

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «СГУ

им. Н.Г. Чернышевского»

д.г.н., профессор

А.Н. Чумаченко

«14»

2026 г.



Отзыв

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» на диссертационную работу Ивановой Натальи Алексеевны на тему: «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.

Поиск новых биологически активных соединений, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер и проявлять направленное воздействие на центральную нервную систему, остаётся одной из приоритетных задач современной медицинской химии. γ -Аминomásляная кислота (ГАМК) является ключевым тормозным нейромедиатором, и создание её липофильных аналогов, модифицированных объёмными каркасными заместителями, представляет собой перспективное направление в дизайне потенциальных нейрофармакологических средств. Одновременно с этим использование фурановых производных, доступных из возобновляемого сырья биомассы (в частности, из 5-гидроксиметилфурфурола и фуран-2-карбоновой кислоты), в качестве универсальных химических платформ отвечает общемировому тренду на устойчивое развитие и «зелёную» химию. В этой связи разработка методов селективной функционализации фуранового цикла, его окислительного расщепления с сохранением ценных

функциональных групп и последующей конверсии образующихся 1,4-дикарбонильных интермедиатов в целевые гетероциклические и ациклические структуры является своевременной и **актуальной** научной задачей. Предложенный соискателем каскадный подход, объединяющий кислотно-катализируемое алкилирование и селективное окисление, решает эту важную научно-практическую проблему, что безусловно подтверждает высокую актуальность исследования.

Научная новизна. Автором впервые разработан и глубоко исследован метод прямого алкилирования электронодефицитных карбонилфуранов спиртами каркасного строения (адамантанолами) в среде кислот Бренстеда. Установлены ранее неизвестные закономерности протекания побочных процессов, таких как межмолекулярный гидридный перенос и специфические перегруппировки углеродного остова (включая 1,2-алкильные сдвиги и изомеризацию гомоадамантанового каркаса). Впервые предложен элегантный и селективный метод одностадийного окислительного расщепления 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот до насыщенных 4-оксобутановых кислот с использованием пероксодисульфата аммония в среде муравьиной кислоты. Синтезирован обширный ряд принципиально новых 5-адамантилпирролидин-2-онов и гидрохлоридов γ -адамантилзамещенных аналогов ГАМК, среди которых выявлены соединения с выраженной противовирусной и седативной активностью.

Практическая значимость работы заключается в разработке препаративной и экономически целесообразной методологии преобразования доступного биомассового сырья в ценные фармацевтические субстанции. Скрининговые биологические испытания позволили выявить соединения-лидеры: в частности, 5-(адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновая кислота продемонстрировала активность против SARS-CoV-2, а гидрохлориды γ -аминокислот, содержащих гомоадамантановый и гидроксиметиладамантановый фрагменты, проявили выраженный седативный эффект в тесте «открытое поле». Эти результаты формируют прочный фундамент для дальнейшей доклинической разработки новых нейроактивных и противовирусных препаратов.

Диссертация изложена на 228 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 8 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 256 наименований. Работа иллюстрирована необходимым количеством схем реакций, таблиц с данными оптимизации и спектральными характеристиками. Структура диссертации логична и отвечает общепринятым требованиям к кандидатским работам.

Во **введении** автором обоснована актуальность темы диссертации, чётко сформулированы цель и задачи исследования, приведены сведения об использованных методах, показана достоверность полученных результатов и научная новизна, перечислены основные положения, выносимые на защиту, а также раскрыт личный вклад соискателя в выполнение работы.

В **первой главе** представлен аналитический обзор научной литературы, охватывающий три ключевых направления. Первая часть посвящена систематизации современных подходов к алкилированию фуранового цикла по реакции Фриделя-Крафтса, включая использование различных кислотных катализаторов и электрофильных агентов. Вторая часть содержит анализ методов окислительной трансформации замещенных фуранов в 1,4-дикарбонильные соединения с рассмотрением как классических (фотохимическое окисление кислородом, реакции с пероксидами), так и недавно разработанных подходов. Третья часть обзора посвящена стратегиям синтеза γ -замещенных аналогов ГАМК и их циклических лактамных предшественников (пирролидин-2-онов). Обзор составлен квалифицированно, охватывает 256 литературных источников и позволяет читателю составить полное представление о современном состоянии проблемы.

В **главе, посвящённой обсуждению результатов**, последовательно изложены экспериментальные данные, полученные соискателем:

Разработаны методы синтеза 5-замещённых фуран-2-карбоновых кислот и альдегидов путём кислотного алкилирования фуранового ядра спиртами каркасного строения (адамантан-1-ол, 3,5-диметиладамантан-1-ол и др.) в присутствии кислот Бренстеда. Показано, что реакция сопровождается межмолекулярным гидридным переносом и в ряде случаев — перегруппировками углеродного скелета, что существенно расширяет структурное разнообразие получаемых продуктов.

Предложен оригинальный одностадийный метод окислительного расщепления 5-замещённых фуран-2-карбоновых кислот в насыщенные 4-оксобутановые кислоты с использованием пероксодисульфата аммония в среде муравьиной кислоты. Проведена детальная оптимизация условий (температура, время, соотношение реагентов, природа окислителя), позволяющая достигать препаративных выходов целевых продуктов. Метод выгодно отличается от известных аналогов мягкими условиями проведения и отсутствием необходимости применения фотохимического оборудования или дорогих катализаторов.

На основе полученных 4-оксобутановых кислот реализован синтез ряда 5-адамантилпирролидин-2-онов через внутримолекулярную

восстановительную аминацию, а также их последующее превращение в гидрохлориды γ -адамантилзамещённых аналогов ГАМК. Таким образом, соискателем выстроена логически завершённая синтетическая последовательность: фурановая платформа $\rightarrow$ окислительное расщепление $\rightarrow$ 1,4-дикарбонильный интермедиат $\rightarrow$ лактам $\rightarrow$ аминокислота.

Для ряда синтезированных соединений проведены исследования биологической активности. Установлена умеренная противовирусная активность в отношении вирусов SARS-CoV-2, H1N1 и осповакцины. В поведенческом тесте «открытое поле» некоторые из полученных соединений продемонстрировали седативное действие, что подтверждает обоснованность выбора адамантанового фрагмента как липофильного модулятора для улучшения проникновения через гематоэнцефалический барьер.

Достоверность результатов обеспечена применением комплекса взаимодополняющих физико-химических методов анализа: ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC, NOESY). Чистота и индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными хроматографического анализа. Структурные выводы согласуются с предлагаемыми механизмами реакций.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 1 обзорной и 2 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Основные результаты докладывались и обсуждались на 7 всероссийских и международных научных конференциях, включая конференции «Марковниковские чтения» (2024), «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2025), «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Пермь, 2025) и др. Представленные публикации и доклады в полной мере отражают содержание диссертационной работы и подтверждают высокую степень апробации выносимых на защиту положений.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научно-исследовательских и образовательных учреждениях, работающих в области органической и медицинской химии, в частности:

в Институте химии «Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского», Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Уральском федеральном

университете, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете и др. При несомненных достоинствах диссертационной работы необходимо отметить ряд замечаний, не умаляющих её общей ценности.

1. Цель диссертации сформулирована как получение γ -замещённых аналогов ГАМК на основе окислительных трансформаций карбонилфуранов. В то же время значительная часть работы посвящена широкой задаче синтеза и изучения превращений замещённых карбонилфуранов (серии спиртов, оксиранов, карбоновых кислот и др.), не всегда непосредственно увязанной с конечной целью — аналогами ГАМК. Хотелось бы видеть более чёткое выделение ключевых направлений, непосредственно ведущих к целевым γ -замещённым системам, и более компактное представление остального материала, выходящего за рамки, определяемые темой диссертации.
2. При обсуждении реакций алкилирования и окисления автор широко использует термины «межмолекулярный гидридный перенос», «перегруппировка адамантанового каркаса», «*unso*-замещение», интерпретируя образование продуктов через предполагаемые карбокатионные и другие интермедиаты. Однако экспериментальное подтверждение предлагаемых механизмов ограничено: отсутствуют кинетические исследования, эксперименты с ловушками радикалов, изотопным мечением и т.п. В результате выводы относительно механизмов реакций принимают, в основном, структурно-аналитических гипотез; это стоило бы прямо оговорить и аккуратнее отделить надёжно установленные факты от предложенных интерпретаций.
3. В работе показано, что при алкилировании фуран-2-карбоновой кислоты адамантан-2-олом в среде серной кислоты происходит межмолекулярный гидридный перенос с образованием 2-адамантильного карбокатиона, который затем формально изомеризуется в 1-адамантильный. Каковы, на Ваш взгляд, ключевые факторы, определяющие скорость этого гидридного переноса по сравнению с прямым алкилированием? Почему в случае спиртов с гидроксильной группой в боковом заместителе (например, 1-(адамантан-1-ил)этан-1-ол) гидридный перенос протекает значительно быстрее? Можно ли предположить, что стерические факторы или стабильность промежуточных карбокатионов играют здесь определяющую роль?
4. Разработан метод окислительного расщепления 5-замещённых фуран-2-карбоновых кислот в 4-оксобутановые кислоты с использованием пероксодисульфата аммония в муравьиной кислоте. Однако для

арилзамещенных фуранов (например, 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты) выходы целевых продуктов оказались значительно ниже. С чем это связано? Можно ли предположить, что ароматические заместители способствуют образованию побочных продуктов окисления или полимеризации? Как Вы объясняете тот факт, что 5-(адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновая кислота в этих условиях приводит только к адамантанкарбоновой кислоте без расщепления фуранового цикла?

