



МИНИСТЕРСТВО
НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинский государственный университет
имени Коста Левановича Хетагурова»
(ФГБОУ ВО «СОГУ»)

Вагутина ул., д. 44-46, г. Владикавказ,
Республика Северная Осетия-Алания, 362025.
Тел./факс (867-2) 33-33-73.

E-mail: nosu@nosu.ru http://www.nosu.ru

«29» 10 2020 г. № 2941

Председателю диссертационного
совета

Д 002.222.01 по химическим наукам

Академику РАН

Егорову М.П.

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки

Институт органической химии им.

Н.Д. Зелинского Российской

Академии Наук

119991, г. Москва, ул. Ленинский
проспект, д. 47.

На № 12104-70/б.н.-у.с. от 02.10.2020

Уважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Иванцовой Полины Михайловны на тему «Функционализованные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия и представить официальный отзыв.

Приложение: сведения о ведущей организации на 2 л. в 1 экз.

Проректор по научной деятельности



Б.В. Туаева

Газзаева Р.А.

тел.: +7 928 067 98 53

Сведения о ведущей организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» по диссертационной работе Иванцовой Полины Михайловны на тему «Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Полное и сокращенное наименование организации в соответствии с уставом, ведомственная принадлежность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (ФГБОУ ВО «СОГУ»)
Руководитель (зам. руководителя организации), утверждающий отзыв ведущей организации	Огоев Алан Урузмагович, доктор экономических наук, профессор, ректор
Почтовый индекс и адрес организации	362025, Республика Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46
Официальный сайт организации	http://www.nosu.ru/
Адрес электронной почты	nosu@nosu.ru
Телефон	+7 (8672) 33-33-73, доб. 225
Сведения о структурном подразделении	Кафедра органической химии, телефон: +7 (8672) 33-33-73, доб. 225 Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет: <ol style="list-style-type: none"> 1. Plieva, A.T., Chalikidi, P.N., Gutnov, A.V., Turiev, A.M., Demidov, O.P., Aksenov, N.A., Magkoev, T.T., Abaev, V.T. Novel synthetic approach to pyrrolo[1,2-b]cinnolines. <i>Chemistry of Heterocyclic Compounds</i>, 56 (8), 1030-1041 (2020). 2. Gutnov, A.V., Abaev, V.T., Demidov, O.P. Betti reaction of 2-naphthol, furfural, and acetamide: an unexpected case of secondary carbo-Piancatelli rearrangement <i>Chemistry of Heterocyclic Compounds</i>, 55 (3), 280-282 (2019). 3. Makarov, A.S., Kekhvaeva, A.E., Chalikidi, P.N., Abaev, V.T., Trushkov, I.V., Uchuskin, M.G. A Simple Synthesis of Densely Substituted Benzofurans by Domino Reaction of 2-Hydroxybenzyl Alcohols with 2-Substituted Furans. <i>Synthesis</i>, 51 (19), 3747-3757 (2019). 4. Trushkov, I.V., Uchuskin, M.G., Abaev, V.T., Serdyuk, O.V. Indolylvinyl Ketones: Building Blocks for the Synthesis of Natural Products and Bioactive Compounds. <i>Synthesis</i>, 51 (4), 787-815 (2019).

	<p>5. Chalikidi, P.N., Uchuskin, M.G., Trushkov, I.V., Abaev, V.T., Serdyuk, O.V. Facile Synthesis of β-Keto Sulfones Employing Fenton's Reagent in DMSO. <i>Synlett</i>, 29 (5), 571-575 (2018).</p> <p>6. Shpuntov, P.M., Kolodina, A.A., Uchuskin, M.G., Abaev, V.T. Furan Ring Opening – Pyridine Ring Closure: An Efficient Approach towards 6H-Isochromeno[4,3-b]pyridin-6-ones from Readily Available Furans and Phthalaldehydic Acid Methyl Esters. <i>European Journal of Organic Chemistry</i>, 2018 (4), 461-469 (2018).</p> <p>7. Filimonov, V.O., Abaev, V.T., Beryozkina, T.V., Galata, K.A., Slepukhin, P.A., Kostenko, M.A., Berseneva, V.S. Tandem Knoevenagel Condensation and Intramolecular Cycloaddition Reactions of 2-Azidobenzaldehydes with 2-Cyanoacetamides in the Synthesis of 4-Thiocarbamoyltetrazolo-[1,5-a]Quinolines. <i>Chemistry of Heterocyclic Compounds</i>, 52 (9), 721-726 (2016).</p> <p>8. Shpuntov, P.M., Shcherbinin, V.A., Abaev, V.T., Butin, A.V. New tandem reductive rearrangement of 3-furylphthalides into 3-(3-oxoalkyl)isocoumarins. <i>Tetrahedron Letters</i>, 57 (13), 1483-1485 (2016).</p> <p>9. Abaev, V.T., Trushkov, I.V., Uchuskin, M.G. The Butin reaction. <i>Chemistry of Heterocyclic Compounds</i>, 52 (12), 973-995 (2016).</p> <p>10. Mochalov, S.S., Fedotov, A.N., Trofimova, E.V., Gazzaeva, R.A., Zefirov, N.S. Isomerization of 3-unsubstituted 4,5-dihydroisoxazoles over alumina. A new synthesis of β-hydroxy nitriles. <i>Russian Journal of Organic Chemistry</i>, 52 (3), 397-403 (2016).</p>
--	---



Проректор по научной деятельности
д.и.н., профессор

М.П.

Б.В. Туаева

Утверждаю:

Ректор ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова»
доктор экономических наук,
профессор

Огоев А. У.

«05» ноября 2020 года

Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Иванцовой Полины Михайловны «Функционализованные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства», представленной на соискание степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Диссертационная работа Иванцовой П.М. посвящена изучению органокаталитических и химических свойств, в том числе и перегруппировок, и разработке методов получения функционализованных 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов (5-АРСА) и их производных. Рассмотрев и обсудив диссертационную работу Иванцовой П.М. отмечаем следующее:

Актуальность темы исследования. Одной из признанных концепций в современной медицинской химии является концепция *привилегированных структур* (privileged structures), основанная на том факте, что некоторые структурные фрагменты встречаются в молекулах лекарственных препаратов и/или соединениях-лидерах значительно чаще остальных. Несомненно, поиск новых методов синтеза и химических модификаций малых молекул, основанных на привилегированных структурах, являются актуальными прикладными задачами современной органической химии. Большинство биологически активных соединений содержат в своей структуре несколько стереогенных центров, при этом часто наблюдается явное различие в

биологическом ответе для разных стереоизомеров одного соединения. Для получения целевых оптически чистых биологически активных низкомолекулярных соединений необходимо применять эффективные методики асимметрического органического синтеза. Органокатализ является активно развивающейся областью современного асимметрического синтеза, и позволяет с высокой степенью энантиомерной чистоты получать различные классы органических соединений. Обнаружение новых органокатализаторов и исследование принципа их работы представляют собой актуальные задачи современной органической химии.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа изложена на 199 страницах машинописного текста и включает в себя 55 таблиц, 25 схем и 51 рисунок. Диссертация построена традиционно, состоит из введения, трех глав – литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы (128 ссылок).

Во введении развернуто представлена актуальность темы диссертации, определены цель и задачи исследования, изложена научная новизна и обоснована практическая и теоретическая значимость работы.

Обзор литературы состоит из двух частей, посвященных опубликованным данным о некоторых химических модификациях каркаса 5-APCA, приводящих к получению β -пептидных структур, и органокаталитических свойствах производных 5-APCA соответственно. В первой части подробно рассмотрен метод циклоприсоединительной олигомеризации, позволяющий селективно получать β -пролиновые олигопептиды на основе 5-APCA. Обобщены структурные характеристики и биологическая активность полученных в группе К.В. Кудрявцева новых β -пролиновые олигопептиды. Вторая часть представляет собой обзор органокаталитической активности производных 5-APCA в различных

органических реакциях, детально разобраны механизмы и стереохимические закономерности каталитического действия производных 5-APCA.

Вторая глава посвящена обсуждению полученных автором результатов и состоит из трех частей, рассматривающих молекулярный каркас 5-APCA в контексте трех направлений органической химии: химическая модификация 5-APCA, приводящая к усложнению углеродного скелета, органокатализ производными 5-APCA, химическая модификация 5-APCA, приводящая к новому классу органических соединений. Различные 5-APCA были синтезированы стереоселективным 1,3-диполярным циклоприсоединением азометиновых илидов и электронодефицитных алкенов. При помощи метода циклоприсоединительной олигомеризации в диссертационной работе были впервые получены хиральные β -пролиновые олигопептиды с длиной цепи до 10-ти пирролидиновых звеньев включительно. Исследована трёхкомпонентная циклизация, индуцируемая только органокатализаторами, содержащими фрагмент 5-APCA, а также обнаружена Ульман-подобная трансформация 5-APCA в замещённые бензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты. В работе получены новые данные по соотношению структура-активность для антипролиферативных свойств амидов β -пролиновых дипептидов по отношению к клеточным линиям PC-3, DU-145. Таким образом, в результате проведенной экспериментальной и аналитической работы автору удалось реализовать все сформулированные задачи и достигнуть предполагаемой цели исследования.

В третьей главе представлены подробные протоколы синтеза всех полученных соединений и методики проведения исследуемых каталитических реакций. Все исследуемые соединения охарактеризованы комплексом современных физико-химических методов анализа.

Автореферат диссертации представляет собой сжатое изложение результатов настоящей работы, полностью соответствуя ее основным положениям.

