

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

**ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 20.11.2024 г. № 51

О присуждении Варакутину Александру Евгеньевичу (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных» по специальности 1.4.3. (органическая химия) принята к защите 18 сентября 2024 г., протокол № 33, диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), утвержденного решением ВАК Минобрнауки РФ (приказ №105/нк от 11 апреля 2012 года). Деятельность совета возобновлена 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель Варакутин Александр Евгеньевич 1996 года рождения, в 2019 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» по направлению подготовки 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия, диплом специалиста № 107718 0953977, регистрационный номер 243. Прошёл обучение в аспирантуре ИОХ РАН с 10 сентября 2019 года по 10 сентября 2023 года. Кандидатские экзамены по истории и философии науки (хорошо), английскому языку (отлично), информатике (отлично) и органической химии (отлично) сданы. Выдан диплом об окончании аспирантуры по направлению подготовки 1.4 Химические науки, №107704 0158514, регистрационный номер 079. С 12.2016 г. по 10.2022 г работал инженером-исследователем в Лаборатории медицинской химии №17 ИОХ РАН. В настоящее время работает главным специалистом на Московском Эндокринном заводе.

Диссертационная работа выполнена в Лаборатории медицинской химии №17 ИОХ РАН; **научный руководитель** — доктор химических наук, заведующий Лабораторией медицинской химии №17 ИОХ РАН — Семенов Виктор Владимирович.

Официальные оппоненты:

Кудрявцев Константин Викторович (доктор химических наук, ведущий научный сотрудник научного отделения лечения травм и их последствий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации);

Каретников Георгий Леонидович (кандидат химических наук, младший научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова)

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Институт Химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» в своем **положительном заключении**, подписанном Залевской Ольгой Александровной (кандидат химических наук, доцент, специальность 1.4.3. Органическая химия, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН) и Чукичевой Ириной Юрьевной (доктор химических наук, доцент, специальность 1.4.3. Органическая химия, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), указала, что диссертационная работа А. Е. Варакутина по актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования, практической значимости безусловно удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями в Постановлениях Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 26.10.2023 г. № 1786), а ее автор, Варакутин Александр Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к областям методологии органического синтеза и биомедицинской химии.

На автореферат поступило 3 положительных отзыва: от профессора М.П. Коротеева (профессор кафедры органической химии института биологии и химии Московского педагогического государственного университета); от д.х.н., заслуженного деятеля науки РФ Зыка Н. В. (профессор кафедры органической химии химхимического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова); от к.б.н. Шевченко О.Г. (старший научный сотрудник ЦКП «Молекулярная биология» Института биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН). Изложенные замечания по работе не носят принципиального характера и сводятся к неполноте описания параметров реакций, а также стилистическим особенностям оформления автореферата. Все недостающие в автореферате сведения содержатся в тексте диссертации и публикациях по теме диссертации.

В дискуссии приняли участие: член-корр. РАН Злотин Сергей Григорьевич (заведующий лабораторией тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова № 11 ИОХ РАН), д.х.н. А.Н. Верещагин (заведующий лабораторией углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова №21 ИОХ РАН), д.х.н., проф. С.З. Вацадзе (заведующий лабораторией супрамолекулярной химии № 2 ИОХ РАН), д.х.н. Г.А. Газиева (вед. науч. сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН), д.х.н. А.И. Усов (гл. науч. сотрудник лаборатории химии гликоконъюгатов №52 ИОХ РАН).

Соискатель имеет 11 публикаций, в том числе 9 опубликованных работ по теме диссертации, из которых 7 статей - в рецензируемых журналах и 2 тезиса докладов на научных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Игнатов, А.В., Варакутин, А.Е., Соловьева, И.Н., Семенова, М.Н., Семенов, В.В. Эффективное гидрирование бензальдоксимов и оснований Шиффа на высокопористых керамических блочных палладиевых катализаторах, Известия академии наук. Серия химическая, 2018, 67(8), 1394–1400.

2. Semenova M., Demchuk D., Tsyganov D., Varakutin A., Kyselev A., Semenov V. Sea Urchin Embryo Model As a Reliable in Vivo Phenotypic Screen to Characterize Selective Antimitotic Molecules. Comparative evaluation of Combretapyrazoles, -isoxazoles, -1,2,3-

triazoles, and -pyrroles as Tubulin-Binding Agents, ACS Combinatorial Science, 2018, 20(12), 700–721.

3. Varakutin A., Muravsky E., Shinkarev Yu., Khrustalev V., Semenov V. Hydrogenation of plant polyalkoxybenzene derivatives: convenient access to coenzyme Q₀ analogues, MendeleevCommunications, 2020, 30(5), 599–601.

4. Tsyganov D., Samet A., Silyanova E., Varakutin A., Semenova M., Semenov V. Synthesis and Antiproliferative Activity of Triphenylphosphonium Derivatives of Natural Allylpolyalkoxybenzenes, ACS Omega, 2022, 7(4), 3369–3383.

5. Varakutin A., Shinkarev Yu., Muravsky E., Semenova M., Semenov V. Synthesis of tetraalkoxyaryldihydrobenzo[g]indazoles from metabolites of dill and parsley seeds essential oil, Tetrahedron, 2023, 137, 133365.

