

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский  
федеральный университет», доктор  
технических наук, профессор

И.А. Евдокимов

2014 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Кавказский федеральный университет» на диссертацию Филимонова Валерия Олеговича на тему: «Синтез, термолитические и нуклеофильные превращения 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия, 158 с., г. Пермь.

Диссертационная работа Филимонова В.О., представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, выполнена на кафедре органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета. Актуальность рецензируемой работы не вызывает сомнений, т.к. азагетероциклические системы широко распространены в природе, являются структурными частями как растительного, так и животного мира. Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы, в связи с неароматичностью и как следствием напряженностью пятичленного цикла, реагируют с моноклеофильными и бинуклеофильными реагентами с образование различных гетероциклических и спиро-*бис*-гетероциклических систем труднодоступных или вовсе недоступных другими методами. Работа осуществлена при финансовой поддержке Минобрнауки России, Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и РФФИ (гранты 12-03-00696, 13-03-96009, 14-03-96014, 14-03-92693).

Работа посвящена разработке метода синтеза 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, исследованию их термолитических превращений и изучению взаимодействий 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с алкенами, 1,2-NH,NH-, 1,3-NH,NH-бинуклеофильными реа-

гентами, енаминами и енолами. Наличие нескольких неэквивалентных электрофильных центров в их структуре, а также атомах углеродов боковых цепей обуславливает многообразие свойств 1*H*-пиррол-2,3-дионов за счет целого ряда возможных направлений взаимодействия с бинуклеофильными реагентами.

Работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), главы собственных исследований автора (глава 2), экспериментальной части (глава 3), приложения, заключения, списка литературы, содержащего 110 наименований, приложения. Общий объем работы составляет 158 страниц машинописного текста.

Во введении автор рассматривает 1*H*-пиррол-2,3-дионы как удобные реагенты в синтезе гетероциклических и спиро-*бис*-гетероциклических систем, недоступных или труднодоступных другими методами. Отмечается их участие в реакциях Дильса-Альдера, также при термолизе 1*H*-пиррол-2,3-дионов происходит генерирование имидоилкетенов – высокорекреационноспособных интермедиатов, которые привлекают внимание исследователей различных стран в настоящее время.

В обзоре литературных данных систематизируются направления взаимодействия 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бинуклеофильными реагентами. Обзор хорошо систематизирован и дает исчерпывающее представление о работах предыдущих исследователей в области синтетического применения 1*H*-пиррол-2,3-дионов.

В разделе 2.1 автор описывает синтез новых высокорекреационных 1*H*-пиррол-2,3-дионов, дополнительно функционализированных поляризованной двойной связью циннамоильного фрагмента.

В разделе 2.2 диссертант изучает термолиз 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, в результате генерируются высокорекреационноспособные циннамоил(*N*-арилимидоил)кетены, стабилизирующиеся с участием двойной связи циннамоильного фрагмента и образованием производных пирано[3,2-*c*]хинолинов.

В разделе 2.3 рассматривается взаимодействие 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов со стирилом. Показано, что данная реакция протекает с участием сопряженной системой связей  $O=C-C4=C5$  1*H*-пиррол-2,3-дионов в термически инициируемой региоселективной реакции [4+2]-циклоприсоединения к поляризованной  $C=C$  связи стирилола. Циклизации с участием двойной полярной связи ацильного заместителя 1*H*-пиррол-2,3-дионов не происходит.

Далее в разделе 2.4 представлены результаты взаимодействия 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с фенилгидразином и бензилгидразином. Найдено, что реакция происходит вследствие присоединения аминогруппы гидразина к атому  $C5$  пирролдионов, расщепления цикла по связи  $N1-C5$

с последующей атакой группой NH гидразина кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента с образованием функционализированных производных пиразола.

Раздел 2.5 посвящен реакциям 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-NH,NH-бинуклеофильными реагентами. Автором диссертации показано, что реакция 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и 1,3-дифенилгуанидина протекает в результате последовательного присоединения групп NH дифенилгуанидина к атомам углерода C5 и карбонильной группе COOMe пирролдионов с образованием замещенных триазаспиро[4.4]нонов. Обнаружено, что взаимодействие 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридином происходит вследствие первоначального присоединения группы NH<sub>2</sub> реагента к атому C5 пирролдионов, расщепления пирролдионного цикла по связи N1-C5 и последующей внутримолекулярной циклизации с участием эндоциклической группы NH реагента и кетонной группы оксамоильного фрагмента с образованием замещенных пиридо[2',3':3,4]пирразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

В разделе 2.6 рассматриваются реакции 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енаминами. Продемонстрировано, что взаимодействия с ациклическими, шестичленными и пятичленными енаминами протекают с образованием диазаспиро[4.4]нонанов, спиро[индол-3,2'-пирролов], спиро[индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пирролов], основным направлением является присоединения группы β-СН енаминофрагмента енаминов к атому C5 пирролдионов и внутримолекулярного замыкания пирролонового цикла вследствие нуклеофильного присоединения группы NH к метоксикарбонильной группе. Выявлены минорные продукты взаимодействия 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с пятичленными енаминами (3-ариламино-1*H*-инден-1-онами) замещенные спиро[инден-2,7'-индолы], образующиеся в результате последовательного присоединения β-СН енаминового фрагмента енаминов к атому C5 пирролдионного цикла и атому углерода C2 к поляризованной двойной связи циннамоильного фрагмента. Представлены результаты взаимодействия 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-аминопирразолами и 5-аминоизоксазолом. Найдено, что реакция происходит вследствие первоначального присоединения группы β-СН енаминофрагмента соединений к атому C5 пирролдионов с последующим внутримолекулярным взаимодействием группы NH<sub>2</sub> с карбонильной группой циннамоильного заместителя и раскрытием пирролонового цикла по связи N1-C5 с образованием замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и замещенных изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов.

В разделе 2.7 автор изучает реакции 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон с енолами. Обнаруженный минорный путь взаимодействия 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон с пятичленными енаминами (3-ариламино-1*H*-инден-1-онами) становится основным при замене более нуклеофильной группы NH на менее нуклеофильную группу OH. Найдено, что реакции 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон и пятичленных енолов протекают в результате последовательного присоединения группы  $\beta$ -СН енолов к атому С5 пирролдионон и атома углерода С2 к С=С связи циннамоильного фрагмента с образованием замещенных спиро[инден-2,7'-индолон], спиро[индол-7,4'-пиразолон] и спиро[индол-7,4'-изоксазолон]. В разделе 2.7.4 рассматривается взаимодействие 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онон протекающее в результате последовательного присоединения групп  $\beta$ -СН и OH енольного фрагмента енола к атому С5 и заместителю COOMe пирролдионон с образованием замещенных спиро[фуно[3,2-с]хромен-3,2'-пирролон].

В третьей главе – экспериментальной части – приведены методики синтеза, физико-химические и спектральные данные синтезированных соединений.

В приложении показаны данные изучения анальгетической активности ряда синтезированных соединений.

К основным результатам, обладающим научной новизной относятся следующие положения и разработки соискателя:

- Впервые разработан и осуществлен синтез замещенных 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон.
- Впервые изучен термолиз 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон, приводящий к генерированию циннамоил(Н-арилимидоил)кетенон, стабилизирующихся путем ацилирования кетеновым фрагментом группы СН *орто*-положения бензольного цикла при атоме азота, 1,5-прототропного сдвига и присоединения гидроксильной группы к двойной связи циннамоильного фрагмента.
- Показано, что реакции циклоприсоединения 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионон со стиролом приводят к региоселективному построению полифункциональной системы пирано[4,3-*b*]пиррола.
- Впервые установлены пути нуклеофильных гетероциклизаций 1*H*-пиррол-2,3-дионон, содержащих циннамоильную группу в положении 4, протекающие как с участием этой группы, так и под её влиянием.

- Показано, что при рециклизации 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием монозамещенных гидразинов образуются ранее недоступные функционализированные производные пиразола.

- Найдено, что рециклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина приводит к образованию пиридо[2',3':3,4]пирразоло[1,5-*a*]пиримидина.

- Впервые показано, что спиро-гетероциклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 1,3-дифенилгуанидина, ациклических енаминоэфиров и енаминокетонов, *N*-замещенных 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов, 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов приводит к образованию гетероциклических систем триазаспиро[4.4]нона, диазаспиро[4.4]нонана, спиро[индол-3,2'-пиррола], спиро[индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррола].

- Показано, что рециклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 5-аминопирразолов и 5-аминоизоксазола приводит к образованию пиразоло[3,4-*b*]пиридина и изоксазола[5,4-*b*]пиридина.

- Обнаружена новая спиро-гетероциклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 3-ариламино-1*H*-инден-1-онов, 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона, 1-бензил- и 1-фенил-3-метил-5-пиразолонов, 3-метилизоксазол-5(4*H*)-она, приводящая к построению производных спиро[инден-2,7'-индола], спиро[индол-7,4'-пиразола], спиро[индол-7,4'-изоксазола].

