

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке ФГАОУ ВО
«УрФУ имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»,

доктор физико-математических наук

Германенко А.В..



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны

«Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Химия гетероциклических соединений традиционно занимает центральное место в органической, медицинской химии и фармакологии, что обуславливает непрерывный и возрастающий интерес к их исследованию. Их исключительная важность определяется широким спектром биологической активности и применимостью в качестве ключевых фармакофорных фрагментов, а также ценных строительных блоков для функциональных материалов. Несмотря на значительные достижения в области гетероциклического синтеза, разработка простых, эффективных и селективных методов для получения новых структурных мотивов, а также поиск инновационных подходов к модификации уже известных гетероциклических систем, по-прежнему остается **актуальной и востребованной задачей**. В этом контексте особый интерес представляют производные 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ), являющегося ценным «платформенным» веществом, получаемым из возобновляемых источников биомассы. Разработка эффективных и экологически безопасных методов модификации 5-ГМФ открывает широкие возможности для создания инновационных молекул с заданными свойствами, в том числе выраженной антиоксидантной активностью, что имеет критическое значение для борьбы с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом (атеросклероз, нейродегенеративные расстройства, онкология). Этот аспект также полностью соответствует принципам «зеленой химии» и концепции устойчивого развития. Аналогично, синтез и изучение производных изохинолина, структурных фрагментов

многих природных алкалоидов и синтетических биологически активных соединений, представляет собой значимую задачу. Эффективное решение этой проблемы возможно лишь при наличии рациональных методологий и экономически рентабельных подходов, базирующихся на доступных исходных соединениях с широким синтетическим потенциалом. С учетом вышеизложенного, диссертационная работа Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны, направленная на разработку эффективных методов синтеза различных гетероциклических систем, в том числе на основе модификации соединений из возобновляемого сырья, является весьма **актуальной** и представляет значительный научный и практический интерес.

Научная новизна и практическая ценность. Научная новизна и значимость диссертационной работы Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны определяется разработкой и исследованием целого комплекса высокоэффективных методов синтеза, внесших вклад в химию гетероциклических соединений. Впервые предложен перспективный одnoreакторный метод получения ценных производных 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ) из коммерчески доступной фруктозы посредством олефинирования по Виттигу, а также описан эффективный синтез широкого круга *N*-замещенных фурфуриламинов. Особую новизну представляет принципиально новые стратегии синтеза изохинолинов: впервые представлен высокоэффективный метод на основе уникального применения фосфорного илида *N*-гомовератрилсукцинимиды с 5-ГМФ и его производными, а также предложен удобный способ циклизации имидов. Дополнительную новизну представляет синтез нового производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина – ценного структурного аналога природного алкалоида дубиамина – реализованный в условиях реакции Пикте-Шпенглера на основе амина, полученного из 5-ГМФ.

Практическая ценность результатов очевидна: разработанные методы синтеза позволяют получать широкий спектр новых гетероциклических соединений, востребованных в различных областях. Синтезированные производные могут служить мощными антиоксидантами для защиты от окислительного стресса, ценными строительными блоками для создания инновационных лекарственных препаратов, а также перспективными функциональными материалами с заданными свойствами. В частности, разработанные производные изохинолина представляют значительный интерес для фармакологии как потенциальные модуляторы биологической активности.

Структура диссертации. Диссертация Сахаутдиновой Г.Ф. по своей структуре выполнена в соответствии с общепринятой структурой для подобных научных работ: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список цитируемой литературы (203 источника). В работе присутствует 60

схем, 8 рисунков, 2 таблицы; материал изложен на 138 страницах машинописного текста (14 шрифт). При установлении структуры полученных соединений диссертант использовал современные физико-химические методы идентификации органических соединений: ядерный магнитный резонанс, включая корреляционные методики, инфракрасную спектроскопию, масс-спектрометрию и элементный анализ. Таким образом, **достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений.

Во **введении** автор формулирует актуальность исследования химических свойств 5-(гидроксиметил)фурфурола как перспективного скаффолда для создания инновационных молекул с заданными свойствами, а также «платформенного» вещества, получаемого из возобновляемых источников биомассы.

Литературный обзор состоит из четырех самостоятельных частей, а также небольшого предисловия и заключения. Первый раздел посвящён немногочисленным особенностям синтеза 5-(гидроксиметил)фурфурола, указывающий на простоту его получения из биомассы. Второй раздел описывает существующие методы функционализации «боковых» групп и фуранового кольца, сопутствующие этому проблемы, а также их решение. Данный раздел наиболее важный для диссертации, поскольку из него следует дальнейшее формулирование проводимых синтетических процедур в соответствующей части работы. Одновременно с этим представляется некоторым упущением нерассмотрение работ по данному быстроразвивающемуся направлению за последние несколько лет, например публикаций Карлинского Богдана Яновича по прямой Pd- и Cu-катализируемой функционализации фуранового ядра 5-(гидроксиметил)фурфурола. Заключительные два раздела рассматривают возможные практические применения производных 5-ГМФ, такие как образование полимеров и использование фурановых «платформ» в качестве биотоплива с приведением некоторых физических и физико-химических характеристик интересных молекул. Всё это подтверждает высокую перспективность рассматриваемой тематики.

