

Председателю диссертационного совета

24.1.218.02 при УФИЦ РАН

д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02  
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук**

от «25» марта 2024 года по ознакомлению с диссертационной работой  
Хазимуллиной Юлии Зулькифовны, представленной на соискание  
ученой степени кандидата химических наук по специальности  
1.4.3. Органическая химия

**Председатель комиссии** – д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф. Мифтахов Мансур Сагарьярович

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой младшего научного сотрудника лаборатории органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Хазимуллиной Юлии Зулькифовны на тему «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

**1. Актуальность темы**

Научный и практический интерес к азотсодержащим гетеро- и карбоциклическим соединениям не ослабевает уже на протяжении многих десятков в связи с их уникальными свойствами, а именно низкой токсичностью и ярко выраженной биологической активностью широкого спектра действия. Особо высокую фармакологическую активность проявляют азотсодержащие гетеро- и карбоциклические соединения, содержащие гидроксильную группу. Одним из методов её введения являются реакции персульфатного окисления, в частности для окисления соединений ряда фенола, урацила, пиридина используется реакция

Эльбса, ароматических аминов – реакция Бойленда-Симса. Также в химии гетероциклов перспективным направлением 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 и многие другие. Введение гидроксильной группы в молекулу 6-метилурацила с получением 5-гидрокси-6-метилурацила привело к созданию оригинального российского иммуномодулятора с широким спектром фармакологической активности. Эффективный способ введения гидроксильной группы в молекулу анилина с образованием 4-аминофенола привел к получению ключевого вещества для синтеза лекарственного препарата 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.

## **2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад Хазимуллиной Ю.З. состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении научных экспериментов, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов; подготовке материалов к публикации в научных журналах; представлении результатов работы на конференциях; написании диссертации.

## **3. Достоверность результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью и согласованностью с известными экспериментальными и теоретическими данными. Кроме того, достоверность результатов обеспечена применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

#### **4. Научная новизна и практическая значимость**

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. 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-метилиндола. 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.

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

Используя синтетический потенциал 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила, разработан ряд синтезов фармакологически активных производных урацила – конъюгатов с аминокислотами и алкилзамещенных соединений.

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

#### **5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные научные результаты диссертации изложены в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в системах Web of Science и Scopus.

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

#### **Наиболее значимыми являются следующие работы (не более 5):**

1. Патент № 2700687. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила : № 2018142195 : заявл. 29.11.2018 : опубл. 19.09.2019 / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, Р.Л. Сафиуллин, Б.З. Байметов ; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 5 с.
2. 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, А.Г. Мустафин / DOI: 10.31857/S0044461822030112 // Журнал прикладной химии, 2022. – Т.95. – №3. – С.382-388.

3. Синтез и исследование противовоспалительной активности новых производных пиридина – ингибиторов изоформ циклооксигеназ / Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева, В.Р. Хайруллина [и др.] / DOI: 10.31857/S0132342322050104// Биоорганическая химия. – 2022. – Т. 48. – № 5. – С.569-579.

4. Патент № 2768144. Способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила : № 2021111144 : заявл. 19.04.2021 : опубл. : 23.03.2022 / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 4 с.

5. Патент № 2786515. Способ получения орто- и пара-аминофенолов : № 2021130569 : заявл. 19.10.2021 : опубл. 20.12.2022 / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 7 с.

#### **6. Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений;
2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования;
8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

#### **7. Ценность научных работ соискателя**

Полученные в диссертационной работе новые результаты соответствуют фундаментальным направлениям развития современного органического синтеза. Разработаны технологии получения фармацевтической субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила с выходом до 88%, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с выходом до 81%, пара-аминофенола до 85%. Персульфатным окислением впервые получены такие соединения, как 2-гидроксипиридин, 3-гидроксихинолин, 2-гидрокси-3-метилиндолин. Получены конъюгаты производных урацила с аминокислотами, изучена и доказаны их противовоспалительная и гепатопротекторная активность *in vivo* и *in vitro*. Произведен подбор экспресс-метода определения антиоксидантной активности среди производных урацила.

#### **8. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов**

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в

соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 89.45%, что включает самоцитирование (18.65%) (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Хазимуллиной Юлии Зулькифовны на тему «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленный в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации ([www.ufaras.ru](http://www.ufaras.ru)). Диссертация Хазимуллиной Юлии Зулькифовны на тему «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:**

**Краюшкина Михаила Михайловича** – доктора химических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук; 119991, г. Москва, Ленинский проспект, дом 47; тел: 8-499-137-6939; сайт: <https://zioc.ru/>; e-mail: [orgchem@mail.ru](mailto:orgchem@mail.ru); директор ИОХ РАН: д-р. химич. наук, академик РАН Егоров Михаил Петрович.

**Раскильдину Гульнару Зинуровну** – доктора химических наук, профессора кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» («ФГБОУ ВО УГНТУ»); 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, дом 1; тел.: +7 (987) 145 91 48; сайт: <https://rusoil.net/>; e-mail: [graskildina444@mail.ru](mailto:graskildina444@mail.ru); ректор ФГБОУ ВО УГНТУ: канд. техн. наук, проф. Баулин Олег Александрович.

**Рекомендовать ведущую организацию:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»(ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина»); 620002, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Мира, дом 19; тел +7 (343) 375-44-44; сайт: <https://urfu.ru/ru/>; e-mail: [rector@urfu.ru](mailto:rector@urfu.ru); ректор ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина»: канд. историч. наук Кокшаров Виктор Анатольевич.

**Председатель комиссии** – д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф. Мифтахов Мансур Сагарьярович

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич



«25» марта 2024 г.

## Заключение

**о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы** по диссертации Хазимуллиной Юлии Зулькифовны, выполненной на тему: «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе

**председателя комиссии** – д-ра хим. наук, проф. Ишмуратова Гумера Юсуповича,

**членов комиссии** – д-ра хим. наук, проф. Мифтахова Мансура Сагарьяровича, д-ра хим. наук, проф. Докичева Владимира Анатольевича

рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат ([www.antiplagiat.ru](http://www.antiplagiat.ru)) выявил 10.55 % текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них. Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 10.55 % допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Хазимуллиной Юлии Зулькифовны, выполненная на тему: «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

**Приложение:** Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов с целью получения биологически активных соединений» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (система антиплагиат [www.antiplagiat.ru](http://www.antiplagiat.ru)).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 01, 02, 04, 06, 28, 29, 30, 41, 51, 61 – ссылки на публикации автора диссертации.

2 Источники №19, 22, 23, 25-27, 33-35, 40, 52, 57, 60, 110, 112 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.

**Председатель комиссии** – д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф. Мифтахов Мансур Сагарьярович

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич

**Председатель диссертационного совета 24.1.218.02**

д-р хим. наук, проф.

**Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02**

д-р хим. наук, проф.



Хурсан С.Л.

Шаринов Г.Л.

« 25 » марта 2024 г.