

Письменный отзыв официального рецензента

на диссертационную работу Аманжан Әсел на тему «Синтез новых биологически активных соединений на основе алкалоида гармина» представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600-Химия

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) Диссертация выполнена в <u>рамках проекта</u> или целевой программы, финансируемого из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы) 2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы) 3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве	Диссертация выполнена в рамках грантового финансирования по научным и научно-техническим проектам Комитета науки МОН РК по темам: «Химическое изучение алкалоидоносных растений, как перспективных источников биологически активных веществ» (№ гос.регистрации 0118РК00009) и «Разработка нового нейротропного препарата: фармакологические и клинические исследования» (№ гос.регистрации 0120РК00010)
2	Важность для науки	Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта/ не раскрыта</u>	Исследования, приведенные в работе, вносят существенный вклад в науку, так как полученные результаты имеют как теоретическое, так и прикладное значение. Вклад автора в развитие исследуемой темы заключается в том, что их результаты являются значительным вкладом в развитие химии природных соединений, в частности, это касается селективной химической модификации β -карболинового алкалоида гармина по ароматическому фрагменту (по положениям С-6 и С-8).
3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ;	Уровень самостоятельности написания диссертационной работы высокий.

		2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	
4	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> : 2) Частично обоснована 3) Не обоснована	Актуальность и востребованность данной работы связана с разработкой методов введения различных фармакофорных функциональных групп в ароматическое кольцо гармина, а также синтез новых потенциально фармакологически активных соединений для развития фармацевтической промышленности Республики Казахстан.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u> 2) частично отражает; 3) не отражает	Содержание диссертационной работы полностью отражает тему диссертации.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Цель и задачи, поставленные соискателем в соответствии с целью, полностью соответствуют теме диссертационной работы.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Все разделы и положения диссертационной работы полностью взаимосвязаны между собой. Литературный обзор отражает современное состояние научной проблемы и методологические подходы к их решению, а также отражает актуальность выбранным исследований. Основываясь на анализе литературных данных, автором сформулированы цель и задачи, в соответствии с которыми соискатель приводит результаты проведенных исследований, обсуждение тонкой структуры новых

			производных алкалоида гармина с использованием современных методов анализа, представлены данные биоскрининга и варианты взаимодействия с биомишенями. В результате установлены некоторые закономерности связи «структура-активность». Выводы и заключение полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Таким образом, все разделы и положения диссертации логически полностью взаимосвязаны.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	Полученные в диссертации новые результаты достоверны и подтверждены различными физико-химическими методами. В работе приведен обзор по критическому анализу современного состояния исследований по выделению, химической модификации и биологической активности β-карболиновых алкалоидов и их производных, однако, многие важнейшие аспекты, связанные с разработкой новых препаратов с заданными свойствами, все еще остаются малоизученными. В связи с этим, полученные диссертантом результаты согласуются с актуальностью проблемы и ее решением.
5	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Научные результаты являются полностью новыми. Диссертантом впервые на основе β-карболинового алкалоида гармина синтезированы 35 новых производных и установлено их тонкое строение методами двумерных корреляции спектров ЯМР ^1H-^1H COSY, ^1H-^1H ROESY, ^1H-^{13}C HMQC и ^1H-^{13}C

			НМВС Впервые синтезированные соединения подверглись биоскринингу и с использованием метода молекулярного докинга выявлены вещества, имеющие наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса с рецептором.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Выводы диссертационной работы являются полностью новыми.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Технические, технологические и экономические решения являются на 75% новыми, поскольку в работе предложены параметры оптимизации ранее разработанного способ выделения алкалоида гармина из <i>Peganum harmala</i> L. Новизна предложенного способа заключается в варьировании ключевых параметров, на основе которых разработана экспериментальная матрица для прогнозирования выхода экстрактивных веществ при различных параметрах экстракции. Сопоставление математической модели и экспериментальных данных позволило автору предложить рациональный способ извлечения алкалоида гармина. Результат этого исследования является техническим, технологическим и экономическим решением проблемы извлечения указанного алкалоида. Несмотря на то, что гармин и его производные достаточно хорошо изучены, однако большинство химических модификаций касаются по положения С-1, по 7-гидроксильной

