

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Кузбасский государственный
технический университет
имени Т.Ф. Горбачева»



Костюк
2018 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева» 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.

Актуальность темы диссертации

Исследования природной феруловой кислоты указывают на большой спектр ее фармакологического действия. Феруловая кислота при попадании в организм быстро всасывается и выводится. Преимуществом конъюгированных молекул феруловой кислоты является низкое их всасывание в желудке и возможность оказывать противоопухолевое действие в кишечнике. Конъюгирование феруловой кислоты по карбоксильной группе со спиртами позволяет регулировать ее цитотоксический эффект за счет изменения физических, химических и фармакологических свойств. Поиск и создание высокоэффективных фармакологических средств за счет функционализации природных биологически активных соединений является актуальной задачей. Диссертационное исследование Бахолдиной Л.А. направлено на получение сложных эфиров феруловой кислоты методами химического синтеза и путем выделения из растительного сырья, оценку их цитотоксичности на линии клеток НСТ116 (рак толстой кишки человека). Результаты исследования дают важную информацию для дальнейшего поиска эффективных противораковых агентов.

Научная новизна работы

В ходе выполнения диссертационного исследования Бахолдина Л.А. получила ряд новых результатов:

1. Впервые была изучена селективность реакции ацилирования 4-О-ацетилферуловой кислотой незащищенной ксилозы в присутствии дициклогексилкарбодиимида;

2. Впервые синтезированы ранее неизвестные тетрагидрофурфуриловый эфир феруловой кислоты и 5-О-ферулоил-D-ксилофураноза, структура которых доказана физико-химическими методами;

3. Впервые проведено изучение цитотоксичности на линии клеток НСТ116 (рак толстой кишки человека) производных феруловой кислоты, полученных путем синтеза, и производных, выделенных из пшеничных отрубей.

Практическая значимость

- Оптимизированы условия синтеза сложных эфиров феруловой кислоты с некоторыми спиртами и ксилозой в присутствии дициклогексилкарбодиимида. Методика может найти применение для синтеза стандартов при изучении производных феруловой кислоты в растительном сырье и в синтезе новых биологически активных соединений;

- Подробно описан процесс снятия ацетильной защиты с фенольного гидроксила феруловой кислоты, приведены уточнения продолжительности гидролиза в щелочной среде и описаны условия высокоселективного ферментативного метода;

- Описаны условия выделения производных феруловой кислоты и олигосахаридов из пшеничных отрубей. Установлен мономерный состав выделенных производных феруловой кислоты из пшеничных отрубей;

- Проведено цитотоксическое исследование и определены показатели цитотоксичности полученных производных феруловой кислоты в отношении линии клеток НСТ116 (рак толстой кишки человека), важные для дальнейшего поиска эффективных противораковых агентов.

Достоверность и обоснованность результатов

Полученные в диссертации результаты подтверждаются необходимым объемом теоретических и экспериментальных исследований. В процессе выполнения работы использовались современные методы исследований, современное аналитическое оборудование и программные средства для обработки результатов экспериментов. Строение впервые полученных соединений доказано с использованием УФ, ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Поэтому основные результаты работы и сделанные на их основе выводы не вызывают сомнений.

Содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (литературный обзор, материалы и методы исследований, обсуждение результатов), выводов, списка использованных источников (142 наименования, из них 119 на иностранных языках). Работа изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц, 20 рисунков и 22 схемы.

Во введении обоснованы актуальность темы диссертации и выбор объектов исследования.

В обзоре литературы (глава 1) достаточно полно рассматриваются имеющиеся сведения о сложных эфирах феруловой кислоты, нахождение их в природных источниках, а также

синтетически полученных. Подробно рассмотрены способы синтеза всех известных на сегодняшний день сложных эфиров феруловой кислоты. Проведен обзор способов выделения сложных эфиров феруловой кислоты из растительного сырья. В сведениях, приведенных автором, показаны современные исследования в области противораковой активности сложных эфиров феруловой кислоты.

Во второй главе автором приведено описание используемых материалов и методов исследования.

Третья глава описывает результаты исследований, проведенных автором. Исследована реакция ацилирования спиртов с применением дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) в качестве конденсирующего агента, приведены уточнения по применению кислотного катализатора и продолжительности реакции. Изучена этерификация феруловой кислоты и ксилозы без защитных групп в присутствии ДЦК. Изучены способы селективного снятия ацетильной защиты с фенольного гидроксила феруловой кислоты в продуктах ее ацилирования с применением щелочного и ферментативного гидролиза. Исследованы производные феруловой кислоты с моно- и олигосахаридами, полученные путем фракционирования гидролизата пшеничных отрубей. Автором приводятся результаты цитотоксичности производных феруловой кислоты, полученных в ходе химического синтеза и путем выделения из пшеничных отрубей, на примере клеточной линии НСТ116 (раковые клетки толстой кишки человека).

