

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН)

г. Новосибирск

12 мая 2023 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Решетниковым Даниилом Владимировичем на тему: «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.

Научный руководитель: д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна.

Официальные оппоненты:

Глушков Владимир Александрович, доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник Лаборатории биологически активных соединений, «Институт технической химии УрО РАН» – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ИТХ УрО РАН), г. Пермь.

Степанов Александр Александрович, кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории магнитных явлений, ФГБУН Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), г. Новосибирск.

Ведущая организация: Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН (УФИХ УФИЦ РАН), г. Уфа.

На заседании присутствовали 17 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Артемьев Александр Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., чл.-корр. РАН Член совета	02.00.03
15. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Доброе утро, коллеги! В зале присутствует 17 членов диссертационного совета. Кворум есть, мы можем приступить к работе. Сегодня в повестке дня у нас два вопроса. Первый – это защита диссертации на соискание степени кандидата химических наук Решетникова Даниила Владимировича. Переходим к первому вопросу. Предоставляю слово Ольге Анатольевне.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Доброе утро, уважаемые коллеги! Я ознакомлю вас со списком документов, имеющих в деле соискателя. Заявление в диссертационный совет подано 17 февраля 2023 г. В деле также имеется копия диплома об окончании аспирантуры в 2022 г. – аспирантура нашего института – по специальности «Химические науки». В деле имеются: список научных трудов; отзыв научного руководителя – заведующей Лабораторией медицинской химии Шульц Эльвиры Эдуардовны; заключение организации, в которой выполнялась диссертация; отзыв ведущей организации; два отзыва оппонентов – имеются; семь отзывов на автореферат. И вам рассылался проект заключения диссертационного совета. Все необходимые для защиты документы в деле имеются. Думаю, можно приступать к защите. Соискатель, будьте добры!

Решетников Данила Владимирович:

Всех приветствую! Добрый день! Тема моего доклада: «Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов». Структурный фрагмент ксантина лежит в основе важной группы пуриновых алкалоидов. В качестве примеров можно привести кофеин, теofilлин и теобромин, встречающиеся естественным образом в растительном сырье. Кофеин, обладающий выраженным стимулирующим действием на ЦНС, находит применение в качестве психомоторного стимулятора. Теофиллин и теобромин, обладающие мочегонным и сосудорасширяющим действием, используются в качестве антигипертензивных и вазодилатирующих средств. Также на слайде представлено схематическое изображение зависимости структурных изменений в молекуле ксантина от биологических свойств.

Пуриновые алкалоиды находят широкое применение в синтезе лекарственных препаратов на их основе. Так, теофиллин используется в синтезе дипрофиллина, а

теобромин – в синтезе пентоксифиллина. Данные препараты являются ангиопротекторными и вазодилатирующими средствами. Меркаптопурин и кладрибин нашли свое широкое применение в качестве иммуносупрессорных и противоопухолевых препаратов. Также на структуре представлен ряд N-1, N-7 и C-8 замещенных производных ксантинов, в отношении которых был выявлен ряд потенциальных фармакологических свойств.

В настоящее время активно развивается поиск путей целенаправленной модификации ксантинового остова. При этом модификации положения C-8 имидазольного фрагмента представляются наиболее перспективными ввиду наименьшей изученности соответствующих превращений.

Ввиду этого, целью данной работы является разработка эффективных методов синтеза и превращений галоген- и алкинилзамещенных производных кофеина, теofilлина и теобромина. В связи с чем, был поставлен ряд следующих задач: синтез гибридных структур, содержащих лактонный фрагмент в положении C-8 кофеина; исследование реакции Бухвальда-Хартвига 8-бромкофеина с производными аминокислот; разработка метода получения 8-этинилкофеина и его реакция A^3 -сочетания с формальдегидом и вторичными аминами. Также исследование Cu-катализируемой трехкомпонентной реакции 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теofilлина с формальдегидом и вторичными аминами; разработка селективного метода получения 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]кофеинов на основе CuAAC-реакции 8-этинилкофеина с азидами различного строения; получение данных по взаимосвязи структура – антихолинэстеразная активность в ряду замещенных по атому азота 8-аминопропаргильных производных кофеина и метилксантинов, содержащих 4-(амино)бут-2-инильный заместитель в положениях N-1 и N-7.

Основным подходом к синтезу производных кофеина по положению C-8 является реакция нуклеофильного замещения в ряду соответствующих галогенкофеинов. Синтез 8-бромкофеина **2** был осуществлен взаимодействием кофеина **1** с N-бромсукцинимидом в среде CH_2Cl_2 / H_2O в течение суток. Нами было показано, что порционное добавление N-бромсукцинимиды позволяет сократить количество реагента с 2-х до 1.5 эквивалентов. Выход соответствующего производного **2** после перекристаллизации из этанола составил 69%. Соответствующее превращение в случае N-хлорсукцинимиды позволяет получить 8-хлоркофеин – продукт **3** – с выходом 84% в аналогичных условиях.

На примере взаимодействия галогенкофеинов **2** и **3** с морфолином в этаноле при 95°C было показано, что для достижения полной конверсии требуется проведение реакции в течение 18 ч. Нами обнаружено, что замена растворителя на более высококипящий

метоксиэтанол и повышение температуры до 120°C позволяют сократить время проведения реакции до 3 ч с полной конверсией и выходом соответствующего производного **5a** 86%.

Синтез соответствующих аминопроизводных кофеина был осуществлен взаимодействием 8-хлоркофеина с первичными и вторичными аминами в подобранных (на предыдущем слайде) условиях. Выходы соответствующих производных **5b-d** составили 80-93%. Также показано, что в случае использования этилендиамина **4c** в реакции образуется нерастворимый продукт дизамещения с выходом 4%.

Известно, что взаимодействие изоалантолактона **7** с алифатическими первичными и вторичными аминами протекает в этаноле при пониженной температуре в отсутствие катализатора. Нами обнаружено, что при использовании амина **5b** в реакции с лактоном **7** для достижения полной конверсии требуется повышение температуры до 55°C и использование избытка NEt₃ в качестве основания.

Так, синтезирован ряд производных **10-12**, представляющих замещенный по C-8 положению кофеин, содержащий фрагмент эудесманолида через пиперазиновый линкер, с хорошими выходами.

Аналогичные превращения для изоалантолактона **7** с аминкофеинами **5c-d** также позволили получить соответствующие производные **13** и **14** с хорошими выходами. На слайде представлены структурно значимые NOE-корреляции соединения **11** в спектре ЯМР, с помощью которых была доказана (*R*)-конфигурация.

Природные α-аминокислоты являются важнейшими строительными блоками большого спектра органических систем. В данной работе изучено превращение галогенкофеинов с производными аминокислот при 110°C в течение 3 ч в условиях микроволновой активации на примере взаимодействия с гидрохлоридом метилового эфира метионина **15a**. Показано, что использование реакции нуклеофильного замещения с применением NaOH или Cs₂CO₃ в качестве основания не позволяет добиться желаемого результата. Обнаружено, что для достижения некоторой конверсии требуется использование каталитической системы. Так, при использовании Pd(OAc)₂ и лиганда BINAP удалось достигнуть конверсии 35%.

Для увеличения выхода продукта каталитического аминирования был апробирован ряд растворителей. Показано, что проведение реакции в толуоле позволяет значительно увеличить конверсию до 60%, при этом выход соединения **16a** составил 17% после колоночной хроматографии. Замена основания с карбоната цезия на *трет*-бутилат натрия и триэтиламин не позволяет добиться желаемого результата.

Также было изучено влияние каталитической системы на протекание реакции. Обнаружено, что для достижения конверсии требуется использование бидентатных фосфиновых лигандов. Так, наилучший результат был достигнут при использовании лаганда XantPhos, при этом конверсия составила 90%, а выход конечного продукта 85%.

Таким образом, были подобраны оптимальные условия каталитического аминирования по реакции Бухвальда-Хартвига. Данные условия показали хорошую применимость в синтезе ряда производных кофеина, содержащего по положению C-8 аминокислотный фрагмент, с хорошими выходами.

Также на примере алкилированных ксантинов – 8-бром-7-бутилтеофиллина и 8-бром-1-бутилтеобромина – на примере взаимодействия с гидрохлоридом метилового эфира аланина показана применимость рассматриваемого подхода в синтезе соответствующих производных **17d** и **18d** с хорошими выходами.

