

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
им. А.Н.НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЗЕЛЕНЦОВА МАРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АЛКАЛОИДЫ ТЕВИНОЛЬНОГО И ОРВИНОЛЬНОГО  
РЯДА И СПОСОБЫ ИХ МОДИФИКАЦИИ**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научный руководитель:

**Моисеев Сергей Константинович**, доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

**Ощепков Максим Сергеевич**, доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

**Седенкова Ксения Николаевна**, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «24» октября 2024 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.161.01

кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Опиоидная система человека и животных контролирует работу целого ряда важнейших функций организма, в том числе, жизненно важных: дыхание, реакции на боль и стресс, моторику желудочно-кишечного тракта, питательное поведение, формирование мотиваций и эмоций. Отсюда проистекает большое значение лекарственных средств, разрабатываемых на основе лигандов опиоидных рецепторов (ОР) – агонистов и антагонистов. Одним из важнейших классов лигандов ОР являются 4,5 $\alpha$ -эпоксиморфинаны, выделяемые из природного сырья либо получаемые химической модификацией молекул природных алкалоидов. Лекарственные средства на их основе используются в качестве сильных анальгетиков в онкологии, неврологии, ревматологии, хирургии, военной медицине и медицине катастроф, для лечения острых передозировок опиоидов в хирургии и наркологии, для диагностики и лечения наркоманий и алкоголизма, лечения нарушений работы желудочно-кишечного тракта, ожирения, как противокашлевые средства. В частности, опиоидным анальгетикам нет альтернативы при лечении сильных, очень сильных и нестерпимых болей, поскольку из всех систем организма именно опиоидная система обладает наиболее широкими возможностями для модуляции болевых сигналов.

Однако положительные эффекты лигандов ОР могут сопровождаться целым комплексом нежелательных и даже смертельно опасных побочных эффектов, основными из которых являются угнетение дыхания (вплоть до его полной остановки), развитие запоров, физической и психической зависимости, толерантности и т. д. В связи с этим, важнейшим направлением химических исследований в области лигандов ОР является поиск новых соединений данного типа с повышенной селективностью к определенным типам опиоидных рецепторов и пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов. Известно, что дизайн перспективных лигандов ОР, ориентированных на создание лекарственных средств с ценными профилями активности и желаемыми фармакокинетическими, фармакодинамическими и токсикологическими характеристиками, ведется посредством воздействия на профиль и характеристики связывания лигандов с рецепторами. Осуществлять такую регулировку возможно путем замены части атомов водорода на фтор в молекуле лиганда, так как известно, что введение атомов фтора в биологически активные молекулы является одним из способов настройки их свойств, влияния на фармакологический профиль и повышения устойчивости к метаболизму.

Тевинолы и орвинолы представляют собой отдельный тип производных 4,5 $\alpha$ -эпоксиморфинанов, называемый также *соединениями Бентли*. На их основе созданы такие лекарственные препараты, как бупренорфин (частичный агонист/антагонист ОР), эторфин

(агонист ОР), дигидроэторфин (агонист ОР), дипренорфин (антагонист ОР), нашедшие широкое применение в медицине и ветеринарии. Цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы ввести в очень **актуальную** в настоящее время сферу поисков перспективных и более безопасных лигандов ОР фторсодержащие производные тевинолов и орвинолов.

Особенности молекулярного строения тевинолов и орвинолов открывают благоприятные возможности для тонкой настройки свойств этих соединений путем замены в них части атомов водорода на фтор. Эти структурно жесткие полициклические каркасные молекулы содержат в боковой цепи фармакофорный фрагмент, включающий атом углерода C(20) и его окружение, который отвечает одновременно как за связывание с ОР, так и за фармакологический профиль лиганда. Наличие в положении C(20) алкильных заместителей открывает возможность путем введения в них небольших по размеру, но сильно электроноакцепторных атомов фтора, влиять на параметры лиганд-рецепторного взаимодействия при минимальном изменении размеров молекул и, кроме того, задействовать стереохимический фактор лиганд-рецепторного взаимодействия, поскольку атом C(20) является одним из асимметрических центров в этих молекулах. Кроме того, в алкильные группы, в принципе, может быть введено различное количество атомов фтора, что открывает дополнительные возможности для регулирования свойств лигандов.

**Степень разработанности темы исследования.** К настоящему времени накоплен обширный материал по регулированию свойств физиологически активных молекул путем замены в них части атомов водорода на фтор или введением в них фторсодержащих фрагментов. Однако в случае опиоидных лигандов (в том числе, лигандов на основе морфианов) этот подход до сих пор никем систематически не исследовался. В частности, попытки получения фторсодержащих производных, имеющих 6,14-этноизоморфиановый каркас, характерный для тевинолов и орвинолов, носили единичный характер, а предложенные методы синтеза таких соединений имели частный, а не общий характер и, следовательно, не позволяли получать серии структурно родственных соединений, необходимых для изучения взаимосвязи «структура-активность». При этом атомы фтора (или фторсодержащие заместители) либо вводились непосредственно в морфиановый каркас молекулы, который не содержал иных фрагментов, пригодных для дальнейшей функционализации с целью выхода на серии производных, либо содержались в боковых заместителях билдинг-блоков, использовавшихся для функционализации, приводя к получению единичных производных, а не серий соединений, в которых фтор, к тому же, содержался на далёкой периферии молекул.

Сотрудниками Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН был разработан метод синтеза 21,21,21-трифтортевинона, который может являться удобным предшественником соответствующих третичных спиртов – тевинолов и орвинолов, содержащих сразу три атома фтора в важнейшем фармакофорном фрагменте этих молекул, включающем асимметрический атом углерода C(20) и его окружение. Однако химия 21,21,21-трифтортевинона была недостаточно исследована. Кроме того, представляло интерес получение тевинолов и орвинолов, содержащих иное количество атомов фтора в указанном фармакофоре.

**Цель работы.** Целью данной работы являлась разработка общих подходов к синтезу серий тевинолов и орвинолов, содержащих два или три атома фтора в положении C(21) молекулы, обеспечивающих заданную абсолютную конфигурацию асимметрического центра в положении C(20).

В соответствии с поставленной целью в работе было необходимо последовательно решить следующие **задачи**:

1. Разработать способы получения 21,21-дифтортевинона и его 18,19-дигидрированного аналога;
2. Осуществить синтетический переход от 21,21-дифторкетонов к соответствующим 21,21-дифторированным спиртам, введя тем самым в сферу научных исследований C(21)-дифторированные тевинолы;
3. Выявить особенности химического поведения 21,21-дифтортевинолов в сравнении с их 21,21,21-трифторированными аналогами;
4. Разработать методы диастереонаправленного синтеза C(20)-эпимеров 21,21-дифтор- и 21,21,21-трифтортевинолов;
5. Разработать методы *N*-функционализации 21,21-дифтортевинолов и их региоселективного *O*-деметилирования в 21,21-дифторорвинолы;
6. Синтезировать ряд C(21)-фторированных орвинолов для оценки потенциального диапазона профилей фармакологической активности этих соединений в экспериментах *in vivo*.

**Научная новизна** включает следующие основные научные результаты:

- В настоящей работе предложены методы синтеза 21,21-дифтортевинона и 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона, которые являются ключевыми соединениями для синтеза 21,21-дифтортевинолов и 21,21-дифторорвинолов;
- Разработаны методы стереонаправленного синтеза любого из C(20)-эпимеров 21,21-дифтор- и 21,21,21-трифтортевинолов. Показано, что получать 20*R*-эпимеры целесообразно присоединением фторирующих нуклеофильных реагентов по карбонильной группе

нефторированных кетонов. Для получения 20*S*-эпимеров предпочтительно использовать C(21)-фторированные тевиноны и литийорганические соединения;

- Впервые синтезирован 21-фтортевинон, что открывает возможности для изучения химии C(21)-монофторированных тевинолов;
- Разработаны методы *N*-функционализации и региоселективного *O*-деметилирования 21,21-дифтортевинолов, которые позволяют получать 21,21-дифторорвинолы, содержащие различные заместители при атоме *N*(17);
- Данные экспериментов *in vivo* с рядом 21,21,21-трифторорвинолов показали, что наличие даже трех атомов фтора в молекулах орвинолов не устраняет их сродства к опиоидным рецепторам, а заместитель при атоме азота *N*(17) может управлять профилем фармакологической активности этих опиоидных лигандов.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в создании основ химии 21,21-дифтортевинолов и 21,21-дифторорвинолов, выявлении отличий их химического поведения от свойств C(21)-трифторированных соединений, практическом потенциале использования синтезированных C(21)-ди- и трифторорвинолов в медицине и ветеринарии в качестве анальгетических средств и антагонистов ОР.

- Предложены эффективные синтетические стратегии стереонаправленного получения 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов и их химической модификации;
- Выявлены различия в химическом поведении нефторированных, 21,21-дифторированных- и 21,21,21-трифторированных тевинолов и орвинолов;
- В исследованиях *in vivo* показано, что профиль фармакологической активности C(21)-фторированных орвинолов зависит от природы заместителя при атоме азота, что они способны проявлять выраженную анальгетическую активность на уровне эталонного анальгетика морфина, не влияя при этом на общее состояние животных, не подавляя их двигательную активность.

Совокупность результатов исследования вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальной проблемы поиска более эффективных и безопасных лигандов опиоидных рецепторов.

**Методология и методы диссертационного исследования** основаны на анализе литературных данных и направленной (в том числе, стереонаправленной) модификации и функционализации позиций C(20), C(6), *N*(17) в [4+2]-аддуктах природного алкалоида тебаина с подходящими диенофилами, в том числе, путем введения фторсодержащих групп. В настоящем исследовании использовались такие синтетические методы, как каталитическое гидрирование, нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, дефторирование  $\alpha$ -фторсодержащих кетонов, *N*- и *O*-деметилирование. Все полученные соединения были

охарактеризованы с помощью физико-химических методов анализа, включая  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ и рентгеноструктурный анализ. Фармакологическая активность исследованных соединений была изучена *in vivo* на модели боли, вызванной термическим воздействием (мышы-самцы, тест отдергивания хвоста).

