

"УТВЕРЖДАЮ"
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор
Е.Г. Багрянская
"01" сентября 2017 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук по диссертации Попадюк И.И.

Диссертация "Синтез новых биологически активных производных дезоксихолево́й кислоты"
выполнена в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Попадюк Ирина Игоревна работала в
ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в
лаборатории физиологически активных веществ в должности инженера и младшего
научного сотрудника. В период 2013-2017 г. проходила обучение в аспирантуре НИОХ
СО РАН.

Тема диссертационной работы Попадюк И.И. утверждена 15 февраля 2017 г. на
заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 2).

В 2013 г. Попадюк И.И. окончила государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Новосибирский национальный
исследовательский государственный университет» по специальности "Химия".

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2017 г. в ФГБУН
Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Салахутдинов
Нариман Фаридович, зав. лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО
РАН.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Попадюк И.И. посвящена синтезу новых производных
дезоксихолево́й кислоты с разнообразным набором функциональных групп

комбинированной модификацией циклов А и С стероидного остова, а также боковой цепи молекулы.

В результате выполненных соискателем исследований разработаны регио- и стереоселективные способы модификации остова дезоксихолево́й кислоты и получения производных, содержащих дополнительные функциональные группы в положениях 2 и 3, а также кратные связи в циклах А и С стероидного ядра. Осуществлен синтез 3-оксопроизводных дезоксихолево́й кислоты, содержащих 12-оксо или 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент в цикле С стероидного остова. На базе полученных остовов впервые получены соединения, содержащие 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент (фармакофорную группу) в цикле А стероидного остова дезоксихолево́й кислоты. Подобраны условия для региоселективного формирования двойных связей в цикле А 3-оксопроизводных дезоксихолево́й кислоты, в результате синтезирован ряд соединений, содержащих различные α,β -ненасыщенные карбонильные фрагменты в стероидном остове. Показано влияние 2-циано-3-оксо-1(2)-енового фрагмента и других функциональных групп (гидроксиметиленовая, изоксазольный цикл, кратные связи) в цикле А, а также 12-оксогруппы и 12-оксо-9(11)-енового фрагмента в цикле С на антипролиферативную и противовоспалительную активность *in vitro* в отношении ряда опухолевых и нормальных клеточных линий. На основе соединения-лидера – метилового эфира 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты – впервые был синтезирован ряд 2-аминометиленовых производных дезоксихолево́й кислоты проявивших антипролиферативную активность в отношении опухолевых клеток различной природы.

Взаимодействием метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с илидами серы были синтезированы 3-эпоксипроизводные дезоксихолево́й кислоты. В ходе работы были подобраны условия, позволяющие селективно получать один изомер эпоксипроизводного с высоким выходом. Раскрытием эпоксидного цикла азот- и серацентрированными нуклеофилами синтезирован набор новых производных дезоксихолево́й кислоты модифицированных по положению 3 различными алифатическими и циклическими диаминами, алифатическими аминспиртами, а также арил- и гетарилсульфанильными фрагментами.

Трансформацией нативной карбоксильной группы впервые были получены 1,2,4-оксадиазольные производные дезоксихолево́й кислоты, содержащие алкильные или ароматические заместители в гетероциклическом фрагменте. Была показана антипролиферативная активность *in vitro* синтезированных производных.

Практическая значимость работы состоит в разработке эффективных способов

синтеза соединений, содержащих дополнительные функциональные группы в положениях 2 и 3, кратные связи в циклах А и С стероидного остова, а также терминальные гетероциклические фрагменты в боковой цепи молекулы, и перспективных для изучения биологической активности. Для метилового эфира 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты подобраны оптимальные условия синтеза, позволяющие получать его в качестве единственного продукта без примеси другого структурного изомера. Реакцией метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с метилидом диметилсульфоксония стереоселективно с высоким выходом и чистотой синтезирован метиловый эфир 3 β -эпокси-12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты – удобное исходное соединение для последующих трансформаций. Данный продукт получали осаждением из реакционной смеси и сушкой на воздухе без привлечения дополнительных стадий очистки, что является очень простой и удобной процедурой, легко применимой в крупномасштабном синтезе.

Доступность исходной дезоксихолевой кислоты, высокие выходы и масштабируемость изученных превращений в сочетании с биологической активностью ряда синтезированных производных, позволяют считать рассматриваемые подходы перспективными в дизайне новых фармакологических агентов. Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что в результате исследования биологической активности и *in vitro* (в лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН), в ряду синтезированных соединений были выявлены производные с антипролиферативной активностью с высокими индексами селективности по отношению к ряду опухолевых клеток человека кишечного-печеночной природы. В результате исследования полученных арил- и гетарилсульфанилсодержащих производных дезоксихолевой кислоты (в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН) выявлены некоторые производные проявляющие противовоспалительную активность *in vivo*.

Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия» (02.00.03).

Результаты работы рекомендуется использовать в научных исследованиях Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Института органической химии им Н.Д. Зелинского РАН, Института катализа им. Г.К. Борескова СО

РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), в Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар).

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. I.I. Popadyuk, A.V. Markov, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, A.V. Shernyukov, M.A. Zenkova, N.F. Salakhutdinov. Synthesis and biological activity of novel deoxycholic acid derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – V. 23. – №15. – P. 5022-5034.
2. I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov. Modern approaches to modification of bile acids for the synthesis of compounds possessing valuable physicochemical and biological properties. // Russ. Chem. Rev. – 2017. – V. 86(5). – P. 388–443

Две статьи находятся в печати.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

3. И.И. Попадюк. Синтез производных дезоксихолевой кислоты. Материалы Международного молодежного научного форума "ЛОМОНОСОВ-2012" – М.: МАКС Пресс, 2012. МГУ, Москва. – 9-13 апреля 2012 г. (http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2012/structure_31_1939.htm)
4. И.И. Попадюк. Синтез производных дезоксихолевой кислоты. Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием "Менделеев-2012". Санкт-Петербург – 3-6 апреля 2012.
5. И.И. Попадюк, О.В. Саломатина. Модификация стероидного остова дезоксихолевой кислоты. Молодежная научная школа конференция "Актуальные проблемы органической химии 2012". Новосибирск – 9-14 июля 2012 – С. 102.
6. И.И. Попадюк. Синтез производных дезоксихолевой кислоты. Материалы 50-й Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс": Химия / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2012, с. 60
7. I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov. Modification of Steroid Framework of a Deoxycholic Acid. Book of abstracts of 4th Annual Russian-Korean Conference "Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology", Novosibirsk, Russia. – 18-21 September 2012. – P. 137.
8. И.И. Попадюк. Синтез новых производных дезоксихолевой кислоты модификацией колец А и С стероидного остова. Материалы Международного молодежного научного

форума "ЛОМОНОСОВ-2013" – М.: МАКС Пресс, 2013 (http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2013/structure_31_2347.htm)

9. И.И. Попадюк. Синтез новых производных дезоксихолевой кислоты путем комбинированной модификации колец А и С стероидного остова Труды X Международной конференции студентов и молодых учёных. "Перспективы развития фундаментальных наук". Томск. – 23-26 апреля 2013 г. – С. 424.
10. И.И. Попадюк. Синтез новых производных дезоксихолевой кислоты модификацией колец А и С стероидного остова. Материалы 51-й Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс": Химия / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск. – 2012. – С. 46
11. I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov. Synthesis of Methyl-3 β -epoxy-12-oxocholan-24-oate and its reactions with S- and N-nucleophiles. Book of Abstracts of the Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry". Sheregesh, Russia. – 21-27 March 2015. – P. 68
12. O.V. Salomatina, I.I. Popadyuk, E.B. Logashenko, A.V. Markov, M.A. Zenkova, N.F. Salakhutdinov. 2-Cyano Substituted Derivatives of Glycyrrhetic and Deoxycholic Acids: Synthesis and Biological Activities. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry "MedChem-2015". Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 109
13. I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov. Modification of Deoxycholic Acid Ring A with S- and N-Containing Functional Groups. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry "MedChem-2015". Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 105
14. О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, П.А. Огурцова, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез 3-оксаспиропроизводных 18 β H-глицирретовой и дезоксихолевой кислот и их взаимодействие с S- и N-нуклеофилами Тезисы докладов Междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии - 2015. Крым, пгт Новый свет. 27-30 сентября 2015 г. – С. 71
15. И.И. Попадюк, Е.В. Покочуева, О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез гидроксиметиленовых производных дезоксихолевой кислоты и их взаимодействие с азотсодержащими нуклеофилами. Тезисы докладов Междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии - 2015. Крым, пгт Новый свет. 27-30 сентября 2015 г. – С. 99
16. Irina I. Popadyuk, Polina A. Ogurtsova, Oxana V. Salomatina, Nariman F. Salakhutdinov. Synthesis of glycyrrhetic and deoxycholic acid derivatives containing 1,2,4-oxadiazole fragment. Book of abstract 52èmes Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique

(RICT 2016; Interfacing Chemical Biology and Drug Discovery, 52nd International Conference on Medicinal Chemistry), Caen, Normandy, France. – July 6-8, 2016. – P. 152

17. П.А. Огурцова, И.И. Попадюк, О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез производных глицирретовой и дезоксихолевой кислот, содержащих фрагмент 1,2,4-оксадиазола. Тезисы Кластера конференций по органической химии "ОргХим-2016", XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии II-22. Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня-01 июля 2016. –С. 167

В работах 1-2, 3-11, 13 и 15 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации, является основным. В работах 12, 14, 16-17 соискатель осуществил синтез производных дезоксихолевой кислоты.

Во время выполнения работы Попадюк И.И. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. Попадюк И.И. является исполнителем грантов РФФИ, РНФ, с 2016 г. – является руководителем гранта РФФИ – Мой первый грант. В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Попадюк И.И. занималась учебно-методической и педагогической работой, проводила практические занятия по курсу "органическая химия" у студентов 2-ого курса ФЕН НГУ, была руководителем курсовых работ студентов ФЕН НГУ. Она активно участвовала в Молодёжных конкурсах НИОХ СО РАН, а также успешно выступала с устными докладами на восьми различных конференциях.

Диссертация "Синтез новых биологически активных производных дезоксихолевой кислоты" Попадюк И.И. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 23 чел. Результаты голосования: "за" – 23 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 6 от 31.05.2017 года.

Председатель семинара,
зав. лаборатории медицинской химии
НИОХ СО РАН,
д.х.н., проф.

Секретарь семинара



Шульц Э. Э.



Кременко О.И.