

## УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального Государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», академик

\_\_\_\_\_ М.П. Егоров

\_\_\_\_\_ 2019 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», 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.

Поиск и разработка методов синтеза новых физиологически активных соединений, перспективных для применения в качестве лекарственных субстанций, является важной задачей современной синтетической органической химии. Среди потенциальных лекарственных субстанций большое внимание в настоящее время уделяется фторсодержащим соединениям, поскольку введение фтора в органические молекулы, помимо изменения прочих свойств, влияет на их липофильность и фармакокинетические показатели, а также на пути метаболизма лекарства в организме. Поэтому **актуальность** диссертации

ционной работы Сандуленко И. В., выполненной именно в этой области органической химии, не вызывает сомнений.

Рассматриваемая работа посвящена разработке методов синтеза фторсодержащих производных тевинолов и орвинолов. Последние являются производными морфинана и привлекают к себе внимание исследователей тем, что проявляют свойства лигандов опиоидных рецепторов. Как следствие этого, производные тевинолов и орвинолов представляют собой объекты для поиска сильных анальгетиков и антагонистов опиатов.

В основе научного замысла работы Сандуленко И. В. лежит вполне обоснованное предположение о том, что введение атомов фтора в молекулы тевинолов и орвинолов может повлиять на профиль рецепторного связывания таких молекул с опиоидными рецепторами и, соответственно, на профиль фармакологической активности. Важно подчеркнуть, что диссертантка целью своей работы поставила разработку общих подходов к получению фторированных тевинолов и орвинолов. Это выгодно отличает работу Сандуленко И. В. от ранее предпринимавшихся попыток получения фторированных соединений со сходной химической структурой, которые приводили к синтезу лишь единичных производных, не пригодных, к тому же, к дальнейшей химической модификации. В отличие от этого, подход автора рассматриваемой диссертационной работы к решению проблемы получения фторсодержащих тевинолов и орвинолов заключался в получении небольшого числа фторированных прекурсоров с подходящей химической структурой, пригодных для дальнейшей модификации и функционализации с сохранением присутствующего в молекуле прекурсора фторсодержащего фрагмента. Такой подход позволяет осуществлять синтез целых библиотек желаемых фторсодержащих производных, что открывает возможности как для исследования взаимосвязи «структура – активность» в ряду фторсодержащих тевинолов и орвинолов, так и для целенаправленного поиска среди них соединений с перспективными профилями активности.

Необходимо отметить очень рациональный выбор автором типа прекурсоров, подлежащих синтезу, и удачный выбор в них позиции для введения атомов фтора: с точки зрения синтетических перспектив получения фторированных тевинолов и орвинолов использование в качестве прекурсоров С(21)-фторзамещенного тевинона и его производных представляется очень перспективным.

В своей работе Сандуленко И. В. использовала три основных подхода к решению поставленной синтетической задачи: 1) реакции [4 + 2]-циклоприсоединения (трифторацетил)ацетиленов к тебаину; 2) синтез 21,21,21-трифтортевинона из аддукта тебаина и акролеина с помощью триметил(трифторметил)силана (реагента Рупперта-Пракаша); и 3) использование реагента Рупперта-Пракаша для введения трифторметильной группы в тевинон и его производные.

Первый подход оказался неудачным вследствие перегруппировки целевых [4 + 2]-аддуктов в производные бензофураозоцина, однако некоторые целевые соединения автору синтезировать удалось (с низким выходом). Такой результат нельзя было исключать с самого начала, если исходить из уже опубликованных к тому времени литературных данных. Тем не менее, результаты, полученные в работе Сандуленко И. В., представляют интерес с точки зрения фундаментальных данных по реакциям тебаина с ацетиленами, свойствах соответствующих [4 + 2]-аддуктов, о механизме побочно протекающей нуклеофильной атаки атома азота алкалоида на ацетилен и о приемах, позволяющих избежать этого нежелательного процесса.

