

На правах рукописи



ХАЗИМУЛЛИНА ЮЛИЯ ЗУЛЬКИФОВНА

**ПЕРСУЛЬФАТНОЕ ОКИСЛЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРО-
И КАРБОЦИКЛОВ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2024

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

Научный руководитель:	Гимадиева Альфия Раисовна 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
Официальные оппоненты:	Краюшкин Михаил Михайлович доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук Раскильдина Гульнара Зинуровна доктор химических наук, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»
Ведущая организация:	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург)

Защита диссертации состоится «05» июня 2024 года в 16.00 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.

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С диссертацией и авторефератом диссертации 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/2024/03/KhazimullinaYuZ_Dissertaciya.pdf

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



Шарипов Г.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Научный и практический интерес к азотсодержащим гетеро- и карбоциклическим соединениям не ослабевает уже на протяжении многих десятков лет. Это связано с их уникальными свойствами, а именно низкой токсичностью и биологической активностью широкого спектра действия. Высокую фармакологическую активность проявляют азотсодержащие гетеро- и карбоциклические соединения, содержащие гидроксильную группу. Одним из методов её введения является реакция персульфатного окисления, в частности для окисления соединений ряда фенола, урацила, пиридина (реакция Эльбса), ароматических аминов (реакция Бойленда-Симса). Одним из перспективных направлений для синтеза биологически активных соединений являются производные пиримидинового основания рибонуклеиновой кислоты урацила. Так, 5-фторурацил (флюороурацил) – противоопухолевый препарат из группы пиримидинов, 6-метилурацил обладает иммуномодулирующей активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации, стимулирует клеточные факторы защиты, оказывает противовоспалительное действие. Широко известные 3'-азидо-3'-дезокситимидин (зидовудин, AZT) и 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидротимидин (ставудин, D4T) – противовирусные препараты, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека. Введение гидроксильной группы в молекулу 6-метилурацила с получением 5-гидрокси-6-метилурацила (далее **ОМУ**) привело к созданию оригинального российского иммуномодулятора с широким спектром фармакологической активности. Помимо иммуностимулирующего действия **ОМУ** повышает резистентность организма к инфекции, острой гипоксии и некоторым факторам физической природы – ионизирующей радиации, хроническому утомлению, стимулирует восстановительные процессы после тяжелых отравлений и обладает гепатозащитным действием. Эффективный способ введения гидроксильной группы в молекулу анилина с образованием 4-аминофенола привел к получению ключевого вещества для синтеза анальгетика и антипиретика парацетамола. Как известно, модификация известных лекарственных средств и природных соединений введением новых функциональных групп приводит к повышению активности и появлению новых полезных свойств указанных веществ. Поскольку испытания на лабораторных животных являются дорогостоящими, есть очевидная необходимость в первичном скрининге синтезируемых соединений для выявления перспективных для последующих биологических исследований веществ с целью доказательства того или иного вида активности. В связи с этим синтез новых биологически активных гетероциклических соединений, разработка эффективных методов введения функциональных групп в молекулу гетеро- и карбоциклов и изучение их антиоксидантных, противовоспалительных, гепатопротекторных свойств является актуальной задачей и имеет важное значение для медицины.

Работа выполнена в лаборатории фармакофорных циклических систем в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Направление синтеза азотсодержащих ароматических систем и их

трансформации в соединения с потенциально полезными свойствами» (проект № 01201458013), «Дизайн, направленный синтез и исследование биологической активности функционализированных бензконденсированных гетероциклов и производных урацила» (проект № АААА-А17-117011910024-9), лаборатории органических функциональных материалов по теме «Разработка новых функциональных органических материалов многоцелевого назначения с улучшенными свойствами для промышленности и медицины» (проект № 122031400278-2). Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. Реакции персульфатного окисления (Эльбса и Бойленда-Симса), довольно широко используемые для получения гидроксипроизводных ароматических аминов и фенолов, отличаются мягкими условиями проведения реакции, селективностью и не требуют защиты лабильных функциональных групп. Данный вид окисления является методом получения широкого круга биологически активных соединений, в частности, производных урацила – лекарственной субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила из 6-метилурацила и других соединений. Однако выходы целевых соединений обычно не высоки, что является существенным недостатком данной реакции. Работы с целью повышения эффективности указанной реакции для получения гидроксипроизводных соединений ряда урацила, пиридина, хинолина, индола и анилина не проводились.

Химия урацилов разработана достаточно хорошо, предложены разнообразные способы модификации пиримидинового кольца с целью получения производных с различными видами фармакологической активности. В то же время нет данных о конъюгировании их с аминокислотами и проявляемой биологической активности. Многие производные урацила проявляют антиоксидантные свойства, для изучения которых обычно используются разные методы. Эти методы являются трудоемкими, дорогостоящими, а некоторые предполагают использование лабораторных животных. Для производных урацила, в отличие от соединений других классов, не предложен простой аналитический метод для первичного скрининга антиоксидантной активности.

Цель работы: разработка персульфатного способа окисления азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений.

Задачи работы:

1. Разработка технологичного способа синтеза фармацевтически важных субстанций 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила.
2. Разработка нового эффективного способа получения пара-аминофенола - ключевого соединения для синтеза парацетамола.
3. Разработка новых способов получения потенциально биологически активных веществ – 3-гидроксихинолина, 2-гидроксипиридина, 2,5-дигидроксипиридина, 2-гидрокси-3-метилиндола.
4. Синтез новых конъюгатов на основе 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацила и аминокислот.

5. Синтез новых N¹, N³ – алкилпроизводных 6-метил, 5-гидрокси-6-метил, 5-амино-6-метилурацила.
6. Подбор метода для экспресс-скрининга антиоксидантной активности в ряду производных урацила.
7. Изучение биологической активности новых N¹, N³, C⁵-замещенных производных урацила.

Научная новизна. Разработаны две модификации реакции персульфатного окисления ароматических азотсодержащих карбо- и гетероциклов по Эльбсу и Бойленду-Симсу: внесением фталоцианиновых катализаторов окисления, а также использованием бинарной смеси персульфат аммония – пероксид водорода, позволяющие значительно увеличить выходы промежуточных и целевых продуктов. Предложен механизм каталитического варианта персульфатного окисления. Найдены оптимальные условия получения некоторых практически полезных соединений: 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, пара-аминофенола, 2-гидроксипиридина, 3-гидроксихинолина, 2-гидрокси-3-метилендола. Обнаружена зависимость образования орто- и пара-аминофенолов от продолжительности реакции окисления анилина. Предложена роль пероксида водорода, заключающаяся в генерации кислорода, а также способствующего рекомбинации сульфат-ионов в персульфат для возобновления процесса окисления.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан эффективный синтез 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, пара-аминофенола, 2-гидроксипиридина, 3-гидроксихинолина и 2-гидрокси-3-метилендола. Предложен вероятный механизм персульфатного окисления азотсодержащих гетероциклов в присутствии фталоцианиновых катализаторов, а также влияние бинарной окислительной смеси (персульфат аммония – пероксид водорода) на выход целевых продуктов.

Разработан лабораторный регламент получения 5-гидрокси-6-метилурацила.

