

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе **Ирины Владимировны Сандуленко** на тему: «Фторированные тевинолы и орвинолы», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- органическая химия

В настоящее время перед химиками-органиками очень остро стоит задача разработки методов синтеза, как новых фторсодержащих гетероциклических соединений, так и фторированных аналогов известных биологически активных веществ. Это обусловлено уникальным влиянием атома фтора на биологические свойства органических структур. Эта тенденция в полной мере относится и к классу лигандов опиодных рецепторов – традиционного научного направления ученых ИНЭОС по программе борьбы с болью. В связи с этим перед И.В. Сандуленко стояла очень сложная задача разработки методов синтеза фторированных соединений Бентли. Сложность задачи определялась несколькими факторами: во-первых, модельные структуры тевинолы и орвинолы, также как и исходный алкалоид тебаин, представляют собой сложные полифункциональные соединения, что требует разработки хемоселективных путей их модификаций. Во-вторых, конечная задача выявления корреляций структура – активность в ряду фторированных и нефторированных соединений предъявляла очень жесткие требования к стетероселективности разрабатываемых методов, т.е. к сохранению стереохимии исходных соединений. Следует отметить, что поставленная задача была, несмотря на все трудности, успешно решена в рецензируемой диссертационной работе. Были исследованы различные подходы к решению проблемы и, в конечном итоге, найдены очень успешные. Важно, что неудачные подходы, на самом деле, тоже представляют большую самостоятельную научную ценность, поскольку они были тщательно исследованы и проанализированы.

Первым логичным подходом было использовать метод Бентли, заменив диенофил при взаимодействии с тебаином на (трифторацетил)ацетилен. Однако оказалось, что в этой реакции [4+2]-циклоаддукты не образуются, а процесс идет по пути нуклеофильной атаки атома азота алкалоида по активированной тройной связи. Разумным шагом оказалось понижение нуклеофильности атома азота за счет его ацилирования, что действительно привело к получению аддуктов Диольса-Альдера, но они оказались неустойчивыми из-за склонности к ароматизации с внутримолекулярной перегруппировкой в производные бензофууроазоциана.

Реализация следующего подхода – взаимодействия [4+2]-циклоаддукта тебаина с акролеином с CF_3SiMe_3 с последующим окислением образующихся эпимерных спиртов – оказалась очень удачной и практически обеспечила успех всех дальнейших исследований. В результате реализации этой последовательности был получен 21,21,21-трифтортевинон

– ключевое соединение для синтеза 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов. Важно отметить, что в этой части исследования, как и во всей диссертации, проводилась тщательная оптимизация каждой синтетической стадии. Это можно продемонстрировать, например, подбором условий окисления.

Дальнейшие модификации полученного трифторкетона были связаны с взаимодействием с металлоорганическими реагентами, с процессами *N*- и селективного *O*-деметиляции, использованием 18,19-дигидроаналога, варьированием заместителей у атома азота и в морфиновом каркасе.

Все эти действия привели к созданию представительной базы соединений для серьёзных биологических испытаний, которые полностью подтвердили как актуальность поставленной задачи и изначальную гипотезу автора о влиянии наличия атома фтора в активных молекулах, так и практическую значимость проделанного исследования. Действительно, проведенные фармакологические испытания показали, что 21,21,21-трифторорвинолы являются потенциальными опиодными лигандами, среди которых могут быть обнаружены лиганды с разными профилями активности, как агонисты, так и антагонисты опиодных рецепторов.

Очень важно отметить, что строение и стереохимия всех синтезированных соединений были четко и корректно подтверждены совокупностью современных физико-химических методов, включая детальные масс-спектральные исследования, эксперименты по ЯМР и данные РСА.

Работа выполнена очень тщательно, результаты и выводы, сделанные в ней, достоверны, поэтому серьёзных замечаний к работе нет. Вызывает только некоторое удивление, почему ряд полученных в работе соединений не охарактеризован ни масс-спектрами высокого разрешения, ни данными элементного анализа. Таких соединений в работе свыше 25, их характеристики содержат только данные спектров ЯМР и обычных масс-спектров, тогда как все остальные многочисленные соединения охарактеризованы либо масс-спектрами высокого разрешения, либо данными элементных анализов. Причины, объясняющие это явление, в диссертации отсутствуют. Естественно, это мелкое замечание ни в коей мере не снижает общего прекрасного впечатления от рецензируемой работы.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что диссертационное исследование И.В. Сандуленко выполнено на очень высоком теоретическом и экспериментальном уровне и вносит существенный вклад в химию гетероциклических и фторорганических соединений.

Материалы диссертации опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций результатов диссертационных исследований, являются предметами трех патентов РФ и доложены на всероссийских научных конференциях. Автореферат и публикации соответствуют содержанию диссертации.

Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 в плане установления структуры и исследования реакционной способности органических соединений, а также направленного синтеза новых соединений с полезными свойствами.

Таким образом, диссертация Сандуленко Ирины Владимировны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития химии гетероциклических соединений, фармацевтической и медицинской химии, что соответствует требованиям п. 9-14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 02.00.03 – органическая химия.

25 апреля 2019 г.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор

ведущий научный сотрудник кафедры органической химии

химического факультета ФГБОУ ВО «Московский

государственный университет имени М.В. Ломоносова»



М.А. Юровская

Контактные данные:

Тел. +7 (495) 939 53 76, e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, 1, с. 3

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Специальность, по которой оппонентом

защищена диссертация 02.00.03-органическая химия

Подпись М.А. Юровской удостоверяю

Декан химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

чл.-корр. РАН, д.х.н., профессор



С.Н. Калмыков