

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Блохина Михаила Евгеньевича
**«Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве
потенциальных агентов терапии метаболического синдрома»**,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16. Медицинская химия

Актуальность темы исследования. Метаболический синдром (МС), представляющий собой кластер патологий, включающий абдоминальное ожирение, дислипидемию, гипергликемию и артериальную гипертензию, является глобальной медико-социальной проблемой в связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Существующая фармакотерапия, направленная на коррекцию отдельных компонентов МС (например, метформин), зачастую сопровождается серьезными побочными эффектами, что ограничивает ее применение и подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий. Перспективным направлением является таргетное воздействие на рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR), играющие ключевую роль в регуляции метаболизма липидов и глюкозы. В то время как селективные агонисты PPAR- γ (тиазолидиндионы) и PPAR- α (фибраты) демонстрируют эффективность, их применение сопряжено с нежелательными явлениями, что стимулировало разработку двойных агонистов PPAR α , γ (глитазаров), призванных обеспечить синергический терапевтический эффект.

Особую актуальность в современном дизайне лекарственных средств приобретает использование структурных мотивов природных соединений, которые обладают высоким профилем безопасности и эволюционно обусловленным сродством к биологическим мишеням. Включение природных фармакофоров, таких как терпеноиды, в структуру синтетических лигандов представляет собой мощную стратегию для улучшения фармакокинетических свойств и снижения токсичности. Следует отметить, что в мировой научной литературе отсутствуют данные о синтезе и изучении производных глитазара, содержащих фрагменты природных соединений. В связи с этим создание двойных агонистов PPAR на основе таких соединений является новым и практически неисследованным направлением, открывающим значительные перспективы для разработки безопасных и эффективных терапевтических агентов для лечения метаболического синдрома.

С учетом вышесказанного, диссертационная работа Блохина Михаила Евгеньевича, **целью** которой является синтез терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома, а также изучение влияния структурных модификаций на гипогликемическую и гиполипидемическую активности полученных соединений, **актуальна и практически значима.**

Общая структура и апробация работы. Представленная диссертационная работа изложена на 175 страницах машинописного текста и содержит 47 схем, 51 рисунок и 5 таблиц. Работа построена традиционно и состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов, а также списка цитируемой литературы (192 литературных источника). Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых меж-

дународными библиографическими базами данных (Scopus, Web of Science). Полученные результаты были доложены на 14 конференциях различного уровня. Кроме того, по материалам работы было получено 2 патента на изобретение.

Литературный обзор. В первой главе приведены общие сведения о метаболическом синдроме, а также описаны имеющиеся на рынке препараты для его терапии. Рассмотрены PPAR-рецепторы и их роль во внутриклеточных процессах в целом, а также приведены сведения о каждом из подтипов PPAR α , PPAR γ и PPAR δ отдельно. Наряду с рассмотрением отдельных подтипов суммированы имеющиеся сведения об их агонистах, как природных, так и синтетических. Значительная часть литературного обзора посвящена рассмотрению двойных агонистов PPAR α/γ , причем производные α -замещенных фенилпропановых кислот и агонисты других структурных типов выделены в разные подразделы. Такое разделение представляется вполне обоснованным с учетом темы работы. Обращает на себя внимание приведенный в конце литературного обзора в виде отдельного подраздела анализ как структурных особенностей производных α -замещенных фенилпропановых кислот, обеспечивающих их активность, так и методов их синтеза. В целом, данная глава достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области и позволяет сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследований.

Содержание работы и её научная новизна. Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Здесь автором приведены основные результаты проведённого исследования. Первоначально автором был проведен ретросинтетический анализ структуры предполагаемых двойных агонистов PPAR α/γ , в результате которого было выделено четыре основных структурных блока: фрагмент моно-, ди- или тритерпеноида, аминоктанольный линкер, тирозольный фрагмент и фармакофорная группа – фрагмент (S)-2-этоксид-3-фенилпропановой кислоты, обозначенные автором как A, B, C и D, соответственно. На следующих этапах выполнения работы автором были разработаны методики синтеза целевых соединений, основанные на различном порядке сборки структурных блоков. Первый подход, основанный на последовательности реакций $A + (B + C + D)$, был использован автором для синтеза три- и дитерпеновых производных (S)-2-этоксид-3-фенилпропановой кислоты. В качестве тритерпеноидных фрагментов были использованы бетулоновая, дигидробетулоновая, ацетилглицерретовая, урсоловая и корсоловая кислоты, в качестве дитерпеноидных – дегидроабиетиновая, абиетиновая, ламбертиановая и изопимаровая кислоты. Особо следует подчеркнуть, что в ходе этих работ автором было обнаружено, что литературная методика синтеза ключевого фрагмента $(B + C + D)$ – этилового эфира (S)-3-(4-(4-(2-аминоэтоксид)фенетоксид)фенил)-2-этоксидпропановой кислоты – позволяет получить требуемое соединение с общим выходом лишь 4%. В ходе проведенной оптимизации и модификации литературной методики автору удалось повысить общий выход целевого продукта практически на порядок, до 50%, что, безусловно, является существенным достижением. Автором также был осуществлен синтез амидов производных изопимаровой кислоты, содержащих различные арильные заместители у экзоциклической кратной связи. Для синтеза этих соединений автором был выбран конвергентный подход, основанный на последовательности реакций $(A + B) + (C + D)$.

