

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии
наук
(УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Гибадуллина Наталья Николаевна

Синтез новых полифункционализированных производных
гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина

04.06.01 – Химические науки

02.00.03 – Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Работа выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

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

Рецензенты:

– **Раскильдина Гульнара Зинуровна**, кандидат химических наук, доцент кафедры общей, аналитической и прикладной химии ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

– **Шарипов Булат Тагирович**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 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. Среди производных тетрагидропиридина найдены вещества, оказывающие антипролиферативное действие, регулирующие поток ионов кальция и выступающие в роли ингибиторов гамма-аминомасляной кислоты. Тетрагидропиримидины перспективны в качестве потенциальных лекарственных средств против болезней Альцгеймера и Паркинсона. 5,5-Дизамещенные гексагидропиримидины эффективны против карциномы Эрлиха и золотистого стафилококка. Кроме того фрагмент молекулы гексагидропиримидина содержится в таких алкалоидах как тетрапонерин, вербаметин и вербаметрин. Известные методы синтеза тетрагидропиримидинов основаны на многокомпонентной циклоконденсации кетоэфиров с аминами и карбонильными соединениями, взаимодействии диалкил ацетилендикарбоксилатов с имидами и бензилиденмалонитрилами, гидрировании производных пиридина, а также на реакциях Дильса–Альдера и Уги. Синтез новых соединений класса гексагидропиримидина, как правило, осуществляется путем взаимодействия 1,3-диаминов с альдегидами (кетонами) или конденсацией СН-кислот с формальдегидом и первичными аминами. Особый интерес представляют однореакторные способы синтеза подобного рода структур, способные протекать в условиях многократной конденсации без наработки и выделения промежуточных соединений.

В связи с этим исследования в области целенаправленного синтеза азотистых гетероциклов ряда гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина с целью получения новых биологически активных соединений с заданной активностью (в частности противоопухолевой) является актуальной задачей.

Цель работы: Разработка подходов к синтезу новых биологически активных полифункциональных производных гексагидропиримидина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина с целью получения на их основе соединений, обладающих противоопухолевой активностью.

Задачи исследования:

1. Разработка однореакторного 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. Разработка метода синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и α,ω -диаминными;

3. Проведение скрининга цитотоксических свойств *in vitro* в отношении клеточных линий опухолевого происхождения (Jurkat, HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293) среди полученных фторированных производных гексагидропиримидина.

Научная новизна. Предложен одnoreакторный метод синтеза новых энантиомерно чистых трифторсодержащих производных гексагидропиримидина путем взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот в условиях реакции Манниха. Разработан одnoreакторный метод синтеза хирального трифторацетата тетрагидропиридиния. Синтезированы оптически активные дифторацетильные производные гексагидропиримидина. Предложен одnoreакторный способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Исследованы цитотоксические свойства *in vitro* фторсодержащих производных гексагидропиримидина на трех клеточных линиях (НЕК 293, Jurkat и HepG2).

Практическая значимость полученных результатов. Разработаны одnoreакторные стереоселективные методы синтеза фторсодержащих производных гексагидропиримидина. Синтезированы полифункционализированные 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридины), которые являются привлекательными объектами для биоскрининга. Среди фторсодержащих производных гексагидропиримидина обнаружены вещества, проявляющие цитотоксическую активность на клеточных линиях опухолевого происхождения (Jurkat и HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293).

Основные положения, выносимые на защиту.

- синтез CHF₂- и CF₃-содержащих производных гексагидропиримидина, содержащих аминокислотный фрагмент и их цитотоксические свойства *in vitro*;
- новый одnoreакторный метод синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов).

Степень достоверности результатов и апробация работы. Обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, масс спектрометрии, элементного анализа.

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), International conference «Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016» (Dombay, Russia, 2016), X Международной конференции молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (Санкт-Петербург, 2017), IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки» (Уфа, 2018).

Публикации. По теме выпускной квалификационной работы опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и тезисы 10 докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Выпускная квалификационная работа изложена на 102 страницах машинописного текста, содержит 1 таблицу, 3 рисунка и 5 схем. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (135 наименования).

Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна и практическая значимость исследования

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

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

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Реакция ди- и трифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и эфирами природных аминокислот

Селективное введение атома фтора или фторалкильной группы в гетероциклическую систему часто приводит к значительному изменению ее 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.

Гексагидропиримидины, содержащие фторметильную группу, обычно получают реакцией Биджинелли из различных фторированных дикарбонильных соединений, альдегида и мочевины или тиомочевины. Но в литературе не описан синтез фторсодержащих гексагидропиримидинов в условиях реакции Манниха.

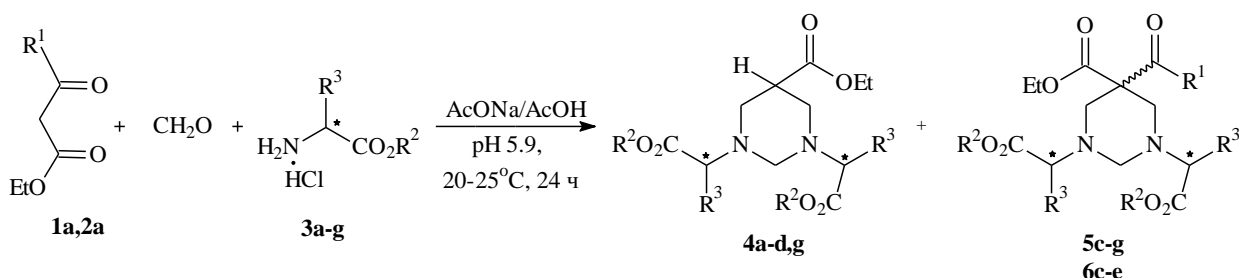
В данной работе изучена реакция фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений (этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноат (**1a**), 1,1-дифторпентан-2,4-дион (**1b**), 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дион (**1c**), этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноат (**2a**), 1,1,1-трифторпентан-2,4-дион (**2b**) и 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-дион (**2c**)) с формальдегидом и эфирами природных аминокислот по типу реакции Манниха. В качестве эфиров аминокислот использовали гидрохлориды метилового эфира (*S*)-аланина **3b**, (*S*)-валина **3c**, (*S*)- и (*R*)-лейцина **3d**, (*R*)-фенилаланина **3f** и гидрохлориды этилового эфира глицина **3a**, (*S*)-фенилаланина **3e** и (*S*)-тирозина **3g**. Обнаружено, что при использовании условий реакции, предложенных ранее¹ для нефторированных 1,3-дикарбонильных соединений, не наблюдается образование тетразамещенных гексагидропиримидинов из-за легкой элиминации группы CF₃CO. Исследуя различные

¹ D.R. Latypova, A.G. Badamshin, N.N. Gibadullina, N.S. Khusnutdinova, L.F. Zainullina, Yu.V. Vakhitova, Yu.V. Tomilov, V.A. Dokichev // Med. Chem. Res. 2017, 26, 900–908.

условия, нам удалось найти такие, при которых возможно сохранение трифторацетильной группа для некоторых эфиров аминокислот. Образование 1,3,5,5-тетразамещенного гексагидропиримидинового фрагмента наиболее успешно происходит при комнатной температуре в условиях последовательной конденсации фторметил-1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров аминокислот при мольном соотношении реагентов 1: 15: 2 или 1: 4: 2 (в зависимости от используемой СН-кислоты) в ацетатном буфере, AcONa-AcOH (pH 5.9). Оптимальным для этой реакции оказалось использование 1,0 мл ацетатного буфера (pH 5.9) для каждого 1 ммоль СН-кислоты.

