

ОТЗЫВ

Официального оппонента кандидата химических наук
Седенковой Ксении Николаевны на диссертационную работу
Зеленцовой Марии Валерьевны на тему: «Фторсодержащие алкалоиды
тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 – Органическая химия

Актуальность работы

Лиганды опиоидных рецепторов представляют собой важнейший класс лекарственных препаратов, использующихся, в первую очередь, в качестве сильных анальгетиков в онкологии, неврологии, хирургии и других областях медицины. Следует отметить, что в настоящее время разработка инновационных анальгетических лекарственных средств выделена как одно из особо значимых направлений для импортозамещения в области фармацевтических препаратов. Полусинтетические лиганды опиоидных рецепторов ряда орвинола (дигидроэторфин, бупренофрин) применяются в клинической практике в качестве анальгетиков, однако поиск их аналогов с улучшенными фармакологическими характеристиками и сниженными побочными эффектами остаётся важной задачей. Введение в молекулу атомов фтора успешно применяется при разработке лекарственных препаратов для улучшения фармакологических характеристик соединений, в частности, повышения их устойчивости к метаболизму и достижения благоприятного профиля селективности. В связи с этим диссертационное исследование Зеленцовой Марии Валерьевны, направленное на разработку методов стереонаправленного синтеза алкалоидов тевинольного и орвинольного ряда, содержащих два или три атома фтора в положении С(21) молекулы, является, безусловно, актуальным.

Структура работы и основные результаты

Диссертация Зеленцовой М. В. построена традиционным образом и состоит из Введения, Литературного обзора, Обсуждения результатов,

Экспериментальной части, Выводов, Списка цитируемой литературы (включает 232 ссылки) и Списка публикаций автора по теме диссертации. Материал диссертационной работы изложен на 219 страницах.

Во *Введении* обоснованы актуальность темы диссертационного исследования, описана степень ее разработанности, сформулирована цель и поставлены основные задачи работы, аргументированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описана методология исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор состоит из двух частей. Первый раздел посвящен соединениям ряда тевинона, тевинола и орвинола, их анальгетической активности и избранным химическим превращениям. Во втором разделе рассматриваются способы введения в молекулы групп CF_3 и CF_2H и синтетические подходы к метилкетонам, содержащим два или три атома фтора в метильной группе. Литературный обзор позволяет составить представление о текущем состоянии исследований в области диссертационной работы; его информативность и связь с практической частью работы несомненны.

В главе *Обсуждение результатов* изложены и проанализированы собственные исследования диссертанта. В первом разделе описана разработка препаративных методов синтеза 21,21-дифтортевинона и его C(18)-C(19)-гидрированного аналога на основе двух опробованных синтетических подходов: 1) нуклеофильного присоединения Me_3SiCF_2 к карбонильной группе соответствующего альдегида с последующим окислением и 2) дефторирования трифторметилкетонов. Второй раздел посвящен изучению стереонаправленного синтеза 21,21-дифтортевинолов на основе взаимодействия полученных 21,21-дифторзамещенных тевинонов с реактивами Гриньяра и алкиллитиевыми реагентами или реакций дифторметилирования нефторированных кетонов. В результате этого этапа исследований разработаны оптимальные синтетические подходы для получения серий 21,21-дифтортевинолов в виде C(20) *R* или *S*-эпимеров. В третьем разделе описана разработка методов синтеза 21,21,21-трифтортевинолов на основе аналогичных превращений, при этом отдельное внимание уделяется конформационному анализу соединений с помощью

квантово-химических расчётов и анализу взаимосвязи между устойчивыми конформациями 21,21,21-трифтортевинона и стереонаправленностью реакций присоединения к его карбонильной группе. Четвёртый раздел посвящён дальнейшей модификации 21,21-дифтортевинолов: синтезу 21,21-дифтортевинолов с различными заместителями при атоме азота, а также реакциям селективного деметилирования 21,21-дифтортевинолов по положениям 3-О или 6-О. В пятом разделе диссертант описывает впервые реализованный синтез 21-фтортевинона и его изучение в реакциях нуклеофильного присоединения, формируя перспективы для дальнейших работ в области диссертационного исследования. Наконец, шестой раздел Обсуждения результатов посвящён испытаниям *in vivo* анальгетической активности 21,21,21-трифтортевинолов, содержащих различные заместители при атоме азота. Было продемонстрировано, что анальгетический эффект изученных производных орвинола определяется природой заместителя при N(17).

В *Экспериментальной части* описаны методики синтеза; для полученных соединений приведены необходимые физико-химические характеристики, данные ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{19}F и ^{13}C , масс-спектрометрии в электроспрее (ESI-MS), а также масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и/или элементного анализа, подтверждающие их строение и состав.

Выводы отражают основные результаты диссертационной работы, являются обоснованными и не вызывают сомнений.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в разработке методологии стереонаправленного синтеза фторсодержащих алкалоидов тевинольного и орвинольного ряда. В частности, разработаны методы получения 21,21-дифтортевинонов, которые являются ключевыми синтетическими предшественниками в синтезе 21,21-дифторзамещенных тевинолов и орвинолов. Изучены закономерности взаимодействия тевинонов и их фторпроизводных с литийорганическими соединениями, $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ или

Me_3SiCF_3 , в результате чего разработаны методы диастереоселективного синтеза 21,21-дифтортевинолов и 21,21,21-трифтортевинолов. Найдены эффективные методы модификации 21,21-дифтортевинолов по положению N(17) и селективного деметилирования по положениям 3-O или 6-O. Впервые осуществлён синтез 21-фтортевинона, синтетического предшественника ранее не известных C(21)-монофторированных тевинолов и орвинолов. С помощью экспериментов *in vivo* продемонстрировано, что 21,21,21-трифтортевинолы проявляют анальгетический эффект и выявлена зависимость проявляемой активности от природы заместителя у атома азота N(17).

