

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Базанова Даниила Романовича на тему «2,4,5-Триарилимидазолины: синтез, реакционная способность и биологическая активность» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – медицинская химия и 1.4.3 – органическая химия

Актуальность темы исследования.

Несколько лет назад были предприняты успешные попытки активировать апоптоз, один из механизмов программируемой гибели клеток, в различных типах опухолей за счет ингибирования белок-белкового взаимодействия MDM2-p53. Нутлины, которые успешно выполняли эту функцию, относились к *cis*-2,4,5-триарилимидазолинам. Все первые соединения оказывались наиболее успешными при использовании в сочетании с различными противоопухолевыми соединениями. Естественно, разработка новых методов синтеза производных 2,4,5-триарилимидазолинов, обладающих повышенной растворимостью в воде и сохраняющих биологическую активность, привлекла внимание исследователей и стала актуальной задачей как органической, так и медицинской химии. Группа, в которую входит соискатель Базанов Д. Р., также вступила в состязание за получение новых препаратов этого ряда. Целью данного исследования явилась разработка препаративно удобного метода получения *cis*-2,4,5-триарилимидазолинов и изучение их реакционной способности, а также направленный синтез производных имидазолинов с антиоксидантной и противораковой активностью, а также улучшенной водорастворимостью. Таким образом, актуальность исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна исследований и полученных результатов.

Для достижения поставленной цели автор выполнил 5 логически связанных друг с другом задач. В результате исследований соискатель прежде всего показал, что препаративный синтез алкокси-производных *cis*-2,4,5-триарилимидазолинов может быть осуществлен по реакции ароматических альдегидов с газообразным аммиаком в тетрагидрофуране с последующим *one-pot* дисротаторным замыканием цикла в образующемся тримере под действием сильного основания. Более того, он установил, что имидазолиновый цикл способен оказать влияние на реакционную способность заместителей в арильных кольцах *cis*-2,4,5-триарилимидазолинов, а наибольшее отличие наблюдалось при расположении заместителей в орто- и пара-положениях к имидазолиновому циклу. Автор показал, что наличие гидрокси-групп в составе синтезированных соединений влияет на их антиоксидантную, но не на цитотоксичность по отношению к раковым клеткам. С другой стороны, наличие алкокси-групп в положениях 2 и 4 арильных колец вызывало гибель раковых клеток по p53-зависимому пути апоптоза. Сульфониламидная группа, способная заместить атом азота улучшала растворимость соединений в воде, приводя к повышению уровня белка p21 в раковых клетках. Наконец, N-карбамоилзамещенные соединения оказались способны стабилизировать в опухолях уровень p53 дикого типа и его мишеней, белков p21 и p130. Важно отметить высокий методический уровень исследования. Полученные автором данные суммированы в пяти статьях, опубликованных в международных журналах и представленных в 18 тезисах докладов. Автор также является обладателем одного патента.

Достоверность результатов и обоснованность выводов.

По результатам работы сформулировано 8 выводов, которые четко обоснованы и логично вытекают из описания проведенных экспериментов. Изложенные в диссертации научные результаты получены либо лично соискателем, либо в соавторстве с коллегами. Однако, вклад автора в представленных публикациях является ведущим. Он первый автор во всех пяти публикациях в известных журналах, что подтверждает их высокий научный уровень.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Значимость полученных результатов прежде всего заключается в успешной разработке нового синтетического подхода к ранее неизвестным 2,4,5-трис(арил)имидазолинам, обладающим противораковой и антиоксидантной активностью. Установлено, что замена атомов галогена в арильных заместителях имидазолинового цикла на алкокси-группы не приводит к потере способности соединений стабилизировать уровень p53 в раковых клетках. Соискателем разработан метод восстановительного раскрытия имидазолинового цикла под действием металлического натрия, позволяющий получить в зависимости от условий как замещенные дибензиламины, так и 1,2-диарилэтилендиамины с высоким выходом. Важно также то, что данный методологический подход может быть использован не только в синтезе разнообразных биологически активных соединений, но и в качестве лигандов при катализе переходными металлами.

Заключение.

Диссертация Базанова Д.Р. по своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 1.4.16 - Медицинская химия и 1.4.3 – Органическая химия.

Животовский Борис Давидович

Руководитель Лаборатории исследования механизмов апоптоза,
Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова,
доктор биологических наук, профессор
Лауреат Государственной Премии СССР и Премии Рене Декарта.
Ломоносовский пр. 27/1, Москва 119992, Россия

E.mail'

Тел.

2 ноября 2022 г.

Подпись профессора Б.Д. Животовского заверяю:

Ученый секретарь

Факультета фундаментальной медицины

Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова,

Тарасова Елена Владимировна

(подпись)