Современным подходом к синтезу пропаргиламинов является реакция трехкомпонентного сочетания между формальдегидом, амином и терминальным ацетиленом. Для изучения данного подхода нами было синтезировано соединение **20** взаимодействием 8-бромкофеина **2** с триметилсилилацетиленом в классических условиях реакции кросс-сочетания. Показано, что при использовании $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в толуоле при 95°C за 18 ч достигается конверсия 53%. Отмечено, что при замене катализатора на $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ при прочих равных условиях удастся за 6 ч добиться полной конверсии с выходом соответствующего производного 93%. Десилилирование производного **20** с использованием TBAF протекает в течение 2 ч при комнатной температуре с полной конверсией и хорошим выходом производного **21**. Аналогичный результат был получен при использовании K_2CO_3 в метаноле.

При изучении реакции трехкомпонентного сочетания на примере взаимодействия соединения **21** с NHEt_2 и формальдегидом в присутствии различных солей меди в THF при 75°C было показано, что во всех случаях полная конверсия достигается за 3 ч. При этом подход, основанный на использовании $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и формалина, оказался наиболее практичным с точки зрения выделения индивидуального продукта **23a**, выход которого составил 94%. Также проведена процедура one-pot снятия защитной группы с последующим A^3 -сочетанием для синтеза соединения **23a**, выход которого в данном случае составил 44%.

В оптимальных условиях реакции трехкомпонентного сочетания был расширен ряд соответствующих C-8-производных кофеина, содержащих аминокпропаргильный фрагмент, с использованием различных циклических и ациклических аминов, со средними и высокими выходами.

Также представляет интерес синтез производных ксантинов, содержащих 4-(амино)бут-2-инильный фрагмент по положению N-1 или N-7 диметилксантинов. Для этих целей были синтезированы алкины **27** и **28** взаимодействием теofilлина и теобромбина с пропаргилбромидом в DMF в присутствии основания. Дальнейшая реакция A³-сочетания с формалином и аминами, в том числе с диизопропиламином, азоканом и пирролидиноэтилпиперазином оказалась хорошим подходом в синтезе соответствующих C-8-замещенных производных с высокими выходами.

Далее нами было решено изучить прямой метод модификации тройной связи производного **21** с получением 1,2,3-триазольного фрагмента. При изучении реакции Cu-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения на примере взаимодействия ацетилена **21** с *пара*-толилазидом с использованием системы CuSO₄ – аскорбат натрия в среде H₂O / CHCl₃ было показано, что при проведении реакции за 24 ч достигается конверсия 18%. При этом смена системы на CuI и DIPEA в ацетонитриле при тех же температуре и времени позволяет достичь конверсии 93% с выходом конечного производного **32a** 84%. В подобранных условиях был расширен ряд гетероциклических производных **32a-f** с различными ароматическими и алифатическими азидами с хорошими выходами соответствующих производных.

Также показана применимость в данном превращении функционализированных по положению C-13 производных лактонов – изоалантолактона и изотелекина с получением C-8-замещенных кофеинов, содержащих триазолильный фрагмент, с хорошими выходами.

В настоящее время представляет интерес синтез 5-иодзамещенных 1,2,3-триазолов в качестве промежуточных соединений для дальнейших трансформаций. Взаимодействие производного **21** с *n*-бутилазидом в присутствии TBAI и окислителя Selectfluor с добавлением каталитического количества CuI и DIPEA в качестве основания протекает с неполной конверсией 62%, при этом соотношение продуктов 5-I и 5-H замещения по данным ЯМР составило 38% к 24%, а выходы соответствующих производных – 18% и 20%.

Далее был изучен подход с использованием N-бромсукцинимидом в качестве окислителя на примере взаимодействия соединения **21** с *n*-бутилазидом и 2-азидоэтанолом в присутствии 1.5 эквивалентов CuI, выполняющего роль как источника иода, так и катализатора. Показано, что проведение реакции в THF при комнатной температуре в течение 24 ч характеризуется полной конверсией, при этом соотношение продуктов 5-I и 5-H замещения в случае *n*-бутилазида составило 39 к 61 и в случае 2-азидоэтанола – 30 к 70. Выходы соответствующих производных указаны на слайде.

Найдено, что использование N-хлорсукцинимидов в качестве окислителя позволяет увеличить селективность процесса в сторону образования 5-йодзамещенного продукта на примере взаимодействия соединения **21** с 2-азидоэтанолом, при этом конверсия составила 100% и выход соответствующего 5-йодзамещенного производного 35%. Выделить продукт **32d** не удалось.

Перспективным представляется подход к синтезу 5-йодзамещенных триазолов с использованием иодацетиленов. Показано, что взаимодействие соединения **21** с N-йодсукцинимидом в среде AcOH / ацетонитрил протекает с полной конверсией за 3 ч при 80°C с выходом соответствующего 8-(йодэтинил)кофеина 77%. Дальнейшая трансформация соединения **35** с *n*-бутилазидом и 2-азидоэтанолом в присутствии каталитических количеств CuI в THF при комнатной температуре протекает в обоих случаях с полной конверсией, при этом в случае 2-азидоэтанола соотношение продуктов 5-I и 5-N замещения составило 63 к 37. В случае *n*-бутилазида стоит отметить полное отсутствие образования продукта 5-N замещения, но при этом наблюдалось образование ацетилена **21** в результате побочной реакции гидродегалогенирования. Выходы соответствующих производных также представлены на слайде.

Также нам было интересно изучить последующие трансформации иодацетилена для синтеза перспективных в дальнейшем производных. На примере взаимодействия соединения **35** с 4-метилпиперидином в присутствии K₂CO₃ в среде ацетонитрил / H₂O при комнатной температуре в течение 4 ч не наблюдался ожидаемый продукт, содержащий инаминовый фрагмент, в результате чего мы получили ацетамидное производное **36** с выходом 25%. Структура которого доказана с использованием двумерной спектроскопии ЯМР.

Полученные нами производные, функционализированные по положениям C-8, N-1 и N-7, были изучены на предмет их способности ингибировать фермент ацетилхолинэстеразу электрического угря с использованием метода Элмана в сравнении с препаратом галантамином.

Показано, что наличие циклического амина является одним из важных факторов в увеличении активности полученных производных. Так, наличие азоканового фрагмента в соединениях **30c**, **29c** и **23l** показывает одну из самых высоких активностей, проявляемую в наномолярных концентрациях.

Ингибирующая активность C-8-замещенных производных кофеина, содержащих триазиольный фрагмент или фрагмент аминокислот, показывает невысокий результат, сравнимый с уровнем кофеина.

Также для ряда соединений было изучено молекулярное моделирование в сайт связывания ацетилхолинэстеразы в сравнении с препаратом донепезилом и рассчитаны лигандная эффективность и энергии связывания в соответствующих комплексах белок-лиганд.

Таким образом, реакцией аза-Михаэля 8-(аминоалкиламино)кофеинов или 8-(аминопиперазин-1-ил)кофеина с метиленлактонами эудесманового типа синтезированы гибридные соединения, содержащие фрагменты ксантинов и сесквитерпеновых лактонов, соединенных пиперазиновым, этилендиаминовым или гексаметилендиаминовым линкером. Проведено систематическое исследование реакции каталитического аминирования 8-бромкофеина гидрохлоридами эфиров аминокислот. Показано, что реакция протекает с высоким выходом в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / XantPhos и Cs_2CO_3 в качестве основания в толуоле в условиях микроволновой активации. Предложен эффективный синтетический метод получения 8-этинилкофеина, включающий реакцию кросс-сочетания 8-бромкофеина с триметилсилилацетиленом и последующее десилилирование. Показано селективное образование 8-(иодэтинил)кофеина при действии N-иодсукцинимиды в среде AcOH / MeCN . 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. Показано, что превращение успешно протекает в условиях катализа водным ацетатом меди (II). Синтезирован широкий круг замещенных по атому азота производных 8-[3-(амино)проп-1-инил]кофеинов, 1-[4-(амино)бут-2-инил]диметилксантинов и 7-[4-(амино)бут-2-инил]диметилксантинов. А также осуществлен региоселективный синтез 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]кофеинов на основе CuAAC-реакции 8-этинилкофеина с азидами. Предложены эффективные условия реакции, включающие использование иодида меди и диизопропилэтиламина в ацетонитриле. Предложены методики получения 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]кофеинов на основе мультикомпонентной реакции 8-этинилкофеина с азидами в присутствии окислителей или по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 8-(иодэтинил)кофеина с азидами. Показано, что выход целевых 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]кофеинов существенно зависит от природы азида. Изучение антихолинэстеразной активности синтезированных C-8-замещенных триметилксантинов и 4-(амино)бут-2-инилзамещенных диметилксантинов показало, что наибольшей активностью обладают аминопропаргильные производные ксантинов и эффект значительно зависит от природы заместителя при атоме азота боковой цепи. В ряду синтезированных производных обнаружены соединения, ингибирующие ацетилхолинэстеразу в наномолярных концентрациях.

На этом у меня все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо! Скажите, пожалуйста, а Вы упомянули в начале, что малоизвестны С-8-модификации кофеина. А вот это малоизвестно – что в себя включает? Что было известно до Вашей работы?

Решетников Данила Владимирович:

Наибольшее количество модификаций в литературных данных представлено по положениям N-1 и N-7, связанных с обычным ацилированием, алкилированием, то есть замещением. Модификации положения С-8 основаны преимущественно только на синтезе 8-галогенкофеинов и их дальнейших реакций нуклеофильного замещения. Превращения с использованием металлокатализа, например, встречаются гораздо реже.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Нуклеофильное замещение – имеется в виду азотсодержащими?

Решетников Данила Владимирович:

Азот-, серосодержащими. Да, различными нуклеофилами.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Можно следующий слайд? И еще раз. То есть, в целом, С-алкилирование гораздо реже по 8-му положению?

Решетников Данила Владимирович:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Вопросы, пожалуйста. Да, Нариман Фаридович.

Член диссертационного совета – д.х.н., чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович:

На слайдах 8 и 9 у Вас показана реакция взаимодействия лактонов с Вашими алкалоидами. А в чем глубокий смысл? Я вот дальше посмотрел, у Вас вроде бы нет биологической активности этих соединений, Вы не изучали, так?

Решетников Данила Владимирович:

Да, уже в дальнейшем при получении соединений, содержащих аминопропаргильный фрагмент, когда была известна биологическая активность,

достаточно неплохая по ингибированию ацетилхолинэстеразы, мы сосредоточились на том направлении. Изучение активности данных соединений не проводилась.

Член диссертационного совета – д.х.н., чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович:

Ну, Вы же не знаете, какая активность, раз не проводилась. Зачем Вы на том сосредоточились, а не на этом?

Решетников Данила Владимирович:

В любом случае, опирались на литературные данные. Соединения, содержащие ацетиленовые фрагменты – по ним достаточно много известно примеров, в том числе и используемых препаратов-ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Данные соединения, в перспективе – таких я, например, не встречал данных, чтобы они проявляли такую активность.

Член диссертационного совета – д.х.н., чл.-корр. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович:

Так, может быть, никому в голову не приходило соединять такие два объекта, поэтому и не встречались.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Скажите, а вот соединение **5b** и другие амины – они были ранее известны или нет? Нуклеофильное замещение, которое мы обсуждали в первом вопросе.

Решетников Данила Владимирович:

Известны были производные с этилендиамином и гексаметилендиамином и производное с морфолином. Вот эти три производных были известны.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А с морфолином Вы тогда зачем делали?

Решетников Данила Владимирович:

Мы просто подбирали условия, для того, чтобы упростить. Реакцию проводят в этаноле при 95°C, и она достаточно длительное время идет. Мы просто заменили растворитель и показали, что в течение 3 ч можно провести такое превращение. Здесь также помечено «MAOS», но в целом, данная реакция идет одинаково хорошо, что в условиях микроволновой активации, что просто в бане на плитке.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Еще вопросы, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Будьте любезны предыдущий слайд, где был вопрос Наримана Фаридовича. Вот тут. Эти реакции написаны на слайде со стопроцентной стереоселективностью – один энантиомер образуется. Вы такую стереохимию как доказываете, что у Вас один энантиомер?

Решетников Данила Владимирович:

(R)-изомер образуется. По данным спектроскопии ЯМР.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Поподробнее можно?

Решетников Данила Владимирович:

Как правило, по структурно значимым корреляциям в NOE-спектре, по наличию кросс-пиков между протонами H^5-H^7 , H^7-H^8 , здесь не помечено – H^8-H^{11} . Структура самого лактона известна.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Понятно. Будьте любезны еще 7 слайд. Шестой продукт, вот Вы говорите, нерастворим. Как структуру доказываете?

Решетников Данила Владимирович:

По данным CHN-анализа.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

А вдруг там сокристалл с чем-нибудь?

Решетников Данила Владимирович:

На него был записан один раз спектр, но он достаточно некачественный был, по нему бы я не стал судить однозначно, что там получилось. Данные CHN вполне совпадают с такой структурой и, в целом, чего-то другого ожидать здесь, наверное, особо не стоит.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Это не является основанием для приписания структуры. Лучше было бы это вообще не говорить.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Можно еще парочку?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, конечно.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Будьте любезны 10 слайд. Чисто из любопытства. На предыдущих слайдах Вы вводили 8-галогенкофеины в реакцию с разными NH-соединениями, и там нигде не требовалось металлокомплексного катализа. Классическое нуклеофильное замещение. А здесь вот карбонат цезия и гидроксид натрия не работают, нужен, так сказать, палладий. Как Вы это объясняете, что реакционная способность снижена? Известная специфика этой реакции?

Решетников Данила Владимирович:

Конкретно с аминокислотами?

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Да.

Решетников Данила Владимирович:

Вероятнее всего, низкая нуклеофильность атома азота, находящегося при сложноэфирной группе.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Ясно. И последний вопрос – 23 слайд. Вы говорили, что продукт **21** образуется в результате дегидрогалогенирования. Получается, что «НН» отщепляется что ли?

Решетников Данила Владимирович:

Нет, гидродегалогенирование. Протон присоединяется, а уходит галоген.

Член диссертационного совета – д.х.н. Артемьев Александр Викторович:

Все, понял, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Вопросы, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

У меня пара небольших вопросов. Скажите, пожалуйста, Вы в работе значительное внимание уделили синтезу и реакциям 8-(иодэтинил)кофеина. Вот у меня вопрос такой: почему Вы брали иодид, почему нельзя было присоединить к этинильной группе бром и с бромпроизводным изучать все вот эти реакции? А что, биологическая активность бромпроизводных – она намного потенциально хуже, чем иодпроизводных? И в этой связи у меня еще один вопрос: в самом начале Вы говорили о синтезе 8-бром- и 8-хлоркофеинов, и вот введение брома и хлора в кофеин, в 8-е положение, оно уменьшает или как изменяет биологическую активность кофеина? Может, биологическая активность 8-бром- и 8-хлоркофеина настолько высока, что больше ничего не надо было делать.

Решетников Данила Владимирович:

По поводу первой части вопроса: принципиально нам было интересно не изучить биологическую активность соответствующих 5-иодзамещенных производных, мы хотели использовать их для дальнейших превращений, в том числе, реакций кросс-сочетания – Сузуки или Соногаширы, тот же этинильный линкер поставить, то есть именно для последующих трансформаций. В данном случае иод представляется более перспективным. По поводу второй части вопроса, связанной с биологической активностью 8-бром- и 8-хлоркофеина: смотря, какую активность Вы имеете в виду, потому что мне не встречались никакие данные по активности С-8-замещенных галогенкофеинов.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

Какие данные?

Решетников Данила Владимирович:

Данных по биологической активности на данные производные я не встречал.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

Не встречал. Но свойства кофеина теряются при этом или нет, не знаете?

Решетников Данила Владимирович:

Не могу предположить.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

К этому же слайду. А что мешало использовать N-иодсукцинимид для синтеза галогенпроизводного кофеина? Его легче замещать было бы.

Решетников Данила Владимирович:

В синтезе 8-иодкофеина?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да.

Решетников Данила Владимирович:

Не получается. Реакция проводилась – выпадает иод. В разных системах ставили.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Понятно. Да, Ольга Ивановна.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Можно к слайду, где Вы использовали «селектор» для введения иода в триазольный фрагмент. Подскажите, пожалуйста, наблюдали ли Вы введение фтора в реакциях, когда Вы использовали «селектор»?

Решетников Данила Владимирович:

Нет, было только два продукта. Если бы было замещено фтором, в целом, по сдвигам, как минимум, атомов углерода в ^{13}C это было бы видно однозначно.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

А в каком соотношении использовался «селектфтор», а то здесь не отмечено?

Решетников Данила Владимирович:

«Селектфтор» в качестве окислителя – один эквивалент.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Хорошо, и вот в этой же реакции Вы дальше используете NBS. А почему не N-иодсукцинимид?

