

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Бийского технологического  
(филиал) ФГБОУ ВО  
«Государственный технический  
университет им. И.И. Ползунова»,

М.А. Ленский

2018 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бийского технологического института (филиала)  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Алтайский государственный технический  
университет им. И.И. Ползунова»  
(БТИ АлтГТУ)

Диссертация «Сложные эфиры феруловой кислоты: выделение, новые подходы к синтезу и оценка биологической активности» выполнена в научно-исследовательской лаборатории кафедры «Биотехнология» БТИ АлтГТУ.

В период подготовки диссертации с 2012 г. по 2015 г. соискатель Бахолдина Любовь Алексеевна обучалась в очной аспирантуре БТИ АлтГТУ, с 2013 года и по настоящее время работает преподавателем кафедры «Биотехнология» БТИ АлтГТУ.

В 2012 г. окончила БТИ АлтГТУ по специальности «Биотехнология», квалификация – инженер.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2018 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова».

Научный руководитель – Хлебников Андрей Иванович, доктор химических наук, профессор федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

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

- Почему был выбран дициклогексилкарбодиимид в качестве конденсирующего агента?

- Идет ли реакция этерификации без кислотного катализатора?

- Проводили ли вы этерификацию с использованием феруловой кислоты вместо ацетилферуловой, какие результаты у вас получались?

- Как доказывали структуру полученных соединений?
- В чем преимущества ферментативного способа снятия защиты?
- Какое соотношение получаемых продуктов при ацилировании ксилозы без защитных групп?
- Почему вы не использовали хлорангидрид феруловой кислоты в качестве ацилирующего агента?
- На чем был основан выбор ацилируемых спиртов?
- Какие соединения впервые синтезированы?

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертация Бахолдиной Любовью Алексеевной выполнена в период 2012–2018 гг. и является завершенным самостоятельным научным исследованием, результаты которого имеют теоретическое и практическое значение при решении актуальной проблемы.

**Актуальность исследования**

Приоритетным направлением развития фармацевтики является создание высокоэффективных фармакологических средств, которое возможно за счет синтеза биологически активных соединений или выделения их из природных источников.

Феруловая кислота представляет собой природное соединение, которое обладает важными физиологическими и фармакологическими функциями.

Химические, физические и фармакологические свойства этой фенолсодержащей карбоновой кислоты могут быть улучшены путем ее функционализации. К настоящему времени имеется значительное количество данных об антиоксидантной и противораковой активности феруловой кислоты и ее производных. В зависимости от природы заместителя (например, алифатические спирты, глицерин) в молекуле феруловой кислоты изменяются липофильные свойства ее производных, что влияет на их биологическую активность в среде, богатой липидами. Также наблюдается повышение антиоксидантной и противораковой активности функциональных производных в сравнении исходной феруловой кислотой. Большое значение имеет исследование влияния ее производных с олигосахаридными остатками, выделенных из гидролизной смеси клеточных стенок зерновых культур, на канцерогенез кишечника. Углеводный фрагмент в этом случае одновременно играет роль носителя и защиты для феруловой кислоты, обеспечивая ее транспорт в толстую кишку человека.

Однако, выделение соединений, обладающих биологической активностью, из природных источников сопровождается определенными трудностями, основными из которых являются невысокое содержание этих веществ в сырье, а также сложность выделения и очистки. Поэтому наиболее эффективным методом получения производных феруловой кислоты и ее аналогов является синтетический.

Ферулоилирование различных субстратов, в том числе полиолов является одной из практически важных задач. Анализ способов получения ферулоилированных полиолов выявил две основные проблемы, требующие

решения: первая – поиск более селективных и мягких ферулоилирующих средств, чем ангидриды и хлорангидриды; вторая – поиск способов селективного удаления ацетильной защиты с фенольного гидроксила феруловой кислоты. Рациональным способом решения этих проблем является сочетание химических и ферментативных методов в синтезе природных соединений.

#### **Личное вклад соискателя**

Автор самостоятельно осуществляла подбор и анализ литературы по теме исследования. Участвовал в разработке программы исследований, поиске новых методик, которые освоил и применил в своей работе. Синтез и выделение соединений, представленных в работе, обработка полученных экспериментальных данных проводились автором лично. Обсуждение полученных результатов и подготовка материалов для публикаций проводилась совместно с научным руководителем и соавторами.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований** обеспечивается применением современных физико-химических методов (ИК- и ЯМР- спектроскопия, элементный анализ, ВЭЖХ, капиллярный электрофорез) исследования с использованием современного оборудования.

#### **Научная новизна**

- Впервые изучена селективность реакции ацилирования 4-О-ацетилферуловой кислотой незащищённой ксилозы в присутствии дициклогексилкарбодиимида;

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

- 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**

- Найдены оптимальные условия синтеза сложных эфиров феруловой кислоты с бензиловым, фенилэтиловым, аллиловым, тетрагидрофурфуриловым спиртами и ксилозой в присутствии дициклогексилкарбодиимида, которая может найти применение для синтеза стандартов при изучении производных феруловой кислоты в растительном сырье и в синтезе новых биологически активных соединений.

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

- Предложены условия выделения производных феруловой кислоты и олигосахаридов из пшеничных отрубей. Установлен мономерный состав выделенных производных феруловой кислоты из пшеничных отрубей Алтайского края.

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

#### **Ценность научных работ соискателя**

Работа вносит практический вклад в химию растительного сырья, в частности в разработку способов синтеза сложных эфиров феруловой кислоты обладающих биологической активностью. Ценность научных работ соискателя подтверждается публикациями в ведущих международных и отечественных журналах.

#### **Полнота опубликования результатов**

Положения и выводы диссертационной работы Бахолдиной Л.А. полностью отражены в 23 печатных работах, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК (из них 1 в международных базах цитирования Scopus и Web of Science).

#### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

Статьи, входящие в перечень ВАК:

1. Бахолдина, Л.А. Взаимодействие первичных спиртов с феруловой кислотой в мягких условиях / Л.А. Бахолдина, А.И. Хлебников, В.П. Севодин // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. Вып. 3. – С. 449–451.

Переводная версия: Bakholdina, L.A. Mild reaction of primary alcohols with ferulic acid / L.A. Bakholdina, V.P. Sevodin, A.I. Khlebnikov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Т. 52. № 3. – Р. 441–443.

2. Бахолдина, Л.А. Синтез ферулоилированных оксиметильных соединений / Л.А. Бахолдина, Е.С. Терешкова, А.Л. Верещагин, В.П. Севодин // Ползуновский вестник. – 2014. – №4, Т2. – С.67–70

3. Бахолдина, Л.А. Исследование процесса фракционирования ферментативного гидролизата пшеничных отрубей на амберлите XAD-4 / Л.А. Бахолдина, В.П. Севодин // Техника и технология пищевых производств. – 2015. – № 1. – С. 82–86.

Статьи в материалах конференций:

1. Бахолдина, Л.А. Синтез бензил-О-ацетилферулоилата / Л.А. Бахолдина, Е.Е. Старикова // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы 6-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и

молодых ученых с Международным участием. – Бийск: Изд-во АлтГТУ, 2013. – С. 180–183.

2. Бахолдина, Л.А. Фракционирование гидролизата пшеничных отрубей на Амберлите XAD-4 / Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы 7-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с Международным участием. – Бийск: Изд-во АлтГТУ, 2014. – С. 321–325.

3. Бахолдина, Л.А. Исследование гемицеллюлоз плодовых оболочек зерновых культур / Л.А. Бахолдина, А.А. Легостаева // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы 7-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с Международным участием. – Бийск: Изд-во АлтГТУ, 2014. – С. 316–321.

4. Терешкова, Е.С. Исследование свободной фе-руловой кислоты в кислых гидролизатах пшеничных отрубей при получении ферулоилолигосахаридов / Е.С. Терешкова, Л.А. Бахолдина // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы 7-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с Международным участием. – Бийск: Изд-во АлтГТУ, 2014. – С. 409–412.

5. Бахолдина, Л.А. Пшеничные отруби как источник ферулоилолигосахаридов / Аграрная наука – сельскому хозяйству: сборник статей: в 3 кн. X Международная научно-практическая конференция. – Барнаул: РИО АГАУ, 2015. – С. 25–27.

6. Бахолдина, Л.А. Исследование процесса фракционирования гидролизата пшеничных отрубей на полистирольном адсорбенте типа Амберлит / Товарный консалтинг и аудит потребительского рынка: материалы 6-й Всероссийской научно-практической конференции. – Бийск: Изд-во АлтГТУ, 2015. – С. 7–13.

7. Грудистова, Е.Г. Фракционирование гидролизата пшеничных отрубей на сорбенте типа Амберлит / Е.Г. Грудистова, Л.А. Бахолдина // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы 8-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с Международным участием. – Бийск: Изд-во АлтГТУ, 2015. – С. 499–505.

8. Бахолдина, Л.А. Синтез сложных эфиров феруловой кислоты / Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы 8-й Всероссийской научно-практической

конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с Международным участием. – Бийск: Изд-во АлтГТУ, 2015. – 105–109.

9. Шубина, Я.В. Феруловая кислота: биосинтез, способы локализации в клеточных стенках растений / Я.В. Шубина, Л.А. Бахолдина // Сборник научных статей международной конференции «Ломоносовские чтения на Алтае: фундаментальные проблемы науки и образования», Барнаул, 20-24 октября, 2015. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2015. – С. 1328–1321.

10. Ласко, А.В. Способы выделения феруловой кислоты из растительных ресурсов / А.В. Ласко, Н.А. Севодина, Л.А. Бахолдина // Сборник научных статей международной конференции «Ломоносовские чтения на Алтае: фундаментальные проблемы науки и образования», Барнаул, 20-24 октября, 2015. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2015. – С. 1309–1312.

11. Шубина, Я.В. Ферментативный синтез сложных эфиров феруловой кислоты / Я.В. Шубина, Л.А. Бахолдина // Биотехнология: взгляд в будущее: Материалы II междунар. студ. науч.-практ. конф. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – С. 259–262.

12. Бахолдина, Л.А. Определение каталитической активности липазы Amano PS / Л.А. Бахолдина, Я.В. Шубина // Современная техника и технологии: проблемы, состояние и перспективы: Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 24-25 ноября 2016 г, посвященной 70-летию Рубцовского индустриального института. / Под ред. к.т.н. О.А. Михайленко; к.ф.-м.н., доцента Г.А. Обуховой / Рубцовский индустриальный институт. – Рубцовск, 2016. – С. 362–367.

13. Бахолдина, Л.А. Получение и оценка биологической активности природных и синтетических производных феруловой кислоты // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы X Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2017. – С. 434–438.

14. Плотникова А.С. Синтез и анализ парацетамол-(4-О-ацетилферулата) // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы X Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2017. – С. 394–397.

15. Любятинская, А.Ю. Идентификация ферулоилолигосахаридов методом капиллярного электрофореза и ИК-спектроскопии / А.Ю.

Любятинская, Л.А. Бахолдина // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы X Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2017. – С. 417–421.

16. Бахолдина, Л.А. Мономерный состав ферулоилолигосахаридов из пшеничных отрубей / Актуальные проблемы сельского хозяйства горных территорий: материалы VI-й Международной научно-практической конференции. Горно-Алтайск, 2017. – С. 306–309.

17. Плотникова, А.С. Синтез 4-(ацетиламино)фенилового эфира феруловой кислоты и оценка биологической активности / А.С. Плотникова, Н.А. Алексеева, Л.А. Бахолдина // Прикладные аспекты инноваций в биотехнологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию юбилею кафедры «Биотехнология». – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2017. – С. 17–23.

18. Алексеева, Н.А. Обзор катализаторов применяемых в синтезе сложных эфиров ароматических карбоновых кислот / Н.А. Алексеева, А.С. Плотникова, Л.А. Бахолдина, А.Л. Верещагин // Прикладные аспекты инноваций в биотехнологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию юбилею кафедры «Биотехнология». – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2017. – С. 23–26.

19. Шубина, Я.В. Этерификация феруловой кислоты и эргостерина / Я.В. Шубина, А.С. Логунова, Л.А. Бахолдина // Прикладные аспекты инноваций в биотехнологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию юбилею кафедры «Биотехнология». – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2017. – С. 39–43.

20. Бахолдина, Л.А. Получение и исследование биологической активности ферулоилолигосахаридов из пшеничных отрубей / Л.А. Бахолдина, А.Ю. Любятинская // Прикладные аспекты инноваций в биотехнологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию юбилею кафедры «Биотехнология». – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2017. – С. 62–68.

#### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Представленная диссертационная работа Бахолдиной Л.А. «Сложные эфиры феруловой кислоты: выделение, новые подходы к синтезу и оценка биологической активности» раскрывает вопросы выделения и очистки новых соединений, развития рациональных путей синтеза сложных молекул, что соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертация «Сложные эфиры феруловой кислоты: выделение, новые подходы к синтезу и оценка биологической активности» Бахолдиной Любови Алексеевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры «Биотехнология» БТИ АлтГТУ.

Присутствовало на заседании 13 чел.: Кошелев Ю.А., д-р фарм. наук, заведующий кафедрой «Биотехнология»; Верещагин А.Л., д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой «Общая химия и экспертиза товаров»; Хмелев В.Н., д-р техн. наук, профессор, заместитель директора БТИ АлтГТУ по научной работе; Школьникова М.Н., д-р техн. наук, доцент, профессор кафедры «Биотехнология», Аверьянова Е.В., канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры «Биотехнология», Рожнов Е.Д., канд. техн. наук, доцент кафедры «Биотехнология», Обрезкова М.В., канд. техн. наук, доцент кафедры «Биотехнология», Шавыркина Н.А., канд. техн. наук, доцент кафедры «Биотехнология», Мороженко Ю.В., канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры «Биотехнология», Баташов Е.С., канд. биол. наук, доцент кафедры «Биотехнология», Минаков Д.В., ст. преподаватель кафедры «Биотехнология», Еремина В.В., канд. биол. наук доцент кафедры «Общая химия и экспертиза товаров», Морозова А.А., канд. биол. наук доцент кафедры «Общая химия и экспертиза товаров».

Результаты голосования: «за» - 13 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 1 от «03» сентября 2018 г.

Заведующий кафедрой  
«Биотехнология»,  
д-р фарм. наук

Ю.А. Кошелев