

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.383.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 19.06.2024 г. № 27

О присуждении Краснову Константину Андреевичу, гражданину РФ, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Барбитуровые кислоты в гетероциклическом синтезе» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 06 марта 2024 г. (протокол заседания № 23) диссертационным советом 24.2.383.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А), утвержденным приказом Минобрнауки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Краснов Константин Андреевич, 1963 года рождения.

В 1985 году соискатель окончил химический факультет Ленинградского Государственного университета им. А.А. Жданова. В 1990 году окончил очную аспирантуру в Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте и в том же году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия на тему «Алкилирование барбитуровой кислоты и ее производных». В настоящее время работает ведущим научным сотрудником федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России.

Диссертация выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России.

Научный консультант – без научного консультанта.

Официальные оппоненты:

– Балова Ирина Анатольевна – доктор химических наук, доцент, директор института химии СПбГУ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

- Воскресенский Леонид Геннадьевич – доктор химических наук, профессор, декан факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;

– Ефремова Ирина Евгеньевна – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», в своем положительном отзыве, подписанном доктором химических наук, профессором, заведующим лабораторией химии калликсаренов ФИЦ КазНЦ РАН, главным научным сотрудником, член-корреспондентом РАН Антипиным Игорем Сергеевичем, утвержденном Калачевым Алексеем Алексеевичем, доктором физико-математических наук, профессором, член-корреспондентом РАН, директором ФИЦ КазНЦ РАН, указала, что рассматриваемая диссертация может быть оценена только положительно. По мнению ведущей организации диссертационное исследование по своему научному и техническому уровню соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Краснов Константин Андреевич, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора технических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия. Работа К.А. Краснова представляет большой интерес с точки зрения теории и практики органической химии. В результате этой работы существенно расширены синтетические возможности барбитуровых кислот, особенно заметный вклад сделан в области исследования реакций гидридного сдвига. Обнаруженные реакции и разработанные синтетические подходы открывают доступ к получению широкого круга малоизученных гетероциклических систем, перспективных для биологического скрининга. По результатам биологических испытаний, среди синтезированных соединений

обнаружены активные антигипоксанты, гепатопротекторы, противотуберкулезные и противовирусные агенты, и другие вещества, защищенные авторскими заявками и патентами. Все это свидетельствует о практической значимости данного направления для фармакологии и медицины.

Соискатель имеет более 200 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 140 работ, из которых 41 статья в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (*Web of Science, Scopus, Springer*) и 3 статьи в рецензируемых журналах по списку ВАК РФ, а также материалы в монографиях и сборниках тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях. Авторский вклад соискателя заключается в оценке современного состояния проблемы, разработке общей стратегии исследования, планировании и проведении синтетических экспериментов, установлении структуры и чистоты синтезированных соединений, интерпретации результатов, изучении химических свойств и реакционной способности полученных веществ, подготовке текстов публикаций.

Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые работы автора по теме диссертации:

1. Краснов, К. А. Взаимодействие 1,3-дизамещенных барбитуровых кислот с алифатическими алкиламинами / К. А. Краснов // ЖОрХ. - 2000. - Т.36. - № 2. - С.302-306.
2. Краснов, К. А. Реакции 5-дигидрокотарнил-1,3-диметилбарбитуровой кислоты и других производных котарнина с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой. Рентгеноструктурное исследование 5,5-спиропроизводного 1,3-диметилбарбитуровой кислоты / К. А. Краснов, В. Г. Карцев, В. Н. Хрусталеv // Изв. АН. Сер. хим. - 2002. - № 8. - С. 1418-1421.
3. Краснов, К. А. Синтез спиро-гетероциклических систем из барбитуровых кислот и N,N-дизамещенных *орто*-аминобензальдегидов / К. А. Краснов, В. Г. Карцев // ЖОрХ. - 2005. - Т.41. - № 6. - С. 920-925.
4. Krasnov, K. A. Interaction of barbituric acids with *o*-dialkylaminobenzaldehydes / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, V. N. Khrustalev // Mendeleev Comm. - 2006. - № 1.- P. 52-54.
5. Krasnov, K. A. Hydride transfer reactions of 5-(2-alkoxybenzylidene) barbituric acids: synthesis of 2,4,6-trioxoperhydropyrimidine-5-spiro-3'-chromanes / K. A. Krasnov, P. V. Dorovatovskii, Y.V. Zubavichus, T.V. Timofeeva, V. N. Khrustalev // Tetrahedron. -

2017. - V.73. - № 5. - P. 542-549.

6. Krasnov, K. A. Stereodirected synthesis of alkaloid-like quinolizidine systems / K. A. Krasnov, A. A. Krasnova, V. G. Kartsev, P. V. Dorovatovskii, Y.V. Zubavichus, E. V. Dobrokhotova, E. K. Kultyshkina, V. N. Khrustalev // Natural Product Research. - 2020. - V. 34. - № 2. - P. 269–277.

