

Отзыв

на автореферат диссертации САНДУЛЕНКО Ирины Владимировны на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему «Фторированные тевинолы и орвинолы», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Представленная к защите диссертационная работа посвящена изучению способов получения и биологической активности новых структурных аналогов морфиновых алкалоидов, в состав которых входит трифторметильная группа. Полусинтетические опиоиды являются объектом интенсивных исследований, направленных на получение обезболивающих средств, лишенных присущих исходным алкалоидам недостатков, в числе которых токсичность, галлюциногенный эффект, эффект привыкания с болезненным пристрастием и др. Ярко выраженный гидрофобный характер фторсодержащих заместителей в биологически активных соединениях часто приводит к появлению новых свойств, что оправдывает усилия по дизайну новых содержащих такие структурные элементы опиоидов со свойствами агонистов и антагонистов лигандов соответствующих типов рецепторов. Кроме того, фторсодержащие заместители могут свести к минимуму эффект привыкания, как это наблюдается у стероидных соединений.

Один из основных синтетических подходов к структурным аналогам природных алкалоидов основан на реакции Дильса-Альдера. Эта методология применялась, в частности, для получения вошедших в фармакологическую практику Бупренорфина, Эторфина, Ацеторфина и других анальгетиков и антагонистов морфина. В реализованном исследовании в качестве исходных соединений использовались алкалоид тебаин и трифторацетилацетилен. При этом неожиданно оказалось, что электронодефицитный трифторацетилацетилен реагирует с сопряженной системой двойных связей тебаина с перестройкой углеродного скелета, характерного для всех опиатных алкалоидов Т-образной молекулы, в результате атаки по нуклеофильному атому азота в третичной аминной группе. В соответствии с этим после перевода аминной группы в ацильное производное становится возможным и проведение реакции Дильса-Альдера по обычному механизму.

Для введения трифторметильной группы в молекулы опиоидов с карбонильными группами использовался также триметилтрифторметилсилан. В реакциях полученных карбонильных производных с литий- и магнийорганическими соединениями получены также вторичные и третичные спирты с преобладанием одного из возможных пространственных изомеров.

Деметилирование метоксигрупп в составе полученных соединений проводилось

действием бромистого водорода и трибромида бора. При этом, как и следовало ожидать, не идет замещение атомом брома гидроксильной группы у атома углерода с вицинальной трифторметильной группой.

Все полученные соединения содержат много функциональных групп, которые были достаточно широко использованы для получения новых соединений. Строение полученных в ходе работы новых продуктов превращения тебаина убедительно доказано спектральными исследованиями и данными рентгеноструктурного анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Проведенные испытания обезболивающего действия и антагонизма по отношению к опиоидам показали перспективность проведенного исследования и необходимость более детального изучения фармакологической активности полученных соединений.

Материалы диссертации широко опубликованы в специальной литературе, защищены патентами и доложены на научных форумах.

В соответствии с изложенным представленная к защите работа на тему «Фторированные тевинолы и орвинолы» по объему, новизне и практической значимости содержит все необходимые элементы квалификационной работы кандидатского уровня и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 01.10.2018 г.). Считаю, что ее автор Ирина Владимировна САНДУЛЕНКО заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия.

Зав. кафедрой Химии и технологии биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева», доктор химических наук, проф.

Л.В.КОВАЛЕНКО

Подпись Леонида Владимировича КОВАЛЕНКО удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И.Менделеева Н.К.КАЛИНИНА

Дата: 23 мая 2019 г.

Почтовый адрес: 125047, г. Москва, Миусская пл. 9

Тел.: +7-495-4952415, моб. 8-985-4347194,

эл. почта: lkovalenko@muctr.ru

