

УТВЕРЖДАЮ:

И.о. директора Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки  
Иркутский институт химии  
им. А.Е. Фаворского СО РАН,  
Д.Х.Н., доцент



  
Розенцвейг И.Б.  
"22" января 2024 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН  
о диссертации Шабалина Дмитрия Андреевича,  
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертация "Неароматические азагетероциклы на основе реакции Трофимова" выполнена в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Шабалин Дмитрий Андреевич работал в должности старшего научного сотрудника в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В 2013 г. окончил химический факультет ФГБОУ ВПО Иркутского государственного университета с присуждением степени магистра по направлению "Химия".

В 2015 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: "Синтез труднодоступных пиррольных систем с участием ацетиленов" в Совете по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 003.052.01 при Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

### ВЫПИСКА

из протокола № 190 от 16 января 2024 г. заседания специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 36 членов (д.х.н. – 11, к.х.н. – 25) специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе к.х.н., с.н.с. Шабалина Дмитрия Андреевича "Неароматические азаетероциклы на основе реакции Трофимова".

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ: акад. Трофимов Б.А., д.х.н., профессор Афонин А.В.; д.х.н. Рулёв А.Ю.; д.х.н., профессор Шаинян Б.А.; д.х.н. Беляева К.В.; д.х.н. Львов А.Г.; к.х.н. Кондрашов Е.В.; к.х.н. Романов А.Р.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: д.х.н. Беляева Ксения Васильевна (лаборатория непредельных гетероатомных соединений, ФГБУН ИрИХ СО РАН) и д.х.н. Львов Андрей Геннадьевич (лаборатория фотоактивных соединений, ФГБУН ИрИХ СО РАН).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

Д.х.н., профессор Афонин А.В.: Проводились ли специальные исследования процессов, происходящих на микроуровне, с целью объяснения влияния типа реактора на результат реакции кетоксимов с ацетиленом? Полученный экспериментальный результат – это известный факт или случайное наблюдение? Слайд 31. Поясните, пожалуйста, выбор протокола для расчёта термодинамических параметров реакции присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам.

Д.х.н. Рулёв А.Ю.: Двойная углерод-углеродная связь в 3*H*-пирролах активирована индуктивным эффектом атома азота. Это действительно так? Почему реакция 5-гидрокси-пирролинов с моноклеофилами происходит по атому углерода в положении 5, а с гидразинами – начинается с атаки атома углерода в положении 2? Использовались ли в рециклизации 5-гидрокси-пирролинов алкилгидразины? Рассматривались ли изомерные 2-гидрокси-пирролины или лактамы в качестве интермедиатов реакций с нуклеофилами?

Д.х.н., профессор Шаинян Б.А.: Слайд 17. Что можно сказать о механизме реакции образования амида? На многих слайдах выходы продуктов умеренные и ниже. С чем это связано?

К.х.н. Кондрашов Е.В.: Как можно объяснить диастереоселективность реакции пирролинов с нитрилоксидами? Слайд 39. Какова роль тетрафторбората серебра в родий-катализируемой реакции азаетероциклов с ацетиленами?

К.х.н. Романов А.Р.: Проводился ли синтез 3*H*-пирролов, содержащих два различных заместителя в положении 3? Слайд 36. Почему продукт на основе 5-морфолинилпирролина имеет отличную от других конфигурацию стереоцентров? Слайд 38. Какова региоселективность родий-катализируемой реакции аннелирования азагетероциклов с несимметричными ацетиленами?

Д.х.н. Беляева К.В.: Почему для реакций азагетероциклов с нуклеофилами использовали только трифторуксусную кислоту? Наблюдалась ли побочная реакция дегидратации 5-гидрокси-пирролинов до 3*H*-пирролов?

В процессе обсуждения диссертации были высказаны следующие **ЗАМЕЧАНИЯ**:

Д.х.н., профессор Шаинян Б.А.: Следует рассмотреть альтернативные названия диссертационного исследования. Привести на слайдах ссылки на собственные работы.

Акад. Трофимов Б.А.: Можно исключить из доклада и диссертации рассуждения, касающиеся влияния конструкции реакторов на результат реакции кетоксимов с ацетиленом.

Д.х.н. Львов А.Г.: В автореферате убрать из списка публикаций тезисы докладов. Возможно, следует добавить фотографии реакторов при обсуждении их роли на исход реакции.

По итогам обсуждения диссертации "Неароматические азагетероциклы на основе реакции Трофимова" **принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ**:

**Актуальность работы.** Органический синтез является динамично развивающейся областью химии, практическую значимость которой невозможно переоценить. Постоянно растущие социальные запросы с одновременным появлением новых направлений в методологии химии, в частности, «зелёной» химии и принципа PASE (Pot-Atom-Step Economy), стали основными стимулами развития органического синтеза в новом тысячелетии. Новые требования стали предъявляться и к арсеналу химика-синтетика – реагентам и катализаторам, которые должны обеспечивать проведение разнообразных химических трансформаций в «мягких» и экологичных условиях. К таким химическим трансформациям, без сомнения, можно отнести каскадные сборки сложных молекулярных систем на основе ацетилена в условиях суперосновной активации. Действительно, ацетилен – это многотоннажный продукт переработки углеводородного сырья, и большинство реакций с его участием – реакции присоединения, которые по своей сути являются атом-экономными, протекают с выделением тепла (т.е. являются энергосберегающими) и, следовательно, соответствуют современным принципам органического синтеза.

Исторически первым примером сборок подобного рода является синтез пирролов и *N*-винилпирролов из кетоксимов и ацетилена, вошедший в

учебники и энциклопедии как реакция Трофимова. За годы интенсивных исследований эта реакция прошла путь от первых случайных наблюдений до технологически реальных процессов синтеза практически важных гетероциклов (например, индола из оксима циклогексанона и ацетилена с промежуточным образованием тетрагидроиндола).

Одним из белых пятен классического варианта реакции Трофимова остается реакционная способность *втор*-алкилкетоксимов, содержащих только одну связь С-Н в  $\alpha$ -положении к оксимной функции. Анализ единичных работ, выполненных в этом направлении, сегодня позволяет рассматривать реакцию *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом как основу синтеза широкого ряда структурно разнообразных азагетероциклов, что делает её дальнейшее изучение не только интригующей, но и актуальной задачей.

**Цель работы.** Систематическое изучение реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова и поиск перспективных направлений дальнейшей функционализации полученных гетероциклических систем.

*При этом решались две основные задачи:*

- Установить фундаментальные закономерности реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом и на их основе разработать эффективные и селективные методы получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов;
- Исследовать реакционную способность избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) и оценить их синтетический потенциал в дизайне практически важных гетероциклических систем.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Одним из основных итогов проведённых исследований стало создание селективных методов получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, труднодоступных и малоизученных представителей пятичленных неароматических азагетероциклов. На основе массива экспериментальных данных, полученных в ходе изучения реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, установлены ключевые факторы, определяющие эффективность каскадной сборки целевых гетероциклов. Практически значимой особенностью предложенных синтетических подходов является их хорошая воспроизводимость вне зависимости от способа введения ацетилена в реакцию (под давлением, в токе или в виде карбида кальция), что позволяет легко осуществить синтез этих экзотических азотсодержащих систем в любой лаборатории.

Впервые изучена реакционная способность избранных гетероциклов (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. Как

результат, разработаны высокоэффективные методы синтеза разнообразных гетероциклических систем, удовлетворяющие требованиям современного органического синтеза. К наиболее значимым результатам можно отнести:

1) разработку удобных методов получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакций 5-гидрокси-пирролинов и 3*H*-пирролов с различными азот-, кислород- и сера-центрированными нуклеофилами в условиях кислотной активации;

2) открытие новой кислотно-каталитической рециклизации 5-гидрокси-пирролинов под действием производных гидразина и разработку на ее основе одnoreакторных сборок фармацевтически привлекательных высокофункционализированных ди- и тетрагидропиридазинов;

