

ОТЗЫВ

на автореферат Базанова Даниила Романовича

<2,4,5-Триарилимидазолины: синтез, реакционная способность и биологическая активность>, представленной на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Актуальность темы исследования заключается в выборе перспективного и малоисследованного класса триарилимидазолинов, который, благодаря отлично выполненной экспериментальной работе, оказался перспективным для углубленного медицинского изучения.

Фрагмент имидазолина часто встречается в биологически активных веществах, в том числе в уже имеющихся на рынке лекарственных препаратах. Производные класса имидазолинов имеют широкий спектр применения в медицине, например, снятия отека носа при насморке, снижении артериального и внутриглазного давления и др.

Значительно меньше данных существует о биологической активности 4,5-замещенных производных имидазолина, и она недостаточно изучена до сих пор. Несмотря на кажущуюся простоту, в молекулах подобных производных имидазолинов существует цис-транс-изомерия, осложняющаяся выделением изомеров в чистом виде и влияющая на биологические свойства. Диастереомерно чистые производные представляют значительный интерес, поскольку в этом классе обнаружены, что некоторые цис-2,4,5-триарилимидазолины – нутлины – способны индуцировать апоптоз в раковых клетках за счет ингибирования белок-белкового MDM2-p53 взаимодействия.

В представленной к защите работе разработан универсальный и простой синтетический подход к разнообразным алкокси и гидроксизамещенным 2,4,5-триарилимидазолинам на основе доступных метоксизамещенных альдегидов и аммиака. Важно отметить, что разработан также эффективный способ получения несимметричных триарилимидазолинов путем восстановления симметричных аналогов с выходом к эритро-вицинальным диаминам и последующей их циклизации под действием другого альдегида в триарилимидазолины. Стереоселективность метода, позволяет получать именно цис-изомеры, причем показано, что в определенных условиях их можно перегруппировывать и в стабильные транс-изомеры.

Приятно отметить последовательную практическую направленность работы Ю. а именно, на синтез водорастворимых молекул. Получена серия N-сульфонил- и N-карбамоилпроизводных имидазолинов, обладающих значительно более высокой растворимостью в воде, чем исходные триарилимидазолины.

Биологические свойства полученных структур исследованы сразу в нескольких направлениях. Особенно интересным представляются данные по антиоксидантным свойствам полученной серии гидрокси- и алкокси-производных 2,4,5-триарилимидазолинов. Неожиданно оказалось, что антиоксидантная активность цис-2,4,5-(3,4,5-тригидроксифенил)имидазолина превышает активность тролокса в 3,5 – 3,8 раз (хемилюминесцентный метод и ДФПГ тест, соответственно). Такой высокий уровень активности представляется весьма важным для серьезного и детального дальнейшего исследования класса триарилимидазолинов.

Изучена цитотоксичность некоторых имидазолиновых производных, по отношению к клеточной линии А549, НСТ116, а также линии, не содержащей НСТ116 р53. Приведен ряд доказательств в пользу участия белка р53 в апоптозе раковых клеток. Однако не совсем понятно, почему автор выбрал докинг-анализ и дальнейшее исследование только с учетом гипотезы клеточной мишени белка р53. Молекулы класса орто-диарилимидазолинов похожи на ингибитор полимеризации тубулина комбретастатин. Причем конкретно вещество **3c** является к тому же достаточно сильным ингибитором полимеризации тубулина. Оно нарушает разрушает структуру микротрубочек у зародышей морского ежа в концентрациях 0.1 – 0.5 микромоляр и в сопоставимых концентрациях действует на раковые клетки. В Институте биологии развития РАН исследовали ранее это вещество, причем оно было передано на испытания группой исследователей МГУ, где работает диссертант. Следовало бы учесть это в количественных оценках действия и других триарилимидазолиновых структур на разные мишени.

Указанное замечание не умаляет значимости диссертационного исследования. Автореферат отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.16 – «медицинская химия» и 1.4.3 - «органическая химия», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлен, согласно приложениям № 5,6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Судя по автореферату, соискатель **Базанов Даниил Романович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – «Медицинская химия» и 1.4.3 - «Органическая химия»
Публикации правильно отражают содержание автореферата.

Доктор химических наук,
Зав. лабораторией медицинской химии
ИОХ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН
Семенов Виктор Владимирович

15.10.2022
Контактные данные:
тел.:

Подпись д.х.н.В.В.Семенова
Удостоверяю
Ученый секретарь Института Органической
химии им.Н.Д.Зелинского РАН

✓
к.х.н. И.К.Коршвец