

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Далингера Александра Игоревича
*«Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами: противовирусная
активность и применение в катализе»,*

на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Биспидин (3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан) как целевая молекула-прекурсор вызывает повышенный профессиональный интерес специалистов тонкого органического синтеза, работающих не только в области супрамолекулярной и медицинской химии, но и в катализе для органической химии. Этот бициклический, пространственно-нагруженный диамин характеризуется не столько своей высокой основностью, востребованной во многих каскадных превращениях тонкого органического синтеза, сколько повышенной способностью и селективностью хелатировать определенные переходные металлы, становясь очень полезным объектом для синтеза координационных органических соединений. Ещё одна полезная особенность симметричной структуры биспидина заключается в наличии в молекуле прохиральных атомов, поэтому даже простейшая химическая модификация способна обеспечить получение хиральных производных, повышая их ценность и для супрамолекулярной химии, и для медицинской химии, и для энантиоселективного катализа.

Важной «движущей силой» повышенного интереса химиков-синтетиков к биспидину является накопившаяся практическая информация о разнообразных видах биологической активности, описанных для ряда замещённых биспидинов. Однако, с точки зрения химической модификации молекулы биспидина, наблюдается явный дефицит удобных синтетических приёмов таких трансформаций, сильно ограничивающий разнообразие и доступность описанных производных биспидина. Поэтому **актуальность исследования** в части разработки простых методов синтеза производных биспидина,

содержащих гетероароматические или монотерпеновые остовы, видится вполне **обоснованной**, особенно – при создании условий региоселективных превращений. **Дополнительная актуальность работы** связана с возможным практическим применением синтезированных производных биспидина, а именно – с поиском среди новых синтезированных соединений потенциальных противовирусных препаратов в отношении вируса SARS-CoV-2.

В развитие **основной цели работы** соискатель сформулировал *шесть задач исследования*, которые очень объёмно и комплексно характеризуют спланированные исследования, предвосхищая полученные результаты.

Структура представленного автореферата является стандартной, все основные разделы, характерные для диссертационных работ подобной научной направленности, здесь присутствуют. Наполнение пунктов экспериментальным материалом вполне достаточное для понимания новизны выполненного исследования и ознакомления с наиболее значимыми результатами, полученными соискателем. Обращает на себя внимание довольно большой объём диссертационной работы (199 листов) с включением большого количества схем, рисунков и таблиц (в общей сложности – 179 наименований). Но более всего удивляет количество цитируемой литературы (337 наименований), что, как минимум, указывает на высокий уровень проработанности темы диссертационного исследования.

В оценке наиболее интересных и важных результатов выполненной работы моё мнение несколько расходится с мнением соискателя, изложенным в автореферате. Так, с синтетической точки зрения мне представляются более ценными методы синтеза несимметрично N,N' -дизамещённых и моно- N -замещённых производных биспидинов, которых в самом реферате описано немного. С точки зрения же практического применения биспидиновых производных я бы выделил особенности катализа биспидинами присоединения диэтилцинка к халконам и олигомеризации β -нитростирола. В случае присоединения диэтилцинка к халконам более интересным и неожиданным смотрится 1,2-восстановление $C=C$ связи халкона, что можно рассматривать как

неклассический метод селективного восстановления α,β -ненасыщенных карбонильных соединений. При взаимодействии же *N*-бензилбиспидина с β -нитростиролом (Схема 13) соискатель неожиданным образом подобрал приемлемые реакционные условия для формально анионной полимеризации субстрата с возможностью синтеза функционального полимера – полинитростирола, что позволяет отнести производные биспидина к активным инициаторам анионной полимеризации соответствующих субстратов, в частности, нитроолефинов.

Авторские данные и обсуждение результатов, приведённые в автореферате, побуждают к уточнению ряда затронутых моментов и получению ответов на несколько вопросов дискуссионной направленности:

- 1) **Раздел 1.2** (стр. 10). При обсуждении особенностей кристаллического строения бис-амида **2f** соискатель утверждает, что были обнаружены «слабые внутримолекулярные ... взаимодействия между тиофеновыми заместителями». Почему, по мнению автора, не наблюдались внутримолекулярные взаимодействия между пиразольными циклами или смешанные взаимодействия «пиразол–тиофен»?
- 2) **Раздел 1.2** (стр. 11). Почему для объяснения возможности или лёгкости конформационных *син-/анти*-переходов соискатель не рассматривал такой фактор, как акцепторные свойства *N*-ацильного заместителя, «стягивающего» электронную плотность с атома азота? Является ли существенным вклад такого фактора в наблюдаемые переходы?
- 3) У стороннего наблюдателя вызывает некоторое недоумение факт снижения антивирусной активности производных биспидинола в сравнении с исходными биспидинонами. Вместе с тем, в автореферате нет ни одного производного биспидинола, функционализированного по новообразованной спиртовой ОН-группе. По каким соображениям не были синтезированы такие соединения? Почему априори они рассматривались как малоперспективные?

- 4) **Раздел 2.4**, Схема 10, стр. 19. При генерации схемы, объясняющей возможный восстановительный механизм присоединения диэтилцинка к халконам при со-катализе биспидинами, соискатель не рассматривает вероятность обратимого восстановления частиц никеля Ni^{2+} . По каким соображениям такой вариант восстановительной реакции был отвергнут?

Кроме озвученных вопросов хотел бы высказать три замечания:

- 5) В автореферате не используется сплошная нумерация структур, что несколько затрудняет восприятие материала.
- 6) В Таблице 2 (стр. 11) отсутствует указание температуры, при которой были проведены ЯМР-исследования соотношения *син-/анти*-конформационных изомеров.
- 7) В Таблице 3 (стр. 17) отсутствуют данные эксперимента присоединения диэтилцинка к альдегидам без использования биспидинов.

Обозначенные вопросы и озвученные замечания никоим образом не затрагивают существа представленной работы и Выводов, сделанных на основе полученных результатов. Поставленные цели исследования достигнуты, сформулированные задачи решены, важность и значимость экспериментальных данных несомненны. В ходе выполнения работы соискатель продемонстрировал высокую профессиональную квалификацию и научную зрелость, необходимые для научно-квалификационной работы. По материалам исследования опубликовано шесть статей в высокорейтинговых международных и отечественных журналах из списка, рекомендованного ВАК и индексируемых в базах данных Web of Science/Scopus. Кроме того, материалы исследования были представлены в виде устных докладов на четырёх конференциях разного уровня и прошли необходимые стадии профессионального рецензирования и апробации, подтверждая необходимый научный уровень полученных результатов.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа *«Конъюгаты биспидинов с азолами и*

моноптерпеноидами: противовирусная активность и применение в катализе» полностью соответствует требованиям и отвечает всем критериям, установленным в п.п. 2.1 – 2.5 «Положения о присуждении учёных 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».

Чибиряев Андрей Михайлович,
кандидат химических наук, доцент,
старший научный сотрудник Федерального
исследовательского центра «Институт катализа
им. Г.К. Борескова Сибирского отделения
Российской академии наук» (ИК СО РАН)
630090, г. Новосибирск, пр-кт акад. Лаврентьева, д.5,
chibirv@catalysis.ru; раб.тел.: 8(383)326-96-89


/А.М. Чибиряев/

10 ноября 2023 года

«Подпись с.н.с. ИК СО РАН Чибиряева Андрея Михайловича заверяю»

Учёный секретарь ИК СО РАН,
10 ноября 2023 года

Ю.В. Дубинин/