

ОТЗЫВ

официального оппонента Голованова Александра Александровича
на диссертационную работу Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны
«Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически
активных гетероциклических соединений»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы

5-Гидроксиметилфурфурол (далее 5-HMF) представляет собой ценное органическое соединение, доступное на основе возобновляемых источников биомассы. Повышенное внимание к возобновляемым ресурсам в последние 15–20 лет обуславливает интерес к технологичным методам извлечения чистого 5-HMF из природного сырья и исследованию путей применения данного соединения в синтезе. Вместе с тем известно, что функциональные производные фурана и их конденсированные аналоги часто используются при лечении инфекционных, онкологических заболеваний, атеросклероза, нейродегенеративных расстройств. Следовательно, разработка эффективных методов трансформации 5-HMF в новые фармакологически значимые соединения представляет собой важную задачу современной органической химии.

Решению данной задачи посвящена диссертационная работа Г. Ф. Сахаутдиновой. В ней впервые исследованы реакции 5-HMF, генерируемого из фруктозы, с илидами фосфора и производными ароматических аминов (восстановительное аминирование), а также получены новые производные 5-гидроксиметил-2-фурфуриламина и изохинолина – структурные аналоги природных алкалоидов.

Таким образом, **диссертация актуальна** как с точки зрения развития передовых методов использования 5-HMF, отвечающих требованиям «зеленой химии», так и с позиции разработки новых гетероциклических соединений для лекарственной терапии.

2. Научная ценность и новизна

Хорошо известно, что 5-HMF, содержащий даже небольшое количество примесей, быстро разлагается при хранении. Задача технологичного выделения и очистки 5-HMF до кондиции, соответствующей возможности его длительного хранения, до сих пор не имеет эффективного решения. Поэтому стоимость препарата 5-HMF чистоты 95%+ на сегодняшний день составляет несколько сотен долларов США за 1 кг.

Базовой идеей данного исследования является использование 5-HMF, генерируемого из фруктозы для последующих трансформаций по принципу *in situ*. И поэтому, по мнению оппонента, **научная ценность и новизна** диссертационной работы обусловлены развитием эффективного подхода к получению биологически активных производных гетероциклов, минуя стадии выделения и очистки 5-HMF.

Кроме того, ключевые элементы **новизны** диссертационной работы включают:

- одnoreакторный метод получения ненасыщенных производных 5-HMF из коммерчески доступной фруктозы посредством олефинирования по Виттигу. Впервые продемонстрирована способность полученных енонов эффективно подавлять генерацию активных форм кислорода;
- простой и эффективный метод получения новых изохинолинов на основе использования фосфорного илида N-гомовератрилсукцинимиды, 5-HMF и его производных;

- удобный способ синтеза производных изохинолина путем внутримолекулярной циклизации имидов;
- синтез нового производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, являющегося структурным аналогом природного алкалоида *дубиамина*, реализованный в условиях реакции Пикте-Шпенглера на основе амина, полученного из 5-НМФ с помощью разработанных автором методик.

Полученные **теоретически значимые** новые данные в диссертационной работе Г. Ф. Сахавудиновой расширяют представление о возможностях рациональной модификации платформенных молекул, таких как 5-НМФ, для создания новых типов биологически активных соединений с заданными свойствами. Кроме того, работа дополняет знания о взаимосвязи между структурой и проявляемой антиоксидантной активностью производных 5-НМФ, что имеет важное значение для дизайна перспективных лекарственных препаратов.

3. Практическая значимость работы

Практическая значимость работы заключается в создании эффективных методов синтеза новых химических соединений, обладающих прикладным потенциалом для лечения инфекционных, онкологических заболеваний, атеросклероза, нейродегенеративных расстройств и других социально значимых заболеваний. Разработанные автором подходы открывают доступ к целому ряду новых производных фурана и другим конденсированным гетероциклическим структурам.

Конкретная ценность результатов выражается в следующем. Синтезированные соединения обладают выраженной антиоксидантной активностью, демонстрируя способность подавлять образование активных форм кислорода. Это делает их перспективными кандидатами для разработки средств, направленных на защиту от окислительного стресса – ключевого патогенетического звена многих заболеваний, что представляет значительный прикладной **интерес для биохимии и медицины**.

В фармацевтической химии и дизайне лекарств полученные вещества, в особенности новые производные изохинолина, служат ценными билдинг-блоками для наработки библиотек соединений с целью поиска новых лекарственных препаратов. Их структурное разнообразие и наличие биологически активных фрагментов позволяют рассматривать их как потенциальные модуляторы различных мишеней в организме, что **необходимо для фармацевтической химии и в дизайне лекарств**.

Значительным достижением данной диссертационной работы является разработка простого метода получения биологически активной субстанции АС1903 (N-(2-фуранилметил)-1-(фенилметил)-1*H*-бензимидазол-2-амин).

Результаты исследования имеют четкую практическую ориентацию и могут быть использованы для прикладных разработок в фармакологии, медицине и химической технологии.

4. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено на базе современных общепринятых представлений органической химии и не содержит в себе значимых противоречий. **Научные положения**

и выводы, сформулированные в диссертации, теоретически **обоснованы**, подтверждены результатами экспериментов.

Достоверность полученных результатов обеспечена комплексом высокоинформативных физико-химических методов исследования, таких как спектроскопия ЯМР высокого разрешения на ядрах ^1H , ^{13}C , включая двумерные корреляционные методики NOESY, COSY, HMQC, HMBC для отнесения сигналов, элементный анализ, масс-спектрометрию, включающую различные методы ионизации, а также ИК спектроскопию. Индивидуальность, чистота, состав выделенных продуктов подтверждены хроматографически, спектрально и с помощью элементного анализа. Строение всех впервые полученных соединений было надежно установлено с помощью перечисленных методов. Отдельные гетероатомные корреляции приведены в качестве иллюстраций в диссертации и автореферате.

Рассматриваемые химические превращения выполнены на достаточном числе примеров структурно схожих соединений с различными заместителями. В экспериментальной части работы представлены достаточно подробные прописи синтеза всех рассматриваемых полупродуктов и продуктов реакций.

Дополнительным подтверждением достоверности результатов являются публикации материалов диссертации в рецензируемых научных журналах (J. Nat. Chem., Mendeleev Commun. и других). Учитывая указанное выше, **обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций и заключений не вызывают сомнений**.

5. Соответствие содержания диссертации указанной специальности

Диссертация *соответствует отрасли химических наук и паспорту научной специальности* 1.4.3. Органическая химия, а именно:

- п. 1 – «Выделение и очистка новых соединений»;
- п. 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»;
- п. 7 – «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

6. Структура диссертации, ее содержание

Диссертационная работа (138 стр.) построена классически и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списков сокращений и литературы (ссылки на 203 источника), приложения. Каждая из глав завершается промежуточными выводами. Представленная автором диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам и позволяют легко понять суть проведенного исследования. Работа характеризуется внутренним единством и не содержит значимых внутренних противоречий.

Во введении обоснована актуальность исследования, обозначены цель и задачи, сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимости работы. Во вводной части диссертации изложены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, оценка достоверности и апробации результатов, а также приведен список публикаций.

Первая глава представляет собой литературный обзор и состоит из четырех разделов. В первой части рассматриваются способы получения из возобновляемых источников и химические превращения 5-HMF, относящиеся к теме исследования. Вторая часть посвящена методам функционализации 5-HMF и его производных. В третьей и четвертой частях анализируются подходы к синтезу новых материалов с уникальными свойствами на основе рассмотренных структур. На основании анализа литературы автор отмечает широкий потенциал применения аминокислот в биомедицине, а также растущий интерес научного сообщества к созданию на их основе циклических и гетероциклических систем с высокой биологической активностью. Проведенный анализ литературы позволил определить актуальное направление исследования, сформулировать его цели и задачи.

Вторая глава, посвященная результатам работы и их обсуждению, включает семь разделов. В первом представлен метод одnoreакторного синтеза 5-(гидроксиметил)фуран-2-енонов из фруктозы по реакции Виттига. Второй раздел впервые описывает эффективный синтез ключевого бифункционального билдинг-блока – 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламина – из 5-HMF путем восстановительного аминирования альдегидной группы. Данное соединение использовано как прекурсор аналога AC1903, используемого при лечении хронических болезней почек. Третий раздел полностью посвящен синтезу фуранового аналога алкалоида *дубиамин* на основе 5-HMF. В четвертом разделе описан синтез новых фурансодержащих производных изохинолина из продуктов конденсации аминокислот. Пятый раздел представляет новый эффективный метод получения производных изохинолина на основе конденсации гомовератриламина с 5-гидроксиметилфурфуролом и ангидридами кислот. Шестой раздел охватывает синтез и структурную модификацию аналогов бис-алкалоидов, включая создание гибридных тетрагидроизохинолиновых структур, объединяющих алкалоидный фармакофор с фрагментами-модуляторами ЦНС для усиления биологической активности. В седьмом разделе приведены результаты исследования биологической активности, показавшие, что синтезированные на основе 5-HMF еноны способны подавлять генерацию активных форм кислорода в модельных системах, проявляя антиоксидантные свойства.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит достаточно подробное описание методик синтеза, характеристик использованных материалов, средств измерения и оборудования, а также полные данные идентификации всех полученных соединений, включая описания спектров.

Выводы сформулированы логично, они закономерно следуют из анализа полученных экспериментальных результатов.

Список сокращений содержит расшифровки применяемых в тексте аббревиатур и создает удобство при чтении диссертации.

Список литературы представлен библиографическими описаниями 203 источников, соответствующими требованиям ГОСТ Р 7.0.5-2008. Проверка случайно выбранных ссылок ведет к источникам, соответствующим обсуждаемому вопросу.

В приложении приведены копии заключений о результатах исследования биологической активности синтезированных веществ.

Диссертация, хотя и содержит некоторые неудачные словосочетания и опечатки, но легко читается, материал удачно структурирован и логично изложен, при этом автор демонстрирует хорошее владение академическим письмом.

7. Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях

По материалам диссертации опубликовано 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК (в том числе 9 в изданиях, входящих в базы данных Web of Science и Scopus), а также тезисы 5 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

8. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат представляет собой сжатое изложение результатов исследования Г. Ф. Сахаутдиновой и полностью отражает содержание диссертационной работы.

9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации

После изучения диссертации Г. Ф. Сахаутдиновой возникли некоторые вопросы и замечания, среди них:

- 1) фосфоран **6**, изображенный на схеме 2.2 (с. 41), легко получается действием водного раствора NaOH на фосфониевую соль **5**. Почему же автор использует более дорогое основание – гидрид натрия?
- 2) из результатов, обсуждаемых на с. 43, следует, что илид **8d** (схема 2.4) не реагирует с 5-HMF, а вместо этого образуются смолообразные продукты. Встречаются ли в литературе упоминания о низкой химической активности илида **8d** в подобных реакциях? Может ли автор сообщить предположения о составе продуктов побочных реакций илида **8d**?
- 3) енон **3** образуется в реакции Кляйзена-Шмидта 5-HMF и ацетофенона с выходом до 99% (*Top. Catal.*, **2016**, 59, 1257; *Org. Prep. Proced. Int.*, **1993**, 25, 353). Автору следует пояснить, в чем заключается преимущество разработанного ею метода, основанного на реакции Виттига, по сравнению с альдольно-кетоновой конденсацией.

В контексте ориентации исследования на принципы «зеленой химии» необходимо прояснить следующее:

- 4) а) использование боргидрида натрия в синтезе аминов приводит к необходимости отгонки бензола (канцероген) и замены его спиртом, что несколько усложняет методику. Имели ли место попытки использовать при восстановлении оснований Шиффа типа **34** триацетоксиборгидрида натрия (STAB-H), $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ или аналогичных восстановителей вместо NaBH_4 ?
- б) почему на стадии восстановления оснований Шиффа боргидридом в качестве растворителя применяли метанол, а не этанол? Ведь известно, что NaBH_4 реагирует с MeOH, а это приводит к увеличению расхода восстановителя.
- 5) в тексте и на схемах встречаются неудачные словосочетания, ошибки и опечатки. Среди замеченных: «осмоление реакции» (с. 51), «краеугольным камнем лекарственных препаратов» (с. 54); на с. 41 указано, что реакция 5-HMF с фосфоранами **8** проводилась в среде кипящего толуола, однако на соответствующей схеме 2.3 указан ДМСО и т.п.

Вопросы и замечания по экспериментальной части:

- 6) а) с чем связан относительно широкий диапазон плавления (до 3 °C) некоторых синтезированных соединений, например, пирролидин-2,5-диона **9a**?
- б) наличие величин R_f значительно упрощает воспроизведения результатов при использовании препаративной хроматографии. Почему же эти величины не приведены?

Почему не для всех случаев препаративного хроматографического разделения указан состав применяемых элюентов (например, на с. 78–79)?

в) на какой аппаратуре выполнен элементный микроанализ полученных веществ на С, Н, N?

г) на с. 78 указано, что ацетон перегоняли над P_2O_5 . Какой же в этом смысл, если ацетон легко конденсируется под действием P_2O_5 и, например, содержание воды в дистилляте будет не уменьшаться, а наоборот расти (Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemistry*, Oxford etc. : Pergamon press, 1988. (см. с. 66–67))?

Заключение

В работе соискателя Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны «Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений» разработаны новые методы получения фармакологически значимых соединений на базе возобновляемого растительного сырья и представлены новые важные данные для органической, биоорганической и медицинской химии. Представленная работа по своей актуальности, новизне, практической значимости и полученным результатам соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а автор, Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры «Химическая технология и ресурсосбережение» Института машиностроения, химии и энергетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тольяттинский государственный университет», доктор химических наук, (специальность 02.00.03 – Органическая химия)



Голованов Александр
Александрович

445020, г. Тольятти, ул. Белорусская, 16Б

ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»,
кафедра химической технологии и ресурсосбережения

E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

+7 (917) 9779775039



20 января
2026.

