

Отзыв

на автореферат диссертации Султонмамадовой Майны Парвонаевны на тему: «Синтез на основе 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия

За последние годы возрос интерес к принципиально новым технологиям, позволяющим осуществлять синтез некоторых стероидов, в частности, холановых кислот с использованием их различных функциональных групп, которые открывают новое перспективное направление в органической химии, позволяющее синтезировать литолитические, противовоспалительные, антимикробные препараты, а также поликатионные амфифилы. Поликатионные амфифилы - это вещества, позволяющие осуществлять биодоставку отдельной генетической информации в дефектные клетки для последующей экспрессии.

Перспективными для поиска в этом отношении представляются те производные холановых кислот, которые могут привести к созданию эффективных систем для введения в клетку различных биологически активных веществ: нуклеозидов, олиго- и полинуклеотидов, гормонов, белков и других природных и синтетических макромолекул, имеющих отрицательно заряженные части.

В связи с этим синтез, модификация и исследование холановых кислот и их различных функциональных производных, а также поиск на их основе соединений с выраженной биологической активностью представляет собой актуальную задачу.

Для достижения поставленной цели автором разработаны методы синтеза новых производных холановых кислот с использованием реакции алкилирования, ацилирования, окисления, восстановления и нуклеофильного замещения, с применением различных нуклеофильных агентов и получены данные о реакционной способности рассматриваемых стероидов, а также изучено влияние различных факторов на направление реакции.

Султонмамадовой М.П. впервые удалось провести исследование по синтезу сложных эфиров, ацилпроизводных, кетопроизводных и оксиаминопропиловых эфиров, холановых кислот, содержащих циклопентанофенантеновый остаток с высокими выходами.

Автор с целью получения сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислот с более высокими выходами использовала ряд спиртов и установила зависимость выхода продукта от разновидности применяемого спирта, а также использовала их в дальнейшем исследовании с целью получения новых биологически активных соединений, а также в качестве эталонных образцов для определения содержания холановых кислот в различных биологических жидкостях.

Несомненной заслугой автора является изучение реакции ацилирования сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты для установления строения полученных соответствующих ацилпроизводных.

Султонмамадова М.П. исследовала реакции ацилирования сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты с защищенной гидроксильной группой в положении С-3 и проведением различных модификационных синтезов по гидроксильной группе в положении С-12.

Диссертантом была изучена реакция окисления ряда ацилпроизводных, протекающая по гидроксильной группы, которая была направлена на выяснение реакционной способности гидроксильной группы в положении у С-12 холановых кислот.

В дальнейшем автор с целью получения оксиаминопропиловых эфиров изучал химические свойства синтезированного глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в различных превращениях, протекающих с участием глицидного фрагмента.

Надо отметить, что к соединениям такого типа в настоящее время проявляется повышенное внимание исследователей, что связано со своеобразием их свойств и высокой биологической активностью.

Наконец, хотелось бы отметить ещё один важный результат, имеющий прикладное значение, связанный с изучением поведения гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения с хлорангидридами 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоновой и некоторых высших жирных кислот. Исходя из гидразидов 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислот и хлорангидридов 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоновой кислоты, а также хлорангидридов пальмитиновой, стеариновой кислот диссертанту удалось получить новые гидразидпроизводные холановых кислот.

При выполнении эксперимента особое умение автор продемонстрировала при разработке и проведении встречного синтеза, доказывающего строение полученных соединений.

Практическая ценность данного исследования заключается в том, что синтезированы 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоксихидразид 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-, 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоксихидразид 3 α ,7 α ,12 α -трикето- и 12 α -тозилокси эфир-3 α ,7 α -диацетокси-5 β -метилхолановой кислот обладающие низкой токсичностью и выраженной антимикробной активностью по отношению к полевым культурам стафилококков, нокардий, коринебактерий и пастарелл, выделенных от животных, заболевших респираторными заболеваниями, а также пропан-1,2-диоловый эфир 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты проявляющий гипохолестеринемическое, гипополипидемическое, литолитическое и гепатопротективное свойства.

Некоторые синтезированные сложные эфиры холановых кислот можно использовать в качестве внутреннего стандарта и эталонных образцов при определении содержания холановых кислот в биологических объектах методом ГЖХ. Результаты газохроматографического определения содержания холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови имеет

значение для диагностики и эффективного лечения различных стадий жировой болезни печени.

Однако, к автореферату имеются следующие замечания:

1. На страницах 5 и 15 имеются непонятные выражения.
2. В разделе 7 «Исследование гепатопротективных и холитолитических свойств пропан-1,2-дионового эфира $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты» было бы желательно указать дозу и пути введения данного соединения.
3. В таблицах 4 и 5 необходимо было бы добавить графу «Достоверность различия».
4. Имеются также опечатки и грамматические ошибки.

Однако, имеющиеся в автореферате недостатки и погрешности не умаляют достоинств представленной к защите диссертационной работы.

Представленная работа как по объему, так по содержанию удовлетворяет требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор, Султонмамадова М.П., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Президент академии образования
Республики Таджикистан,
доктор биологических наук,
доктор фармацевтических наук



Г.М. Бобиев