

ОТЗЫВ

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

Представленный автореферат Ивановой Н.А. посвящен актуальной проблеме современной органической и медицинской химии – разработке эффективных методов синтеза биологически активных соединений на основе возобновляемого сырья. В условиях устойчивого тренда на «зеленую химию» использование фурановых производных (фурфурола, пирогликолевой кислоты), получаемых из биомассы, в качестве синтетических эквивалентов 1,4-дикарбонильных соединений для последующего конструирования аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) является бесспорно своевременным и практически значимым. Особый интерес вызывает внедрение фармакофорного адамантанового фрагмента, что открывает перспективы создания новых соединений с улучшенными метаболическими свойствами и широким спектром нейротропной активности.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые разработан метод прямого алкилирования фуранов, содержащих электроноакцепторные заместители, спиртами адамантанового ряда в среде кислот Бренстеда. Важно отметить, что в ходе исследования выявлены и подробно изучены конкурирующие процессы – межмолекулярный гидридный перенос и перегруппировки каркасных структур, что позволило не только получить целевые продукты, но и понять глубинные механизмы реакций. Ключевым достижением является предложенный селективный метод окислительного расщепления замещенных фуранов до 4-оксобутановых кислот с использованием доступной системы $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{HCOOH}-\text{H}_2\text{SO}_4$. Это открывает прямой путь к синтезу широкого ряда γ -замещенных аналогов ГАМК и их циклических предшественников – пирролидин-2-онов.

Практическая значимость подтверждается не только разработанной методологией, позволяющей получать новые соединения с высокими выходами, но и результатами первичных биологических испытаний. Обнаруженная противовирусная активность ряда синтезированных фуранов (включая активность в отношении SARS-CoV-2 и вируса гриппа H1N1) и седативное действие некоторых гидрохлоридов γ -аминокислот в тесте «открытое поле» на мышах подчеркивает высокий потенциал разработанных подходов для медицинской химии и поиска новых лекарственных средств.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических методов анализа (ЯМР, ГЖХ, РСА), корректностью интерпретации данных и их согласованностью с опубликованными литературными сведениями. Основные результаты опубликованы в трех статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также представлены на представительных всероссийских и международных конференциях, что подтверждает высокий уровень выполненной работы.

Автореферат производит благоприятное впечатление и позволяет дать позитивную оценку работе в целом. В качестве частных замечаний и вопросов можно высказать следующее:

1. В разделе 2.3 предложен оригинальный метод окислительного расщепления фуранового цикла под действием пероксодисульфата аммония в муравьиной кислоте. Автор обосновывает механизм через стадию, аналогичную реакции Байера-Виллигера, с последующим декарбоксилированием карбоната и гидролизом бутенолида. Возникает вопрос: рассматривалась ли возможность альтернативного механизма, включающего первоначальное радикальное окисление фуранового цикла пероксодисульфат-ионом (с учетом известной склонности $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ к гомолизу при нагревании)? Проводились ли контрольные эксперименты с ингибиторами радикальных процессов (например, с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом) для подтверждения или исключения радикальной составляющей?
2. В разделе 2.1.1 (стр. 6) показано, что алкилирование фуран-2-карбоновой кислоты (2а) адамантан-1-олом в H_2SO_4 приводит исключительно к 5-замещенному продукту 3а, тогда как в разделе 2.1.2 (стр. 13-14) фурфурол (2е) и ацетилфуран (2д) в аналогичных условиях дают дизамещенные производные 27б и 27а. Чем обусловлено столь

- различное поведение субстратов? Связано ли это с электронными эффектами заместителей или стерическими факторами? Проводились ли конкурентные эксперименты для оценки относительной реакционной способности этих субстратов?
3. В разделе 2.3 (стр. 16-18) предложен метод окислительного расщепления 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот до 4-оксобутановых кислот. Автор отмечает, что для субстратов с третичным адамантильным заместителем выходы высокие, тогда как для арилзамещенных кислот (21а-в) они значительно ниже. В разделе 2.1.1 (стр. 12) показано, что взаимодействие бензиловой кислоты (23) с фуран-2-карбоновой кислотой (2а) в серной кислоте приводит не к алкилированию, а к образованию производных флуоренона 24а и 24б, структура которых подтверждена РСА. Можно ли предположить, что для арилзамещенных субстратов в условиях окислительного расщепления также возможны альтернативные пути, например, внутримолекулярная циклизация или окислительная димеризация, конкурирующие с разрывом фуранового цикла? Рассматривалась ли возможность проведения окисления в более мягких условиях или с использованием защитных групп для повышения выхода целевых оксокислот?

Высказанные замечания не снижают научной и практической ценности представленного исследования и носят характер дискуссионных вопросов. Автореферат производит благоприятное впечатление, написан на высоком научном уровне и полностью отражает содержание работы. Выводы логично вытекают из представленных результатов и являются обоснованными.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных экспериментальных исследований и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в текущей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Иванова Наталья Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

кандидат химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая
химия,
научный сотрудник лаборатории
Химии каликсаренов Института
органической
и физической химии им. А.Е.
Арбузова – обособленного
структурного подразделения
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский
центр «Казанский научный центр
Российской академии наук»
420088, г. Казань, ул. Академика
Арбузова, 8
Телефон: (843) 272-73-94
E-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru
1 сентября 2026 г.



Агарков Артем Сергеевич