5. При восстановительном аминировании 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты в условиях реакции Лейкарта-Валлаха обнаружено, что в случае вторичных аминов (например, 1-фенилэтиламина) реакция останавливается на стадии образования амида, а циклизация в пирролидин-2-он не происходит. Этот факт объясняется стерическими препятствиями, связанными с объемным адамантановым заместителем. Однако почему в случае первичных аминов (бензиламин, этаноламин) циклизация протекает успешно? Не связано ли это с тем, что в кислой среде муравьиной кислоты механизм реакции может отличаться от классического механизма Лейкарта-Валлаха, предполагающего образование имина на первой стадии?

6. В работе описан интересный случай кислотно-катализируемой перегруппировки 5-(гомоадамантан-3-ил)фуран-2-карбоновой кислоты в 5-((3-ацетокси)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновую кислоту при нагревании в ледяной уксусной кислоте. Каков, на Ваш взгляд, механизм этой перегруппировки? Можно ли предположить, что она протекает через стадию образования гомоадамантанового карбокатиона, который затем перегруппировывается в более стабильный адамантановый карбокатион? Почему эта перегруппировка не наблюдается при более мягких условиях (например, при комнатной температуре)?

7. Несмотря на использование широкого набора физико-химических методов (ИК-, хроматомасс-спектрометрия, ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, двумерные гетеро- и гомоядерные эксперименты ЯМР, рентгеноструктурный анализ), спектральная часть диссертации представлена неоднородно. Для отдельных соединений (бутенолиды 31/32, оксобутеновая кислота 33) интерпретация спектров выполнена на хорошем уровне: приводятся химические сдвиги, константы спин-спинового взаимодействия, сопоставление с литературными данными, что позволяет уверенно установить строение и конфигурацию. Вместе с тем для значительного числа ключевых соединений, особенно связанных с каркасными перегруппировками адамантан $\leftrightarrow$ гомоадамантан, продуктами межмолекулярного гидридного переноса и многоступенчатыми

трансформациями карбонилфуранов, спектральное обоснование строения соединений носит более фрагментарный характер. В текстовом описании этих структур автор в основном опирается на химическую логику и предположения о механизме (тип интермедиатов, направление перегруппировки), тогда как детальное обсуждение характеристичных сигналов в $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -спектрах, результатов двумерных экспериментов ЯМР (COSY, HSQC/HMQC, HMBC и др.) либо отсутствует, либо сведено к общему упоминанию «совокупности методов». Особенно заметно это в разделах, посвящённых многообразию адамантил- и гомоадамантилпроизводных, а также γ -замещённым аналогам ГАМК и их циклическим предшественникам: при сложной архитектуре этих молекул читатель фактически лишён возможности проследить, на основании каких конкретно корреляций между ядрами и каким образом сняты возможные структурные альтернативы и изомеры. Не обсуждаются потенциальные проблемы перекрытия сигналов и конформационной подвижности каркасных фрагментов, отсутствует анализ надёжности назначения отдельных сигналов, что несколько снижает очевидность и доказательность интерпретации спектров.

Высказанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Диссертационная работа **Ивановой Натальи Алексеевны** «Новые подходы к синтезу аналогов ГАМК на базе превращений фурановых соединений-платформ» представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, в котором содержится решение актуальной задачи развития методов синтеза биологически активных веществ из фурановых платформ, доступных из возобновляемого сырья. Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3 «Органическая химия», в частности пунктам: 1 — «Выделение, очистка и установление строения новых органических соединений»; 3 — «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; 7 — «Выявление закономерностей типа "структура–свойство"».

Диссертация соответствует критериям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции): работа содержит научно обоснованные решения задачи синтеза новых липофильных аналогов ГАМК и разработки методов окислительной трансформации фурановых производных, результаты которых имеют значение для развития органической химии и медицинской химии; основные положения и выводы сформулированы автором самостоятельно,

подкреплены экспериментальными данными, опубликованы в рецензируемых научных изданиях и доложены на конференциях.

На основании изложенного **Иванова Наталья Алексеевна** заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности **1.4.3. Органическая химия**.

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой органической и биоорганической химии Института химии СГУ имени Н.Г. Чернышевского, доктором химических наук, профессором Егоровой Алевтиной Юрьевной.

Диссертационная работа Н.А. Ивановой обсуждена, отзыв рассмотрен и утверждён на заседании кафедры органической и биоорганической химии Института химии ФГБОУ ВО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского» «03» июля 2026 г., протокол № 12.

Заведующий кафедрой органической
и биоорганической химии
Института химии СГУ
имени Н.Г. Чернышевского,
доктор химических наук,
профессор



Егорова Алевтина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
Почтовый адрес: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83
Телефон: (8452) 26-16-96
Адрес электронной почты: rector@sgu.ru

