

Председателю диссертационного совета
24.1.218.02, созданного на базе Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра Российской
академии наук

д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

от «21» сентября 2021 года по ознакомлению с диссертационной работой
Гибадуллиной Натальи Николаевны, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Председатель комиссии – д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

Члены комиссии:

академик АН РБ, д-р хим. наук, проф. Абдрахманов Ильдус Бариевич

член-корр. АН РБ, д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной
работой младшего научного сотрудника лаборатории биоорганической химии и катализа
Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального
государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук Гибадуллиной Натальи
Николаевны на тему «Синтез и биологическая активность новых функционализированных
фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина» на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.
Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Селективное введение атома фтора или фторалкильной группы в гетероциклическую систему часто приводит к значительному изменению её химических и биологических свойств. Такие специфические свойства фтора, как высокая электроотрицательность, маленький радиус и низкая поляризуемость связи C-F, влияют на метаболическую стабильность, биодоступность и липофильность молекулы в целом и широко используются в синтезе новых соединений для фармацевтической и агрохимической промышленности, а также в технологии материалов. Одним из наиболее важных направлений использования фторсодержащих соединений является применение их в качестве лекарственных препаратов. В настоящее время около 25% лекарственных средств на фармацевтическом рынке приходится на фторсодержащие органические соединения, и это высокий процент, если учитывать, что фторированные органические соединения, за редким исключением, отсутствуют в природных источниках. Фторированные противоопухолевые препараты занимают особое место в развитии терапии рака. С момента появления 5-фторурацила замещение на фтор обычно используют в современной медицинской химии для улучшения метаболической стабильности, повышения биодоступности и взаимодействия лиганд–рецептор. Важность фторсодержащих соединений в медицинской химии стимулирует интерес к поиску новых биологически активных фторсодержащих соединений, а также новых методов введения фтора в структуры органических молекул.

Шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения ряда гексагидропиримидина и тетрагидропиридина привлекают интерес исследователей благодаря широкому спектру биологической активности: противоопухолевой, цитотоксической, анальгетической, антибактериальной, противомаларийной, антимикробной, антиаритмической, противовирусной и инсектицидной. Производные тетрагидропиридина перспективны в качестве потенциальных средств для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона. В настоящее время значительный интерес представляют одnoreакторные мультикомпонентные методы получения 1,2,3,4-тетрагидропиридинов и гексагидропиримидинов, в том числе фторзамещенных, синтез которых оставался практически не исследованным, что связано с экспериментальными трудностями.

В связи с этим исследование в области целенаправленного синтеза азотистых гетероциклов ряда 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропиримидина, преимущественно фторсодержащих, с целью получения новых биологически активных

соединений с заданной активностью (в частности, противоопухолевой и ноотропной) является актуальной и важной задачей.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Гибадуллиной Н.Н. состоит непосредственном участии в поиске и анализе научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке научных статей, тезисов к публикации.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность представленных результатов обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений.

4. Научная новизна и практическая значимость

Впервые предложен одnoreакторный метод синтеза новых энантиомерно чистых ди- и трифторсодержащих производных гексагидропиримидина путем взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот в условиях реакции Манниха. Впервые реализован одnoreакторный способ получения солей ди- и трифторацетата тетрагидропиримидиния. Впервые предложен одnoreакторный способ синтеза новых полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Впервые разработан метод синтеза новых фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов / эфирами аминокислот. Проведена оценка цитотоксических свойств *in vitro* синтезированных фторсодержащих гексагидропиримидинов на клеточных линиях человека (НЕК 293, Jurkat и HepG2). Среди синтезированных гексагидропиримидинов выявлены два соединения-лидера, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов и проявляющие антигипоксическую активность.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные научные результаты диссертации отражены в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и включенных в базу данных Web of Science и Scopus, и тезисах 11 докладов на конференциях

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

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 // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 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 // *Journal of Fluorine Chemistry* – 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 // *Behavioural Brain Research* – 2019. – V. 373. – P. 112109.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация соответствует отрасли науки «Химические науки» и 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.

