

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 14.06.2023 г. № 18

О присуждении Степакову Александру Владимировичу, гражданину РФ, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация в виде научного доклада «Новые направления в синтезе гетероциклических соединений на основе реакций циклоприсоединения и циклизации» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 13 марта 2023 г. (протокол заседания № 14) 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 Степаков Александр Владимирович, 1971 года рождения.

В 1996 году соискатель окончил государственное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедру органической химии. В 2003 г. защитил кандидатскую диссертацию по теме «Би- и спироциклические пиразолины. Синтез и химические превращения», специальность 02.00.03: органическая химия. Диплом кандидата химических наук КТ № 100523 от 11.07.2003 г. выдан федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». В настоящее время работает доцентом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» и доцентом (по совместительству) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Минобрнауки России.

Диссертация выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» и кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический

институт (технический университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант – доктор химических наук, профессор Петров Михаил Львович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», кафедра органической химии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Ефремова Ирина Евгеньевна, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», г. Санкт-Петербург, кафедра органической химии, профессор;

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», кафедра органической химии, профессор;

Попова Елена Александровна, доктор химических наук, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», профессор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Ферштатом Леонидом Леонидовичем, доктором химических наук, лаборатория азотсодержащих соединений (№19), заведующим лабораторией, утвержденном Егоровым Михаилом Петровичем, доктором химических наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук указала, что рассматриваемая диссертация может быть оценена только положительно. По мнению ведущей организации диссертационное исследование по своему научному 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, Степаков Александр Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Работа А.В. Степакова может представлять большой интерес для фармакологии и медицинской химии при создании перспективных образцов с противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, антидепрессантной и антилейкемической активностью.

Соискатель имеет 78 опубликованных научных статей, индексируемых в международных базах данных (*Web of Science* и *Scopus*), в том числе по теме диссертации опубликовано 36 статей, из них 36 – в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (*Web of Science* и *Scopus*). Авторский вклад соискателя заключается в определении направлений исследования, формулировке задач, планировании и проведении экспериментов, анализе и

интерпретации экспериментальных данных, обобщении результатов, формулировке выводов и написании статей по материалам исследований. 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. Filatov A. S., Knyazev N. A., Molchanov A. P., Panikorovsky T. L., Kostikov R. R., Larina A. G., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** Synthesis of Functionalized 3-Spiro[cyclopropano[*a*]pyrrolizine]- and 3-Spiro[3-azabicyclo[3.1.0]hexane]oxindoles from Cyclopropenes and Azomethine Ylides via [3+2]-Cycloaddition // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – P. 959-975.

2. Filatov A. S., Knyazev N. A., Ryazantsev M. N., Suslonov V. V., Larina A. G., Molchanov A. P., Kostikov R. R., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** A highly diastereoselective one-pot three-component 1,3-dipolar cycloaddition of cyclopropenes with azomethine ylides generated from 11*H*-indeno[1,2-*b*] -quinoxalin-11-ones // *Org. Chem. Front.* – 2018. – V. 5. – P. 595-605.

3. Filatov A. S., Knyazev N. A., Shmakov S. V., Bogdanov A. A., Ryazantsev M. N., Shtyrov A. A., Starova G. L., Molchanov A. P., Larina A. G., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** Concise Synthesis of Tryptanthrin Spiro Analogues with In Vitro Antitumor Activity Based on One-Pot, Three-Component 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Cyclopropenes // *Synthesis.* – 2019. – V. 51. – P. 713-729.

4. Filatov A. S., Pronina Yu. A., Selivanov S. I., Shmakov S. V., Uspenski A. A., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** 11*H*-Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]indol-11-one as a New Precursor of Azomethine Ylides: 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions with Cyclopropenes and Maleimides // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – P. 13202.

5. Filatov A. S., Selivanov S. I., Shmakov S. V., Larina A. G., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** An Experimental and Theoretical Study of the 1,3-Dipolar Cyclo addition of Alloxan-Derived Azomethine Ylides to Cyclopropenes // *Synthesis.* – 2022. – V. 54. – P. 1803-1816.

6. Filatov A. S., Wang S., Khoroshilova O. V., Lozovskiy S. V., Larina A. G., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** Stereo- and Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of the Stable Ninhydrin-Derived Azomethine Ylide to Cyclopropenes: Trapping of Unstable Cyclopropene Dipolarophiles // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 7017-7036.

7. Wang S., Filatov A. S., Lozovskiy S. V., Shmakov S. V., Khoroshilova O. V., Larina A. G., Selivanov S. I., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** Construction of Spiro[3-azabicyclo[3.1.0]hexanes] via 1,3-Dipolar Cycloaddition of 1,2-Diphenylcyclopropenes to Ninhydrin-Derived Azomethine Ylides // *Synthesis.* – 2021. – V. 53. – P. 2114-2132.

8. Filatov A. S., Khoroshilova O. V., Larina A. G., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** Synthesis of bis-spirocyclic derivatives of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane via cyclopropene cycloadditions to the stable azomethine ylide derived from Ruhemann's purple // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2022. – V. 18. – P. 769-780.

9. Malinina J., Tran T. Q., **Stepakov A. V.**, Gurzhiy V. V., Starova G. L., Kostikov R. R., Molchanov A. P. [3+2] Cycloaddition reactions of arylallenes with C-(N-arylcabamoyl)- and C,C-bis(methoxycarbonyl)nitrones and subsequent rearrangements // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 3663-3666.
10. Larina A. G., **Stepakov A. V.**, Boitsov V. M., Molchanov A. P., Gurzhiy V. V., Starova G. L., Lykholay A. N. The first example of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones to vinylidenecyclopropanes // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 5777-5781.
11. **Stepakov A. V.**, Larina A. G., Boitsov V. M., Molchanov A. P., Gurzhiy V. V., Starova G. L. Reactions of 1,1-diaryl-2-isopropylidene-3-methylenecyclopropanes with C,N-diarylnitrones and nitrile oxides // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – P. 3411-3415.
12. Molchanov A. P., Savinkov R. S., **Stepakov A. V.**, Starova G. L., Kostikov R. R., Barnakova V. S., Ivanov A. V. A highly efficient and stereoselective cycloaddition of nitrones to N-vinylpyrroles // *Synthesis.* – 2014. – V. 46. – P. 771-780.
13. **Stepakov A. V.**, Boitsov V. M., Larina A. G., Molchanov A. P. Acid-induced rearrangement of cycloadducts from N-aryl itaconimides and 1,3-diphenylisobenzofuran // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 4895-4897.
14. Efremova M. M., Molchanov A. P., Larina A. G., Starova G. L., Kostikov R. R., **Stepakov A. V.** Acid-Induced Rearrangement of Cycloadducts from Cyclopropenecarboxylates and 1,3-Diarylisobenzofurans // *Helv. Chim. Acta.* – 2016. – V. 99. – P. 487-493.
15. **Stepakov A. V.**, Boitsov V. M., Larina A. G., Molchanov A. P. Acid-induced rearrangement of cycloadducts from N-aryl itaconimides and 1,3-diphenylisobenzofuran // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 4895-4897.
16. Larina A. G., Filatov A. S., Suslonov V. V., Molchanov A. P., **Stepakov A. V.** The reactions of 1,1-diarylallenes with N-acyliminium cations generated from hydroxylactams // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73. – P. 3949-3958.
17. **Stepakov A. V.**, Larina A. G., Boitsov V. M., Gurzhiy V. V., Molchanov A. P., Kostikov R. R. Synthesis of indene derivatives via reactions of vinylidenecyclopropanes with the N-acyliminium cations generated from hydroxylactams // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 2022-2026.
18. Larina A. G., Nosova V. E., Filatov A. S., Molchanov A. P., Starova G. L., Zolotarev A. A., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** The first example of the reactions of cyclopropenes with N-acyliminium cations generated from hydroxylactams // *Tetrahedron.* – 2016. – V. 72. – P. 5064-5073.
19. Filatov A. S., Larina A. G., Petrov M. L., Boitsov V. M., **Stepakov A. V.** Synthesis of Quinolino[1,2-*c*]quinazolin-6-one Derivatives via Formal (4+2)-Cycloaddition of Alkenes to Quinazolin-Derived N-Acyliminium Cations: An Experimental and Theoretical Study // *Synthesis.* – 2022. – V. 54. – P. 2395-2414.
20. **Stepakov A. V.**, Ledovskaya M. S., Boitsov V. M., Molchanov A. P., Kostikov R. R., Gurzhiy V. V., Starova G. L. Synthesis of isoxazolopyrroloisoquinolines by intramolecular cyclizations of 5-(2-arylethyl)-6-hydroxytetrahydro-4H-pyrrolo[3,4-*d*]isoxazol-4-ones // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – P. 5414-5417.

21. Ledovskaya M. S., Molchanov A. P., Boitsov V. M., Kostikov R. R., **Stepakov A. V.** An efficient synthesis of substituted isoxazolopyrroloisoquinolines via diastereoselective N-acyliminium ion cyclization // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 1952-1958.

22. Ledovskaya M. S., **Stepakov A. V.**, Molchanov A. P., Kostikov R. R. An efficient synthesis of substituted spiro[isoxazolopyrroloisoquinolines] via diastereoselective N-acyliminium ion cyclization // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 7562-7566.

На диссертацию в виде научного доклада отзывы прислали:

1 – Бакулев Василий Алексеевич, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой Технологии органического синтеза ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина».

2 – Аксенов Николай Александрович, доцент, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет».

3 – Розенцвейг Игорь Борисович, доцент, доктор химических наук, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией галогенорганических соединений ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

4 – Горностаев Леонид Михайлович, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры биологии, химии и экологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева».

5 – Древко Борис Иванович, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры микробиологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Вавиловский университет».

6 – Гулевская Анна Васильевна, профессор, доктор химических наук, заведующая кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет».

7 – Сосновских Вячеслав Яковлевич, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина».

8 – Аверина Елена Борисовна, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

9 – Рубцова Светлана Альбертовна, профессор, доктор химических наук, директор института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, заведующая лабораторией медицинской химии.

Все отзывы положительные.

В отзывах указывается, что диссертация выполнена по актуальной тематике, обладает научной новизной и практической значимостью, результаты, полученные в ходе диссертационного исследования можно классифицировать как крупное достижение и новое научное направление в органической химии, автор работы заслуживает присвоения ему ученой степени доктора химических наук.

В отзывах содержатся следующие замечания критического характера:

1) Выглядит немного сомнительным образование непредельного альдегида из циклопропенильного катиона 56 (схема 23, стр. 32). Может, стоит рассмотреть другой вариант?

2) Предпринимались ли попытки использования пептидов, содержащих хиральные аминокислотные фрагменты, для генерации азометин-илидов?

3) Какие нерешенные научные вопросы существовали в области органической химии, на которые в результате проведенных Вами исследований были получены исчерпывающие ответы?

4) В диссертации имеются некоторые незначительные опечатки: Стр 37 «злектроноакцепторными», Стр. 49 «гомолитический разрыва».

5) В диссертации достаточно много радикальных перегруппировок. Пробовали ли Вы перехватывать радикалы?

6) Пробовали ли Вы совместить превращение 248 в 250 как тандемный процесс, используя систему $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{NaBH}_4$.

7) Литературные данные и наш опыт по использованию алленовых соединений показывают, что нуклеофильная атака на алленовый фрагмент преимущественно осуществляется на центральный атом кумулированной системы. В работе нуклеофильный центр азометин-илидов присоединяется, в основном, к одному из концевых атомов, однако есть случаи атаки и на C2-атом (с. 41, табл. 14). Как можно объяснить такое течение реакций?

