

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ
ХИМИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ФИЦ ПХФ И МХ РАН)**

На правах рукописи



Головаш Софья Романовна

N+PC методология синтеза фосфиновых пептидов

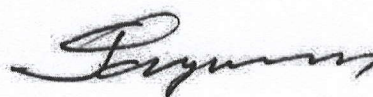
Научная специальность - 1.4.3 Органическая химия

Научный доклад

**Об основных результатах научно-квалификационной работы
(диссертации)**

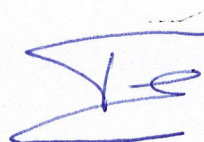
Научный руководитель:

д.х.н. Рагулин Валерий Владимирович



Рецензент:

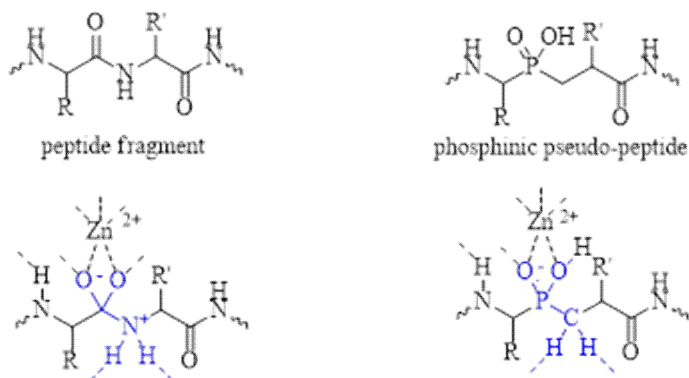
к.х.н. Тараканов Павел Александрович



Черноголовка, 2023

Актуальность работы

Структурная модификация природных соединений является плодотворным подходом в плане поиска лекарственных средств. Замена природной пептидной связи $\{C(O)NH\}$ на негидролизуемый метиленфосфорильный фрагмент $\{P(O)(OH)CH_2\}$ имитирует переходное состояние пептидного гидролиза с тетракоординированным атомом углерода, тем самым обеспечивая эффективное ингибирование нежелательных ферментативных реакций с участием соединений пептидного строения.



Пептиды подвергаются гидролитическому и ферментативному расщеплению благодаря воздействию различных пептидаз, в том числе матричных металлопротеиназ (ММП), которые представляют собой широкое семейство цинк-содержащих эндопротеаз, вовлеченных во множество биологических процессов.

Известно, что 42-аминокислотный β -амилоид (A β 42) принимает непосредственное участие в развитии болезни Альцгеймера, образуя так называемые амилоидные бляшки.

Согласно литературным данным, при одновременном введении 4-месячным трансгенным мышам амилоида A β 42 и Ac-IGL производного пептида (32-34) – наблюдается значительное улучшение когнитивных функций по сравнению с введением только амилоида A β 42.

Поэтому дипептидные составляющие амилоида A β 42 могут являться перспективными объектами для фосфиновой структурной модификации путем встраивания в молекулу исходного дипептидного компонента амилоида метиленфосфорильного фрагмента.

Таким образом, развитие методологии синтеза фосфиновых псевдо-пептидов – структурных изомеров дипептидных составляющих Aβ42, их аналогов и гомологов является актуальной задачей.

Методология синтеза фосфиновых псевдо-пептидов, которая преимущественно используется в настоящее время, заключается в присоединении фосфонистых изомеров аминокислот к соответствующим образом α-R`-замещенным акрилатам. Такие акрилаты являются структурными изомерами второй аминокислотной составляющей дипептида. Гидролиз полученного в результате присоединения продукта с защищенными атомами азота и фосфора приводит к получению фосфинового изомера природного дипептида в виде свободной аминоросфиновой кислоты – свободного пептида.

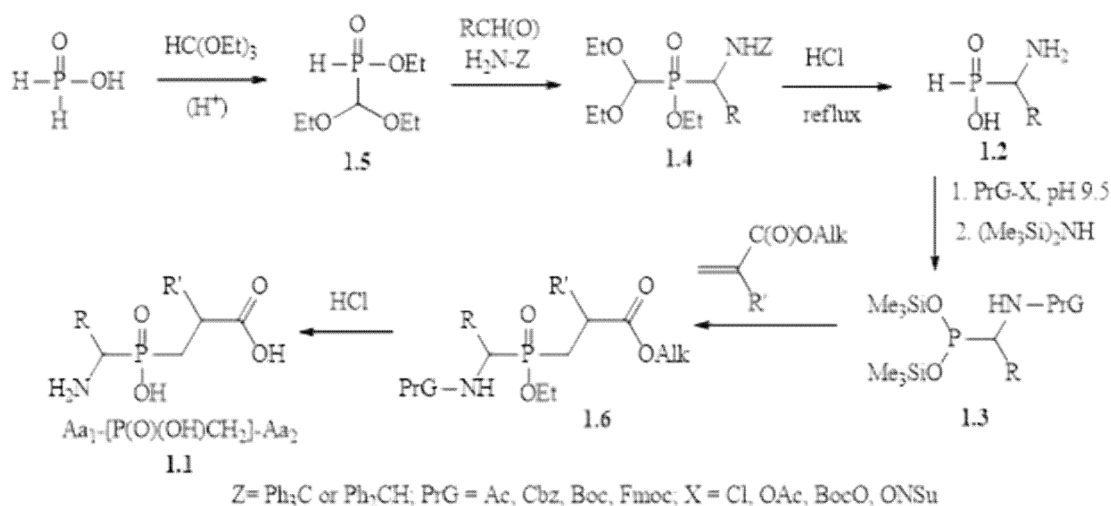
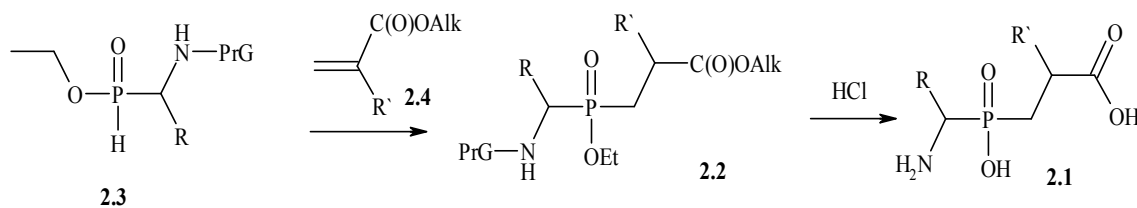


Рис.1. Синтез фосфонистых изомеров аминокислот (компания Ciba Geigy) и NP+C подход к синтезу фосфиновых пептидов

Недостатком этого подхода является как минимум 4-стадийный синтез гидрофосфорильных(фосфонистых) изомеров аминокислот, обусловленный необходимостью промежуточной установки и удаления соответствующих защитных групп на атомах N (COOAlk) и P {CH(OEt)₂}, что проявляется в незначительных суммарных выходах целевых пептидов.

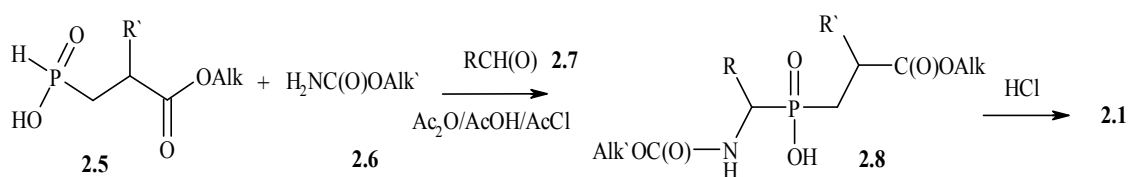
Поэтому мы предложили и разрабатываем перспективную более короткую N+PC стратегию синтеза фосфиновых дипептидов с обратным порядком построения желаемой молекулы, которая включает стадию амидоалкилирования фосфонистых кислот (PC-компонент) 2.5, содержащую структурный изомер

соответствующей аминокислоты. В свою очередь синтез PC-компоненты **2.5** успешно осуществляется присоединением бис(триметилсилил)гипофосфита $\{HP(OSiMe_3)_2\}$ *in situ* к соответствующим акрилатам **2.4**.



Методология (NP+C) синтеза псевдо-пептидов

основана на методах синтеза фосфонистых изостеров природных аминокислот,
разработанных компанией Ciba-Geigy



Методология (N+PC) синтеза псевдо-пептидов с "обратным" порядком построения целевой молекулы

R и **R'** в обоих синтетических схемах - радикалы в молекуле соответствующей аминокислотной компоненты дипептида

Рис. 2. Финальные стадии получения фосфиновых пептидов для сравнительного анализа (NP+C) и (N+PC) методологий синтеза

Цель исследования: развитие N+PC методологии синтеза фосфиновых псевдо-дипептидов – структурных фосфиновых изостеров дипептидных компонент амилоида A β 42, их аналогов и гомологов.

Основные задачи исследования:

- (1) разработка оптимального синтеза фосфиновых дипептидных аналогов природных дипептидных составляющих бета-амилоида A β 42, их аналогов и гомологов;
- (2) разработка N+PC процедуры синтеза глицил-содержащих псевдо-дипептидов;
- (3) исследование механизма реакции путем регистрации интермедиатов реакции – смешанных циклических ангидридов, фосфолактонов с трех- и четырехкоординированным фосфором;
- (4) развитие N+PC процедуры синтеза труднодоступных пептидов с использованием ацеталей.

Научная новизна. Разработана и изучена перспективная более короткая N+PC стратегия синтеза фосфиновых дипептидов с использованием свободных

фосфонистых карбоновых кислот. Предложена спирофосфорановая гипотеза в механизме образования фосфор-углеродной связи при амидоалкилировании фосфонистых карбоновых кислот. Впервые доказан обратимый характер превращения фосфиновый пептид – фосфиновый лактон. Получен ряд новых фосфиновых пептидов, труднодоступных другими методами.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты работы были представлены на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» 12-14 сентября 2022 г., г. Новосибирск, Россия; VI Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» 17-18 ноября 2022 г., г. Уфа, Россия; Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» 26-30 июня 2023 г., г. Новосибирск, Россия.; X Молодежной конференции ИОХ РАН 29-31 мая 2023 г.