7. Ценность научных работ соискателя

В результате выполнения диссертационной работы разработаны одnoreакторные стереоселективные методы синтеза фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропиримидина. Впервые предложен одnoreакторный способ получения солей ди- и трифторацетата тетрагидропиримидиния. Синтезированы полифункционализированные 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридины), которые являются перспективными объектами для биоскрининга. Выявлены (совместно с Институтом биохимии и генетики УФИЦ РАН) фторсодержащие производные гексагидропиримидина, проявляющие цитотоксическую активность на клеточных линиях опухолевого происхождения человека (Jurkat и HepG2). По результатам исследования биологической активности найдены (совместно с лабораторией синтеза нуклеотидов УФИЦ РАН) производные гексагидропиримидина, обладающие выраженной антигипоксической и ноотропной активностями.

8. Научная зрелость соискателя

Гибадуллина Наталья Николаевна в ходе выполнения диссертационной работы проявила себя квалифицированным ответственным специалистом, способным самостоятельно анализировать литературные данные, ставить задачи исследования и эффективно их решать. Наталья Николаевна принимала активное участие в планировании эксперимента, обработке полученных результатов и написании научных статей. На всех этапах работы над диссертацией Гибадуллина Н.Н. проявила высокий уровень как практической, так и теоретической подготовки. Гибадуллина Н.Н. является зрелым, компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим степени кандидата химических наук.

9. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности диссертационной работы (оригинальность текста, корректное цитирование и самоцитирование) по системе проверки использования заимствованного материала без

ссылки на автора составила 81.07 % (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 20.03.2021). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru).

Диссертация Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Кима Дмитрия Гымнановича - доктора химических наук, профессора, старшего научного сотрудника кафедры теоретической и прикладной химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)»); 454080, Россия, г. Челябинск, просп. Ленина, 76; факс: +7 (351) 267-99-00, тел.: +7 (351) 267-99-00, e-mail организации: info@susu.ru; e-mail: kim_dg48@mail.ru, сайт: www.susu.ru; ректор ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)» д-р техн. наук, проф. Шестаков Александр Леонидович.

Раскильдину Гульнару Зинуровну - кандидата химических наук, доцента кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО «УГНТУ»); 450062, Россия, Республика

Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; факс: +7(347) 243-14-19; тел.: +7(347) 243-19-35; e-mail организации: info@rusoil.net; e-mail: graskildina444@mail.ru; сайт: rusoil.net; ректор ФГБОУ ВО «УГНТУ»: канд. техн. наук Баулин Олег Александрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН); 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 47; факс: +7 (499) 135-53-38, тел.: +7 (499) 137-29-44, e-mail организации: secretary@ioc.ac.ru; сайт: <https://zios.ru>; директор ИОХ РАН: академик РАН, д-р хим. наук Егоров Михаил Петрович.

Председатель экспертной комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Г. Ю.



Члены комиссии:

академик АН РБ, д-р хим. наук, проф. Абдрахманов И. Б.



член-корр. АН РБ, д-р хим. наук, проф. Зорин В. В.



« 21 » сентября 2021 г.

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы

по диссертации Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе д-р хим. наук., проф. Ишмуратов Г. Ю., академик АН РБ д-р хим. наук., проф. Абдрахманов И. Б., член-корр. АН РБ, д-р хим. наук., проф. Зорин В. В. рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 18.93 % текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников с указанием ссылок на них.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 18.93 % допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Гибадуллиной Натальи Николаевны, выполненная на тему: «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-

тетрагидропиридина» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 02, 03, 05, 07, 09, 11, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 27, 29, 30, 36, 37, 40, 43, 45, 46, 48, 51, 53, 58, 62, 64, 70, 75, 76, 80, 104, 107, 125, 126, 130, 131, 132, 133, 143, 147, 164 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.
2. Источники № 28, 42, 54, 55, 102, 117 – ссылки на публикации автора диссертации.
3. Источники № 01, 04, 06, 08, 10, 12, 14, 16, 21, 23, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 44, 50, 59, 60, 61, 66, 71, 82, 85, 89, 91, 95, 98, 106, 110, 111, 119, 122, 129, 132, 137, 148, 158, 162, 170 – являются ссылками на научную литературу по данной тематике, оформленными по ГОСТ.

Председатель экспертной комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Г. Ю.

Члены комиссии:

академик АН РБ д-р хим. наук, проф. Абдрахманов И. Б.

член-корр. АН РБ, д-р хим. наук, проф. Зорин В. В.

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф. Хурсан С.Л.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02

канд. хим. наук Цыпышева И.П.

« 21 » сентября 2021 г.