

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 18 февраля 2026 г. № 157

О присуждении Сахаутдиновой Гульназ Фанилевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 11 декабря 2025 г. (протокол заседания № 154) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

Соискатель – Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, 1980 года рождения, в 2010 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уфимская государственная академия экономики и сервиса» с присвоением квалификации «Инженер-эколог» по специальности «Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов». В период подготовки диссертации с 2019 по 2025 г. соискатель Сахаутдинова Гульназ Фанилевна являлась сотрудником 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). С мая 2019 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории органических функциональных материалов УФИХ УФИЦ РАН.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в лаборатории органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель – Мустафин Ахат Газизьянович, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), 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 (02.00.03 – Органическая химия), доцент, профессор кафедры органической и биорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»;

Голованов Александр Александрович – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент, профессор кафедры «Химическая технология и ресурсосбережение» Института машиностроения, химии и энергетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тольяттинский государственный университет»

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны на тему «Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений» представляет собой законченное научное исследование. В работе решены важные задачи в области органической химии, а именно: разработаны эффективные методы синтеза производных 5-гидроксиметилфурфурола, а также ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, 1-бензил-2-аминобензимидазолов и тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолинов. Данные результаты имеют важное научное и практическое значение и позволяют получать широкий спектр востребованных гетероциклических соединений, перспективных для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов. Кроме того, прикладной интерес представляют данные по антиоксидантной и противовоспалительной активности синтезированных соединений. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург) в своем положительном отзыве, подписанном Русиновым Владимиром Леонидовичем, доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), членом-корреспондентом РАН, заведующим кафедрой органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» и Ляпустиным Даниилом Николаевичем, кандидатом химических наук (1.4.3 – Органическая химия), доцентом кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», утвержденном Германенко Александром Викторовичем, доктором физико-математических наук, проректором по науке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», указала, что диссертация Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны «Производные 5-гидроксиметилфурфурола как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений» направлена на разработку эффективных методов синтеза различных гетероциклических систем, в том числе на основе модификации соединений из возобновляемого сырья. Впервые предложен перспективный одnoreакторный метод получения ценных производных 5-гидроксиметилфурфурола из коммерчески доступной фруктозы посредством олефинирования по Виттигу, а также описан эффективный синтез широкого круга N-замещенных фурфуриламинов. Особую новизну представляют принципиально новые стратегии синтеза изохинолинов: впервые представлен высокоэффективный метод на основе уникального применения фосфорного илида N-гомовератрилсукцинимиды с 5-гидроксиметилфурфуролом 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-гидроксиметилфурфурола.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 статей в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 9 из списка международного цитирования Web of Science и Scopus, а также тезисы 5 докладов на всероссийских и международных конференциях. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Sakhautdinova, G.F. Synthesis of furan-containing pyrrolo[2,1-a]isoquinoline derivatives based on phosphoranylidenesucciminide / 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-бромметилфурфурола / 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 // Mendeleev 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 diphenyloxy 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/s10600-021-03500-0.

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 wittig 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.

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва от:

доктора химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессора, заведующего кафедрой «Общая, аналитическая и прикладная химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Злотского Семёна Соломоновича; доктора химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессора заведующего отделом органического синтеза «Института технической химии УРО РАН» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской

академии наук Шкляева Юрия Владимировича; кандидата фармацевтических наук (14.04.02. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Ждановой Алины Валитовны; кандидата химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцента кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Лозинской Натальи Александровны.

В положительных отзывах ведущей организации и на автореферат диссертации имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

1. 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?
2. 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?
3. 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?
4. 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.
5. 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**.
6. Соединение **4** на странице 17 и соединение **4** на странице 38 различаются.
7. 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(a-c)** наблюдаем при отдельном смешивании эквимольных количеств трифенилфосфина с малеимидами **7(a-c)** в среде сухого ацетона». Так какой же растворитель всё-таки используется?
8. Стр. 44. Рискну предположить, что второй и третий абзацы перепутаны местами.