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

- Синтез C(21)-ди- и монофтортевинонов;
- Стереонаправленный синтез фторсодержащих тевинолов, содержащих два или три атома фтора в положении C(21);
- *N*-Функционализация и *O*-деметилирование C(21)-дифтортевинолов с получением ранее не известных C(21)-дифтортевинолов;
- Результаты исследований *in vivo* анальгетической активности ряда C(21)-трифтортевинолов.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач исследования и разработки методов синтеза до проведения синтетической работы, выделения полученных соединений и установления их строения комплексом физико-химических методов анализа, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на всероссийских и международных конференциях.

**Благодарности** Автор выражает особую благодарность научному руководителю д.х.н. Моисееву С.К., всему коллективу Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН, в частности к.х.н. Сандуленко И.В. и к.х.н. Амбарцумян А.А. за участие в экспериментальной работе и обсуждении результатов работы.

Отдельная благодарность сотрудникам ИНЭОС РАН: д.х.н. Перегудову А.С., д.х.н. Годовикову И.А., к.х.н. Стрелковой Т.В. (ЯМР-исследования), Даньшиной А.А., к.х.н. Смольякову А.Ф., д.х.н. Нелюбиной Ю.В. (РСА), д.х.н. Айсину Р.Р. (квантово-химические расчеты).

Отдельная благодарность сотрудникам Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. академика И.П.Павлова: д.м.н., проф. Звартау Э.Э. и к.б.н. Белозерцевой И.В. за исследования фармакологической активности соединений.

**Достоверность полученных результатов** обеспечивалась использованием совокупности современных физико-химических методов установления состава, строения и исследования свойств полученных соединений (элементный анализ, ЯМР-спектроскопия масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ). Достоверность фармакологических

исследований подтверждалась сходимостью и воспроизводимостью полученных данных в повторяемых опытах на стандартных тестах с использованием общепринятых в фармакологии методик определения специфической фармакологической активности лигандов опиоидных рецепторов.

**Апробация работы.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в международных научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 7 тезисов докладов. Основные результаты данной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях: Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MedChemSchool-2021» (Новосибирск, Россия, 2021); Седьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Москва, Россия, 2021); Молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2022» (Москва, Россия, 2022); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, Россия, 2022); Молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2023» (Москва, Россия, 2023); Восьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Санкт-Петербург, Россия, 2023); V Международная научная конференция «Наука будущего» (Орёл, Россия, 2023).

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа общим объемом 219 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 96 схем, 10 таблиц и 55 рисунков. Список литературы включает 232 наименования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основная цель данной диссертационной работы – разработка универсальных подходов к синтезу *серий* тевинолов и орвинолов, содержащих атомы фтора непосредственно в фармакофорном фрагменте, включающем атом углерода C(20) и его окружение (Рис. 1). Введение фтора в этот фармакофор может позволить осуществлять тонкую регулировку лиганд-рецепторных взаимодействий, что должно привести к изменению селективности связывания лиганда с различными типами (подтипами) ОР. Помимо количества атомов фтора, содержащихся в этом фармакофоре, на тонкие эффекты лиганд-рецепторных взаимодействий, а значит, на совокупность желательных и негативных эффектов, вызываемых опиоидным лигандом, влияют характер группы R и абсолютные конфигурации хиральных центров при C(20) и C(7). Другие фармакофорные фрагменты в молекулах тевинолов и орвинолов показаны на Рис. 1.



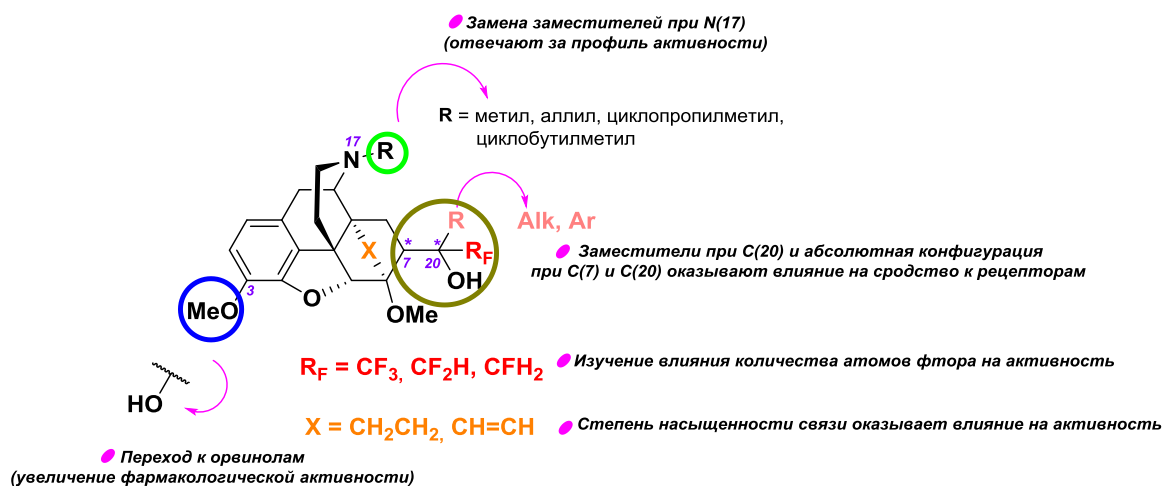


Рисунок 1. Основные фармакофорные фрагменты тевинолов.

### Синтез 21,21-дифтортевинонов

Тевинолы и орвинолы, содержащие группу CF<sub>2</sub>H в положении C(20), до сих пор известны не были. Получать такие спирты представляется удобным исходя из соответствующих фторсодержащих кетонов **1** и **2** (Рис. 2) путём их взаимодействия с металлоорганическими соединениями.

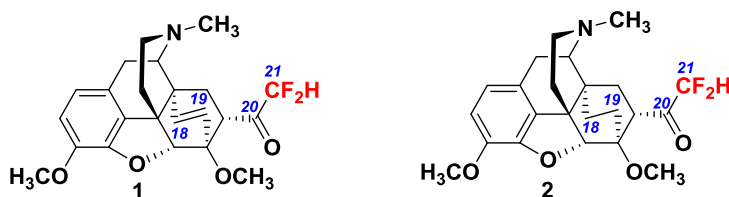
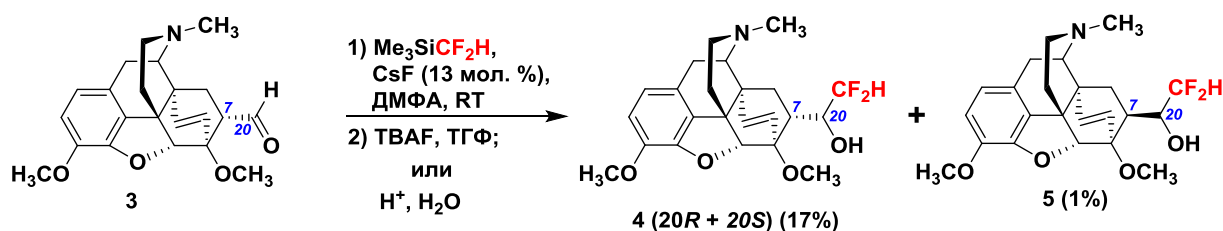


Рисунок 2. Структурные формулы кетонов **1** и **2**.

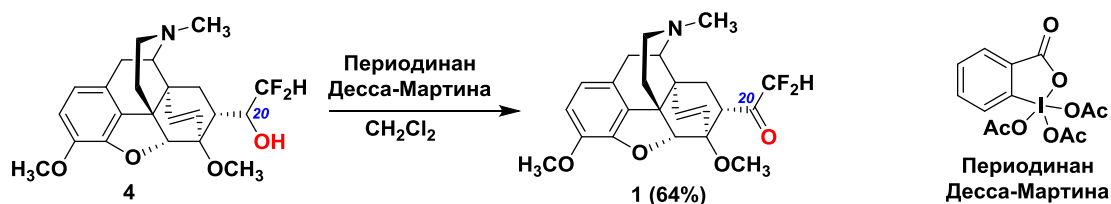
В качестве исходного соединения для получения кетона **1** был взят тевиаль (**3**), взаимодействие которого с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H в присутствии CsF (13 мол. %) в ДМФА приводит к образованию смеси вторичных 7α-спиртов **4** в виде смеси C(20)-эпимеров с выходом 17%. Также был выделен спирт **5** с β-ориентацией заместителя при C(7), строение которого доказано методом PCA (Схема 1).

#### Схема 1.



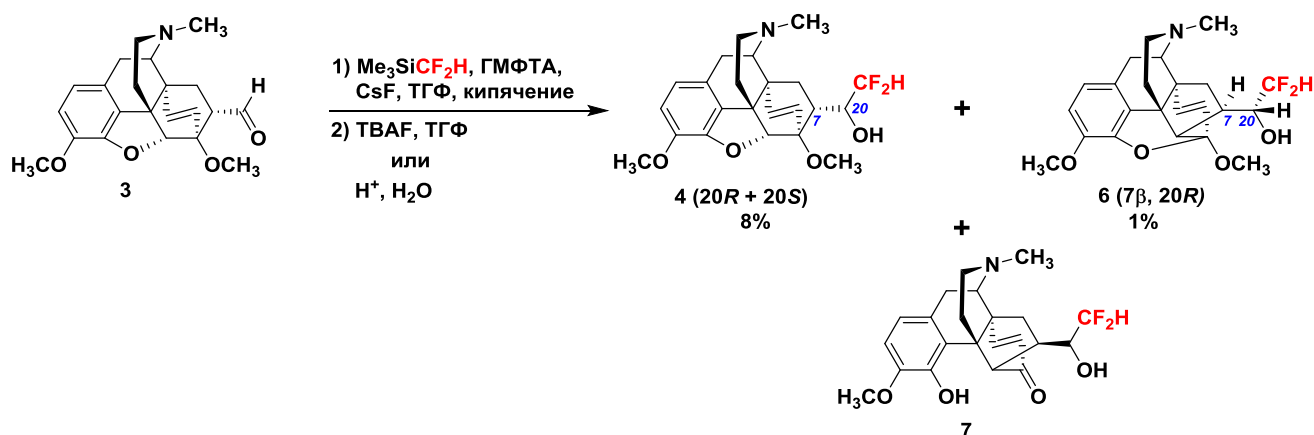
Окисление смеси эпимерных спиртов **4** по Дессу-Мартину привело к образованию целевого кетона **1** с выходом 64% (Схема 2).

