

ОТЗЫВ



Ведущей организации на диссертационную работу **ХИКМАТОВОЙ ГУЛЬНАЗ ЗУФАРОВНЫ «НОВЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА ХИНОЛИН(ОН)ОВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АРИЛЭПОКСИДОВ»**, представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Хикматовой Гульназ Зуфаровны посвящена разработке методов получения замещенных хинолин(он)ов, в том числе природного алкалоида виридикатинового ряда – виридикатола – путём химических трансформаций функционализированных эпоксидов, а именно (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил(или метил))кетонов и анилидов 3-арилглицидной кислоты и 3-арил-2-хлорглицидной кислоты. Ввиду того, что хинолины являются популярным фрагментом синтетических и природных алкалоидов, как фармакологически-активных веществ с широким спектром биологической активности, а именно противомаларийной, антибактериальной, противогрибковой/антипротозойной, антипаразитарной, анестезирующей, противоопухолевой и т.д., а описанные методы синтеза имеют свои ограничения, например, плохую вариабельность функциональных групп, жёсткие условия реакций, низкую селективность, низкие выходы продуктов вследствие сложности выделения и т.д., то развитие новых эффективных синтетических методов получения данных систем является весьма актуальным. В свою очередь, это отвечает основным направлениям стратегии НТР РФ, в частности разделам: а) (переход к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам...) в) (переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения...), з) (исследования в области понимания процессов, происходящих в обществе и природе, развития природоподобных технологий...).

Структура диссертации

Изложение диссертационной работы традиционное: диссертация изложена на 145 листах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных диссертантом результатов, экспериментальной части, содержащей описания методов синтеза и анализа строения полученных соединений, заключения, списка литературы, который состоит из 210 ссылок на российские и зарубежные источники, а также двух

приложений к работе, описывающих список использованных сокращений и список структур синтезированных в работе соединений.

Литературный обзор к диссертационной работе состоит из одиннадцати подразделов, посвященных методам синтеза эпоксидов, а именно, конденсации Дарзана, реакции Бюхнера-Курциуса-Шлоттербека, эпоксидированию по методу Прилежаева, Уэйтса-Шеффера, методу Кори-Чайковского, методу Шарплесса, Джулии-Коллонны, Якобсена-Катсуки, Ши, использованию биокатализа в синтезе эпоксидов, а также некоторым современным подходам, например, на основе диазофосфонатов, ареновых интермедиатов, циклических и нециклических алкенов, 1,2-дикетонов и т.д. Список использованной литературы свидетельствует о полноте и тщательности проведенного анализа ранее опубликованных по тематике диссертационной работы данных. Диссертантом проанализированы работы различных периодов, причем в достаточном количестве представлены современные работы, а именно за последние пять лет. На основе анализа литературных данных и учитывая имеющийся у коллектива лаборатории экспериментальный опыт диссертантом было предложено использовать конденсацию Дарзана для получения целевых арилэпоксидов.

Второй раздел диссертации посвящён собственным результатам диссертанта, но начинается он несколько нелогично с описания имеющихся в литературе способов получения хинолиновых производных, а также информации о биологической активности хинолинов. По нашему мнению, было бы более логично включить информацию по методам синтеза хинолинов в литературный обзор. Далее диссертантом описаны условия получения нитрофенилсодержащих арилэпоксидов путём конденсации Дарзана между *орто*-нитроарилальдегидами и хлор- и (ди)бромацетофенонами. Эффективность использованного метода для производных нитроаренов подтверждается высоким выходами целевых эпоксидов, 96-100%. Диссертантом было продемонстрировано, что полученные нитрофенилзамещенные арилэпоксиды в зависимости от условий циклизации способны образовывать различные типы хинолинов. Так, в условиях восстановительной циклизации дитионитом натрия были получены 3-гидрокси-2-R-хинолины (R = Me или Ar), причем в последнем случае реакции сопровождалась образованием минорных продуктов, 2-арилхинолинов, структура которых была доказана методом РСА. В случае же проведения реакции в среде уксусной кислоты с добавлением серной наблюдалась атомэкономичная перегруппировка исходных 2-нитроарилэпоксидов в труднодоступные фармакологически ценные 2-(2-оксо-2-арилацетамидо)бензойные кислоты, а в случае использования (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона ещё и образование 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4(1*H*)-она в сопоставимых количествах.

