

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., профессора Османова В.К. о диссертационной работе
Колеговой Татьяны Алексеевны на тему «Полифункциональные терпенофенолы:
синтез, химические свойства, антиоксидантная, бактерицидная и фунгицидная
активность», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по
специальности

1.4.3 – органическая химия (химические науки).

Природные соединения растительного происхождения обладают широким спектром биологической активности и могут использоваться для регуляции метаболических процессов в организме человека, выступая в роли различных лекарственных препаратов или биологически активных добавок.

Большинство эффективных антиоксидантов представляют собой различные фенольные соединения, к которым относятся природные полифенолы, синтетические алкилфенолы и их функциональные производные. Кроме того, производные фенолов обладают противовирусным, бактерицидным и фунгицидным действием. В настоящее время известно более 8000 природных соединений, содержащих фенольный фрагмент.

Однако применение природных соединений зачастую ограничено недостаточной сырьевой базой и технологическими проблемами, связанными с выделением и очисткой их из природных источников. Кроме того, многие природные соединения обладают недостаточной целевой биоактивностью, плохой биодоступностью и различными нежелательными побочными эффектами или токсичностью. Поэтому синтез аналогов природных биологически активных веществ и их химическая модификация является одним из наиболее перспективных подходов к решению этих проблем.

Цель работы.

Диссертационная работа Колеговой Т.А., представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, посвящена синтезу новых функциональных производных фенолов, содержащих бицикло[2.2.1]гептановый фрагмент. Как следует из результатов литературного обзора, эти вещества представляют интерес в качестве субстратов в органическом синтезе, а также как биологически активные соединения.

Поэтому, такие соединения, с одной стороны, представляют теоретический интерес для химии природных соединений, с другой, потенциально, могут быть использованы в практических целях для создания лекарственных препаратов и средств защиты строительных материалов от биоповреждений.

В связи с этим разработка новых методов синтеза новых функциональных производных фенолов, содержащих бицикло[2.2.1]гептановый фрагмент является **актуальной научной задачей**, а **актуальность выбора объектов исследования** не вызывает сомнений.

Объем и структура диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, включает 15 таблиц, 56 схем и 1 рисунок.

Во **введении** сформулирована актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, ее научная и практическая значимость. Колегова Т.А. обосновывает выбор объектов исследования, выдвигает выносимые на защиту положения.

Литературный обзор, занимающий 36 страниц, состоит из 3 больших разделов, которые включают в себя литературные данные о:

1. природных и синтетических фенольных соединениях, и их биологической активности;
2. способах получения и биологической активности бромзамещенных фенолов;
3. способах получения алкилзамещенных фенолов.

Диссертант рассматривает различные подходы и методы синтеза таких соединений и оценивает их фармакологический потенциал.

В главе **“Обсуждение результатов”**, занимающей 31 страницу, представлены полученные автором результаты по синтезу моногидрокси- и дигидроксибромпроизводных терпенофенолов, получению на их основе полиокситерпенобензолов, которые были синтезированы и альтернативным способом – прямым алкилированием 1,2- и 1,3-дигидроксibenзолов β -пиненом, а также по синтезу новых арилпроизводных изоборнил- и борнилфенолов в условиях реакции Сузуки. Для ряда полученных соединений изучены антиоксидантные свойства, эритротоксичность, бактерицидная и фунгицидная активность.

Из полученных результатов видно, что автором проделана большая кропотливая работа по разработке общих стратегий и отдельных методов синтеза изучаемых соединений, а также экспериментальной оценке биологической активности полученных соединений.

В главе **“Экспериментальная часть”** приведены методики синтеза и физико-химические характеристики для всех полученных автором соединений. Сама экспериментальная часть изложена понятно и подробно.

Выводы, сформулированные на основании второй и третьей части, вполне обоснованы.

Список литературы, включающий 217 наименований, оформлен по правилам ГОСТа, предъявляемым к квалификационным работам.

Научная новизна и значимость диссертационной работы заключается в следующем:

1. Диссертантом впервые синтезированы бромфенолы, содержащие в ароматическом ядре терпеновый заместитель изоборнильной или борнильной структуры. Определены

оптимальные условия бромирования различных терпенофенолов. Показана зависимость селективности процесса бромирования от количества бромирующего агента. Предложен эффективный легко масштабируемый метод синтеза ди- и тригидроксibenзолов с изоборнильным заместителем.

2. Установлена зависимость соотношения продуктов реакции алкилирования 1,3-дигидроксibenзола β -пиненом от соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и природы катализатора. Показано, что основными продуктами являются соединения с борнильной структурой терпенового заместителя и эфиры хроманового типа.

3. Получены новые арильные производные изоборнил-и борнилфенолов в условиях реакции Сузуки.

4. Для отдельных синтезированных соединений получены положительные результаты испытаний *in vitro*, что делает перспективными дальнейшие исследования с целью создания лекарственных препаратов на их основе.

5. Важнейшим достоинством диссертации является проведенная диссертантом большая и кропотливая работа по установлению точной структуры полученных соединений, что, несомненно, представляет большой интерес для других химиков, работающих в этой области.

В ходе работы впервые синтезировано и выделено много новых целевых соединений не считая промежуточных. Полученные результаты и разработанные методики синтеза, содержат важную информацию для дальнейших исследований как в области органического синтеза в целом, так и в области синтеза функциональных производных фенолов, содержащих бицикло[2.2.1]гептановый фрагмент, в частности.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы Колеговой Т.А. не вызывают сомнений. В ходе выполнения исследования были использованы современные методологические приёмы и методики органического синтеза международного уровня. Структуры всех синтезированных в работе соединений подтверждены с применением современных физико-химических методов анализа – ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

При изучении диссертационной работы и автореферата Колеговой Т.А. принципиальных недостатков не обнаружено, однако имеются замечания и уточняющие вопросы терминологического плана:

1. В таблицах 2.1, 2.6 и 2.7 диссертации (таблицы 1, 2 и 3 автореферата) приведены препаративные выходы продуктов реакций после разделения на колонке. Однако в процессе выделения на колонке неизбежны потери этих соединений, причем для различных соединений они разные и зависят от многих факторов. Суммарный выход всех выделенных

соединений в реакционных смесях в большинстве случаев меньше 100% и поэтому невозможно корректно судить об истинном соотношении продуктов в реакционной смеси. Поэтому полагаю, что соотношение продуктов следовало приводить на основании результатов хроматографических исследований (ГЖХ, ВЖХ) или ЯМР спектроскопии реакционных смесей.

2. Результаты бромирования 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола (соед. 8 диссертации и автореферата) молекулярным бромом и бромсукцинимидом, полученные диссертантом, противоречат его утверждению, высказанному на странице 21 литературного обзора, о том, что бром является хорошим окислителем для фенольных соединений, а бромсукцинимид позволяет хорошо получать продукты бромирования. В результате бромирования соединения 8 бромсукцинимидом у диссертанта получился продукт окисления, а при бромировании молекулярным бромом получились бромфенолы, т.е. все наоборот. Диссертант никак не объясняет, почему хороший окислитель бром не окисляет соединение 8, а только констатирует факт, что при использовании молекулярного брома преимущество имеет реакция бромирования. Для объяснения результатов бромирования бромсукцинимидом диссертант приводит фразу, что "...скорость реакции окисления превышает скорость реакции бромирования мягким реагентом бромсукцинимидом..", которая только констатирует факт и ничего не объясняет. И не понятно, что в этом случае понимает под термином "мягкий реагент" диссертант.

3. Как следует из результатов изучения бактерицидных и фунгицидных свойств полученных соединений, наибольшую активность в тестах проявили соединения 3, 11 и 31. Однако в диссертации сказано, что соединение 3 было получено ранее и согласно литературным данным диссертант не является соавтором работ, в которых описано получение этого соединения. Поэтому такое соединение может использоваться в испытаниях только для сравнения его активности с активностью полученных в работе соединений.

4. В главе "Экспериментальная часть" в описании методики синтеза исходного фенола 5 говорится об использовании монтмориллонита KSF, который берется в соотношении 1:1 к количеству исходного *орто*-изоборнилфенола. Что это за соединение и для чего оно нужно? Об этом нет ни слова, а сам реагент не упоминается в разделе реагенты и растворители".

Все высказанные замечания носят скорее дискуссионный характер. Они не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего прекрасного впечатления от диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. Диссертация Колеговой Т.А. является законченным

фундаментальным научным трудом. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Следует отметить, что автореферат и диссертационная работа написана научным литературным языком и оформлена в соответствии с нормативными требованиями и очень легко читается.

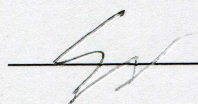
По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных и определенных перечнем ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук. Диссертационная работа Колеговой Т.А. прошла серьезную апробацию, ее результаты докладывались и обсуждались на 10 научных конференциях самого высокого уровня.

Диссертация соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 – органическая химия: п.1 “Выделение и очистка новых соединений”, п.3 “Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул”, п.7 “Выявление закономерностей типа «структура – свойство»”.

По актуальности поставленных задач, объему проведенных исследований, а также по значимости и новизне полученных результатов диссертационная работа Колеговой Т.А. “Полифункциональные терпенофенолы: синтез, химические свойства, антиоксидантная, бактерицидная и фунгицидная активность ” полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, как научная квалификационная работа, а ее автор Колегова Татьяна Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки).

Профессор кафедры “Производственная безопасность, экология и химия” Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева, д.х.н., доцент
(1.4.3 — Органическая химия)

05.05.2025

 Османов Владимир Кимович

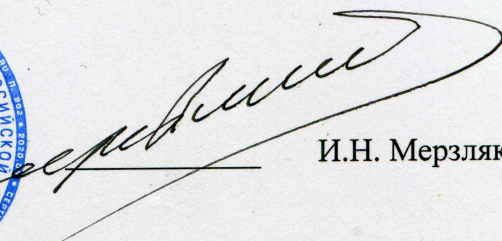
Контактная информация:

ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»
603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

Тел.: 8-9030543705; e-mail: tantalovk@yandex.ru

Подпись Османова В.К. заверяю:
Ученый секретарь НГТУ им. Р.Е. Алексеева,
к.т.н., доцент





И.Н. Мерзляков