

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
ФОМИЧА Максима Александровича «Синтез избирательно дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и их производных», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

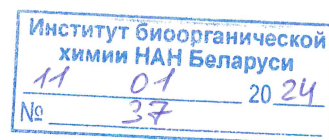
Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Фомича М.А. представляет собой исследование, посвященное синтезу, изучению свойств и активности дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и их производных. На основе анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных результатов диссертации, круга решаемых проблем и оценки применяемых методических подходов считаю, что работа Фомича Максима Александровича соответствует заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия (области исследования пп. 1, 4, 5 согласно Паспорту специальности), отрасли «химические науки» и требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Актуальность темы диссертации

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) играют ключевую роль при окислении многих природных липидов. Окисление ПНЖК также вносят значительный вклад в окислительный стресс в биологических системах. Характерная особенность ПНЖК — наличие бис-аллильных CH_2 -групп, которые обеспечивают высокую окисляемость ПНЖК. Селективное замещение атомов водорода на дейтерий приводит к значительному снижению скорости процесса окисления. Есть данные, что введение дейтерированной ПНЖК в недейтерированный аналог снижает скорость процесса окисления последнего. Это выглядит так, что дейтерированная ПНЖК частично защищает недейтерированную от окисления. Именно устойчивость к перекисному окислению липидов делает целесообразными исследование защитных свойств дейтерированных ПНЖК. В этой связи интересны данные научной литературы о перспективах применения дейтерированных ПНЖК для замедления старения. Показано, например, что усиленные дейтерием полиненасыщенные жирные кислоты улучшают когнитивные функции на мышинной модели спорадической болезни Альцгеймера. Благотворное влияние дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот также отмечено на моделях болезни Паркинсона и старения у грызунов. Установлено влияние моноацилглицерида омега-3 на продолжительность жизни, митохондриальный метаболизм и окислительный стресс.

В настоящее время разрабатываются новые препараты для медицины, структурной основой которых являются ненасыщенные жирные кислоты, у которых атомы водорода в бис-аллильных положениях, наиболее подверженные атаке свободных радикалов, заменены на дейтерий. Толчком к развитию таких работ можно считать разработку израильскими учеными лекарственного препарата-нейролептика деутетрабеназина (Аустедо). В настоящее время проходят испытания и другие дейтерированные со-



единения, в том числе этиловый эфир 11,11-D₂-линолевой кислоты, позиционируемый как лекарство против нейродегенеративных заболеваний.

В этой связи решение научных задач, поставленных в диссертационной работе Фомича М.А., посвященной синтезу и изучению свойств дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и их производных, является актуальным и имеет высокую научную и практическую значимость. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований РБ на 2016–2020 гг. (раздел 2 «Химический синтез и продукты») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг. (раздел 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подраздел «Тонкий химический синтез»).

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений выносимых на защиту

Результаты, полученные в диссертации и вошедшие в положения, выносимые на защиту, являются новыми.

В работе Фомича М.А. представлены три основных синтетических направления. Это - синтез новых разной степени дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот; разработка новых эффективных методов синтеза дейтеропродуктов полиненасыщенных жирных кислот, а также синтез ряда их гидрофильных производных и конъюгатов. В результате диссертанту удалось получить результаты, обладающие несомненной научной новизной. Можно выделить некоторые из них.

Разработаны препаративные методы синтеза избирательно дейтерированных линолевой и линоленовой кислот с использованием полиацетиленового подхода и последующим гидрированием образовавшихся продуктов на коллоидном никеле, полученном восстановлением диацетата никеля боргидридом натрия в системе этанол-этилендиамин. Последний препятствует дальнейшему гидрированию двойной связи и позволяет снизить процент примесных транс-изомеров.

Использование пропаргилового и дейтеропропаргилового спиртов в итеративном удлинении углеродного скелета позволило автору разработать эффективный метод синтеза арахидоновых кислот с различными комбинациями атомов дейтерия в бис-аллильных положениях. Привлекательным в этой связи представляются данные по исследованию полученного набора арахидоновых кислот для изучения взаимодействия их с ферментами. Наличие дейтерия при C-13, например, приводит к заметному снижению скорости реакции с циклооксигеназой ЦОГ-2 и липоксигеназой 15-ЛОГ-2. Показано влияние положения атомов дейтерия на образование гидроксиэйкозатетраеновых кислот 5-НЕТЕ и 8-НЕТЕ с использованием 5-липоксигеназы 5-ЛОГ. Дейтерирование в положениях C-10 и C-13 практически не влияет на образование 5-НЕТЕ, однако при использовании тетрадейтерированной АА скорость образования этого продукта снижалась вдвое. Дейтерирование в положении

C-10 снижало скорость образования 8-НЕТЕ, а дейтерирование в положении C-13 заметно увеличивало скорость ее образования. Таким образом автор показывает возможность управления синтезом эйкозаноидов .

