

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию Колеговой Татьяны Алексеевны на тему:
«Полифункциональные терпенофенолы: синтез, химические свойства,
антиоксидантная, бактерицидная и фунгицидная активность»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Актуальность исследования. Управление окислительными процессами является важной задачей в медицине, пищевой промышленности и технике, постоянно требующей разработки новых эффективных молекул. Фенольные соединения представляют собой наиболее представительный класс антиоксидантов, к которым относятся как природные полигидроксифенолы, так и их синтетические алкил- и функционально замещенные производные.

В дыхательных системах животных и растений присутствуют различные антиоксиданты. Например, у млекопитающих и человека – это коэнзим Q₁₀, содержащий 10 изопреновых звеньев и метильную группу в бензольном кольце. У ряда морских организмов, таких как коричневые водоросли, губки и асцидии, длина изопреноидной цепи составляет от одной до девяти единиц, а метильная группа может отсутствовать. В растениях вместо двух метоксигрупп присутствуют две метильные группы (пластохиноны). Многочисленные антиоксиданты как растений, так и морских губок запатентованы в качестве лекарств для человека. Конфигурация и общее количество гидроксильных групп большинства полифенольных антиоксидантов существенно влияют на различные типы антиоксидантной активности.

Способность к улавливанию свободных радикалов в первую очередь определяется высокой реакционной способностью гидроксильных заместителей, которые участвуют в последующей реакции окисления в хиноны. Пространственное расположение заместителей является одним из определяющих факторов антиоксидантных свойств полифенолов.

Известно, что различия в антиоксидантной активности полигидроксильированных и полиметоксильированных фенолов обусловлены различиями как в гидрофобности, так и в молекулярной планарности, хотя метилирование гидроксильных групп приводит, как правило, к снижению активности. Именно поэтому авторы исследовали молекулы с самыми разнообразными сочетаниями метокси-, гидрокси- и алкил-заместителей.

Согласно представлениям о влиянии объёма алкильных *орто*-заместителей фенолов на их антиоксидантную активность в отношении липопероксидных радикалов, автор вполне обоснованно выбрал именно изоборнильный терпеноидный фрагмент для замены объемного третбутильного заместителя в известных антиоксидантах типа БНТ и БГА.

С одной стороны, изменение объема и разветвлённости *орто*-алкильных заместителей давало возможность варьировать стерические препятствия для взаимодействия фенольной ОН группы с пероксидными радикалами и изменять энергию разрываемой связи $ArO-H$. С другой стороны, соединения с изоборнильным фрагментом находят применение в медицине, например, при лечении респираторных заболеваний и обладают антимикробными и противовирусными свойствами. При этом терпеноидные фрагменты являются природными метаболитами, и вследствие этого нетоксичны для теплокровных животных и человека. Кроме того, в нашей стране, благодаря отходам зеленой массы в лесоперерабатывающей промышленности, сырьевая база циклических терпеноидов практически не ограничена. Этот

экологический аспект весьма важен, поскольку постоянно ведутся дискуссии о безопасности третбутилированных фенолов. В ряде стран их применение в пищевой промышленности ограничено предельно допустимой концентрацией и, они токсичны для водных организмов.

Целью работы является синтез уникальных фенолов, содержащих природный бициклогептановый фрагмент, и их исследование в качестве регуляторов окислительно-восстановительных процессов, а также изучение их бактерицидной и фунгицидной активности. Для выполнения поставленной

задачи автор продумал и разработал несколько синтетических подходов по модификации фенолов борнильным и изоборнильным и заместителями, по введению метокси- гидроксигрупп с помощью стадии предварительного бромирования. Кроме того, в качестве второго орто-заместителя в фенолах выбраны арильные фрагменты, для чего необходимо было исследовать синтез полиметоксилированных диарильных систем с терпеноидным фрагментом в условиях реакции Сузуки.

Практическая значимость диссертации заключается в разработке методов синтеза новых перспективных антиоксидантов с природными терпеноидными фрагментами. В итоге получено сразу несколько структур, обладающих антиоксидантной активностью, равной или превышающей применяемый антиоксидант бис-третбутил-гидрокситолуол (БНТ), но с терпеноидными фрагментами, которые в отличие от третбутильных групп БНТ, гораздо легче метаболизируются организмом без образования токсичных продуктов. Высокая антимикробная активность синтезированных фенолов с природными фрагментами возможно обусловлена затруднением выработки резистентности микроорганизмов к терпеноидам.

