

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Барская Елена Сергеевна

**Синтез новых 2-гетарилбензотиазолов и их исследование в
реакциях комплексообразования с солями меди(II)**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2025

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель: **Белоглазкина Елена Кимовна**
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Кустова Татьяна Петровна**
доктор химических наук, профессор, Ивановский государственный университет, Институт математики, информационных технологий и естественных наук, директор, кафедра фундаментальной и прикладной химии, заведующая кафедрой

Ковалев Владимир Васильевич
доктор химических наук, профессор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра нефти и органического катализа, лаборатория Макроциклических рецепторов, заведующий лабораторией, главный научный сотрудник

Рудаковская Полина Григорьевна
кандидат химических наук, Сколковский институт науки и технологий, центр фотоники и фотонных технологий, научный сотрудник

Защита диссертации состоится «24» декабря 2025 г. в 12 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

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

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале «Диссовет»:

<https://dissovet.msu.ru/dissertation/3713>.

Автореферат разослан «__» ноября 2025 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1
кандидат химических наук

Малошицкая О.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На сегодняшний день бензотиазол считается “привилегированным скаффолдом” в медицинской химии, поскольку его производные демонстрируют широкий спектр биологической активности. Ряд производных 2-арилбензотиазолов продемонстрировал высокую противоопухолевую активность и успешно прошел I и II фазу клинических испытаний, однако до настоящего времени ни одно из подобных соединений не внедрено в клиническую практику из-за недостаточной цитотоксичности в условиях *in vivo*. Таким образом, несмотря на высокий фармакофорный потенциал 2-замещенных бензотиазолов, необходимы дополнительные исследования по их модификации.

Решением проблемы повышения цитотоксичности может стать получение комплексов металлов на основе замещенных 2-гетарилбензотиазолов. Известно, что координация органических молекул с ионами металлов во многих случаях приводит к улучшению их противоопухолевой активности и снижению токсичности за счет уменьшения используемой дозы и повышения селективности действия. Наличие в положении 2 бензотиазола N-донорного-гетероциклического заместителя придает молекуле возможность образовывать хелатные комплексы. Среди комплексов переходных металлов с 2-гетарилбензоазолами особый интерес представляют координационные соединения меди, менее токсичные по сравнению с используемыми в клинической практике платиносодержащими противоопухолевыми препаратами. Повышенная потребность раковых клеток в меди приводит к селективному поглощению медьсодержащих соединений опухолевыми тканями по сравнению со здоровыми. При этом геометрия, окислительно-восстановительные характеристики и механизм цитотоксического эффекта медьсодержащих комплексов определяются прежде всего характером заместителей и функциональных фрагментов в координирующем органическом лиганде, что позволяет, варьируя его структуру, тонко настраивать биологические свойства координационных соединений.

Таким образом, разработка методов синтеза новых 2-замещенных бензотиазолов с функциональными заместителями, исследование их координационных возможностей по отношению к ионам меди и цитотоксического действия получаемых комплексов является актуальной задачей современной органической химии.

Степень разработанности темы. К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, посвященных синтезу 2-замещенных бензотиазолов и их комплексных соединений. Однако, большинство имеющихся

данных относится к алкил- и арил- замещенным бензотиазолам, а 2-гетарилбензотиазолы представлены единичными примерами. Медьсодержащие комплексы 2-гетарилбензотиазолов к началу нашей работы были известны только для 2-пиридилбензотиазола без заместителей в ароматических фрагментах. Дитопные органические лиганды ряда гетарилбензотиазолов и их координационные соединения с медью до начала наших исследований описаны не были.

Целью работы является разработка методов синтеза новых производных 2-гетарилбензотиазолов, включая конъюгаты с дополнительными координирующими группировками (производные 5-пиридилметилден-2-тиоимидазолон) и с редокс-активными фрагментами (производные пирокатехина), исследование полученных органических лигандов в реакциях комплексообразования с солями меди(II) и первичное тестирование цитотоксической активности некоторых полученных лигандов и медьсодержащих комплексов.

Задачами работы являются: (1) разработка и оптимизация методик получения гетарилбензотиазолов с пиридильными и имидазольными заместителями в положении 2 бензотиазольного фрагмента и их медьсодержащих координационных соединений; (2) разработка методов получения конъюгатов 2-пиридилбензотиазол/5-пиридилметилден-2-тиоимидазолон с полиметиленовыми и триазолсодержащими линкерами между функциональными фрагментами; (3) разработка методики синтеза пирокатехинсодержащих конъюгатов 2-пиридилбензотиазолов с амидными и триазольными линкерами между функциональными фрагментами; (4) выявление структурных факторов, влияющих на тип медьсодержащих координационных соединений, образуемых синтезированными функционально замещенными бензотиазолами; (5) первичное тестирование биологической активности полученных соединений.

Предметом исследования являлись производные 2-гетарилзамещенных бензотиазолов, их координационные соединения с медью, изучение влияния природы органического лиганда и линкера между функциональными фрагментами на геометрию образующегося координационного соединения, степень окисления меди в нем и цитотоксичность полученных соединений.

Научная новизна работы состоит в: 1) разработке общих синтетических подходов к 2-гетарилбензотиазолам, содержащим пиридиновые и имидазольные фрагменты; 2) получении 2-гетарилбензотиазолов с гидрофильными полиэтиленгликольными группировками; 3) разработке методов получения 2-гетарилбензотиазолов, содержащих 2-тиоимидазолонный и пирокатехиновый фрагменты; 4) получении моно- и биядерных медьсодержащих координационных соединений с полученными 2-гетарилбензотиазолами и

установлении их структуры; 5) изучении электрохимических характеристик, цитотоксичности и способности к генерации активных форм кислорода для ряда полученных соединений.

Теоретическая и практическая значимость. 1) Впервые разработаны синтетические подходы к 2-пиридил- и 2-имидазолилбензотиазолам с заместителями различной природы в бензотиазольном, пиридиновом и имидазольном фрагментах; 2) впервые предложены методы получения дитопных органических лигандов, содержащих 2-тиоимидазолоновый или пирокатехиновый фрагмент, соединенный полиметиленовым, триазол- или амид-содержащим линкером с 2-гетарилбензотиазолом; 3) разработаны методы получения моно- и биядерных медьсодержащих координационных соединений на основе полученных лигандов; 4) проведена первичная оценка возможности использования полученных координационных соединений в качестве цитотоксических агентов.

Методология диссертационного исследования. Целевые соединения были получены с использованием реакций конденсации, ацилирования, нуклеофильного замещения, азид-алкинового циклоприсоединения и амидирования. Выделение и очистка полученных соединений проводились методами экстракции, фильтрования, перекристаллизации, колоночной хроматографии и флэш-хроматографии. Структура, состав и чистота полученных соединений определялись методами тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии, электронной и ИК-спектроскопии, циклической вольтамперометрии и РСА.

Положения, выносимые на защиту:

1. 2-гетарилбензотиазолы могут быть получены реакциями конденсации гетарилкарбальдегидов с 2-аминотиофенолами с последующей модификацией реакциями нуклеофильного замещения. В реакциях 2-гетарилбензотиазолов с хлоридом и перхлоратом меди(II) образуются координационные соединения четырех структурных типов, в зависимости от структуры лиганда и аниона исходной соли. Медьсодержащие координационные соединения 2-гетарилбензотиазолов могут быть также получены трехкомпонентной конденсацией гетарилкарбальдегидов, 2-аминотиофенолов и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$.

2. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 5-пиридилметилден-2-тиоимидазолон и 2-пиридилбензотиазол, могут быть получены исходя из 2-тиоксоимидазолонов и 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола. В реакциях с хлоридом меди(II) лиганды, имеющие в составе 5-пиридилметилден-2-тиоимидазолон и 2-пиридилбензотиазол, координируют ион меди 5-пиридилметилден-2-имидазолоновым сайтом; для лигандов, в которых

отсутствует триазольный фрагмент, в дальнейшем происходит перегруппировка хлорида меди к пиридилбензотиазольному сайту.

