

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(НИОХ СО РАН)

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск,
630090, Российская Федерация
Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52
E-mail: benzol@nioch.nsc.ru <http://www.nioch.nsc.ru>
ОКПО 03533903, ОГРН 1025403651921
ИНН/КПП 5408100191/540801001

23.11.2018 № 15326-
№ _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н.
Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук,

7 Е.И. Багрянская

23 ноября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Фенольные гликозиды, в том числе частично ацетилированные, представляют важную группу природных соединений как в плане биологической активности, так и в направлении их превращений. В этой связи диссертационная работа Марины Нагорной, посвященная изучению оригинального метода селективного дезацетилирования *пер*-ацетилгликозидов под действием системы HCl/EtOH/CHCl₃ до 2-О-ацетилгликозидов, исследование механизма этого процесса и поиска путей применения реакций дезацетилирования в химии углеводов с получением 2'-О-ацетилгликозидов, полностью дезацетилированных соединений с сохранением гликозидной связи, а также олигосахаридов, представляется **актуальной** и своевременной.

Поддержка проводимых исследований грантами РНФ и РФФИ подтверждает актуальность и научную значимость исследований соискателя.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ, ИМЕЮЩИЕ НАУЧНУЮ НОВИЗНУ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

Основное содержание диссертационной работы Нагорной М. изложено в двух органично взаимосвязанных главах 2 и 3. Ранее на кафедре биотехнологии и органической химии ТПУ было найдено, что при действии на весьма доступные перацетилированные фенолгликозиды смеси HCl/EtOH/CHCl₃ можно провести дезацетилирование всех ацетильных групп, кроме 2-О-Ас, с сохранением при этом и гликозидной функции.

Подобная селективность дезацетилирования не была известна в химии углеводов, и имеет важное значение, поскольку 2-О-ацетилгликозиды содержатся в растениях, обладают широким спектром биологической активности, однако известные методы их синтеза многостадийны и потому малоэффективны.

Основной задачей диссертации М. Нагорной являлось выяснение причин этой беспрецедентной селективности дезацетилирования и поиск путей практического использования найденной реакции в химии углеводов. С поставленной задачей диссертант справился. На примерах достаточно широкого ряда фенолгликозидов впервые определены закономерности по влиянию строения гликозидного фрагмента и агликона на селективность дезацетилирование действием HCl/EtOH/CHCl_3 , найдены возможности и ограничения этого необычного процесса. Так, установлено, что высокая селективность имеет место не только для β -D-глюкопиранозидов, но и β -D-галактопиранозидов. В тоже время, в случае альфа-аномеров перацетилированных фенолгликозидов селективность снятия ацетильных групп резко падает. Показано, что агликон влияет на селективность не электронными воздействиями, но благодаря пространственным факторам – наивысшая селективность наблюдается для *орто*-замещенных фенолгликозидов. Основываясь на этих фактах, автор предположил, что наименьшая активность 2-О-ацетильных групп в изученных перацетилированных фенолгликозидах определяется их пространственным экранированием со стороны агликона. С использованием комплекса экспериментальных и теоретических методов (методов квантовой химии) данная гипотеза получила некоторое подтверждение. Таким образом, в результате проведения этой части работы некоторые 2-О-ацетилфенолгликозиды впервые стали достаточно доступными соединениями, и далее в главе 3 М. Нагорная показала две нетривиальные возможности их использования в химии углеводов для получения продуктов, представляющих практическую ценность. Так, ею разработан новый синтетический подход к получению одного из силаолигосахарида, представляющего основу ганглиозида GM3. Второй путь использования 2-О-ацетилфенолгликозидов состоит в первом синтезе природного дигликозида Virgaureoside A, а также изо Virgaureoside A.

Таким образом, проведенные исследования реакционной способности фенологликозидов в ранее неизвестных реакциях селективного дезацетилирования перацетилгликозидов обладают выраженной научной новизной в химии углеводов, а полученные при этом результаты позволяют расширить области практического применения 2-О-ацетилгликозидов.

3. СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ЗАЯВЛЯЕМОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Согласно паспорту заявляемой специальности «02.00.03 – органическая химия». диссертационная работа Громовой М.А. соответствует пунктам:

- 1 Выделение и очистка новых соединений;
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.
4. ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ, СТЕПЕНИ ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТИ И КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа М. Нагорной состоит из введения, литературного обзора, двух глав с обсуждением результатов исследований автора, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Текст работы изложен на 126 страницах. Библиографический список диссертационной работы включает 226 источников (из них порядка сотни ссылок на работы 2001-2018 гг). Приложение к диссертации содержит рисунки спектров ЯМР соединения **2a** (пример анализа структуры и отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C).

В литературном обзоре, обобщены данные по методам защиты гидроксильных групп в арилгликозидах, а также методам гликозилирования. Можно упрекнуть автора в том, что литературный обзор диссертации в части описания защитных групп в химии углеводов перегружен общеизвестными сведениями, имеющимися в учебниках. Однако, с другой стороны, в таком систематизированном виде эта часть работы представляет ценный справочный материал как по современным, так и по классическим методам защиты и снятия защитных групп, применяемых в химии углеводов и весьма полезна для начинающих исследователей.

