

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени

кандидата химических наук **Далингера Александра Игоревича** на тему:

«Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами: противовирусная активность и применение в катализе»

по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Актуальность работы. Диссертационная работа Далингера А.И. посвящена разработке оригинальных подходов к синтезу новых производных биспидинов, замещенных по атомам азота различными функциональными заместителями, включая монотерпеноиды, их изучению в качестве потенциальных противовирусных агентов и компонентов каталитических активных систем. В качестве объектов исследования были выбраны: конъюгаты, содержащие в своей структуре в качестве центрального каркаса биспидины, биспидин-9-олы и биспидин-9-оны и фрагменты азолов, пиридинов, ароматических групп, монотерпеноиды.

Благодаря наличию в своей структуре относительно жесткого бициклического каркаса и двух близко расположенных атомов азота в конформации «кресло-кресло», биспидины способны образовывать устойчивые комплексы с ионами металлов и служить сильными основаниями. Относительная легкостью функционализации биспидинового каркаса, открывает широкие возможности по их использованию для нужд органической химии (например, в металлокомплексном катализе или в органокатализе). В частности, биспидины нашли применение в качестве лигандов в металлокомплексных катализаторах реакций асимметрического депротонирования, окисления вторичных спиртов, радикального окисления алканов, циклопропанирования, энантиоселективного присоединения диалкилцинков по кратной связи углерод-углерод или углерод-кислород, реакции Анри, а также в качестве органокатализаторов в асимметрических вариантах альдольных реакций, реакции Михаэля и Манниха. Как правило, для получения катализаторов на основе хиральных биспидинов используют

природные аминокислоты или их производные. Альтернативным перспективным источником хиральности могут быть монотерпены и их кислородсодержащие производные – монотерпеноиды, являющиеся вторичными метаболитами растений. Многие монотерпены широко распространены в природе в оптически активном виде; в ряде случаев доступными являются оба энантиомера. Благодаря особенностям строения, монотерпены и их производные сильно различаются по стерическим факторам, а также имеют функциональные группы, подходящие для последующей функционализации и введения в структуру биспидинового каркаса. Использование для этих целей конъюгатов биспидинов и монотерпеноидов малоизучено, что открывает широкие перспективы их исследования в органокатализе.

Каркас 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана относится к так называемым "привилегированным структурам" в медицинской химии, что объясняется широким и разнообразным спектром биологической активности замещенных биспидинов, производные которых используются в создании биофармацевтических препаратов, способствующих увеличению стабильности биоактивных молекул и позволяют создавать препараты с улучшенными фармакокинетическими характеристиками.

Стоит отметить, что данные по противовирусной активности биспидинов крайне малочисленны, и, как правило, посвящены разработке специфических противовирусных препаратов, используемых, например, против японского клещевого энцефалита или лихорадки Западного Нила. В свою очередь, изучение противовирусной активности производных биспидинов по отношению к коронавирусным инфекциям, в частности для разработки ингибиторов основной вирусной протеазы, не проводилось. В связи с вышеизложенным, **актуальность** диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Диссертационная работа состоит из шести разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы.

Общая структура работы. Диссертационная работа Далингера А.И. изложена на 199 страницах машинописного текста, содержит 79 схем, 80 рисунков и 20 таблиц. Библиография насчитывает 337 наименований цитируемой литературы.

Во **введении** автор обосновывает актуальность темы исследования, обозначает цель и задачи диссертационной работы, формулирует научную новизну и практическую значимость работы.

В **литературном обзоре** обобщены и систематизированы данные по биологической активности производных биспидинов, их использованию в асимметрическом катализе, приведены примеры использования биспидинов с хиральными заместителями в каталитических реакциях присоединения кетонов к нитро-алкенам, протекающих с высокой энантио- и диастереоселективностью. Структурированы известные способы модификации биспидинов. Показано, что относительно простые химические трансформации позволяют относительно легко функционализировать биспидиновый каркас, введение различных по своей природе заместителей позволяет влиять на его жесткость и вводить необходимые пространственные препятствия для подхода реагентов. Варьируя заместители в биспидиновом каркасе, можно получать уникальные лиганды металлокомплексных катализаторов с заданными свойствами или органокатализаторы для требуемых каталитических процессов, что особенно актуально и значимо для разработки новых катализаторов для хорошо изученных фундаментальных реакций органической химии, например, создания новой связи углерод-углерод, в результате которых образуются оптически активные соединения.

