

ВІДГУК

на дисертаційну роботу АБДУРАХМАНОВОЇ Есми Рустемівни “Синтез та властивості нових 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіламіно)аміно-1,3-оксазолів”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 –біоорганічна хімія

Гетероциклічні сполуки виявляють різноманітну біологічну активність, знаходять широке практичне застосування і знаходяться в руслі неослабного інтересу до них біоорганічної та синтетичної органічної хімії. Особливо цікавими в цьому ряду є фосфорильовані похідні гідроксиаміно-1,3-оксазолів, які поєднують в своїй структурі декілька фармакофорних фрагментів. Окрім того, такі сполуки є зручними попередниками для подальшої функціоналізації та є зручними моделями для виявлення специфіки взаємного впливу фосфорної функції та гетероциклу на їх хімічні і біологічні властивості та синтезу на їх основі нових типів біологічно активних сполук. В цьому аспекті дисертаційна робота Е. Р. Абдурахманової, що ставить за мету *«розробку препаративних методів синтезу нових 4-фосфорильованих похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, що містять біля атома азоту гідроксиалкільні групи, а також у дослідженні їх властивостей з метою отримання потенційно біологічно активних сполук гетероциклічної та ациклічної природи»* є безумовно важливим та **актуальним напрямком досліджень**, що має перспективу практичного застосування.

Наукова новизна роботи полягає в розширенні синтетичного потенціалу ациламінозаміщених трихлороетилфосфонатів та фосфонієвих солей, з'ясуванню особливостей перебігу реакцій цих сполук з поліфункціональними циклічними та ациклічними аміноспиртами для одержання нових 4-фосфоніл- та 4-трифенілфосфоніозаміщених оксазолів, що містять фармакофорне гідроксиалкіламіне угруповання в положенні 5; детальному вивченні хімії цих сполук, зокрема особливостей гідролізу та наступній функціоналізації, синтезу на їх основі фосфонопептидоміметиків та виявленню сполук з різноманітною біологічною активністю.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в розробці препаративних методів синтезу біологічно та синтетично перспективних 4-

фосфорильованих функціоналізованих оксазолів, що містять фармакофорні гідроксиалкіламініні угруповання; синтезі на їх основі різноманітних функціоналізованих сполук ациклічної будови, пептидоміметиків, виявленні серед синтезованих сполук інгібіторів 15-ліпоксигенази, сполук з серцево-судинною, вазодилатуючою та противірусною активністю, що відкриває можливості для їх подальшої оптимізації та введенні в практику.

Дисертація викладена на 193 сторінках, складається зі вступу, літературного огляду (39 стор.), трьох розділів обговорення власних результатів (68, 36 та 31 стор. відповідно), висновків та списку літератури (170 найменувань). Робота містить 49 таблиць та 25 рисунків.

Літературний огляд присвячений синтезу заміщених 5-аміно-1,3-оксазолів. Розділ добре структурований, написаний кваліфіковано, дає уявлення про дає уявлення про існуючі синтетичні підходи до 5-аміно-1,3-оксазолів.

В другому розділі досліджено можливість розширення розробленого в лабораторії методу синтезу фосфорильованих амінооксазолів, для одержання 4-фосфоніл- та 4-трифенілфосфонію заміщених оксазолів, що містять *складні гідроксиалкіламініні замісники* в другому положенні. З цією метою вивчено реакції N-ациламінотрихлороетилфосфонатів з циклічними та ациклічними аміноспиртами, що містять одну або декілька гідроксигруп, в тому числі з N-метил-D-глюкаміном, що є фрагментом цілого ряду відомих фармацевтичних препаратів. З'ясовано межі та умови реакцій, особливості перебігу реакцій з первинними та вторинними амінами, оптимізовано умови проведення взаємодії. Автору вдалось подолати проблеми, що виникають при цілеспрямованому синтезі сполук з складними фармакофорними фрагментами, знайти умови хемоселективного перебігу процесів та очистки продуктів реакції. Важливим здобутком є синтез фосфорильованих оксазолів, що містять первинну 2-аміноалкільну групу, оскільки це відкриває широкі можливості для подальшої модифікації.

Дисертантом вперше встановлено, що в реакції ациламінодихлороетенілфосфоній хлоридів із вторинними аміноспиртами поряд із утворенням 4-фосфоніозаміщених оксазолів, реалізується новий напрям, що

включає участь в циклізації О-нуклеофільного центру аміноспирту з утворенням ациламінооксазоліднів з трифенілфосфонієвою групою біля sp^2 -С атома. В той же час з первинними аміноспиртами утворюються тільки відповідні 4-фосфоніозаміщені оксазоли. На основі квантовохімічних розрахунків висловлено припущення щодо причин такої відмінності в регіселективності гетероциклізації.

Третій розділ присвячено дослідженню синтетичного потенціалу одержаних фосфорильованих амінооксазолів. Останні розглядають як замасковані пептидоміметики, а їх гідроліз відкриває шлях до фосфонопептидів. Автору вдалось розробити оптимальні умови гідролізу, з'ясувати вплив структурних факторів на перебіг процесу. Квантовохімічні розрахунки узгоджуються із знайденим впливом замісників. Важливим здобутком роботи є розробка умов для цілеспрямованого синтезу як амінофосфонатів, так і вільних амінофосфонових кислот. Відомо, що для біодосліджень обидва типи сполук є важливими.

Розщеплення оксазольного циклу в безводних умовах відкриває шлях до біоперспективних ациклічних фосфонопептидів з галогеноалкіламініними групами. Останні використані для подальшої модифікації.

Четвертий розділ присвячено вивченню біологічної активності одержаних сполук. В результаті первинних досліджень виявлено ефективні інгібітори 15-ліпоксигенази, сполуки із противірусною, протипухлинною та серцево-судинною активністю, знайдено сполуки, що регулюють кардіодинамічні характеристики, активність шлуночка міокарда та функціональний стан серця щурів.

В цілому дисертантом виконана за обсягом і важлива як для органічної та біоорганічної хімії робота. Синтезовано велику кількість сполук, виділення речовин із складними фармакофорними фрагментами в чистому вигляді потребувало неабияких зусиль та демонструє синтетичну майстерність автора та правильний вибір методологічних підходів. Виявлені сполуки з біологічною активністю можуть слугувати певною базою для дизайну структур для практичного використання.

Достовірність результатів роботи визначається широким та вмілим використанням сучасних фізико-хімічних методів (^1H , ^{31}P , ^{13}C -ЯМР), та рентгеноструктурного аналізу для встановлення будови синтезованих сполук.

Результати роботи можуть бути використані в наукових установах, що займаються проблемами хімії біологічно активних сполук та органічного синтезу, амінокислот та їх фосфорних аналогів, пептидів, а також пошуком біологічно-активних речовин.

Робота в цілому позбавлена суттєвих недоліків і хиб, але є питання, які потребують певних відповідей, зокрема:

– Літературний огляд доречно було б завершити обґрунтуванням доцільності власних досліджень; окрім того відсутні літературні посилання наведених методів синтезу деяких сполук (синтез **1.26** із **1.23**, с. 15; **1.77** та **1.78** із **1.76**, с. 24; **1.84** та **1.86** із **1.82**, с.25).

- Відмінності в регіохімії циклізації первинних і вторинних аміноспиртів з ациламінодихлорвінілфосфоній хлоридами пояснюють наявністю водневого зв'язку у першому випадку (структура Д с. 46) і його відсутністю у другому; залишається неясним, чому аналогічні ациламінодихлорвінілфосфонати реагують з первинними і вторинними аміноспиртами за однаковою схемою.

В роботі проведені розрахунки з оптимізації геометрії та зарядового розподілу фосфонієвих структур Є, Ж, З. Знайдені при цьому тонкі особливості дозволяють краще зрозуміти і прогнозувати відмінності їх перетворень. Разом з тим, деякі неточності у викладі результатів ускладнюють їх інтерпретацію: структурам Є і Ж на рис. 2.3 відповідають структури Ж і Є, відповідно на рис. 2.4; підпис до рис. 2.7 вказує на заряди на атомах Є і З, в дійсності на рис. вказані заряди на Ж і З; на с. 57 наведені довжини зв'язків N=C та C=N в структурах Є і З, але в цих структурах є тільки ординарні зв'язки N-C (див. рис.2.5.). На с.59 стверджується, що при переході від Є до Ж змінюється валентність атомів азоту (N1) та кисню. В дійсності змінюється не валентність, а координаційне число N1 атома та тип зв'язку (sp^2 , sp^3). Результати теоретичних розрахунків доречно було б завершити короткими висновками.

-В цілому робота написана гарно, логічно, легко читається. Описки зустрічаються рідко: «синтез *та* заміщених» замість «синтез заміщених» (с.2),

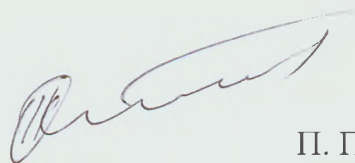
«данного» замість «даного» (с.10), «внутрішньоводневий зв'язок», «одерження» (с.4 автореф.), «флалімідо» замість «фталімідо» (висновок 3 в автореф. та дисертації)

Вказані зауваження не зачіпають суті роботи, носять характер побажань для подальших досліджень і суттєво не впливають на її цінність.

Таким чином, представлена робота є закінченою науковою працею, в результаті дослідження отримані вагомі науково-практичні результати в галузі біоорганічної та органічної хімії. Дисертація виконана на високому науковому рівні. Висновки роботи обґрунтовані, основні положення опубліковано в 6 статтях в авторитетних міжнародних та українських фахових наукових журналах, обговорювались на чисельних конференціях (13 тез наукових доповідей). Автореферат повністю відображає зміст дисертації.

Робота повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор, **АБДУРАХМАНОВА ЕСМА РУСТЕМІВНА**, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,
доктор хім. наук, проф.



П. П. Онисько

