

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, доцента Мусиной Эльвиры Ильгизовны на диссертацию Зыряновой Елены Юрьевны «(Гетеро)арилферроцены: синтез и физиологическая активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Актуальность темы диссертации

Поиск новых органических и неорганических соединений, обладающих биологически активными свойствами, является одной из ключевых задач современной химии. Многие проблемы диагностики и лечения большого количества заболеваний в настоящее время не могут быть решены без химиков-синтетиков. При этом является необходимым не только создание принципиально новых препаратов, основанных на выявленных механизмах воздействия, но и усовершенствование имеющихся, включающее снижение побочных эффектов, увеличение эффективности, таргетности воздействия, снижение резистентности и т.д. Разработка методов синтеза новых биологически активных соединений для лечения болезни Альцгеймера, которая диагностируется все чаще не только у пожилых, но и у людей трудоспособного возраста, и приводит к заметной потере социального статуса, является одной из самых актуальных задач современной науки, объединяющей усилия химиков, биологов, медиков.

Одним из направлений дизайна новых биологически активных соединений является объединение в одной молекуле нескольких фармакофорных фрагментов, эффективность которых уже доказана, что обеспечивает молекуле мультифункциональность воздействия на заболевание. Производные ферроцена в сочетании с фармакофорными фрагментами продемонстрировали улучшенную противоопухолевую, антипаразитарную, антибактериальную и противогрибковую активность. Биологические свойства ферроцена и его производных обусловлены его уникальным строением, способностью к обратимым окислительно-восстановительным превращениям, стабильностью в биологических средах, липофильностью, и низкой токсичностью. В данной работе Зыряновой Е.Ю. предлагается продолжить исследования по функционализации ферроценов фармакофорными группами и получить новые гетероциклические производные ферроцена, в том числе малоизученные 1,1'-дизамещенные, и протестировать их на биологическую активность - антиоксидантную, антиагрегационную, исследовать эстеразный профиль и цитотоксичность соединений с целью выявления потенциала их применения в качестве агентов для мультифункциональной терапии болезни Альцгеймера.

Таким образом, выбранная Е.Ю. Зыряновой тема диссертации является актуальной и нацелена на решение важной задачи разработки методов синтеза новых гетеро(арил) ферроценильных производных как потенциальных агентов для терапии болезни Альцгеймера.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения и выводы диссертации базируются на фундаментальных основах

химии и современных представлениях о биологической активности химических соединений. Теоретическая методология состоит в поиске и систематизации информации о синтезе и свойствах биологически активных азинил- и азолосодержащих производных ферроцена путем критического анализа имеющихся литературных данных и разработки концепции собственного исследования. При экспериментальной работе применялись **методология и методы**, основанные на направленном органическом синтезе с использованием стандартного лабораторного оборудования и коммерчески доступных реагентов. Для установления структурных особенностей, подтверждения состава и чистоты производных ферроцена был использован комплекс физико-химических методов анализа: спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , двумерные ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC корреляции, масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), ИК-спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализ.

Научная достоверность и обоснованность теоретических положений, результатов, выводов, предложений и рекомендаций диссертации характеризуются аргументированностью, полнотой охвата научных концепций и качественным анализом полученных данных.

Выстроенная автором последовательность и логика в изложении текста диссертации и структурировании материалов исследования позволили добиться целостности при подготовке диссертации и автореферата. Поставленные в работе задачи полностью решены, и автором предложены аргументированные направления дальнейшего развития исследований.

Достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность основных научных результатов диссертации Зыряновой Е.Ю. обеспечивается выбранной методологией исследования, применением современного оборудования и высокой воспроизводимостью экспериментальных данных. Все новые химические соединения охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа с применением сертифицированного оборудования.

Полученные результаты опубликованы в 5 статьях, в журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, индексируемых в международных базах Scopus и WoS, а также докладывались на 8 международных и всероссийских конференциях с опубликованием тезисов докладов: Международной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021), VI Международной научной конференции «Успехи в синтезе и комплексообразовании» (Москва, 2022), XXXIII Российской молодежной научной конференции с международным участием "Проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Екатеринбург, 2023), VII Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов – MOSM» (Екатеринбург-Пермь, 2023), I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023), Всероссийской конференции с международным участием «Химия

элементоорганических соединений и полимеров – 2024» (Москва, 2024), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2025» (Владикавказ, 2025).

Все изложенное позволяет сделать заключение о достоверности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, выносимых на защиту.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Материал диссертации изложен на 194 страницах, и имеет классическое построение, содержащее введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), заключение. В конце приведен список сокращений и условных обозначений и библиографический список цитируемой литературы, включающий 197 ссылок. Диссертация содержит 96 схем, 34 таблицы, 24 рисунка.

Во введении традиционно обозначены актуальность исследования, научная новизна и теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования.

Первая глава представляет собой исчерпывающий литературный обзор, посвященный синтезу и свойствам биологически активных азинил- и азолосодержащих производных ферроцена, который завершается постановкой проблемы и обозначением места исследований автора в ряду общих исследований по этому направлению.

