

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.165.01**  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
НАУКИ ИРКУТСКОГО ИНСТИТУТА ХИМИИ ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИрИХ СО РАН)  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 11 июня 2024 г. № 4

О присуждении **Шабалину Дмитрию Андреевичу**, гражданину РФ, учёной степени доктора химических наук.

Диссертация "Неароматические азаетероциклы на основе реакции Трофимова" по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 6 февраля 2024 г., протокол № 2 диссертационным советом 24.1.165.01 (Д 003.052.01) на базе ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1; приказ о создании совета № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Шабалин Дмитрий Андреевич, 1990 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук "Синтез труднодоступных пиррольных систем с участием ацетиленов" защитил в 2015 году в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01), созданном на базе ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; работает в должности ведущего научного сотрудника в лаборатории непредельных гетероатомных соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории непредельных гетероатомных соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Официальные оппоненты:

1. Руссавская Наталья Владимировна, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО "Иркутский государственный университет путей сообщения", кафедра техносферной безопасности, профессор;
2. Ростовский Николай Витальевич, доктор химических наук, ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Институт химии, кафедра органической химии, доцент с возложением обязанностей заведующего кафедрой;
3. Третьяков Евгений Викторович, доктор химических наук, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, лаборатория гетероциклических соединений им. ак. А. Е. Чичибабина, заведующий, зам. директора по научной работе

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в своём положительном заключении, подписанном Волчо Константином Петровичем, доктором химических наук, профессором РАН, главным научным сотрудником Лаборатории физиологически активных веществ, указала, что в работе представлено 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-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов). Сформулированные положения, выносимые на защиту, **научная новизна** работы и её 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. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Вопросы носят исключительно технический характер и касаются корректности изображения особенностей строения соединений, полученных в виде смесей стереоизомеров.

Диссертационная работа 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.

Соискатель имеет 65 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 36 работ; из них **24 опубликовано в рецензируемых научных изданиях** (1 статья в "J. Org. Chem.", 10 стр.; 1 статья в "Org. Biomol. Chem.", 12 стр.; 4 статьи в "Eur. J. Org. Chem.", 1 по 12 стр., 1 по 7 стр., 2 по 8 стр.; 1 статья в "Synthesis", 7 стр.; 1 статья в "J. Phys. Org. Chem.", 10 стр.; 1 статья в "Beilstein J. Org. Chem.", 6 стр.; 3 статьи в "Tetrahedron Lett.", 3 по 4 стр.; 2 статьи в "Tetrahedron", 7 и 9 стр.; 1 статья в "Targets in Heterocycl. Chem.", 28 стр.; 2 статьи в "ChemistrySelect", 4 и 7 стр.; 3 статьи в "MendeleevCommun", 3 по 2 стр.; 3 статьи в "ЖОрХ", 1 по 18 стр., 2 по 3 стр.; 1 статья в "Arkivoc", 11 стр.). Вклад автора в эти работы заключается в его непосредственном участии в планировании и выполнении экспериментальных работ, интерпретации полученных результатов и написании публикаций; интересы соавторов не затронуты. Публикации посвящены получению фундаментальной информации о химии неароматических азаетероциклов, а именно, особенностям синтеза малоизученных 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов на основе реакции Трофимова и возможностям их дальнейших химических трансформаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Diastereoselective synthesis of tetrahydropyrrolo[1,2-*d*]oxadiazoles from functionalized  $\Delta^1$ -pyrrolines and *in situ* generated nitrile oxides / E. E. Ivanova, D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Org. Biomol. Chem. – 2023. – Vol. 21. – Iss. 8. – P. 1725-1736.
2. Synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinium salts from 1-pyrrolines and alkynes *via* rhodium-catalyzed C-H functionalization/*N*-annulation tandem reaction / D. A. Shabalin, M. K. Kazak, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt // J. Org. Chem. – 2022. – Vol. 87. – Iss. 10. – P. 6860-6869.
3. Non-aromatic 3*H*-pyrroles in the reaction with nucleophiles: is high reactivity a myth? / D. A. Shabalin, A. V. Kuzmin, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 2019. – Iss. 12. – P. 2305-2312.
4. Metal-free selective synthesis of 1,4-dihydropyridazines from hydroxypyrrolines and hydrazines / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. E. Zolotareva, I. A. Ushakov, A. V.

Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 2017. – Iss. 27. – P. 4004-4010.

5. 3*H*-Pyrroles from ketoximes and acetylene: synthesis, stability and quantum-chemical insight / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, N. I. Protsuk, V. B. Kobychiev, D. Yu. Soshnikov, A. B. Trofimov, N. M. Vitkovskaya, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71. – Iss. 21. – P. 3273-3281.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от академика Кукушкина В.Ю. и к.х.н. Дубовцева А.Ю. (Институт химии СПбГУ), д.х.н., проф. Васильева А.В. (СПбГЛТУ), д.х.н. Зубкова Ф.И. (РУДН), д.х.н. Постникова П.С и д.х.н. Трусовой М.Е. (ТПУ), д.х.н. Артемьева А.В. (ИНХ СО РАН).

В отзывах отмечается, что диссертационное исследование продолжает традиции ведущей химической школы акад. РАН Трофимова Б.А. в области химии ацетилена и его применения для получения соединений пиррольного ряда. Разработка новых синтетических методов реализации реакции Трофимова, глубокое исследование механизмов трансформаций, а также широта продемонстрированных синтетических возможностей полученных продуктов, делают исследование крайне актуальным. Диссертационное исследование выполнено на высоком уровне с использованием современного методологического аппарата. В работе сформировано новое направление в области химии производных 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов. Отмечается, что полученные автором результаты имеют высокую научную новизну и существенно расширяют границы фундаментальных знаний о синтетических возможностях реакции Трофимова.

