

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Новосибирский институт органической  
химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской  
академии наук

д.ф.-м.н., профессор

Багрянская Е.Г.



« 03 » октября 2024 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

**Зеленцовой Марии Валерьевны**

**«Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда  
и способы их модификации»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
(специальность 1.4.3. Органическая химия)

### 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Важнейшей проблемой современной органической химии является разработка методов хемо- и стереоселективных превращений полифункциональных органических соединений. При этом следует отметить возрастающую популярность направления по созданию лекарственных препаратов на основе растительных алкалоидов и их фармакологически

перспективных производных, к которым, безусловно, относятся 4,5 $\alpha$  – эпоксиморфинаны, в частности тевинолы и орвинолы (соединения Бентли) на основе которых создан ряд препаратов – агонистов, антагонистов и агонистов/антагонистов опиоидных рецепторов, нашедших применение в ветеринарии и медицине. Синтетический интерес к соединениям Бентли обусловлен, прежде всего, их доступностью, высокой полифункциональностью и возможностью создания способов и методов направленной модификации с целью варьирования степени и профиля фармакологической активности. Выполненная Зеленцовой М.В. работа актуальна уже тем, что позволила раскрыть новые синтетические возможности легкодоступного 21,21,21-трифтортевинола, метод синтеза которого был разработан в лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН под руководством доктора химических наук Моисеева С.К., и предложить эффективные подходы и методы синтеза 21,21-дифтортевинолов и орвинолов, а также 21-монофторзамещенных тевинолов, перспективных в решении важных проблем создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

Целью выполненной Зеленцовой Марией Валерьевной диссертационной работы является разработка подходов к синтезу серий производных тевинола и орвинола, содержащих один, два или три атома фтора в положении С(21) молекулы, установления тонкой структуры новых соединений и синтез ряда производных для оценки потенциального диапазона фармакологической активности *in vivo*. Для реализации поставленной цели диссертантом были сформулированы задачи исследования, которые были успешно решены.

## **2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ, ИМЕЮЩИЕ НАУЧНУЮ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ**

Разработаны методы получения синтетически и фармакологически

важных субстратов: 21,21-дифтортевинона, 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона и 21-фтортевинона. Предложены методики стереонаправленного синтеза любого из С-20 эпимеров 21,21-дифтор- и 21,21,21-трифтортевинолов. Осуществлен синтез 21,21-дифторорвинолов и 21,21,21-трифторорвинолов, содержащих различные заместители при атоме N(17). Практическая ценность проведённого исследования связана с разработкой удобных методов синтеза большого ряда производных морфинановых алкалоидов, которые представляют интерес в том числе в качестве оригинальных синтонов при создании новых биологически значимых молекул. Получены первые данные по взаимосвязи структура-сродство к опиоидным рецепторам 21,21,21-трифторорвинолов, содержащих различные заместители при атоме азота N(17).

### **3. СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ЗАЯВЛЕННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

Выполненная диссертационная работа Зеленцовой М.В. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

### **4. ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ, СТЕПЕНИ ЕЁ ЗАВЕРШЕННОСТИ И КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ**

Диссертационная работа построена по классической схеме, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Текст

работы изложен на 219 страницах, включает 55 рисунков, 96 схем и 10 таблиц. Список литературы включает 232 библиографических ссылок.

Литературный обзор (глава 2, 69 стр.) включает два раздела. Первый раздел вводит в проблему синтеза и превращений (направлений функционализации) опиатов и опиоидов – экзогенных лигандов опиоидных рецепторов структуры 4,5 $\alpha$ -эпоксиморфинановых алкалоидов. Рассмотрены основные направления исследований тевинолов и орвинолов. Второй раздел, озаглавленный “Фтор в медицинской химии”, освещает проблему введения фторированных фармакофоров, в частности, дифторметильной или трифторметильной групп в органические молекулы. Обзор изложен грамотно, четко и ясно с привлечением 212 литературных источников, из которых более 80 работ опубликовано за последние 10 лет.

В заключении обзора диссертант отмечает необходимость развития новых подходов и методов для создания фторсодержащих морфинанов. Анализ литературных данных позволил соискателю обосновать актуальность и необходимость проведения исследований, связанных с синтезом новых C-(21)-ди- и монофтортевинонов, фторсодержащих тевинолов, C(21)-дифторорвинолов и изучением их свойств.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из шести органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен разработке практически значимых методик синтеза ключевых субстратов 21,21-дифтортевинона и 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона. Показано, что наиболее рациональным способом получения 21,21-дифтортевинона является дефторирование 21,21,21-трифтортевинона магнием в присутствии триметилхлорсилана. Синтеза 21,21-дифтор-18,19-дигидротевинала был осуществлен последовательностью реакций 18,19-дигидротевинала с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ , окисления по Дессу-Мартину (20*R*)-изомера 7 $\alpha$ -эпимера вторичного спирта.

Интересные результаты были получены диссертантом при изучении взаимодействия 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями (разделы 2 и 3). Следует отметить предложенные эффективные методики получения вторичных 20*S*-спиртов **20** и **12** при взаимодействии 18,19-дигидро-21,21-дифторкетонов с металлоорганическими соединениями, особенно магнийорганическими реагентами в эфире. Установлено, что основным продуктом реакции 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона с метилмагниййодидом или MeLi в эфире является третичный спирт 20*S*-конфигурации. Эпимерный третичный спирт (20*R*)-конфигурации **19** успешно синтезирован при взаимодействии дигидротевинона с Me<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>H в присутствии CsF и ГМФТА в ТГФ.

Реакция 21,21,21-трифтортевинона с метилмагниййодидом протекала с образованием смеси C(20)-эпимерных спиртов с преобладанием (20*R*)-эпимера, соотношение которых изменяется в зависимости от присутствия добавки солей металлов (ZnCl<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>). Привлекательно с точки зрения стереохимического результата выглядит реакция 21,21,21-трифтортевинона с BuLi или EtLi в ТГФ, протекающая с образованием третичных C-20 эпимерных спиртов. Автором были подобраны оптимальные условия селективного получения (20*S*)-эпимеров. (20*R*)-Эпимеры третичных спиртов были успешно синтезированы из нефторированных соединений – тевинона и 18,19-дигидротевинона по реакции с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> в присутствии TBAF.

Значительное внимание диссертант уделил изучению условий N-функционализации 21,21-дифтортевинолов. Диссертантом были рассмотрены два подхода (раздел 4). Первый включал N-функционализацию молекул тевинолов, уже содержащих группу CF<sub>2</sub>H. В качестве исходного соединения было взято соединение (20*R*)-**19**. N-Деметилирование гладко протекало под действием диэтилазидикарбоксилата. Реакцией полученного N-нор-производного было получено N-аллильное производное. При взаимодействии с циклопропилкарбонилхлоридом или циклобутилкарбонилхлоридом с

последующим восстановлением карбонильной группы в промежуточно образующихся амидах получали продукты с циклопропилметильным или циклопропилбутильным заместителями (важные для морфинановых лигандов фармакофорные группировки) при атоме азота.

Второй подход основан на введении в предварительно полученный N-аллилзамещенный нор-N-метил-18,19-дигидротевинон группы  $\text{CF}_2\text{H}$  на последней стадии. Оба подхода были успешно осуществлены. В этом же разделе автор повествует о выполненных им модификациях 21,21-дифтортевинолах и 18,19-дигидропроизводных в соответствующие 21,21-дифторорвинолы. Было исследовано применение ряда O-деметилирующих агентов. Достаточно эффективными и селективными реагентами оказались *n*-пропантиолат натрия, а также *L*-Selectride.

В разделе 5 диссертантом изучены условия получения 21-монофтортевинона. Наиболее успешной в этом направлении оказалась реакция дефторирования 21,21-дифтортевинона магнием в присутствии триметилхлорсилана. Предложенный метод открывает возможности синтеза нового типа C(21)-монофторированных соединений Бентли в качестве перспективных опиодных лигандов.

