

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Шабалина Дмитрия Андреевича

«Неароматические азаетероциклы на основе реакции Трофимова»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Реакция Трофимова представляет собой каскадную реакцию кетоксимов с ацетиленом в суперосновной среде, используемую для синтеза производных пиррола. Реакция названа в честь основоположника этой химии, внесшего огромный вклад в её развитие, – академика РАН Бориса Александровича Трофимова. В классическом варианте используются кетоксимы с первичным алкильным заместителем, и реакция завершается образованием ароматических 1*H*-пирролов. Интерес научного сообщества к этой реакции в первую очередь связан с тем, что ароматические 1*H*-пирролы являются центральным ядром большого числа лекарственных препаратов; достаточно упомянуть аторвастатин, одно из самых продаваемых лекарств в мире. Производные пиррола с другим расположением двойных связей, 2*H*-пирролы и 3*H*-пирролы, также заслуживают внимания, однако они являются гораздо более труднодоступными и вследствие этого малоизученными. Такие соединения являются стабильными при наличии двух заместителей при sp^3 -атоме углерода цикла, что препятствует ароматизации. Не меньший интерес вызывают и частично гидрированные производные пиррола – 1-пирролины, и в частности 5-гидрокси-1-пирролины (2-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-пирролы), структурная единица которых входит в состав некоторых алкалоидов. Разработка методов синтеза неароматических производных пиррола и изучение их реакционной способности и синтетических приложений, безусловно, имеют важное значение как для органической, так и медицинской химии, что и обуславливает актуальность диссертационной работы Шабалина Дмитрия Андреевича, которая посвящена разработке методов синтеза уникальных 3*H*-пирролов и 5-гидрокси-1-пирролинов и изучению синтетического потенциала этих гетероциклов.

Целью диссертационной работы Шабалина Дмитрия Андреевича является систематическое изучение реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова и поиск перспективных направлений дальнейшей функционализации полученных гетероциклических систем.

Научная новизна и теоретическая значимость работы заключаются в том, что впервые подробно исследованы реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом, установлены ключевые факторы, определяющие эффективность каскадной сборки 5-гидрокси-1-пирролинов и 3*H*-пирролов. Показано, что винилирование промежуточных 5-гидрокси-1-пирролинов является необходимой завершающей стадией каскадной сборки 3*H*-

пирролов. Обнаружены новые минорные реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом в суперосновных средах (образование пирролидонов, (этинилазиридинил)пирролина и этинилпирролинов). Изучена реакционная способность 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, не содержащих заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, в реакциях с нуклеофилами и электрофилами, а также в реакциях циклоприсоединения. Открыта новая кислотно-катализируемая рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием производных гидразина. Показана возможность димеризации 3*H*-пирролов по реакции Дильса-Альдера. Изучены реакции 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми спиртами и нитрилоксидами. Изучена родий-катализируемая реакция С-Н функционализации/*N*-аннелирования 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов с ацетиленами, приводящая к ранее неизвестным пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевым солям – аналогам алкалоида криспина В, а также спироинденопирролинам.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных, надежных и простых в исполнении методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений, которые могут найти дальнейшее применение в фарминдустрии или материаловедении. В частности, различно замещённых 1-пирролинов, 3*H*-пирролов, 1,4-дигидропиридазинов, пирроло[2,1-*b*]оксазолов, пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей, 3*H*-4,7-метиленипирроло[2,3-*c*]пиридинов и пирроло[1,2-*d*]оксадиазолов. Пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевые соли демонстрируют флуоресценцию в сине-фиолетовой области, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных кандидатов для создания голубых органических светоизлучающих диодов.

В целом можно заключить, что в диссертации **открыто новое направление** в органической химии, в частности химии гетероциклических соединений: «Неароматические азагетероциклы на основе реакции Трофимова», включающее как их синтез, так и их практически важные превращения. Продемонстрированные в диссертационной работе уникальные реакции 1-пирролинов и 3*H*-пирролов – это лишь «первая ласточка», за которой, вне всякого сомнения, последуют новые открытия в этой области.

Работа представлена на 242 страницах, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (главы 2 и 3), экспериментальной части (глава 4), а также выводов. Диссертация содержит 74 схемы, 13 таблиц и 6 рисунков. Список цитируемой литературы включает 210 источников.

