

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Диссертационная работа Гибадуллиной Н.Н. посвящена актуальной проблеме направленного органического синтеза новых производных гетероциклических соединений с перспективными фармакологическими свойствами. Введение таких фармакофорных заместителей как фторированные группы и аминокислотный фрагмент в структуру биологически активной молекулы используется в дизайне новых соединений с улучшенными характеристиками. Производные гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридида широко применяют для разработки новых биологически активных веществ, ввиду целого ряда проявляемой ими биологической активности. Таким образом, диссертационная работа Гибадуллиной Н.Н., направленная на разработку методов синтеза производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридида, содержащих фторированные заместители и потенциально обладающих цитотоксической и ноотропной активностью, является **актуальной и важной**.

Научная новизна представленной работы заключается в следующем:

- впервые в условиях реакции Манниха получены новые энантиомерно чистые производные гексагидропиримидина, содержащие ди- и трифторацетильные группы в положении 5 гетероцикла;
- предложен однореакторный способ получения солей ди- и трифторацетата тетрагидропиримидиния и изучены их свойства.
- реакцией 1,3-дикарбонильных соединений с формалином и α,ω -диаминами синтезированы новые 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридины);
- осуществлен эффективный синтез 3-(дифторацетил)-6-(дифторометил)-1,2,3,4-тетрагидропиридинов путем конденсации фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и

гидрохлоридами аминов или эфирами аминокислот.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан синтез ряда новых производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина, включающих фторированные заместители и аминокислотный фрагмент, на основе взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами аминов или эфирами аминокислот. Для производных гексагидропиримидина однозначно доказано образование только одного диастереомера. Синтезированы полифункционализированные 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидро-пиридины), представляющие интерес как самостоятельные объекты для биоскрининга. Показано, что впервые синтезированные фторсодержащие гексагидропиримидины обладают значительно более высокой цитотоксической активностью *in vitro*, чем аналогичные структуры, не содержащие фтор. На основании биологических исследований найдены гексагидропиримидины, проявляющие выраженную ноотропную и антигипоксическую активности *in vivo* и являющиеся перспективными кандидатами в поиске новых эффективных лекарственных препаратов.

Структура диссертации, её содержание. Диссертационная работа Гибадуллиной Н.Н. построена классически и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы и приложений.

Во введении приведено обоснование актуальности выбранной темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту.

В первой главе представлен литературный обзор по теме «Методы синтеза фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина и их биологическая активность», на основании которого Гибадуллина Н.Н. делает заключение о том, что фторсодержащие гексагидропиримидины в большинстве случаев получают по реакции Биджинелли, а сведения о синтезе гексагидропиримидинов, содержащих фторированные заместители, в условиях реакции Манниха в литературе отсутствуют. К тому же в источниках описано лишь небольшое количество примеров синтеза фторированных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов. Анализ литературных данных

позволил диссидентанту определить степень разработанности темы исследования и сформулировать цели и задачи диссертации.

Обсуждение результатов (**вторая глава**) состоит из трех разделов. В первом разделе представлено изучение реакции ди- и трифтормодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формалином и гидрохлоридами эфиров аминокислот. В результате реакции либо образуются фторированные производные гексагидропиримидина, либо наблюдается отрыв фторсодержащей группы. Полученные соединения представляют собой один (*S,S*)-диастереомер, что доказано с помощью ЯМР-спектроскопии и хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Интересной особенностью работы является получение солей тетрагидропиримидиния при использовании в реакции эфира (*S*)-тироцина или 4-аминофенола. Во втором разделе описан синтез новых 1,1'-(1,н-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе реакции 1,3-дикарбонильных соединений с формалином и α,ω -диаминами, а также приведен предполагаемый механизм данной реакции. Предложен метод получения фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов. Третий раздел содержит данные по цитотоксическим свойствам *in vitro* синтезированных фторированных гексагидропиримидинов и ноотропной и антигипоксической активности *in vivo*.

Экспериментальная часть (**третья глава**) содержит подробное описание методик синтеза и выделения продуктов реакции. Структуры всех новых синтезированных соединений подтверждены данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, включая двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты, масс-спектрометрии, элементного анализа. Для фторсодержащих производных приведены данные ^{19}F ЯМР-спектроскопии. **Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений.

Выводы четко сформулированы автором, полностью отражают полученные результаты работы.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, теоретически обоснованы, подтверждены экспериментальным материалом и современными физико-химическими методами анализа.

Вопросы и замечания по диссертационной работе и ее автореферату:

1. Во всех реакциях (кроме реакции с α,ω -диаминами) использовали гидрохлориды аминов или эфиров аминокислот. Вовлекались ли в реакции амины или аминокислоты без гидрохлоридной защиты аминогруппы?

2. Изучалось ли поведение солей тетрагидропириимидиния **8b** и **8c** в растворителях с различной полярностью как это показано для соли **8a**?

3. При взаимодействии 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-диона (**1c**) или 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона (**2c**) с CH₂O и гидрохлоридом этилового эфира глицина выход гексагидропириимидинов не превышает 30%. Что представляют собой оставшиеся 70%?

4. Исследовался ли механизм цитотоксического действия производных гексагидропириимидина?

5. В работе присутствует небольшое количество опечаток, пунктуационных ошибок, неудачных выражений, например:

- стр. 14 дисс. последняя строка: фраза «мешают элиминированию соединения» некорректна, правильнее писать мешают элиминированию гидроксигруппы в соединении;
- стр. 64 дисс. 5 строка сверху: соединение (-)-**5d** представляет собой диастереомер, а не энантиомер.

Указанные замечания не являются принципиальными и не снижают качества и значимости работы.

По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базы данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 11 докладов на конференциях различного уровня. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

Заключение

В диссертационной работе Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропириимидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридиана» решены важные задачи в области органической химии и тонкого органического синтеза, а именно разработаны подходы к синтезу новых производных гексагидропириимидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридиана, содержащие фторированные заместители и проявляющие ценные биологические свойства. Представленная

работа по своей актуальности, новизне, 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

Раскильдина Гульнара Зинуровна

«25» 10 2021 г.

кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия, 02.00.13 – Нефтехимия), доцент кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

E-mail: graskildina444@mail.ru;

Тел. +7(987)499-40-38

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

450062, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1

Тел.: +7(347)243-19-55

E-mail организаций: info@rusoil.net;

Сайт организации: www.rusoil.net

Подпись Раскильдиной Г. З. заверяю,

Проректор по научной и инновационной работе УГИТУ

Рабаев Руслан Уралович

2021

