

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

Актуальность работы. В настоящее время в органической химии одним из приоритетных направлений является разработка новых классов соединений, обладающих выраженной цитотоксической активностью. Особый интерес в этом контексте представляют производные бензотиазола — так называемого «привилегированного скаффолда» в медицинской химии, демонстрирующего широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую. Однако, несмотря на многообещающие данные, клиническое применение большинства 2-арилбензотиазолов ограничено недостаточной эффективностью *in vivo*.

Для решения этой проблемы в диссертации Барской Е.С. предложен стратегически обоснованный подход: модификация бензотиазольного ядра путем введения во 2-е положение N-донорных гетероциклических заместителей, что обеспечивает способность молекул к хелатообразованию с ионами переходных металлов. В качестве центрального иона выбрана медь — биогенный элемент, чьи комплексы сочетают низкую системную токсичность с высоким противоопухолевым потенциалом и способностью к селективному накоплению в опухолевых тканях.

Таким образом, работа направлена на создание новых функционализированных 2-гетарилбензотиазолов, изучение их координационных свойств по отношению к ионам меди(II) и комплексную оценку биологической активности образующихся комплексов. Выбранная тематика является безусловно **актуальной и практически значимой**,

поскольку открывает возможности для рационального дизайна противоопухолевых агентов на основе модульных органических лигандов, структуру которых можно тонко настраивать для оптимизации редокс-поведения, геометрии координационного узла и, как следствие, цитотоксического действия.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- впервые разработаны препаративные методы синтеза 2-пиридил- и 2-имидазолилбензотиазолов с целенаправленно введенными функциональными заместителями (гидрокси-, метокси-, полиэтиленгликольными);
- предложены оригинальные подходы к получению дитопных лигандов, содержащих в единой молекуле как 2-гетарилбензотиазольный, так и дополнительные координирующие фрагменты — 5-пиридилметилден-2-тиоимидазолоновый или редокс-активный пирокатехиновый;
- впервые получены и структурно охарактеризованы моно- и биядерные координационные соединения меди(II/I) с этими лигандами, включая смешаннолигандные комплексы типа «пирокатехин/гетарилбензоазол» и конъюгаты с триазольными и амидными линкерами;
- установлены ключевые структурные факторы, определяющие геометрию координационной сферы, степень окисления меди и способность комплексов к валентной таутомерии;
- впервые показано, что введение редокс-активного пирокатехинового фрагмента в структуру лиганда позволяет получить медьсодержащие комплексы с высокой цитотоксичностью (превосходящей таковую цисплатина) и способностью к генерации активных форм кислорода.

Все вышеуказанные соединения и описанные закономерности ранее в литературе не были известны, что подчеркивает **высокую научную новизну и оригинальность диссертационного исследования.**

Общая структура работы. Диссертация Барской Е.С. имеет классическую структуру, включающую 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 представлен на 43 страницах и включает четыре раздела. В первом разделе рассматриваются методы синтеза бензотиазолов, выделены три подхода: (1) конденсация о-аминотиафенолов с замещенными ароматическими альдегидами и производными карбоновых кислот; (2) внутримолекулярная окислительная циклизация тиамидов; (3) использование реакций кросс-сочетания. Материал изложен логично, с анализом механизмов реакций, что облегчает восприятие и демонстрирует аналитические способности автора. Второй раздел освещает биологическую активность бензотиазолов, включая противоопухолевые, противовирусные и антибактериальные свойства, а также используемые препараты и кандидаты на лекарственные средства. Третий раздел анализирует исследования координационных соединений меди с противоопухолевым эффектом, отмечая интерес к медным комплексам с тиосемикарбазидами и другими соединениями. Четвертый раздел посвящен медьсодержащим координационным соединениям 2-гетарилбензотиазолов, включая работы, опубликованные в 2025 году.

Вторая глава диссертации посвящена исследованиям автора. Барская Е.С. описывает разработку методов синтеза и изучение координационных свойств ионов меди в функционально замещенных бензотиазолах, а также разработку методов получения производных бензотиазола и их медных

комплексов. Впервые предложена трехкомпонентная конденсация для получения медьсодержащих координационных соединений. Установлена связь между восстановительными потенциалами, супероксиддисмутазной активностью и цитотоксичностью комплексов. Разработаны новые типы дитопных лигандов, выявлены закономерности их взаимодействия с хлоридом меди(II). Получены смешаннолигандные соединения меди с возможной валентной таутомерией. Комплекс № 118 показал высокую цитотоксичность по сравнению с цисплатином.

Можно отметить значительный объем синтетической (получено 84 новых соединений). В экспериментальной части описаны физико-химические методы исследования, такие как спектроскопия, масс-спектрометрия, вольтамперометрия и другие. Работа успешно апробирована на научных конференциях, опубликовано 9 работ, 8 из них в рецензируемых международных изданиях.

По диссертационной работе имеются следующие замечания

1. Недостаточная терминологическая точность в формулировках биологической активности. В тексте неоднократно упоминается «цитотоксичность, сравнивая с цисплатином» или «превосходящая таковую цисплатина», однако сравнение проводится исключительно по IC_{50} на отдельных клеточных линиях. Для корректной оценки противоопухолевого потенциала желательно было бы дополнительно указать селективный индекс (отношение токсичности на опухолевых и нормальных клетках).
2. Ограниченная фармакокинетическая характеристика соединений. В работе продемонстрировано успешное и очень важное для перспективы развития соединений повышение водорастворимости за счёт полиэтиленгликольных заместителей, но в диссертации отсутствует

оценка стабильности комплексов в физиологических условиях (например, в присутствии альбумина или восстановителей, таких как глутатион). Это важно для понимания того, сохраняют ли соединения свою структуру и активность *in vivo*, что напрямую влияет на их дальнейшую разработку в качестве потенциальных лекарственных кандидатов.

3. Частичное изучение электрохимических свойств и их корреляции с биологической активностью. Хотя в работе проведена циклическая вольтамперометрия для большинства синтезированных соединений и определены потенциалы окисления-восстановления, отсутствует детальный анализ того, как именно редокс-активность (в том числе способность к генерации активных форм кислорода) коррелирует с наблюдаемой цитотоксичностью. Это особенно важно для соединений, содержащих редокс-активные фрагменты (пирокатехины).

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

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:

Кандидат химических наук,
Научный сотрудник, центр фотоники и фотонных технологий,

АНКО «Сколковский институт науки и технологий»

Рудаковская Полина Григорьевна

подпись

Дата подписания

9.12.2025

Контактные данные:

тел.: *8 (495) 117-00-00*

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 - Органическая химия, 05.16.08 - Нанотехнологии и наноматериалы

Адрес места работы:

121205, г. Москва, Большой бульвар д. 30, стр. 1
Сколтех Сколковский институт науки и технологий
e-mail: p.rudakovskaya@skoltech.ru

Подпись сотрудника Сколковского института науки и технологий
Рудаковской П.Г. удостоверяю:

Руководитель отдела кадрового
Администрирования

Гук О.С.

дата