9. Стр. 62. В тексте указано соединение **62** на Схеме 2.21, но на самой схеме его нет.
10. Стр. 66 – структуры и их номера в тексте и на схемах не совпадают.
11. Схема 2.25 на стр. 67 – стрелочка от неназванного соединения уходит в пустоту. Более того, необходимость существования этой схемы вызывает сомнение.
12. Стр. 79-80 – из описания экспериментальной процедуры непонятно, каким образом добавляли илиды фосфора. В целом описание процедур и спектров выглядит слишком непоследовательным.
13. Какие существенные недостатки или ограничения известных методов синтеза производных 5-ГМФ были преодолены благодаря разработке Ваших подходов? В чем заключается принципиальная новизна и инновационность предложенных Вами решений?
14. Наблюдается низкая синтетическая активность илида **8d** в реакции 5-ГМФ. Связано ли это с его структурными особенностями, или существуют известные литературные данные, подтверждающие его пониженную реакционную способность в подобных трансформациях?
15. Почему в качестве эталона сравнения был выбран именно 5-гидрокси-6-метилурацил?
16. Чем структурно отличаются соединения **20** и **21** от других синтезированных вами веществ? Какие именно функциональные группы в их составе обеспечили столь высокую антиоксидантную активность?
17. В разделе 2.1 автореферата диссертации приведен синтез соединений, некоторые из которых были получены ранее с использованием аналогичного метода и реагентов, например, соединение **22** (ACS Sustainable Chem. Eng. 2021, 9, 3552-3570). Поэтому в работе желательно акцентировать, в чем заключается новизна и преимущество предлагаемого автором подхода в сравнении с уже известными литературными методиками.
18. В списке публикаций в случае переводных русскоязычных журналов желательно приводить библиографические данные как для русской, так и для английской версии публикации.
19. Также в работе присутствуют опечатки и стилистически неудачные выражения.

Соискатель Сахаутдинова Гульназ Фанилевна ответила на все замечания, указанные в отзыве ведущей организации и отзывах на автореферат диссертации. При ответе соискатель согласилась с замечаниями 4-6, 11, 12, 18, 19. На остальные ответила и привела собственную аргументацию (вопросы 1-3, 7-10, 13-17):

Ответ на вопрос 1: Под термином «лабильный» в контексте 5-НМФ мы подразумеваем его высокую реакционную способность и склонность к деградации, что является общеизвестным вызовом в химии возобновляемого сырья. Эта лабильность проявляется склонности к смолообразованию. Исходный 5-НМФ, а также его синтезированные производные хранились в виде сухих кристаллов или аморфных твердых веществ в морозильной камере при температуре $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ответ на вопрос 2. Реакция Виттига является классическим и хорошо изученным методом. В нашем случае сознательный выбор мягких температурных условий (комнатная температура) был продиктован не отсутствием оптимизации, а спецификой ключевого субстрата — химической лабильностью 5-гидроксиметилфурфуола (5-НМФ). На начальном этапе мы сделали осознанный выбор в пользу селективности и чистоты целевого алкена, что потребовало поддержания умеренной степени превращения. Для первичного получения новых производных 5-НМФ получение максимально чистых образцов было для нас приоритетнее».

Ответ на вопрос 3. Мы пришли к выводу, что прямое галогенирование гидроксигруппы в амине **28** для последующего синтеза целевых галогенпроизводных нецелесообразно и практически невыполнимо. Молекула **28** содержит сильнодействующий нуклеофильный фрагмент – вторичную аминогруппу (–NH–). При взаимодействии с типичными электрофильными галогенирующими агентами (такими как SOCl_2 , PCl_3 , PBr_3) эта группа будет немедленно реагировать, приводя не к селективному замещению гидроксила, а к быстрому N-галогенированию, полиалкилированию или образованию нерастворимых солей аммония. Это неминуемо вызовет осмоление реакционной массы и сделает выделение целевого продукта невозможным.

Ответ на вопрос 7. Благодарим за внимательное чтение рукописи и указание на противоречие в описании методики. Вы абсолютно правы: упоминание толуола является ошибкой. Корректная последовательность синтеза такова: на первой стадии промежуточные фосфораны **8(a–c)** синтезируются отдельно смешением трифенилфосфина с малеимидами **7(a–c)** в среде сухого ацетона; затем выделенные фосфораны используются в реакции Виттига с 5-НМФ, которая проводится в ДМСО. Таким образом, в данной методике применяются только ацетон и ДМСО, а кипящий толуол не используется.

