

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Бай Сюймэй

**Производные имидазолидин- и тиазолидин-4-онов с
пирокатехиновыми фрагментами**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва–2026

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный **Финько Александр Валериевич**

руководитель: *кандидат химических наук*

Официальные **Травень Валерий Федорович**

оппоненты: *доктор химических наук, профессор*

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Институт химии и проблем устойчивого развития, кафедра Сколтеха «Органические и гибридные материалы для преобразования и запасания энергии», заведующий кафедрой.

Макаренко Сергей Валентинович

доктор химических наук, доцент

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, факультет химии, кафедра органической химии, и.о. заведующего кафедрой.

Дубинина Татьяна Валентиновна

кандидат химических наук

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, ведущий научный сотрудник

Защита диссертации состоится «24» июня 2026 г. в 12³⁰ на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, химический факультет МГУ, аудитория 446

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27 и на портале:

<https://dissovet.msu.ru/dissertation/3959>

Автореферат разослан «__» ____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.014.1

кандидат химических наук

Малошицкая О.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Разработка методов получения новых органических производных с противоопухолевой активностью является важной задачей для решения проблемы резистентности опухолей к лекарственным средствам. Фрагменты пирокатехина, характеризующиеся высокой окислительно-восстановительной активностью и способностью участвовать в генерации активных форм кислорода, а также возможностью хелатировать ионы металлов, часто встречаются в структуре природных противоопухолевых соединений. Ряд производных имидазолидин- и тиазолидин-4-онов также проявляют высокую противоопухолевую активность. С учетом этого, объединение фрагментов пирокатехина и имидазолидин- или тиазолидин-4-она в составе одной молекулы с целью использования их синергетического эффекта для разработки потенциальных соединений с противоопухолевым действием представляется актуальной задачей органической химии.

Степень разработанности темы. Несмотря на наличие классических препаративных методов синтеза имидазолидин- и тиазолидин-4-онов, их производные, содержащих пирокатехиновые фрагменты, к настоящему времени описаны на единичных примерах. Основная трудность в синтезе таких соединений заключается в нестабильности пирокатехинового фрагмента при проведении реакций с производными имидазолидин- и тиазолидин-4-онов в стандартных условиях, что требует существенного изменения методов проведения таких реакций и поиска оптимальных методов их синтеза. Систематические исследования биологической активности конъюгатов пирокатехинов с имидазолидин- и тиазолидин-4-онами в настоящее время отсутствуют в литературе.

Цель исследования. Разработка методов получения производных имидазолидин-4-онов и тиазолидин-4-онов, содержащих пирокатехиновые фрагменты, и оценка их цитотоксической активности.

Задачи исследования. (1) Разработка методов получения производных пирокатехина с защитными группами при атомах кислорода, обеспечивающими устойчивость соединений в последующих реакциях конденсации с производными имидазолидин-4-онов и тиазолидин-4-онов. (2) Разработка эффективных методов синтеза производных имидазолидин-4-она и тиазолидин-4-она с пирокатехиновыми фрагментами. (3) Поиск оптимальных методов удаления защитных групп с пирокатехиновых атомов кислорода в полученных имидазолидин-пирокатехиновых конъюгатах. (4) Исследование биологической активности полученных соединений, определение цитотоксичности *in vitro*.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являлись новые производные имидазолидин-4- и тиазолидин-4-она, имеющие в своей структуре пирокатехиновые фрагменты. Предметом исследования являлись методы получения данных соединений и изучение их биологической активности.

Научная новизна. (1) Предложены методы получения новых стабильных производных пирокатехина с защитными группами при фенольных фрагментах. (2) Разработаны методы получения производных имидазолидин- и тиазолидин-4-она, содержащих защищенные пирокатехиновые фрагменты. (3) Реализованы синтетические подходы к получению производных имидазолидин-4- и тиазолидин-4-она, содержащих пирокатехиновые фрагменты со свободными гидроксильными группами. (4) Среди полученных конъюгатов пирокатехинов с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами выявлены соединения с наибольшей цитотоксической активностью.

Теоретическая и практическая значимость. Получена серия неизвестных ранее стабильных производных пирокатехина. Впервые разработаны методы получения новых стабильных производных пирокатехина и конъюгатов, содержащих фрагменты пирокатехина и имидазолидин-4- или тиазолидин-4-она. Предложен препаративный метод удаления защитных ацетальных групп с фенольных фрагментов пирокатехина в синтезированных имидазолон-пирокатехиновым конъюгатах. Среди полученных соединений выявлены соединения-лидеры, перспективные для разработки новых противоопухолевых препаратов.

Методология диссертационного исследования включала предварительный анализ литературы, органический синтез, оптимизацию условий разработанных реакций, идентификацию структуры полученных соединений с использованием комплекса физико-химических методов (ЯМР, ИК, масс-спектрометрия, РСА), проведение скрининга цитотоксичности *in vitro* (МТТ-тест).

Положения, выносимые на защиту:

- (1) Стабильные пирокатехинкарбальдегиды, содержащие *трет*-бутильные группы в бензольном кольце и алкильные или ацетальные защитные группы при фенольных гидроксильных группах, могут быть получены исходя из пирокатехина в 3 синтетические стадии, включающие реакции С- и О-алкилирования и формилирования.
- (2) Производные имидазолидин-4- и тиазолидин-4-она, содержащие пирокатехиновые фрагменты, могут быть получены реакциями конденсации соответствующих 5-незамещенных гетероциклов с защищенными по атомам кислорода производными пирокатехинкарбальдегида.

(3) Удаление защитных ацетальных групп с атомов кислорода пирокатехинового фрагмента в конъюгатах имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онов с защищенными пирокатехинами может быть проведено действием трибромида бора.

(4) Некоторые конъюгаты пирокатехинов с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами обладают повышенной цитотоксической активностью по сравнению с соответствующими имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами, не содержащими пирокатехинового фрагмента.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью, применением современных спектроскопических и спектрометрических методов анализа, сопоставлением экспериментальных данных с литературными источниками, а также публикацией основных результатов исследования в ведущих рецензируемых научных изданиях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Апробация работы. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: 10-й Международной молодежной конференции «Наука и практика» (2023), Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (2025) и XXXIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2026» (2026).

Личный вклад автора. Состоял в поиске и анализе литературных данных [публикации 1, 2], синтезе и оптимизации условий получения исходных веществ для производных имидазолидин- и тиазолидин-4-онов [публикации 1-3], обработке и интерпретации полученных результатов, включая двумерные спектры ЯМР [публикации 1, 2], подготовке материалов к публикации [публикации 1, 2], представлении полученных результатов на конференциях. Автор принимал участие в составлении плана исследований, проведении синтеза, обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций и иллюстрированный материалов, в числе которых статьи по теме диссертационной работы.

Структура и объём работы. Диссертационное исследование включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, заключение, список цитируемой литературы и приложение. Библиографический список включает 212 источник. Работа изложена на 214 страницах, включает 75 рисунков и 7 таблиц. *Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю к.х.н., доценту А.В. Финько и заведующей лабораторией БАОС д.х.н., профессору Е.К. Белоглазкиной. Автор благодарен соавторам и коллегам с Химического факультета МГУ: д.х.н., в.н.с. В.А. Черткову; к.х.н., н.с. Б.Н.*

Тарасевичу; к.х.н., с.н.с. Д.А. Скворцову; коллективу лаборатории БАОС за помощь и поддержку, а также профессору Бянь Цзиньлею (Кафедра медицинской химии Китайского фармацевтического университета). Отдельная благодарность выражается родным и близким за неизменную поддержку на всех этапах исследования. Обучение в аспирантуре осуществлялось при финансовой поддержке Китайского Стипендиального Совета (CSCN \# 202208090142).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы представлены в четырех разделах. В первой части работы описан синтез производных пирокатехина с защитными группами при фенольных ОН-фрагментах. Вторая и третья части посвящены синтезу имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онов и их конденсации с производными пирокатехина, а также удалению защитных групп с пирокатехиновых атомов кислорода в полученных конъюгатов. В четвертой части описано исследование биологической активности полученных соединений.

1. Синтез производных пирокатехина

Известно, что введение *трет*-бутильных групп в бензольное кольцо пирокатехина повышает их устойчивость, а алкилирование по гидроксильным группам позволяет предотвратить нежелательное окисление при проведении последующих реакций. Поэтому на первой стадии исследования были разработаны методы получения эфиров и ацеталей ди-*трет*-бутилпирокатехина **3-6** (Рисунок 1). Для этого вначале по реакции пирокатехина **1** с *трет*-бутанолом был синтезирован 3,5-ди-*трет*-бутил-пирокатехин **2**, и формилированием продукта **2** по реакции Даффа - альдегид **3a**, который затем вводили в реакцию алкилирования по гидроксильным группам в присутствии K_2CO_3 , в результате были получены защищенные пирокатехиновые производные **3b-e**.

Мы также изучили возможность получения на основе защищенных пирокатехинов **3** аминопроизводных **7**, удобных для дальнейшего конъюгирования. Было исследовано два различных синтетических подхода к соединениям **7**. В первом случае альдегиды **3a-e** реагировали с гидросиламином с образованием оксимов **5a-e**, которые далее дегидратировали ангидридами с получением соответствующих нитрилов **6a-e**; однако дальнейшее восстановление нитрилов не привело к образованию целевых аминов. Во втором случае, альдегиды **3a-e** восстанавливали до спиртов **8a-e**, затем замещали спиртовую гидроксильную группу с получением бензилбромидов **9a-e** и проводили замещение бромид-аниона на азидо-группу с получением азидов **10a-e**. Однако восстановить соединения **10a-e** до амина **7** не удалось (Рисунок 1).

Структуры соединений **3b*** и **3c*** были установлены на основе данных ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные спектры НМВС. Структура соединения **3c*** подтверждена данными РСА (Рисунок 3).

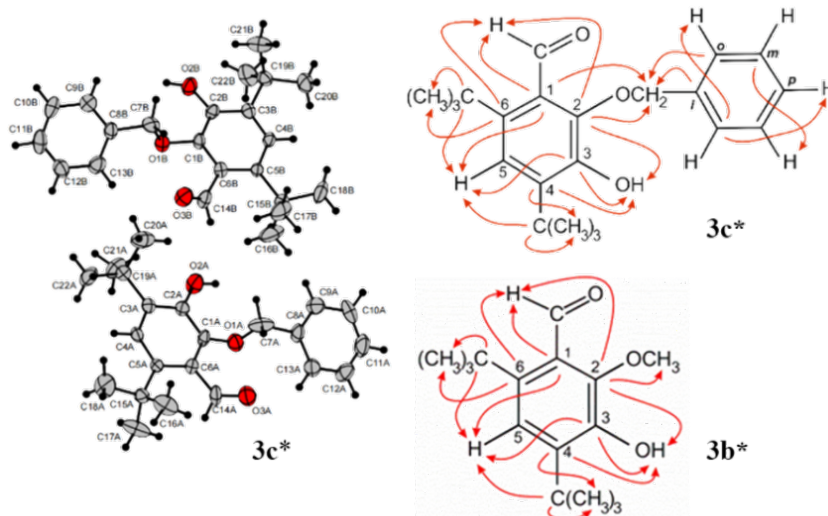


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **3c*** и наблюдаемые корреляции в спектрах НМВС соединений **3c*** и **3b***.

Исходя из соединения **2**, была получена серия ароматических нитросоединений **16-20** и **22-24** двумя альтернативными способами. Первый включал алкилирование пирокатехина **2** с образованием продуктов **11-15**, которые затем нитровали ацетилнитратом с получением соединений **16-20** (Рисунок 4), однако выходы целевых соединений оказались умеренными.

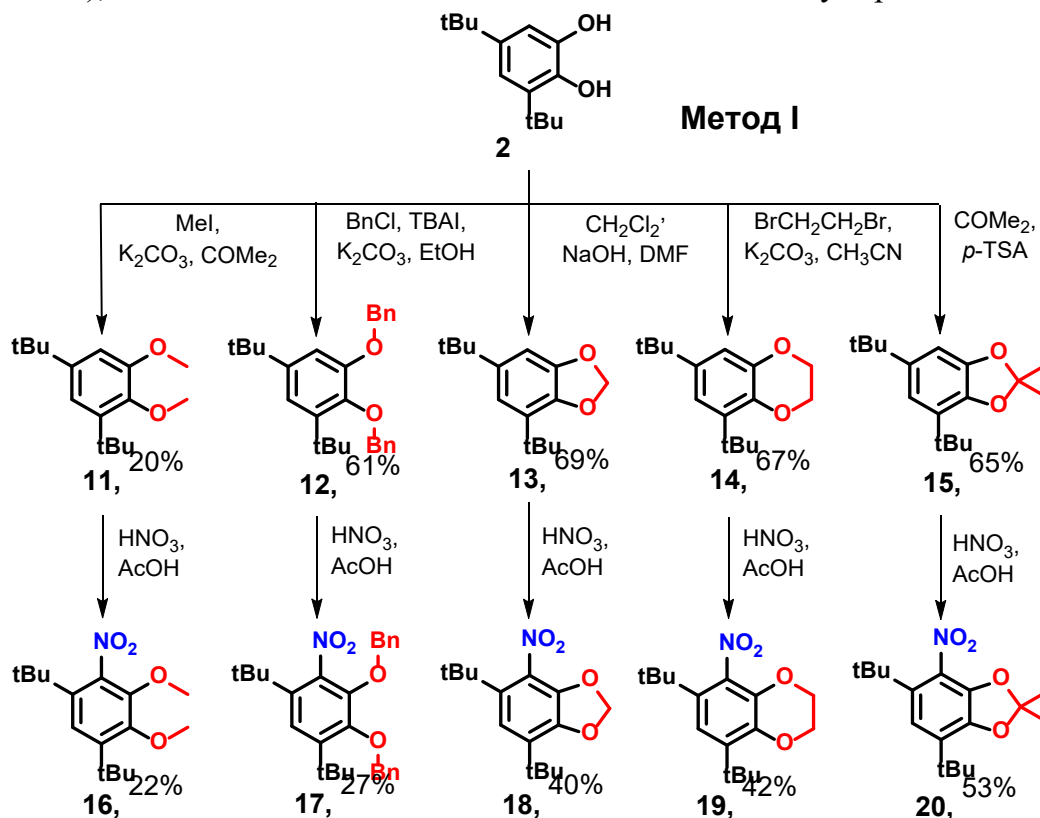


Рисунок 4. Получение нитропроизводных **16-20** (метод I).

При втором способе из ди-*tert*-бутилпирокатехина **2** в 3 стадии получали нитропроизводное **23**, которое затем алкилировали по гидроксильным группам (Рисунок 5). Выход продуктов **16-20** при этом был выше, чем в первом методе. По методу II, с использованием в реакции недостатка CH_3I , было также получено моно-алкилированное нитросоединение **24** (Рисунок 5).

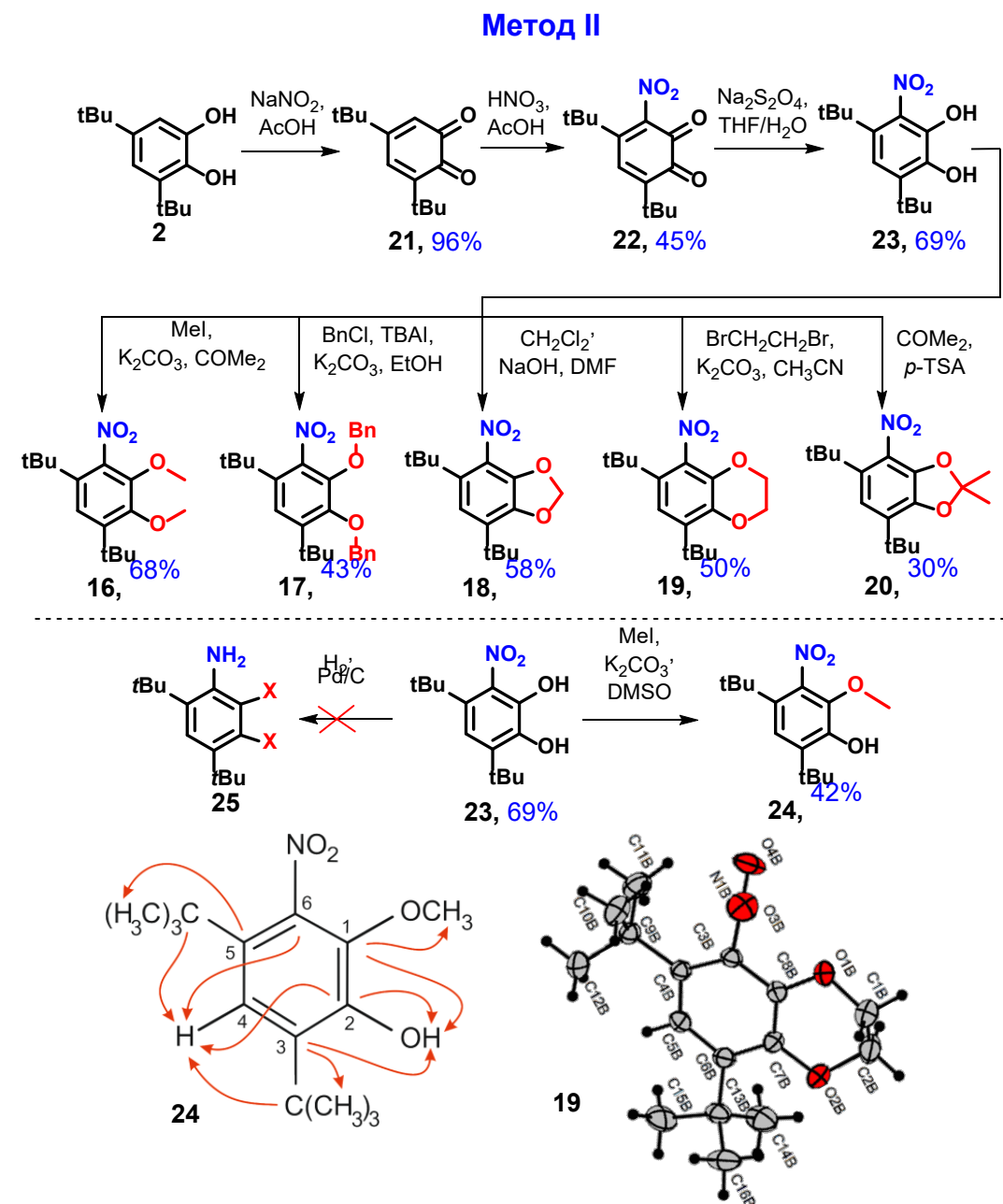


Рисунок 5. Получение нитропроизводных **16-20** (метод II), молекулярная структура соединения **19** и корреляции в спектре НМВС соединения **24**.

В реакции метилирования соединения **2** (Рисунок 6) помимо целевого диметилпроизводного **11** из реакционной смеси было также выделено моно-метилпроизводное пирокатехина **11а**, даже при 3-кратном избытке алкилирующего агента. Добавление дополнительных 1.5 эквивалентов

йодметана позволяет превратить предварительно выделенный продукт **11a** в **11**, однако реакция протекает медленно и с неполной конверсией. В реакциях бензилирования соединения **2** без добавления катализатора (ТВАИ) в тех же условиях образуется лишь бензиловый эфир **12a**. В результате нитрования производных **11** и **14** неожиданно были получены только нитросоединения **16a** и **19a** – продукты *ipso*-замещения одной из *tert*-бутильных групп.