Публикации. Опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи, индексируемые в Web of Science и 4 тезисов докладов в сборниках российских конференций. Автор принимал непосредственное участие в работах, выполнявшихся в лаборатории фосфорорганической химии ИФАВ РАН в рамках гос. задания по теме 0090-2019-0008, а также в соответствии с программой исследований грантов РФФИ 18-03-00959 и РНФ 23-23-00158.

Личный вклад автора. Автор принимал активное участие в поиске и анализе литературы по теме исследования. Совместно с научным руководителем д.х.н. Рагулиным В.В. были сформулированы задачи исследования, разработаны методики проведения экспериментов. Результаты получены автором или при его непосредственном участии. Автором были выполнены синтез исходных фосфонистых кислот, содержащих структурный изостер соответствующей аминокислоты, и синтез целевых фосфиновых пептидов. Самостоятельно проведена обработка результатов экспериментов, выполненных методами ТСХ, ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P и HRMS. Автором была самостоятельно выполнена очистка исходных реагентов и целевых фосфиновых пептидов, проведены исследования и интерпретация полученных данных.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были получены на Orbitrap Exactive (ThermoFisher Scientific, Bremen) масс-спектрометре (НМИЦ эндокринологии Минздрава России). ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ и DEPT ^{13}C спектральные данные записаны на приборе Bruker DPX-200 н.с. Шестовым В.И. и с.н.с. Калашниковой И.П. (ИФАВ РАН).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Синтез фосфиновых аналогов дипептидных составляющих IGL.

Нами были синтезированы фосфиновые аналоги природных дипептидов – составляющих IGL с различным расположением фосфорильной функции Pe-[P]-Gly и Gly-[P]-Leu (здесь и далее $[\text{P}]=\psi\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2$).

Для осуществления синтеза нами был предложен N+PC подход, который представляет собой трехкомпонентную версию реакции Кабачника-Филдса и заключается в амидоаклировании фосфонистых кислот (PC-компоненты) **3.1**, включающих структурный изостерный фрагмент аминокислоты с использованием альдегидов **3.2** и алкилкарбаматов **3.3**. При этом происходит образование *N*-защищенных аминфосфиновых кислот **3.4**, гидролиз которых приводит к свободным фосфиновым псевдопептидам **3.5** (рис.3).

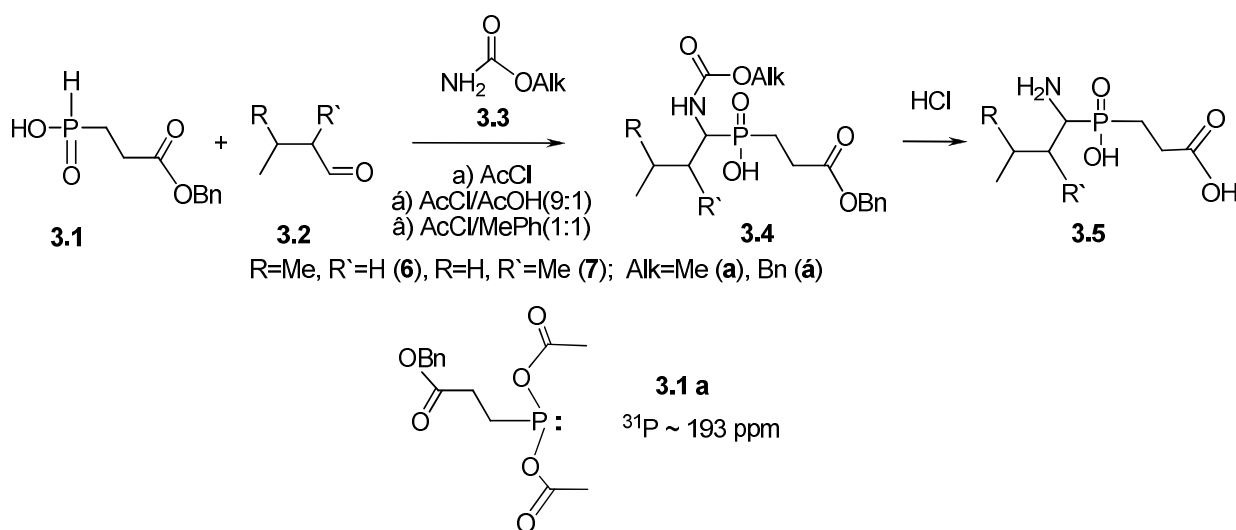


Рис. 3. Синтез фосфиновых изолейцил- и лейцилглицинов

Для получения фосфиновых изолейцил- и лейцилглицинов в качестве PC-компоненты нами была использована 3-бензилокси-3-оксопропил)фосфонистая кислота, включающая структурный изостер бензилового эфира глицина **3.1** (рис. 3). В работе были изучены различные условия синтеза (рис. 3). Ацетилхлорид оказался наиболее эффективным по сравнению с другими растворителями, однако

в этом случае наблюдается частичное дезалкилирование сложноэфирной функции и образование фосфиновой карбоновой кислоты (от 5 до 20%).

Амидоалкилирование кислоты происходит достаточно быстро (в течение 1–3 ч в зависимости от среды). О завершении реакции судили по исчезновению сигнала исходного соединения (~30-40 м. д.) в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ реакционной массы. На начальном этапе реакции удалось зафиксировать в области, характерной для соединений трехкоординированного фосфора, сигнал фосфора 193 м. д. (рис.3). Этот сигнал обусловлен накоплением в реакционной массе бис(ацетил)фосфонита **3.1a**, смешанного ангидрида фосфонистой **3.1** и уксусной кислот, который достаточно быстро исчезает с одновременным появлением сигнала N-защищенных аминокислотных пептидов **3.4** в области 55–60 м. д. Вероятно, генерируемые *in situ* бисацетилфосфониты являются нуклеофильной компонентой реакции, непосредственно участвующей в образовании целевой фосфор-углеродной связи.

Как было показано ранее, в качестве электрофильной компоненты выступает ацилиминиевый катион, генерируемый *in situ* из алкилиденбискарбамата, стабильного интермедиата реакции.

Фосфиновые глицил-содержащие пептиды являются труднодоступными соединениями и разработка общего метода синтеза этих соединений выделена в отдельную главу.

Поэтому нами был исследован процесс амидоалкилирования фосфонистой кислоты, содержащей структурный изостер лейцина, с использованием бензилкарбамата и уксусного альдегида в среде ацетилхлорида и(или) уксусного ангидрида как трехкомпонентный вариант карбаматной версии реакции Кабачника–Филдса с целью синтеза фосфиновой кислоты, представляющей собой этиловый эфир N-защищенного фосфинового кислого псевдоаланил-лейцина – ближайшего гомолога псевдоглицил-лейцина (рис.4).

Установлено, что процесс амидоалкилирования фосфонистой кислоты достаточно быстро протекает в среде ацетилхлорида или в смеси с уксусным ангидридом. Однако, в этом случае протекают побочные процессы, связанные с частичным дезалкилированием эфирного фрагмента молекулы, а также побочные

реакции с участием ацетальдегида и образованием несодержащих фосфор соединений, что заметно снижает процент выхода целевого соединения.

В качестве альтернативного метода изучен также двухкомпонентный вариант синтеза взаимодействием фосфонистой компоненты **4.1** с предварительно синтезированным *N,N*-этилиденбис(бензилкарбаматом) **4.2**, который позволил добиться высокого выхода *N*-Cbz-защищенного фосфинового аланиллейцина **4.3** и свободного пептида **4.4**.

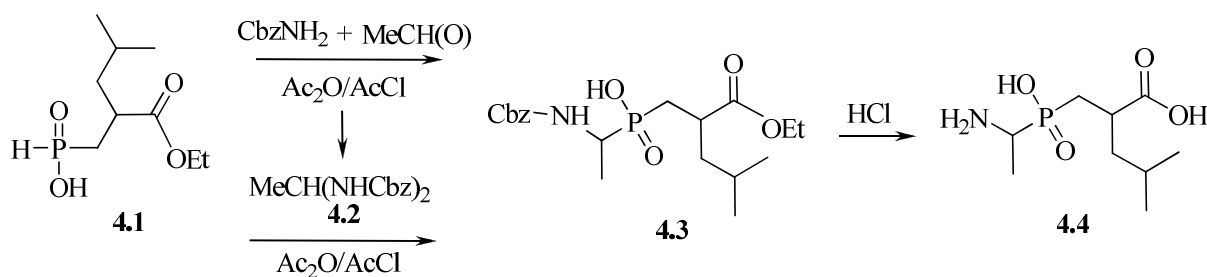


Рис. 4. Синтез фосфинового аланиллейцина

N,N-этилиденбис(бензилкарбамат) **4.2** совмещает в себе карбонильный и карбаматный компоненты, что позволяет избежать побочных процессов с участием ацетальдегида.

Общая процедура синтеза *N*-защищенных глицил-содержащих фосфиновых пептидов.

Построение аминоксфорильной функции молекулы псевдоглицилпептида, то есть компонента пептида, имитирующего глицин, осложняется трудностью использования формальдегида, существующего в полимерной форме или в виде водного раствора, что обычно несовместимо с используемой синтетической процедурой.

Для решения проблемы введения в молекулу фрагмента, изоостера глицина нами была разработана общая процедура синтеза фосфиновых *N*-защищенных глицил-содержащих дипептидов. Мы предлагаем использование *N,N'*-метиленбисалкилкарбаматов **5.1** в качестве электрофила, содержащего глициновый компонент пептида (рис. 5).

