

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского
— федерального исследовательского
центра Российской академии наук,
доктор биологических наук


В.Б. Мартыненко
«06» февраля 2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории органических функциональных материалов.

В период подготовки диссертации соискатель Хазимуллина Юлия Зулькифовна обучалась в очной аспирантуре с 19.08.2014 по 1.11.2017 в очной аспирантуре ФГБОУ ВО Башкирского Государственного аграрного университета, с 2.11.2017 по 27.02.2019 в заочной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского Института химии Российской академии наук (с 22.01.2018 УФИХ РАН переименован в Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук). С

01.11.2017 работала в лаборатории фармакофорных циклических систем УФИХ УФИЦ РАН (в должности инженера), с 01.02.2020 по настоящее время в лаборатории органических функциональных материалов в должности младшего научного сотрудника.

В 2014 году Хазимуллина Юлия Зулькифовна окончила факультет биологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» (Бирский филиал) в г. Бирск (программа специалитета по специальности 05.01.01 Химия) с присвоением квалификации: Учитель химии.

В 2019 году Хазимуллина Юлия Зулькифовна окончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального научно-исследовательского центра Российской академии наук (программа по направлению 04.06.01 Химические науки) с присвоением квалификации: Исследователь. Преподаватель-исследователь.

Справка об обучении № 162, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по следующим дисциплинам: английский язык («отлично», 02.06.2015), история и философия науки (химические науки) («отлично», 17.06.2015) выдана Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный аграрный университет».

Справка об обучении № 95-23, содержащая данные о сдаче кандидатского экзамена по специальности 02.00.03 – Органическая химия («отлично», 21.04.2021), выдана 27 ноября 2023 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель – Гимадиева Альфия Раисовна, кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), 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.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Хазимуллиной Ю.З. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем

Личный вклад автора заключается в анализе научной литературы по теме диссертации, планировании и выполнении синтезов, выделении и очистке синтезированных соединений, их идентификации современными методами физико-химического анализа, обобщении полученных данных, выявлении закономерностей и формулировании выводов, в подготовке публикаций по теме диссертационной работы. К наиболее существенным результатам работы соискателя относятся: разработанные способы получения 5-гидрокси-6-метилурацила в двух вариантах, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, орто- и пара-аминофенолов, 2-гидроксипиридина, 2,5-дигидроксипиридина, 3-гидроксихинолина, 2-гидрокси-3-метилиндола. Разработаны модификации производных урацила по положения N¹, N³, C⁵, получены биологически активные конъюгаты с противовоспалительной, гепатопротекторной активностью с высокими выходами.

Достоверность полученных результатов

Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами: ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBSC, ¹H-¹³C HSQC), масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Научная новизна полученных результатов

Хазимуллиной Ю.З. разработаны две модификации реакции персульфатного окисления 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.

Структура синтезированных соединений доказана физико-химическими методами: спектроскопией ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерными корреляционными экспериментами, масс-спектрометрией, элементным анализом.

Практическая значимость и ценность результатов

В ходе проведенных исследований разработан эффективный синтез 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, пара-аминофенола, 2-гидроксипиридина, 3-гидроксихинолина и 2-гидрокси-3-метилиндола.

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.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них 5 индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 25 докладов на конференциях, опубликованы 11 патентов РФ.

Список статей:

1. Экспресс-оценка антиоксидантной активности производных урацила / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, Е.А. Белая [и др.] // Биомедицинская химия. – 2015.– Т.61, №6. – С.765–769.
2. Кислотно-основные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила в водных растворах / С.Ф. Петрова, Т.Р. Нугуманов, Ю.З. Хазимуллина [и др.] // 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, А.Г. Мустафин, И.Б. Абдрахманов // Журнал прикладной химии. – 2022. –Т.95. - Вып.3. С.382-388.
4. Синтез и исследование противовоспалительной активности новых производных пиридина – ингибиторов изоформ циклооксигеназ / Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева, В.Р. Хайруллина [и др.] // Биоорганическая химия. – 2022. –Т.48.- №5. С.569-579.
5. Синтез и антирадикальная активность конъюгатов производных урацила с аминокислотами / Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2023. Т. 66. Вып. 2. С. 36-44.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Хазимуллиной Ю.З. соответствует 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; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Диссертация «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» Хазимуллиной Юлии Зулькифовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасль науки – Химические науки.

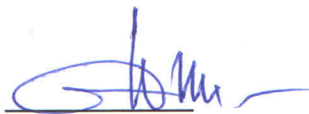
Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального

государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 36 человек. Принимало участие в голосовании 36 человек.

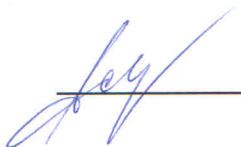
Результаты голосования: «за» – 36 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №5 от «11» декабря 2023 г.

Председатель объединенного научного семинара УфИХ РАН, д.х.н.



Сафиуллин Р.Л.

Секретарь объединенного научного семинара УфИХ РАН, к.х.н.



Юсупова А.Р.