

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ахиярова Айдара Айратовича «Кислотно-основное равновесие 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Представленная диссертационная работа Ахиярова Айдара Айратовича посвящена определению термодинамических характеристик кислотно-основного равновесия производных 6-метил- и 6-аминоурацила и установлению механизма диссоциации.

**Актуальность темы.** Кислотно-основное равновесие является важным фактором для нормальной жизнедеятельности как животных, так и растений. Регуляция значения рН играет решающее значение в обеспечении оптимальных условий для функционирования клеток и тканей. Смещение кислотно-основного баланса может привести к нарушению метаболических процессов и повлиять на здоровье всех органов. Например, кислотозависимые заболевания, такие как гастрит или язва желудка, могут возникнуть при повышенной кислотности в желудочном соке. С другой стороны, щелочезависимые заболевания, такие как некоторые формы камней в почках, появляются при повышенной значении рН мочи. По этой причине знание кислотно-основных характеристик биомолекул и их составляющих важно не только для понимания строения и работы живых органов, но и для разработки новых лекарственных препаратов.

Следует отметить, что кислотно-щелочное равновесие также играет важную роль в сельском хозяйстве. Некоторые растения предпочитают кислые почвы, в то время как другие предпочитают щелочные. Знание предпочтений растений по рН-значению помогает разработать пестициды для оптимального роста и развития растений.

Пиримидины широко распространены в природе и участвуют в множестве биологических процессов. Известные производные цитозин, тимин и урацил входят в состав ДНК и РНК. В последние годы производные пиримидина широко исследуется в качестве лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний, а также в качестве пестицидов и регуляторов роста растений. Поэтому изучение кислотно-основных свойств производных пиримидина является **актуальной задачей**, а ее решение позволит расширить проектирование новых соединений для применения в сельском хозяйстве и медицине.

**Структура и содержание диссертации.** Диссертационная работа изложена на 109 страницах машинописного текста и построена по традиционному принципу. Она состоит из введения, трех глав (литературный обзор, экспериментальная часть и обсуждение результатов), заключения и выводов, списка сокращений и условных обозначений, и списка

литературы, включающего 174 ссылки. Работа проиллюстрирована 22 рисунками и содержит 23 таблицы.

В введении отображены актуальность темы исследования и степень ее разработанности, представлены цель и задачи исследования. Отмечена научная новизна работы и ее теоретическая и практическая значимость. Описаны методология и методы исследования. Показан личный вклад диссертанта в проведенную работу и положения, выносимые на защиту. Кратко представлено основное содержание диссертационной работы, указаны ее структура и объем.

Литературный обзор состоит из нескольких подглав. В первой подглаве описываются биологические свойства производных урацила. Показано, что производные демонстрируют широкий спектр биоактивности начиная с регенерации тканей, регуляторов роста, проявления антимикробной и антиоксидантной активности. Они также проявляют кардиотропные, антигипоксические, ингибиторные, противовоспалительные и гепатозащитные свойства. В следующих подглавах литературного обзора представлены данные по строению таутомерных форм производных урацила и показано влияние заместителей и растворителя на их физико-химические характеристики и на кислотно-основные свойства. Далее описываются методы определения анионного состава производных урацила. Завершается литературный обзор выводами, из которых следует, что производные урацила являются важными соединениями с широким диапазоном биоактивности. Тем не менее, как утверждено в диссертационной работе, на данный момент, в литературе имеется мало данных по механизму диссоциации и определению констант диссоциации. По этой причине *цель* работы «установление закономерностей кислотно-основного равновесия 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах» является *значимой для решения научной проблемы* кислотно-основного баланса производных урацилов.

Во второй главе (экспериментальной части) содержится описание приборов и перечень используемых реактивов и их чистота. Далее описываются объекты исследования и методики их синтеза. Завершается экспериментальная часть описанием методов определения констант диссоциации, их растворимости и устойчивости (квантово-химические расчеты).

В третьей главе обсуждаются результаты собственного исследования. Глава начинается с определения термодинамических характеристик 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацилов и установление влияния заместителей на значения  $pK_a$  методами потенциометрии, спектрофотометрии и методом растворимости. Описано

влияние растворителя на сольбилизацию и на термодинамические характеристики 6-аминопроизводного урацила. Обсуждается применение метода флуоресцентной спектроскопии для определения констант диссоциации. В следующей подглаве приводятся квантово-химические расчеты таутомерии производных 6-аминоурацила, из которых делается вывод об предпочтительном образовании дикето-формы. Строение анионных форм производных урацила исследовано методом ЯМР спектроскопии. Для выявления механизмы депротонизации были получены метильные производные, которые также исследовали методом ЯМР спектроскопии.

В заключении диссертации излагаются итоги исследования, и вытекающие из них выводы, которые являются обоснованными и достоверными.

*Автореферат* полностью отражает содержание диссертационной работы и соответствует основным положениям и выводам диссертации.

**Научная новизна работы.** Методами потенциметрического и спектрофотометрического титрования определены термодинамические параметры кислотно-основного равновесия производных 6-метил- и 6-аминоурацила. Методом растворимости установлены константы диссоциации производных 6-аминоурацила. Для некоторых производных значение  $pK_a$  найдены методом флуоресцентной спектроскопии. Квантово-химическим методом рассчитаны восемь таутомеров 6-аминоурацила. Получены *N*-метильные производные урацила и определены их  $pK_a$  с помощью УФ и ЯМР спектроскопии.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные термодинамические данные, представленные в диссертационной работе, можно будет учитывать и использовать при планировании синтеза новых производных урацила, исследовании их химической и биологической активности. Установлено, что флуоресцентная спектроскопия может применяться для титрования и определения констант диссоциации производных урацила.

**Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнений. При выполнении диссертационной работы автор использовал современные физико-химические методы исследования, такие как УФ- и флуоресцентная спектроскопия, ЯМР  $^{13}C$  и  $^{15}N$  спектроскопия, потенциметрия, жидкостная хроматография высокого разрешения и квантово-химические расчеты.

Апробация работы также показывает достоверность полученных результатов. Результаты диссертационной работы представлялись на всероссийских конференциях. Опубликовано 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, входящих в индекс

цитирования Web of Science и Scopus, одна статья в издании, входящем в РИНЦ, а также 9 тезисов докладов российских конференций.

Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возникли следующие *вопросы и замечания*:

1. Почему для определения констант диссоциации спектрофотометрическим методом исследовали меньшее количество производных, чем методом потенциометрии? Для чего готовились такие большие объемы растворов для спектрофотометрического титрования (50 мл), если в стандартную кювету ( $l = 10$  мм) помещается всего 3-3,5 мл раствора?
2. В подглаве 3.1.3.1 диссертант объясняет различную растворимость производных различным строением кристаллических решеток. Для подтверждения данной версии необходимо было сделать дополнительные эксперименты, а именно изучить кристалличность соединений рентгеноструктурным анализом, порошковой дифрактометрией и ИК спектроскопией.
3. На рисунке 3.3 фиксируется существенный сдвиг полосы испускания 5-фторурацила при переходе рН от 5.2 до 7.5. Как диссертант может объяснить данное явление? Чем вызвано отсутствие аддитивности в УФ спектре и небольшие изменения в спектре флуоресценции 5-фторурацила при разбавлении раствора в 10 раз? Возможно ли образование ассоциатов, например димеров?
4. Каковы значения квантовых выходов исследуемых производных урацила? Исходя из рисунков 3.9 и 3.11, величина слишком мала для исследования. Какова погрешность измерения? Можно ли брать в качестве стандарта триптофан с значительно большим квантовым выходом ( $\varphi = 0.14$ )?
5. На хроматограмме на рисунке 3.17 какое соединение выходит первым (пик 1)?

Имеющиеся вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не ставят под сомнения полученные результаты. Работа Ахиярова А.А. заслуживает высокую положительную оценку.

Диссертационная работа Ахиярова Айдара Айратовича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение проблемы, заключающейся в определении механизмов диссоциации производных урацила, установлении их термодинамических характеристик и определении таутомерного равновесия.

Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Ахиярова Айдара Айратовича «Кислотно-основное равновесие 5-замещенных производных 6-метил- и 6-аминоурацила в водных растворах» по актуальности, научной новизне, по важности поставленных задач и уровню их решения, теоретической и практической значимости полученных результатов, логичности и обоснованности выводов отвечает критериям, установленным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор Ахияров Айдар Айратович заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (02.00.04 – Физическая химия), старший научный сотрудник лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

E-mail: [az@iopc.ru](mailto:az@iopc.ru); Тел.: 8(843)2727394

Альбина Юлдузовна Зиганшина

*Зиганшина*

Адрес организации:

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

420088, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

E-mail организации: [arbuzov@iopc.ru](mailto:arbuzov@iopc.ru) Тел. организации: 8(843)2739365

Дата составления отзыва «13» ноября 2023 г.

