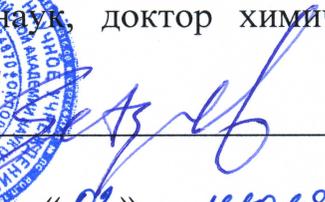


«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор




В.П. Захаров

«02» июля 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории биоорганической химии и катализа.

В период подготовки диссертации соискатель Гибадуллина Наталья Николаевна обучалась в очной аспирантуре (17.09.2015 – 16.09.2019) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского Института химии Российской академии наук (с 22.01.2018 – аспирантура Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук). С июня 2017 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории биоорганической химии и катализа УФИХ УФИЦ РАН.

В 2015 году Гибадуллина Наталья Николаевна окончила инженерный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» с присвоением квалификации Магистр (освоила программу магистратуры по направлению подготовки 04.04.01 – Химия).

Справка об обучении № 144, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по следующим дисциплинам: история и философия науки (химические науки) («отлично», 25 мая 2016 г.), английский язык («отлично», 1 июня 2016 г.), по специальности 02.00.03 – Органическая химия («отлично», 18 декабря 2017 г.), выдана 29 апреля 2021 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением Уфимским федеральным исследовательским центром Российской академии наук.

Научный руководитель – Киреева Дилара Роландовна, кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Гибадуллиной Н.Н. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении синтетических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и

интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, изучении литературы по теме диссертации, подготовке научных статей, тезисов к публикации, апробации работы и написании диссертации.

Соискатель является подготовленным специалистом в области органической химии. В ходе выполнения диссертационной работы автором разработаны новые одnoreакторные стереоселективные методы синтеза фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропиримидина путем взаимодействия фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами аминокислот (аминами) с выходами до 90%. Предложен одnoreакторный способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,N-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе трехкомпонентного взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω -диаминами с выходами до 69%.

Достоверность полученных результатов

Тщательность проведения эксперимента и применение современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений обеспечивает достоверность полученных результатов. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Научная новизна полученных результатов

Впервые предложен одnoreакторный метод синтеза новых энантиомерно чистых трифторсодержащих производных гексагидропиримидина путем взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот в условиях реакции Манниха. Синтезированы труднодоступные оптически активные дифторацетильные производные гексагидропиримидина.

Разработан новый одnoreакторный способ получения солей ди- и трифторацетата тетрагидропиридиния, основанный на реакции этил 3-оксо-4,4,4-

трифторбутаноата (этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина (гидрохлоридом 4-аминофенола).

Предложен одnoreакторный способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,N-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Разработан эффективный метод синтеза фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфиров аминокислот.

Среди фторированных производных гексагидропиримидина найдены соединения с выраженной цитотоксической активностью *in vitro* в отношении клеточных линий карциномы печени человека (Jurkat) и лимфобластного лейкоза человека (НерG2). Среди синтезированных гексагидропиримидинов выявлены два соединения-лидера, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов и проявляющие антигипоксическую активность.

Практическая значимость и ценность результатов

Разработаны новые одnoreакторные стереоселективные методы синтеза фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропиримидина. Синтезированы полифункционализированные 1,1'-(1,N-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридины), которые являются перспективными объектами для биоскрининга.

Оценка цитотоксической активности *in vitro* фторсодержащих производных гексагидропиримидина на клеточных линиях опухолевого происхождения (Jurkat и НерG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293) показала, что введение фтора в молекулу гексагидропиримидинов приводит к появлению и существенному усилению цитотоксических свойств.

По результатам исследования биологической активности определено, что синтезированные гексагидропиримидины обладают выраженной антигипоксической и ноотропной активностями.

**Полнота изложения материалов диссертации
в опубликованных работах**

По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы 11 докладов на конференциях.

Список статей:

1. **Gibadullina, N.N.** Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural α -aminoacids / **N.N. Gibadullina**, D.R. Latypova, R.A. Novikov, Y.V. Tomilov, V.A. Dokichev // *Arkivoc.* – 2017. – V. iv. – P. 222-235.
2. **Gibadullina, N. N.** Synthesis of polyfunctionalized 1,1'-(α,ω -alkanediyl)bis(1,2,3,4-tetrahydropyridines) / **N. N. Gibadullina**, D. R. Latypova, T. R. Nugumanov, L. V. Spirikhin, V. A. Dokichev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – V. 53. – № 10. – P. 1098-1102.
3. **Gibadullina, N. N.** Synthesis and cytotoxic activities of difluoroacetyl-substituted hexahydropyrimidine derivatives / **N. N. Gibadullina**, D. R. Latypova, V. A. Vakhitov, D. V. Khasanova, L. F. Zainullina, Yu. V. Vakhitova, A. N. Lobov, B. I. Ugrak, Yu. V. Tomilov, V. A. Dokichev // *J. Fluor. Chem.* – 2018. – V. 211. – P. 94-99.
4. Sapozhnikova, T.A. Effects of novel hexahydropyrimidine derivatives as potential ligands of M1 muscarinic acetylcholine receptor on cognitive function, hypoxia-induced lethality, and oxidative stress in rodents / T.A. Sapozhnikova, S.S. Borisevich, D.R. Kireeva, S.F. Gabdrakhmanova, R.Yu. Khisamutdinova, N.S. Makara, **N.N. Gibadullina**, S.L. Khursan, F.S. Zarudii // *Behavioral Brain Research* – 2019. – Vol. 373. – P. 112109.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Гибадуллиной Н.Н. соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина» Гибадуллиной Натальи Николаевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасль науки Химические науки.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 33 человека. Принимало участие в голосовании 33 человека.

Результаты голосования: «за» – 33 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 5 от «09» июня 2021 г.

Председатель объединенного научного семинара УфИХ УФИЦ РАН, д.х.н.



Р.Л. Сафиуллин

Секретарь объединенного научного семинара УфИХ УФИЦ РАН, к.х.н.



Е.В. Карасева