

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
**Гульназ Зуфаровны Хикматовой**  
на тему «**Новые пути синтеза хинолин(он)ов на основе  
функционализованных арилэпоксидов**», представляемую на соискание  
учёной степени кандидата химических наук по специальности  
1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Г.З. Хикматовой посвящена разработке методов синтеза хинолиновых производных из функционализованных эпоксисоединений. Хинолиновый структурный фрагмент обнаружен в молекулах многих лекарственных соединений. Модификация природных физиологически активных соединений и разработка новых, эффективных, простых в исполнении методов синтеза химически и биологически активных гетероциклов является одним из наиболее эффективных направлений поиска и создания новых лекарственных препаратов. Все это подчеркивает важность и актуальность исследования методов синтеза, различных аспектов структуры, химических и биологических свойств новых представителей *N*-гетероциклов ряда хинолина и хинолинона.

Рецензируемая диссертационная работа построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и двух приложений с указанием используемых в диссертации обозначений и структурных формул синтезированных соединений. Количество синтезированных соединений впечатляет – 115, они представляют 19 групп соединений: различным образом замещённые эпоксиды, продукты раскрытия эпоксидного кольца бромистоводородной кислотой, продукты перегруппировки Мейнвальда различных типов эпоксидов, продукты неизвестной ранее перегруппировки, ведущей к несимметрично замещённым производным щавелевой кислоты, трудно доступным другими методами и представляющих интерес в плане поиска практически значимых свойств, и, наконец, несколько типов хинолиновых и хинолиноновых производных, на что и была нацелена данная работа.

Во введении диссертации обозначена актуальность выбранной темы исследования, цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных диссертантом результатов.

В литературном обзоре в связи с поставленными задачами приведены данные последнего десятилетия по синтезу эпоксидных производных. Анализ всех описанных методов позволил автору выбрать один из них в качестве наиболее удобного для синтеза функционализированных производных эпоксидов, которые были запланированы далее для превращения в хинолиновые производные. Таким методом стала конденсация Дарзана, широко и успешно использованная ранее в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е.Арбузова, в которой выполнялась данная работа. Литературная справка по способам синтеза хинолиновых производных также присутствует в диссертации, свидетельствуя о том, что предложенные в работе методы синтеза хинолиновых производных являются новыми, а ряд соединений не был ранее получен другими способами.

Обсуждение результатов представлено таким образом, что сразу даёт понять читателю, на что направлена та или иная часть работы. В работе с самого начала выстроена стратегия циклизации эпоксидов в хинолиновые структуры, следуя которой диссертант целенаправленно идёт к поставленной цели. На первом этапе Г.З. Хикматова синтезирует необходимые эпоксисоединения, далее на их основе получает хинолиновые производные трёх типов с помощью, в основном, tandemных процессов, включающих в себя раскрытие эпоксидного кольца и процессы внутримолекулярной циклизации, а иногда и перегруппировочные процессы. Диссертант наполняет материал превращениями хинолиновых производных в новые структуры, выявлением конкурирующих процессов и влияния природы эпоксида на направление протекания реакции. Следует отметить, что представленные схемы синтеза хинолиновых производных являются новыми, проверенными на большом количестве примеров, хорошо доказанными данными физических и физико-химических методов исследования, объяснёнными разумными механизмами процессов.

В работе хорошо показано разное предназначение эпоксидов с арильным или с анилидным фрагментом в достижении цели – синтезе хинолиновых производных. В арильной составляющей первых необходима была нитрогруппа, участвующая в процессах восстановительной внутримолекулярной циклизации, арильная составляющая анилидов широко варьировалась. Кислые условия были использованы и для первого типа соединений, хотя в данном случае трудно было

ожидать циклизации (её и не произошло), вместо нее наблюдалась неожиданная перегруппировка, ведущая к несимметрично замещённым производным щавелевой кислоты. Хотя данная часть работы не является целевой, она отличается неожиданным, новым, практически значимым результатом, достигаемом в атом-экономичном, одностадийном, энергонезатратном процессе.