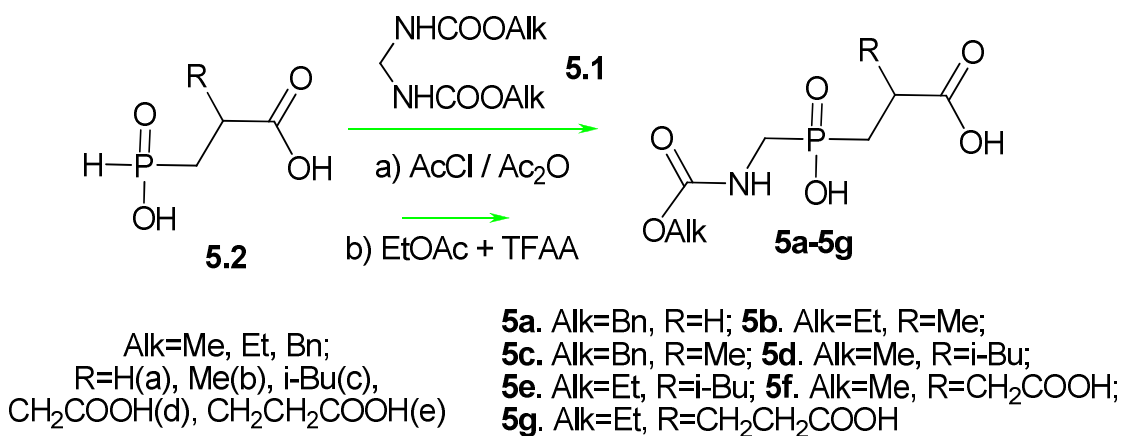


Рис. 5. Общая процедура синтеза глицил-содержащих фосфиновых пептидов

Синтез метиленбискарбаматов был осуществлен путем взаимодействия диэтилоксиметана **6** с двумя эквивалентами соответствующего алкилкарбамата в среде уксусного ангидрида (рис. 6).

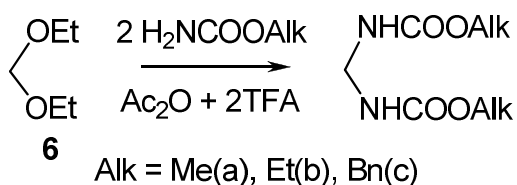


Рис. 6. Общая процедура синтеза метиленбискарбаматов

Мы предполагаем, что TFA (2 экв.) взаимодействует с ацеталем **6** с образованием молекулы формальдегида *in situ*, которая в условиях кислого катализа реагирует с двумя молекулами алкилкарбамата с образованием соответствующего *N,N'*-метиленбисалкилкарбамата.

Нами были изучены фосфониновые кислоты **5.2 (a-e)**, содержащие структурные изомеры глицина (**5.2a**, R=H), аланина (**5.2b**, R=Me), лейцина (**5.2c**, R=i-Bu), аспарагиновой (**5.2d**, R=CH₂COOH) и глутаминовой (**5.2e**, R=CH₂CH₂COOH) кислот в качестве РС-компоненты исследуемой реакции (рис. 5).

Фосфониновую компоненту **5.2** вводили в реакционную сферу в виде свободных карбоновых кислот для предотвращения побочной частичной деэтерификации в случае использования аналогичных эфиров.

Был успешно получен ряд *N*-защищенных фосфиновых глицил-содержащих пептидов в соответствии со схемой на рис. 5. При этом были исследованы две реакционные среды – в этилацетате с добавлением трифторуксусного ангидрида

(TFAA) в качестве дегидратирующего и ацилирующего агента, а также в более жестких условиях в смеси $\text{AcCl}/\text{Ac}_2\text{O}$ (1/1). В среде этилацетата выходы глицил-содержащих пептидов были удовлетворительные (29-58%), но лучшие результаты (51-76%) были получены при проведении синтеза в среде $\text{AcCl}/\text{Ac}_2\text{O}$.

Изучение реакционной способности фосфонистых карбоновых кислот и механизма реакции.

Введение в реакционную сферу свободных фосфонистых карбоновых кислот позволило обнаружить большую реакционную способность последних по сравнению с соответствующими карбоновыми эфирами.

Мы провели сравнительное изучение реакционной способности PC компоненты на примере фосфонистой пропионовой кислоты **7a** в сравнении с ее этиловым **7b** и бензиловым **7c** эфирами. В качестве модельных реакций были выбраны синтез фосфиновых N-Cbz-защищенных псевдопептидов валилглицина **7.1** и лейцилглицина **7.2** в двух- и трехкомпонентной версиях амидоалкилирования в смеси $\text{AcCl}/\text{Ac}_2\text{O} = 1/4$ (рис.7).

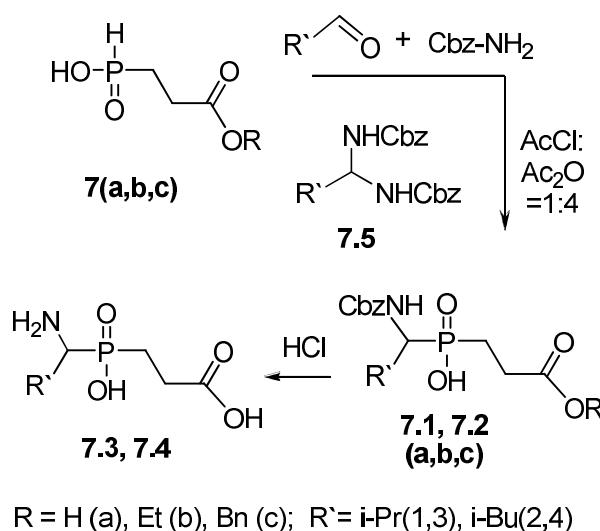


Рис.7. Двух- и трехкомпонентная версии синтеза фосфиновых валил- и лейцилпептидов

Было найдено, что в этой среде образование целевых фосфиновых пептидов **7.1** и **7.2** с участием фосфонистой пропионовой кислоты **7a** протекает в течение 1 часа, с участием этилового **7b** или бензилового **7c** эфиров в течение от нескольких

часов до суток. Конверсию фосфонистых кислот **7(a,b,c)** в соответствующие фосфиновые пептиды **7.1(a,b,c)** и **7.2(a,b,c)** регистрировали по соотношению интегральной интенсивности сигналов фосфинового пептида к сумме интегральных интенсивностей пептида и исходной РС- компоненты в спектре ^{31}P ЯМР реакционной массы.

Замена смеси альдегида и бензилкарбамата предварительно синтезированным алкилиденбискарбаматом **7.5**, а также замена радикала R` в молекуле альдегида значительно не влияют на полученный результат, заключающийся в фундаментальном различии реакционной способности фосфонистой карбоновой кислоты и ее эфиров.

Методом ^{31}P ЯМР удалось обнаружить соединения трехкоординированного фосфора, диацетилфосфониты **8(a,b,c)** (рис.8.), с синглетами в области δ_{P} 193-196 м.д., генерируемые *in situ* в условиях амидоалкилирования в смеси уксусный ангидрид / ацетилхлорид.

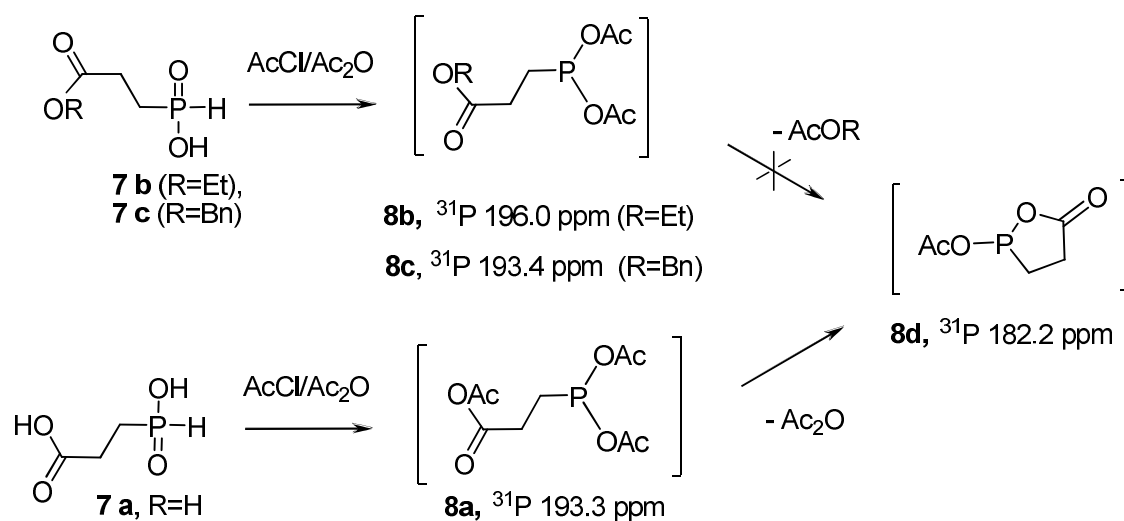


Рис. 8. Предполагаемая схема генерирования *in situ* в реакционной среде соединений трехкоординированного фосфора – фосфонитов **8(a,b,c)** и циклического смешанного ангидрида – фосфолактона **8d**

Однако, только в случае свободной карбоновой кислоты **6a** в спектре фиксируются два синглета в области δ_{P} 193.3 м.д. и δ_{P} 182.2 м.д.. Появление второго сигнала (δ_{P} 182.2 м.д.) мы объясняем образованием ацилированной формы смешанного циклического ангидрида - фосфолактона **8d** (рис.8.).

Мы предположили, что циклический интермедиат, фосфолактон может быть ответственным за необычно высокую реакционную способность фосфонистых карбоновых кислот по сравнению с их эфирами в исследуемой реакции.

