

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Ивановой Натальи Алексеевны

«Новые подходы к синтезу аналогов ГАМК на базе превращений фурановых соединений-платформ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Ивановой Натальи Алексеевны посвящена разработке новых методов синтеза аналогов γ -аминомасляной кислоты с использованием фурановых молекулярных платформ в качестве исходных соединений. Исследование синтетического потенциала подобных платформ и их применение для получения практически значимых соединений являются актуальным и перспективным направлением современной органической химии. Следует отметить, что замещённые фураны обладают разнообразной реакционной способностью, что позволило автору не только разработать методы синтеза 5-замещённых пироглизовых кислот, фурилкетонов и фурфуролов, но и подробно исследовать их синтетический потенциал.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 227 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 256 наименований.

Литературный обзор посвящён современному состоянию исследований в области химии фурана. В частности, рассмотрены процессы алкилирования фуранов по Фриделю-Крафтсу, окислительные трансформации фуранового ядра, а также подходы к синтезу замещённых аналогов γ -аминомасляной кислоты.

В целом литературный обзор написан грамотным научным языком и даёт достаточно полное представление о современном состоянии исследований в рассматриваемой области органической химии. Особо следует отметить его обстоятельность: объём обзора превышает 70 страниц, при его подготовке использовано 155 литературных источников. Кроме того, каждый раздел завершается краткими выводами, что облегчает восприятие материала, делает изложение более структурированным и позволяет акцентировать внимание читателя на наиболее важных результатах.

Обсуждение полученных результатов включает семь разделов. Первый раздел посвящён исследованию процессов алкилирования фуранов, катализируемых кислотами Брёнстеда. Представляется удачным выбор спиртов в качестве алкилирующих агентов и кислотно-катализируемого варианта процесса, поскольку реакция не сопровождается

образованием побочных продуктов, кроме воды, а использование доступных реагентов и растворителей делает разработанный метод привлекательным не только для лабораторного синтеза, но и потенциально для масштабирования и промышленной реализации.

Первоначально автором проведена тщательная оптимизация условий алкилирования пироглиевой кислоты адамантанолом. Следует отметить внимательность автора к деталям: в ходе исследований был обнаружен необычный продукт двойного алкилирования пироглиевой кислоты, образование которого трудно было предсказать заранее. Используя найденные оптимальные условия, автор подробно исследовала границы применимости разработанного метода с использованием различных адамантанолов. И здесь вновь следует отметить аккуратность и тщательность проведённой работы. Натальей Алексеевной были выделены не только основные продукты реакции, но и необычные продукты двойного алкилирования, а также продукты перегруппировок, некоторые из которых присутствовали лишь в следовых количествах.

Кроме того, в качестве алкилирующего агента успешно использован (адамант-1-ил)оксиран, что дополнительно расширяет синтетические возможности разработанного подхода. Продемонстрирована также возможность применения не только спиртов адамантанового ряда, но и других спиртов. Особый интерес представляет предложенный автором способ генерации адамантильного карбокатиона посредством окисления в системе $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$.

Далее Наталья Алексеевна рассматривает синтез адамантилзамещённых фурилкетон и фурфуролов. Первоначально были получены продукты алкилирования фуран-3-карбоновой кислоты и её аналогов с высокими выходами при использовании найденных на предыдущем этапе оптимальных условий реакции. Затем исследованы процессы алкилирования этилового эфира пироглиевой кислоты, метилфурилкетона и фурфуrolа. Если в случае этилового эфира пироглиевой кислоты и метилфурилкетона реакции протекали с образованием ожидаемых продуктов, то при алкилировании фурфуrolа был выделен неожиданный продукт – 2,5-ди(адамант-1-ил)фуран-3-карбальдегид. На мой взгляд, именно этот результат является одним из наиболее интересных и неожиданных, полученных в рамках настоящей диссертационной работы. По существу, он представляет собой развитие ранее обнаруженного автором процесса двойного алкилирования пироглиевой кислоты. Однако если в предыдущем случае восстановление ароматичности происходило посредством декарбоксилирования, то в данном случае оно реализуется в результате 1,2-сдвига, что существенно расширяет представления о реакционной способности подобных систем.

Следует также отметить, что практически для всех необычных превращений автором предложены убедительные механистические объяснения, основанные на современных представлениях о реакционной способности подобных систем.

Во втором разделе диссертации исследована реакционная способность синтезированных адамантилзамещённых фуранов. В частности, изучены реакции восстановления, нитрования и бромирования, протекающие в различных условиях с образованием ряда продуктов. Проведённые исследования демонстрируют широкие возможности дальнейшей химической модификации.

