

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» направлена на решение одной из важных задач, стоящих перед органической и медицинской химией – синтеза новых потенциальных противоопухолевых средств.

На основе промышленно производящихся эфирных масел, выделяемых из семян петрушки и укропа с помощью экстракции жидким углекислым газом, разработаны способы получения противоопухолевых веществ. Важно отметить доступность аллилполиметоксибензолов, содержание которых составляет до 70% в таких маслах.

Путем модификации природных биологически активных соединений фрагментами из растительных аллибензолов - апиола, диллапиола и миристицина, содержащих полиметоксифенильный фрагмент, синтезированы высокоактивные цитостатики различных классов, нарушающие деление опухолевых клеток человека в наномольных концентрациях.

В первую очередь следует отметить простой способ получения (всего 3 стадии) аллибензолов, модифицированных трифенилфосфониевым фрагментом и способных проникать через мембраны митохондрий. В результате исследования их биологической активности на моделях раковых клеток человека и зародышей морских ежей выявлены несколько высокоактивных структур, подавляющие рост опухолей в концентрации 10-100 наномолей.

В классе полиалкоксихалконов синтезированы и исследованы конформеры с *S-цис*- и *S-транс*-конформацией, проявляющие антипролиферативную активность по механизму дестабилизации микротрубочек. На основе главного компонента семян петрушки сорта Астра (миристицина) получен α -метил-замещенный халкон, более активный, чем природный ингибитор полимеризации тубулина комбретастин-А4, находящийся в США на стадии клинических испытаний.

Представленное в диссертационной работе Варакутина Александра Евгеньевича исследование, органично связано с областью химии природных антиоксидантов ряда хинонов и нафтохинонов. Такие антиоксиданты способны за счет связывания активных

форм кислорода снижать риск возникновения мутаций в клетке и, таким образом, служить профилактикой опухолеобразования.

В частности, диссертантом разработаны способы превращения аллилполиалкоксибензолов в 1-арилбутановые кислоты, и далее в 1-тетралоны, на основе которых получены полиметоксилированные нафтохиноны, являющиеся аналогами или полупродуктами для синтеза малодоступных природных хинонов с антиоксидантными свойствами в классах спиназаринов и трикрозаринов.

К несомненным достоинствам настоящей диссертационной работы необходимо отнести практические способы синтеза, осуществленные иногда на десятках граммов. В частности, автор использовал прогрессивный метод гидрирования бензальдегидов, аллилбензолов, оксимов, оснований Шиффа на блочных высокопористых пенокерамических палладиевых катализаторах, что позволяло ему извлекать реакцию смесь без применения фильтрующих устройств, выделять вещества практически в чистом виде и многократно регенерировать Pd-катализатор непосредственно в реакторе.

Автореферат написан хорошим языком, серьезные замечания отсутствуют, но возникло два вопроса:

1. К сожалению, из автореферата трудно понять аппаратное оформление стадии гидрирования и доступность таких катализаторов, которые могли бы быть полезными химикам в синтетической практике;

2. В автореферате не обсуждается почему происходит селективное деметилирование *орто*-метокси группы в тетралоне 22, но в случае индазола 31в гидролизуется только дальняя от пиразольного цикла C4-метокси группа.

Диссертация Варакутина Александра Евгеньевича прошла апробацию на конференциях, результаты работы опубликованы в семи статьях в журналах, рекомендованных ВАК (4 статьи с рейтингом Q1-Q2 и 3 статьи Q3-Q4)

Таким образом, диссертационная работа Варакутина Александра Евгеньевича «Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных», представляет собой научно-квалификационную работу, в которой разработаны способы получения молекул с противоопухолевыми свойствами на основе доступного отечественного сырья. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в Положении о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации, а её автор Варакутин Александр Евгеньевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Я, Зык Николай Васильевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.092.01, и их дальнейшую обработку.

Заслуженный деятель науки РФ, доктор
химических наук по специальности 02.00.03 -
Органическая химия,
профессор кафедры органической химии
химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский
государственный университет имени М.В. Ломоносова»
zyk@org.chem.msu.ru

Тел. +79104225928

28.10.2024г.

Зык Николай Васильевич

д.х.н. (02.00.03 – Органическая химия)

Личную подпись Зык Н.В.
ЗАВЕРЯЮ: Алтушина Т.А.
З.в. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

