

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата химических наук, доцента Саидова Самир Сангинмуродовича на диссертационную работу Султонмамадовой Майны Парвонаевны на тему: «Синтез на основе 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты», представляемую на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия

Стероиды представляют обширный класс органических соединений, имеющих важное значение для живого организма и вследствие этого, широко применяются в медицине при лечении различных заболеваний. Из соединений этого класса особый интерес представляют производные холановых кислот, которые могут являться исходным сырьем для получения литолитических, противовоспалительных, антимикробных препаратов и поликатионных амфифилов. Исходя из ограниченности сведений о синтезе производных холановых кислот, не затрагивающих всех возможных производных путей их синтеза, разработка оптимальных методов синтеза сложных эфиров, ацилпроизводных сложных эфиров, гидразид- и глицидпроизводных холановых кислот представляют особую актуальность и имеют большое научное значение на пути практического применения в качестве лекарственных препаратов.

Именно в этой актуальной области и выполнена диссертационная работа Султонмамадовой Майны Парвонаевны.

Цель и задачи работы. Целью работы являлось систематическое исследование холановых кислот в реакциях, протекающих по карбоксильной, гидроксильной, кетонной, аминной, глицидной группам в синтезе сложных эфиров, оксиаминопропиловых эфиров, гидразидпроизводных, ацилпроизводных, кетопроизводных и получение соединений, с целью выявления их биологической активности, установлении строения полученных продуктов, а также нахождении областей применения синтезированных соединений.

Задачами исследования являлись:

- изучение реакции образования сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот;
- исследование поведения сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакции ацилирования;
- разработка условий проведения реакции окисления ряда алкилпроизводных 3 α -ацето-12 α -гидроксихолановой кислоты;
- нахождение оптимальных условий синтеза оксиаминопропиловых эфиров на основе глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты.
- изучение поведения гидразидпроизводных и глицидпроизводных некоторых холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения;

-определение содержания холановых и жирных кислот в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии;

-поиск путей практического применения синтезированных веществ.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 121 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, 4 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка, литературы, включающего 171 источников, иллюстрирована 13 рисунками и 12 таблицами.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы по теме «Синтез на основе 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты» и включает три части «Известные пути синтеза ряда производных холановых кислот», «Области применения холановых кислот и их некоторых производных» и «Газохроматографическое определение холановых кислот в некоторых биологических объектах». В обзоре приведены имеющиеся к настоящему времени данные по синтезу и практическому применению различных производных холановых кислот.

Вторая глава диссертации названа «Исследование поведения некоторых холановых кислот и их производных в реакциях различного характера» и представляет собой обсуждение результатов.

В первой части этой главы «Синтез сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот» описано получение метилового, этилового, пропилового, изопропилового и бутилового эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислот. Синтез был проведен методом Фишера и разработанные автором условия проведения реакций проводили к выходу конечных продуктов, достигающему 84-96%. Состав и строение полученных соединений подтверждено данными с использованием физико-химических методов. Получение пропилового эфира 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты было подтверждено встречным синтезом.

Вторая часть обсуждения результатов «Поведение сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакции ацилирования» посвящена изучению реакции ацилирования сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты. При этом были разработаны условия проведения реакции и об их оптимальности свидетельствует выход конечных продуктов, достигающий 80-95%. В этих условиях были получены ацилпроизводные метилового, этилового, пропилового, изопропилового и бутилового эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты.

Третья часть обсуждения результатов «Окисление ацилпроизводных некоторых сложных эфиров холановых кислот» посвящена изучению реакции окисления гидроксильной группы у атома С-12 холановых кислот. Автором были разработаны оптимальные условия, заключающиеся в использовании в качестве окислителя хромата калия и в качестве реакционной среды ледяной уксусной кислоты.

Четвертая часть данной главы диссертации посвящена изучению химических свойств глицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой

кислоты, протекающих с участием глицидного фрагмента. При этом были разработаны оптимальные условия получения моноглицидного эфира 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты. Также были разработаны препаративные методы синтеза оксиаминопропиловых эфиров 3 α , 12 α -дигидроксихолановой кислоты. Затем было изучено поведение эпоксидной группы глицидного эфира 3 α , 12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакциях с различными аминами и доказано образование в результате этого оксиаминопропиловых эфиров 3 α , 12 α -дигидроксихолановой кислоты с количественным выходом.

В следующей части обсуждения результатов «Исследование некоторых гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения» приведены исследования реакции гидразидов 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановой кислоты и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты с хлорангидридами 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой и стеариновой кислот.

