

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Зеленцовой Марии Валерьевны на тему «Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации», представленную на соискание учёной степени

кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. Органическая химия

Использование фторированных аналогов биологически активных соединений зарекомендовало себя как перспективный и плодотворный подход к созданию новых лекарственных препаратов, обладающих повышенной эффективностью, и/или пониженными побочными эффектами, что обусловлено схожестью некоторых свойств атомов фтора и водорода, таких как радиус, что приводит к сопоставимым биологическим действиям, однако величина эффекта может различаться значительно вследствие разницы в электронных эффектах.

Обезболивающие вещества на основе опиатов и опиоидов стали прорывом в клинической практике. Тем не менее, эта группа лекарственных препаратов ассоциирована со значительными побочными эффектами и рисками. Известными побочными эффектами являются угнетение дыхания (особенно в сочетании с другими препаратами, такими как бензодиазепинами), развитие запоров, тошнота, головокружение, седация и другие. Не менее важным является риск развития наркотической зависимости, что уже привело к т. н. «опиоидной эпидемии» в тех странах, где опиоиды широко применяются в медицинской практике. Таким образом, создание новых опиоидных препаратов, обладающих высокой анальгетической и антиноцицептической активностью, но при этом не проявляющих значительных побочных эффектов, является насущной и значимой задачей, стоящей перед современной органической химией.

В этом аспекте и следует рассматривать диссертационную работу Марии Валерьевны Зеленцовой, целью которой являлась разработка универсального (и относительно простого) подхода к стереонаправленному синтезу серий фторированных тевинолов и орвинолов – опиоидных лигандов морфинавого

ряда – для выявления влияния замены части атомов водорода на атомы фтора на биологическую активность получаемых соединений.

Диссертационная работа построена по традиционному принципу и включает в себя литературный обзор, обсуждение собственных результатов, экспериментальную часть. Диссертация, изложенная на 219 страницах, построена традиционно и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, и список литературы (232 наименования).

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, аргументирована достоверность результатов работы, приведены данные об апробации работы и информация о публикациях по теме диссертации.

В первой главе представлен анализ литературы, который содержит два раздела, в которых изложены необходимые для понимания работы сведения. В первом разделе приведены данные о структуре и методах действия опиатов и опиоидах, особое внимание уделено производным тебаина и орвинолам: реакции, при помощи которых можно получить соединения данных классов. Во втором разделе описано применение фторсодержащих соединений, обладающие биологической активностью, а также некоторые закономерности, присущие таким соединениям. Всё это позволило автору сформулировать задачи и обосновать методологию исследования. К недостаткам данной главы можно отнести отсутствие описаний применения фторированных опиатов и опиоидов. Несмотря на то, что автор отмечает малую степень разработанности данной темы и фрагментарность информации, представленной в научной литературе, даже краткое описание способствовало бы формированию более полной картины текущего состояния исследований.

Во **второй** главе обсуждаются результаты собственных исследований, которые содержат необходимые для диссертационной работы сведения, **соответствующие критериям научной новизны и практической значимости.**

Третья глава содержит описание методов синтеза и разработанных автором оригинальных методик, все сведения о структуре синтезированных соединений подтверждены данными ^1H , ^{13}C , и ^{19}F ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Для целевых соединений исследована фармакологическая активность модели отдёргивания хвоста на мышах.

Поэтому **достоверность** представленных данных не вызывает никаких сомнений.

В результате проведённых в достаточно большом объёме собственных исследований, представленных в главе «Обсуждение результатов», М.В. Зеленцова:

1. Разработала подходы к стереонаправленному синтезу дифтортевинонов, которые являлись прекурсорами для получения C(21)-дифтортевинолов.
2. Впервые синтезировала 21-фтортевинон, являющийся прекурсором монофторированных тервинолов.
3. Разработала методы *O*-деметилирования и *N*-модификации дифтортевинолов, были продемонстрированы закономерности данных процессов.
4. Провела биологические исследования синтезированных трифтортевинолов, в ходе которых была показано их сродство к опиоидным рецепторам.

Экспериментальная часть диссертации выполнена на высоком научном уровне, приведены методики получения выделения и очистки исходных и новых синтезированных соединений, а также их характеристики. Выводы, сделанные автором по результатам исследования, вполне обоснованы.

Практическая значимость диссертации определяется важным вкладом в методологию стереонаправленного синтеза фторсодержащих препаратов, что может быть использовано для получения широкого спектра биологически активных соединений. Были разработаны методы получения тевинолов с разной степенью замещения атомов водорода на фтор в положении C(21), а также методы превращения синтеза дифторорвинолов путём *O*-деметилирования и *N*-функционализации. Выявлены взаимосвязи между строением и свойствами, что позволяет предсказывать характеристики новых фторсодержащих соединений.

Таким образом, изложенное выше позволяет считать теоретические и практические результаты диссертации **достоверными и значимыми**, а её **высокая научная новизна** не вызывает сомнений. Автор успешно решила все поставленные в работе задачи.

Работа хорошо оформлена, язык и стиль диссертации заслуживают высокой оценки. Работа содержит незначительное количество технических ошибок (опечаток).

К работе можно высказать некоторые замечания, не имеющие принципиального характера:

1. Для целевых соединений следует провести квантово-механические расчёты взаимодействия с соответствующими рецепторами, что может привести к более полному описанию механизма действия данного класса веществ, а также установить закономерности и объяснить более низкую фармакологическую активность соединений 72 и 73 по сравнению с соединением 71.

2. На рисунках 3.8, 3.9, 3.12, 3.21, 3.26, 3.27, 3.28, 3.29, 3.35, 3.36 указаны молекулярные структуры соединений, желательно указать, что данные структуры получены методом рентгеноструктурного анализа.

3. В разделе «Фармакологическая активность полученных фторсодержащих орвинолов», недостаточно приведено обоснование выбора соединений для исследования фармакологической активности.

Изложенные выше замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы, которая выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне и вносит ценный вклад в развитие органической химии. В целом соискателем выполнено интересное и полезное исследование, имеющее теоретическое и прикладное значение.

Основные результаты диссертационной работы изложены в 4 статьях в отечественных и иностранных рецензируемых научных журналах, внесённых в Перечень журналов и изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций. Материалы диссертационной работы были представлены на 7 крупных научных мероприятиях. Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в организациях, занимающихся общим органическим синтезом, а также химией азотсодержащих гетероциклических соединений: ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ГосНИИОХТ.

Таким образом, по актуальности, объёму, уровню выполнения и новизне полученных результатов диссертационная работа «Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по созданию подхода к стереонаправленному синтезу дифтортевинонов, разработаны методы *O*-деметилирования и *N*-модификации дифтортевинолов, установлены закономерности данных процессов, а также проведены биологические исследования новых трифторорвинолов, все выше указанное имеет существенное значение для развития органической и фармацевтической химии.

Диссертация М.В. Зеленцовой соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия по направлениям исследования «1. Выделение и очистка новых соединений», «3. Развитие рациональных путей синтеза сложных

молекул», «7. Выявление закономерностей типа "структура – свойство"» и «10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» и полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (в редакции от 11.09.2021).

Автор работы, Зеленцова Мария Валерьевна, несомненно, заслуживает присуждения ей искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой химии и
технологии биомедицинских препаратов
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
доктор химических наук



М.С. Ощепков

Подпись д.х.н. Ощепкова М.С. заведующего
Учёный секретарь РХТУ
им. Д.И. Менделеева



Н.А. Макаров

Адрес:

ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева
125047 Москва, Миусская площадь, д. 9

Телефон: 8-916-850-80-35

E-mail: oshchepkov.m.s@muctr.ru

27 сентября 2024 г.