

ОТЗЫВ официального оппонента на диссертацию
на соискание ученой степени кандидата химических наук
Ивановой Натальи Алексеевны на тему:
«Новые подходы к синтезу аналогов ГАМК на базе превращений фурановых
соединений-платформ»
по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Поиск новых эффективных способов получения биологически активных соединений с применением принципов «зеленой химии» и использованием доступного и возобновляемого сырья является одним из наиболее заметных трендов современной органической химии. В данном контексте получение адамантилсодержащих аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) на основе окислительных превращений фуранов, содержащих карбонильные группы, представляет собой привлекательную синтетическую стратегию, поскольку многие производные фуранов могут быть получены из биомассы. При этом замещенные фураны уже доказали свою эффективность в качестве синтетических эквивалентов 1,4-дикарбонильных соединений, бутенолидов, гидроксидов бутенолидов и ряда других структурных мотивов в различных методологиях получения биоактивных соединений.

С другой стороны, одной из серьезных проблем многих перспективных лекарственных соединений остается их низкая биодоступность. Одним из хорошо зарекомендовавших себя подходов к повышению способности лекарственных веществ проникать через клеточные мембраны является введение в их структуру адамантанового фрагмента. В этом процессе ключевую роль играют как уникальное каркасное строение данного заместителя, так и его высокая липофильность. Адамантановый фрагмент способен избирательно взаимодействовать с липидным бислоем мембран и биологическими мишенями, такими как рецепторы и клеточные каналы. Широко известны противовирусные свойства адамантановых производных, таких как *амантадин* и *римантадин*, которые блокируют ионные каналы вирусов, а также их нейропротекторное действие, в том числе за счет антагонизма к NMDA-рецепторам при терапии нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, данному классу соединений приписывают антимикробный и противоопухолевый потенциал. Представленная к защите диссертационная работа Ивановой Натальи Алексеевны находится в русле глубоких систематических исследований по изучению подходов к синтезу биоактивных гетероциклических соединений, содержащих адамантанный и родственные каркасные фрагменты, проводимых под руководством проф. Ю.Н. Климочкина.

Актуальность и практическая значимость данной темы обусловлены широкими возможностями синтетических подходов, основанных на превращениях фуранов, в том числе получаемых из возобновляемого сырья, к γ -производным ГАМК, содержащим заместители каркасного строения. Среди синтезированных соединений были выявлены вещества, демонстрирующие умеренную активность в отношении вирусов гриппа H1N1, SARS-CoV-2 и осповакцины. Кроме того, некоторые из полученных аналогов ГАМК способствовали снижению уровня тревожности и увеличению двигательной исследовательской активности мышей в тесте «открытое поле».

Диссертация построена по традиционному плану, включает в себя литературный обзор, обсуждение результатов полученных диссертанткой, экспериментальную часть, заключение с выводами о проделанной работе и оценкой ее перспектив развития. Литературный обзор построен необычным, на мой взгляд, образом. В центре анализа литературных данных находятся не одно, а три основных направления, которые подготавливают читателя к рассмотрению полученных результатов: 1) алкилирование фуранов; 2) окисление фуранов; 3) синтез γ -замещенных аналогов ГАМК. Тем самым формируется надежная база, отражающая современное состояние исследований в области, к которой относится выполненная диссертационная работа. В литературном обзоре представлена всесторонняя информация по всем трем темам. При этом существующие в литературе обзоры лишь упоминаются, тогда как в данной главе изложены сведения последних 10–15 лет, непосредственно относящиеся к теме диссертации. Литературный обзор к диссертации Ивановой Н. А. включает 116 схем и основан на 191 литературной ссылке на статьи и обзоры, он выполнен в аналитическом ключе и отличается высокой степенью систематизации. Практически для каждой реакции, включенной в обзор, приведен краткий механизмический комментарий, рассмотрены значимые детали, а также дана лаконичная оценка существующих тенденций и перспектив развития соответствующих областей химии. По моему мнению, данный литературный обзор вполне может быть использован в дальнейшем при подготовке глав монографии или обзорных публикаций.

Сама исследовательская работа представляет собой масштабное комплексное исследование и состоит из семи основных разделов, шесть из которых посвящены химии фуранов, каркасных соединений и производных ГАМК, реакциям окисления, а также изучению электрофильных процессов в сильнокислых средах. Заключительная часть работы посвящена изучению биологически активных свойств синтезированных соединений.

Диссертационное исследование было начато с изучения реакций алкилирования фуранов, содержащих карбонильные группы, с использованием в качестве среды и инициаторов электрофильных процессов — кислот Бренстеда — серной, трифторуксусной, уксусной и других кислот. Эта часть работы потребовала тщательной оптимизации каждого процесса, поскольку реакции нередко сопровождались гидридным сдвигом и сложными структурными перегруппировками, приводившими к реорганизации исходных молекул. В следующей части работы были исследованы различные превращения синтезированных адамантилфуранов, которые могут быть удобной синтетической платформой в синтезе нитропроизводных фуранов, бутенолидов, 1,4-дикарбонильных соединений и других соединений. При этом основной акцент был сделан на тщательном изучении окислительных трансформаций фуранов с целью получения адамантилзамещенных 4-оксобутановых кислот. В финальной части синтетических работ показано, что полученные адамантилсодержащие 1,4-дикарбонильные соединения являются удобными прекурсорами в синтезе γ -пирролидонов и ГАМК.

Эти исследования послужили фундаментом для разработки синтетического подхода, основанного на доступном из природных источников фурановом сырье, к широкому ряду новых адамантилзамещенных γ -пирролидонов и производных ГАМК. Показано, что стратегия, включающая: 1) алкилирование карбонилфуранов; 2) окислительное расщепление фуранов до 4-оксобутановых кислот; 3) восстановительное аминирование адамантилсодержащих 1,4-дикарбонильных соединений в условиях реакции Лейкарта-Валлаха, обеспечивает прямой доступ к адамантилзамещенным пирролидонам. Их кислотный гидролиз позволил получить библиотеку уникальных адамантилпроизводных ГАМК, представляющих интерес для исследования биологической активности и установления закономерностей взаимосвязи «структура–свойство».

Научная новизна диссертационной работы Ивановой Н. А. не вызывает сомнений. В рамках диссертационной работы был предложен новый метод алкилирования фуранов, содержащих в цикле электроноакцепторные заместители. При этом в качестве основных электрофильных партнеров использовались спирты, включающие адамантильный фрагмент. Показано, что процессы алкилирования в средах кислот Бренстеда, выполняющих двойную роль — среды и инициатора — нередко сопровождаются перегруппировками адамантанового цикла в гомоадамантановый или процессами межмолекулярного гидридного переноса. Разработан метод модификации пироглизовой кислоты и методы введения адамантильного фрагмента в структуру фуранзамещенных фуранов. На основе деструктивного окисления 5-замещенных фуран-

2-карбоновых кислот впервые предложен одностадийный метод синтеза 4-оксобутановых кислот. Восстановительное аминирование синтезированных 4-кетокислот открывает путь к получению новых γ -пирролидонов, представляющих значительный интерес благодаря своим биоактивным свойствам. Легкая процедура их кислотного гидролиза позволяет с высокими выходами получать целевые труднодоступные другими способами соединения – γ -адамантилпроизводные ГАМК.

Теоретическая значимость работы состоит в выявлении закономерностей реакций алкилирования фуранов, содержащих акцепторные заместители, а также в исследовании широкого спектра реакционной способности адамантилзамещённых фуранов. В рамках диссертационной работы Н. А. Ивановой предложена перспективная стратегия синтеза соединений, представляющих интерес для медицинской органической химии, а именно адамантилзамещённых γ -пирролидонов и производных ГАМК.

Методологически и технически работа выполнена на высоком уровне, проведен обоснованный выбор субстратов и моделей, тщательный и взвешенный подбор условий реакций, анализ природы селективности, выдвинуты механистические гипотезы, объясняющие природу хемоселективности. В разделе обсуждения результатов приведено детальное описание примененных синтетических подходов, процесса подбора оптимальных условий проведения синтетических процедур, анализ экспериментальных данных и доказательство структуры полученных соединений на основе анализа спектральных данных.

В экспериментальной части приведены методики синтеза всех целевых соединений, условия проведения реакций, процедуры выделения и очистки продуктов. Для идентификации и установления чистоты соединений использован комплекс современных физико-химических методов, включая ЯМР ^1H , ^{13}C , данные элементного анализа и рентгеноструктурные исследования. Положительное впечатление производит тщательное соотнесение сигналов при описании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с конкретными группами атомов, а также наличие данных элементного анализа, подтверждающих гомогенность и состав полученных соединений. В целом, благодаря современным физико-химическим методам и многостороннему анализу достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Текст работы написан емко, понятно и аккуратно, хорошо структурирован и проиллюстрирован схемами и таблицами. Выводы диссертации обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам. Автореферат верно отражает содержание диссертации.

В целом, диссертация Ивановой Н. А. вносит значительный вклад как в разработку методов синтеза биоактивных соединений, содержащих каркасные мотивы, так и в развитие эффективных «зеленых» методологий, основанных на использовании возобновляемых источников сырья в тонком органическом синтезе. Работа представляет собой завершённое, целостное исследование, соответствующее критериям научной новизны и обладающее практической значимостью в области поиска новых лекарственных средств на основе производных адамантана и ГАМК. Представленная работа является оригинальным исследованием по научным идеям и имеет высокое качество с квалификационной точки зрения.

Вместе с тем, к тексту диссертации и автореферата имеется ряд небольших замечаний, несколько не умаляющих основных результатов диссертационной работы, но на которые следует обратить внимание:

1. В литературном обзоре в схемах иногда не хватает деталей, характеризующих условия проведения реакций: не указаны молярные проценты для реагентов, температурный режим и природа растворителя.
2. На схеме 1.1.2.22 литературного обзора ошибочно приводятся кетопроизводные **96-98**, а речь в тексте идет о соответствующих сложных эфирах.
3. На схеме 1.3.7 и в тексте литературного обзора, относящемся к этой схеме, не указано какой/ие диастереомер/ы соединения **233** образуется и не обсуждается контроль диастероселективности.
4. На схеме 1.3.9 литературного обзора в структурной формуле **237a** пропущен заместитель R в 5-ом положении.
5. В обсуждении результатов в схемах проводимых реакций отсутствуют важные детали, характеризующих условия проведения реакций – температура и молярность растворов (например, схемы 2.1.1.3, 2.1.1.4, 2.1.1.6-.8, 2.1.1.12-15, 2.1.1.17).
6. В первой схеме автореферата в тексте написано об использовании концентрированной серной кислоты, а в схеме указано 100%-ная H_2SO_4 . Называть обычную концентрированную серную кислоту 100-процентной неправильно, так как стандартная концентрированная кислота имеет концентрацию 98%.
7. В разделе 2.1.1 автореферата, связанном с синтезом 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот на основе реакций алкилирования фуранов, в большинстве схем не приведены данные по температуре проведения реакции, концентрации кислоты и тп. (это же замечание справедливо для раздела 2.1.1 диссертационной работы). При этом суммарные выходы в ряде случаев, когда образуется более одного продукта, не

превышают 40–60%. Остается открытым вопрос: с чем связаны потери выхода продуктов? И можно ли, за счет смягчения и тонкой настройки условий алкилирования, управлять селективностью процессов и повышать выход целевых продуктов? В контексте подавления полимеризации эффективным подходом нередко является снижение концентрации субстрата в реакционной смеси; проверялась ли данная гипотеза? Кроме того, влияние молярной концентрации не рассматривается ни в тексте диссертации, ни в автореферате, хотя, на мой взгляд, данный фактор может иметь существенное значение. В автореферате для схем отсутствует нумерация, это создает неудобства при чтении.

8. В экспериментальной части имеется ряд мелких недочетов:

- а) при описании спектров ЯМР соединения **46** ошибочно сделано отнесение к метиновым протонам («1.64-1.88 (м, 24H, 24CH»);
- б) диапазоны т.пл. имеет смысл приводить с точностью до целых.
- в) при использовании потока озона необходимо указывать марку прибора, с помощью которого генерировали поток;
- г) для соединения **386** в описании для одного мультиплета не приводится диапазон химического сдвига;
- д) для соединения **50** не приведены данные ЯМР-спектроскопии и отсутствует ссылка на литературные источники, что было бы уместно в случае, если данное соединение было описано ранее.

9. При внимательном ознакомлении с текстом диссертации обнаруживается лишь незначительное количество опечаток и пунктуационных ошибок.

Все указанные вопросы и замечания носят частный характер и не затрагивают сути и выводов диссертации. Диссертационная работа Ивановой Н. А. «Новые подходы к синтезу аналогов ГАМК на базе превращений фурановых соединений-платформ» является полностью завершенным научным исследованием, обладает значительной научной новизной и перспективами дальнейшего развития. Основные результаты диссертации были представлены на 10 всероссийских и международных конференциях. По материалам работы опубликовано 3 научные статьи, из которых 3 – в международных рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Автореферат диссертации и опубликованные статьи полностью отражает основное содержание работы. Диссертация полностью соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, а автор диссертационного исследования –

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных органических соединений Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова",

доктор химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Иванова Ольга Александровна

Тел.: +7(926)935-94-18

Email: iv@kinet.chem.msu.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова"

Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3

Телефон организации: +7 (495) 939-16-71

Адрес электронной почты организации: info@rector.msu.ru

Подпись доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории биологически активных органических соединений Ивановой Ольги Александровны удостоверяю.

И.о. декана Химического факультета ФГБОУ ВО "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова",

Профессор

Карлов Сергей Сергеевич

«17»

августа 2026

