

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета № 81 от «22» ноября 2023 г.

О присуждении Далингеру Александру Игоревичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами: противовирусная активность и применение в катализе» по специальности 1.4.3 – Органическая химия принята к защите диссертационным советом 4 октября 2023 г., протокол № 78г.

Соискатель Далингер Александр Игоревич 1995 года рождения в 2019 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в 2019–2023 гг. обучался в очной аспирантуре химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и успешно закончил ее в 2023 году.

Соискатель в настоящее время работает в должности инженера в лаборатории супрамолекулярной химии (№2) ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» и по совместительству в должности инженера в НИЛ супрамолекулярной химии и нанотехнологии органических материалов на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в лаборатории супрамолекулярной химии и нанотехнологии органических материалов на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель: Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2) ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» (до 30.06.2023 – профессор кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»).

Официальные оппоненты:

1. Климочкин Юрий Николаевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии химико-технологического факультета ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»;
2. Осипов Сергей Николаевич, доктор химических наук, заведующий лабораторией экологической химии (№126) ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН»;

3. Куркин Александр Витальевич, кандидат химических наук, доцент; доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» дали положительные отзывы на диссертацию.

На автореферат диссертации поступило 9 дополнительных отзывов, все положительные.

Соискатель имеет 17 публикаций, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ. Вклад соискателя в эти работы, опубликованные в соавторстве, является определяющим.

1. Krut'ko, D.P., Medved'ko, A.V., Lyssenko, K.A., Churakov, A.V., **Dalinger, A.I.**, Kalinin, M.A., Gudovannyu, A.O., Ponomarev, K.Yu., Suslov, E.V., Vatsadze, S.Z. Bispidine Platform as a Tool for Studying Amide Configuration Stability // *Molecules*. — 2022. — V. 27. — № 2. — P. 430. **IF (Web of Science) 4.927**. 1,25 п.л.
2. Shcherbakov, D., Baev, D., Kalinin, M., **Dalinger, A.**, Chirkova, V., Belenkaya, S., Khvostov, A., Krut'ko, D., Medved'ko, A., Volosnikova, E., Sharlaeva, E., Shanshin, D., Tolstikova, T., Yarovaya, O., Maksyutov, R., Salakhutdinov, N., Vatsadze, S. Design and Evaluation of Bispidine-Based SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. — 2022. — V. 13. — № 1. — P. 140 – 147. **IF (Web of Science) 4.632**. 1.16 п.л.
3. **Далингер А.И.**, Баев Д.С., Яровая О.И., Чиркова В.Ю., Шарлаева Е.А., Беленькая С.В., Щербakov Д.Н., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. Синтез несимметричных амидов *N*-бензилбиспидинола и изучение их ингибирующей активности по отношению к основной вирусной протеазе SARS-CoV-2 // *Известия Академии наук. Серия химическая* — 2023. — Т. 1 — С. 239 – 247. **IF (РИНЦ) 1.502**. [**Dalinger A.I.**, Baev D.S., Yarovaya O.I., Chirkova V.Yu., Sharlaeva E.A., Belenkaya S.V., Shcherbakov D.N., Salakhutdinov N.F., Vatsadze S.Z. Synthesis of non-symmetric *N*-benzylbispidinol amides and study of their inhibitory activity against the main protease of the SARS-CoV-2 virus // *Russian Chemical Bulletin* — 2023. — V. 72. — P. 239 – 247. **IF (Web of Science) 1.704**]. 0,97 п.л.
4. Можайцев Е.С., Пономарев К.Ю., Патрушева О.С., Медведько А.В., **Далингер А.И.**, Рогачев А.Д., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. Конъюгаты биспидина и монотерпеноидов как лиганды металлокомплексных катализаторов реакции Анри // *Журнал органической химии* — 2020. — Т. 56 — № 11 — С. 1768 - 1783. **IF (РИНЦ) 0.738** [Mozhaitsev E.S., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Medvedko A.V., **Dalinger A.I.**, Rogachev A.D., Komarova N.I., Korchagina D.V., Suslov E.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Vatsadze S.Z. Conjugates of Bispidine and Monoterpenoids as Ligands of Metal Complex Catalysts for the Henry Reaction // *Russian Journal of Organic Chemistry* — 2020. — V. 56. — P. 1969 – 1981. **IF (Web of Science) 0.862**]. 1,18 п.л.
5. Павлов А.А., **Далингер А.И.**, Суслов Е.В., Пономарев К.Ю., Можайцев Е.С., Вацадзе С.З. Исследование возможности комплексообразования бидентатных биспидиновых лигандов с солями меди(II) в растворе методом спектроскопии ПМР // *Известия Академии наук. Серия химическая* — 2023. — Т. 3 — С. 635. **IF (РИНЦ) 1.502**. [Pavlov A.A., **Dalinger A.I.**, Suslov E.V., Ponomarev K.Yu., Mozhaitsev E.S., Vatsadze S.Z. Investigation of the possibility of complex formation of bidentate bispidine ligands with copper(II) salts in solution by proton NMR spectroscopy // *Russian Chemical Bulletin* — 2023. — V. 72. — P. 635 – 640. **IF (Web of Science) 1.704**]. 0.48 п.л.