Схема 2.



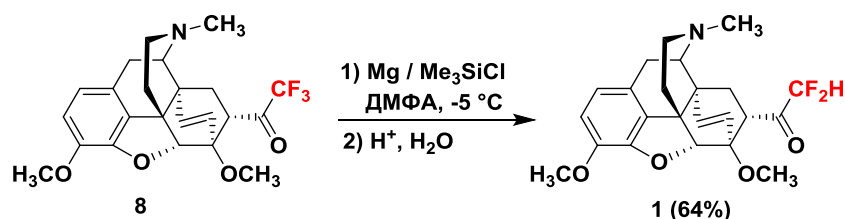
При проведении нуклеофильного присоединения  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  к альдегиду (**3**) в более жестких условиях (1 экв.  $\text{CsF}$ , ТГФ в присутствии ГМФТА) помимо образования целевых спиртов **4** в виде смеси C(20)-эпимеров, также образуются продукт катализируемой основаниями перегруппировки **6** (строение доказано методом PCA) и фенол **7** (Схема 3).

Схема 3.



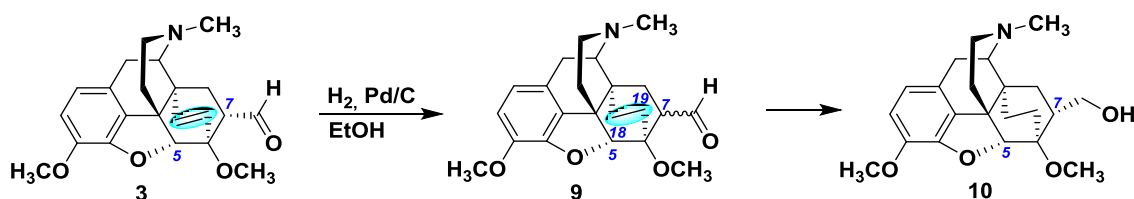
Альтернативный подход, основанный на дефторировании легко доступного 21,21,21-трифтортевинона (**8**) действием  $\text{Mg} + \text{Me}_3\text{SiCl}$ , привел к получению целевого дифторкетона **1** с выходом 64% (Схема 4).

Схема 4.



Далее мы исследовали присоединение  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  к карбонильной группе 18,19-дигидротевиналя (**9**). Гидрирование тевинона (**3**) осуществляли водородом (1 атм, 20 °С) на 10%-ном  $\text{Pd/C}$  в  $\text{EtOH}$  (Схема 5). Оказалось, что состав продуктов реакции зависит от времени гидрирования (Таблица 1).

Схема 5.

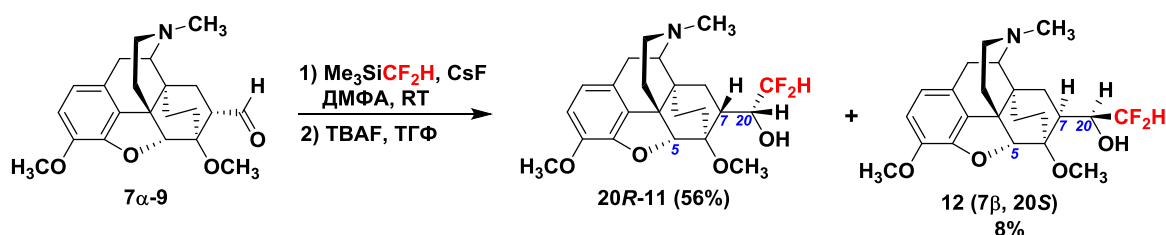


**Таблица 1** – Гидрирование альдегида **3** ( $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , 1 атм.) и соотношение образующихся продуктов (соотношение определяли по интегральным интенсивностям сигналов  $\text{H}(5)$  и  $\text{CHO}$  в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР реакционных смесей).

Время гидрирования, мин	Соотношение продуктов, %		
	$7\alpha$ - <b>9</b>	$7\beta$ - <b>9</b>	<b>10</b>
25	90	-	10
60	70	20	10
900	-	-	100

Взаимодействие  $7\alpha$ -**9** с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  в ДМФА в присутствии  $\text{CsF}$  (13 мол. %) привело к образованию смеси  $\text{C}(7)$ -эпимерных вторичных спиртов **20R-11** и **12** (структура доказана методом РСА) в соотношении 5 : 1 (согласно  $^1\text{H}$  ЯМР) (Схема 6).

Схема 6.



Чистый  $7\alpha$ -эпимер **20R-11** подвергли окислению по Дессу-Мартину, что привело к получению кетона **2** с выходом 84% (Схема 7).

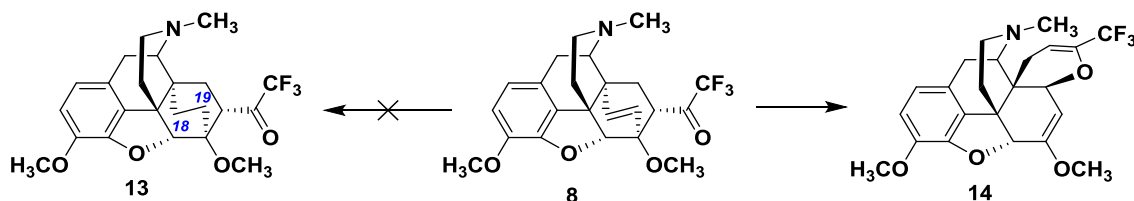
Схема 7.



Получить кетон **2** мы также пытались, используя метод дефторирования. Для этого необходимо было сначала синтезировать 18,19-дигидро-21,21,21-трифтортевинон (**13**) (Схема 8). Однако 18,19-двойная связь в ненасыщенном кетоне **8** не подвергалась каталитическому гидрированию, а в жестких условиях (60 атм.  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{AcOH}$ , 55-60

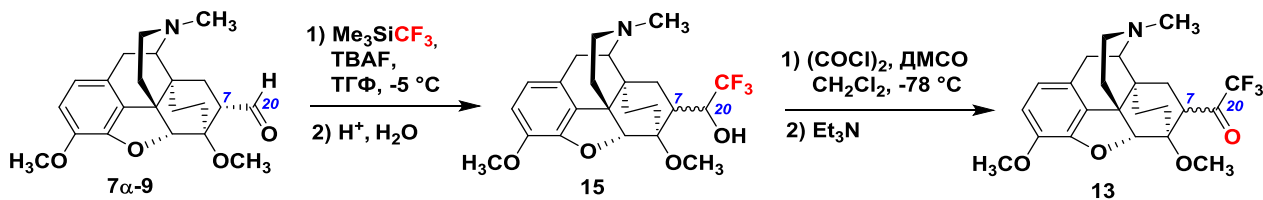
°С, 45 ч) кетон **8** претерпевал перегруппировку с образованием циклического эфира **14** в качестве единственного продукта, структура которого доказана с помощью РСА.

Схема 8.



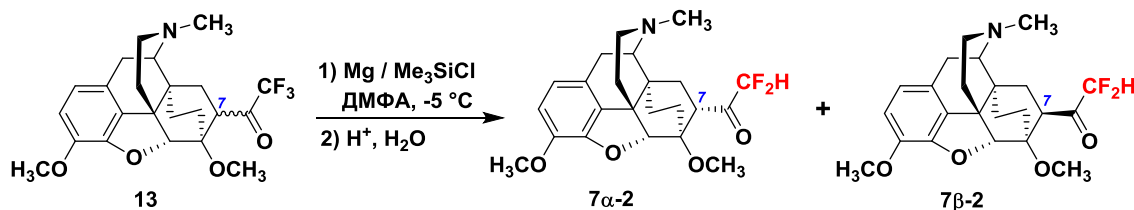
Поэтому получать кетон **13** мы далее пытались, исходя из 18,19-дигидротевиналя ( $7\alpha$ -**9**). Взаимодействие  $7\alpha$ -**9** с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  в присутствии TBAF привело к образованию смеси четырех  $\text{CF}_3$ -содержащих продуктов (Схема 9) в соотношении 100 : 12 : 5 : 2 (по данным  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектров). Эти продукты являются двумя парами вторичных спиртов **15**, эпимерных как при C(7), так и при C(20). Полученную смесь спиртов подвергали окислению по Сверну с образованием смеси двух C(7)-эпимерных трифторметилкетонов **13** в соотношении 8 : 1.

Схема 9.



Дефторирование смеси кетонов **13** привело к образованию смеси  $7\alpha$ -кетона **2** и его  $7\beta$ -эпимера в соотношении 4 : 1 (Схема 10). Этот результат продемонстрировал малую перспективность данного подхода к получению кетона **2**.

Схема 10.



