

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
Самандарова Насрулло Юсуповича

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ,

представляемую на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия

Синтез новых соединений на базе доступного сырья растительного и животного происхождения является одним из важных и перспективных направлений органической химии. Структура природных метаболитов характеризуется высокой энантиомерной чистотой и рядом функциональных групп, которые определяют основные направления синтетических превращений, что в сочетании с широким спектром нативной биологической активности (противовоспалительная, противовирусная, противоопухолевая, иммуностимулирующая и т.д.) делает данные соединения идеальным стартовым материалом для химического синтеза.

В настоящей работе осуществлен синтез ряда производных желчных кислот, модификацией нативных функциональных групп, присутствующих в остове молекулы.

Осуществлен синтез сложных эфиров урсодезоксихолевой кислоты (3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты), а также получены диацильные производные сложных эфиров. Данная часть работы имеет хорошие перспективы дальнейшего прикладного развития, поскольку исходная урсодезоксихолевая кислота сочетает в себе высокую активность (стандарт терапии холестатических заболеваний печени с аутоиммунным компонентом, таких, например, как первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и др) и низкую токсичность, по сравнению с другими желчными кислотами.

С целью расширения спектра производных холановых кислот синтезированы сложные эфиры, взаимодействием нативной карбоксильной группы с алкилгалогенидами, содержащими дополнительные функциональные группы (эпоксидную, или диольную). Разработанный метод получения пропан-1,2-диоловых эфиров является универсальным для для всех используемых холановых кислот. Введение в боковую цепь холевых кислот эпоксидной группы открывает широкий спектр дальнейших модификаций полученного соединения в результате высокой реакционной способности оксиранового цикла под действием электрофильных и нуклеофильных агентов. Пропан-1,2-диоловый эфир урсодезоксихолевой кислоты показал высокое холестерическое, гипохолестеринимическое и др. активности, значительно превышая показатели препарата «Урсофальк», используемого в качестве образца сравнения.

Также, были исследовано взаимодействие ряда холановых кислот в хлористом тозиле. Одно из полученных соединений (метилловый эфир 12 α -тозилокси-3 α ,7 α -лиацетоксихолевой кислоты) проявил противомикробную активность в отношении ряда культур: стафилококк, нокардин и др.

При прочтении автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1) желчные кислоты являются соединениями, с высокой энантиомерной чистотой, конфигурация всех асимметрических атомов установлена, однако автор

пренебрег данным фактом при изображении структур на схемах. Схемы превращений не пронумерованы, что затрудняет чтение автореферата;

2) в п.1 (получение сложных эфиров урсодезоксихолевой кислоты) приведен только диапазон выходов сложных эфиров (89-92%) без указания конкретно выходов для каждого из сложных эфиров однако делается вывод, что «выход падает с использованием в реакции этерификации высших спиртов» (стр.3-4).

3) в п.2. рассматриваются возможности ацилирования гидроксильных групп в 3-м и 7-м положениях, причем низкая реакционная способность 7 β -гидроксильной объясняется на основании 1,3-взаимодействия с 1 α и 5 α -атомами водорода. Однако в вашей молекуле присутствует цис-сочленение колец А и В стероидного остова (т.е. 5 β -атом водорода), что приводит к искривлению остова холевой кислоты, по сравнению с приведенным вами примером аллохолевой кислоты. Чем же в вашем случае объясняется низкая реакционная способность 7 β -гидроксильной группы? Пытались ли вы осуществить синтез моноацильных производных? На мой взгляд, это было бы интересно с точки зрения изучения зависимости «структура-биологическая активность».

4) в схеме п.4. допущены ошибки при изображении структур. Согласно правилам сокращения Ac, Ts необходимо заменить OAc и OTs, соответственно.

5) в разделе 9, ГЖХ-анализ проводится для **метиловых эфиров** высших жирных кислот, однако делаются выводы о содержании **свободных кислот**, и не указаны условия пробоподготовки биоматериала, позволяющие получить метиловые эфиры. В табл.4 п.5 допущена ошибка: при окислении гидроксильных групп до карбонильных теряется ассиметрический центр, поэтому 3 α ,7 α ,12 α – трикетон- необходимо заменить на 3,7,12-триоксо-5 β -холановая кислота.

Данные вопросы не вызывают сомнения в достоверности полученных результатов, не затрагивают существа работы, и ни в коей мере не умаляют значимости проведенного исследования, результаты которого были представлены научному сообществу в виде 6 патентов Республики Таджикистан, 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, включенных в список ВАК РФ, и 8 тезисов научных конференций

Таким образом, диссертация Самандарова Насрулло Юсуповича по своим актуальности, новизне и практической значимости полученных в области органического синтеза результатов соответствует требованиям о присвоении ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

С.н.с. Лаборатории физиологически-активных соединений НИОХ СО РАН,

к.х.н.

О.В. Саломатина

/Саломатина Оксана Владимировна/

630090 Новосибирск,

пр. академика Лаврентьева 9

тел.: 8 (383) 330-97-33

e-mail: ana@nioch.nsc.ru

14 Марта 2015 г.

Подпись к.х.н. О.В. Саломатиной, заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к. х. н.



И.А. Халфина