

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Решетникова Даниила Владимировича «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

Производные ксантина являются важными в практическом отношении биологически активными соединениями. Вместе с тем, влияние заместителей, в особенности крупных фармакофорных фрагментов, на вид и величину биологической активности ксантинов остается во многом не изученным. В связи с этим исследования, выполненные в диссертационной работе Д.В. Решетникова, имеют высокую актуальность и научную новизну.

В работе синтезированы 8-хлор и 8-бромпроизводные кофеина, использованные далее для получения гибридных соединений, содержащих, наряду с ксантиновым гетероциклом, также другие фармакофорные фрагменты – эудесманолидный, аминокислотный, ацетиленовый, триазиновый. При синтезе производных изоалантолактона автором была проведена реакция аза-Михаэля с участием предварительно полученных продуктов нуклеофильного замещения галогена в 8-галогенкофеинах на диаминовый остаток.

Д.В. Решетниковым систематически исследовано взаимодействие 8-бромкофеина с гидрохлоридом метилового эфира метионина. Показано, что для успешного получения целевого производного аминокислоты требуется, наряду с основанием, использовать палладиевый комплекс в качестве катализатора. При этом наибольший выход продукта достигается с применением фосфиновых лигандов Dppf, BINAP и XantPhos. Разработанный подход был распространен на другие представители ксантиновых алкалоидов – 1-бутилтеофиллин и 7-бутилтеобромин.

Особое внимание в работе уделено исследованию превращений 8-этинилкофеина. Автором изучены трехкомпонентная реакция, приводящая к ряду аминопропаргилкофеинов, а также реакция азид-алкинового присоединения, на основе которой синтезированы ценные триазольные производные кофеина.

Производные метилксантинов, функционализированные по положениям C-8, N-1 и N-7, изучены автором как ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Сделаны важные выводы о влиянии строения молекул на ингибирующую активность.

Выводы диссертационной работы научно обоснованы и не вызывают сомнений. Результаты в достаточной мере опубликованы в печати и представлены в докладах на конференциях.

В качестве замечания следует отметить, что целесообразно было несколько подробнее обсудить результаты молекулярного докинга в сайт связывания ацетилхолинэстеразы, упомянутые в автореферате.

Отмеченный недостаток не является принципиальным и не снижает высокую научную новизну и практическую значимость выполненных исследований. Считаю, что диссертационная работа «Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкилзамещенных природных метилксантинов» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Д.В. Решетников заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Доктор химических наук, профессор
Профессор научно-образовательного
центра Н.М. Кижнера
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»
634050 г. Томск, пр. Ленина, 30
Тел. (3822) 56-38-61, e-mail: aikh1@tpu.ru

Андрей Иванович Хлебников

Подпись А.И. Хлебникова заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО НПИ ТПУ



Е.А. Кулинич

26.04.2023