В литературе имеются данные о положительном влиянии N-алкилоксикарбонильной функции в α -аминофосфорильных соединениях на гидролиз эфирной группы у атома фосфора. Авторы работы объяснили наблюдаемый эффект образованием *in situ* своеобразного P,N-содержащего пятичленного цикла (M.Nasoroulou, M.Matziari, V. Dive, A. Yiotakis. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9525).

Привлекая эти данные, мы предполагаем, что фосфолактон **9.1** (рис.9), генерируемый в условиях исследуемой реакции из ацетилированного фосфонита **9.2** может взаимодействовать с иминиевым шиффовым катионом **9.3**, генерируемым из алкилиденбискарбамата, по схеме известного для соединений трехкоординированного фосфора 1,4-циклоприсоединения с образованием малостабильных спиробициклических соединений пятикоординированного фосфора – спирофосфоранов **9.4**, что способствует наблюдаемому ускорению реакции амидоалкилирования фосфонистых карбоновых кислот.

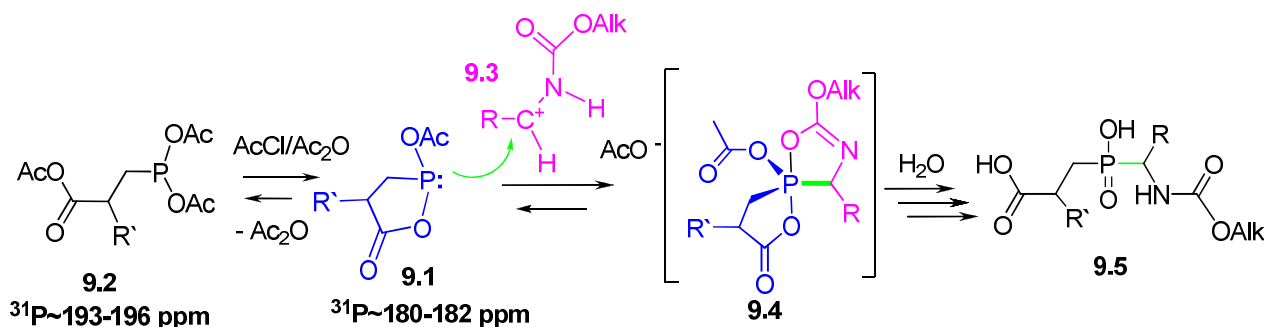


Рис.9. Механизм образования P-C связи в амидоалкилировании фосфонистых карбоновых кислот

Таким образом, предложена гипотеза генерирования *in situ* спирофосфоранов для объяснения механизма образования фосфор-углеродной связи в исследуемой карбаматной версии реакции Кабачника-Филдса.

Изучение обратимого процесса фосфиновый пептид - лактон

Процесс превращения спириобициклического интермедиата **9.4** в целевой продукт реакции, фосфиновый пептид **9.5** может претерпевать образование некоторых промежуточно образующихся относительно стабильных соединений, чему способствует водная обработка реакционной массы.

В этой связи мы предположили, что процесс является обратимым и воздействие на фосфиновый пептид дегидратирующего агента может привести к образованию относительно стабильного продукта с вероятным сохранением смешанного ангидридного (фосфолактонового) цикла.

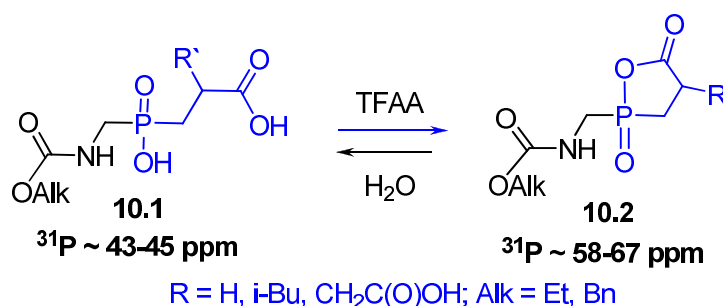


Рис.10. Обратимый процесс пептид – лактон. Дегидратация пептида **10.1** и образование фосфинового лактона **10.2**

Было проведено ЯМР исследование фосфиновых пептидов **10.1** в растворе CDCl₃ с добавлением дегидратирующего агента. В качестве дегидратирующего агента были исследованы дициклогексилкарбодиимид (DCC) и трифторуксусный ангидрид (TFAA). С помощью ЯМР спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P было убедительно доказано образование фосфинового лактона **10.2**. Отметим, что TFAA показал большую эффективность в процессе образования фосфинового лактона.

Важным результатом этого эксперимента является возможность активации С-концевой функции фосфинового пептида для последующего образования классической пептидной связи и образования фосфиновых трипептидов путем нуклеофильной атаки атома азота третьей аминокислотной компоненты на электрофильный карбоновый углерод лактонового цикла.