Ответ на вопрос 8. Расположение абзацев соответствует логике изложения материала. Второй абзац специально выделен, так как содержит ключевые пояснения, на которых необходимо акцентировать внимание.

Ответ на вопрос 9. Вы правы, соединение **62**, упомянутое в тексте, изображено на схеме 2.20, но отсутствует на схеме 2.21. В этом нет ошибки или противоречия. Цель схемы 2.21 и сопутствующего текста — продемонстрировать, почему в данных конкретных условиях гипотетический продукт **62** не образуется.

Ответ на вопрос 10. Мы подтверждаем, что нумерация структур в тексте на странице 66 и на схемах является корректной и последовательной. Восприятие возможного несоответствия связано с логикой изложения: подробное объяснение многостадийного механизма предшествует итоговой визуализации. На странице 68, завершив текстовое описание всех промежуточных стадий, мы переходим к заключительным продуктам **70a–c** и ссылаемся на обобщающую схему 2.24 на странице 66, где весь процесс представлен в графическом виде. Таким образом, схема служит итоговой иллюстрацией к предшествующему текстовому анализу.

Ответ на вопрос 13. Нами разработан перспективный «one-pot» метод синтеза производных 5-ГМФ из фруктозы посредством олефинирования по Виттигу. Предложен также эффективный подход к получению N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фуруриламинов конденсацией 5-ГМФ с анилинами, преодолевающий недостатки известных каталитических и низкоэффективных методов аминирования. Описан удобный способ синтеза производных изохинолина через внутримолекулярную циклизацию имидов, полученных из 5-ГМФ. Впервые разработан простой и эффективный метод получения новых изохинолинов с использованием фосфониевого илида N-гомовератрилсукцинимиды, 5-ГМФ и его производных. Кроме того, предложен синтез структурного аналога алкалоида дубиамина – 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина – в условиях реакции Пикте-Шпенглера на основе трансформированного 5-ГМФ.

Ответ на вопрос 14. Согласно литературным данным, фосфоранилиденянтарный ангидрид в реакции Виттига проявляет ограниченную реакционную способность, требуя использования высокоактивных электрофилов (например, нитробензальдегидов или перфторированных кетонов). При взаимодействии с фурановыми или пиррольными производными часто наблюдается осмоление или низкий выход целевых продуктов вследствие конкурирующих процессов. В нашем случае, при нагревании, мы предполагаем протекание межмолекулярной реакции по карбонильной группе илида с другой молекулой фосфоранилиденянтарного ангидрида, что препятствует желаемой трансформации.

Ответ на вопрос 15. Выбор 5-гидрокси-6-метилурацила в качестве основного эталона обусловлен его статусом широко применяемого отечественного антиоксидантного препарата и структурным сходством с нашими гетероциклическими соединениями. При этом для всесторонней оценки антиоксидантной активности наших соединений мы также использовали аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия и Тролокс в качестве дополнительных стандартов сравнения.

Ответ на вопрос 16. Соединения **20** (4-((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метил)аминофенол) и **21** (2-((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метил)аминофенол) структурно отличаются друг от друга положением фенольного гидроксила относительно аминометильного фрагмента. В соединении **20** гидроксил находится в пара-положении (4-положение) к аминометильной группе. В соединении **21** гидроксил находится в орто-положении (2-положение) к аминометильной группе. Оба соединения обладают высокой антиоксидантной активностью благодаря наличию ключевой функциональной группы — фенольного гидроксила, который легко отдает атом водорода свободному радикалу, образуя стабилизированный феноксильный радикал.

Ответ на вопрос 17. Новизна и преимущество нашего подхода заключаются в разработке более надежного и универсального метода восстановительного аминирования 5-ГМФ, особенно эффективного для менее реакционноспособных производных анилина. Удаление воды на первой стадии обеспечивает более высокую конверсию и чистоту промежуточного имина, что в конечном итоге приводит к более высоким выходам и чистоте целевых N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-

фурфуриламинов по сравнению с однореакторными методиками без азеотропного удаления воды.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а также то, что автор диссертационной работы, Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент, профессор кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» **Латыпова Эльвира Разифовна**, является специалистом в области органической и биоорганической химии, с основным фокусом на синтезе гетероциклических соединений и производных терпеноидов, реакциях присоединения, стереохимии природных соединений, а также получении низкомолекулярных биорегуляторов и биологически активных веществ на основе терпенового каркаса.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент, профессор кафедры «Химическая технология и ресурсосбережение» Института машиностроения, химии и энергетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тольяттинский государственный университет» **Голованов Александр Александрович** является специалистом в области органической химии, включая синтез аминоспиртов, гетероциклических соединений, антикоррозионных, поверхностно-активных и биологически активных веществ.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург) на протяжении многих лет проводятся исследования в области органического синтеза. Основные направления включают разработку новых методов синтеза гетероциклических соединений, функциональных материалов, фармацевтических субстанций, а также катализ и медицинскую химию.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

обоснован подход и **разработан** однореакторный синтез 5-(гидроксиметил)фуран-2-енонов из фруктозы по Виттигу;

предложен эффективный синтез новых *N*-замещённых 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов конденсацией 5-гидроксиметилфурфуrolа с производными анилина с последующим восстановлением образующихся азометинов;

разработан способ получения нового производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, являющегося структурным аналогом алкалоида дубиамина, на

основе 5-{{[(6',7'-диметоксифенэтил)амино]метил}фуран-2-ил)метанола, образующегося в результате трансформаций 5-гидроксиметилфурфурола;

впервые представлен простой и эффективный метод синтеза новых производных изохинолина на основе иллада фосфора, полученного из *N*-гомовератрилсукцинимида, 5-гидроксиметилфурфурола и его производных;

впервые осуществлён синтез гибридных производных цитизина, содержащих тетрагидроизохинолиновый фрагмент, с использованием 5-бромметилфурфурола в качестве фуральдегидного спейсера;

проведена первичная оценка биологической активности производных 5-гидроксиметилфурфурола.

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о возможностях модификации 5-гидроксиметилфурфурола как платформенных молекул для создания новых биологически активных веществ. Результаты работы дополняют знания о взаимосвязи между структурой и активностью в ряду производных 5-гидроксиметилфурфурола.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны методы синтеза, позволяющие получать широкий спектр производных 5-гидроксиметилфурфурола, которые могут быть использованы в качестве строительных блоков для создания новых лекарственных препаратов;

предложен синтез ряда производных изохинолина, которые представляют интерес для фармакологии как потенциальные модуляторы биологической активности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты **экспериментальных работ** подтверждены с помощью современных физико-химических методов исследования структур веществ. Строение всех впервые полученных соединений доказано методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и перекристаллизации;

теоретическая часть работы построена на известных данных и фактах, согласующихся с опубликованными материалами по теме диссертации;

идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по химии 5-гидроксиметилфурфурола – ключевого «вещества-платформы», получаемого из возобновляемой биомассы, а также его производных;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Российский индекс научного цитирования, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics)).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в систематизации литературных данных, планировании и проведении эксперимента, анализе полученных результатов, их апробации на конференциях, написании научных статей.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы**:

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 $T_{пл}$ выше $200^{\circ}C$. Чем обусловлена такая величина?
6. Имеются незначительные погрешности в оформлении диссертационной работы.
7. 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?
8. Из результатов, обсуждаемых на с. 43 следует, что илид **8d** (схема 2.4) не реагирует с 5-НМФ, 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**?
9. Енон **3** образуется в реакции Кляйзена-Шмидта 5-НМФ 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.
10. 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), $NaBH_3(CN)$ или аналогичных восстановителей вместо $NaBH_4$? 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.
11. 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-НМФ с фосфоранами **8** проводилась в среде кипящего толуола, однако на соответствующей схеме 2.3 указан ДМСО и т.п.