Альтернативная методика, основанная на последовательности стадий $A + (B + (C + D))$, была разработана автором с целью синтеза агонистов PPAR, содержащих линкеры различной длины. С использованием разработанной методики автором была получена серия амидов дигидробетулоновой кислоты с различной длиной аминоктанольного линкера (от 1-аминоэтан-

2-ола до 1-аминододекан-12-ола). Опять же следует отметить, что в ходе выполнения этой части работы автором помимо собственно синтеза целевых соединений были разработаны и методики синтеза требуемых аминок спиртов. Для синтеза амида изопимаровой кислоты с аминоксанольным линкером автором был использован уже упоминавшийся подход, основанный на последовательности реакций $(A + B) + (C + D)$.

Для синтеза потенциальных агонистов PPAR, имеющих в своем составе фрагменты монотерпеноидов, автором было использовано два подхода. Первый применялся для получения производных монотерпеноидов, содержащих альдегидную группу (цитраль, цитронеллаль, перилловый альдегид, миртеналь) и заключался в восстановительном аминировании этих соединений этиловым эфиром (*S*)-3-(4-(4-(2-аминоэтокси)фенетокси)фенил)-2-этоксипропановой кислоты. Второй, более сложный, подход использовался автором для синтеза производных монотерпеноидов, не имеющих альдегидной группы. В этом случае автором первоначально были получены соответствующие амины (экзо-борниламин, неоментиламин), а также фармакофорный фрагмент с терминальной бромометиленовой группой – этиловый эфир (*S*)-3-(4-(4-(2-бромэтокси)фенетокси)фенил)-2-этоксипропановой кислоты, и затем осуществлен синтез конечных продуктов путем нуклеофильного замещения брома на аминоксгруппу. Для синтеза простых эфиров монотерпеноидов, имеющих в своем составе спиртовую группу (гераниол, мертенол, нопол, цитранеллол, нерол, перилловый спирт, куминовый спирт, фарнезол) автором был использован подход, включающий в себя алкилирование фенольной гидроксильной группы этилового эфира (*S*)-2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)фенил)пропановой кислоты по реакции Мицунобу. Кроме того, автором был разработан подход к синтезу терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, основанный на реакции азид-алкинового циклоприсоединения, что потребовало отдельного создания методик синтеза как фармакофорного фрагмента, содержащего в своем составе азидную группу, так и производных монотерпеноидов, модифицированных пропаргиловым фрагментом.

В результате проведенных исследований автором было синтезировано несколько различных структурных типов терпеновых производных (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты: амиды три- и дитерпеновых кислот, а также монотерпеновые амины и простые эфиры (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты. Отдельно отмечу глубокое впечатление, производимое объемом и сложностью синтетической работы, проделанной автором для получения целевых соединений – безусловно, свидетельство его высокой квалификации как химика-синтетика.

Параллельно с синтезом целевых соединений проводилось исследование их биологической (гипогликемической и гиполипидемической) активности *in vivo* с использованием мышей с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией (линия C57BL/6Ау). В ходе этих исследований автором было показано, что среди амидов тритерпеновых кислот наиболее выраженным гипогликемическим и гиполипидемическим эффектами обладает производное дигидробетулоновой кислоты. Показано, что увеличение длины аминок спиртового линкера, связывающего фрагменты дигидробетулоновой и (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислот, приводит к снижению целевой активности. Среди дитерпеновых производных наиболее активным оказался амид изопимаровой кислоты, при этом было показано, что введение 2-нитрофенильного фрагмента по 16 положению пимаранового остова способствует увеличению гипогликемической активности, с одновременным снижением гиполипидемиче-

ской активности. Наконец, полученные автором данные позволили идентифицировать простые эфиры монотерпеноидов с тирозольным линкером как перспективный класс соединений, проявляющих выраженные гипогликемическую и гиполипидемическую активности.

Совокупность этих исследований, впервые проведенных превращений и выявленных закономерностей «структура – активность» обеспечивает **научную новизну** работы.

Достоверность результатов и выводов **не вызывает сомнения**, так как они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии (ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения).

