

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио Председателя Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор



_____ А. Г. Мустафин

_____ 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства *Fabaceae* в синтезе новых противогриппозных агентов» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории биоорганической химии и катализа.

В период подготовки диссертации соискатель Петрова Полина Радиковна обучалась в очной аспирантуре (01.10.2014 – 30.09.2018) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет». С декабря 2014 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории биоорганической химии и катализа УФИХ УФИЦ РАН.

В 2014 году Петрова Полина Радиковна окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный

университет». Присвоена квалификация Магистр (освоила программу магистратуры по направлению подготовки 020100.68 – Химия).

Справка об обучении № 91-18, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по следующим дисциплинам: английский язык («отлично», 14 мая 2015 г.), история и философия науки (химические науки) («отлично», 22 мая 2015 г.) и по специальности 02.00.03 – Органическая химия («отлично», 17 января 2017 г.), выдана 24.12.2018 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель – Цыпышева Инна Петровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Петровой П. Р. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Личное участие соискателя в получении результатов

Личный вклад Петровой П. Р. состоит в изучении и обобщении научной литературы по теме диссертации, проведении синтетических экспериментов, разработке методик, выделении и подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и испытаниям; обработке и обсуждении полученных данных; подготовке материалов к публикации в научных журналах.

Достоверность полученных результатов

Высокая достоверность обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современного испытательного и аналитического оборудования (ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерной спектроскопии NOESY, масс-спектрометрии) и статистической обработке полученных результатов.

Научная новизна полученных результатов

В работе впервые проведена оценка способности алкалоидсодержащих экстрактов растений родов *Thermopsis*, *Chamaecytisus*, *Genista* (*Fabaceae*) ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1). На основе выделенных из растительного сырья хинолизидиновых алкалоидов (-)-цитизина, меилцитизина и термопсина синтезированы новые тио- и карбоксаамиды, гуанидиновые производные, конъюгаты с пиримидинами и биологически значимыми кислотами с галоид-, нитро- и аминогруппами в 2-пиридиновом ядре. Предложен способ и впервые осуществлено прямое формилирование 2-пиридинового ядра метилцитизина; получены соответствующие новые 9-енил-, 9-инил-, 9-имино- производные. Путем реакций электрофильного замещения проведена функционализация 2-пиридинового ядра 2-оксо и 4-оксометилцитизина, показана возможность последующих трансформаций введенных формильной, галоид- и аминной групп на основании реакций, приводящих к образованию новых связей «С-С» и «С-N». В термическом варианте реакции [4+2]-циклоприсоединения осуществлен синтез новых диастереомерных аддуктов Дильса-Альдера метилцитизина и его 2-оксо- и оксо-производных с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты; определены стереохимические закономерности протекания этой реакции. Среди синтезированных производных хинолизидиновых алкалоидов выявлены образцы с выраженной противогриппозной активностью в отношении вируса парагриппа, гриппа А(H1N1) и высокопатогенного вируса «птичьего» гриппа А (H5N2).

Практическая значимость и ценность результатов

Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке новых эффективных и простых с препаративной точки зрения подходов к функционализации 2-пиридинового ядра алкалоидов (-)-цитизина, метилциизина и термопсина на основании реакций электрофильного замещения с последующей трансформацией введенных функциональных групп, и реакции их [4+2]-циклоприсоединения к *N*-замещенным имидам малеиновой кислоты, а также в возможности комбинации этих превращений с окислительными трансформациями биспидиновой части молекул этих алкалоидов. Реализация заявленных подходов позволила получить ряд их новых производных – тио- и карбоксамидов, а также аддуктов Дильса-Альдера, с доказанной противогриппозной активностью, в некоторых случаях превосходящей активность препарата сравнения рибавирин.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 14 статей, включенных в базы данных Scopus и Web of Science.

Список статей:

1 Tsypysheva, I. P. Activity of *Thermopsis Schischkinii* alkaloids against influenza A (H1N1) pdm09 Virus / I. P. Tsypysheva, E. G. Galkin, I. P. Baikova, N. I. Fedorov, **P. R. Petrova**, Ya. R. Orshanskaya, V. A. Fedorova, V. V. Zarubaev // Chemistry of Natural Compounds. – 2015. – V. 51. – P. 1003-1005.

2 Tsypysheva, I. P. Synthesis of several 3,5- and 3-substituted thermopsine derivatives / I. P. Tsypysheva, **P. R. Petrova**, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Baikova, V. I. Vinogradova, F. Z. Galin // Chemistry of Natural Compounds.– 2015 – V. 51. – P. 805-807.

3 Цыпышева, И. П. Состав и сезонная динамика алкалоидов в надземной части растений *Chamaecytisus ruthenicus* в горно-лесной зоне Южного Урала / И.

П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, **П. Р. Петрова**, И. П. Байкова, Ф. З. Галин, Н. И. Федоров // Химия растительного сырья. – 2015. – № 3. – С. 65–69.