В **обсуждении результатов** проанализированы и грамотно систематизированы данные, полученные соискателем в результате многочисленных экспериментов. Эта глава состоит из двух логических частей. Первый раздел посвящен синтезу и анализу данных противовирусной активности симметричных N,N' - и несимметричных N -замещенных биспидинов; отдельное внимание уделено исследованию поведения симметричных бис-амидов биспидина в растворе, проведен анализ

ингибирующей активности симметричных N,N' -замещенных биспидинов и несимметричных амидов N -бензилбиспидинола в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. Во втором разделе представлены исследования, связанные с каталитической активностью конъюгатов биспидина и монотерпенов. Исследование представляет собой детальное изложение процессов присоединения диэтилцинка к альдегидам, халконам, β -нитростиролу в присутствии биспидиновых лигандов, изучению процессов комплексообразования бидентатных биспидиновых лигандов, показано, что биспидины могут выступать в качестве основных фрагментов в структурах катализаторов реакции Анри. Особо значимыми являются результаты изучения противовирусной активности в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2 конъюгатов биспидинов, что позволяет рассматривать эти аддукты как перспективные молекулы для разработки на их основе новых противовирусных препаратов. Обсуждение результатов проведено на высоком научном уровне с привлечением данных современных методов физико-химического анализа.

В экспериментальной части диссертации приведены детальные методики синтеза симметричных N,N' - и несимметричных N -замещенных биспидинов, исследовано конформационного поведения симметричных бисамидов биспидина в растворе, каталитической активности конъюгатов и целевых аддуктов, использованных в работе. Приводится вся необходимая информация о химических и физико-химических методах исследования

Научная новизна работы Далингера А.И. не вызывает сомнений и заключается в анализе данных молекулярного моделирования и составлены фармакофорные модели ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. N,N' -Симметрично дизамещенные биспидины с ароматическими и гетероароматическими заместителями предложены в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. Установлено, что наличие карбонильной группы в 9-м положении биспидина является важным структурным элементом создания эффективных ингибиторов. Проведен дизайн и последующее синтетическое подтверждение возможности получения конъюгатов биспидинов и терпенов с целью создания новых катализаторов.

Найдено, что биспидин-терпеновые конъюгаты могут служить компонентами катализаторов реакций Анри, присоединения диэтилцинка к халконам и альдегидам, присоединения по Михаэлю. ЯМР-титрование лигандов бис-аминного типа солями $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и CuCl_2 в ДМФА- d_7 показало, что комплексы образуются только для хлорида меди, что подчеркивает динамическую природу, сложность и многообразие образующихся в растворе каталитических частиц в случае реакции Анри. Найдена новая реакция олигомеризации нитростирола, катализируемая биспидинами.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в возможности практического использования биспидина, как универсальной платформы для создания новых противовирусных агентов в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. Найдены соединения-лидеры, перспективные в разработке новых эффективных ингибиторов. Предложено новое механистическое описание реакции присоединения диэтилцинка к халконам, объясняющее образование продуктов гидрирования двойной связи углерод-углерод. Предложен новый механизм присоединения диэтилмалоната к нитростиролу, заключающийся в первичном образовании Михаэлевского аддукта катализатор-субстрат, который далее выступает в качестве основания, запускающего процесс. Получены экспериментальные данные по барьерам инверсии амидных связей для бис-амидов биспидинов. С помощью квантово-химических расчетов впервые предложен механизм анти/син-изомеризации бис-амидов биспидинов

Достоверность и новизна выдвинутых научных положений логично проистекает из полученных результатов и определяется набором независимых физико-химических методов исследования, которые были использованы автором при выполнении работы.

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus (в том числе в журналах первого квартиля). Основные результаты исследований получены и обобщены лично автором диссертации под руководством руководителя.

Автореферат и публикации автора полностью отражают основное содержание диссертации.

Замечания. Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, однако на некоторые критические замечания следует обратить внимание:

- Следует отметить небольшое количество опечаток;
- В части обсуждения результатов недостаточно освещены вопросы биологической активности N,N' -несимметрично замещенных биспидинов, содержащих в 9-м положении бицикла карбонильную группу. Также было бы интересно узнать про возможности биспидин-терпеновых конъюгатов в плане создания новых противовирусных агентов.

- Для подтверждения предположения о влиянии карбонильной группы в 9-м положении бициклического каркаса на противовирусную активность было бы интересно получить данные по активности для N -бензоил несимметрично замещенных биспидинов и сравнить эти данные с данными, полученными для N -бензил производных. Возможно отсутствие карбонильной компоненты объясняет низкую противовирусную активность N,N' -несимметрично замещенных биспидинов.

- В экспериментальной части отсутствуют данные о методах синтеза эфиров **7d**, **7e**, нет спектральных характеристик для полученной в результате гидролиза кислоты **8d**.

- В разделе Выводы стоит привести более точные формулировки.

Тем не менее, отмеченные замечания не снижают научной значимости и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе.

Заключение по диссертационной работе. 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. Диссертация оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, а соискатель **Далингер Александр Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».**

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Куркин Александр Витальевич

"04" 11 2023 г.

Контактные данные:

Тел.: 8 (495) 939-22-88

E-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – «Органическая химия»

Адрес официального места работы:

119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, с. 3

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет

Тел.: +7 (495) 939-22-88; e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Подпись сотрудника МГУ имени М.В. Ломоносова

Куркина А.В.

удостоверяю: