

Отзыв официального оппонента на диссертацию
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 М. Нагорной посвящена изучению процесса кислотно-катализируемого алкоголиза защитных О-ацетильных групп в глюко- и галактопиранозидах, а также изучению возможности применения этого метода деацетилирования в синтезе сложных олигосахаридов и природных арилгликозидов.

Актуальность работы обусловлена тем, что простые и эффективные методы деацетилирования в кислых условиях, позволяющие не затрагивать другие сложноэфирные связи, а также методы получения 2-О-моноацетиларилгликозидов, сложнодоступных при выделении из природного сырья, востребованы современной углеводной химией.

Диссертация изложена на 126 страницах, содержит 11 рисунков и 9 таблиц. Список литературы включает 226 источников. Структура работы традиционна: она состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы и двух приложений.

Во введении поставлена цель работы и обусловлена ее актуальность, научная новизна и практическая значимость. Приведены положения, выносимые на защиту. Также представлены сведения о структуре работы, ее апробации и публикациях по теме диссертации.

Первая глава работы посвящена обзору литературы. В части 1 собраны данные о природных 2-О-ацетиларилгликозидах (нахождение, биологическая роль, некоторые сведения о методах выделения из природных источников и подходах к химическому синтезу). Во второй части описаны группы, используемые для защиты гидроксильных групп при синтезе углеводов. Приведены методы их введения, удаления, ключевых трансформаций, данные о сравнительной стабильности ряда групп и их миграционной способности. Отдельно собрана информация о методах защиты аномерного центра. В третьей части описана природа О-гликозидной связи и основные методы ее синтеза (методы О-гликозилирования). Обзор хорошо структурирован, хотя и содержит некоторое количество опечаток. Третья часть обзора представлена в слишком сжатом виде, в ней не хватает современных и актуальных данных. Тем не менее, литературный обзор хорошо соотносится с тематикой диссертации и показывает, что автор работы ориентируется в синтетической химии углеводов и представляет себе современное положение дел в этой области.

Обсуждение результатов представлено в главах 2 и 3. В главе 2 описано исследование процесса алкоголиза ацетильных групп ряда арил глюко- и галактопиранозидов в системе HCl/EtOH/CHCl₃ методом ВЭЖХ. Проведен подробный анализ влияния различных факторов (структура агликона, структура углеводной части, условия реакции, соотношение компонентов системы) на активность дезацетилирования и селективность образования 2-моноацетильных производных. Далее приведен расчет кинетических параметров (константа скорости и энергия активации) реакций алкоголиза 2-О-ацетиларилгликозидов. На основе рассчитанных величин выявлены интересные закономерности влияния заместителей фенольного фрагмента на соотношении селективность образования 2-О-ацетиларилгликозидов: лучше прослеживается влияние их положения в кольце, а не электронных эффектов. Реакция алкоголиза 2-О-ацетильных производных исследована и методом квантово-химического моделирования. Приведенные расчеты демонстрируют как термодинамический, так и кинетический вклад в устойчивость 2-О-ацетиларилгликозидов. При этом вычисленные значения энергии активации алкоголиза совпали с экспериментально найденными.

Глава 3 посвящена практическому применению исследуемого метода дезацетилирования. В ней приведены два примера. В первом случае автор оптимизировала получение сиалил-(α 2-3)-галактозного блока. Возможность получать *n*-метоксифенил 2-О-ацетилгалактозид из соответствующего перацетата в одну стадию позволила значительно упростить синтетическую схему. Последующие стадии (сиалилирование, замена всех защитных групп на ацетильные и получение N-фенилтрифторацетимидатного донора) проведены с хорошими выходами. Во втором разделе главы 3 описано получение двух природных арилгликозидов золотарника обыкновенного: дигликозида Virgaureoside A и его изомера *iso*-Virgaureoside A. Эти производные были синтезированы впервые. В данном случае кислотно-катализируемый алкоголиз ацетильных групп был необходим на последней стадии деблокирования – он позволил провести полное дезацетилирование полученных производных с сохранением сложноэфирной связи внутри агликона.

Глава 4 диссертации содержит экспериментальную часть работы. Приведены методики получения и выделения промежуточных и целевых соединений. Впервые полученные вещества охарактеризованы методами ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии HRESIMS. Соответствие их структур заявленным не вызывает сомнений.

Приведенные выводы соответствуют целям и задачам, поставленным в начале работы.

Практическая значимость работы заключается в том, что описанный метод удаления ацетильных групп позволяет значительно упростить схемы получения многих биологически и клинически значимых олигосахаридов, минимизировать материальные

затраты и время их синтеза. Более того, в некоторых случаях (синтез природных моноацильных арилгликозидов, а также гликозидов, содержащих сложноэфирные связи в агликоне) он предпочтителен за счет селективности.

Научная новизна работы соответствует принятым критериям. Автором впервые проведено всестороннее изучение процесса кислотно-катализируемого алкоголиза ацетильных групп с использованием эмпирических и расчетных квантово-химических методов. Впервые синтезированы дигликозиды *Virgaureoside A* и *iso-Virgaureoside A*.

Изложенный труд представлен как логически завершенное исследование, его результаты согласуются с теоретическими основами органической химии и друг с другом, что обуславливает достоверность и научную обоснованность приведенных выводов и положений.

Объем работы соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автореферат полно отражает содержание работы. По теме диссертации опубликованы две статьи в международных рецензируемых журналах, результаты исследований представлены на многочисленных российских и международных конференциях.

Разнообразие использованных в работе методов характеризует автора как высококвалифицированного химика-синтетика.

К представленной диссертации есть ряд замечаний, которые разбиты на две группы: конкретные замечания по тексту работы и общие замечания.

Конкретные замечания:

1. Страница 16. Замена бензильной группы на ацетильную названа переэтерификацией, что не корректно, так как бензил – это простой эфир.
2. Страница 20, схема 11. На схеме глюкозамин превращается в галактозамин в ходе миграции пивалоильной группы. В тексте это никак не отражено.
3. Страница 21. Говорить об ортогональности хлорацетильной и ацетильной защитных групп некорректно, так как удалить ацетильную группу в присутствии хлорацетильной не получится.
4. Страница 25. Уксусная кислота названа сильной и способной разрушать гликозидную связь. Это не так.
5. Страница 41. Пункт 2. Соотношение этанол-хлороформ варьируется от 1:1 до 2:1, а потом делается вывод, что 3:1 – оптимально. Это не логично.
6. Страница 52. Не очень понятно, что подразумевается под интермедиатами $-\text{CH}(\text{OH})\text{OEt}$.
7. Страница 54. Название пункта 3.1.1. Некорректное наименование вещества. Правильно говорить метоксифенил 2-О-ацетилгалактопиранозид.

Общие замечания:

1. Количество опечаток, грамматических ошибок, неправильных согласований и т.д. в тексте диссертации значительно превышает неизбежный минимум. Особенно этим грешит литературный обзор.
2. В работе присутствуют жаргонизмы. Например, «снятие защитных групп». Правильно говорить об их удалении.
3. На многих схемах подписи сделаны на английском языке, в некоторых случаях схемы не полностью соответствуют тексту. Создается впечатление, что они были просто скопированы из других источников.
4. В некоторых случаях соединения именуется по принципу сначала агликон затем углеводная часть, в других случаях углеводная часть вводится как «гликозилокси». В соответствии с рекомендациями ИЮПАК возможны оба подхода, но было бы целесообразнее выбрать какой-то один.
5. В разделе литературного обзора, посвященного O-гликозилированию, значительное внимание уделяется давно известным и устаревшим методам (например гликозилирование по Фишеру, ссылка на работу 1893 года). В то же время, современные методы гликозилирования описаны очень сжато в одном абзаце, хотя в своей работе автор успешно применяет такие гликозилдоноры как тиогликозиды и N-фенилтрифторацетимидаты.
6. В экспериментальной части язык недостаточно лаконичен. Некоторые данные избыточны (например, объем и количество воды для растворения КОН, можно было бы просто указать концентрацию раствора). Логика построения экспериментальной части не соответствует изложению работы в обсуждении результатов и не всегда понятна.
7. В работе отсутствуют сопоставления исследуемого кислотно-катализируемого алкоголиза и метода Земплена, что было бы логично, так как 2-O-ацетильная группа в галактозидах и глюкозидах наиболее стабильна и в основных условиях. В дигликозидах 32 и 33 сложноэфирная связь в агликоне также скорее всего будет стабильнее ацетильных групп в условиях деацетилирования по Земплону.

Указанные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы. Представленная диссертация Нагорной М. соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным ВАК в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24

сентября 2013 г. № 842, а ее автор – Нагорная Марина заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Рыжов Иван Михайлович,
кандидат химических наук (специальность 02.00.10 - биорганическая химия),
научный сотрудник отдела химической биологии гликанов и липидов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук

117997, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10.

e-mail: imryzhov@gmail.com

Тел. +7(495)330-03-00

16 ноября 2018 года



И.М. РЫЖОВ

Подпись И.М. Рыжова заверяю

Ученый секретарь ИБХ РАН



д. ф.-м. н. В.А. Олейников