Ацетали в N+PC процедуре синтеза фосфиновых пептидов

Применение в качестве среды в N+PC методологии синтеза фосфиновых пептидов достаточно жесткого и эффективного ацетилхлорида позволило в этой процедуре использовать ацетали альдегидов. В процессе ацетилирования гидрофосфорильной PC компоненты с образованием интермедиатов линейного и циклического строения с трехкоординированным фосфором в условиях реакции образуется сухой хлористый водород. Последний эффективно генерирует электрофильную компоненту синтеза, иминиевый катион, но может и генерировать альдегиды из соответствующих ацеталей. Это позволяет использовать некоторые альдегиды, стабильные только в виде ацеталей, что открывает возможность получения некоторых трудно доступных фосфиновых пептидов.

Мы предлагаем использование ацеталей в соответствии со схемой на рис.11. Введение в реакцию этоксикарбонилуксусного альдегида в виде диэтилацетала позволяет получить производные аспартил-содержащих фосфиновых пептидов ($R = \text{EtOC(O)CH}_2$, схема 11).

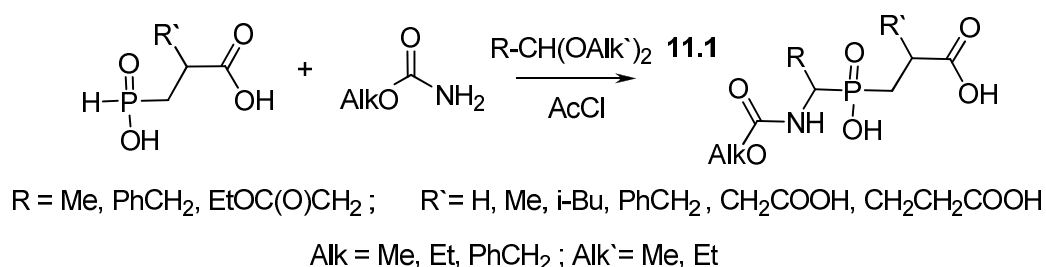


Рис. 11. Ацетали в N+PC процедуре синтеза фосфиновых пептидов

Этот подход открывает возможность получения некоторых фосфиновых пептидов, труднодоступных с использованием других методов.

Таким образом, развитие N+PC методологии синтеза фосфиновых пептидов позволило обнаружить ряд положительных моментов по сравнению с более изученной NP+С методологией синтеза. Этот подход открывает возможности для синтеза новых фосфиновых пептидов и поиска эффективных ингибиторов Zn-металлопротеиназ.

ВЫВОДЫ

1. Синтезирован ряд новых фосфиновых изостеров дипептидных составляющих бета-амилоида A β 42 и их гомологов с помощью N+PC процедуры синтеза;
2. Разработана удобная N+PC процедура синтеза глицил-содержащих псевдо-дипептидов, труднодоступных с помощью других методов;
3. Обнаружены интермедиаты реакции – фосфиновые лактоны с трех- и четырехкоординированным фосфором;
4. Исследована реакционная способность фосфонистых карбоновых кислот и предложена спирофосфорановая гипотеза в механизме образования фосфор-углеродной связи;
5. Разработана N+PC процедура синтеза труднодоступных фосфиновых аспартил-содержащих пептидов с использованием ацеталей;

ПУБЛИКАЦИИ.

1. С.Р. Головаш, О.С. Григоркевич, Г.С. Цебрикова, М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин. *Синтез фосфинового аналога аланиллейцина*. Журнал общей химии. 2020, 90 (4), 645-649. DOI: 10.31857/S00444460X2004-228
 2. С.Р. Головаш, М.Э. Дмитриев, В.И. Шестов, В.В. Рагулин. Синтез фосфиновых изостеров лейцил- и изолейцилглицинов. Журнал общей химии., 2020, 90(9), стр. 1636–1640. DOI:10.1134/S107036322009008X
 3. Dmitriev, M.E., Golovash, S.R., Borodachev, A.V., Ragulin, V.V. *Mechanism of Phosphorus-Carbon Bond Formation in the Amidoalkylation of Phosphonous Carboxylic Acids*. Journal of Organic Chemistry, 2021, 86(1), стр. 593–600/ DOI:10.1021/acs.joc.0c02259
 4. Sofia R. Golovash, Maxim E. Dmitriev, Alexei V. Borodachev, Valery V. Ragulin. N+PC Strategy for Synthesis of Glycyl-Containing Phosphinic Peptides. Mendeleev Commun., 2023, в печати.
- Тезисы:*
5. С.Р. Головаш, В.В. Рагулин. *Синтез N-защищенных глицил-содержащих фосфиновых пептидов*. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» 2022. – С. 124.
 6. С.Р. Головаш, В.В. Рагулин. *Развитие методологии синтеза фосфиновых пептидов*. Сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» 17-18 ноября 2022 г. – С. 21.
 7. С.Р. Головаш, Д.Е. Иванов, В.В. Рагулин. *Синтез фосфоизостеров дипептидных компонент амилоида*. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» 26-30 июня 2023 г.
 8. С.Р. Головаш, Д.Е. Иванов, В.В. Рагулин. *Амидоалкилирование фосфонистых карбоновых кислот*. X Молодежная конференция ИОХ РАН 29-31 мая 2023 г. – в печати.