

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Новосибирского института  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО

РАН, доктор физико-математических наук,

профессор

Багрянская Е.Г.

«8» апреля 2024 г.



**Отзыв ведущей организации  
ФГБУН Новосибирского института органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН**

на диссертацию Шабалина Дмитрия Андреевича  
«Неароматические азаетероциклы на основе реакции Трофимова»,  
представляемой на соискание учёной степени доктора химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Взаимодействие кетоксимов с ацетиленом в суперосновных средах (реакция Трофимова) в настоящее время стала кратчайшим путем к замещенным пирролам – чрезвычайно важным гетероциклам, входящим в состав многих природных соединений, электропроводящих полимеров, оптоэлектронных материалов и др. За свою более чем полувековую историю развития, реакция Трофимова не только сделала доступными пирролы с самыми разнообразными заместителями (от простейших до экзотических), но и стала основой первой в мире промышленной технологии получения синтетического индола через реакцию циклогексаноноксима с ацетиленом. Однако, несмотря на интенсивное развитие как самой реакции Трофимова, так и химии синтезируемых на ее основе пирролов, до недавнего времени оставался неизученным (не считая единичных результатов, опубликованных в 70-80-х годах прошлого столетия) еще один практически важный вариант этой реакции – прототируемое сильными основаниями взаимодействие ацетилена с алкилкетоксимами, содержащими только одну связь С-Н в  $\alpha$ -положении к оксимной функции, открывающее прямой путь к реакционноспособным неароматическим пиррольным системам.

Диссертационная работа Д.А. Шабалина – первое, по-настоящему системное и комплексное исследование реакции кетоксимов, содержащих вторичные алкильные заместители, с ацетиленом в суперосновных системах, которое включает и установление фундаментальных закономерностей (общности и ограничений) этого “неклассического” варианта реакции Трофимова, и многостороннее и масштабное изучение синтетического потенциала ранее практически неизученных уникальных пятичленных неароматических азаетероциклов (5-гидрокси-пирролинов и 3H-пирролов).

Диссертационная работа (242 страницы) написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, собственных результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы (210 наименований).

Во введении кратко сформулирована актуальность темы, цель и основные задачи исследования. В обзоре литературы рассмотрены основные вопросы, касающиеся достижений и проблем синтеза и реакционной способности 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов. Обзор литературы обоснованно краток (имеются ссылки на опубликованные обзоры, в том числе, и самого диссертанта), выполнен тщательно и, в целом, отражает современное состояние проблемы. Нерешенные вопросы, как задачи для дальнейших исследований, логично вытекают из рассмотренных литературных данных. Отличительной особенностью экспериментальной части диссертации Д.А. Шабалина является наличие прекрасно систематизированных данных о физико-химических свойствах полученных соединений, надежное экспериментальное подтверждение и убедительные доказательства состава и строения полученных соединений.

Основные итоги тщательно проведенного диссертационного исследования сводятся к следующему:

1. Найдены фундаментальные закономерности реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом в суперосновных средах и на их основе разработаны надежные селективные методы получения 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов – представителей труднодоступных классов неароматических азаетероциклов.

2. Открыты и теоретически обоснованы новые направления реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом в суперосновных средах, которые при дальнейшей оптимизации могут обеспечить простые синтетические пути к синтезу пирролидонов, этинилазиридирил- и этинилпирролинов.

3. Впервые продемонстрированы широкие возможности химической модификации 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов. Как результат, созданы эффективные методы получения 2-функциональнозамещенных пирролиновых систем, функционализированных 1,4-дигидропиридазинов, частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей; разработаны регио- и диастереоселективные методы конструирования тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов и уникальных мостиковых диазатрициклических систем (тетрагидропирроло[2,3-*c*]пиридинов).

Сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы и ее выводы сомнений и замечаний не вызывают. Полученные в диссертационной работе Д.А. Шабалина результаты можно рассматривать как ценный вклад в теоретическую



органическую химию и практический органический синтез. Они обеспечивают простой, основанный на фундаментально доступных исходных материалах и простых каталитических системах, выход к новым соединениям гетероциклического ряда, которые, безусловно, могут найти применение в медицине для создания новых фармакологических препаратов и новых технологиях.

Материалы диссертации отражены в 24 публикациях в отечественных и международных изданиях. Обращает особое внимание тот факт, что ряд статей опубликован в высокорейтинговых журналах по органической химии (*J. Org. Chem., Eur. J. Org. Chem., Org. Biomol. Chem., Tetrahedron, Synthesis*). Это означает, что со статьями знакомились и высоко их оценили независимые международные специалисты высшей квалификации, работающие в данной области химической науки.

Диссертация написана хорошим языком и практически не содержит опечаток. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Поводов для принципиальной критики работа Шабалина Д.А. не дает, есть лишь небольшие технические замечания:

1. Для ряда реакций (Схемы 2.19, 3.29, рисунок при Таблице 13) изображено образование индивидуальных стереоизомеров из ахиральных исходных соединений в отсутствие каких-либо источников хиральности. Из текста понятно, что авторы подчеркивают образование конкретных диастереомеров, но стоило упомянуть, что образующиеся продукты являются рацемическими и изображен один из энантиомеров.
2. Аналогично, под Схемой 3.31 указано, что на ней приведены структуры мажорных стереоизомеров, без конкретизации, что во всех случаях речь идет о рацемических смесях.

Видно, что указанные замечания не затрагивают сути работы и носят исключительно технический характер.

Результаты диссертационной работы Шабалина Д.А. представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии и могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте органического синтеза УрО РАН, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете и других профильных организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению гетероциклических соединений.

Итогом исследований Д.А. Шабалина является создание нового научного направления в химии гетероциклических соединений – химии уникальных

неароматических азаетероциклов, 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов – как высокоактивных реагентов и интермедиатов для направленного синтеза сложных практически важных молекулярных структур. Таким образом, диссертационная работа «Неароматические азаетероциклы на основе реакции Трофимова» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, в том числе, отвечает критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в текущей редакции), а её автор, Шабалин Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения ему учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре Отдела медицинской химии НИОХ СО РАН (протокол № 2 от 03.04.2024 г.), присутствовало 45 человек, включая 8 докторов наук и 25 кандидатов наук.

Волчо Константин Петрович, доктор химических наук (специальность «Органическая химия»), профессор РАН, главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук  
e-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел: 8 (383) 3308870.

05.04.2024

Волчо Константин Петрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, Проспект Академика Лаврентьева, 9

Телефон: 8 383 3305688; e-mail: [benzol@nioch.nsc.ru](mailto:benzol@nioch.nsc.ru); <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Подпись д.х.н., проф. РАН Волчо К.П.

удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н.



Бредихин Р. А.