8) При описании микроволнового содействия в работе (с. 51) не указано конкретное время реакции. Кроме того, в случае микроволновой активации использована смесь толуол-хлорбензол. Чем обусловлен выбор такой смеси в качестве растворителя?

9) Из описания результатов на с. 63 не ясно, на основании каких данных автор утверждает, что из соединения 201 образуются именно олигомеры, а не продукты осмоления реакционных смесей? Что такое самоолигомеризация, и чем она отличается от обычной олигомеризации?

10) Чем обусловлен выбор метансульфоновой кислоты для изомеризации соединений 153 (с. 53)? Оптимизировали ли процессы изомеризации путем поиска других кислот, более сильных или более слабых?

11) Недостатки в нумерации соединений, когда номера в тексте и в схемах отличаются, например с. 31 (№ 6), с. 34 (4а и 5), с. 37 (4), с. 53 и 55 (3); на с. 39 в тексте ссылка на схему 30, должна быть на схему 38; на с. 33 два разных соединения имеют один и тот же номер 59.

12) Опечатки, несогласования, стилистически неудачные выражения на с. 4, 7, 9, 14, 49, 71, 75.

13) Автором только фрагментарно приведены данные, подтверждающие структуру полученных соединений.

14) Исследования биологической активности, полученных соединений, желательно было объединить в самостоятельный раздел, что в значительной степени могло облегчить ее оценку.

15) В работе не указана стабильность циклопропеновых производных, что затрудняет оценку условий синтезов, представленных автором.

16) Не следует полностью удовлетворять систему «антиплагиат», придуманную филологами, которая приводит к изменению языка химии.

17) Переход от 1,2-дифенилциклопропенил катиона к α -фенилкоричному альдегиду осуществляется при действии воды, а не кислорода.

18) На стр. 32 вместо номера 53 надо 55, а на стр. 34 вместо 4а – 65а.

19) На стр. 40 и 41 вместо «5-бензилиденизоксазолиноны» надо «5-бензилиденизоксазолидины».

20) Ссылка на стерический фактор при использовании пинеколиновой кислоты не кажется убедительной. Есть ли у диссертанта более развернутое объяснение?

21) Установлено, что наличие атома кислорода в составе линкера резко повышает стереоселективность внутримолекулярной циклизации по сравнению с углеводородным линкером. Как можно объяснить данный феномен?

22) Большинство реакций, описанных в диссертации, протекают с высокой диастереоселективностью, однако данные об использовании хиральных реагентов в этих реакциях отсутствуют. Предпринимались ли попытки осуществить какие-либо процессы в энантиоселективном варианте?

23) Для ряда производных азабицикло[3.1.0]гексапа проводилось изучение цитотоксической активности. Автор приводит структуры наиболее активных соединений, однако численные значения активности в некоторых случаях отсутствуют (стр.16. 20. 23).

24) Указывается, что 3-нитро-1,2-дифенилциклопропен не реагирует с 1,3-диполями в ненуклеофильной среде, хотя другие циклопропены с акцепторными заместителями (CN- или COOR группы) в реакции 1.3-диполярного циклоприсоединения вовлекаются. Есть ли объяснение такой инертности нитроциклопропена?

25) В целом работа написана хорошим языком, с минимальным количеством опечаток, однако имеется небольшая путаница в номерах соединений (стр. 26, 34, 39).

26) Имеются опечатки в нумерации соединений, например, на стр. 34 вместо 65а - 4а; на стр. 53 вместо 153 — 3, а также отличия нумерации соединений в схемах и тексте диссертации.

27) Стр. 34. схема 28: показано образование илида 70, но нет его описания в диссертации.

28) Какого типа олигомеры образуют незамещенные 3-арил-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидрохиназолин-2(1*H*)-оны в положениях С6, С8 и С4' в присутствии $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (стр: 63)?

29) В диссертационной работе разработана методология синтеза гетероциклических соединений и проведено систематическое изучение направлений и механизмов реакций образования гетероциклических систем, но также представляет интерес изучение свойств разных классов соединений, полученных в данной работе, например, выявление закономерностей «структура – свойство».