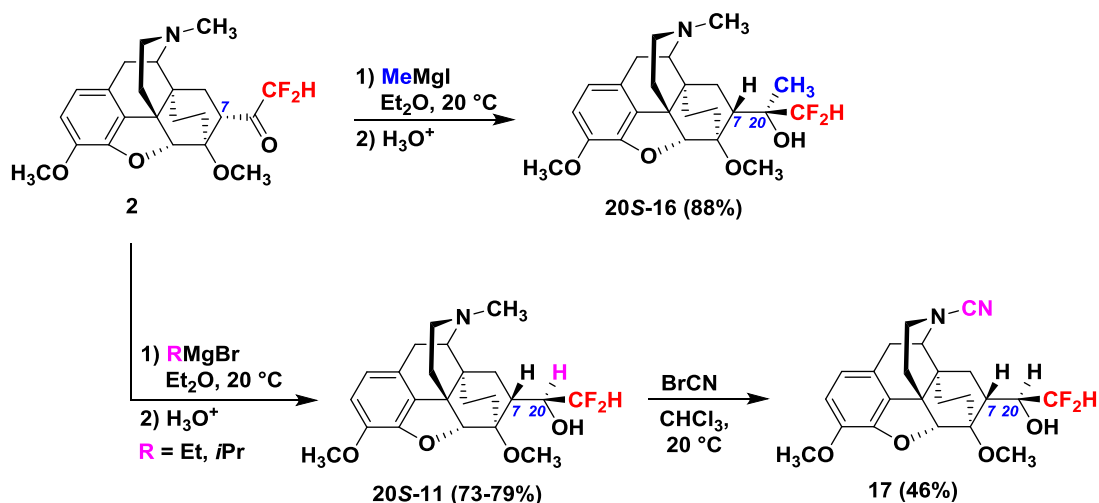
Таким образом, было показано, что получать 21,21-дифторкетон **1** удобно, исходя из 21,21,21-трифтортевина (8), путем дефторирования последнего, а синтезировать 21,21-дифтордигидротевинон (**2**) нужно из 18,19-дигидротевиналя ( $7\alpha$ -**9**) реакцией с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  с последующим окислением образующихся вторичных спиртов.

## Получение 21,21-дифтортевинолов

Имея на руках 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинон (**2**), мы изучили его взаимодействие с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями. В этих реакциях был использован исключительно  $7\alpha$ -эпимер кетона **2**.

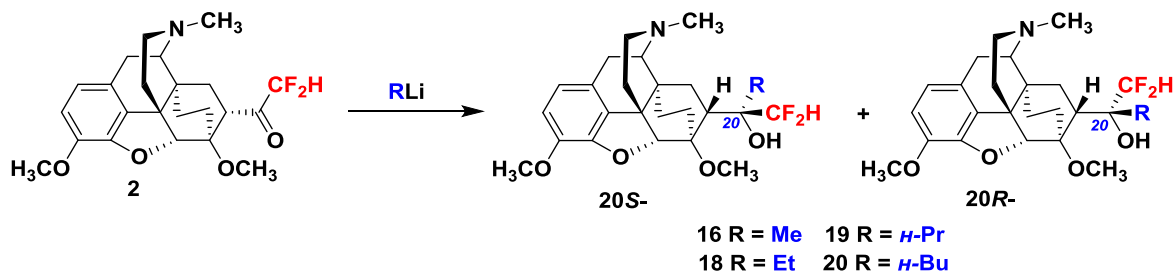
Взаимодействие кетона **2** с  $\text{MeMgI}$  в эфире приводит к образованию единственного  $C(20)$ -эпимера третичного спирта **20S-16** (Схема 11). При взаимодействии кетона **2** с  $\text{EtMgBr}$  или  $\text{iso-PrMgBr}$  происходит образование одного и того же вторичного маслообразного спирта **20S-11**, который был превращен в кристаллическое  $N$ -цианопроизводное **17** действием  $\text{BrCN}$ . РСА спирта **17** показал, что он имеет  $20S$ -конфигурацию.

Схема 11.



Литийорганические соединения присоединяются по карбонильной группе кетона **2** с образованием, преимущественно, смеси  $C(20)$ -эпимерных третичных спиртов **16**, **18-20** (Схема 12, Таблица 2). Абсолютная конфигурация при  $C(20)$  у тевинолов **20S-16**, **20S-19** и **20S-20** была установлена с помощью РСА.

Схема 12.

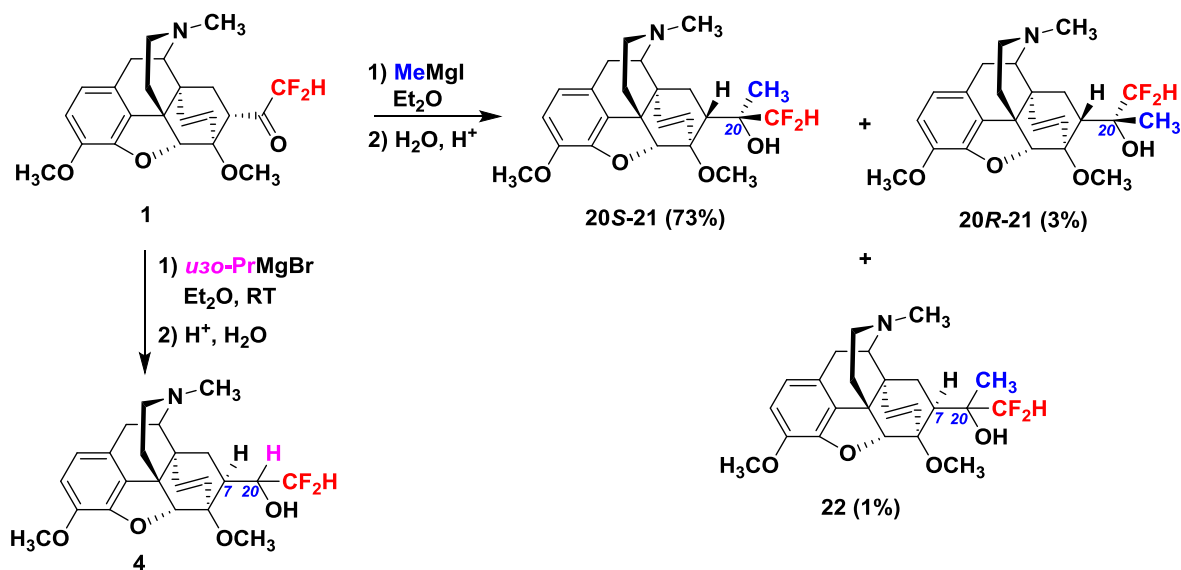


**Таблица 2** – Результаты реакции кетона **2** с RLi.

RLi	Растворитель	T, °C	Время, мин	Конверсия <b>2</b> , %	20S : 20R	Выход 20S, %
MeLi	ТГФ	-78	120	93	5 : 1	32
MeLi	Et <sub>2</sub> O	-78	30	100	1 : 0	80
EtLi	ТГФ	-78	60	85	10 : 1	41
EtLi	Et <sub>2</sub> O	-78	180	50	5 : 1	23
<i>n</i> -PrLi	ТГФ	-78	60	65	1 : 0	32
<i>n</i> -BuLi	ТГФ	-78	60	100	3 : 1	25

Взаимодействие 21,21-дифтортевинона (**1**) с MeMgI приводит к образованию целевых третичных спиртов в виде смеси эпимеров 20S-**21** и 20R-**21** (Схема 13). Также был выделен третичный спирт **22** с 7β-конфигурацией. Аналогично, как и в случае 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона (**2**) взаимодействие кетона **1** с *изо*-PrMgBr приводит к образованию вторичного спирта **4** в виде единственного C(20)-эпимера, который являлся минорным в реакции тевинола (**3**) с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H (Схемы 1 и 3).

**Схема 13.**

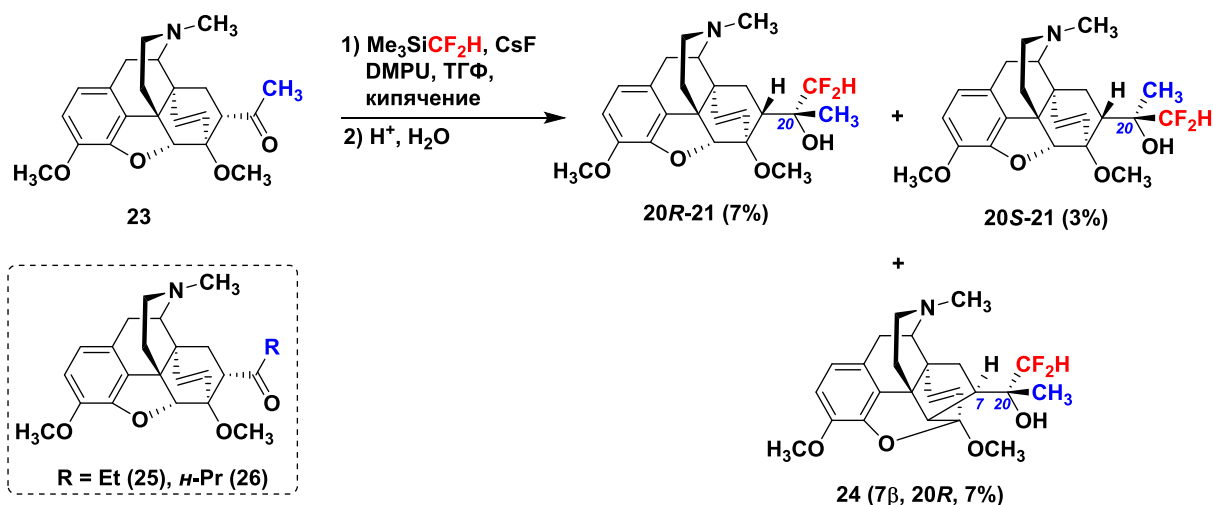


Существует и другой путь получения целевых 21,21-дифтортевинолов, который заключается в присоединении Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H по карбонильной группе нефторированных кетонов.

Взаимодействие тевинона (**23**) с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H (Схема 14) в присутствии DMPU и CsF (1 экв.) в ТГФ протекает крайне медленно. С помощью колоночной хроматографии на силикагеле были выделены целевые третичные спирты 20R-**21** и 20S-**21** с выходами 7% и 3%, соответственно. Структура продукта 20R-**21** доказана с помощью PCA. Также был выделен продукт катализируемой основанием перегруппировки **24**, структура которого установлена с

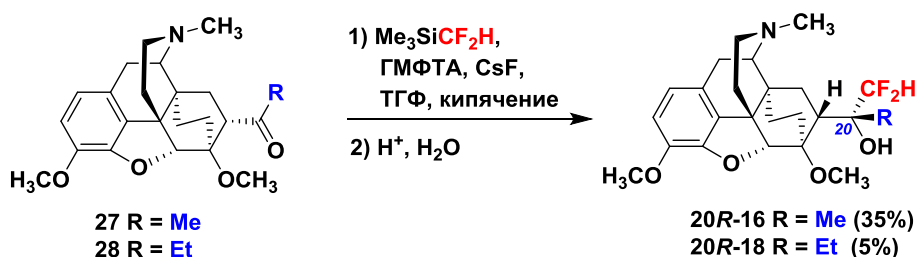
помощью PCA. Кетоны **25** и **26** в реакцию с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  в присутствии ГМФТА и CsF не вступали вовсе.