Замечания

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. В литературном обзоре диссертант недостаточно чётко классифицирует реакции получения сложных эфиров. Все методы получения сложных эфиров она относит к реакции этерификации. Вместе с тем, под реакцией этерификации обычно понимают обратимое взаимодействие карбоновой кислоты со спиртом в кислой среде, а ацилирование спиртов сложными эфирами в кислой или щелочной среде к реакции переэтерификации (см. Химический энциклопедический словарь. Гл. ред. И. Л. Кнунянц, — М.: Сов. энциклопедия. 1983). Фермент липаза относится к классу гидролаз и катализирует реакции гидролиза и переэтерификации, но не этерификации.

2. В литературном обзоре не приведены основные механизмы образования сложных эфиров. Поэтому имеет место путаница в трактовке принципов катализа кислотами. Известно, что реакция этерификации карбоновой кислоты спиртом в кислой среде чаще всего протекает по тетраэдрическому механизму. И основная роль кислотного катализа в этом случае состоит в активации карбоксильной группы к нуклеофильной атаке (лимитирующая стадия), а не в протонировании плохой уходящей группы (гидроксила, с.15).

3. В табл. 1 (с. 14) знаком R_1 обозначены группы OH и Cl. В органической химии латинской буквой R принято обозначать углеводородные радикалы, а для гетероатомов

используют X, Y и др. Для случаев $R_1 = \text{COOEt}$ и Me (табл.1) непонятно, по каким реакциям образуется соответствующий сложный эфир.

4. Диссертант не всегда достаточно критично относится к приводимым литературным данным. На с. 16 написано: «Реакцию этерификации проводят до полной конверсии ФК, для чего обычно требуется 6-15 часов». Полной конверсии кислоты в обратимой реакции этерификации можно достичь лишь при использовании отделителей воды, а об их использовании в литературном обзоре не упоминается.

5. В разделе «Материалы и методы исследований» отсутствуют метрологические характеристики методик, использованных для количественного определения синтезированных продуктов, например, методом взято – найдено. Не обсуждена возможность (или её отсутствие) мешающего влияния побочных продуктов на результаты аналитических определений.

6. В диссертации не обсуждена возможность участия двойной связи феруловой кислоты и её эфиров в побочных реакциях с реагентами и катализаторами, например, с аминами (см. Боркина Г.Г., Непомнящих Ю.В., Перкель А.Л. Особенности газохроматографического определения α,β -ненасыщенных карбоновых кислот // Журн. аналит. химии. - 2009. - Т. 64, № 11. - С.1148-1153).

7. Текст диссертации, особенно литературного обзора, недостаточно хорошо вычитан. Присутствуют стилистические погрешности. Например, в фрагменте: «Реакцию этерификации ФК при кислотном катализе проводят в органическом растворителе, например, толуол, ксилол, хлорбензол или бензол. Количество растворителя особо не ограничивается, обычно используют 5-20 мл на 1 г ФК. Этерификацию можно проводить в избытке или в ацилируемого спирта.» (с.16).

Общая оценка

Высказанные замечания не затрагивают основные положения работы и не снижают общую положительную оценку диссертации. Результаты диссертации достаточно полно апробированы и опубликованы. Автореферат по своей форме, содержанию и оформлению соответствует требованиям ВАК РФ и отражает положения диссертации.

Результаты исследований и выводы диссертационной работы могут быть использованы в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием природных соединений и их функционализацией: ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН и других.

Диссертация Л.А.Бахолдиной «Сложные эфиры феруловой кислоты: выделение, новые подходы к синтезу и оценка биологической активности» соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия по пунктам 1 и 3 и отвечает всем требованиям п. 9

«Положения ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842.

Считаем, что Бахолдина Любовь Алексеевна безусловно заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Доклад по диссертации Л.А. Бахолдиной обсужден и одобрен на научном семинаре института химических и нефтегазовых технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева» (протокол №2 от 9 ноября 2018 года).

Директор института химических и нефтегазовых технологий, д.х.н., профессор

Специальность – 02.00.04-Физическая химия.

650000, Российская Федерация,

г. Кемерово, ул. Весенняя, 28

Телефон 89617265500

e-mail ctg.htnv@kuzstu.ru

Т.Г. Черкасова

Профессор кафедры технологии органических веществ и нефтехимии, д.х.н., профессор

Специальность – 15.07.04-Технология продуктов тяжелого (основного) органического синтеза; 02.00.03- Органическая химия.

650000, Российская Федерация,

г. Кемерово, ул. Весенняя, 28

Телефон 89134388566

e-mail perkel2@rambler.ru

А.Л. Перкель

Л.А. Бахолдина
Кем

лами
надуд
18.2