3. Смешаннолигандные медьсодержащие координационные соединения с 2-гетарилбензоазолами и пирокатехинами представляют собой пирокатехиновые комплексы меди(II) в случае 2-пиридил-замещенных лигандов и семихиноновые комплексы меди(I) в случае 2-имидазолил-замещенных лигандов. Координационные соединения данного структурного типа способны к валентной таутомерии.

4. Производные 2-пиридилбензотиазола, содержащие в своей структуре фрагмент пирокатехина, могут быть получены исходя из 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола и дофамина или вератрола.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается воспроизводимостью результатов, использованием современных спектроскопических и спектрометрических методов анализа, сопоставлением полученных результатов с данными из литературы, публикацией полученных результатов в ведущих рецензируемых периодических изданиях.

Публикации. По материалам работы опубликовано 9 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ по специальности и отрасли наук.

Апробация результатов. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: VI Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, Россия, 16-17 апреля **2014**), III Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования (РУДН, Москва, Россия, 21-25 апреля **2014**), 3-rd International Conference of Organic Chemistry ICOC-2014 "Organic Chemistry – Driving Force of Life Development" (Тбилиси, Грузия, 25-28 сентября **2014**), XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казань, Россия, 6-10 октября **2014**), Кластер конференций по органической химии Домбай-2016 (Домбай, Россия, 29 мая - 4 июня **2016**), Международный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский—2017» (Иркутск, Россия, 27 августа - 2 сентября **2017**), V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» МОБИ-ХимФарма 2019 (Судак, Крым, Россия, 15-18 сентября **2019**), Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии (Екатеринбург, Россия, 18-21 ноября **2020**), XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов 2021" (Москва, Россия, 12-23 апреля **2021**), Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (Сочи, Россия, 8-11 октября **2021**),

Всероссийские конгрессы по химии гетероциклических соединений KOST-2021 и KOST-2025 (Сочи, Россия, 12-16 октября **2021**; Владикавказ, Россия, 15-19 сентября **2025**).

Личный вклад автора состоял в поиске и анализе литературных данных, постановке экспериментальных задач, проведении синтетических и аналитических экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях. В статьях *Beloglazkina E.K., Barskaya E.S., Majouga A.G., Zyk N.V.* // *Mendeleev Communications* – 2015. – Vol. 25. – P. 148–149 (публикация 1) и *Е.С. Барская, Е.К. Белоглазкина, А.Г. Мажуга, И.В. Юдин, и Н.В. Зык.* // *Известия Академии наук. Серия химическая* - 2015, - № 8 – С. 1975–1977 (публикация 2) вклад диссертанта состоял в синтезе и характеристизации лигандов и комплексов, а также описании полученных результатов. В работах *Е.С. Барская, В.В. Шорохов, А.В. Ржеутский, А.Д. Худяков, И.В. Юдин, В.А. Тафеенко, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина* // *Известия Академии наук. Серия химическая* – 2019. – № 3 – С. 0638–0643 (публикация 3), *Е.С. Барская, А.В. Ржеутский, А.А. Моисеева, И.В. Юдин, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина* // *Известия Академии наук. Серия химическая* – 2019. – № 4 – С. 870–873 (публикация 4), *E.S. Barskaya, A.V. Rzhetskii, A.A. Moiseeva, V.A. Tafeneko, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina* // *Mendeleev Communications* – 2019. – № 29 – P. 444–446 (публикация 5) вклад диссертанта состоял в разработке способов получения описанных соединений, получении, характеристизации и описании эксперимента при написании статьи. В работах *Е.С. Барская, Н.М. Мадамли, М.С. Абрамович, Н.В. Зык, А.Г. Мажуга, А.В. Березина и Е.К. Белоглазкина* // *Известия Академии наук. Серия химическая* – 2019. – № 12 – С. 2370–2373 (публикация 6), *Е.С. Барская, М.С. Абрамович, А.А. Моисеева, А.А. Чорбу, М.Н. Полякова, А.В. Ржеутский, Г.П. Григорьев, А.В. Березина, Н.В. Зык, Е.К. Белоглазкина* // *Известия Академии наук. Серия химическая* – 2022. – № 2 – С. 260–266 (публикация 7) и *A.A. Chorbu, E.S. Barskaya, A.A. Moiseeva, D.A. Guk, O.O. Krasnovskaya, K.A. Lyssenko, A.V. Rzhetskii, M.S. Abramovich, M.N. Polyakova, A.V. Berezina, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina* // *Polyhedron* – 2022. – № 221 – P. 115838 (публикация 8) вклад диссертанта состоял в разработке способов получения описанных соединений, контролем за ходом получения соединений, характеристизации, описании эксперимента и подготовке статьи к печати. Автором была проведена значительная часть работы над текстом статей, а также представление их в редакции журналов, переписка с редакторами и рецензентами данных статей.

Автор также является руководителем 5 дипломных работ, в рамках которых осуществлялось практическое выполнение некоторых частей данной

работы. Часть синтеза монофункциональных бензотиазолов и их координационных соединений проводилась в рамках магистерской работы Абдуллаевой Н.Д. и бакалаврского диплома Абрамовича М.С., часть синтеза дитопных лигандов, содержащих фрагменты пиридилзамещенного бензотиазола, и их комплексных соединений, проводилась в рамках дипломных работ Чорбу А.А., Ржеутского А.В. и магистерской работы Абрамовича М.С.

Структура и объем работы. Работа состоит из пяти основных разделов: введения, обзора литературы, содержащего сведения о методах синтеза замещенных бензотиазолов, супероксиддисмутазах и их низкомолекулярных аналогах, а также координационных соединениях меди с противоопухолевой активностью, обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 165 страниц текста и включает 121 рисунок, 7 таблиц и список цитируемой литературы из 148 наименований.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (Гранты № 16-03-00921 и 19-33-70089\18) и Российского Научного Фонда (Гранты № 19-73-00193 и 19-29-08007).

*Автор выражает признательность к.х.н. Моисеевой А.А. за проведение электрохимических исследований, д.х.н. Гришину Ю.К. и к.ф.-м.н. Рознятовскому В.А. за проведение ЯМР экспериментов, к.х.н. Тарасевичу Б.Н. и Финько А.В. за проведение ИК экспериментов, к.х.н. Тафеенко В.А. за проведение рентгенографических исследований, к.х.н. Успенской А.А. за проведение элементного анализа, к.х.н. Цымбаренко Д.М. за выполнение квантовохимических расчетов, к.х.н. Скворцову Д.А. за проведение *in vitro* исследований цитотоксичности, к.х.н. Филатовой Л.Ю. за исследование СОД-активности, к.х.н. Ванееву А.Н.(НИТУ МИСИС) за исследование генерации АКФ, а также д.х.н. Зыку Н.В. (МГУ) за наставничество и неоценимую помощь в выполнении диссертационного исследования.*

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы представлены в трех разделах. В первом разделе описан синтез 2-гетарилбензотиазолов с одним сайтом связывания металла и их медьсодержащих координационных соединений. Второй раздел посвящен дитопным конъюгатам 2-гетарилбензотиазолов и пиридилметилен-замещенных 2-тиоимидазолонов и их координационным соединениям. В третьем разделе представлены лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензоазола и пирокатехина и медьсодержащие комплексы с лигандами данного типа.

1. 2-Гетарилбензотиазолы и их медьсодержащие координационные соединения

В рамках работы был разработан общий метод получения монотопных, то есть имеющих в составе одну группу донорных атомов (один сайт связывания металла) органических лигандов ряда 2-гетарилбензотиазола, содержащих 2-пиридилные или 2-имидазолные заместители.

Лиганды **6-11** были получены конденсацией соответствующих гетарилкарбальдегидов **1-4** с 2-аминотиофенолом в этаноле. Большинство альдегидов сразу давали в этой реакции 2-гетарилбензотиазолы **6-9** – продукты окисления промежуточного бензотиазолина кислородом воздуха. При использовании 5-бром-пиридин-2-карбальдегида **5** в аналогичных условиях был выделен бензотиазолин **10**, который окисляли до бензотиазола **11** при дополнительном 24-часовом кипячении в этаноле (Рисунок 1).

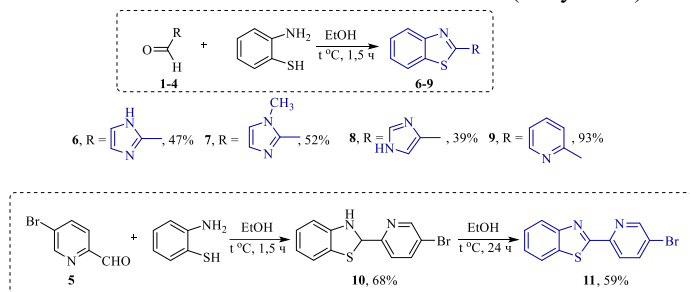


Рисунок 1. Синтез лигандов **6-11**

Синтез 5-метокси-2-(2-пиридил)-бензотиазола **18** по общей методике конденсации 2-пиридинкарбальдегида и 3-метокси-5-аминотиофенола протекал с низким выходом (Рисунок 2, Путь А), поэтому для получения соединения **18** была использована альтернативная синтетическая схема через окислительную циклизацию тиамида **17** под действием гексацианоферрата калия (Рисунок 2, Путь Б).

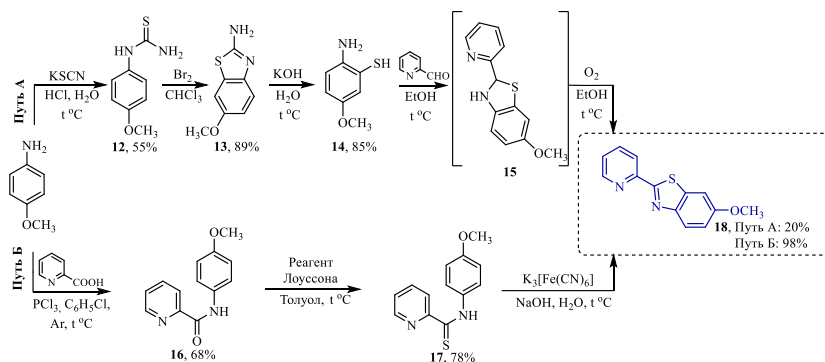


Рисунок 2. Альтернативные пути синтеза бензотиазола **18**

Полученные 2-гетарилбензотиазолы **7**, **9**, **11**, **18** были исследованы в реакциях комплексообразования с хлоридом и перхлоратом меди(II). В результате были выделены комплексы 4-х структурных типов, показанные на Рисунках 3-5. Состав комплексов устанавливали по данным элементного анализа и масс-спектрометрии MALDI, структуру – по данным электронной и ИК-спектроскопии, электрохимического исследования и РСА.

В реакциях имидазол-содержащих бензотиазолов **7**, **9**, **11** и 2-пиридилбензотиазола **18** с $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ образуются комплексы **19-22**, в которых атом меди имеет квадратно-пирамидальное координационное окружение с базальной плоскостью, занятой атомами азота двух молекул органических лигандов, и атомом кислорода молекулы воды в апикальном положении (Рисунок 3). Координационное окружение иона меди в этих комплексах аналогично окружению меди в активном сайте природной Cu,Zn-супероксиддисмутазы (СОД).

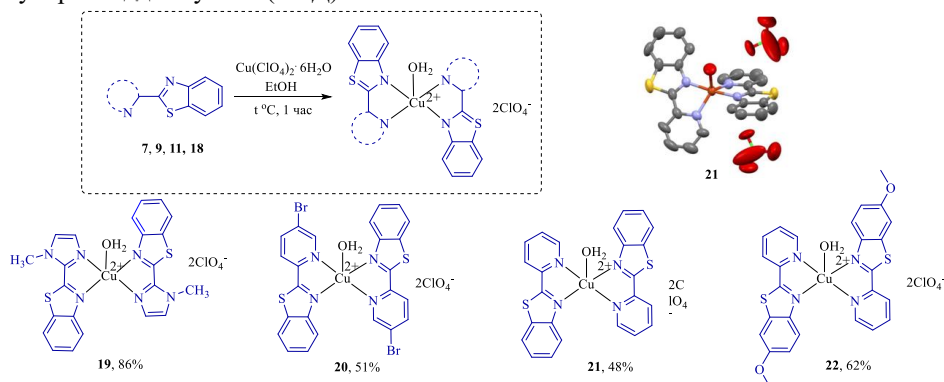
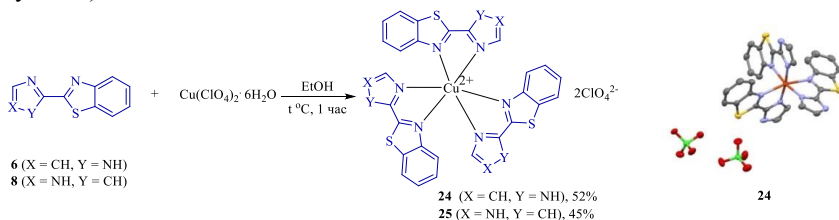


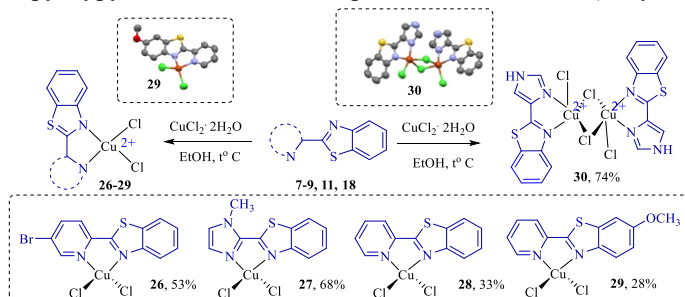
Рисунок 3. Синтез координационных соединений **19-22** и молекулярная структура соединения **21**

В отличие от реакций с бензотиазолами **7**, **9**, **11**, **18**, взаимодействие $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с соединениями **6** и **8**, содержащими незамещенный пятичленный имидазольный цикл, привело к трис-лигандным комплексам **24**, **25** с искажённо-октаэдрической геометрией координационного окружения меди (Рисунок 4).



*Рисунок 4. Синтез координационных соединений **24**, **25** и молекулярная структура соединения **24***

В реакциях бензотиазолов **7**, **9**, **11** и **18** с CuCl_2 хлорид-анион остается во внутренней координационной сфере комплекса, и образуются соединения **26-29** с искаженным тетраэдрическим окружением катиона Cu^{2+} . В аналогичных реакциях CuCl_2 с 4-имидазолилбензотиазолом **8** было получено координационное соединение **30**, по данным РСА имеющее в кристалле димерную структуру с мостиковыми хлоридными лигандами (Рисунок 5).



*Рисунок 5. Получение координационных соединений **26-30** и молекулярная структура соединений **29**, **30***

Димерные комплексы 2-гетарилазольных лигандов с мостиковыми хлорид-анионами до начала нашей работы были неизвестны. По-видимому, в реакциях комплексообразования с лигандами **7**, **11**, **18** стерические препятствия в лигандных фрагментах не позволяют получить мостиковые координационные соединения с пентакоординированной медью, тогда как в случае меньшего по объему лиганда **8** димерный комплекс может образовываться.

В связи с умеренными выходами лигандов **6-8**, **11**, **18** и их координационных соединений **19-25** (Рисунки 1-4) при их последовательном выделении мы впервые предложили синтезировать координационные соединения меди(II) с лигандами ряда 2-гетарилбензотиазолов совместным кипячением гетарилкарбальдегида, 3-метокси-5-аминотиофенола и $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Рисунок 6). Такая методика дает возможность получить целевые комплексные соединения с высоким выходом и упростить синтетическую процедуру.