Решетников Данила Владимирович:

Почему не N-иодсукцинимид? Не идет реакция.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Хорошо, ладно, спасибо. И второй вопрос такой, более общий: биологические данные на Ваши соединения приведены для этинильных производных. Можно табличку с биологией? Есть ли какой-то большой смысл в том, что вот этот фрагмент фактически получается достаточно жестким линкером, правильно я понимаю? Есть ли у Вас какое-то сравнение хоть с одним каким-то примером на те соединения, которые показали активность, где бы этот линкер был бы немного чем-то похож? Наличие жесткого линкера – насколько оно принципиально? Может быть, это каким-то образом было обсуждено во время молекулярного моделирования.

Решетников Данила Владимирович:

Наличие именно (амино)бут-2-инильного фрагмента создает большую жесткость, чем просто аминопропаргильный фрагмент, допустим, как в положении C-8. В целом, это удлиняет молекулу, и в одной части кармана у нас происходит взаимодействие преимущественно фрагментов аминокислоты тирозина с атомами кислорода и азота самого фрагмента кофеина, а следующий фрагмент – циклический амин, ответственен именно за гидрофобные взаимодействия.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

То есть там получается, что сайт связывания такой большой, и молекула располагается так?

Решетников Данила Владимирович:

Да, то есть с левой стороны именно кофеин, а с правой стороны фрагмент амина, и показано, что чем он гидрофобнее, тем все-таки взаимодействие лучше.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Хорошо, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

У меня к этому же слайду вопрос. Здесь использовалась ацетилхолинэстераза человеческая, для докинга?

Решетников Данила Владимирович:

Да, для докинга – да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Хорошо, а эксперименты делались на рыбах? Сами эксперименты?

Решетников Данила Владимирович:

По определению?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Да, витральные данные.

Решетников Данила Владимирович:

Нет, на ацетилхолинэстеразе угря.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Ну, это рыба же, да. А насколько гомологичны ацетилхолинэстеразы рыб и человека?

Решетников Данила Владимирович:

Я не могу сказать в процентном соотношении, но используют именно ацетилхолинэстеразу угря, как наиболее повторяющую последовательность человеческой.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

То есть в достаточной степени гомологичные?

Решетников Данила Владимирович:

В достаточной степени. Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Спасибо. Еще вопросы, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

На одной из последних страниц автореферата встречаю такую фразу: «исследована молекулярная динамика стабильности комплексов белок-лиганд в сравнении с препаратом

донепезилом». У меня такой вопрос: каким способом получают такие результаты, и как их можно использовать в Вашей работе и вообще, в оценке биологической активности?

Решетников Данила Владимирович:

Молекулярная динамика стабильности комплексов белок-лиганд также изучается моделированием, то есть с использованием широкого спектра программ, на примере препарата донепезила как достаточно селективного ингибитора ацетилхолинэстеразы, практически не ингибирующего бутирилхолинэстеразу. Данные могут использоваться для изучения обратимости полученных соединений, то есть обратимый это ингибитор или необратимый. Мы изучаем поведение этих производных в кармане фермента, сам комплекс ацетилхолинэстеразы и наших соединений.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Это счетное моделирование, то есть никакие физические методы при этом не используются?

Решетников Данила Владимирович:

Нет, это счетное.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Хорошо, а приходила такая мысль в голову, чтобы попробовать сравнить полученные расчетные результаты, скажем, с данными дифференциальной сканирующей калориметрии по поглощению, выделению тепла, разрушению комплекса, образованию комплекса?

Решетников Данила Владимирович:

Нет, таким вопросом не задавались.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Еще вопросы, пожалуйста.

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Глушков Владимир Александрович:

Значит, 16-й слайд, Данила Владимирович, покажите, пожалуйста. У Вас самым эффективным катализатором является моногидрат ацетата меди (II), но, вероятно, в присутствии 3-х эквивалентов формалина, он превращается в какое-то соединение меди (I), скорее всего. А что является истинным катализатором, Вы не задумывались над таким вопросом?

Решетников Данила Владимирович:

Двухвалентная медь при использовании формальдегида, конечно, будет восстанавливаться.

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Глушков Владимир Александрович:

Формиат меди (I), может быть. Я, правда, не знаю, он существует или нет.

Решетников Данила Владимирович:

Я не встречал данных, чтобы двухвалентная медь катализировала такие превращения, катализируются они одновалентной медью, она получается *in situ* уже.

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Глушков Владимир Александрович:

А Вы еще сказали, что здесь более удобно выделять, что имелось в виду?

Решетников Данила Владимирович:

Это все за счет растворимости соли. Просто при использовании галогенидов – иодида и хлорида меди, при обработке реакционной смеси она превращается в желеобразную массу, видимо, за счет высокого комплексообразования, и смесь просто не разделить.

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Глушков Владимир Александрович:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

У меня к этому же слайду вопрос: скажите, а когда Вы переходите к *in situ* – две стадии, у вас заметно снижается выход по сравнению с суммарным выходом, если делать по отдельности. С чем это может быть связано?

Решетников Данила Владимирович:

Это чисто выделение по колоночной хроматографии. Реакция идет с полной конверсий, но избавиться от тетрабутиламмоний фторида там достаточно сложно.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А до этого как делали, на слайде 15, как Вы от него избавлялись?

Решетников Данила Владимирович:

Нет, точно так же, колоночной хроматографией, просто здесь, возможно, еще за счет наличия формальдегида, это многокомпонентная система. Реакция идет с полной конверсией, но низкий выход именно сопряжен с выделением колоночной хроматографией.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

С выделением. То есть оно осложняется почему-то. Так, еще вопросы, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна:

У меня очень простой вопрос, но раз Вы обращаете на это внимание: на одном из первых слайдов и в автореферате сказано, что в реакции кофеина с N-бромсукцинимидом порционное добавление реагента позволяет «уменьшить количество и сократить время проведения реакции». В чем тут фишка, раз Вы так особо это выделяете? Есть какое-то объяснение?

Решетников Данила Владимирович:

У меня не совсем там, наверное, корректная формулировка. На сокращение времени реакции это никак не повлияет.

Член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна:

Но там 120 и 24 ч?

Решетников Данила Владимирович:

Это предыдущее предложение. Там надо брать из контекста. Просто, я говорю, это некорректная формулировка. Использование именно системы хлористый метилен – вода, вот она позволяет сократить время, потому что в литературе, на тот момент, когда я ставил это превращение, таких систем, гетерофазных, не было. Ставят в единственном растворителе, видимо, на свету.

Член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна:

Нет, у Вас именно порционное добавление.

Решетников Данила Владимирович:

Порционное добавление сокращает именно использование реагента – все, на этом точка.

Член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна:

С чем это связано?

Решетников Данила Владимирович:

N-бромсукцинимид разлагается при проведении реакции на сукцинимид и бром.

Член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна:

То есть время ни при чем? Ладно, если время ни при чем.

Решетников Данила Владимирович:

Нет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Я последний вопрос задам: какова конечная цель была поиска ингибиторов ацетилхолинэстеразы? Они зачем Вам нужны, и что Вы собираетесь дальше с ними делать?

Решетников Данила Владимирович:

В целом, это достаточно перспективные соединения, использующиеся для лечения различного рода заболеваний, связанных с центральной нервной системой – паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, лечение тремора, элементарно, каких-то функциональных двигательных нарушений.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

При болезни Паркинсона, скорее, обратный эффект будет.

Решетников Данила Владимирович:

Нет, их используют для лечения.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А Вы смотрели *in vivo* токсичность, влияние на когнитивные способности?

Решетников Данила Владимирович:

Наших соединений?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да.

Решетников Данила Владимирович:

Токсичность изучена была на некоторые производные – 1.5 г/кг, то есть они не токсичные.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

На самых активных?

Решетников Данила Владимирович:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А что с когнитивными способностями, на мышах, допустим?

Решетников Данила Владимирович:

Нет, не проверяли, не изучали.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А как Вы собираетесь дальше двигаться?

Решетников Данила Владимирович:

Проверять.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

На ком, на чем?

Решетников Данила Владимирович:

На мышах.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Если вопросов нет, переходим к следующему пункту, а именно: выступлению научного руководителя. Эльвира Эдуардовна.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна:

Данила Владимирович появился в нашей лаборатории для выполнения своей дипломной работы, при этом, он сначала выполнял работу под руководством Сергея Сергеевича Патрушева, и работа его была связана с превращениями, каталитическими в основном превращениями, лактонов сесквитерпеновых – это десмотропосантонин и сантонин. Потом, по окончании дипломной работы, поступил он в аспирантуру, и у нас появилась мысль все-таки вот эти соединения как следует рассмотреть, хотя первоначально мы там кое-что смотрели, в том числе и с лактонами кое-что смотрели по активности, и появилась все-таки такая задача: изучить эти соединения – пуриновые алкалоиды, которые, в общем-то, доступны синтетически сейчас, в настоящее время – они, конечно, природные все, но доступные синтетически – и превращения их осуществить. Главным образом, цель ставилась конечная – получение ацетиленовых производных. Данила, надо сказать, хорошо работал во время диссертации. Получил, конечно, хорошие соединения, но его очень отличает хорошая тщательность в работе, это было видно по тщательности его доклада: вот такая конверсия, столько удалось выделить, столько не удалось выделить, почему не удалось выделить – вот это все он всегда очень хорошо обсуждал, это вообще очень приятно, когда видишь таких молодых людей, которые очень хорошо обсуждают свои результаты и, соответственно, чужие. Потом смогут при выполнении поставленных перед ними задач очень хорошо вот это применять в жизни. И я считаю, что в настоящее время он сформировался как специалист и он вполне заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Эльвира Эдуардовна. Так, слово предоставляется Ольге Анатольевне для оглашения документов, поступивших в адрес совета.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Я ознакомлю Вас с заключением организации, в которой выполнялась диссертация. Организация – Новосибирский институт органической химии. В заключении сказано, что соискатель работал в этом институте с марта 2017 г. в должности лаборанта, с сентября 2018 г. – на должности инженера в Лаборатории медицинской химии, а затем переведен на должность младшего научного сотрудника этой же лаборатории. В июне 2018 г. Данила окончил Новосибирский государственный педагогический университет, Институт естественных и социально-экономических наук, по специальности «Фундаментальная и прикладная химия». С 2018-2022 г. обучался в очной аспирантуре Новосибирского института органической химии. Диплом об окончании аспирантуры выдан 28 июня 2022 г., направление подготовки – «Химические науки». Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета в мае 2022 г. По итогам обсуждения на семинаре Отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии принято следующее заключение: диссертационная работа посвящена направленной модификации природных метилксантинов – кофеина, теofilлина и теобромина, работа имеет актуальность, научную новизну, теоретическую значимость и практическую значимость. Я чуть подробнее при чтении заключения ведущей организации расскажу об этом. Также в заключении организации отмечается, что высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательность выполнения экспериментов, использованием современных физико-химических методов исследования структур полученных соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ надежно доказано. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на Российских и Международных конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. – Органическая химия. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 3 докладов. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования, является основным. Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей и выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и

представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. Диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия». Заключение принято на заседании семинара Отдела медицинской химии, присутствовало на заседании 46 человек, в том числе – 25 кандидатов наук и 10 докторов наук, единогласно – «за». Подписано заключение председателем семинара, заведующим Отделом медицинской химии, чл.-корр. РАН Салахутдиновым Нариманом Фаридовичем и секретарем семинара, утверждено директором института Еленой Григорьевной Багрянской.

Отзыв ведущей организации. Ведущей организацией у нас является Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра. В отзыве ведущей организации отмечается, что диссертантом была выбрана актуальная и востребованная как с научной, так и с практической точек зрения цель работы: разработать селективные и каталитические методы модификации структуры природных пуриновых алкалоидов – метилксантинов – в направлении к широкому кругу перспективных в качестве биологически активных веществ и удобных ключевых синтонов производных. Актуальность данного исследования определяется не только полезностью целевых соединений, но и тем, что решение поставленных задач вносит определенный вклад в развитие органической химии. В качестве основных результатов работы, имеющих научную ценность, ведущая организация отмечает то, что синтезирован ряд гибридных соединений кофеина и сесквитерпенового лактона, подобраны оптимальные условия каталитического аминирования 8-бромксантинов, разработаны препаративные методы синтеза 8-этинилкофеина, предложен подход к синтезу производных кофеина, содержащих замещенный по атому азота пропаргиламинный фрагмент, раскрыты новые возможности синтетических превращений пуриновых алкалоидов, ряд соединений проявил антихолинэстеразную активность. 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. Обзор литературы сделан квалифицированно, критично, написан грамотно, научным языком. Глава, посвященная обсуждению собственных результатов, 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 соответствует 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 данные не только о целевых, но и побочных продуктах реакции и объяснение возможных путей их образования. Следует отметить грамотное исполнение структурных исследований, указывающих на высокую квалификацию диссертанта в области физико-химического анализа органических соединений. Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений. В целом, содержание диссертации соответствует цели работы, она представляется как завершенное научное исследование, оформленное в соответствии с требованиями ВАК.

Замечания по диссертационной работе и ее автореферату. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему.

Первое – 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 эквивалентов и снижает время реакции со 120 до 24 ч. Хотелось бы услышать объяснение этих двух эффектов, особенно последнего.

Второе – на стр. 16 диссертации в схеме 13 неверно нарисовано монофторпроизводное, а не диформетилированное производное **25**.

Третье – 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.

Следующее – 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».

Также 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. Оценивая диссертационную работу Решетникова в целом, считаем, что она соответствует специальности «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 пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ в 2013 г. Диссертационная работа обсуждена на семинаре Отдела органической химии Уфимского института химии 06.04.2023 г. Присутствовало 24 человека, из них – 5 докторов и 14 кандидатов химических наук. Подписано заключение ведущей организации главным научным сотрудником, заведующим Лабораторией биорегуляторов насекомых Уфимского института химии Ишмуратовым Гумером Юсуповичем, профессором, экспертом РАН, заслуженным деятелем науки РФ и РБ. Утверждено исполняющим обязанности руководителя Уфимского федерального исследовательского центра, д.б.н. Мартыненко.

Данила, будьте добры на замечания ведущей организации ответить.

Решетников Данила Владимирович:

По поводу замечания № 1 на стр. 71 о порционном добавлении NBS. Порционное добавление NBS позволяет избежать частичного разложения реагента на сукцинимид и молекулярный бром. Сокращение времени превращения связано с использованием гетерофазной системы $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$, предполагающей ионный механизм реакции, в сравнении с превращением в чистом хлористом метиле, протекающим по свободно-радикальному пути в течение более длительного времени без принудительной инициации. В данном случае, это моя не совсем корректная формулировка. Во втором предложении что-то вытекает из первого, тогда как суть окончена.

Второе замечание – на стр. 16 диссертации в схеме 13 неверно нарисовано монофторпроизводное. Согласен с замечанием, должно быть дифторметилированное производное. На стр. 17 во втором абзаце говорится о фотокатализируемом Ni и Ir кросс-сочетании α -алкоксиметилтрифторборатов с арилгалогенидами, в схеме указан пример бензилоксиметилирования 8-бромкофеина. Бензилоксиметилирование является частным случаем алкоксиметилирования, поскольку бензильный фрагмент связан с атомом кислорода sp^3 -гибридным атомом углерода, и данный радикал можно рассматривать как замещенный алкильный.

На стр. 23 диссертации в обзоре литературы, по-видимому, в конце первого абзаца выражение «... и a, b, c, d» является лишним. Данными буквами обозначены соединения с упущенной для них нумерацией. В контексте описываемого подхода их указание в тексте является необходимым, чтобы не потерять суть повествования.

На ряде страниц диссертации лучше вместо «металлкатализируемый» писать «металл-катализируемый». С замечанием согласен. Написание через дефис чаще всего встречается в литературе, но в целом, написание этого слова словарями не регламентировано.

В диссертации и ее автореферате имеются орфографические и стилистические опечатки и их повторы, но их крайне мало. Также согласен с этим.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

По поводу ответов у меня есть вопрос. Верните, пожалуйста, первую страницу ответов. Что свидетельствует о том, что у Вас при переходе в гетерофазную систему механизм меняется: в одном случае ионный, в другом – радикальный? Поясните, пожалуйста.

Решетников Данила Владимирович:

Для электроноизбыточных ароматических систем, как правило, радикальные процессы идут медленнее, чем ионные. Это реакция обычного ароматического электрофильного замещения.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Во-первых, поясните, что такое электроноизбыточные соединения?

Решетников Данила Владимирович:

Я говорю про имидазольный фрагмент. Пятичленный гетероцикл с двумя гетероатомами.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

И?

Решетников Данила Владимирович:

Реакции электрофильного замещения – они идут, как правило, с большей скоростью, чем реакции по свободно-радикальному пути, чем радикальные реакции замещения в ароматических системах.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Спорно.

Решетников Данила Владимирович:

Возможно.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Это Ваши данные или литературные?

Решетников Данила Владимирович:

Нет, это литературные данные.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Ссылочку, пожалуйста.

