

ОТЗЫВ

Глушкова Владимира Александровича

на автореферат диссертации Финке Анастасии Олеговны на тему «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа – синоменина и тебаина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Тема диссертационной работы Анастасии Олеговны Финке связана с химической модификацией методами металлокомплексного катализа изохинолиновых алкалоидов (ряда морфинана, изоморфинана, тевинола, орвинола и др.). Эта тематика лежит в общем русле исследований лаборатории профессора Шульц Эльвиры Эдуардовны НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по трансформации алкалоидов и терпеноидов с целью поиска новых активных физиологически активных соединений. Несмотря на значительную разработку данной тематики в мировом масштабе и наличие в медицинском арсенале большого количества сильнодействующих лекарственных средств и спецсредств (эторфин, бупренорфин, фенэтилорвинол и пр.), химики продолжают поиски новых производных с целью выхода на высокоэффективные лиганды опиоидных рецепторов с оптимальным соотношением гидрофильных/гидрофобных групп. В связи с этим тема диссертации Финке А.О., несомненно, **актуальна**.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Автором разработаны эффективные методики модификации 4-*O*-метилсиноменина и 6,14-*эндо*-этенон-[N'-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дион)]тетрагидроттебаина введением 1,2,3-триазольного кольца в положение С-1 морфинанового ядра путем CuAAC-реакции 1-этинилпроизводных с различными органическими азидами. Разработано два модулярных подхода к двум изомерным α,β -ацетиленовым кетонам, особенно впечатляет метод с карбонилированием 1-иодпроизводных 6,14-*эндо*-этенон-тетрагидроттебаина в присутствии Mo(CO)₆ и каталитической системы М. Беллера (PdCl₂/(1-Ad)₂PBn). Впрочем, такой подход ранее уже был применен в работах аспирантов Э.Э. Шульц, но к другим субстратам (дитерпеновым алкалоидам). Взаимодействие ацетиленовых кетонов с амидами различного строения дало выход к 1-пиримидиноморфинам. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на образование пиримидинового цикла, изучены условия получения пиримидино-морфинанов одnoreакторным методом, далее изучено восстановление 1-пиримидинил-6,7,8,14-*эндо*-этенон-тетрагидроттебаинов. Разработаны методы введения трифторметильной группы в 4-*O*-метилсиноменин или 14-гидрокси Кодеинон путем реакции с

реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества NBAF в ТГФ (впрочем, эта реакция проведена аналогично известной работе В.Н. Калинина и С.К. Моисеева из ИНЭОС РАН).

Теоретическая и практическая значимость.

Выявленные закономерности и особенности синтетических превращений производных синоменина и С-мостиковых тетрагидротебаинов, приводящие к изомерным α,β -ацетиленовым кетонам, открывают новые возможности селективной модификации алкалоидов изохинолинового типа. Разработанные препаративные методики химической модификации изохинолиновых алкалоидов найдут применение в практике тонкого органического синтеза. Среди новых соединений в сотрудничестве с учеными отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского были выявлены вещества с обезболивающей активностью и получены данные о влиянии заместителей в пиримидиновом кольце на эффективность действия.

Достоверность полученных данных. Для проведения исследования был применён широкий набор методов органического синтеза, включая Pd-катализируемые реакции Соногáширы, карбонилирования, ацилирования терминальных ацетиленов хлорангидридами ароматических карбоновых кислот. Для подтверждения структуры новых органических соединений автор использовала современные физико-химические методы: спектроскопию ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрию высокого разрешения, ИК-спектроскопию, элементный анализ.

Публикации. Основное содержание диссертационного исследования Финке А.О. опубликовано в 7 научных работах, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, определённых ВАК РФ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science, а также 5 тезисов в материалах конференций международного и российского уровня (в Новосибирске, Сочи, Ташкенте, Шерегеше и Красновидово).

Диссертационная работа «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа – синоменина и тебаина» отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842. Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных

производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа – синоменина и тебаина» Финке Анастасия Олеговна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений,

доктор химических наук, доцент


Глушков Владимир Александрович

Почтовый адрес: 614068, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3.

Наименование организации: «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

Телефон: +7-(342)-237-82-66, +7-982-252-08-79.

Адрес электронной почты: glusha55@gmail.com

 /Глушков В.А./

«5» сентября 2022 г.

Подпись доктора химических наук Глушкова Владимира Александровича удостоверяю.

Ученый секретарь «ИТХ УрО РАН»
к. т. н.



 Чернова Г. В.

5 сентября 2022 г.