

На правах рукописи



САХАУТДИНОВА ГУЛЬНАЗ ФАНИЛЕВНА

**ПРОИЗВОДНЫЕ 5-ГИДРОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛА КАК ОСНОВА
ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Уфа – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН).

Научный руководитель:	Мустафин Ахат Газизьянович профессор, заведующий лабораторией органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
Официальные оппоненты:	Латыпова Эльвира Разифовна , доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Голованов Александр Александрович , доктор химических наук, профессор кафедры «Химическая технология и ресурсосбережение» Института машиностроения, химии и энергетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тольяттинский государственный университет»
Ведущая организация:	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования « Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина » (г. Екатеринбург)

Защита диссертационной работы состоится «18» февраля 2025 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@xmail.ru.

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С текстом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу:

http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2025/11/SakhautdinovaGF_Dissertaciya.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02,
доктор химических наук, доцент



Травкина О.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Ввиду исключительной важности гетероциклических соединений для органической, медицинской химии и фармакологии, разработка новых методов их синтеза и модификации представляет собой крайне важную задачу, что и определяет актуальность настоящего исследования. Особое место занимают производные 5-гидроксиметилфурфуrolа (5-ГМФ) – ценного «платформенного» вещества, получаемого из возобновляемых источников биомассы. Модификация 5-ГМФ открывает широкие возможности для создания инновационных молекул с заданными свойствами, в том числе антиоксидантной активностью, что особенно важно для борьбы с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом, такими, как атеросклероз, нейродегенеративные расстройства и онкологические заболевания. Разработка эффективных и экологически безопасных методов синтеза подобных соединений является не только важным шагом на пути к созданию новых лекарственных препаратов, но и отвечает современным тенденциям «зеленой химии», направленным на устойчивое развитие и использование возобновляемых ресурсов. Кроме того, синтез и изучение производных изохинолина и тетрагидроизохинолина, структурных фрагментов многих биологически активных соединений, также представляет значительный интерес. Разработка новых подходов к их получению расширит арсенал инструментов для создания лекарств с улучшенными фармакологическими характеристиками и, как следствие, повысит эффективность терапии различных заболеваний. Таким образом, разработка новых методов синтеза и модификации производных 5-ГМФ - актуальная и перспективная задача, способствующая развитию органической химии, фармакологии и материаловедения, и, что не менее важно, созданию инновационных решений для медицины и других областей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии РАН по теме «Создание материалов с заданными функциональными свойствами: электропроводимость, антикоррозионность и биологическая активность» (№ Гос. регистрации АААА-А19-119020890014-7) и в рамках Государственной задачи «Новые перспективные органические материалы с заданными функциональными свойствами для промышленности, медицины и сельского хозяйства» (№ Гос. регистрации № 125020601600-9). Исследование проведено в соответствии с государственным заданием на осуществление научных исследований и разработок ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по теме «Окислительный стресс: раннее выявление, способы профилактики и коррекции» (№ Гос. регистрации АААА-А19-119121000021-4), а также государственными заданиями №1021062311390-1-1.4.1 и №122031400278-2. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. В условиях глобального стремления к устойчивому развитию и обеспечению бесперебойного доступа к ценным химическим соединениям, особую актуальность приобретают исследования, направленные на переработку возобновляемых ресурсов биомассы. В этом контексте 5-гидроксиметилфурфуrol (5-ГМФ) признан одним из ключевых

«веществ-платформ» будущего, обладающим высоким потенциалом для применения в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Мировое научное сообщество активно работает над разработкой эффективных и экологически чистых технологий получения 5-ГМФ из различных углеводов и целлюлозы. Значительные успехи достигнуты в оптимизации каталитических систем (например, на основе сульфатов металлов, трифлатов) для конверсии моно- и дисахаридов в 5-ГМФ. Эти исследования преимущественно сфокусированы на масштабировании и повышении эффективности процессов синтеза самого 5-ГМФ из биомассы. Однако, несмотря на высокую перспективность 5-ГМФ как исходного субстрата, степень разработанности методологий его дальнейшей химической функционализации и трансформации в широкий спектр сложных гетеросистем, особенно с потенциальной биологической активностью, остается недостаточной. Существующие подходы зачастую ограничены по селективности, эффективности или универсальности, что сдерживает практическое применение 5-ГМФ для получения высокоценных соединений. Настоящая работа вносит вклад в решение этой научно-прикладной проблемы, предлагая оригинальные и высокоэффективные подходы для направленного синтеза новых производных 5-ГМФ и его трансформации в широкий круг гетероциклических соединений. В частности, в рамках исследования разработаны универсальные методы синтеза производных 5-гидроксиметилфурфурола, фурфуриламинов и изохинолинов; предложен одnoreакторный способ получения устойчивых производных 5-ГМФ с установленной биологической активностью; синтезированы новые N-замещенные фурфуриламины и разработаны эффективные методы получения ранее неописанных производных изохинолина. Несмотря на активное изучение химии 5-ГМФ, разработка универсальных, эффективных и рациональных методов его дальнейшей функционализации в широкий спектр новых, биологически активных гетероциклических структур до сих пор представляла собой значительную научную задачу. Настоящее диссертационное исследование направлено на восполнение этих пробелов.

Цель работы. Поиск и разработка новых эффективных методов синтеза производных 5-гидроксиметилфурфурола для получения перспективных гетероциклических соединений, обладающих потенциалом для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие **задачи**:

- разработка одnoreакторного способа получения новых производных 5-ГМФ путем олефинирования по Виттигу;
- создание эффективного метода синтеза N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов на основе конденсации 5-ГМФ с анилинами;
- создание удобного способа получения производных изохинолина путем внутримолекулярной циклизации имидов;
- разработка простого и эффективного метода синтеза новых производных изохинолина на основе иллада фосфора и 5-ГМФ;
- осуществление синтеза новых соединений 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда - структурных аналогов природных алкалоидов.

Научная новизна. На основе коммерчески доступной фруктозы разработан перспективный одnoreакторный метод получения производных 5-ГМФ посредством олефинирования по Виттигу. Описан эффективный метод

синтеза широкого круга N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов конденсацией 5-ГМФ с различными производными анилина. Впервые продемонстрировано, что полученные еноны могут подавлять генерацию активных форм кислорода.

Предложен удобный способ синтеза производных изохинолина путем внутримолекулярной циклизации имидов, полученных на основе ангидридов кислот и 3,4-диметоксифенилэтиламина.

Впервые разработан простой и эффективный метод синтеза новых изохинолинов на основе илида фосфора N-гомовератрил-сукцинимид, 5-ГМФ и его производных. Предложен синтез нового производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, структурного аналога алкалоида дубиамина, в условиях реакции Пикте-Шпенглера, на основе амина, образующегося в результате химических трансформаций 5-ГМФ.

Теоретическая значимость. Работа вносит определенный вклад в развитие химии гетероциклических соединений, расширяет представление о возможностях модификации платформенных молекул (таких как 5-ГМФ) для создания новых биологически активных соединений. Результаты работы дополняют знания о взаимосвязи между структурой и активностью производных 5-ГМФ.

Практическая значимость. Разработанные методы синтеза позволяют получать широкий спектр производных 5-ГМФ и других гетероциклических соединений, которые могут быть использованы в качестве:

- антиоксидантов для защиты от окислительного стресса;
- строительных блоков для создания новых лекарственных препаратов;
- функциональных материалов с заданными свойствами.

Разработанные соединения, особенно производные изохинолина, могут представлять интерес для фармакологии как потенциальные модуляторы биологической активности.

