

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Блохина Михаила Евгеньевича
«Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве
потенциальных агентов терапии метаболического синдрома», представленной на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. – Органическая химия и 1.4.16. – Медицинская химия

Метаболический синдром (МС) – одна из сложнейших медико-социальных проблем настоящего времени. Широкая распространенность МС и высокая смертность от его последствий определяют необходимость поиска новых и высокоэффективных препаратов. Наиболее перспективными лекарственными средствами для терапии МС являются двойные агонисты PPAR α / γ – глитазары, которые способны сочетать гиполипидемический эффект фибратов (PPAR α) и антигипергликемическую активность тиазолидиндионов (PPAR γ). Диссертационная работа Блохина М.Е. посвящена решению актуальной задачи по разработке новых двойных агонистов PPAR α / γ на основе гибридных молекул, содержащих фармакофоры глитазаров и фрагменты природных терпеноидов. Стратегия гибридизации, при которой в молекулу перспективного соединения вводятся фармакофорные фрагменты, является основным направлением в создании биологически активных соединений. Широкий спектр фармакологического действия терпеноидов может обеспечить синергический терапевтический эффект.

Диссертантом разработаны новые эффективные подходы к синтезу терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, которая является общим структурным блоком для большинства глитазаров. Предложенные Михаилом Евгеньевичем подходы позволяют получать большинство новых производных с хорошими выходами. Для изучения взаимосвязи «структура – активность» варьировались терпеновые фрагменты: синтезированы производные монотерпеноидов, дитерпеновых и тритерпеновых кислот; выполнена модификация линкера, связывающего фармакофорные фрагменты. В результате получен большой объем экспериментальных данных, который позволил выявить наиболее перспективные соединения. Установлено, что амиды дигидробетулоновой и изопимаровой кислот, связанные с фрагментом (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты через аминоктанольный линкер, а также простые эфиры монотерпеноидов, связанные с фрагментом (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты, проявляют выраженные гипогликемическую и гиполипидемическую активности в тестах на мышах.

Автореферат дает представление о выполненных диссертантом исследованиях. Однако возникли следующие вопросы: 1) чем можно объяснить низкий выход (10%) производного **91d**, в отличие от других соединений этой группы **91a-f** (стр. 11)? 2) в работе использовали оптически активные монотерпеноиды? какова их оптическая чистота и сохраняется ли она в ходе модификаций? 3) Какой изомерный состав используемого цитраля? были ли обнаружены геометрические изомеры для соединений **90r** и **91r**, образование которых возможно на основе исходного монотерпеноида – цитраля?

В качестве замечаний можно отметить следующее: нумерация соединений начинается с «79» (автореферат диссертации является отдельным документом и требует определенного оформления); отсутствие названий таблиц затрудняет их понимание; отсутствуют расшифровки в тексте некоторых сокращений (например, ОГТТ, ДГБК, ТК и т.д.). Кроме

того следует отметить, что **борниламин** (эндо-борниламин) и **экзо-борниламин** (изоборниламин) – разные соединения (являются стереоизомерами), а автор использует эти термины для обозначения одного соединения. На схеме 8 неправильно приведена структура периллового альдегида, не указаны выходы соединений **91o-r**. Схемы 5, 7 и 8 должны демонстрировать карбоновые кислоты **91** и их этиловые эфиры **90**, однако во всех случаях изображены только кислоты. Кроме того, на схеме 10 непонятно, какому линкеру соответствует тот или иной буквенный индекс в нумерации соединений.

Вышеуказанные замечания и вопросы не снижают ценности большой экспериментальной работы, выполненной Блохиным Михаилом Евгеньевичем. Полученные в диссертационной работе результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях (4 статьи), многократно докладывались на международных и российских конференциях (14 тезисов докладов). На результаты интеллектуальной деятельности, созданные в рамках диссертационного исследования, выданы два патента.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что по актуальности, поставленным задачам и уровню их решения, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Блохина Михаила Евгеньевича на тему «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп. 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор Блохин Михаил Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия.

Чукичева Ирина Юрьевна

доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия), доцент (специальность 02.00.03 – органическая химия), профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,

Я, Чукичева Ирина Юрьевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02 НИОХ СО РАН, и их дальнейшую обработку

167000, г. Сыктывкар, Первомайская, 48

Тел./факс: +7 (8212) 218477 e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

Подпись Чукичевой Ирины Юрьевны удостоверяю,
Ученый секретарь Института химии
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, к.х.н.



Клочкова Ирина Владимировна