

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Бай Суюмэй
на тему: «Производные имидазолидин- и тиазолидин-4-онов с
пирокатехиновыми фрагментами»
по специальности 1.4.3. Органическая химия**

Диссертация Бай Суюмэй посвящена получению гибридных соединений, обладающих широким спектром биологической активности, в частности, антипролиферативной активностью. В условиях возникновения резистентности раковых клеток по отношению к препаратам, уже используемым для целей химиотерапии создание принципиально новых соединений, воздействующих сразу на несколько мишеней безусловно является **актуальной** задачей. **Актуальность** работы также подчеркивает тот факт, что часть полученных соединений способна проявлять ингибирующую активность по отношению к AT1 рецепторам (препараты для лечения гипертензии), а также антиоксидантную и антигликирующую активность.

В качестве объектов исследования были выбраны две категории органических молекулярных остовов, а именно гетероциклические - имидазолидин-4- и тиазолидин-4-он, а также пирокатехиновый фрагмент. Введение гетероциклических фрагментов, способных эффективно имитировать компоненты природных молекул в биологических системах, обеспечивает связывание со специфическими мишенями.

Новизна работы заключается не только в разработке синтеза гибридных молекул, но и в разработке новых подходов к синтезу отдельных структурных единиц, необходимых для получения конъюгатов. Разработанные новые методики синтеза включают в себя получение пирокатехинкарбальдегидов, содержащих *трет*-бутильные группы в бензольном кольце и алкильные или ацетальные защитные группы при фенольных гидроксильных группах исходя из пирокатехина. Получены неописанные ранее производные имидазолидин-4- и тиазолидин-4-она,

содержащие пирокатехиновые фрагменты с использованием реакций конденсации соответствующих 5-незамещенных гетероциклов с защищенными по атомам кислорода производными пирокатехинкарбальдегида. Сложности возникли на стадии удаления защитной группы пирокатехинового фрагмента. Протестировано несколько методов, включая реакцию гидрогенолиза, и в итоге подобраны эффективные условия раскрытия простого эфира с использованием трибромида бора. Были выделены интересные продукты гидролиза с получением не двух, а только одной свободной фенольной группы. Селективностью процесса управляли с помощью варьирования времени обработки.

Положения, выносимые на защиту полностью обоснованы и соответствуют наиболее важным и новым результатам, полученных автором.

В целом в рамках выполнения диссертационного исследования для оптимизации методик или разработки подходов к синтезу различных новых соединений использовалась серия условий. Варьировались не только реагенты/соотношение или время протекания реакции, но и рассматривались разные возможные синтетические схемы.

Практическая значимость работы обусловлена тем, что полученные соединения обладают биологической активностью сразу по нескольким направлениям: антипролиферативная, АТ1-ингибирующая, антиоксидантная, антигликационная и антилейкемическая активность. Наилучшие результаты были отмечены в случае антигликационной и антилейкемической активности исследуемых соединений.

Достоверность полученных результатов подтверждает широкий набор использованных для характеристики целевых соединений методов физико-химического анализа. Для ряда структур получены монокристаллы пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Кроме того, для отнесения пространственного расположения функциоанльных группа использованы техники двумерной ЯМР спектроскопии, например корреляционная спектроскопия НМВС. В случае использования

рентгеноструктурного анализа в диссертационной работе были тщательно проанализированы межмолекулярные взаимодействия внутри монокристалла. Показано, что за счет различных систем водородных связей целевые соединения в монокристалле способны образовывать различные структурные мотивы.

Обзор литературы содержит подробное описание методик синтеза гидантоинов и тиогидантоинов. Важно, что приводятся примеры препаратов на основе данных гетероциклов, которые одобрены для клинического использования. К примеру, серия одобренных FDA препаратов ряда 2-халькогенимидазолонов. Приведен важный раздел по получению и особенностям структурных модификаций тиазолидин-4-онов. Отдельный раздел обзора литературы посвящен методам синтеза и свойствам производных пирокатехина. На основе проведенного обзора литературы сделан вывод о том, что **актуальной** и перспективной является задача создания гибридных молекул, содержащих фрагменты имидазолидин-4-он- или тиазолидин-4-она и пирокатехина, для получения соединений с мультитаргетным действием.

К работе могут быть высказаны следующие замечания:

- 1) В ряде полученных соединений имеются структурные фрагменты, так называемые Pan-assay interference compounds (PAINS) [<https://doi.org/10.1021/jm901137j>], например фрагмент пирокатехина и акцептора Михаэля (в гетероциклической составляющей), которые в ряде биологических тестов могут давать ложноположительные результаты. Просьба прокомментировать, как удалось избежать ошибок?
- 2) В ряде биологических тестов не приведены значения погрешностей (например, при расчетах антиоксидантной активности).
- 3) При создании потенциальных противораковых препаратов, не мешают ли друг другу антиоксидантная (протекторная) функция целевых соединений и потенциальное цитотоксическое действие.

4)Стоило бы провести дополнительно тесты по определению возможного окислительного стресса, как одного из возможных механизмов противоракового действия пирокатехин-содержащих структур.

5)Не будет ли более выраженной биологическая активность если сделать линкер между гетероциклом и пирокатехином длиннее?

6)Очень интересно было бы увидеть в работе хотя бы один рисунок с корреляционным НМВС спектром и обозначенными на нем корреляциями для лучшей визуализации. Кроме того, данные ИК спектров в Экспериментальной части выглядят несколько ненужными, так как не содержат никакого отнесения сигналов.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из разделов Литературный обзор, Обсуждение результатов и Экспериментальная часть. Все части пропорциональны по объему, хорошо структурированы, выводы четко сформулированы, их новизна и достоверность не вызывают сомнений. Содержание диссертационного исследования может быть полезным для ознакомления Институту органической химии им.Н.Д. Зелинского РАН (г.Москва), Институту органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (г.Новосибирск), Санкт-Петербургскому государственному университету (химический факультет), Институту элементоорганической химии им.А.Н. Несмеянова РАН (г.Москва).

С учетом всего вышеперечисленного, по актуальности, объему выполненных исследований, новизне, методам исследования и практической значимости диссертация отвечает всем требованиям, установленным п. 3.7 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации

соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (по естественным наукам), а именно следующим ее направлениям: *Выделение и очистка новых соединений, Выявление закономерностей типа «структура – свойство»*, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Бай Сюймэй заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

ведущий научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Дубинина Татьяна Валентиновна

Дата: 09 июня 2026 г.

Контактные данные:

Рабочий тел.: +74959391243; рабочий email: DubininaTV@my.msu.ru

Специальность по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 Органическая химия

Адрес места работы:

119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленинск

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет