

## 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

Диссертационная работа Зеленцовой М.В. посвящена актуальной проблеме органической и медицинской химии – разработке методов синтеза фторсодержащих производных 4,5 $\alpha$ -эпоксиморфинов с потенциальной анальгетической активностью. В качестве основы для разработки таких соединений выбраны структуры тевинолов и орвинолов. Известно, что на их основе создан ряд лекарственных препаратов, нашедших широкое применение в медицине, однако обладающих рядом нежелательных побочных эффектов, что обуславливает необходимость создания новых лигандов опиоидных рецепторов (ОР) с повышенной селективностью и улучшенным фармакологическим профилем.

В соответствии с поставленными целью и задачами автором были разработаны способы получения 21,21-дифтор- и 21,21,21-трифтортевинолов с заданной абсолютной конфигурацией асимметрического центра в положении С(20); предложены методы *N*-функционализации 21,21-дифтортевинолов и их селективного *O*-деметилирования; показано, что С(21)-фторированные орвинолы проявляют выраженную анальгетическую активность на уровне морфина *in vivo*. В автореферате четко обозначены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, которые вносят вклад в развитие стереонаправленного синтеза морфинановых производных и в поиск эффективных лигандов ОР. Особенно следует отметить большой объем работы, включающий обширную синтетическую часть, которая требует высокого уровня владения методами органического синтеза (значительная часть реакций проходит с участием металлоорганических соединений), а также высокий уровень знаний диссертантки в области физико-химических методов анализа (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F ЯМР, масс-спектрометрия, элементный анализ и РСА), которые требуются для установления структуры полученных соединений и определения их абсолютной конфигурации.

Содержание автореферата изложено грамотно, в работе четко сформулированы цели и задачи исследования, использованы обоснованные методы и подходы для их решения.

Основные результаты диссертации опубликованы в 11 работах, в том числе в 4 статьях в научных журналах, входящих в перечень ВАК и международные базы Web of Science и Scopus, и в 7 тезисах докладов на российских и международных конференциях. Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений. По автореферату имеется несколько замечаний, которые несколько не снижают высокий уровень работы:

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. На некоторых схемах (8, 13, 17, 21) отсутствуют выходы продуктов реакции, что не позволяет оценить их эффективность.
4. Ряд опечаток (например СНЗС1, схема 18) и смешение русского и английского языков при обозначении реагентов Ю радикалов и условий (*изо-PrMgBr*, *n-Bu*; RT, кипячение; TBAF, ДЭАД, DMPU, ГМФТА и др.)

На основании автореферата Зеленцовой М.В. можно заключить, что диссертационная работа «Фторсодержащие алкалоиды тевинольного и орвинольного ряда и способы их модификации» является самостоятельным и законченным научным исследованием, которое выполнено по актуальной тематике органической химии.

По объему и качеству проведенных экспериментов, актуальности, новизне и практической значимости работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Зеленцова Мария Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Доктор химических наук, профессор, профессор РАН,  
директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»,  
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1  
Тел.: +7(499)246-02-28, e-mail: [shchekotikhin@mail.ru](mailto:shchekotikhin@mail.ru)  
Специальность, по которой защищена диссертация: 02.00.03. – Органическая химия

  
Щекотихин Андрей Егорович

9 октября 2024 г.

Подпись Щекотихина А.Е. удостоверяю  
Ученый секретарь к.х.н.  
ФГБНУ Научно-исследовательский институт  
по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе



Кисль О.В.