ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию ФИЛИМОНОВА Валерия Олеговича «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

Диссертация Филимонова Валерия Олеговича посвящена интересной и актуальной проблеме органической химии — синтезу нового класса моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов и изучению их термолитических превращений, реакций циклоприсоединения, взаимодействия с бинуклеофильными реагентами с образование различных гетероциклических и спиро-*бис*-гетероциклических систем недоступных или труднодоступных другими методами.

Диссертационная работа Филимонова В.О. написана на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, посвященного взаимодействию моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы из 110 наименований.

В диссертации Филимонова Валерия Олеговича изложению результатов собственного исследования предшествует подробный литературный обзор. Необходимо отметить, что литературный обзор написан достаточно подробно и после его прочтения возникает полное представление о разрабатываемой диссертантом тематике.

Во второй главе диссертант приводит результаты собственного исследования по нескольким направлениям:

- Синтез 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.
- Термолиз 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.
- Взаимодействие с алкенами. На примере стирола.

- Взаимодействие с 1,2-NH,NH-бинуклеофильными реагентами. На примере фенилгидразина и бензилгидразина.

- Взаимодействие с 1,3-NH,NH-бинуклеофильными реагентами. Рассмотрены реакции 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-дифенилгуанидином и 3-амино-4,6-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридином.

- Взаимодействие с енаминами Показаны реакции 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими енаминокетонами и енаминоэфирами, шестичленными и пятичленными карбоциклическими и гетероциклическими енаминами.

- Взаимодействие с енолами. Представлены реакции 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с пятичленными карбоциклическими и гетероциклическими енолами. Так же показана реакция с шестичленным карбоциклическим енолом на примере взаимодействия 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном.

- Исследование анальгетической активности ряда синтезированных соединений.

Очень важно то, что все разработанные методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди продуктов синтеза обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую активность, превосходящую активность анальгина.

Также диссертант изучил влияние нуклеофильности в 1,3-бинуклеофильных реагентах на путь взаимодействия с 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионами при переходе от пятичленных енаминов к пятичленным енолам.

Рецензируемая диссертационная работа представляет комплексное исследование широкой проблемы и включает синтез, спектральные исследования и изучение реакционной способности органических соединений. Филимонов

Валерий Олегович выполнил большой объем экспериментальных исследований и получил новые и интересные данные, которые свидетельствуют о большом научном значении, новизне исследования и высокой практической значимости проделанной работы.

Валерий Олегович впервые разработал и осуществил синтез замещенных 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.

Диссертант впервые изучил термолиз 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, приводящий к генерированию циннамоил(N-арилимидоил)кетенов, стабилизирующихся путем ацилирования кетеновым фрагментом группы CH *орто*-положения бензольного цикла при атоме азота, 1,5-прототропного сдвига и присоединения гидроксильной группы к двойной связи циннамоильного фрагмента.

Филимонов В.О. показал, что реакции циклоприсоединения 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов со стиролом приводят к региоселективному построению полифункциональной системы пирано[4,3-*b*]пиррола.

Валерий Олегович впервые установил пути нуклеофильных гетероциклизаций 1*H*-пиррол-2,3-дионов, содержащих циннамоильную группу в положении *4*, протекающие как с участием этой группы, так и под её влиянием.

Филимонов В.О. показал, что при рециклизации 1-арил-5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием монозамещенных гидразинов образуются ранее недоступные функциализированные производные пиразола.

Диссертант установил 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.

Филимонов В.О. впервые показал, 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]нона, спиро[индол-3,2'-пиррола], спиро[индено[1,2-*b*]пиррол-3,2'-пиррола].

Диссертант установил, 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 изоксазоло[5,4-*b*]пиридина.

Валерием Олеговичем впервые 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].

Филимонов В.О. впервые показал, 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].

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. В разделе 2.1 автор на трех страницах приводит многочисленные способы получения замещенных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов. Непонятно для чего это делается, так как и спользованный метод подробно описан на странице 25.

2. На с.104 в экспериментальной части приведена методика получения 4-фенилбут-3-ен-2-она, что является совершенно излишним ввиду того, что данная методика описана в многочисленных практикумах по органической химии, в том числе и в «Синтезах органических препаратов» том I, с.76, и вряд ли автор внес в нее, что то новое. Вообще 4-фенилбут-3-ен-2-он является продажным реагентом достаточно дешевым и, учитывая количество грантов при поддержке, которых выполнена работа его можно было просто купить.

3. Для соединений 3а-г приводится их структура и пространственное строение. Возникает вопрос, на основании чего сделаны соответствующие выводы? В работе не приводится ни одного спектра, по-видимому, новых веществ 3а-г и ни одной литературной ссылки на аналогичные структуры.

4. В разделе 2.4 с.39 обсуждаются возможные направления реакции 4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с фенилгидразином и бензилгидразином, но не учитывается, что замещенные гидразины могут атаковать и циннамоильный фрагмент с образованием пиразольного цикла в боковой цепи с последующими превращениями.

5. В работе не дана оценка влияния заместителей как в положении 1 исходных 4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов так и в реагентах на выходы образующихся соединений.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Филимонова В. О. является законченным научным исследованием.

По теме диссертации опубликовано 5 статей, в журналах Перечня ВАК, материалы 10 докладов на Международных и Всероссийских конференциях, получено 2 патента РФ. Печатные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации. Результаты и выводы данной работы логичны и обоснованы.

Диссертация Филимонова В. О.. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложено решение задачи, имеющей существенное значение для изучения термолитических, нуклеофильных превращений моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов.

Таким образом, можно заключить, что диссертация Филимонова Валерия Олеговича «Синтез, термолитические и нуклеофильные превращения 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов» полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а ее автор, Филимонов Валерий Олегович, несомненно, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Заведующий кафедрой общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии, доктор химических наук, профессор _____ Гейн Владимир Леонидович

614070, Россия, г. Пермь, ул. Крупской, 46, лабораторный корпус

E-mail: geinvl48@mail.ru

Тел. +79194634308 (мобильный)

08.12. 2014

Подпись Гейна В.Л. заверяю:

(нач. отдела кадров)