

ОТЗЫВ

научного руководителя

на диссертационную работу Вакуленко (Головаш) Софьи Романовны

«N+PC методология синтеза фосфиновых кислых пептидов»,

представляемую на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. «Органическая химия»

Диссертационное исследование Вакуленко (Головаш) Софьи Романовны посвящено развитию N+PC методологии синтеза фосфиновых пептидов, уникальных соединений, являющихся структурными фосфиновыми изостерами природных пептидов, в молекуле которых пептидная NHC(O) связь замещена цинк-хелатирующим метилефосфорильным $\text{CH}_2\text{P(O)(OH)}$ фрагментом, имитирующим природную пептидную связь в переходном состоянии пептидного гидролиза с тетраординированным атомом углерода. Поэтому фосфиновые пептиды, содержащие негидролизуемый фосфиновый фрагмент, связывающий две аминокислотные компоненты дипептида, являются эффективными ингибиторами матричных металлопротеиназ, представляющих собой семейство цинк-содержащих эндопротеаз, вовлеченных в разнообразные биологические процессы.

Настоящая работа является успешным продолжением исследований методов синтеза фосфиновых структурных изостеров природных аминокислот и пептидов из гипофосфитов, развиваемой в лаборатории фосфорорганических соединений ИФАВ РАН в течение ряда лет. Данная методология представляет собой альтернативный подход первоначально опубликованной в литературе многостадийной NP+C методологии синтеза фосфиновых пептидов и заключается в обратном порядке построения целевой молекулы.

Диссертанту удалось успешно разрешить ряд поставленных задач в исследовании ключевой стадии развиваемой N+PC методологии синтеза, заключающейся в построении α -аминофосфорильной функции путем амидоалкилирования фосфонистых (P^{III}) карбоновых кислот. Автором проведено исследование механизма реакции путем регистрации интермедиатов реакции — смешанных циклических ангидридов, фосфолактонов с трех- и четырехкоординированным атомом фосфора, предложен механизм образования фосфор-углеродной связи, включающий гипотезу генерирования нестабильных соединений с пятикоординированным фосфором, спирофосфоранов, содержащих смешанный ангидридный (фосфолактоновый) цикл.

Разработана процедура синтеза фосфиновых глицил-содержащих пептидов путем двух-компонентной версии реакции, предложена N+PC процедура синтеза труднодоступных фосфиновых пептидов с использованием ацеталей. В работе был

успешно осуществлен синтез ряда новых фосфиновых структурных изостеров дипептидных составляющих β -амилоида 42.

Показана способность фосфиновых кислых пептидов со свободной карбоновой функцией к образованию фосфолактонов – смешанных фосфо-карбоновых ангидридов, которые являются перспективными реагентами с активированной карбоновой функцией для последующего пептидного синтеза путем присоединения третьей аминокислотной компоненты.

Найдено, что новые фосфиновые пептиды, фосфоизостеры трипептидного фрагмента амилоида (IGL, Абета 32-34) в свободной форме могут значительно замедлять гидролиз ноотропного препарата Семакса и, возможно, других пептидов в результате ингибирования лейцинаминопептидазы.

Проведенное диссертационное исследование представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой предложены новые удобные методы синтеза широкого ряда структурных изостеров природных пептидов разнообразного строения.

Научная значимость работы заключается в том, что предложен механизм образования фосфор-углеродной связи в процессе амидоалкилирования фосфонистых карбоновых кислот, понимание которого послужило основой создания высокоэффективной процедуры синтеза фосфиновых пептидов.

Научно-практическая значимость исследования заключается в регистрации интермедиатов, смешанных фосфо-карбоновых ангидридов (фосфолактонов), которые являются перспективными реагентами с активированной карбоновой функцией для последующего пептидного синтеза путем присоединения третьей аминокислотной компоненты.

Во время обучения в аспирантуре Вакуленко (Головащ) Софья Романовна проявила способность к научному исследованию и творческий, тщательный подход в экспериментальной работе, овладела умением писать научные тексты и докладывать результаты своей работы. Обучение в аспирантуре завершено успешно, Вакуленко (Головащ) С.Р. выполнила все квалификационные требования. По теме диссертации ею опубликовано 6 научных статей в ведущих российских и международных журналах (Web of Science, Scopus) и результаты работы представлены в 6 докладах на профильных конференциях.

Диссертационная работа Вакуленко (Головащ) С.Р. «N+PC методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» по тематике, методам исследования и предложенными новыми научными положениями соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в части п.1 «Выделение и очистка соединений», п.7 «Выявление

закономерностей типа структура – свойство», п.8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Диссертационное исследование Вакуленко (Головаш) С.Р. «N+PC методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» по актуальности, новизне, научной и практической значимости полностью отвечает требованиям пп. 9-14 «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, и может быть рекомендовано к защите по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рагулин Валерий Владимирович,

доктор химических наук, главный научный сотрудник

Института физиологически активных веществ ФГБУН ФИЦ

проблем химической физики и медицинской химии РАН

Подпись Рагулина В.В.

подтверждаю.



Начальник отдела
кадров Бачурин А.Т.

04.09.2025г.

Бачур-