Между тем, два остальных подхода оказались вполне продуктивными и привели к тому, что автору работы удалось не только предложить, но и экспериментально продемонстрировать их осуществимость. Пользуясь разработанными ей синтетическими методами, диссертантка впервые вполне успешно синтезировала довольно широкий набор фторированных производных тевинолов и орвинолов, в которых варьировались заместители в положениях С

(3), С(6), С(20), N(17), что положило начало созданию значительной библиотеки соединений для дальнейшего биологического скрининга. При этом особенно следует отметить, что Сандуленко И. В. удалось найти условия для осуществления селективного 3-*O*- или 6-*O*-деметилирования исследованных производных, либо деметилирования обоих указанных положений одновременно, что является нетривиальной синтетической задачей, важной с практической точки зрения.

Проведенные фармакологические испытания некоторых из синтезированных в работе Сандуленко И. В. соединений позволили как с логической, так и с методологической точки зрения успешно завершить запланированное автором исследование, показав, что: 1) фторированные тевинолы и орвинолы, действительно, проявляют свойства опиоидных лигандов; 2) профиль фармакологической активности этих соединений может варьироваться в самых широких пределах – от агонистов до антагонистов, – причем выраженность эффектов может быть очень высока – на уровне соответствующих эталонных препаратов (морфин, налоксон).

Специально следует отметить экспериментальную сложность и трудоемкость выполненного диссертанткой исследования, связанного с изучением высоко функционализированных органических соединений, склонных во многих случаях к перегруппировкам и образованию смесей продуктов, существующих в виде нескольких конформеров. В этой связи высокой оценки заслуживают настойчивость автора работы, как исследователя, стремящегося получить максимальный объем информации исходя из полученных экспериментальных данных (например, установление не только структуры, но и конформаций продуктов – кетона **134**, *N*-ацилированных производных), тщательность проведения экспериментов, стремление выделить и идентифицировать максимально возможное число продуктов реакций, даже в тех случаях, когда их выход составляет всего несколько процентов.

Необходимо отметить и высоко оценить очень широкое и квалифицированное использование автором работы современных физико-химических методов исследования строения органических соединений, в том числе масс-спектрометрии высокого разрешения, различных методик ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ . В ряде случаев, особенно ценная информация была получена автором из данных рентгеноструктурного анализа, проведенного для 15 соединений. В частности, этим методом были установлены абсолютные конфигурации новых асимметрических центров в ряде ключевых соединений, чему автор – совершенно оправданно – уделял особое внимание. Широкое использование в работе физико-химических методов исследования и тщательное выполнение экспериментов гарантирует высокую надежность полученных автором экспериментальных данных, а правильность их интерпретации, которая сомнений не вызывает, позволяет констатировать обоснованность выводов, сделанных по результатам работы.

Диссертация Сандуленко И. В. имеет традиционную структуру и состоит из четырех основных частей: обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части и списка использованной литературы. Библиография охватывает 127 ссылок и оформлена согласно требованиям ВАК и ГОСТа, предъявляемым к диссертационным работам.

**Обзор литературы** посвящен описанию основных типов лигандов опиоидных рецепторов и механизму их действия, описанию основных направлений модификации молекулы природного алкалоида тебаина (стандартного сырья для получения тевинолов и орвинолов), а также содержит сведения о предпринимавшихся ранее попытках получения фторированных производных, структурно родственных соединениям, исследованным в настоящей диссертационной работе.

В **обсуждении результатов** приведены и обсуждены основные экспериментальные данные, полученные автором в ходе выполнения работы. Среди них особо стоит отметить ключевой результат диссертационного исследо-



вания – разработку удобного метода получения 21,21,21-трифтортевинона – промежуточного соединения в синтезе 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов. Четко выделены методы его функционализации, приводящие к получению серий 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов, в том числе *N*-замещенных производных. Кратко, но аргументированно, проведен анализ результатов испытаний фармакологической активности 21,21,21-трифторорвинолов *in vivo* и сделаны соответствующие выводы относительно потенциальных перспектив этого класса соединений как объектов дальнейших исследований.

