

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Сандуленко Ирины Владимировны

«Фторированные тевинолы и орвинолы»

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности **02.00.03 – Органическая химия**

Актуальность темы диссертации. В современной фармакологии одной из актуальных задач является синтез лигандов опиатных рецепторов (ОР) с заданным соотношением агонистических и антагонистических свойств. Поиск таких соединений проводят в различных химических классах, в том числе и среди орвинолов, так как в этом химическом классе найдены сильные агонисты, антагонисты и агонисты-антагонисты ОР со сниженным уровнем побочных эффектов и улучшенными профилями фармакологической активности. Одно из перспективных направлений повышения опиатной активности орвинолов – фторирование их молекул. Введение фтора способно влиять на фармакологический профиль соединений за счет повышения липофильности молекул и, как следствие, улучшения их транспорта через клеточные мембраны. Кроме того, атом F может выступать в качестве дополнительного сайта связывания с ОР. Поэтому синтез фторсодержащих орвинолов с различной конфигурацией хиральных центров важен для более глубокого изучения взаимосвязи «структура – опиатная активность» и уточнения существующих трехмерных моделей опиатного фармакофора. До настоящего времени попытки получения фторированных орвинолов и их синтетических предшественников – фторированных тевинолов носили лишь эпизодический характер. Для большинства синтезированных ранее фторированных тевинолов и орвинолов отсутствуют литературные данные об опиатной активности. Поэтому разработка общих синтетических подходов к получению серий фторированных тевинолов и орвинолов и определение их опиатной активности актуальны как с научной, так и с практической точки зрения.

Содержание диссертационной работы. Диссертация И.В. Сандуленко имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 157 страницах печатного текста и содержит 15 рисунков, 69 схем, 2 таблицы, 127 библиографических ссылок.

Во *введении* автором обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель работы, ее научная новизна и практическая значимость.

В *литературном обзоре* проведен критический анализ опубликованных литературных данных, касающихся строения и механизма действия ОР и их лигандов, основных путей модификации тебаина (природного алкалоида, используемого для получения соединений Бентли) и способов введения атомов фтора или фторированных фрагментов в молекулы различных тевинолов и орвинолов.

Обсуждение результатов состоит из двух частей, в которых рассмотрены альтернативные подходы к получению целевых структур. Первый подход является попыткой вводить трифторметильную группу одновременно с этиленовым мостиком в тебаин путем циклоприсоединения к нему трифторацетилацетиленов. В процессе работы автором обнаружено, что для успешного осуществления синтеза [4+2]-циклоаддуктов

необходимо использовать не тебаин, а его *N*-ацил-*N*-норпроизводные. Предложен способ «фиксации» мостиковой структуры [4+2]-циклоаддуктов с помощью подходящего нуклеофила путем присоединения его к конъюгированному еноновому фрагменту по Михаэлю.

Вторая часть работы описывает введение трифторметильной группы в структуры с уже готовым 6,14-*эндо*-этенным мостиком путем присоединения по карбонильной группе реагента Рупперта-Пракаша. С использованием этого подхода была решена основная синтетическая задача всей работы И.В. Сандуленко, а именно разработан препаративный метод синтеза 21,21,21-трифтортевинона, который стал ключевым объектом функционализации при получении серий фторированных тевинолов и орвинолов. Автором были разработаны методы его превращения в различные типы искомым фторированных производных: введение алкильного или арильного заместителя в положение С(20), замена заместителя при N(17), селективное *O*-деметилование метокси-групп в положениях С(3) и С(6). Сандуленко И.В. также предложены альтернативные подходы к получению фторированных тевинолов и орвинолов с С(18)-С(19)-насыщенным фрагментом вместо двойной углерод-углеродной связи. Синтезированные на основе 21,21,21-трифторорвина производные, в том числе *N*-замещенные 21,21,21-трифтортевинолы и 21,21,21-трифторорвинолы составляют фундаментальный вклад данной работы в область химии лигандов опиоидных рецепторов, получаемых модификацией природных алкалоидов, что определяет **практическую значимость** данного исследования, а сами методы получения этих соединений являются вкладом автора в теорию органического синтеза.

Фармакологическая активность серии полученных фторированных орвинолов исследовалась на животных, используя стандартный тест *Tail-flick*, оценивающий болевую чувствительность к термическому воздействию. Испытания проводились в одном из ведущих центров, занимающихся исследованиями в области психофармакологии (институт фармакологии им. А. В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова). В результате этих испытаний было установлено, что полученные автором работы новые фторированные производные орвинолов, действительно, являются лигандами опиоидных рецепторов, причем экспериментально было показано, что профиль активности представителей этого нового класса опиоидных лигандов может варьироваться в самых широких пределах – от агонистической активности до антагонистической.