6. Варакутин, А.Е., Муравский, Е.А., Цыганов, Д.В., Семенова, М.Н., Семенов, В.В. Синтез халконов с метилендиоксиполиметокси фрагментами на основе растительных метаболитов и их антипролиферативные свойства, Известия академии наук. Серия химическая, 2023, 72(7), 1632–1647.

7. Varakutin A., Muravsky E., Khrustalev V., Samet A., Semenov V. Synthesis of Polyalkoxymethylenedioxy-1,4-naphthoquinones from Parsley Seed Metabolite, Current Organic Chemistry, 2024, 28(1), 40–45.

8. Семенов В.В., Демчук Д.В., Цыганов Д.В., Адаева О.И., Варакутин А.Е., Муравский Е.А., Самет А.В. XIII Международная научная конференция, «Химия и технология растительных веществ», Сыктывкар, 28 мая – 1 июня 2024 года, Сборник тезисов, стр.167.

9. Варакутин, А.Е., Шинкарев И. Ю. III Международная школа молодых ученых, «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации», Москва, 15-19 мая 2023 года. Сборник тезисов, стр. 90.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

На основе промышленных эфирных масел из семян петрушки и укропа разработаны эффективные способы получения полиалкоксисамещенных аналогов природных соединений с диоксолановым кольцом.

Разработаны эффективные методы синтеза дибензиламинов и полиметоксиалкилбензолов с использованием блочных палладиевых катализаторов.

Синтезированы ценные полупродукты для получения аналогов коэнзима Q₁₀, проявляющих антипролиферативную и антиоксидантную активность.

Разработан простой способ получения природных полиалкоксиалкилбензолов, модифицированных линкерами различной длины с трифенилфосфониевым фрагментом. **Исследовано** влияние длины линкера на антипролиферативную активность на зародышах морского ежа и цитотоксичность на раковых клетках человека. **Показано**, что введение трифенилфосфониевого фрагмента заметно увеличивает антипролиферативную активность полиалкоксилированных алкилбензолов. **Получено** трифенилфосфониевое производное на основе миристицина, проявляющее антипролиферативную активность в наномолярной концентрации.

Разработан технологичный метод синтеза полиалкоксилированных тетралонов из отечественного сырья. Данные полупродукты использованы в **синтезе** нескольких классов биологически активных соединений.

Синтезированы высокоактивные халконы различной структуры, исследовано влияние заместителей при двойной связи на антипролиферативную активность. **Получен** высокоактивный α -метилзамещенный халкон, проявляющий более высокую активность, чем природный цитостатик комбретастанин А4.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Исследована реакционная способность полиметоксилированных нафтохинонов. **Показаны** новые подходы к синтезу различных аналогов природных нафтохинонов.

Исследована зависимость «структура-активность» для нескольких классов соединений. В частности, **показано**, что наличие в молекуле диоксоланового кольца, как правило, увеличивает антипролиферативную активность веществ.

Синтезированы и изучены с помощью методов ЯМР, РСА, масс-спектрометрии, элементного анализа широкие ряды алкилбензолов, халконов, бензилидентетралонов, арилдигидробензоиндазолов и нафтохинонов, содержащих алкоксигруппы и диоксолановое кольцо.

На ряде полиалкоксилированных соединений различных классов **исследовано** селективное деметилирование метоксигрупп. **Синтезированы** монодеметилированные тетралоны и бензилидентетралоны, а также гидроксиизомеры арилдигидробензоиндазолов благодаря их необычной реакционной способности.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы:

- ЯМР-спектроскопия;
- масс-спектрометрия высокого разрешения;
- рентгеноструктурный анализ;
- традиционные экспериментальные методы органической химии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Показана синтетическая ценность аллилбензолов, выделяемых из семян семейства зонтичных. **Найдены** оптимальные условия проведения различных реакций для получения биологически активных соединений из доступного отечественного сырья.

Предложен нестандартный метод циклизации диоксолансодержащих структур, оптимизированы условия получения полиалкокситетралонов.

Разработаны методы гидрирования с помощью блочных катализаторов, показано удобство их использования в лабораторном органическом синтезе.

Разработанные методы **оптимизированы** для использования в реакциях с большими нагрузками, **показана** технологичность описанных методов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на сертифицированном оборудовании. Для подтверждения строения и чистоты полученных продуктов **использован** комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , элементный анализ, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Теоретическая интерпретация полученных экспериментальных данных согласуется с литературными данными по процессам, родственными исследованным в настоящей работе.

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, проведении физико-химических и спектральных методов анализа для доказательства строения и описания с их помощью полученных соединений. Соискатель осуществлял апробацию работ на

конференциях и участвовал в подготовке к публикации научных статей по выполненным исследованиям.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача, имеющая принципиальное значение для органической химии, а именно разработаны методы синтеза соединений, содержащих диоксолановое кольцо. В частности, исследованы методы получения полиметоксилированных алкилбензолов, халконов, бензилидентетралонов, нафтохинонов и др. Таким образом, диссертационная работа соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. №426; 26.10.2023 г. №1786, и диссертационный совет принял решение присудить Варакутину Александру Евгеньевичу учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. — органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.4.3. – органическая химия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 17, против присуждения учёной степени нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета

д.х.н. А.Н. Верещагин

Ученый секретарь
диссертационного совета

д.х.н. Г.А. Газиева

20 ноября 2024 г.

Подписи А.Н. Верещагина и Г.А. Газиевой заверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН



к.х.н. И.К. Коршевец