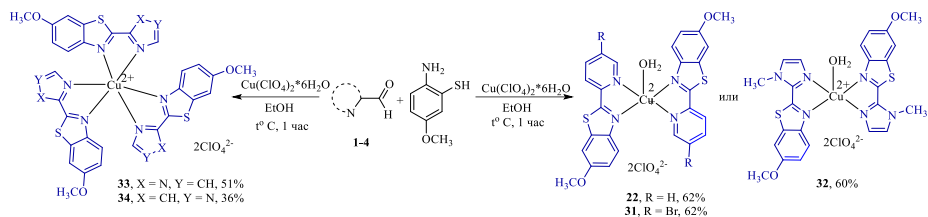


Рисунок 6. Получение координационных соединений **22**, **31-34** трехкомпонентной реакцией

Мы исследовали координационные соединения **19**, **21-22**, **29**, **31-33** методами циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вращающегося дискового электрода (ВДЭ) для определения потенциалов восстановления меди¹. Для исследованных комплексов они зависели как от аниона исходной соли меди (хлорид или перхлорат), так и от лиганда, и изменялись в пределах от +0.32 до -0.4 В. Комплексы **22** и **33** имели потенциал восстановления меди(II), наиболее близкий к потенциалу восстановления меди в природных супероксид-дисмутазах (-0.405/+0.645 В). Для комплексов **19-22**, **24-25**, **28-29**, **31-34** далее были проведены тестовые эксперименты по определению СОД-активности с использованием ксантин/ксантинооксидазного теста. Наилучший результат ($IC_{50} = 4$ мкМ) ожидаемо продемонстрировал комплекс **33**. Таким образом, соединение **33** представляется перспективным для дальнейшего исследования в качестве низкомолекулярного аналога СОД.

При биологическом тестировании медьсодержащих координационных соединений **19-34** мы столкнулись с проблемой их низкой растворимости в воде и водосодержащих смесях. Поэтому на следующем этапе для повышения водорастворимости в молекулы бензотиазольных лигандов были введены гидрофильные фрагменты реакциями бензотиазола **35**, полученного деметилированием 6-метокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **18**, с производными ди-, три- и тетраэтиленгликоля и этилбромацетатом (Рисунок 7).

¹ Электрохимические исследования здесь и далее выполнены к.х.н., н.с. А.А. Моисеевой (МГУ).

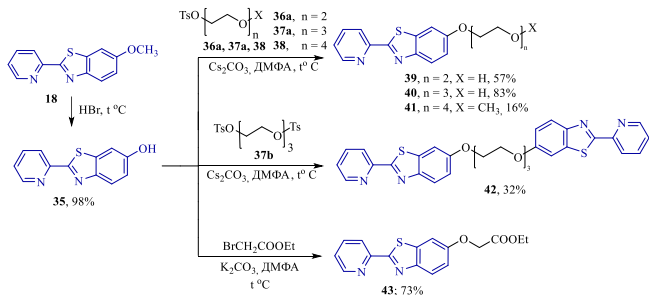


Рисунок 7. Синтез бензотиазолов с гидрофильными заместителями **39-41**, **43**

Далее лиганды **35**, **39** и **43** вводили в реакции комплексообразования с хлоридом и перхлоратом меди(II) в этаноле (Рисунок 8). Координационные соединения **44-49** были охарактеризованы методами элементного анализа, ИК- и электронной спектроскопии. Согласно полученным данным, они аналогичны по структуре комплексам **21** и **29**, не содержащим гидрофильных заместителей (Рисунки 3 и 5). Как лиганды **39-41**, так и полученные из них координационные соединения обладали существенно более высокой растворимостью в воде, чем их ранее полученные аналоги. Так, растворимость незамещенного 2-(пиридин-2-ил)бензотиазола **9** в воде при pH 7 составляла менее 1 мг/100 мл, тогда как растворимость лиганда **39** в тех же условиях ~30 мг/100 мл.

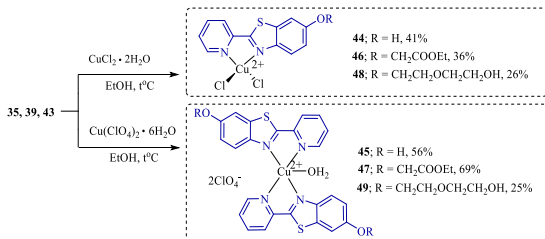


Рисунок 8. Получение координационных соединений **44-49**

Для лигандов **7**, **8**, **18**, **35**, **39-42** и координационных соединений **22**, **27**, **29-30**, **44-46**, **48-49** была изучена цитотоксичность на раковых клеточных линиях MCF-7 и A549 и на линиях нормальных клеток Нек-293 и VA-13. Исследованные комплексы показали цитотоксичность, сравнимую с цисплатином. Координация с ионом меди во всех случаях существенно повышала цитотоксичность производных бензотиазола.

2. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензотиазола и 5-пиридилметилден-2-тиоимидазолонa и их координационные соединения

Исследовав комплексообразующие свойства монотопных 2-гетарилбензотиазольных лигандов с Cu(II), мы перешли к изучению более сложных систем. При получении биологически активных гомометаллических

комплексов дитопных (имеющих в составе два изолированных сайта связывания металла) лигандов такие координационные соединения способны действовать на биологические мишени по нескольким альтернативным механизмам, что может повысить эффективность их воздействия на целевые заболевания.

Мы синтезировали 4 типа дитопных органических производных, содержащих 2-пиридилбензотиазольные и 5-(2-пиридилметилден)-2-тиоксоимидазолонные (2-пиридилметилден-тиогидантоиновые) фрагменты (Рисунок 9) и исследовали их координационные свойства по отношению к ионам меди. Закономерности комплексообразования 2-тиоксоимидазол-4-онов с солями меди ранее были изучены в нашей научной группе, и для ряда таких комплексов была обнаружена высокая цитотоксическая активность. Важным отличием лигандов структурных типов **I** и **II** от лигандов типов **III** и **IV** является природа линкера между двумя координационными фрагментами: в лигандах типов **I** и **II** линкер полиметиленовый, а лиганды **III** и **IV** типов содержат в линкере триазольный фрагмент, способный участвовать в координации меди.

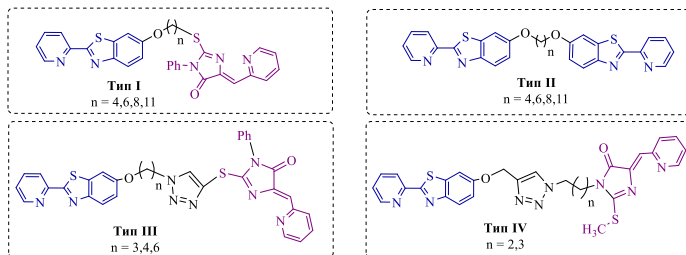


Рисунок 9. Структурные типы синтезированных дитопных лигандов **I – IV**

Необходимые для синтеза целевых лигандов 5-пиридилметилдензамещенные 2-тиоксоимидазолонны были получены по схеме, показанной на Рисунке 10.

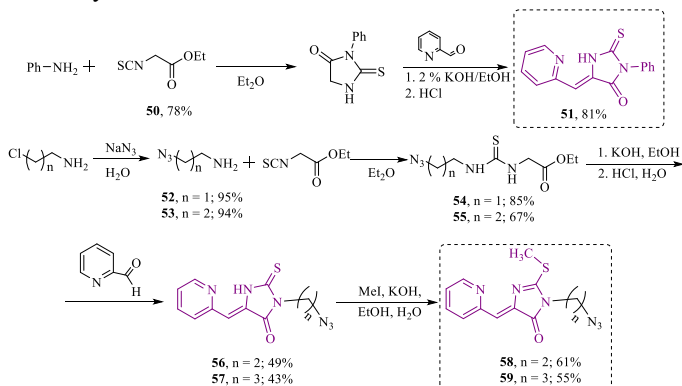


Рисунок 10. Синтез производных 2-тиоксоимидазолидин-4-она **51-59**

Лиганды структурного типа **I** были синтезированы взаимодействием 2-тиоксоимидазолидин-4-она **51** с ω -галогеналкилзамещенными бензотиазолами **60a-63a**, получаемыми алкилированием 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** α,ω -дибромалканами (Рисунок 11). В результате реакции помимо образования продукта моно-замещения **60a-63a** образовывались также и продукты замещения обоих атомов галогена исходного дибромалкана: лиганды **II** структурного типа **60b-63b**.

