

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.161.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТ
ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИМ. А.Н.НЕСМЕЯНОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24 октября 2024 № 26

О присуждении Зеленцовой Марии Валерьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации» по специальности 1.4.3. (органическая химия) принята к защите 02 июля 2024 года (протокол заседания №20) диссертационным советом 24.1.161.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр.1, Приказ о создании совета №105/НК от 11.04.2012 г.

Соискатель Зеленцова Мария Валерьевна, «25» февраля 1995 года рождения, в 2019 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» г. Москва по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», работает в должности младшего научного сотрудника в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в Лаборатории тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт

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

Научный руководитель – доктор химических наук, Моисеев Сергей Константинович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, Лаборатория тонкого органического синтеза, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Ощепков Максим Сергеевич, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов заведующий кафедрой.

Седенкова Ксения Николаевна, кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, ведущий научный сотрудник. — **дали положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск в своем положительном отзыве, подписанном Багрянской Е.Г., доктором физико-математических наук, профессором, директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, (заключение составлено Шульц Эльвирой Эдуардовной, доктором химических наук, профессором, главным научным сотрудником лаборатории медицинской химии) указала, что диссертационная работа Зеленцовой Марии Валерьевны полностью соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), а ее автор, Зеленцова Мария Валерьевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия. Работа Зеленцовой М.В. может быть рекомендована к ознакомлению и использованию следующим научным и научно-образовательным учреждениям: МГУ, ИОХ РАН, ИФАН РАН, УрФУ, ИОС УрО РАН, ИТХ УрО РАН, ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН, НИОХ СО РАН.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, индексируемых в международных базах данных (*Scopus, Web of Science*), в том числе по теме диссертации опубликовано 4 работы, из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, опубликовано 4 работы. Диссертационное исследование представлено на 7 конференциях. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Основные работы:

1. **Zelentsova M. V.** ^{19}F NMR determination of the C^{20} absolute configuration of C^{21} -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 $\text{C}(20)$ in the formation of $\text{C}(21)$ -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.** $\text{C}(21)$ -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.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: 1. **Купрюшкина** М.С., кандидата химических наук, старшего научного сотрудника, заведующего лабораторией химии нуклеиновых кислот Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; 2. **Левина** В.В., доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории функциональных органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук; 3. **Бургарт** Я.В., доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории фторорганических соединений, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук и **Елькиной** Н.А., кандидата химических наук, научного сотрудника лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук; 4. **Щекотихина** А.Е., доктора химических наук, профессора, профессора РАН, директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»;

Все отзывы положительные. В отзывах указывается, что диссертационная работа Зеленцовой М.В. выполнена по актуальной тематике на высоком научном уровне, обладает высокой практической значимостью и научной новизной. Диссертационная работа посвящена разработке общих

подходов к синтезу серий фторсодержащих алкалоидов тевинольного и орвинольного ряда с заданной абсолютной конфигурацией асимметрического центра в положении С(20) и исследованию *in vivo* анальгетической активности ряда С(21)-трифторорвинолов. Отдельно отмечено, что автором выполнен большой объем экспериментальной работы и осуществлен тщательный анализ строения полученных производных. Исследование вносит значимый вклад в развитие стереонаправленного синтеза морфинановых производных и в поиск эффективных лигандов опиоидных рецепторов. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

В отзывах содержатся следующие замечания критического характера:

- 1) Применялись ли какие-либо расчетные методы, методы молекулярного моделирования или клеточные эксперименты *in vitro* для прогнозирования/изучения аффинности связывания конечных соединений с опиоидными рецепторами? Не совсем понятен выбор орвинолов 53-55 для исследований *in vivo*.
- 2) В автореферате не указана чистота соединений, используемых для биологических исследований.
- 3) Отсутствуют выходы продуктов на схемах 3,5,8-10,17,21.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что д.х.н. Ощепков М.С., к.х.н. Седенкова К.Н. и сотрудники Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук являются крупными специалистами в области органической и медицинской химии и, в частности, химии гетероциклических соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны синтетическая стратегия получения из природного сырья 21,21-дифтортевинона, 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона и 21-фтортевинона и идея использования их в качестве ключевых интермедиатов для синтеза 21,21-дифтортевинолов, 21,21-дифторорвинолов и соответствующих 21-монофторированных производных; **установлены** стереохимические закономерности превращения 21,21-дифторированных тевинонов в соответствующие тевинолы и факторы, влияющие на стереохимический результат этих реакций; **предложены** методы стереонаправленного синтеза любого из C(20)-эпимеров 21,21-дифтор- и 21,21,21-трифтортевинолов и методы дальнейшей структурной модификации 21,21-дифтортевинолов в соответствующие фторированные орвинолы и их N-замещенные производные, а также подход к получению 21-фтортевинолов из 21-фтортевинона, что открывает возможности для изучения химии C(21)-монофторированных тевинолов и орвинолов; **проанализированы** факторы, способствующие протеканию побочных процессов и перегруппировок при осуществлении превращений C(21)-фторированных тевинолов, орвинолов и нефторированного тевиналя; **проведены** эксперименты *in vivo* с рядом 21,21,21-трифторорвинолов, которые показали, что наличие даже трех атомов фтора в молекулах орвинолов не устраняет их сродства к опиоидным рецепторам, а заместитель при атоме азота N(17) определяет профиль фармакологической активности этих опиоидных лигандов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Созданы основы химии 21,21-дифтортевинолов и 21,21-дифторорвинолов и предпосылки к изучению химии C(21)-монофторированных производных, **введены** в синтетический арсенал исследователей эффективные 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.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **определен** потенциал использования С(21)-ди- и трифторорвинолов в качестве лигандов опиоидных рецепторов в медицине и ветеринарии, а сами 21,21-дифторированные тевинолы и орвинолы введены в качестве нового класса соединений в сферу поиска и разработки более эффективных и безопасных сильных анальгетиков или антагонистов опиоидных рецепторов; **представлены** в результатах исследований *in vivo* экспериментальные данные, демонстрирующие, что профиль фармакологической активности С(21)-фторированных орвинолов зависит от природы заместителя при атоме азота и что эти соединения способны проявлять выраженную анальгетическую активность на уровне эталонного анальгетика морфина, не влияя при этом на общее состояние животных, не подавляя их двигательную активность.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на современном оборудовании с использованием адекватного поставленным задачам комплекса физико-химических методов установления состава, строения и исследования свойств органических соединений (элементный анализ, ЯМР-спектроскопия масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ); **использованы** методы ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, РСА, квантово-химических расчетов, исследований *in vivo* для изучения фармакологической активности синтезированных лигандов опиоидных рецепторов; 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; **установлено** качественное соответствие результатов автора с данными, приведенными в независимых источниках по данной теме.

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.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие вопросы и критические замечания:

1. С какими количествами вещества вы работали и как делили смеси?
2. Можно ли провести сравнительный анализ влияния количества атомов фтора на активность полученных соединений?
3. Как выражается отличие в реакционной способности дифторметилсиланов от трифторметилсиланов?
4. Какие преимущества дало введение фтора в молекулы орвинолов по сравнению с морфином?
5. С какой целью проводили замену метильной группы при азоте на цианогруппу?
6. Чем вы руководствовались при выборе соединений для исследования фармакологической активности?
7. Чем объясняется стереоселективность присоединения металлоорганических соединений по карбонильной группе?

Соискатель Зеленцова М.В. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию:

1. Мы работали, в основном, с миллиграммовыми количествами. Очистку соединений проводили с помощью колоночной хроматографии.
2. К сожалению, у нас пока нет экспериментальных данных, которые могли бы дать ответ на вопрос о влиянии количества атомов фтора. На сегодняшний день получены результаты испытаний только для трифторированных производных.

3. Дифторсилан менее активен, чем реактив Рупперта-Пракаша, поэтому у дифторированных производных, по сравнению с трифторированными, меньше выход, а также возможно протекание нежелательных скелетных перегруппировок.

4. Соединения с трифторметильной группой обладают более длительным действием, а также начинают действовать в более низких дозировках, по сравнению с морфином.

5. Замену метильной группы при азоте на цианогруппу проводили с целью получить монокристалл для рентгеноструктурных исследований, так как соединения с метильной группой не кристаллизуются.

6. Нами были выбраны соединения, содержащие различные заместители при атоме азота – аллильный, циклопропилметильный и метильный. Причем стоит отметить, что нами был выбран заведомо неблагоприятный вариант – данные соединения содержат гидроксильную группу в положении С(6), в то время как обычно в этом положении находится ОСН₃-группа, которая повышает их активность. С помощью экспериментальных данных мы установили, что профиль активности фторированных орвинолов зависит от заместителя при атоме азота.

7. Присоединение металлоорганических соединений по карбонильной группе проходит в соответствие с правилом Фелкина-Ана, согласно которому атакующий реагент подходит к карбонильной группе со стороны наименьшего заместителя. Нами были проведены квантово-химические расчеты, которые показали, что существует два преимущественных конформера для данных карбонильных соединений, но при этом разница в энергии между ними небольшая. Следовательно, они могут переходить один в другой в ходе реакции и с этим связана неполная стереоселективность.

На заседании 24 октября 2024 г. диссертационный совет принял решение за разработки в области синтеза фторсодержащих алкалоидов тевинольного и орвинольного ряда для применения в качестве лигандов опиоидных

рецепторов, вносящие значительный вклад в развитие органической химии, присудить Зеленцовой М.В. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту – 0 человек, проголосовали: за – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.161.01
д.х.н.

Любимов Сергей Евгеньевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.161.01
к.х.н.

Ольшевская Валентина Антоновна

24 октября 2024 г.

