

Отзыв

официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича
на диссертационную работу **Абрамова Александра Александровича**
«Регио- и хемоселективное удаление ацетильных групп углеводов в кислых условиях»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Разработка новых методов синтеза биологически значимых молекул остаётся приоритетной задачей современной органической химии. Защитные группы, позволяющие селективно модифицировать реакционную способность соединений, особенно важны в химии углеводов для контроля гликозидных связей. Частично ацетилированные сахара могут быть использованы в биохимии, фармацевтике (например, при создании гликоконъюгатов, вакцин, исследовании лиганда-рецепторных взаимодействий). Ацетильные группы – одни из наиболее распространённых защитных групп в органическом синтезе углеводов (включая гликозилирование) благодаря лёгкости введения и последующего снятия. В природе частично ацилированные соединения – низкомолекулярные гликозиды и полисахариды – распространены во многих живых организмах и обладают специфической биологической активностью, а также служат строительными блоками в олигосахаридной химии. Диссертационная работа Абрамова А. А. посвящена разработке новых методов селективного удаления ацетильных защитных групп из углеводов в кислой среде. Тема диссертации является **актуальной**, поскольку в химии углеводов часто возникает необходимость выборочно депротектировать определённые гидроксильные группы в присутствии других защитных групп. Однако известные ранее методы селективного дезацилирования немногочисленны и имеют серьёзные недостатки – длительное время реакций, сложность аппаратного оформления и масштабирования, а также ограничения по типам субстратов. В данной работе представлен метод селективного удаления ацетильных групп в углеводах в кислых условиях, не требующий использования специфических реагентов или сложного оборудования, обладающий хорошей масштабируемостью и универсальностью к различным субстратам.

Диссертационная работа Абрамова А. А. изложена классическим способом на 131 странице и состоит из введения, трёх глав (литературный обзор, два раздела с описанием собственных результатов и экспериментальной части), выводов и списка литературы, содержит 9 рисунков, 57 схем и 1 таблицу. Список использованной литературы содержит 245 ссылки на работы российских и зарубежных авторов.

Литературный обзор (227 ссылок) состоит из четырех основных частей: 1) Частично ацетилированные углеводы, их нахождение в природе, функции и биологическая активность; 2) Основно-катализируемые методы дезацилирования; 3) Кислотно-катализируемые методы дезацетилирования углеводов; 4) Методы селективного введения ацильных групп. Автор убедительно показывает, что существующие методы основно-катализируемого дезацилирования в основном подходят для неселективного удаления ацильных защитных групп. В тоже время кислотно-катализируемые методы могут применяться для селективного дезацилирования, однако результат реакции во многом зависит от конфигурации углевода и стерических факторов. В четвертой части показан иной подход, для синтеза частично ацилированных углеводов, а именно, селективное

введение ацильных групп в углеводную молекулу. Автором отмечается, что для селективного ацилирования зачастую требуется использование труднодоступных реагентов и проведение многостадийных синтезов. В конце литературного обзора, Абрамов А. А. делает справедливое заключение, что универсального метода для синтеза частично ацетилированных углеводов – нет, а существующие методы обладают существенными недостатками.

С учетом и на основании рассмотренных в литературном обзоре данных основной целью диссертационного исследования стала разработка прогнозируемого кислотно-катализируемого метода дезацетилирования для синтеза частично ацетилированных углеводов с различными конфигурациями. Для достижения поставленной цели автором было предложено использование системы водная соляная кислота в смеси растворителей хлороформ – спирт. Выбор реакционных условий был обоснован предыдущими работами по этой тематике, где подобный реагент применялся для селективного дезацетилирования производных глюкозы.