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:

систематически исследованы реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых из циклических кетонов, к производным циклопропена, установлены ключевые факторы, определяющие высокую стерео- и региоселективность циклоприсоединения;

введены в синтетическую практику как предшественники азаметин-илидов – природный алкалоид *триптантрин* и 11*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]индол-11-он, впервые показана возможность использования пептидов для генерации азаметин-илидов;

изучены реакции монозамещенных алленов, винилиденциклопропанов и 1-винил-1*H*-пирролов с нитронами, установлены общие закономерности взаимодействия, открыты новые превращения спиро-изоксазолидинов – продуктов взаимодействия метиленициклопропанов с нитронами, в би- и трициклические лактамы и лактоны, а также в производные хинолина;

изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов и нитрилоксидов к диметиленициклопропанами;

открыты кислотно-инициируемые скелетные трансформации [4+2]-циклоаддуктов 1,3-дифенилизобензофурана с имидами итаконовой кислоты, а также производными циклопропена и метиленициклопропана;

исследованы реакции циклических *N*-ацилиминиевых катионов, генерированных из соответствующих гидроксиллактонов, с производными винилиденциклопропана, аллена и циклопропена;

систематически изучены процессы циклизации *N*-ацилиминиевых катионов, входящих в бициклическую систему пирроло[3,4-*d*]изоксазола, установлены основные закономерности, определяющие эффективность и стереоселективность циклизации, показан высокий синтетический потенциал реакции для получения полициклических соединений с остовом изоксазолпирроло[2,1-*a*]изохинолина, бензо[*c*]изоксазолпирроло[2,1-*a*]азепина и др.;

установлена высокая эффективность и стереоселективность для циклизации *N*-ацилиминиевых катионов, включенных в спироциклическую систему спиро[изоксазолин-5,4'-пирролидина], впервые реализована *N*-ацилиминиевая циклизация с участием каркасных гетероциклических систем, относящихся к классу гетеропротопелланов, содержащих структурный фрагмент пирроло[3,4-*d*]изоксазолонна, установлены стереохимические особенности циклизации;

установлена возможность генерирования *N*-ацилиминиевых катионов хиназолинового ряда из 4-гидрокси-3,4-дигидрохиназолин-2(1*H*)-онов, на основе реакций этих интермедиатов с алкенами разработан новый синтетический подход к

полициклическим соединениям с каркасом хинолино[1,2-*c*]хиназолина, установлены структурные факторы, влияющие на протекание реакции.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых из циклических кетонов, к производным циклопропена, установлены ключевые факторы определяющие высокую стерео- и региоселективность циклоприсоединения;

установлены общие закономерности взаимодействия монозамещенных алленов, винилиденциклопропанов и 1-винил-1*H*-пирролов с нитронами, описаны новые превращения спиро-изоксазолидинов – продуктов взаимодействия метиленициклопропанов с нитронами, в би- и трициклические лактамы и лактоны, а также в производные хинолина;

изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов и нитрилоксидов к диметиленциклопропанам;

изучены реакции *N*-ацилиминиевых катионов, генерируемых из соответствующих гидроксилактамов, с алкенами, содержащими напряженные и кумулированные кратные связи, такими как циклопропены, аллены и винилиденциклопропаны, варьируя природу заместителей в исходных субстратах можно направить реакцию либо в сторону получения продуктов, содержащих в своем составе фрагмент индена, либо, через стадию формального (4+2) циклоприсоединения, к образованию полициклических продуктов с остовом тетрагидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолина;

изучены реакций циклизации *N*-ацилиминиевых катионов, генерированных из гидроксилактамов, входящих в состав конденсированных, спиросочлененных и каркасных гетероциклических систем, установлены основные закономерности процесса циклизации, выявлены структурные факторы, оказывающие существенное влияние на стереохимию реакций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработана эффективная методология синтеза и функционализации гетероциклических соединений на основе реакций циклоприсоединения и циклизации, а также систематически исследованы обнаруженные на этом пути новые или ранее не изученные превращения;

