

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Вакуленко** Софии Романовны «N+PC Методология синтеза фосфиновых кислых пептидов», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Работа Вакуленко Софии Романовны посвящена актуальной теме синтеза фосфиновых кислых псевдо-дипептидов – структурных фосфиновых изостеров дипептидных компонентов амилоида A β 42, их аналогов и гомологов.

Болезнь Альцгеймера является одним из вызовов современного человечества. С увеличением продолжительности жизни увеличивается вероятность возникновения нейродегенеративных заболеваний. Одной из гипотез возникновения болезни Альцгеймера являются отложения β -амилоида. Для снижения уровня A β 42 ведётся поиск препаратов, которые препятствуют его образованию в мозге или удаляют уже образовавшиеся бляшки в тканях.

В связи с этим поиск новых соединений, обладающих биологической активностью, и методов их синтеза является важной задачей органической химии, медицинской химии и фармакологии.

В работе автором уделяется большое внимание синтетической органической химии, заключающейся в разработке оптимального синтеза фосфиновых дипептидных аналогов природных дипептидных составляющих β -амилоида A β 42, их аналогов и гомологов. Вакуленко С.Р. разработана более короткая N+PC стратегия синтеза фосфиновых дипептидов с использованием свободных фосфонистых карбоновых кислот. Предложен метод синтеза фосфиновых кислых пептидов с использованием ацеталей. Получен ряд новых фосфиновых пептидов, труднодоступных другими методами синтеза. Рассмотрены вопросы, касающиеся физической органической химии, такие как, исследование механизма реакции путём регистрации интермедиатов реакции – смешанных циклических ангидридов, фосфолактонов с трёх- и четырёхкоординированным фосфором. Как итог, изучена реакционная способность PC-компоненты в исследуемой реакции. Обнаружен лактоновый структурный мотив в ряду интермедиатов, образующийся в процессе амидоалкилирования фосфонистых карбоновых кислот. Автором предложена спирофосфорановая гипотеза механизма образования фосфор-углеродной связи в исследуемой реакции и впервые показан обратимый характер превращения фосфиновый пептид – фосфиновый лактон. Обнаружены ингибирующие свойства фосфиновых структурных изостеров IGL, трипептидного (A β 32-34) компонента β -амилоида, в качестве защиты ноотропного препарата «Семакса» от агрессивного гидролитического воздействия лейцинаминопептидазы.

Диссертантом выполнен большой объём работы по синтезу фосфорсодержащих органических соединений, их характеристики с применением комплекса современных методов физико-химического анализа: ^1H , ^{31}P , ^{13}C -ЯМР спектроскопия, методы двумерной ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS) и элементный анализ.

Судя по результатам работы, поставленные задачи были решены. За время подготовки работы диссертантом были опубликованы шесть статей в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, сделаны доклады на шести конференциях разного уровня, таким образом, результаты прошли достойную апробацию. Полученные результаты вносят серьёзный вклад в развитие химии фосфорорганических соединений и будут полезны учёным и специалистам, работающим в области органической химии, медицинской химии и фармакологии.

После ознакомления с авторефератом возникли следующие вопросы:

1. Планируется ли проведение квантово-химического моделирования для более подробного выяснения механизма образования Р-С-связи в амидоалкилировании фосфонистых карбоновых кислот?
2. Замечено ли образование в качестве побочных продуктов полимерных фосфорсодержащих соединений при проведении реакций?

Автореферат написан содержательно. По объёму выполненной работы, научной новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, изложенным в п.1,4,7,9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её автор **Вакуленко** София Романовна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Старший научный сотрудник лаборатории "Новые материалы на основе макроциклических соединений" Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук, кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.



Киселёв Алексей Николаевич

Подпись Киселёва Алексея Николаевича удостоверяю.

Учёный секретарь ИХР РАН



Иванов Константин Викторович

«27» ноября 2025

Почтовый адрес: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.
Федеральное государственное учреждение науки
Институт химии растворов им. Г.А. Крестова
Российской академии наук
Телефон: 8 (4932) 33-62-65
E-mail: Scatol@yandex.ru