Диссертантом были синтезированы анилиды 3-арилглицидной кислоты, которые с выходами 68-100% далее трансформировались в 3-арилхинолин-2(1*H*)-оны при нагревании в растворе диметилсульфата в присутствии серной кислоты. Структуры двух хинолинонов были подтверждены методом РСА.

Далее, действием бромистоводородной кислоты на полученные анилиды 3-арилглицидной кислоты **9** диссертантом были синтезированы анилиды 3-бром-2-гидрокси- и 2-бром-3-гидрокси-3-арилпропионовых кислот **12** и **13**, соответственно, полученные в виде смесей диастереоизомеров. Структура одного из анилидов (**12a**) была установлена методом РСА. Для анилида 3-(4-метоксифенил)глицидной кислоты **9q** в данных условиях диссертантом наблюдалась перегруппировка Мейнвальда с

образованием анилида 3-(4-метоксифенил)-2-оксопропионовой кислоты **11**. Для анилидов 3-бром-2-гидрокси-3-арилпропионовых кислот **12** была продемонстрирована возможность превращения их с выходом до 89% в 3-арилхинолин-2(1*H*)-оны в условиях, используемых ранее для циклизации анилидов 3-арилглицидной кислоты. При этом анилиды 2-бром-3-гидрокси-3-арилпропионовых кислот **13** в этих условиях образовывали 3-арилхинолин-2(1*H*)-оны лишь в следовых (согласно методу ЯМР ¹H) количествах.

В продолжение исследований диссертантом были синтезированы ранее малоисследованные и малодоступные анилиды 2-хлор-3-арилглицидной кислоты с выходами 62-88%, структура одного из продуктов (**15b** (**3c** в автореферате)), была доказана методом РСА. Полученные анилиды 2-хлор-3-арилглицидной кислоты были далее подвергнуты трансформации при нагревании в кислых условиях с образованием 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов с выходами до 99%. При этом реакция эффективна для получения хинолинов, не содержащих донорных заместителей или атомов галогена в арильной части молекулы, так как исходные анилиды 2-хлор-3-арилглицидной кислоты, содержащие аналогичные заместители, не были получены в условиях реакции Дарзана. Причем, в случае использования в реакции Дарзана галогензамещённых ароматических альдегидов, из реакционной массы были выделены не анилиды 2-хлор-3-арилглицидной кислоты, а продукты перегруппировки Мейнвальда, 3-хлор-2-оксо-3-арил-*N*-фенилпропиоамиды, структура одного из которых была доказана методом РСА.

Одним из важных практических применений данной реакции является то, что 3-гидрокси-4-арилхинолин-2(1*H*)-оны являются близкими структурными аналогами биоактивных алкалоидов виридикатинового ряда. В связи с этим на заключительном этапе работы диссертантом была разработана и успешно осуществлена схема получения алкалоида виридикатола на основе *N*-(4-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(3-нитрофенил)хинолин-2-она. Схема включает восстановление нитрогруппы в хинолиноне, её диазотирование с последующим выделением азота и снятие защитной группы с атома азота в хинолиновом фрагменте. Целевой продукт был получен с выходом 62-64% после трёх стадий. Данный удачный пример синтеза фармакологически ценного природного алкалоида подчёркивает высокий потенциал практической применимости разработанных диссертантом в рамках диссертационного исследования синтетических приёмов получения производных хинолинов.

Достоверность полученных в рамках работы экспериментальных результатов сомнения не вызывает, так как для доказательства структуры полученных соединений автором грамотно применялись методы 1D ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N спектроскопии, ИК-спектроскопии, HRMS (MALDI). Достаточно продуктивно и уместно использовались методы РСА.

