

На правах рукописи



ГИБАДУЛЛИНА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНА И
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории биорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН))

Научный руководитель: **Киреева Дилара Роландовна**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты: **Ким Дмитрий Гымнанович**
доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник кафедры теоретической и прикладной химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

Раскильдина Гульнара Зинуровна
кандидат химических наук, доцент кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук», г. Москва

Защита диссертации состоится 24 ноября 2021 года в 14 час 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу:

http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2021/09/2021_8_gibadullinann_disser.pdf

Автореферат разослан _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

 Цыпышева И.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 однореакторные 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.

Настоящая работа выполнена в рамках Государственного задания по теме научно-исследовательской работы Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук № ААААА20-120012090031-3. Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. Представленные в литературе методы синтеза тетрагидропиридинов основаны на многокомпонентной циклоконденсации кетоэфиров с аминами и карбонильными соединениями, взаимодействии диалкилацетилендикарбоксилатов с имидами и бензилиденмалонитрилами, гидрировании производных пиридина, а также на реакциях Дильса–Альдера и Уги.

Известные методы получения фторированных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов ограничиваются несколькими работами, а сведения о синтезе 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) в литературе отсутствуют.

Синтез новых соединений класса гексагидропиримидинов, как правило, осуществляется путем взаимодействия 1,3-диаминов с альдегидами (кетонами) или конденсацией СН-кислот с формальдегидом и первичными аминами. Фторсодержащие гексагидропиримидин-2-оны(тионы) получают реакцией Биджинелли из различных фторированных 1,3-дикарбонильных соединений, альдегида и мочевины или тиомочевины. Однако синтез полифункционализированных фторсодержащих гексагидропиримидинов на основе природных аминокислот по реакции Манниха в литературе не описан.

Цель работы: Разработка методов синтеза новых полифункционализированных фторсодержащих производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина с потенциальной противоопухолевой и ноотропной активностями.

Задачи исследования:

1. разработка одnoreакторного метода получения оптически активных CHF_2 - и CF_3 -содержащих производных гексагидропиримидина в результате конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот по типу реакции Манниха;

2. синтез полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω -диаминами;

3. разработка метода синтеза фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфиров аминокислот;

4. оценка цитотоксических свойств *in vitro* в отношении клеточных линий опухолевого происхождения (Jurkat, HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293) среди полученных фторированных производных гексагидропиримидина (совместно с Институтом биохимии и генетики УФИЦ РАН);

5. оценка антигипоксической, антиоксидантной и ноотропной активностей *in vivo* синтезированных гексагидропиримидинов (совместно с лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН).

Научная новизна. Впервые предложен одnoreакторный метод синтеза новых энантимерно 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.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны одnoreакторные стереоселективные методы синтеза фторсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина и гексагидропиримидина. Впервые предложен одnoreакторный метод синтеза солей ди- и трифторацетата тетрагидропиримидиния. Синтезированы полифункционализированные 1,1'-(1,п-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 низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН) производные гексагидропиримидина, обладающие выраженной антигипоксической и ноотропной активностями.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

- синтез новых CHF₂- и CF₃-содержащих производных гексагидропиримидина и их цитотоксические свойства *in vitro*;
- синтез новых производных гексагидропиримидина, содержащих аминокислотный фрагмент и их ноотропные свойства *in vivo*;
- синтез солей ди- и трифторацетата тетрагидропиримидиния, основанный на реакции этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира (S)-тирозина (гидрохлоридом 4-аминофенола);
- новый одnoreакторный метод синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов);
- синтез новых фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфиров аминокислот.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами спектроскопии ¹H и ¹³C ЯМР, включая двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBSC, ¹H-¹³C HSQC), масс-спектрометрии, элементного анализа.

Апробация работы. Основные результаты выпускной квалификационной работы докладывались на VIII Всероссийской молодежной научной конференции «Мавлютовские чтения» (Уфа, 2015), II Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки» (Уфа, 2016), XI Всероссийской конференции с международным участием «Химия фтора» (Москва, 2016), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), X Международной конференции молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017»

(Санкт-Петербург, 2017), IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки» (Уфа, 2018).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении синтетических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, подготовке научных статей, тезисов к публикации, апробации работы и написании диссертации.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базы данных Web of Science и Scopus, тезисы 11 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 153 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (163 наименования) и 5 приложений. Диссертация содержит 5 рисунков, 89 схем и 15 таблиц.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю к.х.н. Киреевой Диларе Роландовне и зав. лабораторией, д.х.н., профессору Докичеву Владимиру Анатольевичу за неоценимую помощь при выборе темы исследования, постановке целей и задач, интерпретации полученных результатов, к.х.н. Лобову А.Н. за помощь в расшифровке спектров ЯМР синтезированных соединений, член-корр. РАН, д.б.н. Вахитовой Ю.В. за оценку цитотоксических свойств синтезированных соединений, к.б.н. Сапожниковой Т. А. за оценку ноотропной и антигипоксической активности синтезированных соединений, д.х.н. Томилову Ю.В. за консультацию и содействие в работе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре (глава 1) представлены основные методы синтеза 1,2,3,4-тетрагидропиридинов и фторированных гексагидропиримидинов, рассмотрена их биологическая активность.

В обсуждении результатов (глава 2) описаны результаты проведенных исследований.

В третьей главе (экспериментальная часть) приведены методики синтеза и физико-химические характеристики образующихся соединений.

1. Синтез фторсодержащих производных гексагидропиримидина

1.1 Реакция трифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами аминокислот

В литературе описан синтез фторированных гексагидропиримидин-2-онов(тионов) по реакции Биджинелли из различных фторированных дикарбонильных соединений, альдегида и мочевины или тиомочевины. Однако сведения о синтезе фторированных гексагидропиримидинов, не содержащих во 2 положении карбонильной группы или тиогруппы, по реакции Манниха отсутствуют.

В данной работе изучено взаимодействие трифторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений **1a-c** с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот **3a-e,g** по типу реакции Манниха. Использование условий реакции, эффективных для нефторированных 1,3-дикарбонильных соединений¹, не приводит к тетразамещенным

¹Latypova, D.R. et al. // Russ. J. Org. Chem. – 2013. – V. 49. – P. 843-848.

гексагидропиримидинам из-за легкого элиминирования группы CF_3CO . Исследуя различные условия, мы обнаружили, что 1,3,5,5-тетразамещенный гексагидропиримидин наиболее успешно образуется при комнатной температуре при мольном соотношении реагентов 1: 15: 2 (или 1: 4: 2 для кетонов **1b** и **1c**) в ацетатном буфере (pH 5.9).

Изучение влияния природы исходных реагентов на направление реакции показало, что аминный компонент значительно влияет на сохранение трифторацетильной группы в 5 положении гетероцикла (Таблица 1). Взаимодействие этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) с формальдегидом и гидрохлоридом эфира глицина (**3a**) или эфира (*S*)-аланина (**3b**) приводит к образованию гексагидропиримидинов **4a** или (-)-**4b**, не содержащих трифторацетильную группу (Схема 1). Реакцией **1a** с формальдегидом и стерически более затрудненными эфирами аминокислот, такими как (*S*)-валин **3c** и (*S*)-лейцин **3d**, получены гексагидропиримидины (-)-**5c** и (-)-**5d** с сохранением группы CF_3CO . Эфир (*S*)-фенилаланина **3e** селективно превращается во фторированный гексагидропиримидин (-)-**5e**.

Реакция 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (**1b**) с формальдегидом и эфиром глицина **3a** дает 1,3,5-замещенный гексагидропиримидин **4f**. Изменение мольного соотношения **1b** : CH_2O : **3a** с 1: 15: 2 на 1: 4: 2 позволяет синтезировать фторсодержащий гексагидропиримидин **5f**. Однако, реакция diketона **1b** с формальдегидом и эфиром (*S*)-тирозина (**3g**) в тех же условиях приводит только к дезацилированному продукту (-)-**4g**.

