

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Актуальность темы диссертационной работы

Синтез фторорганических соединений вызывает неугасающий интерес исследователей, благодаря существенному влиянию атомов фтора на химические и биологические свойства веществ. Фторированные органические соединения находят широкое применение в медицинской химии, фармацевтической промышленности, агрохимии и технологии материалов. Известно, что азотистые гетероциклы ряда гексагидропиримидина и тетрагидропиридиана проявляют разнообразную фармакологическую активность. Использование фторсодержащих исходных реагентов в однореакторном синтезе фторорганических соединений является наиболее удобным и перспективным методом получения фторированных азотистых гетероциклов. В связи с этим, диссертационная работа Гибадуллиной Н.Н., посвященная синтезу новых биологически активных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридиана, в частности обладающих цитотоксическими свойствами и ноотропной активностью, с перспективой дальнейшего создания на их основе эффективных лекарственных препаратов является актуальной и важной задачей.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа изложена на 153 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части,

заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы, содержащего 163 ссылки, и 5-и приложений.

Диссертационная работа Гибадуллиной Н.Н. построена традиционно. В литературном обзоре (первая глава) хорошо освещены основные методы синтеза фторсодержащих гексагидропиримидинов, которые в большинстве случаев получают по реакции Биджинелли, и производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина. Большинство источников, использованных для написания литературного обзора, относятся к последнему десятилетию.

Вторая глава (Обсуждение результатов) содержит описание и анализ полученных результатов. Описан однореакторный синтез новых производных гексагидропиримидина, содержащих ди- или трифторацетильную группу в 5 положении гетероцикла, основанный на конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и сложными эфирами аминокислот в условиях реакции Манниха. В данной главе также показаны методы получения новых производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина: полифункционализированных 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) и 3-(дифторацетил)-6-(дифторометил)-1,2,3,4-тетрагидропиридинов. Для бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) предложен вероятный механизм протекания реакции. Приведены данные по цитотоксическим свойствам *in vitro* синтезированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и по ноотропной и антигипоксической активностям *in vivo* полученных гексагидропиримидинов.

В экспериментальной части (третья глава) представлены методики синтеза и описаны физико-химические характеристики полученных соединений.

Научная новизна

Предложен однореакторный метод синтеза новых фторсодержащих производных гексагидропиримидина в условиях реакции Манниха, которые

образуются в виде одного диастереомера, что было доказано с помощью методов ЯМР и хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Впервые показана возможность получения солей ди- и трифторацетата тетрагидропirimидиния однореакторным способом. Кроме того, обнаружено необычное поведение трифторацетата 5-этоксикарбонил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]-3,4,5,6-тетрагидропirimидин-1-ия в растворах с различной полярностью.

Разработан способ синтеза ранее неописанных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Синтезированы новые фторсодержащие 1,2,3,4-тетрагидропиридины на основе реакции фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формалином и гидрохлоридами аминов или эфирами аминокислот.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые изучена реакция фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами аминов или эфирами аминокислот, в результате которой синтезирована серия новых фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропirimидина. Показана возможность получения новых гексагидропirimидинова или 1,2,3,4-тетрагидропиридинов в зависимости от условий реакций, используя одни и те же исходные реагенты. Получен ряд новых соединений, структура которых доказана с использованием современных физико-химических методов исследований. Диэтил 5-ацетилгексагидропirimидин-1,3-диацетат и 5-ацетил-1,3-бис[2-этокси-1-(4-гидроксибензил)-2-оксоэтил]гексагидропirimидин обладают выраженной антигипоксической и ноотропной активностями и могут быть использованы в качестве потенциальных кандидатов для разработки лекарственных средств. Факт усиления или появления цитотоксических свойств у фторсодержащих гексагидропirimидинов по сравнению с аналогичными нефторированными производными гексагидропirimидина подтверждает особую значимость

фторорганических соединений для медицинской химии при поиске новых эффективных противоопухолевых препаратов.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов анализа, таких, как ЯМР-спектроскопия, включая двумерные корреляции, масс-спектрометрия. Применение общепринятых методов тонкого органического синтеза и согласованность с известными литературными данными подтверждает обоснованность и достоверность научных положений, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Выводы основаны на полученных результатах, соответствуют поставленным в работе цели и задачам, их достоверность не вызывает сомнений.

Результаты исследований опубликованы в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, и представлены на 11 международных и всероссийских конференциях. Автореферат отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

В процессе прочтения диссертационной работы и автореферата появились следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре с. 15 приведено, что реакция протекает в присутствие HCl, но не указано в присутствие соляной кислоты или хлороводорода (схема 1.8)
2. Что имеет ввиду соискатель, когда указывает об уникальных электронных свойствах CF₃-группы (с.14)
3. Что означает "Высокозамещенные бициклические пиридины" (с.28)
4. Что означает "с помощью азаанулирования" (с.47)
5. Соискатель пишет "образуется трудноразделимая смесь". Это означает, что смесь удалось разделить? (с.67)
6. Не совсем понятно, почему не удается снять РСА, если образуются хорошие кристаллы (с.67)

7. Почему при проведении реакции кетоэфира **1a** с гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тиrozина (**3g**) и водном раствором формальдегида образуется хиральная соль тетрагидропиrimидина **8a**, но не один из ожидаемых гексагидропиrimидинов не обнаружен?

Указанные замечания не ставят под сомнение полученные результаты и выводы диссертации и не снижают их значимости.

Заключение

В диссертационной работе Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиrimидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридида» предложены эффективные подходы к синтезу шестичленных азотистых гетероциклов ряда 1,2,3,4-тетрагидропиридида и гексагидропиrimидина, являющиеся перспективными соединениями в разработке новых фармакологически активных веществ, что может быть использовано для решения важных задач в области органической и медицинской химии. Представленная работа по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости 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.

Официальный оппонент

Ким Дмитрий Гымнанович

dn

«22 » 10 2021 г.

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), профессор, старший научный сотрудник кафедры теоретической и прикладной химии Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)»)

E-mail: kim_dg48@mail.ru

тел.: 8 (351) 267-95-70

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

454080, г. Челябинск, просп. Ленина, 76

E-mail: info@susu.ru;

тел.: +7 (351) 267-99-00.

Сайт организации: <https://www.susu.ru/>

«_____» _____ 2021

Подпись Кима Д. Г.

заверяю:



Верно

Ведущий документoved
О.В. Гришина