

## ОТЗЫВ

**на диссертационную работу Джалалифар Махди Юсеф на тему:  
«Синтез и исследование физиологически активных фосфорамидных и  
хлоралкиламиновых соединений с алкилирующими свойствами»**

В настоящее время исследование фосфорорганических соединений с аликилирующими свойствами стали важными объектами при исследовании антивирусных, антимикробных, антираковых и других активностей. В нашей республике такие исследования представлены пока недостаточно. Именно поэтому диссертационная работа Махди Джалалифар, посвященная синтезу и исследованию фосфоамидных и хлоралкиламиновых соединений фосфора с алкилирующими свойствами и их применения в качестве антираковых препаратов имеют не только теоретический, но и практический интерес.

Представленная диссертационная работа изложена на 110 страницах компьютерного набора; состоит из введения и 4-х глав основного текста работы, выводов, библиографии, экспериментальной части, 24-х рисунков, 8-ми таблицами, списка литературы состоящий из 163 наименований.

Интерес в науке и практике по синтезу и применение фосфорорганических соединений возрос вследствие появления среди них новых синтетических антивирусных и противораковых препаратов. Подход к синтезу новых фосфорорганических соединений считается наиболее перспективным и актуальным при организации научных исследований с целью поиска новых физиологически активных веществ, способствующих глубже понять характер и причины биологического действия, избежать массового скрининга, и тем самым найти возможности отбора конкретных представителей для подробного изучения.

В связи с этим синтез и изучение некоторых фосфорорганических соединений с алкилирующими свойствами стало предметом выбора данной диссертационной работы, охватывающую определенную цель и задачи.

Работа включает решение следующих конкретных задач:

- на основе результатов теоретического прогнозирования и данных литературы, осуществлен выбор потенциально фосфорилирующих агентов;

- разработаны препаративные способы фосфорилирования отдельных спиртов, фенолов, аминов, аминокислот и получены соответствующие фосфорорганические соединения;

- осуществлены синтезы фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)фосфоамидохлорид-N-фенилфосфордиамида, метиловые и этиловые эфиры N-производных динитрофенилфосфоаминокислот и алкил-N-метил(фенил)имидафосфаты, а также 2,8-дифенил-2,5,8-триазофосфобицикло[3,3,0]-октаноксида.

- проведены физико-химические и биологические (антиопухоловые) исследования синтезированных фосфорорганических соединений и дана исходная характеристика применяемых веществ.

Махди Джалалифар умело проводив реакцию химического фосфорилирования; через реакцию этерификации получила наиболее устойчивые, легко растворимые и химически активные фосфорорганические соединения. Осуществлен классический (примитивный) способ синтеза алкил-, арил- и *n*-хлорарилловых эфиров дихлорзамещенных фосфорной кислоты посредством трихлороксида фосфора, как фосфорилирующего агента гидроксильной группы спиртов и фенолов.

Диссертантом разработан более простой и оптимальный вариант синтеза фенилового эфира дихлорфосфата взаимодействием чистого фенола с  $\text{POCl}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  и постепенное повышение температуры до  $70^\circ\text{C}$ . Выход продукта при этом составлял 75%; путем разгонки при вакууме продукт доведен до состояния кристаллов с выходом 62%. На стр. 52 в таблице 5 приводится список синтезированных дихлорангидридов алкил- и арилфосфорных соединений. Там же приведены данные  $^{31}\text{P}$  и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров дихлорпроизводных метилового эфира фосфорной кислоты, где найден одиночный сигнал при 8.312 м.д., указывающий на отсутствие протона в соседнем атоме фосфора, связанный с  $-\text{OCH}_3$ -группой. Такая же картина наблюдается у фенилового эфира дихлорфосфата в  $\text{CDCl}_3$  с четким сигналом, соответствующему сдвигу 4,32 м.д. Так, посредством спектров ЯМР, диссертант доказывает гомогенность полученных дихлорангидридов алкил- и арилфосфорных соединений.

Начиная со страницы 48 обсуждаются результаты синтеза и физико-химического исследования фенил-N,N-бис(2-дихлорэтил)-N-фенилфосфордиамида. Согласно приведенной схеме, синтез данного продукта (стр. 54) состоит из трех стадий: фосфорилирования фенолов, аминирования с помощью хлоргидрата дихлордиэтиламина и последней – анилинирования полученного продукта – фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)фосфорамидохлорид-N-фенилфосфордиамида с выходом 92%.

