

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 9/25
решение диссертационного совета
от 06.06.2025 г. № 2

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Юфрякову Вячеславу Сергеевичу, представившего диссертационную работу на тему «Химико-ферментативное получение физиологически активных соединений» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Принята к защите 28 апреля 2025 г., протокол № 1 диссертационным советом РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 533А от «30» декабря 2021 г.

Соискатель Юфряков Вячеслав Сергеевич 1994 года рождения, в 2018 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» – диплом магистра: серия 107731, номер 0101368; дата выдачи: 10 июля 2018 года.

В процессе подготовки диссертации Юфряков Вячеслав Сергеевич с 01.11.2018 г. по 01.11.2022 г. являлся аспирантом Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук. Кроме того, Юфряков В.С. с 03.12.2018 г. был прикреплен к лаборатории гомолитических реакций элементоорганических соединений ИНЭОС РАН в качестве инженера-исследователя, а затем младшего научного сотрудника для проведения исследований.

Диссертация выполнена в лаборатории гомолитических реакций элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Кочетков Константин Александрович.

Официальные оппоненты:

д.х.н. Хомутов Алексей Радиевич – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта» Российской академии наук.

д.х.н., профессор Грачев Михаил Константинович – заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева» Российской академии наук.

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 7 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе в 5 публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных. Материалы работы апробированы на 5 международных и всероссийских конференциях. Научные статьи (5 статей общим объемом 35 страниц), опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах данных *Scopus / Web of Science*, содержат информацию о использовании ферментов в получении стереомерно чистых физиологически активных соединений. Кроме того, автором

получены 2 патента РФ. Работы опубликованы диссертантом в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями.

Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:

1. Faleev N.G. Unusual stereoselectivity of methionine- γ -lyase from *Citibacterfreundii* toward diastereomeric (S)-methionine S-oxide / N.G. Faleev, M.A. Tsvetikova, **V.S. Yufryakov** [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2021. – Vol. 31, №2. – P. 236-238. (**Scopus**).
2. Yufryakov V.S. Chemo-enzymatic synthesis of (S,S)-2,2'-(ethylenediamino)dibutan-1-ol / **V.S. Yufryakov**, M.A. Tsvetikova, N.A. Bystrova, K.A. Kochetkov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2023. – Vol.72, № 5. – P.1268-1273. (**Scopus**).
3. Kochetkov K.A. Application of lipases for obtaining optically active organic compound / K.A. Kochetkov, **V.S. Yufryakov**, A.V. Udod // *ИНЭОС OPEN*. – 2023. – Vol., №3. –P. 62-76. (**Chemical Abstracts**).
4. Kochetkov K.A. Enantioselective synthesis 5-fluoro-L-DOPA via chemoenzymatic route / K.A. Kochetkov, M.A.Tsvetikova, **V.S. Yufryakov** [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, №1. – P.11-12. (**Scopus**).
5. Kochetkov K.A. 1-(6-bromo-2-chloroquino-3-yl)-4-dimethylamino-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol and its salts / K. A. Kochetkov, **V. S. Yufriakov**, E. H. Mammadbeyli [et al.] // *Processes of Petrochemistry and Oil refining*. – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. 323-331 (**Web of Science**).

Патенты российской федерации:

6. Патент № 2712231 С1 Российская Федерация, МПК C07C 213/02, C07C 215/14. Способ получения этамбутала: № 2019124084: заявл. 30.07.2019: опубл. 27.01.2020 / К.А. Кочетков, Н.Г. Фалеев, **В.С. Юфряков** [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).
7. Патент № 2817082 С1 Российская Федерация, МПК C07C 227/12, C07C 229/36, C07C 227/28. Способ получения 5-фтор-L-ДОФА: № 2023124455: заявл. 22.09.2023: опубл. 09.04.2024 / К.А. Кочетков, О.Н. Горунова, **В.С. Юфряков** [и др.]; заявитель ИНЭОС РАН.

Публичные доклады на всероссийских и международных научных мероприятиях:

1. **Юфряков В.С.** Выделение стереомеров ряда физиологически активных соединений // «Школа аспиранта и студента» им. А.Н. Несмеянова». Учебная конференция-аттестация «Веснянка-2020», 30 марта – 2 апреля 2020 года: Сборник тезисов докладов и содокладов. – Москва, 2020. – С.77.
2. **Юфряков В.С.** Получение стереомеров ряда физиологически активных соединений // «Школа аспиранта и студента» им. А.Н. Несмеянова». Учебная конференция-аттестация «Веснянка-2021», 29 марта – 2 апреля 2021 года: Сборник тезисов докладов и содокладов. – Москва, 2021. – С.111.
3. **Юфряков В.С.** Получение стереомеров ряда физиологически активных соединений // «Школа аспиранта и студента» им. А.Н. Несмеянова». Учебная конференция-аттестация «Веснянка-2022», 4 – 8 апреля 2022 года: Сборник тезисов докладов и содокладов. – Москва, 2022. – С.80-81.
4. Yufryakov V.S. Isolation of stereoisomers of physiologically active compounds / **V.S. Yufryakov** // *Mendeleev 2021: Book of Abstracts XII International Conference on Chemistry for Young Scientists*, St Petersburg, September 06-10, 2021. – St Petersburg, 2021. – P. 683.
5. Юфряков В.С. Химико-ферментативный синтез 5-фтор-L-ДОФА / **В.С. Юфряков**, К.А. Кочетков / Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2024» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МОО СИПНН Н.Д Кондратьева, 2024. ISBN 978-5-901-64042-5.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук Хомутова Алексея Радиевича, ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.

Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования. Отмечена научная новизна, достоверность и обоснованность научных положений, сформулированных выводов и рекомендаций. Работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития науки и практики органической химии. Работа завершена обобщающим заключением и выводами, которые полностью отражают достижение поставленной цели и решенные задачи исследования. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Название диссертации сформулировано очень обще, хотя и полностью соответствует содержанию работы
2. Название диссертации сформулировано очень обще, хотя и полностью соответствует содержанию работы
3. Таблицы 4 и 5 вполне могли бы быть объединены.

Оппонент отмечает, что замечания носят в основном рекомендательный характер. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Юфряков В.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

2. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, профессора Грачева Михаила Константиновича, заведующего кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет».

В отзыве отмечены актуальность диссертационной работы и уровень научной новизны, практическая и теоретическая значимость полученных результатов. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и находят достоверное подтверждение в изложенном материале. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Автор не детализирует каким путем производилось разделение реакционных смесей после завершения ферментативного процесса в каждом отдельном случае.
2. Отмечаю отсутствие данных по химическим сдвигам фтора и фосфора в экспериментальной части к разделу 3.1.
3. Вызывает удивление невысокий выход продукта при получении N-БОК-2-аминобутан-1-ола ($\pm$)-136.
4. На стр. 97-103 несколько небрежно описаны ЯМР спектры относительно простых соединений 10-12, 14, 16-18.
5. На стр. 5 автореферата и на стр. 68 и 100 текста диссертации антибиотик 10 (этамбутол) это не диимин, а диамин.
6. В экспериментальной части диссертации на страницах 96-98 нумерация соединений 11 – 12а,б не совпадает с их нумерацией на стр. 72.
7. На стр. 10, 14, 62, 92, 98, 103 диссертации имеются незначительные опечатки.

Оппонент отмечает, что замечаний, ставящих под сомнение результаты и выводы, не имеется. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Юфряков В.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

3. Отзыв ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева» Российской академии наук.

Отзыв подготовил заведующий лабораторией органического катализа, доктор химических наук Асаченко Андрей Федорович. Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании секции органической химии Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева» Российской академии наук (протокол № 1 от 30 апреля 2025 г.).

В отзыве отмечается актуальность исследования, научная новизна и практическая значимость. Выводы четко сформулированы, являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Отзыв положительный, имеются следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре большой объем занимает заключение, которое недостаточно четко связано с основными задачами работы.
2. Отсутствуют данные по оптическому вращению стереомеров **20a** и **20b**.

Почему для расщепления предшественника этамбутола автор не использовал наиболее популярный, доступный иммобилизованный фермент – CAL B?

В работе также имеется ряд недочетов, опечаток и неудачных выражений, а также отсутствуют ссылки на работы автора.

Указанные замечания носят дискуссионный и рекомендательный характер, не снижают научной значимости исследования. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Юфряков В.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

4. Отзыв кандидата химических наук Новикова Максима Александровича, старшего научного сотрудника лаборатории №6 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук.

В отзыве отмечается актуальность диссертационной работы, научная новизна, большой объем экспериментальных данных, дается положительная оценка значимости полученных научных результатов. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Интересно было бы обсудить механизм первой ферментативной стадии в синтезе 5-фтор-ДОФА – алкилирования 2-фторфенола пировиноградной кислотой, который, по всей видимости, нетривиален.
2. В синтезе этамбутола на стадии ферментативного ацилирования субстратов **3a,b**, с одной стороны, в тексте и на схеме 1 говорится, что реакции проводятся в этилацетате. С другой стороны, в последней строке на странице 5 сказано, что наилучшая селективность достигается в хлороформе.
3. Некорректное изображение нумерации соединений на схеме 2.
4. Для минорного диастереомера окиси метионина в начале раздела 4 и на схеме 4 использовано корректное обозначение – ($S_C, \underline{R}_S$), тогда как далее по тексту идет некорректное – ($S_C, \underline{S}_R$).
5. Также на схеме 4 и в среднем абзаце на странице 15 использован некорректный термин «энантиоселективность (*ee*)», тогда как исследуемые соединения являются диастереомерами, как это и указывается автором в остальных местах повествования.

Высказанные замечания не снижают научной и практической значимости исследования, не влияют на достоверность и качество полученных результатов и основные выводы, сделанные в работе. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Юфряков В.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

5. Отзыв доктора химических наук, профессора Неделькина Владимира Ивановича, профессора кафедры «Дорожно-строительные материалы и химические технологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский автомобильно-дорожный государственный технический университет (МАДИ)».

В отзыве отмечается актуальность, научная и практическая значимость работы. Отмечается научная новизна результатов, отсутствие сомнений в их достоверности. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Поверхностное обсуждение строения диастереомеров 10.
2. Ошибки на схеме 2.

В отзыве отмечено, что высказанные замечания не снижают общую положительную оценку работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Юфряков В.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

6. Отзыв кандидата химических наук Дорохова Андрея Викторовича, доцента кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».

В отзыве отмечены актуальность исследования и практическая значимость. Несомненным достоинством работы является научная новизна и оригинальная трактовка целого ряда синтетических приемов. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Некорректное изображение на схеме 2.
2. Отсутствие обсуждения механизма действия ферментов

Указанные замечания носят частный характер и влияют на общую положительную оценку работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Юфряков В.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой диссертационного исследования, посвященного синтезу биологически активных соединений. Официальные оппоненты являются признанными учеными в области органической химии, что подтверждается публикациями их научных трудов в ведущих зарубежных и российских журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **разработан** подход к химико-ферментативному выделению всех стереомеров 1-(6-бром-2-хлорхино-3-лил)-4-диметиламино-2-(нафтален-1-ил)-1-фенилбутан-2-ола путем проведения на одной из стадий стереоселективного ацилирования с использованием PPL-липазы. Получен широкий набор растворимых солей одного из стереомеров.

Разработан химико-ферментативный метод получения противотуберкулезного препарата (S,S)-2,2'-(этилендиимино)дибутан-1-ола (этамбутола) исходя из нитропропана и других доступных соединений с расщеплением на ключевой стадии производных рацемического 2-амино-1-бутанола с помощью липазы.

Впервые **обнаружена** высокая стереоселективность фермента метионин-γ-лиазы в отношении конфигурации хирального центра на γ-атоме серы при наличии еще одного хирального атома в α-положении. Разработан стереоселективный метод получения энантиомерно чистого (Sc,Ss)-диастереомера окиси метионина.

Предложен и осуществлен химико-ферментативный способ получения (S)-5-фтор-диоксифенилаланина из 2-фторфенола с использованием культуры живых клеток бактерий *Citrobacter freundii*, содержащих фермент тирозинфеноллиазу.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется разработкой неизвестных ранее химико-ферментативных превращений с применением PPL-липазы, тирозинфеноллиазы, метионин-γ-лиазы, иммобилизованной липазы В из *Candida Antarctica*, а также разработкой малостадийных способов получения лекарственных препаратов этамбутола и 5-фтор-ДОФА. Совокупность результатов исследования вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальных проблем органического стереоселективного синтеза и повысит эффективность получения ряда фармацевтических ингредиентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: методики проведения синтезов, выделения и очистки продуктов приведены в полном объеме, указаны источники используемых реагентов и растворителей, указаны условия проведения физико-химических анализов и используемое оборудование, что обеспечивает возможность их воспроизведения. Представленные в работе результаты получены с использованием современных физико-химических методов исследования: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C , ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа, а также результатов элементного анализа. Стереохимические особенности новых соединений устанавливали с использованием методов ВЭЖХ на хиральных колонках.

Теоретическая часть исследования основана на известных литературных данных в области органической химии. Проведение экспериментальной части логично и последовательно, опирается на существующий научный опыт и не повторяет ранее опубликованные работы. Научные положения, результаты и выводы по работе являются обоснованными, соответствуют и не противоречат устоявшимся закономерностям органической химии.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах работы: в обсуждении целей и задач исследований, проведении экспериментов по синтезу целевых соединений и изучению их свойств, обобщении, анализе и трактовке полученных экспериментальных данных, формулировке положений и выводов работы, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

Диссертационная работа «Химико-ферментативное получение физиологически активных соединений» представляет собой завершенное исследование, выполненное в соответствии с п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия. Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Химико-ферментативное получение физиологически активных соединений» по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №103ОД от 14.09.2023 г. (с последующими редакциями).

На заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 6 июня 2025 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Юфрякову Вячеславу Сергеевичу.

Присутствовало на заседании 12 членов диссертационного совета, в том числе 11 докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 1.4.3. Органическая химия, в том числе в режиме видеоконференции 1.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали.

Результаты тайного голосования:

«за» – 11,

«против» – нет,

«воздержались» – нет.

Проголосовал 1 член диссертационного совета, присутствовавший на заседании в режиме видеоконференции:

«за» – 1,

«против» – нет,

«воздержались» – нет.

Итоги голосования:

«за» – 12,

«против» – нет,

«воздержались» – нет.

Председатель
диссертационного совета

д.х.н., проф. Травень В.Ф.

Ученый секретарь
диссертационного совета

к.х.н. Чепцов Д.А.

«6» июня 2025 г.