

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 002.222.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе *д.х.н., проф. Злотин С. Г. (председатель)*, *д.х.н., проф. Махова Н.Н.*, *д.х.н., проф. Веселовский В.В.*, рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Иванцовой Полины Михайловны «Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства»**, (научный руководитель – *д.х.н. Кудрявцев К.В.*), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия, установила:

Иванцовой Полины Михайловны «Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность темы. Новые органические соединения представляют значительный интерес для создания на их основе инновационных лекарственных препаратов, воздействующих на перспективные биологические мишени. Однако не все структурные классы органических соединений обладают одинаковой привлекательностью для целей создания лекарств с точки зрения современных представлений и концепций медицинской химии, а также требований ведущих фармацевтических компаний, которые базируются на результатах анализа большого массива структурных данных макромолекулярных биологических мишеней и процессах по разработке лекарственных средств на основе низкомолекулярных органических соединений. Некоторые структурные фрагменты встречаются в молекулах лекарственных препаратов и/или соединениях-лидерах значительно чаще остальных, что позволило

сформулировать в медицинской химии концепцию *привилегированных структур* (privileged structures). Разработки новых методов синтеза и химических модификаций соединений, содержащих привилегированные структуры, являются актуальными прикладными задачами современной органической химии. Присутствие в биологически активных низкомолекулярных соединениях стереогенных центров требует применения эффективных методов асимметрического органического синтеза для получения целевых соединений. В последние годы интенсивно развиваются органокаталитические методы синтеза сложных хиральных химических соединений, позволяющие избежать загрязнения активных фармацевтических ингредиентов компонентами металлосодержащих катализаторов. Выявление новых органокатализаторов и установление закономерностей органокаталитических процессов, в том числе многокомпонентных, представляют собой важные современные направления развития органической химии.

Научная новизна. В диссертационной работе впервые получены оптически активные β -пролиновые олигопептиды с числом мономерных звеньев 5-арилпирролидин-2-карбоксилата от семи до десяти и изучено их конформационное поведение в растворе методами спектроскопии кругового дихроизма, ЯМР-спектроскопии и расчётными методами. Определено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров, арильных и *N*-концевых заместителей в β -пролиновых дипептидах на их антипролиферативную активность по отношению к клеткам гормонорезистентного рака простаты. Впервые изучены каталитические свойства β -пролиновых олигопептидов в реакциях асимметрического образования C–C связей и обнаружен эффект влияния заместителей в арильном фрагменте производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты на энантио- и хемоселективность процессов. Разработан новый эффективный метод синтеза функционализированных бензо[*b*]азепинов, в том числе оптически активных,

с помощью реакции Ульман-подобного аннелирования орто-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов.

Практическая значимость. В работе с использованием квантово-механических расчетов изучены три основных степени свободы, которыми обладает β -пролиновый олигопептидный молекулярный каркас, а именно различие между *E,Z*-конфигурациями пептидной связи, конформационные переходы пирролидинового кольца и вращение вокруг связи $C^\beta-C(O)$ (диэдральный угол ψ). Получены трехмерные модели конформационных изомеров β -пролиновых тетрапептида, пентапептида и октапептида. Экспериментально установлено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров и арильных и *N*-концевых заместителей в β -пролиновых дипептидах на ингибирование роста клеток рака предстательной железы PC-3 и DU145. Изучена органокаталитическая активность ряда синтезированных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в асимметрических реакциях Михаэля и Биджинелли. Установлена взаимосвязь между строением β -пролинового органокатализатора и энантио- и хемоселективностью в конкурирующих реакциях Михаэля и трехкомпонентной циклизации. В диссертационной работе разработан новый метод получения замещенных бензо[*b*]азепин-2-карбоксилатов из 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов. Получен новый класс бензазепинов – 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов синтетической части диссертационной работы подтверждена совокупностью физико-химических методов исследования структуры и состава органических соединений, в том числе методами 1H , ^{13}C и 2D ЯМР, элементным анализом, масс-спектрометрией. Строение четырех новых соединений установлено при помощи РСА. Энантиомерную чистоту продуктов асимметрического синтеза устанавливали методом ВЭЖХ на колонках с хиральным носителем.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в определении направлений работ. Автором проведены анализ научно-технических источников информации и планирование работ; выполнены все синтетические эксперименты; осуществлено руководство проектами и участие в проектах по теме исследования, результаты которых вошли в диссертацию; обобщены полученные результаты, в том числе подготовлены материалы для публикаций по теме диссертации.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 24 публикаций, в том числе 12 по теме диссертации. Из них **12 статей в журналах, рекомендованных ВАК**, (в том числе 4 по теме диссертации), 12 тезисов на всероссийских и международных конференциях (в том числе 8 по теме диссертации).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства» Иванцовой П.М. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Иванцовой П.М. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН Д 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н. Балакин К.В, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и д.х.н. Коршун В. А., ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М.

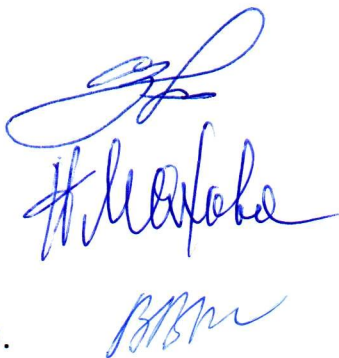
Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН) и ведущая организация (Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Иванцовой П.М. «Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты: олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства» принято 30 сентября 2020 года на заседании диссертационного совета Д 002.222.01.

д.х.н., проф. Злотин С. Г.

д.х.н., проф. Махова Н.Н.

д.х.н., проф. Веселовский В.В.



Подписи д.х.н., проф. Злотина С. Г., д.х.н., проф. Маховой Н.Н, д.х.н., проф. Веселовского заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.  И. К. Коршевец

30 сентября 2020

