

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Финке Анастасии Олеговны "Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа – синоменина и тебаина" представленную на соискание степени кандидата химических наук по специальности

### 1.4.3. органическая химия

Изохинолиновые алкалоиды привлекают внимание исследователей во всем мире с начала 19 века, выделено множество природных соединений этого класса, и большинство из них и их синтетические аналоги обладают разнообразной биологической активностью. Революцию в медицине совершили препараты на основе морфина (обезболивающее), берберина (антибактериальное), кодеина (противокашлевое), синоменина (противоревматическое) и галантамина (ингибитор ацетилхолинэстеразы). Поиск новых производных изохинолинов в качестве перспективных лекарств остается активной областью исследований в медицинской химии, а растущее число публикаций отражает важность этой тематики.

Работа диссертанта посвящена разработке эффективных методов введения триазольных и пиримидиновых заместителей в ароматический цикл А и трифторметильной группы в цикл С производных алкалоидов синоменина и тебаина. Триазолы и пиримидины проявляют биоизостерные эффекты в отношении пептидных связей, ароматических колец, и двойных связей, что может существенно улучшить биодоступность производных алкалоидов, тогда как трифторметильная группа – повысить их устойчивость к метаболическому окислению. Следует отметить, что примеров модификации 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндоэтенон-[N'-фенил-(7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина по положению С-1 кольца А в литературе крайне мало.

На основе 1-этинилпроизводных реакцией 1,3-диполярного азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемую соединениями одновалентной меди соискателю удалось получить широкий ряд 1,2,3-триазольных производных 6,14-эндоэтенотетрагидротебаина и 4-О-метилсиноменина. В работе реализовано 2 подхода к синтезу  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндоэтенон-(7,8-N-фенилпирролидино)тетрагидротебаина, заключающиеся в кросс-сочетании 1-этинилпроизводных с хлорангидридами бензойных кислот, либо в карбонилировании-кросс-сочетании 1-иод-производных, фенилацетиленов и Mo(CO)<sub>6</sub> в качестве источника СО. Особого внимания заслуживает комплексный подход автора к исследованию, заключающийся в проработке одnoreакторного синтеза пиримидиновых и триазольных производных тебаина и синоменина. Предложен эффективный способ введения трифторметильной группы по положению С-6 4-О-метилсиноменина и 14-гидрокси Кодеина.

По материалу, изложенному в тексте автореферата возникли следующие вопросы и комментарии:

1. Для получения  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндоэтенон-(7,8-N-фенилпирролидино)тетрагидротебаина использовались хлорангидриды бензойных

кислот либо фенилацетилены, возможно ли расширить ряд  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов за счет алифатических аналогов? Исходя из доступности реагентов, сложности синтеза и выделения веществ какой из 2ух предложенных путей к  $\alpha,\beta$ -ацетиленовым кетонам является наиболее универсальным?

2. Как правило, после реакции кетонов или альдегидов с реагентом Руперта-Пракаша в присутствии каталитических количеств ТВАФ необходимо дополнительно проводить реакцию десилилирования. Связано ли образование продукта 97 со стерическими факторами эпоксидного цикла, препятствующими образованию пентакоординированного комплекса  $[\text{SiMe}_3(\text{OAlk})\text{CF}_3]\text{NBU}_4^+$  и, соответственно, 6,14-дисилокси-6-трифторметилкодеина?

3. Возникла путаница в нумерации соединений на схемах 4, 5, 12, 14.

Диссертационная работа Финке А. О. представляет собой полноценное завершённое научное исследование, которое полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Соискатель Финке Анастасия Олеговна заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - органическая химия.

Мостович Евгений Алексеевич

к.х.н. заведующий лаборатории низкоуглеродных химических технологий ФЕН  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Новосибирский национальный

исследовательский государственный университет»

7 сентября 2022 г.

Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Телефон: +79138902543; e-mail: chemmea@gmail.com

Подпись Мостовича Е.А. заверяю  
Специалист Управления кадров НГУ  
Андреева Ю.О.  
« 08 » 09 20 22 г.