Замечания и вопросы носят уточняющий характер и касаются схемы образования 1,4-дигидропиридазинов и возможности использования в этом процессе гидросиламина в качестве реагента, роли бутанола в реакции димеризации 3*H*-пирролов, способах учёта количества воды в реакционных смесях, корректности используемых формулировок.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их несомненной компетентностью в области органической химии, в частности, химии гетероциклических соединений, подтверждаемой соответствующими публикациями. Выбор ведущей организации обосновывается ее широкой известностью достижениями в области органической химии, способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований:

- получена новая общая фундаментальная информация, и созданы новые научные направления на основе «неклассического» варианта реакции Трофимова с участием *втор*-алкилкетоксимов;
- разработаны селективные методы получения труднодоступных и малоизученных представителей неароматических азаетероциклов – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов – на основе реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением, в токе или генерируемым *in situ* из карбида кальция;
- обнаружены новые минорные продукты реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом в присутствии суперосновных каталитических сред [пирролидоны, (этинилазиридирил)пирролин и этинилпирролины];
- получена фундаментальная информация о реакции избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) с нуклеофилами для синтеза потенциальных

кандидатов для поиска новых лекарственных препаратов и инновационных материалов;

- установлено, что кислотно-каталитическая реакция 5-гидроксипирролинов с различными производными гидразина протекает по типу рециклизации и, в зависимости от нуклеофильности реагентов, приводит к функционализированным 1,4-дигидропиридазинам, тетрагидропиридазинам или экзотическим трициклическим системам;

- осуществлены реакции синтезированных неароматических азаетероциклов с ацетиленами различного строения в каталитических (комплексы родия) и некаталитических условиях, позволяющие легко получать широкий ряд синтетических аналогов алкалоидов пирроло[2,1-*a*]изохинолинового и пирроло[2,1-*b*]оксазольного рядов, соответственно;

- реализована реакция циклоприсоединения различно 5-замещённых пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами, и на её основе разработан удобный регио- и диастереоселективный метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

- получены новые данные о реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом в условиях суперосновной активации, в том числе, установлено, что винилирование промежуточных 5-гидроксипирролинов является необходимой завершающей стадией каскадной сборки 3*H*-пирролов;

- на примере различных производных гидразина определён диапазон нуклеофильности реагентов для запуска рециклизации 5-гидроксипирролинов и установлены условия новой однореакторной сборки функционализированных 1,4-дигидропиридазинов;

- впервые показано, что наличие атома азота пиридинового типа в 3*H*-пирролах открывает принципиальную возможность применения органокатализаторов в химии этого класса соединений для интенсификации реакций Дильса-Альдера, не оказывая существенного влияния на электрофильный характер 1,3-диеновой системы.

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

- разработаны селективные и хорошо воспроизводимые методы получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза - 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, труднодоступных и малоизученных представителей неароматических азаетероциклов, при этом в зависимости от возможностей и оснащения лаборатории, синтез можно проводить с ацетиленом под давлением, в токе или генерируемым *in situ* из карбида кальция;

- разработан эффективный и экологичный метод получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакции 5-гидроксипирролинов с различными азот-, кислород- и сера-центрированными нуклеофилами, не требующий катализаторов на основе переходных металлов и сопровождающийся образованием воды как единственного побочного продукта;

- на основе оригинальной реакции рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием гидразина и его производных создана общая стратегия синтеза фармацевтически привлекательных диазиновых систем;

- предложены эффективные синтетические пути к ранее неизвестным синтетическим аналогам алкалоидов (пирроло[2,1-*b*]оксазолам, пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевым солям, тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолам), основанные на

рациональном использовании структурных особенностей синтезированных 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов (пиридинового атома азота и кратных связей).

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила:

- для экспериментальных работ использовалось сертифицированное оборудование, результаты хорошо воспроизводятся;
- теоретические заключения построены на проверяемых данных и согласуются с известными фактами;
- идея базируется на обобщении передового опыта, работа является продолжением систематических исследований по разработке методов синтеза практически полезных гетероциклических соединений;
- для доказательства структуры и исследования строения синтезированных соединений использованы современные методы исследования:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектроскопия (в том числе, 2D методики), масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, которые позволяют надёжно доказать строение веществ.

**Личный вклад соискателя** состоит в определении направления исследований, непосредственном выполнении экспериментальных работ, участии в планировании экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, обсуждении спектральных данных, подготовке и написании публикаций и формулировке выводов.

Соискатель Шабалин Д.А. ответил на заданные ему в ходе заседания вопросы, критические замечания отсутствовали.

На заседании 11 июня 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Шабалину Д.А. учёную степень доктора химических наук за внесение существенного вклада в химию гетероциклических соединений в ходе изучения фундаментальных закономерностей и синтетического потенциала реакции Трофимова с участием втор-алкилкетоксимов, а также всестороннего исследования химических трансформаций полученных неароматических азагетероциклов (5-гидроксипипрролинов и 3*H*-пирролов).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 13 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (1.4.3. Органическая химия, химические науки), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета  
д.х.н., доц.

  
Розенцвейг Игорь Борисович

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.х.н.

  
Арбузова Светлана Николаевна

13.06.2024 г.