

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

ФОМИЧА Максима Александровича

«Синтез избирательно дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и их производных», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Фомича М.А. является целостным и в то же время многоплановым исследованием, посвященным разработке и усовершенствованию путей синтеза дейтерированных по бис-аллильным положениям полиненасыщенных жирных кислот и их производных ряда амидов, сложных эфиров, фосфолипидов и конъюгатов с олигонуклеотидами. По предмету и методам исследования, а также типу решаемых задач диссертация Фомича М.А. полностью соответствует отрасли «Химические науки», специальности 02.00.03 – Органическая химия. Тематика диссертационного исследования соответствует паспорту специальности в части «Препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов, комбинаторная химия».

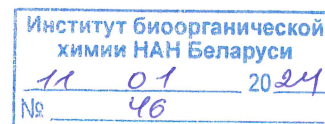
Актуальность темы диссертации

Задача разработки новых и совершенствования уже существующих лекарственных препаратов для медицины не теряет актуальности. Перспективным подходом в этом отношении является синтез биоактивных соединений, в которых атомы протия частично или полностью заменены на атомы дейтерия. Показано, что такая модификация влияет на фармакокинетические характеристики соединений, а в ряде случаев способна обеспечить новые полезные свойства. Для практического использования таких соединений необходима разработка эффективных путей синтеза дейтеросодержащих веществ, как новых, так и ранее известных, а также всестороннее изучение их свойств.

Актуальность исследования, нашедшего отражение в диссертационной работе Фомича М.А., не вызывает сомнений, а решение сформулированных в диссертации задач имеет высокую научную и практическую значимость. Работа является частью исследований, проводимых в лаборатории химии биоконъюгатов Института физико-органической химии НАН Беларуси. 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 диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Исследование Фомича М.А. вносит новый весомый вклад в органическую химию дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот. Положения диссертации, выносимые на защиту, основаны на результатах собственных работ в области



органического синтеза, физико-химических исследований и биологических испытаний. Будучи проанализированными с учетом сведений из литературных источников, полученные результаты, выводы и положения, выносимые на защиту, в полной мере отвечают требованиям новизны.

В работе можно выделить два основных направления: разработка эффективных методов получения дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот с заданным положением и количеством атомов дейтерия, а также синтез на основе этих кислот гидрофильных производных, фосфолипидов и конъюгатов с олигонуклеотидами. По обоим направлениям соискателем получены новые важные результаты.

Им разработаны эффективные синтетические подходы, позволившие синтезировать широкий ряд дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот с различным числом и положением кратных связей и атомов дейтерия в бис-аллильных положениях, в том числе в масштабе десятков граммов. Предложены важные усовершенствования методов синтеза на отдельных стадиях, позволившие повысить выходы продуктов, упростить процедуры и повысить эффективность их выделения и очистки. Предложенные подходы являются достаточно универсальными и могут найти применение для получения других дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот разного строения с заданным числом и положением атомов дейтерия.

Осуществлен синтез серии новых амидов и эфиров 11,11-D₂-линолевой кислоты эффективными способами, позволяющими сохранить стереохимию кратных связей и хиральных центров.

Методом, позволяющим избежать миграции ацильного фрагмента, были синтезированы ранее неизвестные фосфолипиды, содержащие остаток дейтерированной жирной кислоты.

Получен ряд алкинильных производных 11,11-D₂-линолевой и 10,10-D₂-декозагексаеновой кислоты, которые были введены в реакции с азидосодержащими олигонуклеотидами, что позволило синтезировать новые конъюгаты дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот с ДНК и РНК и является первым примером использования реакции азид-алкинового циклоприсоединения для связывания жирных кислот с олигонуклеотидами.

В рамках этих исследований получен уникальный в своем роде амидофосфитный реагент, содержащий в структуре одновременно азидную и фосфиновую группы и позволяющий осуществлять автоматический синтез олигонуклеотидов с азидной группой.

Таким образом, полученные результаты и положения, выносимые на защиту, являются очевидно новыми.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций, изложенных в работе Фомича М.А., не вызывает сомнения. Они базируются на анализе большого объема собственных экспериментальных данных, полученных с использованием современных подходов в области органической химии, а также широкого спектра физико-химических методов анализа и идентификации полученных соединений, включая ИК, ЯМР спектроскопию, масс-спектрометрию, высокоэффективную жидкостную хроматографию. Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию диссертации, цели и задачам работы.

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

Результаты, полученные в рамках диссертационной работы Фомича М.А. имеют высокую научную и практическую значимость.

Научная значимость полученных результатов заключается в разработке подходов к получению частично дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот, их предшественников и различных производных. Благодаря высокой эффективности указанные синтетические подходы могут быть полезны для получения многих органических молекул, содержащих дейтерий, и в частности – других полиненасыщенных жирных кислот, их производных и конъюгатов с разным числом и положением атомов дейтерия.

Практическую значимость результатов диссертационной работы трудно переоценить.

Избирательно дейтерированные полиненасыщенные жирные кислоты являются удобными субстратами для исследования механизма окисления липидов, а фосфолипиды, содержащие в своем составе эти жирные кислоты, – ценными моделями для изучения защитного эффекта дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот в липидных бислоях.

Этиловые эфиры полученных в рамках данного диссертационного исследования полиненасыщенных жирных кислот, дейтерированных по бис-аллильным положениям, (D_2 -линолевой, D_4 -линоленовой, D_6 -арахидоновой, D_8 -эйкозапентаеновой, D_{10} -докозагексаеновой) проходят доклинические и клинические испытания в качестве препаратов против детской нейроаксональной дистрофии, атаксии Фридрейха, бокового миотрофического склероза и других нейродегенеративных заболеваний. Потенциальными пролекарствами для лечения нейродегенеративных заболеваний могут считаться и полученные гидрофильные производные дейтерированных жирных кислот.

Содержащие азидную группу амидофосфитный реагент и твердофазный носитель уже применяются в крупномасштабном синтезе азидосодержащих олигонуклеотидов, что подтверждено актом о практическом использовании результатов, защищено патентом и уже имеет весомый экономический эффект.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Материалы исследований, описанных в диссертационной работе Фомича М.А., нашли отражение в 16 научных работах, среди которых 10 статей в рецензируемых международных и отечественных научных журналах (общий объем 11.5 авторских листа), тезисы 5 докладов на научных конференциях и 1 патент на изобретение. Основные результаты и положения диссертационной работы достаточно полно представлены и обсуждены в научной печати.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Фомича М.А. изложена на 149 страницах, включая 127 страниц основного текста, 18 страниц библиографического списка и 4 страниц приложений. Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка использованных источников и четырех приложений.

Библиографический список содержит 200 цитируемых источников и 16 публикаций автора. Текст диссертации проиллюстрирован 82 рисунками и 6 таблицами.

В литературном обзоре обобщены, систематизированы и критически рассмотрены имеющиеся сведения по способам синтеза дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот, включая данные по изотопной модификации полиненасыщенных жирных кислот и их перекисному окислению. Обращают на себя внимание системность, логичность и последовательность изложения, а также полнота охвата материала, приведены данные как из очень ранних исследований, так и из работ недавнего времени.

Во второй главе, посвященной результатам и их обсуждению, представлены и проанализированы полученные соискателем экспериментальные новые данные в области синтеза избирательно дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и получения их производных. Результаты разбиты на тематические подразделы, изложены и обсуждены логично, корректно и аргументированно, их анализ сопровождается ссылками на литературные источники и необходимым иллюстративным материалом.

Третья глава содержит в себе описание экспериментов и сведения о физико-химических и спектральных характеристиках синтезированных веществ. Обращает на себя внимание большой объем выполненной экспериментальной работы. Соискателем получено более 120 соединений различного строения, охарактеризованных принятыми в современной органической химии методами. Методики экспериментов приведены подробно, что должно обеспечить их воспроизводимость.

Основные научные результаты диссертации и рекомендации по их практическому использованию отражены в заключении.

Текст диссертации завершается приложениями, в качестве которых приведены документы, подтверждающие высокую практическую значимость исследований, представленных в диссертационной работе.

Автореферат диссертации отражает суть диссертационного исследования, содержит основные результаты и положения, выносимые на защиту. Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь.

