

УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора по научной работе
ИХНМ НАН Беларуси,
к.х.н.

Ж.В.Игнатович

«10» января 2024 года

ОТЗЫВ

оппонирующей организации
ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси»
на диссертационную работу

Фомича Максима Александровича
«Синтез избирательно дейтерированных полиненасыщенных жирных
кислот и их производных»,

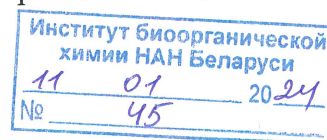
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Фомича М.А. выполнена в лаборатории биоконъюгатов Института физико-органической химии НАН Беларуси, является частью плановых НИР по государственным программам фундаментальных научных исследований РБ и соответствует приоритетным направлениям фундаментальных научных исследований Республики Беларусь. Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, трёх глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Полный текст диссертации составляет 149 стр., в том числе 82 рисунка на 57 стр., 6 таблиц на 5 стр.; 4 приложения на 4 стр. Список использованных источников состоит из библиографического списка, из 200 наименований и списка публикаций соискателя ученой степени (16 наименований.).

Оценка диссертации по существу:

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки.

Диссертационная работа Фомича М.А. посвящена разработке способов синтеза и изучению свойств дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот. При проведении экспериментов, обсуждении и трактовке результатов в работе использованы методы и подходы современной органической химии.



Цель, задачи, объект и методы исследования диссертации Фомича М.А. соответствуют паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия (Установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчетов. Препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов. Прикладная органическая химия), утверждённому приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 02.11.2015 № 258.

Автореферат полностью отражает содержание и выводы и соответствует основным положениям диссертации.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

В состав практически всех клеточных мембран живых организмов входят жирные кислоты, как насыщенные, так и ненасыщенные, и именно строением этих жирных кислот, числом и положением их двойных связей определяются проницаемость, транспортные свойства, проводимость нервных импульсов и иммунная реакция клеток. Исключительная важность биологических функций полиненасыщенных жирных кислот позволяет заключить, что их стабилизация путём замены протия на дейтерий и проявление кинетического изотопного эффекта в процессах окисления нуждаются в подробном исследовании, поскольку это позволяет получить не только важные теоретические данные, но и полезные практические результаты.

При выполнении диссертационной работы Фомич М.А. продемонстрировала хорошее знание литературы и теоретических аспектов химии, о чем свидетельствует литературный обзор, включающий 200 библиографических ссылок. Научный вклад соискателя заключается в разработке усовершенствованного синтетического подхода к дейтерированным аналогам полиненасыщенных жирных кислот с заданным положением атомов дейтерия; использовании катализатора гидрирования Ni-P_2 , в том числе, с добавками различных солей, что позволило минимизировать долю продуктов избыточного гидрирования и изомеризации; разработке эффективных методов синтеза амидов и сложных эфиров D2-линолевой кислоты, азидсодержащего амидофосфита для использования в автоматическом синтезе олигонуклеотидов; синтезе неизвестных ранее фосфолипидов, содержащих остаток дейтерированной жирной кислоты;

разработке новых методов получения конъюгатов олигонуклеотидов и жирных кислот при помощи реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

С участием Фомича М.А. проведены работы по исследованию биологической активности синтезированных соединений.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень:

Фомич М.А. заслуживает присуждения степени кандидата химических наук за следующие научные результаты, имеющие практическую значимость:

1. Разработка препаративных масштабируемых методов синтеза избирательно дейтерированных линолевой и линоленовой кислот, включающие стадию высокоселективного гидрирования на катализаторе Ni-P2, использование которого позволило снизить долю примесей *транс*-продуктов и продуктов избыточного гидрирования.

2. Разработка препаративного метода синтеза арахидоновых кислот с различными комбинациями атомов дейтерия в бис-аллильных положениях, путем итеративного удлинения углеродного скелета при помощи пропаргильного и дейтеропропаргильного спиртов; удобный метод получения дейтеропропаргильного спирта присоединением ацетилена к дейтеропараформу.

3. Новый метод синтеза дейтерированной по всем бис-аллильным положениям эйкозапентаеновой кислоты, основанный на реакции ацетиленидов меди с бромидами пропаргильного типа, получаемыми из соответствующих спиртов без промежуточного выделения мезилатов.

4. Синтез ряда новых амидов и сложных эфиров 11,11-D2-линолевой кислоты в условиях, позволивших сохранить стереохимическую конфигурацию кратных связей в кислотной части.

5. Получение нового амидофосфитного реагента для применения в автоматическом синтезе для введения азидной группы в олигонуклеотиды.

6. Разработку нового эффективного подхода к синтезу конъюгатов ДНК и РНК с жирными кислотами, заключающегося в реакции азид-алкинового циклоприсоединения между азидсодержащими олигонуклеотидами и алкинсодержащими производными жирных кислот.

Замечания по диссертационной работе

В рукописи диссертации имеются неточности, но они не влияют на высокую оценку ее научного и практического значения и на хорошее впечатление от рукописи, например:

1. В тексте диссертации встречаются неудачные выражения и жаргонные погрешности стиля изложения (стр. 17, 24, 31, 42, 71, 73).

2. Нет единого подхода в изображении ацетиленовых фрагментов на схемах реакций (стр. 18, 19), в некоторых случаях не указаны условия реакции (рисунок 1.30–1.32), неточности в формулах (рисунок 2.28).

3. Имеется ряд опечаток (стр. 39, 85, 86, 108, 122)

Приведенные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы в целом.

Рекомендации по практическому применению результатов:

Этиловый эфир 11,11-D2-линолевой кислоты является перспективным лекарственным средством и проходит клинические испытания на пациентах с нейродегенеративными заболеваниями (Retrotape, США). Дальнейшая оптимизация его получения и очистки, а также разработка синтеза в промышленном масштабе представляется целесообразной.

Изотопные аналоги жирных кислот с избирательно дейтерированными бис-аллильными положениями являются удобными субстратами для исследования механизмов окисления липидов.

Гидрофильные производные 11,11-D2-линолевой кислоты являются пролекарственными соединениями и представляют интерес для изучения в терапии глазных и нейродегенеративных заболеваний.

Амидофосфит и твердофазный носитель, содержащие азидную функцию, удобны для использования в автоматическом синтезе азидсодержащих олигонуклеотидов, для дальнейшей модификации по реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

Разработанные в данной работе методы синтеза позволяют получить широкий спектр других дейтеросодержащих аналогов жирных кислот для проведения биохимических исследований.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Анализ содержания диссертационной работы позволяет заключить, что Фомич М.А. выполнил большой объем работы, показав себя квалифицированным специалистом в области органической химии, способным самостоятельно решать сложные научные задачи в этой области. Достоверность представленных в диссертации результатов, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций подтверждаются использованием в работе современных физических методов анализа органических соединений. По результатам, полученным при выполнении

диссертационной работы, опубликованы 15 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень научных изданий, утвержденный ВАК Республики Беларусь, 6 статей в высокорейтинговых рецензируемых научных изданиях стран дальнего зарубежья, 5 научных трудов в сборниках материалов конференций, получен патент Республики Беларусь

Результаты диссертации вошли в цикл научных работ, включенный в ТОП-10 результатов деятельности ученых НАН Беларуси в области фундаментальных и прикладных исследований за 2016 г.

Обсуждение полученных результатов выполнено корректно, выводы аргументированы и обоснованы и также не вызывают сомнений. Учитывая вышесказанное, можно заключить, что квалификация Фомича М.А. соответствует искомой ученой степени кандидата химических наук.

Заключение оппонировавшей организации. Диссертация Фомича М.А. по выбору направления, актуальности решаемых проблем, научной новизне и практической значимости результатов соответствует требованиям пп. 19-26 “Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь”, является законченным исследованием и демонстрирует научную квалификацию автора.

Фомич Максим Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия за новые научно-обоснованные результаты, включающие:

- разработку препаративных масштабируемых методов синтеза полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой, эйкозапентаеновой), позволивших получить их новые дейтерированные аналоги с заданным положением атомов дейтерия и высокой стереохимической чистотой для биохимических исследований;
- разработку эффективных методов синтеза амидов и сложных эфиров D2-линолевой кислоты без нарушения стереохимии хиральных центров; неизвестных ранее фосфолипидов, содержащих остаток дейтерированной жирной кислоты;
- метод синтеза амидофосфита и твердофазного носителя, содержащих азидную группу, для применения в автоматическом синтезе азидсодержащих олигонуклеотидов;
- новые методы получения конъюгатов олигонуклеотидов и жирных кислот при помощи реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

Устный доклад соискателя ученой степени кандидата химических наук Фомича М.А., отзыв эксперта по диссертации кандидата химических наук Бей М.П. заслушаны и обсуждены на заседании расширенного научного семинара лабораторий лесохимических продуктов и технологий, микро- и наноструктурированных систем, оптических многофункциональных плёнок, «Материалы и технологии ЖК-устройств», органических композиционных материалов, отраслевой лаборатории термостойких полимерных композиционных материалов ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси» (приказ директора № 110 от 08.12.2023 г.).

Присутствовали: 20 чел., в том числе д.н. - 1, к.х.н. - 12

По диссертационной работе было задано 19 вопросов. Вопросы задавали: д.х.н. Королева Е.В. – 2, к.х.н. Шутова Т.Г. – 3, к.х.н. Игнатович Ж.В. – 1, к.х.н. Сидоренко А.Ю. – 2, к.х.н. Галиновский Н.А. – 1, к.х.н. Бей М.П. – 3, к.х.н. Матвеев Ю.В. – 1, к.х.н. Петушок В.Г. – 1, к.х.н. Лазнев К.В. – 1, к.х.н. Михайловский Ю.К. – 1, к.х.н. Ювченко А.П. – 3. В голосовании приняли участие 13 человек.

Результаты голосования:

“ЗА” - 13, “ПРОТИВ” – 0, “ВОЗДЕРЖАЛИСЬ” – 0.

Эксперт по диссертации, подготовивший проект отзыва,
ведущий научный сотрудник ИХНМ НАН Беларуси,
кандидат химических наук

М.П. Бей

Председатель заседания,
кандидат химических наук

А.Ю. Сидоренко

Секретарь объединенного семинара,
ученый секретарь ИХНМ НАН Беларуси,
кандидат химических наук

Ю.К. Михайловский

Подпись

Бей М.П.
Сидоренко А.Ю.
Михайловского Ю.

УДОСТОВЕРЯЮ

Ученый секретарь, к.х.н.
Михайловский Ю.К.