Вторая и третья главы посвящены обсуждению собственных результатов диссертанта и полностью отражают весь ход выполненной работы и выводы по диссертации.

Экспериментальная часть содержит описание методов, предпринятых для выполнения поставленных задач. Даны физико-химические и спектральные характеристики полученных продуктов. Постановка эксперимента и трактовка полученных данных подтверждают высокую научную эрудицию диссертанта. Следует отметить как несомненное достоинство работы корректное исполнение структурных исследований, указывающих на высокую квалификацию соискателя в области физико-химических исследований органических соединений. Применение и умелое использование современных и традиционных методов выделения, идентификации и анализа обеспечивает высокую степень **достоверности** полученных данных и сделанных на их основе выводов.

В целом, содержание диссертации соответствует цели работы. Она представляется как **завершенное** научное исследование, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что научная новизна исследования, достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений. Результаты исследования Марины Нагорной представляют высокую значимость для науки и практики и могут быть использованы в направленном синтезе биологически активных соединений, что особенно важно, водорастворимых.

5. АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУБЛИКАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты работы с достаточной полнотой отражены в двух статьях, опубликованных в международных журналах, входящих в список ВАК, и в тезисах 13 докладов на отечественных и международных конференциях. Автореферат работы, как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов, полностью и верно отражает содержание диссертации.

6. ВОПРОСЫ И ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

Поводов для принципиальной критики работа Марины Нагорной не вызывает. По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. В работе постулируется, что деацетилирование перацетилгликозидов в системе HCl/EtOH/CHCl_3 протекает через этанолиз по схеме переэтерификации сложных эфиров (схема 32, с. 37). Однако, деацетилирование может проходить и через гидролиз водой в HCl . Различия этих двух возможностей заключаются в образовании альтернативных продуктов - этилацетата в первом случае и уксусной кислоты – во втором. Странно, что автор не привел доказательств того, какой же из продуктов реально образуется?
2. Можно конечно предположить, но хотелось бы получить ответ на вопрос, почему часть квантово-химических расчетов проводилась с применением метода DFT, а часть – полуэмпирическим методом AM1?
3. Не совсем ясно, с какой целью для получения сиалил-(α 2-3)-галактозил имидатного донора **24** из сиалил-(α 2-3)-галактозного блока **18a** автор проводит целый ряд манипуляций по замене изначальных защитных групп (стр. 60, 61).
4. Автором было предложено применение 2-O-ацетилгликозидов в синтезе сиалил-(α 2-3)-галактозного блока, который является важным строительным фрагментом ганглиозида GM3. Следовало бы более детально объяснить преимущества данного подхода перед известными методами получения подобных олигосахаридов?

5. Стр. 11. Последний абзац. Семейства *Peag* – не существует. Речь идет о листьях груши (одного из видов, не определен), которая относится к семейству розовых.

6. Работы содержит опечатки (стр. 34, 61), но их немного.

Приведенные вопросы и замечания не снижают хорошего впечатления от представленного М. Нагорной исследования, не затрагивают сущности работы, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая диссертационную работу Марины Нагорной в целом, отмечаем, что она является актуальной, цельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Её характеризует высокая культура исследования, оригинальность замысла и исполнения, научная новизна и фундаментальная значимость полученных результатов. Результаты работы М. Нагорной могут быть использованы в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск), Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (г. Москва), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Уфимском институте химии Уфимского ФИЦ РАН (г. Уфа), Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (г. Владивосток), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Каз НЦ РАН (г. Казань), Алтайском государственном техническом университете им. И.И. Ползунова (г. Барнаул) и других организациях, занимающихся химией углеводов, изучением строения и направленных трансформаций фенольных гликозидов, олигосахаридов и поиском их практического применения.

Диссертационное исследование представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на актуальную тему. Диссертационная работа Нагорной Марины «Региоселективный синтез и свойства ацетильных производных фенолгликозидов» относится к разряду высококвалифицированных фундаментальных научных исследований, совокупность положений и выводов которой, можно классифицировать как новое достижение в области органической химии углеводов, **содержащее решение задачи** селективного химического синтеза и модификации фенольных гликозидов. По объёму и качеству проведённого эксперимента, по новизне и актуальности полученных результатов, по научно-методическому уровню и практической значимости диссертация отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым

к кандидатским диссертациям (п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор Нагорная Марина заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия».

Диссертационная работа Нагорной Марины рассмотрена и обсуждена на научном семинаре отдела медицинской химии НИОХ СО РАН (протокол №12 от 21.11.2018).
Данный отзыв заслушан и одобрен.

Доктор химических наук
(по специальности 02.00.03 – Органическая химия),
профессор Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
21 ноября 2018г.

 Э.Э. Шульц

Шульц Эльвира Эдуардовна
доктор химических наук, профессор,
зав. лабораторией медицинской химии
НИОХ СО РАН
630090, г. Новосибирск,
проспект Академика Даврентьева, 9
Телефон/факс: +7 (383) 330-56-88
Электронная почта: schultz@nioch.nsc.ru

Подпись д.х.н., проф. Э.Э. Шульц удостоверяю:
Ученый секретарь НИОХ СО РАН
к.х.н.
23 ноября 2018г.

 Р.А. Бредихин