Замечания по диссертации

Диссертация Фомича М.А. выполнена на высоком научном уровне, написана современным научным языком, хорошо структурирована и оформлена. Тем не менее, имеется ряд замечаний по содержанию и изложению работы, которые, однако, не ставят под сомнение принципиально значимые научные результаты работы и носят характер рекомендаций.

В литературном обзоре отсутствует нумерация соединений, что затрудняет восприятие материала.

Не все аббревиатуры, приведенные в тексте диссертационной работы и на схемах, расшифрованы (к примеру, ALA, DHP, THP, HMDS, TBS, TBDPS, IBX, DSC, DMT, CEP, CPG), что в ряде случаев также затрудняет восприятие материала.

Также без пояснения использованы и некоторые другие обозначения, например, из текста неясно, что за тип дрожжей фигурирует под шифром cor1Δ.

В небольшом количестве присутствуют мелкие ошибки и опечатки. К примеру, в ссылке [4-А] нет страницы 17, на которую ссылается автор.

Утверждение об увеличении выхода в реакции синтеза бромидов из спиртов в 4 раза в сравнении с известной методикой (с. 42) выглядит не вполне обоснованным.

Также требует пояснения приведенное утверждение (с. 42) о возможности уменьшения количества CuI в 2 раза при проведении реакции пропаргилбромидом с алкином, притом что, согласно методике, использовалось 2 эквивалента CuI, как и в несколько более ранней статье [121].

Для этой же реакции упоминается о подборе более простого способа обработки (с. 43), однако суть упрощения не разъяснена, а сравнить методику с таковой из публикации [121] невозможно ввиду отсутствия в доступе Supporting information для этой статьи.

Приведенные замечания не влияют на сделанные автором выводы, на положения, выносимые на защиту, а также на общую высокую оценку диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Фомича М.А. является законченной научно-исследовательской работой, в рамках которой был рассмотрен ряд достаточно сложных проблем. При её выполнении автор продемонстрировал умение выбирать адекватные и рациональные подходы к их решению, умение корректно интерпретировать, анализировать и научно обосновывать собственные экспериментальные результаты с привлечением широкого арсенала различных современных физико-химических методов и сведений из литературных источников. Полученные соискателем результаты имеют высокую научную и практическую значимость и четкие перспективы дальнейшего практического использования. Вышесказанное свидетельствует о том, что Фомич М.А. обладает высокой профессиональной квалификацией, которая полностью соответствует 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 может быть присуждена учёная степень

Диссертационная работа Фомича М.А. «Синтез избирательно дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот и их производных» является законченным научным исследованием, содержит новые научные результаты в области органического синтеза жирных кислот и их производных, соответствует всем установленным требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук согласно «Положению о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Считаю, что Фомич Максим Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, включающие:

- разработку препаративных масштабируемых методов синтеза линолевой и линоленовой кислот, дейтерированных по бис-аллильным положениям, предусматривающих использование высокоселективного гидрирования на катализаторе Ni-P2;

- разработку препаративного метода синтеза дейтерированных по бис-аллильным положениям арахидоновых кислот, основанного на итеративном использовании пропаргилового и дейтеропротаргилового спиртов для построения углеродного скелета;

- разработку нового метода синтеза дейтерированной эйкозапентаеновой кислоты, основанного на мягких реакциях ацетиленидов меди с бромидами пропаргильного типа и пригодного для получения её D_2 - D_8 аналогов;

- синтез новых гидрофильных амидов и сложных эфиров 11,11- D_2 -линолевой кислоты методами, позволяющими избежать изомеризации кратных связей и стереоцентров, а также получение фосфатидилхолинов с остатком дейтерированной жирной кислоты способом, исключающим миграцию ацильных фрагментов;

- получение ранее неизвестных конъюгатов дейтерированных жирных кислот с ДНК и РНК реакциями азид-алкинового циклоприсоединения азидсодержащих олигонуклеотидов и алкинильных производных жирных кислот;

- синтез уникального азидсодержащего амидофосфитного реагента, содержащего одновременно азидную и фосфиновую группы и позволяющего осуществлять автоматический синтез олигонуклеотидов с азидной группой.

Официальный оппонент:

Научный сотрудник лаборатории
химии гетероциклических соединений
ГНУ «Институт физико-органической химии
НАН Беларуси»,
кандидат химических наук

И.А. Колесник