На диссертацию и автореферат отзывы прислали:

1 – Бурбелло Александра Тимофеевна, профессор, доктор медицинских наук, профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им И. И. Мечникова;

2 – Карцев Виктор Георгиевич, доктор химических наук, академик РАЕН, заместитель директора по науке ЗАО «Интербиоскрин», Московская область, Ногинский район, п. Черноголовка;

3 – Галынкин Валерий Абрамович, профессор, доктор технических наук, академик РАЕН, заместитель исполнительного директора по научной работе ООО «РОСБИО», г. Санкт-Петербург;

4 – Тец Виктор Вениаминович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»;

5 – Хрусталеv Виктор Николаевич, профессор, доктор химических наук, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;

6 – Вацадзе Сергей Зурабович, профессор, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2) ФБГУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Все отзывы положительные.

В отзывах указывается, что диссертационная работа выполнена по актуальной тематике, обладает научной новизной и практической значимостью, в автореферате полностью отражена суть исследования, осуществлены синтез и исследование сложных систем, проведен глубокий научный анализ полученных результатов, диссертационное исследование выполнено по актуальной тематике, обладает научной новизной и практической значимостью, автор работы заслуживает присвоения ему ученой степени доктора химических наук.

Вопросов и замечаний критического характера в отзывах на автореферат не содержится. Отмечены незначительные опечатки, такие как сбой нумерации разделов на стр. 12 и 14 и несоответствие обозначения интермедиата В на рисунке 2, который в тексте автореферата на стр. 7 назван «интермедиат С».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научно обоснованная методология использования барбитуровых кислот в качестве «молекулярных платформ» в органическом синтезе;

предложены оригинальные методы для получения широкого разнообразия азотсодержащих гетероциклических систем, в том числе производных и аналогов природных соединений;

доказаны механизм инициирования гидридного сдвига в 5-(2-аминоарилиден)-барбитуратах и структура ключевого цвиттер-ионного интермедиата Т-реакций, возможность гидридного сдвига с участием первичных, вторичных алкиламиногрупп и алкоксигрупп, возможность управления стереохимией Т-реакций, структура продуктов конденсации 2-алкилтио-4,6-дигидроксипиримидинов с салициловыми альдегидами, структура продуктов перегруппировок 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот;

введены измененные трактовки понятия о третичном амино-эффекте, новые термины: «Т-реакция», «Т2-реакция».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана аномальная реакционная способность барбитуровых кислот в реакциях гидридного сдвига, позволяющая осуществлять Т-реакции при комнатной температуре;

изучен и экспериментально доказан механизм гидридного сдвига в 5-(2-аминоарилиден)-барбитуратах;

показано диастереостереоселективное протекание Т-реакций в условиях гетерофазного катализа;

применительно к проблематике диссертации результативно, с получением обладающих новизной результатов использованы реакции гидридного сдвига и другие аномальные реакции барбитуровых кислот, на основе которых были разработаны эффективные общие подходы к конструированию разнообразных пиримидиновых систем;

изложены теоретические и экспериментальные результаты изучения химии барбитуровых кислот как многофункциональных нуклеофилов. Реализованы основные направления гетероциклизации барбитуровых кислот - спироциклизация по атому C5 и аннелирование через системы атомов C5-C6, N1-C2, и N1-C6;

раскрыты перспективные возможности по использованию барбитуровых кислот в синтезе производных аналогов природных соединений;

проведена модернизация известных синтетических подходов (таких как реакция Пилоти, аминометилирование 5-алкилбарбитуровых кислот, циклоконденсация барбитуровых кислот с непредельными альдегидами, циклизация бис-2,4,6-триоксопиримидоарилметанов), обеспечившая повышение селективности процессов и получение новых производных с оригинальной структурой и перспективными биологическими свойствами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены на опытно-лабораторном уровне методы синтеза новых гетероциклических систем и производных пиримидинового ряда;

определены возможности и перспективы использования барбитуровых кислот в гетероциклическом синтезе;

получены патенты и авторские свидетельства на новые вещества, обладающие перспективными биологическими свойствами,

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность результатов исследования обеспечена применением надежных аналитических методов, стандартной измерительной аппаратуры, согласованностью и воспроизводимостью полученных результатов;

теория основана на достоверных и проверяемых данных и в целом соответствует современным представлениям в научной литературе по теме диссертации;

идея базируется на критическом анализе отечественных и зарубежных литературных данных по тематике исследования, учете и обобщении опыта использования барбитуровых кислот в органическом синтезе;

использованы известные подходы и соответствующие решаемым задачам методы обработки и теоретического анализа экспериментальных результатов, современные методики сбора и анализа исходной информации, методы анализа и стандартизованные методики.

