

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
органической химии им.

Н.Д. Зелинского Российской
академии наук,
академик РАН

М. П. Егоров

«27» октября 2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

ГИБАДУЛЛИНОЙ НАТАЛЬИ НИКОЛАЕВНЫ

«Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиrimidina и 1,2,3,4-тетрагидропиридида»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Разработка селективных методов получения гетероциклических структур, содержащих в качестве заместителей атом фтора или фторалкильные группы, в настоящее время является весьма актуальной задачей. Перспективность подобных исследований подчеркивается тем фактом, что около четверти всех фармацевтических средств, присутствующих на рынке, содержат в своем составе фторсодержащие органические соединения. Это стимулирует интерес как к поиску новых биологически активных фторированных соединений, так и к разработке новых высокоэффективных методов введения фтора в разнообразные классы органических молекул.

Особое место среди таких классов занимают производные гексагидропиrimidina и тетрагидропиридида, обладающие широким спектром биологической активности, включая такие значимые ее виды, как противоопухолевая, анальгетическая и антибактериальная. Учитывая, что введение атома фтора в гетероциклическую структуру часто приводит к значительному изменению как химических, так и биологических свойств, разработка

методов направленного синтеза новых фторированных гексагидропиrimидинов и тетрагидропиридинов представляется важной задачей.

Основная часть диссертационной работы Гибадуллиной Натальи Николаевны посвящена детальному исследованию новых однореакторных реакций между фторсодержащими 1,3-дикарбонильными соединениями, формальдегидом и разнообразными аминами, включая производные природных хиральных аминокислот, приводящих в результате каскадных процессов к целевым фторированным гетероциклическим системам. Помимо этого, автором впервые осуществлен синтез неизвестных ранее структур, содержащих два тетрагидропиридиновых ядра, соединенных полиметиленовым мостиком, а также исследованы цитотоксические свойства и биологическая активность ряда полученных соединений.

Описанию собственных результатов автора предшествует обширный литературный обзор, посвященный известным общим методам получения гексагидропиrimидиновых и 1,2,3,4-тетрагидропиридиновых структур. Несмотря на название, которое предполагает обсуждение лишь синтеза фторсодержащих соединений данных классов, в обзор также включена информация о наиболее общих и широко применяемых подходах (в частности, реакции Манниха) к получению этих соединений, не содержащих фтора. К сожалению, несмотря на большой объем, он в основном носит перечислительный характер. В нем практически отсутствует детальное обсуждение механизмов протекающих сложных многокомпонентных реакций и возникающих в их ходе интермедиатов, а также сравнение приведенных по эффективности, области применимости и прочим важным характеристикам, что снижает его информативность.

В первой и второй частях работы автором проведено систематическое исследование реакций между фторсодержащими 1,3-дикетонами и кетоэфирами, формальдегидом и эфирами различных аминокислот, приводящих к новым гексагидропиrimидиновым производным, содержащим одну или две ацильные группы в положении 5. И хотя не во всех случаях удалось добиться образования конечных продуктов с сохранением трифторацетильной или дифторацетильной групп, тем не менее на ряде примеров такие соединения были получены с препаративными выходами. Интересным результатом является неожиданное образование тетрагидропиrimидиневых солей при взаимодействии этилтрифторацетата или этилдифторацетата с формальдегидом и гидрохлоридами этилового эфира тирозина или 4-аминофенола, предполагающее протекание процесса дегидрирования соответствующего гексагидропиrimидина в условиях реакции. Также установлено, что изучаемые реакции протекают с сохранением конфигурации хиральных центров в используемых аминокислотных фрагментах.

В последующих частях представленной диссертационной работы автором предложен оригинальный однореакторный подход к получению неизвестных ранее 1,1'-(1-*n*-алкандиил)-бис(1,2,3,4-терагидропиридинов) на основе трехкомпонентного взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений, формальдегида и первичного амина. Интересным как с теоретической, так и с синтетической точек зрения результатом является обнаруженное региоселективное образование фторированных производных тетрагидропиридина при взаимодействии 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и алифатическими аминами, включая производные аминокислот в присутствии добавки NaCl. Установлено, что эта добавка играет ключевую роль в обеспечении эффективности получения конечных продуктов без примеси соответствующих гексагидропириimidинов.

Помимо синтетических результатов, автором работы совместно с сотрудниками Института биохимии и генетики УФИМЦ РАН проведена серия испытаний ряда полученных соединений на цитотоксическую активность *in vitro*, а также произведена оценка их ноотропных и антигипоксических свойств *in vivo*. Проведенные исследования позволили выявить два соединения-лидера, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов.

В целом диссертационная работа представляет собой комплексное завершенное исследование, выполненное на высоком экспериментальном уровне. Строение полученных продуктов строго доказано современными физико-химическими методами (прежде всего, спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, а в ряде случаев – полные наборы двумерных гомо- и гетероядерных спектров ЯМР) и не вызывает сомнений. В случае получения смесей продуктов автором проводилось их хроматографическое разделение, причем в ряде случаев удавалось выделить даже минорный региоизомер в индивидуальном состоянии, что свидетельствует о высоком экспериментальном мастерстве диссертанта.

Несмотря на общее хорошее впечатление, производимое представленной диссертацией, в ней имеются следующие недостатки:

- В литературном обзоре представлен целый ряд сложных механизмов на схемах, однако в тексте автор зачастую ограничивается лишь упоминанием исходных соединений и продуктов (например, схемы 1.51, 1.52, 1.62). В тексте присутствуют также примеры кальки с английского («ЯМР-спектроскопия», «NOE-связь», «мажорный конформер») и разговорные выражения («снять РСА»).
- Из приведенного в начале стр. 62 текста непонятно, что получалось при реакции фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и первичными аминами в условиях, описанных ранее для аналогичных превращений нефторированных дикетонов и кетоэфиров. Также ни в описании результатов, ни в

экспериментальной части нет информации, каким образом были найдены условия проведения процесса (ацетатный буфер, 24 ч, комнатная температура), позволяющие получать фторированные гексагидропиrimидины. Обычно в таких случаях приводятся зависимости выхода продуктов, их соотношения от условий проведения модельной реакции, позволяющие обоснованно выбрать оптимальные условия проведения изучаемых процессов.

- Имеется противоречие в приведенных данных по реакции гидрохлорида этилового эфира глицина **3a** с этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноатом **2a** и формальдегидом в среде ацетатного буфера. Так, на странице 71 в таблице 3 указано, что данный процесс приводит к образованию гексагидропиrimидина **4a** с выходом 71%, тогда как в следующем разделе (стр. 81, таблица 6, схема 2.8) утверждается, что те же самые реагенты в тех же самых условиях дают смесь соединения **4a** и тетрагидропиридиана **16e** с суммарным выходом всего 42%.
- При выполнении биологических испытаний автор не использовал положительный контроль, при этом стоит отметить, что многие журналы по тематике медицинской химии даже не принимают к рассмотрению публикации, содержащие исследования активности без положительного контроля.
- В обсуждении результатов и экспериментальной части на рисунках и схемах многократно приводится некорректное изображение тетраэдрического атома углерода (оптического центра) с клиновидными связями (например, все структуры на с. 90).
- В экспериментальной части в описании соединений **18b–f** указано соотношение полученных диастереомеров А и В. При этом ни в экспериментальной части, ни в обсуждении результатов не приводится отнесение изомеров. Однако на рис. 5 (с. 86) изображена хроматограмма с двумя пиками, один из которых является основным, а также две структуры. Автору следует пояснить, является ли приведенная композиция рис. 5 указанием на то, что левый пик отвечает левой структуре, если да, то на каком основании сделано это отнесение. Также на стр. 86 имеется некорректная формулировка «Соединение **18d** образуется только в виде двух диастереомеров». Дело в том, что при эпимеризации было бы по-прежнему только два диастереомера, но каждый из них был бы представлен в виде двух энантиомеров.

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а её автор, Гибадуллина Наталья Николаевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании объединенного коллоквиума лабораторий № 5 и 6 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) «22 » октября 2021 г. (протокол № 10 от 22.10.2021 г., присутствовали 19 чел. категории научный персонал, рецензент – Гвоздев В.Д.).

Заключение.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертация Гибадуллиной Натальи Николаевны «Синтез и биологическая активность новых функционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридида» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержатся решения задач по синтезу новых функционализированных производных 1,2,3,4-тетрагидропиридида и гексагидропиримидина, что может быть использовано для решения проблемы разработки эффективных противоопухолевых и ноотропных лекарственных средств.

Гвоздев Валентин Дмитриевич,
кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник
лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 Федерального
государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д.
Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН).

E-mail: vgvozdev2006@yandex.ru;
тел.: +7(499)137-29-44

Т.В.Г.

Я, Гвоздев Валентин Дмитриевич,
согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой
диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

«27 » октябрь 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

Адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: +7 (499) 137-29-44

E-mail: secretary@ioc.ac.ru

Сайт: <https://zioc.ru>

Подпись Гвоздева В.Д.

заверяю:

учёный секретарь ИОХ РАН

кандидат химических наук

«27 » 10 2021 г.



М. П.

И.А. Коршевец

/ И.А. Коршевец