В разделе 3.6 обсуждаются результаты изучения фармакологической активности синтезированных C-21-трифторсодержащих орвинолов. Проведенные фармакологические исследования *in vivo* новой серии 21,21,21-трифторорвинолов показали, что введение атомов фтора в C(20)-фармакофорный фрагмент молекулы не устраняет их способности связываться с опиоидными рецепторами, профиль активности может определяться характером заместителя при атоме азота N-17.

Оценивая работу в целом, следует отметить, что в условиях имеющейся отечественной и международной конкуренции автору работы удалось разработать целый ряд новых, в значительной степени оригинальных и перспективных веществ и процессов.

Обращает внимание грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, РСА), а также квантовохимические расчеты. Это обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов. Представленная М.В. Зеленцовой работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень.

Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского ИЦ РАН (Казань), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск) и в других организациях науки и высшего образования.

## **5. АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУБЛИКАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ**

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 4 научных статей в рецензируемых международных журналах, рекомендованных ВАК РФ (включены в базы данных Web of Science и Scopus). Результаты исследования

представлены в тезисах 7 докладов на профильных научных конференциях. Опубликованные статьи и представление полученных результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

## **6. ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ И АВТОРЕФЕРАТУ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация и автореферат написаны хорошим и грамотным научным языком, аккуратно оформлены и содержат мало опечаток.

Поводов для принципиальной критики работа Зеленцовой М.В. не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. В диссертации встречаются ошибки в названиях и номерах соединений. Стр. 48, рисунок 2.10, в подписи к рисунку следует читать: “Структурные формулы 6-деметокситевинолов 77 и 6-деметоксиорвинолов 78”.
2. Глава обсуждение результатов, стр. 108. Были ли получены данные масс-спектра соединения 24 (продукт реакции кетона 4 с *t*-BuLi)?
3. Глава обсуждение результатов: стр. 112: схемы 3.18, 3.19, 3.20; стр.114, схема 3.22; стр. 133, схема 3.34 присутствует досадная ошибка в изображении заместителя при атоме С-6 в структурах (5,27,29,30,31,32; 7 $\alpha$ -10,34,35; 48,49). Эта же ошибка содержится в главе Экспериментальная часть (стр. 188-191). В автореферате ошибок в изображении структур нет.



4. Глава обсуждение результатов: стр. 112: ошибки в названиях соединений.  
Первый абзац: Соединение **29** – это 21-этилтевинон. Второй абзац:  
Соединение **34** – это 21- *n*-пропилтевинон.
5. Глава обсуждение результатов: стр. 126 (схема 3.28) и автореферат стр.17  
(схема 18): должен быть растворитель  $\text{CHCl}_3$ .

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути исследования, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Зеленцовой М.В. полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия и является актуальной и цельной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Диссертация Зеленцовой Марии Валерьевны «Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной научно-практической задачи разработки оригинальных методов синтеза три-, ди- и монофторсодержащих алкалоидов тевинольного и орвинольного типов в направлении создания широкого ряда перспективных фармакологически важных соединений. Представленная работа по своей научной новизне, значимости и объёму полученных данных, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её автор, Зеленцова Мария Валерьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен профессором, доктором химических наук, главным научным сотрудником лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН Шульц Эльвирой Эдуардовной.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре отдела медицинской химии НИОХ СО РАН (протокол №5 от 2 октября 2024 г.), присутствовали 48 чел., в том числе, 22 кандидата и 7 докторов наук). Данный отзыв заслушан и одобрен.

Шульц Эльвира Эдуардовна, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), главный научный сотрудник лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН, E-mail: schultz@nioch.nsc.ru, тел. +7 (383) 330-8533.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел.: +7 (383) 330-97-52. Сайт: [www.nioch.nsc.ru](http://www.nioch.nsc.ru)

Я, Шульц Эльвира Эдуардовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.161.01, и их дальнейшую обработку.

Подпись

03.10.2024 г.

Подпись д.х.н., проф. Э.Э. Шульц удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.

Бредихин Р.А.

«03» октября 2024 г.