12. С чем связан относительно широкий диапазон плавления (до 3 °С) некоторых синтезированных соединений, например, пирролидин-2,5-диона **9a**?
13. 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)?
14. На какой аппаратуре выполнен микроанализ полученных веществ на С, Н, N?
15. 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)).
16. В работе вами разработан эффективный подход к синтезу 5-гидроксиметилфурфуrolа. Скажите, в чем заключаются основные ключевые преимущества и новизна разработанного вами подхода, в отличие от известных литературных методов по синтезу данных соединений?
17. В чем заключаются ключевые преимущества предлагаемого одnoreакторного подхода в сравнении с известными в литературе методами?
18. Проводилось ли исследование биологической активности полученных вами соединений?
19. С помощью каких методик проводилась оценка антиоксидантной активности полученных соединений?
20. Какие методики оценки антиоксидантной активности использовались? На каких конкретно тестах проводились исследования?
21. Ваша работа в значительной степени основана на трансформации фруктозы в 5-гидроксиметилфурфуrol. Какова была ваша роль в исследовании этого начального процесса? Или вы использовали уже разработанные литературные методики его получения?
22. Насколько селективно превращается фруктоза в 5-гидроксиметилфурфуrol?
23. Для получения 5-гидроксиметилфурфуrolа использовался термический нагрев или катализатор?
24. Уточните, пожалуйста, осуществлялось ли выделение 5-гидроксиметилфурфуrolа в индивидуальном состоянии, и каковы были количественные показатели выхода данного соединения?
25. Что именно, помимо целевого соединения, содержится в реакционной массе при неполном превращении 5-ГМФ?
26. Содержатся ли в реакционной среде иные карбонильные примеси, помимо 5-ГМФ, и не создают ли они конкуренцию в процессе олефинирования по Виттигу, снижая селективность реакции?

27. Поясните подробнее, в чем именно заключается химическая лабильность 5-ГМФ? Какие структурные факторы и внешние условия обуславливают его нестабильность?
28. Учитывая высокую лабильность 5-ГМФ, не рассматривали ли вы возможность использования его более стабильных синтетических эквивалентов?
29. Для определения антиоксидантной активности использовалась только система «люминол», или же вы применяли какие-то другие методы? А если не люминол, то не использовали ли вы систему с цитратом натрия и железом?
30. В схеме реакции указан трифенилфосфин как один из трех реагентов. Какова его дальнейшая судьба: он выступает в роли катализатора, уходит в побочные продукты, и если да, то сохраняется ли стехиометрия?
31. На слайде 19 представлены структуры соединений, для которых показана биологическая активность. Уточните, пожалуйста: имеются ли в научной литературе данные о биологической активности именно этих химических структур?
32. Предложенный вами способ синтеза разделен на две стадии: сначала конденсация, затем восстановление. Существует ли возможность реализовать данный процесс в однореакторном режиме, минуя выделение промежуточных продуктов?
33. Чем вы руководствовались, выбирая условия реакции без катализатора? Были ли какие-то причины не использовать каталитическую систему несмотря на то, что подобные процессы в литературе часто описываются с катализаторами?
34. Вы показали НМВС-корреляции для подтверждения структуры, но меня интересует более конкретный момент: каким образом вы устанавливали конфигурацию двойной связи?

Соискатель согласилась с замечаниями 6, 11, 13 на остальные ответила и привела собственную аргументацию (вопросы 1-5, 7-10, 12, 14-34):

Ответ на вопрос 1: Разработанный «one-pot» метод превосходит традиционные подходы за счет исключения стадий выделения и очистки нестабильного 5-ГМФ, что повышает сквозной выход и сокращает расход ресурсов. Данный подход соответствует принципам «зеленой химии», минимизирует объем отходов.

Ответ на вопрос 2: Да, такой анализ проводился и был неотъемлемой частью планирования исследования. На этапе дизайна целевых молекул мы ориентировались на известные фармакофорные группы. Прогноз активности проводили с помощью программы PASS, для всех планируемых к синтезу структур был оценен вероятный спектр биологической активности. Результаты показали проявления антиоксидантных свойств для ряда производных, что и послужило основанием для их приоритетного синтеза.