Практическая значимость работы заключается в разработке подходов к синтезу новых потенциальных дуальных агонистов PPAR α , γ на основе ди- и тритерпеновых кислот, а также монотерпеноидов: амидов тритерпеновых кислот, амидов дитерпеновых кислот, вторичных аминов и простых эфиров монотерпеноидов, содержащих фрагмент (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтоксифенил)этоксифенил]-2-этоксипропановой кислоты. Оценка гипогликемической и гиполипидемической активности полученных производных позволила идентифицировать наиболее перспективные классы соединений и выявить соединения-лидеры. Отмечу, что практическая значимость работы дополнительно подчеркивается получением 2 патентов на изобретение.

По представленной работе имеются **следующие замечания**:

1. На стр. 62 обсуждения результатов автор высказывает предположение, что динамика изменения массы тела подопытных животных – мышей линии C57BL/6Au – при введении им соединений **91a,b,e** коррелирует с острой токсичностью этих соединений. На каких соображениях основывается такое предположение, и почему не определялась острая токсичность как таковая?
2. На стр. 63 сообщается, что «Отсутствие какого-либо повышения уровня ЩФ (*щелочной фосфатазы – прим.*), связанного с холестазом, позволяет предположить, что амид **91b** менее токсичен, чем тезаглитазар.» Не вполне понятно какая токсичность здесь имеется в виду – острая или хроническая? Отдельно надо отметить, что с учетом длительности эксперимента *in vivo* (35 дней), как изменения в уровне щелочной фосфатазы, так и изменения веса, упомянутые в первом замечании, могут быть следствием не столько острой, сколько хронической токсичности.
3. На стр. 74 автор описывает методику синтеза неоментиламина **92** через промежуточное получение азида **94**. При этом отмечается, что стадия получения азида (в результате нуклеофильного замещения мезильной группы) сопровождается обращением конфигурации хирального центра. На мой взгляд, здесь стоило бы привести угол оптического вращения как для азида **94**, так и для самого неоментиламина **92**, что позволило бы оценить степень энантиомерной чистоты полученных продуктов.
4. Данные, приведенные на стр. 81-84, свидетельствуют, что при увеличении длины аминоктанольного линкера между терпеновым и фармакофорным фрагментами молекулы активность соединений уменьшается (стр. 81, «... увеличение длины аминокспиртового линкера также приводит к снижению активности ...», стр. 82, «... увеличение длины линкера с двух метиле-

новых звеньев до шести ... приводит к снижению гипогликемического и гиполипидемического эффектов.)). В то же время, в случае монотерпеновых производных, описанных на стр. 83-84 и вовсе не имеющих линкера, наблюдается увеличение активности (стр. 84, «... исследования монотерпеновых эфиров **103a-h** показали, что все они проявили выраженную гипогликемическую и гиполипидемическую активности.)). При сопоставлении этих данных возникает вопрос – является ли наличие аминокислотного линкера обязательным условием для проявления высокой активности в ряду изучаемых соединений на основе терпенов? Не предпринимались ли попытки получить сложноэфирные производные три- или дитерпеновых кислот, в которых терпеновый фрагмент был бы связан непосредственно с гидроксильной группой (S)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, без этого линкера?

5. В работе также имеется ряд оформительских недочётов, неудачных фраз и стилистических погрешностей. В частности, в тексте отсутствуют ссылки на некоторые схемы и таблицы (схема 26, стр. 59, схема 28, стр. 59, схема 31, стр. 75, таблица 5, стр. 85); на стр. 59 упоминается «обработка реакции гидролиза», что не вполне верно стилистически; фразу «опытные вещества» лучше было бы заменить на «изученные вещества» (стр. 70), и т.д. В целом, однако, число подобного рода огрехов невелико.

Подчеркну, что имеющиеся замечания не являются принципиальными, не затрагивают суть работы и не портят общего положительного впечатления, а также не ставят под сомнение цель работы и положения, выносимые на защиту автором. Поставленная цель – синтез терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома, а также изучение влияния структурных модификаций на гипогликемическую и гиполипидемическую активности полученных соединений – автором полностью достигнута. Совокупность полученных автором результатов можно квалифицировать как решение актуальной фундаментальной задачи, имеющей существенное значение как для органической, так и для медицинской химии.

Заключение. Диссертационная работа Блохина Михаила Евгеньевича на тему «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической и медицинской химии, а именно – разработка подходов к синтезу ранее неизвестных потенциальных дуальных агонистов PPAR α , γ на основе (2S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, модифицированной терпеновыми фрагментами, а также изучение их гипогликемической и гиполипидемической активности и выявление зависимостей «структура - активность». Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата полностью исключена. Диссертация соответствует специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, считаю, что диссертационная

работа «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Блохин Михаил Евгеньевич – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаб.
Элементоорганического синтеза им А.Н.
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения
ФИЦ КазНЦ РАН, проф. АН РТ,
доктор химических наук по специальности
1.4.3. (02.00.03) Органическая химия

Газизов Альмир Сабинович
1 ноября 2025 г.



Газизов Альмир Сабинович, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@iopc.ru