Полученные терпенофенолы могут быть альтернативой коммерческим биоцидам «Амоксициллин» и «Профит Голд», к которым в популяциях патогенных микроорганизмов уже сформировалась устойчивость. Кроме того, борнил-фенолы безопасны для окружающей среды, поскольку построены из метаболизируемых фрагментов в организме человека и теплокровных животных. В инструкциях по применению препаратов «Амоксициллин» и «Профит Голд» отмечается, что их компоненты Фамоксадон и Цимоксанил могут быть токсичными и негативно влиять на полезные, в первую очередь водные, организмы, поскольку содержат чужеродные нитрильную и гидроксилламинную группы и оксазолидиноновый цикл.

Автор проделал титаническую работу по определению состава реакционных смесей в реакциях алкилирования β -пиненом **36** резорцина **34**

(Таблица 2.7, стр. 62) и 1,2-дигидроксибензола **35** (Таблица 2.8, стр. 64), где образовывалось до 17 продуктов, причем без использования жидкостных или газовых хроматографов исключительно методом колоночной хроматографии. Такая тщательная и кропотливая работа говорит о высоком экспериментальном мастерстве диссертанта. Однако, данные таблицы 2.7 вызывают вопрос, каким образом можно было при 100%-ной конверсии выделить все многочисленные продукты с общим выходом 100% и указывать выходы до десятых долей процента? Желательно было бы понять и логику автора, выбравшего не другие каркасные или линейно разветвленные терпеноиды, а именно склонный к перегруппировкам β -пинен, из-за чего трудно достичь селективности.

Важной и интересной частью исследования является разработка метода получения биарильных полиметоксилированных молекул с терпеноидным фрагментом по реакции Сузуки-Мияуры с использованием оригинального катализатора - хелатного комплекса палладия **Pd2**, полученного на основе имина миртеналя в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. С высокими выходами (до 80%) синтезированы весьма необычные несимметричные типы антиоксидантов, где изоборнильный и арильный фрагменты находятся в ортоположениях фенолов **49-50, 53-54**. Несомненно, что антиоксидантная активность таких интересных структур будет исследована в дальнейшем. Высокий профессиональный уровень диссертанта проявляется при доказательстве пространственного строения орто-замещенных поворотных изомеров в нафтиларильной системе **50** с помощью двумерных ЯМР спектров (NOESY). Приятно читать экспериментальную часть работы, где приведены структурные формулы с нумерацией всех атомов углерода и тщательно отнесены все сигналы в спектрах ЯМР, хотя многие журналы не требуют отнесения сигналов в спектрах ^{13}C .

Как всегда, из прочтения хорошей работы возникает много идей по ее продолжению. Так, неожиданно оказалось, что терпенофенолы, содержащие атомы брома, не только важны в качестве полупродуктов, но сами по себе

проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов и одновременно ингибировали развитие фитопатогенных бактерий и грибов. Хотя автор отмечает, что замена атомов брома на метокси- гидрокси-группы приводит к снижению активности производных во всех использованных тест системах, тем не менее атомы брома необходимы для морских организмов и часто способствуют другим биологическим свойствам.

Особого внимания заслуживает тригидроксиизоборилфенол **33** (Схема 2.8), строение которого полностью доказано, несмотря на быстрое окисление на воздухе. В литературе есть примеры окисления тригидроксибензолов в хиноны, что открывает путь к новым перспективным изоборнилсодержащим аналогам семейства коэнзимов Q. Возможно, диссертант держал бы в руках самый активный из синтезированных в работе антиоксидантов, если бы проацилировал этот тригидроксифенол в уксусном ангидриде *in situ* до триацетилпроизводного. Известно, что в организме в течение нескольких минут полиацетилфенолы гидролизуются обратно в гидроксипроизводные и показывают уникальную антиоксидантную активность.

Хорошо продуман и весьма полезен для цели диссертации **литературный обзор** по синтезу и биологическим свойствам природных и синтетических фенолов, содержащих алкил, бром и метоксигруппы. Обзор написан грамотным и понятным языком, причем с использованием в основном зарубежных статей. Если его дополнить количественными данными биологических испытаний и провести оценку структура-свойство, он заслуживает отдельной публикации в рейтинговом журнале.

