

«УТВЕРЖДАЮ»

Ио руководителя Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук Мартыненко В.Б.

«30» июня 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «Кислотно-основное равновесие 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, в лаборатории физико-химических методов анализа.

В период подготовки диссертации с 18.09.2017 по 17.09.2021 соискатель Ахияров Айдар Айратович обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН). С декабря 2021 года по настоящее время Айдар Айратович работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории физико-химических методов анализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального

государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН).

В 2017 году Ахияров Айдар Айратович окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» с присвоением квалификации «Химик. Преподаватель химии» (освоил программу специалитета по специальности 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия), после чего поступил в аспирантуру УФИЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы: Физическая химия, которую окончил в 2021 году с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Справка № 10-22 о сдаче кандидатского экзамена по специальности 1.4.4. Физическая химия выдана 01 марта 2022 года Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный университет».

Справка № 36-21 о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам: история и философия науки (химические науки), иностранный язык (английский язык) выдана 30 ноября 2021 года Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы».

Научный руководитель – Иванов Сергей Петрович, кандидат химических наук (02.00.04 – Физическая химия), заведующий лабораторией физико-химических методов анализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение.

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Ахиярова Айдара Айратовича является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Основные научные результаты, полученные соискателем

В ходе выполнения диссертационной работы получены следующие результаты:

1. Впервые определены константы и термодинамические характеристики кислотно-основного равновесия 5,6-диметилаурацила ($pK_a = 10.26 \pm 0.03$, $\Delta G^{298} = 58.5 \pm 0.2$ кДж·моль⁻¹, $\Delta H^{298} = 11.6 \pm 0.3$ кДж·моль⁻¹, $\Delta S^{298} = -158 \pm 1$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹), 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилаурацила ($pK_a = 9.98 \pm 0.05$, $\Delta G^{298} = 57.5 \pm 0.9$ кДж·моль⁻¹, $\Delta H^{298} = 12.9 \pm 0.4$ кДж·моль⁻¹, $\Delta S^{298} = -150 \pm 2$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹), 5-циано-6-метилаурацила ($pK_a = 7.00 \pm 0.02$, $\Delta G^{298} = 39.9 \pm 0.9$ кДж·моль⁻¹, $\Delta H^{298} = 12.0 \pm 1.2$ кДж·моль⁻¹, $\Delta S^{298} = -93 \pm 7$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹), 5-формил-6-метилаурацила ($pK_a = 7.55 \pm 0.04$, $\Delta G^{298} = 43.1 \pm 0.2$ кДж·моль⁻¹, $\Delta H^{298} = 16.3 \pm 0.5$ кДж·моль⁻¹, $\Delta S^{298} = -89 \pm 1$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹), 6-аминоурацила ($pK_a = 8.61 \pm 0.06$, $\Delta G^{298} = 49.1 \pm 0.3$ кДж·моль⁻¹, $\Delta H^{298} = 19.4 \pm 0.9$ кДж·моль⁻¹, $\Delta S^{298} = -100 \pm 7$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹), 5-нитрозо-6-аминоурацила ($pK_a = 5.27 \pm 0.02$, $\Delta G^{298} = 30.1 \pm 0.1$ кДж·моль⁻¹, $\Delta H^{298} = 17.0 \pm 0.2$ кДж·моль⁻¹, $\Delta S^{298} = -43 \pm 1$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹) в водных растворах потенциометрическим методом.

2. Впервые определены константы диссоциации 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила ($pK_a = 9.59 \pm 0.10$), 5-циано-6-метилурацила ($pK_a = 7.00 \pm 0.02$), 5-формил-6-метилурацила ($pK_a = 7.51 \pm 0.03$), 5-нитрозо-6-аминоурацила ($pK_a = 5.00 \pm 0.14$), 5-циано-1,6-диметилурацила ($pK_a = 7.87 \pm 0.04$) и 5-циано-3,6-диметилурацила ($pK_a = 7.23 \pm 0.06$) спектрофотометрическим методом.

3. Изучена предельная растворимость некоторых 5,6-замещенных производных урацила в воде. Установлено, что минимальные значения растворимости наблюдаются у 6-аминоурацила. Впервые методом растворимости для 6-аминоурацила определены pK_a (8.72 ± 0.04) в воде при 20 °С.

4. Впервые предложен спектрально-люминесцентный метод определения констант диссоциации производных урацилов в водных растворах. Показано, что чувствительность данного метода на порядок превышает классические методы. С помощью предложенного метода определены pK_a 6-аминоурацила в водных растворах ($pK_a = 8.9 \pm 0.1$).

5. Методом TPSSTPSS/6-311+G(d,p) рассчитан ряд относительной устойчивости 8 таутомеров 6-аминоурацила с учетом неспецифической (вода, ДМСО) и специфической сольватации в воде (пятиводный и девятиводный кластеры). Установлено, что в водном растворе 6-аминоурацил с вероятностью 99.99 % находится в дикетоаминной форме, а доля следующего после него минорного таутомера составляет менее 0.0001 % при использовании 9-ти водной модели.

6. На основании данных УФ и ЯМР спектроскопии показано, что образование анионов в щелочных водных растворах 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила протекает преимущественно с отрывом протона от азота N1.

7. Алкилированием диметилсульфатом в водно-щелочных растворах впервые синтезированы 5-циано-1,6-диметилурацил и 5-циано-3,6-диметилурацил. С использованием полученных соединений

спектрофотометрическим методом определено соотношение анионных форм 5-циано-6-метилурацила с отрывом протона от атомов N1 и N3 (0.67 и 0.33, соответственно) пиримидинового кольца в водно-щелочных растворах с эквимолярным количеством КОН.

Личный вклад Ахиярова А.А. состоит в выполнении всего объема экспериментальных исследований, обработке и обсуждении экспериментальных результатов, подготовке данных для научных публикаций, апробации результатов и написании работы.

Достоверность полученных результатов

Достоверность представленных результатов обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования (жидкостной хроматограф «Стайер»; спектрофотометр UV-1800; ЯМР спектрометр AvanceIII 500 MHz; спектрофлуориметр CM-2203) и статистической обработке полученных результатов.

Научная новизна полученных результатов

В работе **впервые** получены следующие результаты:

Методом потенциометрического и спектрофотометрического титрования впервые определены константы и термодинамические характеристики кислотно-основного равновесия 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-6-метилурацила, 5-циано-6-метилурацила, 5-формил-6-метилурацила, 5-нитрозо-6-аминоурацила. Впервые методом растворимости определены значения констант диссоциации 6-аминоурацила в воде. Впервые предложен метод флюорометрического титрования для определения pK_a производных урацила. Впервые для 6-аминоурацила квантово-химическим методом рассчитан ряд относительной устойчивости восьми таутомеров в моделях неспецифической и специфической сольватации в воде и ДМСО.

Синтезированы N-метилпроизводные 5-циано-6-метилурацила и определены их pK_a спектрофотометрическим методом. С использованием синтезированных модельных соединений определен порядок диссоциации 5-циано-6-метилурацила и его анионный состав в водных растворах.

Практическая значимость результатов

Определенные константы диссоциации изученных производных урацила в водных растворах могут быть использованы в качестве справочных данных и при планировании синтезов на основе этих соединений. Предложен метод флюорометрического титрования для определения pK_a производных урацила в воде на примере 6-аминоурацила, который может быть использован для исследования кислотно-основных свойств малорастворимых урацилов.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 14 научных трудов, из них 4 статей в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК РФ, Web of Science и Scopus, 1 – в издании, входящем в РИНЦ, тезисы 9 докладов на Всероссийских конференциях.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Амин-иминная и кето-енольная таутомерия 6-аминоурацила в воде и ДМСО: квантово-химический расчет / **Ахияров А.А.**, Хурсан С.Л., Овчинников М.Ю., Иванов С.П. // Известия УНЦ РАН. – 2019. – № 4. – С. 82–86.
2. On the use of the spectral luminescent method for studying acid–base equilibria of uracil derivatives in aqueous solutions / Ivanov S.P., Ostakhov S. S., Abdrakhimova G. S., **Akhiyarov A. A.**, Khursan S. L. // Biophysical Chemistry. – 2020. – V. 266 P. 106432.
3. Кислотно-основное равновесие нового замещенного 1,2,3-триазольным

- фрагментом производного 6-метилурацила в водных растворах / **Ахияров А.А.**, Губайдуллина Л.М., Сайфина Л.Ф., Семенов В.Э., Рамазанова Л.А., Лобов А.Н., Файзрахманов И.С., Алехина И.Е., Иванов С.П. // Журнал физической химии. – 2021. – Т. 95, № 2. – С. 207-212.
4. Растворимость 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила в воде и некоторых органических растворителях / **Ахияров А.А.**, Иванов С.П. // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 631-634.
5. Кислотно-основные свойства 6-метилурацил-5-карбонитрила и его N-метилпроизводных / **Ахияров А.А.**, Лобов А.Н., Черникова И.Б., Иванов С.П. // Журнал общей химии. – 2022. – Т. 2, № 2. – С.181-188.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Ахиярова Айдара Айратовича соответствует паспорту научной специальности 1.4.4. Физическая химия, а именно пунктам:

1. Экспериментальное определение и расчет параметров молекул и пространственной структуры веществ;
2. Экспериментальное определение термодинамических свойств;
4. Теория растворов, межмолекулярные взаимодействия.

Диссертация «Кислотно-основное равновесие 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах» Ахиярова Айдара Айратовича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

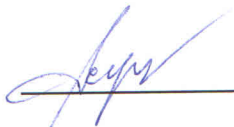
Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 27 человек. Результаты голосования: «за» – 27 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 5 от 27 июня 2022 г.

Председатель объединенного научного семинара УФИХ УФИЦ РАН, д.х.н.

 Сафиуллин Р.Л.

Секретарь объединенного научного семинара УФИХ УФИЦ РАН, к.х.н.

 Юсупова А.Р.