

“УТВЕРЖДАЮ”
Первый проректор
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет
промышленных технологий и дизайна»,
кандидат технических наук, профессор



_____ Луканин П.В.

“_30_” мая 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертации **Винюкова Алексея Владимировича**
«Одинарное, двойное и циклическое амидоалкилирование
гидрофосфорильных соединений»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки)

К числу приоритетных направлений развития современной органической химии относится синтез и изучение свойств веществ, которые являются структурными аналогами природных соединений. В связи с этим одной из актуальных задач фосфорорганической химии является разработка удобных методов синтеза фосфиновых кислотных изостеров пептидов, потенциальных ингибиторов ферментов. Значительные успехи в этом направлении достигнуты в Институте физиологически активных веществ РАН. Так, например, замена амидов алкилкарбаматами в амидном варианте реакции Кабачника-Филдса позволила предложить удобный метод получения N-защищенных α -аминофосфорильных соединений. Благодаря изучению реакций N,N-алкилиденбискарбаматов с различными гидрофосфорильными соединениями предложен новый механизм амидоалкилирования последних.

Диссертационная работа Винюкова А.В. направлена на развитие указанных исследований, в частности на разработку эффективных одностадийных методов амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, позволяющих ввести в молекулу аминофосфорильную функцию с сохранением защитной группы при атоме азота. Реализация нового подхода, который представляет собой трехкомпонентный одинарный и двойной вариант реакции амидоалкилирования простейших гидрофосфорильных соединений, а также две версии циклического двухкомпонентного амидоалкилирования путем сочетания двух реакционных центров в одной молекуле (гидрофосфорильной группы и амидного фрагмента, либо амидной и карбонильной функций), *a priori* приведет к новым веществам, обладающим биологической активностью, что представляется важным и ак-

туальным.

Диссертация Винокова А.В. представлена на 95 страницах текста и состоит из введения (5 стр.), литературного обзора (19 стр.), обсуждения результатов исследования (31 стр.), экспериментальной части (22 стр.), заключения (2 стр.), списка литературы (11 стр.), насчитывающего 103 наименования источников. Диссертация содержит 7 таблиц, 5 рисунков, 45 схем.

В литературном обзоре автором рассмотрены методы синтеза α -аминоалкилфосфоновых кислот, симметричных бис(α -аминоалкил)фосфиновых кислот, фосфорилированных псевдо-пептидов и аналогов пролина. Часть обзора отведена вопросам физиологической активности фосфорорганических аминокислот и псевдопептидов. В обзоре использована как научная литература 20 века, так и работы последних 15 лет. Представленная информация дает четкое представление о состоянии исследований, выполняемых в России и за рубежом в области аминокислотных соединений. Содержание и форма литературного обзора свидетельствуют об умении Винокова А.В. работать с научной литературой, анализировать и обобщать имеющуюся информацию.

В достаточной для кандидатских диссертаций по объему работе найден и экспериментально подтвержден простой одностадийный метод амидоалкилирования фосфористой кислоты, основанный на ранее предложенном «карбаматном» варианте реакции Кабачника-Филдса. В результате получены N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфоновые кислоты. Использование N-защищенных α -аминофосфоновых кислот в качестве «строительных блоков» для пептидного синтеза позволило автору получить короткие пептиды с повышенной ферментативной метаболической стабильностью и модифицированными свойствами. В результате изучения двойного амидоалкилирования гипофосфористой кислоты разработан одностадийный метод синтеза бис(N-алкилоксикарбонил)- α -аминофосфиновых кислот симметричного строения, которые могут быть использованы для пептидного синтеза и для получения непептидных аналогов ингибитора ВИЧ -1 протеазы. Исследовано два варианта двухкомпонентной трехцентровой версии амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений. Путем трехцентровой двухкомпонентной амидной версии реакции Кабачника-Филдса с совмещением амидного и карбонильного фрагментов в молекуле 4-N-Cbz-аминобутиральдегида разработан метод синтеза фосфоизостера пролилглицина. Получен соответствующий P,N-защищенный псевдо-пролилглициновый блок со свободной карбоновой функцией, предназначенный для дальнейшего использования в качестве C-компоненты в пептидном синтезе. Полученные данные позволили подтвердить предложенный ранее механизм амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, согласно ко-

тому ключевая стадия образования связи фосфор-углерод протекает по типу реакции Арбузова.

Перечисленные результаты работы являются **новыми** и, несомненно, значимыми для дальнейшего развития химии фосфорорганических соединений.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых методов аминно- и амидоалкилирования простейших гидрофосфорильных соединений – фосфористой и гипофосфористой кислот. Эти методы позволяют значительно расширить ряд получаемых α -аминофосфиновых псевдопептидов, в том числе *N*-защищенных псевдо- α, α' -дипептидов, труднодоступных при использовании других методов. Синтезированные вещества представляют собой потенциальные ингибиторы ферментов.

При выполнении диссертационной работы автор использовал традиционную технику синтеза, выделения и очистки полученных α -аминофосфорильных соединений методами колоночной и ионообменной хроматографии. Идентификация новых веществ осуществлена спектральными методами (спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P , корреляционная ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия). Чистота новых соединений подтверждена данными LC/MSD и ТСХ. Таким образом, использованные в работе современные методы и подходы обеспечили высокую степень **обоснованности и достоверности** научных положений, выводов, рекомендаций и заключений, сформулированных в диссертации Вилюкова А.В.

По работе следует сделать следующие замечания:

1. Почти все синтезированные α -аминофосфорильные соединения содержат два (и даже три) хиральных атома: фосфор и углерод (или два атома углерода) в α -положении. Это обуславливает возможность образования диастереомеров. Однако автором диссертации эта возможность почти не рассматривается в обсуждении результатов. Лишь на нескольких примерах (соединения **22**, **56**) отмечается присутствие в спектрах ЯМР ^{31}P двух сигналов, которые относятся к диастереомерам.
2. В отличие от общепринятых норм в обсуждении результатов данные спектральных исследований, подтверждающие строение полученных веществ, приводятся лишь в некоторых случаях. Эти данные присутствуют в экспериментальной части в виде перечисляемых значений, естественно, без каких-либо комментариев.

Отмеченные недостатки не изменяют принципиально положительной оценки работы.

Диссертация хорошо оформлена, ясно и четко изложена. Однако имеется некоторое число опечаток, неточностей.

Представленный в диссертации материал полно отражен в автореферате, который дает отчетливое представление о работе.

С отдельными результатами работы научная общественность имела возможность ознакомиться на двух крупных конференциях и по пяти публикациям в изданиях, рекомендованных ВАК.

С работой в полном объеме следует ознакомить ученых, работающих в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Казанском (Приволжском) Федеральном университете, Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН, Институте технической химии Уральского отделения РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН и Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН.

Таким образом, диссертационная работа Винокова А.В. по актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов и объему **соответствует** п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, она является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для органической химии, а именно: для синтеза новых фосфорсодержащих аналогов аминокислот и пептидов.

Автор диссертационной работы **Виноков Алексей Владимирович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна» (протокол № 6 от 30 мая 2017г.).

Доктор химических наук, профессор,
зав. кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет промышленных технологий и дизайна»



Юрий Георгиевич Тришин

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 18;
Тел.: (812)786-57-44, 786-66-57;
E-mail: mail@gturp.spb.ru, trish@YT4470.spb.edu
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет промышленных технологий и дизайна»