

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук Заварзина Игоря Викторовича,  
заведующего Лаборатории №22  
Федерального бюджетного учреждения науки «Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН на диссертационную работу  
Джалалифар Махди Юсефа «СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФОСФОРАМИДНЫХ  
И ХЛОРАЛКИЛАМИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФОСФОРА С АЛКИЛИРУЮЩИМИ  
СВОЙСТВАМИ», представленной на соискание ученой степени кандидата химических  
наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Целью диссертационной работы Джалалифар Махди Юсефа является разработка способов фосфорилирования спиртов, фенолов, аминов, аминокислот, получение фосфорорганических соединений с противовирусными и ДНК-алкилирующими свойствами, синтез дифенилтриазобициклофосфооктаноксидов, а также проведение физико-химических и биологических исследований полученных соединений.

На основе моно- и дихлорангидридов алкил- и ариловых эфиров фосфорной кислоты были синтезированы новые фосфорорганические соединения ряда фосфоамидов, арил-, дихлорэтилзамещенных фенилфосфоамидов аминокислот и дифенилтриазобициклофосфооктаноксидов и ряд алкили-рующих фосфорорганических соединений.

Диссертационная работа изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы.

Работа иллюстрирована 24 рисунками и содержит 16 схем и 8 таблиц.

В главе 1 (литературный обзор) проанализированы и обобщены литературные данные по фосфорилирующим агентам, а также данные по синтезу различных эфиров фосфорной кислоты, фосфористой кислоты и других соединений фосфора. Обзор включает 163 источника.

В главе 2 (обсуждение результатов) представлены результаты исследований, проведенных диссертантом. Подробно описана разработка методов получения фосфорсодержащих соединений, а также данные по исследованию биологической активности полученных автором веществ.

В главе 3 (экспериментальная часть) представлены методики синтеза, данные подтверждающие строение полученных структур.

**Актуальность** выбранной диссертантом темы не вызывают сомнений. Одной из важнейших задач современной науки является борьба с болезнями злокачественными образованиями, возникающими в результате вирусных инфекции. Среди потенциальных противоопухолевых и противораковых средств большое значение имеют фосфорсодержащие вещества. Алкилирующие реагенты в основном алкилируют различные нуклеофильные группы, такие как  $-NH_2$ ,  $=NH$ ,  $-PO_3H_2$  и другие функциональные группы, образуя поперечные «сшивки» макромолекул ДНК и тем самым препятствуют развитию опухолевых клеток. Одним из таких веществ является триэтиленмид фосфорной кислоты и его производные.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** Все положения диссертации базируются на полученных диссертантом экспериментальных данных. Достоверность этих данных не вызывает сомнений. Работа выполнена с использованием современных физико-химических методов исследования. Объем экспериментальных исследований достаточно большой. Выводы и рекомендации логичны и обоснованы.

**Научная новизна.** Разработаны способы получения новых видов фосфорорганических соединений и впервые синтезированы антираковые производные фос-фоамидов аминокислот и фенилфосфородиамидатов.

Разработаны условия циклизации триазосодержащих фосфорных соединений и получен 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобикакло[3,3,0]-октан-1-оксид. Выявлены структурно-функциональные изменения в молекулах полученных фосфорорганических соединений в зависимости от присутствия различных алкильных, арильных и особых функциональных групп.

Показано, что синтезированные соединения являются хорошими алкилирующими реагентами нуклеофильных участков молекулы ДНК – вируса, вызывающий образования раковых клеток, этим останавливают развитие злокачественных опухолей.

**Практическая значимость работы.** Предложены новые способы получения алкиловых, ариловых и фенил-замещенных эфиров дихлорфосфата, применяемые в реакциях фосфорилирования функциональных групп соответствующих соединений.

Синтезированы алкилирующие и антиопухолевые фосфорорганические соединения ряда алкил, арилзамещенных производных аминокислот и фенилфосфородиамидатов.

Практической реализацией результатов данных исследований является нахождение новых путей синтеза устойчивых противоопухолевых фосфоамидных препаратов и некоторых их аналогов.

В ходе исследования диссертантом лично были получены интересные научные результаты. Найден удобный способ синтеза алкил, арил, п-хлорарилловых эфиров дихлорзамещенных фосфорной кислоты с помощью три-хлороксида фосфора, как фосфорилирующего агента гидроксильной группы спиртов и фенолов.

Осуществлён труднодоступный синтез алкилирующего реагента фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфодиамида, фенил-N-(4-фенил)пиперазинил-N-фенилфосфодиамида и 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида полученный модификацией «горчицы», как противоопухолевый препарат.

Проведено упрощение способа получения метиловых, этиловых эфиров N-производных динитрофенилфосфоаминокислот и алкил-N-метил (фенил) имидофосфатов.

Для синтеза 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0] октан-1-оксида разработаны условия циклизации мономера гидрохлорида бис-диэтиламинадифениламин. Установлено, что важную роль в реакции циклизации играют применяемые растворители, обезвоженные с помощью гидроксида кальция.

С помощью рентгеноструктурного исследования установлено расположение отдельных групп в структуре кристаллического состояния 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0]-октан-1-оксида и фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфоамида..

Синтезированные диссертантом соединения, такие как: фенил-N-(4-фенил)пиперазинил-N-фенилфосфодиамидата, 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида показали хорошую активность при испытании на противоопухолевую активность на 60 человеческих клеточных линиях (in vitro), проявляя большую чувствительность к процессу замедления роста клетки, что влияет, как на процесс дифференциации, так и на пролиферацию клеток.

К недостатком работы нужно отнести некоторую сумбурность в изложении результатов. Так, не всегда приводятся схемы реакций (см., например стр. 53), но излишне приводятся спектры ЯМР, можно было привести в приложении или в экспериментальной части, а в тексте диссертации только комментировать.

Таблицу с характеристиками полученных веществ также следовало привести в экспериментальной части.

Данные по противораковым исследованиям приведены в виде диаграммы и их трудно анализировать. Следовало более подробно обсудить эти интересные результаты.

Однако в работе этого сделано не было. В работе имеются также отдельные опечатки и неудачные выражения. Однако это не влияет на общее хорошее впечатление от данной работы.

Представленная работа как по объему, так и по содержанию отвечает критериям пп. 9-14. «Положения о присуждении ученых степеней и званий» ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 к кандидатским диссертациям, а ее автор ДЖАЛАЛИФАР Махди Юсефа заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-«органическая химия».

Официальный оппонент:  
доктор химический наук,  
зав. лаб. №22

Подпись Заварзина И.В. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН  
к.х.н.

«10» декабря 2015г.

 И.В. Заварзин

  
 И.К. Коршевец