

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Барской Елены Сергеевны
на тему: «Синтез новых 2-гетарилбензотиазолов и их исследование в
реакциях комплексообразования с солями меди (II)»
по специальности 1.4.3. Органическая химия**

Актуальность работы. На современном этапе развития органической химии в постоянном фокусе внимания исследователей находятся гетероциклические соединения. Это в полной мере относится к производным бензотиазола, многие из которых проявляют биологическую, в частности противоопухолевую, активность. Особый интерес вызывают бензотиазолы, замещенные в положении 2, т.к. они легко координируют ионы переходных металлов, выступая в качестве органических лигандов. Работа Барской Е.С. посвящена разработке методов синтеза новых 2-замещенных бензотиазолов, изучению их возможностей к образованию комплексов с ионами меди и исследованию цитотоксических свойств образующихся соединений. Выбранная тема, безусловно, является **актуальной и практически значимой**, что связано с широкими возможностями проводить тонкую настройку биологических свойств соединений данного класса, варьируя природу органического лиганда и линкера между функциональными фрагментами молекулы.

В диссертационной работе Барской Е.С. впервые разработаны синтетические подходы к 2-пиридил- и 2-имидазолилбензотиазолам, содержащим заместители различной природы в циклических фрагментах, впервые предложены методы получения 2-гетарилбензотиазолов, содержащих 2-тиоимидазолоновый и пирокатехиновый фрагменты, получены моно- и биядерные координационные соединения меди и изучена их цитотоксичность и способность к генерации активных форм кислорода. Такие исследования ранее не проводились, что указывает на **научную новизну** представленной работы.

Общая структура работы. Диссертация Барской Е.С. имеет традиционную структуру и включает введение; обзор литературы; обсуждение результатов выполненных исследований; экспериментальную часть, в которой описаны методики синтеза новых 2-гетарилбензотиазолов и их характеристики,

полученные с использованием современных методов анализа; заключение и список литературы, в котором приведено 148 наименований цитируемых источников.

Обзор литературы изложен на 43-х страницах, представлен четырьмя самостоятельными разделами и четко структурирован. Первый раздел посвящен методам синтеза бензотиазолов. Автор выделяет три синтетических подхода: (1) конденсацию *o*-аминотиофенолов с замещенными ароматическими альдегидами, карбоновыми кислотами и их производными; (2) внутримолекулярную окислительную циклизацию тиамидов и (3) методы синтеза бензотиазолов с использованием реакций кросс-сочетания. Материал этого раздела изложен хорошим научным языком, логично выстроен, схемы превращений сопровождаются обсуждением механизма реакций, что делает восприятие информации легким и указывает на хорошо сформированные аналитические способности соискателя. Второй раздел обзора литературы посвящен биологической активности бензотиазолов: противоопухолевой, противовирусной и антибактериальной. Рассмотрены применяемые на практике лекарственные препараты, а также лекарственные кандидаты. В третьем разделе проанализированы опубликованные работы по координационным соединениям меди с противоопухолевым действием. Соискатель отмечает растущий в профессиональном сообществе на протяжении последних 30 лет интерес к медным комплексам с тиосемикарбазидами, основаниями Шиффа на основе нимесулида, хинолин-2-карбоксальдегида, изатина, а также смешанным хелатным комплексам меди (Cas). В четвертом разделе обзора литературы обсуждаются медьсодержащие координационные соединения 2-гетарилбензотиазолов, в том числе из работ, опубликованных в 2025 году. Автор отмечает, что к настоящему времени комплексам меди (I) и меди (II) с бензотиазолами, бензимидазолами и бензоксазолами посвящено около 20 работ, лишь единичные соединения 2-гетарилбензотиазольных медных комплексов исследованы на цитотоксическую активность. Систематических исследований взаимосвязи цитотоксичности таких комплексов с природой и геометрией

координационного окружения не проводилось. Всего в обзоре литературе проанализировано 46 источников информации.

