

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию  
**Винюкова Алексея Владимировича**  
«Одинарное, двойное и циклическое амидоалкилирование  
гидрофосфорильных соединений»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Разработка путей синтеза новых соединений, обладающих физиологически активными свойствами, путем структурной модификации природных соединений и представляющих собой структурные аналоги (изостеры) природных соединений, является важнейшей задачей современного органического синтеза. В этом плане особое место занимают фосфоновые и фосфиновые аналоги природных фосфатов, широко представленные в живой природе благодаря разнообразным биологическим функциям. В первую очередь это связано с тем, что фосфоруглеродная связь в фосфонах и фосфинах, в отличие от природной карбонилкислородной связи, устойчива к гидролитическому и ферментативному расщеплению, что позволяет использовать их как соединения-имитаторы, для изучения и возможной регуляции ряда метаболически важных процессов. Особое место в этом ряду занимают фосфоизостеры - псевдопептиды, у которых пептидная связь заменена на негидролизуемую фосфометиленовую связь. Хотя активные исследования в этом направлении во всем мире и продолжаются уже много лет, интерес не только не угасает, но постоянно поддерживается в связи с новыми знаниями и задачами в области синтеза и изучения метаболизма физиологически активных веществ. В синтетическом плане основой развития этого направления является разработка удобных и эффективных методов создания фосфоруглеродных связей в структурах, содержащих нужные функциональные группы для изучения и биоимитации ряда биологических процессов. В ряду возможных подходов реакции Арбузова, Кабачника-Филдса, Пудовика, Абрамова и некоторые другие являются основными для формирования фосфоруглеродных связей и построения на их основе многочисленных фосфонатных и фосфинатных производных. Несмотря на многочисленные публикации в этой области, как оказалось, нет единого, универсального подхода к их синтезу, а в каждом отдельном случае требуется индивидуальный подход, особенно когда речь идет о создании двух (иногда и трех) фосфоруглеродных связей. Причем важно, что современные требования к синтезу практически востребованных, особенно физиологически активных веществ, предполагают мягкие и удобные в экспериментальном отношении синтезы. Представленное

диссертационное исследование как раз и направлено на разработку новых удобных подходов к синтезу упомянутых производных с привлечением доступных соединений и развитие на их основе эффективной методологии получения фосфорильных структурных изостеров аминокислот и пептидов. Поэтому общая задача, поставленная Винюковым А.В., – разработка эффективных методик трехкомпонентных вариантов одинарного и двойного амидоалкилирования с применением простейших гидрофосфорильных соединений, является **актуальной** и имеющей важное **практическое значение**.

Представленная диссертация построена по классической схеме и включает Введение, где четко обозначены актуальность работы, научная новизна, практическая значимость, сформулирован личный вклад соискателя и ряд других данных, дающих полное представление об области и конкретных направлениях последующих исследований Винюкова А.В. Далее следует литературный обзор, обсуждение собственных результатов, экспериментальная часть, заключение и список использованных источников. В целом, для экспериментальных работ, выполненных в области органической и элементоорганической химии, такую структуру диссертации можно считать оптимальной.

Литературный обзор относительно небольшой (20 стр.), но содержит все необходимые данные, относящиеся к данному исследованию. Он логично начинается с анализа литературных данных по разным методам синтеза  $\alpha$ -аминоалкилфосфоновых кислот (раздел 2.1.), симметричных бис(аминоалкил)фосфиновых кислот (раздел 2.2.), фосфиновых кислых псевдопептидов (раздел 2.3.) и завершается синтезом фосфиновых аналогов пролина и обсуждением физиологической активности наиболее важных представителей фосфорсодержащих аминокислот и псевдопептидов. Несмотря на обилие литературы в этой области, Винюков А.В. удачно выбрал и рассмотрел рассмотрел самые важные, четко обозначил проблемы методологии и трудности синтеза вышеупомянутых соединений, что окажется полезным при построении стратегии собственного синтеза. Хочется особо подчеркнуть, что соискателю удалось хорошо разобраться в довольно разноплановых работах Олексижина (ссылки [21]-[25]) и ряда китайских исследователей (ссылки [26]-[28]) (раздел 2.1.), и представить их в выгодном для себя свете. В целом литературный обзор дает правильное представление об успехах и проблемах в этой области, включает достаточное количество литературных ссылок (около 80), удачно иллюстрирован

и подготавливает читателя к последующему обсуждению собственных результатов.