Разработан новый метод синтеза эйкозапентаеновой кислоты, дейтерированной по всем бис-аллильным положениям, основанный на реакции ацетиленидов меди с бромидами пропаргильного типа. Показана возможность синтеза последних из соответствующих спиртов без выделения мезилятов.

Осуществлен синтез гидрофильных пролекарственных форм 11,11-D₂-линолевой кислоты. Синтезирован ряд новых амидов и сложных эфиров 11,11-D₂-линолевой кислоты через промежуточное образование её хлорангидрида, генерируемого в присутствии оксалилхлорида. Это позволило сохранить стереохимическую конфигурацию кратных связей в кислотной части. Примечательно, что разработанный метод синтеза не приводит к рацемизации хиральных центров в амидной части молекулы.

Осуществлен синтез новых фосфатидилхолинов. Показано, что карбодиимидный метод конденсации лизофосфатидилхолина и дейтерированной жирной кислоты приводит только к производным по положению *sn*-2 без миграции остатка стеариновой кислоты.

Очень ценной составляющей диссертационной работы в области органической химии считаю то, что автором впервые получен и запатентован амидофосфитный реагент для введения азидных групп в олигонуклеотиды. Предложены оптимальные условия хранения нового реагента (температура, растворитель), обеспечивающие сохранение амидофосфитной и азидной групп в составе одной молекулы. Показана возможность применения нового реагента в автоматическом синтезе олигонуклеотидов.

Реакцией азид-алкинового циклоприсоединения азидсодержащих олигонуклеотидов к алкинсодержащим производным жирных кислот синтезированы конъюгаты ДНК и РНК с дейтерированными жирными кислотами (рассматривается автором как возможное средство доставки олигонуклеотидов к биологическим мишеням).

Следует отметить, что разработанные методы синтеза дейтерированных жирных кислот и их производных применимы к недейтерированным ненасыщенным жирным кислотам, что в ряде случаев показано автором в диссертационном исследовании.

Обоснованность и достоверность сделанных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечена использованием современных методов тонкой органической химии, применением методов установления структуры полученных соединений (ЯМР-спектроскопии и, в ряде случаев, масс-спектрометрии), опубликованностью в авторитетных профильных журналах. Сделанные выводы вытекают из основного содержания диссертации, аргументированы и соответствуют цели и задачам работы.

Научная, практическая и экономическая значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Результаты рассматриваемой диссертационной работы имеют как научную, так и практическую ценность.

Научная значимость полученных в работе результатов заключается в разработке подходов к получению разнообразных новых биологически значимых производных дейтерированных полиненасыщенных кислот, а также поиску новых методов синтеза уже известных. Разработанные подходы могут быть (и это показано автором) полезны для синтеза недейтерированных полиненасыщенных кислот и их производных.

Практическая значимость выполненного диссертационного исследования состоит в получении соединений, обладающих биологической активностью. Особо хочется подчеркнуть, что среди полученных веществ обнаружены соединения, которые проходят углубленное медицинское изучение.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации нашли отражение в 10 научных статьях, тезисах 4 докладов на конференциях и 1 патенте РБ. Общий объем опубликованных статей составляет 9,1 авторских листа. Основные научные результаты и положения диссертации достаточно полно представлены и обсуждены в научной печати.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, экспериментальной части, списка использованных источников, включающего 200 библиографических наименований и 16 наименований работ соискателя, 4 приложений.

В диссертации соискатель ученой степени приводит ссылки с указанием авторов, источников и страниц, материалы которых он использует. Ссылки приводятся также и на собственные публикации, в которых содержатся материалы, излагаемые в диссертации.

При использовании в диссертации результатов, принадлежащих лицам, совместно с которыми были написаны научные работы, а также иным лицам, автор ссылается на них и отмечает это в диссертации и автореферате.

В представленном в диссертации обзоре литературы цитируется 120 источников, он дает достаточно четкое представление о подходах к синтезу дейтерированных ненасыщенных кислот и их производных. Обзор литературы органично связан с темой диссертации. В конце обзора литературы автор определяет основные цели своей работы, в частности, проблему масштабирования предложенных схем синтеза.

Во второй главе (результаты и их обсуждение) описаны и обсуждаются полученные диссертантом экспериментальные данные - предлагаемые автором методы синтеза полиненасыщенных жирных кислот, содержащих от 2 до 8 атомов дейтерия в бис-аллильных положениях, и модифицированных производных.

