

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИНЭОС РАН
доктор химических наук

А. А. Трифонов
«12» марта 2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Диссертационная работа «Фторированные тевинолы и орвинолы» **выполнена** в лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН). **В период подготовки диссертации соискатель, Сандуленко Ирина Владимировна, работала** в лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук в должности инженера-исследователя, а затем (и по настоящее время) в должности младшего научного сотрудника.

В 2007 году Сандуленко И. В. **окончила** Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева **по специальности «Химическая технология синтетических биологически активных веществ».**

Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 году Федеральным государственным бюджетным учреждением науки

Институтом элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук.

Научный руководитель: Моисеев Сергей Константинович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, лаборатория Тонкого органического синтеза, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник.

В ходе обсуждения диссертанту были заданы следующие вопросы:

- д. х. н. Колдобский А. Б.: 1) Имеются ли данные о взаимодействии исследованного аминодиена с пропиоловым альдегидом?
2) Почему нельзя было для реакции с трифторацетилацетиленом использовать четвертичную соль этого амина?
- к. х. н. Ольшевская В. А.: Реагирует ли третичная аминогруппа полученных соединений с VBr_3 ?
- к. х. н. Пономарев А. Б.: Какие еще O-деметилирующие реагенты можно использовать с субстратами, содержащими третичную аминогруппу?
- к. х. н. Черепанов И. А.: Можно ли сравнить данные о фармакологической активности полученных трифторметилированных производных орвинолов с данными известных нефторированных аналогов?
- инженер-исследователь Морозова С. М.: 1) Для чего использовалась добавка $ZnCl_2$ в реакции трифтортевинона с метилмагниййодидом?
2) Что означает термин «толерантность» в контексте исследования?

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Сандуленко Ирины Владимировны закладывает новое направление в химии морфинановых алкалоидов, заключающееся в разработке методов синтеза и изучении свойств фторсодержащих производных. В работе разработаны методы синтеза

21,21,21-трифтортевинона и некоторых других структурно родственных ему фторзамещенных производных и экспериментально доказано, что они представляют собой ключевые исходные соединения для получения фторсодержащих тевинолов и орвинолов. Экспериментально показано, что последние проявляют свойства лигандов опиоидных рецепторов.

Работа представляет собой целостное научное исследование с четко сформулированными целями и задачами и логичными способами их решения. Исследование выполнено на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. **Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает**, а их интерпретация не вызывает возражений. Сделанные автором **выводы обоснованы** и четко сформулированы.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: анализ литературных данных, постановка целей и задач исследования, проведение синтетических исследований, обработка и анализ полученных результатов, подготовка результатов работы к публикации.

Научная новизна и практическая ценность работы заключается в следующем:

Выдвинута гипотеза о перспективности 21,21,21-трифтевинона и его производных в качестве синтетических предшественников фторсодержащих тевинолов и орвинолов.

Исследовано несколько подходов к синтезу возможных предшественников 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов и показано, что наиболее перспективным предшественником является 21,21,21-трифтевинон.

Показано, что взаимодействие тебаина с трифторацетилацетиленами происходит не как процесс [4+2]-циклоприсоединения, а как нуклеофильная атака атома азота тебаина на терминальный атом углерода ацетиленового фрагмента. Для получения [4+2]-аддуктов необходимо вводить в реакцию *N*-ацил-*N*-норпроизводные тебаина, но образующиеся

аддукты легко претерпевают внутримолекулярную перегруппировку в производные бензофураозоцина.

Разработан эффективный метод синтеза 21,21,21-трифтортевинона – ключевого промежуточного соединения в синтезе 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов.

Разработаны методы функционализации 21,21,21-трифтортевинона, приводящие к получению 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов, в том числе *N*-замещенных производных.

Показано, что присоединение реагента Рупперта-Пракаша по карбонильной группе легко доступных тевинона и некоторых его производных представляет собой альтернативный путь синтеза 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов, включая 18,19-дигидропроизводные.

В исследованиях *in vivo* доказано, что 21,21,21-трифторорвинолы, действительно, проявляют свойства лигандов опиоидных рецепторов и могут обладать различными профилями фармакологической активности – от агонистической до антагонистической.

Полученные в работе результаты могут найти применение при изучении особенностей химического поведения фторсодержащих алкалоидов в сравнении с не фторированными аналогами, при исследовании взаимосвязи «структура – фармакологическая активность» в ряду производных морфинов и путей их метаболизма, при изучении лиганд-рецепторных взаимодействий опиоидных лигандов, при поиске новых лекарственных средств на основе фторсодержащих морфиновых алкалоидов.

Основное содержание работы отражено в 8 публикациях, в том числе: 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 3 – в патентах, 3 – в сборниках тезисов докладов научных конференций.

Диссертация Сандуленко Ирины Владимировны «Фторированные тевинолы и орвинолы» **полностью соответствует требованиям** «Положения о присуждении ученых степеней ВАК Минобрнауки России,

утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 и приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 года №1093, предъявляемым к диссертационным работам на соискание **ученой степени кандидата химических наук** по специальности **02.00.03 – Органическая химия.**

Заключение принято на заседании научного коллоквиума лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук 07 февраля 2019 года.

На заседании присутствовало 16 человек: д.х.н., в.н.с. Колдобский А. Б., д.х.н. Кочетков К. А. (член совета), д.х.н. Малеев В. И. (член совета), в.н.с. Моисеев С. К., д.х.н. Перегудов А. С. (член совета), к.х.н., с.н.с. Зайцев А. В., к.х.н., с.н.с. Ольшевская В. А., к.х.н., с.н.с. Петрушкина Е. А., к.х.н., с.н.с. Пономарев А. Б., к.х.н., с.н.с. Рыс Е. Г., к.х.н., с.н.с. Черепанов И. А., к.х.н., н.с. Макаренков А. В., к.х.н., н.с. Шилова О. С., н.с. Шостаковский М. В., инженер-исследователь Морозова С. М., инженер-исследователь Шевалдина Е. В.

Результаты голосования: «за» - 16 чел.; «против» - 0 чел., «воздержались» - 0 чел.

Председатель коллоквиума  д. х. н. Колдобский А. Б.

Секретарь коллоквиума  к. х. н. Шилова О. С.