ОТЗЫВ

официального оппонента
Глушкова Владимира Александровича

на диссертацию Решетникова Данилы Владимировича на тему «Синтез и химические модификации галоген-, амино- и алкинилзамещенных природных метилксантинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Тема диссертационного исследования Решетникова Данилы Владимировича – модификация замещенных ксантинов методами металлокомплексного катализа, включая реакции прямого аминирования галогенксантинов, аза-Михаэля, Бухвальда-Хартвига, Соногаширы, Манниха, а также CuAAC [3+2] циклоприсоединения. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования. Пуриновая гетероциклическая система встречается нам не только в учебнике биохимии, но и в повседневной жизни. Так, ежедневно с утренней чашкой кофе или чая мы потребляем психостимулятор кофеин. В медицине широко применяются производные пурина: противовирусный препарат ацикловир, антиметаболиты меркаптопурин, азатиоприн, аллопуринол и др. Производные ксантина - это спазмолитики и диуретики теофиллин, теобромин, дипрофиллин, бронходилататор пентоксифиллин. Внимание исследователей привлекает антихолинэстеразная активность замещенных ксантинов. Гетероциклическая система ксантина отличается повышенной химической стойкостью, но привлечение современных методов металлокомплексного катализа позволяет успешно решить проблему функционализации молекулы по положениям C8, N1, N7. Вместе с тем производные ксантина – вполне биогенные вещества, не являются для нашего организма чем-то чужеродным, потому заманчивой кажется идея создания на этой платформе новых биологически активных соединений. Поэтому тема исследовательской работы Решетникова Д.В. является, несомненно, актуальной.

Научная новизна.

Автором синтезированы гибридные молекулы, содержащие ксантин и сесквитерпеновые лактоны, связанные между собой алкиламиноаминным линкером.

Оптимизированы условия реакции Бухвальда-Хартвига для 8-бромкофеина, 8-бром-1-бутилтеобромина и 8-бром-7-бутилтеофиллина с гидрохлоридами метиловых или *трет*-бутиловых эфиров α-, β- и ω-аминокислот (проведение реакции в толуоле в условиях микроволновой активации в присутствии каталитической системы $Pd(OAc)_2$ /XantPhos и Cs_2CO_3 в качестве основания).

Реакцией Соногаширы синтезирован 8-(триметилсилил)кофеин, десилилирование которого приводит к 8-этинилкофеину. Предложен рациональный метод получения 8-(иодэтинил)кофеина.

Трехкомпонентной реакцией Манниха 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина со вторичными аминами и формальдегидом при катализе ацетатом меди(II) синтезированы ряды ранее неизвестных 8-(аминопропинил)-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов. Найден путь прямого введения 4-(амино)бут-2-инильного заместителя по атому N-1 теобромина или N-7 теофиллина.

CuAAC-реакцией 8-этинилкофеина или 8-(иодэтинил)кофеина с азидами различной природы синтезирован ряд 1,2,3-триазолов.

Практическая значимость

Реализованные Д.В. Решетниковым методы органического синтеза открывают новые возможности функционализации метилксантинов по положениям C-8, N-1 и N-7. Созданы библиотеки новых производных ксантина, перспективных в плане поиска физиологически активных соединений. Найдены вещества, проявляющие свойства обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Выявлены структурные особенности производных ксантина, ответственные за ингибирование фермента в микромолярных и наномолярных концентрациях.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность. Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных физико-химических методов. Это УФ-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопия, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^{1}H–^{1}H COSY, ^{1}H–^{1}H NOESY, ^{1}H–^{13}C HMBC, ^{1}H–^{13}C HSQC). Два вещества исследованы методом рентгеноструктурного анализа. Строение всех новых органических соединений, описанных Д.В. Решетниковым в диссертации, не вызывает сомнений.

Диссертация Решетникова Данилы Владимировича общим объемом 177 машинописных страниц построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и выводов, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 121 схему, 9 рисунков, 12 таблиц. Список литературы включает 222 литературных источника (в основном, зарубежных авторов).

