

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Д.В. Решетникова

«Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - органическая химия.

Разработка селективных методов синтеза новых биологически активных соединений на основе практически доступных природных алкалоидов является актуальным направлением в области органической химии и каталитического синтеза.

Диссертационная работа Даниила Владимировича Решетникова посвящена разработке каталитических методов химической модификации природных метилксантинов, обеспечивающих селективное введение аминокислотных, алкинильных, 1,2,3-триазольных и аминопропаргильных заместителей в положение С-8 кофеина и аминобутильных заместителей в положения N-1 и N-7 теобромина и теофиллина.

Диссертация Д.В. Решетникова достойно представляет серию оригинальных работ научной школы академика Национальной академии наук Республики Казахстан, доктора химических наук, профессора Э.Э. Шульц.

При выполнении работы автором успешно использованы современные методы органического синтеза, основанные на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, АЗ-сочетания и кросс-сочетания, катализируемых соединениями переходных металлов.

Соискателем впервые изучены условия синтеза гибридных соединений 8-(аминоалкиламино)кофеинов и 8-(пиперазинил)кофеина с сесквитерпеновыми лактонами эвдесманового типа изоалантолактоном, эпоксиизоалантолактоном, содержащих в лактонном цикле активную метиленовую группу.

Разработаны оптимальные условия реакции кросс-сочетания 8-бромкофеина, 8-бром-1-бутил-теобромина и 8-бром-7-бутилтеофиллина с гидрохлоридами метиловых или трет-бутиловых эфиров α -, β -, или ω -аминокислот. Установлено, что реакция протекает с количественным выходом целевых продуктов в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XantPhos}$ и Cs_2CO_3 в качестве основания в толуоле в условиях микроволновой активации.

Предложен эффективный метод синтеза 8-этинил-кофеина, включающий реакцию кросс-сочетания 8-бромкофеина с триметилсилилацетиленом с последующим десиилированием.

Изучена реакция аминометилирования 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина с формальдегидом и вторичными аминами в присутствии солей меди.

Осуществлен региоселективный синтез 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1Н-пурин-2,6-дионов на основе CuAAC-реакции 8-этинилкофеина с азидами.

В целом диссертантом синтезированы 36 новых соединений, строение молекул которых установлено по данным ^1H -, ^{13}C -ЯМР спектров, в том числе с применением спектроскопии двойного резонанса, двумерных спектров, а также масс-спектрометрии высокого разрешения, что свидетельствует о достоверности полученных результатов.

При изучении антихолинэстеразной активности образцов синтезированных производных метилксантинов, определены соединения, проявляющие свойства обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы. При этом установлено, что для ингибирования АХЭ существенно наличие циклического заместителя в пропаргиламинном фрагменте. Выявлены производные метилксантинов, обеспечивающие ингибирование фермента в микромолярных и наномолярных концентрациях.

Результаты работы прошли широкую апробацию на международных и всероссийских конференциях. Опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, тезисы 3 докладов в материалах всероссийских и международных конференций.

На основании вышеизложенного, представленная диссертационная работа, посвященная разработке методов синтеза галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных пуриновых алкалоидов с применением металлокомплексного катализа, а также мультикомпонентных подходов с изучением биологической активности синтезированных соединений, является актуальной, а её выполнение – соответствует современному направлению органической химии и химии биологически активных соединений.

Судя по автореферату, диссертационная работа Д.В. Решетникова представляет собой цельное и завершенное исследование, а результаты, полученные автором, не вызывают сомнений.

Замечаний по тексту автореферата не имеется.

Диссертационная работа Даниила Владимировича Решетникова по уровню и объему выполненных экспериментов, актуальности, степени новизны, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов вполне соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности – 1.4.3. – органическая химия.

**Генеральный директор
Международного научно-производственного
холдинга «Фитохимия»,
заслуженный деятель Республики Казахстан,
лауреат Государственной премии Республики Казахстан
в области науки и техники,
академик НАН РК,
доктор химических наук, профессор**



С.М. Адекенов

08.05.2023

Шифр специальности: 02.00.10 - биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ

Республика Казахстан
100009, г. Караганда
ул. М. Газалиева 4
Тел./факс: +77212 433127
info@phyto.kz