

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
**Пермский федеральный
исследовательский центр
Уральского отделения
Российской академии наук
(ПФИЦ УрО РАН)**

ул. Ленина, 13а, г. Пермь, 614990
тел. (342) 212-60-08, факс (342) 212-93-77
E-mail: psc@permisc.ru, http://www.permisc.ru
ОКПО 48420579, ОГРН 1025900517378
ИНН 5902292103, КПП 590201001

05. 05. 2025

№ 337/2171-292

на № _____ от _____



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Пермского федерального
исследовательского центра Уральского
отделения Российской Академии наук
(ПФИЦ УрО РАН)

член-корр. РАН, д.ф.-м.н.
Плехов Олег Анатольевич

ОТЗЫВ

Ведущей организации – Федерального государственного учреждения науки
Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения
Российской Академии наук на диссертацию Колеговой Татьяны Алексеевны
«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

Работа Колеговой Татьяны Алексеевны выполнена в лаборатории
органического синтеза и химии природных соединений Института химии
Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского
отделения Российской академии наук» (ПФИЦ Коми НЦ УрО РАН). Работа
посвящена изучению реакций пирокатехина и резорцина с (-)-β-пиненом в
присутствии катализаторов – алколюлятов алюминия, синтезу новых бром- и
метоксизамещенных терпенофенолов, а также изучению их антиоксидантной,
бактерицидной и фунгицидной активности. Исследования проводились под

руководством академика РАН Кучина А.В. и профессора РАН Чукичевой И.Ю. в рамках государственных заданий Минобрнауки России по темам «Научные основы экологически безопасных и малоотходных технологий комплексной переработки растительного сырья, трансформаций изопреноидов, порфиринов, фенолов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения» (№ госрегистрации АААА-А18-118012490385-8; АААА-А21-121011190042-0) и «Фундаментальные основы превращения изопреноидов, фенолов, порфиринов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения; развитие методологии комплексной переработки возобновляемого растительного сырья» (№ госрегистрации 12040600073-03). Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 21-73-20091) и Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 20-416-110003_р_а_Республика Коми).

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия (пункт 1: выделение и очистка новых соединений и пункт 3: развитие рациональных путей синтеза сложных молекул).

Актуальность. Регулирование окислительных процессов является важной проблемой в области медицины и химической технологии. Эту задачу решают антиоксиданты – вещества, способные реагировать с активными формами кислорода и нейтрализовать их нежелательное действие. Эффективными антиоксидантами являются природные полифенолы, синтетические терпенофенолы и их производные. Введение в молекулу терпенофенола дополнительных функциональных групп (алкильной, арильной, метокси-, гидроксигруппы и атомов брома) расширяет спектр их биологической активности. Ранее в работах ученых Института химии ФИЦ Коми НЦ была осуществлена модификация терпенофенолов путем введения аминотетильной, аллильной, гидроксипентильной, галогеналкильной групп; получены также производные с атомами серы. Синтезированные вещества обладают высокой антиоксидантной активностью и широким спектром

фармакологического действия. Поэтому разработка эффективных методов получения новых функциональных производных терпенофенолов (бром-, метокси- и гидроксизамещенных) является актуальной задачей органической и медицинской химии.

Научная новизна. Автором впервые синтезированы бромфенолы, содержащие в ароматическом ядре заместители изоборнильной или борнильной структуры. Определены оптимальные условия бромирования различных терпенофенолов молекулярным бромом, бромсукцинимидом (NBS) и системой KBr/Oxone®. Установлено, что эффективными бромирующими агентами являются Br₂ и NBS. Предложен эффективный масштабируемый метод синтеза ди- и тригидроксибензолов с изоборнильным заместителем.

Установлено, что при алкилировании 1,3-дигидроксибензола β-пиненом состав продуктов зависит от соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и природы катализатора. Так, пятикратный избыток β-пинена способствует селективному образованию соединений с борнильным заместителем, а реакция пятикратного избытка 1,3-дигидроксибензола с β-пиненом приводит к диэфирам хроманового типа.

Установлено, что алкилирование 1,2-дигидроксибензола β-пиненом идет с небольшой конверсией исходных реагентов и неселективно. При этом основными продуктами реакции являются соединения с борнильной структурой и эфиры хроманового типа.

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

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан удобный метод синтеза ди- и тригидроксибензолов с изоборнильным заместителем, основанный на промежуточном получении метоксифенолов из бромфенолов.

Показана возможность получения арилпроизводных изоборнилфенолов с хорошими выходами (63-80%) в условиях реакции Сузуки с фенил- и нафтилбороновыми кислотами.

Установлено, что в синтезе новых высокоактивных антиоксидантов бромфенолов следует руководствоваться стратегией сохранения уже имеющихся в ароматическом кольце метокси- и гидроксигрупп.

Синтезированные автором бромпроизводные терпенофенолов представляют интерес как промежуточные субстраты органического синтеза и как биологически активные соединения.

Производные терпенофенолов, содержащие атом брома в *пара*-положении и алкильный фрагмент в *орто*-положении относительно гидроксильной группы, проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов и представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве эффективных биоантиоксидантов.

Впервые изучено биологическое действие бром-, гидроксигрупп и метилпроизводных 2-изоборнилфенола на рост фитопатогенных грибов *Fusarium avenaceum*, *F. oxysporum*, *F. culmorum*, *F. proliferatum*, *Bipolaris sorokiniana*, *Alternaria* sp., *Parastagonospora nodorum* H9 и бактерий *Erwinia rhapontici*, *Pseudomonas cepacia*, *Curtobacterium flaccumfaciens* G29r4, *Bacillus* sp. G29r3, *Bacillus aryabhatai* G11r3, *Pedobacter agri*, *Clavibacter michiganensis* в условиях *in vitro*. Выявлены соединения-лидеры. Установлено, что спектры фитопатогенов, чувствительных к исследованным терпенофенолам, значительно шире, чем спектры фитопатогенных культур, чувствительных к коммерческим биоцидам «Амоксициллин» и «Профит Голд», поэтому препараты на основе терпеновых производных могут быть дополнением к тем биоцидам, к которым в популяциях патогенов уже сформировались гены устойчивости.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность. Достоверность полученных результатов обусловлена использованием современных физико-химических методов исследования органических соединений, таких как масс-спектрометрия, ЯМР спектроскопия с применением методик двойного резонанса (COSY, NOESY, HSQC, HMBC),

ИК-спектроскопия, элементный анализ. Изучение антимикробной, противогрибковой, антирадикальной, антиоксидантной активности и эритротоксичности выполнено с привлечением многократно апробированных ранее методов, доказавших свою адекватность и воспроизводимость.

Диссертация Колеговой Т.А. изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит 56 схем, 15 таблиц, 1 рисунок. Работа построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка использованной литературы (217 наименований).

Литературный обзор состоит из трех частей. Первая часть посвящена природным и синтетическим фенольным соединениям. Во второй части рассмотрены бромфенолы: методы их получения, химические свойства бромфенолов, их биологическая активность и применение в органическом синтезе. В третьей части обзора приведены данные по алкилзамещенным фенолам. Литературный обзор содержит самые современные актуальные данные по рассматриваемым вопросам.

Краткий обзор выполненных исследований. Сначала по известным методикам Т.А. Колеговой были наработаны исходные терпенофенолы (**1-10**). Подробно изучены реакции бромирования моно- и дигидроксизамещенных терпенофенолов. В качестве бромирующих реагентов были испытаны молекулярный бром, бромсукцинимид и система KBr/Oxone®. Первые два реагента оказались наиболее эффективными. Изучено влияние растворителя на реакцию бромирования (CCl₄, MeCN, диоксан, N-метилпирролидон, метанол – в случае применения KBr/Oxone®). Наиболее эффективными реагентами при бромировании терпенофенола **1** оказались молекулярный бром в диоксане и NBS в ацетонитриле. При бромировании 1,2-дигидрокси-изоборнилбензола **9** независимо от природы бромирующего реагента образуется смесь монобромпроизводных **24**, **25** и дибромзамещенного **26**. Реакция с трехкратным избытком брома проходит селективно с образованием дибромфенола **26** с выходом 81%. При бромировании 1,3-

дигидрокситерпенобензола **10** получены аналогичные результаты. Бромирование 1,4-дигидрокси-терпенобензола **21** NBS приводило к окислению структуры до хинона.

Т.А. Колеговой были проведены многочисленные трудоемкие опыты по алкилированию пирокатехина и резорцина (-)- β -пиненом в присутствии катализаторов: трифенолята и триизопропилата алюминия. Реакции проводили при различных температурах и при разных соотношениях реагентов. В этом разделе следует отметить высокое мастерство Татьяны Алексеевны как экспериментатора: при загрузке опыта в 1 ммоль ей удавалось выделить с колонки десять и более соединений, некоторые с выходами 1-2 %. В результате проведенных экспериментов установлено, что пирокатехин реагирует и (-)- β -пиненом с небольшой конверсией (не более 40%) и неселективно. Алкилирование резорцина дало более обнадеживающие результаты: пятикратный избыток β -пинена давал диборнилоксибензол **38b** и 1,3-дигидрокси-4-борнилбензол **10b**, а при пятикратном избытке резорцина преимущественно образовывались диэфиры хроманового типа **41** и **42**.

Были попытки проводить алкилирование в присутствии гетерогенных катализаторов ZrO_2/SO_4^{2-} или $HPWO/TiO_2$, но при этом конверсия не превышала 50%, образовывались преимущественно эфиры хроманового типа **39-42** и **45-48**.

Далее в диссертации Т.А. Колеговой описан синтез фенил- и нафтилпроизводных терпенофенолов (соединения **49,50**) реакцией Сузуки в присутствии комплексов палладия, синтезированных ранее в Институте химии (О.А. Залевская, Я.А. Гурьева, А.В. Кучин). Из испытанных комплексов палладия только диаминокомплекс **Pd2** проявил каталитическую активность; палладацикл **Pd1** оказался неэффективным. Выходы реакции Сузуки хорошие (63-80%).

Автором работы совместно с биологами (к.б.н. О.Г. Шевченко и д.б.н. И.Г. Широких) проведено всестороннее изучение биологической активности новых соединений. На примере терпенофенолов **11, 13-16, 22, 23, 30, 31, 32**

выполнена сравнительная оценка антиоксидантной активности (АОА) на моделях *in vitro*, включая окислительный гемолиз эритроцитов млекопитающих, инициированный H_2O_2 . Соединения **22**, **23**, **30-32** статистически превосходили эталон 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (ВНТ).

На модели Fe^{2+} /аскорбат-инициированного перекисного окисления липидов оценивали способность фенолов взаимодействовать с тиобарбитуровой кислотой. Наибольшей активностью обладали также соединения **22**, **23**, **30-32**.

Было установлено, что, за исключением дибромфенола **23**, синтезированные вещества не обладают эритротоксичностью.

Было проведено большое исследование фунгицидных свойств терпенофенолов **3**, **11**, **13**, **15**, **31** на рост ряда фитопатогенных бактерий *in vitro*. Среди активных соединений три терпенофенола (**11**, **31**, **3**), растворимые в ацетоне и ДМСО, сочетали высокую противогрибковую активность с бактерицидным действием.

Выводы (стр. 99-100) соответствуют поставленным задачам и целям проделанной работы. Поставленная автором **цель достигнута полностью, задачи успешно решены.**

Замечания. Работа аккуратно оформлена, практически не содержит опечаток (за исключением замеченных на страницах 19, 30, 64, 117); тем не менее, имеется несколько замечаний по оформлению диссертации.

Так, на стр. 16 соединение **44** принадлежит к изокамфильному, а не изоборнильному ряду.

Стр. 19. Ссылка [75] относится к терпенокумаринам; кумарин[1,3]оксазины формулы **60** описаны в ссылке [76]; в таком случае в формуле **61**, вероятно, пропущен азот?

На стр. 31 в схеме 1.23 превращения *i* и *ii*, очевидно, не могут привести к соединению **97** из **96**.

На стр. 33 и 35 соединения **112** и **137** – это одно и то же, то есть одно соединение имеет два разных номера. То же самое с веществами **115** и **139**.

На стр. 42, вероятно, вместо ссылки [159] должна быть ссылка [151].

Как показано на странице 53 в схеме 2.5, соединения **24** и **25** образуются в одной реакции. На странице 86, в экспериментальной части описано выделение соединения **24** элюированием колонки бензолом. В то же время вещество **25** выделяли, элюируя колонку смесью петролейный эфир – этилацетат. Была ли это одна колонка, которую элюировали сначала петролейным эфиром с этилацетатом, а затем – бензолом; или это были две разных колонки? Этот вопрос возник в связи с тем, что в экспериментальной части не указаны величины R_f новых соединений.

На стр. 58 нет ли ошибки в рисунке карбокатионного интермедиата, тождественного интермедиату В? Мне кажется, что-то с ним не так.

Известно, что реакцию Сузуки можно с успехом проводить в двухфазных системах с добавлением воды, что благоприятствует стадии трансметаллирования и может увеличивать выходы (см., например, ссылку [191] в диссертации). Не было ли сделано таких попыток при арилировании терпенофенолов арилбороновыми кислотами? И не наблюдали ли образования продуктов гомокаплинга?

Стр. 121. В ссылке 146 имена испанских химиков (Tatiana, Dario, Antonio, Gabriel) даны как часть фамилии.

К нашему удивлению, среди физико-химических методов, привлеченных автором для доказательства структуры, отсутствует рентгеноструктурный анализ. Можно также сожалеть, что в работе не использовался метод хромато-масс-спектрометрии, который во многом упростил бы идентификацию компонентов сложных смесей органических соединений.

Однако эти замечания имеют второстепенный характер и не умаляют достижений автора. Подводя итог, можно констатировать, что диссертационная работа Колеговой Татьяны Алексеевны

«Полифункциональные терпенофенолы: синтез, химические свойства, антиоксидантная, бактерицидная и фунгицидная активность» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научных задач, имеющих значение для современной органической химии. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Колеговой Татьяны Алексеевны отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), а сама Колегова Татьяна Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории биологически активных веществ Института технической химии -филиала ПФИЦ УрО РАН 24 апреля 2025 года, протокол № 4.

Старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений,
«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)

614068, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru

e-mail составителя отзыва: glusha55@gmail.com, тел. (342)-237-82-66.

доктор химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия,
доцент по специальности 02.00.03 –органическая химия,

Глушков Владимир Александрович

28 апреля 2025 г.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Главный Ученый секретарь ПФИЦ УрО РАН, к. ф.-м. н.

28 апреля 2025 г.