Личный вклад соискателя состоит в проведении поиска и анализе литературы по тематике работы, изыскании и оптимизации новых синтетических подходов, разработке методов синтеза конкретных веществ, анализе и обобщении экспериментальных данных, подготовке публикаций. Работы выполнены автором самостоятельно.

В ходе защиты диссертации были заданы вопросы и высказаны следующие критические замечания:

1. На схеме на слайде №5 - помимо изображенных четырех направлений циклизации, возможна ли циклизация через положения 2 и 3 барбитуровых кислот?

2. Какова размерность значений скорости реакций на слайде 12? Рассчитывалась ли энергия активации T-реакции? И как эти расчеты согласуются с энергией разрыва C-H связи?

3. На слайде 23 в структуре не указано, где находится заместитель X.

4. Если pKa равен 4, то кислоту следует считать средней силы, а не «сильной» по стандартной шкале.

5. Барбитуровые кислоты на слайде 23 – это СН- или ОН-кислоты, как например, структуры на 129 на слайде 32?

6. Не ясен вывод №3, поясните – интермедиат был выделен, или зарегистрирован в спектре?

7. На слайде 23 - если есть барбитурат, то есть соль, то где локализован катион металла? Откуда отрывается протон - от углерода, кислорода или от азота?

8. Это опечатка - что барбитуровые кислоты плохо вступают в SN-1 реакции, или нет?

9. Вопрос по механизму реакции на слайде 7. Что с чем взаимодействует в исходном субстрате?

10. Есть ли ограничения по структуре альдегида в реакциях «альдегидных ловушек» на слайде 10? Кто-нибудь развивает сейчас это направление?

11. На слайде 30 изображены новые вещества, а способ синтеза - тоже новый?

Соискатель Краснов К.А. согласился с замечаниями, ответил на задаваемые ему вопросы и привел собственную аргументацию.

1. Циклизация через положения 2 и 3 барбитуровых кислот – это то же самое, что через положения 1 и 2, так как молекула симметрична.

2. На слайде 12 указаны относительные значения скорости реакций, а за единицу принята скорость циклизации производного малонитрила (предпоследняя строка). Энергия активации Т-реакций рассчитывалась в тех случаях, когда это было возможным, и в этих случаях она была от 15 до 25 ккал/моль. Энергия разрыва С-Н связи гораздо выше - примерно 96 ккал/моль, если считать изолированную N-алкильную группу без учета механизма реакции.

3. На слайде 23 пропущен X – это атом кислорода или серы в положении 2.

4. Да, по стандартной шкале это кислоты средней силы, но для органических веществ это довольно высокая кислотность.

5. Барбитуровые кислоты – это типичные СН-кислоты. Иначе они бы существовали в виде енолов, а енольной формы у них не более 3%. Это хорошо видно в спектрах ЯМР, да есть и данные РСА

6. Цвиттер-ионный интермедиат Т-реакций не выделялся и не фиксировался спектрально. Его структура доказывалась на основе структуры продукта его гидролиза, образование которого невозможно было бы из чего-то другого.

7. Если соль, то в кристаллах катион локализован ближе к кислороду, есть данные РСА, а в растворах катионы хаотично мигрируют. А протон у барбитуровых кислот отрывается от атома углерода.

8. Да, конечно опечатка. Барбитуровые кислоты как раз хорошо вступают в SN-1 реакции, и плохо – в SN-2 реакции.

9. В исходном субстрате атом водорода взаимодействует с пи-системой, конкретно - с электронодефицитным атомом C7, образуя тесный СН-пи контакт не как протон, а именно как мостик для перекачки электронной плотности с атома азота на пи-систему и сопряженный с ней триоксопиримидиновый фрагмент. А в переходном состоянии (В). очевидно образуется трехцентровая связь с участием этого водородного атома.

10. По структуре альдегида в этих реакциях практически нет ограничений. Я встречал только одно исключение в случае стерически крайне затрудненного

альдегида. А направлением этим сейчас никто не занимается, это – на будущее развитие.

11. На слайде 30 изображены новые вещества, и способ их синтеза тоже новый. Я не хочу сказать, что это новая реакция, поскольку нечто подобное делалось на других классах гетероароматических соединений, но не на барбитуровых кислотах.

Диссертация Краснова Константина Андреевича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, имеющую значительную научную и практическую ценность для развития органической химии, полностью соответствует критериям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции).

На заседании 19 июня 2024 года диссертационный совет принял решение: за обнаружение новых реакций с участием барбитуровых кислот, разработку новых подходов к синтезу пиримидинсодержащих соединений, исследование реакций гидридного сдвига и в целом – за реализацию оригинальных решений в синтетической химии барбитуровых кислот, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области гетероциклической химии и вклад в развитие тонкого органического синтеза в РФ, присудить Краснову К.А. ученую степень доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 5 докторов наук специальности 1.4.3 – Органическая химия, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета



Петров Михаил Львович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Григорьева Татьяна Алексеевна

19 июня 2024 года