

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по инновационной
деятельности ФГБОУ ВО «Уфимский
университет науки и технологий»

к.т.н., доцент Г.К. Агеев

10 ноября 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Ахиярова Айдара Айратовича на тему «Кислотно-основное равновесие 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Ахиярова А.А. посвящено установлению закономерностей кислотно-основного равновесия 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацилов в водных растворах. Известно, что кислотно-основные и таутомерные равновесия играют важную роль при репликации ДНК, а образование анионных и минорных таутомерных форм может приводить к мутациям. Также известно, что различные производные пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот (урацила, тимина и цитозина) проявляют выраженную биологическую активность, в связи с чем синтезируются новые соединения и изучаются их физико-химические свойства. К настоящему времени широко изучены кислотно-основные свойства урацила, тимина и 5-галогенурацилов в водных растворах. Остальные производные урацилов, особенно замещенные по шестому положению пиримидинового кольца, исследованы в значительно меньшей степени. В связи с этим, изучение кислотно-основных свойств производных урацила в растворах и уста-

новление места первичного депротонирования является **актуальной и практически значимой задачей**.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН «Установление структуры, состава и физико-химических свойств органических, биоорганических, полимерных молекул и комплексных соединений методами хроматографии, масс-спектрометрии, ИК, УФ, ЭПР и ЯМР-спектроскопии (рег. номера АААА-А17-117011910027-0, АААА-А20-120012090029-0, 122031400282-9, 102106231138 6-8-1.4.1, 123011300044-5).

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Ахиярова А.А. достаточно компактна – изложена на 109 страницах, содержит 22 рисунка и 23 таблицы. Структура диссертации традиционная.

В литературном обзоре (глава 1) содержатся сведения о биологической активности и таутомерии урацила и его 5- и/или 6-замещенных производных, приведены данные о кислотно-основных равновесиях 5,6-замещенных урацилов и их N-метилированных производных. Глава 1 завершается выводом, в котором обобщены результаты анализа литературы и отмечена перспективность предлагаемых исследований.

Глава 2 (Экспериментальная часть) представляет собой описание используемых в работе реагентов и экспериментального оборудования, методик синтеза модельных соединений, методик изучения кислотно-основного равновесия и проведения квантово-химических расчетов.

Глава 3 посвящена обсуждению результатов изучения кислотно-основного равновесия 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах, определению места первичного депротонирования и обсуждению анионного состава производных урацила.

Построение данной главы выглядит вполне логичным. На первом этапе определены константы диссоциации и термодинамические характеристики 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах

различными методами. Предложены новые методы определения pK_a производных урацила – метод растворимости и спектрально-люминесцентный метод. Далее проведена оценка возможного существования и влияния кетонольных и амин-иминных таутомерных форм на кислотно-основные свойства 6-аминоурацила в растворах (вода, ДМСО).

На следующем этапе изучено кислотно-основное равновесие 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах методами УФ и ЯМР спектроскопии. Показано, что диссоциация названных урацилов при введении КОН (в мольном соотношении 1 : 1) в водных растворах протекает преимущественно с отрывом протона от атома азота N1. Установлена доля анионных форм 5-циано-6-метилурацила с отрывом протона от атомов N1 и N3 пиримидинового кольца.

Диссертацию завершают заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список использованной литературы (более половины (89 ссылок) за последние 20 лет, 50% из них – ссылки за последние 10 лет) отражает состояние общемировых исследований по кислотно-основным равновесиям производных урацила.

Диссертационная работа Ахиярова А.А. представляется законченным исследованием, выполненным на достаточно высоком научном уровне, выводы аргументированы, работа хорошо оформлена. Автореферат по содержанию соответствует диссертации и охватывает все ее основные положения и выводы.

Научная новизна диссертационного исследования

Результаты, полученные в диссертационной работе, обладают всеми признаками научной новизны, а именно:

- Впервые определены константы (pK_a) и термодинамические параметры кислотно-основного равновесия четырех 5-замещенных [5-метил-, 5-(1-пентил-4-метил-1,2,3-триазол-4-ил)-, 5-циано-, 5-формил-] 6-метилурацила, 6-аминоурацила и 5-нитрозо-6-аминоурацила в водных растворах методом потенциометрического титрования. Значения pK_a были также установ-

лены для всех вышеперечисленных 5-замещенных 6-метилурацила спектрофотометрическим методом. Показано хорошее согласие величин pK_a , найденных потенциометрическим и спектрофотометрическим методами.

- Впервые для определения pK_a производных урацила были использованы два новых метода (метод растворимости и метод флюорометрического титрования), которые заслуживают внимания с точки зрения их дальнейшего применения.

- Синтезированы N-метилпроизводные 5-циано-6-метилурацила и определены их pK_a спектрофотометрическим методом. С использованием полученных соединений определено соотношение анионных форм 5-циано-6-метилурацила с отрывом протона от атомов N1 и N3 (0.67 и 0.33, соответственно) пиримидинового кольца.

- Впервые для 6-аминоурацила квантово-химическим методом [TPSSTPSS/6-311+G(d,p)] рассчитан ряд относительной устойчивости восьми таутомеров в моделях неспецифической (вода, ДМСО) и специфической сольватации в воде (пятиводный и девятиводный кластеры).

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы Ахиярова А.А. заключается в наборе установленных констант диссоциации 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила, которые могут найти применение в качестве справочных материалов. Интерес представляют и новые знания по влиянию природы заместителей в 5-ом положении пиримидинового кольца на кислотно-основные свойства изученных производных урацила и определению центров их депротонирования.

Практическая ценность диссертационной работы заключается в применении высокочувствительного спектрально-люминесцентного метода титрования для определения pK_a малорастворимых урацилов в воде. На примере эталонных соединений (5-фторурацила и тимина) была отработана методика, которая использовалась в дальнейшем для определения константы диссоциации малорастворимого соединения 6-аминоурацила. Показано, что чувстви-

тельность спектрально-люминесцентного метода на порядок выше чувствительности классических (потенциометрического и спектрофотометрического) методов.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов

Работа Ахиярова А.А. выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Достоверность и обоснованность основных положений и выводов подтверждается использованием апробированного набора современных физико-химических методов исследования (электронная спектроскопия, ИК спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , 2D ЯМР, ВЭЖХ, элементный анализ), а также квантово-химических расчетов. Полученные в работе результаты не противоречат концепциям физической химии и известным закономерностям кислотно-основного и таутомерного равновесий производных урацила.

Апробация работы

По теме диссертации Ахиярова А.А. опубликовано 6 научных трудов, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК и/или включенных в базы данных Web of Science и Scopus, 1 статья – в издании, входящем в РИНЦ. Результаты диссертационного исследования прошли апробацию на 9 научных конференциях разных уровней. Представленные публикации в полной мере отражают содержание диссертационной работы.

По диссертации имеются следующие замечания

1. При определении ряда устойчивости таутомеров 6-аминоурацила автор использовал две сольватационные модели, базирующиеся на 5-ти и 9-ти водных кластерах. Чем обусловлен выбор именно этих сольватационных моделей? Применимы ли названные модели для других производных урацила? Проверял ли автор другие сольватационные модели помимо 5-ти и 9-ти водных кластеров?

2. Автор отмечает, что метилирование по азоту N3 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацилов удалось осуществить только для 5-циано-6-метилурацила. Из текста диссертации непонятно, использовались ли

другие методы метилирования? Если не использовались, то почему?

3. В таблице 1 автореферата (табл. 3.1 диссертации) приведены константы и термодинамические характеристики кислотно-основного равновесия 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах. Оценку термодинамических параметров проводили по четырем температурам. При этом удивляют крайне низкие значения погрешностей определения термодинамических параметров, которые в ряде случаев составляют сотые (и даже тысячные) доли процента.

4. Автор при обсуждении ЯМР спектров практически не приводит данные для сигналов азота N3 обсуждаемых производных урацила (например, табл. 3.10 и 3.11 на стр. 76-77 диссертации). Понимание характера изменений сигналов атомов N3 в ЯМР спектрах нейтральных и щелочных растворов указанных урацилов существенно упростило бы доказательство механизма диссоциации. С чем связано отсутствие сигналов азота N3 у большинства производных урацила?

Указанные замечания носят дискуссионный и рекомендательный характер, и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Соответствие диссертации научной специальности

Диссертация Ахиярова А.А. соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия по следующим пунктам:

1. Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик.

2. Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов.

4. Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия. Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях, а так-

же ранних стадий процессов растворения и зародышеобразования.

Общее заключение

Диссертационная работа Ахиярова Айдара Айратовича «Кислотно-основное равновесие 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах» соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия и представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по установлению закономерностей кислотно-основного равновесия 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах, что является важным для развития современной физической химии.

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20 марта 2021 г.), а ее автор Ахияров Айдар Айратович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены на расширенном заседании кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (протокол № 4 от 17 ноября 2023 г.). Голосовали: «за» – 16 чел, «против» – 0 чел., «воздержались» – 0 чел.

Зам. заведующего кафедрой физической химии и химической экологии, доктор химических наук (специальность 02.00.04 (1.4.4) – Физическая химия), профессор по кафедре физической химии и химической экологии, тел: 8 9177319344, e-mail: ZiminYuS@mail.ru



Юрий Степанович
Зимин

Профессор кафедры физической химии и химической экологии, доктор химических наук (специальность 02.00.04 (1.4.4) – Физическая химия), доцент по кафедре физической химии и химической экологии,
тел: 8 9639066567,
e-mail: veronika1979@yandex.ru

Вероника Радиевна
Хайруллина

Мы, Зимин Юрий Степанович и Хайруллина Вероника Радиевна, согласны на включение наших персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Сведения об организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»;

Почтовый адрес:

450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32;

тел.: 8 (347) 272-63-70, факс: (347) 273-67-78,

e-mail: rector@uust.ru, сайт: <https://uust.ru/>

Подписи Зимина Ю.С. и Хайруллиной В.Р. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «Уфимский университет

науки и технологий», кандидат

филологических наук, доцент

Наталья Вячеславовна Ефименко