Применяя синтетические возможности 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила, разработан метод синтеза гибридных молекул производных урацила с аминокислотами и алкилзамещенных соединений, обладающих биологической активностью.

Предложен доступный метод первичного скрининга антиоксидантной активности производных урацила - метод ингибирования свободного радикала 2,2'-дифенилпикрилгидразила, позволяющий отбирать перспективные для дальнейших исследований соединения.

Методология и методы исследования. Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с использованием современных методов органической химии. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и характеристики полученных соединений использовались физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия,

элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Персульфатное окисление с использованием фталоцианиновых катализаторов и бинарной окислительной смеси персульфат аммония – пероксид водорода с получением практически полезных 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с высокими выходами.
2. Препаративный способ получения разделяемой смеси орто- и пара-аминофенолов в присутствии бинарной окислительной системы персульфат аммония – пероксид водорода, а также в условиях каталитического персульфатного окисления анилина.
3. Введение гидроксильных групп в молекулы пиридина, 2-гидроксипиридина, хинолина, 3-метилиндола с использованием модифицированного нами метода персульфатного окисления (в присутствии катализаторов, бинарной окислительной системы персульфат аммония – пероксид водорода).
4. Синтез новых потенциально фармакологически активных конъюгатов урацила с α -аминокислотами и N¹, N³-алкилурацилов.
5. Применение метода ингибирования свободных радикалов 2,2'-дифенилпикрилгидразила для первичного скрининга антиоксидантной активности в ряду производных урацила.
6. Изучение противовоспалительной и гепатопротекторной активности новых производных урацила.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Высокая достоверность результатов достигнута тщательностью проведения экспериментов и применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, масс-спектрометрии, элементного анализа. Основные результаты диссертационной работы докладывались на I-VIII Всероссийских молодежных конференциях «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2015-2023), X Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Абзаково, 2015), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016-2023), III Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (Севастополь, 2017), XXI Всероссийской молодежной конференции по органической химии «Пчелка» (Казань, 2017), XXXII Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург 2022), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск 2022), VII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2023).

Публикации. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 41 публикации, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, а

также входящих в международные базы Scopus и Web of Science, тезисы 25 докладов на Международных и Всероссийских конференциях, 11 патентов РФ.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы Хазимуллиной Ю.З. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Личный вклад автора. Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного модификациям производных урацила, окислению гетероциклических соединений, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка использованной литературы (155 наименований). Работа изложена на 155 страницах, содержит 76 схем, 35 таблиц, 6 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты данной диссертационной работы изложены в трех основных разделах. Во **введении** к диссертации обоснована актуальность научного исследования, определены цели диссертационной работы. Глава 1 «**Литературный обзор**» посвящена модификации производных урацила, в том числе окислению урацила и его производных. Основное внимание уделено синтезу соединений, обладающих биологической активностью. В главе 2 – «**Обсуждение результатов**» представлены результаты выполненного исследования, а также результаты испытаний на биологическую активность. Глава 3 «**Экспериментальная часть**» содержит методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

1. Эффективный способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила

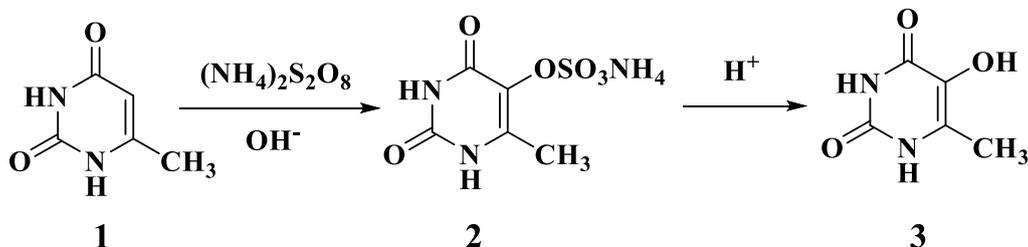
Реакции персульфатного окисления широко применяются для окисления гетероциклических соединений с целью введения в молекулу ОН-группы с образованием практически полезных соединений, в то время как известные промышленные способы гидроксилирования гетеро- и карбоциклов являются многостадийными процессами.

5-Гидрокси-6-метилурацил (**3**) (далее **ОМУ**) – оригинальный иммуностимулятор, эффективен при терапии инфекций, нетоксичен, обладает универсальными антисептическими свойствами, ослабляет влияние радиации, защищает от отравления алкоголем, нитратами, фосфорорганическими веществами, нормализует количество лейкоцитов, усиливает гуморальный и клеточный иммунитет, обладает антистрессовым и кардиостимулирующим действием. Нами опробованы различные способы получения **ОМУ**:

- 1) щелочным гидролизом 5-бром-6-метилурацила;
- 2) гидролизом сложного эфира (6-метилурацил-5-ацетата);

3) окислением 6-метилурацила персульфатом аммония (далее **ПСА**), натрия или калия, с последующим гидролизом 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (далее **6-МУ-5-АС**).

Наиболее эффективным оказался 3-й способ получения **ОМУ**, однако выход промежуточного продукта – **6-МУ-5-АС** (**2**) оказался мал (~20%), поэтому нами была проведена оптимизация способа получения 5-гидрокси-6-метилурацила (**3**) окислением 6-метилурацила добавлением дополнительных окисляющих агентов и катализаторов:



Модификацию реакции окисления 6-метилурацила (**1**) по Эльбсу проводили путем добавления в реакционную массу фталоцианиновых катализаторов (далее **Фц**).

При внесении катализатора до 0,01 мас.% выход **6-МУ-5-АС** (**2**) значительно повышается, особенно в случае **Фц** Fe(II), Co и Fe(III). Максимальный выход соединения **2** достигается при введении в реакцию 0,05 мас.% катализатора (Таблица 1). При внесении катализаторов в количестве 0,1-0,2 мас.% выход **6-МУ-5-АС** (**2**) существенно снижается до 39%, что мы объясняем ускорением процесса окисления и разрушением пиримидинового кольца.

Наибольшую активность показали **Фц** Fe(II), Co и Fe(III). В интервале использования 0,01-0,05 мас.% этих катализаторов выход **6-МУ-5-АС** достигает 82-95%. Активность катализаторов уменьшается в ряду **Фц** Fe(II)>**Фц** Co>**Фц** Fe(III)>**Фц** Mn>**Фц** Ni>**Фц** Zn.

Также установлено, что при использовании персульфатов аммония, натрия и калия наиболее активным оказался **ПСА**.