Диссертантом описываются возникающие сложности в достижении поставленной цели, приводятся конкурирующие процессы или процессы, которые неожиданно становятся основными. Каждая реакция грамотно описывается предполагаемым механизмом течения. Результаты проведенных автором экспериментальных исследований убедительны, потому что описаны не на одном примере и подтверждены комплексом физических и физико-химических методов исследования, что детально отражено в экспериментальной части. Особо отмечу, что синтетическая часть работы значительна, что свидетельствует о высокой квалификации диссертанта как химика-синтетика.

Всё вышесказанное свидетельствует о новизне полученных результатов и научной значимости кандидатской диссертации Г.З. Хикматовой. Кроме того, разработанные в работе методики синтеза большой серии соединений различного структурного типа, безусловно, являются практически полезными в дальнейших исследованиях, посвященных изучению свойств новых производных хинолина и хинолинона. О практической значимости работы свидетельствует также продемонстрированная возможность синтеза природного фармакологически значимого алкалоида *виридикатола* с использованием разработанного нового метода получения 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов.

В целом диссертационная работа аккуратно оформлена, написана хорошим языком, читается легко и оставляет хорошее впечатление. Материал по проведенному экспериментальному исследованию изложен логично и ясно, в тексте и схемах присутствуют лишь незначительные неточности и опечатки.

Работа практически лишена принципиальных недостатков, однако в качестве замечаний и вопросов следует отметить следующее:

- 1) Глава «Обсуждение результатов» написана ёмко и крайне лаконично, в ней можно было бы гораздо больше уделить внимания более подробному

описанию, обсуждению и анализу полученных автором данных по изученным реакциям, ЯМР спектральных характеристик и данных метода рентгеноструктурного анализа для целого ряда ключевых структур.

2) Кроме того, в тексте диссертации хотелось бы видеть более четкое обобщение, сравнительный анализ и собственные предположения о возможных причинах выявленных в работе зависимостей направленности изученных реакций от структурных особенностей исходных соединений. Например, с чем связана различная направленность реакций анилидов арилглицидных кислот с хлорным заместителем в эпоксидном кольце и без него под действием серной кислоты?

3) Диссертантом описана реакция раскрытия эпоксидного кольца нуклеофильным реагентом (HBr). Выявлено, что акцепторный заместитель в *пара*-положении арильной составляющей анилидов направляет атом брома во второе положение, а такие заместители, как водород, метил и бром – в третье положение. С чем связана наблюдаемая региоселективность взаимодействия соединений **9** с HBr?

4) В заключительной части работы красиво показано, что новый разработанный метод получения 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов может быть применен для синтеза природного алкалоида *виридикатола*. Интересно сравнить данный метод с уже описанными в литературе способами получения *виридикатола*, например, в плане суммарного выхода целевого продукта по нескольким стадиям, доступности исходных соединений и реагентов и т.д.

Высказанные замечания не снижают научной значимости и достоверности полученных автором результатов. Диссертационная работа Хикматовой Г.З. представляет собой актуальное, цельное, научно и практически значимое исследование. Высокий уровень проведенного эксперимента и современный теоретический уровень его обсуждения не оставляют сомнений в том, что полученные результаты достоверны, а выводы, сделанные на их основе, обоснованы.

Результаты работы хорошо апробированы на конференциях различного уровня и опубликованы в рецензируемых изданиях в виде 7 статей. Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают основное содержание работы.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему и законченности, диссертационная работа на тему «Новые пути синтеза хинолин(он)ов на основе функционализированных арилэпоксидов» полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой **содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а именно: разработка новых методов синтеза хинолинов и хинолинонов.** Автор работы, Хикматова Гульназ Зуфаровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доцент кафедры органической и медицинской химии

Химического института им. А.М. Бутлерова

Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования

«Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

кандидат химических наук

(специальность 02.00.03 – Органическая химия)

доцент

Курбангалиева Альмира Рафаэловна

29 октября 2021 г.

420008, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 1/29,

Химический институт им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного ~~учреждения~~ высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Телефон: +7(843)233–74–62

E-mail: Almira.Kurbangalieva@kpfu.ru