разработана общая методология стереоселективного синтеза фармакологически перспективных спироконденсированных циклопропа[*a*]-пирролизинов и 3-азабицикло[3.1.0]гексанов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между производными циклопропена и азометин-илидами, генерируемыми из циклических карбонильных соединений (изатины, 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он, нингидрин, триптантрины, аллоксан, 11*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]индол-11-он) и аминокислот (а также простейших пептидов и бензиламинов);

разработана эффективная методология синтетического применения циклических *N*-ацилиминиевых катионов, позволяющая получать широкий круг труднодоступных функционально замещенных гетероциклических соединений, имеющих большое значение для фармакологии, как с поликонденсированными, так и спиросочлененными циклами, имеющих в своем составе полициклические системы изоиндоло[2,1-*a*]хинолина, циклопропа[*c*]изоиндоло[2,1-*a*]хинолина, индено[2,1-*c*]изоиндоло[2,1-*a*]хинолина, изоксазоло[5',4':3,4]пирроло[2,1-*a*]изохинолина, изоксазоло[5',4':3,4]пирроло[1,2-*a*]азепина, изоксазоло[5',4':3,4]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазепина, изоксазоло[5',4':1,2]индолизино[8,7-*b*]индола, изоксазоло[5,4-*a*]тиено[2,3-*g*]индолизина, спиро[изоксазол-5,1'-пирроло[2,1-*a*]изохинолина], индено[2',1':3,4]хинолино[1,2-*c*]хиназолина и др.;

расширена методология синтетического применения нитронов: а) разработан эффективный метод синтеза 4-метиленизоксазолидинов на основании реакций альдонитронов с монозамещенными алленами, б) разработан эффективный метод получения замещенных 5-(1*H*-пиррол-1-ил)изоксазолидинов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения альдо- и кетонитронов к замещенным 1-винил-1*H*-пирролам;

установлен широкий синтетический потенциал изоксазолидинов, которые, в зависимости от природы заместителей и условий реакции, могут превращаться в лактоны, лактамы, 1,3-аминоспирты, 2-винилхинолины и 1*H*-бензо[*b*]азепины;

предложен простой и эффективный метод синтеза замещенных бензо[*h*]изохинолин-1,3-дионов посредством кислотно-инициируемой скелетной перегруппировки [4+2]-циклоаддуктов 1,3-дифенилизобензофурана и имидов итаконовой кислоты.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность результатов подтверждается их воспроизводимостью, использованием современных методов и подходов в планировании и проведении экспериментов, а также применением современных физико-химических методов анализа для доказательства строения полученных соединений;

теория основана на достоверных и проверяемых данных, сформулированные по результатам работы выводы являются логичными и обоснованными и соответствуют современным научным представлениям;

идея базируется на критическом анализе отечественных и зарубежных литературных данных по тематике исследования, учете и обобщении опыта получения новых типов гетероциклических соединений с использованием реакций циклоприсоединения и циклизации;

использованы известные подходы и соответствующие решаемым задачам методологии синтеза и теоретического анализа экспериментальных данных;

установлено качественное и количественное совпадение результатов, полученных автором, с результатами по близким аналогам гетероциклических соединений, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и анализа исходной информации, методы анализа и стандартизованные методики.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в определении направлений исследования, формулировке задач, планировании и проведении экспериментов, анализе и интерпретации экспериментальных данных, обобщении результатов, формулировке выводов и написании статей по материалам исследований.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

