

## ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу Гаскаровой Айгуль Рушановны «Функционализация полисахаридов гидроксаматными, малеинатными и глиоксалатными группами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Гаскарова Айгуль Рушановна поступила в очную аспирантуру Института нефтехимии и катализа РАН по специальности 02.00.03 – Органическая химия в сентябре 2013 года после окончания химического факультета Башкирского государственного университета.

Гаскарова А.Р. занимается актуальными исследованиями в области химической модификации полисахаридов. Ее исследовательская деятельность связана с разработкой эффективных методов функционализации гидроксаматными, малеинатными и глиоксалатными (альдегид-гидратными) группами таких водорастворимых полисахаридов, как высоко- и низкомолекулярная гиалуроновая кислота, дерматансульфат, гепарин, альгиновая, полигалактуроновая, полиглюкуроновая, полигулуруновая, полиманнуруновая и карбокси-гиалуроновая кислоты, крахмал, декстран и  $\beta$ -циклодекстрин. Гаскаровой А.Р. получены гидроксаматы по карбоксильной группе полисахаридов (полиуруновых кислот), малеинаты и глиоксалаты – по гидроксильным группам, охарактеризованные с помощью методов одно- ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и двумерной (HSQC) спектроскопии ЯМР степенью замещения (DS) карбокси- или гидроксигруппы.

Впервые с использованием в качестве субстратов сложноэфирных аддуктов полиуруновых кислот с 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодимидом – *O*-ацилизо мочевины получены гидроксаматы с DS 0.20-0.44. Установлено, что выбор условий для эффективного гидроксамирования *O*-ацилизо мочевины под действием гидроксилamina в водной (pH 11.7) или спиртовой среде определяется природой полиуруновой кислоты.

Гаскаровой А.Р. разработаны методы этерификации полисахаридов малеиновым ангидридом без использования растворителей: а) механохимическим способом в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 20-25°C, б) обычным нагреванием до 100-120°C, в) микроволновым (MW) нагреванием, 100-120°C, и г) MW нагреванием в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Установлено, что в ряду исследованных полисахаридов гиалуроновая кислота является наиболее реакционноспособной, ее малеинаты с DS 0.3-0.5 получены всеми перечисленными способами. Показано, что для остальных полисахаридов наиболее эффективным является MW нагревание в отсутствие или в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , их малеинаты получены с DS от 0.05 (для альгиновой кислоты) до 1.0 (для декстрана).

Выявлено, что в реакцию этерификации вступают как первичная, так и вторичные гидроксигруппы полисахаридов с преимущественным образованием монозамещенных малеинатов над дизамещенными, при этом DS первичной OH-группы выше, чем DS каждой из вторичных OH-групп. Установлено, что в малеинате гепарине *N*-сульфатные группы звена D-глюкозамина частично замещены на *N*-малеинатные группы, что доказано на примере *N*-малеинил-1-*O*-метилглюкозамина как модельного соединения.

Глиоксалевые эфиры низко- (DS 0.3) и высокомолекулярной (0.2-0.3) гиалуроновой кислоты, декстрана (0.1), крахмала (0.3) и циклодекстрина (0.03-0.08) впервые получены Гаскаровой А.Р. путем озонирования соответствующих малеинатов в водной или водно-

спиртовой среде. Установлено, что альдегидные группы в глиоксалах находятся в гидратированном состоянии в виде альдегид-гидратов.

В результате исследований биологической активности гидроксаматов полисахаридов выявлена повышенная устойчивость к грибкам *Aspergillus niger* (для гидроксаматов гиалуроновой, альгиновой, полигалактурановой, полиглукуроновой, полигулурановой и полиманнуроновой кислот), к расщеплению ферментом текстикулярной гиалуронидазой (для гидроксамата гиалуроновой кислоты), антирадикальные свойства (для гидроксаматов гиалуроновой кислоты и гепарина: IC50, при которой гибнет половина 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильных радикалов, составляют 76.2 и 54.6 ммоль/л соответственно) и ингибирующее действие на фермент матриксную металлопротеиназу-2 (ММП-2) (для гидроксамата гиалуроновой кислоты, который при всех используемых концентрациях, 0.27-270 мМ, ингибирует активность ММП-2 на 40-50% недозависимым образом).

В ходе обучения Гаскарова А.Р. принимала активное участие в постановке задачи исследования, обсуждении полученных результатов, самостоятельно выполняла эксперименты и проводила идентификацию полученных продуктов реакции с помощью  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC ЯМР-спектроскопии. За время работы над диссертационной работой Гаскарова А.Р. проявила себя трудолюбивым, самостоятельным и ответственным аспирантом, вдумчивым исследователем. Она хорошо работает с научной литературой, систематизирует полученные результаты и делает из них научные заключения. Ею успешно сданы кандидатские экзамены, в том числе по специальности «Органическая химия».

По результатам диссертационной работы Гаскаровой А.Р. опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах и 11 тезисов докладов в сборниках трудов всероссийских и международных конференций.

Диссертационная работа Гаскаровой А.Р. по своему объему, содержанию и значимости отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Научный руководитель:  
к.х.н., доцент

«Заверяю»

Ученый секретарь ИНК РАН,  
к.х.н., с.н.с.

29.06.2014г.



 Понеделькина И.Ю.

 Спивак А.Ю.