

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Вакуленко Софьи Романовны на тему «*N+PC МЕТОДОЛОГИЯ СИНТЕЗА ФОСФИНОВЫХ КИСЛЫХ ПЕПТИДОВ*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Диссертационная работа С.Р. Вакуленко посвящена разработке синтетических подходов к структурным аналогам дипептидных составляющих бета-амилоида А $\beta$ 42, содержащим метиленфосфорильный фрагмент. Получение фосфорсодержащих изостеров коротких природных пептидов представляет собой **актуальную** задачу, поскольку соединения такого рода способны выступать в качестве ингибиторов ферментов группы пептидаз.

В настоящей работе предложена **новая** удобная *N+PC* стратегия синтеза *псевдо*-дипептидов, содержащих негидролизуемый диалкилфосфорильный фрагмент. Предложены методы синтеза фосфорсодержащих аналогов пептидов, исходя из фосфонистых кислот, алкилкарбаматов и ацеталей. Продемонстрирована склонность производных карбоновых кислот, содержащих метиленфосфорильный фрагмент, к образованию фосфолактонов при обработке водоотнимающими агентами. Данное превращение может быть использовано для последующего наращивания пептидной цепи и получения соединений с ценными биологическими свойствами. Продемонстрирована способность фосфиновых структурных изостеров трипептидного компонента амилоида А $\beta$ (32-34) к ингибированию лейцинаминопептидазы, что позволяет существенно замедлить гидролиз Семакса, гептапептида с ноотропной активностью. Полученные результаты свидетельствуют о значительном **практическом** потенциале соединений и методов, предложенных в работе. Не вызывает сомнений **достоверность** полученных результатов. Строение новых соединений надежно доказано с использованием современных физико-химических методов анализа, сделаны предположения о механизме химических превращений.

Основное содержание работы изложено в шести статьях в изданиях, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus и относящихся к 1 и 2 уровням Белого списка, что свидетельствует о высоком научном уровне работы.

Сформулированные в работе выводы полностью отвечают задачам исследования и свидетельствуют о том, что цель работы – развитие методов

получения фосфиновых кислых *псевдо*-дипептидов, изостерных дипептидным компонентам амилоида Аβ42, и родственных соединений – успешно достигнута.

При прочтении автореферата возникли вопросы:

1. Были ли выделены в диастереомерно чистом виде производные, в которых присутствуют два асимметрических атома углерода? Какими методами можно судить об их стереоизомерном составе?
2. Как соотносится ингибирующая активность полученных в работе фосфорсодержащих *псевдо*-пептидов в отношении лейцинаминопептидазы с активностью известных ингибиторов данного фермента?

Отмеченные вопросы не снижают общей высокой научной ценности диссертационной работы. Полученные результаты вносят существенный вклад в химию фосфорорганических соединений, химию аминокислот и их аналогов.

Диссертационная работа С.Р. Вакуленко по своим целям, задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, с изменениями, внесенными постановлением Правительства РФ от 26 мая 2020 г. № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Вакуленко Софья Романовна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую автоматизированную обработку.

**Груздев Дмитрий Андреевич,**  
доктор химических наук, 02.00.03 – Органическая химия,  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории медицинской химии ИОС УрО РАН

620066 Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/20.  
Тел. +7 (343) 374-35-43 e-mail: gruzdev-da@ios.uran.ru

Груздев Д.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Адрес: 620066, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/20.  
Тел./факс: +7 (343) 369-30-58. Адрес сайта: <https://www.ios.uran.ru>.

Подпись Д.А. Груздева заверяю:  
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



О.В. Красникова