



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ
ТАДЖИКИСТАН
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ САДРИДДИНА АЙНИ

734003, г.Душанбе, пр.Рудаки, 121, тел: 224-13-83, email: tgpu2004@mail.ru

16.03.2015 № 01/389

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор Таджикского
государственного педаго-
гического университета имени
Садриддина Айни, академик
Н. Салимов

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Султонмамадовой
Маины 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.

Одним из разделов органической химии, имеющих важное прикладное значение, является химия стероидов. Эта область химии имеет существенное значение для развития фармацевтической химии и фармацевтической промышленности, для быстрой диагностики ряда заболеваний и для их эффективного лечения.

Среди многих физиологически активных стероидов важное место занимают холановые кислоты. Особый интерес представляют производные 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-, 3 α ,7 α -дигидрокси-, 3 α ,12 α -дигидрокси-, 3 α -гидрокси и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановых кислот, которые содержат гидроксильные группы, что даёт возможность синтезировать ряд производных холановых

кислот, которые могут быть исходным сырьём для получения литолитических препаратов.

Научное исследование М.П. Султонмамадовой посвящено систематическому синтезу сложных эфиров, ацилпроизводных, кетопроизводных, оксиаминопропиловых эфиров, гидразидпроизводных 3 α ,12 α -дигидрокси- и 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислот, а также возможностям получение соединений с целью выявления их биологической активности.

В настоящее время, благодаря успешному развитию различных химических модификаций стероидов, в том числе достаточно технологичных соединения этого ряда все больше и больше претендуют на роль новых биологически активных препаратов. Развитие синтетических работ в этом направлении диктуется также потребностью синтетических соединениях, моделирующих биологически активной структуры. В связи с этим разработка универсальных методов синтеза некоторых новых производных стероидов (типа холановых кислот) и их всестороннее изучение является актуальной задачей синтетической органической химии и химии стероидов.

Несмотря на большой объём выполненных исследований по синтезу и свойствам холановых кислот, многие аспекты по синтезу, превращениям, модификациям, методом замены функциональных групп и, тем более, поиску областей практического применения производных холановых кислот оставались малоизученными.

Поставив своей задачей поиску и разработки эффективных и универсальных методов синтеза новых производных холановых кислот и систематическое изучение химических превращений синтезированных стероидных систем, М.П. Султонмамадова успешно решила её и получила результаты, имеющие фундаментальное значение, как для теоретической, так и для прикладной органической химии.

Одним из важных результатов данной работы является систематическое изучение реакции получения сложных эфиров, ацилпроизводных и кетопроизводных 3 α , 12 α -дигидрокси- и 3 α , 7 α , 12 α -трикетохолановой кислот с рассмотрением их поведение в реакциях различного характера. Весьма удачной является обнаруженная автором общая тенденция стереоспецифичности реакции ацилирования и окисления в зависимости от условий проведенных реакций. Достоинством данных реакций является их универсальность, возможность синтеза широкого набора производных 3 α , 12 α -дигидрокси- и 3 α , 7 α , 12 α -трикетохолановой кислот из доступных реагентов с высоком выходом.

Султонмамадовой М.П. впервые удалось провести исследование по синтезу сложных эфиров, ацилпроизводных, кетопроизводных, гидразидпроизводных и оксиаминопропиловых эфиров, содержащих циклопентанофернантреновых фрагмент с высокими выходами.

Автор с целью получения сложных эфиров 3 α , 12 α -дигидрокси- и 3 α , 7 α , 12 α -трикетохолановой кислоты с более высокими выходами использовала ряд спиртов и установила зависимость выхода продукта алкилирования от применяемого спиртов, а также их использовала в дальнейшем исследовании с целью получения новых биологически активных соединений. Некоторые из этих продуктов нашло применение в качестве эталонных образцов для определение содержания холановых кислот в различных биологических объектов методом газожидкостной хроматографии.

Несомненной заслугой автора является изучение реакции ацилирования в ряду сложных эфирах 3 α , 12 α -дигидроксихолановой кислоты которые проводилась с позиции увеличения арсенала новых производных холановых кислот, а также защищая гидроксильную группу в положении у С-3 и проведя различных модификационных синтезов по гидроксилу в положении у С-12 части стероида.

Изучение подобных реакции полезно в том, что продукты, содержащие гидроксильную группу, способны вступать в реакции ацилирования, окисления и восстановления, что открывает широкие возможности синтеза новых соединений, в том числе с предполагаемой биологической активностью.

С целью поиска оптимальных условий ацилирования сложных эфиров 3 α , 12 α -дигидроксихолановой кислоты автором было изучено их взаимодействие в эквимолярном соотношении с уксусным ангидридом, а также при комнатной температуре в интервале от 23-25 $^{\circ}$ C.

Автором было изучена реакция окисления протекающей по гидроксильной группе, которая была направлена на выяснения реакционной способности гидроксильной группы в положение у C-12 холановых кислот. Показано, что рассчитанное количество раствора хромата калия в уксусной кислоте при 25 $^{\circ}$ C окисляет гидроксильную группу в положении у C-12 в молекулах стероидов, в течение 13-14 часов.

Продолжая исследования по изысканию новых биологически активных веществ в ряду функциональных производных 3 α , 12 α -дигидроксихолановой кислоты, автором проведены исследования по разработке препаративных методов синтеза оксиаминопропиловых эфиров вышеуказанных стероида, исходя из глицидного эфира 3 α , 12 α -дигидроксихолановой кислоты.

В работе большую перспективу имеют исследования, направленные на изучение свойства некоторых производных холановых кислот, включающих остатки серосодержащих гетероциклических и высших карбоновых кислот.

Можно предположить, что аналогичные исследования имеют реальную перспективу в создании препаратов для профилактики и лечения болезней печени, противомикробной активности и желчевыделительной системы, а также для получения исходных материалов для синтеза катионных амфи菲尔ов.

Далее автором было рассмотрено поведение гидразиды 3 α , 12 α -дигидрокси- и 3 α , 7 α , 12 α -трикетохолановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения с хлорангидридами 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоновой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Для изучаемых гидразидов оптимальными условиями такого взаимодействия оказались: температура реакции 70-80 $^{\circ}$ C время 3-4ч, соотношение реагирующих веществ-1:1, все реакции проводилась в среде пиридина.

Наконец, хотелось бы отметить еще один результат, имеющий прикладное значение, связанный с исследованием возможных областей применения некоторых синтезированных соединений. Так, при изучении биологической активности полученных веществ, выявлены соединения, обладающие противомикробными свойствами.

Полученные гидразидпроизводных холановых кислот проявляют выраженным бактерицидным действием к полевым штаммам, стафилококка, нокардии, коринбактериям и пастиллам а не уступают.

В результате выполнения настоящей работы автором синтезировано большое количество неописанных ранее в литературе соединений, для которых надежно определено строение с использованием как химических методов исследования, включающих встречный синтез, так и методов аналитической тонкослойной и газожидкостной хроматографии, а главное методов ИК-, ПРМ-спектроскопии.

Экспериментальная часть выполнена на хорошем уровне, чувствуется критический подход автора к объяснению ожидаемых и наблюдаемых результатов.

Вклад автора состоит в анализе литературных данных, постановке задач, подготовке и проведении экспериментальной части, анализе и обработке полученных результатов, подготовке научных статей.

Следует отметить, что в диссертации соблюдены следующие принципы соответствия: полученные автором научные результаты соответствуют поставленных целей; содержания автореферата соответствует содержания

диссертации; содержания опубликованных работ соответствуют содержанию диссертации; тема диссертации соответствует научной специальности - 02.00.03-органическая химия.

Диссертация написана единолично, четко и профессионально, приведенные в ней рисунки и таблицы позволяют глубокого и наглядно знакомится с обсуждаемыми результатами. Диссертация содержит совокупность новых научных результатов и положений, выдвигаемых автором для публичной защиты, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Выводы достаточно полно, и правильно отражают основные результаты, полученные в ходе выполнения, данного исследования.

Автореферат диссертации, имеющиеся публикации в полной мере отражают научные положения, выносимые на защиту и соответствуют основным идеям и выводам диссертации.

Результаты проведенного исследования и научные выводы могут быть использованы в научных работах в Институте химии АН РТ, институте гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан, на химических и биохимических кафедрах ТНУ, ТГПУ и ТГМУ им. Абуали-ибни-Сино.

Тем не менее, при чтении автореферата и диссертационной работы Султонмамадовой М.П. возникли следующие замечания:

1. В тексте диссертации имеются грамматические и технические ошибки (стр. 11, 17, 19, 35, 52, табл. 10)
2. Как видно из разделов 2.1. и 2.2. реакции этерификации холановых кислот и ацилирование полученных сложных эфиров протекают исключительно стереоселективно. Однако автор не даёт этому объяснение.
3. В тексте и экспериментальной части диссертации спектральные характеристики полученных соединений приведены не для всех соединений. Хотя, в тексте диссертации сказано, что строение соединений (11-21) подтверждено методами ПМР- и ИК-спектроскопии.

4. В тексте диссертации встречаются некоторые не научные выражения, такие как например, «....теперь можно говорить...(ст.30)» или « ...мы имеем дело с вступлением в реакцию (ст.47)».

5. Глава III диссертации посвящена поиску областей применения некоторых полученных соединений однако, в выводах по этому поводу ни чего не сказано.

6. При выявлении биологической активности желательно было бы сравнивать алифатические и циклические производные холановой кислоты. При этом можно было утвердить какие из этих веществ являются более активными.

Сделанные замечания не затрагивают основных защищаемых положений и не снижают высокой оценки данной работы. Работа выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование, в котором получены существенные научные результаты и определены, перспективы синтетического использования большей количества впервые полученных соединений. По своему содержанию и объему диссертационная работа Султонмамадовой Маины Парвонаевны соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук, по специальности 02.00.03-органическая химия.

Отзыв обсужден на заседании кафедры органической и биологической химии химического факультета Таджикского государственного педагогического университета имени Садриддина Айни 14-марта 2015., протокол № 8 от 14 марта 2015г.

Отзыв составили:

Заведующий кафедры органической и
биологической химии ТГПУ имени
Садриддина Айни, кандидат
химических наук

Муродов Д.С.

доктор химических наук,
профессор кафедры
органической и биологической
химии ТГПУ имени
Садриддина Айни

Бандаев С.Г.

Адрес: 734003, г.Душанбе, пр. Рудаки 121, Таджикский
государственный педагогический университет имени Садриддина Айни,
химический факультет. E- email: tgpu2004@mail.ru, тел: 224-13-83

Подписи заведующий кафедры органической и биологической химии
ТГПУ, кандидата химических наук Муродова Диловара Сайфуллоевича и
доктора химических наук, профессора кафедры органической и
биологической химии ТГПУ имени Садриддина Айни Бандаева
Сироджиддина Гадоевича

заверяю:

начальник отдела кадров
Таджикского государственного педагогического
университета имени Садриддина Айни Каримова Мехринисо

Мехринисо 2015г.