

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.7  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета от 25.11.2022 г. №4.

О присуждении Базанову Даниилу Романовичу, гражданину России, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «2,4,5-Триарилимидазолины: синтез, реакционная способность и биологическая активность» по специальностям 1.4.16. «Медицинская химия», 1.4.3. «Органическая химия» принята к защите диссертационным советом 14.10.2022, протокол №2.

Соискатель, Базанов Даниил Романович, 1992 года рождения, в 2019 году освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Соискатель работает ведущим инженером кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Научный руководитель – кандидат химических наук, Лозинская Наталья Александровна, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Белоглазкина Елена Кимовна - доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, профессор кафедры органической химии;

2. Злотский Семен Соломонович - доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», заведующий кафедрой «Общая, аналитическая и прикладная химия»;

3. Шевцова Елена Феофановна - доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук» Институт физиологически активных веществ (ИФАВ РАН), и.о. заведующего лабораторией биомолекулярного скрининга, главный научный сотрудник дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 29 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 24 работы, из них 1 патент и 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям медицинская и органическая химия. Наиболее значимые из них:

1. D.R. Bazanov, N.V. Pervushin, E.V. Savin, M.D. Tsymliaikov, A.I. Maksutova, V.Yu. Savitskaya, S.E. Sosonyuk, Yu.A. Gracheva, M.Yu. Seliverstov, N.A. Lozinskaya, G.S. Kopeina. Synthetic Design and Biological Evaluation of New p53-MDM2 Interaction Inhibitors Based on Imidazoline Core // *Pharmaceuticals*, 2022, Vol. 15, no. 4, P. 444. DOI: 10.3390/ph15040444. IF=5.22 (Web of Science).

2. D.R. Bazanov, N.V. Pervushin, V.Yu. Savitskaya, L.V. Anikina, M.V. Proskurnina, N.A. Lozinskaya, G.S. Kopeina. 2,4,5-tris(alkoxyaryl)imidazoline derivatives as potent scaffold for novel p53-MDM2 interaction inhibitors: Design, synthesis, and biological evaluation // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2019, Vol. 29, no. 16, P. 2364–2368. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.06.007. IF=2.57 (Web of Science).

3. D.R. Bazanov, N.V. Pervushin, E.V. Savin, M.D. Tsymliaikov, A.I. Maksutova, S.E. Sosonyuk, G.S. Kopeina, N.A. Lozinskaya. Sulfonamide derivatives of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors // *Medicinal Chemistry Research*, 2021, Vol. 30, P. 2216–2227. DOI: 10.1007/s00044-021-02802-w. IF=1.97 (Web of Science).
4. D.R. Bazanov, V.Yu. Savitskaya, N.A. Maximova, V.Yu. Tyurin, Yu.A. Gracheva, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos. S.E. Sosonyuk, N.A. Lozinskaya. Antioxidant activity and redox properties of cis-2,4,5-tris(hydroxyaryl)imidazolines // *Mendeleev Communications*, 2022, Vol. 32, P. 680–682. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.09.038. IF=1.84 (Web of Science).
5. D.R. Bazanov, N.A. Maximova, M.Y. Seliverstov, N.A. Zefirov, S.E. Sosonyuk, N.A. Lozinskaya. Synthesis of covalent conjugates of dichloroacetic acid with polyfunctional compounds // *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2021, Vol. 57, no. 11, P. 1834–1840. DOI: 10.1134/s107042802111004x. IF=0.86 (Web of Science).

На диссертацию и автореферат поступило 5 дополнительных отзывов, все положительные. Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных ученых в области медицинской и органической химии, а также имеющимися у них научными публикациями по теме диссертации и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены актуальные задачи, имеющие важное значение для развития органической и медицинской химии, а именно:

1. Предложен синтетический подход к созданию серии триарил-имидазолинов с высокой ингибирующей активностью по отношению к p53-MDM2 белок-белковому взаимодействию. Показана возможность модификации имидазолинового ядра и получены сульфонамидные и карбомильные производные имидазолинов с хорошими выходами и повышенной водорастворимостью. Изучена цитотоксичность полученных производных на опухолевых клетках. Определен механизм гибели клеток, выявлено влияние полученных соединений на белки апоптотического цикла гибели клеток. Выявлена зависимость структура-свойство полученной серии производных. Определены уровни повышения накопления белков p53, p21, которые являются одними из ключевых в механизмах апоптоза. Исследования механизма действия проведены на серии клеточных линий различного тканевого происхождения.
2. Впервые показана возможность восстановления 2,4,5-триарилимидазолинов металлическим натрием. Показано, что в зависимости от соотношения растворителя и реагентов могут быть получены различные продукты восстановления. Разработанным методом получены серии производных вицинальных диаминов и дибензиламинов.
3. Показана возможность синтеза гидроксизамещенных триарилимидазолинов по реакции соответствующих метоксизамещенных триарилимидазолинов с трибромидом бора. Изучена реакционная способность заместителей в арильных кольцах 2,4,5-триарилимидазолинов и показана возможность региоселективного проведения реакций для замещенных фенильных групп в положениях 4,5. Показано, что гидроксифенильные производные обладают выраженной антиоксидантной активностью, которая подтверждена двумя методами и коррелирует с изученным электрохимическим поведением веществ.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Препаративный синтез алкокси-производных цис-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.
2. Имидазолиновый цикл оказывает существенное влияние на реакционную способность заместителей в арильных кольцах цис-2,4,5-триарилимидазолинов, причем наибольшее отличие наблюдается при расположении заместителей в орто- и пара-положениях к имидазолиновому циклу. Алкокси- и гидроксигруппы в арильных кольцах в положениях 4 и 5 имидазолина обладают большей нуклеофильностью, чем подобные группы в кольце в положении 2, что позволяет проводить их селективные модификации.
3. Восстановительное раскрытие имидазолинового цикла под действием натрия в зависимости от условий реакции приводит как к производным 1,2-диарил-1,2-этилендиаминов, так и замещенным дибензиламинам.
4. Цис-2,4,5-триарилимидазолины, содержащие гидроксигруппы, обладают выраженной антиоксидантной активностью, но не проявляют цитотоксичности по отношению к раковым клеткам.
5. Цис-2,4,5-триарилимидазолины, содержащие алкокси-группы в положениях 2 и 4 арильных колец, обладают способностью вызывать гибель опухолевых клеток по механизму p53-зависимого апоптоза.
6. Наличие сульфониламидной группы в качестве заместителя на атоме азота цис-2,4,5-триарилимидазолинов улучшает их растворимость в воде. Данные производные способны повышать уровень p21 и в меньшей степени - p53 в опухолевых клетках, экспрессирующих p53 дикого типа.
7. N-карбамоилзамещенные 2,4,5-трис(арил)имидазолины способны стабилизировать уровень p53 в опухолевых клетках, а также повышать уровни p53-зависимых белков p21 и Puma.

На заседании 25.11.2022 года диссертационный совет принял решение присудить Базанову Даниилу Романовичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них доктора(ов) наук по специальности 1.4.16. «Медицинская химия» – 6 человек; по специальности 1.4.3. «Органическая химия» – 3 человека, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 29 человек), проголосовали: «за» – 22, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета,  
д.х.н., проф.

Караханов Э. А.

Ученый секретарь совета,  
к.х.н.

Синикова Н. А.