

ОТЗЫВ

официального оппонента

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

Современный уровень развития химической науки, в частности органического синтеза, направленного на создание новых лекарственных средств, требует, наряду с сочетанием компьютерного молекулярного моделирования и корректных методов прогнозирования биоактивности и генерации оригинальных синтетических подходов к ключевым фармакофорным структурам с высокой степенью функционализации. Актуальность и значимость изысканий в этой области современной органической химии вообще и полициклических соединений в частности не вызывает никаких сомнений. Безусловно, к приоритетным из привилегированных скаффолдов можно отнести биспидины, ароматические азотистые гетероциклы и терпеноиды. В связи с этим представленная диссертация является своевременно выполненным исследованием, поскольку посвящена именно созданию и изучению прикладных свойств новых конъюгированных молекул, содержащих эти структурные фрагменты.

Диссертация Далингера А.И., на мой взгляд, по своей структуре не отличается от общепринятой для диссертаций по органической химии схемы построения: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы. Диссертационная работа выполнена на 199 листах машинописного текста, содержит 79 схем, 80 рисунков, 20 таблиц, список литературы 306 наименований, достаточно хорошо

оформленный. Такие «библиографические» показатели, как мне представляется, вполне вписываются в неписанные нормы для кандидатских диссертаций по органической химии.

Оценка любой диссертационной работы начинается с того, насколько корректно ее название. Должен отметить, оно не вызывает возражений. Цели работы в общем соответствует достигнутым в ней результатам, но в предложенной автором формулировке заметно повторено название самой диссертации, что является нежелательным. Обозначенные сразу же основные задачи исследования вполне адекватны целям и несомненно направлены на ее достижение.

Представленный литературный обзор объемный (больше 60 страниц) и вполне заслуживающий самостоятельного опубликования. Этому разделу работы хотелось бы пожелать большей критичности. Здесь рассмотрены вопросы, связанные с биологической активностью биспидинов и использованием их в асимметрическом катализе. В первой части обзора литературы приведены данные о взаимодействии биспидинов с ионными каналами и другими ключевыми в патогенезе актуальных заболеваний белковыми мишенями, результаты изучения активности в отношении возбудителей инфекций, антитромболитического и противоопухолевого действия биспидинов. Вторая часть литературного обзора посвящена рассмотрению аспектов применения биспидинов как в качестве органокатализаторов, так и лигандов в металлокомплексном катализе для реакций образования связей углерод-углерод. Из литературного обзора следует вывод о высоком потенциале использования биспидинов в качестве структурной основы при поиске противовирусных лекарственных кандидатов, а также заключение о целесообразности использования нерацемических биспидинов в металлокомплексном катализе.

Обсуждение результатов, отражающее собственно содержание работы, связано с двумя интеллектуальными вызовами, брошенными природой химическому сообществу – поиск химиотерапевтических средств для борьбы с эпидемией новой коронавирусной инфекции и создание каталитических систем, по своей эффективности не уступающим ферментным.

В первом разделе обсуждения результатов изложено исследование ингибирующей способности симметричных производных 1,5-диметилбиспидин-9-она и 1,5-диметилбиспидина в отношении, пожалуй, наиболее актуальной мишени, основной вирусной протеазы (3CLpro) SARS-CoV-2, включающее: создание фармакофорной модели активного сайта, дизайн и синтез потенциальных ингибиторов, разработку тест-системы, тестирование ингибирующей активности, компьютерное моделирование, синтез отобранных соединений и изучение взаимосвязи между структурой полученных веществ и степенью проявляемой ими биологической активности.

Анализ геометрии заместителей в проявивших активность бис-амидах, полученной методом молекулярного докинга, показал, что они взаимодействуют с активным сайтом фермента в *анти*-конформации. Поэтому следующим этапом работы явилось изучение конформационного поведения симметричных бис-амидов биспидина в растворе. В результате обнаружен новый маршрут инверсии амидной связи в биспидинах.

Вторая часть обсуждения результатов посвящена исследованию каталитической активности конъюгатов биспидина с монотерпеноидами на примере реакций нуклеофильного присоединения к карбонильным группам и электрофильным олефинам (Анри, присоединение диэтилцинка к альдегидам и халконам, Михаэля). Показано, что в реакции Анри лучшими являются системы, содержащие ацетаты меди и цинка, а на основании

данных спектроскопии ЯМР сделано предположение о многообразии образующихся в растворе каталитически активных частиц. При использовании синтезированных конъюгатов в качестве лигандов в Ni(II)-катализируемом присоединении диэтилцинка к халконам впервые показано образование продуктов гидрирования двойной связи C=C и предложен возможный маршрут реакции. Биспидины, не замещенные по одному из мостиковых атомов азота, впервые изучены как органокатализаторы присоединения диэтилмалоната к нитростиролу.

