

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.

В настоящее время борьба с вирусными заболеваниями является одной из первостепенных задач, на решение которой направлены усилия медиков, биологов, и химиков. Несмотря на достигнутые в этой области определенные успехи, разработка новых средств, надежно действующих против пандемического вируса SARS-CoV-2, до сих пор остается актуальной задачей.

Диссертационное исследование Далингера Александра Игоревича «Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами: противовирусная активность и применение в катализе» посвящено синтезу новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидинов), замещенных по атомам азота различными функциональными заместителями, включая монотерпеноиды, и изучению их в качестве потенциальных противовирусных агентов и компонентов каталитических систем.

Автором проделан значительный объем синтетической работы. Так, успешно реализован синтез ряда симметричных N,N' -бис-амидов и бис-аминов биспидинов, а также несимметричных амидов N -бензилбиспидин-9-ола; синтез конъюгатов биспидинов и монотерпенов, связанных алкильными, карбонильными и сульфонильными мостиками. Для полученных конъюгатов осуществлен анализ противовирусных свойств в отношении основной вирусной протеазы вируса SARS-CoV-2; изучена их применимость в качестве

катализаторов реакций Анри, присоединения диэтилцинка к халконам и альдегидам, присоединения по Михаэлю.

Научная новизна полученных автором результатов не вызывает сомнений. В данном исследовании экспериментальными и теоретическими методами проиллюстрированы возможности биспидина, как универсальной платформы для создания новых соединений, обладающих как биологической, так и каталитической активностью. Так, *N,N'*-симметрично дизамещенные биспидины с ароматическими и гетероароматическими заместителями предложены в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. Установлено, что 9 соединений проявляют активность в диапазоне концентраций 1-10 мкМ, а 2 образца - субмикромольную активность. При этом наличие карбонильной группы в 9-м положении биспидина является важным структурным элементом создания эффективных ингибиторов. Показано, что биспидин-терпеновые конъюгаты могут служить компонентами катализаторов реакций Анри, присоединения диэтилцинка к халконам и альдегидам, присоединения по Михаэлю. Предложено новое механистическое описание реакции присоединения диэтилцинка к халконам, объясняющее образование продуктов гидрирования двойной связи халконов. С помощью квантово-химических расчетов предложен механизм *анти/син*-изомеризации бис-амидов биспидинов. Обнаружено протекание побочной реакции олигомеризации нитростирола, катализируемой биспидинами.

Использованные при выполнении исследования методология и методы, а именно, современные методы органического синтеза и методы установления структуры и анализа органических соединений (^1H , ^{13}C ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, ВЭЖХ и ГХ-МС) не вызывают сомнений в достоверности полученных результатов и их интерпретации.

Материал, представленный в автореферате, хорошо структурирован, выделены актуальность и степень разработанности темы исследования, цель работы, задачи и предмет исследования, а также научная новизна.

Работа прошла хорошую апробацию на 4 международных и российских конференциях. По материалам исследования опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных.

Вместе с тем, к работе есть отдельные замечания.

Несмотря на тщательно подготовленный материал, встречаются отдельные опечатки и несогласованность предложений.

Так, на стр.8 (1-й абзац) фраза «... получены взаимодействием биспидинона **1** и **2** эквивалентов ...» является не совсем удачной (особенно при выделении цифры «2» жирным шрифтом). На этой же странице (схема 1) при расшифровке заместителей, содержащих пиразольный фрагмент, непонятным образом «появляются» соединения **9a-e**. Несущественная опечатка присутствует во 2-м абзаце на стр. 14: «...оптимальным растворителем был оказался ДМФА». На стр.22 (абзац 2) сообщается, «...что реакция протекает с полной конверсией β -нитростирола за 4 часа с образованием целевого продукта присоединения.». О каком целевом продукте в данном случае идет речь – олигомерах **63-7 – 63-9** (степень полимеризации 7-9), отраженных на схеме 13, или олигомерах с числом нитростирольных звеньев от 2 до 5? Представленные на схеме 14 олигомерные продукты **63-2 – 63-9** образуются в результате «классической» анионной полимеризации винилового мономера, содержащего электроноакцепторный заместитель, и инициируемой сильным основанием, в роли которого выступает NH-содержащий биспидин. Приведенный на схеме 14 бетаин (Ad^+), содержащий анионный центр, является реакционным центром дальнейшего роста полимерной цепи. Изучалось ли молекулярно-массовое распределение полученных олигомеров? Планируется ли изучение анионной полимеризации, катализируемой указанными биспидинами и другими виниловыми производными с EWG-заместителями?

Указанные замечания не затрагивают сути работы и не оспаривают ее выводов.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что 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 научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Гришин Игорь Юрьевич

Кандидат химических наук, по специальности 02.00.03 – органическая химия, старший научный сотрудник кафедры органической химии химико-фармацевтического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

E-mail: igrishin@ncfu.ru

Телефон: 8-962-442-70-00

«14» ноября 2023г.