Литературный обзор (глава 1, объемом 58 страниц, страницы 10-68) посвящен разнообразным методам металлокомплексного катализа применительно к функционализации ксантинов. Он большой по объему, в нем упомянуто (и пронумеровано) 625 соединений (!). Обзор хорош. Я бы рекомендовал его выпустить отдельной публикацией в журнале «Успехи химии» или каком-либо полноценном зарубежном издании. Впервые я встречаю в диссертации цитирование работ по методам синтеза гетероциклов с применением совместно металлокомплексного катализа и фотохимической активации. Автором подробно рассмотрены методы с привлечением металлокомплексов иридия, рутения, палладия, никеля; палладия и меди при совместном присутствии. В заключении к литературному обзору на основании литературных данных сделаны обоснованные выводы о перспективности исследований в области модификации замещенных

ксантинов. Интересно отметить, что в обзоре процитировано только 87 литературных источников, основная масса (более 150) цитируется автором в дальнейших главах; в основном, это ссылки на конкретные работы по синтезу и биологической активности производных метилксантина.

Центральная глава 2 (страницы 69-109) – это анализ полученных автором результатов. Эксперимент начинался с оптимизации метода получения исходных соединений – 8-хлор- и 8-бромкофеина. Показано, что порционное добавление бром- или хлорсукцинимида позволяет сократить расход реагента и уменьшить время реакции. Далее, конвенциональными методами были проведены реакции нуклеофильного замещения 8-галогенкофеина на остатки различных аминов и диаминов. Реакция требует микроволновой активации, в этом случае выходы продуктов после колоночной хроматографии достигают 83-90%. Производное пиперазина **5b** было успешно введено во взаимодействие с изоалантолактоном и родственными соединениями, при этом с выходами 44-60% получены конъюгаты кофеина **10-12**; амин **5c** дал соответствующие продукты **13,14**. Следует сразу оговориться, что нумерация соединений в диссертации не совпадает с нумерацией в автореферате, что, впрочем, не создает особых неудобств при чтении.

Следующим этапом работы было исследование каталитического аминирования 8-бромксантинов. В качестве аминов были взяты метиловые или *трет*-бутиловые эфиры α-, β- и ω-аминокислот. Реакция не шла без палладиевого катализатора. Были оптимизированы условия (растворитель, катализатор, фосфиновый лиганд, основание). В итоге было установлено, что оптимальным методом аминирования является проведение реакции в толуоле в условиях микроволновой активации в присутствии каталитической системы $Pd(OAc)_2$ – XantPhos и Cs_2CO_3 в качестве основания. Другие комплексы палладия, например, катализаторы Херрманна ($Pd(OAc)_2/(o\text{-}Tol)_3P$) или Сузуки ($Pd(PPh_3)_4$), оказались неэффективны.

Далее, автор исследовал трехкомпонентную конденсацию ацетиленовых производных метилксантинов с формальдегидом и вторичными аминами. Взаимодействие 8-бромкофеина в условиях реакции Соногаширы (каталитическая система $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 моль%) / CuI (5 моль%) / PPh_3 (10 моль%), толуол, добавление NEt_3, 95°C, 18 ч) позволило получить 8-(триметилсилил)кофеин **20** с выходом 93%. Десилилирование соединения **20** с помощью TBAF (либо K_2CO_3 / MeOH) давало терминальный ацетилен **21** с выходом 88-94%. Это соединение послужило исходным для многочисленных трехкомпонентных реакций Манниха с формальдегидом и разнообразными вторичными аминами. В результате были получены ряды соединений **23,29,30**.

Наконец, автором была изучена реакция азид-алкинового циклоприсоединения 8-этинилкофеина к разнообразным азидам; в том числе азидо-производным изоалантолактона. Триазоло-ксантины **32a-h** выделены с хорошими выходами (58-84%), за исключением производного **32d** с гидроксиэтильной группой (выход 38%).

Подход к получению 5-галогензамещенных 1,2,3-триазолов проведением CuAAC реакции в присутствии источников иода и окислителей, описанный в разделе 2.6, лично мне кажется неконструктивным, поскольку при этом образуются трудноразделимые 5-галоген- и 5-незамещенные триазолы.

В самом конце главы 2 обсуждаются данные по биологической активности новых соединений, в то время как конкретные методики испытаний перенесены в приложение 1 (стр. 168-171). В соавторстве с биологами проведено изучение антихолинэстеразной активности синтезированных С-8-замещенных 1,3,7-триметилксантинов и 4-(амино)бут-2-инилзамещенных диметилксантинов. Было выяснено, что наибольшей активностью обладают аминопропаргильные производные ксантинов, и эффект значительно зависит от природы заместителя при атоме азота боковой цепи. В ряду 8-(аминопропаргил)-1,3,7-триметилксантинов, 1-[4-

(амино)бут-2-инил]диметилксантинов и 7-[4-(амино)бут-2-инил]диметилксантинов обнаружены соединения, ингибирующие ацетилхолинэстеразу в наномолярных концентрациях. Для ряда соединений была изучена антибактериальная активность на штаммах *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 FDA 209P и *Bacillus cereus* ATCC 10702; но особо активных веществ не обнаружено.

Весьма украсило работу исследование докинга новых соединений на рентгенодифракционной модели ацетилхолинэстеразы AChE человека (препарат сравнения – донепезил).

Глава 3 (стр. 110-146) – экспериментальная часть, она содержит подробное описание экспериментов и спектральных данных для всех новых соединений, оно проведено по всем правилам, принятым для публикации результатов в области синтетической органической химии.

Заключение (стр. 147-148) содержит выводы по проделанной работе; они сформулированы четко и полностью отражают полученные автором результаты.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. По существу выполненной работы замечаний нет. Диссертация и автореферат построены логично, изложены хорошим научным стилем, легко читаются, аккуратно оформлены, не содержат опечаток (кроме одной на стр.107). Особенно привлекательно выглядят цветные вкладки на стр. 103, 104, 172-177 диссертации.

Некоторые замечания касаются оформления работы.

Замечание по автореферату

На стр. 9, четвертая и девятая строчки сверху: вместо амина **5a** должно быть: **5b**.

Замечания по диссертации

1. Стр. 16, схема 13. У соединения **25** должна быть дифторметильная группа.

2. Встречаются неудачные выражения (например, на стр. 62: «подход… сильно осложнен универсальностью условий для используемых арилгалогенидов…» - не вполне ясно, что хотел сказать автор.

3. Стр. 91, 94, 95. Ссылки [170] и [171], очевидно, надо поменять местами.

4. В ссылках 1, 9, 11, 18, 23, 41, 44, 46, 54, 58, 77, 81 и 83 автор неправильно пишет название журнала, надо: «Angew. Chem. Int. Ed.». Дело в том, что просто «Angew. Chem.» – это версия журнала на немецком языке, она имеет другую нумерацию томов и страниц.

5. Что касается ссылок 121 и 122 на немецкий журнал Ber. (стр. 158 диссертации), то по-немецки это будет не Vol., а Bd.; не Page, а Site (S. вместо P.).

Основные результаты Решетникова Д.В. опубликованы в трех статьях из списка ВАК, входящих также в базы данных Scopus и Web of Science, доложены на международных и всесоюзных конференциях в Новосибирске, Сочи и Красновидово.

Подводя итог, можно сказать, что диссертационная работа **Решетникова Данилы Владимировича** на тему «Синтез и химические модификации галоген-, амино- и алкинилзамещенных природных метилксантинов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи в области, имеющей большое значение для химии гетероциклических и природных соединений. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Д.В. Решетникова отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор – Решетников Данила Владимирович, несомненно, заслуживает присуждения

ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент:
Глушков Владимир Александрович
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН
e-mail оппонента: glusha55@gmail.com
тел. (342)-237-82-66.

Глушков Владимир Александрович

12 апреля 2023 г.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)
614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:
Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н. Г. В. Чернова

12 апреля 2022 г.