Синтез лигандов структурного типа **III** начинали с алкилирования 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензотиазола **35** терминальными бром-хлоралканами в присутствии Cs_2CO_3 (Рисунок 12). Далее замещали атом хлора в соединениях **68-70** на азидо-группу с получением ω -азидалкилокси-замещенных бензотиазолов **71-73**. Параллельно алкилировали тиогидантоин **51** пропаргилбромидом, и полученный тиогидантоин **74** вводили в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения с бензотиазолами **71-73**.

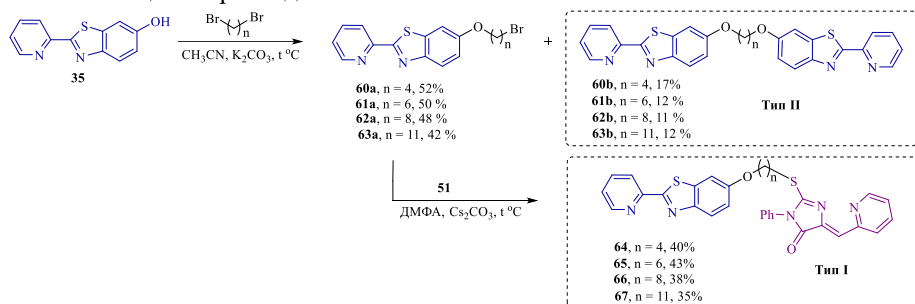


Рисунок 11. Синтез ω -бромалкилокси-замещенных бензотиазолов **60a-63a** и бис-бензотиазолов **60b-63b**

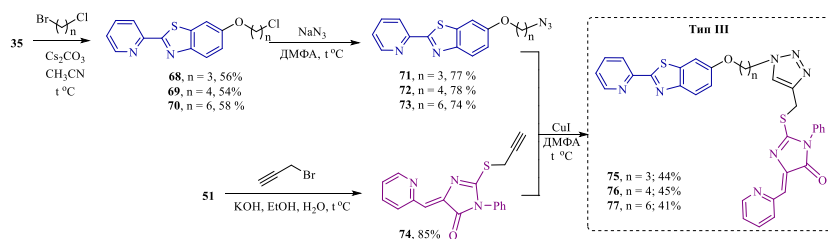


Рисунок 12. Синтез дитопных лигандов **III** структурного типа **75-77**

При синтезе лигандов структурного типа **IV** 6-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-бензотиазол **35** алкилировали пропаргилбромидом с получением производного **78**, которое вводили в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения с 2-тиоксо-имидазол-4-онами **58** и **59** (Рисунок 13).

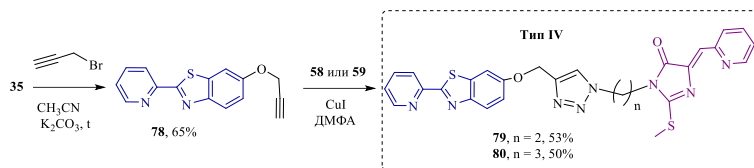


Рисунок 13. Синтез дитопных лигандов IV структурного типа 79-80

Полученные лиганды **64-67**, **60b-63b**, **75-77** и **79-80** были исследованы в реакциях комплексообразования с дигидратом хлорида меди(II). Для установления комплексов мы использовали комплекс физико-химических методов: элементный анализ, ИК, электронную спектроскопию и вольтамперометрию. Предварительно для сравнения относительной координирующей способности пиридилбензотиазольного и пиридилметилен-2-тиоимидазолонового фрагментов была определена константа устойчивости модельного комплекса 6-гидрокси-(2-пиридин-2-ил)-бензотиазола **35** с дигидратом хлорида меди(II) методом изотонических серий. Полученное значение сравнивали с известной ранее константой устойчивости медного комплекса 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолона (Рисунок 14). Устойчивости комплексов CuCl_2 с пиридилбензотиазолом и 5-пиридилметилен-2-тиоимидазолоном оказались близки ($(1,86 \pm 0,27) \cdot 10^7$ и $(8 \pm 4) \cdot 10^6$ соответственно); следовательно, небольшие изменения в структуре лиганда и условиях комплексообразования могут привести к изменению преимущественного направления реакции.

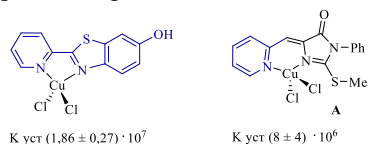


Рисунок 14. Константы устойчивости комплекса бензотиазола **35** с CuCl_2 (измерена в данной работе) и комплекса 3-фенил-5-пиридилметилен-2-метилтиоимидазолона (литературные данные)

Для исследования процессов, происходящих при комплексообразовании лигандов структурных типов **I-IV** с CuCl_2 , мы регистрировали электронные спектры и вольтамперограммы их смесей в ДМФА в промежутке от 1 мин. до 48 часов после смешивания реагентов. Предварительно были проанализированы изменения электронных спектров и ЦВА при комплексообразовании хлорида меди с лигандами **35** и **A** (Рисунок 14), содержащими только пиридилбензотиазольный, или только пиридилметилентииогидантоиновый фрагмент. Далее мы перешли к исследованию дитопных лигандов **64-67**, **60b-63b**, **75-77** и **79-80**, учитывая, что при координации с ионом металла полосы поглощения участвующих

в координации фрагментов лигандов и пики их окисления и восстановления смещаются, тогда как полосы и пики неучаствующего в координации фрагмента остаются неизменными.

По полученным данным, при смешивании лигандов типов **I**, **III** и **IV** с CuCl_2 ион металла первоначально координируется по тиимидазолонному сайту (кинетический продукт) с последующей миграцией к бензотиазольному фрагменту для лигандов типа **I** (Рисунок 15). Для лигандов типов **III** и **IV** такой миграции не происходит, что, по нашему мнению, связано с наличием близко расположенного триазольного фрагмента, способного дополнительно координировать ион меди.

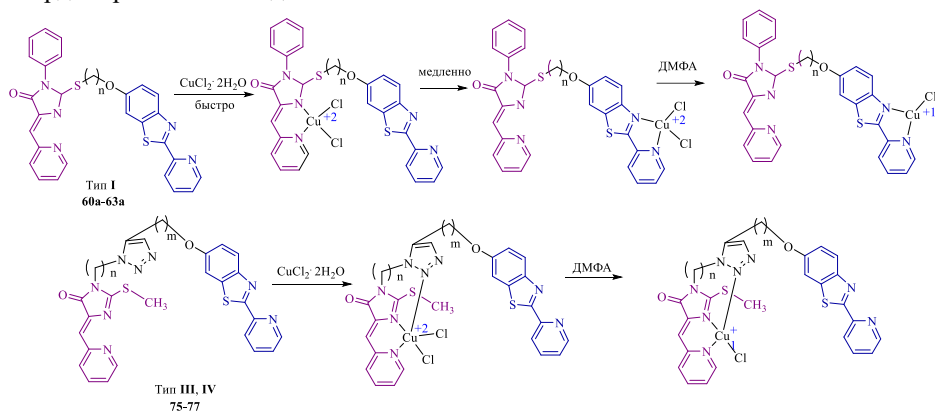


Рисунок 15. Схема взаимодействия лигандов структурных типов **I**, **III** и **IV** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА

Интересной особенностью исследуемых комплексов является то, что первоначально образующиеся комплексы меди(II) в растворе ДМФА постепенно (в течение ~2 суток) превращаются в соответствующие комплексы меди(I). Подобное восстановление наблюдалось ранее в реакциях органических N-содержащих лигандов с солями Cu(II) в восстанавливающих растворителях, в качестве которого в данном случае может выступать ДМФА.

