



УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе и
Инновациям

Национального исследовательского
Томского политехнического университета

Степанов Игорь Борисович

« 6 » 09 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Диссертация «Региоселективный синтез и свойства ацетильных производных фенолгликозидов» выполнена в Научно-образовательном центре Н. М. Кижнера Инженерной школы новых производственных технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета.

В период подготовки диссертации соискатель Нагорная Марина обучалась в очной аспирантуре Национального исследовательского Томского политехнического университета и работала в должности инженера в Научно-образовательном центре Н. М. Кижнера Инженерной школы новых производственных технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

В 2014 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по направлению подготовки «Химическая технология».

Диплом об окончании аспирантуры выдан в 2018 г. федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Научный руководитель – Филимонов Виктор Дмитриевич, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук, профессор Научно-

образовательного центра Н.М.Кижнера Инженерной школы новых производственных технологий.

Диссертация М. Нагорной рассмотрена и обсуждена на научном семинаре Научно-образовательного центра Н. М. Кижнера Инженерной школы новых производственных технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета 5 сентября 2018 г., протокол № 6.

На семинаре присутствовали:

1. Филимонов В.Д.
2. Хлебников А.И.
3. Бахолдина Л.А.
4. Белянин М.Л.
5. Потапов А.С.
6. Куксенюк В.Ю.
7. Марченко Р.Д.
8. Санжиев А.Н.
9. Краснокутская Е.А.
10. Федорова В.А.
11. Шмидт А.Э.
12. Штрыкова В.В.

В ходе обсуждения работы были заданы следующие вопросы, на которые докладчик дал исчерпывающие ответы:

1. Как был вычислен доверительный интервал при построении кинетических кривых?
2. Проводилось ли калибровка ВЭЖХ для проведения кинетических исследований?
3. Использовались ли другие спирты для дезацетилирования помимо этанола?
4. Почему для квантово-химических расчетов вы использовали метод AM1?
5. В чем причина обнаруженной региоселективности?
6. На каком основании вы говорите об этанолизе с применением вашей кислотно-катализируемой системы?
7. Были ли проведены прямые эксперименты доказывающие этализ?
8. В чем механизм применяемой вами кислотно-катализируемой системы для дезацетилирования?
9. Для более точных расчетов кинетики дезацетилирования пытались ли вы проводить больше экспериментов?

10. Как влияют орто- и пара- заместители на селективность дезацетилирования?

11. Как вы поддерживали температуру для дезацетилирования?

По результатам рассмотрения и обсуждения диссертации «Региоселективный синтез и свойства ацетильных производных фенолгликозидов» принято следующее заключение:

I. Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация выполнена на актуальную для органической химии тему «Региоселективный синтез и свойства ацетильных производных фенолгликозидов». Данная тематика имеет большое научное и практическое значение для химии углеводов. Полученные Нагорной М. результаты имеют приоритетный характер и опубликованы в ведущих международных и отечественных журналах по органической химии. Выполненные исследования составляли части проектов РФФИ и РНФ.

В целом настоящая работа является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложен простой метод синтеза 2-О-ацетилгликозидов дезацетилированием доступных *пер*-ацетилированных гликозидов. Также соискателем проведено многоплановое исследование механизма реакции дезацетилирования с использованием экспериментальных кинетических и современных квантово-химических методов. Полученные при этом результаты представляют интерес для химии углеводов.

Диссертационная работа М. Нагорной по своему научному уровню, актуальности, новизне результатов, их достоверности, обоснованности выводов, научной и практической значимости полностью отвечает критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

II. Актуальность исследования

В природе широко встречаются частично ацетилированные фенолгликозиды. Такие соединения интересны для фармакологии, поскольку имеют биологическую активность, отличную от неацетилированных соединений с тем же скелетом. Наибольший интерес представляют природные фенолгликозиды, содержащие одну ацетильную группу на 2-гидроксиле углеводной части. Также, 2-О-ацетилированные арилгликозиды

являются специфическими маркерами для растений определенных семейств и служат своеобразными «отпечатками пальцев» для хемотаксономии.

