

**Отзыв официального оппонента на диссертацию**  
**Базанова Даниила Романовича на тему**  
**«2,4,5-Триарилимидазолины: синтез, реакционная способность и**  
**биологическая активность», представленную в Диссертационный совет**  
**МГУ.014.7 на соискание ученой степени кандидата химических наук**  
**по специальностям**

**1.4.16 – «Медицинская химия» и 1.4.3 - «Органическая химия»**

Диссертационная работа Базанова Даниила Романовича посвящена синтезу новых производных 2,4,5-триарилимидазолинов, которые были использованы для создания биологически активных соединений с противораковой и антиоксидантной активностью.

В качестве синтетического подхода была выбрана реакция, основанная на тримеризации ароматических альдегидов в присутствии аммиака с последующим замыканием цикла в образующемся 2,4-диазапентадиене под действием сильного основания. Базанов Д.Р. в своей работе значительно расширил возможности данного метода и показал, что данная реакция является универсальным подходом, позволяющим стереоселективно получать *цис*-2,4,5-триарилимидазолины, содержащие разнообразные заместители в арильных кольцах, в том числе и ранее труднодоступные алcoxси-группы. Данные соединения обладают хорошей растворимостью в воде и могут служить важными предшественниками в синтезе лекарственных препаратов.

Диссертационная работа Базанова Д. Р. построена традиционно и состоит из следующих глав: «Литературный обзор», «Обсуждение результатов», «Экспериментальная часть», «Выводы» и «Список литературы». В Литературном обзоре диссертант очень подробно представил используемые в настоящее время противораковые препараты на основе *цис*-имидазолиновой структуры, подробно изложив их достоинства и недостатки, а также результаты клинических испытаний. Также в литературном обзоре

Базанов Д.Р. привел основные синтетические подходы к подобным структурам и показал, что ключевым методом являются синтезы имидазолинов исходя их вицинальных 1,2-диарилэтилендиаминов. Из литературного обзора видно, что труднодоступность диаминов определенной конфигурации значительно затрудняет варьирование структуры имидазолина и автор в своей диссертационной работе в дальнейшем предложит решение этой проблемы.

Первая часть работы посвящена синтезу разнообразных N-незамещенных цис-имидалинов и изучению их биологической активности. Базанов Д.Р. предложил подход к синтезу гидрокси-содержащих имидазолинов, которые могут быть дополнительно модифицированы. В частности, была найдена возможность селективного *O*-алкилирования гидрокси-имидалинов хлорангидридом дихлоруксусной кислоты. Успешно получены производные, содержащие заместителями в 4 и 5-положениях имидазолинового кольца. Эти результаты подтверждают разницу в нуклеофильности гидроксигрупп в пара- и мета-расположениях имидазолиновых циклов.

Тщательное исследование цитотоксичности полученных соединений, их влияния на уровень белка p53 в раковых клетках, а также проведенные результаты молекулярного моделирования позволили предположить, что полученные имидазолины могут быть использованы в дальнейшем дизайне ингибиторов MDM2-p53 взаимодействия как потенциальных противоопухолевых препаратов.

Следующим этапом работы стала модификация полученных имидазолинов по вторичному атому азота с целью повышения их целевой активности и растворимости в воде. Базанов Д.Р. показал, что введение сульфонамидной или карбамоильной группы в имидазолиновые циклы позволяет значительно улучшить растворимость в воде до уровня, ранее не достижимого для противораковых средств подобной структуры. Целевые сульфонилимидазолины были получены с высокими выходами (до 85%)

благодаря удачному использованию в качестве растворителя 4-диметиламинопиридина (DMAP).

Для получения карбамоилпроизводных использовали реакцию N-алкилирования трифосгена в присутствии триэтиламина. Отметим, что выход целевых продуктов не превышал 70%, а возможные пути оптимизации проведения данной реакции подробно не рассмотрены. Проведенные биологические исследования показали, что при этом полученные имидазолины сохраняют способность повышать уровень p53 в раковых клетках, а также влияют на уровень p53-зависимых белков, таких как p21 и Puma.

Важной синтетической частью работы является проведенное Базановым Д.Р. исследование возможности использования полученных имидазолинов для синтеза труднодоступных эритро-1,2-диарилэтилендиаминов. Диссидентом было изучено восстановительное раскрытие цикла в полученных имидазолинах под действием натрия и найдена интересная закономерность, позволяющая получать, в зависимости от условий, не только вицинальные диамины, но и вторичные дибензиламины с хорошими выходами. Соискатель показал, что полученные вицинальные диамины могут быть использованы в синтезе новых имидазолинов, содержащих разнообразные заместители в положении 2 имидазолинового кольца, но возможности синтетического применения новых вицинальных диаминов этим, конечно, не исчерпываются. В частности, подобные структуры могут быть применены в качестве лигандов в хиральном катализе, а также в синтезе разнообразных гетероциклических структур, поэтому предложенный Базановым Д.Р. метод восстановительного раскрытия имидазолинового кольца имеет существенное теоретическое и практическое значение. Повысить выходы целевых эритро-вицинальных диаминов в работе удалось благодаря использованию в качестве среды смеси тетрагидрофуран – изопропанол. Диссидент установил, что в качестве побочных продуктов могут образовываться соединения с имидазолинодиновыми фрагментами.

Существенных, принципиальных замечаний по работе не имеется. Как пожелание отмечу, что слабо связаны между собой антиоксидантная активность и цитотоксичность имидазолиновых производных. В автореферате, на мой взгляд, следовало подробнее остановиться и обсудить физико-химические и спектральные характеристики впервые полученных замещенных имидазолинов.

Научные данные работы опубликованы в пяти статьях, а также представлены на российских и международных профильных конференциях.

Таким образом, цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута и задачи решены. Представленные в работе научные положения, выводы и заключения являются обоснованными и доказанными.

В целом диссертационная работа является законченным исследованием; она выгодно отличается научной новизной, существенной теоретической значимостью и ценностью для практики. Сказанное относится как к достижениям в синтетической химии, так и результатам медико-биологических исследований.

Представленная работа Базанова Даниила Романовича «2,4,5-Триарилимидазолины: синтез, реакционная способность и биологическая активность» по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости полностью соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 1.4.16 – Медицинская химия и 1.4.3 – Органическая химия и критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Содержание автореферата соответствует основным положениям.

Таким образом, соискатель Базанов Даниил Романович полностью заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – Медицинская химия и 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Злотский Семен Соломонович

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ)

E-mail: [REDACTED]

тел.: [REDACTED]

«10» 11 2022 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ)

Адрес организации: Российская Федерация, 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

E-mail: [REDACTED]

Сайт организации: [www.rusoil.net](http://www.rusoil.net)

Подпись Злотского Семена Соломоновича заверяю,  
проректор по научной и инновационной работе УГНТУ.  
канд. техн. наук

/ Р. У. Рабаев

[REDACTED] 2022 г.