

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук **Далингера Александра Игоревича на тему:**
«Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами:
противовирусная активность и применение в катализе»
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность избранной темы. Разработка и использование целенаправленных методов дизайна молекул с заданными свойствами относится к интенсивно исследуемой области современной органической и медицинской химии, а также металлокомплексного катализа. Интересным объектом, привлекающим многолетнее внимание исследователей, является диамин *биспидин*, бициклический каркас которого встречается в ряде природных алкалоидов хинолизидинового ряда. Этот интерес обусловлен уникальными свойствами биспидинов, такими как высокая основность и способность к хелатированию ионов металлов. Разработка новых противовирусных агентов на основе сочетания в одной молекуле фрагментов, известных своей биологической активностью, является одним из основных направлений развития медицинской химии. Поскольку биспидин является хорошо зарекомендовавшей себя привилегированной структурой, его конъюгаты с карбо- и гетероциклическими фрагментами могут стать основой создания новых биологически активных веществ.

Диссертационная работа Далингера А.И. направлена на получение новых производных биспидинов, замещенных по атомам азота различными функциональными заместителями, включая монотерпеноиды, и изучение их в качестве потенциальных противовирусных и каталитических агентов.

Общая структура работы. Диссертационная работа А.И. Далингера изложена на 199 страницах; состоит введения, обзора литературы,

обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (337 источников).

В **Обзоре литературы** автор обсуждает связанные с темой исследования вопросы современного состояния дел в области медицинской химии биспидинов и применения систем на основе этого класса соединений к проблемам металлокомплексного катализа.

Новизна проведенных исследований. К числу наиболее существенных научных результатов работы можно отнести следующие:

- впервые проведен анализ результатов молекулярного моделирования и на основании литературных данных составлены фармакофорные модели биспидиновых ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2;
- *N,N'*-Симметрично дизамещенные биспидины с ароматическими и гетероароматическими заместителями предложены в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2; установлено, что наличие карбонильной группы в 9-м положении биспидинового каркаса является важным структурным элементом создания эффективных ингибиторов;
- проведен дизайн и последующее синтетическое подтверждение возможности получения конъюгатов биспидинов и терпенов с целью создания новых катализаторов;
- найдено, что биспидин-терпеновые конъюгаты могут служить компонентами катализаторов реакций Анри, присоединения диэтилцинка к халконам и альдегидам, а также реакции присоединения по Михаэлю;
- ЯМР-Титрование лигандов бис-аминного типа солями $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и CuCl_2 в d_7 -ДМФА показало, что комплексы образуются только для хлорида меди, что подчеркивает динамическую природу

образующихся в растворе каталитических частиц в случае реакции Анри;

- найдена новая реакция олигомеризации нитростирола, катализируемая биспидинами и предложен механизм данного превращения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Полученные автором работы выводы и рекомендации основаны на тщательном критическом анализе литературы; применении современных (в том числе, разработанных оригинально в лаборатории) синтетических методов и аналитических подходов; сравнении с экспериментальными данными.

Значимость результатов, полученных в работе, для науки и практики.

Автором работы получены важные, значимые для данной области науки, результаты. К ним, прежде всего, следует отнести раскрытие потенциала биспидинов в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2 и первые примеры применения биспидин-терпеновых конъюгатов в органокатализе и металлокомплексном катализе.

Во исполнение цели работы автор пришел к формулировке следующих положений:

- синтез новых конъюгатов, объединяющих в своей структуре биспидины, биспидин-9-олы и биспидин-9-оны в качестве основной базовой платформы (скаффолда) и фрагменты азолов, пиридинов, ароматических групп, монотерпеноидов;
- данные противовирусной активности биспидинов в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2;
- катализ реакции Анри комплексами терпен-содержащих биспидинов;

- катализ реакций присоединения диэтилцинка к альдегидам и халконам терпен-содержащими биспидинами;
- катализ реакции Михаэля несимметричными NH-биспидинами;
- конформационное поведение новых соединений в растворе.

Общая характеристика работы

По материалам научно-квалификационной работы опубликовано 10 публикации: 6 статей в изданиях, индексируемых международными базами данных (Scopus), и 4 тезиса докладов на российских и международных научных конференциях.

На основании анализа текста работы можно заключить, что цель, сформулированная в постановочной части, автором достигнута. Представленные в диссертационной работе научные положения и выводы являются обоснованными. Опубликованные работы и автореферат в полной мере отражают основные результаты исследования.

Замечания

По оформлению.

Следует отметить небольшое количество опечаток. Также надо обратить внимание автора на различие в способах изложения данных спектроскопии ЯМР ^{13}C .

Обсуждение результатов.

1. На мой взгляд, в обсуждении результатов при анализе данных реакции Анри присутствует некоторое несоответствие – а именно, если автор не находит комплексов биспидинов с ацетатом меди в дейтеродиметилформамиде, то каким образом происходит сама каталитическая реакция, сопровождающаяся небольшим энантиомерным избытком (12%)?

2. Для более детального анализа предложенных механизмов протекания реакций присоединения диэтилцинк к альдегидам и реакции Михаэля необходимо привлечение квантово-химических расчетов.
3. Для катализа реакции присоединения диэтилцинк к альдегидам можно было бы использовать принцип Кёртина-Гаммета.
4. Исследовались ли конъюгаты биспидинов с монотерпенами на биологическую активность?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация А.И. Далингера «Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами: противовирусная активность и применение в катализе» соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно следующим ее направлениям: 1) выделение и очистка новых соединений;

2) открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3) выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 4) моделирование структур и свойств биологически активных веществ; 5) исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертация Далингера А.И. отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Далингер Александр Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, главный научный сотрудник,
Заведующий лабораторией экологической химии (№126)
ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н.
Несмеянова РАН»

Осипов Сергей Николаевич

07.11.2023 г.

Контактные данные:

тел.: +7 (916) 339-87-75, e-mail: osipov@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 (1.4.3.) – Органическая химия

Адрес места работы:

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1,
ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н.
Несмеянова РАН»

Тел.: +7 (499) 135-93-06; e-mail: osipov@ineos.ac.ru

Подпись зав. лабораторией экологической химии (№126)
ФГБУН «Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН).

д.х.н. С.Н. Осипова

удостоверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.

Е.Н. Гулакова

07.11.2023 г.