При комплексообразовании лигандов типа **II** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА протекают последовательные процессы, показанные на Рисунке 16:

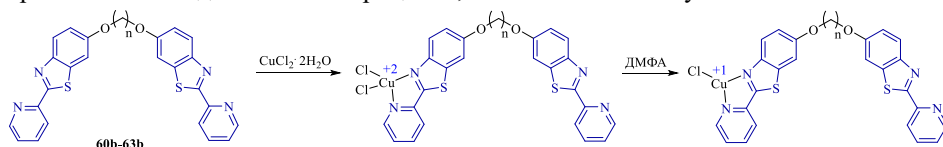


Рисунок 16. Схема взаимодействия лигандов структурного типа **II** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА

При добавлении в раствор лигандов **I-IV** двух эквивалентов $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, по данным электронной спектроскопии и вольтамперометрии, возможно образование биядерных комплексов меди(II), постепенно превращающихся в растворе ДМФА в комплексы меди(I) (Рисунок 17).

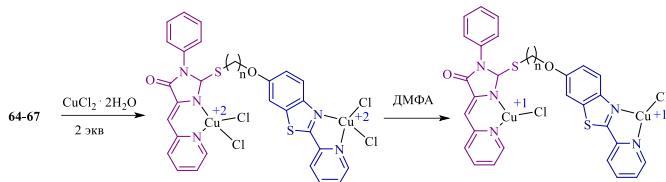


Рисунок 17. Взаимодействие лигандов структурного типа **I** с 2 эквивалентами $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМФА

3. Синтез смешаннолигандных координационных соединений меди с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами. Дитопные лиганды, содержащие фрагменты 2-гетарилбензотиазола и пирокатехина

Производные пирокатехина способны образовывать координационные соединения с металлами в различных окислительных состояниях: пирокатехиновом, семихиноновом и *орто*-бензохиноновом (Рисунок 18). Распределение заряда в пирокатехиновых комплексах определяется донорными свойствами дополнительных лигандов, поэтому варьирование структуры таких лигандов позволяет проводить тонкую настройку электронного распределения.

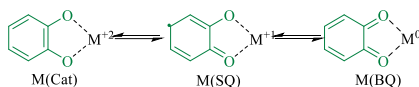


Рисунок 18. Возможное распределение заряда в пирокатехиновых комплексах переходных металлов 1-го ряда

В случае меди использование солигандов, содержащих жесткий координирующий атом азота обычно приводит к сдвигу распределения заряда в сторону редокс-изомера $[(\text{N-донор})_2\text{Cu}^{+2}(\text{Cat})]$, однако итоговое распределение заряда зависит также и от других групп в составе лиганда. Исходя из этого можно предположить, что комбинация в координационной сфере меди пирокатехинового и гетарилазольного фрагмента может дать возможность направленно получать координационные соединения, содержащие Cu(I) или Cu(II), при варьировании гетероциклической системы в дополнительном к пирокатехиновому азотсодержащем лиганде. Поэтому целью данной части работы являлся синтез координационных соединений меди с замещенными пирокатехинами и 2-пиридил- и 2-имидазолилбензоазолами, а также их конъюгатами, определение редокс-состояния меди в полученных

металлокомплексах с учетом возможной валентной таутомерии и проверка цитотоксических свойств таких координационных соединений.

На первом этапе мы синтезировали четыре ранее неизвестных смешаннолигандных медьсодержащих координационных соединения с органическими лигандами, один из которых (N,N-лиганд) представлял собой 2-пиридилбензимидазол **81** или 2-имидазолилбензотиазол **7**, а второй (О,О-лиганд) - бис-*трет*-бутилзамещенный пирокатехин или *орто*-хинон **82-85**.

Комплексы **86**, **87** с 3,5-ди-*трет*-бутил-пирокатехином были получены двумя альтернативными способами: исходя из пирокатехина и CuCl₂ или соответствующего *орто*-хинона и металлической меди (Рисунок 19). Комплексы **88**, **89** с производным 3,6-ди-*трет*-бутил-пирокатехина **83** удалось получить лишь путем взаимодействия пирокатехина **84** с хлоридом меди(II) и лигандами **7**, **81**, **82**. Структура полученных медьсодержащих соединений была установлена по данным элементного анализа, электронной спектроскопии, а также электрохимического исследования методами ЦВА и ВДЭ для выявления степени окисления меди в полученных комплексах.

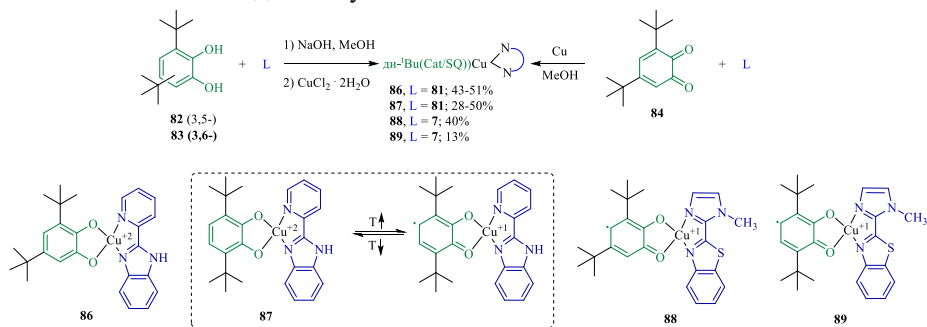


Рисунок 19. Синтез комплексов **86-89** и валентная таутомерия комплекса **87** при изменении температуры

По данным электрохимического исследования было установлено, что в соединениях **86**, **87** с 2-пиридилбензимидазолом **81** медь находится в состоянии окисления Cu²⁺, а лиганды **82**, **83** – в пирокатехиновой форме. В то же время в комплексах **88**, **89** с более донорным имидазолилзамещенным бензотиазолом **7** медь находится в окислительном состоянии Cu⁺, а координированные лиганды **82**, **83** в этом случае имеют семихиноновую структуру.

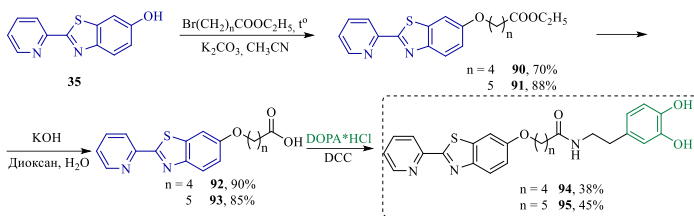


Рисунок 20. Синтез пиридилбензотиазол-пирокатехиновых конъюгатов **94**, **95**

Для комплекса **87** были изучены изменения, наблюдаемые на вольтамперограммах в растворах ДМФА при нагревании от 20 до 60 °С. При повышении температуры происходит полный переход комплекса из формы, содержащей Cu^{2+} , в Cu^{+} -содержащую форму (Рисунок 20), что проявляется на вольтамперограммах в виде изменения катодного характера тока перехода $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ на анодный. При понижении температуры комплекс переходит в исходную форму.

На следующем этапе работы объектами исследования стали координационные соединения меди с дитопными лигандами, содержащими фрагменты пирокатехина и 2-(пиридин-2-ил)бензотиазола в одной молекуле. Лиганды **94**, **95** с амидными фрагментами в линкерах были синтезированы из 6-гидрокси-2-пиридилбензотиазола **35** и дофамина (DOPA) трехстадийной последовательностью реакций, показанной на Рисунке 20. Лиганд **103**, содержащий в линкере триазольный фрагмент, был получен альтернативными последовательностями реакций, показанными на Рисунке 21, исходя из 4-этинил-1,2-диметоксибензола и 6-гидроксибензотиазола **35**.

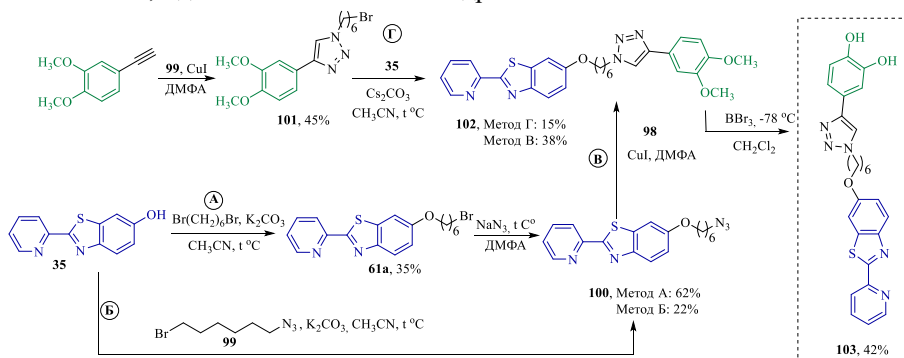


Рисунок 21. Синтез пиридилбензотиазол-пирокатехинового конъюгата **103**

Далее было получено два комплекса меди **104** и **105** с лигандами **94** и **103** (Рисунок 22). Комплекс **104** кристаллизовался при медленной диффузии растворов лиганда **94** в хлороформе и хлорида меди(II) в *n*-бутаноле. Для установления его строения был использован комплекс физико-химических

методов: элементный анализ, электронная спектроскопия, циклическая вольтамперометрия, рентгенофазовый анализ и расчеты методом функции парного распределения. По полученным данным строение координационного соединения **104** аналогично полученным ранее комплексам моноотпных пиридилбензотиазолов с CuCl_2 , то есть атомы кислорода пирокатехина не участвуют в координации.

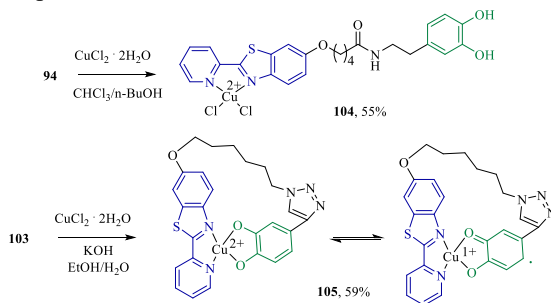


Рисунок 22. Синтез комплексов **104** и **105**

Для увеличения донорной способности гидроксильных групп пирокатехинового фрагмента, синтез комплекса **105** был проведен из лиганда **103** и дигидрата хлорида меди(II) в водно-спиртовом растворе KOH . По данным электронной спектроскопии и циклической вольтамперометрии, комплекс **105** имеет иную геометрию координационного центра по сравнению с соединением **104**, с координацией атомов кислорода фрагмента пирокатехина ионом меди. Наиболее важное отличие комплекса **105** от комплекса **104** наблюдается на вольтамперограммах с ВДЭ. При потенциале редокс перехода $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+1}$ ($E_p = +0.32/+0.56$ В) наблюдается как катодный, так и анодный ток, что говорит о параллельном протекании реакций восстановления иона Cu^{2+} и окисления иона Cu^{+} , т.е. в составе комплекса присутствует медь в обоих валентных состояниях. Выявление в составе комплекса **105** одновалентной меди не только подтверждает координацию редокс-активного фрагмента пирокатехина ионом меди, но и свидетельствует о наличии валентной таутомерии в соединении **105** при комнатной температуре.

На финальном этапе было проведено биологическое тестирование медьсодержащих комплексов **104** и **105**, состоявшее из двух стадий. В первую очередь была определена цитотоксичность комплексов методом MTS на клеточной линии рака молочной железы MCF-7 и линии здоровых клеток Нек-293. Комплекс **104** не проявил значимой активности, тогда как токсичность комплекса **105** заметно превосходила цитотоксичность цисплатина (5.4 ± 1.2 и 63.5 ± 7.8 , соответственно, на клеточной линии MCF-7).

Далее был измерен внутриклеточный уровень активных форм кислорода (АФК) на клетках линии MCF-7, обработанных комплексами **104** и **105**, с помощью платиновых нанoeлектродов. Уровень АФК в клетках с комплексом **105** оказался приблизительно в 2 раза выше, чем в контрольном образце и в клетках после инкубирования с комплексом **104**. Это подтверждает предположение, что введение редокс-активного фрагмента пирокатехина в структуру лиганда для комплексообразования с медью может способствовать повышению цитотоксичности образующегося комплекса за счет одновременного присутствия Cu(II) и Cu(I).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы собраны и проанализированы литературные данные, описывающие основные подходы к синтезу функционализированных бензотиазолов. Описаны основные классы известных на данный момент низкомолекулярных аналогов Cu,Zn-супероксиддисмутазы и координационные соединения меди с противоопухолевым действием. В работе предложены препаративные методы получения ранее не описанных функционализированных производных 2-гетарилбензотиазолов с различными заместителями во 2-ом и 6-ом положениях бензотиазольного фрагмента. Синтезирована серия координационных соединений меди с полученными лигандами, исследованы их электрохимические свойства, цитотоксичность *in vitro*, для некоторых соединений также супероксиддисмутазная активность и способность к генерации АФК. На основе полученных данных выявлено, что монофункциональные 2-гетарилбензотиазолы способны образовывать в реакциях с солями меди(II) комплексные соединения четырех структурных типов в зависимости от заместителя во втором положении бензотиазольного цикла, а также аниона исходной соли меди. Координация с ионом меди существенно повышает цитотоксичность всех исследованных лигандов.

Дитопные лиганды с двумя координационными сайтами - 5-пиридилметилен-2-тио-имидазолоновым и 2-пиридилбензотиазольным - дают в реакциях с CuCl₂ комплексы разных структурных типов в зависимости от природы линкера. В случае полиметиленового линкера возможна миграция меди от 5-пиридилметилен-2-тио-имидазолонового цикла к 2-пиридинбензотиазольному. В восстанавливающем растворителе (ДМФА) первоначально образующиеся комплексы Cu(II) способны восстанавливаться до комплексов Cu(I).

Смешаннолигандные координационные соединения меди, образующиеся в реакциях CuCl₂ с замещенными пирокатехинами и 2-гетарилбензоазолами и их конъюгатами, могут иметь в составе либо Cu²⁺ и O,O-лиганд в пирокатехиновой

форме, либо Cu^{1+} и О,О-лиганд в форме семихинона и способны к валентной таутомерии.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие

ВЫВОДЫ:

1. Разработаны препаративные методы получения 2-гетарилбензотиазолов, включая производные с гидрокси-, метокси- и полиалкоксиметиленовыми заместителями в бензольном фрагменте, и их координационных соединений с Cu(II) четырех структурных типов. Впервые предложен метод трехкомпонентной конденсации гетарилкарбальдегидов, 2-аминотиофенолов и $\text{Cu(ClO}_4)_2$ для получения медьсодержащих координационных соединений 2-(гетарил)бензотиазолов. Установлена корреляция между потенциалами восстановления координационных соединений 2-(гетарил)бензотиазолов, их супероксиддисмутазной активностью и цитотоксичностью.

2. Разработаны синтетические подходы к четырем новым типам дитопных лигандов, содержащим 2-пиридилбензотиазольные и 4-пиридилметилен-2-тио-имидазолонные фрагменты, связанные через триазол-содержащие или полиметиленовые линкеры. Установлено, что в реакциях с хлоридом меди(II) лиганды, имеющие в составе 5-пиридилметилен-2-тио-имидазолонный и 2-пиридилбензотиазольный фрагменты, соединенные триазольным линкером, координируют ион меди 5-пиридилметилен-2-имидазолонным фрагментом, а аналогичные лиганды без триазольного линкера - первоначально по 5-пиридилметилен-2-тио-имидазолонному фрагменту с дальнейшей миграцией хлорида меди к пиридилбензотиазольному фрагменту. В восстанавливающем растворителе (ДМФА) первоначально образующиеся комплексы Cu(II) способны восстанавливаться до комплексов Cu(I) .