Представленная диссертация производит очень хорошее впечатление, обладает внутренним единством и написана логически грамотно и понятным научным языком. Необходимо отметить, что работа очень внимательно вычитана, опечаток в тексте и на схемах мною обнаружено не было.

В литературном обзоре диссертации, который скорее представляет продолжение введения, нежели полноценный обзор литературы, кратко описываются результаты использования *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова и формулируются проблемы в этой области. Следует отметить, что в обсуждении результатов дополнительно приводится краткая информация о методах синтеза гетероциклов, описанию которых посвящен соответствующий раздел.

Первая часть обсуждения результатов посвящена описанию выявленных закономерностей реакции Трофимова с участием *втор*-алкилкетоксимов, синтезу неароматических азаетероциклов, 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, и обнаруженным новым минорным превращениям. Вторая часть – синтетическому использованию 1-пирролинов и 3*H*-пирролов. Также в работе были изучены фотофизические свойства пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей. В конце каждого раздела приводятся краткие выводы.

Диссертантом была выполнена большая синтетическая работа. Особо отмечу, что к исследованию автор подошел очень тщательно: для многих реакций были проведены серии оптимизационных экспериментов для нахождения условий, обеспечивающих наибольший выход продукта. Были опробованы различные варианты проведения реакций с ацетиленом: под давлением, в токе или генерируемым *in situ* из карбида кальция. Неоспоримым достоинством работы является то, что автор стремится объяснить наблюдаемые экспериментальные результаты и закономерности, в том числе с привлечением квантово-химических расчетов, и приводит схемы механизмов всех изученных реакций.

Комментарий к схеме 2.16. Действительно, наиболее достоверным кажется механизм №4. Вероятно, именно так происходит образование 3*H*-пирролов во всех случаях, за исключением 2,5-диметилфинильного заместителя. Именно в этом случае, когда присоединение гидроксид-иона (и тем более *трет*-бутоксид-иона) затруднено, реализуется один из других механизмов, например, E2. В этом случае более сильное основание, предсказуемо, оказывается более эффективным.

В экспериментальной части собраны методики получения исходных и целевых соединений, а также температуры плавления, хроматографические коэффициенты удерживания и данные спектроскопии ЯМР полученных веществ. Для подтверждения состава соединений использованы данные масс-спектрометрии высокого разрешения или элементного анализа. Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как для установления строения продуктов в работе были использованы современные физико-химические методы идентификации, в том числе двумерная спектроскопия ЯМР. Важно, что для всех основных типов полученных продуктов выполнен рентгеноструктурный анализ.

Результаты работы были опубликованы в 24 статьях, в основном, в высокорейтинговых научных журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, а именно «The Journal of Organic Chemistry», «European Journal of Organic Chemistry», «Beilstein Journal of Organic Chemistry», «Organic and Biomolecular Chemistry», «Tetrahedron» и др. В том числе, автором диссертации в соавторстве написаны две обзорные статьи по теме диссертации. Также результаты диссертационной работы представлены в виде 12 докладов на всероссийских и международных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Подчеркну, что исследования проведены диссертантом на высоком научном уровне и соответствуют самым передовым современным исследованиям в области органической химии. Выводы, сделанные диссертантом в заключении, обоснованы и соответствуют экспериментальным данным диссертации.

К тексту работы имеется ряд **замечаний**:

1. В работе отсутствует список сокращений и условных обозначений.
2. Название «1-пирролин» не является названием по номенклатуре ИЮПАК. Поэтому в экспериментальной части в названиях соединений вместо «1-пирролины» следовало использовать «3,4-дигидро-2*H*-пирролы».

3. В экспериментальной части для соединения **22ш** приведено название «*N*-Бензоил-1,1-дифенилметанамин», не соответствующее номенклатуре ИЮПАК, должно быть: «*N*-бензгидрилбензамид». Также даны некорректные названия соединениям **8н-п**. Гидроксильная группа относится к главным функциональным группам и, следовательно, например, название соединения **8н** должно быть 1-фенил-2-азаспиро[4.5]дец-1-ен-3-ол.

4. Некорректно использовать слово «нарушение» по отношению к стерео/диастерео/региоселективности (стр. 71, 100, 130, 131). Селективность бывает либо высокая, либо низкая, поэтому правильнее использовать слово «понижение» или «снижение».

5. На стр. 97 дважды употребляется термин «[2+3]-аннелирование». Лучше использовать круглые скобки (обычно в квадратных скобках указывается число электронов, участвующих в перициклической реакции).