Изучение влияния природы исходных реагентов на направление реакции показало, что аминный компонент значительно влияет на сохранение трифторацетильной группы в 5 положении гетероцикла (Схема 1).

Схема 1 - Синтез гексагидропиримидинов **4,5** и **6**.



| | СН-кислота | R ¹ | Эфир аминокислоты | R ² | R ³ | Выход (%) | |
|----|---------------|------------------------------------|-------------------|----------------|--|--|---------------------|
| 1 | 1a, 2a | CHF ₂ , CF ₃ | 3a | Et | H | 4a (1a-71 , 2a-62) | — |
| 2 | 1a, 2a | CHF ₂ , CF ₃ | (-)- 3b | Me | Me | (-)- 4b (1a-65 , 2a-56) | — |
| 3 | 1a | CHF ₂ | (-)- 3c | Me | CHMe ₂ | (-)- 4c (5) | (-)- 5c (50) |
| 4 | 2a | CF ₃ | (-)- 3c | Me | CHMe ₂ | (-)- 4c (10) | (-)- 6c (48) |
| 5 | 1a | CHF ₂ | (-)- 3d | Me | CH ₂ CHMe ₂ | (-)- 4d (16) | (-)- 5d (41) |
| 6 | 1a | CHF ₂ | (+)- 3d | Me | CH ₂ CHMe ₂ | (+)- 4d (11) | (+)- 5d (38) |
| 7 | 2a | CF ₃ | (-)- 3d | Me | CH ₂ CHMe ₂ | (-)- 4d (26) | (-)- 6d (40) |
| 8 | 1a | CHF ₂ | (-)- 3e | Et | CH ₂ Ph | — | (-)- 5e (45) |
| 9 | 1a | CHF ₂ | (+)- 3f | Me | CH ₂ Ph | — | (+)- 5f (44) |
| 10 | 2a | CF ₃ | (-)- 3e | Et | CH ₂ Ph | — | (-)- 6e (46) |
| 11 | 1a | CHF ₂ | (-)- 3g | Et | CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4 | (-)- 4g (12) | (-)- 5g (57) |

Реакция этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноат (**1a**) или этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**2a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом этилового эфира глицина (**3a**) или метилового эфира (*S*)-аланина (**3b**) приводит к получению гексагидропиримидинов **4a** или **4b**, не содержащих трифторацетильную группу. Такое поведение производных трифторацетила не вызывает удивления. Например, известно, что реакция этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**2a**) с бензальдегидом в присутствии пиридина сопровождается элиминированием трифторацетата пиридиния. В отличие от сложных эфиров глицина и аланина реакции **1a** или **2a** с формальдегидом и стерически более затрудненными эфирами аминокислот, такими как (*S*)-валин **3c**, (*S*)-лейцин **3d** и (*S*)-тирозин **3g**, в тех же условиях проходят с сохранением группы CF₃CO и CHF₂CO, хотя реакционная смесь содержит также 5-12% дефторированного продукта (–)-**4c**, (–)-**4d** и (–)-**4g**. Эфир (*S*)-фенилаланина **3e** селективно дает фторированные гексагидропиримидины (–)-**5e** и (–)-**6e** с выходами 45 и 46% соответственно. Используя метиловые эфиры (*R*)-лейцина **3d** и (*R*)-фенилаланина **3f**, были синтезированы гексагидропиримидины (+)-**5d** и (+)-**5f**, которые являются энантиомерами (–)-**5d** и (–)-**5e**.

Чтобы установить отсутствие эпимеризации и доказать образование одного энантиомера, мы провели реакцию **2a** с рацемическим метиловым эфиром лейцина **3d**. В этом случае, согласно данным ЯМР-спектров и «хирального» ВЭЖХ-анализа, целевое соединение **6d** образуется в виде четырех стереоизомеров (Рисунок 1). Три из них являются диастереомерами, два из которых представляют мезоформы. В то же время соединение (–)-**6d**, полученное из (*S*)-лейцина **3d** в тех же условиях, представляет собой один чистый (*S,S*)-энантиомер.

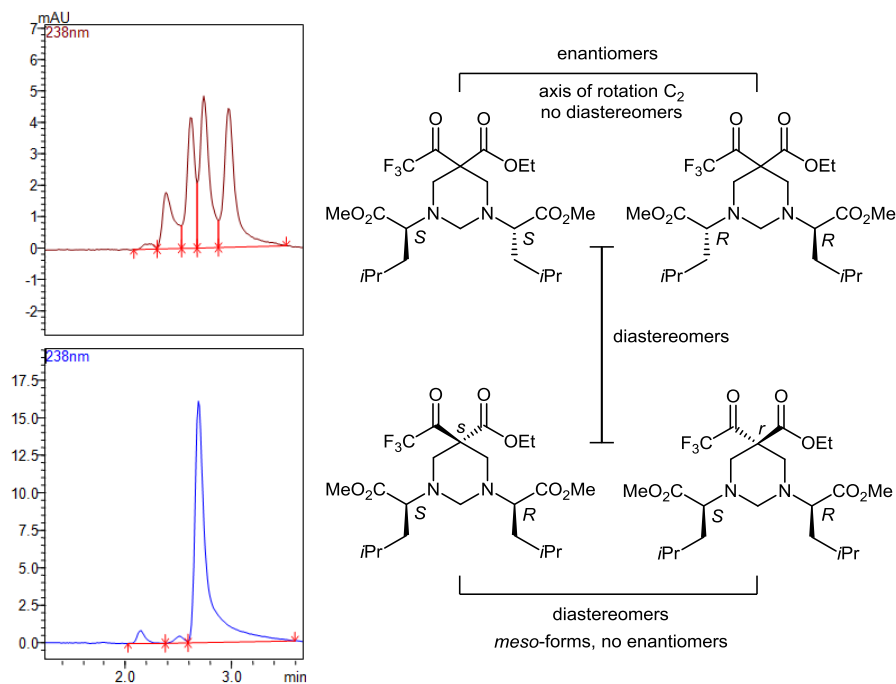
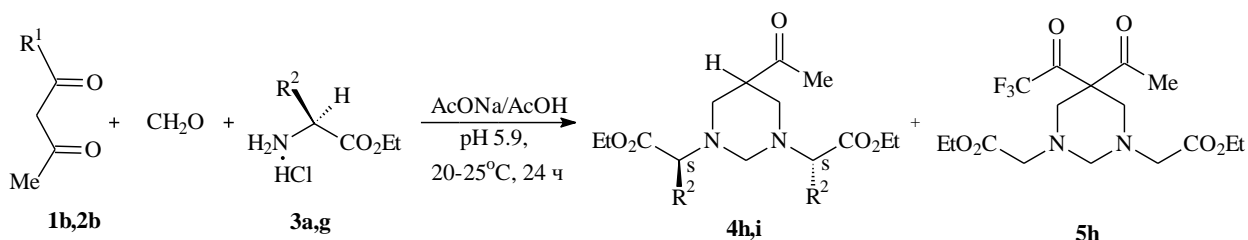


Рисунок 1 - Четыре стереоизомера соединения **6d**, образованные в реакции рацемического эфира лейцина, и «хиральный» ВЭЖХ-анализ для смеси стереоизомеров и энантиочистого соединения.

При переходе к фторированным дикетонам наблюдается существенное снижение выходов гексагидропиримидинов, что связано с низкой селективностью реакции (Схема 2). Так, взаимодействие 1,1-дифторпентан-2,4-диона (**1b**) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира глицина **3a**, подобно кетоэфиру **1a** в тех же условиях, дает 1,3,5-замещенный гексагидропиримидин **4h**, не содержащий дифторацетильной группы. Аналогично протекает реакция 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (**2b**) с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира глицина (**3a**), давая тот же гексагидропиримидин **4h**. Если мольное соотношение **2b** : CH₂O : **3a** изменить с 1 : 15 : 2 на 1 : 4 : 2, реакция протекает с сохранением трифторацетильной группы, что позволяет получить гексагидропиримидин **5h** с выходом 70%. Однако проведение реакции дикетона **2b** с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина (**3g**) в тех же условиях приводит к получению только дезацилированного продукта (–)-**4i**.

Схема 2 - Синтез гексагидропиримидинов **4h,i** и **5h**.



| | СН-кислота | R ¹ | Эфир аминокислоты | R ² | Выход (%) ^a | |
|----------------|------------|------------------|-------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 1b | CHF ₂ | 3a | H | 4h (28) | – |
| 2 | 2b | CF ₃ | 3a | H | 4h (42) ^b | – |
| 3 ^c | 2b | CF ₃ | 3a | H | – | 5h (70) ^c |
| 4 ^c | 2b | CF ₃ | (–)- 3g | CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4 | (–)- 4i (46) | – |

^a Условия реакции: мольное соотношение **1,2** : CH₂O : **3** = 1 : 15 : 2, 20-25°C, 24 ч.

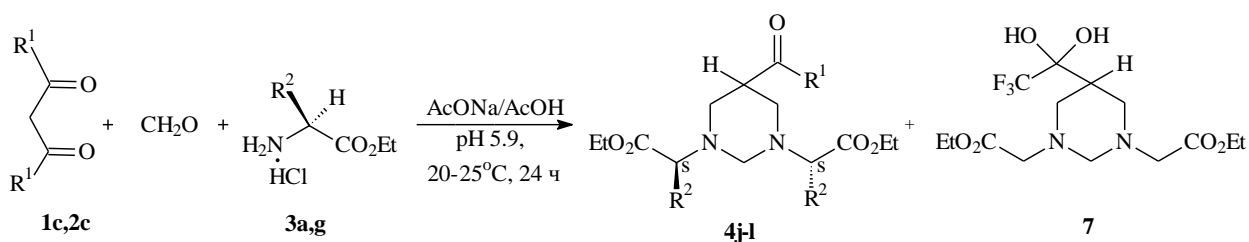
^b Выходы определены с помощью ЯМР спектроскопии (бензол – интегральный стандарт).

^c Мольное соотношение **2b** : CH₂O : **3** = 1 : 4 : 2.

Изучение влияния времени на полноту реакции показало, что гексагидропиримидины в основном образуются в первые несколько часов. Фактически, выходы соединения **4h** в 1, 7 и 24 ч составляют ~ 30, 39 и 46% соответственно и почти не увеличиваются после этого. Увеличение количества ацетатного буфера (примерно в 5 раз) или добавление дихлорметана для повышения растворимости компонентов способствует гомогенизации реакционной смеси, но мало влияет на выходы гексагидропиримидинов. Реакция, проводимая в воде, диэтиловом эфире, уксусной кислоте или метаноле в условиях кипячения с обратным холодильником, давала комплексные смеси соединений, в которых не было найдено производных гексагидропиримидина.

Взаимодействие 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона (**1c**) с формальдегидом и эфиром аминокислоты **3a**, протекает с образованием гексагидропиримидина **4j**, содержащий в положении 5 только одну дифторацетильную группу (Схема 3). При использовании 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-диона (**2c**) в реакции с водным формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира глицина при мольном соотношении СН-кислота : CH₂O : эфир аминокислоты 1 : 15 : 2 получены два трифторацетилсодержащих гексагидропиримидинов **4k** и **7** с общим выходом 30% в соотношении 1 : 1. Путем уменьшения количества формальдегида (мольного соотношение **2c** : CH₂O : **3a** = 1 : 4 : 2), нам удалось селективно получить гексагидропиримидин **7**, но его выход увеличился незначительно (до 18%).

Схема 3 - Синтез фторированных гексагидропиримидинов **4j-1** и **7**.



| | СН-кислота | R ¹ | Аминокислота | R ² | Выход, (%) ^a | |
|---|------------|------------------|----------------|--|-------------------------------------|----------------------------|
| 1 | 1c | CHF ₂ | 3a | H | 4j (20) | |
| 2 | 2c | CF ₃ | 3a | H | 4k (15) | 7 (15) |
| 3 | 2c | CF ₃ | 3a | H | – | 7 (18) ^b |
| 4 | 2c | CF ₃ | (–)- 3g | CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4 | (–)- 4l (45) ^b | – |

^a Условия реакции: мольное соотношение **1,2** : CH₂O : **3** = 1 : 15 : 2, 20-25°C, 24 ч.

^b Мольное соотношение **2c** : CH₂O : **3** = 1 : 4 : 2.

В аналогичных условиях гидрохлорид этил (*S*)-тирозина (**3g**) в качестве аминной компоненты дает 5-трифторацетилгексагидропиримидин (–)-**4l** с выходом 45%. В случае 15-кратного избытка формальдегида реакция с тирозином не протекает с образованием целевых продуктов и приводит к сложно идентифицируемой смеси продуктов. Следует отметить, что в случаи дифторированных дикарбонильных соединений изменение мольного соотношения реагентов **1b,c** : CH₂O : **3** с 1 : 15 : 2 на 1 : 4 : 2 мало влияет на состав и выход образующихся продуктов реакции по сравнению с аналогичными трифторсодержащими производными **2b,c**, где влияние выбранного соотношения существенно (Схемы 2 и 3).

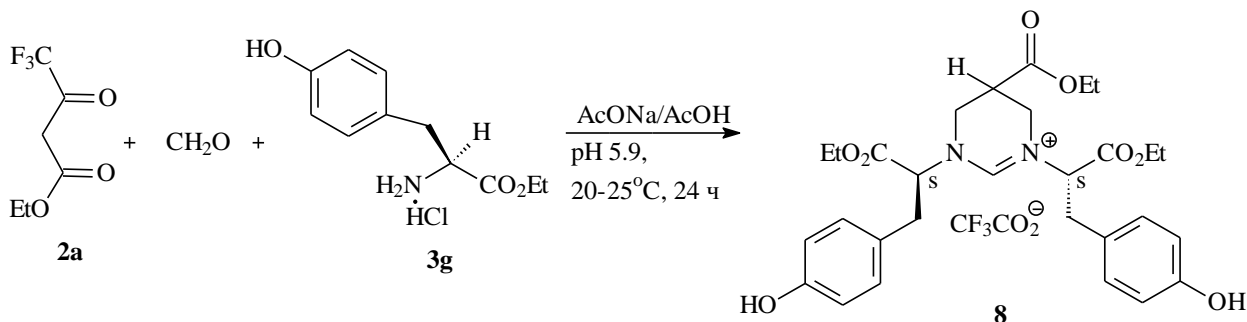
Ранее, согласно литературным данным, возможность включения 1,3-дикетонов, содержащих две трифторметильные группы в реакции Манниха, полностью отрицалась из-за образования стабильных тетраолов или бис-гемикеталей в спиртовой или водной средах.

Таким образом, нами изучена реакция фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений (этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноат (**1a**), 1,1-дифторпентан-2,4-дион (**1b**), 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-дион (**1c**), этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноат (**2a**), 1,1,1-трифторпентан-2,4-дион (**2b**) и 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-дион (**2c**)) с формальдегидом и эфирами природных аминокислот по типу реакции Манниха. Получены новые производные 1,3,5- и 1,3,5,5-замещенных гексагидропиримидинов, в том числе с ди- или трифторацетильной группой в 5 положении гетероцикла.

2.2. Синтез соли тетрагидропиримидиния **8**

В отличие от этил-3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**1a**), который реагировал с этиловым эфиром (*S*)-тирозина **3g** аналогично другим эфирам аминокислот, давая соответствующий гексагидропиримидин (–)-**5g** с сохранением дифторацетильной группы, этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноат (**2a**) в реакции с этиловым эфиром (*S*)-тирозина приводит к несколько неожиданному результату. При взаимодействии кетоэфира **2a** с гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина **3g** и водным раствором формальдегида была получена хиральная соль тетрагидропиримидиния **8**, содержащая анион трифторацетата (Схема 4). Это соединение выделено путем колоночной хроматографии на SiO₂ с выходом 63% в виде кристаллического соединения с т.пл. 77-78 °С. Ни один из ожидаемых гексагидропиримидинов не был обнаружен.

Схема 4 - Синтез трифторацетата тетрагидропиримидиния **8**



Специфической особенностью этой реакции является то, что образование тетрагидропиримидиновой части предполагает, что имеет место окислительно-восстановительный процесс, когда одна из молекул формальдегида действует как

окислитель и превращается в метанол, согласно литературным данным. Соли тетрагидропиримидиния обычно получают в несколько стадий либо путем кватернизации тетрагидропиримидинов, либо путем дегидрирования гексагидропиримидинов. В литературе отсутствуют данные об одностадийных способах синтеза таких структур из простых линейных исходных соединений.

Хотя соль **8** образует хорошие кристаллы, нам не удалось снять PCA. Тем не менее, его структура была полностью подтверждена методами ^1H -, ^{13}C -, ^{15}N - и ^{19}F -ЯМР-спектроскопии с использованием 2D-технологий и последовательностей градиентных импульсов COSY, TOCSY, NOESY, DOSY, HSQC, HMBC, ^{15}N -HMBC, ^{19}F -HMBC и ^{19}F -NOESY, и данные полностью соответствуют описанной ионной форме. Это также подтверждается данными HRMS ESI (в положительном режиме), которые прямо показывают, что катион этой соли присутствует.

Оказалось, что в растворе анион трифторацетата довольно сильно связан с катионом в ионную пару. Спектры 2D ^1H -, ^{19}F NOESY в растворе CDCl_3 показывают гетероядерные NOE-связи ^1H - ^{19}F между группой CF_3 и протонами ароматических колец, показывая, что они довольно близки в пространстве (Рисунок 2).

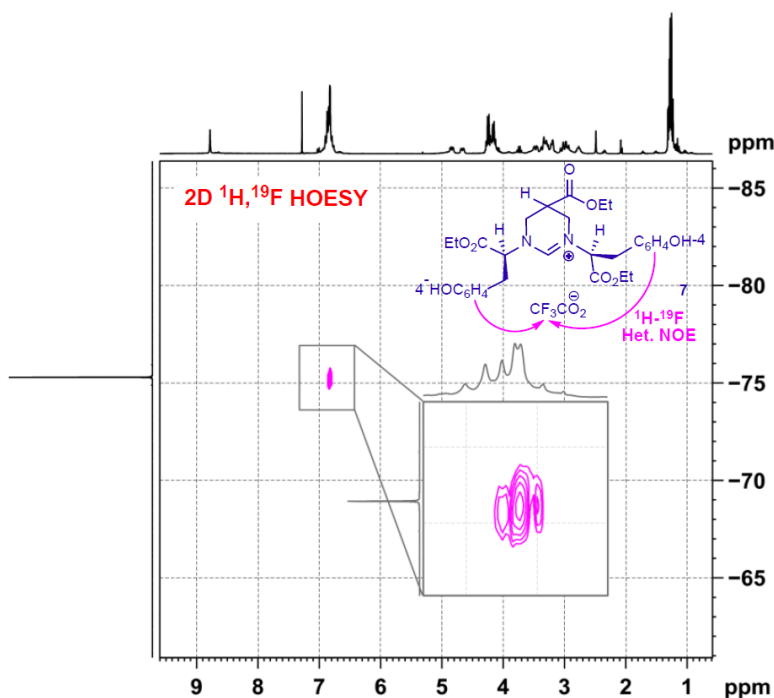


Рисунок 2 – ЯМР спектры 2D ^1H -, ^{19}F NOESY соединения **8** в CDCl_3 .

Помимо необычного образования самой ионной структуры соль **8** ведет себя весьма интересным образом в растворах с различной полярностью. В низкополярных растворителях (CDCl_3) соединение **8** образует стабильные ассоциаты, которые сильно влияют на спектры ЯМР (Рисунок 3а). Фактически, знак NOE изменяется от положительного к отрицательному, что происходит, если молекулярная масса

структурной единицы раствора возрастает выше 1000 Да. Кроме того, из-за образования ассоциатов коэффициент диффузии в растворе значительно уменьшается. (коэффициент диффузии измеряли, используя 2D ЯМР ^1H DOSY спектры, спектроскопия с упорядоченным спектром диффузии). О структуре этих ассоциатов очень сложно судить. Возможно, они образуются за счет межмолекулярного взаимодействия анионов трифторацетата с катионами, которые связывают их в длинную цепь.

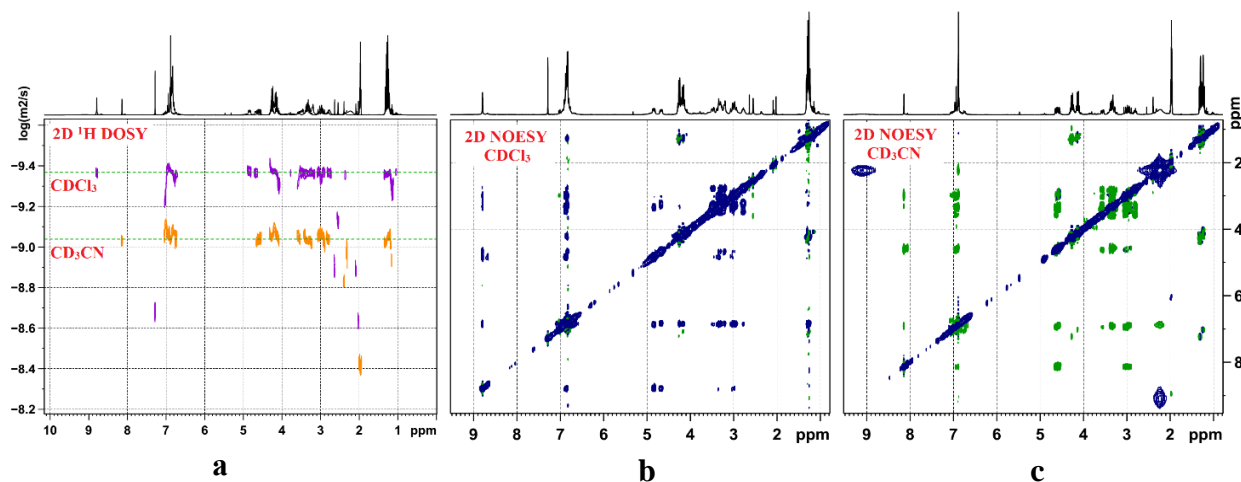


Рисунок 3 – а: два наложенных 2D ^1H LED-DOSY ЯМР спектра соли **8** в CDCl_3 (фиолетовый) и CD_3CN (оранжевый); зеленой пунктирной линией показан приблизительный коэффициент диффузии; ассоциаты **8** в CDCl_3 имеют более высокую молекулярную массу и более низкий коэффициент диффузии. б и с: 2D ^1H , ^1H NOESY ЯМР спектры соли **8** в CDCl_3 (б) и CD_3CN (с); цветные кросс-пики показывают знак NOE эффекта (зеленый – положительный, синий – отрицательный); в CDCl_3 все кросс-пики имеют отрицательный знак (ненормально для низкой молекулярной массы соединения), который свидетельствует о формировании ассоциатов.

В более полярных растворителях (CD_3CN) ассоциаты разлагаются, а соединение **8** ведет себя как обычное низкомолекулярное соединение. В спектрах ЯМР знак NOE становится положительным, а коэффициент диффузии значительно возрастает. Кроме того, химические сдвиги сильно изменяются по сравнению с раствором в CDCl_3 .

Химический сдвиг δ_{H} сигнала N-CH=N^+ изменяется наиболее значительно (на 0,7 промилле, то есть от 8,8 до 8,1). В этом случае добавление только нескольких капель CD_3CN к раствору в CDCl_3 значительно разлагает ассоциаты. Это, по-видимому, связано с стабилизацией ионных пар молекулами полярного растворителя за счет образования сольватной оболочки.

Образование ассоциатов представлено на рисунках, показывающих спектры 2D NOESY и 2D DOSY ЯМР (Рисунок 3b,c). Фактически, два изображения 2D NOESY в CDCl_3 и CD_3CN демонстрируют изменение знака NOE (Рисунок 3b,c, знак показан поперечными пиками, зеленый - положителен, синий - отрицателен, относительно диагонали, который всегда является отрицательным, все сигналы меняют знак).

Изменение коэффициентов диффузии демонстрируется на 2D 1H DOSY спектрах ЯМР, наложенных на один и тот же масштаб (Рисунок 3а, логарифм коэффициента диффузии изменяется от -9,03 в CD₃CN (оранжевый) до -9,37 в CDCl₃ (фиолетовый)).

Таким образом, предложен одnoreакторный метод синтеза новой хиральной соли трифторацетата тетрагидропиримидиния на основе реакции этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина и формальдегидом при мольном соотношении компонентов 1 : 15 : 2: в среде ацетатного буфера (pH 5.9) при комнатной температуре.

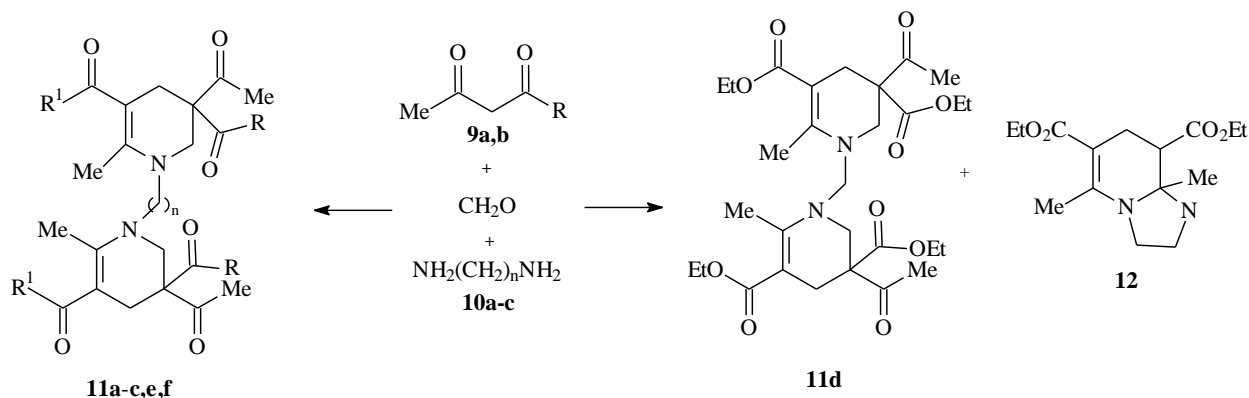
2.3. Синтез новых производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина - 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов)

В литературе широко представлены способы получения мооядерных производных 1,2,3,6-тетрагидропиридина и 1,2,3,4-тетрагидропиридина, но сведения о синтезе 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) отсутствуют. Одним из подходов к синтезу подобного рода структур является применение первичных α,ω -диаминов в реакции многокомпонентной циклоконденсации с СН-кислотами и альдегидами. Известно, что в среде MeOH взаимодействие ацетоуксусного эфира с формальдегидом и 1,2-диаминоэтаном или 1,3-диаминопропаном приводит к селективному образованию бициклических производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина, но не бистетрагидропиридинов.

В данной работе нами исследовано взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений **9a,b** с 33% водным раствором формальдегида и α,ω -диаминами **10a-c** с целью получения 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Было обнаружено, что ацетилацетон (**9a**) и ацетоуксусный эфир (**9b**) реагируют с 33% водным раствором формальдегида и α,ω -диаминами (1,2-диаминоэтан (**10a**), 1,3-диаминопропан (**10b**), 1,5-диаминопентан (**10c**)) при мольном соотношении **9** : CH₂O : **12** = 4 : 4 : 1 в среде ДМФА в течение 7 ч при 50°C с образованием 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **11a-f** с выходами 28-69% (Схема 5).

При применении ТГФ в качестве растворителя в выбранных нами условиях наблюдается значительное уменьшение выхода соединений **11d** (16%), **11e** (7%) и **11f** (5%). Относительно низкие выходы продуктов реакции можно объяснить образованием смол в результате процессов межмолекулярной конденсации.

Схема 5 - Взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений, формальдегида и α,ω -диаминов



| Соединение | R^1 | n | Выход, % |
|------------|--------------|---|----------|
| 11a | Me | 2 | 28 |
| 11b | Me | 3 | 62 |
| 11c | Me | 5 | 69 |
| 11d | OEt | 2 | 30 |
| 11e | OEt | 3 | 42 |
| 11f | OEt | 5 | 54 |

В случае взаимодействия ацетоуксусного эфира (**9b**) с формальдегидом и 1,2-диаминоэтаном (**10a**) наряду с соединением **11d** выделен диэтил 5,8а-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6,8-дикарбоксилат (**12**) с выходом 32%. Изменение соотношения реагентов **9b** : CH_2O : **10a** с 4 : 4 : 1 на 2 : 2 : 1 и повышение температуры (100°C) приводит к уменьшению выхода бистетрагидропиридина **11d** (15%) при одновременном увеличении выхода бициклического продукта **12** (74%).

Структура синтезированных соединений установлена на основании спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N с использованием гомо- и гетероядерных двумерных спектров ЯМР (^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^{15}N HNOESY, ^1H - ^{15}N H COSY). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C характеристичные сигналы CH_2N фрагмента 1,2,3,4-тетрагидропиридинового цикла наблюдаются в области δ_{H} 3.29-3.57 и δ_{C} 49.2-51.5 м.д., а сигналы при δ_{H} 2.82-2.95 и δ_{C} 29.8-30.2 м.д. относятся соответственно к метиленовой группе $\text{H}_2\text{C}-4$. Определяющими для доказательства строения являются кросс-пики в спектре ^1H - ^{15}N HMBC (на примере соединения **11e**) синглетов протонов группы $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ (2.37 м.д.) и мультиплета протонов группы CH_2N (3.27 м.д.) с сигналом третичного атома азота тетрагидропиридинового цикла (89.7 м.д.). В спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **11e** наблюдаются кросс-пики синглетов протонов группы $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ (2.37 м.д.) с сигналом атома $\text{C}-5$ гетероцикла (91.3 м.д.), что также подтверждает предлагаемую гетероциклическую структуру. Протоны при

C2 и C2' углеродных атомах в соединениях **11d-f** диастереотопны и проявляются в виде двух дублетов.

В спектре ЯМР ^{13}C **11d** наблюдается удвоение большинства сигналов, что говорит о наличии двух диастереомерных бициклических структур, так как соединение **11d** имеет два хиральных центра в положениях 3 и 3'. Для бистетрагидропиридина **11d** 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. В отличие от спектров в хлороформе в неполярном растворителе C_6D_6 наблюдается удвоение сигналов протонов ацетильной группы при C3 и C3' и метильной группы при C6 и C6'. Протоны этилендиаминового фрагмента $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, в отличие от спектра в хлороформе, смещены в более сильное поле и наблюдаются в виде уширенного синглета при δ_{H} 3.10 м.д. и двух дублет дублетов с δ_{H} 3.04 и 3.19 м.д. ($\Delta\delta=0.15$).

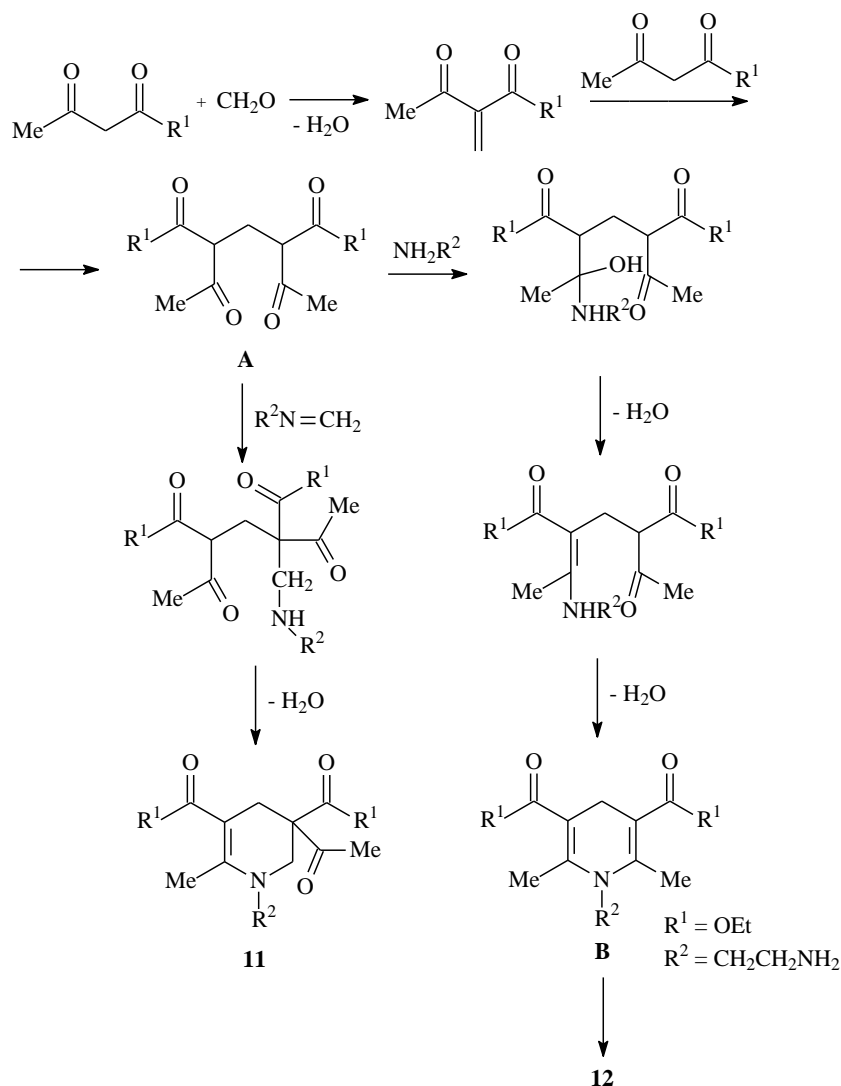
Для соединения **11e** с 1,3-пропилендиаминовым фрагментом в спектре ЯМР ^{13}C удвоения сигналов атомов углерода не наблюдается. Однако моделирование сложного мультиплетного сигнала протонов NCH_2 -групп пропилендиаминового фрагмента в спектре ПМР подтвердило, что данное соединение также образуется 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.). Так как вицинальная и геминальная константы имеют одинаковые значения для *мезо*-формы, то для двух магнитно неэквивалентных протонов NCH_2 -групп пропилендиаминового фрагмента мы наблюдаем 2 квартета вместо теоретически возможных сигналов из 12 линий.

Для бициклического соединения **11f**, азотистые гетероциклы которого разделены пятью метиленовыми группами, удвоения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C не происходит.

С учетом литературных данных мы предполагаем следующий механизм образования 1,1'-(1,n-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) и гетероцикла **12** (Схема 6). На первой стадии процесс гетероциклизации включает последовательные реакции конденсации двух молекул 1,3-дикетона с молекулой формальдегида, приводящих 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 C=C 1,4-дигидропиридина **B** приводит к бициклическому 1,2,3,4-тетрагидропиридину **12**.

Схема 6 - Механизм образования 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) и гетероцикла **12**

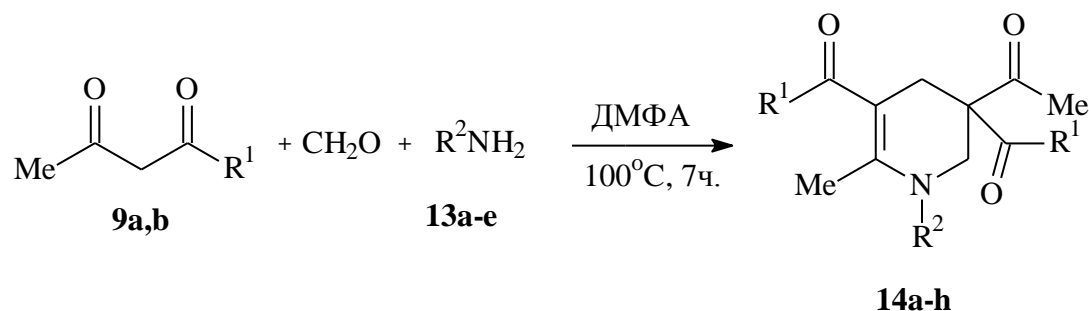


С целью получения 1,4-дигидропиридинов и доказательства формирования гетероциклической структуры **12** по механизму реакции Ганча нами исследовано взаимодействие ацетоуксусного эфира с 33% водным раствором формальдегида и первичными аминами **13a-e** в среде ДМФА при 100°C при мольном соотношении **1a** : CH_2O : **5** = 2 : 2 : 1. В результате получены полифункционализированные производные 1,2,3,4-тетрагидропиридина **14a-h** с выходами до 89% (Схема 7). 1,4-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 (**2c**) и аминами **13a-e**.

Интересно отметить, что проведение данной реакции с *n*-фенилендиамином **13e** в мольном соотношении **9a** : CH_2O : **13e** = 4 : 4 : 1 приводит к образованию

тетрагидропиридинового кольца только по одной из аминогрупп. В результате выделен тетрагидропиридин **14h** с выходом 25% (Схема 7).

Схема 7 - Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **14a-h**



| Соединение | СН-кислота | R ¹ | Амин | R ² | Выход, % |
|------------------------|------------|----------------|------------|--|----------|
| 14a | 2a | Me | 13a | Me | 89 |
| 14b | 2a | Me | 13b | <i>i</i> -Pr | 83 |
| 14c | 2a | Me | 13c | Bu | 73 |
| 14d | 2b | OEt | 13a | Me | 86 |
| 14e | 2b | OEt | 13b | <i>i</i> -Pr | 85 |
| 14f | 2b | OEt | 13c | Bu | 78 |
| 14g | 2b | OEt | 13d | (CH ₂) ₂ N(Me) ₃ | 80 |
| 14h^a | 2b | OEt | 13e | C ₆ H ₄ NH ₂ -4 | 25 |

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

Таким образом, разработан одnoreакторный метод синтеза полифункционализированных 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.

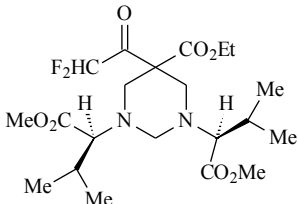
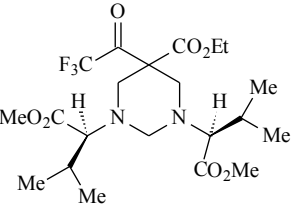
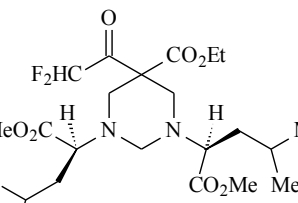
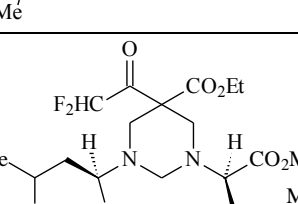
2.4 Исследование цитотоксических свойств *in vitro* фторированных производных гексагидропиримидина

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 практически отсутствуют в природных источниках. Фторированные противоопухолевые препараты занимают особое место в развитии терапии рака. С момента появления 5-фторурацила замещение на фтор обычно

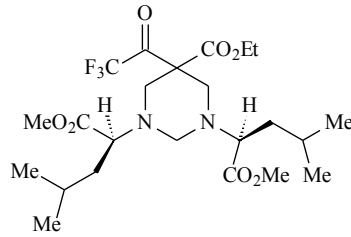
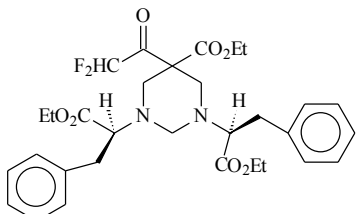
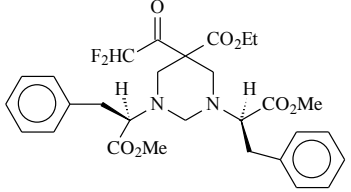
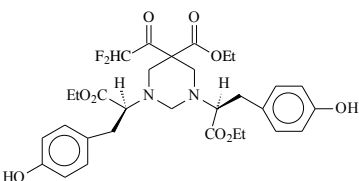
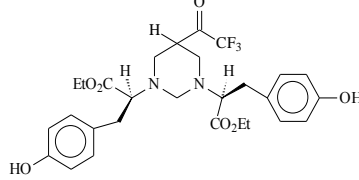
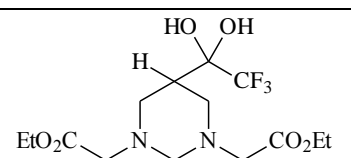
используют в современной медицинской химии для улучшения метаболической стабильности, повышения биодоступности и взаимодействия лиганд–рецептор.

Изучение влияния соединений **4l**, **5c-g**, **6c,d**, **7** на жизнеспособность клеток линий НЕК293 (линия эмбриональной почки человека), HepG2 (линия карциномы печени человека) и Jurkat (линия лимфобластного лейкоза человека) проводили с использованием МТТ-теста². Результаты представлены в таблице 1 в виде значений IC₅₀, которые представляют собой концентрации соединений, вызывающие ингибирование метаболической активности клеток на 50 %. Показано, что введение СОСНF₂ или СОСF₃ заместителей в положение 5 гексагидропиримидинового кольца сопровождается либо появлением цитотоксических свойств, либо их усилением по сравнению с аналогичными нефторированными производными гексагидропиримидина, для которых активность наблюдалась лишь для производных, содержащих фрагмент валина и тирозина.

Таблица 1 – Цитотоксическая активность *in vitro* на клеточных линиях человека (НЕК293, Jurkat, HepG2)

| | Продукт | IC ₅₀ (μM) ^a | | |
|---|---|------------------------------------|------------|----------------|
| | | НЕК293 | Jurkat | HepG2 |
| 1 | (-)- 5c  | 45.72±1.06 | 69.42±8.6 | – ^b |
| 2 | (-)- 6c  | 35.92±1.09 | 23.50±2.43 | 65.81±1.39 |
| 3 | (-)- 5d  | 99.80±4.92 | 21.93±2.52 | 47.22±2.13 |
| 4 | (+)- 5d  | 58.18±2.19 | 24.00±1.61 | 47.66±2.61 |

² Исследование цитотоксических свойств выполнено в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН под руководством чл.-корр. РАН, д.б.н. Вахитовой Ю.В.

| | | | | | |
|----|----------------|---|------------|------------|-------------|
| 5 | (-)- 6d |  | 23.17±1.72 | 32.6±2.03 | 31.78±1.94 |
| 6 | (-)- 5e |  | 88.35±2.49 | 27.25±1.04 | 84.02±10.31 |
| 7 | (+)- 5f |  | 64.02±1.29 | 25.94±1.44 | 77.60±7.29 |
| 8 | (-)- 5g |  | 33.26±4.27 | 24.27±0.96 | 21.99±3.71 |
| 9 | (-)- 4l |  | 44.18±1.04 | 24.10±2.33 | 33.23±0.77 |
| 10 | 7 |  | >1mM | 62.75 | >1mM |

^aЗначения IC₅₀ (µM) получали из МТТ-теста. Клетки инкубировали с соединениями 48 часов.

^b не активен

В частности, дифторацетильное (-)-**5c** и трифторацетильное (-)-**6c** производные гексагидропиримидина демонстрируют существенно более низкие значения IC₅₀ в отношении клеточных линий HEK293 и Jurkat по сравнению с нефторированным соединением (IC₅₀(HEK293) = 145.9±7.0, IC₅₀(Jurkat) = 121.6±19.0). Такая же закономерность отмечена для фторированных производных гексагидропиримидина (-)-**5d**, (+)-**5d** и (-)-**6d** по сравнению с нефторированным аналогом на основе лейцина, который активен только на клеточной линии HEK293 (IC₅₀ = 108.0±5.0). Появление способности угнетать выживаемость клеток показана для соединений (-)-**5e** и (+)-**5f** в сравнении с

аналогичным гексагидропиримидином, не содержащим фтор, который данной активностью не обладает. Исключением являются гексагидропиримидины (–)-**5g** и (–)-**4l**, которые демонстрируют цитотоксическую активность, сравнимую с таковой для нефторированного соединения, полученного взаимодействием ацетоуксусного эфира с формальдегидом и эфиром тирозина. Следует отметить более высокую чувствительность всех исследованных клеточных линий к действию трифторацетилзамещенного производного гексагидропиримидина (–)-**6c** по сравнению с (–)-**5c**, такая же закономерность обнаружена и для гексагидропиримидина (–)-**6d**.

Известно, что одни и те же химические молекулы, относящиеся к разным хиральным типам, могут проявлять разное терапевтическое действие и обладать разными эффектами. Сравнение цитотоксической активности (*S,S*)- и (*R,R*)-энантиомеров гексагидропиримидинов (–)-**5d** и (+)-**5d** с (–)-**5e** и (+)-**5f** не выявило существенных различий в чувствительности клеток линий Jurkat и HepG2, тогда как клетки линии HEK293 оказались более чувствительными к действию (*R,R*)- энантиомеров.

Оценка цитотоксической активности *in vitro* синтезированных дифтор- и трифторацетильных производных гексагидропиримидина на клеточных линиях опухолевого происхождения (Jurkat и HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (HEK 293), показала, что введение фторсодержащих заместителей в молекулу гексагидропиримидинов приводит к усилению цитотоксических свойств.

ВЫВОДЫ

1. Получена серия новых трифторсодержащих производные гексагидропиримидина путем взаимодействия фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений (этил 4,4,4-трифторацетоацетат, 1,1,1-трифтор-2,4-пентандион и 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетон) с формальдегидом и эфирами природных аминокислот в среде AcONa-AcOH (pH 5,9) при комнатной температуре по типу реакции Манниха с выходами 10-70%.
2. С использованием методов ЯМР и хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии однозначно доказано отсутствие эпимеризации стереогенных центров аминокислот и образование единственного диастереомера гексагидропиримидина на примере взаимодействия этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с формальдегидом и эфирами аминокислот.
3. Разработан одnoreакторный метод синтеза хирального трифторацетата тетрагидропиридиния, основанный на реакции 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с формальдегидом и гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина в среде ацетатного буфера AcONa-AcOH (pH 5,9) при комнатной температуре с выходом 63%.

4. Синтезирована серия новых диастереомерно чистых дифторацетильных производных гексагидропиримидина на основе взаимодействия этил-4,4-дифторацетоацетата, 1,1-дифторпентан-2,4-диона и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами эфиров аминокислот в условиях реакции Манниха с выходами 44-57%.
5. Предложен однореакторный способ синтеза полифункционализированных 1,1'-(1,п-алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе трехкомпонентного взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с 33% водным раствором формальдегида и α,ω -диаминами с выходами 28-69%.
6. Проведена оценка цитотоксической активности *in vitro* фторсодержащих производных гексагидропиримидина на клеточных линиях опухолевого происхождения (Jurkat и HepG2) и условно-нормальной клеточной линии (НЕК 293). Показано, что введение фторсодержащих заместителей в молекулу гексагидропиримидинов приводит к усилению цитотоксических свойств.

Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:

1. **Gibadullina N.N.**, Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural α -aminoacids. *Arkivoc*, 2017, iv, 222-235.
2. **Gibadullina N. N.**, Latypova D. R., Nugumanov T. R., Spirikhin L. V., Dokichev V. A. Synthesis of polyfunctionalized 1,1'-(α,ω -alkanediy)bis(1,2,3,4-tetrahydropyridines). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2017, 53(10), 1098–1102. (*Khim. Geterotsikl. Soed.* 2017, 53(10), 1098–1102)
3. **Gibadullina N. N.**, Latypova D. R., Vakhitov V. A., Khasanova D. V., Zainullina L. F., Vakhitova Yu. V., Lobov A. N., Ugrak B. I., Tomilov Yu. V., Dokichev V. A. Synthesis and cytotoxic activities of difluoroacetyl-substituted hexahydropyrimidine derivatives. *J. Fluor. Chem.* 2018, 211, 94-99.
4. **Гибадуллина Н.Н.**, Бадамшин А.Г., Латыпова Д.Р. Получение и цитотоксическая активность новых проихводных 1,3-гексагидропиримидина // Сборник тезисов VIII Всероссийской молодежной научной конференции «Мавлютовские чтения». Уфа – 2015. - С. 389.
5. **Гибадуллина Н.Н.**, Латыпова Д.Р. Получение новых производных 1,3-гексагидропиримидина на основе 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетона // Сборник тезисов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и

- сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Уфа – 2015. – С. 67.
6. **Гибадуллина Н.Н.**, Латыпова Д.Р. Синтез полифункциональных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов на основе ацетоуксусного эфира, формальдегида и первичных аминов // Сборник тезисов II Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки». Уфа – 2016. – С. 136.
7. **Гибадуллина Н.Н.**, Латыпова Д.Р., Вахитова Ю.В. Синтез фторированных 1,3-гексагидропиримидинов в условиях реакции Манниха // Сборник тезисов XI Всероссийской конференции с международным участием «Химия фтора». Москва – 2016. – С. 125.
8. **Гибадуллина Н.Н.**, Латыпова Д.Р., Докичев В.А. Синтез 1,3-гексагидропиримидинов на основе трифторметильных производных 1,3-дикарбонильных соединений // Сборник тезисов Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа – 2016. – С. 13-14.
9. Latypova D.R., **Gibadullina N.N.**, Ishmiyarov E.R., Dokichev V.A. 1,3-Dicarbonyl compounds in the synthesis of mono- and bicyclic 1,2,3,4-tetrahydropyridines and hexahydropyrimidines by Mannich type reaction // Book of Abstracts of International conference «Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016». Dombay – 2016. – С. 129.
10. **Gibadullina N.N.**, Baimurzina A.I., Latypova D.R., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. Reaction of CHF₂-substituted 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and amino acid esters // Сборник тезисов X Международной конференции молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017». Санкт-Петербург – 2017. – С. 311.
11. Камалова А.И., **Гибадуллина Н.Н.**, Латыпова Д.Р. 1,2,3,4-Тетрагидропиридины – перспективные бактерициды для нефтяной промышленности // Сборник тезисов VII Международной научно-практической конференции «Практические аспекты нефтепромысловой химии». Уфа – 2017. – С. 94.
12. **Gibadullina N.N.**, Latypova D.R., Dokichev V.A. Natural α -aminoacids in the synthesis of chiral fluorinated hexahydropyrimidines // 12th International symposium on the chemistry of natural compounds. Tashkent, Uzbekistan – 2017. – С. 38.
13. Феногентова Г.В., **Гибадуллина Н.Н.**, Латыпова Д.Р. Синтез гексагидропиримидинов на основе природных аминокислот // Сборник тезисов IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: Химические науки». Уфа – 2018. – С. 213