Экспериментальная часть диссертационной работы полностью соответствует современному уровню развития органической химии и адекватно отражает существо проделанной автором работы. Несомненным достоинством работы является полнота доказательства строения синтезированных соединений и конфигурации хиральных центров молекул с использованием прямых инструментальных методов: РСА, масс-спектрометрии и мультаядерного ЯМР, включая 2D эксперименты, позволяющие устанавливать не только последовательность соединения структурных фрагментов в молекуле, но и их пространственную ориентацию (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBSC, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{19}F NOESY).

Научная новизна работы. К наиболее значимым и интересным новым научным результатам, полученным автором, следует отнести:

- разработку эффективного метода получения из природного алкалоида тебаина 21,21,21-трифтортевинона – ключевого промежуточного соединения для получения серий фторированных тевинолов и орвинолов;

- разработку методов функционализации 21,21,21-трифтортевинона, приводящих к получению различных серий 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов, в том числе с варьированием «агонистических» и «антагонистических» заместителей при атоме N морфинанового ядра;
- достижение различной энантиоселективности в реакциях получения 21,21,21-трифтортевинолов из 21,21,21-трифтортевинона (либо 20*S*-, либо 20*R*-эпимеры в зависимости от альтернативных схем синтеза);
- возможность определять абсолютную конфигурацию 21,21,21-трифтортевинолов и 21,21,21-трифторорвинолов исключительно на основании одномерных ¹⁹F ЯМР спектров на основе выявленных автором корреляций между абсолютной конфигурацией, установленной методами РСА или 2D ЯМР, и химическими сдвигами сигналов в одномерном спектре;
- экспериментальное доказательство способности 21,21,21-трифторорвинолов проявлять агонистические и антагонистические свойства лигандов ОР;
- возможность проводить исследования взаимосвязи «структура-активность» среди лигандов ОР в более широком диапазоне химических структур, изучая влияние на фармакологическую активность молекул не только замещения атомов водорода на фтор, но и изменения абсолютной конфигурации хиральных центров, количества и локализации в молекуле гидроксильных групп.

Достоверность и новизна полученных результатов, а также обоснованность сформулированных автором выводов не вызывают сомнений. Работа Сандуленко И.В. представляет собой целостное научное исследование, которое содержит решение научных и прикладных задач, имеющих существенное значение для развития органического синтеза и медицинской химии. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Основные результаты диссертации опубликованы в трех патентах на изобретение и трех статьях в зарубежных научных журналах, индексируемых в признанных международных системах цитирования. Работа также прошла обстоятельную апробацию: ее результаты были доложены на значимых российских научных конференциях, при этом опубликованы тезисы трех докладов. Опубликованные статьи и тезисы докладов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе. К работе И.В. Сандуленко имеется несколько замечаний.

1. Во введении не сформулированы положения, выносимые на защиту, хотя они отражены в пункте «научная новизна и практическая ценность работы».
2. Формулировки конкретных задач исследования приведены не во введении, а в разделе «Обсуждение результатов» на стр. 42, 51, 96 в начале соответствующих подразделов, посвященных определенным этапам исследования. На стр. 51 и 96 автор называет задачи целью работы.
3. В разделе 2.2.2. «21,21,21-трифтортевинолы» автор констатирует факт различного протекания реакции взаимодействия 21,21,21-трифтортевинона с металлоорганическими реагентами (присоединение по карбонильной группе кетона или восстановление ее), но никак его не объясняет.

4. Не объяснена различная стереоселективность присоединения CF_3 -содержащих реагентов по $\text{C}(20)$ -карбонильной группе 21,21,21-трифтортевинона (образование преимущественно 20S изомеров) и тевинона, 18,19-дигидротевинона (образование 20R изомеров).
5. На стр. 99 раздела «Экспериментальная часть» указано, что 2D эксперименты ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{19}F NOESY проводились с использованием CDCl_3 в качестве внутреннего стандарта с хим. сдвигом 77,0 м.д. При этом не приведено значение хим. сдвига CDCl_3 для ядра ^1H и не уточнено, каким образом проводили калибровку шкалы ^{19}F в эксперименте ^1H - ^{19}F NOESY.

Данные замечания не имеют принципиального характера и не затрагивают суть проведенного автором исследования и сделанных на его основе выводов.

Заключение. Диссертационная работа Сандуленко И.В. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, объему и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г.), а ее автор – Сандуленко Ирина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Начальник сектора спектральных методов анализа
лаборатории биотехнологических препаратов
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения РФ
Доктор химических наук
(02.00.03 – органическая химия, 02.00.04 – физическая химия)),
Кузьмина Наталия Евгеньевна

«23» апреля 2019 г.

Адрес организации:
127051 Москва, Петровский бульвар д. 8
Телефон: 8 (499) 190-18-18 (доб. 31-50)
E-mail: KuzminaN@expmed.ru

Собственноручную подпись Кузьминой Наталии Евгеньевны заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения РФ

кандидат медицинских наук



В.И. Климов