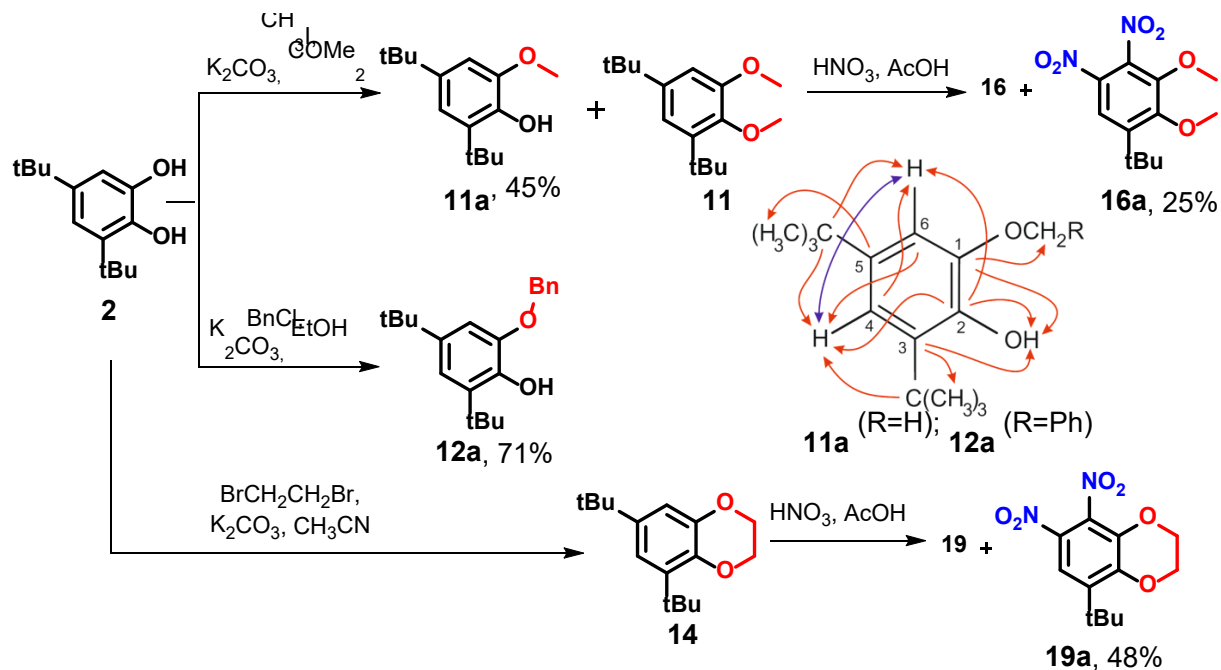


Рисунок 6. Продукты реакций алкилирования и последующего нитрования соединения **2** и корреляции в спектрах НМВССоединений **11a**, **12a**.

Таким образом, в данном разделе работы были разработаны методы получения альдегидов **3a-e** и их защищенных по гидроксильным группам производных **5a-e**, **6a-e**, **8a-e** и **9a-e** исходя из пирокатехина, а также альтернативные методы получения нитропроизводных защищенных пирокатехинов **16-20**.

2. Синтез производных имидазолидин-4-она

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод получения 3-замещенных-2-тиогидантоинов **26a-d** и гидантоинов **28a-d**, не содержащих заместителей при атоме N(3) гетероциклического фрагмента (Рисунок 7) из доступного этил-2-изотиоцианатоацетата. Однако в ходе настоящей работы было обнаружено, что использование соединений **26a-d** и **28a-d** в конденсациях с альдегидами – производными пирокатехина протекает с низкими выходами, тогда как введение в реакцию конденсации ацилированных по N-1 положению соединений **27** и **29** приводит к повышению выхода целевых продуктов **30** и **31** (Рисунок 8). Поэтому нами была оптимизирована методика ацилирования тиоимидазолонов **26** в реакции с ацетилхлоридом с получением амидов **27a-d**.

Окисление соединений **26a-d** и **27a-d** перекисью водорода привело к образованию соответствующих гидантоинов **28a-d** и **29a-d** с удовлетворительными выходами.

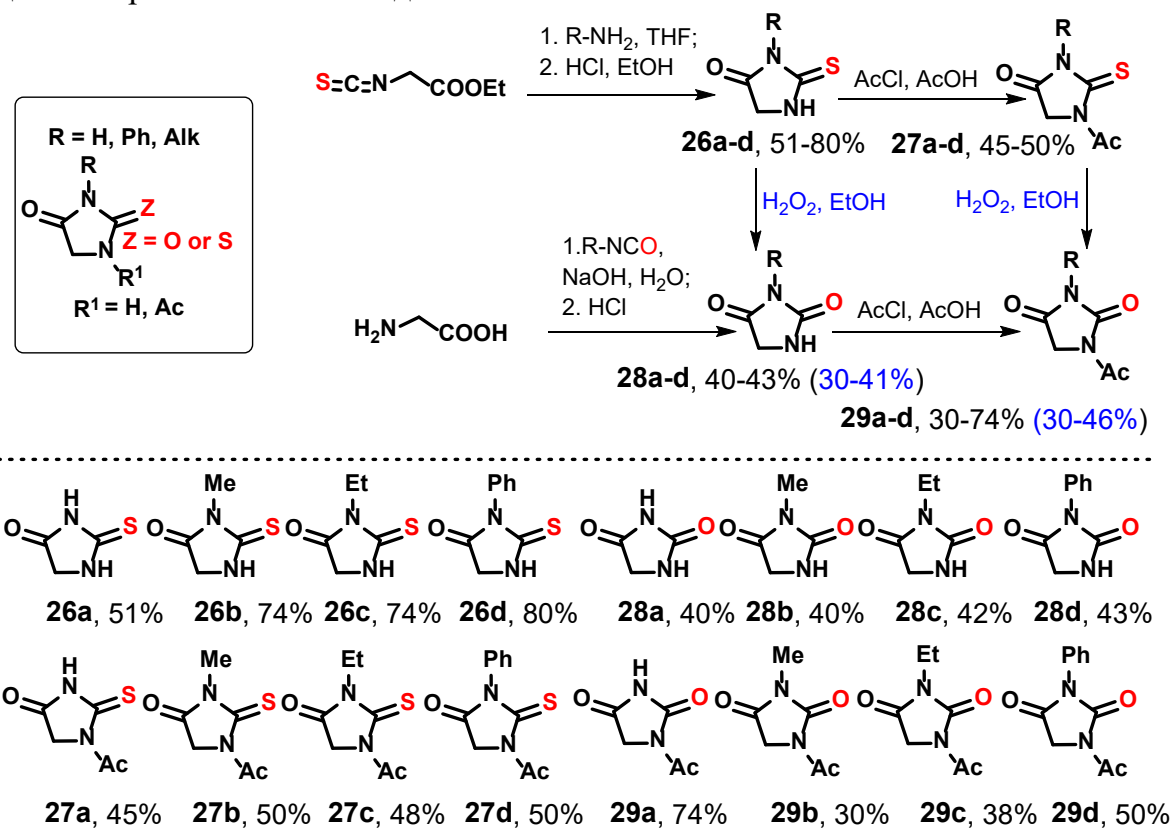


Рисунок 7. Синтез тиогидантоинов **26** и гидантоинов **28** и их ацилированных производных **27** и **29**.

Введение арилметиленовых заместителей в положение 5 имидазолонового цикла реакциями конденсации позволяет получить устойчивые производные, плоская структура которых позволяет предположить для получаемых соединений способность встраиваться между парами оснований ДНК или проникать в гидрофобные карманы белков, а наличие сопряжения между пятичленным циклом и ароматическим (пирокатехиновым) фрагментом – возможность тонко настраивать электронные характеристики молекулы, варьируя заместители при атомах азота имидазолонана, что может привести к получению соединений, способных к генерации активных форм кислорода. Таким образом, объединение фрагментов гидантоина и пирокатехина в составе бензилиденимидазолидин-2,4-дионы **30a-q** может быть перспективно при разработке новых типов соединений с высокой цитотоксичностью.

Целевые бензилиденимидазолидин-2,4-дионы **30a-q** были синтезированы конденсацией гидантоинов **29a-d** с альдегидами **3a-e** в присутствии пиперидина. Альтернативная методика конденсации в присутствии AcOK в AcOH при 140 °C и микроволновом облучении давала меньшие выходы продуктов. В реакциях производных **29a-d** одновременно происходит деацетилирование в основном

спиртовом растворе (Рисунок 8). Гидроксипроизводные **30a**, **30f** и **30m** не удалось получить по схеме, показанной на Рисунке 8. Таким образом, в конденсацию с производными имидазолона в используемых условиях можно вводить только защищенные по гидроксильным группам пирокатехины.

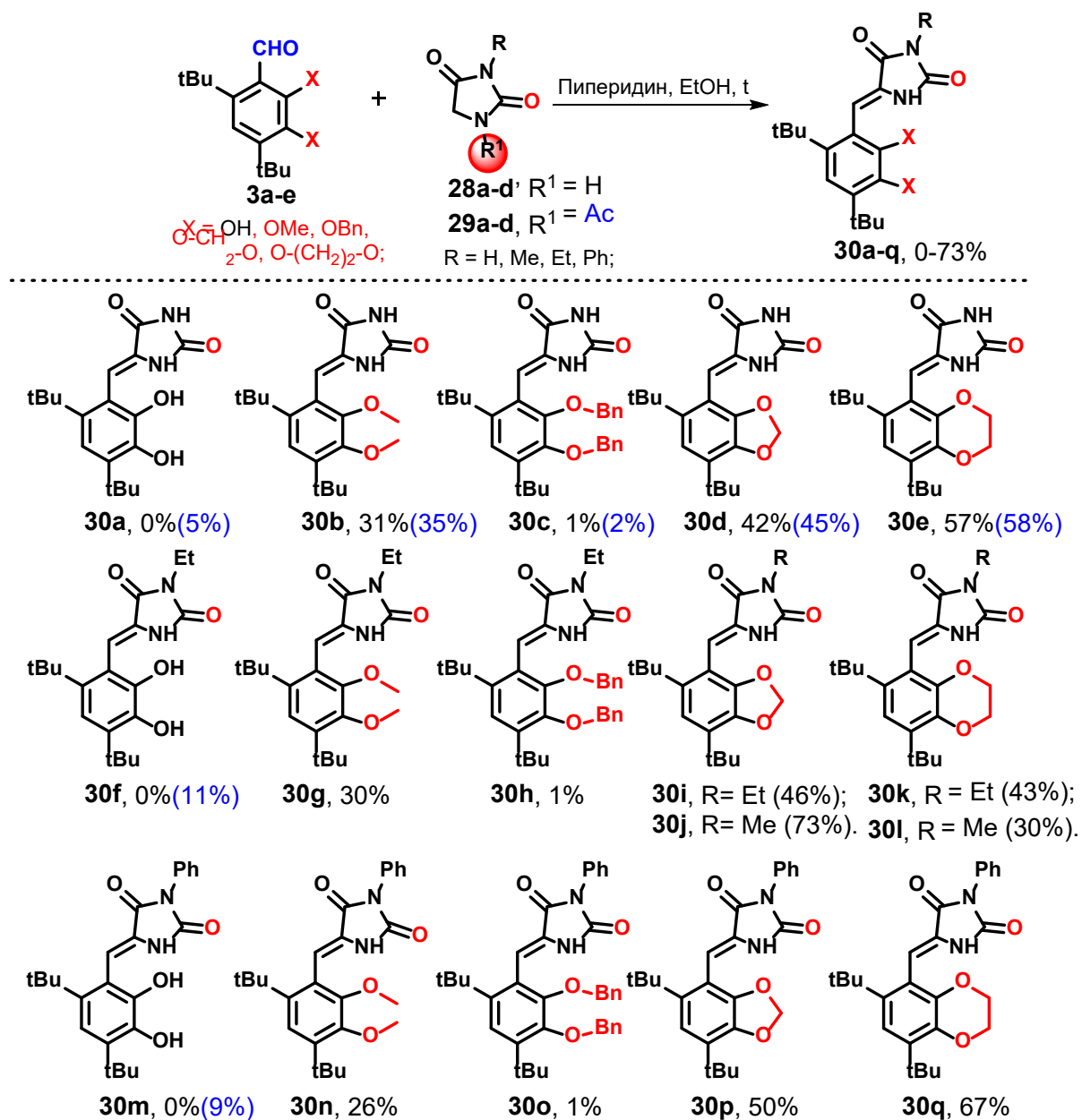


Рисунок 8. Синтез производных бензилиденимидазолидин-2,4-дионов **30a-q**.

Мы также провели попытки гидрогенолиза бензиловых эфиров **30c**, **30h** и **30o**, ожидая получить дигидроксипроизводные **30a**, **30f** и **30m**; реакция оказалась чувствительна к заместителю при атоме N(3) и протекала только для N-незамещенного гидатоина **30c**. Соединения **30h** и **30o** в тех же условиях не вступали в реакцию (Рисунок 9).

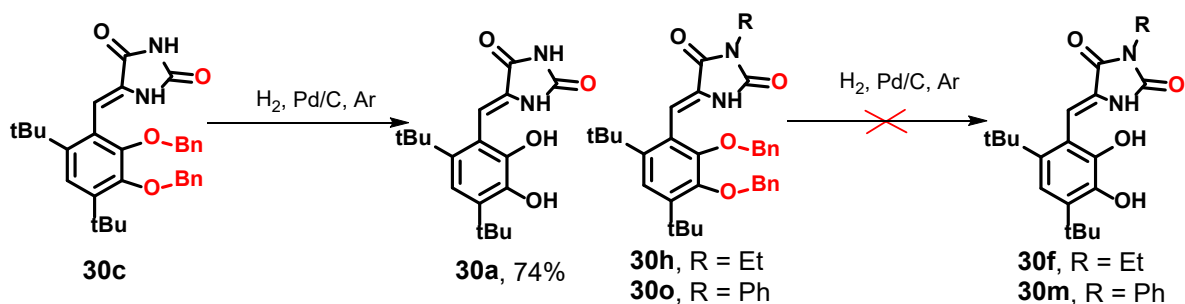


Рисунок 9. Гидрогенолиз бензильной защитной группы.

Альтернативно, соединения **30a**, **30f** и **30m** были получены с удовлетворительными выходами путем расщепления ацетального фрагмента в соединениях **30d**, **30i** и **30p** с использованием трибромида бора (Рисунок 10).

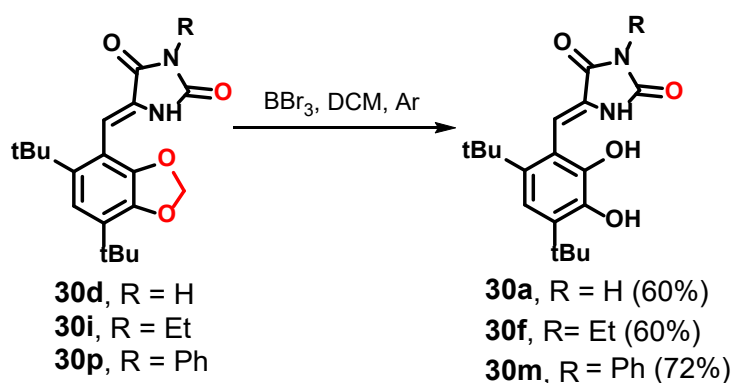


Рисунок 10. Расщепление метилendioксибензольного фрагмента соединений **30d**, **30i** и **30p**.

Аналогичным образом были осуществлены реакции конденсации альдегидов **3a-e** с соединениями **26a-d** и **27a-d**, что позволило получить соответствующие производные 2-тиогидантоина **31a-t** (Рисунок 11).

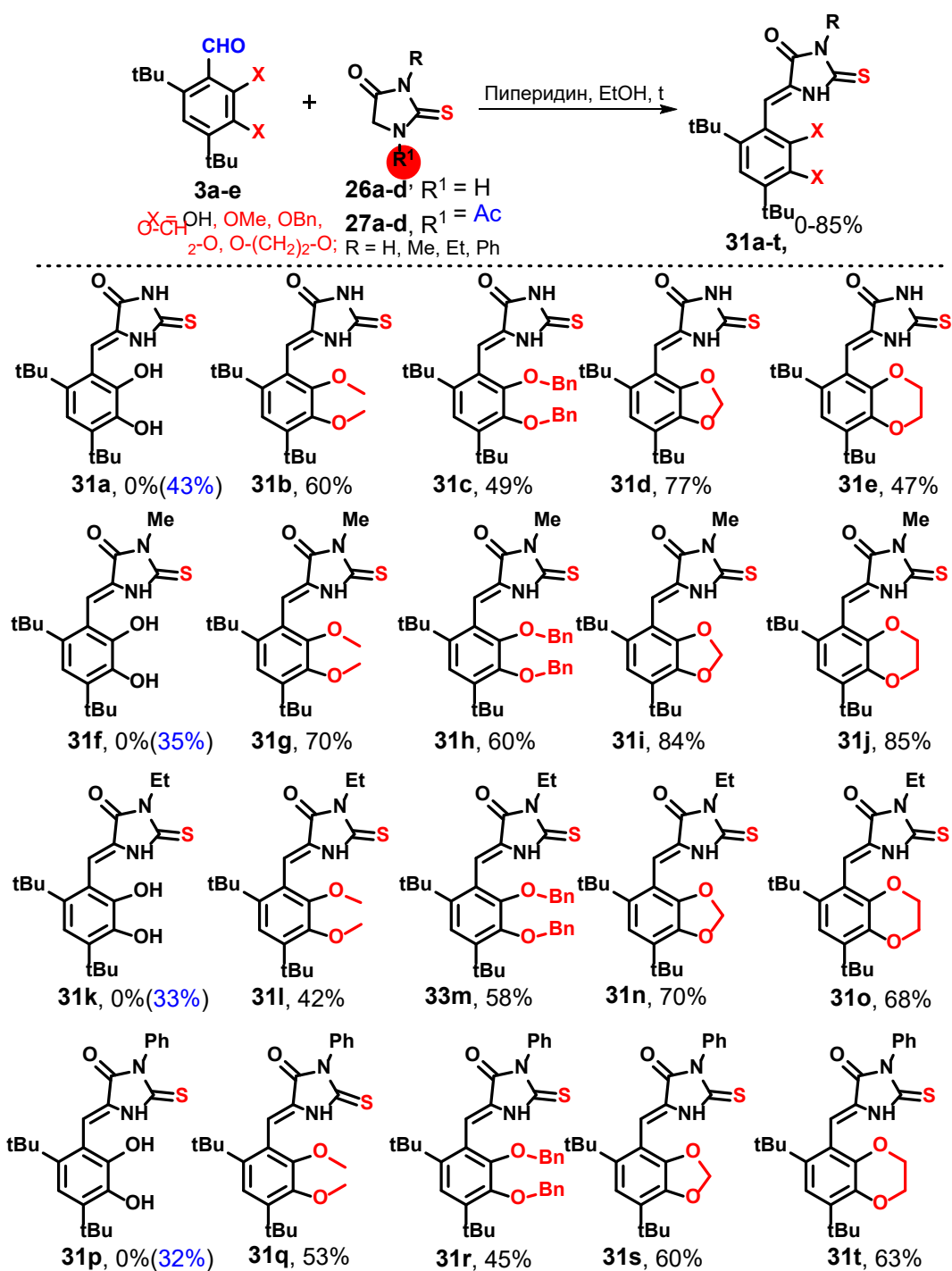


Рисунок 11. Синтез производных бензилиден-2-тиоксоимидазолидин-4-она **31a-t**.