3. Получены смешаннолигандные медьсодержащие координационные соединения, в которых медь координирована 2-гетарил-бензотиазольными и пирокатехиновыми лигандами. Показано, что полученные комплексы с 2-пиридилбензимидазольным лигандом содержат в составе Cu^{2+} , а комплексы с 2-имидазолилбензотиазолом – Cu^+ . Установлена возможность валентной таутомерии в координационных соединениях данного структурного типа.

4. Предложены методы получения производных 2-пиридил-бензотиазола, содержащих в своей структуре фрагмент пирокатехина, с различной длиной и природой линкера между фрагментами бензотиазола и пирокатехина, и их координационных соединений в реакциях с хлоридом меди(II).

Перспективы дальнейшего развития: Представленные в диссертационном исследовании общие подходы к синтезу 2-гетарилзамещенных бензотиазолов открывают широкие возможности для получения родственных структур

с различными заместителями в арильном и гетероароматическом фрагменте. Разработанные для получения 2-гетарилбензотиазолов методы могут быть адаптированы для родственных азольных соединений. Выявленные закономерности в соотношении структура – редокс-потенциал, структура – супероксиддисмутазная активность и структура – цитотоксичность синтезированных медьсодержащих комплексов могут быть применены при дизайне органических лигандов, образующих в реакциях с солями меди комплексы с высокой биологической активностью.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки):

1. Beloglazkina E.K., **Barskaya E.S.**, Majouga A.G., Zyk N.V. The first tris(imidazolyl)benzothiazole) copper(II) complex // Mendelevov Communications – **2015**. – Vol. 25. – P. 148–149. EDN: UFQYXB. Импакт-фактор 1.7 (JIF). Объем 0,38 п.л.
2. **Е.С. Барская**, Е.К. Белоглазкина, А.Г. Мажуга, И.В. Юдин, и Н.В. Зык. Взаимодействие 2-аминотиофенола с пиридин-имидазолкарбоксальдегидами // Известия Академии наук. Серия химическая – **2015**. – № 8 – С. 1975–1977. EDN: UGUKZD. Импакт-фактор 1.035 (РИНЦ). Объем 0,38 п.л. [**E. S. Barskaya**, E. K. Beloglazkina, A. G. Mazhuga, I. V. Yudin, and N. V. Zyk. Reactions of 2-aminothiophenol with pyridine- and imidazolecarboxaldehydes // Russian Chemical Bulletin – **2015**. – 64(8). – P. 1975–1977. EDN: WWEOXT. Импакт-фактор 1.7 (JIF)].
3. **Е.С. Барская**, В.В. Шорохов, А.В. Ржеутский, А.Д. Худяков, И.В. Юдин, В.А. Тафеенко, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина. Новые 2-(2-пиридил)замещенные бензотиазолы с полиэтиленгликольными заместителями // Известия Академии наук. Серия химическая – **2019**. – № 3 – С. 0638–0643. EDN: ZAEUNV. Импакт-фактор 1.035 (РИНЦ). Объем 0,81 п.л. [**Barskaya E.S.**, Shorokhov V.V., Rzhetskiy A.V., Khudyakov A.D., Yudin I.V., Tafeenko V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. New 2-(2-pyridyl)-substituted benzothiazoles with polyethylene glycol substituents // Russian Chemical Bulletin – **2019**. – 68(3). – P. 638–643. EDN: HIZFZL. Импакт-фактор 1.7 (JIF)].
4. **Е.С. Барская**, А.В. Ржеутский, А.А. Моисеева, И.В. Юдин, Н.В. Зык и Е.К. Белоглазкина. Трехкомпонентный синтез координационных соединений меди(II) с 2-гетарилбензотиазолами // Известия Академии наук. Серия химическая – **2019**.– № 4 – С. 870–873. EDN: YIOOVO. Импакт-фактор 1.035 (РИНЦ). Объем 0,56 п.л. [**Barskaya E.S.**, Rzhetskiy A.V., Moiseeva A.A.,

Yudin I.V., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. Three-component synthesis of copper(II) coordination compounds with 2-hetarylbenzothiazoles // Russian Chemical Bulletin – **2019**. – 68(4). – P. 870–873. EDN: FHLQLC. Импакт-фактор 1.7 (JIF)].

5. **E.S. Barskaya**, A.V. Rzhetskiy, A.A. Moiseeva, V.A. Tafeenko, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina. Binuclear copper(II) complex with 2-imidazolylbenzothiazole and bridged chloride ligands // Mendelev Communications – **2019**. – № 29 – P. 444–446. EDN: WNSERB. Импакт-фактор 1.7 (JIF). Объем 0,44 п.л.

6. **Е.С. Барская**, Н.М. Мадатли, М.С. Абрамович, Н.В. Зык, А.Г. Мажуга, А.В. Березина и Е.К. Белоглазкина. Новые дитопные органические лиганды с 2-пиридилбензотиазольными и 5-пиридилметилен-2-(метилтио)имидазолоновыми фрагментами // Известия Академии наук. Серия химическая – **2019**. – № 12 – С. 2370–2373. EDN: JXZAJ. Импакт-фактор 1.035 (РИНЦ). Объем 0,63 п.л. [Barskaya E.S., Madatli N.M., Abramovich M.S., Zyk N.V., Majouga A.G., Berezina A.V., Beloglazkina E.K. NEW DITOPIC ORGANIC LIGANDS WITH 2-pyridylbenzothiazole and 5-pyridylmethylidene-2-(methylthio)imidazolone fragments // Russian Chemical Bulletin – **2019**. – № 68(12) – P. 2370–2373. EDN: DDSJPV. Импакт-фактор 1.7 (JIF)].

7. **Е.С. Барская**, М.С. Абрамович, А.А. Моисеева, А.А. Чорбу, М.Н. Полякова, А.В. Ржеутский, Г.П. Григорьев, А.В. Березина, Н.В. Зык, Е.К. Белоглазкина. Адсорбция 2-(пиридин-2-ил)бензотиазолов с терминальными тиоацетатными группировками на поверхности золота и их комплексообразование с хлоридом меди(II) // Известия Академии наук. Серия химическая – **2022**. – № 2 – С. 260–266. EDN: QGHUEZ. Импакт-фактор 1.035 (РИНЦ). Объем 0,88 п.л. [**E.S. Barskaya**, M.S. Abramovich, A.A. Moiseeva, A.A. Chorbu, M.N. Polyakova, A.V. Rzhetskiy, G.P. Grigoriev, A.V. Berezina, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina. Adsorption of 2-(pyridin-2-yl)benzothiazoles with terminal thioacetate groups on the gold surface and their complexation with copper(II) chloride // Russian Chemical Bulletin – **2022**. – № 71(2) – P. 260–266. EDN: VGJZVA. Импакт-фактор 1.7 (JIF)]

8. A.A. Chorbu, **E.S. Barskaya**, A.A. Moiseeva, D.A. Guk, O.O. Krasnovskaya, K.A. Lyssenko, A.V. Rzhetski, M.S. Abramovich, M.N. Polyakova, A.V. Berezina, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina. Ditopic pyridyl-benzothiazole – pyridylmethylene-2-thiohydantoin conjugates: synthesis and study in complexation with CuCl₂ // Polyhedron – **2022**. – № 221 – P. 115838. EDN: SFUTUL. Импакт-фактор 2.6 (JIF). Объем 2,31 п.л.

Дополнительная публикация

1. **Е.С. Барская**, А.А. Моисеева, Е.К. Белоглазкина. Смешаннолигандные координационные соединения меди с производными пирокатехина и 2-гетарилбензимидазолами // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований – **2024**. – № 2 – С. 40–47. Объем 0,313 п.л.