Экспериментальное исследование соискателя, в соответствии с поставленными целями, фактически состоит из трех разделов: 3.1. – синтез N-защищенных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот путем одинарного амидоалкилирования фосфористой кислоты, 3.2. - синтез N-защищенных бис( $\alpha$ -аминоалкил)фосфиновых кислот симметричного строения путем двойного амидоалкилирования гипофосфористой кислоты и 3.3. – циклический амидный вариант амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений. Первый раздел 3.1. включает модификацию упомянутого подхода Олексижина, где в качестве карбонильной компоненты взяты альдегиды, содержащие заместитель изостерный соответствующей кислоте. Здесь следует отметить удачное использование свободной фосфористой кислоты и подбор таких условий реакции, которые сохраняют защитную группу на атоме азота остатка  $\alpha$ -аминофосфоновой кислоты. Таким образом получен большой набор достаточно сложных соединений (**4 – 17**). Вторым разделом 3.2. является использование гипофосфористой кислоты (т.е. содержит уже как бы две гидрофосфорильные функции), что позволяет получить в результате двойного амидоалкилирования симметричные бис( $\alpha$ -аминоалкил)фосфиновые кислоты (**22 - 28**). Можно отметить удачное применение для этих целей именно гипофосфористой кислоты. Завершает экспериментальное исследование раздел 3.3., посвященный циклическому амидоалкилированию гидрофосфорильных соединений. Это существенно более сложная задача, т. к. в процессе синтеза должна происходить циклизация с образованием пролинового или пролиноподобного фрагмента. Были реализованы четыре возможных подхода: 3.3.1. - гидрофосфорильный и амидный фрагмент находятся в одной молекуле, 3.3.2. - карбонильная функция и амидный фрагмент находятся в молекуле алкилиденбис(алкилкарбамата), 3.3.3. - карбонильная функция и амидный фрагмент находятся в молекуле N-защищенного аминобутиральдегида и 3.3.4. – синтез фосфинового P,N-защищенного псевдопролил глицинового производного. Хотелось особо отметить последний подход, т. к. он привел к получению оригинальных соединений **66**, **67a**, **67b**, представляющих интерес для последующего синтеза на их основе аналогов широко известного ноотропного, психостимулирующего препарата *Семакс* (гептапептид). В этой части работы имеется довольно много достаточно сложных умозрительных схем последовательных превращений (например, схемы 3.1. на стр. 30; 3.3. на стр.32;

3.5. на стр. 38; 3.12. на стр. 52; 3.14. на стр. 58), которые, хотя строго и не доказаны, тем не менее, с учетом стандартных представлений, могут быть приняты как достоверные.

В Экспериментальной части диссертации имеются необходимые экспериментальные данные и достаточно подробные методики синтеза синтезированных соединений, так что они могут быть надежно воспроизведены, а приведенные спектральные характеристики соединений не вызывают сомнений в правильности приписанных им строений.

Работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$ , а синтезированные соединения представляют практический интерес. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а **приведенные публикации и автореферат полностью отражают основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.**

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний. Так, было бы уместно как-то озаглавить литературный обзор, а его концовка выглядит оборванной, здесь разумно было сделать суммирующее умозаключение. В главе 3.2., где описан синтез симметричных бис( $\alpha$ -аминоалкил)фосфиновых кислот, появление в спектрах ЯМР (особенно четко видно в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$ ) дополнительных сигналов приписывается существованию диастереомеров и конформеров. Возможно это и так, однако, если это диастереомеры, то непонятно почему сигналы от них существенно разной интенсивности, т.к. такое могло бы произойти только в случае т.н. диастереомерного обогащения (d.e.). Однако для этого нужен хиральный индуктор, которого здесь нет. Не очень понятны объяснения и про возможное существование конформеров, т.е. они наверняка есть, а вот наблюдать (фиксировать) их в спектрах ЯМР можно только в случае достаточно сильных пространственных затруднений, препятствующих свободному вращению вокруг одинарных связей. Рисунок 3.3. на стр. 41 не проясняет эту ситуацию, т.к. если провести аналогию с неэквивалентностью, например, протонов метильных групп в диметилформамиде в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , то сигналы должны быть одинаковой интенсивности. Вопрос о существовании конформеров можно было бы легко закрыть, если понаблюдать за изменением вида спектров ЯМР при

повышении температуры, т.к в этом случае сигналы от ядер, например фосфора в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$ , в разных конформерах, стали бы сливаться (коллапсировать). К сожалению этого не сделано. Далее, в диссертации почему-то приведена ссылка только на 1 свою работу, хотя у соискателя их достаточно много: в автореферате приведено 5 публикаций (не считая тезисов докладов). В разделе «Заключение» (на стр. 82) слишком прямолинейно сказано, что «Предложены и изучены механизмы...», правда, в автореферате сказано более корректно «Предложены наиболее вероятные механизмы...». И, вообще, заметно разное описание результатов работы в Заключении в диссертации (на стр. 82) и Выводов в автореферате (на стр. 24) немного сбивает с толку. В тексте диссертации, к сожалению, имеются опечатки (на стр. 3, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 34, 51, 86), неточные, неудачные выражения (на стр. 10, 21, 36, 41), на стр. 62,78 написано «мыли» (вместо «промывали»), на стр. 74 «отчистка» (вместо «чистка»). Во многих местах ни к месту употребляется *in situ*; пишется то «билдинг-блоки», то «строительные блоки»; по тексту десятые доли цифровых значений то отделены точкой, то запятой. Под «качеством» синтезированных кислот **40** и **41** (на стр. 48) видимо подразумевается их чистота. Хотелось бы в заключение работы увидеть хотя бы какие-нибудь данные медико-биологических испытаний некоторых из полученных соединений, например, в области «ингибирования отдельных групп ферментов: лигазы, гидролазы, металлозависимые протеазы», как об этом говорится на стр. 3 автореферата. Высказанные замечания нисколько не умаляют существа большой проделанной работы.

Общий вывод по работе однозначен. Проведенное исследование на тему «Одинарное, двойное и циклическое амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений» представляет собой **завершенную научно-квалификационную работу**, в которой на основе «карбаматного» варианта реакции Кабачника-Филдса разработаны практические методы синтеза большого набора N-алкилоксикарбонил- $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, представляющих интерес как «строительные блоки» для короткоцепочечных пептидов, обладающих повышенной ферментативной метаболической стабильностью. **Практическая значимость** проведенного исследования заключается в том, что предложены удобные методы получения фосфоизомеров, в том пролинового ряда, и представляющих значительный интерес для исследований в различных областях фосфорорганической, биоорганической химии, тонком органическом синтезе и ряде других междисциплинарных направлениях. **Все исследования выполнены**

лично автором или при его непосредственном участии. Диссертационное исследование по актуальности, новизне и практической значимости **полностью отвечает требованиям п.9** «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а его автор, Винюков Алексей Владимирович, **заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук** по специальности 02.00.03 «Органическая химия».

И.о. заведующего кафедрой органической химии  
Института биологии и химии федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Московский  
педагогический государственный университет»  
д.х.н., профессор

29 мая 2017г.

*М.К. Грачев*

Грачев Михаил Константинович

119991, г.Москва, Малая Пироговская ул., д.1, стр.1, ГСП-1, тел: +7(499)245-03-10  
mkgrachev@yandex.ru



