

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИНЭОС РАН
член-корр. РАН, д.х.н. Грифонов А.А.

«03» июня 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертационная работа «Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации» 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 Зеленцова Мария Валерьевна обучалась в очной аспирантуре (2020-2024 гг.) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук и работала в лаборатории Тонкого органического синтеза в должности старшего лаборанта (2017-2021 гг), в настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника.

В 2019 году Зеленцова М.В. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» г. Москва по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», получив квалификацию магистр.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2024 году Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научный руководитель: Моисеев Сергей Константинович, доктор химических наук, заведующий Лабораторией тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук.

В ходе обсуждения диссертанту были заданы следующие вопросы:

- к.х.н. Алпатова В.М.: Пробовали ли вы использовать другие катализаторы для гидрирования двойной связи?

- д.х.н. Колдобский А.Б.: Чем обусловлен выбор CsF в качестве основания в реакциях нуклеофильного дифторметилирования и пробовали ли вы использовать другие основания?

- к.х.н. Черепанов И.А.: С чем связана селективность процесса O-деметилирования? Пробовали ли вы использовать другие металлорганические соединения для получения спиртов?

- инж.-исследователь Биль И.В.: Проводились ли исследования токсичности полученных соединений?

По итогам заседания коллоквиума принято следующее заключение:

Диссертационная работа Зеленцовой М.В. затрагивает актуальные проблемы в области органической химии. Работа направлена на разработку новых подходов к синтезу ранее неизвестных фторсодержащих лигандов опиоидных рецепторов. Работа выполнена на высоком профессиональном уровне, интерпретация полученных результатов не вызывает возражений, автором работы четко и обоснованно сформулированы выводы, их достоверность не подлежит сомнениям.

Научная новизна и практическая ценность работы заключается в следующем:

- 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 серии 21,21-дифторорвинолов, содержащих 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 опиоидных рецепторов.

- Предложены эффективные синтетические стратегии получения C(21)-ди- и трифторорвинолов, включая решение проблемы стереонаправленного синтеза этих соединений;

- Выявлены различия в химическом поведении нефторированных, 21,21-дифторированных- и 21,21,21-трифторированных тевинолов и орвинолов;

- Показана возможность управления профилем активности C(21)-фторированных орвинолов варьированием характера заместителя у атома азота N(17);

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

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.

Основное содержание работы отражено в 4 статьях в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК и в 7 тезисах докладов.

Диссертация «Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации» Зеленцовой Марии Валерьевны 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 1.4.3 – Органическая химия.**

Заключение принято на заседании коллоквиума Лаборатории тонкого органического синтеза №109 ИНЭОС РАН с участием 3 Членов диссертационного совета от 30.05.2024 г.

На заседании присутствовало 19 человек: д.х.н. Колдобский А.Б., д.х.н. Моисеев С.К., д.х.н. Кочетков К.А (член совета), д.х.н. Федорова О.А, (член совета), д.х.н. Осипов С.Н. (член совета), к.х.н. Амбарцумян А.А., к.х.н. Алпатова В.М., к.х.н. Зайцев А.В., к.х.н. Ольшевская В.А., к.х.н. Петрушкина Е.А., к.х.н. Пономарев А.Б., к.х.н. Рыс Е.Г., к.х.н. Черепанов И.А., к.х.н. Макаренков А.В., к.х.н. Шилова О.С., к.х.н. Шостаковский М.В., к.х.н. Сандуленко И.В., м.н.с. Калганова Н.В., инж.-исследователь Биль И.В..

Результаты голосования: «за» - 19 чел.; «против» - 0 чел., «воздержались» - 0 чел.

Председатель коллоквиума  к.х.н. Пономарев А.Б.

Секретарь коллоквиума  к.х.н. Алпатова В.М.

Подписи к.х.н. Пономарева А.Б. и к.х.н. Алпатовой В.М. заверяю.
Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н. Гулакова Е.Н.