В *эспериментальной части* приведены данные об использованных в работе оборудовании и материалах, подробно описаны методики экспериментов, приведены физико-химические свойства полученных соединений и их спектральные характеристики.

Диссертация написана хорошим литературным языком, материал изложен ясно и логично. Возможно, в это внесло свой вклад то, что работа Сандуленко И. В. хорошо продумана в методологическом отношении.

Полученные в диссертационной работе Сандуленко И. В. результаты имеют высокую степень **научной новизны** и существенную **практическую значимость**, поскольку эта работа фактически вводит в исследовательский оборот новый тип опиоидных лигандов – категории веществ, к которым проявляется не ослабевающее внимание в силу их потенциальной практической значимости. **Достоверность** полученных в работе результатов не вызывает сомнений.

**Выводы**, сделанные соискателем по результатам работы, базируются на полученных в работе экспериментальных данных, обоснованы и значимы.

Объем экспериментальной работы, проведенной автором в ходе исследования, достаточно большой и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. По результатам работы соискателем опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, 3 патента и 3 тезисов до-

кладов, что соответствует требованиям ВАК по количеству публикаций, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В указанных публикациях содержание работы отражено достаточно полно.

**Диссертация** хорошо оформлена, содержит лишь небольшое количество опечаток. Материал изложен четко и аргументированно. **Автореферат** полностью соответствует содержанию диссертации. **Выводы** в тексте диссертации и в автореферате идентичны.

К диссертационной работе Сандуленко И. В. имеются следующие замечания:

- 1). Во введении отмечено, что увеличение липофильности молекул приводит к улучшению их транспорта через клеточные мембраны. Однако это же свойство, вероятно, способствует и их выведению.
- 2). Вызывает вопрос, почему не обсуждены измерения углов вращения плоскополяризованного света для оптически активных соединений.
- 3). Шифр соединения **12** не соответствует шифру соединения, описанного в статье [34], на которую ссылается автор.
- 4). В некоторых схемах в разделе 1.2 обзора литературы следовало бы более подробно описывать условия реакций.
- 5). Неясно, почему авторы при функционализации соединений использовали двухстадийный путь введения циклопропилметильной группы в положение N(17). В частности, присоединение циклопропилкарбонилхлорида с последующим восстановлением  $\text{LiAlH}_4$ , вместо более удобного алкилирования (циклопропилметил)-содержащими реагентами (Схемы 60-62).

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общей высокой оценки данного исследования.

Полученные автором работы результаты могут быть использованы в спецкурсах по органической, медицинской и фармацевтической химии и химии алкалоидов, читаемых на химических факультетах университетов и ВУЗов химического и медицинского профиля, и в научных организациях, зани-

мающихся химией алкалоидов, химией ацетиленов, тонким органическим синтезом, медицинской химией (химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова РГУ МИРЭА, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Российский университет дружбы народов, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, и др.).

Диссертационная работа Сандуленко И. В. «Фторированные тевинолы и орвинолы», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном уровне. Содержание диссертации соответствует формуле специальности 02.00.03 – Органическая химия.

По актуальности, новизне, практической значимости, научному уровню, объему проведенных исследований и достоверности полученных результатов работа Сандуленко И. В. «Фторированные тевинолы и орвинолы» отвечает требованиям пп. 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., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Сандуленко Ирина Владимировна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Сандуленко И.В. обсуждена, отзыв заслушан и одобрен на заседании научного коллоквиума Лаборатории медицинской хи-



мии (№17) Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии  
наук «24» апреля 2019 года (протокол № 2).

Заведующий

Лаб. № 17 медицинской химии ИОХ РАН

Д.х.н.

Семёнов Виктор Владимирович

Главный научный сотрудник

Лаб. № 17 медицинской химии ИОХ РАН

Д.х.н., проф.

Шестопалов Анатолий Михайлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт ор-  
ганической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»  
119991, г. Москва, Ленинский просп., 47.

Тел.: +7 499 137-29-44

Факс: +7 499 135-53-28

E-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подпись руки А. М. Шестопалова и В. В. Семёнова заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН

К.х.н.



И. К. Коршевец