Схема 14.



Реакция 18,19-дигидротевинона (**27**) с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  в присутствии ГМФТА и CsF (1 экв.) в ТГФ (Схема 15) приводит к образованию третичного спирта 20R-16. Конфигурация хирального центра в продукте была установлена методом PCA. Кетон **28** реагирует с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  в аналогичных условиях крайне медленно и дает третичный спирт 20R-18 с выходом 5%.

Схема 15.



Таким образом, в данной части работы были найдены условия для стереонаправленного синтеза каждого из C(20)-эпимеров 21,21-дифтортевинолов. Получать 20R-эпимеры необходимо исходя из нефторированных кетонов, их взаимодействием с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ , а получать 20S-эпимеры – взаимодействием 21,21-дифторкетон с металлоорганическими соединениями.

### Получение 21,21,21-трифтортевинолов

Ранее в нашей лаборатории было показано [Сандуленко И.В., дисс. канд. хим. наук. – М 2019. – 157 с.], что взаимодействие  $\text{AgMgX}$  с кетоном **8** в ТГФ приводит к образованию смеси C(20)-эпимерных спиртов **29-33** (Схема 16, Таблица 3) с преобладанием 20S-эпимеров

(РСА). При этом химические сдвиги группы  $\text{CF}_3$  в спектрах  $^{19}\text{F}$  ЯМР 20S-эпимеров имели очень близкие значения (около  $-68.5 \div -68.7$  м. д.).

Нами обнаружено, что постоянство химических сдвигов группы  $\text{CF}_3$  в спектрах  $^{19}\text{F}$  ЯМР характерно не только для 20S-**29** – 20S-**33**, но и для их С(20)-эпимеров 20R-**29** – 20R-**33** (около  $-73.9$  м.д., Таблица 3). Таким образом, в случае соединений такого типа величина химического сдвига может быть использована для установления абсолютной конфигурации при С(20) на основании данных  $^{19}\text{F}$  ЯМР.

Схема 16.

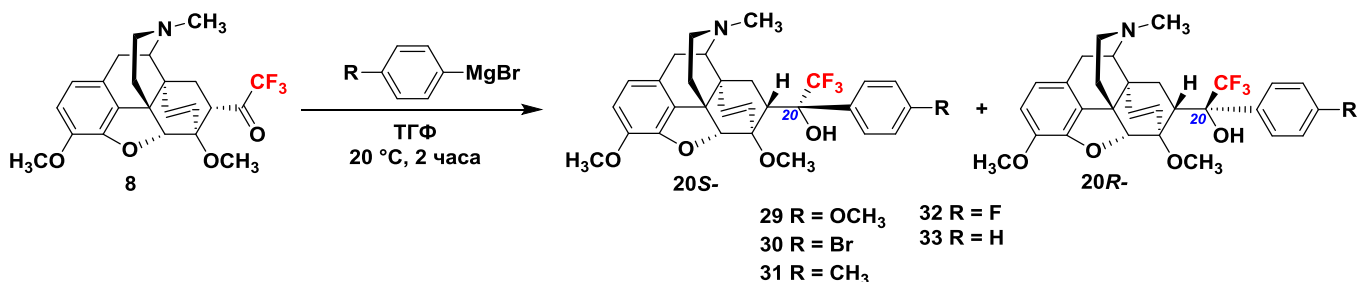


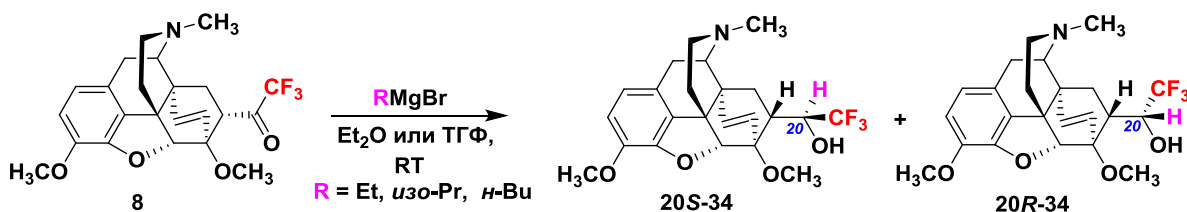
Таблица 3 – Результат реакции между кетоном **8** и  $\text{ArMgBr}$ .

Продукт	Выход 20S-эпимера, %	20S : 20R <sup>1</sup>	$\delta(\text{CF}_3)$ , м.д.		Внутримолекулярная водородная связь в 20S-эпимерах <b>29-33</b>	
			20S <sup>3</sup>	20R	$\text{OH} \cdots \text{O} / \text{\AA}$	$\text{O}-\text{H}-\text{O}$ (°)
<b>29</b>	37	4 : 3	-68.74	-73.98	1.95(5)	137(4)
<b>30</b>	28	4 : 1	-68.67	-73.87	1.8635(17)	140.09(12)
<b>31</b>	40	4 : 1	-68.63	-73.90	1.8576(15)	156.11(12)
<b>32</b>	33	4 : 3	-68.71	-73.97	1.876(3)	138.00(19)
<b>33</b>	34	4 : 3	-68.50	-73.61	н/д	н/д

<sup>1</sup>Определяли по соотношению интегральных интенсивностей в спектре  $^{19}\text{F}$  соответствующих реакционных смесей

Взаимодействие алкильных реактивов Гриньяра, содержащих  $\beta$ -водородные атомы ( $\text{EtMgBr}$ , *изо*- $\text{PrMgBr}$ , *н*- $\text{BuMgBr}$ ), с 21,21,21-трифтортевиноном (**8**) приводило к восстановлению карбонильной группы кетона **8** до соответствующих вторичных спиртов 20S-**34** и 20R-**34** (Схема 17).

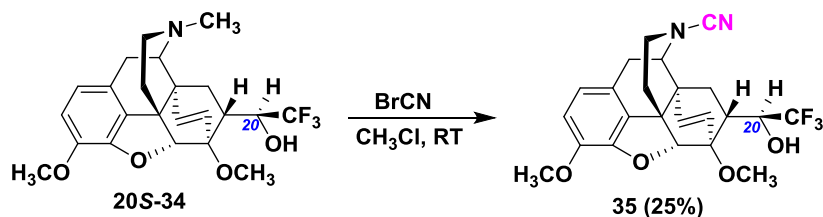
Схема 17.





Основной С(20)-эпимер вторичного спирта **34** переводили в твердое *N*-цианопроизводное **35** действием BrCN в CHCl<sub>3</sub> (Схема 18). РСА продукта **35** установил 20*S*-конфигурацию хирального центра.

Схема 18.



Детальное изучение реакции кетона **8** с *n*-BuLi позволило выявить оптимальные условия для селективного получения исключительно 20*S*-эпимера спирта **36** (Схема 19, Таблица 4). Для этого необходимо проводить реакцию в ТГФ при низкой температуре (−78 °С) с использованием избытка литийорганического соединения.

Схема 19.

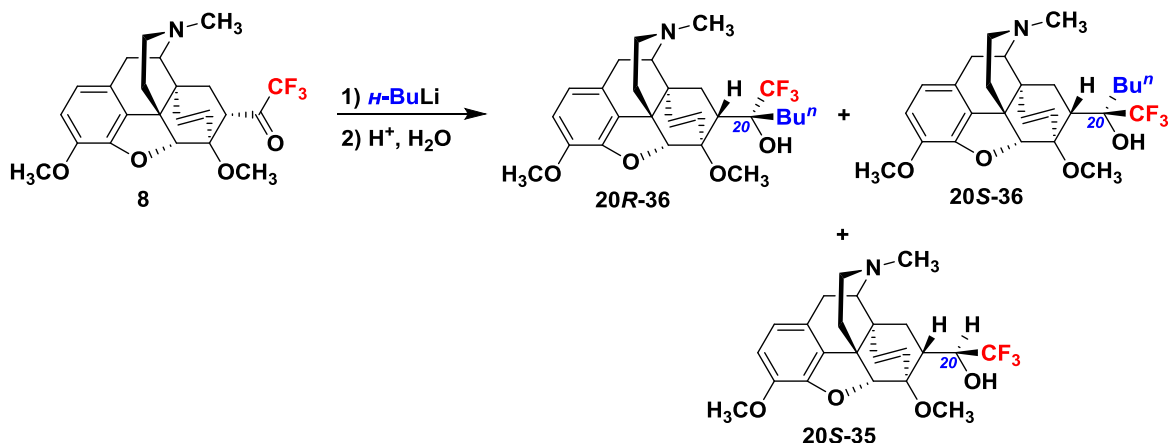
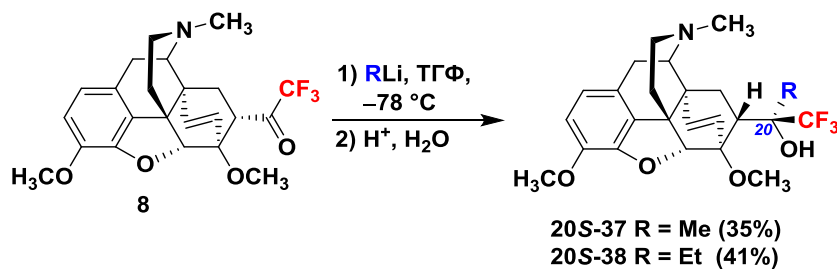


Таблица 4 – Результаты реакции кетона **8** с *n*-BuLi

Соотношение <b>8</b> : <i>n</i> -BuLi	Растворитель	Время, ч	T, °C	Конверсия <b>8</b> , %	Соотношение 20 <i>R</i> - <b>36</b> : 20 <i>S</i> - <b>36</b> : 20 <i>S</i> - <b>35</b>
1 : 1.04	ТГФ	0.25	20	100	60 : 100 : 55
1 : 1.1	ТГФ	3	−78	30	0 : 100 : 0
1 : 2	ТГФ	0.25	20	100	67 : 100 : 60
1 : 2	ТГФ	1	−78	100	4 : 100 : 7
1 : 2	Et <sub>2</sub> O	0.25	20	100	100 : 45 : 68
1 : 2	Et <sub>2</sub> O	1	−78	70	36 : 77 : 100

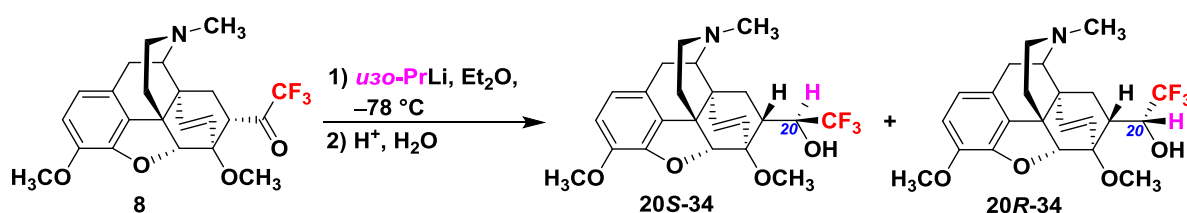
Проведение реакции в найденных оптимальных условиях позволило получить нам третичные спирты с метильной (20*S*-**37**) и этильной группами (20*S*-**38**) (Схема 20).

Схема 20.



Однако реакция кетона **8** с *изо*-PrLi привела к восстановлению карбонильной группы с образованием смеси эимерных спиртов **20S-34** и **20R-34** в соотношении 10 : 6; конверсия кетона **8** была полной (Схема 21).

Схема 21.



Был исследован альтернативный подход к получению фторированных третичных спиртов взаимодействием нефторированных кетонов **23**, **25**, **26**, **39** с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>. Реакция приводила к образованию смеси C(20)-эимерных спиртов **37**, **38**, **40**, **36** с преимущественным образованием 20R-эимеров (Схема 22, Таблица 5).

Схема 22.

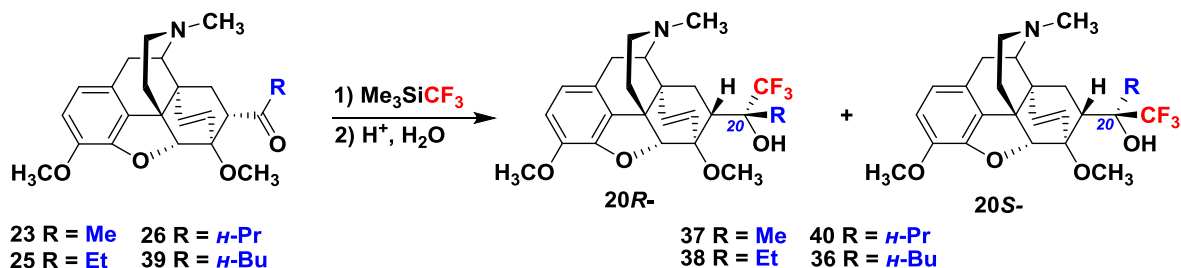


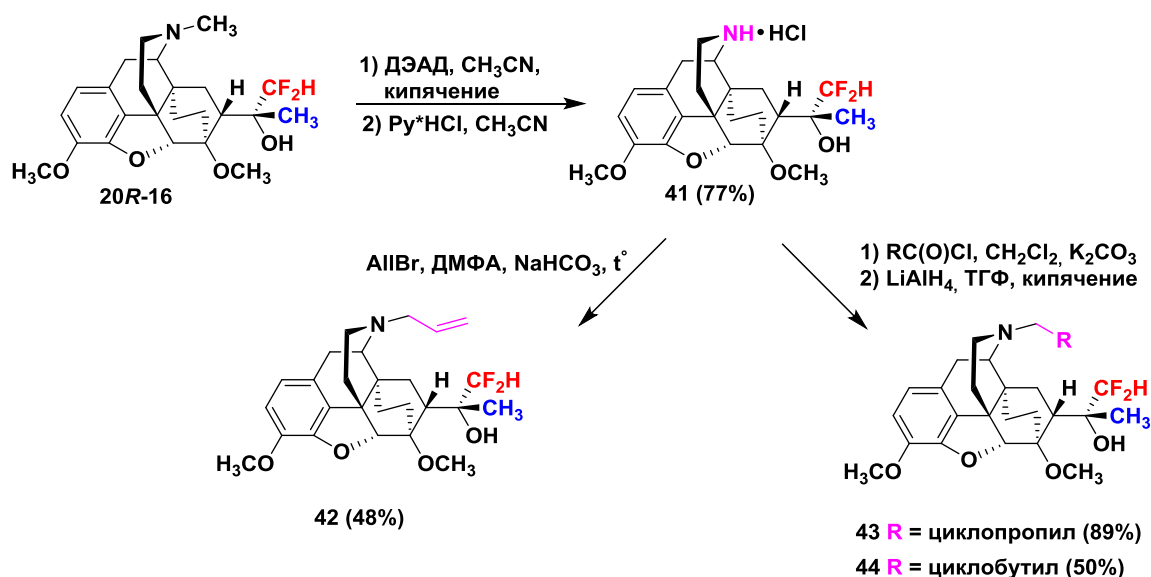
Таблица 5 – Условия и результат реакции нефторированных кетонов с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>.

Кетон	Условия	Время, ч	20R : 20S	Конверсия	Выход 20R-эимера, %
<b>23</b>	ТГФ, 20 °C, CsF (5 мол. %)	0.25	4 : 1	100	19
<b>25</b>	ТГФ, 20 °C, CsF (5 мол. %)	0.25	5 : 2	100	24
<b>26</b>	ТГФ, ГМФТА (5 экв.), CsF (0.65 экв.), 20 °C	2.5	4 : 1	85	48
<b>39</b>	ТГФ, ГМФТА (5 экв.), CsF (1 экв.), кипячение	11	5 : 2	84	28

### *N*- и *O*-функционализация 21,21-дифтортевинолов

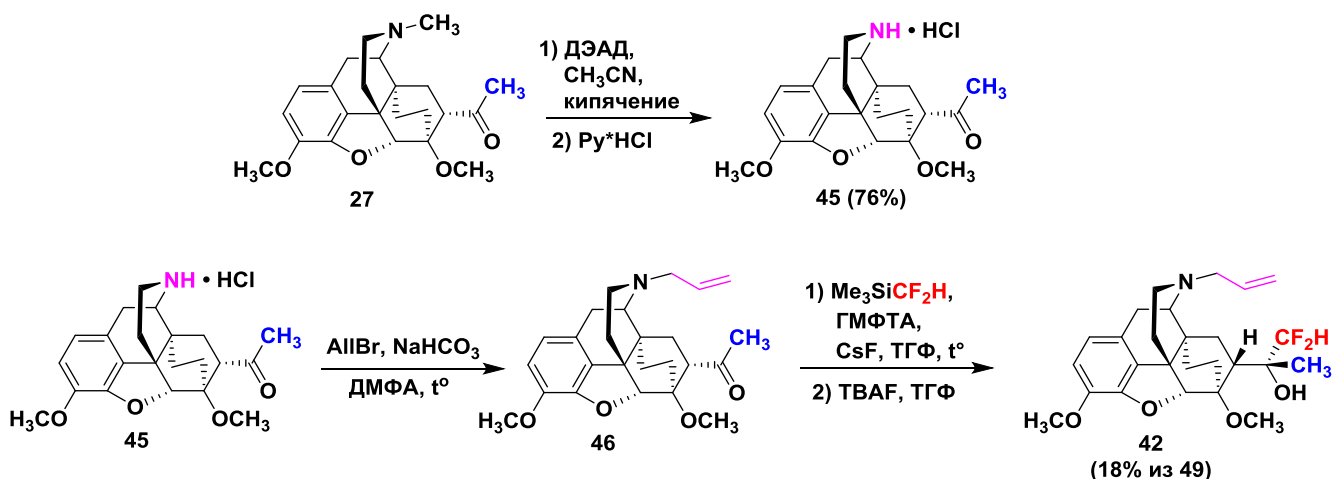
Выполнять замену заместителя при атоме азота возможно, используя две разные стратегии. Первая заключается в проведении *N*-функционализации молекул тевинолов, уже содержащих группу CF<sub>2</sub>H. Для осуществления этого подхода в качестве исходного соединения был взят спирт 20*R*-16, который подвергали *N*-деметилованию действием диэтилазодикарбоксилата (ДЭАД) (Схема 23). В результате был получен гидрохлорид *N*-норпроизводного 41. Реакция 41 с аллилбромидом привела к образованию *N*-аллильного производного 42. А реакции 41 с циклопропилкарбонилхлоридом или циклобутилкарбонилхлоридом с последующим восстановлением карбонильной группы в промежуточно образующихся амидах LiAlH<sub>4</sub> позволили получить продукты 43 и 44.

Схема 23.



Второй подход основан на введении в предварительно модифицированную желательным образом молекулу нефторированного тевинона группы CF<sub>2</sub>H на одной из заключительных стадий. Для этого кетон 27 подвергали *N*-деметилованию действием ДЭАД с получением гидрохлорида 45, который далее вводили в реакцию с аллилбромидом с получением соответствующего *N*-аллильного кетона 46 (Схема 24). На заключительной стадии кетон 46 вводили в реакцию с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H в ТГФ в присутствии ГМФТА и CsF и получали продукт 42. Конверсия исходного кетона составила всего 40%. Выход продукта 42 в расчете на гидрохлорид 45 составил 18%.

