ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию работу **Абдуллозода Санавбари Исуф** на тему: «Синтез и исследование свойств новых структурных разновидностей производных холановых кислот», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3– Органическая химия (химические науки).

Стероиды представляют обширный класс органических соединений, имеющих важное значение для живого организма и вследствие этого, широко применяются в медицину при лечении различных заболеваний. Из соединений этого класса особый интересу 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 тиосемикарбазидпроизводных 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 Абдуллозода Санавбари Исуф.

Цель и задачи работы. Целью работы являлось систематическое исследованные холановых кислот в реакциях, протекающих по карбоксильной, гидроксильной, кетонной, аминной, тиосемикарбазидной группам в синтезе сложных эфиров, тиосемикарбазидпроизводных 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:

- исследование процессов этерификации - детальное изучение механизмов образования сложных эфиров с использованием двух ключевых субстратов: 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты и 3α-ацетокси-7α-гидрокси-5β-холановой кислоты, с выявлением условий и систематизацией оптимальных параметров синтеза;
- комплексное исследование химического поведения синтезированных сложных эфиров 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты в реакциях

ацилирования и разработка подходов к целенаправленному функционализированию молекулы;

- поиск и оптимизация условий проведения реакций окисления для ряда алкилпроизводных 3α,7α-диацетокси-5β-холановой кислоты при варьировании типа окислителя, концентрации реагентов; температурного режима; продолжительность процесса и синтез кетопроизводных с высокой степенью чистоты и выхода;
- разработка методов получения тиосемикарбазидных производных на основе эфиров 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холановой кислоты и поиск оптимальных условий реакции (pH среды, температуры, мольных соотношений реагентов);
- изучение нуклеофильных свойств гидразидных производных, включающее исследование поведения гидразидпроизводных и гидразидов на основе 6-хлор-2-метилбензо[β]тиофен-1,1-диоксида в реакциях нуклеофильного замещения с некоторыми холановыми кислотами;
- разработка аналитической процедуры, основанной на методе газожидкостной хроматографии с количественным определением содержания высших жирных кислот и холановых кислот в составе сыворотки крови;
- систематический поиск вероятных направлений практического применения синтезированных соединений, в частности в качестве фармакологических препаратов и функциональных материалов.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 161 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, 4 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка, литературы, включающего 168 источников, иллюстрирована 19 рисунками, 24 схемы и 12 таблицами.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы по теме «Синтез на основе 3а,7а-дигидрокси-5β- и 3а-ацетокси-7а-гидрокси-5β-холановой кислоты» и включает три части «Известные пути синтеза ряда производных холановых кислот», «Сферы использования холановых кислот и их производных» и «Применение газохроматографического метода для определения холановых кислот в биоматериалах». В обзоре приведены имеющиеся к настоящему времени данные по синтезу и практическому применению различных производных холановых кислот.

Вторая глава диссертации названа «Синтез и свойства производных холановых кислот в реакциях различного типа» и представляет собой обсуждение результатов.

В первой части этой главы «Синтез сложных эфиров 3α,7α-дигидрокси-5β- и 3α-ацетокси-7α-гидрокси-5β-холановых кислот» описано получение метилового, этилового, пропилового, изопропилового и бутилового эфиров 3α,7α-дигидрокси-5β- и 3α-ацетокси-7α-гидрокси-5β-холановых 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 3а-ацетокси-7а-гидрокси-5в-холановой кислоты было подтвержденом встречным синтезом.

Вторая часть обсуждения результатов «Превращения сложных эфиров 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты в условиях ацилирования» посвящена изучению реакции ацилирования сложных эфиров 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой 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 3а,7а-дигидрокси-5β-холановой кислоты.

Третья часть данной главы диссертации посвящена изучению химических свойстве некоторых тиосемикарбазидов холановой кислоты, протекающих с участием тиосемикарбазида фрагмента. При этом были разработаны оптимальные условия получения тиосемикарбазидов холановой кислоты. Также были разработаны препаративные методы синтеза тиосемикарбазидпроизводных холановой кислоты. Затем было изучено поведение тиосемикарбазидной группы тиосемикарбазидного эфира холановой кислоты в реакциях с различными стероидами и доказано образование в результате этого тиосемикарбазидпроизводных холановой кислоты с количественным выходом.

Четвертая часть обсуждения результатов «Исследование процесса окисления ацильных производных тиосемикарбазидов холановой кислоты» посвящена изучению ревкции окисления гидроксильной группы у атомов С-3,7,12 холановых кислот. Автором были разработаны оптимальные условия, заключающиеся в использовании в качестве окислителя хромата калия и в качестве реакционной среды ледяной уксусной кислоты.

В следующей части обсуждения результатов «Исследование реакций нуклеофильного замещения для некоторых соединений 6-хлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диоксидгидразидов холановой кислоты» приведены исследования реакции гидразидов 3а,7а-дигидрокси-5β-, 3а,12а-дигидрокси-

5β-, 3а,7а,12а- тригидрокси-5β-, 3а,7β-дигидрокси-5β-, 3а-ацетокси-7а-гидрокси-5β-, 3а,7а-диацетокси-5β-, 3а-гидрокси-12-кето-5β- и 3а,7а-дигидрокси-12-кето-5β-холановой кислоты с 3,6-дихлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диоксидовой.

Исходя из гидразидов некоторых холановых кислоти и 3,6-дихлор-2-метилбензо(β)тиофен-1,1-диоксидовой, автором синтезирован ряд новых гидразидпроизводных холановых кислот.

Третья глава диссертации «Поиск областей применения некоторых полученных соединений» состоит из двух частей. В первой части «Изучение токсичности и противомикробной активности некоторых тиосемикарбазидов холановых кислот» приведены результаты исследований по изучению токсических и антибактериальных свойств тиосемикарбазид 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холановой-, тиосемикарбазид 3α,7α-дигидрокси-5β- и 3α,12α-дигидрокси-5β-холановых 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-3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты.

Третья часть «Применение газохроматографического анализа 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 установки точного диагноза

В качестве **научной новизны** диссертационной работы можно отметить: определение новых подходов к синтезу эфиров 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой и 3α-ацетокси-7α-гидрокси-5β-холановой кислот с различными спиртами; высокие выходы ациллирования эфиров 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты, когда гидроксильная группа С-7 неизменна; изучение окисления ацильных производных, при котором изопропиловые и н-бутиловые эфиры дают большие выходы; оптимизация параметров синтеза тиосемикарбазидов, где показано, что тиосемикарбазиды высших жирных кислот дают более высокий выход гидразиновых производных;

Практическая значимость работы проявляется в многоаспектном применении ряд синтезированных эфиров в данной работе использован в качестве эталонных образцов с целью анализа холановых кислот в сыворотке крови у больных с жировой болезнью печени, методом ГЖХ. Результаты

газохроматографического определения содержания холановых высших и жирных кислот в сыворотке крови имеют важное диагностическое значение, а также для эффективного лечения различных заболеваний жировой болезни печени. Полученные тиосемикарбазиды 3α,7α,12α-тригидроксим-5β-, тиосемикарбазиды 3α,7α–дигидрокси-5β-холановых кислот проявляют низкую токсичность и выраженную антимикробную активностью по отношению к полевым культурам стафилококка, нокардии, пастереллы, коринебактерий, выделенных из животных, заболевших респираторными заболеваниями.

Пропан-1,2-диоловый эфир 3α,7β-дигидрокси-5β-холановой кислоты проявляет холелитолитическое, гепатопротективное свойства.

Несмотря на указанные достоинства работы к ней имеются следующие замечания:

1. При рассмотрении ацилирования сложных эфиров холановых кислот автор констатирует факт образования только лишь продукта моноацил-замещенных производных, однако во многих случаях теоретически возможно образование смеси ряда веществ.
2. В библиографическом списке диссертации наблюдается множество старых источников информаций. Автору рекомендуется побольше использовать источники за последние 5-10 лет.
3. В тексте диссертации часто встречаются погрешности в оформлении. Так, например, на странице 29 присутствуют лишние знаки. Кроме того, в таблицах на страницах 47, 50, 65 и 78 использован формат, отличающийся от основного текста диссертации.
4. В работе, а имеются грамматические, орфографические стилистические ошибки, а также погрешности в написании структурных формул соединений, которые следует, устранить.

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

Заключение. В целом диссертационная работа Абдуллозода Санавбари Исуф на тему «Синтез и исследование свойств новых структурных разновидностей производных холановых кислот», 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 п. 9.

«Положения присуждения ученых степеней и званий» ВАК РФ, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842 к кандидатским диссертациям, а ее автор Абдуллозода Санавбари Исуф заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:
кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой органической химии
Таджикского национального университета М.З. Кодиров

Подлинность подписи
к.х.н., доц. Кодирова М.З. **заверяю**
Начальник Управления кадров
и спецчасти ТНУ Э.Ш. Шодихонзода

Адрес: 734025, Республика Таджикистан, проспект Рудаки-17
Телефон: (+992) 935983847,
Электронная почта: kaf.org.chem@mail.ru.

«02» сентября 2026 г.