- 1) В чем смысл использования большого количества заместителей в отдельных реакциях?
- 2) На слайде 21 изображен предполагаемый механизм?
- 3) Все ли механизмы, представленные в работе, предполагаемые?
- 4) Каков механизм трехкомпонентных реакций, это тримолекулярные реакции?
- 5) Как проводили доказательство строения сложных соединений?
- 6) Какое количество реагентов использовали для масштабируемых синтезов?
- 7) Слайд 9. Аминокислоты, используемые в работе, все являются природными и хиральными?
- 8) Реакции, представленные на слайдах 9 и 10, протекают по разным механизмам?
- 9) Слайд 10. Пептиды какого размера могут быть использованы в данной реакции?
- 10) Слайд 18. Все ли продукты получают диастереомерно чистыми?
- 11) Реакция циклоприсоединения протекает по согласованному или последовательному механизму?
- 12) Почему считаете, что соединения были рацемическими, как доказывали?
- 13) Есть ли данные о биологической активности полученных соединений?
- 14) Для чего использовали микроволновую активацию?
- 15) Было ли изучение цитостатического эффекта на здоровых клетках?
- 16) Какие методы использовали для разделения диастереомеров?
- 17) Слайд 45. Использовались в этой реакции другие алкены. Поясните, пожалуйста, механизм.
- 18) Получены выдающиеся результаты в органической химии, но что можно сказать об актуальности, выборе объектов и значении работы?
- 19) Сколько охарактеризовано новых соединений?
- 20) Каковы критерии выбора объектов исследования?
- 21) Реакция циклоприсоединения - синхронный процесс?
- 22) Для работы в целом важно: решение крупной научной задачи, решение производственной задачи.
- 23) Каков состав Вашей научной группы?

- 24) Что считаете главными достижениями своей работы?
- 25) Для биоактивности нежелательно использование рацематов. Каковы перспективы разделения рацемических соединений.

Соискатель Степаков А.В. согласился с замечаниями и ответил на задаваемые ему вопросы и привел собственную аргументацию:

- 1) Наиболее перспективные направления, где планировались биологические исследования, мы выполняли с широким разнообразием субстратов.
- 2) На данном слайде приведен предполагаемый механизм. Причем, доказательства образования дифенилциклопропенильного катиона из нитроциклопропена ранее постулировалось в литературе.
- 3) Да, все механизмы, приведенные в работе, являются предполагаемыми. В ряде случаев, для понимания механизмов, проводились DFT-расчеты.
- 4) Реакция не является истинно тримолекулярной. Данный механизм можно разделить на два этапа: первоначально, при конденсации циклического кетона и аминокислоты, происходит образование азометин-илида, который реагирует с диполярфилом, уже присутствующим в реакционной среде.
- 5) Для всех соединений были получены подробные спектральные данные. Однако, окончательное установление строения полученных соединений, было выполнено с помощью рентгено-структурного анализа. Строение соединений, полученных на всех направлениях работы, было подтверждено данными РСА, всего в ходе работы было выполнено около 70 рентгено-структурных анализов.
- 6) При масштабировании реакций реагенты использовали в количествах более 1 г.
- 7) Аминокислоты, используемые в получении соединений, приведенных на слайде 9, являются хиральными, а по происхождению, природными или синтетическими.
- 8) Механизмы генерации азометин-илидов отличается. На слайде 9 образование диполя проходит через стадию декарбоксилирования, на слайде 10 – через 1,2-прототропный сдвиг.
- 9) На данный момент мы использовали только ди- и трипептиды глицина, но, вероятно, могут быть использованы и другие, более длинноцепочечные пептиды, но обязательным условие – первая аминокислота, входящая в состав пептида, должна быть – глицин.
- 10) Да, все продукты, показанные на данном слайде, являются диастереомерно и региоизомерно чистыми.
- 11) Реакции циклоприсоединения с участием азометин-илидов протекают по согласованному механизму, и, как правило, подчиняются либо орбитальному, либо зарядовому контролю.
- 12) Доказательство того факта, что соединения являются рацемическими, выполняли с помощью спектров ^1H ЯМР, записанных в присутствии хирально сдвигающего реагента.

13) Для некоторых из полученных соединений был выполнен ряд биологических исследований *in vitro*, где оценивалась активность соединений по отношению к раковым клеточным линиям K562, HeLa и др. Ряд протестированных соединений были отмечены нами как перспективные.

