

УТВЕРЖДАЮ:

Ио руководителя Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра Российской
академии наук, доктор биологических наук
Мартыненко В.Б.



11 апреля 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
на диссертационную работу Решетникова Даниила Владимировича «Синтез и химические
модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Диссертантом была выбрана актуальная и востребованная как с научной, так и с практической точек зрения цель работы: разработать селективные каталитические методы модификации структуры природных пуриновых алколоидов – метилксантинов (кофеина, теобромина и теофиллина) – в направлении к широкому кругу перспективных в качестве биологически активных веществ и удобных ключевых синтонов производных, в том числе оптически активных. Актуальность данного исследования определяется не только полезностью целевых соединений, но и тем, что решение поставленных задач (селективное введение аминокислотных, алкинильных, 1,2,3-триазольных, аминопропаргильных заместителей в С-8 положение кофеина и аминобутинильного фрагмента в положения N-1 и N-7 теобромина и теофиллина) вносит определенный вклад в развитие органической химии. К тому же, использование растительных метаболитов для создания новых фармакологически активных агентов – приоритетное направление современной органической химии.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ, ИМЕЮЩИЕ НАУЧНУЮ НОВИЗНУ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

К числу главных достоинств многоплановой и фундаментальной работы Решетникова Д.В., отражающих наиболее важные теоретические и практические результаты, следует отнести следующие:

- с использованием реакции аза-Михаэля α,β -непредельных лактонов и 8-(амино)триметилксантинов синтезирован ряд гибридных соединений, содержащих в структуре биологически активные фрагменты кофеина и сесквитерпенового лактона: сочлененных диаминным линкером по С-8 положению ксантина и С-13 – эудесманолида;
- подобраны оптимальные условия каталитического аминирования 8-бромксантинов по реакции Бухвальда-Хартвига, показавшие хорошие результаты при получении С-8-замещенных производных ксантиновых алкалоидов, содержащих в структурах фрагменты эфиров аминокислот;
- с применением последовательных реакций кросс-сочетания 8-бромкофеина с триметилсилилацетиленом в условиях реакции Соногаширы и десилилирования разработан препаративный метод синтеза 8-этинилкофеина;
- на основе последнего предложен подход к синтезу производных кофеина, содержащих замещенный по атому азота пропаргиламинный фрагмент с использованием реакции аминометилирования по Манниху – Cu (I)-катализируемого трехкомпонентного сочетания;
- выявлены оптимальные условия реакции азид-алкинового циклоприсоединения 8-этинилкофеина (применение иодида меди (I) и диизопропилэтиламина в ацетонитриле) для региоселективного введения 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазольного фрагмента по С-8 положению триметилксантина;
- раскрыты новые возможности синтетических превращений пуриновых алкалоидов для получения С-8-функционализированных производных с 5-йодзамещенным 1,2,3-триазольным фрагментом;
- среди синтезированных производных ряд соединений проявил антихолинэстеразную активность.

Эти и другие интересные и многочисленные результаты работы являются новыми, и их достоверность не вызывает сомнений.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы в МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИНЭОС РАН (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете, ИФАВ РАН (Черноголовка), ИТХ УрО РАН (Пермь), УФИХ УФИЦ РАН, ИНК РАН (Уфа), ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН

(Екатеринбург), ИрИОХ СО РАН (Иркутск), ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (Казань).

3. СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ЗАЯВЛЕННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Изложенный материал и полученные в диссертационной работе результаты соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия по пунктам: 1 – Выделение и очистка новых соединений, 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования, 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, 10 – Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

4. ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ, СТЕПЕНИ ЕЁ ЗАВЕРШЕННОСТИ И КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ

Диссертационная работа Д.В. Решетникова, изложенная на 177 страницах и содержащая 121 схему, 9 рисунков и 12 таблиц, построена традиционно: выделены введение, обзор литературы, обсуждение результатов, описание экспериментов, выводы и заключение, список литературы из 222 источников и 2 приложения.

Во введении доказана актуальность темы диссертации, охарактеризованы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы на тему «Превращения замещенных ксантинов с использованием металлокомплексного катализа» состоит из двух частей и посвящен фотокаталитическим превращением метилксантинов в присутствии комплексов переходных металлов и их реакциям кросс-сочетания, катализируемым соединениями меди и палладия. В заключение соискателем сделан вывод, что описанные и классифицированные подходы к модификации ксантинового остова с помощью металлокомплексного катализа значительно расширяют и дополняют возможности классических методов органической химии для превращений природных пуриновых алкалоидов, направленных на получение широкого круга фармакологически ценных соединений. Обзор литературы сделан квалифицированно, критично, написан грамотным научным языком.