Обсуждение результатов концептуально можно разделить на несколько частей. Первая часть представляет собой изучение реакции Виттига 5-ГМФ и его производных с различными илами фосфора. В некоторых случаях образовывались геометрические изомеры, которые были успешно разделены и охарактеризованы. Из явных особенностей, обнаруженных автором, можно отметить проведение реакции *one pot* непосредственно из фруктозы без выделения самого 5-ГМФ, что позволяет получать желаемые продукты C-C сочетания начиная с крайне доступного сырья с приличным выходом. Другой раздел также включает в себя интересную *one pot* процедуру восстановительного аминирования 5-ГМФ по карбонильной группе. С высокими выходами автором были получены амины,

применяемые далее в реакции Пикте-Шпенглера с образованием производных тетрагидроизохинолина и пирролло[2,1-*a*]изохинолинов – важных гетероциклических фрагментов в медицинской химии. Наконец, при использовании комбинации разработанных процедур был синтезирован ряд интересных и перспективных с биологической точки зрения молекул для дальнейшего изучения. Завершает раздел исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений.

Для основных соединений каждого ряда в тексте приведено подробное сравнительное описание спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , в случае неоднозначных моментов отнесение сигналов производилось при помощи двумерной корреляции NOESY, HMBC и т.д. Таким образом, **достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений.

Экспериментальная часть диссертации содержит описание синтеза описываемых соединений и спектральные характеристики продуктов.

Выводы состоят из 7 пунктов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Список литературы состоит из 203 наименований и оформлен по правилам, предъявляемым к квалификационным работам.

Апробация работы. Основные результаты диссертации опубликованы в виде 10 научных статей в журналах, входящих в перечень ВАК, и апробированы на 5 конференциях различных уровней.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию работы.

Вопросы и замечания. При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

- стр. 39. Автор отмечает, что «5-ГМФ является лабильным соединением и требует определенных условий хранения», ссылаясь на работу 1895 г. Что подразумевается под словом «лабильный»? Смогли ли разрешить проблему хранения 5-ГМФ тем или иным образом к настоящему времени?
- проводилась ли оптимизация реакционных условий для проведения реакции Виттига? В некоторых случаях выход не вызывает бурных положительных эмоций, хотя эта реакция довольно хорошо известна в литературе. Можно ли добиться больших выходов при необходимости?
- стр. 50 и 51. 5-ГМФ легко вступает в реакцию восстановительного аминирования (Схема 2.11), в то время как аналогичная реакция с галогенпроизводными 5-ГМФ приводит к осмолению реакционной массы (Схема 2.12). Проводились ли попытки провести замену гидроксигруппы в соединении **28** на галоген с получением желаемых соединений?

К сожалению, при оформлении диссертации автор не избежал некоторых опечаток и неточностей:

В обзоре литературы на схемах практически нигде не указаны условия рассматриваемых реакций. В случае, если это подробно не описано в тексте, приходится открывать каждую публикацию отдельно

В некоторых схемах некорректно изображены продукты реакции, например на Схеме 1.2 у соединения **2** появляется метоксигруппа, хотя ни из текста, ни из схемы это не очевидно. К тому же восстановление соединения **2** приводит к его окислению, если верить схеме; на Схеме 1.5 у соединений **15** не хватает двух двойных связей, аналогично на Схеме 1.11 у соединений **24** и **23**

Соединение **4** на странице 17 и соединение **4** на странице 38 различаются

Схема 2.3 на стр. 41-42. В тексте указано, что реакция проводится в среде кипящего толуола, в то время как на самой схеме и в экспериментальной части в качестве растворителя указан ДМСО. В первом же абзаце на следующей странице сказано: «Доказательство образования фосфорана **8(а-с)** наблюдаем при отдельном смешивании эквимольных количеств трифенилфосфина с малеимидами **7(а-с)** в среде сухого ацетона». Так какой же растворитель всё-таки используется?

Стр. 44. Рискну предположить, что второй и третий абзацы перепутаны местами

Стр. 62. В тексте указано соединение **62** на Схеме 2.21, но на самой схеме его нет

Стр. 66 – структуры и их номера в тексте и на схемах не совпадают

Схема 2.25 на стр. 67 – стрелочка от неназванного соединения уходит в пустоту. Более того, необходимость существования этой схемы вызывает сомнение

Стр. 79-80 – из описания экспериментальной процедуры непонятно, каким образом добавляли илиды фосфора. В целом описание процедур и спектров выглядит слишком непоследовательным

Тем не менее, замечания связаны в основном с оформлением диссертации и автореферата, и несколько не принижают качества и значимости работы.

С результатами работы целесообразно ознакомить следующие организации: Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Заключение. Диссертационная работа Сахаутдиновой Г.Ф. «Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений» является полноценным научным исследованием, которое по поставленным задачам, способам их решения, достоверности полученных результатов, количеству публикаций, а также по паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия, п.

1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «открытие реакций органических соединений и методов их исследования», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции. Автор диссертации, Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ХТИ УрФУ) «20» января 2026 г. (протокол № 101); присутствовали 23 чел. категории научный персонал)



20. 01. 2026

Русинов Владимир Леонидович

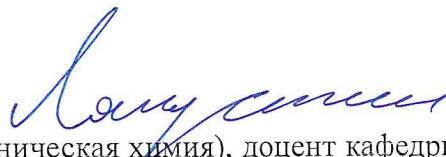
Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Электронная почта: v.l.rusinov@urfu.ru

Тел.: +7(982)6254595

Я, Русинов Владимир Леонидович,

Согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.



Ляпустин Даниил Николаевич

Кандидат химических наук (1.4.3 – Органическая химия), доцент кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Электронная почта: lyapustin.danil@yandex.ru

Тел.: +7(992)0034051

Я, Ляпустин Даниил Николаевич,

Согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина

Адрес: 620002, Российская Федерация, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Сайт: <http://www.hti.urfu.ru>

Электронная почта: m.v.varaksin@urfu.ru

Тел.: +7(343)3759564

Подписи Русинова В.Л. и Ляпустина Д.Н. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета УрФУ

Кандидат технических наук, доцент



Морозова Вера Анатольевна

20.01.2016г.