Третий раздел посвящён исследованию процессов окислительного расщепления полученных замещённых фуранов. В ходе работы автором найдены оптимальные условия окисления 5-адамантилпироксизовой кислоты, охарактеризованы основные побочные продукты и предложен правдоподобный механизм образования ключевой оксобутановой кислоты.

Следует отметить, что автору удалось решить достаточно сложную синтетическую задачу. Исследуемая окислительная трансформация – сложный химический процесс, который потребовал проведения тщательной и последовательной оптимизации условий реакции. В результате была разработана эффективная методика получения целевого продукта, обладающая хорошим потенциалом для дальнейшего масштабирования и практического применения.

Далее аналогичным окислительным превращениям были подвергнуты другие замещённые пироксизовые кислоты, что позволило получить соответствующие оксобутановые кислоты. Кроме того, разработанный подход был успешно распространён автором на ряд других ранее синтезированных производных фурана, что подтверждает универсальность предложенной методологии.

В четвёртом разделе диссертации исследована реакционная способность синтезированных адамантилзамещённых оксобутановых кислот. Прежде всего автор подробно изучила реакцию восстановительного аминирования в условиях реакции Лейкарта–Валлаха. Особого внимания заслуживает установленная закономерность, согласно которой использование первичных стерически незатруднённых аминов приводит к образованию замещённых пирролидин-2-онов, тогда как применение более объёмных аминов сопровождается образованием лишь соответствующих амидов без протекания циклизации. Важно отметить, что данный вывод основан не только на анализе конечных продуктов, но и подтверждён результатами контрольных экспериментов, что позволило предложить обоснованный механизм процесса.

Помимо этого, автор исследовала ряд других превращений синтезированных оксобутановых кислот. В частности, реализована реакция с цианистым натрием в насыщенном спиртовом растворе аммиака, приводящая к соответствующему цианопирролидону; изучена перегруппировка Шмидта, сопровождающаяся образованием адамантилкарбониламида; исследована циклизация под действием уксусного ангидрида с образованием бутенолида. Кроме того, предложен альтернативный подход к синтезу бутенолида посредством последовательного декарбоксилирования и окисления с использованием *m*-CPBA.

Таким образом, автор показала, что синтезированные оксобутановые кислоты представляют собой удобные и многофункциональные строительные блоки для получения широкого круга структурно разнообразных соединений.

В пятом разделе диссертации исследована реакционная способность полученных адамантилзамещённых пирролидин-2-онов. Первоначально изучены процессы окисления 5-(адамант-1-ил)пирролидин-2-онов, приводящие к селективной функционализации третичной C–H-связи. Затем продемонстрирована возможность функционализации по атому азота для синтеза аналога пирацетама. Особого внимания заслуживает разработанный автором оригинальный подход к синтезу аналога дезоксивазацинона посредством взаимодействия адамантилзамещённого пирролидин-2-она с метилантранилом.

Шестой раздел посвящён синтезу аналогов γ -аминомасляной кислоты посредством кислотного гидролиза ранее полученных пирролидин-2-онов. При этом автором установлена закономерность, заключающаяся в способности синтезированных аналогов γ -аминомасляной кислоты при мягком подкислении вновь подвергаться внутримолекулярной циклизации с образованием пирролидин-2-онов. Данный результат представляет самостоятельный научный интерес и свидетельствует о существовании равновесия между циклическими и ациклическими формами исследуемых соединений.

В седьмом разделе представлены результаты исследования биологической активности ряда синтезированных соединений, что подчёркивает практическую направленность выполненной работы. Автор сосредоточилась на изучении влияния полученных соединений на двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте «открытое поле», а также на исследовании их цитотоксической и противовирусной активностей. Несмотря на то, что биологические исследования носят преимущественно скрининговый характер, их проведение существенно повышает практическую значимость диссертации и свидетельствует о перспективности дальнейшего развития данного направления исследований.

Экспериментальная часть диссертационной работы занимает 47 страниц и содержит подробную информацию обо всех синтезированных соединениях, включая данные ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии, элементного анализа и других физико-химических методов исследования. Строение некоторых соединений однозначно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Особо следует отметить большой объём выполненной экспериментальной работы, а также то, что большинство разработанных методик реализовано в достаточно крупном масштабе, позволяющем получать количества веществ, необходимые для проведения последующих исследований, включая поиск практически полезных свойств и изучение биологической активности.

Основные результаты диссертации опубликованы в трёх статьях в журналах, индексируемых международными базами данных *Web of Science* и *Scopus*, а также представлены в семи тезисах докладов на научных конференциях различного уровня. Автореферат и опубликованные научные работы в полной мере отражают содержание диссертации.