6. Suslov, E.V., Ponomarev, K.Y., Patrusheva, O.S., Kuranov, S.O., Okhina, A.A., Rogachev, A.D., Munkuev, A.A., Ottenbacher, R.V., **Dalinger A.I.**, Kalinin, M.A., Vatsadze, S.Z., Volcho, K.P., Salakhutdinov N.F. Novel Bispidine-Monoterpene Conjugates—Synthesis and Application as Ligands for the Catalytic Ethylation of Chalcones // *Molecules*. — 2021. — V. 26. — №. 24. — P. 7539. **IF** (Web of Science). **4.927** 1.42 п.л.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных ученых в области органического синтеза, исследования биологической активности органических соединений и катализа, а также имеющимися у них научными публикациями по теме, родственной теме диссертации и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической химии:

- Синтезированы новые конъюгаты, объединяющие в своей структуре биспидины, биспидин-9-олы и биспидин-9-оны в качестве центрального каркаса и фрагменты азолов, пиридинов, ароматических групп, монотерпеноидов, связанных с биспидиновым каркасом алифатическим, карбонильным или сульфонильным мостиком.
- С помощью ЯМР-спектроскопии, включая эксперименты с варьированием температуры, изучены конформации новых 3,7-диацилбиспидинов в растворах. На основе квантово-химических расчетов впервые предложен механизм инверсии амидной связи в биспидинах, включающий конформационный переход «кресло-кресло» - «кресло-ванна».
- Проведено молекулярное моделирование и изучена ингибирующая активность в отношении основной вирусной протеазы 3CLpro SARS-CoV-2 для симметричных и несимметричных производных биспидинов. 9 соединений проявляют активность в диапазоне концентраций 1-10 мкМ, а 2 образца - субмикромольную активность (<1 мкМ). Максимальной активностью обладают молекулы, содержащие карбонильную группу в положении 9 биспидинового каркаса.
- Конъюгаты, содержащие пиненовый и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагменты, впервые исследованы в качестве компонентов систем, катализирующих реакцию Анри. Установлено, что наилучшие выходы достигаются для систем, содержащих $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и $\text{Zn}(\text{OAc})_2$; в случае CuCl_2 катализа не происходит. В то же время на основании данных ЯМР-титрования установлено, что комплексы образуются только для CuCl_2 . Для объяснения полученных данных сделано предположение о динамической природе и многообразии образующихся в растворе каталитически активных частиц.
- C_2 -Симметричные хиральные конъюгаты биспидина и монотерпенов аминного и амидного типа впервые использованы в качестве лигандов – компонентов каталитической системы реакции присоединения диэтилцинка к ароматическим альдегидам. Преимущественное образование одного из энантиомеров продуктов объясняется разницей в энергиях диастереомерных форм каталитически активных комплексов, образующихся в ходе реакции.

- При использовании конъюгатов биспидина и монотерпеноидов в качестве лигандов в реакции Ni(II)-катализируемого присоединения Et₂Zn к халконам впервые показано образование продуктов гидрирования двойной связи халкона. Предложена схема протекания реакции, объясняющая образование продуктов гидрирования C=C-связи формированием в реакционной среде гидридных комплексов никеля.
- NH-содержащие биспидины впервые изучены как органокатализаторы присоединения диэтилмалоната к нитростиролу. На основании экспериментальных данных предложен механизм реакции, в котором биспидин играет роль не истинного катализатора, а инициатора процесса. Найдена новая реакция олигомеризации нитростирола.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Синтез новых конъюгатов, объединяющих в своей структуре биспидины, биспидин-9-олы и биспидин-9-оны в качестве центрального каркаса и фрагменты азолов, пиридинов, ароматических групп, монотерпеноидов может быть успешно осуществлен с помощью реакций ацилирования и алкилирования соответствующими ацил- и галогенпроизводными.
- Полученные данные о противовирусной активности биспидинов демонстрируют эффективность ряда *N,N'*-замещенных биспидинов в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2.
- Конъюгаты, содержащие пиненовый и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагменты, могут быть использованы в качестве компонентов систем, катализирующих реакцию Анри;
- Монотерпен-содержащие биспидины могут выступать катализаторами реакций присоединения диэтилцинка к альдегидам и халконам;
- Несимметричные NH-биспидины могут катализировать присоединение диэтилмалоната к β-нитростиролу по Михаэлю;
- Конформационное поведение новых *N,N'*-диацилбиспидинов в растворе определяется природой заместителей при атомах азота и полярностью растворителя.

На заседании 22.11.2023 года диссертационный совет принял решение присудить Далингеру Александру Игоревичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них докторов наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия» - 8 человек, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 15, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета д.х.н., проф., академик

Белецкая И.П.

Ученый секретарь совета, к.х.н.

Малошицкая О. А.

22 ноября 2023 года