Превращение производных 2-тиогидантоина **31** в гидантоины **30** (Рисунок 12) осуществляли посредством окисления H_2O_2 , аналогично превращению соединений **26** в **28** (Рисунок 7).

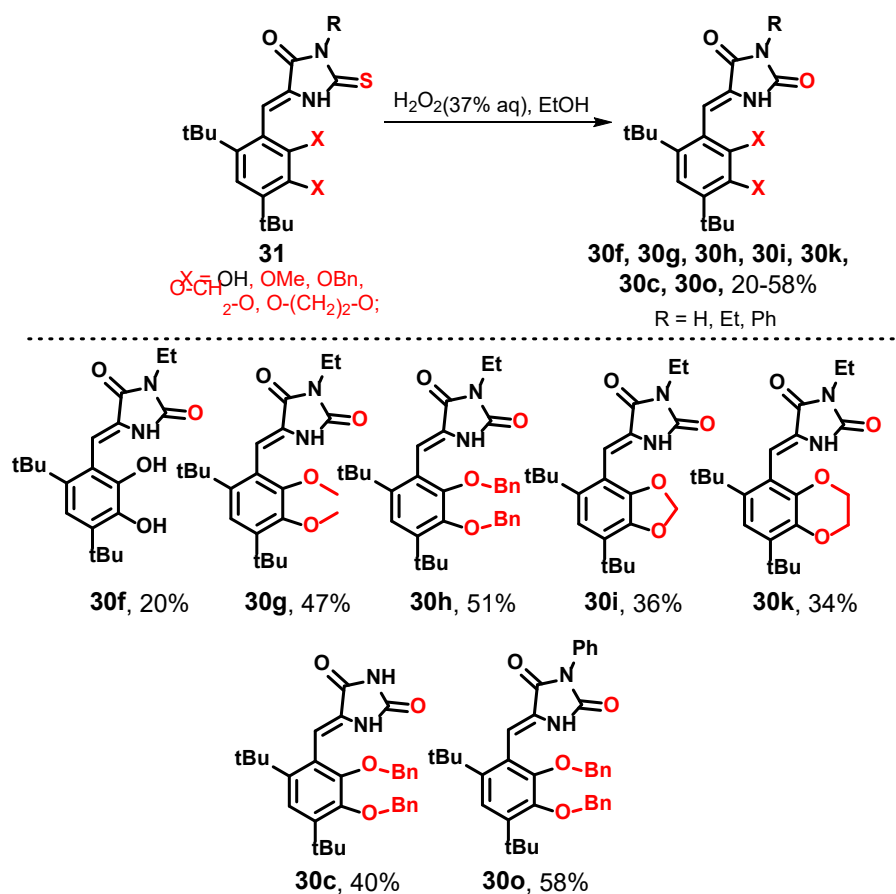


Рисунок 12. Превращение 2-тиогидантоинов **31** в гидантоины **30**.

Известно, что производные бензилиден-2-(метилтио)имидазол-4-онов в ряде случаев обладают более высокой цитотоксической активностью по сравнению с S-незамещенными производными. Поэтому далее мы провели алкилирование 2-тиопроизводных **31a-t** йодметаном в присутствии K_2CO_3 с получением S-алкил-производных **33a-t** (Рисунок 13).

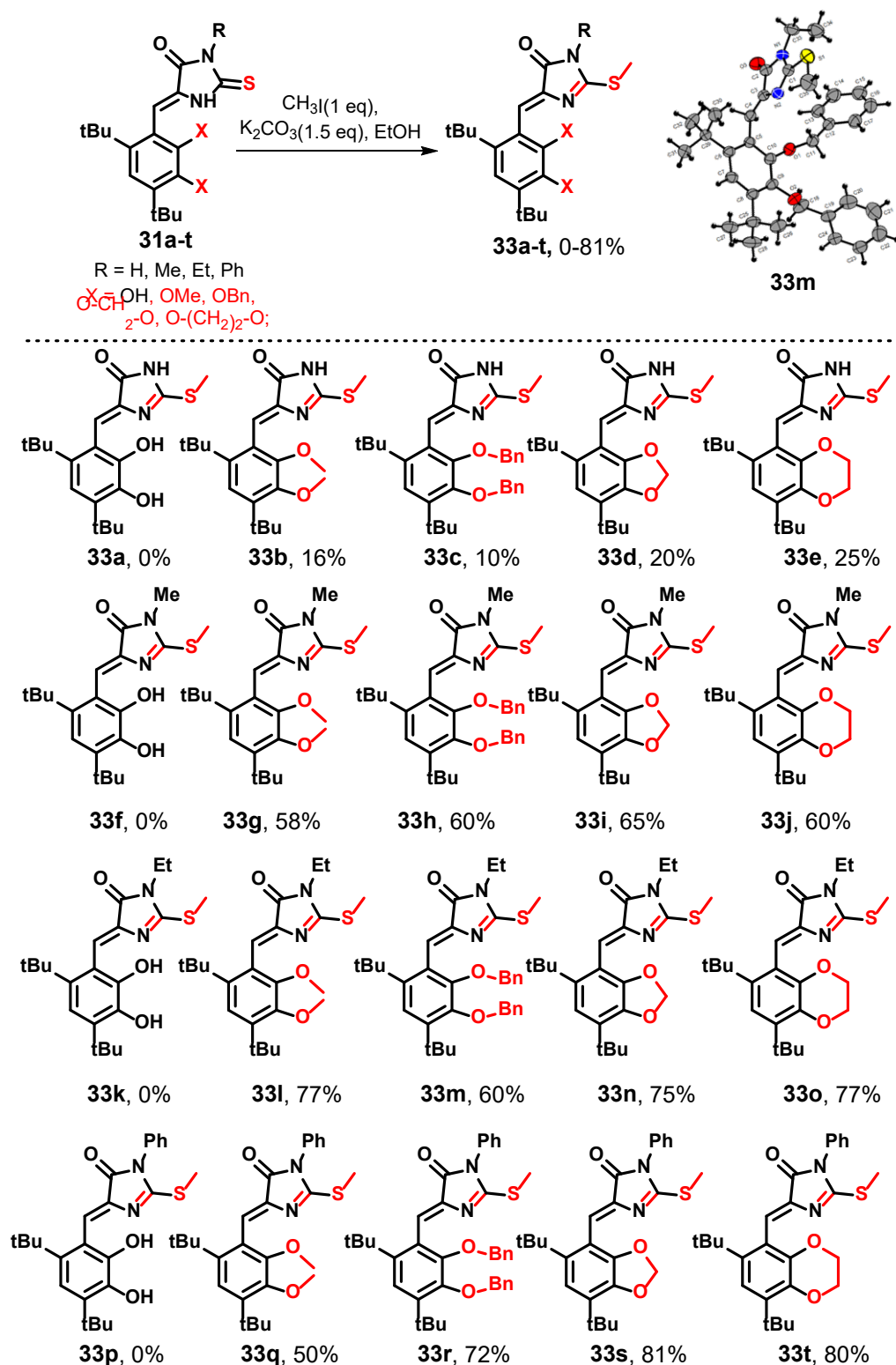


Рисунок 13. Синтеза бензилиден-2-(метилтио)имидазол-4-онов **33a-t** и молекулярная структура соединения **33m**.

При синтезе соединений **33a-c** мы ожидаемо столкнулись с проблемой нежелательного алкилирования по атому азота N(3) помимо целевого

акилирования по атому S(2), даже при использовании 1 эквивалента CH_3I . Во избежание избыточного алкилирования, соединения **31b-e** селективно защищали по атому азота N(3) с помощью Boc_2O , получая продукты **34b-e** с хорошими выходами (Рисунок 14). Однако при последующем алкилировании по S(2) в присутствии K_2CO_3 защитная группа отщеплялась, и образовывалась смесь моно- и ди-алкилпроизводных. Замена неорганического основания на DIPEA в некоторых случаях позволила увеличить выход продуктов реакции S-алкилирования и избежать избыточного алкилирования по азоту (Рисунок 15).

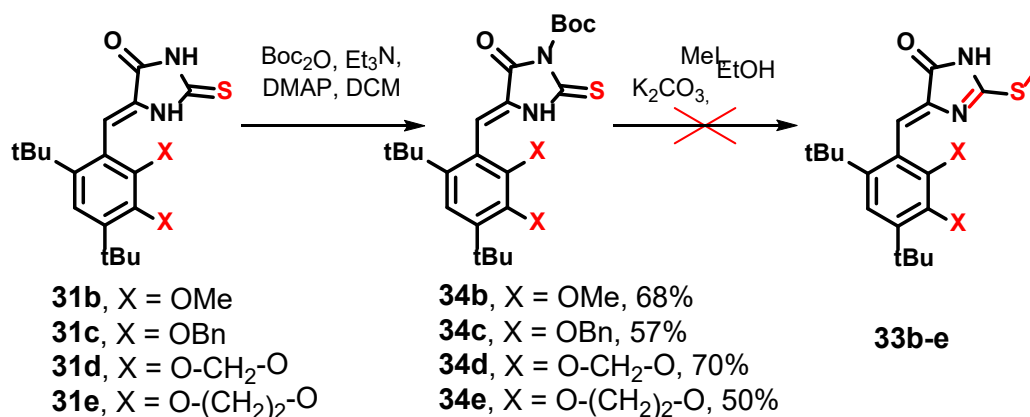


Рисунок 14. Попытка синтеза соединений **33b-e**.

