

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Амрохонова Авзалхона Сарахоновича «Синтез 3-фторо-8-замещенных-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-b] [1,3] бензотиазол-4-она и их ингибирующие свойства в отношении МАО», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3-органическая химия (химические науки)

Актуальность избранной темы. Глобализация и массовая миграция населения за последние четверть века значительно усилили воздействие на человека различных неблагоприятных факторов, включая химические и биологические. Это привело к увеличению числа заболеваний всех типов, включая сердечно-сосудистые и онкологические, а также к крупным эпидемиям. В результате наблюдается повышенный спрос на новые, эффективные лекарственные средства, разработанные как из природных, так и из синтетических источников, которые могут облегчить фармакологическое лечение и улучшить диагностику различных заболеваний, требующих использования химических веществ и лабораторных анализов. Важно также разрабатывать инновационные методы и совершенствовать существующие подходы к синтезу этих соединений.

Гетероциклы, включающие атомы азота и серы, такие как пиримидины, пурины, бензимидазолы, бензотиазолы и хиназолины, играют ключевую роль в биоорганической химии. Среди множества серосодержащих и азотистых гетероциклов особенно выделяются тиазолы и пиримидины, которые широко распространены в природных системах.

Структура, содержание и объём диссертации.

Диссертационная работа представлена на 117 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (208 библиографических ссылок) и приложения.

Диссертационная работа содержит 4 таблицы, 7 рисунков и 25 диаграмм (схем).

Во введении обосновывается актуальность темы, изложены цель и научная новизна диссертации, практическая ценность и ее структура.

Во первой главе проанализированы основные подходы к получению пиримидо [2,1-b][1,3] бензотиазол-4-она и их биологической активности. Приведена общая информация о реакциях, катализируемых палладием, кросс-сочетаниях Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига, Соногаширы. Также, описаны общие понятия о моноаминовых оксидазах (MAO) (EC 1.4.3.4) А и В и их функции.

Во второй главе (обсуждение результатов) приводятся экспериментальные данные, полученные автором при изучении синтеза, оптимизации, строения синтезированных соединений и взаимосвязи между структурой и их биологической активностью. На основании обширных экспериментальных данных дана интерпретация полученных результатов в соответствии с целью и задачами исследований.

В третьей главе экспериментальной части приведена характеристика исходных материалов, реагентов и рабочих растворов, методики проведения синтеза и физико-химических исследований.

В приложении приводятся биологические протоколы, содержащие результаты тестирования биологической активности и данные о молекулярном моделировании ингибиторов.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Благополучно синтезированы 23 новых соединения на основе бензо[4,5]тиазоло[1,2-a]пиримидина.

Функционализация 8-хлоро-3-фторо-замещённого 2-метил-4Н-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазола-4 была успешно проведена с использованием каталитических реакций кросс-сочетания по методам Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Соногаширы. Эти методы показали высокую эффективность при синтезе целевых соединений. Процесс основан

на активации палладиевого катализатора, который запускает ключевые стадии окислительного присоединения, трансметаллирования и восстановительного удаления, что обеспечивает формирование связей углерод-углерод или углерод-азот в конечных продуктах.

Синтезированные производные 8-хлоро-3-фторо-замещённого 2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазола-4 продемонстрировали значительную ингибирующую активность в отношении ферментов моноаминоксидаз А и В. Проведённые исследования *in vitro* и *in silico* подтвердили их перспективность в качестве потенциальных терапевтических агентов. Основные положения, выдвигаемые на защиту, включают успешный синтез и изучение ингибирующей активности этих производных, которые были получены посредством катализируемых палладием реакций кросс-сочетания по методам Сузуки и Бухвальда-Хартвига.

Основные положения, выносимые на защиту.

Синтез и ингибирующая активность по отношению МАО производных 8-хлоро-3-фторозамещённых-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-*b*][1,3] бензотиазол-4-она с применением катализируемых палладием C–C и C–N кросс-сочетаний Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы.

Личный вклад соискателя заключается в анализе литературных данных, в постановке и решении задач исследования, личном участии в подготовке и проведении экспериментальных работ в лабораторных условиях, анализе полученных результатов, осуществлении расчетов, в формулировке основных положений и выводов диссертации, подготовке публикаций.

Полученные диссертантом основные результаты прошли достаточно широкую апробацию на международных и республиканских семинарах и научных практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, которые включены в базу данных РИНЦ, а также 8 публикаций в материалах и тезисах докладов

международных и республиканских конференций. Материал диссертации изложен последовательно и логично, хорошо иллюстрирован, выводы грамотно обоснованы.

При чтении диссертационной работы и автореферата отмечены некоторые замечания.

1. К сожалению, в работе отсутствует хотя бы попытка корреляции реакционной способности различно замещённых гетероциклов с некоторыми доступными параметрами гетероцикла, такими, например, как распределение зарядов, энергия напряжения. Выявление такой закономерности способствовало бы более чёткому представлению о возможных направлениях реакций.

2. При рассмотрении реакций, связанных с кросс-сочетаниями, следовало бы дать некоторые комментарии к проблеме возможной оптимизации условий реакций.

3. Имеются неудачные выражения, некоторые из которых, как можно выразиться, «режут слух». Например, «гетероциклы используются также в качестве *транспортных* средств в синтезе других органических соединений».

4. В списке литературы недостаточно представлены отечественные публикации и работы последних пяти лет. Хотя список литературы главным образом охватывает публикации последних 20 лет.

5. Аббревиатура ЯМР повторяется 2 раза в тексте, экспериментальной части и в названиях рисунков.

6. В диссертации присутствует небольшое количество неудачных выражений и опечаток.

Возникшие замечания несколько не снижают достоинства и ценности выполненной работы.

Диссертационная работа Амрохонова А.С., соответствует паспорту специальности 1.4.3-Органическая химия как раздела химической науки об общих законах, определяющие строение вещества, направление и скорость

химических превращений при различных внешних условиях между химическим составом, структурой вещества и его свойствами.

Исходя из анализа материалов диссертации и автореферата, считаю, что представленная работа по актуальности, научной новизне, уровню выполнения, научной и практической значимости полученных результатов является завершённым научным исследованием отвечающим критериям, пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 28 августа 2017 г. № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Амрохонов Авзалхон Сарахонович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор кафедры биоорганической и физколлоидной химии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Файзилов Икром Усманович

Почтовый адрес: 743043, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-30.

Телефон: +992 918-40-22-11

E-mail: ikrom.fayzilov@mail.ru



Файзилов И.У

имзoi/подпись	<i>Файзилов И.У</i>
ТАСДИҚ МЕНАМОЯМ/ЗАВЕРЯЮ САРДОРИ БАХШИ КАДРИИ РРК/ НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ УРК	
" 07 " <i>март</i> 2018 г. с/г	