

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ирины Игоревны Попадюк «Синтез биологически активных производных дезоксихолевой кислоты», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Пожалуй, желчные кислоты (ЖК) относятся к той небольшой группе метаболитов жизнедеятельности млекопитающих, в том числе, естественно, и человека, которые вызывают непрекращающийся интерес не только биологов, фармакологов, а также химиков, модифицирующих природные соединения для получения новых терапевтических агентов, не только химиков, использующих платформу ЖК для разработки новых адресных средств доставки лекарственных препаратов, но и физико-химиков, создающих с помощью ЖК разнообразные супрамолекулярные системы. Количество публикаций, посвященных химическим модификациям ЖК и биологической активности получаемых производных, растет год от года. Казалось бы, всё, что можно было бы проделать с молекулами ЖК, уже проделано. Карбоксильная группа ЖК подвергалась этерификации и амидированию; менялась длина боковой цепи и в неё вводились различные функциональные группы (гидроксильная, нитрильная, аминная, сульфонильная, альдегидная, др.); этерификацией гидроксильных групп были получены разнообразнейшие производные, в том числе макроциклического строения; гидроксильные группы были окислены до карбонильных (как тотально, так и селективно); из 12-оксопроизводных были получены разнообразные α -замещенные соединения (в том числе азогетероциклического строения), а функционализация 3-оксопроизводных привела к аннелированию к кольцу А имидазольного, изоксазольного и пиримидинового гетероциклов, к получению производных ЖК, содержащих 3-оксо-4(5)-еновый фрагмент, к синтезу аллохоловых кислот и ланостанов; карбонильные группы вовлекались в реакции с различными С-, О-, N-нуклеофилами; цикл А расширялся с включением в него атома азота; в положения 3 и 12 остова вводились атомы кислорода и серы и так далее и тому подобное. Причем практически все полученные соединения обладали той или иной биологической активностью.

Тем не менее И.И.Попадюк, собрав и проанализировав огромный массив информации по ЖК (предполагаю, что впервые, ибо монографий или обзоров по химическим модификациям ЖК, обобщающих многодесятилетние исследования в этой области, по моему, нет), нашла свою оригинальную «нишу», скомбинировав (и модифицировав) несколько известных подходов. Диссертантка впервые синтезировала из дезоксихолевой кислоты (ДХК) метиловые эфиры 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой и 3,12-диоксо-5 β -хол-9(11)-ен-24-овой кислот **2** и **7**, которые затем функционализировала по положениям 2, 3 и 4. Так введение в положения 2 или 4 гидроксиметиленовой группы позволило ей получить серию 2-аминометиленовых производных и аннелировать изоксазольный цикл в положения 2 или 3. Взаимодействием 3-оксогруппы с илидами серы было получено оксирановое кольцо, воздействием на которое разнообразных аминов и гетарилтиолов были синтезированы серии неизвестных ранее производных 12-оксо-5 β -холан-24-овой кислоты, содержащих диаминовые или гетарилсульфанильные заместители. Кроме того, модифицируя карбоксильную группу ДХК, И.И.Попадюк впервые синтезировала серию её 1,2,4-оксадиазольных производных с алкильными или ароматическими заместителями в гетероциклическом фрагменте.

Особо отмечу, что практически у всех синтезированных соединений была изучена антипролиферативная активность в отношении различных опухолевых клеточных линий и, что особенно важно, на протяжении всего автореферата идет постоянный анализ влияния на величину активности природы и местоположения функций, вводимых в холановый остов. К сожалению, в описании зависимости антипролиферативной активности синтезированных соединений от их строения не хватает одной детали: отсутствует сопоставление активности гетарилсульфанильных производных ДХК **38**, **39**, **44** с активностями производных **31**, **33**, **35-37**, содержащих диаминовый или этаноламиновый фрагмент в положении С3, производных **20-25**, содержащих 2-аминометиленовый фрагмент, и 2-гидроксиметиленового производного

9а. Кроме того, отсутствуют количественные характеристики (IC50) активностей соединений 8а и 9а («они оказались наиболее активными» - вот что только написано про них в автореферате на стр. 12), поэтому непонятно, почему для дальнейших модификаций был выбран холановый каркас с 12-оксогруппой, а не с 12-оксо-9(11)-еновым фрагментом.

Сделанные замечания не имеют принципиального значения. Диссертационная работа И.И.Попадюк выполнена на высоком уровне. Синтезировано более 70 неизвестных ранее производных дезоксихолевой кислоты, среди которых обнаружены соединения с выраженной *in vitro* антипролиферативной активностью в отношении ряда опухолевых клеток кишечно-печеночной природы. Разработанные синтетические методики и полученные результаты представляют несомненный интерес для химиков, занимающихся синтезом новых терапевтических агентов в стероидных рядах.

Считаю, что Ирина Игоревна Попадюк является квалифицированным химиком-органиком и заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- Органическая химия.

Главный научный сотрудник лаборатории
фосфорсодержащих аналогов природных соединений
Института органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН
(420088, Казань, ул. Арбузова, 8),

д.х.н., профессор

Катаев

Катаев Владимир Евгеньевич
тел. (843) 273-93-65
e-mail: kataev@iopcr.ru



Подпись	<i>Катаева В.Е.</i>
ЗАВЕРЯЮ	
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАНЦЕЛЯРИЕЙ	<i>А.И.</i> МИТРОФАНОВА А. И.
« 4 » сентября	2017 г.