

В диссертационный совет №Д 003.049.01
На базе Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Попадюк Ирины Игоревны**
«Синтез новых биологически активных производных дезоксихолевой кислоты»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия

Синтез новых соединений, обладающих ценными биологическими свойствами, на основе веществ растительного или животного происхождения, является перспективным направлением исследования в органической и медицинской химии. Желчные кислоты (ЖК) привлекают внимание исследователей из различных областей химической науки благодаря широкому спектру биологической активности, уникальным физико-химическим свойствам, высокой энантиомерной чистоте, низкой стоимости и доступности. В литературе имеется довольно большое число публикаций, посвященных химическим модификациям ЖК, однако в подавляющем числе работ используют этерификацию или амидирование карбоксильной группы или этерификацию гидроксильных групп. Глубокой трансформации стероидного остова уделено гораздо меньше внимания. В связи с этим, цель настоящей диссертационной работы, заключающаяся в синтезе новых производных ЖК с разнообразным набором функциональных групп как в стероидном остове, так и в боковой цепи, является актуальной и обоснованной.

Диссертация И.И. Попадюк изложена на 176 страницах и содержит следующие разделы: Введение, Обзор литературы, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть, Выводы, Список сокращений и условных обозначений, Список литературы. Содержание диссертации полностью соответствует специальности.

Во Введении очень четко обоснована актуальность исследования, его научная новизна, сформулированы ее цели и задачи, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен современным подходам к модификации желчных кислот с участием стероидного остова и охватывает данные, опубликованные с 2000 по 2015 гг (более 200 источников). Обзор начинается с рассмотрения особенностей строения желчных кислот, их биологических функций и основных источников ЖК, что может быть полезным широкому кругу читателей. Литературный обзор написан хорошим научным языком и достаточно иллюстрирован. В обзоре представлены реакции замещения, элиминирования и восстановления гидроксильных групп, восстановление карбонильных групп, синтез α -замещенных и α,β -ненасыщенных карбонильных производных желчных кислот. Материал, рассмотренный в главе 1, является частью обзора, опубликованного в соавторстве в журнале «Успехи химии».

В главе «Обсуждение результатов» описано решение 4-х поставленных в работе задач. В целом, синтезировано 74 соединения (58 ранее не описанных в литературе); предложены новые методики синтеза, в частности, методики региоселективного синтеза метилового эфира 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты, синтеза 2-циано-3-оксо-1(2)-енового фрагмента в цикле А и 12-оксо- или 12-оксо-9(11)-еновых фрагментов в цикле С стероидного остова; описаны способы региоселективного формирования двойных связей в цикле А 3-оксопроизводных дезоксихолево́й кислоты (ДХК), способ получения 2-аминометиленовых производных ДХК, способ получения биоизостеров ДХК.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом экспериментального материала, выполненного с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, РСА и др.).

В Экспериментальной части достаточно полно и корректно описаны методики синтеза и приведены характеристики всех новых соединений.

Подводя итог, необходимо отметить высокое качество не только экспериментальной работы диссертанта, но и подготовки диссертации. Вся работа написана хорошим литературным языком, очень хорошо структурирована и снабжена понятными таблицами и рисунками. Выводы диссертации полностью основаны на полученных результатах и не вызывают сомнений. Результаты научного исследования представленной диссертации опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат диссертации достаточно полно отражает содержание исследования.

Имеются замечания, не влияющие на общую положительную оценку работы и носящие скорее рекомендательный характер.

1. Во Введении, постановке задачи и обзоре литературы перечислены различные биологические активности, которые могут проявлять производные ЖК. Почему выбраны антипролиферативная и противовоспалительная активности? Связано ли это только с экспериментальными возможностями, или в литературе имеются данные по механизму антипролиферативного действия с участием функциональных групп, используемых в работе? Почему противовоспалительная активность исследована только для соединений **249-255, 237, 239**?
2. В конце каждой подглавы в «Обсуждении результатов» автор проводит анализ «структура-свойство» для ряда синтезированных соединений, в качестве контроля используется дезоксихолева кислота. Возможно, следовало в заключении к главе 2 обобщить полученные результаты и выделить соединения-лидеры всего исследования.
3. На стр. 90 диссертации упоминается, что синтезированные производные могут найти применение в качестве лигандов в синтезе комплексных соединений. В автореферате на стр. 17 есть фраза, что «...показана перспективность использования соединения 30...». При этом автор не обсуждает, почему для синтеза цинкового комплекса было выбрано соединение **241**. Использовали ли другие соединения в качестве лигандов? Ни в обсуждении, ни в экспериментальной части не приводятся методики синтеза или хотя бы выход полученного комплекса. Читателю сложно оценить перспективность соединений в синтезе комплексных соединений.
4. Считаю не совсем корректным называть серию из 5-10 соединений библиотекой. Этот термин упоминается несколько раз во введении и на стр. 83 диссертации и в разделе «научная новизна» автореферата.

В заключение необходимо отметить, что диссертация Попадюк И.И. представляет собой целостное и завершенное научное исследование, выполненное на высоком экспериментальном уровне, в результате которого синтезированы новые производные дезоксихолевой кислоты с разнообразным набором функциональных групп и установлена взаимосвязь «структура-свойство». По актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности, новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым

к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Считаю, что автор диссертационной работы Попадюк Ирина Игоревна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

к.х.н., н.с. Лаборатории органического синтеза

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

телефон, e-mail (оппонента): +73833635183, koroleva@niboch.nsc.ru

Королева /Королева Л. С./

Подпись к.х.н. Королевой Л. С. заверяю

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН,

к.х.н.



Пестряков П. Е.

5 сентября 2017 г.