



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ САДРИДДИНА АЙНИ

Тел: 224-13-83

734003 г.Душанбе,

e-mail: tgpu2004@mail.ru

проспект Рудаки 121

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Таджикского педагогического
университета им. С.Айни, академик

Н. Салимов



О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу Джалалифара Махди Юсеф на тему: «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

Выполненная диссертационная работа связана с проблемой развития фундаментальных исследований органической и синтетической химии и практического применения полученных результатов в медицине и наномедицине. Среди многочисленных фосфорорганических препаратов применяемых в разнообразных биохимических процессах, протекающих в живых организмах, нашли применение и в терапии злокачественных образований.

Среди противораковых средств большое значение имеют так называемые алкилирующие органические соединения галоидалкиламины,

этиламинами и др. Они алкилируют различные нуклеофильные группы, такие как NH_2 , NH , PO_3H_2 и др., образуют поперечные «сшивки» макромолекул ДНК и тем самым, препятствуют развитию опухолевых клеток.

Научные исследования Махди Юсеф Джалалифар посвящена именно этой области, т.е. синтезу новых алкилирующих соединений и их исследованию. Ставилось целью синтезировать и исследовать некоторые новые алкиловые и фениловые эфиры дихлорфосфатов: эфиры алкил 2-(бис-4-нитрофенокси)-фосфориламиноацетата и пропионата, 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобицикло [3,3,0]-октан-1-оксида, бис-(2-фениламиноэтил) амингидрохлорида, бис-(2-фениламиноэтил) амин с хлороксидом фосфора, фенил-N, N-бис-(2-хлорэтил)-фенилфосфордиамида, фенил-N-(4-фенилпиперазинил)-N'- фенилфосфордиамидата, 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида, 2-фенокси-3-фенил-1-винил-1,3,2-дiazофосфолидин-2-оксида, п,п – диметиламинобензол, циклофосфоамид и другие новые производные фосфорэфирных соединений и исследовать их антираковые свойства в условиях *in vitro*. Из результатов, приведенных в диссертационной работе следует, что намеченная цель выполнена и решены следующие конкретные задачи:

- проведено теоретическое прогнозирование и литературное обозрение, на основании которого произведен выбор потенциальных фосфорилирующих агентов.
- на основании общих принципов и методов фосфорилирования реализована реакция фосфорилирования отдельных спиртов, фенолов, аминов, аминокислот и получены соответствующие фосфорорганические соединения.
- Разработан и осуществлен последовательный синтез, приводящий к получению вспомогательного промежуточного реагента фенил-N, N-бис-(2-хлорэтил)- N-фенилфосфордиамидата ставшим основой для одновременного синтеза трех биологически активных соединений с антивирусными свойствами.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые проведено систематическое исследование целого ряда синтезированных фосфорорганических соединений модификацией «горчицы» бис-(2-хлорэтил)сульфида или β, β' -дихлордиэтилсульфида $S(CH_2CH_2Cl)_2$. Среди которых фенил-N-(4-фенил) пиперазинил-N- фенилфосфородиамидат, 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида, N,N-бис-(2-хлорэтил)-N-фенилфосфородиамидат показали себя хорошими алкилирующими агентами при испытании на противоопухолевую активность.

Особое внимание привлекает мастерство автора по проведению по стадийного синтеза биологически активных соединений (2) приведенное на стр. 61-62, это фенил-N-(4-фенил) пиперазинил-N'-фенилфосфородиамидата (4), 1,5-циклизации продукта реакции 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфолидина-2-оксида (5) и 2-фенокси-3-фенил-1-винил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида (6) на основании -N, N-(2-хлорэтил)-N-фосфорамидохлорида и анилина с образованием ключевого продукта фенил-N,N-бис-(2-хлорэтил)-N-фенилфосфородиамидата (3) являющим основой для синтеза продуктов (4,5,6).

Особое внимание автор уделяет проблеме синтеза и изучение фосфорамидных производных ряда аминокислот по принципу спонтанного взаимодействия в одной реакционной среде, которая позволяет сократить выполнение дополнительных работ, т.е. время прохождения реакций и уменьшить процесс протекания рацемизации. В результате синтезированы метиловый эфир 2-бис(4-нитрофенокси)-аминофосфорилпропионата, метиловый эфир 2-бис(4-нитрофенокси)-фосфориламиноацетата, этиловый эфир 2-бис(4-нитрофенокси)-аминофосфорилпропионата, триэтил-N-фенилимидофосфита и диэтил-N-метиланилидофосфата. Состав и строение этих соединений подтверждены элементным анализом и данными спектров ИК-, 1H ЯМР и ^{31}P ЯМР анализов.

Впервые осуществлен синтез 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфобихлоро [3,3,0] октан-1-оксида из мономера гидрохлорида-бис-диэтиллиами-

нодифениламина. На основании изучения дипольного момента, поляризуемости и рентгеноструктурного исследования установлена кристаллическая структура кристалла 2,8-дифенил-2,5,8-триазо-1-фосфоробидцикло [3,3,0] октан-1-оксида в $CDCl_3$.

Предпочтительность данной работы является тщательный подход к проблеме надёжности полученных результатов, где автор показал на примере установления чистоты и строения полученных продуктов реакции, применением современных методов исследования Масс-, ИК-, 1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, ^{31}P ЯМР спектроскопии и рентгенографии.

Особое место в диссертации занимают биологические исследования (глава III) синтезированных фосфорорганических соединений, которые начинаются с тестированием в пробирке (*in vitro*) путём алкилирования 4-(4-нитробензил пиридина)(НБП). Синтезированные компоненты фенил-N,N-бис-(2-хлорэтил)-N-фенилфосфордиамидата, фенил-N-(4-фенил) пиперазинил-N'- фенилфосфордиамидата и 1-(2-хлорэтил)-2-фенокси-3-фенил-1,3,2-диазофосфолидин-2-оксида были использованы в качестве алкилирующих агентов. Для ведения процесса были созданы все необходимые условия измерения оптической плотности раствора во время реакции. Измерение проводилась в УФ-области спектра фотометрическим методом.

Некоторые из синтезированных соединений (3,4,5) были испытаны на противовирусные свойства в условиях *in vitro* против 60 человеческих клеточных линий. Среди них два состава (4, 5) показали активность против широкого диапазона клеточных линий. Они даже в «ядовитых дозах» не потеряли активность.

Следует отметить, что эти результаты после завершения необходимых фармакологических требований могут применяться в качестве противоопухолевых лекарств для проведения комплексной терапии.

Диссертационная работа написана чётко и ясно, приведенные в ней рисунки, таблицы и доводы позволяют глубоко и наглядно знакомиться с обсуждаемыми результатами.

Экспериментальная часть выполнена на высоком уровне. Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных в работе выводов подтверждаются всесторонним анализом продуктов реакции, проведенных с использованием методами встречного синтеза, элементного анализа, Масс-, ИК-, ПМР, ЯМР (^{13}C , ^{31}P) спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Достоверность результатов синтеза и идентификации полученных соединений не вызывает сомнений.

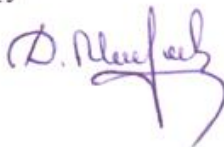
В целом представленная диссертационная работа по своей актуальности, теоретической и практической значимости полученных результатов, научной новизны основных положений и выводов соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Джалалифар Махди Юсеф заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Однако имеются некоторые замечания по выполненной работе:

1. В диссертации и автореферате имеются некоторые стилистические и орфографические ошибки.
2. В названиях некоторых полученных веществ не соблюдена единая систематическая номенклатура, например на стр.63 соединение (6) назван 2-фенокси-3-фенил-винил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида в место 2-фенокси-3-фенил-винил-1,3-дiazо-2-фосфорилидин-2-оксида.
3. В автореферате на стр. 12 написано путем 1,5-циклизации продукта реакции получена 1-(2-хлорэтил)-фенокси-3-фенил-1,3,2-дiazофосфорилидин-2-оксида. На стр. 21 автореферата при названии данного вещества вместо 1,5-циклизации ошибочно напечатано 4,5-циклизации. Однако в диссертации подобная опечатка не наблюдается.

Данная работа обсуждена на коллоквиуме кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С.Айни 21 декабря 2015г., протокол №

Зав. кафедрой органической и
биологической химии ТГПУ
им.С.Айни, к.х.н.



Муродов Д.С.

Доктор химических наук,
профессор кафедры органической и
биологической химии ТГПУ
им.С.Айни



Бандаев С.Г.

Адрес: 734003, г.Душанбе, пр. Рудаки 121, ТГПУ им. С.Айни,
химический факультет. E-mail: ttgpu2004@mail.ru. тел. 224-13-83.

Подписи заведующего кафедрой органической и биологической химии
ТГПУ, к.х.н. Муродова Д.С. и доктора химических наук, профессора
кафедры органической и биологической химии ТГПУ им.С.Айни Бандаева
С.Г.

Заверяю:

/ Начальник отдела кадров ТГПУ им.С.Айни  Каримова Мехриниссо

« 21 » 12 2012