14) В нашем случае микроволновую активацию использовали для сокращения времени реакции. При реакции с винилпирролом время реакции, при использовании микроволновой активации, удается сократить с нескольких часов (6-8 ч) до 40 минут, без потери выхода с стереоселективности.

15) Сравнительные биологические эксперименты, с использованием нераковых клеточных линий, также проводились, и в ряде случаев были получены перспективные результаты.

16) Для разделения диастереомеров использовали методы колоночной и препаративной тонкослойной хроматографии, а также методы кристаллизации, включая дробную.

17) Слайд 45. В литературе были описаны реакции ацилиминиевых катионов с другими алкенами. В данном случае реакция ацилиминиевого катиона протекает по центральному атому алленовой системы, с образованием катиона аллильного типа, который вступает во внутримолекулярную реакцию Фриделя-Крафтса по двум направлениям, с образованием ядра индена или производных изоиндолахинолина. Стабилизация катиона также может протекать через уход протона, и приводит к образованию диена.

18) Разработана эффективная методология построения поликонденсированных и спиро-сочлененных гетероциклических систем на примере меж- и внутримолекулярных реакций, получены новые знания о стереохимии реакций. Основными объектами исследуемых реакций были реакционноспособные алкены, на примере производных аллена, циклопропена, метиленициклопропана, а также диполи и ацилиминиевые катионы. Представленная работа может иметь значение для фармакологии и медицинской химии.

19) Всего в ходе работы получено и охарактеризовано около 500 новых соединений.

20) Основными объектами исследования стали реакционноспособные алкены, такие как циклопропены, аллены, винилиденциклопропаны, метиленициклопропаны, и их реакционные партнеры – азометин-илиды, нитроны, ацилиминиевые катионы, а также продукты, полученные в результате их взаимодействия, и в ходе других реакций, в том числе внутримолекулярных.

21) Да, реакции циклоприсоединения синхронный процесс, но для региоселективных реакций характерна незначительная асинхронность, когда одна связь образуется немного раньше другой.

22) Полностью согласен, считаю, что главным научным достижением данной работы является разработка методологии синтеза на основе реакций циклоприсоединения и циклизации широкого спектра спиро- и полициклических соединений, имеющих значение для фармакологии и медицинской химии.

23) В состав научной группы входят студенты и аспирант. Во всех работах принимаю участие не только как автор направления и координатор, но и как непосредственный исполнитель.

24) Главными достижениями работы считаю результаты, полученные при исследовании реакций циклопропенов с азометин-идами, а также при изучении меж- и внутримолекулярных реакций с участием ацилиминиевых катионов.

25) Полностью согласен. Если говорить о перспективе разделения уже полученных рацематов, то возможно разделение с использованием хроматографических колонок с хиральным сорбентом (из наиболее доступных - крахмал), но более перспективно – это получение сразу индивидуальных энантиомеров или энантиомерно обогащенных соединений, при использовании, например, методов хирального органокатализа.

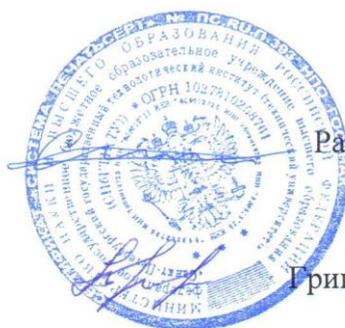
Диссертация Степакова Александра Владимировича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, имеющую значительную научную и практическую ценность для развития органической химии, полностью соответствует критериям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного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

На заседании 14 июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за разработку методологии синтеза и функционализации спиросочлененных и поликонденсированных гетероциклических соединений путем реакций циклоприсоединения и циклизации с участием 1,3-диполей и N-ацилиминиевых катионов, которую можно квалифицировать как научное достижение в области органической химии, имеющее большое значение для целей направленного синтеза биологически активных веществ, присудить Степакову А.В. ученую степень доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Рамш Станислав Михайлович

Григорьева Татьяна Алексеевна

14 июня 2023 года