

## ОТЗЫВ

доктора химических наук, доцента, старшего научного сотрудника  
«Института технической химии УрО РАН», филиала Пермского  
Федерального исследовательского центра УрО РАН

**Глушкова Владимира Александровича**

на автореферат диссертации ПЕТРОВОЙ ПОЛИНЫ РАДИКОВНЫ на тему:  
«ХИНОЛИЗИДИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА  
*FABACEAE* В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ АГЕНТОВ»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.03 – органическая химия.

Цитизин – алкалоид, содержащийся в семенах растения ракичника (*Cytisus laburnum L.*), термопсиса ланцетолистного (*Thermopsis lanceolata R. Br.*), и в некоторых других растениях семейства бобовых, обладает высокой физиологической активностью, является стимулятором вегетативных ганглиев и находит ограниченное применение в фармации как аналептик. Усилия по химической модификации цитизина и его аналогов, направленные на поиск новых физиологически активных веществ, являются перспективным направлением в медицинской химии. Учитывая доступность цитизина, его высокий синтетический потенциал, а также обнаруженные у отдельных представителей хинолизидиновых алкалоидов выраженные противогриппозные свойства, синтез новых производных (-)-цитизина, термопсина и метилцитизина может быть одним из эффективных путей создания новых противовирусных препаратов. Поэтому тема работы Петровой Полины Радиковны, несомненно, **актуальна**.

**Научная новизна.** Логично, последовательно и связно сформулированы задачи исследования. Впервые систематически изучены состав и содержание хинолизидиновых алкалоидов в наземной части растений семейства бобовых (*Fabaceae*) – ракичнике русском (*Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Wolf. Klásk.)), дроке красильном (*Genista tinctoria L.*) и в термопсисе Шишкина (*Th. Schischkinii Czefr.*), произрастающих на территории РФ, в зависимости от органа растения, фазы вегетации, условий произрастания и внутривидовых различий; показана противогриппозная активность их алкалоидсодержащих экстрактов. Автором проделан огромный объем синтетической работы по функционализации цитизина и метилцитизина, его 2-оксо- и 4-оксопроизводных. Проведены реакции бромирования, хлорирования, иодирования, нитрования, формилирования; получены продукты конденсации по формильной группе; восстановлением 9-нитрометилцитизина получен амин, который превращен в соответствующие мочевины и тиомочевины. Получены также карбамоильные и тиокарбамоильные производные цитизина по N-3. Урокановые кислоты также были использованы для синтеза новых N-3 ацилированных замещенных производных цитизина. Далее, была проведена

функционализация термопсина, получены его конъюгаты с урацилом. Интересные результаты получены при изучении реакции Дильса-Альдера производных цитизина с N-арилмалеимидами. Всего Полиной Радиковной синтезировано более 150 новых органических соединений.

**Теоретическая значимость** работы. Выявлены закономерности распределения и накопления хинолизидиновых алкалоидов в надземной части растений семейства бобовых (*Fabaceae*) – термопсиса Шишкина, ракитника русского и дрока красильного в зависимости от органа и стадии развития растения, внутривидовых отличий и условий произрастания. Выявлены (совместно с сотрудниками Института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург) структурные типы алкалоидов, потенциально ответственных за противогриппозную активность. Показана возможность прямого 9-формилирования 2-пиридинового ядра метилцитизина по Даффу, синтеза 9-изотиоцианата (из соответствующего аминопроизводного) и 9-йодида (через стадию исчерпывающего йодирования). Разработаны последовательности химических трансформаций алкалоидов (–)-цитизина, термопсина, метилцитизина, а также его 2-оксо- и 4-оксопроизводного, путем функционализации их 2-пиридинового ядра (электрофильное замещение) с последующими трансформациями введенных функциональных групп на основе реакций, приводящих к образованию новых C-C и C-N связей. Установлены стереохимические закономерности протекания реакции Дильса-Альдера 2-оксо- и 4-оксопроизводных метилцитизина с имидами малеиновой кислоты в термическом ее варианте.

**Практическое значение.** Разработаны простые и удобные с практической точки зрения способы синтеза новых производных алкалоидов (–)-цитизина, термопсина, метилцитизина и его 2-оксо- и 4-оксо- аналогов, несущих в своей структуре галоид-, нитро-, amino-, формил-, изотиоцианатную, амидную, тио- и карбоксамидную, гуанидиновую функциональные группы, конъюгатов с 1,3-диметилурацилом, урокановой кислотой, с фенильным фрагментом, связанным с 2-пиридиновой частью молекул этих алкалоидов этильным, этенильным, этинильным, аминометиленовым, тио- и карбоксамидным спейсерами, а также аддуктов Дильса-Альдера метилцитизина, его 2-оксо- и 4-оксопроизводного с N-замещенными имидами малеиновой кислоты. Параллельный скрининг противогриппозных свойств всех синтезированных соединений, выполненный в Институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург) позволил выявить образцы с выраженной способностью ингибировать репродукцию вирусов парагриппа HPIV3, гриппа A(H1N1) и высокопатогенного вируса «птичьего» гриппа A (H5N2), близкие, а в некоторых случаях превосходящие по своей активности препараты сравнения римантадин и рибавирин.

**Достоверность** полученных результатов обусловлена привлечением современных методов органического синтеза для получения новых соединений, включая палладий-катализируемые реакции Сузуки, Хека и

Соногаширы. Строение новых соединений однозначно подтверждено комплексом физико-химических методов исследования (рентгеноструктурный анализ, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов –  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC).

Основные результаты автора опубликованы в семнадцати статьях (все в российских журналах, только одна статья опубликована за рубежом в журнале *Tetrahedron*); сделано 11 докладов на конференциях.

Судя по автореферату, диссертация Петровой П. Р. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на высоком профессиональном уровне решена задача синтеза новых противогриппозных агентов на основе веществ природного происхождения. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости автореферат кандидатской диссертации Петровой Полины Радиковны на тему: «ХИНОЛИЗИДИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА *FABACEAE* В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ АГЕНТОВ» удовлетворяет требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Петрова Полина Радиковна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Я, Глушков Владимир Александрович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

Старший научный сотрудник  
«Института технической химии УрО РАН»  
Пермского Федерального исследовательского центра УрО РАН,  
доктор химических наук (02.00.03-органическая химия), доцент

Глушков Владимир Александрович

5 мая 2020 г.

614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3  
тел. 8-(342)-237-82-66; 8-(982)-252-08-79, e-mail: glusha55@gmail.com

Подпись Глушкова В.А. заверяю:  
Директор «ИТХ УрО РАН», член-корр. РАН

Стрельников Владимир Николаевич

6 мая 2020 г.