Методология и методы исследования. В основе настоящего исследования применена методология рационального дизайна и синтеза новых гетероциклических соединений, направленная на создание перспективных биологически активных веществ. Разработка новых методов синтеза производных 5-гидроксиметилфурфуrolа была реализована с применением одnoreакторного олефинирования по Виттигу. Этот подход охватывал все этапы: от получения исходных реагентов до проведения реакции, выделения и очистки целевых продуктов. Синтез N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов проводился методом конденсации 5-ГМФ с анилинами в условиях азеотропной дистилляции воды с последующим восстановлением. Для синтеза производных изохинолина использовали метод внутримолекулярной циклизации имидов, полученных на основе ангидридов кислот и 3,4-диметоксифенилэтиламина. Синтез новых производных изохинолина осуществлялся взаимодействием илида фосфора с 5-гидроксиметилфурфуrolом и его производными при комнатной температуре. Получение производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина проводилось в условиях реакции Пикте-Шпенглера из амина, образующегося в результате химических трансформаций 5-ГМФ. Выделение и очистка веществ осуществлялась классическими методами (экстракция, перегонка, кристаллизация и хроматография). Состав и строение синтезированных

соединений устанавливался методами элементного и одномерного ЯМР (^1H и ^{13}C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерного (HSQC, HMBC) двухмерного ЯМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Положения, выносимые на защиту:

- одnoreакторный метод получения новых стабильных производных 5-гидроксиметилфурфуrolа («вещество-платформа») на основе фруктозы путем олефинирования по Виттигу;
- универсальный способ синтеза широкого круга N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов, основанный на конденсации 5-гидроксиметилфурфуrolа с различными производными анилина и последующим восстановлением;
- новый синтетический подход к получению производных изохинолина с использованием фосфорана N-гомовератрилсукцинимида и 5-гидроксиметилфурфуrolа и его производных;
- синтез производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина – структурного аналога алкалоида дубиамина по реакции Пикте-Шпенглера на основе амина, выделяемого в результате трансформаций 5-ГМФ;
- новый подход к синтезу гибридных производных цитизина с тетрагидроизохинолиновым фрагментом, используя 5-бромметилфурфуrol (5-БМФ) как фуральдегидный спейсер.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая достоверность результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных физико-химических методов анализа (^1H -, ^{13}C -одномерных, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC-двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ЯМР, ИК-, масс-спектрометрии) для установления структур впервые полученных соединений. Результаты исследований представлены на Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2019); Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021); Всероссийской (заочной) молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2024); Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы науки и техники» (Уфа, 2024).

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в 10 статьях в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 9 из списка международного цитирования Web of Science и Scopus, а также в тезисах 5 докладов на всероссийских и международных конференциях.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «...выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Личный вклад автора в представленной работе заключается в непосредственном проведении всего комплекса экспериментальных

исследований, включая синтез соединений, их идентификацию и изучение свойств. Автором лично осуществлен анализ полученных данных, на основании которого сформулированы основные выводы и заключения. Результаты исследования нашли отражение в научных публикациях, подготовленных автором.

Структура и объем работы. Диссертация объемом в 138 страниц, включает в себя 61 схему, 2 таблицы и 6 рисунков. Работа состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы (203 наименований) и двух приложений.

Автор выражает искреннюю благодарность:

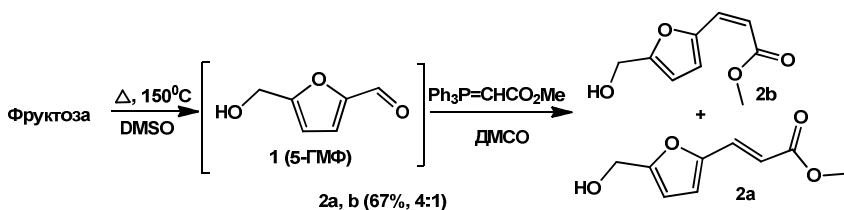
Академику РАН Юнусову М.С., д.х.н. Бигловой Ю.Н., к.х.н. Торосян С.А., к.б.н. Сапожниковой Т.А. (УФИХ УФИЦ РАН) – за неоценимую помощь и поддержку. ЯМР, ИК и масс-спектры сняты на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время остро стоит вопрос обеспечения различных отраслей народного хозяйства химическими соединениями. Однако истощение невозобновляемых природных ресурсов определяет необходимость развития альтернативных методов переработки возобновляемых источников сырья. В этом направлении весьма перспективна переработка углеводов, занимающих большую часть ежегодно возобновляемой биомассы. Особый интерес представляют фурановые соединения, которые находят применение во многих областях химической промышленности. Решением может оказаться использование 5-гидроксиметилфурфузола, продукта дегидратации возобновляемых углеводов, как ключевого компонента для химической, сельскохозяйственной и фармацевтической промышленности.

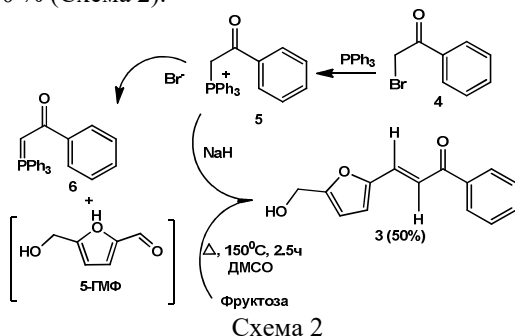
1. Однореакторный синтез 5-(гидроксиметил)фуран-2-енонов из фруктозы по Виттигу

Синтез соединения **1** (5-ГМФ) осуществлен путем кипячения фруктозы в среде ДМСО. Последующее его введение в реакцию Виттига с метил(трифенилфосфоранилиден) ацетатом протекает при комнатной температуре в течение 1 ч, в результате образуются стереоизомерные 5-(гидроксиметил)фуран-2-еноны **2a, 2b**, которые удалось выделить индивидуально, разделив флеш- хроматографией на силикагеле (Схема 1).

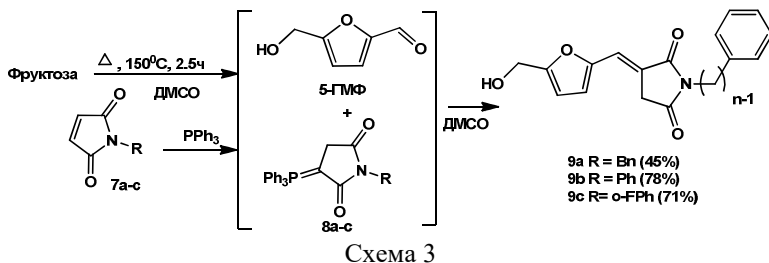


С целью получения замещенного соединения **3**, содержащего остаток 5-ГМФ, использовали 1-фенил-2-(трифенилфосфорилиден)этанон (**6**), полученный из 2-бромацетофенона (**4**) через фосфониевую соль **5** (Схема 2).

Образующийся 5-ГМФ без предварительного выделения вовлекали во взаимодействие с небольшим избытком илida фосфора **6**, получаемым дегидрогалогенированием фосфониевой соли **5** гидридом натрия в среде тетрагидрофурана. В результате реакции образуется стабилизированный илid фосфора **6** с количественным выходом, не требующий дополнительной очистки. Нагревание илida **6** в ДМСО с 5-ГМФ приводит к единственному продукту олефинирования (Е)-3-(5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-ону (**3**) с выходом 50 % (Схема 2).

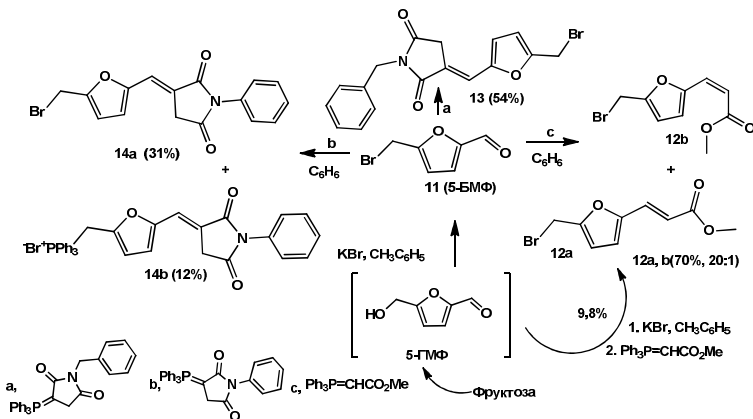


Реакция образования енонов **9a-c** протекает при трехкомпонентном взаимодействии трифенилфосфина с малеимидами **7a-c** и альдегидной группой 5-ГМФ (Схема 3).



Следует отметить и тот факт, что илid **8d**, полученный на основе малеинового ангидрида, в реакцию не вступает даже при термической активации (Схема 4). В этом случае наблюдается осмоление илida, вероятно, из-за межмолекулярной реакции за счет нуклеофильной атаки карбаниона илida по несущему частичный положительный заряд карбонильному углероду ангидридной группы другой молекулы илida.

Реакция Виттига с индивидуально выделенными галогенпроизводными 5-ГМФ, а именно с 5-бромметилфурфуролом (**11**) и 5-хлорметилфурфуролом (5-ХМФ) (**15**) приводит к образованию енонов **12a,b**, **13**, **14a,b**, вопреки ожидаемым солям фосфора (Схема 5).



Образование цис- и транс-изомеров **12a**, **12b** наблюдается только в случае использования метил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетата в качестве реактива Виттига, а выпадение фосфониевой соли (**14b**) в незначительном количестве наблюдается при получении (Е)-3-((5-(бромметил)фуран-2-ил)метил)-1-фенилпирролидин-2,5-диона (**14a**). Использование индивидуальных

галогенпроизводных **11** и **15** в реакции Виттига приводит к образованию преимущественно *транс*-енонов (Схемы 5, 6). Образование *цис*-изомеров **16a**, **16b** в случае 5-хлорметилфурфуrolа (**15**) также наблюдается при использовании в качестве реактива Виттига метил 2-(трифенилфосфораниден)ацетата.

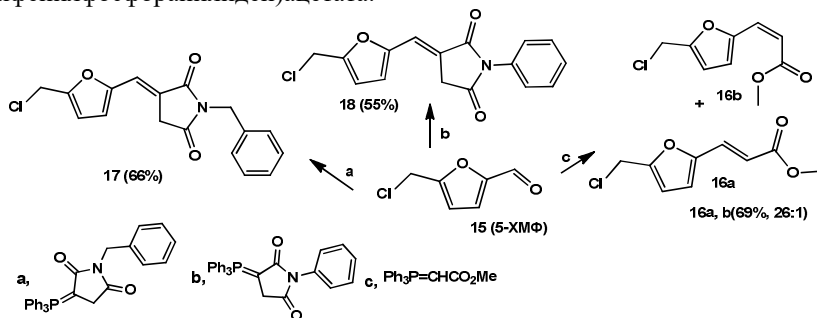


Схема 6

2. Синтез и трансформация 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов

Известно, что N-замещенные 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламины представляют собой, благодаря признанной фармацевтической активности, важные органические соединения, которые могут быть синтезированы путем восстановительного аминирования фурфуральдегидов, полученных из биомассы. В связи с этим весьма актуальна разработка эффективных схем синтеза новых N-замещенных фурфуриламинов.

2.1 Эффективный синтез 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов на основе 5-гидроксиметилфурфуrolа

В качестве стартовых соединений использовали анилин и его производные: (2-бромфенил)метанамин, 2-аминобензонитрил, 2-хлоранилин (Схема 7), (2-аминофенил)гидроксиметил 2-аминофенол, 4-аминофенол (Схема 8). Реакцию аминирования проводили в среде абсолютного бензола, используя насадку Дина-Старка для эффективного удаления образующейся воды и смещения равновесия в сторону образования целевого продукта.

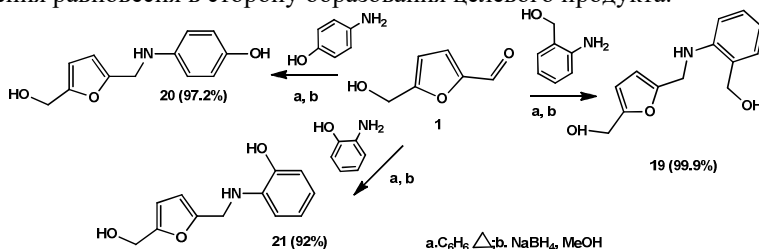
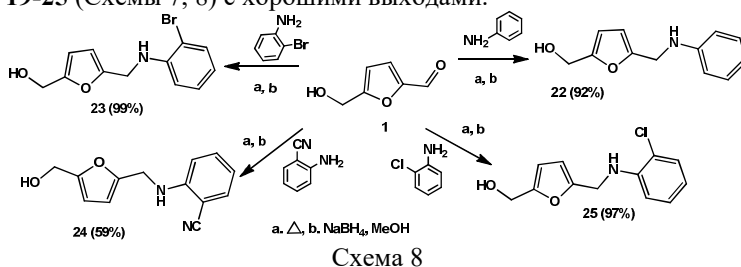


Схема 7

После завершения конденсации проводили *in situ* восстановление образовавшихся иминов борогидридом натрия. Такой подход позволил

избежать выделения нестабильных интермедиатов и упростить процесс получения целевых продуктов. В результате были получены N-замещенные амины **19-25** (Схемы 7, 8) с хорошими выходами.



2.2 Синтез фуранового аналога N-(2-фурилметил)-1-(фенилметил)-1H-бензимидазол-2-амина (AC1903)

Несмотря на распространенность хронических болезней почек (ХБП), ограниченность терапевтических стратегий сохраняется. TRPC5 (белок и ионный канал, который участвует в физиологических процессах) – перспективная мишень для разработки новых препаратов, способных бороться с повреждением почек. Представленный в литературе синтез *N*-замещенных-1-бензил-1H-бензоимидазол-2-аминов послужил открытию *N*-(2-фурилметил)-1-(фенилметил)-1H-бензимидазол-2-амина (**26**) (AC1903) – перспективного соединения в качестве лекарственного препарата (Рисунок 1).

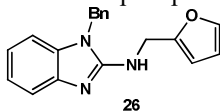
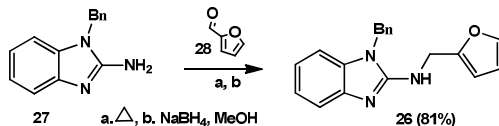


Рисунок 1. AC1903

В данном разделе диссертационной работы представлен новый метод синтеза AC1903 на основе коммерчески доступного 1-бензил-2-аминобензимидазола (**27**) путем конденсации в среде бензола с фурфуролом **28** (Схема 9).



Реакцию проводили в кипящем бензоле с азеотропной отгонкой воды в течение 2 ч при температуре кипения реакционной смеси с последующим восстановлением NaBH_4 . Соединение **26** выделяли в индивидуальном виде колоночной хроматографией на силикагеле.

В аналогичных условиях получено потенциально биоактивное производное AC1903 1-бензил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (**29**) на основе 5-ГМФ **1** (Схема 10), в случае 5-ХМФ и 5-БМФ происходит осмоление реакции.

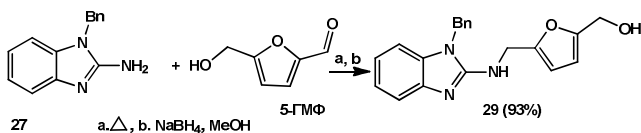


Схема 10

3. Фурановый аналог алкалоида дубиамин на основе 5-гидроксиметилфурфуrolа

Природные и синтетические соединения, содержащие 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновый фрагмент, проявляют биологическую активность в отношении различных инфекционных патогенов и нейродегенеративных расстройств. В связи с этим синтез структурных аналогов 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда является актуальным направлением современной органической и медицинской химии.

N-Бензилтетрагидроизохинолиновый алкалоид корипаллин **30**, сендаверин **31** и дубиамин **32**, выделенные из растительного сырья и полученные синтетическим путем, хорошо известны (Рисунок 2). Алкалоид дубиамин, выделенный из растения *Corydalis dubia*, используется при лечении различных инфекционных заболеваний. В данной части работы представлен синтез нового представителя этой группы изохинолинов, содержащий фурановый фрагмент на основе 5-гидроксиметилфурфуrolа.

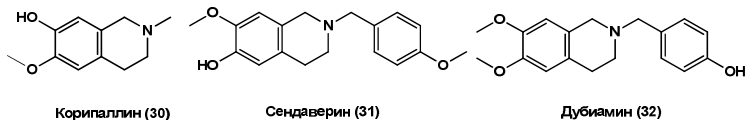


Рисунок 2. Алкалоиды корипаллин, сендаверин и дубиамин

Используя методики, полученные при разработке эффективного способа синтеза 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов на основе 5-гидроксиметилфурфуrolа (Схема 11), нам удалось осуществить конденсацию гомовератриламина с 5-ГМФ. Синтез гомовератриламина **33** осуществили по известным в литературе методикам. Взаимодействие эквимольных количеств гомовератриламина и 5-ГМФ приводит к образованию основания Шиффа **34** в среде кипящего бензола при азеотропной отгонке воды. После удаления растворителя имин **34**, без дополнительной очистки, восстанавливали борогидридом натрия при температуре 0-5 °С в метаноле. Амин **35** выделяли из реакционной смеси экстракцией дихлорметаном. Органический экстракт промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Гидрохлорид амина **35** получали добавлением концентрированной соляной кислоты в безводном ацетоне (Схема 11).

Далее по реакции Пикте-Шпенглера в присутствии 30 %-ного формальдегида в среде кипящего метанола получили производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **36**. Выделенный новый синтетический тетрагидроизохинолиновый алкалоид **36** из соответствующего амина **35**,

образующийся в результате химических трансформаций гомовратриламина **33** и 5-ГМФ, является перспективным кандидатом для биологического скрининга.

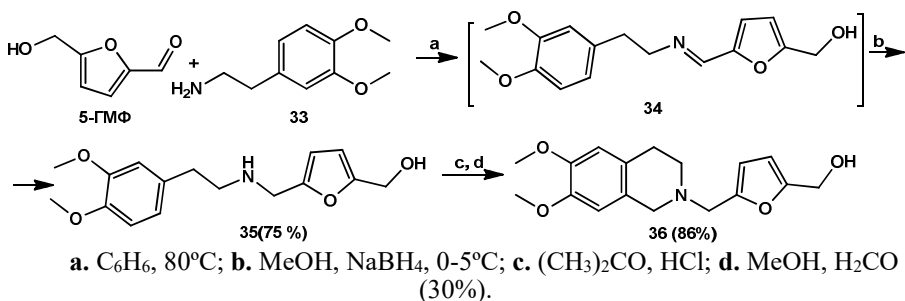


Схема 11

4. Синтез новых производных изохинолина, содержащих фурановый фрагмент, из продуктов конденсации аминокислот

Для расширения области применения изохинолина **36** (Схема 11), полученного внутримолекулярной циклизацией по Пикте-Шпенглеру и содержащего фурановый фрагмент, проведен ретросинтетический анализ (Схема 12). Этот анализ направлен на функционализацию соединения фрагментами аминокислот с целью получения новых гетероциклических структур, обладающих потенциальной биологической активностью.

Схема 12 иллюстрирует три возможных подхода к функционализации изохинолина **36**, содержащего фурановый фрагмент:

1. Этерификация 5-ГМФ фталилзащищенными аминокислотами **37a-c** (аланин, β-фенил-α-аланин, валин) с последующей конденсацией с гомовратриламином **33** и дальнейшим вовлечением во внутримолекулярную циклизацию по Пикте-Шпенглеру.

2. Этерификация 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламина **35**, получаемого конденсацией 5-ГМФ с гомовратриламином (**33**), с фталилзащищенными аминокислотами **37a-c** с последующей внутримолекулярной циклизацией по Пикте-Шпенглеру.

3. Этерификация промежуточного изохинолина **36**, содержащего фурановый фрагмент, с фталилзащищенными аминокислотами **37a-c**.

При использовании первого подхода, полученный сложный эфир **38a** не приводит к продукту конденсации **39a** с гомовратриламином **33**, содержащим аминокислотный остаток, наблюдается образование 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламина **35** (Схема 13).

В то же время, при использовании стеариновой кислоты мы наблюдаем образование двух продуктов **45** и **35** (Схема 14).

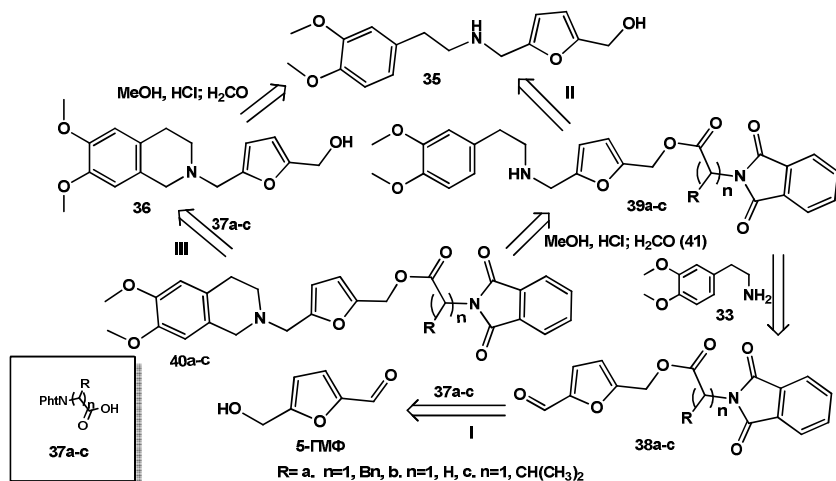


Схема 12

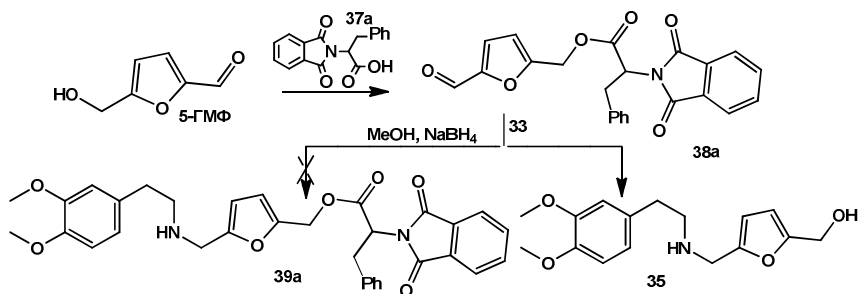


Схема 13

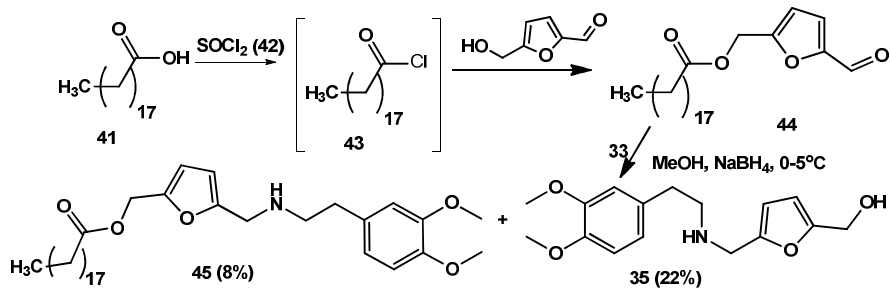
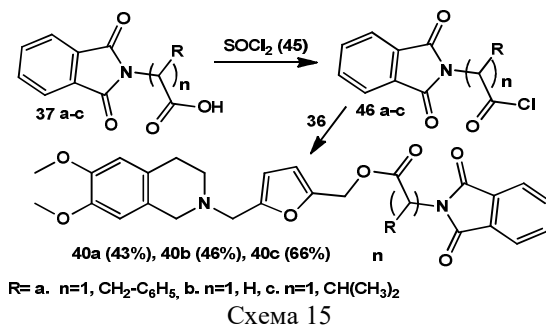


Схема 14

Низкий выход целевого продукта и трудности, связанные с восстановлением эфирного фрагмента, делают неприемлемым первый предложенный подход к синтезу функционализированных изохинолинов на основе аминокислот с фурановым спейсером.

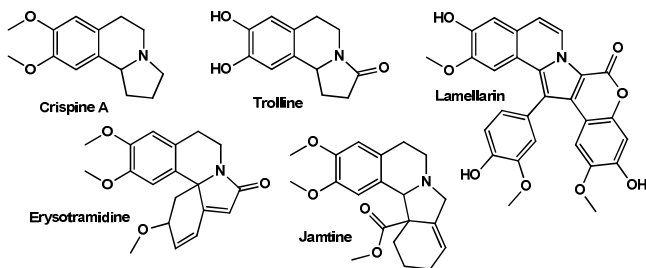
Что касается второго подхода, мы не отмечали образования изохинолина из продуктов этерификации 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламина (39).

В описанных выше двух подходах к синтезу функционализированных изохинолинов формирование изохинолинового цикла осуществлялось на заключительной стадии реакции путем внутримолекулярной циклизации по Пикте-Шпенглеру. Предложенный нами третий подход предполагает введение гетероциклического фрагмента на начальных этапах синтеза (Схема 12). Этерификация полученного 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламина **36**, содержащего фурановый фрагмент с хлорангидридом фталилзащищенных аминокислот **46a-c**, приводит к образованию целевых соединений (**40a-c**) (Схема 15).



5. Синтез новых производных изохинолина из продуктов конденсации гомовератриламина с 5-ГМФ и различных ангидридов кислот

Встречающиеся в природе изохинолиновые алкалоиды и синтезированные их структурные аналоги имеют фармацевтическое значение благодаря своим противоопухолевым, противовоспалительным, антидепрессантным, антибактериальным и противовирусным свойствам. Фрагмент пирроло[2,1-a]изохинолина образует основу природных алкалоидов, демонстрирующих широкий спектр биологической активности (Рисунок 3).



В данном разделе предложен простой и удобный способ синтеза новых производных изохинолина на основе внутримолекулярной циклизации имидов, полученных из 5-ГМФ, ангидридов кислот и 3,4-диметоксифенетиламин (33).

5.1 Синтез новых производных изохинолина из продуктов конденсации гомовератриламина и различных ангидридов кислот

Дитерпеновое производное изохинолина получено из малеопимаровой кислоты (МПК) (47). Имид 48, полученный конденсацией МПК с 3,4-диметоксифенилэтиламин (33) в среде ДМСО при ультразвуковой дисперсации (US), обрабатывали NaBH_4 с последующим добавлением HCl , что привело к образованию изохинолина 49 с высоким выходом (Схема 16).

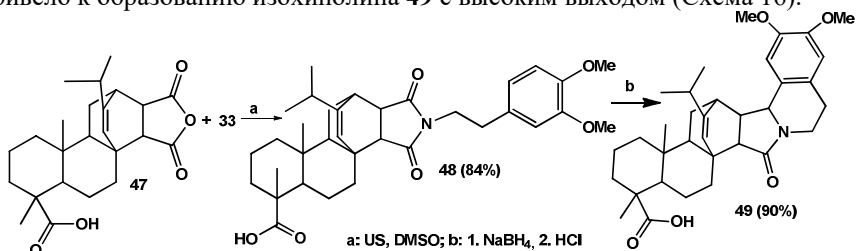


Схема 16

Аналогично получены производные изохинолина на основе эндикового ангидрида 50, 2-додцен-1-илсукцинового ангидрида (51) и 9,10-эндо-(малеинангидридо)-дигидроантрацена (52) через конденсацию с гомовератриламином 33 с последующей внутримолекулярной циклизацией имидов 53, 54 и 55 по реакции Пикте-Шпенглера (Схема 17). Изохинолины 56, 57, 58 выделены в индивидуальном виде колоночной хроматографией, выходы составили 80 %, 79 %, 54 %, соответственно.

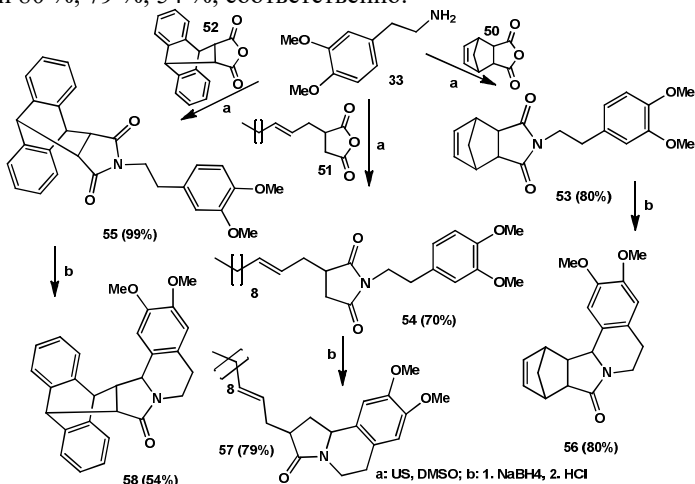


Схема 17

5.2 Синтез производных изохинолина, содержащего остаток 5-ГМФ, на основе продукта конденсации гомовератриламина с малеиновым ангидридом

Используя полученный опыт в синтезе новых производных изохинолина из продуктов конденсации ангидридов с гомовератриламином (**33**), мы предложили новый подход синтеза изохинолинона, содержащего фрагмент 5-ГМФ. Выход на производные изохинолина **59**, содержащих остаток 5-гидроксиметилфурфуrolа, возможен при использовании фосфорана **60**, получаемого на основе доступных компонентов – малеинового ангидрида (**61**) и **33**, как это показано на Схеме 18.

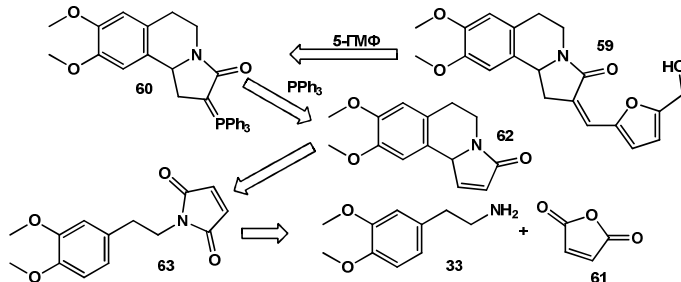


Схема 18

В условиях реакции Пикте-Шпенглера нам не удалось выделить соединение **62**, что делает невозможным выход на фосфоран с изохинолиноновым фрагментом (Схема 19).

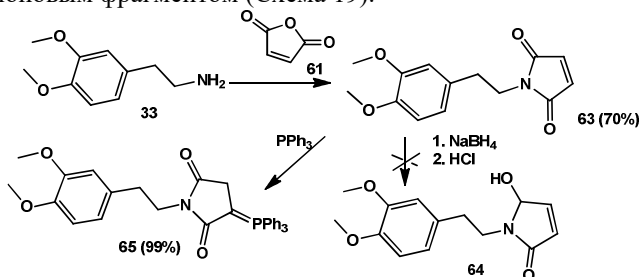


Схема 19

Однако количественное образование фосфорана наблюдается при взаимодействии имида **63** с эквимольным количеством трифенилфосфина в среде сухого ацетона (Схема 19), что открывает возможность синтеза изохинолиновых алкалоидов на основе различных природных альдегидов, в том числе из 5-гидроксиметилфурфуrolа. Используя фосфоран **65**, нами впервые предложен простой и удобный способ синтеза новых производных изохинолина на основе природных альдегидов.

Вовлечение фосфорана **65** в эквимольном количестве с альдегидами по Виттигу в среде кипящего толуола приводит к образованию олефинов **66a,b** (Схема 20). Реакция одинаково протекает и в случае трехкомпонентного

взаимодействия N-гомовератрилсукцинимиды (**63**) с трифенилфосфин и анисовым альдегидом. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок – имид **66a** – отфильтровывался и без дополнительной очистки вовлекался в реакцию с NaBH_4 при температуре 0-5 °C в среде метанола, далее синтез изохинолина **67a** проводили в кипящем метаноле в присутствии избытка HCl (Схема 20). Аналогично реакция протекает и в случае олефина **66b**.

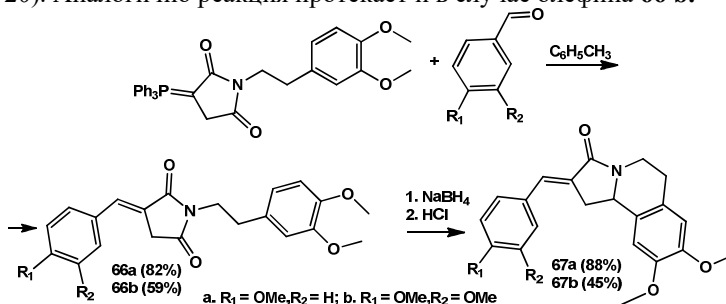


Схема 20

Структура полученных соединений **67a,b** подтверждена с помощью физико-химических методов анализа. Для соединения **67a** образование изохинолинового кольца подтверждается исчезновением одной кето-группы при C^6 и возникновением метиленового фрагмента. Наблюдали отчетливую корреляцию протона C^6 в режиме N-HMBC с атомами углерода как имидного фрагмента C^7 и C^8 , так и с углеродами ароматического кольца при C^5 и C^{13} . Представленные корреляции на рисунке однозначно указывают, что кратная связь остается в экзоциклическом положении при атоме C^8 и внутримолекулярная циклизация идет по удаленной к двойной связи карбонильной группе (Рисунок 4).

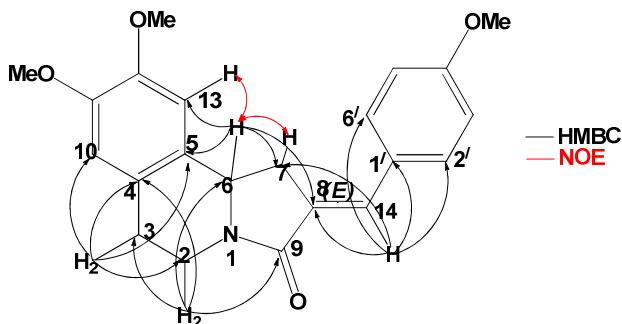


Рисунок 4. Значимые корреляции в спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **67a**.

На первый взгляд образование изохинолина **67a** напоминает внутримолекулярную циклизацию β -фенилэтиламидов кислот по реакции Бишлера-Напиральского, однако мы полагаем, что процесс идет по механизму реакции Пикте-Шпенглера (Схема 21).

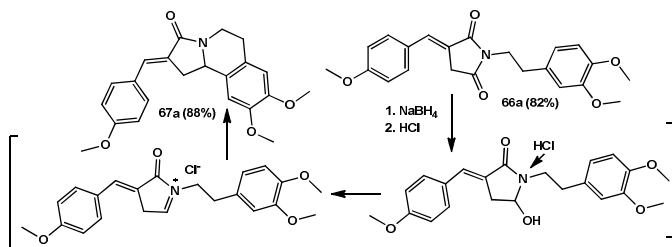


Схема 21

Аналогично реакции образования имидов **66a,b** (Схема 21) было проведено трехкомпонентное взаимодействие трифенилфосфина и *N*-гомовератрилсукцинимиды **63** с альдегидами **68a-c** в кипящем бензоле (Схема 22). После охлаждения реакционной массы растворитель был удален, а полученные имиды **69a-c** выделены методом колоночной хроматографии.

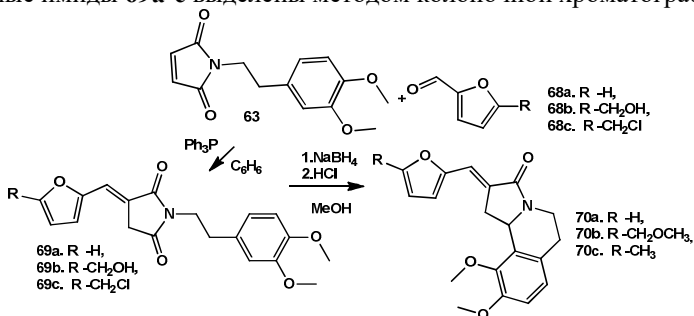


Схема 22

Образование соединений **69a-c** в среде кипящего бензола объясняется протеканием реакции Виттига между образовавшимся фосфораном (Схема 23) и альдегидами **68a-c**. На присутствие фосфорана **59** указывает характерное окрашивание реакционной массы в ярко-бордовый цвет при добавлении трифенилфосфина к малеимиду. Полученные имиды **69a-c** были подвергнуты реакции с NaBH_4 при температуре $0-5^\circ\text{C}$ в метаноле. Далее синтез изохинолинов **70a-c** был осуществлен в кипящем метаноле в присутствии небольшого избытка HCl (Схема 23).

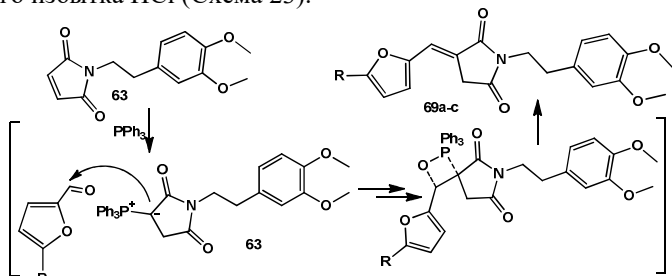


Схема 23

Процесс протекает в условиях реакции Пикте-Шпенглера, включающей образование иминиевого иона (см. схему 21) в присутствии кислотного катализатора.

6. Синтез и структурная модификация аналогов бис-алкалоидов

Бис-алкалоиды часто обладают более выраженной или иной биологической активностью, чем их мономерные аналоги. Некоторые бис-алкалоиды проявляют высокое цитотоксическое, противомаларийное, антибактериальное, противовирусное, антихолинэстеразное действие. Особое место среди природных соединений занимают алкалоиды бисбензилизохинолинового ряда, относящиеся к большому семейству изохинолиновых алкалоидов. В данной части работы на основе эфира **71** синтезированы новые соединения бензилизохинолинового ряда и впервые нами получено гибридное производное цитизина, содержащее изохинолиновый фрагмент, на основе производного 5-ГМФ.

6.1 Синтез тетрагидроизохинолинов с дифенилоксидным фрагментом

Конденсация диарилового эфира **71** с **33** и последующее восстановление образовавшихся иминов **72**, **73** NaBH_4 (Схема 24) привело к аминам **74** и **75**.

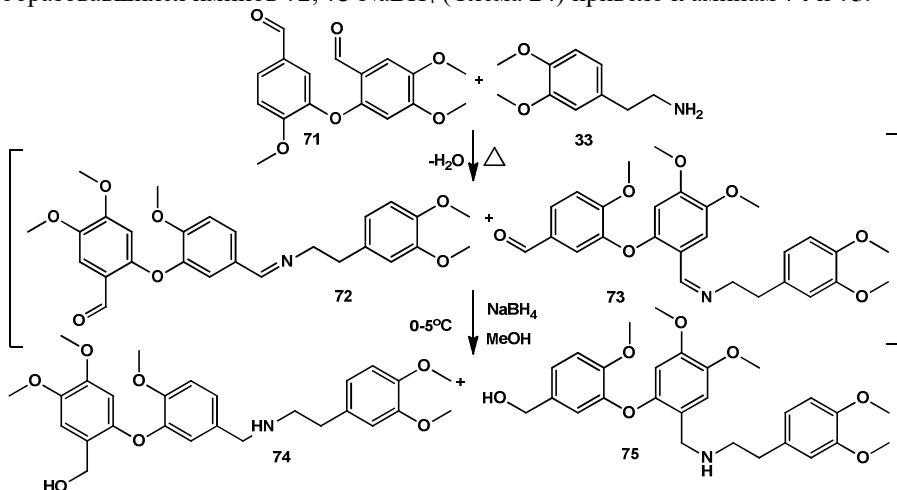


Схема 24.

При использовании стехиометрического соотношения эрнандиала **71** и **33**, в продуктах реакции было идентифицировано небольшое количество бис-амин **76** (Рисунок 5.).

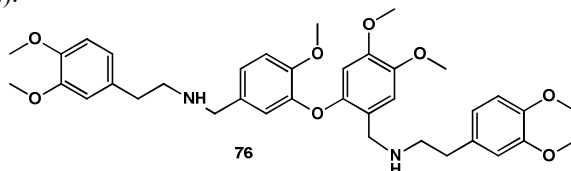


Рисунок 5. Бис-амин

Оптимальные условия для образования аминов **74** (41 %) и **75** (30 %) были достигнуты при использовании 1.4-кратного мольного избытка гомовератрилами́на в бензоле. Увеличение количества гомовератрилами́на **33** до двух эквивалентов привело к преимущественному образованию *бис*-амин **76** с выходом 76 % как в бензоле, так и в толуоле. Гидрохлорид **77**, полученный из амина **74**, в условиях реакции Пикте-Шпенглера (30 % формалин в кипящем метаноле, 5 ч) образует смесь 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **79** и **80** с выходами 76 % и 8 % соответственно. Увеличение времени реакции способствует увеличению выхода соединения **80** и снижению выхода 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **79**.

Аналогично из амина **75** было получено метоксильное производное **81**. Дальнейшее кипячение соединения **81** в тех же условиях в течение 24 ч привело к образованию изохинолинового производного **82** с выходом 63 %, дальнейшее увеличение времени реакции не приводило к увеличению выхода продукта (Схема 25).

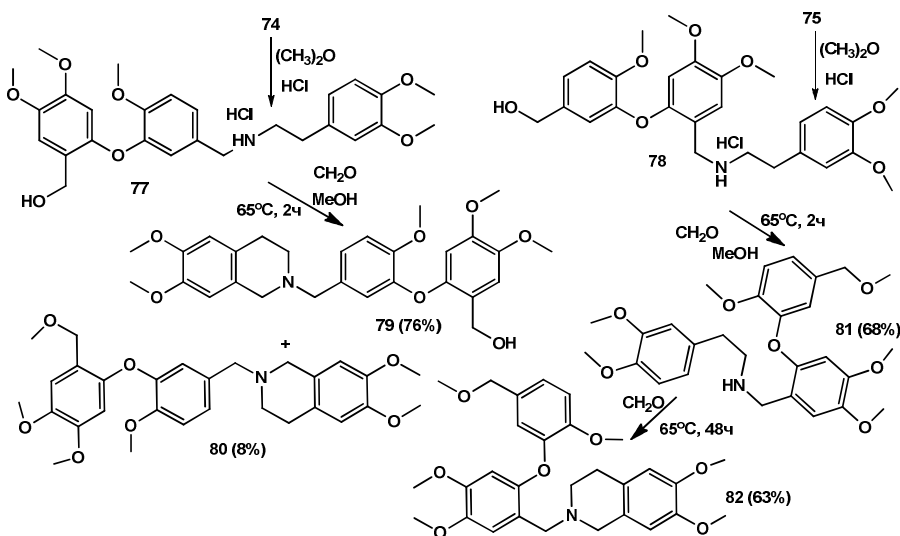


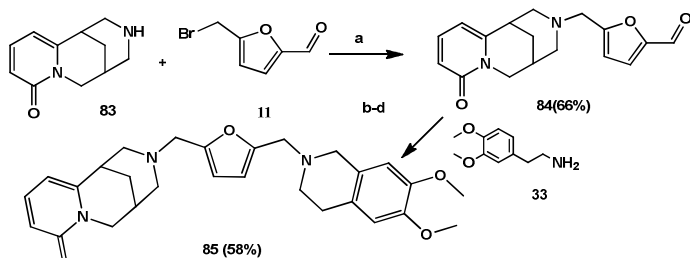
Схема 25.

6.2. Синтез комбинированного производного алкалоида цитизина на основе 5-бромметилфурфурола

В настоящее время растет интерес к синтезу комбинированных соединений на основе различных алкалоидов путем введения в их молекулу фрагментов лактонов, флавоноидов и других биологически активных соединений. Поэтому актуальным представляется химическое модифицирование цитизина для получения новых производных, которые сохраняют его основное фармакологическое действие, но будут лишены нежелательных побочных эффектов.

При кипячении в ацетоне цитизина **83** с 5-БМФ в течение 6 ч в присутствии гидроксида калия, наблюдали образование соединения **84** – производного

цитизина, содержащего фурановое кольцо, с выходом 66 % (Схема 26). В отличие от 5-бромметилфурфуrolа **11**, использование таких производных фурана, как 5-ГМФ и 5-ХМФ в качестве фуральдегидного компонента оказалось неэффективным для синтеза соединения **84**, вероятно, из-за меньшей реакционной способности 5-ГМФ и 5-ХМФ.



Реагенты и условия: **a.** KOH, ацетон, 56 °С, 6 ч.; **b.** толуол, 110 °С; **c.** NaBH₄, MeOH, CHCl₃, r.t., 2 ч.; **d.** HCl, H₂CO, MeOH, 65 °С, 3 ч.

Схема 26

В результате получен изохинолин **85**, N-замещенный алкалоидом цитизина, с выходом 58 %.

7. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Антиоксидантные свойства полученных соединений изучали *in vitro* с помощью хемилюминесцентной модели систем: аутоокисление люминола, генерирующей активные формы кислорода (АФК) и состоящей из люминола, цитрата натрия и железа. Для сравнения использовали хорошо известный ингибитор свободнорадикального окисления в биологических системах – 5-гидрокси-6-метилурацил. Полученные данные показывают, что все синтезированные соединения обладают антиоксидантным действием, выраженным в разной степени. В модельных системах АФК параметры светосуммы и амплитуды максимального свечения в наибольшей степени уменьшали соединения **20** и **21**. Это указывает на их способность подавлять реакцию образования радикалов кислорода лучше, чем 5-гидрокси-6-метилурацил (в 2 раза) и тушить хемилюминесценцию модельных систем, связанных с генерацией активных форм кислорода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования разработан ряд новых эффективных методов синтеза гетероциклических соединений на основе 5-ГМФ и других доступных исходных веществ. В частности, разработан одnoreакторный способ получения производных 5-ГМФ путем олефинирования по Виттигу, позволяющий получать еноны, способные подавлять генерацию активных форм кислорода. Предложен эффективный метод синтеза N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов на основе

конденсации 5-ГМФ с различными производными анилина. Разработаны удобные способы синтеза производных изохинолина путем внутримолекулярной циклизации имидов. Впервые осуществлен синтез производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, являющегося структурным аналогом алкалоида дубиамина, и нового комбинированного производного цитизина, содержащего тетрагидроизохинолиновый фрагмент. Полученные результаты расширяют возможности направленного синтеза биологически активных гетероциклических соединений и открывают перспективы для создания новых лекарственных препаратов и функциональных материалов на основе 5-ГМФ.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования предложены эффективные методы синтеза производных 5-гидроксиметилфурфуrolа, фурфураминов и изохинолинов, позволяющие получать широкий спектр новых гетероциклических соединений, перспективных для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов.

2. Разработан одnoreакторный способ получения новых стабильных производных 5-гидроксиметилфурфуrolа («вещества-платформы») путем олефинирования по Виттигу, на основе фруктозы. Обнаружено, что полученные еноны на основе 5-ГМФ могут влиять на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах, в частности, подавлять генерацию активных форм кислорода.

3. Предложен синтез новых N-замещённых 5-(гидроксиметил)-2-фурфураминов конденсацией 5-ГМФ с производными анилина и последующим восстановлением образующихся азометинов.

4. Установлено, что внутримолекулярная циклизация имидов, полученных из ангидридов соответствующих кислот и 3,4-диметоксифенилэтиламина, является эффективным путём получения новых производных изохинолина.

5. Впервые представлен простой и эффективный метод синтеза новых производных изохинолина на основе илида фосфора N-гомовератрилсукцинимиди и 5-гидроксиметилфурфуrolа и его производных.

6. Предложен синтез нового производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, являющегося структурным аналогом алкалоида дубиамина, в условиях реакции Пикте-Шпенглера, на основе амина, образующегося в результате трансформаций 5-ГМФ.

7. Впервые осуществлён синтез гибридных производных цитизина с тетрагидроизохинолиновым фрагментом, используя 5-бромметилфурфуrol как фуральдегидный спейсер.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Sakhautdinova, G.F.** Synthesis of furan-containing pyrrolo[2,1-a]isoquinoline derivatives based on phosphoranylidene succinimide. / **G.F. Sakhautdinova, I.M. Sakhautdinov, A.G. Mustafin** // Chem. Nat. Compd. – 2025. – V. 61, № 2. P. 335-338. DOI:10.1007/s10600-025-04642

2. **Сахаутдинова, Г.Ф.** Синтез комбинированного производного алкалоида цитизина на основе 5-бромметилфурфуrolа. / **Г.Ф. Сахаутдинова**, И.М. Сахаутдинов, А.Г.Мустафин // Химия природных соединений. – 2025. – №6. – С. 1091-1093.
3. **Sakhautdinova, G.F.** An efficient access to tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline derivatives based on phosphoranylidene succinimide. / **G.F. Sakhautdinova**, I.M. Sakhautdinov. // Mendelev Communications. – 2024. – V.34. P. 272-273 DOI: 10.1016/j.mencom.2024.02.036
4. **Sakhautdinova, G.F.** Synthesis of 5-(hydroxymethyl)-2-furfurylamines based on 5- hydroxymethylfurfural / **G.F. Sakhautdinova**, I.M. Sakhautdinov, A.G. Mustafin // Chem. Nat. Compd. – 2023. – V. 59, № 6. P. 1209-1211. DOI: 10.1007/s10600-023-04233-y
5. Sakhautdinov, I.M Synthesis of new isoquinoline derivatives from the condensation products of acid anhydrides and 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamine / I.M Sakhautdinov, R.N. Malikova, **G.F. Sakhautdinova**, M.F Abdullin, T.R. Nugumanov, A.G. Mustafin // Russ J Org Chem. – 2022. – V. 58, № 12. P. 1984-1988. DOI: 10.1134/S1070428022120302
6. **Sakhautdinova, G.F.** Synthesis of tetrahydroisoquinoline-alkaloid analogs with a diphenyloxide fragment / **G.F. Sakhautdinova**, I.M Sakhautdinov, I.S Nazarov, A.G. Mustafin, V.I. Vinogradova, M.S. Yunusov // Russ J Org Chem. – 2022. – V. 58, № 5. P. 903-907. DOI: 10.1007/s10600-022-03825-4
7. **Sakhautdinova, G.F.** Furan analog of the alkaloid dubiamine based on 5-hydroxymethylfurfural / **G.F. Sakhautdinova**, I.M Sakhautdinov, A.G. Mustafin, M.S. Yunusov // Chem. Nat. Compd. – 2022. – V. 58, № 1. P. 185-186. DOI: 10.1007/s10600-022-03630-z
8. **Sakhautdinova, G.F.** Synthesis of 5-(hydroxy-, chloro-, bromomethyl)furan-2-enones based on fructose and their antioxidant activity / **G.F. Sakhautdinova**, R.N. Malikova, Y.L. Bortsova, K.S. Mochalov, E.M. Muratov, E.F. Galimova, I.M Sakhautdinov, A.G. Mustafin // Chem. Nat. Compd. – 2021. – V. 57, № 5. P. 869-874. DOI: 10.1007/s10600-021-03500-0witting
9. **Сахаутдинова, Г.Ф.** Эффективный синтез 5-(гидроксиметил)фуран-2-енонов по Виттигу / **Г.Ф. Сахаутдинова**, Р.Н. Маликова, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 26, №3. – С. 655-658. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.21
10. **Sakhautdinov, I.M.** One-pot witting synthesis of methyl-3-[5-(hydroxymethyl)-2-furyl]acrylate from fructose / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, **G.F. Sakhautdinova**, A.G. Mustafin // Chem. Nat. Compd. – 2020. – V. 56, № 2. – P. 341-342. DOI: 10.1007/s10600-020-03025-y

Тезисы 5 докладов на всероссийских и международных конференциях