Решетников Данила Владимирович:

Хорошо, нужно будет найти.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Еще вопросы? Нет. Переходим дальше.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

В диссовет поступило 7 отзывов на автореферат диссертации.

Первый отзыв подписан к.х.н., с.н.с. Лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии Торосян Седой Арамовной и д.х.н., проф., заведующим той же лабораторией Мифтаховым Мансуром Сагарьяровичем. Отзыв положительный, по существу, замечаний по работе не имеется, но непонятен положительный эффект порционного добавления NBS к соединению **1** и не нравится термин «гибридные соединения» - стр. 22, вывод 1.

Следующий отзыв подписан заведующим Лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского института химии РАН, д.х.н., проф. Валеевым Фаридом Абдулловичем и с.н.с. той же лаборатории, д.х.н., доцентом Файзуллиной Лилией Халитовной. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный д.х.н., проф., в.н.с. Лаборатории фармакофорных циклических систем Гатауллиным Раилом Рафкатовичем. Отзыв положительный, без замечаний. Уфимский институт химии.

Отзыв, подписанный заведующим кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева, д.х.н., проф. Великородовым Анатолием Валериевичем. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный д.х.н., проф. научно-образовательного центра им. Н.М. Кижнера Национального исследовательского Томского политехнического университета Андреем Ивановичем Хлебниковым. Отзыв положительный, в качестве замечания следует отметить, что целесообразно было бы несколько подробнее обсудить результаты молекулярного докинга в сайт связывания ацетилхолинэстеразы, упомянутые в автореферате.

Отзыв, подписанный в.н.с. научно-производственного центра ХимФармСинтез, к.х.н. Божок и зам. директора Института биоорганической химии НАН Беларуси, начальником научно-производственного центра ХимФарСинтез, д.х.н., чл.-корр., проф. Калиниченко. Отзыв положительный. По содержанию автореферата имеются вопросы, носящие углубленный интерес к работе: первое – схема 3: за счет чего наблюдалась высокая региоселективность реакции нуклеофильного замещения в 8-хлоркофеине **3** при взаимодействии с аминами **4b-c** с преимущественным образованием монозамещенных

производных. Второе – схема 4: чем подтверждается образование (R)-конфигурации центра при C-11 лактонного фрагмента в гибридных молекулах **10-12**.

Отзыв, подписанный генеральным директором Международного научно-производственного холдинга Фитохимия, заслуженным деятелем Республики Казахстан, лауреатом Государственной премии Республики Казахстан в области науки и техники, академиком НАН Республики Казахстан, д.х.н., проф. Аденовым. Отзыв положительный, без замечаний.

Пожалуйста, ответьте на замечания по авторефератам.

Решетников Данила Владимирович:

Так, отзыв Калининченко и Божок. Схема 3: за счет чего наблюдалась высокая региоселективность реакции нуклеофильного замещения в 8-хлоркофеине при взаимодействии с аминами **4b-c**. Региоселективность образования монозамещенных производных обусловлена использованием четырехкратного избытка соответствующих аминов. Для пиперазина и этилендиамина определенный вклад в образование монозамещенного продукта может давать анхимерное содействие аминогрупп. Схема 4: чем подтверждается образование (R)-конфигурации центра при C-11 лактонного фрагмента в гибридных молекулах **10-12**. (R)-конфигурация центра C-11 указанных соединений однозначно установлена по наличию NOE-эффекта в двумерных спектрах ЯМР между протонами H⁵-H⁷, H⁷-H¹¹ и H⁸-H¹¹.

Вопросы и замечания Мифтахова и Торосян. Непонятен положительный эффект «порционного добавления» NBS к соединению **1**. Использование полярного протонного растворителя подразумевает ионный механизм бромирования посредством гетеролиза NBS до катиона брома, участвующего в электрофильном замещении. Порционное добавление NBS позволяет избежать частичного разложения реагента на сукцинимид и молекулярный бром. Не нравится термин «гибридные соединения». Согласен с отсутствием у используемого термина точного определения. В рамках работы под «гибридными соединениями» подразумевается сложная структура, сочетающая несколько фрагментов природных биологически активных соединений, соединенных более структурно упрощенной частью – линкером.

Замечания и вопросы Хлебникова. В качестве замечания следует отметить, что целесообразно было несколько подробнее обсудить результаты молекулярного докинга, упомянутые в автореферате. Обсуждение результатов молекулярного моделирования целесообразно проводить с использованием графических данных, касающихся особенностей расположения и нековалентных взаимодействий ряда производных в активном сайте AChE, что представляется достаточно сложным с точки зрения емкости

информации и ограниченности формата автореферата. Подробный анализ полученных результатов с привлечением данных молекулярной динамики приведен в содержании диссертационной работы.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Принимаем? Хорошо, тогда переходим к следующему этапу, а именно: к выступлению официальных оппонентов. Я рад приветствовать приехавшего из Перми д.х.н., доцента Глушкова Владимира Александровича, с.н.с. Лаборатории биологически активных соединений Института технической химии Уральского отделения РАН, Пермь.

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Глушков Владимир Александрович:

Спасибо. Уважаемый председатель, члены диссертационного совета, коллеги, я с большим интересом ознакомился с работой Данилы Владимировича Решетникова. Тема его диссертационного исследования – модификация замещенных ксантинов методами обычных таких, конвенциональных реакций, как прямое аминирование, реакция аза-Михаэля, а также методами металлокомплексного катализа, а именно: Бухвальда-Хартвига, реакция Соногаширы и медь-катализируемое [3+2]-циклоприсоединение. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия. Актуальность темы. Пуриновая гетероциклическая система – мы каждое утро сталкиваемся с такой системой, когда выпиваем чашечку кофе или чая, то есть это обыденные вещи, можно сказать. Эти вещества интересны тем, что среди них, несмотря на их простую структуру, найдено очень много полезных медицинских препаратов, например, вазодилататоры – пентоксифиллин – производное теобромину. Потом, кофеин, эуфиллин обладают слабым таким, диуретическим действием, антихолинэстеразной активностью, спазмолитическими свойствами. Внимание исследователей последние годы привлекает антихолинэстеразная активность этих соединений. С точки зрения химика, эта структура достаточно стабильна, она термически устойчива, довольно устойчива к окислению, поэтому разработка новых, эффективных методов функционализации молекулы ксантина по положениям С-8, N-1 и N-7 представляет собой, с моей точки зрения, довольно сложную задачу, но Данила Владимирович с ней успешно справился. Идея создания на базе этих биогенных субстратов новых биологически активных соединений представляется мне достаточно продуктивной, и поэтому я считаю тему исследования актуальной. Научная новизна. Автором синтезированы гибридные молекулы, содержащие ксантины и сесквитерпеновые лактоны, связанные между собой алкиламинным линкером. Тут кому-то не понравился термин «гибридные» – ну, можно сказать «химеры химические», можно сказать «конъюгаты», тут много разных терминов может быть, я считаю, что все они вполне

равноправны. Оптимизированы были условия реакции Бухвальда-Хартвига 8-бромкофеина, 8-бром-1-бутилтеобромина и 8-бром-7-бутилтеофиллина с гидрохлоридами метиловых и *трет*-бутиловых эфиров α -, β -, ω -аминокислот. Проведение реакции в толуоле в условиях микроволновой активации в присутствии каталитической системы ацетат палладия – XantPhos и карбоната цезия в качестве основания. Вот этот кусочек работы мне особенно понравился. Тут очень так систематически и последовательно была проведена оптимизация: сначала каталитической системы, потом растворителя, потом основания, и в итоге удалось добиться 85% выхода и 90% конверсии. Надо сказать, что аминокислоты, вообще, действительно не очень удобные субстраты для реакции аминирования. Как Данила Владимирович отвечал, хороший ответ был, что карбоксильная группа оказывает отрицательный эффект, понижая нуклеофильность аминогруппы. Далее, реакцией Соногаширы синтезирован 8-(триметилсилилэтинил)кофеин, десилилирование которого приводит к 8-этинилкофеину. Вот есть разночтения, некоторые у нас в России говорят СоногашИра, но я слышал, как эту фамилию произносит один японский ученый, выступавший во Владикавказе в 2018 г, он говорил СоногАшира, поэтому я так и произношу. Далее был предложен рациональный метод получения 8-(иодэтинил)кофеина. Далее, трехкомпонентная реакция 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-[3-(амино)проп-1-инил]-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дионов. Найден путь прямого введения 4-(амино)бут-2-инильного заместителя по атому N-1 теобромина и атому N-7 теофиллина. Медь-катализируемые реакции [3+2]-циклоприсоединения 8-этинилкофеина или 8-(иодэтинил)кофеина с различными азидами. Синтезирован ряд 1,2,3-триазолов. Практическая значимость. Реализованные Данилой Владимировичем методы органического синтеза открывают новые возможности функционализации метилксантинов по положениям C-8, N-1 и N-7. Созданы библиотеки новых производных ксантинов, перспективных в плане поиска физиологически активных соединений. Действительно, может быть стоило проверить вот эти гибридные молекулы, как тут уже было отмечено, на предмет биологической активности. Найденны вещества, проявляющие свойства обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы, выявлены структурные особенности производных ксантина, ответственные за ингибирование фермента в микромолярных и наномолярных концентрациях. Это очень высокий результат, видимо, повезло, что такая высокая активность на данной модели, то ли действительно перспективные соединения. Я думаю, что следует их запатентовать, но это уже на будущее. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,