Исходя из гидразидов 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот и хлорангидридов 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты, а также хлорангидридов пальмитиновой, стеариновой кислот, автором синтезирован ряд новых гидразидпроизводных холановых кислот.

Третья глава диссертации «Поиск областей применения некоторых результатов» состоит из двух частей. В первой части «Изучение противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановых кислот» приведены результаты исследований по изучению токсических и антибактериальных свойств 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксихидразид 3 α ,7 α ,12 α -тригидроксихолановой-, 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксихидразид 3 α ,7 α ,12 α -трикето- и 12 α -тозилокси эфира 3 α ,7 α -диацетоксихолановых кислот.

Как видно из таблицы 3, три соединения обладают выраженным бактерицидным действием к полевым штаммам стафилококка, нокардии, коринбактериям и пастареллам и не уступают известному препарату этоний, а также указано холелитолитические, гипохолестеренемические свойства пропан-1,2-диоловый эфир-3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты.

Третья часть «Использование газохроматографических результатов по определению содержания холановых и жирных кислот в диагностике жировой болезни печени» заключена в разработке диагностики неалкогольной жировой болезни печени с использованием метода газожидкостной хроматографии и показана возможность его применения для установления точного диагноза.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем;

- найжены пути синтеза сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидрокси-и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот с использованием различных спиртов;
- проведены реакции ацилирования различных сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты, где было установлено, что гидроксильная группа в положении у С-12 не затрагивается, а выход продуктов

ацилирования при использовании изопропилового и бутилового эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты повышаются;

-впервые было исследовано поведение ацилпроизводных сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты в реакциях окисления и установлено, что выходы продуктов окисления увеличивается при использовании изопропилового и н-бутилового эфиров;

-найлены и установлены оптимальные условия синтеза гидразидпроизводных холановых кислот, с целью рассмотрения поведения соответствующих гидразидов в реакциях нуклеофильного замещения с хлорангидридами различных кислот, где показано, что выход гидразидпроизводных увеличивается при использовании хлорангидридов высших жирных кислот.

Практическая значимость работы: Некоторые из синтезированных сложных эфиров холановых кислот можно использовать в качестве внутреннего стандарта и эталонных образцов с целью определения содержания холановых кислот в биологических объектах методом ГЖХ.

Результаты газохроматографического определения содержания холановых высших жирных кислот в сыворотке крови имеют важное диагностическое значение, а также для эффективного лечения различных заболеваний жировой болезни печени.

Полученные 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксихидразид 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-, и 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксихидразид 3 α ,7 α ,12 α -трикетто-, 12 α -тозилокси эфир 3 α ,7 α -диацетокси-5 β -метил холановые кислоты проявляют низкую токсичность и выраженную антимикробную активность по отношению к полевым культурам: стафилококка, нокардии, пастареллы, коринбактерии, выделенных из животных заболевших респираторными заболеваниями, а пропан-1,2-диоловый эфир 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты проявляет холелитолитическое, гипохолестеринемическое и гепатопротективное свойства.

Несмотря на указанные достоинства работы к ней имеются следующие замечания:

1. Для подтверждения строения ряд синтезированных соединений соискатель мало использовала метод ПМР-спектроскопии.
2. При рассмотрении ацилирования сложных эфиров холановых кислот автор констатирует факт образования только лишь продукта моноацильзамещенных-производных, однако во многих случаях теоритически возможно образование смеси ряда веществ.
3. В работе имеются грамматические, орфографические и стилистические ошибки, а также погрешности в написание структурные формулы соединений, которое следует, устранил.

Однако эти замечания не являются принципиальными и могут быть легко устранены.

Заключение. В целом диссертационная работа Султонмамадовой Майны Парвонаевны на тему «Синтез на основе 3 α , 12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикеттохолановой кислоты», является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным самостоятельно и на

высоком уровне. В работе приведены научные результаты, позволяющие квалифицировать их как, достоверными, выводы и заключение обоснованы.

Работа базируется на достаточном количестве исходных данных, грамотно и аккуратно оформлена. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации. Диссертационная работа отвечает критериям пп. 9-14. «Положения о присуждении ученых степеней и званий» ВАК РФ, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г.

№ 842 к кандидатским диссертациям, а ее автор Султонмамадова Маина Парвонаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-«органическая химия».

Официальный оппонент:

декан химического факультета

Таджикского национального университета

кандидат химических наук, доцент



С.С.Саидов

Подлинность подпись к.х.н. доцента С.С. Саидова подтверждаю

начальник отдела кадров
Таджикского национального
университета

« 14 » 03 2014



Сироджидини Эмомали