Обсуждению результатов собственных исследований автора посвящена вторая глава диссертационной работы. Барская Е.С. описывает разработку методов синтеза и координационные свойства в отношении ионов меди трех групп функционально замещенных бензотиазолов: (1) монофункциональных 2-гетарилбензотиазолов, (2) дитопных лигандов, содержащих фрагменты 2-гетарилбензотиазола и пиридилзамещенного 2-тиоимидазолонна, (3) дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензоазола и пирокатехина.

Соискателем разработаны препаративные методы получения производных бензотиазола с гидрокси-, метокси и полиалкоксиметиленовыми заместителями в во втором положении бензотиазольного цикла и их медные комплексы четырех структурных типов. Впервые для получения медьсодержащих координационных соединений предложен метод трехкомпонентной конденсации гетарилкарбальдегидов, 2-аминотиофенолов и перхлората меди (II). Показано, что по геометрии координационного окружения меди эти комплексы представляют собой аналоги супероксиддисмутазы (СОД). Установлена корреляция между потенциалами восстановления координационных соединений 2-гетарилбензотиазолов, их СОД-активностью и цитотоксичностью.

Разработаны синтетические подходы к четырем новым типам дитопных лигандов, содержащим 2-пиридилбензотиазольные и 4-пиридилметилен-2-тиоимидазолоновые фрагменты, которые связаны между собой через триазол-содержащие или полиметиленовые линкеры. Сформулирован ряд закономерностей протекания данных реакций:

- в реакциях с хлоридом меди (II) лиганды, имеющие в составе 5-пиридилметилен-2-тио-имидазолоновый и 2-пиридилбензотиазольный фрагменты, соединенные триазольным линкером, координируют ион меди 5-пиридилметилен-2-имидазолоновым фрагментом,
- аналогичные лиганды с полиметиленовым линкером – первоначально образуют медный комплекс по 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолоновому

фрагменту с дальнейшей миграцией хлорида меди к пиридилбензотиазольному фрагменту,

- в среде диметилформамида первоначально образующиеся комплексы Cu (II) способны восстанавливаться до комплексов Cu (I).

Соискателем получены смешаннолигандные координационные соединения меди, образующиеся в реакциях хлорида меди (II) с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами. Установлено, что эти комплексы могут иметь в составе либо Cu²⁺ и O,O-лиганд в пирокатехиновой форме, либо Cu¹⁺ и O,O-лиганд в форме семихинона. Возможна валентная таутомерия в координационных соединениях данного структурного типа. На основе пиридинбензотиазол-пирокатехинового конъюгата получен медный комплекс **118** (в диссертации) / **105** (в автореферате) – [4-(1-(6-((2-(пиридин-2-ил)бензотиазол-6-ил)окси)гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензол-1,2-диолат] меди – цитотоксичность которого по данным MTS-теста существенно превосходит цитотоксичность цисплатина. После обработки комплексом **118** раковых клеток молочной железы MCF-7 с помощью платиновых нанoeлектродов установлен рост уровня активных форм кислорода (АФК) по сравнению с контрольным образцом. Автором работы сделан вывод о том, что варьирование 2-гетарилбензотиазольного фрагмента дает возможность получения координационных соединений как меди (II), так и меди (I). Переход Cu²⁺ ↔ Cu¹⁺ приводит к образованию активных форм кислорода, что повышает эффективность действия комплексов данного типа как потенциальных противоопухолевых агентов.

Считаю важным отметить большой объем выполненной автором синтетической работы, трудоемкость исследования (в ряде случаев продолжительность эксперимента составляла 24-72 ч), а также стратегически грамотный план работы, позволивший достичь желаемого результата. Автором синтезировано и охарактеризовано 118 новых соединений.

В экспериментальной части (глава 4) Барская Е.С. приводит физико-химические характеристики синтезированных соединений, описывает методы исследования и использованную в работе научную аппаратуру. Следует отметить

широкий спектр традиционных и новых физико-химических методов анализа, включающий ЯМР-спектроскопию, электронную и ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, циклическую вольтамперометрию, тонкослойную хроматографию, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ и др.

Работа прошла достойную апробацию на российских и международных научных конференциях. По материалам диссертации опубликованы 9 печатных работ, из них 8 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus).

По диссертационной работе имеются следующие замечания.

1. На с. 78 при описании определения константы устойчивости модельного комплекса 6-гидрокси-(2-пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** (в диссертации) с дигидратом хлорида меди (II) соискатель ошибочно называет метод изомолярных серий (метод Жоба) методом изотонических серий. Методика расчета описана очень кратко, а для обоснованных выводов о стехиометрии образующихся комплексов не хватает спектров. На рисунке 3.31 в области 0,67 м.д. есть перегиб, который не обсуждается. Возможно, образуются одновременно комплексы CuL и CuL_2 . Неясно, зачем автор регистрировал электронные спектры поглощения лигандов во временном интервале от 1 минуты до 48 часов? Чтобы зафиксировать редокс-превращения $\text{Cu(II)}\text{-Cu(I)}$ или смену окружения катиона меди? Опять же спектры не представлены, а только описаны, поэтому суждения выглядят не вполне обоснованными. Восстановление меди должно очень резко изменить спектр раствора комплекса. Аксиальную координацию триазольного фрагмента тоже надо доказывать.

2. С чем связаны потери бис-бензотиазолов **60b-63b** (рисунок 3.24 диссертации, выход продуктов 11-17%)? Какие примеси присутствуют в реакционной массе?

3. Концентрация полумаксимального ингибирования IC_{50} (таблицы 3.1. и 3.4) в ряде случаев получена с ошибкой 50-100% от определяемой величины (например, для соединения **29** в отношении раковой клеточной линии A549 $\text{IC}_{50} = (71,69 \pm 71,37)$ мкМ). С чем это связано? Какой смысл указывать измеряемые величины с точностью до сотых, если ошибка в целых?

4. Цитотоксичность синтезированного комплекса **118** в отношении клеточной линии рака молочной железы MCF-7 на порядок выше, чем у цисплатина (с. 101, таблица 3.7), вместе с тем и в отношении здоровых клеток Нек-293 она высока (в 2 раза выше, чем у цисплатина). Как Вы думаете, можно ли это соединение рекомендовать в качестве лекарственного кандидата?

5. Несмотря на аккуратное, в целом, оформление работы, имеются опечатки и погрешности оформления (с. 10, 40, 41, 46, 48, 49, 51, 70, 76, 84, 85, 95, 96, 102 и др.). На рисунке 2.1 стрелки в схеме реакций направлены не туда. В обзоре литературы сбита нумерация рисунков: на с. 19 размещены два рисунка с номером 2.19, на с. 25-26 – два рисунка с номером 2.29, на с. 41-42 после рисунка 2.49 идет рисунок 2.61 и др.

Перечисленные выше замечания не меняют хорошего впечатления от диссертации и не являются принципиальными. Достоверность полученных диссертантом результатов не вызывает сомнения. Большой объем выполненной синтетической работы, глубина обсуждения результатов, последовательность и логичность изложения материала достойны высокой положительной оценки работы в целом и указывают на принадлежность её автора к солидной научной школе.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а именно направлениям: 1 – Выделение и очистка новых соединений, 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7 – Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Диссертация также соответствует 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 Барская Елена Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
директор Института математики, информационных технологий
и естественных наук
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»

Куцова Татьяна Петровна

10.12.2025

Контактные данные:

тел.: , e-mail: 
Специальности, по которым официальным оппонентом
защищена диссертация:
02.00.03 – Органическая химия
02.00.04 – Физическая химия

Адрес места работы:

153025, Ивановская область г. Иваново, ул. Ермака, д. 37/7,
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет».
Институт математики, информационных технологий и естественных наук
Тел.: +7(4932)421385; e-mail: imitns@ivanovo.ac.ru

Подпись сотрудника

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»

Т.П. Кутовой удостоверяю:

Проректор по исследовательской и проектной деятельности ИвГУ

10.12.2025

И.Н. Смирнова