

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Абдурахманової Есми Рустемівни** «Синтез та властивості нових 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів », представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 — біоорганічна хімія.

### **Актуальність вибраної теми.**

Дослідження гетероциклічних систем — сучасний напрямок біоорганічної хімії, який стрімко розвивається. Велику увагу привертають похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, що мають широке застосування у багатьох областях медицини, а також є важливими інтермедіатами для синтезу потенційних біоактивних сполук. Вони являють значний інтерес як біологічно активні речовини: інгібітори ферментів, антибактеріальні, противірусні препарати та інші. Автора зацікавили, якраз не вивчені, 4-фосфорильовані 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазоли. На їх основі отримана ціла низка привабливих сполук, що містять функціональні групи, здатні до подальшої модифікації як білдінг-блоки для цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин з корисними властивостями.

В наш час актуальними стають дослідження в царині біоорганічної хімії, які поєднують в собі стратегію синтезу певного типу потенційно біоактивних сполук, визначення профілю біологічної активності синтезованих речовин та проведення первинних біологічних досліджень. Власне таким критеріям актуальності та наукової новизни відповідає дисертаційна робота Абдурахманової Е. Р.

Дослідження проводилось у відповідності до плану науково-дослідних робіт в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2013-2016 рр.: «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема

2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373), «Синтез нових біоактивних похідних азагетероциклів та дослідження їх властивостей» (тема 2.1.10.11-15, № держреєстрації 0115U002587), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Будова всіх синтезованих сполук надійно доведена комплексними спектральними даними [ІЧ та ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ЯМР  $^{31}\text{P}$ ], хромато-мас-спектроскопія, рентгеноструктурне дослідження, елементним аналізом та тонкошаровою хроматографією на силікагелі. Сукупність хімічних перетворень, спектральних характеристик та хроматографічних даних переконливо підтверджує будову, чистоту та індивідуальність синтезованих сполук. Фармакологічний скринінг отриманих сполук проведено з використанням загальноприйнятих методик, одержані результати можна вважати надійними.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Слід відмітити, що зміст наукових робіт і автореферат повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Загальні висновки до дисертації викладені чітко, коректно, стисло і науково обґрунтовано. Вважаю, що достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

**Новизна дисертаційних досліджень.**

Наукова новизна полягає в вивченні раніше не досліджених властивостей похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, розробці методів синтезу нових 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів, а

також в проведенні первинних біологічних досліджень ряду синтезованих речовин, що містять у пептидному ланцюзі гідроксиалкільний чи галогеноалкільний залишки.

В результаті первинних біологічних досліджень ряду синтезованих речовин знайдено сполуки із противірусною активністю, інгібітори 15-ліпоксигенази, а також такі, що впливають на функціональний стан серця щурів. Зокрема, автором досліджені реакції взаємодії діетилових естерів [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонових кислот та [(1-ациламіно-2,2-дихлороетеніл)трифенілфосфонієвих солей з різноманітними аміноспиртами в результаті чого утворюються з високими виходами діетилові естери 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот. Проведена модифікація отриманих сполук, яка привела до потенційних біологічно активних речовин.

Знайдено, що дія на [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлориди N-незаміщених аміноспиртів дає 4-фосфорильовані 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазоли, а з N-заміщеними аміноспиртами – 2-метиліден-1,3-оксазолідини, в яких трифенілфосфонієва група знаходиться у бічному ланцюзі.

На основі флалімідозахищених амідів аміноалкілкарбонових кислот розроблено зручні методи синтезу діетилових естерів 2-аміноалкіл-5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот.

З'ясовано, що діетилові естери 5-(гідроксиалкіламіно)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот при кислотному гідролізі утворюють нові фосфонопептидоміметики, а також діетиловий естер {бензоїламіно[(2-хлороетил)метилкарбамоїл]метил}фосфонові кислоти можна запропонувати як стимулятори скоротливої активності за умов ішемії чи інфаркту міокарда, а діетиловий естер {бензоїламіно[(2-гідроксиетил)-метилкарбамоїл]метил}фосфонові кислоти може мати застосування в

ситуаціях, коли необхідно знизити тиск, але не пригнічувати коронарне кровонаповнення, що може бути застосоване, наприклад, за артеріальної гіпертензії та при старінні.

#### **Практична цінність роботи.**

В здебільшому робота носить більш академічний та фундаментальний характер. Проте варто відмітити і її практичну цінність, яка полягає в розробці зручних препаративних методів синтезу ряду нових 4-фосфорильованих похідних 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолу, які є самі та являються базовими для отримання сполук з потенційною біологічною активністю.

#### **Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.**

За матеріалами роботи опубліковано 19 праць, з них 6 статей у провідних фахових журналах та 13 тез наукових доповідей.

Матеріали дисертації доповідались на міжнародних та Українських конференціях.

#### **Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.**

Дисертація Абдурахманової Е. Р. викладена на 193 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів, переліку літературних джерел (170 найменувань). Вона містить 49 таблиць, 25 рисунків та 25 схем. Робота оформлена охайно, написана гарною українською мовою та легко читається. Усі формальні вимоги та рекомендації щодо оформлення кандидатських дисертацій витримано.

Вступ за змістом і об'ємом відповідає існуючим вимогам. У першому розділі «Синтез заміщених 5-аміно-1,3-оксазолів» (огляд літератури) автор послідовно і критично аналізує стан літератури до 2017 р. щодо синтезів 5-аміно-1,3-оксазолів.

В цілому огляд побудований на значному фактичному матеріалі (125 посилань), який вдало класифіковано, справляє враження про дисертанта, як зрілого високопрофесійного науковця.

В другому розділі «Синтез 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів» описані реакції взаємодії діетилових естерів [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонових кислот та [(1-ациламіно-2,2-дихлороетеніл)трифенілфосфонієвих солей з різноманітними аміноспиртами.

Третій розділ присвячений хімічним властивостям 5-аміно-1,3-оксазолів, а саме таким реакціям які протікають з розкриттям оксазольного циклу.

В четвертому розділі приведені біологічні властивості нових синтезованих сполук.

Автореферат написаний за діючими вимогами і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Необхідно зазначити, що наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які запропоновані в дисертаційній роботі, цілком обґрунтовані і не викликають жодних сумнівів. Щодо змісту дисертації є наступні зауваження:

1) При описанні взаємодії [(1-ациламіно-2,2-дихлороетеніл)трифенілфосфонієвих солей з аміноспиртами в деяких випадках утворюються 2-метиліден-1,3-оксазолідини. Але незрозуміло, чи утворюються такі сполуки у випадку використання [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонових кислот?

2) На деяких схемах не наведені розчинники в яких проводилися реакції.

3) Слід дотримуватися однорідних позначень, так толільний замісник в одних випадках позначений як T1 а в інших MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, теж саме стосується і ізопропілового спирту (*i*-PrOH та 2-PrOH).

4) В літературному огляді майже не наведені виходи реакцій, а в біологічній частині (літературна справка) сполуки позначені за допомогою

латинських літер, в той час як в інших частинах дисертації вони позначені українськими літерами.

Однак, ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Абдурахманової Есми Рустемівни, оскільки вони не ставлять під сумнів основні наукові висновки та положення, винесені на захист.

### **Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.**

Вважаю, що дисертаційна робота Абдурахманової Е. Р. «Синтез та властивості нових 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів» є закінченою самостійною науковою роботою та повністю відповідає вимогам щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

Завідувач відділу синтезу фізіологічно активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,  
доктор фармацевтичних наук, професор

  
А. М. Демченко