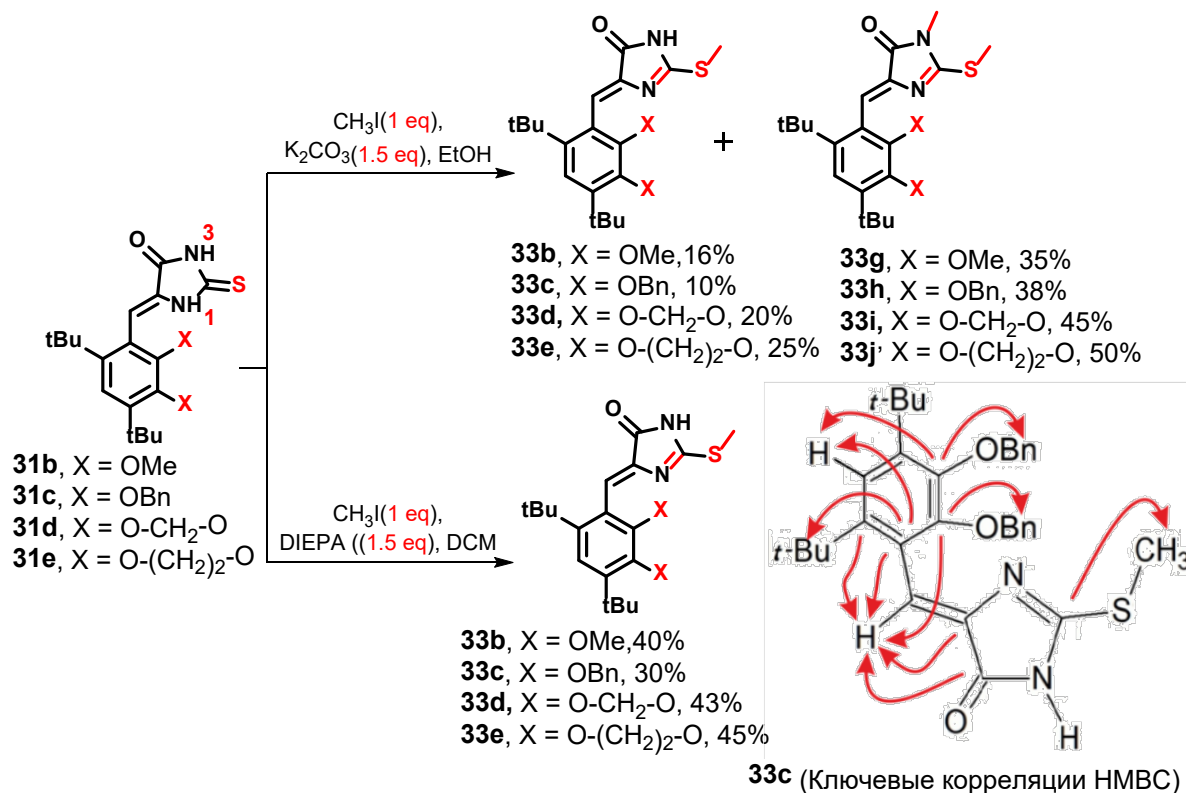


Рисунок 15. Варьирование основания в реакции алкилирования тиогидантоинов **31** и корреляции в спектре HMBC соединения **33c**.

Мы также показали, что реакция диалкилирования N-3-незамещенных тиогидантоинов является общей для этого класса соединений и, более того, при использовании α,ω -дигалогеналканов протекает с образованием единственного продукта диалкилирования (Рисунок 16). Так, при реакции 5-пиридилметилден-2-тиогидантоина **A** с эквивалентными количествами 1,2-дибромэтана, 1,3-дибромпропана или 1,4-дибромбутана в качестве продуктов были выделены конденсированные имидазолидиноны **B-D** с выходами 47-81%.

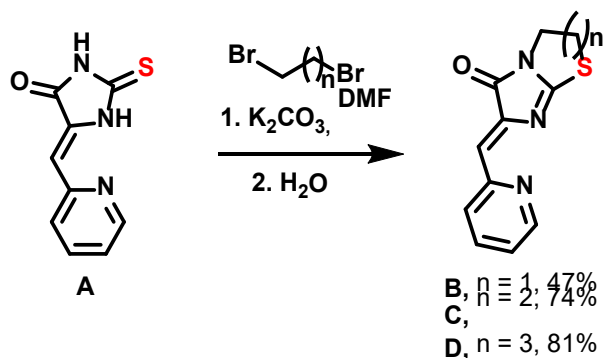


Рисунок 16. Продукты алкилирования N-3-незамещенного тиогидантоина **A** 1,2-дибромэтаном, 1,3-дибромпропаном или 1,4-дибромбутаном.

3. Синтез производных тиазолидин-4-она

2-Тиоксо-тиазолидин-4-оны (роданины) и тиазолидин-2,4-дионы, наряду с гидантоинами и их производными, часто обладают сходной противоопухолевой активностью. Кроме того, они имеют структурное подобие и ряд общих химических свойств с имидазолонами.

Роданины **36a-c** и тиазолидин-2,4-дионы **37a-c** были получены по схеме, изображенной на Рисунке 17, по известным методикам с удовлетворительными выходами.

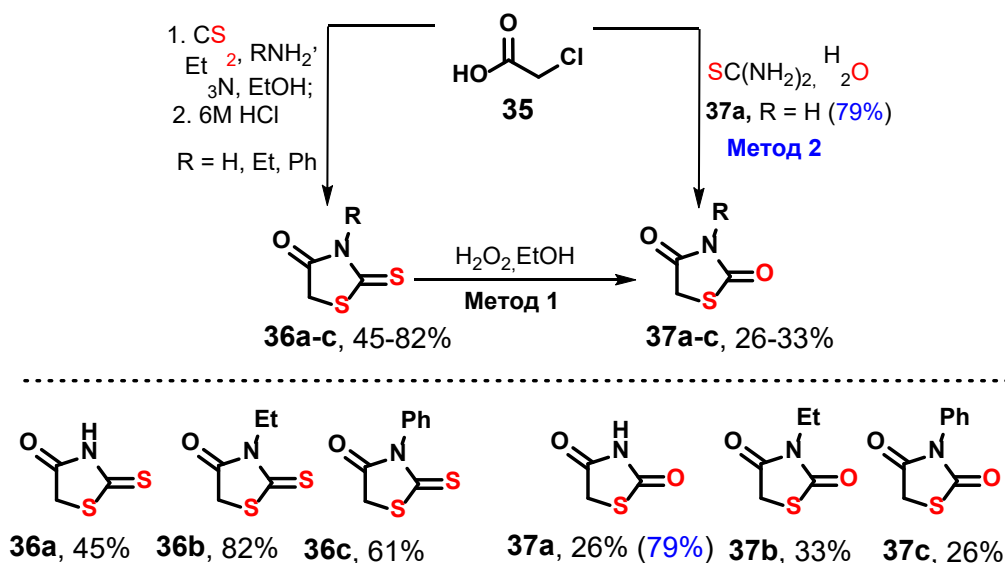


Рисунок 17. Синтез тиазолидинон-4-онов **36** и **37**.

Неизвестные ранее пирокатехин-содержащие производные роданинов **38k-l** были получены конденсацией соединений **36a-c** с альдегидами **3a-e** по отработанной в разделе 2 методике. Структуры продуктов **38j**, **38k** и **38l** были подтверждены данными РСА (Рисунок 18). В реакциях конденсации, катализируемых AcOK в AcOH при 140 °С и микроволновом облучении, выходы продуктов оказались ниже. Для получения производных пирокатехина с свободными гидроксильными группами алкоксипроизводные **38c**, **38g** и **38k** обрабатывали VBr₃, получая соединения **38a**, **38e**, **38i** с хорошим выходом (Рисунок 19).

