

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **ЗЕЛЕНЦОВОЙ Марии Валерьевны**
**«Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их
модификации»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических
наук

по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Опиоидные анальгетики являются ключевыми препаратами для лечения боли различного генеза. Однако побочные свойства опиоидов и их производных представляют собой большую проблему клинического характера и общественного здравоохранения, которую пока не удалось решить. Одним из наиболее сложных аспектов длительного лечения опиоидами является прогрессирующая потеря эффективности, называемая толерантностью. К другим нежелательным побочным эффектам относятся угнетение дыхания, физическая и психическая зависимости. В связи с этим поиск новых соединений на основе лигандов опиоидных рецепторов с повышенной селективностью и пониженным уровнем нежелательных побочных действий остается актуальной задачей.

Диссертационная работа Зеленцовой М.В. посвящена развитию общих подходов к синтезу серий тевинолов и орвинолов, содержащих атомы фтора в положении С(21) молекулы, обеспечивающих заданную абсолютную конфигурацию асимметрического центра в положении С(20), и исследованию *in vivo* анальгетической активности ряда С(21)-трифторорвинолов. Введение атомов фтора в алкильные заместители в положение С(20) позволяет влиять на параметры лиганд-рецепторного взаимодействия при минимальном изменении размеров молекул и, кроме того, задействовать стереохимический фактор лиганд-рецепторного взаимодействия.

Автором впервые получены 21,21-дифтортевиноны, которые являются ключевыми исходными соединениями в синтезе 21,21-дифторзамещенных тевинолов и орвинолов. Выявлены различия в химическом поведении нефторированных, 21,21-дифторированных- и 21,21,21-трифторированных тевинолов и орвинолов Зеленцовой М.В. осуществлен поиск способа диастереоселективного получения 20*S*- и 20*R*-эпимеров 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов. Разработаны методы *N*-функционализации и региоселективного *O*-деметилирования 21,21-дифтортевинолов, которые позволяют синтезировать 21,21-дифторорвинолы, содержащие различные заместители при атоме *N*(17).

В исследованиях *in vivo* показано, что профиль фармакологической активности С(21)-фторированных орвинолов зависит от природы заместителя при атоме азота. Выявлено, что полученные соединения способны проявлять выраженную анальгетическую активность на уровне

морфина, не влияя при этом на общее состояние животных, не подавляя их двигательную активность.

При прочтении автореферата Зеленцовой М.В. можно сделать вывод о том, что цели диссертационной работы в полном объеме достигнуты и задачи, поставленные перед автором, успешно решены. Зеленцовой М.В. достоверно установлено строение полученных соединений с привлечением современных физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР, РСА, элементный анализ, масс-спектрометрия). Выводы работы полностью отражают содержание диссертационной работы, научно обоснованы и не вызывают сомнений. Результаты работы опубликованы автором в четырех статьях в ведущих в российских и зарубежных журналах из перечня, рекомендуемого ВАК РФ, а также представлены на семи конференциях всероссийского и международного уровня. Опубликованные работы полностью раскрывают суть диссертационного исследования.

В ходе прочтения автореферата возникло следующее замечание:
Отсутствуют выходы продуктов на схемах 3,5,8–10,17,21. В остальном вопросов и замечаний по автореферату диссертации нет.

В целом работа ЗЕЛЕНЦОВОЙ М.В. является законченным научным исследованием, которое по своему объему, научной новизне и практической значимости соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, в действующей редакции), а ее автор **заслуживает** присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений,
Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского
Уральского отделения РАН (ИОС УрО РАН),
доктор химических наук

Бургарт Янина Валерьевна

Научный сотрудник
лаборатории медицинской химии
ИОС УрО РАН,
кандидат химических наук

Елькина Наталья Андреевна

Подпись Я.В. Бургарт и Н.А. Елькиной заверяю.
Ученый секретарь ИОС УрО РАН,
кандидат технических наук

Красникова Ольга Васильевна

10.10.2024

Почтовый адрес:
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, ИОС УрО РАН
E-mail: burgart@ios.uran.ru; naelkina@ios.uran.ru
Тел./факс: +7(343)3745954