Научная новизна. В работе достигнуты существенные научные результаты, обладающие новизной. **Во-первых**, автором разработан новый метод хемоселективного кислотно-катализируемого удаления ацетильных групп в присутствии бензоильных групп. Впервые показано, что в таких условиях наиболее реакционноспособными оказываются именно ацетильные группы у 6-*O*- (в моноацетилированных производных) и 4,6-ди-*O*-положений (в диацетилированных производных), что обеспечивает максимальные скорости и выходы целевых продуктов. **Во-вторых**, установлены ранее не известные зависимости: обнаружено влияние конфигурации углевода и размера цикла на региоселективность кислотного дезацетилирования. Так, для производных пираноз (шестичленных колец) в β -1,2-*транс*-конфигурации наблюдается пониженная реакционная способность 2-*O*-ацетильной группы, тогда как α -1,2-*цис*-конфигурация, напротив, повышает стабильность ацетильных групп при C-3 или C-4. **В-третьих**, получены новые данные о сравнительной реакционной способности различных ацильных групп: впервые показано, что хлорацетильные и пивалоильные сложноэфирные группы гидролизуются в кислых условиях значительно легче бензоильных. Этот вывод открывает путь к селективному удалению и других защитных групп помимо ацетильных в мягких условиях, расширяя применение метода. Полученные автором результаты оригинальны, ранее в литературе подобные методы и зависимости не были описаны (это подтверждается отсутствием аналогичных решений в рассмотренном обзоре литературы). Автор не только разработал новый реакционный метод, но и выявил ряд фундаментальных закономерностей реакционной способности в ряду производных моносахаридов (влияние конфигурации и стереохимии на селективность). Эти выводы обогащают научную теорию селективного гидролиза сложноэфирных групп.

Практическая значимость. Работа имеет высокую прикладную ценность. Предложенные в диссертации методы дезацетилирования позволяют существенно упростить синтез частично защищённых углеводов, широко востребованных как строительные блоки в химии олигосахаридов и гликоконъюгатов. Автором разработан удобный протокол: использование доступного реагента (37% водн. HCl в смеси хлороформа и этанола) обеспечивает селективное снятие ацетильных групп без сложного оборудования, в одну стадию и с хорошими выходами. В частности, метод позволил получить ряд синтетически ценных моноацетилированных гликозидов (например, 2-*O*-ацетил- β -D-глюко-, -галакто-, -ксилопиранозиды и др.) всего за одну стадию, тогда как

ранее эти соединения синтезировались многостадийно (до 7 последовательных реакций). Например, 2-*O*-ацетил- β -D-галактопиранозид автором получен за одну стадию с выходом ~32%, в то время как традиционная стратегия с использованием системы защитных групп требовала 7 стадий с суммарным выходом около 23%. Таким образом, новый метод значительно повышает эффективность и экономичность синтеза: сокращается число стадий, повышается суммарный выход целевого продукта. Практическая применимость подтверждена также тем, что процедура легко масштабируется: автор провёл реакции в граммовом масштабе (на ~1,5 ммоль субстрата), получив ~0,9 г целевого продукта **2.7a** с количественным выходом. При этом отсутствует необходимость в инертной атмосфере, абсолютных растворителях или специальном оборудовании (реакция проводилась при обычном нагревании с обратным холодильником). Это чрезвычайно важно для потенциального промышленного применения метода. Кроме того, метод универсален для различных субстратов: показано, что он применим к ряду углеводов различной конфигурации, включая те, которые содержат кислотнo-лабильные группы в агликоне. Таким образом, диссертационная работа обладает как фундаментальной ценностью (углубляет понимание селективности в химии углеводов), так и прикладным значением (дает новые технологии синтеза ценных продуктов).

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком методическом уровне, соответствующем современным требованиям к органическому синтезу. Все описанные методики реакций тщательно разработаны и воспроизводимы. Продукты реакций выделялись стандартными методами (экстракция, фильтрация) с последующей очисткой перекристаллизацией или флэш-хроматографией на силикагеле. Это говорит о том, что автор уделял внимание чистоте эксперимента и отделению побочных продуктов, что критично для достоверности выводов. Для идентификации и подтверждения структуры полученных соединений использован комплекс современных физико-химических методов: ЯМР-спектроскопия ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC и др., а также масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS). Наличие таких подтверждений свидетельствует о высокой доказательной базе – все ключевые вещества охарактеризованы надёжно, что позволяет уверенно интерпретировать результаты реакций. Следует отметить, что все экспериментальные данные (выходы, условия реакций, спектры) представлены подробно, что облегчает проверку и воспроизведение результатов. Более того, автор сравнивает полученные спектральные данные с литературными значениями для известных соединений, и они хорошо совпадают, подтверждая правильность структурного определения. Таким образом, методическая часть работы выполнена строго и качественно, а полученные результаты можно считать воспроизводимыми и надёжными.

