

ОТЗЫВ

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

Синтез новых производных гексагидропиримидина и тетрагидропиридида представляет интерес в свете их выраженной биологической активности и ценных прикладных свойств. Соединения указанного ряда обладают противовирусной, противоопухолевой, цитотоксической, анальгетической, антибактериальной и другими видами активности, известны производные тетрагидропиридида и гексагидропиримидина, перспективные как кандидаты в лекарственные средства при болезни Альцгеймера и Паркинсона. Отдельного внимания заслуживают фторсодержащие производные указанного ряда, поскольку введение фтора в молекулу биологически активного соединения обычно используется для повышения биодоступности и улучшения метаболической стабильности. Таким образом, синтез новых биологически активных производных гексагидропиримидина и тетрагидропиридида, в частности фторсодержащих, и следования их свойств является актуальной задачей.

В диссертационной работе Гибадуллина Наталья Николаевна впервые предложила синтез оптически чистых ди- и трифтормодифицированных производных гексагидропиримидина на основе взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот в среде ацетатного буфера. Используя методы ЯМР и хиральной высокоеффективной жидкостной хроматографии, было доказано отсутствие эпимеризации стереогенных центров аминокислот. Разработан однореакторный метод синтеза новых хиральных тетрагидропиримидиниевых солей - производных ди- и трифторацетата тетрагидропиридиния с хорошими выходами. С привлечением методов ЯМР доказано, что в низкополярных растворителях 5-этоксикарбонил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-иума трифторацетат существует в виде стабильных ассоциатов, а в полярных растворителях ассоциаты разлагаются. Предложен синтез неописанных ранее полифункционализированных 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) взаимодействием 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω -диаминами. Разработан эффективный метод синтеза новых CHF_2 -содержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации этил 4,4-дифтор-3-бутиноата с формальдегидом и гидрохлоридами аминов и эфиров аминокислот. Показано, что варьированием мольного соотношения реагентов и pH ацетатного буфера можно сдвигать реакцию в сторону образования производных 1,2,3,4-тетрагидропиридинина или в направлении синтеза гексагидропиримидинов. Синтезированные фторсодержащие гексагидропиримидины исследованы на цитотоксичность *in vitro*, найдены соединения с выраженной цитотоксической активностью в отношении клеточных линий опухолевого происхождения Jurkat и HepG2. Показано, что некоторые производные гексагидропиримидина на поведенческих тестах *in vivo* показывают выраженный ноотропный и антигипоксический эффект и положительно влияют на когнитивные свойства грызунов.

По результатам диссертационной работы опубликовано 4 научные статьи в рецензируемых журналах, которые индексируются в базах данных Web of Science и рекомендованы ВАК. Работа отражена в сборниках трудов в виде 11 тезисов докладов на конференциях.

Автореферат Гибадуллиной Н.Н. читается легко, основные научные положения и выводы диссертации, отображенные в автореферате, обсуждены с позиций современной

органической химии, обоснованы, достоверны и отражены в научных публикациях. Строение полученных соединений строго доказано современными физико-химическими методами. Принципиальных замечаний по работе и оформлению автореферата нет.

Таким образом, диссертационная работа Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина» представляет собой завершенное научное исследование, в котором решены важные задачи в области органической химии по синтезу новых производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина и исследованию их физиологических свойств. Представленная работа по своей актуальности, новизне, поставленным задачам и полученным результатам соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Гибадуллина Наталья Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Зайнуллин Радик Анварович

«17» июня 2021 г.

Зайнуллин Радик Анварович: доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор (по кафедре специальной химической технологии), профессор кафедры специальной химической технологии Института экосистем бизнеса и креативных индустрий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет». E-mail: 5599032@mail.ru;

Телефон: +7 (347) 242-03-70

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ).

Почтовый адрес: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.
Телефон: +7-(347)-242-03-70.

Веб-сайт: <http://rusoil.net>.

Адрес электронной почты: info@rusoil.net;

Подпись Зайнуллина Р.А. заверяю:

Начальник отдела по работе с персоналом

Мадаян Ольга Анатольевна