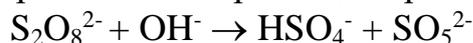
Таблица 1 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**2**) от количества и вида катализатора (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; время – 4 ч)

№ п/п	Количество катализатора, мас.%	Выход продукта 2 , %					
		Фц Co	Фц Fe(II)	Фц Fe(III)	Фц Mn	Фц Ni	Фц Zn
1	0	15					
2	0,00001	29	37	33	35	30	27
3	0,00005	32	39	34	38	32	30
4	0,0001	45	47	53	49	54	40
5	0,0005	48	49	55	51	56	42
6	0,001	52	56	58	60	60	48
7	0,005	67	62	61	66	67	56

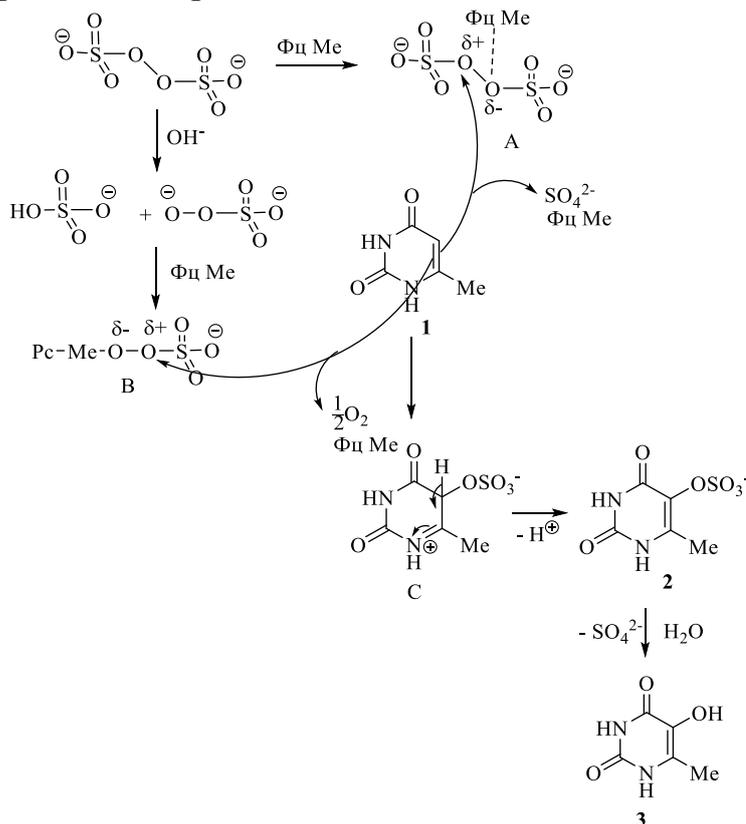
8	0,01	87	89	82	72	71	69
9	0,02	89	92	87	75	73	70
10	0,05	92	95	90	80	75	72
11	0,1	51	45	37	42	41	33
12	0,2	39	30	30	28	33	25

Ниже приведен возможный механизм реакции персульфатного окисления 6-метилурацила (**1**) в присутствии катализаторов. Кислород пероксидисульфат-иона **A**, атакуя молекулу 6-метилурацила, способствует образованию π -комплекса и σ -комплекса **C**.

Не исключен вариант образования электрофильной частицы в сильнощелочной среде при нерадикальном распаде пероксидисульфат-иона:



Далее, при взаимодействии иона SO_5^{2-} с катализатором **Фц Ме** образуется высокоактивная частица **B** [$\text{Pc-Me-O}^{\delta-}-\text{O}^{\delta+}-\text{SO}_3^-$], подобная описанной в литературе, которая по механизму электрофильного замещения реагирует с молекулой 6-метилурацила, с образованием σ -комплекса **C**.



С целью избежания возможного присутствия следов тяжелых металлов в субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила (**3**), полученной данным способом, нами разработан еще один способ синтеза **ОМУ** - с использованием двух окисляющих агентов - персульфата аммония и пероксида водорода при интенсивном перемешивании.

Обнаружено, что при соотношении 6-метилурацила и H_2O_2 , равном 1:2, достигается максимальный выход промежуточного продукта, и дальнейшее увеличение количества пероксида водорода не влияет на выход **6-МУ-5-АС** (**2**).

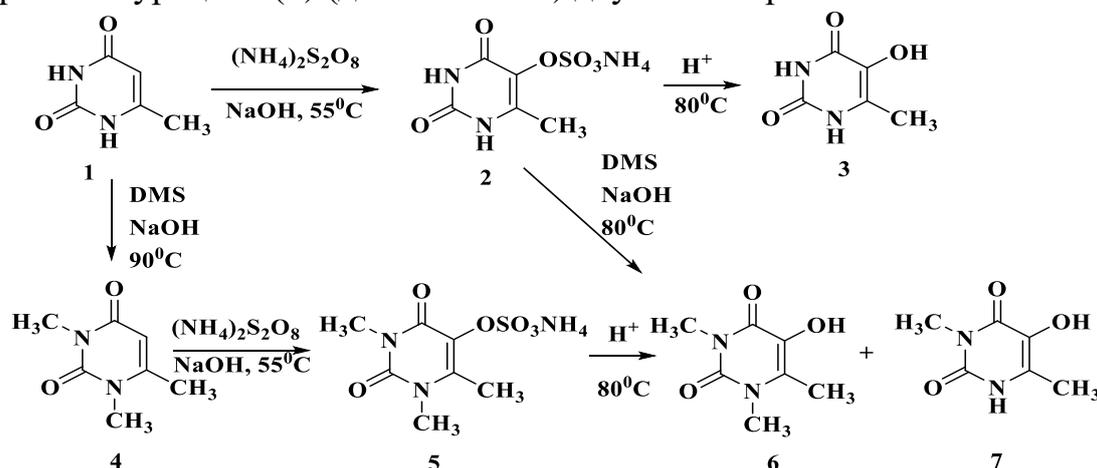
Варьирование продолжительностью окисления показало, что максимальный выход соединения **2** наблюдается при 8 ч реакции. При меньшем количестве времени наблюдается неполное окисление исходного 6-метилурацила (**1**). Окисление более 10 ч приводит к снижению выхода промежуточного соединения **2**, вероятно вследствие глубокого окисления соединения **1** с деструкцией пиримидинового кольца. Отмечено большое влияние температуры на процесс окисления и выход промежуточного продукта (**2**) (Таблица 2). При температуре ниже 55 °С наблюдается неполная конверсия 6-метилурацила (**1**), при температуре выше 60 °С реакционная масса приобретает темно-желтый оттенок, от которого впоследствии можно избавиться путем многократной перекристаллизации с углём, что приводит к большой потере **6-МУ-5-АС** (**2**).

Таблица 2 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**2**) от времени и температуры реакции (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА:H₂O₂ 1:4,1:1,48:2,1)

№ п/п	Влияние времени		Влияние температуры	
	Продолжительность реакции, ч	Выход соединения 2 , %	Температура, °С	Выход соединения 2 , %
1	1	13	20	25
2	2	16	40	44
3	4	30	60	88
4	6	48	80	88
5	8	88	90	76
6	10	87	100	67

Вторая стадия – кислотный гидролиз соединения **2** приводит к **ОМУ** (**3**) – действующему веществу лекарственного препарата «Иммурег». Для максимального выхода (98%) соединения **3** достаточно 1 экв. конц. H₂SO₄, при увеличении количества кислоты полученный **ОМУ** (**3**) приобретает оттенок от светло-бежевого до желтого, что не соответствует требованиям фармакопейной статьи (ФСП 42-0415-2776-02), от которого впоследствии можно избавиться путем многократной очистки с углем, что приводит к большой потере **ОМУ** (**3**).

Также в условиях, подобранных для синтеза 5-гидрокси-6-метилурацила (**3**), проводили синтез его N,N-диметилированного производного – 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (**6**) (далее **ОТМУ**) двумя альтернативными способами:



1) по первому способу **6-МУ-5-АС (2)**, полученный при окислении 6-метилурацила (**1**), подвергается обработке диметилсульфатом в щелочной среде. При этом наряду с **ОТМУ (6)** выделен 5-гидрокси-3,6-диметилурацил (**7**), также проявляющий фармакологическую активность и обладающий мембраностабилизирующим и антирадикальным действием. Выход целевого соединения **6** суммарно по двум стадиям (в пересчете на 6-метилурацил) составляет 83–88% в зависимости от используемого катализатора. Из всех исследованных нами катализаторов наименее активным оказался **Фц Zn**. В его присутствии выход **ОТМУ (6)** максимально увеличился лишь до 63% (0,05 мас.%). Наибольшую активность показали **Фц Fe(II)**, **Со** и **Fe(III)**. В интервале использования 0,01-0,05 мас.% этих катализаторов выход **ОТМУ (6)** повышался до 81-85%. Активность катализаторов уменьшается в ряду **Фц Fe(II) > Фц Со > Фц Fe(III) > Фц Mn > Фц Ni > Фц Zn**.

В условиях персульфатного окисления 1,3,6-триметилурацила (**4**) с дополнительным окисляющим агентом – пероксидом водорода, при температуре реакции 55 °С, выход промежуточного соединения **5** варьируется от 34 до 71% в зависимости от количества H_2O_2 при интенсивном перемешивании. Установлено, что для достижения максимального выхода 1,3,6-триметилурацила-5-аммонийсульфата (**5**) необходимо 3 экв пероксида водорода.

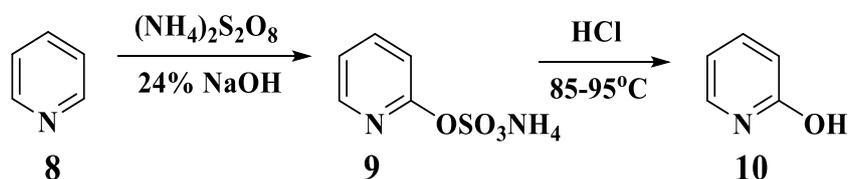
2) по второму пути из 1,3,6-триметилурацила (**4**), предварительно полученного метилированием 6-метилурацила (**1**), синтезирован промежуточный 1,3,6-триметилурацил-5-аммонийсульфат (**5**) с выходом 73%. Стадия гидролиза промежуточного соединения также протекает с высоким выходом (88%). Суммарный выход **ОТМУ (6)** по двум стадиям 65–67%.

Таким образом, разработаны способы получения фармацевтически важных субстанций – 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, модифицированием реакции персульфатного окисления с помощью катализаторов и пероксида водорода.

2. Окисление пиридина персульфатом аммония в условиях модифицированной реакции Эльбса

Разработав эффективную модификацию реакции Эльбса на примере окисления 6-метилурацила, мы распространили данную реакцию на некоторые гетероциклические соединения с целью выхода к практически полезным продуктам.

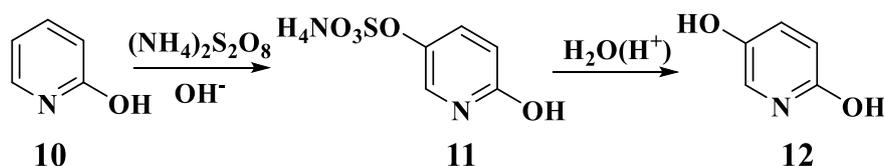
Так, например, пиридин (**8**), легко окисляясь через стадию образования промежуточного 2-пиридинилсульфата (**9**), образует 2-гидроксипиридин (**10**). При проведении реакции персульфатного окисления соединения **8** без катализаторов при комнатной температуре выход 2-гидроксипиридина (**10**) не превышает 25%.



Существенным отличием модифицированных реакций от классической является выход промежуточного продукта – 2-пиридинилсульфата (**9**). В случае добавления катализатора выход увеличивается практически в 3 раза – с 25 до 80%. Максимальный выход промежуточного продукта **9** достигается при добавлении 0,2-0,3 мас.% **Фц** Со. Дальнейшее увеличение катализатора не повышает выход соединения **9**.

Использование бинарной смеси персульфат аммония–пероксид водорода повышает выход 2-пиридинилсульфата (**9**) до 86%.

Полученный 2-гидроксипиридин (**10**) также подвергли реакции персульфатного окисления с образованием 2,5-дигидроксипиридина (**12**). Оптимальных условий достигли при использовании металлофталоцианинов при температуре 45 °С в течение 8 ч.



Общий выход 2,5-дигидроксипиридина (**12**) при использовании **Фц** Со, Fe (II), Fe (III) варьируется в пределах 37-72%. Установлено, что максимальный выход соединения **12** (72%) достигается при использовании **Фц** Со в количестве 0,15 мас.%. Дальнейшее увеличение количества катализатора не приводит к повышению выхода 2,5-дигидроксипиридина (**12**), вероятно из-за ускорения реакции окисления и разрушения кольца.

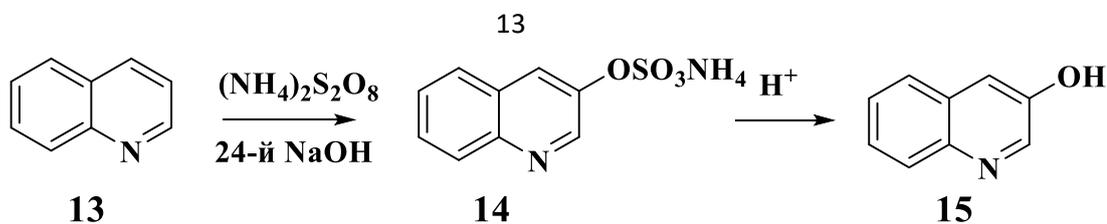
Также реакцию окисления 2-гидроксипиридина (**10**) проводили бинарной смесью персульфат аммония–пероксид водорода. Максимальный выход соединения **12** – 68%, достигнут при добавлении в реакционную смесь 2 экв H_2O_2 .

Таким образом, впервые осуществлено окисление пиридина в условиях реакции Эльбса с образованием практически полезного продукта реакции 2-гидроксипиридина. Оптимизированы условия окисления 2-гидроксипиридина с образованием 2,5-дигидроксипиридина с выходом до 72 % (в литературе выход 25%).

3. Модифицированное персульфатное окисление хинолина с образованием 3-гидроксихинолина

Хинолин (**13**) вступает в реакции электрофильного замещения преимущественно по положениям C^5 и C^8 , проявляя себя как основание, подобно пиридину. Однако, реакции персульфатного окисления с целью введения OH -группы в молекулу хинолина не были изучены.

