

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Далингера Александра Игоревича**

«Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами:

противовирусная активность и применение в катализе»

на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Важным направлением развития современной органической химии является целенаправленный поиск и создание веществ, обладающих высокой и разнообразной биологической активностью. С учётом пандемии Ковид19, парализовавшей человеческую цивилизацию на длительный период, дальнейшее создание эффективных противовирусных средств является чрезвычайно важной и актуальной задачей. Несмотря на огромный синтетический материал, полученный на протяжении всего периода развития органической химии, перечень эффективных противовирусных препаратов, которые используются в медицинской практике, остается достаточно скромным. Следует отметить, что активное применение в медицине, в середине 20 века нашли препараты группы адамантана, содержащие терминальный аминный фрагмент (Амантадин, Римантадин). Современные эффективные противовирусные препараты –это, в основном, азотсодержащие гетероциклические соединения (Триазавирин, Арбидол, Рибавирин и т.д.). Диссертационная работа Далингера Александра Игоревича посвящена целенаправленной модификации биспидинов (бициклических соединений, содержащих два конденсированных пиперидиновых фрагмента) с целью: а)

получения веществ, обладающих высокой противовирусной активностью; б) возможность использования их в некоторых каталитических реакциях в качестве лигандов или органокатализаторов. Несмотря на имеющиеся в литературе обширные данные в области химии биспидинов, диссертационная работа Далингера Александра Игоревича работа, безусловно, является актуальной и важной.

Отмечу наиболее важные, с моей точки зрения, полученные диссертантом научные результаты:

1) Синтезирована большая библиотека производных биспидинов симметричного и несимметричного типа, содержащих в структуре фрагменты азолов, пиридинов, ароматических групп, монотерпеноидов, связанных с биспидиновым каркасом алифатическим, карбонильным или сульфонильным мостиком.

2) Полученные диссертантом биспидины были введены в качестве лигандов и органокатализаторов в различные реакции: Агри, присоединение диэтилцинка к ароматическим альдегидам, Ni(II)-катализируемое присоединение диэтилцинка к халконам, а также присоединение диэтилмалоната к нитростиролу. Было показано влияние природы биспидина на образование продуктов реакции с высокими выходами.

Полученные диссертантом научные результаты имеют большую практическую значимость: диссертантом впервые проведено молекулярное моделирование и изучена ингибирующая активность синтезированных соединений в отношении основной вирусной протеазы 3CLpro SARS-CoV-2 и показано, что максимальной активностью обладают молекулы, содержащие карбонильную группу в положении 9 биспидинового каркаса. Наиболее активными - соединениями лидерами, являются два вещества (**2i**, **4b**), проявляющие субмикромольную активность (<1 мкМ).

Структура и чистота полученных соединений диссертантом устанавливалась с использованием совокупности современных физических методов: ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого

разрешения, рентгеноструктурного анализа, ВЭЖХ, ГХ-МС и поэтому не вызывает сомнения.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия, и докладывались на конференциях различного уровня.

В диссертационной работе логично сформулирована и реализована стратегия синтеза целевых структур. Поставленная диссертантом цель работы полностью достигнута.

Однако по автореферату имеется несколько замечаний:

1) В выводе 4 диссертант отмечает, что высокий выход продукта в реакции Анри достигается для систем, содержащих ацетат меди и цинка. Однако в тексте автореферата отсутствуют данные относительно роли ацетата цинка.

2) Из проведенных автором данных до конца непонятно, что же катализирует реакцию Анри: биспидин или его комплекс с солями меди? Наилучший результат получен при использовании ацетат меди, в тоже время ЯМР исследования не подтверждают комплексообразование биспидина с ацетатом меди.

Эти замечание не снижают высокую научную и практическую ценность проведенного научного исследования.

Таким образом, представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод, что по актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, диссертационная работа «Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами: противовирусная активность и применение в катализе» полностью соответствует всем требованиям и отвечает критериям, установленным в п.п. 2.1 – 2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Далингер

Александр Игоревич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Бурилов Александр Романович,

профессор, доктор химических наук по специальности 1.4.8. (02.00.08)

Химия элементоорганических соединений, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией элементоорганического синтеза им. А.Н.

Пудовика,

«Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»

_____ Бурилов Александр Романович

Адрес +20088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

Телефон: + (843)272-73-24; Моб: _____;

E-mail: burilov@iopc.ru

«10» ноября 2023 г.

Подпись профессора Бурилова А.Р. удостоверяю