

ОТЗЫВ

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

Диссертация Барской Елены Сергеевны посвящена разработке методов направленного синтеза новых гетероциклических систем на основе 2-замещенных бензотиазолов и исследованию их свойств. Выбор бензотиазолов в качестве молекулярной платформы, на которой построено исследование не случаен, так как эти соединения обладают уникальным как синтетическим потенциалом, так и возможностями исследований в супрамолекулярной и медицинской химии. К настоящему времени известно, что производные бензотиазола демонстрируют широкий спектр биологической активности и, очевидно, что необходимы дополнительные исследования по их модификации для создания новых терапевтических агентов и в первую очередь эффективных противоопухолевых препаратов. Большими возможностями в этом отношении могут обладать 2-гетероарилзамещенные бензотиазолы и их комплексы с ионами меди. Наличие во втором положении бензотиазола *N*-донорного гетероциклического заместителя открывает возможности образовывать хелатные комплексы с ионами металлов и одним из наиболее востребованных для изучения в настоящее время металлов является медь. Комплексы с этим металлом менее токсичны чем используемые в клинической практике препараты, содержащие платину. Кроме того открывается еще одно из возможных направлений исследований: изучение комплексообразования с изотопами меди для создания радиофармпрепаратов, в том числе тераностиков. Все это говорит о безусловной актуальности

предпринятом в диссертационной исследовании Барской Е.С. изучении химии 2-гетероарилбензотиазолов.

Переходя к оценке новизны полученных результатов, необходимо особо отметить четкий системный подход, который был осуществлен автором для достижения поставленной цели. В работе для проведения исследования были выбраны 3 типа бензотиазолов: (1) монотопные гетероарилбензотриазолы, содержащие 2-пиридилные или 2-имидазольные заместители; (2) дитопные гетероциклические системы, содержащие фрагменты бензотиазолов и 2-тиоимидазолонов; (3) дитопные пирокатехин-содержащие конъюгаты с 2-гетарилбензотриазолами.

Большая и качественная работа была проведена Барской Е.С. по синтезу выбранных типов бензотриазолов. Разработанные способы их получения позволяют получать исследуемые соединения с хорошими и высокими выходами. Для синтеза монотопных лигандов было изучено два подхода: конденсация гетероарилкарбальдегидов с 2-аминотиофенолами и окислительная циклизация *N*-(2-пиридил)тиамидов. Следует отметить, что в связи с умеренными выходами монотопных 2-гетарилбензотиазолов в этих реакциях, автором был предложен неизвестный ранее подход к их синтезу с высоким выходом в виде целевых комплексов с ионами меди. Этот результат достигается трехкомпонентным синтезом из гетарилкарбальдегида, аминотиофенола и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$. Недостатком полученных лигандов является их низкая растворимость в воде, поэтому для ее улучшения была также проведена их модификация введением в молекулы бензтиазолов полиоксиэтиленовых или сложноэфирных заместителей. Это позволило существенно увеличить растворимость лигандов.

В качестве основных дитопных лигандов с двумя гетероциклическими связывающими центрами были получены конъюгаты 2-пиридилбензотиазолов с 5-пиридилметил-2-тиооксоимидазолонами. Наличие двух изолированных сайтов связывания металла позволяет

действовать таким соединениям на биологические мишени по нескольким альтернативным механизмам. Было синтезировано 4 типа дитопных рецепторов, важным отличием которых являлась природа линкера между координационными фрагментами: полиметиленовый или линкер, содержащий триазольный фрагмент, который может участвовать в координации меди. Для каждого типа лигандов был разработан свой маршрут, который позволяет надежно получать эти соединения.

Детально были изучены пути синтеза очень интересных дитопных лигандов, содержащих фрагменты 2-гетарилбензотиазола и пирокатехина. Эти лиганды интересны тем, что наличие пирокатехина и дополнительных связывающих центров позволяет проводить тонкую настройку электронного перераспределения в пирокатехиновых комплексах переходных металлов. В работе было получено два типа таких конюгатов, которые содержали в молекуле или амидный, или триазолсодержащий линкеры между связывающими центрами.

Несомненно, центральное место в этой работе занимает изучение комплексообразующих свойств полученных лигандов с солями меди (II), установление структуры полученных лигандов и особенностей этих структур и, конечно определение противоопухолевой активности как самих лигандов, так и их комплексов. Было найдено и надежно подтверждено методом РСА, что при комплексообразовании бензотиазолов, содержащих 2-пиридинильный заместитель, с перхлоратом меди образуются комплексы, в которых медь имеет квадратно-пирамидальное координационное окружение. Тогда как взаимодействие монотопных лигандов с незамещенным имидазольным фрагментом с перхлоратом меди приводит комплексам с искаженной октаэдрической геометрией, а в случае с хлоридом меди (II) впервые было получено комплексное соединение для 2-гетарилбензотиазолов с мостиковыми хлоридными лигандами.

