

## **ОТЗЫВ** **официального оппонента**

на диссертацию Филимонова Валерия Олеговича «Синтез, термолитические и нуклеофильные превращения 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-диононов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Повышение эффективности органического синтеза в последние годы становится одной из центральных тем исследований в области органической химии, так как, несмотря на впечатляющие успехи, достигнутые за более чем 150-летнюю историю развития, она еще не приблизилась к показателям биохимических превращений, которые совершенствовались в течение 4 миллиардов лет. Для того, чтобы сократить этот разрыв предложено множество оригинальных методологий, и одной из них, пожалуй, самой интересной, является использование тандемных и домино-реакций. В этом случае функциональная группа, полученная в результате первой реакции, взаимодействует со следующей группой по принципу домино, что приводит к образованию сразу нескольких новых химических связей в молекуле. Эффективность каждого конкретного синтеза может быть определена как отношение сложности полученной структуры к общему числу стадий, количеству и качеству использованных реактивов, временным затратам, образовавшимся побочным соединениям. Поэтому, домино-реакции вызывают повышенный интерес исследователей во всем мире, так как трудно найти другие подходы, которые открывают возможность образования до восьми новых химических связей на основе преобразования одного единственного исходного соединения в одну стадию. Большое значение имеет и тот факт, что подобные процессы отличаются высокой селективностью, за счет направленного размещения функциональных групп в трехмерном пространстве при дизайне исходной структуры.

Особенный интерес вызывает разработка новых полифункциональных реагентов для домино-реакций, так как основной нерешенной проблемой здесь является дизайн и последующий синтез исходных соединений для проведения сложного каскада реакций. Применение полифункциональных реагентов позволяет значительно расширить круг доступных структур за счет внутримолекулярных превращений боковых группировок. Особенный интерес вызывают высокорекционноспособные соединения, структурными фрагментами которых являются фармакофорные группы. Введение в арсенал химиков-органиков подобных реагентов является базисом для развития удобных методов синтеза веществ, привлекательных с практической точки зрения.

Учитывая все вышесказанное, выбор объекта исследований в данной работе представляется весьма удачным. Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы сами по себе являются чрезвычайно интересными исходными соединениями для проведения сложных трансформаций с образованием нескольких новых химических связей, а введение циннамоильной группы в разы увеличивает возможности этих реагентов. При этом необходимо учитывать, что добавление новых функциональных групп приносит не только выгоды, но и проблемы, связанные с селективностью реакций и побочными продуктами. Поэтому для использования столь сложных реагентов в органическом синтезе необходимо провести долгую и кропотливую работу по исследованию путей их трансформаций под действием физических факторов и различных нуклеофилов. Это и стало основной целью данной работы, в которой автор сосредоточил внимание на выяснении путей гетероциклизаций и термолитических превращений 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов. При этом раскрываются неизученные свойства этой группы гетероциклов, разрабатываются новые эффективные методы синтеза с использованием тандемных реакций, предлагаются новые подходы к дизайну весьма интересных в практическом плане гетероциклических систем.

Таким образом, **актуальность** диссертационной работы, посвященной различным аспектам химии 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, а также методология самого эксперимента не вызывает сомнений.

**Практическая значимость** работы заключается в разработке новых удобных синтезов ранее труднодоступных соединений, являющихся структурными аналогами важных в практическом плане веществ. Так, автором были разработаны новые методы синтеза производных хинолина, пиррола, пиразола и целого ряда спиро-сочлененных гетероциклов, основанные на одnoreакторном процессе. Среди полученных соединений найдены кандидаты для проведения углубленных исследований по поиску новых анальгетиков.

Говоря о **научной новизне** данной работы, необходимо, прежде всего, отметить обнаружение трех новых путей нуклеофильной гетероциклизации 1*H*-пиррол-2,3-дионов с участием циннамоильной группы. Особенное внимание привлекает новая спиро-гетероциклизация 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием производных 1*H*-инден-1,3-диона, пиразолона и изоксазолонна, отличительными особенностями которой является формирование сразу двух углерод-углеродных связей в одну стадию, а также высокая диастереосективность. Большое значение имеет также подробный анализ влияния циннамоильной группы на направление реакций 1*H*-пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами.

Диссертационная работа имеет классическую структуру, она состоит из литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований по исследованию химических свойств 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, библиографического списка цитированной литературы, насчитывающего 110 наименований, и приложения, где приводятся данные по биологической активности полученных соединений.

**Литературный обзор** посвящен анализу направлений гетероциклизации 1*H*-пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами. К достоинствам данного обзора можно отнести четкую структуру, основанную на выделении шести возможных путей подобных превращений, и репрезентативную подборку примеров, дающих хорошее представление об особенностях рассматриваемых реакций. В тоже время, литературный обзор не является самой сильной частью работы; он невелик по размерам (17 стр.) и построен практически исключительно на результатах собственной группы. Эти недостатки компенсируются тем, что каждый раздел второй главы предваряется собственным небольшим обзором литературы. Непонятно, почему этот материал нельзя было объединить в один полноценный обзор, где были бы рассмотрены все типы нуклеофильных реагентов. Например, реакции 1,3-*N,N* нуклеофилов с 1*H*-пиррол-2,3-дионами рассматриваются в разделе 1.2, а реакции 1,2-*N,N* нуклеофилов в разделе 2.4. Такое построение работы приводит к ошибкам, когда одна и та же статья цитируется в разных разделах под разными номерами (например, 4, 49 и 55 в списке литературы). В качестве замечания можно отметить также и тот факт, что выбор объекта исследования (введение циннамоильной группы) не вытекает из рассмотренного в обзоре материала. В то же время, информация о реакционной способности этой группы и ее использовании в домино реакциях могла бы быть очень полезна тем, кто будет знакомиться с этой работой.

**Вторая глава** работы разбита на семь разделов, в которых последовательно обсуждаются вопросы, связанные с синтезом и химическими свойствами 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов. Разделы сгруппированы по типу реакций и включают синтез и термическую перегруппировку 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, а также их реакции с алкенами, 1,2-*N,N* нуклеофилами, 1,3-*N,N* нуклеофилами, енаминами и енолами. Следует отметить большой объем представленных данных, множество новых трансформаций и новых групп соединений, которые были получены на основе выбранных автором полифункциональных 1*H*-пиррол-2,3-дионов. Это еще раз подтверждает удачный выбор объекта и общей методологии данного исследования.

В целом, в работе проведено систематическое исследование влияния циннамоильной группы на различные стадии гетероциклизаций с участием нуклеофилов и 1*H*-пиррол-2,3-дионов. При этом побочные продукты, образующиеся в результате исследованных реакций, были выделены, а их строение подробно изучено (например, стр. 80). Все это говорит о высоком качестве проведенного исследования. Еще одной отличительной особенностью этой работы является проведение большого количества индивидуальных экспериментов с участием самых разнообразных нуклеофилов. Таким образом, новые гетероциклизации с участием циннамоильной группы не являются случайными находками, а представляют собой результат долгой и кропотливой работы.

Основным достижением работы, по моему мнению, является обнаружение нового типа гетероциклизаций 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енолами, сопровождающимися образованием сразу двух углерод-углеродных связей. Эти реакции представляют собой оригинальный подход к синтезу замещенных циклогексанонов. Тот факт, что эффективное построение углерод-углеродных связей представляет собой фундамент современного органического синтеза, делает эту находку особенно ценной. Кроме того, все реакции этого типа отличаются высокой диастереоселективностью, и во всех случаях автор получил с высоким выходом только один из нескольких возможных изомеров.

Большой массив данных относится к таким случаям, когда введение циннамоильной группы не привело к изменению пути реакции. Однако они также представляют большую ценность, так могут быть использованы для анализа реакционной способности 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и планирования новых синтезов с их участием. При этом удельный вес реакций, где циннамоильная группа принимает активное участие, весьма высок, что говорит о ее хорошей совместимости со структурной основой 1*H*-пиррол-2,3-дионов. Так, в работе получено 8 новых групп соединений, в которых содержится трансформированная циннамоильная группа (5, 6, 24, 25, 28, 30, 32, 34).

Очевидным недостатком этого раздела работы является почти полное отсутствие сравнительного анализа полученных в работе данных по взаимодействию 1*H*-пиррол-2,3-дионов с нуклеофилами. Вторая глава диссертации обрывается на схеме (стр. 103), а в тексте содержатся несколько скупых фраз, посвященных этой теме (стр. 84). При этом следует отметить, что небольшая таблица с анализом приведена в автореферате (стр. 14), однако эту информацию следовало обсудить в самой диссертации, в развернутом виде. Как данность приводится и высокая диастереоселективность всех обсуждаемых реакций (например, стр. 35, 80, 84).

**Экспериментальный материал**, включенный в диссертацию, выполнен на высоком уровне. Широкое привлечение в работе современных физико-химических методов исследования (ИК, ЯМР, данных РСА) свидетельствует о высокой степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, а также об их достоверности. Следует отметить, что практически для всех вновь полученных структур приведены данные рентгеноструктурного анализа для одного-двух соединений из серии. При этом не совсем понятно, зачем автор в каждом случае приводит рисунки с упаковкой кристаллов, поскольку никакой дополнительной информации о структуре эти данные не несут. Кроме того, далеко не все данные РСА депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, в то же время в экспериментальной части они также отсутствуют.

Проведенные исследования отражены в 5 оригинальных статьях в рецензируемых журналах с хорошим рейтингом и 2 патентах РФ, что свидетельствует о новизне полученных результатов. Содержание опубликованных работ и автореферата соответствует содержанию диссертации.

Оформление работы соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011; она содержит минимальное количество опечаток. Особенностью стиля автора является очень жесткая структура изложения материала по главам (2.3 – 2.7), где отдельные словосочетания и обороты многократно повторяются и дословно воспроизводятся. Кроме того, в тексте встречаются громоздкие предложения с ошибками в согласовании придаточных предложений (например, стр. 22 и 84). Автор очень скупно использует нумерацию соединений (всего 36 номеров на 158 страниц текста), что вынуждает его часто использовать полные химические названия обсуждаемых соединений, довольно громоздких в данном случае. Однако в целом эти особенности не мешают пониманию сути изложенных в диссертации данных. Работа показывает, что автор хорошо владеет современными теоретическими представлениями, используемыми в органической химии и химии гетероциклических соединений.

В процессе ознакомления с работой у меня возникли следующие вопросы:

1. Какие диастереомеры были выделены в случае соединений **28a,б**? В экспериментальной части приведен один набор сигналов, но отнесение к одному из возможных изомеров не сделано.

2. Какие факторы определяют высокую диастереселективность гетероциклизаций 1*H*-пиррол-2,3-дионов с енолами (соединения **30, 32, 34**)?

3. Чем автор может объяснить различие в путях гетероциклизации 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-метилизоксазолом-5-оном и 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном?

Полученные в ходе работы результаты могут использоваться в таких организациях как: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, С.-Петербургский государственный университет, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского, Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова и других учреждениях. Они могут быть полезны для направленного синтеза сложных полициклических соединений и их практического применения в поиске новых лекарственных соединений.

На основании вышеизложенного можно утверждать, что по своему объему, актуальности, научной новизне и практической ценности диссертационная работа «Синтез, термолитические и нуклеофильные превращения 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов» полностью соответствует требованиям ВАК РФ («Положение о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013, раздел II), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Филимонов Валерий Олегович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

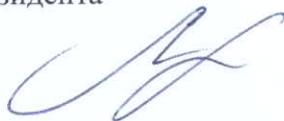
Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор кафедры

«Технология органического синтеза»

УрФУ имени первого Президента

России Б.Н.Ельцина



Миронов Максим Анатольевич

Адрес организации: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина

Тел: +7 343 3754888, E-mail: m.a.mironov@urfu.ru

Кафедра технологии органического синтеза

08 декабря 2014

*Подпись Миронова* *Верено:*

**УЧЁНЫЙ СЕКРЕТАРЬ  
УРФУ  
МОРОЗОВА В. А.**

