

Утверждаю

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор



 Е.Г. Багрянская

«31» января 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН).

Диссертация Решетникова Даниила Владимировича «Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов» выполнена в Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

Соискатель Решетников Д.В. работал в НИОХ СО РАН с марта 2017 года в должности лаборанта, с сентября 2018 г. — в должности инженера Лаборатории медицинской химии, затем с сентября 2020 г. — переведен на должность младшего научного сотрудника Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

В июне 2018 года Решетников Д.В. окончил Новосибирский государственный педагогический университет, Институт естественных и социально-экономических наук по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия» (кафедра химии), с 2018 г. по 2022 г. обучался в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении № 9 от 11.09.2018 г).

Диплом об окончании аспирантуры выдан 28 июня 2022 г. (направление подготовки 04.06.01 Химические науки).

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 5 от 31 мая 2022 г.).

Научный руководитель — д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна, занимает должность заведующей лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., старшего научного сотрудника Лаборатории магнитных явлений ФГБУН Института химической кинетики и горения СО РАН Степанова Александра Александровича на диссертационную работу – положительный.

При обсуждении диссертационной работы на заседании семинара Отдела медицинской химии были заданы следующие вопросы:

1. По слайду 6. Какие данные были известны по этой реакции, что Вами сделано нового, добавить литературную ссылку.
2. В реакции каталитического аминирования в качестве основания хорошо работает карбонат цезия. Почему? Использовали ли в этой реакции карбонат натрия?
3. По слайду 15. Чем обусловлена такая значительная разница выходов продукта реакции Соногаширы?
4. Почему не использовали более дешевый реагент карбонат калия в метаноле на стадии десилилирования?
5. Почему изучали реакцию производных кофеина именно с этими лактонами?
6. Не наблюдали ли продуктов раскрытия эпоксида в эпоксиизоалантолактоне в условиях реакции? Почему не раскрывается эпоксидный цикл?
7. Результат реакции аза-Михаэля с изоалантолактоном. Почему в выводах отмечается стереоселективность раскрытия, может ли реакция Михаэля протекать с образованием другого стереоизомера?
8. По слайду 13. Вы сказали: “представляется интересным”. В чем интерес проведения таких превращений?
9. На слайде 20. Зачем делали метилирование соединения 33?
10. Слайд 21. Чем интересны иодтриазолы, которые Вы синтезируете? Получается ли иодтриазол 34 из триазола 32? Откуда берется протон в этих мультикомпонентных превращениях?
11. Как Вы представляете себе образование продукта 37? Можете ли привести механизм?
12. Откуда взялся номер соединения 642?
13. Почему так важен поиск ингибиторов ацетилхолинэстеразы? Какова их роль. Почему в качестве препарата сравнения использовали галантамин? Какие можно сделать выводы по взаимосвязи структура-активность в синтезированном Вами ряду ингибиторов?
14. Есть ли в ряду метилксантинов лекарства, содержащие ацетиленовые заместители?
15. В чем был интерес изучения антибактериальной активности соединений. Каков основной результат этих исследований.

16. Общие рекомендации по слайдам: 1) Увеличить размер номеров слайдов. 2) Малая информативность слайда по изучению антибактериальной активности.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Решетникова Д.В. посвящена направленной модификации природных метилксантинов – кофеина, теофиллина и теобромина. Разработаны методы синтеза конъюгатов кофеина с лактонами эудесманового типа, производных пуриновых алкалоидов, содержащих фрагменты метиловых эфиров аминокислот, 1-арил(алкил)-1,2,3-триазолов или 1-алкил-5-иод-1,2,3-триазолов в положении С-8, замещенных по атому азота 8-(аминопропаргил)триметилксантинов, а также N-1 и N-7 замещенных пуриновых алкалоидов, включающих 4-(амино)бут-2-инильный фрагмент.

Актуальность темы

Природные пуриновые алкалоиды кофеин, теобромин и теофиллин привлекают внимание исследователей в связи с высокой и разнообразной биологической активностью и относительной доступностью. Фармакологические исследования этих соединений привели к созданию в разное время ряда используемых в медицине препаратов – бронхолитиков, нейропротекторов, противовоспалительных и анальгетических агентов. В настоящее время активно развиваются исследования по изучению зависимости специфической биологической активности пуриновых алкалоидов и их синтетических производных от строения. Выявлено существенное влияние структурных изменений на биологическую активность метилксантинов. Для модификации метилксантинов широко используются методы классической органической химии. Большое значение приобретает изучение путей целенаправленной химической модификации метилксантинов с использованием достижений современного органического синтеза. Превращения с применением каталитических методов модификации структуры, в частности, реакции Бухвальда-Хартвига или мультикомпонентных реакций, например, реакции A^3 -сочетания, ограничиваются единичными примерами. В связи с этим, разработка селективных методов модификации метилксантинов (кофеина, теобромина и теофиллина) и их галогенсодержащих или алкинильных производных и синтез соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами (антихолинэстеразной активностью) с использованием современных методов и подходов, является актуальной и практически важной задачей.

Научная новизна работы

Изучены условия реакции 8-(аминоалкиламино)кофеина и 8-(пиперазинил)кофеина с α -метиленлактонами эудесманового типа. Показано, что выход продуктов реакции аза-

Михаэля не зависит от строения метиленлактона. Изучены условия реакции кросс-сочетания 8-бромкофеина, 8-бром-1-бутилтеобромина или 8-бром-7-бутилтеофиллина с гидрохлоридами метиловых или *трет*-бутиловых эфиров α -, β -, или ω -аминокислот. Установлено, что использование каталитической системы диацетат палладия-ксантфос и Cs_2CO_3 в качестве основания в условиях микроволновой активации является предпочтительным для образования продуктов реакции каталитического аминирования - соответствующих производных кофеина, 1-бутилтеобромина и 7-бутилтеофиллина, содержащих в структуре фрагменты эфиров аминокислот. Определены оптимальные условия получения 8-этинилкофеина, включающего реакции Соногаширы 8-бромкофеина с триметилсилилацетиленом и десилилирование продукта. Предложен метод получения 8-(иодэтинил)кофеина. Изучена трехкомпонентная реакция 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина со вторичными аминами и формальдегидом в присутствии соединений меди. Синтезирован обширный ряд ранее неизвестных замещенных по атому азота 8-(аминопропаргил)триметилксантинов. Предложены условия прямого введения 4-(амино)бут-2-инильного заместителя по атому азота N-1 теобромина или N-7 теофиллина. На основе CuAAC-реакции 8-этинилкофеина или 8-(иодэтинил)кофеина с различными азидами разработан региоселективный метод синтеза 8-[1-алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]- или 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]-кофеинов. В ряду синтезированных производных ксантинов найдены соединения, проявляющие свойства ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Выявлены структурные особенности производных ксантинов, обеспечивающие ингибирование фермента в микромолярных и наномолярных концентрациях.

Теоретическая значимость работы

Полученный комплекс экспериментальных данных вносит существенный вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности пуриновых алкалоидов и открывает новые возможности модификаций остова с селективным введением заместителей в положения C-8, N-1 или N-7 метилксантинов, и дополняет теоретические представления о реакциях кросс-сочетания и трехкомпонентных реакциях с участием полигетероциклических соединений.

Практическая значимость работы

Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений. По результатам проведенного исследования сотрудниками Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и

трансляционной медицины» в ряду C-8, N-1 и N-7 замещенных пуриновых алкалоидов, включающих аминопропаргильный и 4-(амино)бут-2-инильный фрагменты, выявлены перспективные для дальнейшего исследования ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Получены данные по взаимосвязи «структура – антихолинэстеразная активность».

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопия, РСА, масс-спектрометрия высокого разрешения, поляриметрия и элементный анализ.

Степень достоверности. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур полученных соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ИК-, УФ-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, РСА и элементного анализа. 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.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике ФГБУН НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций: ФГБУН Институте элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова (г. Москва), ФГБУН Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), ФГБУН Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), ФГБУН Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный технический университет" (г. Волгоград), ФГБУН Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск).

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 3 докладов на российских и международных конференциях.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. D. V. Reshetnikov, S. S. Patrushev, E. E. Shults. Synthetic transformations of sesquiterpene lactones. 11. Conjugates based on caffeine and eudesmanolides with N-containing linkers. Chem. Nat. Compd. – 2020. – V. 56. – N 5. – P. 855-860.

2. D. V. Reshetnikov, L. G. Burova, T. V. Rybalova, E. A. Bondareva, S. S. Patrushev, A. N. Evstropov, E. E. Shults. Synthesis and antibacterial activity of caffeine derivatives containing amino acid fragments. *Chem. Nat. Compd.* – 2022. – V. 58. – N 5. – P. 908-915.
3. D. V. Reshetnikov, I. D. Ivanov, D. S. Baev, T. V. Rybalova, E. S. Mozhaitsev, S. S. Patrushev, V. A. Vavilin, T. G. Tolstikova, E. E. Shults. Design, synthesis and assay of novel methylxanthine – alkynylmethylamine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Molecules*. 2022. – V. 27. – N 24. – Article N 8787.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. Д. В. Решетников, С. С. Патрушев, Э. Э. Шульц. Взаимодействие 8-бромкофеина с производными аминокислот в условиях реакции каталитического аминирования. Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», С. 80, Пансионат МГУ Красновидово, 17-20 января 2020 г. (устный доклад).
2. Д. В. Решетников, С. С. Патрушев, Э. Э. Шульц. Направленная модификация ксантинов на основе реакции аминометилирования их 8-алкинилпроизводных. Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений, «КОСТ-2021», С. 272. Сочи, Россия, 2021. (стендовый доклад)
3. Е.А. Бондарева, Д.В. Решетников. Изучение антибактериальной активности модифицированных производных кофеина. Материалы XIII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых “Авиценна-2022”, т. II, С.451-452. 14 апреля 2022 г. (устный доклад).

Вклад соискателя в публикациях.

Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовка материала к публикации), 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, 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.

Во время выполнения диссертационной работы Решетников Д.В. проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем.

Решетников Д.В. являлся исполнителем инициативного проекта РФФИ (№ 18-03-01012) и проекта РНФ (№ 18-13-00361), а также бюджетного проекта по приоритетному направлению фундаментальных и поисковых научных исследований 1.4.5.3. Новые методы медицинской химии.

Диссертационная работа «Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов» Решетникова Даниила Владимировича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара Отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 46 человек, в том числе 25 кандидатов наук и 10 докторов наук. Результаты голосования: «за» – 46 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 1 от 25.01.2023 года.

Председатель семинара,
Зав. отделом медицинской химии
НАОХ СО РАН
д.х.н., профессор, чл.-корр. РАН

 Салахутдинов Н.Ф.

Секретарь семинара,
к.х.н.
25.01.2023 г.

 Волкова А.Н.