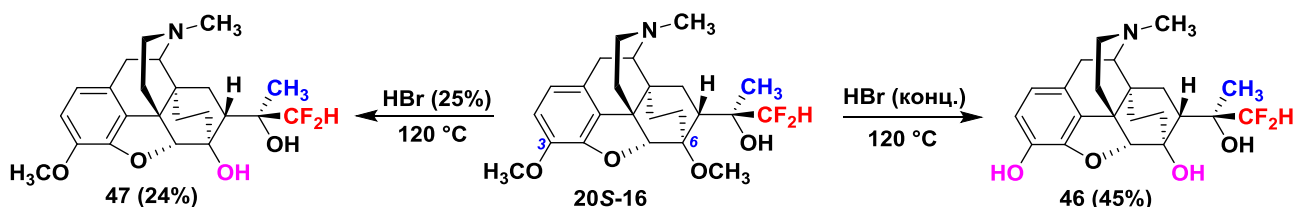
### Схема 24.



Далее нами был проведен поиск условий для превращения 21,21-дифлортортевинолов в соответствующие 21,21-дифлорорвинолы.

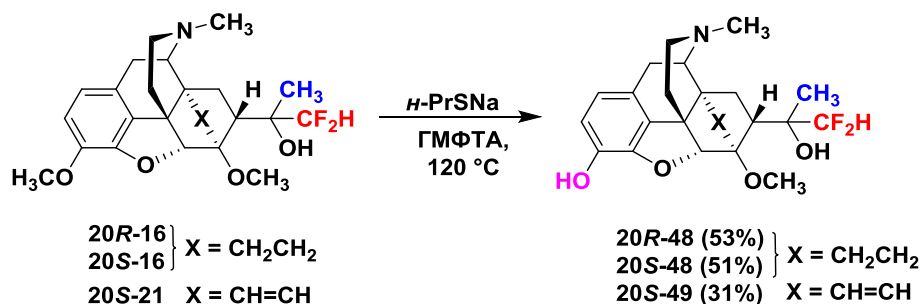
При использовании в качестве 3-*O*-деметилирующего агента бромистоводородной кислоты (Схема 25), в зависимости от концентрации кислоты может происходить как одновременное 3-*O*- и 6-*O*-деметилирование, так и селективное 6-*O*-деметилирование. Нагревание спирта 20S-16 в концентрированной HBr при 120 °C в течение 30 минут привело к образованию 6-*O*-норрорвинола 46, а использование 25%-ой HBr в аналогичных условиях позволило получить 6-*O*-нортевинол 47.

### Схема 25.



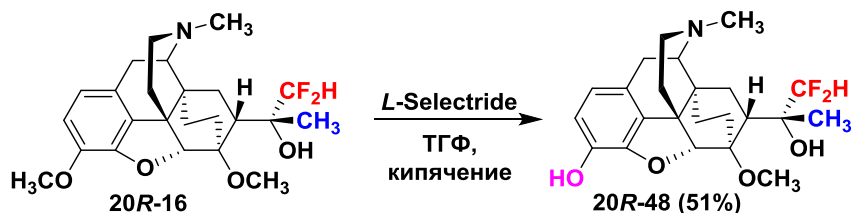
Получить 21,21-дифлорорвинолы нам удалось при использовании пропантиолята натрия или L-Selectride [трис(*втор*-бутил)боргидрид лития]. Так, взаимодействие спиртов 20R-16, 20S-16 и 20S-21 с *n*-PrSNa в указанных условиях привело к образованию целевых продуктов 3-*O*-деметилирования 20R-48, 20S-48 и 20S-49 (Схема 26).

### Схема 26.



Спирт **20R-16** также подвергли 3-*O*-деметилованию действием L-Selectride, что привело к образованию фенола **20R-48** с выходом 51% (Схема 27).

Схема 27.

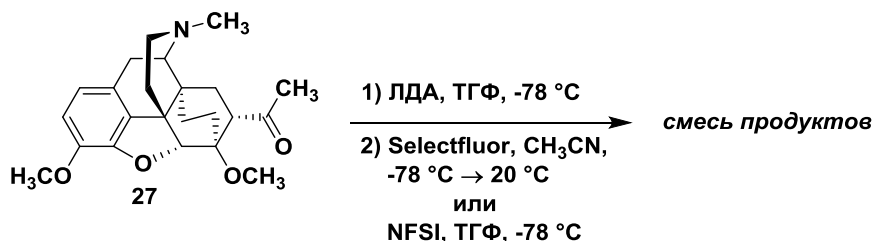


### Получение 21-фтортевинона и исследование его взаимодействия с металлоорганическими соединениями

В ходе настоящей работы нами были предприняты попытки по созданию синтетических основ для получения C(21)-монофторированных соединений Бентли с целью получения тевинолов и орвинолов, содержащих в положении C(21) не только три или два, но и всего один атом фтора.

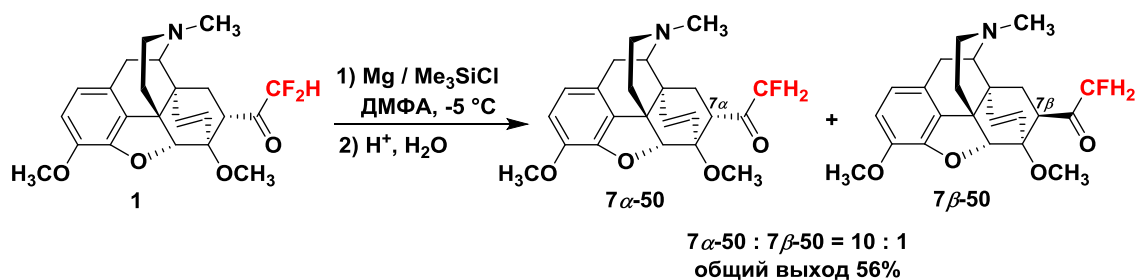
Депротонирование дигидртевинона (**27**) действием ЛДА с последующей реакцией промежуточно образующегося енолята с электрофильными фторирующими реагентами (Selectfluor, NFSI) привело к образованию сложных неразделимых смесей продуктов (Схема 28), содержащих как фрагменты CF<sub>2</sub>, так и CF (согласно <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР).

Схема 28.



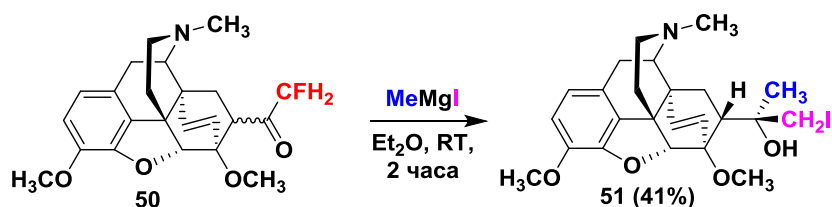
Получить желаемый 21-монофторированный кетон **50** нам удалось реакцией дефторирования 21,21-дифтортевинона (**1**) действием Mg + Me<sub>3</sub>SiCl (Схема 29). В результате реакции образовалась смесь 7 $\alpha$ - и 7 $\beta$ -эпимеров 21-фтортевинона (**50**) в соотношении 10 : 1. Разделить 7 $\alpha$ - и 7 $\beta$ -эпимеры кетона **50** с помощью колоночной хроматографии не удалось. Суммарный выход обоих эпимеров составил 56%.

Схема 29.



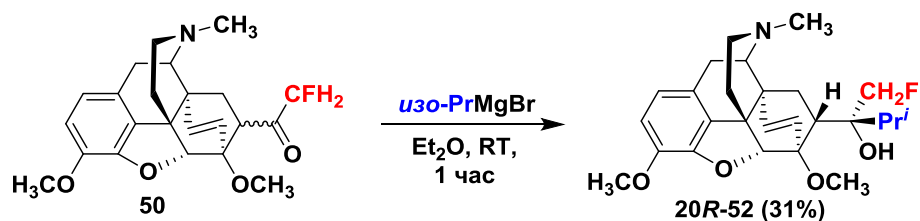
Взаимодействие кетона **50** с MeMgI в эфире привело к образованию смеси продуктов, которые разделялись с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Схема 30). Неожиданно, основным продуктом реакции оказался иодзамещенный третичный спирт **51**. Методом РСА установлена 20*S*-конфигурация хирального центра.

Схема 30.



Реакция кетона **50** с *изо*-PrMgBr (Схема 31) в эфире при комнатной температуре в течение 1 ч. привела к образованию смеси продуктов, из которой колоночной хроматографией на силикагеле был выделен целевой третичный спирт 20*R*-**52** (31%), абсолютная конфигурация при C(20) установлена с помощью РСА.

Схема 31.



Таким образом, получение 21-фтортевинона (**50**) открывает перспективы для получения и изучения химии не известных до настоящего времени C(21)-монофторированных тевинолов.

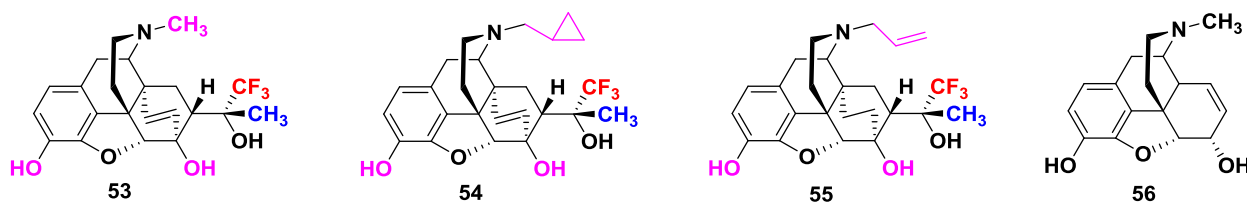
### Фармакологическая активность фторсодержащих орвинолов

Поскольку известно, что в орвинолах фармакофорный фрагмент, включающий атом C(20) и его окружение, отвечает не только за связывание с рецептором, но и за профиль активности соединений, необходимо было выяснить, сохраняется ли влияние заместителя

при атоме азота, характерное для других типов опиоидных лигандов морфинанового типа, на профиль активности С(21)-фторированных орвинолов.

С этой целью в экспериментах *in vivo* на стандартной модели острой боли, вызванной термическим раздражителем у грызунов (тест отдергивания хвоста), была исследована<sup>1</sup> антиноцицептивная активность серии сходных по строению С(21)-фторированных орвинолов **53-55** (Рис. 3) с одинаковой абсолютной конфигурацией хирального центра в положении С(20), различающихся наличием метильного, циклопропилметильного или аллильного заместителя при атоме азота. Все соединения содержали сразу три атома фтора в положении С(21) и представляли собой 6-*O*-норпроизводные орвинолов (т. е. 6-*O*-деметиленные соединения). Соединения исследовались в виде гидрохлоридов.

Рисунок 3.



Целью экспериментов была оценка специфической (анальгетической) активности С(21)-фторированных орвинолов в том же диапазоне доз (0.1, 1.0, 5.0 и 10.0 мг/кг для **53**; 0.1, 1 и 10 мг/кг для **54**; 0.01, 0.1, 1 и 10 мг/кг для **55**), что и положительный контроль (гидрохлорид морфина (**56**): 0, 0.1, 1, 5 и 10 мг/кг). Исследования проводились на взрослых мышцах-самцах (питомник «Рапполово», С.-Петербург); тестируемые соединения и препарат сравнения вводились подкожно. Измерения проводились через 30, 60, 120 и 180 минут после инъекции.

Морфин (**56**) в дозах 5 и 10 мг/кг вызывал анальгетический эффект на протяжении всего эксперимента (вплоть до 180 мин. после инъекции), причем через 30 и 60 мин. после введения препарата реакция отдергивания хвоста не наблюдалась ни у одного животного (т. е. 100%-ная анальгезия). Анальгетический эффект *N*-метилзамещенного соединения **53** был выражен несколько сильнее и длился дольше. В тех же дозах он вызывал 100%-ную анальгезию в диапазоне 30-120 мин. Оба соединения в дозах 5 и 10 мг/кг вызывали у животных эффект Штрауба, что предполагает сходный механизм их анальгетического действия – опиоидергический.

Соединение **54** также проявило статистически значимый анальгетический эффект в дозах 0.1 и 1 мг/кг, но продолжительность его была менее 120 мин. и 100%-ная анальгезия

<sup>1</sup> Исследования фармакологической активности проводились в отделе психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова к.б.н. И. В. Белозерцевой под руководством д.м.н., проф. Э. Э. Звартау

проявлялась только у половины животных. Однако в максимальной дозе (10 мг/кг) оно достоверного анальгетического эффекта не показало. Т. е. соединение **54** продемонстрировало колоколообразный характер кривой зависимости «доза-эффект», похожий на аналогичную зависимость, проявляемую агонистом-антагонистом бупренорфином, также являющимся *N*-циклопропилметильным производным.

*N*-Аллилзамещенное соединение **55** анальгетического эффекта не проявило.

Таким образом, в исследованных *C*(21)-фторированных орвинолах сохраняется известное для морфиновых производных влияние заместителя при атоме азота на профиль активности соединений. Кроме того, в ходе исследований было также обнаружено, что фторированные орвинолы **53-55** не оказывали заметного влияния ни на общее состояние животных, ни на их двигательную активность.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые получены 21,21-дифтортевиноны, которые являются ключевыми исходными соединениями в синтезе 21,21-дифторзамещенных тевинолов и орвинолов. 21,21-Дифтортевинон получается дефторированием легкодоступного 21,21,21-трифтортевинона. 18,19-Дигидро-21,21-дифтортевинон целесообразно получать взаимодействием тевинола ([4+2]-циклоаддукта тебаина с акролеином) с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  с последующим окислением образующейся смеси эпимерных вторичных спиртов.
2. Разработаны методы диастереоселективного получения любого из *C*(20)-эпимеров 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов. Установлено, что получать 20*S*-эпимеры следует взаимодействием 21,21-дифтортевинона и 21,21,21-трифтортевинона с алкильными литийорганическими соединениями RLi. Получать 20*R*-эпимеры 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов целесообразно взаимодействием нефторированных тевинона, 18,19-дигидротевинона или их аналогов с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  или  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ .
3. 21,21-Дифтортевинолы, замещенные у *N*(17) группами, отличными от метильной, могут быть получены либо модификацией *N*-метил-21,21-дифтортевинолов с сохранением  $\text{CF}_2\text{H}$ -группы, либо введением  $\text{CF}_2\text{H}$ -группы на одной из заключительных стадий стадии многоступенчатой трансформации нефторированного исходного соединения.
4. Процесс *O*-деметилирования 21,21-дифтортевинолов действием водного раствора  $\text{HBr}$  чувствителен к концентрации кислоты. С разбавленной кислотой протекает селективное 6-*O*-деметилирование; при использовании концентрированной  $\text{HBr}$



- протекает одновременно 3-*O*- и 6-*O*-деметилирование. Проводить селективное 3-*O*-деметилирование целесообразно действием пропантиолята натрия или L-Selectride.
5. Осуществленный синтез 21-фтортевинона открывает перспективы для получения и изучения химии C(21)-монофторированных тевинолов – не известного до настоящего времени класса монофторированных опиоидных лигандов.
  6. Наличие даже трех атомов фтора в положении C(21) орвинолов не устраняет их сродства к опиоидным рецепторам, а проявляемый этими соединениями тип активности зависит от природы заместителя у атома азота (эксперименты *in vivo*; мыши-самцы; модель боли, вызванной термическим раздражением). При этом испытанные соединения не влияли на общее состояние животных, не подавляли их двигательную активность и не привели к гибели ни одного животного, что свидетельствует в пользу удовлетворительных показателей острой токсичности фторированных орвинолов.

**Перспективы дальнейшего развития темы** диссертации заключаются в использовании синтезированных 21,21,21-трифтор-, 21,21-дифтор и 21-монофторкетонов и разработанных способов их модификации для направленного синтеза C(21)-фторированных тевинолов и орвинолов с заданной абсолютной конфигурацией хирального центра при C(21). Разработанные методы *O*-деметилирования и замены заместителя при атоме азота должны позволить получать C(21)-фторированные аналоги лекарственных средств и исследовать их фармакологическую активность с целью выявления влияния замены атомов водорода на фтор в опиоидных лигандах данного типа на профиль их фармакологической активности.

#### **Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

##### Публикации в журналах:

1. **Zelentsova M. V.** <sup>19</sup>F NMR determination of the C<sup>20</sup> absolute configuration of C<sup>21</sup>-fluorinated arylthevinols / **M. V. Zelentsova**, I. V. Sandulenko, E. K. Melnikova, S. K. Moiseev // *Mendeleev Commun.* – 2022. – Vol. 32. – P. 97-99.
2. Sandulenko I. V. Control of the diastereoselectivity at C(20) in the formation of C(21)-fluorinated thevinols / I. V. Sandulenko, E. S. Kovaleva, **M. V. Zelentsova**, A. A. Ambartsumyan, S. N. Gorlov, A. A. Danshina, R. R. Aysin, S. K. Moiseev // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – P. 1440-1449.
3. **Zelentsova M. V.** C(21)-Di- and monofluorinated scaffold for thevinol/orvinol-based opioid receptor ligands / **M. V. Zelentsova**, I. V. Sandulenko, A. A. Ambartsumyan, A. A. Danshina, S. K. Moiseev // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – P. 9091-9100.

4. Sandulenko I. V. C(21)-fluorinated thevinol scaffold for opioid ligands. 21,21,21-Trifluoro-6-*O*-nororvinols: Design, synthesis and analgesic activity / I. V. Sandulenko, I. V. Belozertseva, E. E. Zvartau, **M. V. Zelentsova**, A. A. Ambartsumyan, A. F. Smol'yakov, S. K. Moiseev // Eur. J. Med. Chem. – 2023. – Vol. 252. – P. 115296.

Тезисы конференций:

1. **Зеленцова М. В.**, Мельникова Е. К., Сандуленко И. В. Синтез арил-21,21,21-трифтортевинолов и установление абсолютной конфигурации при C(20) // Сборник тезисов Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии (г. Новосибирск, 4-9 июля 2021 г.), с. 162.
2. **Зеленцова М. В.**, Мельникова Е. К., Моисеев С. К. Синтез N-замещенных 18,19-дигидро-21,21-дифторметилтевинолов // Сборник тезисов докладов Седьмой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (г. Москва, 12-14 сентября 2021 г.), с. 90.
3. **Зеленцова М. В.**, Сандуленко И. В. Синтез дифтор- и трифторметилкетонов 4,5 $\alpha$ -эпоксиморфинанового ряда // Материалы международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2022» (г. Москва, 11-22 апреля 2022 г.).
4. **Зеленцова М. В.**, Сандуленко И. В., Амбарцумян А. А., Моисеев С. К. 21,21-Дифтортевинолы и 21,21-дифтордигидроттевинолы // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции: Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (г. Сочи, 16-21 сентября 2022 года), с. 54.
5. Горлов С. Н., **Зеленцова М. В.**, Сандуленко И. В. Разработка подходов к селективному получению C(20)-эпимеров C(20)-трифторметилтевинолов // Материалы международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2023» (г. Москва, 10-21 апреля 2023 г.).
6. **Зеленцова М. В.**, Сандуленко И. В., Амбарцумян А. А., Моисеев С. К. Синтез трифторметилкетонов 4,5- $\alpha$ -эпоксиморфинанового ряда // Сборник тезисов докладов Восьмой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (г. Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2023 г.), с. 44.
7. **Зеленцова М. В.** Фторсодержащие лиганды опиоидных рецепторов // Сборник тезисов докладов участников V Международной научной конференции «Наука будущего» и VIII Всероссийского молодежного научного форума «Наука будущего – наука молодых» (г. Орёл, 20-23 сентября 2023 г.), с. 278.