			группе и атому N-9, в то время как сведения по модификации гармина в положениях C-6 и C-8 крайне ограничены. Оптимизированный способ извлечения субстанции гармина может быть использован для получения новых оригинальных препаратов, модифицированных по реакционным центрам гармина, обладающих широким спектром фармакологической активности для лечения социально-значимых заболеваний. Установленные пути определения зависимости связи «структура-активность» вносят значительный вклад в решение ряда фундаментальных вопросов современной органической, биоорганической и фармацевтической химии.
6	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>обоснованы</u>/не обоснованы на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)	Все основные выводы обоснованы на весомых с научной точки зрения доказательствах, включающих корректный анализ данных физико-химических методов, таких как ИК-, УФ-спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H, ^{13}C, ^{19}F, спектров ЯМР ^1H-^1H COSY, ^1H-^1H ROESY, ^1H-^{13}C HMQC и ^1H-^{13}C HMBC, рентгеноструктурным анализом и использованием ВЭЖХ. Результаты биологического скрининга подтверждены результатами актов испытания.
7	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 1. Положение-1 Сравнительно высокую эффективность экстракции суммы алкалоидов и мажорного компонента –	1. Положение-1. Сравнительно высокое количественное извлечение суммы алкалоидов и мажорного компонента – гармина (степень извлечения до 97% от содержания в воздушно-сухом сырье) из

	гармина (степень извлечения до 97% от содержания в воздушно-сухом сырье) из корней <i>Peganum harmala</i> L. обеспечивает метод перколяции, при этом оптимальным режимом экстракции является степень измельчения сырья – 2-3 мм, двукратная экстракция с гидромодулем 1:10 при температуре 65°C в течение трех часов. 7.1. Доказано ли положение, 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет	корней <i>Peganum harmala</i> L. получено методом перколяции, при этом оптимальным режимом экстракции является степень измельчения сырья – 2-3 мм, двукратная экстракция с гидромодулем 1:10 при температуре 65°C в течение трех часов. 7.1. Доказано В диссертации приведен усовершенствованный метод выделения исходного β-карболинового алкалоида гармина из корней <i>Peganum harmala</i> L. На основании использования математической модели и экспериментальных данных 7.2 Не тривиальное Для максимального извлечения суммы алкалоидов и целевого алкалоида гармин использован нетривиальный подход, предложенный диссертантом. 7.3 Новое β-карболиновый алкалоид гармин из корней <i>Peganum harmala</i> L. выделен впервые методом перколяции с использованием метода математического моделирования. 7.4 Уровень для применения – широкий Результаты могут найти широкое применение в фармацевтической промышленности. 7.5 Доказано в статье 1. . A. Amanzhan, E.E. Schultz, B.S. Adekenov, et al. Synthesis of new acetylharmin derivatives and their neurotropic activity // International Journal of Biology and Chemistry. – 2025. – Vol. 18, Issue 1. – P. 4-16.
--	--	---

			2. Хабаров И.А., Адекенов Б.С., Мустафин М., Аманжан А. Моделирование способа выделения гармина из сырья <i>Peganum harmala</i> L. // Материалы III Международного биотехнологического симпозиума «Био-Азия Алтай 2021», – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2021. – С. 239-243.
		2. Положение-2 При избирательном введении заместителей в положение С-8 гармина по методу Фриделя-Крафтса, позволяет синтезировать новое производное 8-ацетилгармин с выходом 61%. Формилирование гармина под действием дихлорметоксиметана в хлороформе при 0°C в присутствии четыреххлористого олова позволяет синтезировать 8-формилгармин с выходом 64%. 7.1. Доказано ли положение, 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье?	2. Положение-2 Впервые проведено формилирование при обработке гармина действием дихлорметоксиметана в присутствии четыреххлористого олова с выходом 64%, а также ацетилирование по Фриделю-Крафтсу гармина по положению С-8 с образованием 8-ацетилгармина с выходом 61-85%. 7.1 Доказано Строение синтезированных производных гармина доказано с помощью спектроскопии ЯМР (данными одномерных и двумерных корреляций спектров ЯМР ^1H-^{13}C, ^1H-^{13}C HMQC, ^1H-^{13}C HMBC и ЯМР- ^1H-^{13}C (HSQC, COSY, NOESY) и масс- спектроскопии. 7.2 Не тривиальное Формил- и ацетилпроизводные гармина получены с высокими выходами и использованы для химической модификации в качестве синтона для последующих трансформаций с целью синтеза новых физиологически активных веществ. 7.3 Новое

		1) <u>да</u>; 2) нет	Формил- и ацетилпроизводные гармина синтезированы по положению С-8 гармина впервые. 7.4 Уровень для применения – широкий Формил- и ацетилпроизводные гармина представляют собой оригинальные синтены для применения в качестве структурных реакционноспособных объектов в целенаправленном дизайне лекарственных субстанций с самым разнообразным набором фармакологических свойств. 7.5 Доказано в статье S.M. Adekenov, P.Zh. Zhanimkhanova, Zh.S. Nurmaganbetov, A. Amanzhan, S.V. Chernov, A.Zh. Turmukhambetov, I.Yu. Bagryanskaya, Y.V. Gatilov, E.E. Shults Synthetic modifications of carboline alkaloid harmine: Synthesis of 8-substituted derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. -Vol.55. -Iss.2. - P.135-141.
		3. Положение-3 При эффективном использовании 25% водного раствора гидроксида натрия в реакции конденсации Кляйзена-Шмидта 8-ацетилгармина с ароматическими альдегидами в этаноле при комнатной температуре, выход синтезированных соответствующих халконов составляет 90–95%. Обработка β-каболиновых халконов действием гидразингидрата и уксусной кислоты приводит к продуктам циклоконденсации - 5-арил-1-ацетилпиразолинам с выходами 56-78%. 7.1. Доказано ли положение,	3. Положение-3 Впервые синтезированы халконы при взаимодействии 8-ацетилгармина с ароматическими альдегидами в этаноле в присутствии водного раствора гидроксида натрия с выходами 90–95%. При действии гидразин гидрата в присутствии уксусной кислоты синтезированы пиразолины гармина с выходом 73-78%. 7.1 Доказано Строение синтезированных производных гармина доказано данными одномерных и

		1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет	двумерных корреляций спектров ЯМР ^1H и ^{13}C, масс- спектроскопии, РСА. 7.2 Не тривиальное Характерные для протонов транс-замещенной двойной связи ($\text{CH}=\text{CH}$) наблюдаются в виде двух дублетов в области 7.42–7.96 и 7.87–8.17 м. д. Расчет значения констант спин спинового взаимодействия протонов, принадлежащих метиновой группе в спектре ПМР, доказывает их неароматическую природу ($J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta} = 15\text{--}16$ Гц), указывая на то, что халконы образуются в форме геометрически чистых транс-изомеров. 7.3 Новое Халконы, синтезированные из ацетопроизводных гармина с высокими выходами (90–95%) на основе конденсации Кляйзена-Шмидта, являются новыми соединениями. Впервые установлена их пространственная конфигурация. 7.4 Уровень для применения – широкий Халконы, полученные на основе ацетильных производных гармина, являются удобными синтонами для дальнейшего превращения из в замещенные пиразолины, которые могут быть использованы в качестве нейропротекторной противоопухолевой, антибактериальной субстанции. Изучена фармакологическая активность новых синтезированных производных халконов и пиразолинов на базе гармина. 7.5 Доказано в статье 1. S.M. Adekenov, P.Zh. Zhanimkhanova, Zh.S. Nurmaganbetov, A. Amanzhan, S.V. Chernov, A.Zh.
--	--	--	--

			Turmukhambetov, I.Yu. Bagryanskaya, Y.V. Gatilov, E.E. Shults Synthetic modifications of carboline alkaloid harmine: Synthesis of 8-substituted derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. -Vol.55. -Iss.2. - P.135-141. 2. Аманжан А., Шульц Э.Э., Адекенов С.М. Синтез и структура нового 8-арилакрилоилпроизводного гармина // Теоретическая и экспериментальная химия: материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию хим. ф-та и 100-летию Первого декана проф. Р.Г. Омаровой. — Караганда: Изд-во НАО «Карагандинский ун-т им. акад. Е.А. Букетова», 2023. –С.48-52.
		4. Положение-4 При действии гидразингидрата с 8-ацетилгармином в спиртовой среде при температуре реакционной смеси 60°C образует Z-гидразон-8-ацетилгармин, и его конденсация с ароматическими альдегидами приводит к 2,3-диаминам в (Z,Z)-конфигурации с выходами 56-82%. 7.1. Доказано ли положение, 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет	4. Положение-4 На основе 8-ацетилгармина проведён гидразинолиза в спиртовой среде при температуре реакционной смеси 60°C, при этом синтезирован Z-гидразон-8-ацетилгармина, а также продукты его конденсации с ароматическими альдегидами – N-арилиденгидразонпроизводные гармина с выходами 56-82%. 7.1 Доказано Строение синтезированных производных гармина доказаны данными одномерных и двумерных корреляций спектров ЯМР ^1H и ^{13}C, масс-спектрометрии, РСА. Изучена фармакологическая активность синтезированных производных гармина. 7.2 Не тривиальное

		7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет	Строение азометинов, в виде (Z,Z) конфигурационных изомеров предложено на основании спектральных данных. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C в CDCl_3, содержали один набор характеристичных сигналов протонов и углеродных атомов β-карболинового остова и соответствующего заместителя. Сильнопольный сдвиг сигнала бензилиденового протона в соединениях (δ 8.32-8.76 м.д.) может свидетельствовать в пользу существования несимметричных 2,3-диазинов в (Z,Z) конфигурации. 7.3 Новое Впервые синтезированы Z-гидразон-8-ацетилгармина, а также продукты его конденсации с ароматическими альдегидами – N-арилиденгидразонпроизводные гармина. 7.4 Уровень для применения – широкий Органические производные гидразина находят широкое применение в качестве фармацевтических препаратов, обладающих широким спектром фармактивности. Исходя из этих предпосылок, диссертантом синтезирован ряд производных гидразина, среди которых выявлены 4-фторгидразонгидрат с антидепрессивным эффектом, сопоставимым с Амитриптилином и Z)-гидразон-8-ацетилгармин, проявляющий анальгетическую активность. 7.5 Доказано в статьях 1. A. Amanzhan, P.Zh. Zhanimkhanova, I.Yu. Bagryanskaya, E.E. Shults, A.Zh. Turmukhambetov, S.M. Adekenov. Structure and stereochemistry of a
--	--	---	---

			hydrazone derivative of harmine// Journal of Structural Chemistry. – 2021. – Т. 62. - №3. – С. 491-495. 2. R.B. Seidakhmetova, A. Amanzhan, E.E. Shults, K.V. Goldaeva, S.M. Adekenov, D. Berillo. Analgesic and antidepressant activity of 8-substituted harmine derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2022. -Vol.58(6/7), - P. 324–332. 3. А. Аманжан, П.Ж. Жанымханова, И.Ю. Багрянская, Э.Э. Шульц, А.Ж. Турмухамбетов, С.М. Адекенов. Синтез и строение гидразонпроизводных гармина // Известия НАН РК (серия химии и технологии). - 2020. -№3. - С.88-95.
		5. Положение-5 Селективность образования 8-ацетил-6-бромгармина с выходом 90%, гладко протекает при взаимодействии 8-ацетилгармина с N-бромсукцинимидом при двух эквивалентномольном соотношении в хлористом метиле. 7.1. Доказано ли положение, 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения:	5. Положение-5 Взаимодействие 8-ацетилгармина с N-бромсукцинимидом (NBS) (2 экв.) в хлористом метиле в течение 18 ч при комнатной температуре приводило к образованию смеси 8-ацетил-6-бромгармина и 8-ацетил-4,6-дибромгармина, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле (выход 90 и 7.5% соответственно), 7.1 Доказано Строение синтезированных производных гармина доказаны данными одномерных и двумерных корреляций спектров ЯМР ^1H и ^{13}C, масс-спектрометрии, РСА. Высокий выход целевого продукта свидетельствует о степени селективности указанной реакции. 7.2 Не тривиальное

		1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет	Преимущественное образование 6-бром-8-ацетилгармина в вышеприведенной реакции указывает на согласованную ориентацию метоксильной и аминной группировок, а также влияние стерических факторов на направление реакции. Полученные данные коррелируют с теоретическими представлениями, указывающими на ориентацию атаки электрофила на менее стерический затрудненный реакционный центр, которым и является положение С-6. 7.3 Новое Впервые проведено бромирование гармина при различных условиях с N-бромсукцинимидом, при этом синтезирован 8-ацетил-6-бромгармин с высоким выходом. 7.4 Уровень для применения – широкий 8-Ацетил-6-бромгармин может быть использован в дальнейшем в качестве перспективного прекурсора для дальнейшей химической модификации с целью расширения ассортимента потенциальных фармакологически активных субстанций с разнообразным спектром терапевтического действия. 7.5 Доказано в статье 1. A. Amanzhan, V. A. Savelyev, O. V. Maslova, Zh. B. Iskakova, E. E. Shults, S. M. Adekenov. Synthesis of 6-aryl-substituted derivatives of 8-acetylharmin and evaluation of their cytotoxicity and antidepressant activity // Chemistry of Natural Compounds. – 2024. - Vol. 60, No. 6. - P. 1107-1113.
--	--	--	---

			2. А. Аманжан. Синтез новых соединений на основе гармина и их цитотоксичность // XIII Международная научная конференция и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ», Сыктывкар, - 2024. – С.12.
		6. Положение-6 Синтез 6-арил-8-ацетилгармина на основе реакции кросс-сочетания 8-ацетил-6-бромгармина с арилборными кислотами протекает при кипячении в водном толуоле (1:5) в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора, Na_2CO_3 в качестве основания и аммониевой соли $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ в качестве добавки. 7.1. Доказано ли положение, 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет	6. Положение-6 Впервые синтезированы производные 6-арил-8-ацетилгармина с выходами 40-55% при взаимодействии 8-ацетил-6-бромгармина с арилборными кислотами в водном толуоле в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора, Na_2CO_3 в качестве основания и аммониевой соли $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ в качестве добавки. 7.1 Доказано Разработан эффективный и удобный метод арилирования 8-ацетил-6-бромгармина с использованием замещенных в <i>пара</i>-положении арилборных кислот. Реакционный процесс протекает быстро с высокими выходами целевых продуктов. 7.2 Не тривиальное Кросс-сочетание Сузуки является одним из наиболее простых и удобных методов создания сопряженной системы связей ($=\text{C}-\text{C}=$), что представляет несомненный интерес для синтеза природных соединений. Эти реакций можно проводить даже водной среде с использованием широкого круга комплексов Pd (0) или предшественников, чаще всего достаточно $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Важным фактором является то, что

			допустимым оказывается практически любой набор функциональных заместителей. 7.3 Новое Впервые синтезированы производные 6-арил-8-ацетилгармина с выходами 40-55%. 7.4 Уровень для применения – широкий Продукты реакций кросс-сочетания устойчивы и нетоксичны, могут храниться как обычные реагенты, что позволяет использовать простые приемы работы с ними. Поэтому реакция кросс-сочетания по Сузуки-Мияура очень ценная как с технологической, так и экономической точки зрения. 7.5 Доказано в статье 1. A. Amanzhan, V. A. Savelyev, O. V. Maslova, Zh. B. Iskakova, E. E. Shults, S. M. Adekenov. Synthesis of 6-aryl-substituted derivatives of 8-acetylharminine and evaluation of their cytotoxicity and antidepressant activity // Chemistry of Natural Compounds. – 2024. - Vol. 60, No. 6. - P. 1107-1113. 2. А. Аманжан. Синтез новых соединений на основе гармина и их цитотоксичность // XIII Международная научная конференция и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ», Сыктывкар, - 2024. – с.12. 3. А. Аманжан. Новые биологически активные производные 8-ацетилгармина// Всероссийская молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии" Шерегеш, Кемеровская обл. – 2022. – С. 53.
--	--	--	--

8	Принцип достоверности. Достоверность источников представляемой информации	8.1 Выбор методологии – обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u>; 2) нет	Целью исследования является разработка рационального способа выделения алкалоида гармина из <i>Peganum harmala</i> L., создание эффективных методов введения алкинильных, ароматических и гетероциклических заместителей по углеродному атому С-6 и С-8, установление взаимосвязи структуры синтезированных соединений с их биологической активностью. В связи с этим методология должна быть научно обоснованной, логичной и учитывать как теоретические, так и практические аспекты. Выбор методологии в диссертационной работе достоверно обоснован на основе анализа литературы с учетом данных о выделении гармина и исходя из этого сделан вывод о том, что изменение параметров экстракции позволяет оптимизировать технологический аспект процесса экстрагирования и выделения целевого гармина с более высоким выходом, что является предпосылкой к возможности перехода от лабораторного масштаба к промышленному. Методология синтеза производных гармина обладающих потенциально фармакологической активностью обеспечивает регио- и стереоселективность, высокую степень химической чистоты, стабильность новых производных и безопасность их получения. Методы синтеза, хроматографического разделения, методология химической
---	--	--	--

			модификации гармина подробно описаны в экспериментальной части диссертации.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) нет	При получении основных результатов диссертационной работы использованы различные физико-химические методы исследования, компьютерные технологии и методы виртуального и экспериментального биоскрининга такие как ИК-, УФ-спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H , ^{19}F ^{13}C (COSY, TOCSY, ROSEY, HMQC и HMBC), масс-спектрометрия, элементный, рентгеноструктурный анализ, данные ВЭЖХ квантово-химические расчеты, молекулярный докинг, биоскрининг синтезированных производных гармина.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) <u>да</u> ; 2) нет	Все теоретические выводы и выявленные закономерности, а также практические результаты, изложенные в диссертационной работе, доказаны и подтверждены на основе анализа экспериментальных исследований и биоскрининга
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	В диссертационной работе приведены ссылки на актуальные и достоверные источники, включающего 212 работ, в том числе своих, на основе которых обоснованы основные утверждения.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора	Используемые в диссертационной работе источники отражают актуальность выбранной темы диссертационной работы, содержит анализ тенденции и достижения в этой области, а также критическую оценку, достаточны по глубине для

			обзора и анализа отечественной и зарубежной литературы по данной теме.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u>; 2) нет	Диссертация имеет теоретическое значение, заключающееся в разработке методов направленного синтеза производных алкалоида гармина, включающего выделение, установление строения синтезированных производных, молекулярный докинг, установление закономерности связи «структура-активность», определение фармакологической активности выбранных синтезированных производных гармина с выходом на оригинальные лекарственные субстанции.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u>; 2) нет	Диссертантом оптимизирована технология экстракции алкалоидной фракции из выделения мажорного гармина из <i>Peganum harmala</i> L, что позволило синтезировать, идентифицировать его производные, содержащие фармакофорные группы, изучить их пространственную конфигурацию на основе данных рентгеноструктурного анализа, провести их биоскрининг и изучить возможность их взаимодействия с определенными рецепторами с использованием молекулярного докинга. Среди этих соединения найдены перспективные субстанции, проявляющие обезболивающую и нейротропную активность. Данные РСА представляют практический интерес при оценке потенциальной биологической активности и для разработки твердых лекарственных форм и в оценке их устойчивости.

		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Полученные в рамках диссертационной работы результаты являются полностью новыми и могут найти широкое применение в фармакологии и в фармацевтической промышленности Республики Казахстан.
10	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u>; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма достаточно высокое, полученные результаты изложены в аргументированной форме.
11.	Замечания к диссертации		Замечания к диссертации: 1. При разработке оптимальных условий выделения суммы алкалоидов, в том числе и гармина, в качестве одного из факторов варьирования параметров экстракции выбран X_3 (продолжительность и кратность экстракций), однако в таблице 1 под X_3 перечисляются последовательно цифры 1,2 и 3, но неясно, относится ли это к продолжительности или к кратности. 2. Автор обосновывает наибольший химический сдвиг протона в формильной группе отрицательным индуктивным эффектом карбонильной группы, в то время как, на мой взгляд, в этом случае большее влияние оказывает её отрицательный мезомерный эффект. 3. Нет объяснения наблюдаемому резкому повышению выхода 8-ацетилгармина с 61,0% до 85,0% при использовании соотношения $AsCl_3 : SnCl_4 = 5:3$. 4. В диссертационной работе приведен механизм реакции Сузуки, в котором отражена роль

			палладиевого катализатора, при этом особо подчеркивается, что при использовании тетрабутиламмония бромида (ТБАБ) значительно уменьшается продолжительность реакции и повышается выход продукта кросс-сочетания, однако нет объяснения роли ТБАБ. 5. Диссертантом термин «азометин» формулируется как продукт взаимодействия гидразона с карбонильным соединением, в то время как к азометинам относят продукты взаимодействия первичный аминов (в том числе и гидразина) с карбонильными соединениями. 6. В работе отмечается, что в реакцию Соногаширы с TMS-ацетиленом вступают 8-йодгармин и 6-йод-6ацетилгармин, в то время как 6-йод-8-ацетилгармин не вступает в реакцию с TMS-ацетиленом даже при увеличении продолжительности реакции и использовании диметилформамида в качестве растворителя. Однако отсутствует объяснение приведенному факту. 7. В работе имеются незначительные стилистические ошибки.
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные	Научный уровень статей докторанта соответствует уровню статей для защиты диссертации PhD и достаточен для защиты в Диссертационном совете.	

	рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)		
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского национального исследовательского университета имени академика Е.А. Букетова)	Присудить степень доктора философии PhD по специальности 6D060600-Химия.	

Официальный рецензент:

Доктор химических наук, профессор
кафедры химии и технологии
органических веществ, природных
соединений и полимеров факультета
химии и химической технологии КазНУ
им. аль-Фараби



Турмуханова М.Ж.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

«__» «_____» 2025 г.