Ответ на вопрос 3: Согласны с замечанием о том, что выходы в схемах 2 и 5 являются умеренными. Подобные показатели обусловлены сознательным выбором мягких температурных условий, продиктованным высокой химической лабильностью 5-гидроксиметилфурфурола (5-НМФ). Основным лимитирующим фактором здесь выступает выраженная склонность субстрата к процессам полимеризации и

смолообразования. Известно, что в условиях нагревания, а также в кислых или щелочных средах 5-НМФ легко подвергается деградации с образованием гуминовых веществ, что существенно снижает селективность процесса при попытках интенсификации режима реакции.

Ответ на вопрос 4: Рентгеноструктурный анализ (РСА) для данного соединения не проводился. Полная и однозначная характеристика была выполнена с использованием высокопольной ЯМР-спектроскопии. Спектры ЯМР (^1H , ^{13}C) регистрировали на спектрометре Bruker AM-500 с рабочей частотой 500.13 МГц для ^1H и 125.76 МГц для ^{13}C . Для корректного отнесения всех сигналов были зарегистрированы и проанализированы двумерные спектры: COSY (для установления гомоядерных ^1H - ^1H корреляций), NOESY (для получения данных о пространственной близости протонов), HSQC (для прямого определения ^1H - ^{13}C связей) и HMBC (для выявления дальних ^1H - ^{13}C корреляций через 2-4 химические связи). Полученные данные позволили надёжно подтвердить предложенную структуру и конфигурацию соединения **49**.

Ответ на вопрос 5: Высокая температура плавления (выше 200°C) и наблюдаемое обугливание соединения **58** обусловлены не его плавлением в классическом понимании, а термическим разложением.

Ответ на вопрос 7: Выделение фосфорана **6** возможно как с использованием водного раствора NaOH (стандартная процедура при его индивидуальном получении), так и с помощью гидрида натрия (NaH). В контексте предложенного одnoreакторного подхода, применение NaH было обусловлено стремлением исключить присутствие воды в реакционной среде. Это напрямую влияет на выход последующей реакции, минимизируя образование побочных продуктов и, следовательно, необходимость в трудоемких стадиях очистки.

Ответ на вопрос 8: Литературные источники указывают на ограниченную реакционную способность фосфоранилиденянтарного ангидрида в реакции Виттига, требующую применения высокоактивных электрофилов (например, нитробензальдегидов, перфторированных кетонов). При попытках проведения реакции с фурановыми или пиррольными производными зачастую фиксируется осмоление либо низкий выход продуктов вследствие конкурентных процессов. В нашем случае, при нагревании, мы выдвигаем предположение о межмолекулярном взаимодействии по карбонильной группе илида с соседней молекулой фосфорана, что препятствует целевой реакции.

Ответ на вопрос 9: Мы согласны с тем, что реакция Кляйзена-Шмидта обеспечивает высокий выход (E)-3-(5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она. Однако, при попытках экстраполяции этого метода на синтез других производных, в частности, соединений **9a-c** и **12-18**, этот подход не дал положительных результатов. Наша разработка, основанная на реакции Виттига, напротив, продемонстрировала возможность получения целевых енонов на основе 5-ГМФ. Использование реакции Виттига для получения (E)-3-(5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она было продиктовано необходимостью проверки нашего общего подхода на уже исследованном, известном субстрате.

Ответ на вопрос 10: Разделяем мнение о необходимости исключения токсичных растворителей, таких как бензол и метанол. Использование бензола на начальном этапе исследования было обусловлено необходимостью достижения максимальных выходов и отработки методики на эталонном растворителе. Выбор NaBH_4 был осуществлен его доступностью. Тем не менее, мы полностью согласны с тем, что переход к использованию STAB-H является логичным шагом в оптимизации метода в рамках «зеленой химии».

Ответ на вопрос 12: Интервал плавления до 3 °C объясняется протеканием процесса с одновременным термическим разложением соединения (визуально фиксировалось потемнение).

Ответ на вопрос 14: Элементный анализ был осуществлен при помощи прибора EURO EA-3000 CHN.