Текст диссертации написан грамотно и научно корректно. Литературный обзор логично структурирован, содержит критический анализ источников и подводит к постановке цели исследования. Экспериментальная часть описана подробно, с указанием всех необходимых количеств реактивов, условий и методик анализа – это важно для воспроизведения результатов. Рисунки, схемы реакций и таблицы оформлены аккуратно и понятны. Отдельно отмечу качество выводов: в заключении чётко перечислены основные результаты (6 положений) без лишних обобщений, каждый вывод непосредственно вытекает из приведённых данных. Такой стиль свидетельствует о высоком уровне навыков автора в научной презентации материала.

Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание

диссертации. По материалам работы опубликовано **2 статьи** в профильных журналах (*J. Org. Chem.* и *Carbohydrate Research*) и результаты представлены в виде **3 тезисов** на международных конференциях.

Несмотря на перечисленные достоинства, в ходе ознакомления с текстом диссертационной работы возникли следующие **вопросы и замечания**, которые не носят принципиального характера, а некоторые в большей степени имеют дискуссионную и редакционную направленность:

- *литературный обзор*
 - Рисунок 1.2 (стр. 12). В структуре **1.1** отсутствует обозначение заместителя под R^1 . В структуре **1.3** отсутствует обозначение заместителя под R^2 .
 - Рисунок 1.3 (стр. 12). В структуре соединений **1.11**, **1.17** и **1.19**, заместитель R должен быть H, а не OH, иначе это вводит в заблуждение читателя и можно подумать, что там образуется пероксидная группа.
- *результаты и обсуждение*
 - Ограниченность применимости метода. Хотя метод заявлен как широко применимый, эксперименты показали, что он не во всех случаях даёт целевой моноацетилованный продукт. В частности, для некоторых конфигураций сахаров селективности не удалось достичь. Например, для α -D-маннопиранозида **2.2e** (аномерная конфигурация 1,2-транс) реакция дезацетилирования протекала неселективно, и образовалась смесь двух моноацетилированных изомеров, которые не удалось разделить. Аналогично α -L-рамнопиранозид **2.2f** дал смесь 2-O- и 4-O-ацетилированных продуктов с низкими выходами (14% и 7%, соответственно). Для ряда других субстратов (рибопиранозид, фуранозиды **2.2h–2.2k**) селективность также отсутствовала, и выделить индивидуальные моноацетаты не удалось.
 - В виду неселективного дезацетилирования соединений **β -2.2d**, **2.2e**, **2.2g**, **2.2m** пробовали ли использовать другие известные из литературы условия реакции?
 - Схема 2.2 (стр. 43). Не ясно, какие из двух методов использовались для продуктов **2.2b-l**, т.к. стоит вопросительный знак вместо метода. То же касается условий а-с.
 - Схемы 2.4-2.14. Над стрелками следовало указать условия реакции, т.к. постоянно возвращаться к Схеме 2.3 неудобно для читателя.
- *Экспериментальная часть*
 - Для соединения **α -2.2a** в протонном спектре не хватает сигнала одной ацетильной группы. Видимо пропущена.
- *Опечатки*
 - «**ав**ктивностью» (стр. 8), «*n*-толуолсульф**л**кислоты» (стр. 23), «бензид**и**деновых» (стр. 29), «ацетилир**во**ания» (стр. 29), «г**д**роксильных» (стр. 40), «маннопи**р**нозы» (стр. 41), «фен**л**иглюкозида» (стр. 47), «с**и**единения» (стр. 84).

Отмеченные замечания не носят принципиального характера. Ни одно из замечаний не ставит под сомнение достоверность выводов или ценность полученных результатов. В целом, качество проведённого исследования очень высокое и диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, вносят существенный вклад в развитие химии углеводов, в частности развития новых регио- и хемоселективных методов удаления ацетильных групп в углеводах. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п. 2 «Открытие новых реакций

органических соединений и методов их применения» и п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

На основании проведенного анализа можно заявить, что по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа удовлетворяет требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Абрамов Александр Александрович** несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:



Ларионов Владимир Анатольевич

Заведующий лабораторией

Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений, ведущий научный сотрудник ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, доктор химических наук (специальность – 1.4.3. Органическая химия).

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/ Гулакова Е. Н. /

23 декабря 2025 г.