Замечания, возникшие в результате знакомства с диссертационной работой:

А. Следует отметить некоторую небрежность при оформлении текста диссертации. В частности, в рукописи встречаются отдельные опечатки и технические недочёты (например, отсутствие пробелов), используются элементы лабораторного сленга (например, выражение «наблюдалось появление нового пятна»), нумерация страниц в оглавлении не соответствует фактической, сведения об объёме диссертации, приведённые в разделе «Объём и структура работы», также не вполне соответствуют действительности. Кроме того, схемы выполнены в различных масштабах и оформлены неоднобразно: используются русские или английские обозначения и расшифровки, различные системы обозначения заместителей (R^1 , R^2 , R , R' , R'' и др.) и т. д.

Б. Превращение, представленное на схеме 1.2.7, на мой взгляд, не следует относить к окислительным процессам деароматизации, несмотря на использование атмосферы кислорода. Данная реакция представляет собой характерный пример электрофильной палладий-катализируемой деароматизации, тогда как кислород воздуха необходим лишь для регенерации каталитической системы Pd/Cu . Следовательно, применение кислорода в данном случае не определяет природу самого превращения. Аналогичное замечание относится и к перегруппировке Пианкателли. Этот процесс также не является примером окислительной деароматизации, поскольку формальное окисление достигается за счёт элиминирования молекулы воды с последующим раскрытием фуранового цикла и электроциклизацией по типу реакции Назарова. В связи с этим представляется не вполне

корректным рассматривать данные превращения в разделе, посвящённом окислительным трансформациям фуранового ядра.

В. На схеме 2.1.1.2 представлен предполагаемый механизм образования 2,5-ди(адамантил-1-ил)фурана. При этом схема перераспределения электронной плотности изображена, на мой взгляд, не вполне корректно. В частности, интермедиат **Б**, являясь катионом, должен дополнительно отщепить пару электронов с элиминированием странной частицы $^-CO_2H$, при этом интермедиат в данном случае не восстановит ароматичность. Данное замечание относится и к схеме 2.1.1.11, где наблюдается аналогичное изображение перераспределения электронной плотности.

Г. Особое внимание при знакомстве с диссертацией привлёк процесс межмолекулярной *ipso*-атаки электрофила по 5-адамантилпироксизовой кислоте (схема 2.1.1.1). Представленный автором способ получения 2,5-ди(адамантил-1-ил)фурана представляется весьма необычным и, на мой взгляд, относится к числу наиболее интересных результатов диссертационной работы. Совместное влияние стерически объёмного адамантимального заместителя и электроноакцепторной карбоксильной группы приводит к тому, что электрофильная атака реализуется именно по *ipso*-положению, несмотря на его занятость. Подобная реакционная способность хорошо известна для внутримолекулярных процессов, однако для межмолекулярных реакций подобные примеры встречаются значительно реже. В связи с этим у меня возникли два вопроса. Во-первых, предпринималась ли попытка провести контрольный эксперимент по алкилированию уже синтезированной 5-адамантилпироксизовой кислоты адамантанолом в тех же реакционных условиях? Во-вторых, исследовалась ли возможность аналогичного алкилирования 5-адамантилпироксизовой кислоты другими спиртами?

Положительный результат подобных экспериментов, на мой взгляд, позволил бы разработать общий подход к синтезу несимметричных 2,5-дизамещённых фуранов – класса соединений, доступ к которому существующими методами ограничен. Представляется, что именно это направление обладает значительным потенциалом для дальнейшего развития настоящей работы и может стать основой серии самостоятельных публикаций.

Следует подчеркнуть, что приведённые замечания носят преимущественно редакционный и дискуссионный характер и никоим образом не снижают общего весьма положительного впечатления от представленной квалификационной работы.

Диссертационная работа Ивановой Натальи Алексеевны «Новые подходы к синтезу аналогов ГАМК на базе превращений фурановых соединений-платформ» представляет собой законченную научно-квалификационную работу. По объёму выполненных исследований, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости

она полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и отвечает критериям, изложенным в пунктах 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции). Автор диссертации, Иванова Наталья Алексеевна, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Учускин Максим Григорьевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.377.03.

Официальный оппонент:

Учускин Максим Григорьевич

кандидат химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

e-mail: mu@psu.ru; тел.: +7 (342) 239-63-15

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО ПГНИУ)

614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15; Тел.: +7 (342) 239-64-35; E-mail: info@psu.ru; www.psu.ru

07.08.2026

Учускин Максим Григорьевич

Подпись Учускина М. Г. заверяю

и.о. профессора по кафедре органической химии и биохимии

07.08.2026



М. П. Ветров