4 Цыпышева, И. П. Экологические и внутривидовые особенности состава и содержания алкалоидов в надземной части *Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Woloszcz.) Klaskova, произрастающего на Южном Урале / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, **П. Р. Петрова**, А. В. Ковальская, И. П. Байкова, Ф. З. Галин, Н. И. Федоров // Химия растительного сырья. – 2017. – № 1. – С. 93-97.

5 Цыпышева, И. П. Противовирусная активность суммы алкалоидов *Genista tinctoria* и ее отдельных фракций в отношении вируса гриппа A(H1N1)pdm09 / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, А. В. Ковальская, **П. Р. Петрова**, И. П. Байкова, Я. Р. Оршанская, В. А. Федорова, Н. И. Федоров, Ф. З. Галин, В. В. Зарубаев // Химия растительного сырья. – 2017. – №3. – С. 71-76.

6 **Petrova, P. R.** Direct 9-formylation of 2-pyridone core of 3-*N*-methylcytisine via Duff reaction; synthesis of 9-enyl, 9-ynyl and 9-imino derivatives / **P. R. Petrova**, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Tsypysheva // Natural Product Research. – 2018. – V. 5. – P. 1-6.

7 Tsypysheva, I. P. Synthesis and cytotoxic activity of conjugates of (–)-cytisine and thermopsin amine derivatives with 1,3-dimethyl-5-formyluracil / I. P. Tsypysheva, **P. R. Petrova**, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, M. A. Maksimova, L. F. Zainullina, V. I. Vinogradova, V. A. Vakhitov, Yu. V. Vakhitova, F. Z. Galin // Chemistry of Natural Compounds. – 2018. – V. 54. – P. 938-946.

8 Цыпышева, И. П. Влияние засухи на состав и содержание алкалоидов в семенах *Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Woloszcz.) Klaskova, произрастающего в горно-лесной зоне Южного Урала / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, **П. Р. Петрова**, А. В. Ковальская, Н. И. Федоров // Химия растительного сырья. – 2018. – № 4. – С. 169-176.

9 Tsypysheva, I. P. Diels-Alder adducts of 3-*N*-substituted derivatives of (–)-cytisine as influenza A/H1N1 virus inhibitors; stereodifferentiation of antiviral properties and preliminary assessment of action mechanism / I. P. Tsypysheva, A. V.

Koval'skaya, **P. R. Petrova**, A. N. Lobov, S. S. Borisevich, D. O. Tsypyshev, V. V. Fedorova, E. V. Gorbunova, A. V. Galochkina, V. V. Zarubaev // *Tetrahedron*. – 2019. – V. 75. – P. 2933e2943.

10 **Petrova, P. R.** Synthesis of methylcytisine 9-thiocarboxamides / **P. R. Petrova**, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Tsypysheva // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – V. 55. – P. 908-913.

11 Tsypysheva, I. P. Variation of spacer type and topology of phenyl moiety in 2-pyridone core of 4-oxo-3-N-methylcytisine; effect of synthesized compounds on rat's behavior in conditioned passive avoidance reflex (CPAR) test / I. P. Tsypysheva, **P. R. Petrova**, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, T. Sapozhnikova, N. S. Makara, S. Gabdrakhmanova, F. A. Zarudii // *Natural Product Research*. – 2019. DOI 10.1080/14786419.2019.1622106.

12 **Petrova, P. R.** Synthesis of guanidine derivatives of methylcytisine / **P. R. Petrova**, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Tsypysheva // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – V. 55. – P. 1110-1114.

13 Koval'skaya, A. V. Iodination of cytosine and methylcytisine alkaloids/ A. V. Koval'skaya, **P. R. Petrova**, A. V. Lobov, I. P. Tsypysheva // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – V. 55. – P. 1101-1105.

14 **Petrova, P. R.** Conjugates of 9- and 11-halo-substituted cytosines with 1'-N-methylurocanic acid / **P. R. Petrova**, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Tsypysheva // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – V. 55. – P. 1106-1109.

15 Галочкина, А. В. Производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина с противогриппозной активностью / А. В. Галочкина, **П. Р. Петрова**, А. В. Ковальская, И. П. Цыпышева, В. В. Зарубаев // *Известия Уфимского научного центра РАН*. – 2019. – №4. – С. 41-44.

16 Ковальская, А. В. Цитотоксичность новых противогриппозных агентов – аддуктов Дильса-Альдера 3-N-замещенных производных (–)-цитизина с имидами малеиновой кислоты / А. В. Ковальская, **П. Р. Петрова**, Т. И. Иванова,

И. П. Цыпышева // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2019. – №4. – С. 54-59.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Петровой П. Р. соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия, а именно пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство», 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертация «Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства *Fabaceae* в синтезе новых противогриппозных агентов» Петровой Полины Радиковны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, отрасль науки – Химические науки.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 43 человека. Результаты голосования: «за» – 43 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 9 от «25» ноября 2019 г.

Председатель объединенного
семинара УФИХ РАН, д.х.н.

Р. Л. Сафиуллин

Секретарь объединенного
семинара УФИХ РАН, к.х.н.

Е. В. Кузьмина