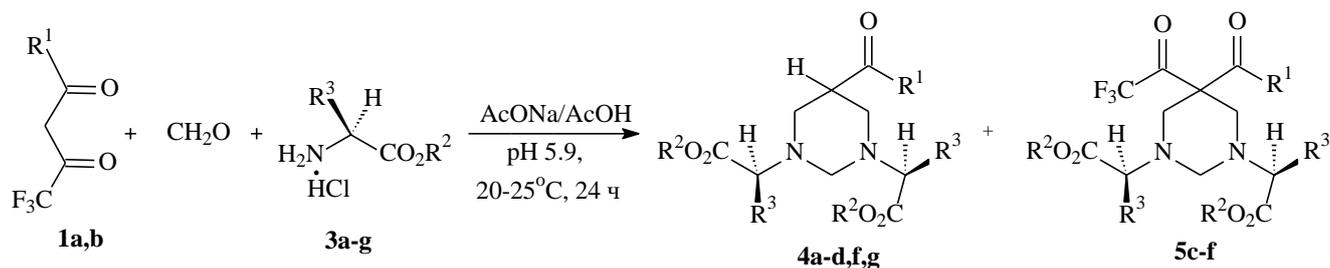


Таблица 1 – Синтез гексагидропиримидинов **4** и **5**.

	СН-кислота	R^1	Эфир аминокислоты	R^2	R^3	Выход, %	
						4	5
1	1a	ОEt	3a	Et	H	4a (62)	–
2	1a	ОEt	(-)- 3b	Me	Me	(-)- 4b (56)	–
3	1a	ОEt	(-)- 3c	Me	CHMe_2	(-)- 4c (10)	(-)- 5c (48)
4	1a	ОEt	(-)- 3d	Me	CH_2CHMe_2	(-)- 4d (26)	(-)- 5d (40)
5	1a	ОEt	(-)- 3e	Et	CH_2Ph	–	(-)- 5e (46)
6	1b	CH_3	3a	Et	H	4f (42)	–
7 ^a	1b	CH_3	3a	Et	H	–	5f (70)
8 ^a	1b	CH_3	(-)- 3g	Et	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-4}$	(-)- 4g (46)	–

^a Мольное соотношение **1a** : CH_2O : **3** = 1 : 4 : 2.

Следует отметить, что при проведение реакций этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) в мольном соотношении 1 : 4 : 2 мы наблюдаем тот же состав продуктов **4** и **5** (Таблица 1), но с более низкими выходами.

Чтобы установить отсутствие эпимеризации стереогенных центров аминокислот и доказать образование одного энантиомера, мы провели реакцию **1a** с рацемическим эфиром лейцина **3d**. В этом случае, согласно данным ЯМР-спектров и «хирального» ВЭЖХ-анализа, соединение **5d** образуется в виде четырех стереоизомеров (Рисунок 1). В то же время соединение (–)-**5d**, полученное из (*S*)-лейцина **3d**, представляет собой один чистый (*S,S*)-энантиомер.

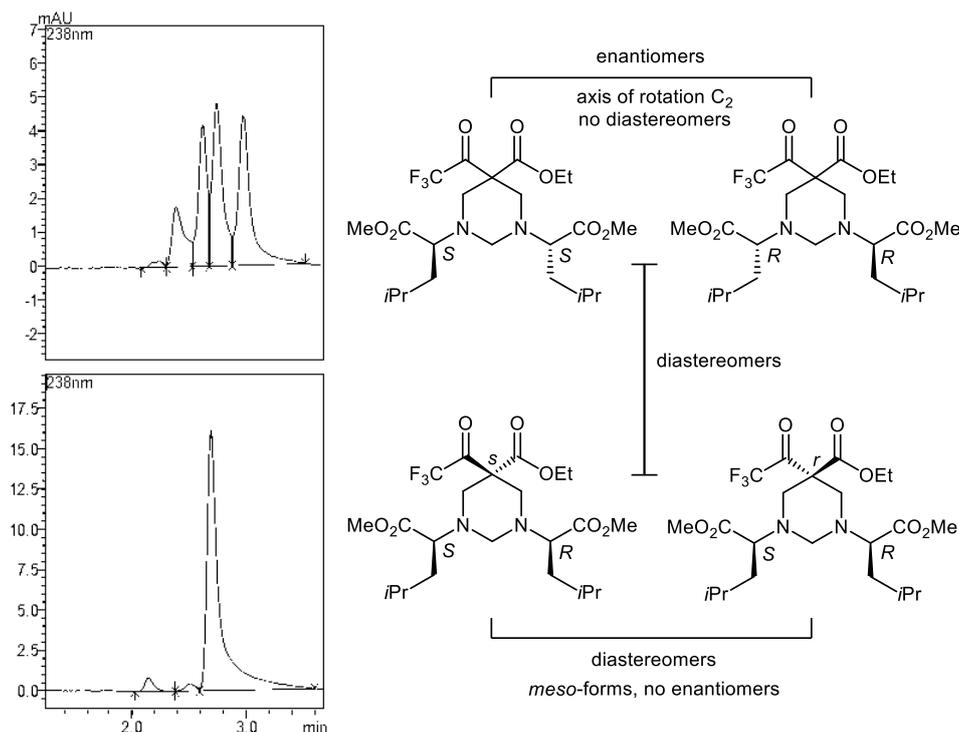


Рисунок 1 - Четыре стереоизомера соединения **5d** и данные «хирального» ВЭЖХ-анализа смеси стереоизомеров и энантиочистого соединения.

Реакцией 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-диона (**1c**) с CH_2O и эфиром глицина **3a** при мольном соотношении 1 : 15 : 2 получены гексагидропиримидины **4h** и **6** с общим выходом 30% в соотношении 1 : 1 (Схема 2, Таблица 2). В продуктах реакции остается только одна трифторацетильная группа или ее гидратная форма. Уменьшение количества формальдегида (мольное соотношение 1 : 4 : 2) приводит к гексагидропиримидину **6** с незначительным увеличением выхода до 18%. В аналогичных условиях эфир (*S*)-тирозина **3g** дает гексагидропиримидин **4i** с выходом 45%. Реакция тирозина с **1c** и 15-кратным избытком формальдегида не приводит к целевым продуктам.

Необходимо отметить, что согласно литературным данным² возможность взаимодействия 1,3-дикетонных, содержащих две трифторметильные группы, в условиях реакции Манниха отрицалась из-за образования стабильных тетраолов или бис-гемикеталей в спиртовой или водной средах.

²Burgart, Ya. V. et al. // Russ. J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 37. – P. 869-880.

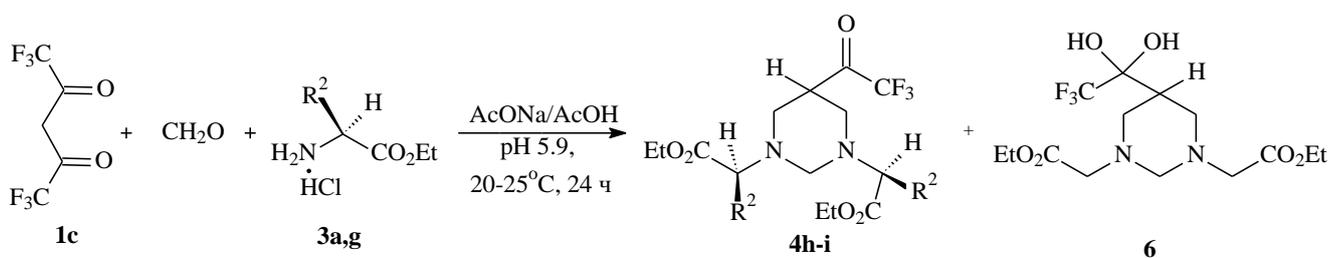


Схема 2

Таблица 2 – Синтез фторированных гексагидропиримидинов **4** и **6**.

	Мольное соотношение 1c : CH₂O : 3	R ²	Выход, %	
1	1 : 15 : 2	H	4h (15)	6 (15)
2	1 : 4 : 2	H	–	6 (18)
3	1 : 4 : 2	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4	4i (45)	–
4	1 : 15 : 2	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4	–	–

Совершенно неожиданный результат мы получили при проведении реакции **1a** с формальдегидом и эфиром (*S*)-тирозина **3g**. В результате впервые в условиях реакции Манниха получена хиральная соль трифторацетата тетрагидропиримидиния **8a** с выходом 63% (Схема 3).

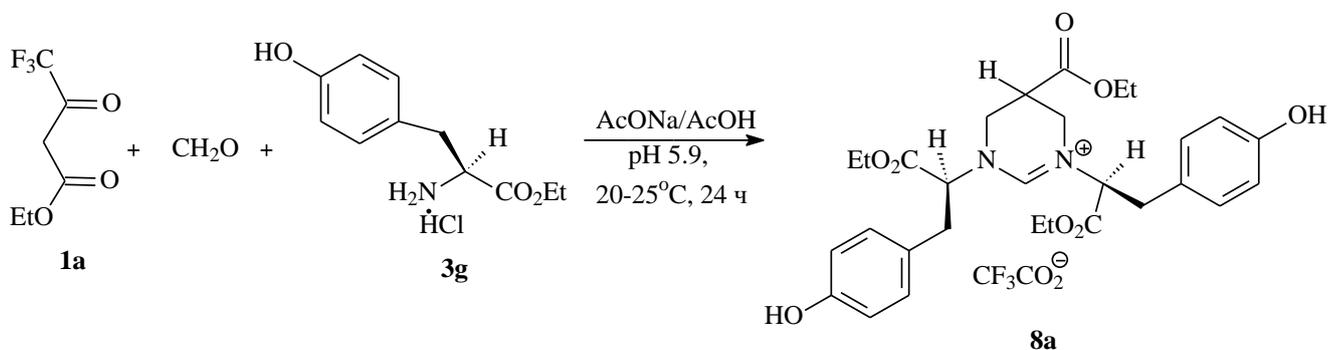


Схема 3

Образование тетрагидропиримидиновой части предполагает, что имеет место окислительно-восстановительный процесс, когда одна из молекул формальдегида действует как окислитель и превращается в метанол. В литературе отсутствуют данные об одностадийных способах синтеза таких структур из простых линейных исходных соединений.

Спектры 2D ¹H, ¹⁹F NOESY в растворе CDCl₃ демонстрируют гетероядерные NOE-связи ¹H-¹⁹F между группой CF₃ и протонами ароматических колец, показывая, что они довольно близки в пространстве (Рисунок 2).

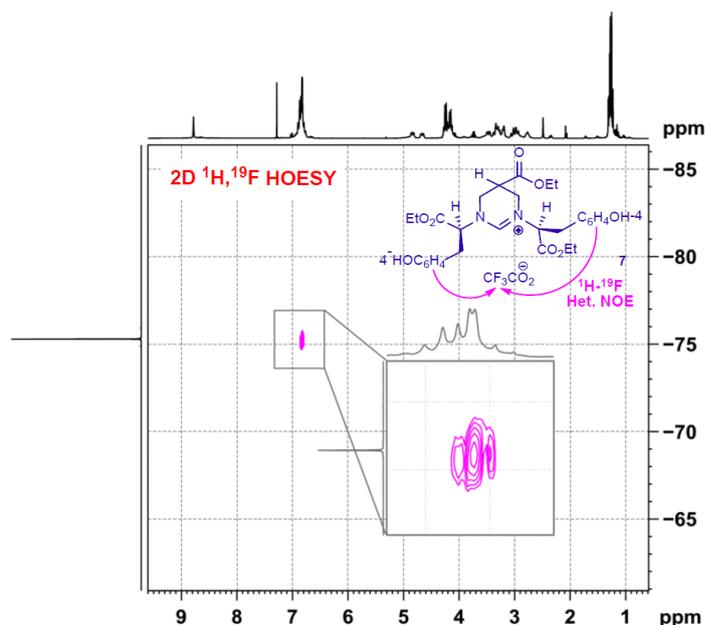


Рисунок 2 – ЯМР спектры 2D¹H, ¹⁹FHOESY соединения **8a** в CDCl₃.

В низкополярных растворителях (CDCl₃) соединение **8a** образует стабильные ассоциаты, которые сильно влияют на спектры ЯМР (Рисунок 3а,б). Из-за образования ассоциатов коэффициент диффузии в растворе значительно уменьшается (Рисунок 3а, логарифм коэффициента диффузии изменяется от -9.03 в CD₃CN (оранжевый) до -9.37 в CDCl₃ (фиолетовый)). Вероятно, ассоциаты образуются за счет межмолекулярного взаимодействия анионов трифторацетата с катионами, которые связывают их в длинную цепь. В более полярных растворителях (CD₃CN) ассоциаты разлагаются. В спектрах ЯМР знак NOE становится положительным, а коэффициент диффузии значительно возрастает (Рисунок 3а,с).

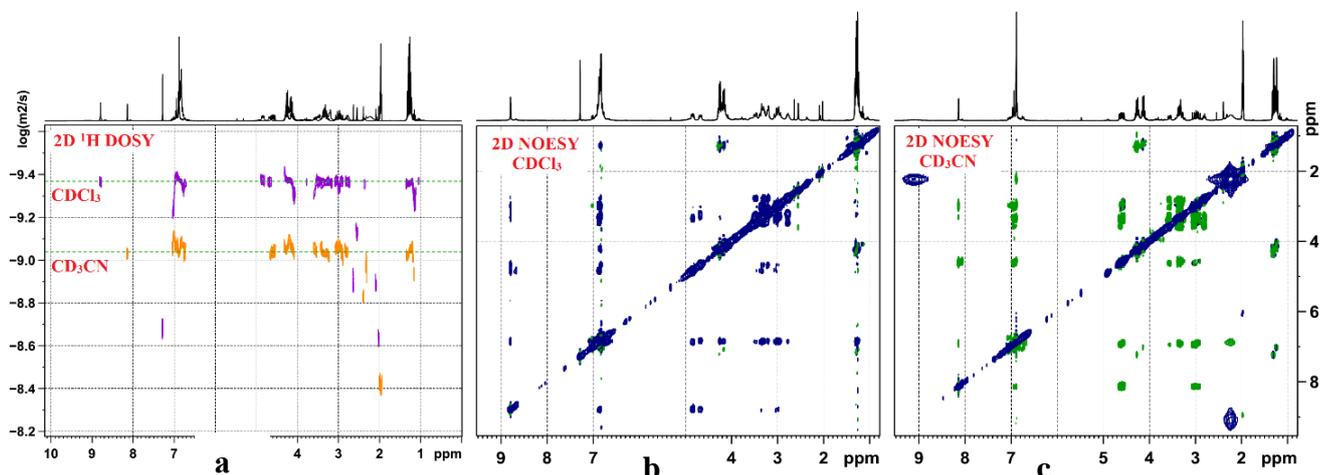


Рисунок 3 – **а**: два наложенных 2D¹HLED-DOSY ЯМР спектра соли **8a** в CDCl₃ (фиолетовый) и CD₃CN (оранжевый); **б** и **с**: 2D¹H, ¹HNOESY ЯМР спектры соли **8a** в CDCl₃ (**б**) и CD₃CN (**с**); кросс-пики показывают знак NOE эффекта (зеленый – положительный, синий – отрицательный); в CDCl₃ все кросс-пики имеют отрицательный знак (ненормально для низкой молекулярной массы соединения), который свидетельствует о формировании ассоциатов.

Добавление всего нескольких капель CD_3CN к раствору в $CDCl_3$ приводит к разложению ассоциатов. Это, по-видимому, связано со стабилизацией ионных пар молекулами полярного растворителя за счет образования сольватной оболочки.

Таким образом, изучено взаимодействие фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами аминокислот в условиях реакции Манниха. Получены новые производные гексагидропиримидина, в том числе с трифторацетильной группой в положении 5 гетероцикла. Предложен одnoreакторный метод синтеза новой хиральной тетрагидропиримидиниевой соли, основанный на реакции этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с формальдегидом и эфиром (*S*)-тирозина.

1.2 Реакция дифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами аминокислот

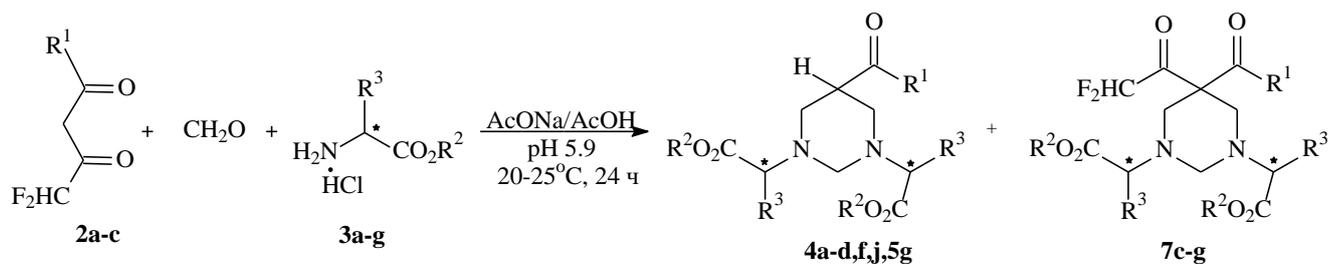
С целью расширения круга биологически активных фторсодержащих гексагидропиримидинов изучена реакция дифторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений **2a-c** с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами эфиров аминокислот **3a-g**. Реакцию проводили при комнатной температуре при мольном соотношении реагентов 1 : 15 : 2 (или 1 : 4 : 2 для кетонов **2b** и **2c**) в ацетатном буфере (pH 5.9).

Также как и в случае с трифторсодержащими 1,3-дикарбонильными соединениями наблюдается влияние аминной компоненты на ход реакции. Так, реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с формальдегидом и эфиром глицина **3a** или (*S*)-аланина (**3b**) приводит к получению гексагидропиримидинов **4a** или (-)-**4b**, не содержащих дифторацетильную группу (Схема 4, Таблица 3).

Использование эфиров (*S*)-валина **3c**, (*S*)-лейцина **3d**, (*R*)-лейцина **3d** в данной реакции приводит к гексагидропиримидинам (-)-**7c,d**, (+)-**7d**, содержащих группу CHF_2CO . Взаимодействие эфира (*S*)-фенилаланина **3e** и (*R*)-фенилаланина **3f** с **2a** и формальдегидом протекает селективно с образованием фторированных гексагидропиримидинов (-)-**7e** и (+)-**7f**.

В отличие от этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**), который реагировал с эфиром (*S*)-тирозина (**3g**) и формальдегидом с образованием соли трифторацетата тетрагидропиримидиния **8a**, реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с эфиром (*S*)-тирозина приводит к гексагидропиримидину (-)-**7g** с сохранением дифторацетильной группы.

При переходе к 1,1-дифтор- (**2b**) и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дионом (**2c**), также как и в случае аналогичных CF_3 -содержащих пентан-2,4-дионов (**1b,c**), наблюдается снижение выходов гексагидропиримидинов, что, по-видимому, связано с низкой реакционной способностью кетонов. Так, взаимодействие **2b** с формальдегидом и эфиром глицина **3a** дает 1,3,5-замещенный гексагидропиримидин **4f**. Аналогично протекает реакция **2c** с формальдегидом и эфиром глицина **3a** с образованием гексагидропиримидина **4j**, содержащего только одну дифторацетильную группу.

Таблица 3 – Синтез гексагидропиримидинов **4**, **5** и **7**.

	СН-кислота	R ¹	Эфир аминокислоты	R ²	R ³	Выход, %	
						4	7
1	2a	OEt	3a	Et	H	4a (71)	–
2	2a	OEt	(–)- 3b	Me	Me	(–)- 4b (65)	–
3	2a	OEt	(–)- 3c	Me	CHMe ₂	(–)- 4c (5)	(–)- 7c (50)
4	2a	OEt	(–)- 3d	Me	CH ₂ CHMe ₂	(–)- 4d (16)	(–)- 7d (41)
5	2a	OEt	(+)- 3d	Me	CH ₂ CHMe ₂	(+)- 4d (11)	(+)- 7d (38)
6	2a	OEt	(–)- 3e	Et	CH ₂ Ph	–	(–)- 7e (45)
7	2a	OEt	(+)- 3f	Me	CH ₂ Ph	–	(+)- 7f (44)
8	2a	OEt	(–)- 3g	Et	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4	(–)- 5g (12)	(–)- 7g (57)
9	2b	Me	3a	Et	H	4f (28)	–
10	2c	CHF ₂	3a	Et	H	4j (20)	–

Вероятно, соединения структуры **4** образуются в результате отщепления ди- или трифторацетильной группы по механизму ретроальдольного распада на стадии формирования структуры.

Для соединений **4** сигналы аксиальных протонов в группах H₂C⁴ и H₂C⁶ проявляются в виде дублета дублетов в области 2.75-2.88 м.д., ²J ~ 12.5 Гц, ³J ~ 10.8 Гц, что указывает на *транс*-диаксиальное расположение с протоном группы HC⁵, который проявляется в виде триплета триплетов в области 2.86-3.05 м.д., ³J ~ 10.8 Гц, ³J ~ 4.2 Гц (Рисунок 4).

Таблица 4 – Синтез 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **11a-f**

	СН-кислота	R ¹	Диамин	n	Выход, %
1	9a	Me	10a	2	11a (28)
2	9a	Me	10b	3	11b (62)
3	9a	Me	10c	5	11c (69)
4	9b	OEt	10a	2	11d (30)
5	9b	OEt	10b	3	11e (42)
6	9b	OEt	10c	5	11f (54)

В спектре ЯМР ¹³C соединения **11d** наблюдается удвоение большинства сигналов, что говорит о наличии двух диастереомерных бициклических структур. Метиленовые протоны этилендиаминового фрагмента дают синглет при 3.37 м.д. и два дублета при 3.28 и 3.43 м.д., относящихся соответственно к рацемической смеси (*рац*-форма) (3R*,3'R*/3S*,3'S*) и *мезо*-форме (3S*,3'R*/3R*,3'S*), которые образуются в соотношении 47:53. Для соединения **11e** в спектре ЯМР ¹³C удвоения сигналов атомов углерода не наблюдается.

Однако моделирование сложного мультиплетного сигнала протонов NCH₂-групп пропилендиаминового фрагмента в спектре ПМР подтвердило, что данное соединение также образуется в виде смеси диастереомеров. Для *рац*-формы мы видим триплет с КССВ 7,5 Гц, а для *мезо*-формы два квартета с геминальной и вицинальной КССВ 7,5 Гц при 3,27 и 3,28 м.д. ($\Delta\delta=0,01$ м.д.). Для соединения **11f** удвоения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C не происходит.

С учетом литературных данных мы предполагаем следующий механизм образования бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **11** и гетероцикла **12** (Схема 6). На первой стадии последовательные реакции конденсации двух молекул 1,3-дикетона с молекулой формальдегида приводят к соединению **A**. С-нуклеофильное присоединение имида к интермедиату **A** и внутримолекулярная гетероциклизация с последующим отщеплением воды приводит к образованию бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Нуклеофильное взаимодействие 1,2-диаминоэтана (**10a**) с карбонильной группой соединения **A**, дегидратация, гетероциклизация, нуклеофильное присоединение по реакции Михаэля аминогруппы к активированной связи С=С 1,4-дигидропиридина **B** приводит к бициклическому тетрагидропирдину **12**.

С целью получения 1,4-дигидропиридинов и доказательства формирования гетероцикла **12** по механизму реакции Ганча проведены реакции ацетилацетона **9a** и ацетоуксусного эфира **9b** с формальдегидом и первичными аминами **13a-d** в среде ДМФА при 100°C при мольном соотношении **9** : СН₂O : **13** = 2 : 2 : 1 (Схема 7).

В результате получены 1,2,3,4-тетрагидропиридины **14a-g** с выходами 73-89% (Таблица 5). Дигидропиридины в реакционной массе обнаружены не были и их образование при использовании 1,2-диаминоэтана (**10a**), вероятно, обусловлено более высокой реакционной способностью последнего на стадии взаимодействия с карбонильной группой соединения **A** по сравнению с 1,3-диаминопропаном (**10b**), 1,5-диаминопентаном (**10c**).

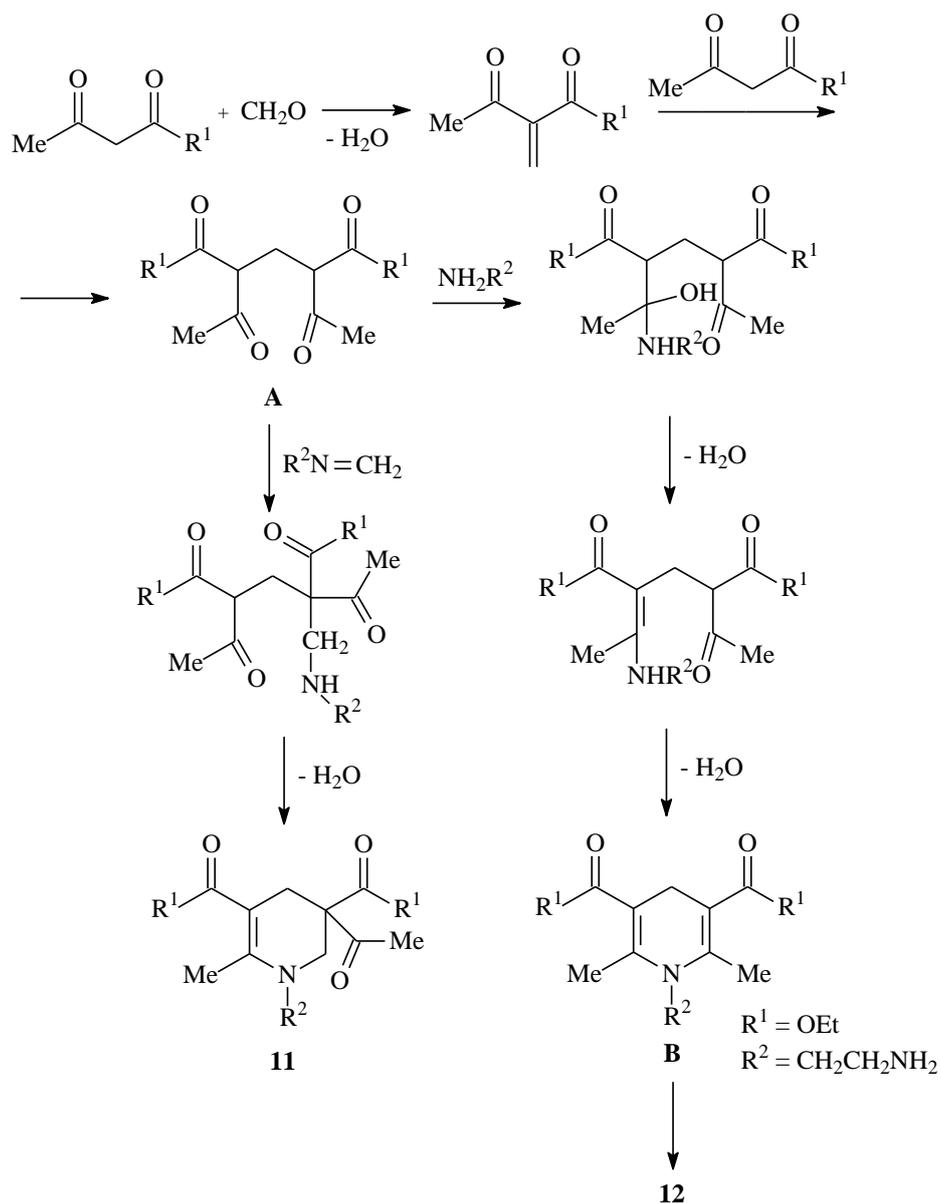


Схема 6

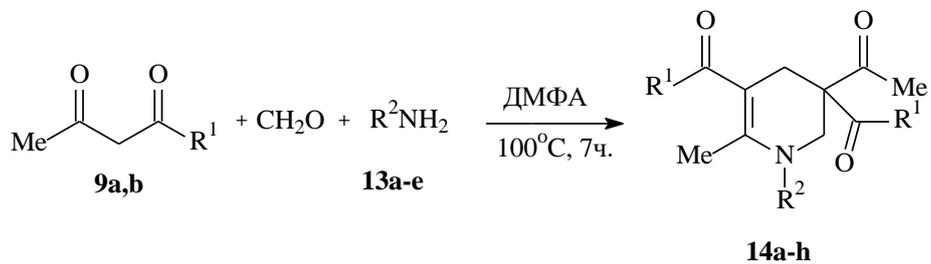


Схема 7

Проведение реакции с *n*-фенилендиамином **13e** в мольном соотношении **9a** : CH_2O : **13e** = 4 : 4 : 1 приводит к образованию тетрагидропиридина **14h** с выходом 25%.

Таблица 5 - Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **14a-h**

	R ¹	R ²	Выход, %
1	Me	Me	14a (89)
2	Me	<i>i</i> -Pr	14b (83)
3	Me	Bu	14c (73)
4	OEt	Me	14d (86)
5	OEt	<i>i</i> -Pr	14e (85)
6	OEt	Bu	14f (78)
7	OEt	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	14g (80)
8 ^a	OEt	4-H ₂ NC ₆ H ₄	14h (25)

^a Условия реакции: мольное соотношение **9** :CH₂O : **13e** = 4 : 4 : 1, 50°C, 7 ч.

Таким образом, впервые разработан однореакторный метод синтеза 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и α,ω-диаминами.

2.2 Синтез фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов

Реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами первичных аминов. С целью введения фторсодержащих заместителей в структуру 1,2,3,4-тетрагидропиридина изучено взаимодействие этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**2a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами первичных аминов или эфиров аминокислот.

Так, реакция **2a** с формальдегидом и гидрохлоридами аминов **15a-d** в ацетатном буфере (pH 5.9) при комнатной температуре и мольном соотношении **2a** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1 приводит к образованию тетрагидропиридинов **16a-d** с выходами 25-42% и гексагидропиримидинов **17a-d** с выходами 10-19% (Схема 8, Таблица 6). Реакция **2a** с CH₂O и эфиром глицина **3a** дает тетрагидропиридин **16e** (27%) и гексагидропиримидин **4a** (15%).

Следует отметить, что проведение данной реакции в условиях, предложенных для нефторированных 1,3-дикарбонильных соединений (ДМФА, 100°C, 7ч), не приводит к образованию целевого продукта.

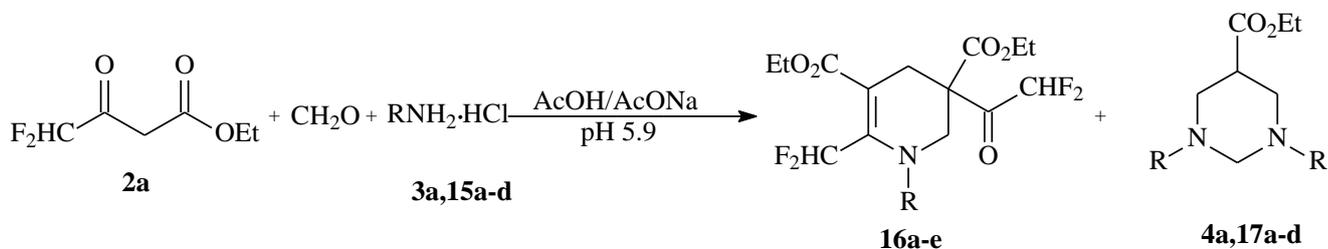


Схема 8

Таблица 6 - Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **16a-e**

	R	Выход, %	
1	Me	16a (42)	17a (11)
2	i-Pr	16b (25)	17b (19)
3	Bu	16c (38)	17c (12)
4	Bn	16d (26)	17d (10)
5	CH ₂ CO ₂ Et	16e (27)	4a (15)

Проведение реакции **2a** с формальдегидом и эфиром глицина **3a** в ацетатном буфере (pH 4) при добавлении NaCl (10% мол) приводит к увеличению выхода тетрагидропиридина **16e** до 79%, при этом выход гексагидропиримидина **4a** уменьшается до 6%. Увеличение количества NaCl (NaCl : амин = 1 : 1) дает селективно тетрагидропиридин **16e** с выходом 90% (Схема 9, Таблица 7).

Таким образом, изменение мольного соотношения на 2 : 2 : 1 и использование ацетатного буфера (pH 4) сдвигает реакцию в сторону образования 1,2,3,4-тетрагидропиридина через промежуточный продукт типа **A** (Схема 6). Добавление эквимольного количества NaCl по отношению к гидрохлориду эфира аминокислоты или амина приводит к увеличению ионной силы раствора и скорости реакции³.

Используя подобранные условия (мольное соотношение **2a** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1, ацетатный буфер (pH 4), NaCl (NaCl : амин = 1 : 1)), синтезированы 1,2,3,4-тетрагидропиридины **16a-d** с выходами 48-77% (Схема 9, Таблица 7).

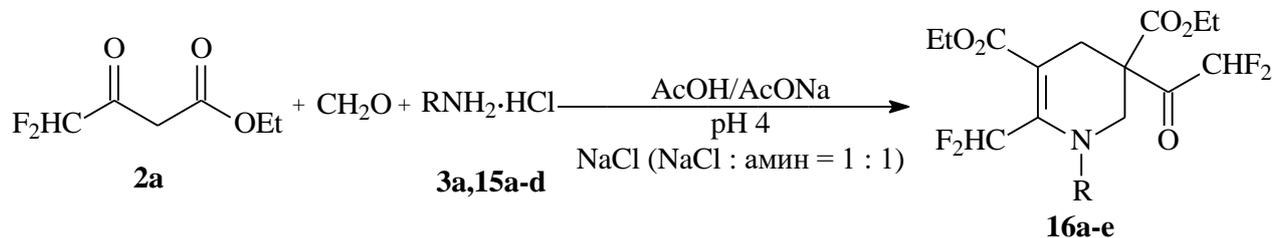


Схема 9

Таблица 7 – Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **16a-e**

	R	Выход, %
1	Me	16a (56)
2	i-Pr	16b (48)
3	Bu	16c (54)
4	Bn	16d (77)
5	CH ₂ CO ₂ Et	16e (90)

Реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата **2a** с формальдегидом и гидрохлоридом 4-аминофенола **15e** протекает нестандартно: наряду с тетрагидропиридином **16f** (47%) образуется соль тетрагидропиримидиния **8b** (10%) (Схема 10).

³ Cummings, T. F. et al. // J. Org. Chem. – 1960. – V. 25. – P. 419-423.

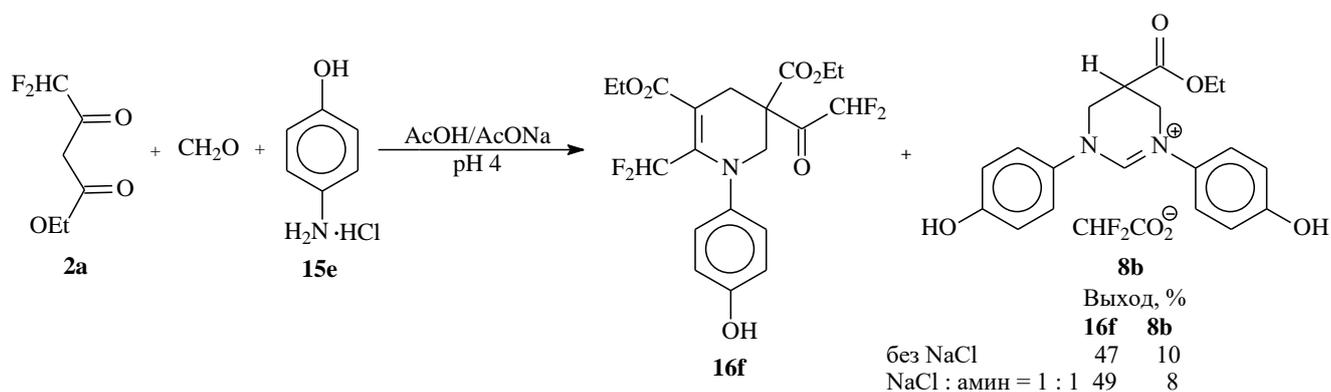


Схема 10

С целью селективного получения солей тетрагидропиримидиния проведены реакции **1a** и **2a** с формальдегидом и гидрохлоридом 4-аминофенола **15e** в ацетатном буфере (pH 5.9), в мольном соотношении **1a/2a** : CH₂O : амин = 1 : 15 : 2 (Схема 11). В результате выделены соли тетрагидропиримидиния **8b** и **8c** с выходами 76 и 49% соответственно. По-видимому, наличие гидроксильной группы в молекуле ароматического амина существенным образом сказывается на направлении реакции.

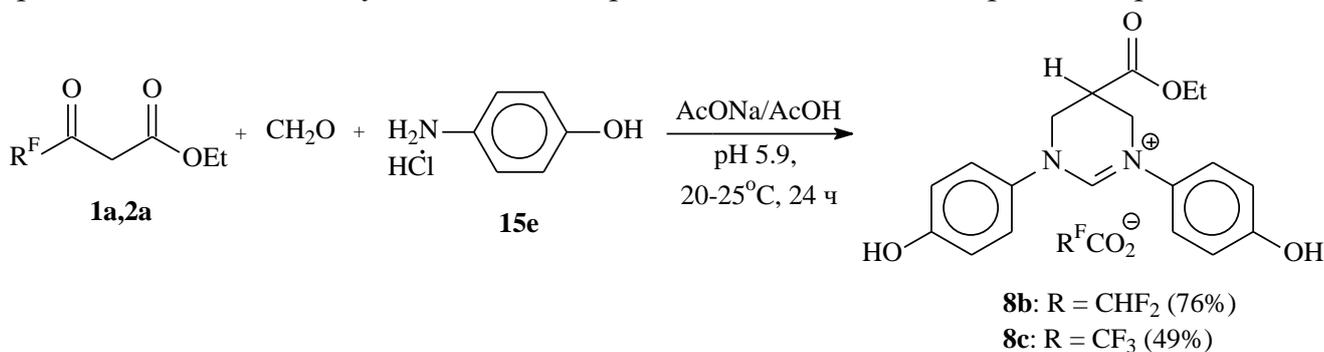


Схема 11

Реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот. Этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноат (**2a**) реагирует с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров аминокислот **3b-e** в найденных условиях (мольное соотношение **2a** : CH₂O : **3** = 2 : 2 : 1, AcOH-AcONa (pH 4), NaCl (NaCl : **3** = 1 : 1) с образованием 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **18b-e** в виде смеси двух диастереомеров с суммарным выходом 56-65% (Схема 12, Таблица 8). Реакция эфира (*S*)-тирозина **3g** протекает аналогично, но наблюдается существенное снижение выхода целевого продукта **18f** (12%), что можно объяснить стерическими затруднениями.

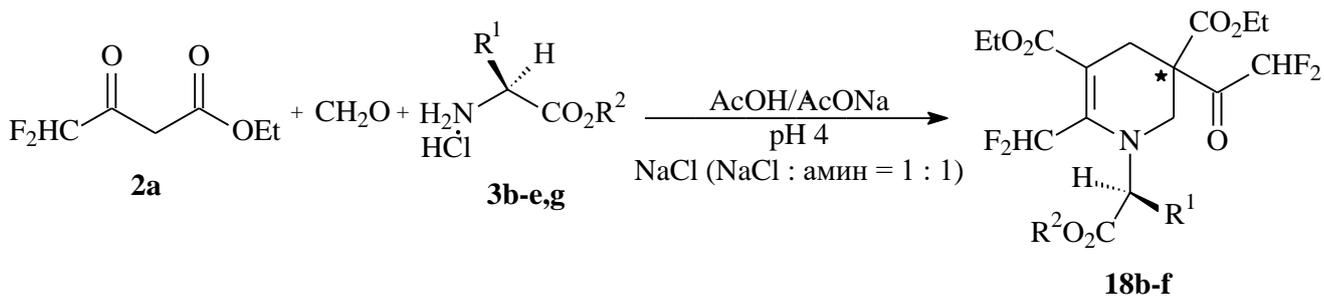


Схема 12

Таблица 8 – Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **18b-f**

	R ¹	R ²	Выход, %	Соотношение диастереомеров
1	Me	Me	18b (65)	3 : 2
2	CH(Me) ₂	Me	18c (56)	3 : 1
3	CH ₂ CH(Me) ₂	Me	18d (56)	5 : 3
4	Bn	Et	18e (58)	5 : 4
5	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4	Et	18f (12)	5 : 4

Данные ЯМР-спектров и «хирального» ВЭЖХ-анализа доказывают отсутствие эписмеризации аминокислотного фрагмента в указанных условиях реакции и образования соединения **18d** в виде только двух диастереомеров (Рисунок 5).

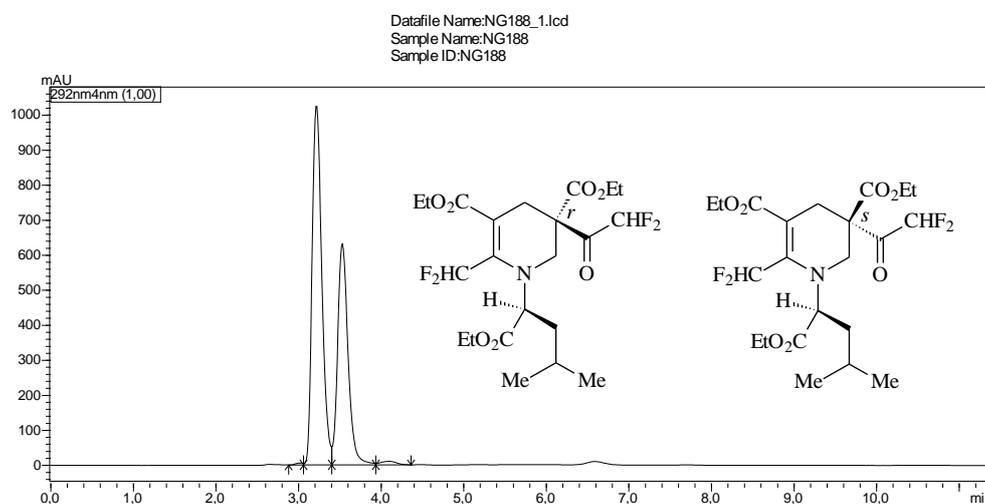


Рисунок 5 – Структуры диастереомеров соединения **18d** и данные «хирального» ВЭЖХ-анализа.

Таким образом, предложен одnoreакторный метод синтеза 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе взаимодействия этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфиров аминокислот.

Реакция этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами первичных аминов. Реакция этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом метиламина (**15a**) в ацетатном буфере (pH 4) при комнатной температуре в мольном соотношении **1a** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1 приводит к образованию тетрагидропирана **19** (40%) и гексагидропиримидина **17a** (18%) (Схема 13). Гидрохлорид бензиламина (**15d**) вступает в указанную реакцию с образованием наряду с тетрагидропираном **19** (49%) и гексагидропиримидином **17d** (24%) пиперидина **20d** с выходом 12% (Таблица 9).

Для CF₃-содержащих 1,3-дикарбонильных соединений характерно образование продуктов типа **20d**. Отщепление воды от молекулы пиперидина происходит только в безводных условиях в присутствии сильных кислот.

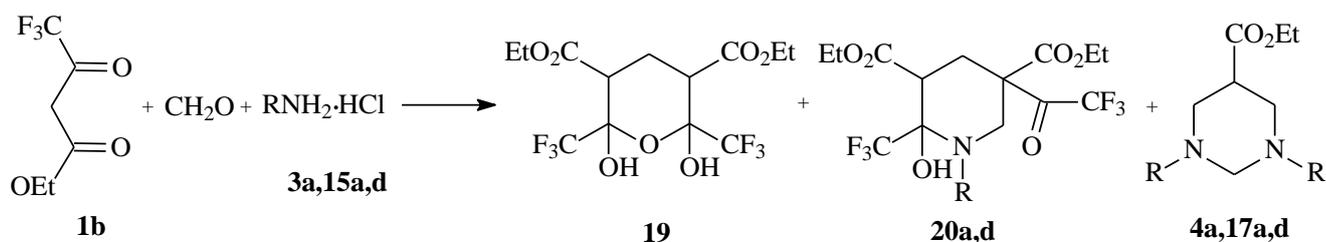


Таблица 9 – Взаимодействие этил 4,4,4-трифтор-3-бутаноата **1a** с формальдегидом и аминами

	R	Выход, %		
1	Me	19 (40)	-	17a (18)
2	Bn	19 (49)	20d (12)	17d (24)
3	CH ₂ CO ₂ Et	19 (47)	20a (22)	4a (13)

Аналогично протекает реакция кетозэфира **1a** с формальдегидом и эфиром глицина **3a** с образованием трех продуктов: тетрагидропирана **19** (47%) пиперидина **20a** (22%) и гексагидропиримидина **4a** (13%). Добавка NaCl в указанные условия реакции не оказывают существенного влияния на выход и состав продуктов реакции.

Таким образом, показано, что реакция этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1a**) с формальдегидом и аминами протекает нестандартно с преимущественным образованием тетрагидропирана **19**.

3. Исследование биологической активности синтезированных производных гексагидропиримидина

3.1 Цитотоксические свойства *in vitro* фторированных производных гексагидрапиримидина⁴

Изучение цитотоксических свойств *in vitro* соединений **4b,i**, **5c,d**, **6**, **7c-g**, **8a** проводили на клетках линий НЕК293 (линия эмбриональной почки человека), HepG2 (линия карциномы печени человека) и Jurkat (линия лимфобластного лейкоза человека) (Таблица 10).

Таблица 10 – Цитотоксическая активность *in vitro* на клеточных линиях человека

	Продукт	IC ₅₀ (μM) ^a		
		НЕК293	Jurkat	HepG2
1	(-)- 4b	>1мМ	184.20±29.87	172.80±3.84
2	(-)- 7c	45.72±1.06	69.42±8.6	— ^b
3	(-)- 5c	35.92±1.09	23.50±2.43	65.81±1.39
4	(-)- 7d	99.80±4.92	21.93±2.52	47.22±2.13
5	(+)- 7d	58.18±2.19	24.00±1.61	47.66±2.61
6	(-)- 5d	23.17±1.72	32.6±2.03	31.78±1.94
7	(-)- 7e	88.35±2.49	27.25±1.04	84.02±10.31

⁴Исследование цитотоксических свойств выполнено в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН под руководством чл.-корр. РАН, д.б.н. Вахитовой Ю.В.

Продолжение таблицы 10

8	(+)- 7f	64.02±1.29	25.94±1.44	77.60±7.29
9	(-)- 7g	33.26±4.27	24.27±0.96	21.99±3.71
10	(-)- 4i	44.18±1.04	24.10±2.33	33.23±0.77
11	6	>1мМ	62.75	>1мМ
12	8a	>1мМ	>1мМ	>1мМ

^a Значения IC₅₀ (μМ) получали с использованием МТТ-теста. Клетки инкубировали с соединениями 48 часов.

^b не активен

Дифторацетильные (-)-**7c**, (-)-**7d**, (+)-**7d**, (-)-**7e** и (+)-**7f** и трифторацетильные (-)-**5c**, (-)-**5d** производные гексагидропиримидина демонстрируют существенно более низкие значения IC₅₀ в отношении клеточных линий НЕК293 и Jurkat по сравнению с нефторированными аналогами⁵ (IC₅₀(НЕК293) от 108.0±5.0 до >1мМ, IC₅₀(Jurkat) от 121.6±19.0 до >1мМ). Исключением являются гексагидропиримидины (-)-**7g** и (-)-**4i**, которые демонстрируют цитотоксическую активность, сравнимую с таковой для нефторированного соединения на основе тирозина.

Таким образом, показано, что введение фторсодержащих заместителей в 5 положение гексагидропиримидинового кольца сопровождается либо появлением цитотоксических свойств, либо их усилением по сравнению с аналогичными нефторированными производными гексагидропиримидина.

3.2 Изучение ноотропной и антигипоксической активности новых производных гексагидропиримидина⁶

Изучение влияния производных гексагидропиримидина на обучаемость в методике выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) показало, что соединения **4f**, **4g**, **5d**, **21** (Схема 14) увеличивали время латентного периода первого захода в темный отсек по сравнению с контрольными животными. В результате скрининга выявлены два гексагидропиримидина (**4f** и **4g**), проявляющие выраженную мнестическую активность через 24 часа (71% и 55% соответственно) и восстанавливающие память о болевом раздражении через 14 дней (38,5% и 43% соответственно) от выработки УРПИ у крыс.

Гексагидропиримидины **4f** и **4g** увеличивали время выживания мышей в условиях нормобарической гипоксии более чем на 30%, в условиях гистотоксической гипоксии на 16% относительно контроля и были эффективнее препарата сравнения пираретама. Соединения **4f**, **4g** активно понижали процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижая уровень их вторичного продукта – малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах мозга у мышей, при этом уровень каталазы был высоким, что свидетельствовало об активации процессов антиоксидантной защиты (АОЗ). На фоне гипоксии, вызванной нитритом натрия (гемическая гипоксия), изучаемые соединения не оказали влияния на выживаемость мышей. Максимально вводимая пероральная доза для обоих соединений составила 5000 мг/кг. Согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76 соединения **4g** и **4f** относятся к III классу умеренно токсичных веществ.

⁵Latypova, D.R. et al. //Med. Chem. Res. – 2017. – Vol. 26. – P. 900-908.

⁶ Изучение ноотропной и антигипоксической активности выполнено группой фармакологических исследований лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН

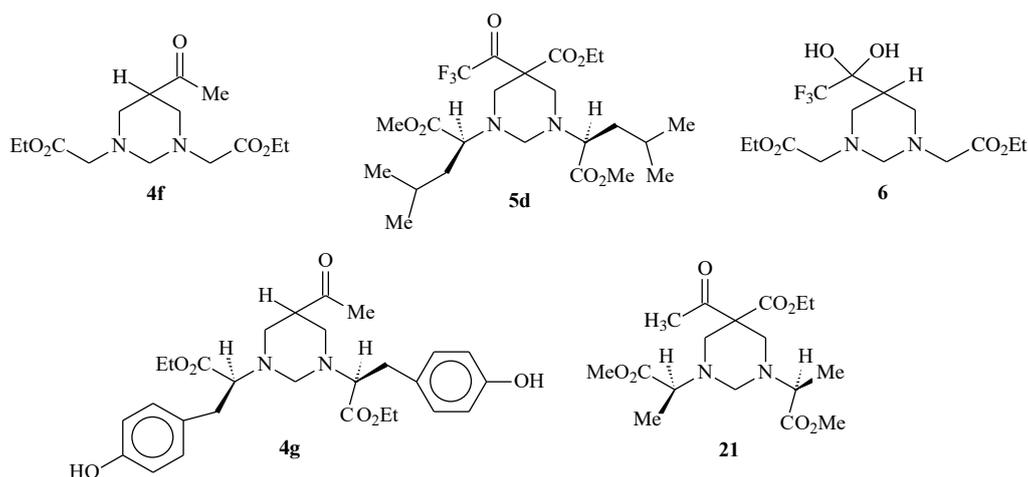


Схема 14

Средняя эффективная доза (ED_{50}) для соединения **4g** составила 86 ($57.3 \div 129.0$) мг/кг, а для соединения **4f** – 74 ($59.2 \div 92.5$) мг/кг. Терапевтический индекс ноотропной активности соединений **4g** и **4f** составил соответственно 58.1 и 67.6. Таким образом, выявлены соединения-лидеры **4g** и **4f**, которые сочетают ноотропные, антигипоксические и антиоксидантные свойства, и являются потенциальными кандидатами для терапии нейродегенеративных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате изучения реакции фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот по типу реакции Манниха разработан однореакторный метод получения энантиомерно чистых CHF₂- и CF₃-содержащих производных гексагидропиримидина, а также ди- и трифторацетатов тетрагидропиридиния. На основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω-диаминами предложен способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Исследование конденсации фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами аминов или эфиров аминокислот привело к разработке эффективного метода синтеза фторсодержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов с выходом целевых продуктов до 90%.

Проведен скрининг цитотоксических свойств *in vitro* в отношении клеточных линий опухолевого происхождения (Jurkat, HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293) среди полученных фторированных производных гексагидропиримидина. В результате исследования было показано, что введение в молекулу гексагидропиримидинов фторсодержащих заместителей приводит к существенному усилению цитотоксических свойств. На основании результатов биологических испытаний *in vivo* среди синтезированных производных гексагидропиримидина выявлены соединения, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов, и проявляющие антигипоксическую активность, превышающую препарат сравнения пирацетам.

ВЫВОДЫ

1. Впервые в условиях реакции Манниха синтезированы оптически чистые ди- и трифторсодержащие производные гексагидропиримидина на основе взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами

природных аминокислот в среде AcONa-AcOH (pH 5.9) при комнатной температуре с выходами до 70%. С использованием методов ЯМР и хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (chiral HPLC) однозначно доказано отсутствие эпимеризации стереогенных центров аминокислот и образование единственного диастереомера гексагидропиримидина;

2. Впервые предложен одnoreакторный метод синтеза новых хиральных тетрагидропиримидиниевых солей - производных ди- и трифторацетата тетрагидропиридиния, на основе реакции этил 4,4,4-трифторбутаноата (этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира (*S*-тирозина (гидрохлоридом 4-аминофенола) в среде ацетатного буфера AcONa-AcOH (pH 5.9). С использованием методов ЯМР доказано, что в низкополярных растворителях (CDCl₃) 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;

3. На основе трехкомпонентного взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω-диаминами впервые предложен одnoreакторный способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1, n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) с выходами до 69%;

4. Разработан эффективный метод синтеза новых CHF₂-содержащих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе конденсации этил 4,4-дифтор-3-бутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами аминов и эфиров аминокислот в среде ацетатного буфера AcONa-AcOH (pH 4) в присутствии NaCl с выходами продуктов до 90%. Показано, что в зависимости от используемого мольного соотношения реагентов и pH ацетатного буфера направление реакции может сдвигаться либо в сторону образования производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина, либо в направлении синтеза гексагидропиримидинов;

5. Среди синтезированных новых фторсодержащих гексагидропиримидинов найдены образцы с выраженной цитотоксической активностью *in vitro* в отношении клеточных линий карциномы печени человека (Jurkat) и лимфобластного лейкоза человека (HerpG2). Оценка ноотропной и антигипоксической активности *in vivo* позволила выявить среди синтезированных гексагидропиримидинов два соединения-лидера, оказывающие выраженное влияние на когнитивные функции грызунов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

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 [et al.] // *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 [et al.] // *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 [et al.] // *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 [et al.] // *Behavioural Brain Research* – 2019. – V. 373. – P. 112109.

5. **Гибадуллина, Н.Н.** Получение и цитотоксическая активность новых производных 1,3-гексагидропиримидина / **Н.Н. Гибадуллина**, А.Г. Бадамшин, Д.Р. Латыпова // Мавлютовские чтения: тез. докл. VIII Всеросс. молодежной научн. конф. – Уфа, 2015. – С. 389.
6. **Гибадуллина, Н.Н.** Получение новых производных 1,3-гексагидропиримидина на основе 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетона / **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Латыпова // Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья: тез. докл. III Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Уфа, 2015. – С. 67.
7. **Гибадуллина, Н.Н.** Синтез полифункциональных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе ацетоуксусного эфира, формальдегида и первичных аминов / **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Латыпова // Достижения молодых ученых: Химические науки: тез. докл. II Всеросс. молодежной конф. – Уфа, 2016. – С. 136.
8. **Гибадуллина, Н.Н.** Синтез фторированных 1,3-гексагидропиримидинов в условиях реакции Манниха / **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Латыпова, Ю.В. Вахитова // Химия фтора: тез. докл. XI Всеросс. конф. с междунар. участием. – Москва, 2016. – С. 125.
9. **Гибадуллина, Н.Н.** Синтез 1,3-гексагидропиримидинов на основе трифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений / **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Латыпова, В.А. Докичев // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: тез. докл. Всеросс. молодежной конф. – Уфа, 2016. – С. 13.
10. **Гибадуллина, Н.Н.** Реакция этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридами первичных аминов / **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Латыпова, В.А. Докичев // Химия и технология гетероциклических соединений: тез. докл. Всеросс. конф. молодых ученых – Уфа, 2017. – С. 149.
11. **Gibadullina, N.N.** Reaction of CHF₂-substituted 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and amino acid esters / **N.N. Gibadullina**, A.I. Baimurzina, D.R. Latypova [et al.] // МЕНДЕЛЕЕВ-2017: тез. докл. X Междунар. конф. молодых учёных по химии. - Санкт-Петербург, 2017. – С. 311.
12. Камалова, А.И. 1,2,3,4-Тетрагидропиридины – перспективные бактерициды для нефтяной промышленности / А.И. Камалова, **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Латыпова // Практические аспекты нефтепромысловой химии: тез. докл. VII Междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2017. – С. 94.
13. **Gibadullina, N.N.** Natural α -aminoacids in the synthesis of chiral fluorinated hexahydropyrimidines / **N.N. Gibadullina**, D.R. Latypova, V.A. Dokichev // 12th International symposium on the chemistry of natural compounds: book of abstracts. – Tashkent, 2017. – С. 38.
14. Феногентова, Г.В. Синтез гексагидропиримидинов на основе природных аминокислот / Г.В. Феногентова, **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Латыпова // Достижения молодых ученых: Химические науки: тез. докл. IV Всеросс. молодежной конф. – Уфа, 2018. – С. 213
15. **Гибадуллина, Н.Н.** Синтез производных 5-ацетилгексагидропиримидина и их влияние на когнитивные функции грызунов / **Н.Н. Гибадуллина**, Д.Р. Киреева, Т.А. Сапожникова // Химические проблемы современности: тез. докл. IV Междунар. научн. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – Донецк, 2020. – С. 141.