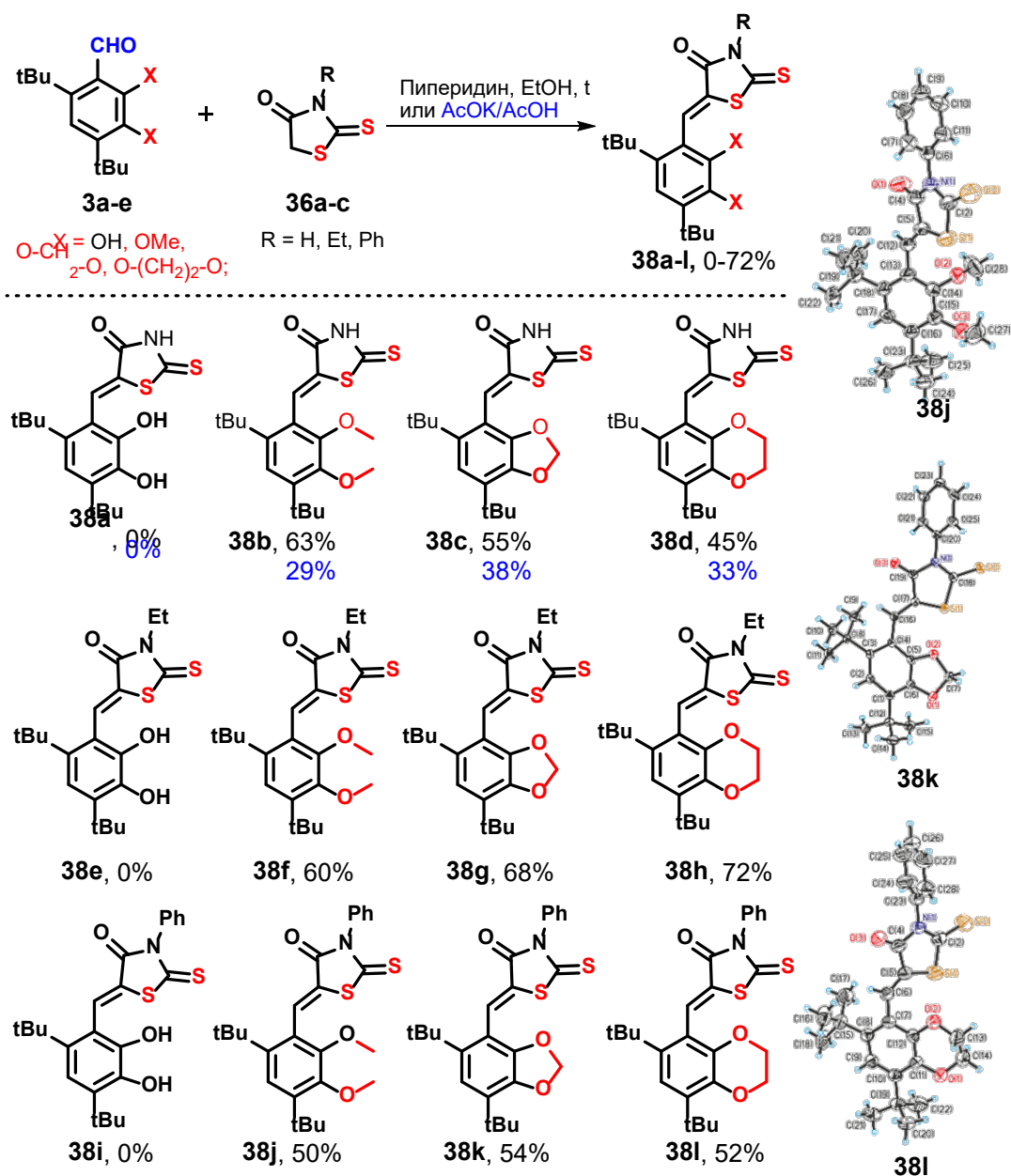


Рисунок 18. Синтез производных роданина **38a-l**.

Производные тиазолидиндион-2,4-диона **39a-l** были получены с использованием того же подхода по реакции Кневенагеля. Структуры продуктов

39c и **39g** были подтверждены данными РСА (Рисунок 20). Как и в предыдущих случаях, *O*-незамещенные пирокатехины не давали продуктов в реакциях конденсации.

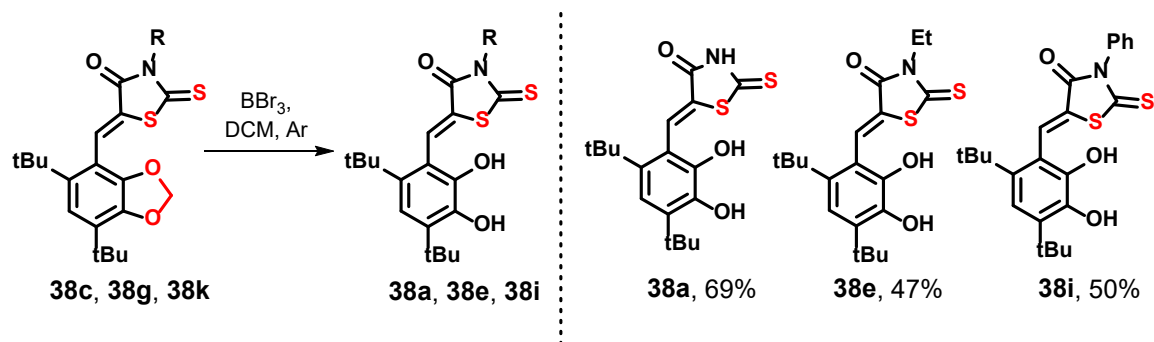


Рисунок 19. Расщепление метилendioксибензольного фрагмента соединений **38c**, **38g**, **38k**.

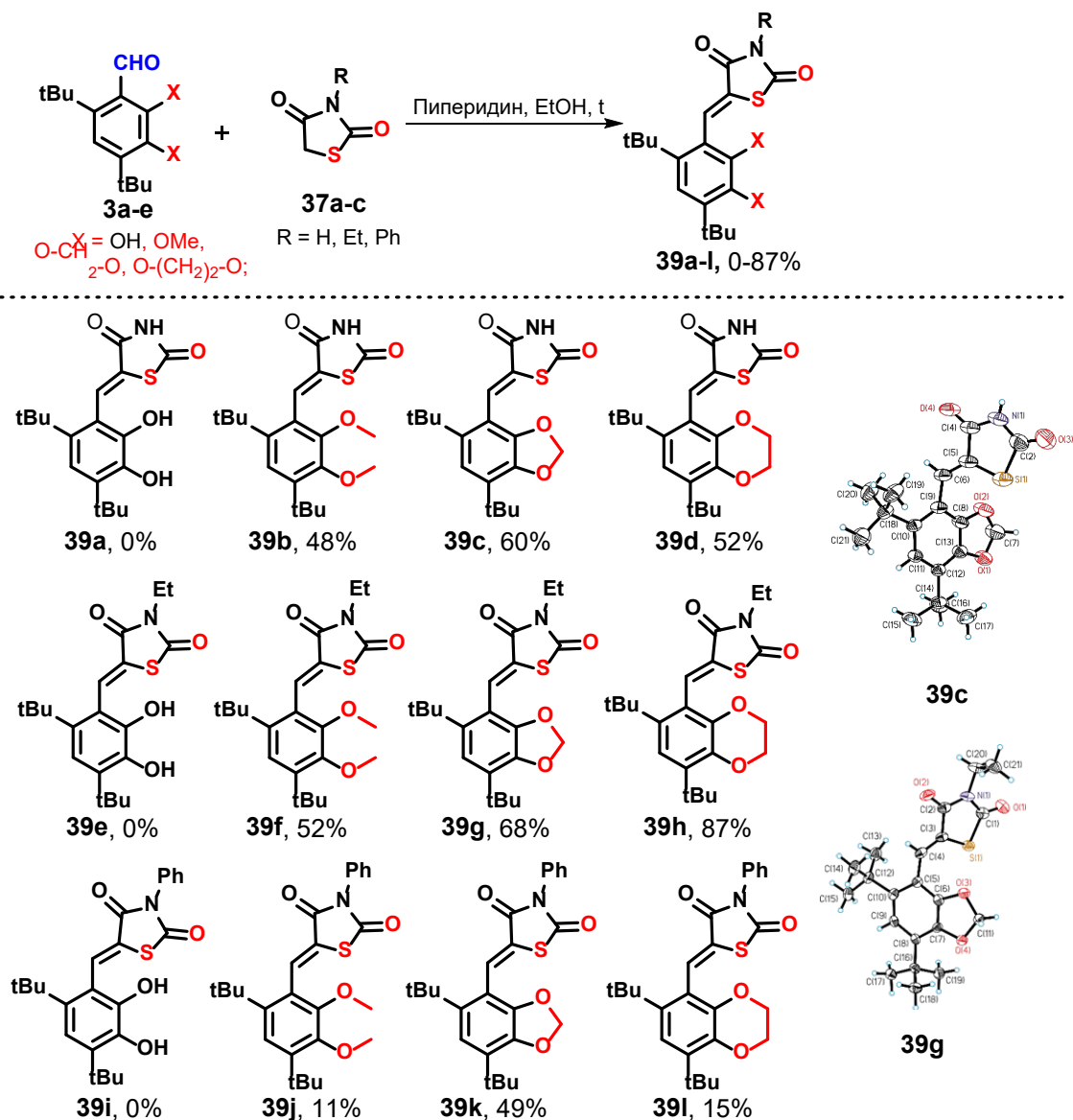


Рисунок 20. Общий метод синтеза производных **39a-l**.

Соединения **39a**, **39e** и **39i** со свободными гидроксильными группами были получены при расщеплении метилendioксибензольного фрагмента соединений **39c**, **39g**, **39k** с использованием VBr_3 . Используя в реакции меньшее количество VBr_3 , возможно провести неполное расщепление эфирных связей и получить продукт **40**, структура которого была подтверждена методами 2D ЯМР (Рисунок 21).

Альтернативно соединения **39a**, **39e** и **39i** могут быть получены окислением соответствующих роданинов **38a**, **38e** и **38i** с помощью H_2O_2 , хотя и с невысокими выходами.

