

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Бахолдиной Любови Алексеевны

«Сложные эфиры феруловой кислоты: выделение, новые подходы к синтезу и оценка биологической активности», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Бахолдиной Л.А. посвящена получению сложных эфиров феруловой кислоты (ФК) – фрагментов важных природных физиологически активных веществ. Автором проведен как химический синтез, так и выделение эфиров ФК из растительного сырья (пшеничных отрубей). В основе синтеза лежит реакция этерификации ацетилферуловой кислоты различными спиртами в присутствии дициклогексилкарбодиимида в качестве конденсирующего реагента.

ФК (4-гидрокси-3-метоксикоричная кислота) является природной фенольной кислотой с уникальными свойствами, как самого активного антиоксиданта. Кроме того, отмечают для нее противоаритмическое, кардиопротекторное, противоопухолевое и др. действия. Несмотря на высокую биологическую активность, применение ФК ограничено из-за низкой липофильности, малой стабильности в различных растворителях, а также из-за быстрого поглощения и быстрого вывода из организма человека. Проведенный обзор литературы по биологической активности производных ФК, особенно сложных эфиров, показывает, что они обладают по сравнению с ФК повышенной антиоксидантной, противораковой, противогрибковой активностями, лучше защищают кожу от УФ-излучения, могут применяться при лечении болезни Альцгеймера, сердечно-сосудистых заболеваниях и др. Однако содержание сложных эфиров ФК в природных продуктах очень низкое, и ассортимент их ограничен.

В связи с этим синтез сложных эфиров ФК и их аналогов биологически активных гликозидов ФК является актуальной темой. Поиск новых противораковых соединений является приоритетным направлением исследований в фармацевтике.

Диссертация объемом 114 страниц состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, выводов, списка использованных источников (142 наименования), включает 19 таблиц, 20 рисунков и 22 схемы.

Во введении кратко изложена актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, научная новизна, практическая значимость, информация об апробации работы.

Первая глава диссертации содержит литературный обзор по известным в настоящее время природным и синтетическим сложным эфирам ФК, а также приведены данные о проявляемой ими биологической активности. Автор детально рассматривает известные к

настоящему времени методы химического синтеза сложных эфиров ФК, способы извлечения их из растительного сырья и исследовании противораковой активности некоторых эфиров ФК.

Вторая глава диссертации представляет собой материалы и методы исследований, в которой описаны объекты исследования, приводятся характеристики приборов, режимов и условий проведения анализов, подробно описываются методики синтеза, выделения и анализа полученных соединений.

В третьей, основной, главе диссертации представлено обсуждение полученных результатов экспериментальных данных по конденсации ФК с одноатомными спиртами, а также на примере незащищенной ксилозы исследована селективность реакции этерификации полиолов в присутствии дициклогексилкарбодиимида. Установлено, что реакция протекает хемоселективно с преимущественным образованием 1-О-ферулоил-D-ксилофуранозы. Исследована реакция снятия ацетильной защиты, определены продукты реакции и оптимальная продолжительность щелочного гидролиза.

В разделе исследований по извлечению сложных эфиров ФК из растительного сырья автором проведена оптимизация условий их выделения из олигосахаридов пшеничных отрубей. В заключительной части диссертационной работы автор приводит оценку цитотоксичности полученных соединений на клеточной линии рака толстой кишки человека (HCT116).

Выводы диссертации соответствуют поставленным целям и задачам исследований.

Работа Бахолдиной Л.А. заканчивается списком использованных источников.

Основные результаты исследований докладывались и обсуждались на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Публикации: Основное содержание диссертации изложено в 23 опубликованных работах, из них: 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК; 1 статья в издании, индексируемом в базах данных Web of Science и Scopus.

Научная новизна выполненной работы в целом отвечает общепринятым критериям. Автором впервые показана высокая селективность реакции ацилирования 4-О-ацетилферуловой кислотой незащищенной ксилозы в присутствии дициклогексилкарбодиимида. Впервые синтезированы ранее неизвестные сложные эфиры феруловой кислоты, структура которых доказана. Впервые исследована и показана цитотоксичность производных ФК на линии клеток HCT116 (рак толстой кишки человека), полученных путем синтеза, и производных, выделенных из пшеничных отрубей.

Практическая значимость работы обоснована возможностью применения полученных результатов для синтеза стандартов при изучении сложных эфиров ФК в растительном сырье и в синтезе новых биологически активных соединений. Предложены условия выделения сложных эфиров ФК и олигосахаридов из пшеничных отрубей, которые могут использоваться для дальнейшего изучения сложных эфиров растительного сырья. Важными результатами для дальнейшего поиска эффективных противораковых агентов являются показатели цитотоксичности полученных производных феруловой кислоты в отношении линии клеток НСТ116 (рак толстой кишки человека).

Работа выполнена с применением современных методов идентификации органических соединений, таких как ИК- спектрометрия, УФ-, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C - спектроскопия, поэтому достоверность структуры синтезированных соединений не вызывает сомнения, научные положения и выводы обоснованы и не противоречат теоретическим основам органической химии.

Несколько замечаний и вопросов, возникших при знакомстве с диссертацией:

1. В автореферате отсутствуют положения, выносимые на защиту.
2. Стр. 42. В методике получения 1,2,3,5-дициклогексиден-D-ксилофуранозы отсутствуют условия смешения D-ксилозы, циклогексанона и серной кислоты в части контроля температуры реакционной среды, так как известно, что при высоких температурах целевой продукт не образуется. Кроме того, не указана концентрация серной кислоты, так как с повышением концентрации растет и выход целевого продукта, для таких реакций в основном используют олеум.
3. Стр. 66. 3.1.3 Ацилирование ксилозы. Отсутствуют обоснования выбора в качестве объекта исследований ксилозы. Почему ксилоза? А можно ли использовать для получения сложного эфира феруловой кислоты, например, диацетон-L-сорбозу, доступный промежуточный продукт в синтезе аскорбиновой кислоты? Если такие сложные эфиры известны, то их следовало бы отразить в литературном обзоре.

Тем не менее указанные недостатки в целом не снижают ценности представленной квалификационной работы, которая заслуживает положительной оценки.

Заключение

Оценивая совокупность полученных соискателем результатов, следует считать диссертацию Бахолдиной Любови Алексеевны как законченную научно-квалификационную работу. Диссертация написана на высоком научно-техническом уровне и показывает, что автор полностью владеет представленным материалом.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Работа содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает новизной, а полученные результаты вносят заметный вклад в развитие органической химии.

По актуальности рассматриваемых вопросов, научной и практической ценности полученных результатов, их новизне и достоверности рецензируемая работа полностью соответствует требованиям ВАК (п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация Бахолдиной Л.А. соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия в части основной задачи: направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами и в области исследований: «1. Выделение и очистка новых соединений»; «3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул». Поэтому автор работы Бахолдина Любовь Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,

Ильясов Сергей Гаврилович

доктор химических наук,

заведующий лабораторией синтеза
высокоэнергетических соединений


С.Г. Ильясов

659322, г. Бийск, Алтайский край, ул. Социалистическая 1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН).

тел/факс (3854)30-59-37

e-mail: ilysow@ipcet.ru

Подлинность подписи д.х.н. Ильясова Сергея Гавриловича заверяю.

Учёный секретарь ИПХЭТ СО РАН д.ф.н./


С.С. Титов