

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Нагорной Марины

**«РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЦЕТИЛЬНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛГЛИКОЗИДОВ»**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Диссертационная работа Нагорной Марины посвящена проблеме синтеза 2-О-ацетиларилгликозидов. Исследование является логическим продолжением работ, выполняемых на кафедре биотехнологии и органической химии ТПУ, направленных на использовании системы HCl/EtOH/CHCl_3 для селективного дезацетилирования некоторых перацетилгликозидов с получением ценных 2-О-ацетилгликозидов, а также полностью дезацетилированных соединений с сохранением гликозидной связи.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы (226 источников) и 2 приложений, изложена на 126 страницах, содержит 11 рисунков и 9 таблиц. По результатам проведенных исследований опубликовано 2 статьи в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК, 10 докладов, и 13 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

Во введении показана актуальность работы, обусловленная во-первых, потенциальной биологической активностью указанных соединений, во-вторых, трудностью их выделения из растительного сырья и трудностью их синтетического получения. При этом некоторые 2-О-ацетилированные арилгликозиды являются специфическими маркерами для растений определенных семейств.

В связи с этим, основная цель работы заключается в разработке методов получения 2-О-ацетиларилгликозидов путем дезацетилирования

пер-О-ацетиларилгликозидов под действием системы HCl/EtOH/CHCl₃, а также исследование механизма данной реакции и возможность практического использования нового метода.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор по теме проводимых исследований. В главе охарактеризованы 2-О-ацетиларилгликозиды, их ценные практические свойства, обсуждается сложность их выделения из растительного сырья и практически отсутствие прямых методов их синтеза. Рассмотрены способы защиты углеводных гидроксильных групп сложными эфирами (ацетаты, бензоаты, пивалоаты, хлорацетаты) и простыми эфирами (бензильные, аллиловые, силиловые) и др. защитными группами. Приведены достоинства и недостатки применения упомянутых защитных групп. Рассмотрены методы гликозирования (метод Фишера, метод Кенигса и Кнорра, гликозирование по Михаэлю, межфазное гликозирование) и характеристика гликозидных связей.

Во второй главе диссертации изучены факторы, влияющие на реакцию кислотнокатализируемого алкоголиза (этанализа) и получение 2-ацетиларилгликозидов, определены оптимальные параметры по температуре реакции (30 °С), соотношению компонентов этанол-хлороформ (3:1), концентрации HCl (2 моль/л). На основании анализа полученных данных установлено, что данная реакция может быть применима только для β-глюко- и галактопираноз с селективным образованием 2-О-моноацетилированных производных.

На основании полученных экспериментальных данных проведен расчет констант скоростей реакции алкоголиза ацетильной группы 2-О-ацетиларилгликозидов. Установлено, что скорость реакции образования полностью дезацетилированного продукта зависит как от углеводного фрагмента, так и от строения агликона, а также установлено, что корреляции между электронными эффектами заместителя в ароматическом кольце и скоростями реакций нет.

Квантово- химическое моделирование реакции алкоголиза ацетильных групп ацетилгликозидов позволило сформулировать гипотезу об стерическом ингибировании и пространственных напряжениях O-Ar групп агликона при атаке протона карбонильных групп 2-O-ацетильного фрагмента и в тетраэдрических интермедиатах - $\text{CH}(\text{OH})\text{OEt}$ и их протонированных формах.

Третья глава диссертационной работы посвящена возможным вариантам практического применения производных 2-O-ацетилгликозидов. Первоначально полученный метоксифенил 2-O-ацетил галактопиранозид в дальнейшем использовался для получения нового галактозил акцептора (*n*-метоксифенил 2-O-ацетил-4,6-O-бензилиден- β -D-галактопиранозида). Был получен также и 2-O-бензоил галактозил акцептор. Установлено, что 2-O-бензоилированный галактозильный акцептор оказался полностью непригодным для реакции сиалилирования в отличие от 2-O-ацетилгалактозильного акцептора.

На основе разработанного автором синтетического подхода впервые был синтезирован природный дигликозид *Virgaureoside A* и его аналог *iso-Virgaureoside A*, не встречающийся в растениях.

Четвертая глава представляет собой экспериментальную часть. Автор приводит методики синтеза и анализа гликозидов и их производных.

Выводы по диссертационной работе соответствуют поставленным целям и задачам исследований.

Принципиальных недостатков рецензируемая диссертация не имеет. Однако приходится сформулировать несколько замечаний и вопросов.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

1. Некоторые формулировки научной новизны и практической значимости совпадают. Так, например, «впервые предложен одностадийный метод синтеза ряда 2-O-ацетиларилгликозидов» (научная новизна) и «Предложен простой одностадийный метод селективного алкоголиза пер-ацетилированных арилгликозидов для получения 2-O-ацетиларилгликозидов,

что делает их доступными для применения в химии углеводов» (практическая значимость), чем отличаются? Также практически не отличаются положение 4 в научной новизне и положение 3 в практической значимости, говорящие о синтезе природных дигликозидов (Virgaureoside A и iso-Virgaureoside A).

2. В выводе 1 говорится о том, что установлено «влияние строения углеводной составляющей и агликона на скорость и селективность образования 2-О-ацетиларилгликозидов», но не указано каким образом и как строение влияет на реакционную способность.

3. При расчетах энергии активации реакции алкоголиза 2-О-ацетильной группы применяли уравнение Аррениуса. Почему именно это уравнение? Какой вывод можно сделать на основании полученных результатов (значение энергии активации составило 21,4 ккал/моль.)?

4. Какова погрешность в определении термодинамических параметров (относительные энтальпии и свободные энергии) изомеров О-моноацетилфенилгликозида, полученных с использованием метода DFT b3lyp/aug-cc-pvdz? Почему использовался именно этот метод квантово-химического расчета?

5. Чем вызвано несоответствие сигналов ЯМР C^{13} -спектра дигликозида Virgaureoside A C-5 (128.4 м.д.) и C-14 (133.5 м.д.)? Это погрешность результатов эксперимента или наличие примеси?

Следует отметить, что представленные замечания и вопросы не снижают ценности полученных результатов.

В целом, рецензируемая диссертационная работа «Региоселективный синтез и свойства ацетильных производных фенолгликозидов» оставляет хорошее общее впечатление, по актуальности, новизне и научной значимости полученных результатов, по перспективам их практического использования и по другим критериям отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям (в том числе пунктам 9 - 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Нагорная Марина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Коньшин Вадим Владимирович

Заведующий кафедрой «Химическая технология»,

доктор химических наук

(0.5.21.03 – технология и оборудование химической переработки биомассы дерева; химия древесины), доцент

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова»

656038, Сибирский федеральный округ, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 46.

e-mail: vadandral@mail.ru

Тел. (83852)245793.