Ответ на вопрос 15: Признаем методическую некорректность указанного способа осушки ацетона. Использование P_2O_5 для кетонов действительно нецелесообразно из-за протекания побочных реакций конденсации, сопровождающихся выделением воды. Данная неточность попала в текст экспериментальной части ошибочно. На практике для осушки ацетона нами использовались проверенные методы (выдерживание над прокаленным поташом K_2CO_3 и хранили над молекулярными ситами 4A).

Ответ на вопрос 16: Нами впервые на основе коммерчески доступной фруктозы разработан перспективный однореакторный метод получения производных 5-гидроксиметилфурфурола посредством олефинирования по Виттигу. Так же нами предложен эффективный метод синтеза широкого круга N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов конденсацией 5-гидроксиметилфурфурола с различными производными анилина. Впервые разработан простой и эффективный метод синтеза новых изохинолинов на основе илида фосфора N-гомовератрил-сукцинимиды с 5-гидроксиметилфурфуролом и его производными. Предложен синтез нового производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, структурного аналога алкалоида дубиамина.

Ответ на вопрос 17: Ключевое преимущество – это рациональность и простота исполнения. Нам удалось реализовать прямой переход от доступной фруктозы к функционализированным производным 5-ГМФ в рамках одного реактора. В отличие от известных методов, наш подход исключает промежуточные стадии выделения, что существенно экономит время и ресурсы.

Ответ на вопрос 18: Новые фураноновые производные на основе 5-ГМФ практически все проявили антиоксидантную активность *in vitro*. Выявлены соединения-лидеры **22** и **21**, показавшие высокую антиоксидантную активность, сравнимую с аскорбиновой кислотой и тролоксом. *In vivo* на модели воспаления лапы у животных, соединение **22** показало противовоспалительный эффект, а соединение **21** проявило анальгетическую активность.

Ответ на вопрос 19: Практически все синтезированные нами фураноновые производные на основе 5-ГМФ прошли первичный скрининг на биологическую активность. Эти исследования проводились в рамках плодотворного сотрудничества с

биологами из группы медицинской химии УФИХ УФИЦ РАН. Антиоксидантный потенциал соединений оценивался *in vitro*. Для сравнения мы использовали хорошо зарекомендовавший себя эталонный ингибитор 5-гидрокси-6-метилурацил, что позволило объективно оценить активность наших соединений.

Ответ на вопрос 20: Антиоксидантный потенциал синтезированных соединений мы оценивали *in vitro* с помощью хемилюминесцентного метода. В качестве тест-системы использовалась модель аутоокисления люминола, генерирующая активные формы кислорода. Сама система состояла из люминола, цитрата натрия и ионов железа. Выбор этого метода позволил нам в реальном времени наблюдать за тем, как наши соединения подавляют генерацию АФК. Мы использовали сразу несколько эталона сравнения: Тролокс и аскорбиновую кислоту, а также известный гетероциклический ингибитор свободнорадикальных процессов – 5-гидрокси-6-метилурацил.

Ответ на вопрос 21: Для процесса превращения фруктозы мы действительно опирались на апробированные литературные данные. Однако наша ключевая задача заключалась в том, чтобы интегрировать этот процесс в одnoreакторную схему. Мы сознательно отказались от выделения 5-ГМФ как промежуточного продукта. Учитывая высокую химическую лабильность этого соединения, его выделение неизбежно ведет к потерям и деструкции. Проведение реакции в *one-pot* режиме позволило нам избежать этих стадий, максимально сохранить субстрат и существенно повысить общую эффективность синтеза.

Ответ на вопрос 22: В нашем случае удалось достигнуть 76% выхода 5-ГМФ.

Ответ на вопрос 23: Для получения 5-ГМФ мы осуществляли термический нагрев фруктозы, опираясь на апробированные литературные данные.

Ответ на вопрос 24: Выделение чистого 5-ГМФ проводилось с помощью флеш-хроматографии, что позволяло нам контролировать чистоту интермедиата. Тем не менее, наиболее рациональным оказался «*one-pot*» метод: введение фосфоранов сразу в реакционную смесь после термической дегидратации фруктозы. Использование 5-ГМФ *in situ* исключает риск его разложения при очистке и делает синтез более технологичным. Максимально нам удавалось выделить в индивидуальном виде 5-ГМФ с 76% выходом.