Выделение таких соединений из растительного сырья представляет собой сложный процесс, не дающий гарантии выделения необходимого компонента с достаточными выходами. Помимо этого, содержание 2-*O*-ацетилгликозидов в природном сырье зависит от ряда факторов, таких как: сезон сбора растительного материала, вид растения, место сбора и условия сушки и обработки сырья. Кроме того, выход 2-*O*-ацетилгликозидов зависит и от метода их выделения.

Получение 2-*O*-ацетилгликозидов прямым введением ацетильной группы в углеводный остаток невозможно, так как в этом случае преимущественно образуются 6-*O*-ацетильные производные. Известны лишь единичные примеры многостадийных синтезов 2-*O*-ацетилгликозидов. Так, учеными из Китая был предложен полусинтетический путь получения 2-ацетилсалицина в 5 стадий. Описан также синтез 2-*O*-ацетилгалактозида в 8 стадий как интермедиата в синтезе олигосахаридов.

Ранее на кафедре биотехнологии и органической химии ТПУ была открыта система HCl/EtOH/CHCl_3 , позволяющая проводить селективное дезацетилирование некоторых *пер*-ацетилгликозидов с получением ценных 2-*O*-ацетилгликозидов, а также полностью дезацетилированных соединений с сохранением гликозидной связи. Однако механизм действия этой системы не исследован, равно как неизвестно и влияние строения ацетилированных гликозидов на их реакционную способность и селективность. Понимание механизма действия данной системы необходимо для широкого использования предложенного метода дезацетилирования в химии углеводов.

Работа выполнялась при поддержке грантов РФФИ № 18-33-00365 мол_а (получение гликозил-акцептора селективным дезацетилированием), РНФ №. 16-13-10244 (сиалилирование при различных концентрациях).

III. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Анализ литературных данных, планирование и проведение экспериментальной части работы, обработка полученных экспериментальных данных выполнены лично автором. Обсуждение полученных результатов и подготовка материалов для публикаций проводилась совместно с научным руководителем и соавторами. Вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоял в активном творческом участии во всех этапах работы: постановка задачи, выбор методов

исследований, интерпретации и обсуждение полученных экспериментальных данных. Эксперименты в рамках работ, выполненных в соавторстве, выполнены лично автором.

IV. Достоверность научных положений и выводов

Результаты диссертационной работы М. Нагорной, научные положения и выводы являются достоверными, обоснованными и не противоречат существующим научным представлениям в области химии углеводов. Достоверность экспериментальных данных подтверждена использованием современных физико-химических методов исследования (масс-спектрометрия высокого разрешения HR-ESI-MS, ЯМР (^1H , ^{13}C , COZY, HSQC, HMBC), ВЭЖХ), выполненных на сертифицированном оборудовании.

V. Научная новизна

1. Впервые экспериментально и теоретически исследованы закономерности кислотно-катализируемого дезацетилирования *пер*-ацетилированных арилгликозидов, определено влияние строения углеводного фрагмента и агликона на селективность.

2. Впервые предложен одностадийный метод синтеза ряда 2-*O*-ацетиларилгликозидов.

3. Впервые определена скорость кислотно-катализируемого алкоголиза 2-*O*-ацетильной группы для ряда 2-*O*-ацетиларилгликозидов и выявлено влияние строения углеводного фрагмента и агликона на скорость алкоголиза.

4. Впервые предложены и реализованы подходы к получению ценных природных дигликозидов (*Virgareoside A* и *iso-Virgaureoside A*), а также строительных блоков практически важных олигосахаридов, в частности, сиалил-(α 2-3)-галактозного блока.

VI. Практическая значимость

1. Предложен простой одностадийный метод селективного алкоголиза *пер*-ацетилированных арилгликозидов для получения 2-*O*-ацетиларилгликозидов, что делает их доступными для применения в химии углеводов.