сформулированных в диссертации и их достоверность. Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных физико-химических методов: УФ-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ – два вещества проанализированы, затем хромато-масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР – различные двумерные методы, включая HMBC и HSQC двумерные корреляции. У меня не вызывает вопросов ни одна из предложенных Данилой Владимировичем структур. Итак, если в общем охарактеризовать диссертацию. Я не буду сейчас перечислять, сколько там страниц – это в отзыве есть, но объем достаточно большой – 177 стр. Литературный обзор тоже очень большой – 68 стр. Он посвящен разнообразным методам металлокомплексного катализа применительно к функционализации ксантинов. Обзор большой по объему, в нем упомянуто и пронумеровано 625 соединений, это был колоссальный труд, я считаю, и удивительно, как Данила Владимирович не перепутал ничего. Потом дальше по диссертации нумерация пошла 650 или 670, и следует отметить, что нумерация в докладе и автореферате не совпадает с нумерацией в диссертации, но это особо каких-то неудобств лично мне не создавало. Обзор хорош, я бы вообще рекомендовал выпустить его отдельной публикацией в журнале Успехи химии или каком-либо полноценном зарубежном издании, но, конечно, заведующей лабораторией виднее, что тут можно сделать. Вообще, я впервые встречаю диссертацию с цитированием работ по методам синтеза гетероциклов с применением совместно металлокомплексного катализа и фотохимической активации, но, видимо, за фотохимией все-таки будущее, и, смотрите, столько много появляется работ, посвященных фотохимическим методам, применением OLED, и в химии природных соединений в том числе. Хотя, для данных субстратов они не всегда подходят, больше подходят для обычных ароматических, гетероциклических соединений. Автором подробно рассмотрены методы с привлечением металлокомплексов иридия, рутения, палладия, никеля и т.д. В заключении к литературному обзору сделаны обоснованные выводы о перспективности исследований в области модификаций замещенных ксантинов. Интересно отметить, что в обзоре процитировано только 87 литературных источников из 222, а остальные более 150 – цитируются автором по мере изложения в последующих главах. В основном, это ссылки на конкретные работы по синтезу и биологической активности производных метилксантинов. Центральная глава – это анализ автором полученных результатов. Тут я, пожалуй, не буду перечислять все, что сделано было Данилой Владимировичем. У меня подробно все это описано. Что касается реакции Бухвальда-Хартвига, как показали исследования, система ацетат палладия – XantPhos была только эффективной, катализаторы Хермана или Сузуки оказались не так хороши.

Далее автор исследовал трехкомпонентную конденсацию ацетиленовых производных метилксантинов с формальдегидом и вторичными аминами. Здесь получены очень интересные соединения, особенно производные азокана – они самыми активными оказались. Это импортный препарат у вас был, да? Потому что синтезировать его как-то проблематично было бы, надо иметь в лаборатории 1,7-дибромгептан и далее по Габриелю. Я уже подумал, очень интересный реактив, мы тоже попытаемся что-нибудь с ним сделать. Взаимодействие 8-бромкофеина в условиях реакции Соногаширы позволило получить 8-(триметилсилилэтинил)кофеин **20** с выходом 93%, который был десилилирован, и терминальный ацетилен далее послужил исходным соединением для трехкомпонентной реакции Манниха с формальдегидом и разнообразными вторичными аминами. В результате были получены ряды соединений **23**, **29**, **30**. Я здесь допустил небольшую неточность в отзыве – ряды **29** и **30** были получены из теофиллина и теобромина, соответствующих этинильных производных. Наконец, автором была изучена реакция азид-алкинового циклоприсоединения 8-этинилкофеина с разнообразными азидами. Наиболее эффективным оказался катализатор на основе системы CuI и DIPEA – диизопропилэтиламина. Подход к получению 5-галогензамещенных 1,2,3-триазолов проведением реакции в присутствии источников иода и окислителей, описанный в разделе 2.6, лично мне кажется неконструктивным, поскольку при этом образуются трудно разделяемые 5-галоген- и 5-незамещенные триазолы. В самом конце главы 2 обсуждаются данные по биологической активности. Вот, здесь уже были представлены результаты по антихолинэстеразной активности, довольно впечатляют. Меня впечатлили еще, конечно, проведенный совместно с биологами докинг и эти красивые картинки. Я посоветовался с нашими биологами, они сказали, что все хорошо тут сделано, на уровне, как и требуется. Для некоторых соединений была изучена антибактериальная активность, кстати, этого в автореферате нет, есть в диссертации, на штаммах *S. aureus* и *B. cereus* – особо активных веществ обнаружено не было. Весьма украсило работу также приложение, там красивые картинки HMBC и HSQC, спектры цветные. Я нашим аспирантам показал, они были просто в восторге и приняли это на вооружение – такой метод доказательства структуры и интерпретации результатов. Заключение содержит выводы по проделанной работе. Выводы сформулированы четко и полностью отражают полученные автором результаты. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. По существу выполненной работы замечаний нет. Диссертация и автореферат построены логично и изложены хорошим научным стилем, легко читаются, аккуратно оформлены, практически не содержат опечаток – это я впервые такую чистую работу встречаю, где нет опечаток. Особенно привлекательно выглядят цветные вкладки на стр. 103, 104, 172, 177.

Есть несколько замечаний по оформлению. В автореферате на стр. 9, четвертая и девятая строчки сверху, вместо амина **5a** должно быть написано **5b**.

Замечания по диссертации. Стр. 16, схема 13. Как уже было замечено прозорливыми критиками, чтецами работы, у соединения **25** должна быть дифторметильная группа, а не фторметильная.

Встречаются неудачные выражения, например, на стр. 62 – «подход ... сильно осложнен универсальностью условий для используемых арилгалогенидов...». Я вот не понял, например, что хотел автор сказать.

На стр. 91, 94, 95 ссылки 170 и 171 надо поменять местами. Дело в том, что я с одной из этих работ лично знаком, она касается интерпретации триазолов с помощью ^{13}C спектров ЯМР.

В ссылках 1, 9, 11, 18 и некоторых других автор неправильно пишет название журнала. У него написано «Angew. Chem.», а надо писать «Angew. Chem. Int. Ed.». Дело в том, что просто «Angew. Chem.» – это версия журнала на немецком языке, она имеет другую нумерацию томов и страниц.

Что касается ссылок 121 и 122 на немецкий журнал «Ber. Dtsch. Chem. Ges.» на стр. 158, то по-немецки это будет не «Vol.», а «Bd.», не «Page», а «Seite». То есть «B» и «S» надо писать.

В общем, как видите, коллеги, я довольно внимательно прочитал, в том числе и список литературы. Основные результаты Решетникова Данилы Владимировича опубликованы в 3 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. От себя замечу, что конференций, наверное, могло бы быть и больше, но здесь, вероятно, сказалось то, что основной период подготовки и работы пришелся на эпидемию COVID, поэтому так немного апробаций – всего 3 тезиса. Подводя итог, хочу сказать, что диссертационная работа Решетникова Данилы Владимировича на тему: «Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов» представляет собой научную квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи в области, имеющей большое значение для химии гетероциклических и природных соединений. По поставленным задачам и уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Данилы Владимировича Решетникова соответствует требованиям, предъявляемым диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», а сам автор Решетников Данила Владимирович, несомненно, заслуживает присуждения

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

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Владимир Александрович. Очень тщательный и подробный разбор. Данила Владимирович, ответьте, пожалуйста, на вопросы.

Решетников Данила Владимирович:

Первое замечание – на стр. 9, четвертая и девятая строчки сверху, вместо амина 5a должно быть 5b. Согласен с замечанием. Действительно, опечатка.