Третий раздел - тщательно оформленная экспериментальная часть, в которой автор приводит методики синтеза полученных соединений и испытаний их биологических свойств. Она отражает опыт работы диссертанта, который владеет навыками препаративного органического синтеза, широким спектром современных аналитических методов. Все это требует высокой квалификации и завидного экспериментального мастерства.

Работа содержит существенные элементы научной новизны, обладает выраженной практической значимостью.

Что же касается достоверности и надежности полученных результатов, то ни первое, ни второе не вызывает никаких сомнений, в диссертации отчетливо ощущается осознанное использование автором в ходе эксперимента общепризнанных инструментальных физико-химических и современных расчетных методов.

Заключение по итогам работы состоит из семи пунктов, каждый из которых является осмыслением результатов, полученных в ходе выполнения диссертации. Все выводы соответствуют экспериментальным данным, обоснованы, хорошо сформулированы.

Оформление представленного в диссертации материала оставляет приятное впечатление, каких-либо претензий к качеству текста и

графическим материалам не имеется. Диссертация оставляет целостное впечатление логически построенной и завершенной работы, неплохо написана. Легко читается.

Основное содержание диссертации опубликовано в ведущих мировых и отечественных изданиях по профилю работы (на 10.11.23 г. уже 131 цитирование в WoS, HI автора - 6). Проведена апробация работы на представительных научных конференциях и симпозиумах.

Содержание автореферата, как мне представляется, соответствует содержанию диссертации. Лаконично изложен, нормально воспринимается; оформлен на современном уровне.

Диссертация соответствует специальности 1.4.3 – «Органическая химия», а именно следующим ее направлениям: выделение и очистка новых соединений, открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования, выявление закономерностей типа «структура – свойство». Результаты работы могут быть использованы в МГУ им. М.В.Ломоносова, Санкт-Петербургском ГУ, Самарском ГТУ, ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН, НИОХ СО РАН.

Оценивая работу Далингера А.И., необходимо поставить ряд вопросов, сделать замечания и отметить некоторые недостатки.

1. Введение имеет отдельную нумерацию ссылок, которые иногда дублируются в основном списке литературы.
2. Есть неудачные выражения: инверсия амидных связей, оксимы биспидинов, ВЭЖХ-хроматография и т.п..
3. Часто, на мой взгляд, слишком подробное изложение материала первоисточника в литературном обзоре. Например, на стр. 30-33 ни одной ссылки!
4. Избыточное дублирование (часто дословное, например, стр. 33 и стр. 126) материала литературного обзора при обсуждении результатов.

5. В диссертации отсутствуют сведения о программном обеспечении, использованном при молекулярном докинге и вычислении ADMET параметров, нет информации об источнике, из которого взята модель белка для молекулярного докинга.
6. Нет данных о программе, которая использовалась при расчетах методом DFT, не указан базис.
7. На рис. 17, кинетическая кривая, ось ординат обозначена как выход в %, в табл.3 и 4 то же самое, выход вместо содержания в реакционной смеси.
8. Значения *ee* в изучаемых реакциях очень малы. Трудно было ожидать большего при удалении стереогенного центра в лиганде на 3 или даже на 4 связи от атома азота биспидина.
9. Вызывает сомнение структура комплекса на схеме 43.
10. В экспериментальной части не приведены данные ИК-спектров, соединения с чистотой 95% имеют узкие интервалы плавления сразу же после колоночной хроматографии.
11. Не всегда совпадает количество сигналов в углеродных спектрах ЯМР с количеством неэквивалентных атомов углерода, например, в **20a,b**. Возможно тому есть неведомая мне причина, например затрудненное вращение, но в тексте диссертации это никоим образом не обсуждается.

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация 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, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Соискатель, Далингер Александр Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор
заведующий кафедрой органической химии
химико-технологического факультета
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Климочкин Юрий Николаевич

10.11.2023 г.

Контактные данные:

тел.: +7(927) 715-70-57, e-mail: klimochkin.yn@samgtu.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

443010, г. Самара, ул. Куйбышева, д. 153,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
химико-технологический факультет
Тел.: +7 (846) 332-21-22; e-mail: orgchem@samgtu.ru

Подпись Климочкина Ю.Н.
удостоверяю:

Ученый секретарь СамГТУ, д.

Ю.А.Малиновская