В результате окисления хинолина **ПСА** получен единственный продукт – 3-гидроксихинолин (**15**), структура которого однозначно установлена на основании спектральных данных. При окислении соединения **13** без катализатора и дополнительных окисляющих агентов выход 3-гидроксихинолина (**15**) не превышает 8%, при добавлении **Фц** Со (0,02 мас.%) при 45 °С его выход достигает 49%:

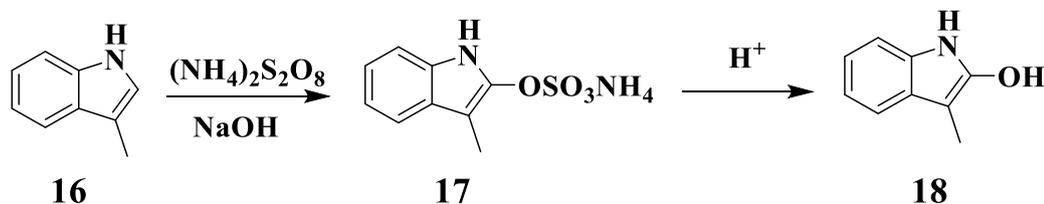


Окисление под действием бинарной смеси ПСА– H_2O_2 (мольное соотношение хинолин:NaOH:ПСА: H_2O_2 1:3:1.5:2) незначительно увеличило выход продукта **15** до 53%.

Таким образом, впервые персульфатным окислением хинолина с выходом до 53% получен 3-гидроксихинолин (**15**), труднодоступный другими методами.

4. Окисление 3-метилиндола персульфатом аммония

Индолы и их производные также способны вступать в реакцию Эльбса, образуя гидроксипроизводные. Так, например, 3-метилиндол (**16**) при персульфатном окислении в присутствии Фц Со (0,02 мас.%) при 45 °С через образование промежуточного соединения **17** и последующем кислотном гидролизе образует 2-гидрокси-3-метилиндол (**18**) с выходом 60-62%:

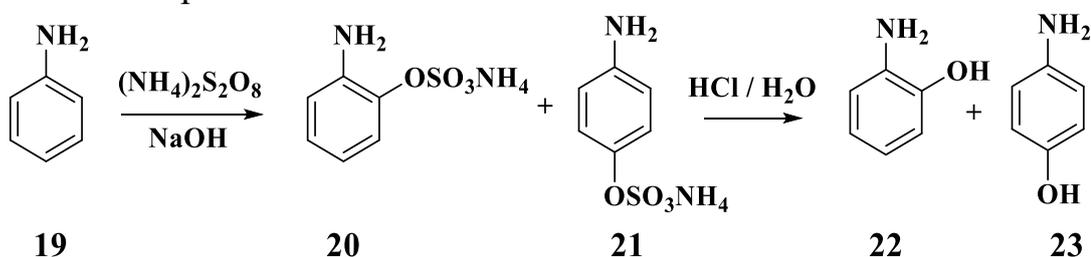


Таким образом, в молекулу производного индола методом персульфатного окисления была введена OH-группа с образованием единственного продукта реакции – 2-гидрокси-3-метилиндола с выходом продукта до 62%, в литературе образуется смесь изомеров, выход соединения **18** составляет 16%.

5. Синтез аминофенолов в условиях персульфатного окисления

Пара-аминофенол применяется в синтезе лекарственных препаратов, используется как компонент для красителей, поэтому его получение является актуальным.

Окисление анилина (**19**) проводили в условиях реакции Бойленда-Симса по методике, известной ранее:



По литературным данным¹, в результате окисления анилина (**19**) персульфатом аммония в щелочной среде в течение 18 ч при комнатной температуре образуется смесь орто-(**20**) и пара-аминофенилсульфатов (**21**) (далее

¹ Behrman, E.J. The Elbs & Boyland-Sims Oxidations: Reactions of Peroxydisulfate-An Updated Literature Survey (review article) // Mini-Reviews in Organic Chemistry. 2021. V. 18. P. 621-625. doi: 10.2174/1570193X17999200813153655

АФС) с выходом 15-18%, при гидролизе которой получены орто-(**22**) и пара-аминофенол (**23**) с суммарным выходом 9% в соотношении 3:1.

Нами проведены следующие модификации:

1) при увеличении температуры окисления до 45 °С, выход **АФС** (**20**, **21**) увеличивается, причем соотношение орто- (**22**) и пара-аминофенолов (**23**) (далее **АФ**) составляет 2:1. С увеличением времени проведения реакции выход продукта также увеличивается.

2) В процессе окисления, катализируемого **Фц** Со, выход **АФС** (**20**, **21**) возрос до 81%. Соотношение орто-/пара-**АФ** при этом меняется от 3:1 до 1:9 в зависимости от продолжительности окисления. При использовании **Фц** Ni, Fe, Mn, Zn выходы орто- и пара-**АФ** существенно ниже.

При проведении каталитической реакции окисления анилина (**19**) большое влияние на выходы промежуточного продукта, орто- и пара-**АФ** оказывает продолжительность реакции. Так, при окислении в течение 2 ч образуется 37% смеси **АФС** с преобладанием в ней орто-продукта (**22**) (орто-:пара-**АФ** 4:1). При увеличении времени окисления до 4 ч при неполной конверсии анилина, выход промежуточного продукта не изменяется, в смеси **АФС** наблюдается рост доли пара-**АФ** (**23**) (орто-:пара-**АФ** 1.2:1). При дальнейшем увеличении времени реакции до 10 ч существенно увеличивается выход **АФС** до 80-82%, после гидролиза в реакционной смеси значительно преобладает содержание пара-**АФ**, соотношение орто- и пара-**АФ** становится 1:7. Наиболее активным оказался **Фц** Со, при добавлении его в реакционную массу в количестве 0,02 мас.% выход **АФС** достигал 81-85% при продолжительности реакции 10-15 ч (Таблица 3).

Таблица 3 – Зависимость выхода орто- и пара-**АФ** от времени, температуры окисления и катализатора (мольное соотношение анилин:NaOH:ПСА 1:4,1:2)

№ п/п	Катализатор	Количество катализатора, мас.%	Температура, °С	Время, ч	Выход АФС (20 , 21), %	Выход, %	
						о- АФ (22)	п- АФ (23)
1	Фц Fe(II)	0,01	40	3	45	37,5	7,5
2		-"	-"	10	52	9,5	42,5
3		-"	-"	15	52	8	44
4		0,02	-"	3	51	43	8
5		-"	-"	10	55	10	45
6		-"	-"	15	54	11	43
7		0,03	-"	3	50	42	8
8		-"	-"	10	54	10	44
9		-"	-"	15	52	9	43
10		0,02	60	3	45	34	11
11		-"	-"	10	53	9	44
12		-"	-"	15	51	9	42
13	Фц Zn	0,02	40	3	44	37	7
14		-"	-"	10	49	7	41
15		-"	-"	15	50	5	45
16	Фц Mn	-"	-"	3	47	39	8

17		"-	"-	10	51	10	41
18	Фц Ni	"-	"-	3	50	41	9
19		"-	"-	10	53	11	42
20		"-	"-	15	52	10	42
21	Фц Fe(III)	"-	"-	3	52	43	9
22		"-	"-	10	54	10	44
23	Фц Co	"-	"-	3	46	27	19
24		"-	"-	10	81	21	60
25		"-	"-	15	85	13	72

Для выяснения путей образования орто(**22**)- и пара-АФ (**23**) проведена реакция нагревания орто-АФС (**20**) в щелочной среде при 45 °С в течение 10 ч с последующим гидролизом, при этом из реакционной массы выделен лишь орто-АФ (**22**). При добавлении к орто-АФС (**20**) анилина (**19**), через 10 ч нагревания из реакционной массы выделен лишь пара-АФ (**23**) и анилин (**19**). Вероятно, накопление пара-АФ (**23**) происходит в результате атаки орто-АФС (**20**) свободного анилина (**19**) по пара-положению и параллельно образованию орто-АФ (**22**) в результате атаки ПСА на анилин (**19**).

