

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 05 июня 2024 г. № 129

О присуждении Хазимуллиной Юлии Зулькифовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 27 марта 2024 г. (протокол заседания № 124) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г).

Соискатель – Хазимуллина Юлия Зулькифовна, 21 августа 1991 года рождения. В 2014 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» (БашГУ). В период подготовки диссертации с 01.09.2015 по 1.11.2017 г. соискатель Хазимуллина Юлия Зулькифовна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирского государственного аграрного университета (БашГАУ), с 1.11.2017 по 27.02.2019 г. в заочной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. С 01 ноября 2017 года работала в должности инженера лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. С 1 февраля 2019 года по настоящее время соискатель работает в должности 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.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимского федерального исследовательского центра 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.

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.

Официальные оппоненты:

Краюшкин Михаил Михайлович – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), 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 (02.00.03 – Органическая химия), доцент (02.00.03 – Органическая химия), профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Хазимуллиной Юлии Зулькифовны «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» представляет собой законченное научное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная задача в области органической химии: разработаны две модификации реакции персульфатного окисления азотсодержащих карбо- и гетероциклов по Эльбсу и Бойленду-Симсу, внесением катализаторов окисления фталоцианинов различных металлов, а также использованием бинарной смеси окислителей персульфат аммония-пероксид водорода, позволяющие значительно увеличить выходы 5-гидрокси-6-метилурацила, пара-аминофенола, 2-гидроксипиридина, 2,5-дигидроксипиридина, 3-гидроксихинолина, 2-гидрокси-3-метилиндола. Предложен механизм каталитического варианта персульфатного окисления. Установлена роль пероксида водорода, заключающаяся в генерации кислорода, а также способствующего рекомбинации сульфат-ионов в персульфат для возобновления процесса окисления. Обнаружена зависимость образования *орто*- и *пара*-аминофенолов от продолжительности реакции окисления анилина. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Хазимуллина Юлия Зулькифовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация 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») (г. Екатеринбург) в своем положительном отзыве, подписанном Русиновым Владимиром Леонидовичем, доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором (02.00.03 – Органическая химия), заведующим кафедрой органической и биомолекулярной химии и Утеповой Ириной Александровной, доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором кафедры органической и биомолекулярной химии химико-технологического Института ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина» указала, что диссертационная работа Хазимуллиной Юлии Зулькифовны «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия и представляет собой актуальную, логически завершенную научно-квалификационную работу, творческую и содержательную, вносит существенный вклад в химию природных соединений. В заключении отмечается, что диссертация соискателя Хазимуллиной Юлии Зулькифовны «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» 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 действующей редакции), а ее автор, Хазимуллина Юлия Зулькифовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет **41** опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано **5** статей в научных рецензируемых изданиях, индексируемых Web of Science (Clarivate Analytics) и Scopus (Elsevier), **25** тезисов докладов на международных и российских конференциях, получено **11** патентов РФ. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы, представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, выносимые на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов от:

д-ра техн. наук, профессора, заведующего кафедрой физической и органической химии Бадиковой Альбины Дарисовны и канд. хим. наук доцента кафедры физической и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимского государственного нефтяного технического университета» Тагирова Артура Ринатовича; д-ра хим. наук, доцента, главного научного сотрудника, заведующего лабораторией химии нуклеотидных оснований Института органической и физической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» Семёнова Вячеслава Энгельсовича; канд. хим. наук, доцента кафедры технологии мясных, молочных продуктов и химии факультета пищевых технологий Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный аграрный университет» Чернышенко Юлии Николаевны; д-ра хим. наук, профессора кафедры органической и биоорганической химии Латыповой Эльвиры Разифовны и канд. хим. наук, доцента кафедры органической и биоорганической химии Института химии и защиты в чрезвычайных ситуациях Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Фаттахова Альберта Ханифовича; канд. хим. наук, доцента кафедры химико-технологических процессов Института нефтепереработки и нефтехимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» в г. Салавате Лихачевой Натальи Анатольевны.

В положительных отзывах имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

1. Какими методами определялась чистота фармацевтических субстанций 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила?

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а также то, что автор диссертационной работы, Хазимуллина Юлия Зулькифовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор по специальности 02.00.03 – Органическая химия, 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 **Краюшкин Михаил Михайлович** является ведущим специалистом в области химии гетероциклических соединений. Автор более 700 научных публикаций и авторских свидетельств на изобретения и патентов.