Впечатляет глава по обстоятельному описанию разнообразных методов бромирования и биологическим свойствам бромзамещенных метокси-гидроксифенолов – метаболитов морских организмов, обладающих антиоксидантной, цитотоксической, антимикробной, антидиабетической и противовоспалительной активностью.

Благодаря глубокому знанию литературы автор научился управлять селективностью, направлением бромирования, подбирая различные реагенты и методики. Так, пара-дигидроксибензол **8** при использовании брома (Схема 2.4) только бромруется, а в случае классического реагента NBS неожиданно с высокими выходами идет процесс его окисления в хинон **21**.

Интересно, что в случае легко окисляемых дифенолов (Схемы 2.5 и 2.6) даже в случае NBS идет только бромирование и не происходит окисления в хиноны. Разработаны удобные методики замены атомов брома на метоксигруппы и дальнейшее их деметилирование. Правда не совсем понятно, почему не пробовали замещать бром сразу на гидрокси-группу, как, например, при гидролизе бромванилина щелочью.

Желательно было бы привести литературные аналогии по сопоставлению данных антибактериальной активности, полученные в данной работе дисковым методом по измерению диаметра зон задержки роста бактерий, с общепринятыми значениями ингибирующей концентрации IC₅₀ (мкг/мл). Это позволило бы оценить уровень активности полученных структур по сравнению с общепринятыми стандартами.

В диссертации принципиальных недостатков не обнаружено, но имеются следующие замечания:

1. Постулируется окисление бромнафтола **19** в хинон **20** (Схема 2.3 на стр. 50), однако в экспериментальной части не приведено никаких доказательств его образования или литературных аналогий.
2. В эксперименте сложно искать описание синтезированных веществ, поскольку они приведены не в порядке возрастания нумерации.
3. Хинон **33** описан, как полукристаллическая масса (стр. 92), поэтому возникает подозрение о наличии в нем примесей.
4. Странно, что при доказательстве строения всех бромированных структур наличие атомов брома подтверждалось только присутствием в ИК-спектрах малоинформативных полос, соответствующих валентным колебаниям связи C–Br в области 1000–1080 см⁻¹, и везде отсутствует

элементный анализ. В то же время в масс-спектрах бромпроизводных нигде не видно изотопов атомов брома. В соответствии с природным содержанием изотопов брома 79 (51%) и 81 (49%) в масс-спектре монобромированных молекул должны быть 2 молекулярных иона, отличающиеся на 2 единицы, с почти одинаковой интенсивностью, а в случае дибромированных структур - 3 молекулярных иона с характерным соотношением интенсивностей. К сожалению, и в статье авторов в ЖУРНАЛЕ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2023, том 93, № 8, с. 1190–1205 для этих структур приведены аналогичные спектры.

5. Хотя у меня нет сомнений в достоверности полученных структур, но по правилам современных журналов в статьях обязательно должен присутствовать либо элементный анализ, либо масс-спектр высокого разрешения. В данной работе элементные анализы не приведены.

6. Отсутствуют какие-либо спектральные характеристики соединений **37a,b,f; 38b; 10a,b,c; 39–42** и **43a** и просто отмечается, что они соответствуют литературным данным. Следовало все-таки конкретно привести их точки плавления, сравнив с литературными константами, и привести описания хотя бы по одному спектру ПМР для каждого вещества, чтобы не было сомнений в достоверности полученных структур (стр. 93).

В целом выполнена фундаментальная и одновременно прикладная работа, которая помогает осваивать современную методологию поиска биологически важных веществ, что весьма необходимо для химиков-органиков, работающих в области медицинской химии. В итоге поставленная в начале диссертации задача по синтезу антиоксидантов на основе полигидрокси-метоксифенолов с природными терпеноидными фрагментами и перспективах их использования в медицинской химии успешно решена. Необходимо отметить полную достоверность основных положений и выводов диссертации, новизну полученных результатов.

Заключение

Указанные замечания не имеют принципиального значения для предоставленного исследования. Диссертация отвечает требованиям,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в современной редакции, а её автор **Колегова Татьяна Алексеевна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),
Заведующий лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Семенов Виктор Владимирович

21.04.2025

Контактные данные: тел.: 7(499)1356343, e-mail: vs@ioc.ac.ru

Адрес места работы:

119991, (Россия) г. Москва, Ленинский проспект, д.47,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Тел.: +7 499 137-71-80; e-mail: ikk@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. В.В.Семенова

Удостоверяю

Ученый секретарь Института Органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец