

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Петровой Полины Радиковны  
«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

Диссертационная работа Петровой Полины Радиковны «Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства Fabaceae в синтезе новых противогриппозных агентов» направлена на решение одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед органической и медицинской химией – синтеза новых потенциальных ингибиторов репродукции вирусов гриппа и парагриппа на основе веществ природного происхождения, что обусловлено с одной стороны - тяжестью протекания, высокой смертностью и скоростью распространения (в отдельных случаях приводящей к возникновению пандемий) этой инфекции, специфическими особенностями вируса гриппа, склонного к мутациям, приводящим к появлению новых штаммов с лекарственной резистентностью, а с другой – недостатками разрешенных к клиническому применению противогриппозных средств, большинство из которых имеют серьезные противопоказания к применению и побочные эффекты.

Представленное в диссертационной работе Петровой Полины Радиковны исследование, органично связанное с такими областями химии, как химия природных соединений (в первую очередь, алкалоидов), органический синтез и медицинская химия, состоит из трех основных этапов – это идентификация хинолизидиновых алкалоидов растений семейства бобовых (*Fabaceae*) термопсиса Шишкина (*Thermopsis. Schischkinii* Czefr.), дрока красильного (*Genista tinctoria* L.) и раakitника русского (*Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Wolf. Klásk.)), потенциально ответственных за противогриппозную активность, путем оценки вирус-ингибирующих свойств их экстрактов, далее – это синтез библиотек новых производных алкалоидов (–)-цитизина, метилцитизина и термопсина и скрининг способности синтезированных соединений ингибировать репродукцию вирусов парагриппа (HPIV3), гриппа А (H1N1) и (H5N2) (биологические исследования выполнялись в Институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург).

К несомненным достоинствам настоящей диссертационной работы необходимо отнести систематическое исследование состава и содержания хинолизидиновых алкалоидов в надземной части раakitника русского и дрока красильного, произрастающих на территории РФ и РБ, в зависимости от органа растения, фазы вегетации, условий произрастания и внутривидовых различий. А также разработку простых и удобных с практической точки зрения способов синтеза новых производных алкалоидов (–)-цитизина, термопсина, метилцитизина и его 2-оксо- и 4-оксо- производных (содержащих галоид-, нитро-, amino-, формил-, изотиоцианатную, амидную, тио- и карбоксамидную, гуанидиновую функциональные группы), их конъюгатов с 1,3-диметилаурацилом, урокановой кислотой и аддуктов Дильса-Альдера с *N*-замещенными малеинимидами.

К принципиально новым результатам, полученным Петровой Полиной Радиковной в процессе выполнения диссертационной работы, относятся: способ прямого 9-формилирования 2-пиридинового ядра *N*-замещенных производных (–)-цитизина, (включая 2-оксо- и 4-оксометилцитизин) по Даффу, синтез 9-йодида и 9-изотиоцианата, что позволило получить библиотеки тио- и карбоксамидов, 9-енил-, 9-инил-, 9-имино- производных, конъюгатов с 1,3-диметилаурацилом и урокановой кислотой, а также реакция [4+2]-циклоприсоединения *N*-замещенных имидов малеиновой кислоты с 2-оксо- и 4-оксометилцитизином, стереохимические закономерности протекания которой объяснены с помощью QS расчетов. Особенно важными являются новые данные о зависимости «структура – противогриппозные свойства», полученные на основе результатов оценки способности синтезированных производных алкалоидов (–)-цитизина,

метилцитизина и термопсина ингибировать репродукцию вирусов гриппа А и вируса парагриппа (НPIV3).

Диссертация Петровой Полины Радиковны прошла хорошую апробацию, результаты работы опубликованы в семнадцати статьях в журналах, рекомендованных ВАК (11 – WoS, 4 – Scopus, 2 – РИНЦ), представлены на международных и всероссийских конференциях.

Таким образом, диссертационная работа Петровой Полины Радиковны «Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства Fabaceae в синтезе новых противогриппозных агентов», представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена задача синтеза новых эффективных ингибиторов репродукции вируса гриппа А и парагриппа на основе производных алкалоидов (-)-цитизина, метилцитизина и термопсина. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, а её автор Петрова Полина Радиковна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Семенов Виктор Владимирович, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией медицинской химии.

E-mail: vs@ioc.ac.ru тел.: +7 929 590 64 75

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, Москва, Ленинский проспект д.47, тел.: +7 (499) 137-2944

Я, Семенов Виктор Владимирович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

«27» апреля 2020 г.

Семенов Виктор Владимирович

Подпись Семенова Виктора Владимировича, доктора химических наук (02.00.03 - органическая химия, главного научного сотрудника Лаборатории медицинской химии. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, Москва, Ленинский проспект д.47, тел.: +7 (499) 137-2944

заверяю,  
зам. директора Института Органической  
химии им. Н.Д. Зелинского РАН

профессор, д.х.н.