В главе 3 приведены экспериментальные методики синтеза исходных и конечных продуктов, а также подробные физико-химические характеристики полученных соединений. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком профессиональном уровне, и, в связи с этим, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Научная новизна и теоретическая значимость проведенного исследования заключаются в следующем:

– значительно расширены возможности конденсации Дарзана (катализируемой основаниями конденсации альдегидов и кетонов с α -галогенкарбонильными соединениями) в синтезе новых представителей (2-(2-нитрофенил)оксипан-1-

ил)(арил)кетонов и анилидов 3-арилглицидной и 2-хлор-3-арилглицидной кислоты с участием 2-нитробензальдегидов и α -хлор(или бром)ацетофенонов или ароматических альдегидов и анилидов моно- и дихлоруксусной кислоты;

– впервые убедительно продемонстрированы широкие возможности функционализированных эпоксидов в синтезе разнообразных производных хинолин(он)ов: из функционализированных с одной стороны ароильным фрагментом и с другой *o*-нитрофенильной группой эпоксидов в tandemных процессах были получены 3-гидрокси-2-арилхинолины, участвующие в дальнейших превращениях, из эпоксидов другого типа – с арильной группой вместо *o*-нитрофенильной и анилидной вместо ароильного фрагмента – в результате перегруппировочных процессов и внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса были получены 3-арилхинолин-2-оны, а введение атома хлора во второе положение анилидов 3-арилглицидной кислоты позволило получить 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-оны.

– предложен новый эффективный способ синтеза фармакологически значимого представителя природных алкалоидов виридикатинового ряда – виридикатола – из *N*-(4-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(3-нитрофенил)хинолин-2-она.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых, простых в реализации и базирующихся на доступных соединениях эффективных методов синтеза (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил(или метил))кетонов и анилидов 3-арилглицидной и 2-хлор-3-арилглицидной кислоты и на их основе труднодоступными иными способами производных хинолин(он)ов, а именно 2-арилхинолинов, 3-гидрокси-2-арил(или метил)хинолинов, 4-бром-3-гидрокси-2-арил(или метил)хинолинов, 3-гидрокси-2-арил(или метил)хинолин-4(1*H*)-онов, 3-арилхинолин-2(1*H*)-онов, 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов. Исходя из *N*-(4-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(3-нитрофенил)хинолин-2-она разработан новый эффективный способ синтеза фармакологически значимого природного алкалоида виридикатола.

Диссертационный материал полностью отражен в автореферате, а также в 7 опубликованных статьях по тематике диссертации и в 5 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

В целом диссертационное исследование изложено хорошо, но при прочтении диссертации возник **ряд замечаний и вопросов**.

Замечания по оформлению диссертации и автореферата:

– В тексте автореферата отсутствуют номера схем, что делает весьма затруднительным отсылку к данным схемам.

– Отсутствует нумерация соединений в литературном обзоре к диссертации.

– В литературном обзоре (глава 1) и при обсуждении результатов (глава 2) при обозначении условий реакции и названий реагентов в схемах использован английский язык, тогда как следовало использовать русский.

– В таблице 5 диссертации (стр. 51) нумерация продуктов **7-8** не отвечает структурам в схеме 2.26

– На странице 53 диссертации имеется ссылка на таблицу 2.5 (вероятно, речь идёт о таблице 6).

– На странице 51 в схеме 2.26 (1 схема сверху на стр. 12 автореферата) отсутствует температура реакции.

– На страницах 53, 57 диссертации неудачным выглядит термин «сырых (продуктов)», видимо, как аналога слова “crude”. Более уместно было использовать термин «образовавшихся в ходе реакции». Аналогично, на стр. 48 термин «гидролитический процесс» более уместно было заменить на «*in situ*-замещение атома брома на фрагмент гидроксила».

– На странице 51 (стр. 11 автореферата) диссертант утверждает, что при трансформации большинства (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)метанонов в кислых условиях при незначительном нагревании происходит экзотермический процесс с образованием 2-(2-оксо-2-арилацетамидо)бензойных кислот **8b-e**, хотя в небольших количествах образуются и хинолиноны **7b-e**. В этом случае желательно было указать данные продукты на схеме 2.26 (1 схема сверху на стр. 12 автореферата), указав, что образование хинолинонов происходит в следовых количествах

– На странице 56 диссертации диссертант (видимо ошибочно) утверждает, что анилид 3-(4-метоксифенил)глицидной кислоты **9q** в данных условиях (по видимому приведенных выше в диссертации: нагревание в диметилсульфате в присутствии серной кислоты) претерпевал перегруппировку Мейнвальда и превращался в анилид 3-(4-метоксифенил)-2-оксопропановой кислоты **11**. Между тем на схеме 2.23 приведены совершенно другие условия, а именно: ацетон, HBr при комнатной температуре.