На стр. 16, схема 13. Согласен с замечанием. В соединении 25 должна быть указана дифторметильная группа, вместо монофторзамещенного продукта, указанного у меня в диссертации.

Встречаются неудачные выражения, одно из них – «подход ... сильно осложнен универсальностью условий для используемых арилгалогенидов...». Конкретно в этом случае я согласен с не вполне однозначной формулировкой. Описываемый подход электрохимического арилирования характеризуется зависимостью выходов продуктов превращения от количества и природы гетероатомов в исходном соединении, а также положения атомов галогена. Это прописано в данной работе. Оптимизация реакции подразумевает подбор большого количества параметров – растворитель, соотношение реагирующих веществ, материал анода и температура – что было обозначено «универсальностью», создающей большие трудности для использования рассматриваемого подхода в синтетических целях.

Ссылки 170 и 171 на соответствующих страницах, очевидно, нужно поменять местами. Я согласен с этим замечанием. Действительно, ссылки перепутаны.

Ссылки 1, 9, 11, 18, 23, 41, 44, 46, 54, 58, 77, 81 и 83 действительно не совсем корректно оформлены. Я согласен с замечанием. Нужно было обозначить сокращение журнала иначе.

Что касается ссылок 121 и 122 на немецкий журнал. Тоже согласен с замечанием, действительно, нужно было оформлять все в едином лингвистическом стиле. Единственное, ссылки 122 и 123 оформлены неверно.

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Глушков Владимир Александрович:

Видимо, я перепутал.

Решетников Данила Владимирович:

Это ничего не отменяет. Да, я согласен с замечанием.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Владимир Александрович, удовлетворены?

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Глушков Владимир Александрович:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Хорошо. Переходим к отзыву второго оппонента. Кандидат химических наук, Степанов Александр Александрович, научный сотрудник Лаборатории магнитных явлений Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского.

Официальный оппонент – к.х.н. Степанов Александр Александрович:

Коллеги, здравствуйте! Я коротко пробежусь по основным тезисам моего отзыва. Работа Данилы Решетникова посвящена разработке методов синтеза модифицированных производных метилксантинов, она является логическим продолжением исследований под началом Эльвиры Эдуардовны. Суть работы заключается в разработке методов введения различных заместителей в положение С-8 кофеина и аминобутильных заместителей в положения N-1 и N-7 теобромина и теофиллина. Важно то, что исходные соединения являются доступными соединениями. Коротко по самой работе. На основе галогенпроизводных кофеина получен ряд 8-функционализированных производных, в том числе, предложен метод получения 8-этинилкофеина. На основе реакции циклоприсоединения по терминальной ацетиленовой группе получен ряд триазолов, предложены условия прямого введения 4-(амино)бут-2-инильного заместителя по атому азота N-1 теобромина и N-7 теофиллина. Проведены реакции трехкомпонентные с этинильными производными, озвученных соединений, с формальдегидом в присутствии соединений меди и вторичных аминов. Получены функционализированные аминопропаргилированные ксантины. Также получен широкий ряд производных, замещенных по положениям С-8, N-1 и N-7, среди которых найдены соединения с высокой антихолинэстеразной активностью. Как отметила Эльвира Эдуардовна, когда говорила о Даниле Решетникове, и у меня сложилось такое же впечатление при чтении диссертации – он действительно очень тщательно подходит к планированию синтеза, критически подходит к этапам своей работы. Кроме того, Владимир Александрович отметил, что основная литература цитируется у него в той части работы, где он обсуждает свои результаты. Я тоже это отметил. При выборе стратегии синтеза, он активно цитирует других авторов, делает критические замечания, по ходу анализирует целесообразность тех или иных подходов, плавно подводит читателя к выбору стратегии синтезов. Кроме того, в

отдельных случаях он подробно останавливается на описании спектров полученных соединений для установления структуры. Я считаю, что это очень важно для квалификационной работы, оно показывает, как автор относится к работе, почему он это делал. Тут прозвучал вопрос о целесообразности синтеза 8-(иодэтинил)кофеина в свете доступности бромпроизводного. Данила ответил на этот вопрос, я хотел бы отметить важную вещь, что в реакциях кросс-сочетания Сузуки, Соногаширы иодпроизводные обладают существенно большей активностью, чем бромпроизводные, в зависимости от структуры соединений, их природы. Эта может быть разница в несколько раз, а может доходить до нескольких порядков. Я читал работу несколько раз, в том числе и на защите, у меня были какие-то замечания. Сейчас могу лишь отметить то, что в некоторых случаях есть шероховатости по нумерации соединений, однако отмечу, что они никак не влияют на понимание и не вносят никакой путаницы. Работа написана хорошим языком. Действительно, там опечаток какой-то минимум и есть, честно говоря, я даже не помню, увидел я их в этот раз или нет. Свойственно всем работам под началом Эльвиры Эдуардовны, видимо, она их хорошо читает. Кроме того, работа написана в классическом стиле, содержит все необходимые части, соответствует требованиям ВАК. Результаты. Я посмотрел статьи, результаты работы опубликованы в 3 статьях. На мой взгляд, работа заслуживает того, чтобы совет проголосовал за присуждение степени кандидата наук Даниле Решетникову. Спасибо!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Александр Александрович. Данила Владимирович, ответьте. Озвучить должен.

Решетников Данила Владимирович:

На стр. 23, 51 и 56 не соблюдена очередность нумерации веществ по порядку упоминания в тексте. Так, некоторые соединения появляются раньше своих предыдущих номеров. Да, я согласен с этим замечанием, действительно, при написании были такие недочеты в некоторых местах.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Я думаю – удовлетворены. Теперь пришло время дискуссии, кто бы хотел выступить? Желающих не видно. На мой взгляд, все достаточно очевидно, нам была представлена большая, качественная синтетическая работа, в том числе и в области химии природных соединений. В качестве вишенки на торте является обнаружение высокоактивных веществ – ингибиторов ацетилхолинэстеразы, имеющих, к тому же,

низкую острую токсичность. Это весьма перспективно для дальнейших исследований, поэтому лично я буду голосовать «за» и призываю членов совета поступить так же. Теперь у нас заключительное слово соискателя.

Решетников Данила Владимирович:

Я буду краток. В первую очередь, конечно, хочется поблагодарить совет, за то, что я сегодня здесь стою, и у меня есть возможность рассказать вам о некоторых исследованиях, которые я провел. Также хочу выразить отдельную благодарность своему научному руководителю – Шульц Эльвире Эдуардовне. В целом, сложно выделить конкретные моменты ее вклада в меня как в химика за то время, которое я здесь работаю, начиная с дипломной работы, уже седьмой год. Я очень признателен, что когда-то оказался в данной лаборатории под ее руководством. Благодарен Патрушеву Сергею Сергеевичу, который был моим научным руководителем при написании курсовой и последующей дипломной работ, обучил меня всем навыкам синтетической работы. Отдельно, коллективу Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН за очень дружественную атмосферу и хороший коллектив. Сотрудникам химического исследовательского центра коллективного пользования, особенно, сотрудникам группы ЯМР – Скоровой Анне Борисовне и Кандауровой Вере Васильевне за регистрацию ЯМР спектров. Сотрудникам группы масс-спектрометрии, группы оптической спектроскопии и сотрудникам Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН. Также, своим официальным оппонентам – Владимиру Александровичу Глушкову и Александру Александровичу Степанову за то, что согласились быть оппонентами, потратили много времени и немало сил на изучение работы, внесли некоторые очень существенные замечания, нужные для меня. Очень признателен им за это. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Так, переходим к голосованию. В состав счетной комиссии предлагаются Яровая Ольга Ивановна, Меженкова Татьяна Владимировна и Карпов Виктор Михайлович. Возражений нет? Кто «за»? «Против», «воздержались»? Прошу счетную комиссию приступить к работе.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Уважаемые коллеги! Разрешите огласить результаты протокола счетной комиссии сегодняшнего заседания. Присутствовало на заседании 17 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 16, роздано бюллетеней – 17, осталось не розданных бюллетеней – 4. Оказалось в урне бюллетеней – 17. Результаты

голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата химических наук Решетникову Даниле Владимировичу: «за» - 17, «против» - 0, недействительных ноль.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо! Кто за то, чтобы подтвердить протокол? «Против», «воздержались»? Единогласно. Поздравляю с успешной защитой! Вопросы по заключению есть? Замечания? Нет, тогда принимаем. Кто за прием заключения? Спасибо!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.