

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

В настоящее время исследования в области химических трансформаций растительных метаболитов, направленные на создание новых биологически активных веществ (БАВ), являются интенсивно развивающейся областью современной органической химии. Это обусловлено тем, что с помощью химической модификации природных соединений возможно получение БАВ, уникальных по своим свойствам – менее токсичных, более эффективных или с совершенно иным, отличным от исходного спектром биологической активности. Наряду с этим известно, что природные соединения исключительно разнообразны по своей структуре, и основным их источником является возобновляемое растительное сырье. С этой точки зрения растительные основания – алкалоиды, особенно привлекательны, так как они функционально насыщены, многие из них оптически активны, легко выделяются из доступных ресурсных растений. Самое главное – подавляющее большинство алкалоидов изначально биологически активны, на их основе созданы и создаются препараты для лечения онкологических заболеваний, нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

Целью диссертационной работы Петровой Полины Радиковны является синтез потенциальных противогриппозных агентов – ингибиторов репродукции вирусов гриппа А и парагриппа, на основе алкалоидов (-)-цитизина, его *N*-метильного производного и тетрациклического алкалоида термопсина. В настоящее время (-)-цитизин считается одним из самых популярных и востребованных представителей хинолизидиновых алкалоидов в направленных синтезах биологически активных веществ нейрофармакологического профиля, так как сам (-)-цитизин и большинство его производных являются лигандами никотинового ацетилхолинового рецептора; наличие у производных (-)-цитизина антиаритмических и, гораздо в меньшей степени, антибактериальных свойств в современной литературе представлены лишь отдельными примерами. Поэтому выбранное автором диссертационной работы направление поиска противогриппозных агентов среди новых производных (-)-цитизина с первого взгляда выглядит несколько неожиданным. Однако, учитывая литературные данные о противогриппозных свойствах матриновых и спартеиновых хинолизидиновых алкалоидов, а также проведенную в рамках выполненной работы оценку противогриппозных свойств «алкалоидсодержащих» экстрактов растений родов *Thermopsis*, *Genista* и *Chamaecytisus* (*Fabaceae*) и анализ синтетического потенциала хинолизидиновых алкалоидов с 2-пиридоновым ядром, выбор объектов для последующих химических трансформаций в направлении к потенциальным противогриппозным агентам вполне обоснован.

Несмотря на большое число работ, связанных с синтетическими трансформациями (-)-цитизина, необходимо отметить, что автором диссертационной работы в химию этого алкалоида внесен существенный вклад. К одной из наиболее удачных находок следует отнести впервые осуществленные прямое 9-формилирование 2-пиридонового ядра *N*-замещенных производных (-)-цитизина, (включая 2-оксо- и 4-оксометилцитизин) по Даффу, функционализацию 9 положения исходной молекулы путем ведения изотиоцианатной группы и двухстадийного региоселективного йодирования. Так, реализация этих превращений позволила Петровой Полине Радиковне в дальнейшем получить обширные библиотеки тио- и карбоксамидов (-)-цитизина и метилцитизина, 9-енил-, 9-инил-, 9-имино- производные, конъюгаты с 1,3-диметилаурацилом и урокановой кислотой. Отдельно хочется отметить структурные трансформации 2-оксо- и 4-

оксометилцитизина путем реакции [4+2]-циклоприсоединения *N*-замещенных иминов малеиновой кислоты (ранее это превращение было описано для метилцитизина, алкалоидов термопсина, леонтидина и нескольких 3-*N*-замещенных производных (-)-цитизина), стереохимические закономерности протекания которой подтверждены QC расчетами. Результаты биологических испытаний (изучение противогриппозной активности синтезированных соединений в отношении вируса гриппа А (H1N1) и вируса парагриппа НРIV3 были проведены в Санкт-Петербургском институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера) наряду с исключительно важными для развития этого направления данными о взаимосвязи «структура – противогриппозные свойства», полностью подтвердили правильность выбранных автором данной диссертационной работы направлений химических трансформаций (-)-цитизина, метилцитизина и термопсина. Среди синтезированных на основе этих алкалоидов мочевины и тиомочевины найдено четырнадцать соединений, активных в отношении вируса гриппа А(H1N1) с индексами селективности (SI) от 12 до 41 и в отношении вируса парагриппа с SI от 13 до 94, соответственно. Среди аддуктов Дильса-Альдера метилцитизина с *N*-арилзамещенными имидами малеиновой кислоты выявлены шесть, ингибирующих репродукцию вируса гриппа А(H1N1) с SI от 13 до 94, что превышает индекс селективности препарата сравнения ремантадин (SI = 5), и сравнимо с активностью рибавирина (SI = 96).

Таким образом, диссертационная работа Петровой Полины Радиковны, направленная на решение актуальной междисциплинарной задачи медицинской химии, химии природных соединений и органического синтеза, сформулированной, как синтез новых противогриппозных агентов на основе хинолизидиновых алкалоидов (-)-цитизина, метилцитизина и термопсина, обладает несомненной научной новизной (систематически изучены закономерности накопления хинолизидиновых алкалоидов в наземной части термопсиса Шишкина, рикитника русского и дрока красильного, произрастающих на территории России, разработаны новые подходы к химическим трансформациям стартовых хинолизидиновых алкалоидов, получены новые данные о взаимосвязи «структура – биологическая активность») и практической значимостью (простота и удобство предложенных автором способов синтеза новых биологически активных веществ, а также получение противогриппозных агентов, с доказанной активностью в отношении вирусов парагриппа (НРIV3), гриппа А (H1N1) и подтипа вируса гриппа А (H5N2)). Достоверность результатов, полученных Петровой Полиной Радиковной, не вызывает сомнений. По результатам работы опубликовано семнадцать статей в журналах, рекомендованных ВАК, основной материал диссертационной работы представлен на международных и всероссийских конференциях.

Судя по автореферату, работа выполнена на современном научном уровне, изложена четко и ясно, что свидетельствует о высокой квалификации диссертанта.

Таким образом, диссертационная работа Петровой Полины Радиковны «Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства *Fabaceae* в синтезе новых противогриппозных агентов», полностью 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.

Гарабаджиу Александр Васильевич, доктор химических наук (02.00.03-органическая химия), профессор (специальность- молекулярная биотехнология).

Проректор по научной работе, руководитель лаборатории молекулярной фармакологии. E-mail: gar-54@mail.ru тел: +7-921-938-20-60.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург. Московский проспект д.26,тел. :+7(812)316-46-48.

Я, Гарабаджиу Александр Васильевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

«29» апреля 2020 г.

-----/ Гарабаджиу Александр Васильевич

Подпись Гарабаджиу Александр Васильевич, доктора химических наук (02.00.03-органическая химия), профессора (специальность- молекулярная биотехнология).

Проректора по научной работе, руководителя лаборатории молекулярной фармакологии. E-mail: gar-54@mail.ru тел: +7-921-938-20-60.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург. Московский проспект д.26,тел. :+7(812)316-46-48.

Заверяю

*Засеетелем негласного
судебного комитета*

И. Миреева Л.В.