– На стр. 8 автореферата не оправдан стиль для стрелок: обычно такие стрелки используют для обозначения путей ретросинтеза.

– В первой схеме сверху на странице 9 автореферата отсутствует связь между продуктами **4** и **5**: нужно было указать and/or.

– В автореферате на странице 13 для соединений **12** и **13** дано одинаковое название - анилид 3-бром-2-гидрокси-3-арилпропионовой кислоты.

В тексте диссертации, к счастью, опечатки встречаются крайне редко. Имеются, однако, логически несогласованные/незаконченные предложения. В частности, таких предложений достаточно много в литературном обзоре, что, по видимому, связано с особенностями перевода с английского языка, например, стр. 9, 1 строка сверху, стр. 9, 2 строка снизу, стр. 10, 5 строка снизу, стр. 11, 3 строка снизу, стр. 15, 5 строка сверху. 3.

Вопросы к диссертанту:

1. По мнению диссертанта, можно ли сместить направление реакции в сторону образования 2-арилхинолинов в условиях восстановительной циклизации нитрофенил замещенных арилэпоксидов дитионитом натрия?

2. Чем диссертант объясняет более низкие выходы остальных хинолинов **7** (**9** в автореферате) в сравнении с хинолином **7a** (**9a** в автореферате)? Связано ли это с тем, что данная реакция, согласно данным таблицы 5 (строка 1), наиболее экзотермичная и инициируется при близкой к комнатной температуре? По мнению диссертанта, можно ли повысить выходы целевых хинолинов в других случаях?

3. Чем был обусловлен выбор диметилсульфата в качестве растворителя в реакции на схеме 2.31 (вторая схема стр. 12 автореферата)? Исследовались ли другие растворители?

4. Согласно изложению в диссертации, анилиды 2-бром-3-гидрокси-3-арилпропионовой кислоты **13** в условиях, использованных для анилидов 3-бром-2-гидрокси-3-арилпропионовой кислоты, образовывали 3-арилхинолин-2(1H)-оны в следовых (согласно методу ЯМР ^1H) количествах. Может ли это быть связано с присутствием в их составе следовых количеств соединений **12**. Если нет, то каков механизм превращения **13** в 3-арилхинолин-2(1H)-оны?

Необходимо отметить, что замечания и вопросы носят лишь частный и/или дискуссионный характер и нисколько не умаляют очевидных достоинств настоящей диссертационной работы.

С содержанием данной диссертации следует ознакомить Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт органического синтеза им И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск) и т.д..

Диссертационная работа Хикматовой Гульназ Зуфаровны является законченным научным исследованием, которое отличается научной новизной, выполнено на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне с привлечением всех необходимых современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных диссертантом данных и научных результатов не вызывает сомнения. Автореферат полноценно отражает содержание диссертации и проведенного исследования. Результаты исследования изложены в 12 работах, в том числе в 7 научных статьях в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК РФ предъявляемым к журналам, в которых должны быть опубликованы основные результаты работ.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости Диссертационная работа Хикматовой Гульназ Зуфаровны «НОВЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА ХИНОЛИН(ОН)ОВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АРИЛЭПОКСИДОВ» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Хикматова Гульназ Зуфаровна, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на семинаре кафедры Органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ. Протокол № от 6 от 21.10.2021.

25.10.2021 г.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия)

Зырянов Григорий Васильевич

Должность: Профессор кафедры Органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ

Адрес: 620002, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

Телефон: +7(343)3754501

Адрес электронной почты: g.v.zyrianov@urfu.ru

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия)

Член-корреспондент РАН

Русинов Владимир Леонидович

Должность: Зав. кафедрой Органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ

Адрес: 620002, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

Телефон: +7(343) 3754501

Адрес электронной почты: v.l.rusinov@urfu.ru

Наименование организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»)

Адрес: 620002, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

Телефон: +7 (343) 375-45-07

Адрес электронной почты организации: rector@urfu.ru

Адрес официального сайта организации: <https://www.urfu.ru/>

Мы, Зырянов Григорий Васильевич и Русинов Владимир Леонидович, согласны на включение наших персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.225.01, и их дальнейшую обработку.