

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Варакутина Александра Евгеньевича
«Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных
метаболитов семейства зонтичных», представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Диссертационная работа Варакутина Александра Евгеньевича «Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных» посвящена разработке методов синтеза лекарственных препаратов из доступного растительного сырья. Для нашей страны особенно важно, что используемые в работе аллилполиметоксибензолы содержатся в высоких концентрациях в эфирных маслах, выделяемых CO₂-экстракцией из отечественных сортов семян петрушки и укропа. Автор разрабатывал надежные способы превращения аллилполиалкоксибензолов первую очередь для получения реальных противоопухолевых молекул. В частности, благодаря различной цитотоксичности S-цис и S-транс-конформеров в ряду халконов им синтезирован высокоактивный халкон с закрепленной S-транс-конформацией, угнетающий рост опухолевых клеток человека за счет дестабилизации микротрубочек в очень низких концентрациях (IC₅₀ = 0.02—0.04 мкмоль•л⁻¹).

Разработан технологичный метод гидрирования аллилполиметоксибензолов и полиметоксибензальдегидов с выходом к метил- и пропилполиметоксибензолам, которые являются ценными промежуточными продуктами в синтезах аналогов кофермента Q₀. Причем синтезированное им производное апиола 11a (SY-1) является одним из главных действующих компонентов противоопухолевого гриба *Antrodia camphorata*, широко применяемого в китайской традиционной медицине.

Гидрирование веществ с другими функциональными группами (аллильные и бензальдегидные фрагменты, оксимы и основания Шиффа), необходимых для синтеза аналогов алкалоида хелеритрина, Варакутин А.Е. осуществил с высокими выходами, селективно в мягких условиях с применением современных высокопористых керамических блочных Pd-катализаторах, отличающихся большой площадью поверхности, низким гидравлическим сопротивлением, значительной термической и механической стабильностью, многократной регенерацией, что позволило ему минимизировать расход Pd и легко выделять конечные продукты без фильтрующих устройств.

Автором обнаружено, что модификация полиалкоксибензольного фрагмента трифенилфосфониевым фрагментом (TRP) с линкером подходящей длины (из трех, шести, семи и восьми атомов), приводит к высокоактивным противоопухолевым структурам. Целевые конъюгаты TRP оценены на цитотоксичность на 7 линиях раковых клеток и на модели зародышей морского ежа. Линкер из трех атомов углерода был идентифицирован как наиболее благоприятный для селективного ингибирования нескольких линий клеток рака человека - толстой кишки HST-116, меланомы A375, рака простаты PC-3 и карциномы молочной железы T-47D в низких концентрациях (10-120 наномолей).

Варакутиным А.Е. разработан эффективный метод превращения аллилполиалкоксибензолов в незамещенные и арилзамещенные полиметоксилированные арилдигидробензо[g]индазолы, аналоги сильнейшего природного ингибитора полимеризации белка тубулина комбретастина А4. Анализ на зародышах морских ежей выявил наличие системной токсичности и отсутствие тубулин-связанной антимитотической активности арилдигидробензо[g]индазолов.

Следует отметить надежность при доказательстве строения синтезированных веществ физико-химическими методами. Практически во всех классах ключевые структуры подтверждены рентгеноструктурным анализом.

В диссертационной работе Варакутина Александра Евгеньевича синтезированы не только активные противоопухолевые структуры, но и разработаны подходы к антиоксидантам в ряду природных полиметокси-хинонов и -нафтохинонов, которые в живых организмах служат для профилактики опухолеобразования и снижают риск возникновения мутаций в клетке.

Серьезные замечания по автореферату отсутствуют, но есть мелкие недочеты, связанные с отсутствием объяснения ряда моментов:

1. Циклизации бутановых кислот в тетралоны проводилась в довольно жесткой системе с использованием смеси серной кислоты и пятиокси фосфора и при низких температурах. Не понятно, почему автор остановил свой выбор на серной кислоте, поскольку такого рода циклизации гладко протекают в полифосфорной, муравьиной, трифторуксусной других кислотах в гомогенной среде при умеренных температурах.
2. К сожалению, в автореферате не приведены данные о технологической доступности аллилбензолов и их ориентировочная стоимость, чтобы иметь представление о реальном масштабировании синтезированных веществ.

По результатам работы опубликовано семь статей в журналах, четыре из которых имеют высокие рейтинги по базе данных Web of Science, (Q1-Q2).

Считаю, что диссертационная работа Варакутина Александра Евгеньевича «Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных», представляет собой важное исследование, в котором разработаны способы получения высокоактивных противоопухолевых веществ с различным спектром действия из доступного отечественного сырья. В соответствии с критериями, изложенными в Положении о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор - Варакутин Александр Евгеньевич - заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Коротеев Михаил Петрович, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, профессор кафедры органической химии института биологии и химии Московского педагогического государственного университета. E-mail: Starmansky@mail.ru
тел.: +7(915)1728060.

Я, Коротеев Михаил Петрович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.092.01, и их дальнейшую обработку.

«28» октября 2024 г.

 Коротеев Михаил Петрович

Подпись Коротеева Михайла Петровича, доктора химических наук (02.00.03 - органическая химия), профессора кафедры органической химии, тел.: +7 (495) 683-16-07, 129164, город Москва, улица Кибальчича, дом 6, корпус 2, МПГУ, институт биологии и химии, заверяю.

Директор Института биологии и химии,
доцент, к.б.н., Пятунина С.К.