Интересные наблюдения были получены автором при изучении комплексообразования дитопных лигандов с тииоимидазолоновым фрагментом. В случае соединений с полиметиленовым линкером первоначально комплексообразование происходит по тииоимидазолоновому сайту с последующей миграцией к бензотиазольному. При двукратном количестве соли оба сайта связывают Cu(II) с последующим восстановлением растворителем (ДМФА) меди до Cu(I) . Для лигандов содержащих имидазольный фрагмент медь связывается только тииоимидазолоновым сайтом и миграции меди не происходит, что связано, по-видимому, близкорасположенным триазольным фрагментом.

Весьма неожиданный результат был получен для дитопных рецепторов с пирокатехиновым фрагментом. Для лиганда на основе дофамина с амидным линкером связывание меди (II) происходит только по бензотиазольному рецепторному сайту, пирокатехиновый фрагмент не затрагивается. У лиганда с триазолсодержащим линкером работают оба сайта, а наличие в составе комплекса ионов меди в обоих валентных состояниях подтверждает участие фрагмента пирокатехина в комплексообразовании и свидетельствует о возможности валентной таутомерии. В работе были получены также смешеннолигандные медьсодержащие комплексы 2-гетарилбензотиазолов пирокатехинов, которые также помогают понять природу таких комплексов.

Для многих синтезированных лигандов и их координационных соединений была изучена цитотоксичность на раковых клеточных линиях MCF-7 и A549 и на линиях нормальных клеток и достоверно показано, что они проявляют цитотоксичность, сравнимую с цисплатином, причем координация с ионом меди существенно повышала цитотоксичность.

Говоря о новизне и достоверности полученных в работе экспериментальных данных, следует подчеркнуть, что и индивидуальность, и строение полученных соединений (в работе синтезировано более 84 новых соединений) однозначно доказаны на

основании масс-спектров высокого разрешения, ЯМР- и ИК-спектров, рентгенофазового анализа, электронных спектров поглощения, электрохимических исследований и данных РСА. Подчеркну – обсуждение спектральных данных дано на высоком уровне, сопровождается необходимыми для облегчения восприятия иллюстрациями, а сделанные на основании этого обсуждения выводы о структуре исследованных соединений не вызывают сомнений.

Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач, поставленных в диссертационной работе Барской Е.С. Сделана большая, хорошая и нужная работа с большим теоретическим и практическим потенциалом и у меня имеется лишь несколько **замечаний и пожеланий**, которые, впрочем, не снижают её высокой научной значимости и не влияют на достоверность результатов.

В работе предложен новый трехкомпонентный способ синтеза медьсодержащих координационных соединений 2-гетарилбензотразолов, но ничего не говорится о возможности выделения свободных гетероциклов из комплексов и возможности их использования. Не хватает в работе квантово-химических расчетов для подтверждения образования некоторых хелатных комплексов, например, для дитопных лигандов с пирокатехин содержащим сайтом. Не обсуждается вопрос, почему при взаимодействии с дитопными лигандами не может происходить образование координационных полимеров или олигомеров. Структуры хелатных комплексов не подтверждались данными масс-спектрометрии. Конечно, эти замечания носят дискуссионный характер и только говорят о том, что здесь, как и в каждой хорошей работе, заложены направления для дальнейших исследований. Следует подчеркнуть, что диссертационное исследование хорошо оформлено и есть лишь незначительное количество неточностей и опечаток.

Говоря о диссертации в целом, она построена по традиционной, классической схеме. Главы «Литературный обзор», «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» весьма пропорциональны по объему, диссертация хорошо и аккуратно оформлена, сделанные выводы по диссертации в целом четко сформулированы, их новизна и достоверность не вызывают сомнений, **а новые методы синтеза гетероциклов на основе бензотиазолов и результаты исследования их комплексообразующих свойств** найдут применение в органической химии. С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (г. Новосибирск).

В целом, с учетом всего вышесказанного, по актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости 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, а именно пунктам 1 – *Выделение и очистка новых соединений*, 2 – *Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования*, 7 – *Выявление закономерности «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

главный научный сотрудник, кафедра химии нефти и органического катализа Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ковалев Владимир Васильевич

10 декабря 2025 года

Контактные данные:

тел.: +74959391302

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 Органическая химия

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет