

ОТЗЫВ

официального оппонента 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.

Диссертационная работа Сахаутдиновой Г.Ф. посвящена актуальной проблеме создания новых эффективных методов синтеза новых и востребованных типов циклических гетеросистем. Актуальность исследования обусловлена исключительной важностью азотсодержащих гетероциклических соединений (таких как пиразолы, триазолы, изохинолины) для органической и медицинской химии, а также фармакологии. Особую значимость имеет разработка новых методов синтеза производных 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ), получаемого из возобновляемого сырья. Модификация 5-ГМФ открывает широкие возможности для создания инновационных молекул с ценными свойствами, включая антиоксидантную активность, что критически важно для борьбы с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом (атеросклероз, нейродегенеративные расстройства, онкология). Кроме того, синтез изохинолиновых и тетрагидроизохинолиновых фрагментов, являющихся ключевыми фармакофорами, остается крайне востребованным для улучшения лекарственных препаратов. В связи с этим диссертационная работа Сахаутдиновой Г.Ф., направленная на разработку эффективных методов синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем (в частности, изохинолинов) и модификацию известных циклических структур (таких как производные цитизина) на основе доступных прекурсоров, включая N-замещенные аминокислоты и соединения из биомассы, полностью отвечает современным задачам синтетической и «зеленой» химии, имея прямой выход на создание новых терапевтических решений, и является, безусловно, **актуальной и важной**.

2. Научная ценность и новизна.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертационной работы Сахаутдиновой Г.Ф. определяется разработкой и исследованием целого комплекса инновационных синтетических подходов, внесших существенный вклад в химию гетероциклических соединений и перспективных биологически активных молекул. Так, впервые предложен перспективный одnoreакторный метод получения производных 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ) из коммерчески доступной фруктозы, а также описан эффективный метод синтеза широкого круга N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-

фурфуриламинов. Особую новизну представляет впервые продемонстрированная способность полученных енонов эффективно подавлять генерацию активных форм кислорода. Более того, впервые разработан простой и высокоэффективный метод синтеза принципиально новых изохинолинов на основе уникального применения фосфорного илида N-гомовератрилсукцинимиды с 5-ГМФ и его производными, что сопровождалось также предложением удобного способа получения изохинолиновых производных путем внутримолекулярной циклизации имидов. Дополнительную новизну представляет синтез нового производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина – структурного аналога алкалоида дубиамина – реализованный в условиях реакции Пикте-Шпенглера на основе амина, полученного в результате химических трансформаций 5-ГМФ. В целом, результаты работы вносят существенный вклад в развитие химии гетероциклических соединений, расширяя представления о возможностях рациональной модификации платформенных молекул (в частности, 5-ГМФ) для создания перспективных биологически активных соединений, а также углубляя знания о взаимосвязи между структурой и проявляемой антиоксидантной активностью производных 5-ГМФ, что имеет важное значение для рационального дизайна потенциальных лекарственных препаратов.

3. Практическая значимость работы.

В работе решена важная научно-прикладная проблема — разработка универсальных методов синтеза новых химических соединений, обладающих непосредственным прикладным потенциалом. Практическая значимость исследования заключается в создании воспроизводимых подходов к получению производных 5-гидроксиметилфурфурола и других гетероциклических структур, что открывает новые возможности для решения задач в смежных областях.

Конкретная ценность полученных результатов находит выражение в трех ключевых сферах. В области биохимии и медицины синтезированные соединения, благодаря выраженной антиоксидантной активности, являются перспективными кандидатами для создания средств защиты от окислительного стресса. В фармацевтическом дизайне новые производные, особенно изохинолины, служат ценными синтонами для конструирования библиотек веществ в поиске новых лекарств. В материаловедении предложенные методологии позволяют целенаправленно получать соединения с заданной архитектурой для создания функциональных материалов с особыми свойствами. Таким образом, результаты исследования носят междисциплинарный характер и готовы к применению как в фундаментальной науке, так и в прикладных разработках.

4. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Научные положения и выводы, выносимые на защиту, не только имеют глубокое теоретическое обоснование, но и получили исчерпывающее экспериментальное подтверждение. **Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений** и базируется на мощном аналитическом фундаменте — комплексном использовании современного спектра физико-химических методов исследования. Установление структуры каждого нового соединения стало результатом скрупулёзного анализа данных. Комбинация элементного анализа, ИК-спектроскопии и высокоточных методов ЯМР (^1H , ^{13}C) позволила получить полную картину. Ключевую роль сыграло применение передовых двумерных импульсных методик (NOESY, COSY, HMQC, HMBC), которые обеспечили абсолютно однозначную и неопровержимую интерпретацию спектров. Этот всесторонний, перекрёстно проверенный подход гарантирует безусловную надёжность и неоспоримость представленных научных результатов.

5. Соответствие содержания диссертации указанной специальности.

Диссертационное исследование соответствует отрасли науки «химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3 – «Органическая химия», а именно пунктам:

- 1 – «Выделение и очистка новых соединений»;
- 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

6. Структура диссертации, её содержание.

Диссертационная работа (138 стр.) выполнена в классическом ключе и содержит следующие разделы: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, выводы, список сокращений, список литературы (203 источника), а также приложения А и Б. Оформление работы полностью соответствует требованиям ВАК РФ, а её структура и объём отвечают критериям для квалификационных исследований данного уровня.

Во введении автор последовательно раскрывает актуальность темы, формулирует цели и задачи, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. Здесь же представлены методология и методы работы, положения, выносимые на защиту, данные об апробации и достоверности результатов, а также список публикаций по теме диссертации.

Первая глава (литературный обзор) состоит из четырёх разделов. В ней последовательно рассматриваются: химия и способы получения 5-(гидроксиметил)фурфурола из возобновляемых источников; методы его функционализации; подходы к синтезу на его основе новых материалов с уникальными свойствами. На основании глубокого анализа литературы автор подчёркивает значительный потенциал

аминокислот в биомедицине и отмечает растущий интерес научного сообщества к созданию на их основе высокоактивных циклических и гетероциклических систем. Этот анализ позволил чётко определить наиболее перспективное направление собственного исследования, сформулировать его цели и задачи, а также в дальнейшем объективно оценить полученные результаты в контексте современных достижений науки.

Вторая глава (обсуждение результатов), включающая семь разделов, представляет собой ядро исследовательской работы. В первом разделе описан метод одnoreакторного синтеза 5-(гидроксиметил)фуран-2-енонов из фруктозы. Во втором — впервые представлен эффективный синтез ключевого бифункционального строительного блока, 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламина, из 5-гидроксиметилфурфурола, что продемонстрировано на примере получения аналога АС1903. Третий раздел посвящён синтезу фуранового аналога алкалоида дубиамина. В четвёртом и пятом разделах детально описаны новые методы получения фураносодержащих производных изохинолина. Шестой раздел охватывает синтез и структурную модификацию аналогов бис-алкалоидов, включая создание гибридных структур для усиления биологической активности. Строение всех полученных соединений было надёжно подтверждено комплексом современных спектральных методов (^1H , ^{13}C ЯМР, COSY, NOESY, HMBC, HSQC). В завершающем, седьмом разделе, приведены результаты биологических испытаний, показавшие, что синтезированные на основе 5-ГМФ соединения обладают выраженной антиоксидантной активностью, эффективно подавляя генерацию активных форм кислорода.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит исчерпывающее описание всех методик синтеза, характеристик использованных материалов, приборов и оборудования. В ней также представлены полные данные, однозначно подтверждающие структуру всех полученных соединений с помощью комплекса методов: ИК- и масс-спектропии, ЯМР-спектропии (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HMBC, HSQC) и элементного анализа.

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 в тезисах 5 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

8. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат представляет собой компактное, но исчерпывающее изложение ключевых положений и результатов диссертационного исследования Сахаутдиновой Г.Ф., полностью и точно отражая содержание основной работы.

9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации:

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, а имеющиеся, носят частный и рекомендательный характер и никак не снижают ценности выполненного исследования.

Среди наиболее значимых замечаний можно выделить следующие:

1) Являются ли разработанные методы синтеза производных 5-ГМФ более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время? Если да, то каким образом оценивалась эффективность?

2) Проводился ли предварительный анализ биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерных программ до проведения испытаний на антиоксидантные свойства? Если да, то были ли предсказаны и другие виды активности?

3) В схемах 2 и 5 автореферата выходы целевых продуктов невысокие. Чем обосновываете этот факт. Какие соединения еще были идентифицированы из реакционной смеси?

4) Был ли использован рентгеноструктурный метод анализа для кристаллического соединения **49** в качестве одного из методов подтверждения его пространственной структуры?

5) Для соединения **58** приведено значение $T_{пл} > 200^\circ \text{C}$. Чем обусловлена такая величина?

6) Имеются незначительные погрешности в оформлении диссертационной работы.

Заключение

В работе соискателя Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны «Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений» решена важная научно-прикладная задача, включающая разработку инновационных методов одnoreакторного синтеза ключевых производных, таких как бифункциональный строительный блок 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламин; создание эффективных стратегий для конструирования на его основе новых гетероциклических систем — аналогов алкалоидов, производных изохинолина и сложных гибридных структур, объединяющих различные фармакофоры. 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 органической и биорганической химии
ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий»,
доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент



/ Латыпова Эльвира Разифовна

19.01.2026

450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32
ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий»,
кафедра органической и биорганической химии
E-mail: lelvirar@mail.ru
+7 (347) 2299729 (раб.)

Подпись Латыповой Э.Р. заверяю
Ученый секретарь Ученого Совета
кандидат филологических наук, доцент



Ефименко Наталья Вячеславовна