3) разработку хемо-, регио- и стереоселективного метода синтеза частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, структурно близких к природным алкалоидам, на основе реакции 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми спиртами;

4) изучение родий-катализируемой реакции C-N функционализации/*N*-аннелирования 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с участием ацетиленов и создание первого общего метода синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида крипина В и строительных блоков для создания голубых органических светоизлучающих диодов;

5) первый пример успешного применения органокатализа в химии 3*H*-пирролов на примере димеризации 3*H*-пирролов по типу реакции Дильса-Альдера в присутствии *трет*-бутанола;

6) разработку регио- и диастереоселективного метода синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов на основе реакции различно 5-замещённых пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами.

Итогом исследования стало создание методов получения и раскрытие синтетического потенциала ранее практически неизученных уникальных пятичленных неароматических азагетероциклов, 5-гидрокси-пирролинов и 3*H*-пирролов, что закладывает фундамент новой главы в химии гетероциклических соединений.

**Степень достоверности результатов проведённых исследований.** Диссертационное исследование выполнено с использованием общепринятых методов органического синтеза. Структура, состав и чистота полученных соединений установлены на основании данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>15</sup>N, в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа. В некоторых случаях для интерпретации результатов привлечены высокоуровневые расчёты (метод

DFT). Полученные данные достоверны и воспроизводимы, выводы объективны и научно обоснованы. Физико-химические измерения проводились с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН, Приборного центра коллективного пользования физико-химического ультрамикрoанализа ЛИИ СО РАН и Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ «Рентгенодифракционные методы исследования»).

**Личный вклад автора.** На основе экспериментальных и теоретических данных, накопленных в лаборатории неперелых гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН к 2013 году, автором сформулирована тема исследования и поставлены соответствующие задачи. Представленные в диссертации эксперименты и их анализ, интерпретация спектральных и расчётных данных, обобщение результатов, подготовка и написание публикаций проводились лично автором или при его непосредственном участии.

**Апробация работы и публикации.** По результатам работы опубликованы 24 статьи в рецензируемых журналах и тезисы 12 докладов. Отдельные результаты работы представлены в виде устных и стендовых докладов на V и VI Научных чтениях, посвящённых памяти акад. А. Е. Фаворского (Иркутск, 2017 и 2020), II Всероссийской школе-конференции, посвящённой 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ (Иркутск, 2018), Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), VI Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2022) и Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023).

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН (темы с № государственной регистрации 01201281991, АААА-А16-116112510005-7, 121021000199-6). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (гранты № НШ-1550.2012.3, НШ-156.2014.3, НШ7145.2016.3), а также поддержаны Российским научным фондом (гранты № 18-73-00010, 21-73-00008) и Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 14-03-00426\_a, 17-03-00927\_a, 18-33-00089\_мол\_a).

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

Диссертация отвечает требованиям пункта 14 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской

Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

Диссертация Шабалина Д.А., представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, **соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, химические науки.** Она является научно-квалификационной работой, в которой развито новое научное направление в химии гетероциклических соединений, включающее синтез неароматических азаетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) на основе реакции Трофимова и изучение их реакционной способности. Полученная фундаментальная информация вносит существенный вклад в решение задачи по разработке высокоэффективных методов синтеза практически важных гетероциклических соединений.

Диссертация "Неароматические азаетероциклы на основе реакции Трофимова" Шабалина Дмитрия Андреевича рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Ученого совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

На заседании присутствовали 36 членов специализированной секции.

**Результаты голосования:** "за" – 36, "против" – нет, "воздержалось" – нет.  
(протокол № 190 от 16 января 2024 г.)

Заместитель председателя специализированной секции  
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"  
Учёного совета Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского  
СО РАН д.х.н., профессор, главный научный сотрудник  
лаборатории элементоорганических соединений  
ФГБУН ИриХ СО РАН

 Шаинян Б.А.

Секретарь специализированной секции  
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"  
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории  
непредельных гетероатомных соединений  
ФГБУН ИриХ СО РАН

 Никитина Л.П.