Вторая глава представляет собой обсуждение результатов, полученных диссертантом, и включает в себя два блока: синтетический, в котором обсуждены синтез 1-азинил-1'-алкенилферроценов, синтез ферроценильных аналогов тамоксифена - (гетеро)арилферроцифенов, синтез 1,1'-дизамещенных ферроценов, содержащих циклопропановый фрагмент, синтез ферроценилсодержащих производных 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов, и биологический, в котором приводятся результаты и анализ биологических испытаний большинства синтезированных соединений, включающие исследования эстеразного профиля, антиоксидантную активность, цитотоксичность по отношению к нормальным и опухолевым клеточным линиям человека. В конце данного блока диссертант выделил в ряду гетеро(арил)ферроценов наиболее перспективные для дальнейших исследований соединения.

В главе 3 (экспериментальная часть) представлены данные по методикам синтеза, физико-химическим характеристикам синтезированных соединений, используемому оборудованию, реактивам и материалам.

В заключение диссертационной работы сформулированы основные выводы и перспективы дальнейших исследований.

Научная новизна исследования

1. Разработан новый метод региоселективного синтеза 1-азинил-1'-ацетилферроценов и 1-азинил-1'-(4-хлорбутирил)ферроценов.

2. Впервые синтезированы гетероциклические аналоги ферроценилсодержащего аналога тамоксифена – ферроцифена по реакции Мак-Мурри. Выявлено влияние азинильного фрагмента в 1-азинил-1'-ацетилферроценах

на стереоизомерный состав продуктов.

3. Показано, что 1-азинил-1'-(4-хлорбутирил)ферроцены под действием *трет*-BuOK в ДМСО или ДМФА образуют продукты циклопропанирования, а не β -элиминирования.

4. Синтезированы новые производные ферроцена, содержащие 1*H*-1,2,3-триазольный фрагмент, в том числе и несимметричные 1,1'-дизамещенные ферроценовые конъюгаты.

5. Выявлена антиоксидантная и антиагрегационная активность, а также положительные результаты исследований эстеразного профиля и цитотоксичности новых представителей ряда ферроцена и показана перспективность этих соединений для дальнейшего поиска лекарственных средств для терапии БА.

Замечания по диссертации

Положительно оценивая диссертацию в целом, ее логику, обоснованность, достоверность, полученные новые научные результаты, теоретическую и особенно практическую значимость исследования, следует выделить следующие дискуссионные положения, недостатки и замечания:

1. Предполагаемый механизм образования продукта пинаколиновой перегруппировки, представленный на рисунке 2.4, включает в себя протонирование пинакола. Поскольку реакция Мак-Мурри проходит в условиях абсолютного ТГФ, откуда берется протон? Почему такая перегруппировка не наблюдается для 1-азинилзамещенных производных ферроцена?

2. Представляется интересным и важным аспект влияния ферроценильного фрагмента на классические реакции функциональных групп, в частности, циклопропанирование α -галогенкетонов, нуклеофильное замещение галогена на азидогруппу в галогенкетонах, катализируемое медью азид-алкиновое циклоприсоединение с терминальными алкинами и других, исследованных в рамках данной работы. Проводилась ли такая оценка реакционной способности?

3. С точки зрения биологической активности соединений важными параметрами, влияющими на нее, являются растворимость и устойчивость полученных соединений в средах, близких биологическим. К сожалению, в диссертации эти свойства не обсуждаются.

4. Образование димеров ферроценильных производных в фосфатном буфере предполагается на основе квантово-химических расчетов. Имеются ли другие экспериментальные доказательства существования димерной и мономерной форм на основе ИК-, ЯМР –исследований?

5. В тексте имеется небольшое количество опечаток и неточностей. Например: подписи к рис.2.17, 2.18 «Димеры в воде, стабилизированные анионом HPO_4^{2-} : соединения **4a** (а), **4b** (b), **4c** (с) с разных точек зрения» имелось в виду «в разных проекциях», ведущее соединение – «соединение-лидер»

Заключение

Диссертация Зыряновой Елены Юрьевны на тему «(Гетеро)арилферроцены: синтез

и физиологическая активность», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне. Достижение поставленной в диссертационном исследовании цели сопряжено с решением целого комплекса задач, имеющих теоретическое и прикладное значение. В результате диссертантом разработаны методы и методики синтеза новых гетероциклических производных ферроцена и продемонстрирован и обоснован потенциал их применения в качестве multifunctional препаратов для терапии нейродегенеративных заболеваний.

Диссертация и автореферат соответствуют пунктам Паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

Автореферат диссертации Е.Ю. Зыряновой полностью соответствует тексту диссертации, отражает ее основное содержание, имеет логически грамотное построение и последовательность изложения результатов исследования.

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано достаточное количество научных работ. Диссертационная работа удовлетворяет требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор, Зырянова Елена Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, доцент,

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ведущий научный сотрудник лаборатории фосфорорганических лигандов

Мусина Эльвира Ильгизовна

Контактная информация:

«Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»,

420088, Республика Татарстан, г. Казань,

Ул. Академика Арбузова, д. 8, +7 (843) 273-48-93

Адрес электронной почты: elli@iopc.ru

«10» июня 2026 г.