3) При окислении анилина бинарной смесью ПСА–H₂O₂ при интенсивном перемешивании в начале реакции преимущественно образуется орто-АФС (**20**), который с течением времени реакции расходуется, и спустя 10-12 ч в реакционной смеси после гидролиза наблюдается лишь пара-АФ (**23**). В данном случае получены максимальные выходы как промежуточных продуктов **20**, **21** (до 93%), так и продуктов гидролиза **22**, **23** (до 85%).

Варьируя количество добавляемого пероксида водорода, выявлено, что для максимального выхода аминифенолов оптимальное соотношение анилин:H₂O₂ = 1:2, дальнейшее увеличение смеси окислителей приводит к понижению выхода продуктов.

Таким образом, модифицирована реакция персульфатного окисления анилина с образованием смеси легкоразделяемых орто- и пара-АФ с выходом до 85%. Установлено, что соотношение орто- и пара-продуктов зависит от продолжительности окисления анилина.

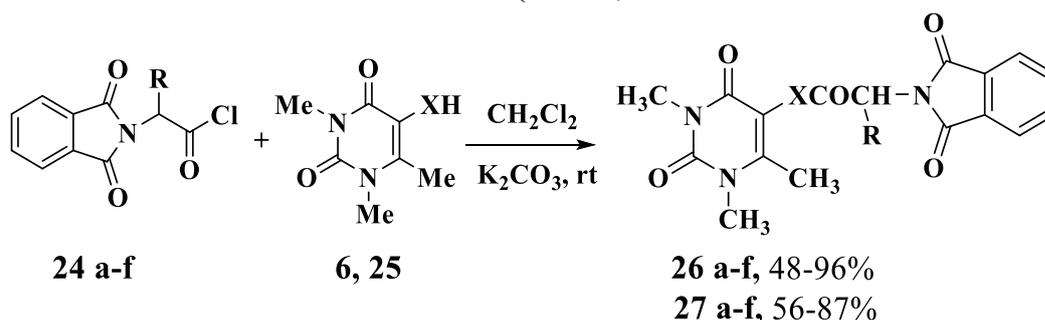
6. Синтез конъюгатов 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацилов с N-защищенными аминокислотами

Химическая модификация производных урацила аминокислотами является перспективным путем для конструирования новых биологически активных соединений с улучшенными фармакологическими свойствами.

Введение аминокислотного остатка в молекулу урацила проводили двумя методами: хлорангидридным и карбодиимидным, путем взаимодействия 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацила с N-защищенными аминокислотами, а именно, с хлорангидридами аминокислот со фталильной и N-Вос-защитной группой.

Конъюгаты (**26 a-f**, **27 a-f**) были получены ацилированием 5-гидрокси-(**6**) и

5-амино-1,3,6-триметилурацила (**25**) хлорангидридами соответствующих N-фталиимидзащищенных аминокислот (**24 a-f**):

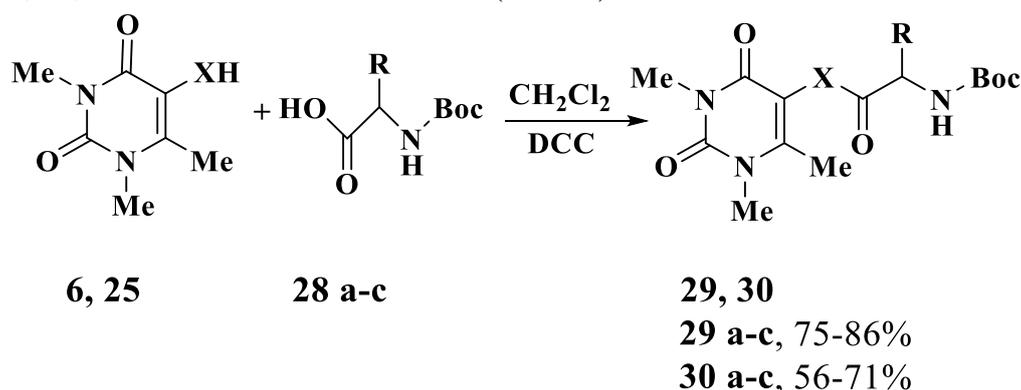


X=O (**6, 26 a-f**), NH (**25, 27 a-f**)

R=H(**a**), CH₃(**b**), CH₂CH₂SCH₃(**c**), CH₂CH(CH₃)₂(**d**), CH(CH₃)₂(**e**), CH₂C₆H₅(**f**)

Биологические исследования соединений **26b**, **26c** *in vitro* и *in vivo* обнаружили их высокую противовоспалительную активность². Так, в отношении 4 моделей воспаления лапок белых мышей способность соединения **26b** угнетать процент воспаления варьируется в интервале 29-36%, **26c** – 27-35%.

Построение амидной связи карбодиимидным способом осуществляли реакцией ацилирования 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацилов (**6, 25**) с N-Вос-защищенными аминокислотами (**28 a-c**):



X = O (**6, 29 a-c**), NH (**25, 30 a-c**)

R = H (**a**), CH₃ (**b**), CH₂CH₂SCH₃ (**c**)

Таким образом, синтезированы биологически активные соединения на основе производных 5-гидрокси-, 5-амино-1,3,6-триметилурацила с аминокислотами.

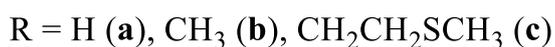
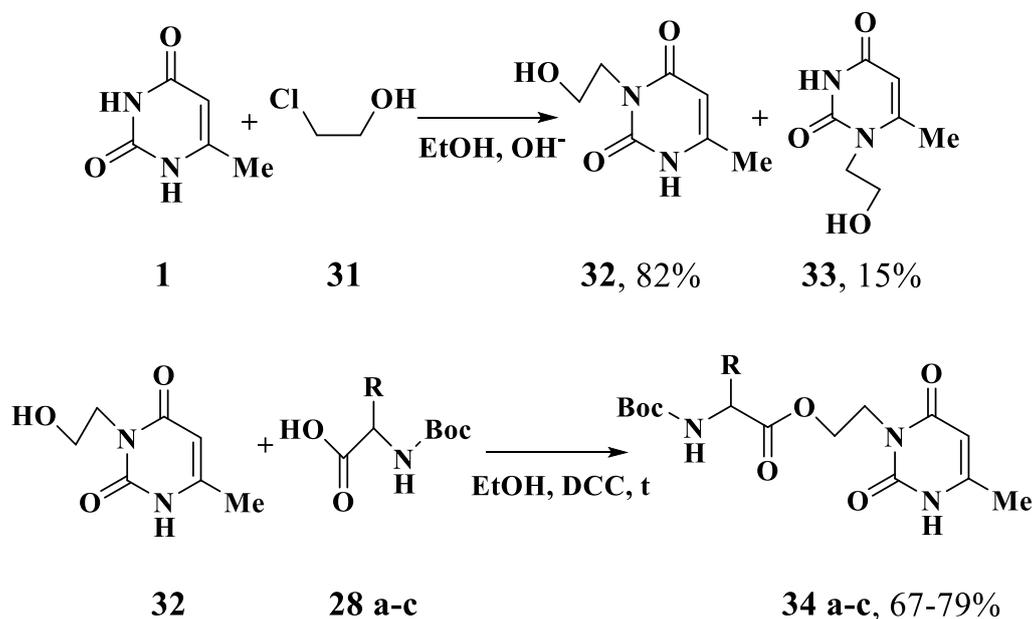
7. Конденсация N³-(2-гидрокси)-6-метилурацила с N-Вос-аминокислотами

Конъюгирование также возможно с использованием линкера для введения аминокислот в положения N¹, N³.

В результате реакции 6-метилурацила (**1**) с этиленхлоргидрином (**31**) происходит образование N³-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила (**32**) и N¹-(2-

² Исследования проводились в ФГБОУ ВО БашГАУ под руководством к.б.н. Бабекина Г.В.

гидроксиэтил)-6-метилурацила (**33**), соотношение которых составило 6:1. К полученному производному урацила также карбодиимидным способом присоединили N-Вос-защищенные аминокислоты с образованием конъюгатов **34 а-с**.



Таким образом, разработан способ введения аминокислотных фрагментов в молекулу производных урацила посредством линкера.

8. Синтез новых алкилированных производных C⁵-гидрокси- и C⁵-аминобензоил-6-метилурацилов

По результатам молекулярного докинга³, биологической активностью должны обладать N¹-, N³-алкилзамещенные производные урацила, в связи с чем был разработан их синтез.

5-Гидрокси-(**35**) и 5-аминобензоил-6-метилурацилы (**36**), полученные по известным методикам, алкилировали в среде ДМФА избытком соответствующих алкилгалогенидов. Установлено, что при введении в реакцию 1-7 экв алкилгалогенида образуется смесь моно- и диалкированных продуктов. Максимальные выходы N¹, N³-диалкил-5-гидрокси- и 5-аминобензоилурацилов **37 а-е** и **38 а-е** достигнуты при взаимодействии производных урацила **35** и **36** с 2-кратным избытком алкилгалогенидов.

³ Расчеты проводились в ФГБОУ ВО УУНиТ под руководством д.х.н. Хайруллиной В.Р.

экспресс-методом. Среди известных методов **АОА** для производных урацила наиболее подходящим оказался метод, основанный на ингибировании свободного радикала 2,2-дифенил-пикрилгидразила (далее **ДФПГ**). Рассчитаны IC_{50} (Таблица 4) соединений.

Таблица 4 – Антиоксидантная активность производных урацила, определенная разными методами

Соединение	Антиоксидантная активность		
	Метод ДФПГ IC_{50} , мкг/мл	Окисление изопропилового спирта ⁵ , 10^{-3} моль/л (fk_7 10^{-3} л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹)	Окисление 1,4- диоксана ⁶ , 10^{-3} моль/л (fk_7 10^{-3} л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹)
урацил	15700	3×10^2	-
5-фторурацил	13800	1×10^2	-
6-метилурацил	21500	4.2×10^3	4.4×10^2
5-морфолинометил- 6-метилурацил	7700	$(3.3 \pm 0.5) \times 10^4$	$(2.5 \pm 0.2) \times 10^3$
5-пиперидинил-6- метилурацил	2500	-	$(5.3 \pm 0.3) \times 10^3$
5-нитро-6- метилурацил	1000	6.3×10^3	-
5-метиламино-6- метилурацил	20	-	$(3.8 \pm 0.4) \times 10^3$
5-этиламино-6- метилурацил	20	-	$(4.6 \pm 0.1) \times 10^3$
5-амино-1,3,6- триметилурацил	15	-	$(2.23 \pm 0.25) \times 10^5$
5-гидрокси-6- метилурацил	15	$(6.2 \pm 0.8) \times 10^4$	$(5.2 \pm 0.1) \times 10^4$
5-гидрокси-1,3,6- триметилурацил	15	-	-
5-амино-6- метилурацил	5	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^4$	$(1.44 \pm 0.14) \times 10^5$
5-аминоурацил	3	-	$(3.7 \pm 1.6) \times 10^5$

Выявлена взаимосвязь «структура – активность», при наличии донорной группы в положении С⁵ молекулы урацила **АОА** вещества увеличивается. При сравнении полученных результатов с известными методами **АОА** - моделями окисления с помощью 1,4-диоксана и изопропилового спирта, выявлена симбатность результатов, что позволяет использовать метод ингибирования **ДФПГ** соединениями производных урацила, как экспресс-тест выявления биологической активности (Таблица 4).

⁵ Изучено на кафедре ФХ и ХЭ ФГБОУ ВО УУНиТ под руководством Сафаровой И.В.

⁶ Изучено в лаборатории химической кинетики УфИХ УФИЦ РАН под руководством Якуповой Л.Р.

Таким образом, синтезированные соединения на основе производных урацила обладают выраженной противовоспалительной, гепатопротекторной активностью. Подобран метод определения антиоксидантной активности производных урацила, используя метод ингибирования свободного радикала ДФПГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из ключевых результатов является разработка модифицированного метода персульфатного окисления азотсодержащих гетеро- и карбоциклов с введением гидроксильных групп в целевые соединения с высокими выходами. Модифицированная нами реакция персульфатного окисления заключается, во-первых, в использовании катализаторов, во-вторых, в применении бинарной окислительной смеси персульфат аммония - пероксид водорода. Это позволило повысить выход целевых продуктов до 60-90%. Мы считаем, что разработанные методы персульфатного окисления также могут быть применимы в дальнейшем к насыщенным и ненасыщенным углеводородам для введения гидроксильной группы.

Другим важным результатом работы стала разработка технологичного способа получения лекарственной субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила с выходом до 95%, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с выходом до 85%. Модификация реакции персульфатного окисления, оптимизированная катализаторами и пероксидом водорода, также распространена на ряд других азотсодержащих гетероциклических и ароматических соединений: анилина с получением важнейшего соединения пара-аминофенола – исходного соединения для синтеза парацетамола, впервые пиридина с получением 2-гидроксипиридина и 2,5-дигидроксипиридина, впервые хинолина с образованием 3-гидроксихинолина, а также 3-метилиндола с получением 2-гидрокси-3-метилиндола. Запланированы биологические исследования для синтезированных соединений.

Результатом выполнения работы стал также синтез конъюгатов на основе 5-гидрокси, 5-амино-1,3,6-триметилурацила и природных аминокислот, образованных хлорангидридным и карбодиимидным способами. Данные соединения обладают выраженной противовоспалительной активностью. Также получены соединения на основе 6-метилурацила и аминокислотных фрагментов методом присоединения через алкильный линкер. Проведена модификация N¹, N³-положений 5-гидрокси, 5-амино-6-метилурацила различными алкильными заместителями, полученные соединения обладают гепатопротекторной активностью. В дальнейшем на основе разработанных методов построения гибридных молекул планируются синтезы других потенциально биологически активных производных урацила.

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный способ получения фармацевтически важной субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила модифицированным способом окисления 6-метилурацила персульфатом аммония, натрия или калия с выходом до 95% в

присутствии фталоцианинов Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn в качестве катализаторов, а также с использованием бинарной смеси окислителей персульфат аммония–пероксид водорода с выходом 88%.

2. Предложен эффективный способ получения антиоксиданта 5-гидрокси-1,3,6-метилурацила окислением 1,3,6-триметилурацила персульфатом аммония, натрия или калия в присутствии фталоцианинов Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn в качестве катализаторов с выходом 83-85%, в присутствии бинарной смеси окислителей персульфат аммония–пероксид водорода с выходом 71%.

3. Разработан эффективный способ получения пара-аминофенола – ключевого соединения в синтезе лекарственного препарата N-(4-гидроксифенил)ацетамида (парацетамола). Персульфатное окисление анилина проходит с образованием смеси легкоразделяемых орто- и пара-аминофенолов с выходом 85%:

- в присутствии фталоцианинов Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn в качестве катализаторов выход пара-аминофенола достигает 80%.

- в присутствии бинарной смеси окислителей персульфат аммония–пероксид водорода выход пара-аминофенола составляет 72%.

4. Впервые модифицированным персульфатным окислением в различных условиях (персульфат аммония, персульфат аммония–пероксид водорода, персульфат аммония–фталоцианины Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn) получены с высокими выходами соответствующие гидроксипроизводные гетероциклов – 2-гидроксипиридин, 2,5-дигидроксипиридин, 3-гидроксихинолин, 2-гидрокси-3-метилиндол.

5. Конденсацией 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацила с N-Вос и N-фталоилзамещенными аминокислотами впервые синтезированы конъюгаты на основе аминокислот глицина, аланина, валина, лейцина, метионина, фенилаланина.

6. Взаимодействием 6-метилурацила, 5-гидрокси, 5-амино-6-метилурацила с этиленхлоргидрином, алкилгалогенидами получены N¹, N³-ди- и моноалкилурацилы с высокими выходами.

7. Предложен экспресс-тест для определения антиоксидантной активности производных пиримидина *in vitro* – метод ингибирования свободного радикала 2,2'-дифенилпикрилгидразила, определены IC₅₀ производных урацила, установлена симбатность с результатами, полученными на модели ингибированного окисления изопропилового спирта и 1,4-диоксана.

8. Установлено, что ряд полученных соединений обладает высокой биологической активностью. Конъюгаты 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с N-фталоил-аланином и N-фталоил-метионином (**26b**, **26c**) проявляют противовоспалительную активность *in vitro* и *in vivo* на 4 моделях воспаления, N¹,N³-диметил(**37a**)-/диэтил(**37b**)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил, N¹,N³-диметил(**38a**)-/диэтил(**38b**)-/дипропил(**38c**)-5-аминобензоил-6-метилурацил проявляют гепатопротекторную активность *in vitro*.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Гимадиева А.Р. Экспресс-оценка антиоксидантной активности производных урацила / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, Е.А. Белая, Ю.С. Зимин, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин / DOI: 10.18097/PBMC20156106765 // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 765-769.
2. Петрова С.Ф. Кислотно-основные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила в водных растворах / С.Ф. Петрова, Т.Р. Нугуманов, **Ю.З. Хазимуллина**, А.Р. Гимадиева, С.П. Иванов / DOI: 10.31857/S0044460X20050054 // Журнал общей химии. – 2020. – Т.90, №5. – С.690-695.
3. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила – эффективных иммуномодуляторов и антиоксидантов / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов [и др.] / DOI: 10.31857/S0044461822030112 // Журнал прикладной химии. – 2022. – Т.95, №3. – С.382-388.
4. **Хазимуллина Ю.З.** Синтез и исследование противовоспалительной активности новых производных пиримидина – ингибиторов изоформ циклооксигеназ / **Ю.З. Хазимуллина**, А.Р. Гимадиева, В.Р. Хайруллина, Л.Ф. зайнуллина, Ю.В. Вахитова, А.Г. Мустафин / DOI: 10.31857/S0132342322050104 // Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48, № 5. – С.569-579.
5. **Хазимуллина, Ю.З.** Синтез и антирадикальная активность конъюгатов производных урацила с аминокислотами / **Ю.З. Хазимуллина**, А.Р. Гимадиева / DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652 // Известия высших учебных заведений. Химия и хим. технология. – 2023. – Т. 66, Вып. 2. – С. 36-44.

Патенты:

6. Патент Российской Федерации 2700687. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов, Р.Л. Сафиуллин, Б.З. Байметов; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2018142195; заявл. 29.11.2018; опубл. 19.09.2019, Бюл. № 26 – 6 с.
7. Патент Российской Федерации 2700422. Каталитический способ получения 6-метилурацил-5-аммонийсульфата / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов, Б.З. Байметов; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2018142198; заявл. 29.11.2018; опубл. 17.09.2019, Бюл. № 26 – 5 с.
8. Патент Российской Федерации 2768144. Способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2021111144; заявл. 19.04.2021; опубл. 23.03.2022, Бюл. № 9 – 4 с.
9. Патент Российской Федерации 2786403. Каталитический способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2021111152; заявл. 19.04.2021; опубл. 22.12.2022, Бюл. № 29 – 4 с.

10. Патент Российской Федерации 2786515. Способ получения орто- и пара-аминофенолов / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2021130569; заявл. 19.10.2021; опубл. 20.12.2022, Бюл. № 36 – 7 с.

11. Патент Российской Федерации 2784429. Способ получения пиридин 2(1H)-она / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2022124039; заявл. 12.09.2022; опубл. 24.11.2022, Бюл. № 33 – 7 с.

12. Патент Российской Федерации 2793758. Способ получения орто- и пара-аминофенолов / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, Ш.М. Салихов, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2022130009; заявл. 18.11.2022; опубл. 5.04.2023, Бюл. № 10 – 7 с.

13. Патент Российской Федерации 2800098. Способ получения парацетиламинофенола / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 202212984; заявл. 18.11.2022; опубл. 18.07.2023, Бюл. № 20 – 6 с.

14. Патент Российской Федерации 2800093. Эффективный способ получения орто- и пара-аминофенолов / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, А.А. Гилимханова, И.Б. Абдрахманов; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2022129996; заявл. 18.11.2022; опубл. 18.07.2023, Бюл. № 20 – 6 с.

15. Патент Российской Федерации 2800099. Способ получения аминофенолов / А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, А.А. Гилимханова, Р.Л. Сафиуллин, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2022130005; заявл. 18.11.2022; опубл. 18.07.2023, Бюл. №20 – 6 с.

16. Патент Российской Федерации 2806327. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, **Ю.З. Хазимуллина**, И.Б. Абдрахманов; заявитель и патентообладатель ФГБУН УфИХ РАН. – № 2022126554; заявл. 12.10.2022; опубл. 31.10.2023, Бюл. № 31 – 5 с.

Содержание работы опубликовано также в 25 тезисах докладов в сборниках материалов конференций различного уровня.