Основной заслугой диссертанта является четкий и правильный подход к решению поставленной задачи. Например, при получении из фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)фосфорамидохлорид -N-фенилфосфордиамида, фенил -N,N-

бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфордиамида умело и мастерски осуществлена реакция алкилирования. Эти вещества получены по разработанной диссертантом схеме фенилхлорэтилфосфорамидохлоридных производных, приведенных в табл. 7 (стр 57) с характерными физико-химическими константами, а структура синтезированных соединений доказаны данными  $^1\text{H}$ -,  $^{31}\text{P}$ - и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

На стр. 60 приводится рентгеноструктурный анализ кристаллов фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфордиамида. Найдена длина водородной связи между кислородом P=O-группы и водородом NH-группы в молекуле. Найдено антисимметричное расположение двух фенильных групп в пространстве и плоскостное расположение бензольных колец эфирных групп.

Диссертантом осуществлен синтез и исследование фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфордиамидата (**3**) в  $\text{CDCl}_3$ . На стр. 62 приводится схема поэтапного синтеза трех продуктов на основе соединения **3**, который синтезирован из хлорфенилфосфата и хлорфенил-N,N-бис(2-хлорэтил)фосфата (**2**). Путем присоединения анилина, diaзобикакло[2,2,2]-октана (ДАБКО) получает фенил-N-пиперазинил-N-(бис)-4-фениламинфенилфосфордиамидата (**4**) и 1,5-циклизации продукта реакции, 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-диазофосфолидин-2-оксида(**5**). Синтезированные соединения охарактеризованы данными Масс-, ИК- и ЯМР( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ )-спектрометрии и элементного анализа.

Диссертантом осуществлен сложный синтез алкилирующего агента – 2,8-дифенил-2,5,8-триаза-1-фосфобикакло[3,3,0]октан-1-оксида, который открыл путь к получению гетероциклических систем, служащих для разведочных работ. Проведены физико-химические исследования полученного продукта и охарактеризованы с помощью  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, доказывающего пространственную конформацию.

В главе IV рассматриваются биологические свойства синтезированных соединений путём тестирования *in vitro* на примере алкилирования 4-(4-нитробензилпиридина) (NBP). Синтезированные компоненты – фенил-N,N-бис(2-хлорэтил)-N-фенилфосфордиамидат (стр. 64), фенил-N-(4-фенил)пиперазинил-N-фенилфосфордиамид (**4**) и продукт реакции 1,5-циклизации 1-(2-хлорфенил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-диазофосфолидин-2-оксид (**5**) были использованы в качестве алкилирующих агентов.

Противоопухолевая активность соединений **3**, **4** и **5** (стр. 81) были испытаны в Тегеранском университете медицинских наук. Также были изучены взаимодействия этих компонентов против 60-клеточных человеческих линий.

На стр. 82 проводится диаграмма результатов испытания на злокачественную опухоль. В результате несколько клеточных линий показали более высокую чувствительность к этим синтезированным соединениям, а некоторые – меньшую.

Диссертация написана четко и профессионально, приведенные в ней рисунки, графики и таблицы позволяют наглядно знакомиться с обсужденными результатами. Выводы достаточно полно и правильно отражают основные результаты, полученные в ходе выполнения данного исследования.

При выполнении эксперимента диссертант умело сумел использовать приёмы встречного синтеза, что является одним из убедительных методов доказательства строения органического соединения.

В качестве замечания следует отметить: при написании названий синтезированных веществ допущена техническая погрешность; например, вместо дефиса использовано тире, которая не уменьшает достоинство работы.

Представленная работа, как по объёму, так и по содержанию отвечают требованиям, предъявляемым ВАК-ом РФ к кандидатским диссертациям. По материалам работ опубликовано 6 статей, которые охватывают все экспериментальные данные и достаточно полно отражают основные положения исследования, а её автор – Джалалифар Махди Юсеф заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

К.х.н., доцент Худжандского  
государственного университета имени  
академика Б. Гафурова



Мухамеджанов М.С.

**Адрес:** 735700, Республика Таджикистан, г. Худжанд, проезд Мавлянобекова, 1. *E.mail:* [musaffar\\_HGU@mail.ru](mailto:musaffar_HGU@mail.ru). Телефон: 92-977-13-13; 907-48-20-55.