- Впервые показано, что спиро-гетероциклизация 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она приводит к построению полифункциональной гетероциклической системы спиро[фуро[3,2-*c*]хромен-3,2'-пиррола].

В целом, диссертация Валерия Олеговича Филимонова аккуратно оформлена, лаконично и грамотно изложена, все разделы, начиная от введения и заканчивая выводами, объединены в завершённое исследование. Это интересная и добротная выполненная экспериментальная работа, имеющая не только научное, но и практическое значение, т.к. посвящена синтезу азотистых гетероциклов с потенциальной биологической активностью. Диссертанту удалось внести весомый вклад в химию 1*H*-пиррол-2,3-дионов как в части их синтеза, так и реакций на их основе. Строение полученных веществ подтверждено данными ИК-спектров, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, рентгеноструктурного анализа. Автор хорошо владеет современными методами установления структуры органических соединений и правильно трактует полученные экспериментальные данные.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет, однако при ознакомлении с ее текстом, как и с рукописью автореферата, возник ряд следующих замечаний:

1. Рукопись диссертации состоит из 158 страниц, однако обзор литературных данных занимает всего лишь 17 страниц.
2. Перед заголовком главы 2 следовало указать, что это обсуждение полученных результатов. В рукописи автореферата и вовсе отсутствует нумерация глав.
3. Также, и в автореферате и в диссертации отсутствует нумерация схем, что несколько затрудняет восприятие материала.
4. Помимо этого, досадными выглядят опечатки в названиях некоторых соединений: курсивные буквы написаны обычным шрифтом. Например, это очень заметно в содержании диссертации (стр. 2):  
 2.1 Синтез 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (должно быть ... 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов) или  
 2.5.2. Взаимодействие с 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пирразоло[3,4-*b*]пиридином (должно быть ... 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пирразоло[3,4-*b*]пиридином) и т.д.
5. Главу «Заключение», на наш взгляд, правильнее было бы озаглавить «Выводы», а «Другие публикации» (стр. 17 автореферата), например, «Тезисы докладов конференций».
6. Кроме того, в перечислении апробаций ошибочно сообщается, что II международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» 2011 года проходила в Ставрополе, хотя на самом деле местом проведения был город Железноводск.

Автореферат и публикации (1 статья в журнале «Molecules», 4 статьи в «Журнале Органической Химии») полностью отражают основное содержание работы и вносят важный вклад в химию 1*H*-пиррол-2,3-дионов. Полученные автором экспериментальные данные и высказанные предположения о механизмах исследуемых реакций могут быть использованы в спецкурсах по химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах университетов (МГУ, РУДН, С-ПбГУ, Саратовского ГУ, Новосибирского ГУ, Сев-Кав ФУ и др.), а практические результаты - методики синтеза большого ряда гетероциклических соединений - в научной работе организаций, исследующих методы синтеза и свойства гетероциклов (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт химии Саратовского ГУ, НИИ ФОХ Южного федерального университета, Иркутский ИОХ РАН, НИИ ХГС Куб ГТУ и др.).

Таким образом, можно заключить, что диссертационная работа «Синтез, термолитические и нуклеофильные превращения 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов» по своей актуальности, новизне и важности полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям п. п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор – Валерий Олегович Филимонов – достоин присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой химии СКФУ, профессором, доктором химических наук Аксеновым Александром Викторовичем и доцентом кафедры химии СКФУ, кандидатом химических наук Лобач Денисом Александровичем.

Отзыв на диссертацию Филимонова В.О. обсужден на заседании кафедры химии Северо-Кавказского федерального университета 20 ноября 2014 г., протокол № 4.

На заседании присутствовало 17 чел. В обсуждении приняли участие профессор, д-р хим. наук Аксенов А.В., профессор кафедры химии, д-р хим. наук Аксенова И.В., профессор кафедры химии, д-р хим. наук Гончаров В.И., доцент кафедры химии, канд. хим. наук Лобач Д.А., доцент кафедры химии, канд. хим. наук Надеин О.Н.

Результаты голосования: «за» - единогласно, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Заведующий кафедрой химии СКФУ,  
д-р хим. наук, профессор

Аксенов  
Александр Викторович

Доцент кафедры химии СКФУ,  
канд. хим. наук

Лобач  
Денис Александрович

355009, Ставрополь, ул. Пушкина, 1а  
Тел. +7-918-743-02-55  
e-mail: [alexaks05@rambler.ru](mailto:alexaks05@rambler.ru)