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» **Раскильдина Гульнара Зинуровна** является ведущим специалистом в области органического синтеза, автор более 200 научных работ и 20 патентов, среди которых заметное место занимают работы, связанные с синтезом гетероциклических соединений.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина») (г. Екатеринбург) на высоком уровне проводятся исследования в области химии гетероциклических соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

обоснован подход и разработан эффективный способ получения лекарственной субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила персульфатным окислением 6-метилурацила двумя модифицированными методами: каталитическим с использованием фталоцианинов Co, Fe(II), Fe(III), Ni, Mn, Zn с выходом до 90-95% при катализе фталоцианинами Co, Fe(II), Fe(III) и с использованием бинарной смеси окислителей персульфат аммония-пероксид водорода с выходом до 88%, закрепленные патентами

РФ №2700422, №2700687, №2806327. Также **разработан** способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила 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% при катализе фталоцианинами Fe(II), Co, Fe(III) и в присутствии бинарной смеси окислителей персульфат аммония–пероксид водорода с выходом 71%, закрепленные патентами РФ №2768144, №2786403.

Разработаны эффективные способы 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% при катализе фталоцианинами Fe(II), Co, Fe(III) и в присутствии бинарной смеси окислителей персульфат аммония–пероксид водорода выход пара-аминофенола достигает 72%. Разработанные способы закреплены патентами РФ №2786515, №2793758, №2800093, №2800098, №2800093, №2800099;

впервые предложены способы получения 2-гидроксипиридина (закреплен патентом РФ №2784429), 2,5-дигидроксипиридина, 3-гидроксихинолина, 2-гидрокси-3-метилиндола модифицированным персульфатным окислением в различных условиях (персульфат аммония, персульфат аммония–пероксид водорода, персульфат аммония–фталоцианины Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn);

впервые синтезированы конъюгаты на основе аминокислот глицина, аланина, валина, лейцина, метионина, фенилаланина конденсацией 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацила с N-Вос и N- фталоилзамещенными аминокислотами; взаимодействием 6-метилурацила, 5-гидрокси, 5-амино-6-метилурацила с этиленхлоргидрином, алкилгалогенидами **впервые получены** N¹, N³-ди- и моноалкилурацилы с высокими выходами;

предложен экспресс-тест для определения антиоксидантной активности производных пиридина *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;

изучены противовоспалительные и гепатопротекторные свойства *in vitro* и *in vivo* полученных производных урацила, модифицированных по положениям C⁵-, N¹-, N³-. Конъюгаты на основе 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с аминокислотами метионином и аланином обладают выраженной противовоспалительной активностью, высокой гепатопротекторной активностью - N¹-,N³-диэтил-5-гидрокси- и N¹-,N³-диэтил-5-амино-6-метилурацилы.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты вносят вклад в химию азотсодержащих гетеро- и карбоциклов. Впервые персульфатным окислением пиридина синтезированы его гидроксिलированные производные. Разработаны реакции модифицированного персульфатного окисления с использованием фталоцианиновых катализаторов и пероксида водорода с получением

биологически активных производных урацила, пиридина, анилина, индола и хинолина. Предложен вероятный механизм персульфатного окисления азотсодержащих гетероциклов в присутствии фталоцианиновых катализаторов, а также действием бинарной окислительной смеси (персульфат аммония – пероксид водорода).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны эффективные модифицированные способы персульфатного окисления 6-метилурацила, пиридина, хинолина, индола, анилина; способ синтеза гибридных молекул производных урацила с аминокислотами и алкилзамещенными соединениями, обладающих биологической активностью с использованием синтетических возможностей 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила; предложен лабораторный регламент получения 5-гидрокси-6-метилурацила;

предложен легкодоступный удобный метод первичного скрининга антиоксидантной активности производных урацила - метод ингибирования свободного радикала 2,2'-дифенилпикрилгидразила, позволяющий ранжировать перспективные соединения для дальнейших испытаний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты экспериментальных работ однозначно подтверждены с помощью современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и перекристаллизации;

идея работы базируется на модификации персульфатного способа окисления внесением фталоцианиновых катализаторов различных металлов, а также использованием бинарной смеси персульфат аммония – пероксид водорода, позволяющие значительно увеличить выходы промежуточных и целевых продуктов.

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics)).

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении научных экспериментов, подготовке полученных соединений к исследованию физико-химических свойств и интерпретации полученных результатов; подготовке материалов к публикации в научных журналах; представлении результатов работы на конференциях.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы:**

1. В тексте диссертации в схеме 1.39 у соединения **117** отсутствует двойная связь.
2. Глава 1 (литературный обзор) не имеет названия.
3. Отсутствуют условия реакций в литературном обзоре в диссертации в схемах 1.1,

1.3 - 1.13, 1.15 - 1.19, 1.22 - 1.27 и т.д.

4. Присутствуют несогласованные предложения в тексте диссертации: стр. 36, вторая строка сверху; стр. 37, третья строка снизу после схемы 1.41; а также в тексте автореферата.

5. В схеме 2.16 отсутствует нумерация соединений.

6. В тексте диссертации встречаются ненаучные термины, например, на стр. 7, строка 8 сверху (с. 4 в автореферате) «Химия урацилов разработана...» (правильнее писать «Химические превращения урацилов исследованы»), стр. 111, строка 2 снизу, стр. 112, строка 14 сверху, стр. 116 стр. строка 4 снизу, стр. 117, строка 12 сверху и т.д. диссертации «бутаноловые фракции» (правильнее писать «фракции на основе бутанола»).

7. Проводился ли диссертантом поиск лучших условий для процесса окисления 3-метилиндола в присутствии бинарной смеси окислителей? Каковы результаты?

8. В чем причина изменения направления окисления в случае использования хинолина?

9. Наблюдались ли продукты эпоксидирования урацила при обработке пероксидом водорода?

10. Проводились ли попытки введения дипептидов в молекулы производных урацила?

11. В литературный обзор включены сведения о процессах, выходящих за рамки диссертации, таких как галогенирование урацилов, описание аллилоксиалкил-, алкоксиалкилурацилов, реакции Манниха и т.д. За скобками литературного обзора осталось «применение персульфатного окисления к другим гетероциклам».

12. Кратко охарактеризуйте известные методы получения Оксиметилурацила? В чем заключается отличие Ваших методов от известных?

13. Вы говорили, что при получении 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила двумя методами, в качестве побочного продукта образовывался 5-гидрокси-3,6-диметилурацил. По второй реакции тоже получают два продукта?

14. В механизме, который Вы показали, предполагается, что окисляющей частицей является анион SO_5^{2-} , то есть фактически кароат. Тем не менее Вы используете пероксодисульфат. Возможно ли использование кислоты Каро, кароатов или доступного окислителя Оксона в ваших реакциях? Позволят ли перечисленные окислители получить оксиметилурацил в тех же формах, которые приводятся в вашей работе?

15. В чем заключается роль катализатора в предлагаемом механизме? И почему у Вас комплексы разных металлов проявляют различную активность? На основании каких данных Вы предложили механизм?

16. Используется ли щелочь при добавлении фталоцианинов?

17. Обладает ли фоточувствительностью реакция персульфатного окисления? Известно, что продукты персульфатного окисления фоточувствительны, в результате чего происходит разделение на радикалы SO_4 . Вы не пробовали с этой точки зрения посмотреть на механизм реакции?

18. Каким образом решается проблема очистки катализатора от фталоцианинов? Вторая технология с использованием пероксида. Какая из них более экологичная?

Выходы продукта могут зависеть от природы металла в комплексе, но разве зависят от количества катализатора?

19. Какова электронная плотность у молекулы урацила в представленном механизме?

20. Что такое электрофильное замещение? Какими частицами осуществляется атака?

Соискатель согласился с замечаниями 1-6. На остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 7-20):

Ответ на вопрос 7: на момент написания диссертации эти исследования проведены не были, они проводятся сейчас, выходы 2-гидрокси-3-метилендола выше, чем при каталитическом персульфатном окислении.

Ответ на вопрос 8: так как хинолин является конденсированным производным пиридина, в котором орто-положение закрыто, вследствие влияния ароматического кольца ОН-группа направлена в 5-ое положение (3-е в хинолине).

Ответ на вопрос 9: нет, продукты эпоксидирования урацилов не наблюдались, по ТСХ и ЯМР наблюдали образование одного продукта, 5-гидрокси-6-метилурацила.

Ответ на вопрос 10: попытки введения дипептидов были, однако выходы продуктов были низкими.

Ответ на вопрос 11: приведены реакции модификации урацила и его производных с целью демонстрации реакционной способности. Имеющаяся в литературе информация о персульфатном окислении гетероциклов включена в главу 2 Обсуждение результатов для сравнения выходов классической персульфатной реакции и модифицированного окисления.

Ответ на вопрос 12: 5-гидрокси-6-метилурацил раньше получали персульфатным окислением без использования каких-либо катализаторов и соокислителей, по этой методике получения он зарегистрирован, как лекарственный препарат «Иммурег», но выход его очень низкий, в связи с чем прекращено его промышленное производство. Мы сумели двумя модификациями персульфатного окисления: внесением фталоцианиновых катализаторов и использованием бинарной смеси окислителей персульфат аммония-пероксид водорода, повысить выход 5-гидрокси-6-метилурацила до 88%.

Ответ на вопрос 13: во второй реакции, при персульфатном окислении 1,3,6-триметилурацила образуется только 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил.

Ответ на вопрос 14: в литературе известны данные об использовании кислоты Каро в окислении гетероциклов, однако для окисления урацила таких исследований не проводили. В наших исследованиях мы использовали только различные персульфаты.

Ответ на вопрос 15: роль катализатора в механизме, как мы предполагаем, состоит в том, что катализатор поляризует частицу А, появляются частичные заряды на атомах кислорода, частица становится более активной и вступает в реакцию окисления 6-метилурацила. Что касается разной активности катализаторов, вероятно имеет место координационные связи внутри комплекса. Данный вопрос мы еще изучаем. О предложенном механизме: есть литературные данные по изучению фталоцианиновых катализаторов, однако не на окислении гетероциклов, а соединений других классов. Мы лишь предположили, каков может быть механизм окисления, так как несмотря на

то, что персульфатным окислением занимаются давно, единого мнения о механизме нет.

Ответ на вопрос 16: Щелочь в реакции присутствует. На схеме в левой части указана щелочь, потому что здесь показано расщепление персульфата аммония в щелочной среде.

Ответ на вопрос 17: Фоточувствительность мы не исследовали, но рассматривали персульфатное окисление анилина и пиридина с помощью метода хемолюминесценции и заметили, что некоторые из промежуточных соединений способны светиться. Есть способ, где мы отделяли орто- и пара-аминофенилсульфаты, так как один из них способен светиться.

Ответ на вопрос 18: Экологичной методикой является вторая с использованием бинарной смеси окислителей. Она разработана, в связи с тем, что в каталитическом варианте получения субстанция 5-гидрокси-6-метилурацила приобретает оттенок, отличный от белого, что противоречит стандарту фармакопейной статьи предприятия. Очистить субстанцию от катализатора полностью пока не является возможным. Касаясь ответа о количестве катализатора, мы проводили исследования в одинаковых условиях, останавливая реакцию в определенный момент времени.

Ответ на вопрос 19: Возможно, механизм не окончательный, он еще изучается. Это лишь предположение.

Ответ на вопрос 20: Электрофильное замещение – это реакции замещения, в которых атаку производит частица электрофил. В нашем случае это поляризованный атом кислорода с частичным положительным зарядом.

Диссертационная работа Хазимуллиной Юлии Зулькифовны «Персульфатное окисление азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений» полностью соответствует критериям, содержащимся в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции).

На заседании 05 июня 2024 г. диссертационный совет принял следующее решение: за решение задач по разработке эффективных способов получения 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, пара-аминофенола, 2-гидроксипиридина, 2,5-дигидроксипиридина, 3-гидроксихинолина, 2-гидрокси-3-метилиндола, конъюгатов на основе 5-амино-, 5-гидрокси-6-метилурацила с аминокислотами; подбору экспресс-метода первичного скрининга антиоксидантной активности в ряду производных урацила, имеющих важное научное и практическое значение в области органической химии, присудить Хазимуллиной Юлии Зулькифовне ученую степень кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3.

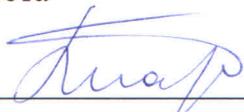
Органическая химия), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 16, против – нет, воздержавшихся – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



 / Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



/ Шарипов Глюс Лябибович

05.06.2024