Практическая значимость

Практическая значимость разработанных синтетических подходов заключается в том, что в комплексе они позволяют осуществлять стереонаправленный синтез серий фторированных по положению 21 тевинолов и орвинолов, в которых варьируются число атомов фтора, заместители при атоме углерода C(20) и абсолютная конфигурация этого атома углерода, а также заместители при атоме азота. Подобные соединения представляют ценность в качестве лигандов опиоидных рецепторов, а разработанные диссертантом методы модификации структуры дают возможность «тонкой настройки» взаимодействия лигандов с различными типами опиоидных рецепторов с целью повышения селективности действия, выявления зависимостей «структура-активность» в рядах алкалоидов тевинольного и орвинольного ряда, улучшения их фармакокинетических характеристик.

Разработанные синтетические методы и полученные данные о биологической активности полученных алкалоидов могут в дальнейшем послужить основой для создания инновационных анальгетических лекарственных средств.

Достоверность полученных результатов

Представленные в работе Зеленцовой М. В. положения и выводы обоснованы, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и не вызывают сомнений. Строение и состав полученных соединений

установлены с применением комплекса современных научных физико-химических методов: спектральных методов анализа (спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C) и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и/или элементного анализа. Кроме того, для ряда впервые полученных соединений выполнен рентгеноструктурный анализ. Абсолютная конфигурация стереоцентров была в большинстве случаев однозначно подтверждена с помощью РСА, в некоторых случаях достоверно установлена на основе найденной корреляции с данными спектроскопии ЯМР ^{19}F . Работа выполнена на высоком профессиональном уровне, интерпретация полученных экспериментальных данных не вызывает сомнений. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в международных научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 7 тезисов докладов. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Замечания

1) Было бы полезным по итогам работы провести сравнительный анализ реакционной способности тевинонов, содержащих различное количество атомов фтора в положении 21 или не содержащих атомов фтора. В частности, интересным для обсуждения представляется тот факт, что реакция 21,21-дифтортевинона с метилмагниййодидом протекает необычным для производных тевинона образом и преимущественно приводит к 20*S*-эпимеру дифтортевинола **25** (ср. схемы 2.6, 3.16 и 3.24).

2) Для реакции кетона **4** с алкиллитиевыми реагентами не вполне понятен выбор условий реакции, а именно, времени и соотношения реагентов (таблица 3.2). Возможно ли было увеличить конверсию исходного кетона **4** и выход целевых спиртов при увеличении времени реакции или избытка алкиллития?

3) С учётом акцента, сделанного при постановке цели работы, на важность влияния заместителей в окружении атома C(20) тевинолов и орвинолов на фармакологические свойства молекул, не вполне обоснованным выглядит выбор для изучения биологической активности *in vivo* серии соединений, где варьирование заместителей осуществляется при атоме азота.

4) В Обзоре литературы связывание орвинолов с опиоидными рецепторами рассматривается на основе работ 1970-х – 1980-х годов, где описание взаимодействия лиганд–рецептор носит, скорее, предположительный характер (с. 49). Возможно ли было привести более актуальные данные с привлечением расчётных методов и известной структуры рецепторов? В разделе Обзора литературы, посвященном синтетическим подходам к CF_3 или CF_2 -содержащим соединениям, в ряде случаев следовало бы не ограничиваться перечислением методов синтеза, а провести их сравнительный анализ и сформулировать рекомендации для практической части работы: в частности, это касается методов окисления трифторметилкарбинолов (с. 62-63, схема 2.40) и дифторметилкарбинолов (с. 78).

5) Есть некоторые недочёты в оформлении Экспериментальной части: не приведены значения R_f для хроматографически выделенных соединений; значения химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C приведены с точностью до сотых; не указано, в каких случаях спектры ЯМР ^{19}F зарегистрированы с развязкой от протонов, а в каких – без развязки; для описанных в литературе соединений **29,34,54,55** отсутствуют ссылки.

6) В работе имеются в небольшом количестве опечатки, некорректные и неудачные выражения, например «потентный»/«потентность» вместо общепринятого перевода «активный»/«активность» (с. 13, с. 50, с. 54); «карбонильная группа ... может быть восстановлена до вторичных спиртов» (с. 26); «вводя кетон **35** в ... реакцию, был получен продукт **36**» (с. 31); «фармакафоров»/«фармакафорный» (с. 62, с. 82); ошибка в стадии образования дифторзамещенного алкоголята на схеме 2.46 (с. 68); «имея на руках 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинон» (с. 102); «деметелирование» (с. 184, с. 185).

Высказанные замечания и вопросы не влияют на общее положительное впечатление от работы и не затрагивают ее положения и выводы.

Заключение

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор – Зеленцова Мария Валерьевна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Седенкова Ксения Николаевна, кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, ведущий научный сотрудник кафедры медицинской химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, МГУ, химический факультет

Телефон: 8(495)9393969

Электронный адрес: sedenkova@med.chem.msu.ru

Дата «17» сентября 2024 г.

Кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник

Сед Седенкова Ксения Николаевна
Подпись к.х.н. Седенковой К.Н. заверяю.

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

Профессор

К

Карлов Сергей Сергеевич