Ответ на вопрос 25: Из литературы известно, что образуются гумины.

Ответ на вопрос 26: Действительно, в реакционной массе, полученной из фруктозы, могут присутствовать иные карбонильные соединения. Мы наблюдаем высокую селективность олефинирования именно по альдегидной группе 5-ГМФ, и это позволяет нам получать целевые алкены с хорошим выходом и чистотой, даже при наличии следовых количеств других карбонильных примесей.

Ответ на вопрос 27: Лабильность 5-ГМФ вызвана наличием реакционноспособных альдегидной и спиртовой групп и фуранового кольца, которые под действием температуры или кислот легко вступают в реакции распада или полимеризации. Основная проблема 5-ГМФ – это склонность к межмолекулярной поликонденсации с образованием так называемых гуминов (темноокрашенных смолистых веществ).

Ответ на вопрос 28: Для того, чтобы избежать выделения 5-ГМФ, мы разработали однореакторный метод получения новых стабильных производных 5-ГМФ с использованием олефинирования по Виттигу.

Ответ на вопрос 29: Антиоксидантную активность новых соединений изучали *in vitro* хемилюминесцентным методом на модели генерации АФК, индуцированной аутоокислением люминола в системе с цитратом натрия и Fe. Метод обеспечил возможность динамического наблюдения за ингибированием АФК исследуемыми образцами. В качестве соединений сравнения выступали Тролокс, аскорбиновая кислота и 5-гидрокси-6-метилурацил.

Ответ на вопрос 30: Реакция проводилась в две стадии. На первой стадии в кипящем бензоле происходит трехкомпонентное взаимодействие трифенилфосфина, N-гомовератрилсукцинимиды и альдегида. Сначала трифенилфосфин реагирует с имидом с образованием фосфорана (на что указывает появление ярко-бордового окрашивания), который тут же вступает в реакцию Виттига с альдегидом, давая олефиновый имид. Побочный продукт этой стадии – трифенилфосфиноксид – легко определяется хроматографически.

Ответ на вопрос 31: Действительно, на сегодняшний день в литературе описаны некоторые амины на основе 5-гидроксиметилфурфуrolа и замещенных анилинов, а именно: производные с цианогруппой, галогензамещенные (хлор, бром) и сам анилин. Что касается соединений, представленных в нашей работе, – большинство из них, включая структуры, для которых показана биологическая активность, синтезированы и охарактеризованы впервые.

Ответ на вопрос 32: Действительно, литературные данные подтверждают возможность однореакторного синтеза. В рамках данного этапа работы мы не оптимизировали условия, сосредоточившись на проверке выбранной методики, однако ваше предложение представляется нам обоснованным для будущих экспериментов.

Ответ на вопрос 33: На данном этапе работы мы не ставили перед собой задачу оптимизировать условия реакции, поскольку необходимость в этом отпала сама собой. Используя насадку Дина–Старка, мы добились практически количественных выходов. Таким образом, дополнительный подбор катализатора или замена условий просто не требовались.

Ответ на вопрос 34: Конфигурацию двойной связи мы доказывали с помощью спектроскопии ЯМР, а именно – анализируя ядерный эффект Оверхаузера. В спектрах NOESY мы не наблюдали кросс-пиков между соответствующими протонами, что однозначно свидетельствует именно о том расположении заместителей, которое показано на слайде.

Диссертационная работа Сахаутдиновой Гульназ Фанилевны «Производные 5-гидроксиметилфурфуrolа как основа для синтеза биологически активных гетероциклических соединений» полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции.

На заседании 18 февраля 2026 г. диссертационный совет принял следующее решение: за решение задачи по разработке эффективных методов синтеза широкого круга N-замещенных 5-(гидроксиметил)-2-фурфуриламинов, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, 1-бензил-2-аминобензимидазолов и тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолинов на основе 5-гидроксиметилфурфуурола, имеющей важное научное и практическое значение для развития синтетических методов органической химии, присудить Сахаутдиновой Гульназ Фанилевне учёную степень кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 16, против – нет, воздержавшихся – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



/ Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, доцент

/ Травкина Ольга Сергеевна

18 февраля 2026 г.