Третья глава диссертационной работы посвящена описанию выполненного эксперимента. Выполнен большой объем работы – автором синтезировано более 100 соединений, при этом структуры соединений установлены с привлечением ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В заключении автор подытоживает полученные данные и делает соответствующие логичные выводы. Полученные результаты хорошо обсуждены с привлечением 80 научных публикаций.

В конце диссертации приводятся Приложения, содержащие Справку о возможном практическом использовании результатов исследования полученных соединений (приложение А), Диплом о попадании в Топ-10 деятельности ученых НАН Беларуси за 2016 год (приложение Б), Титульный лист Патента РБ № 21685 (приложение В), Акт о практическом использовании результатов (приложения Г).

Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК РБ.

В целом, работа хорошо оформлена, написана четким и ясным языком, практически не содержит опечаток. Изложение экспериментальных результатов выстроено в логической последовательности, все обсуждаемые положения и выводы хорошо проиллюстрированы схемами. Автореферат диссертации отражает суть работы, ее результаты и основные положения, которые автор выносит на защиту.

Замечания

В обзоре литературы явно не хватает 2 составляющих: во-первых, хотелось бы иметь проработку патентной литературы по теме; во-вторых, упоминание во Введении медицинской составляющей актуальности работы считаю недостаточным – кратко следовало бы отразить имеющиеся публикации по этому вопросу.

Не совсем понятно, почему при описании спектральных характеристик синтезированных соединений для всех соединений приводятся только данные ЯМР (при этом в спектрах C^{13} ЯМР нет даже формы сигналов), для некоторых приведены данные масс-спектров. В ряде случаев приводится только значение R_f (ТСХ). Когда речь идет о защите по специальности «органическая химия» и особенно при получении новых соединений, диссертант просто обязан, по-моему, дать описание всех возможных характеристик. Что касается конъюгатов с олигонуклеотидами, синтез которых описан автором, то даже единственное подтверждение структуры, которым оперирует автор, - масс-спектр приводится не для всех рассмотренных в диссертации объектов.

Оригинальным образом приводятся данные по температурам плавления. Я не нашла в экспериментальной части ни одного упоминания, из какого растворителя кри-

сталлизовали полученные соединения. Для жидких веществ не всегда приводятся температуры кипения.

Высказанные замечания, однако, существенно не влияют на сделанные автором выводы и положения, выносимые на защиту.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Считаю, что диссертация Фомича М.А. "Синтез избирательно дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и их производных", представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, является успешным квалификационным научным трудом. По актуальности темы, объему и значимости полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и заслуживает высокой оценки. Автор работы Фомич Максим Александрович в ходе выполнения эксперимента и обобщения полученных результатов проявил себя как квалифицированный специалист в области органической химии и заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Формулировка конкретных научных результатов (с указанием их новизны и практической значимости), за которые присуждена ученая степень.

Ученая степень кандидата наук может быть присуждена в соответствии с п.19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, включающие разработку:

- эффективного метода синтеза линолевой и линоленовой кислоты с заданным положением атомов дейтерия с использованием катализатора Ni-P2 на стадии частичного гидрирования;
- препаративного метода синтеза арахидоновых кислот с различными комбинациями атомов дейтерия, заключающийся в последовательном удлинении углеродного скелета с использованием дейтеропропаргилового спирта;
- нового метода синтеза D₈-эйкозапентаеновой кислоты, основанного на применении ацетиленидов меди с бромидом пропаргилового типа;
- эффективных методов синтеза амидов и сложных эфиров D₂-линолевой кислоты через промежуточное образование её хлорангида в условиях (в присутствии оксалилхлорида), позволивших сохранить стереохимическую конфигурацию кратных связей в кислотной части молекулы;
- не приводящего к миграции ацильного остатка стеариновой кислоты метода синтеза неизвестных ранее фосфатидилхолинов с использованием конденсации лизофосфатидилхолина и дейтерированной жирной кислоты в присутствии карбодиимида;

– схемы синтеза конъюгатов олигонуклеотидов и жирных кислот при помощи реакции азид-алкинового циклоприсоединения с использованием на промежуточных стадиях впервые полученного амидофосфитного реагента для введения азидной группы в олигонуклеотиды,

что позволило получить ряд новых перспективных соединений, представляющих интерес для изучения в терапии глазных и нейродегенеративных заболеваний, а также освоить производство азидсодержащего твердофазного носителя CPG и, в совокупности, вносит заметный вклад в органическую химию изотопно-усиленных полиненасыщенных жирных кислот.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории
химии стероидов ГНУ «Институт биоорганической
химии НАН Беларуси»,
доктор химических наук, профессор

Р.П. Литвиновская