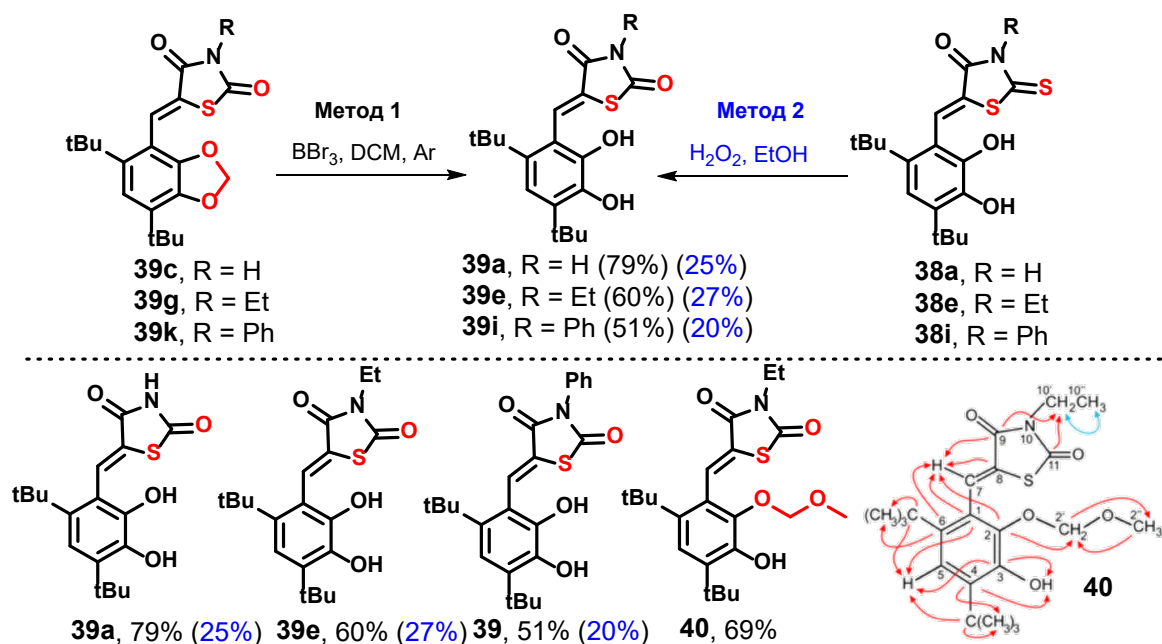


Рисунок 21. Два метода получения соединений **39a**, **39e** и **39i**, структура побочного продукта **40** и корреляции в спектре НМВС соединения **40**.

Таким образом, в результате работы были получены пять новых, ранее не описанных, классов соединений, конъюгатов пирокатехинов с бензилиденимидазолидин-2,4-диоами **30a-q**, бензилиден-2-тиоксоимидазолидин-4-онами **31a-t**, бензилиден-2-(метилтио)имидазол-4-онами **33a-t**, бензилиден-2-тиоксотиазолидин-4-онами **38a-l** и бензилидентиазолидин-2,4-диоами **39a-l**.

4. Биологические исследования

На заключительном этапе работы была изучена биологическая активность синтезированных соединений. Все полученные классы пирокатехин-содержащих имидазолидин- и тиазолидин-4-онов **30**, **31**, **33**, **34**, **38** и **39** были исследованы на

цитотоксичность *in vitro* в МТТ-тесте¹ на клеточных линиях НЕК293Т (клетки почки эмбриона человека), МСF-7 (клетки рака молочной железы), А549 (клетки аденокарциномы легкого) и VА13 (клетки эмбриональных фибробластов легкого). Наибольшую активность продемонстрировали соединения **31к** и **31р** (Таблица 1).

Таблица 1. Концентрации соединений 31, вызывающие 50% гибели клеток в МТТ-тесте (IC₅₀).

IC ₅₀ , мкМ				
№.	НЕК293Т	МСF-7	А549	VА13
31к	0.9±0.04	1.6±0.1	4.4±0.4	6.9±0.3
31р	0.36±0.05	2.7±0.3	11.0±2.0	low tox
Доксорубицин	0.013±0.003	0.24±0.04	0.11±0.03	0.22±0.03

В серии соединений **30** наблюдается цитотоксичность в диапазоне от единиц до десятков мкМ. В целом, эта цитотоксичность соответствует описанной в литературе для ряда гидантоинов и тиогидантоинов. Схожие результаты демонстрируют и соединения **31-34** и **38-40**, но в случае этих серий соединений наблюдается большая дисперсия цитотоксичностей. Для некоторых молекул **31-34** и **38-40** цитотоксичность не наблюдается вплоть до максимальных исследованных концентраций 100 мкМ, что может представлять интерес для разработки соединений с другим типом биологической активности, кроме противоопухолевой, когда низкая цитотоксичность предпочтительна. В то же время, гидроксид-замещенные соединения **31к** и **31р** (Таблица 1) обладают цитотоксичностью против НЕК293Т в субмикромольном диапазоне и преимущественным подавлением роста клеток линии опухоли молочной железы МСF7 по сравнению с действием на линию иммортализованных фибробластов VА13.

Соединения **38** и **39** были исследованы на цитотоксичность в отношении ряда **лейкозных клеточных линий**². Исследования проводились на следующих клеточных линиях: MOLP-8 — линия клеток множественной миеломы человека, несущая хромосомную транслокацию t(11;14)(q13;q32) и экспрессирующая иммуноглобулин дельта/лямбда-типа; АМО1 — клетки плазмцитомы человека; MV4-11 — лейкомия кроветворной ткани человека (острая миелоидная,

¹ Биологические исследования методом МТТ теста выполнены группой к.х.н, с.н.с. Скворцова Д.А. (химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова).

² Исследования на зависимых Mcl-1 клеточных линиях выполнены группой к.б.н. Татарского В.В. в Институте биологии гена Российской академии наук.

клеточная линия); ТНР-1 —клеточная линия, полученная из суспензии клеток, выделенных из периферической крови пациента с острым моноцитарным лейкозом. Соединения **39a** (MOLP8 – 4.667, AMO1 – 5.099, MV4-11 – 6.842 и ТНР1 – 2.661) и **39f** (MOLP8 – 1.694, AMO1 – 3.534, MV4-11 – 3.536 и ТНР1 – 4.61) продемонстрировали селективную цитотоксичность (IC_{50} , мкМ) в отношении зависимых от Mcl-1 клеточных линий.

Для соединений серии **31** была дополнительно исследована **антиоксидантная** и **антигликирующая** (Таблица 2) активность. Соединение **31a** показало высокую антиоксидантную способность ($IC_{50} = 1.994$ мкМ, выше Тролокса - водорастворимого аналога витамина Е, способного уменьшать окислительный стресс или повреждения клеток), а соединение **31k**— наиболее выраженный антигликирующий эффект.

Таблица 2. Антиоксидантная и антигликирующая активность соединений **31**.

№.	100 мкМ	10 мкМ	1 мкМ	$IC_{50, мкМ}$
31a	77.10	78.01	43.47	1.994
31k	79.56	91.21	58.07	1.002
Тролокс	85.02	78.72	35.77	2.846
Аминогуанидин	77.01	68.92	46.48	1.372

Таким образом, синтезированные в рамках работы конъюгаты имидазолидин- и тиазолидин-4-онов с пирокатехинами демонстрируют различные типы биологической активности. Наиболее перспективными для дальнейшего исследования представляются соединения серии **30**, **31** и **39**.

Перспективы дальнейшего развития: Разработанные в данной работе синтетические подходы могут быть применены при синтезе молекул сходных структурных типов, содержащих пирокатехиновый фрагмент. Полученные данные о цитотоксической активности полученных соединений могут быть использованы при разработке молекул различных структурных типов с противоопухолевыми свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- (1) Разработаны методы получения производных пирокатехинкарбальдегидов, содержащих *трет*-бутильные группы в бензольном кольце и алкильные или ацетальные защитные фрагменты при фенольных гидроксильных группах.
- (2) Впервые синтезированы новые структурные типы имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онов, содержащих пирокатехиновые фрагменты, реакциями конденсации соответствующих гетероциклов с защищенными по атомам кислорода производными пирокатехинкарбальдегида.

(3) Предложен метод удаления защитных ацетальных фрагментов с атомов кислорода пирокатехинового фрагмента в конъюгатах с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами действием трибромида бора.

(4) Изучена биологическая активность конъюгатов пирокатехинов с имидазолидин-4- и тиазолидин-4-онами; выявлены соединения с наибольшей цитотоксичностью по отношению к клеточным линиям НЕК293Т, МСF-7 и А549.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

Публикации по теме диссертации в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3.

Органическая химия.

- 1) **Bai Xiumei**, Chertkov V.A., Tarasevich B.N., Tafeenko V.A., Timchenko Y.V., Rodin I.A., Bian J., Beloglazkina E.K., Finko A.V. Synthesis of Nitro Derivatives of Pyrocatechin as Potential Biologically Active Precursors // *ChemistrySelect*. – 2024. – vol. 9, №. 29. – P. e202401221. EDN CRXNKM. DOI: 10.1002/slct.202401221. Импакт-фактор 2.0 (JIF). Объем 1.1 п.л.
- 2) **Bai Xiumei**, Ipatova D.A., Skvortsov D.A., Chertkov V.A., Tarasevich B.N., Bian J., Timchenko Y.V., Rodin I.A., Tafeenko V.A., Yakovlev D.S., Spasov A.A., Musaev R.I., Gurova N.A., Gao J., Milaeva E.R., Beloglazkina E.K., Finko A.V. Synthesis and in vitro study of a novel catechol with a hydantoin core // *Medicinal Chemistry Research*. – 2025. – vol. 34. – pp. 1557–1575. EDN: GCMLEU. Импакт-фактор 3.1 (JIF). Объем 1.8 п.л.
- 3) Berezina A.V., Tafeenko V.A., Semykin A.V., Moiseeva A.A., **Bai Xiumei**, Finko A.V., Chernyshova A.P., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. Novel conjugated 5-pyridin-2-ylmethylidene-2-thio-4H-imidazol-4-ones and their complexes with copper (II) chloride // *Polyhedron*. – 2025. – vol. 265. – P. 117295. EDN: PZYDWI. Импакт-фактор 2.6 (JIF). Объем 0.8 п.л.

Бай Сүймэй

Производные имидазолидин- и тиазолидин-4-онов с пирокатехиновыми фрагментами

Автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата химических наук

Подписано в печать г.

Формат 60×90 1/16. Объем: усл. печ. л. 1,0.

Тираж 50 экз. Заказ № 1111

Отдел полиграфии Научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова

119192 Москва, Ломоносовский проспект 27.