Следующая глава диссертации посвящена обсуждению собственных результатов и является логичным продолжением обзора литературы. Она отражает весь ход проделанной работы и выводы, к которым они привели. Диссертантом получены красивые ожидаемые и неожиданные результаты, причем большинство из них соответствуют мировому уровню. Восхищает умелое и грамотное применение автором диссертации реагентов, защитных групп и синтетических методов. О высоком профессионализме диссертанта как в

экспериментальном, так и в теоретическом плане свидетельствуют также данные не только о целевых, но и побочных продуктах реакций и объяснение возможных путей их образования.

Экспериментальная часть демонстрирует методы, предпринятые для достижения поставленной цели. Даны физико-химические и спектральные характеристики всех полученных соединений. Все результаты представлены в удобной для восприятия форме. Постановка экспериментов и трактовка полученных данных свидетельствует о высокой научной эрудиции диссертанта. Следует отметить грамотное исполнение структурных исследований, указывающее на высокую квалификацию диссертанта в области физико-химического анализа органических соединений. Применение и грамотное использование современных и традиционных методов выделения, идентификации и ФХМА (ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопия, РСА, ГЖХ, колоночная и тонкослойная хроматография, масс-спектрометрия, элементный микроанализ и др.) обеспечивают высокую степень достоверности полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

В целом содержание диссертации соответствует цели работы, она представляется как завершенное научное исследование, оформленное в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что научная новизна исследования, достоверность полученных результатов и выводов по ним не вызывают сомнений. Выполненная Д.В. Решетниковым диссертационная работа значима для науки и практики и может быть использована в направленной модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных метилксантинов.

5. АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУБЛИКАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на 3 Международных и Всероссийских конференциях. Основные результаты в достаточной степени опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ (в том числе в журналах из списков международного цитирования Web of Science и Scopus). Автореферат как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов полностью и верно отражает содержание диссертации. Он выдержан по форме и объему, аккуратно оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

6. ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ И ЕЕ АВТОРЕФЕРАТУ

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

- на стр.71 диссертации (стр.7 автореферата) при описании синтеза 8-бромкофеина (2) из кофеина (1) утверждается, что **порционное** добавление NBS сокращает количество реагента с 2 до 1.5 эквивалента и снижает время реакции со 120 до 24 ч. Хотелось бы услышать объяснение этих двух эффектов, особенно последнего;

- на стр.16 диссертации в схеме 13 неверно нарисовано монофтор- производное, а не дифторметилированное производное (25);

- на стр.17 во втором абзаце говорится о фотокатализируемом Ni и Ir кросс-сочетании α -алкоксиметилтрифторборатов с арилгалогенидами, тогда как на схеме 16 приводится пример процесса бензилоксиметилирования 8-бромкофеина;

- на стр.23 диссертации в обзоре литературы, по-видимому, в конце первого абзаца выражение «... и a, b, c, d» является лишним;

- на ряде страниц диссертации (10, 27, 36, 75 и др.) лучше вместо «металлкатализируемый» писать «металл-катализируемый»;

- в диссертации и ее автореферате имеются орфографические и стилистические ошибки, опечатки и их повторы, но их крайне мало.

Указанные замечания не снижают ценности и значимости выполненных исследований.

Заключение

Оценивая диссертационную работу Д.В. Решетникова в целом, считаем, что она полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия и является актуальной, цельной и законченной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. По своей научной новизне, достоверности, практической значимости, детальности обсуждения и объему полученных данных диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.).

Диссертация Д.В. Решетникова содержит решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии – разработки селективных каталитических методов модификации природных ксантинов в направлении к широкому кругу перспективных биологически активных веществ, в том числе оптически активных.

Считаем, что автор диссертационной работы, Данила Владимирович Решетников, является высококвалифицированным химиком-органиком и достоин присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Д.В. Решетникова обсуждена на семинаре Отдела органической химии Уфимского института химии УФИЦ РАН (протокол № 2 от 06.04.2023

