

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ
на выпускную квалификационную работу обучающегося СПбГУ
Копылова Станислава Владимировича
«Применение реакции N-арилирования по Чену-Эвансу-Ламу в синтезе
потенциальных изоформ-селективных ингибиторов карбоангидразы человека»

Бакалаврская работа Станислава Владимировича Копылова является частью междисциплинарных исследований, проводимых в Лаборатории химической фармакологии, и направленных на поиск селективных ингибиторов фермента карбоангидразы человека. Данный энзим играет фундаментальную роль во многих физиологических процессах, что позволяет рассматривать его изоформы как терапевтические мишени для борьбы с такими заболеваниями, как глаукома, рак, эпилепсия, ожирение и другие. Ранее нами было показано, что 1,2-диарилимидазолины, содержащие при атоме азота арилсульфонамидный фрагмент, обладают высоким уровнем активности по отношению ко II и VII изоформам карбоангидразы человека. Однако они характеризуются весьма низким уровнем селективности. Исследование Станислава Владимировича является логичным и актуальным продолжением данной работы. Оно ставит перед собой целью разработку метода получения N-арилированных имидазолинов, содержащих арилсульфонамидный фрагмент во 2-ом положении имидазолинового кольца, на основе Си-катализируемой реакции N-арилирования по Чену-Эвансу-Ламу, и последующее исследование ингибирующей способности полученных производных в отношении I, II, IV и VII изоформ карбоангидразы человека.

Весь материал, изложенный в работе Станислава Владимировича, представлен в логичной последовательности, по структуре и содержанию соответствует всем требованиям, предъявляемым к выпускной квалификационной работе.

В Литературном обзоре автор провел анализ современных литературных источников и сделал обобщение всех известных на сегодняшний день данных по методам получения и биологической активности N-арилированных имидазолинов. Данный раздел является обоснованным и целесообразным, поскольку хорошо отражает актуальность и перспективность исследования.

Экспериментальная часть написана в соответствии с общепринятыми стандартами и содержит хорошо описанные экспериментальные процедуры, а также набор аналитических данные, полностью подтверждающих чистоту и структуру всех синтезированных в ходе выполнения работы соединений.

Обсуждение собственных экспериментальных результатов логично начинается с описания синтетических подходов, открывающих путь к получению целевых гетероциклических систем. Синтетические трудности, с которыми Станислав Владимирович столкнулся в начале работы, были успешно им преодолены за счет смены стратегии формирования первичной сульфонамидной группы в молекулах целевых систем. В результате проделанной работы была получена серия из 9 производных 4-(имида-2-ил)бензолсульфонамида. Далее в разделе обсуждаются данные по исследованию ингибирующей способности полученных производных в отношении I, II, IV и VII изоформ карбоангидразы человека, демонстрирующие высокую селективность синтезированных веществ по отношению к VII изоформе фермента. Полученные данные подкрепляются докиг-анализом, а также результатами симуляции молекулярной динамики.

Таким образом, цель работы, поставленная автором в начале исследования, достигнута полностью, представленные в работе научные выводы являются обоснованными.

Работа Копылова Станислава Владимировича, несомненно, заслуживает получения оценки “отлично” на Государственной итоговой аттестации.

23.05.2013

Сапегин Александр Владимирович
кандидат химических наук,
ассистент Института химии СПбГУ.