В ходе прочтения диссертационной работы возник и ряд **вопросов**:

1. Хорошо известно, что группа ОН является «плохой» уходящей группой в реакциях нуклеофильного замещения. По какому механизму протекает реакция замещения гидроксильной группы без добавки кислотного катализатора, изображенная на схеме 3.1?

2. В части исследований, описанной в разделе 2.1, использовался только сам родоначальник класса алкинов – ацетилен. Возможно ли использование в этих реакциях

других алкинов, например, гексина-1 или фенилацетилена? Это могло бы привести к новым направлениям реакций и новым типам продуктов.

3. На схеме 2.14 приводится возможный механизм образования амида **21ш**, в котором в качестве интермедиата представлен 2,2,3-трифенил-2*H*-азириин **22ш**. Проверяться ли реакция готового азирина **22ш** в аналогичных условиях? Аналогичный вопрос к схеме 2.20.

4. На схеме 3.12 превращение интермедиата Д в Е выглядит весьма странным. С точки зрения нуклеофильного замещения, атака фрагментом NHR^4 должна происходить со стороны противоположной связи C-NH_2 , но это геометрически невозможно в данной структуре. Не логичнее ли выглядит предварительное раскрытие цикла интермедиата Д с последующей рециклизацией по альдегидной или иминной группе?

5. С чем может быть связана очень большая величина барьера (почти 56 ккал/моль) присоединения бутанола к связи C=C 3*H*-пиррола (схема 3.25, PC_2)? Рассчитывался ли барьер аналогичного согласованного присоединения бутанола к связи C=N ?

6. На схеме 3.26 во второй реакции в качестве продукта изображен продукт присоединения трифторуксусной кислоты к связи C=C . А как же в итоге далее образуется пирролин **33бв**?

7. В разделе 3.3.1 и выводах работы говорится о *n*-бутаноле и *трет*-бутаноле как о катализаторах димеризации 3*H*-пирролов по реакции Дильса-Альдера. Но насколько правомерно говорить о катализе? Ведь в данном случае эти спирты являются и единственной средой реакции. В принципе, неудивительно, что реакция в различных растворителях и без растворителя должна идти с разной скоростью. Если предполагается координация молекулы спирта с атомом азота 3*H*-пиррола за счет образования водородной связи, то, казалось бы, более кислотные реагенты должны еще более ускорять реакцию.

8. В разделе 3.3.2 диссертации для генерирования нитрилоксидов было использовано окисление альдоксимов гипохлоритом натрия. Однако другим, более распространенным способом генерирования нитрилоксидов является действие триэтиламина на хлоральдоксимы. Были ли опробованы такие условия? Возможно, выходы продуктов были бы выше.

9. В разделе 3.3.2 описывается синтез необычных продуктов **64**. Они были получены при комнатной температуре. Проводился ли их термолиз? Неароматический характер, наличие связи N-O и гидроксильной группы позволяют рассчитывать на превращения этих соединений в более стабильные формы.

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств и очень положительного впечатления от диссертации. Вопросы имеют, скорее, уточняющий и любопытствующий характер.

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что по актуальности темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности и новизне, рассматриваемая диссертационная работа «Неароматические азаетероциклы на основе реакции Трофимова» соответствует критериям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (с изменениями). В частности, выполнен п. 9 «Диссертация на соискание ученой степени доктора наук должна быть научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение...». Автор представленной диссертации, Шабалин Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Ростовский Николай Витальевич



доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), доцент с возложением обязанностей заведующего кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
тел. +79118435345
e-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

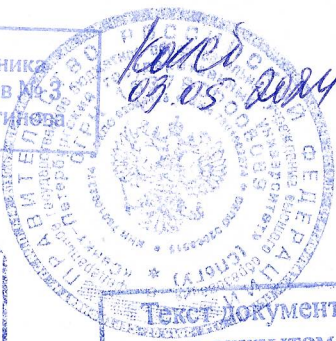
Адрес места работы:

198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., д. 26, Институт химии СПбГУ
<https://chem.spbu.ru/>, телефон/факс: (812) 3636722, e-mail: director.chem@spbu.ru

03.05.2024

Подпись Ростовского Николая Витальевича удостоверяю.

И.о. начальника
отдела кадров №3
И.И. Константинова



Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>