2. Осуществлен синтез нового галактозильного строительного блока (*n*-метоксифенил 2-*O*-ацетил-4,6-*O*-бензилиден- β -D-галактопиранозида) с использованием кислотно-катализируемого алкоголиза ацетильных групп и показана возможность его применения для синтеза важного сиалил-(α 2-3)-галактозного блока.

3. Впервые осуществлен синтез дигликозида растения *Solidago virgaurea* L- **Virgaureoside A**, а также дигликозида не найденного в природных источниках и не описанного в литературе - *изо-Virgaureoside A* с применением кислотно-катализируемого алкоголиза ацетильных групп *пер*-ацетилированных дигликозидов, благодаря чему возможно получение дигликозидов в количествах, достаточных для фармакологического изучения.

VII. Ценность научных работ

Ценность научных работ соискателя не вызывает сомнения, так как автором предложен синтетический подход для получения ценных 2-*O*-ацетиларилгликозидов селективным алкоголизом *пер*-ацетилированных арилгликозидов, что делает их доступными для применения в химии углеводов. Также показана возможность применения 2-*O*-ацетиларилгликозидов на примере 2-*O*-ацетил- β -D-галактопиранозида для получения важного сиалил-(α 2-3)-галактозного блока. Ценность научных работ соискателя подтверждается также их публикацией в ведущих международных и отечественных журналах по органической химии и химии углеводов.

VIII. Полнота опубликования результатов

Основное содержание работы опубликовано в 2 статьях в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ (с импакт-фактором >1) и 13 материалов и тезисов докладов на Всероссийских и международных конференциях. Основными работами являются:

1. Nagornaya M.O. The First Total Syntheses of the Diglycosides Virgaureoside A, of *Solidago virgaurea* L., and its analogue iso-Virgaureoside A / M.O. Nagornaya, E. V. Stepanova, M. L. Belyanin, V. D. Filimonov // *Current Organic Synthesis*. – 2017. - Vol. 14. - №. 3. - P. 394-397.

2. Nagornaya, M. O. A new look at acid catalyzed deacetylation of carbohydrates: A regioselective synthesis and reactivity of 2-*O*-acetyl arylglycopyranosides / M. O. Nagornaya, E. V. Stepanova, V. D. Filimonov, R. R. Valiev, M. L. Belyanin, A. K. Drozdova, V. N. Cherepanov // *Carbohydr. Res.*, - 2018. -Vol. 458-459, -P. 60-66.

3. Нагорная М. О. Синтез нового сиалил-(α 2-3)-галактозного блока/ М. О. Нагорная // Химия и химическая технология в XXI веке: сборник научных трудов XIX Международной научно-практической конференции

имени профессора Л.П. Кулева студентов и молодых ученых— Томск: Изд-во ТПУ, 2018. – С. 213.

4. Нагорная М.О. Acidic hydrolysis of tetraacetyl aryl glucosides generally leads to 2-O-acetyl derivatives / М.О. Нагорная, Е.В. Степанова // «19th European Carbohydrate Symposium» - Барселона, Испания. Издательство «EuroCarb 19», 2017. – С. 499.

5. Нагорная М. О. Кислотно-катализируемое селективное удаление ацетильных групп углеводов на примере фенолгликозидов / М. О. Нагорная, Е. В. Степанова // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017» - Иркутск.: Издательство Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, 2017. – С.137.

Публикации соискателя и их тематика полностью отражают основные положения диссертационного исследования и подтверждают их апробацию.

Диссертация «Региоселективный синтез и свойства ацетильных производных фенолгликозидов», Нагорной Марины рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия».

Заключение принято на заседании научного семинара Научно-образовательного центра Н.М.Кижнера Инженерной школы новых производственных технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Присутствовало на заседании 12 чел. Результаты голосования: «за» 12 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 6 от 05.09. 2018 г.

Председатель научного семинара
д.х.н., руководитель центра
Научно-образовательного центра Н.М.Кижнера

Е.А. Краснокутская

Секретарь научного семинара
д.х.н., профессор
Научно-образовательного центра Н.М.Кижнера

А.С. Потапов