Научная новизна и практическая значимость не вызывает никаких сомнений. Автором впервые синтезированы оптически активные β -пролиновые олигопептиды с числом мономерных звеньев 5-APCA от семи до десяти и исследована их вторичная структура в растворе методами спектроскопии кругового дихроизма, ЯМР-спектроскопии и методами квантовой химии. Определено влияние абсолютной стереохимии, арильных и *N*-концевых заместителей в β -пролиновых дипептидах на их антипролиферативную активность по отношению к клеткам РС-3, DU-145. Впервые изучены органокаталитические свойства β -пролиновых олигопептидов в асимметрических реакциях трехкомпонентной циклизации и Биджинелли и обнаружен эффект влияния заместителей в арильном фрагменте производных 5-APCA на селективность процессов. Оптимизирован новый метод синтеза различных замещенных бензо[*b*]азепинов с помощью реакции Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещенных 5-APCA.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Строение всех упоминаемых соединений однозначно установлено современными физико-химическими методами анализа: ЯМР-спектроскопией на ядрах ^1H , ^{13}C , двумерными ЯМР-экспериментами, масс-спектрометрией высокого разрешения и элементным анализом. Строение четырёх новых соединений подтверждено методом РСА. В отдельных случаях для характеристики соединений использовались методы КД-спектроскопии, хиральной ВЭЖХ.

Основные результаты работы опубликованы в четырех статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и восьми тезисах докладов на конференциях различного уровня, в том числе и международных.

Замечания по диссертационной работе:

1. В экспериментальной части приведена методика синтеза иминоэфиров 1-21 (с. 136), но не приведены спектральные и физико-химические характеристики соединений.
2. На стр. 75 приводится соотношение конформеров для орто-галогензамещенного трипептида(-)-**71** и в таблице 2.8 показано отнесение сигналов протонов и атомов углерода β -пролинового молекулярного каркаса. Однако для мета-, и пара-замещенных трипептидов (-)-**72**, (-)-**73**, а также для всех галогензамещенных тетрапептидов (-)-**78**-(-)-**80** не приводится данных характеристик, сказано только, что они обладают также альтернированным строением по данным корреляционной ЯМР-спектроскопии и в растворе преобладает конформер с *Z*-пептидной связью. При наличии сведений по точному конформационному распределению данных трипептидов и тетрапептидов в растворе возможно было бы провести корреляцию между данными ЯМР-спектроскопии и КД-спектроскопии по вторичной структуре олигопептидов.
3. В п. 2.2 полученные β -пролиновые олигопептиды изучаются методом КД-спектроскопии. Не приведены данные о концентрационной зависимости формы линии и координат точек перегиба КД-спектров.
4. В таблице 2.18 приведены данные о каталитической активности β -пролиновых олигопептидов(-)-**99**-(-)-**102** в реакции Михаэля с образованием γ -нитрокетона (стр. 109). В комментарии к данной таблице нет возможного объяснения причины драматического различия в стереохимическом результате реакции при использовании двух диастеремеров (-)-**99**, (-)-**100**. Также эффективные катализаторы трехкомпонентной реакции циклизации и реакции Биджинелли были исследованы только на одном наборе субстратов.
5. Почему в асимметрической реакции Биджинелли (стр. 112) в качестве катализатора не исследовали эффективный в реакции Михаэля β -пролиновый дипептид (-)-**100**?

6. Почему при оптимизации реакции Ульман-подобного аннелирования в качестве катализаторов не были исследованы другие металлы, типичные для реакции C,N-сочетания, например Pd?
7. Почему не приведены данные по исследованию реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов и соединений **110/(+)-113/127**, которые по сути содержат в своей структуре электронодефицитный алкен? Для оптически активного соединения **127** не измерено удельное вращение (стр. 132).
8. По тексту диссертации и автореферата можно встретить некоторые неудачные выражения (гомохиральный димер (+)-**64** (стр. 30), три *L*-набора β-пролиновых олигопептидов (стр. 31) и т.д) и опечатки (стр.33, и т.д), которые на наш взгляд, неизбежны при написании работы такого объема.

Вышеуказанные замечания принципиально не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Иванцовой П.М., не снижают научной и практической значимости работы и не противоречат сделанным выводам.

Заключение по работе. Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленное диссертационное исследование выполнено на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, является актуальной, логически завершенной работой и имеет важное научное и практическое значение. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакции органических соединений и методов их исследования», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»», п.10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакции и химических соединений» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Иванцовой П.М. «Функционализованные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства» по актуальности, научной и практической значимости полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Иванцова Полина Михайловна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Отзыв ведущей организации на диссертацию Иванцовой П.М. составлен д.х.н. (специальность 02.00.03 – органическая химия), доцентом кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» Газзаевой Риммой Александровной.

Телефон: +7(8672) 33-33-73,
e-mail: gazzaevar@mail.ru

д.х.н., доцент

Газзаева Р.А.

Диссертационная работа Иванцовой П.М. обсуждена и одобрена, а отзыв на неё утвержден на заседании кафедры органической химии ФГБОУ ВО «СОГУ» от 05 ноября 2020 года, протокол № 3.

Заведующий кафедрой органической химии

ФГБОУ ВО «СОГУ»

д.х.н., профессор



Абаев В.Т.

Подписи
завершено
30-11-20
05.11.2020
Абаева В.Т.
Иванцова П.М.
7