

О Т З Ы В

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны
на диссертационную работу Базанова Даниила Романовича
«2,4,5-ТРИАРИЛИМИДАЗОЛИНЫ: СИНТЕЗ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальностям 1.4.16 – медицинская химия, 1.4.3 –
органическая химия

Поиск новых синтетических подходов к азот-содержащим гетероциклическим системам, содержащим эндоциклические заместители различной природы и определенной стереохимической конфигурации, является важной задачей как синтетической органической, так и медицинской химии. Среди таких органических систем особый интерес представляют производные имидазолинов, потенциально обладающие различными типами биологической активности, в частности способные ингибировать белок-белковое взаимодействия p53-MDM2, что может найти применение в терапии некоторых типов раковых заболеваний. В то же время, известные методы получения подобных соединений чаще всего представляют собой многостадийные синтетические последовательности, достаточно трудоемкие и не всегда приводящие к получению целевых соединений с приемлемыми выходами и стереоселективностью. Учитывая это, разработка новых способов получения подобных систем, исходя из доступных предшественников и в минимальное число стадий, а также подробное биологическое тестирование образующихся производных с целью установления их цитотоксической активности, возможных механизмов цитотоксического действия и моделирование связывания с предполагаемым белком-мишенью представляется высоко актуальной. Именно в этой области выполнено диссертационное исследование Д.Р. Базанова, в котором в качестве целевых для синтеза соединений были выбраны 2,4,5-триарилзамещенные имидазолины.

Реценziруемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 146 страницах текста, список цитируемой литературы включает 221 наименование.

Обзор литературы состоит из двух частей, соответствующих двум специальностям, по которым защищается диссертация. В первой части обзора

рассматриваются белок-белковое взаимодействия p53-MDM2 как возможная мишень для противоопухолевой терапии. Представлены сведения о биологической роли белков p53 и MDM2, особенностях связывания производных имидазолина с MDM2, а также о данных доклинических и клинических исследования производных имидазолинов в качестве противоопухолевых препаратов. Во второй части обзора рассматриваются синтетические стратегии получения имидазолинов, в том числе имидазолиновых производных семейства нутлинов. Обзор информативен и хорошо структурирован; приводятся в основном ссылки на работы последнего десятилетия, а также на более ранние статьи, важные для понимания современного состояния исследований по тематике. В конце обзора литературы несколько не хватает общего вывода о наиболее эффективных синтетических подходах к целевым соединениям, а также о перспективах дальнейших клинических исследований имидазолинов и их аналогов.

Учитывая данные, представленные в литературном обзоре, сформулирована цель исследования: разработка препартивно удобного метода получения цис-2,4,5-триарилимидаолинов и изучение их реакционной способности, а также направленный синтез производных имидазолинов с антиоксидантной и противораковой активностью и потенциально улучшенной водорастворимостью. Основной идеей работы является создание простых удобных методов получения указанных соединений исходя из доступных предшественников.

Среди наиболее ярких научных и практических достижений работы можно отметить:

- Разработку синтетического подхода к новым производным 2,4,5-трис(арил)имидаолинов, содержащим аллокси- и гидрокси-группы в арильных кольцах.
- Впервые сделанный в работе вывод о том, что наличие галогенов в арильных кольцах в положениях 4 и 5 имидазолина не является исключительно необходимым для повышения уровня p53 в p53-экспрессирующих раковых клетках.
- Показанную возможность селективного раскрытия цикла полученных имидазолинов под действием металлического натрия.
- Разработку препартивного метода синтеза N-сульфонилзамещенных 2,4,5-

трис(арил)имида^золинов и N-карбамоилзамещенных 2,4,5-трис(арил)имида^золинов и изучение влияния сульфонильных и карбамоильных группировок в составе имидазолинов на уровень p53 в клетках и цитотоксичность.

В *экспериментальной части* диссертации приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных результатов, а также проверки их достоверности. Приведены сведения о синтезе целевых соединений и использованных экспериментальных методах. Все полученные соединения надежно охарактеризованы с использованием комплекса физико-химических методов, включая спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрию высокого разрешения. В работе активно обсуждаются данные молекулярного докинга исследуемых соединений в сайт связывания целевого белка, а также результаты вестерн-блоттинга, проведенного для многих синтезированных соединений с целью подтверждения возможного механизма их цитотоксического действия.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 24 печатных работах, в том числе в 5 статьях в рецензируемых научных журналах.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по диссертации могут быть сделаны некоторые частные замечания, относящиеся почти исключительно к представлению полученных результатов:

1. Несмотря на то, что обзор литературы написан очень тщательно и подробно, при описании классов ингибиторов MDM2 целесообразно было бы дополнительно упомянуть халконы (см., например, Kumar, S.K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N.E.; Khan, S.R. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Boronic-Chalcone Derivatives as Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 2813–2815.) и пептидные производные (см., например, Böttger, A.; Böttger, V.; Sparks, A.; Liu, W.-L.; Howard, S.F.; Lane, D.P. Design

of a synthetic Mdm2-binding mini protein that activates the p53 response in vivo. Curr. Biol. 1997, 7, 860–869).

2. Описание продуктов **2a-r** на с. 54 и далее как тримерных представляется не совсем точным, поскольку в их состав входят три ароматических фрагмента исходных альдегидов, но только два атома азота.
3. В заголовке Таблицы 2 на с.58 стоило бы обозначить, что численные значения в ее столбцах представляют собой тролокс-эквиваленты для исследованных соединений (это разъясняется в тексте, но требует поиска того места в диссертации, где об этом идет речь).
4. При обсуждении данных электрохимических исследований обычно указывается, какое соединение и в какой концентрации использовалось в качестве фонового электролита.
5. Рассматривались ли для полученных соединений другие возможные механизмы действия, кроме ингибирования p53-MDM2 взаимодействия? Некоторые из полученных производных **3**, **4** и **5** обладают колхициноподобной структурой, не могут ли они воздействовать на тубулин?

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, содержащую решение актуальной и имеющей существенное значение для развития органической химии задачи разработки новых синтетических подходов к ингибиторам p53-MDM2 взаимодействия имидазолинового ряда и их аналогам. Содержание диссертации соответствует паспортам заявленных специальностей 1.4.16 – медицинская химия и 1.4.3. – органическая химия (по химическим наукам).

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа Базанова Д.Р. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работе подобного рода. Работа соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова, оформлена согласно положениям №5,6 Положения о диссертационном совете Московского

государственного университета имени М.В. Ломоносова, а ее автор, **Базанов Даниил Романович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – медицинская химия и 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия
и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений,
Заведующая лабораторией
биологически активных органических
соединений
Химического факультета МГУ

Белоглазкина Е.К.

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН

Калмыков С.Н.

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинградский проспект, стр. 3

Телефон:

Адрес электронной почты:

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

15 ноября 2022 г.