

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Шабалина Дмитрия Андреевича

«НЕАРОМАТИЧЕСКИЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ

ТРОФИМОВА», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Ацетилен привлекает уникальными особенностями своих физических и химических свойств, широким потенциалом практических приложений. Будучи многотоннажным продуктом переработки углеводородного сырья, ацетилен насыщен энергией, что позволяет реализовывать множество путей его трансформации, в том числе, каскадные сборки сложных молекулярных систем. Исторически первым примером подобных трансформаций служит синтез пирролов и *N*-винилпирролов из кетоксимов и ацетилена. Универсальность данного превращения и широта субстратного охвата обеспечили данной реакции масштабное применение, и она вошла в учебники и энциклопедии как реакция Трофимова.

Как и в эпоху великих географических открытий, вслед за обнаружением Нового света пришло время кропотливой работы по уточнению береговых линий, картографированию заливов, островов и рифов. Так и в реакции Трофимова стимулом для дальнейших изысканий является выявление реакционной способности специфических оксимов, строение которых может раскрыть новые грани применения данной реакции. Таковыми служат вторичные алкилкетоксимы, содержащие только одну связь С-Н в α -положении к оксимной функции, что должно приводить к новым типам трансформаций первичных аддуктов оксимов с ацетиленом, развивая и обогащая потенциал реакции Трофимова, а значит и всей органической химии ацетилена. Такие исследования формируют фундамент органической химии, они востребованы и служат инструментом реализации направленного синтеза полезных веществ и материалов.

Работа воспитанника иркутской химической школы Шабалина Дмитрия Андреевича посвящена систематическому изучению реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова и поиску путей дальнейшей трансформации продуктов данной реакции. В своей работе он сконцентрировался на решении двух основных и комплексных задач. Первая задача направлена на выявление фундаментальных закономерностей реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом и разработку эффективных и селективных методов получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов. Вторая – на исследование

реакционной способности избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) с целью раскрыть их синтетический потенциал. Предваряя дальнейший полный анализ работы, можно сразу отметить, что с поставленными задачами Дмитрий Андреевич справился блестяще. Результатом его работы 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. Если характеризовать работу в целом, то она выполнена на высочайшем уровне, полученные в ней результаты носят новаторский и пионерский характер в области химии ацетилена, они открывают новые перспективы приложений реакции Трофимова с выходом на ценные продукты последующих трансформаций – широкий ряд разнообразных гетероциклических систем.

Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературных данных о синтезе неароматических азагетероциклов из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, обсуждение результатов исследований реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом и реакционной способности синтезированных по этой реакции гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов), экспериментальная часть, выводы и список цитируемой литературы (210 источников).

Литературный обзор написан тщательно, правда, он уместился на 7 страницах, что говорит о скудности имевшихся данных о поведении *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова и химии ее продуктов – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов. Разработке надежных методов получения этих соединений, раскрытию их синтетического потенциала посвящена основная часть работы Дмитрия Андреевича. В ней автором работы проведено систематическое исследование, в результате которого созданы селективные методы получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, труднодоступных и малоизученных представителей пятичленных неароматических азагетероциклов. Проведённый анализ экспериментальных данных, полученных в ходе изучения реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, позволил выявить ключевые факторы, определяющие эффективность каскадной сборки целевых гетероциклов. Практически значимой особенностью предложенных синтетических подходов является их

воспроизводимость, отчасти проверенная нами, вне зависимости от способа введения ацетилена в реакцию (под давлением, в токе или в виде карбида кальция).

Крупным достижением являются результаты исследования реакционной способности 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. В этой области получен целый ряд весомых результатов, в числе которых:

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

2) открытие новой кислотно-каталитической рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием производных гидразина и разработка на ее основе одnoreакторных сборок фармацевтически привлекательных высоко функционализированных ди- и тетрагидропиридазинов;

3) открытие 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) квалифицированное применение родий-катализируемой реакции С-Н функционализации/*N*-аннелирования 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с участием ацетиленов и создание общего метода синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида криспина 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) разработка регио- и диастереоселективного метода синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов на основе реакции различно 5-замещённых пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами.

Фактически, Д.А. Шабалин выполнил первое крупное исследование в химии пятичленных неароматических азатетероциклов, 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, включающее разработку надежных методов их получения и изучение синтетического потенциала полученных гетероциклов.

В экспериментальной части представлены методики синтеза всех представленных в работе соединений. Структура, состав и чистота полученных соединений установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N , в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа. В необходимых случаях для интерпретации результатов привлекались квантово-химические расчёты (метод DFT). Синтезы и экспериментальные манипуляции описаны тщательно, что имеет значение для воспроизведения результатов работы.

Достоверность полученных в работе данных и методик не вызывает сомнений, все они достаточно подробно изложены в экспериментальной части. Автором проделано крупное систематическое исследование, продемонстрировавшее высокую квалификацию автора, мастерское и целенаправленное использование спектральных методов, рентгеноструктурного анализа и целого ряда других методов, умение анализировать массивы сложных экспериментальных данных.

Основные результаты работы в полной степени отражены в научной печати. По теме диссертации опубликованы 24 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science. Опубликовано тезисы 12 докладов на международных и российских конференциях. Основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях; на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа тщательно подготовлена, без сомнения она является образцовой. Она является редчайшим примером исследовательских работ, в которых практически нет ни одного лишнего слова, а число опечаток ничтожно мало. По работе можно высказать следующие замечания.

1. В работе большое внимание уделяется поиску оптимальных условий синтеза, например, реакций кетоксимов с ацетиленом. Автор приводит значительное число экспериментов, которые не приводят к существенному повышению выходов целевых соединений. Применял ли автор алгоритмы оптимизации или полагался на химическую интуицию?

2. В ходе исследования процессов образования *3H*-пирролов, а также интермедиатов – *O*-винилкетоксимов, 5-гидрокси-пирролинов и других, автор использует достаточно

узкие ряды субстратов. Например, изучение процесса получения 3*H*-пирролов из кетоксимов в ДМСО при 70 °С под давлением ацетилена, если не брать во внимание варьирование вторичных алифатических заместителей, ограничено 6 вовлеченными в реакцию субстратами, из которых четыре кетоксима давали целевые 3*H*-пирролы, а оставшиеся два реагировали отличным образом и давали 5-винилоксопирролин или 5-гидроксопирролин. Если автор преследовал цель определить возможности и ограничения синтеза 3*H*-пирролов, а также 5-гидроксопирролинов, то для ее достижения был необходим широкий ряд кетоксимов с различными ароматическими заместителями, толерантными к условиям реакции, позволяющими пролить свет на влияние электронных и стерических факторов на ход протекающих процессов.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не затрагивают высокую научную значимость работы Д.А. Шабалина. По совокупности полученных результатов ее можно характеризовать как новое направление, возникшее в результате систематического изучения реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова. Полученные фундаментальные закономерности позволили разработать селективные методы получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксопирролины и 3*H*-пирролы, труднодоступные и малоизученные представители неароматических азатетрациклов. Синтетическую ценность 5-гидроксопирролинов и 3*H*-пирролов подтвердили разработанные методы их трансформации с образованием разнообразных конденсированных систем: пирроло[2,1-*b*]оксазолов – структурных аналогов природных алкалоидов, пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида криспина В и предшественников голубых органических светоизлучающих диодов, различных мостиковых диазатрициклических систем, а также тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов.

По актуальности темы исследования, сложности решенных задач, объему экспериментальных данных, их новизне и достоверности, а также масштабности сделанных выводов диссертационная работа Шабалина Дмитрия Андреевича «Неароматические азатетрациклы на основе реакции Трофимова» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, в том числе критериям пунктов 9-14 "Положения о порядке присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и Постановления Правительства Российской Федерации № 1786 от

26.10.2023 г. и № 62 от 25.01.2024), а ее автор, Шабалин Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовил

Заместитель директора по научной работе, заведующий Лабораторией гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия)

Третьяков Евгений Викторович

Адрес: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)
Российская Федерация, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.

Тел.: +7 499 137-29-44

e-mail: tretyakov@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Е.В. Третьякова удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

e-mail: ikk@ioc.ac.ru

И. К. Коршевец

3 мая 2024 г.

