

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Решетникова Даниила Владимировича «Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных природных метилксантинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Диссертационная работа Решетникова Д.В. посвящена разработке эффективных методов синтеза и превращений галоген- и алкинилзамещенных производных метилксантинов, а также изучению физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений.

Актуальность темы диссертационной работы Решетникова Д.В. не вызывает сомнений и связана, с одной стороны, с развитием методов синтетических модификаций биологически активных метилксантинов в условиях каталитических реакций и получением фундаментальных данных о реакционной способности соединений данной группы, а, с другой стороны, с перспективами использования полученных результатов для целенаправленного синтеза новых или труднодоступных органических соединений, которые могут найти практическое применение в медицинской химии.

Химическая модификация природных метилксантинов заключалась в селективном введении аминокислотных, алкинильных, 1,2,3-триазольных и аминопропаргильных заместителей в положение С-8 кофеина и аминобутильных заместителей в положения N-1 и N-7 теобромина и теофиллина.

В ходе выполнения диссертационной работы изучены условия реакции 8-(аминоалкиламино)кофеинов и 8-(пиперазинил)кофеина с сесквитерпеновыми лактонами, содержащими активную метиленовую группу. Изучены условия реакции кросс-сочетания 8-бромкофеина, 8-бром-1-бутилтеобромина и 8-бром-7-бутилтеофиллина с гидрохлоридами метиловых или трет-бутиловых эфиров α -, β -, или ω -аминокислот. Показано, что проведение реакции в толуоле в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 - \text{XantPhos}$ и Cs_2CO_3 в качестве основания в условиях микроволновой активации позволяет с высоким выходом синтезировать соответствующие производные ксантиновых алкалоидов. 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 предложен региоселективный метод синтеза 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]- или 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6-дионов.

Оценивая научную новизну работы, следует особо отметить разработку трехкомпонентной реакция 8-этинилкофеина, 1-(проп-2инил)теобромина и 7-(проп-2инил)теофиллина со вторичными аминами и формальдегидом в присутствии соединений меди, что позволило напрямую устанавливать N-функционализированный аминопропаргильный заместитель по положениям С-8, N-1 и N-7 замещенных ксантинов.

Практически значимым является то, что с использованием разработанных соискателем методов синтеза получен большой ряд новых гибридных молекул на основе метилксантинов, функционализированных по положениям С-8, N-1 и N-7, среди которых обнаружены соединения, обладающие высокой антихолинэстеразной активностью. Выявлены структурные особенности, влияющие на степень активности синтезированных соединений.

Работа является законченной и выполнена на высоком научном уровне. Выводы и основные научные положения диссертации основаны на обширных экспериментальных

данных. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, так как в работе были использованы современные методы физико-химического анализа.

По результатам работы опубликовано 3 статьи в высокорейтинговых рецензируемых журналах и тезисы 3 докладов конференций, что свидетельствует о широкой апробации и полноте изложения результатов диссертационной работы в научной печати.

По содержанию автореферата имеются вопросы, носящие углубленный интерес к работе: 1) 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? 2) схема 4: чем подтверждается образование R-конфигурации центра при C-11 лактоного фрагмента в гибридных молекулах **10-12**?

На основании выше изложенного считаем, что диссертационная работа Решетникова Д.В. по своей актуальности, уровню новизны и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по искомой специальности.

Ведущий научный сотрудник научно-
производственного центра «ХимФармСинтез»
Института биоорганической химии НАН Беларуси,
кандидат химических наук

Т.С. Божок

Зам. директора Института биоорганической
химии НАН Беларуси, начальник научно-
производственного центра «ХимФармСинтез»,
доктор химических наук, чл.-корр., проф.

Е.Н. Калиниченко

26.04.2023 г.



Подпись Т.С. Божок удостоверяю
Ведущий специалист по кадрам
ОК/П/Е
Подпись Д.В. Решетников
расшифровка



Подпись Е.Н. Калиниченко удостоверяю
Ведущий специалист по кадрам
ОК/П/Е
Подпись Т.С. Божок
расшифровка

Государственное научное учреждение
«Институт биоорганической
химии НАН Беларуси»
ул. Купревича, 5/2, г. Минск, 220084

Info@iboch.by