

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата химических наук Рогаткиной Елены Юрьевны
на диссертационную работу 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 работы

Диссертационное исследование Зыряновой Елены Юрьевны ориентировано на поиск направленных методов синтеза новых гетероциклических производных ферроцена различного строения, а также первичное биологическое тестирование полученных соединений как потенциальных агентов для терапии болезни Альцгеймера.

Одной из наиболее остро стоящих проблем медико-социального характера на протяжении десятилетий остается отсутствие эффективных препаратов для предупреждения и лечения тяжелых нейродегенеративных нарушений, в особенности болезни Альцгеймера (БА), приобретающей сегодня характер эпидемии. В значительной степени ограниченная эффективность применяемых препаратов обусловлена мультифакторной природой самих нейродегенеративных заболеваний, одним из ключевых факторов развития которых является окислительный стресс. БА характеризуется хроническими и прогрессирующими нейродегенеративными процессами, возникающими в результате накопления агрегатов бета-амилоидного пептида в составе экстраклеточных амилоидных отложений, агрегированного тау-белка – основного компонента внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, дисфункцией и дегенерацией холинергических синапсов, дисбалансом и накоплением металлов в мозге, а впоследствии и гибелью нейронов.

Производные ферроцена обладают особыми свойствами, связанными с выраженным обратимым окислительно-восстановительным поведением, стабильностью в биологических средах, липофильностью, а в некоторых случаях и значимым антиагрегантным действием в отношении β -амилоида, что обуславливает перспективность их биомедицинского применения. В этой связи поиск синтетических подходов к созданию мультифункциональных препаратов для терапии болезни Альцгеймера на основе (гетеро)арилсодержащих ферроценов, в том числе 1,1'-дизамещенных производных, представляет собой актуальную задачу в области органической и медицинской химии.

В рамках диссертационного исследования подобраны оптимальные условия протекания реакций ацилирования азинилферроценов; разработаны подходы к синтезу несимметричных 1-азинил-1'-алкенилферроценов; разработаны подходы к созданию 1,1'-дизамещенных циклопропансодержащих соединений на основе ферроцена; а также метод получения (гетеро)арилферроценов, содержащих 1Н-1,2,3-триазольный фрагмент; изучены антиоксидантная, антиагрегационная активности, эстеразный профиль соединений, их цитотоксичность.

Исходя из вышеизложенного, тематика диссертационной работы Зыряновой Елены Юрьевны является **актуальной**, а результаты этой работы имеют как фундаментальное, так и прикладное значение в области органического синтеза.

Структура и объем диссертации

Диссертация Зыряновой Е.Ю. написана на 194 страницах и построена традиционным образом: введение, литературный обзор по методам синтеза и свойствам биологически активных азинил- и азолосодержащих производных ферроцена (Глава 1), обсуждение полученных диссертантом результатов (Глава 2), экспериментальная часть (Глава 3), заключение и список использованной литературы, включающий 197 наименований.

Литературный обзор к диссертационной работе Зыряновой Е.Ю., посвященный методам синтеза и свойствам биологически активных азинил- и азолосодержащих производных ферроцена, представлен на 66 страницах, содержит 147 источников, опубликованных за последние 15 лет. Обзор написан хорошим литературным языком, точно и оптимально структурирован, в полной мере охватывает материал заданной тематики, подчёркивая её актуальность и значимость.

Вторая глава содержит результаты собственных систематических исследований.

В ходе проведенного исследования предложены методы синтеза 1-алкенил-1'-азинилферроценов. Было установлено, что азинилферроцены способны региоселективно вступать в реакцию ацетилирования с образованием исключительно 1-азинил-1'-ацетилферроценов, которые при взаимодействии с илидами в результате реакции Виттига дают соответствующие изопронилферроцены. Кроме этого, был использован альтернативный метод создания двойной связи при восстановлении кетогруппы ацетилферроценов с последующей дегидратацией спиртов.

В разделе «Синтез (гетеро)арилферроцифенов» впервые предложен метод синтеза несимметричных хиолинил- и 2,2'-бипиридилсодержащих аналогов

ферроцифена. Введение хиолинового или 2,2'-бипиридинового фрагментов повышает стереоселективность в реакции Мак-Мурри. Кроме того, монозамещенный ацетилферроцен в результате сочетания Мак-Мурри дает продукты пинаколиновой перегруппировки, тогда как 1-азинил-1'-ацетилферроцены образуют исключительно продукты сочетания 1- (азинил)-1'-(1-арилфенилметил)этил)-ферроцены.

Синтез 1,1'-дизамещенных циклопропансодержащих ферроценов выявил удобный и простой метод получения несимметричных 1,1'-дизамещенных циклопропансодержащих производных ферроцена. Были оптимизированы условия проведения реакций ацилирования и циклопропанирования. Показано, что образование циклопропанового цикла протекает в мягких условиях с хорошими, высокими выходами.

В разделе «Синтез ферроценилсодержащих производных 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов» была исследована возможность создания систем «триазол-ферроцен» с использованием 1-азинил-1'-(4-азидобутаноил) ферроценов в качестве исходных синтонов. Автором подобраны оптимальные условия проведения всех стадий данного превращения. В результате Cu-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения получен ряд новых несимметричных 1,1'-дизамещенных ферроцен-триазолов.

Результаты биологических испытаний представлены большим объемом обстоятельных исследований физиологической активности новых гетероциклических производных ферроцена. Проанализирована широкая выборка препаратов-кандидатов, синтезированных в диссертации, выбраны соединения-лидеры и проведена оценка перспектив их потенциального применения для терапии болезни Альцгеймера.

В главе 3 диссертации представлены экспериментальные методики синтеза исходных соединений и целевых продуктов, а также их физико-химические характеристики. Экспериментальная часть работы выполнена на профессиональном уровне с привлечением современного набора методов физико-химического анализа.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы, а также перспективы дальнейшей разработки темы.

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационного исследования сомнений не вызывает. Анализ состава, чистоты и физико-химических свойств полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании.

Научная новизна и практическая значимость

Синтезировано 85 новых соединений.

Разработан новый подход к синтезу 1-азинил-1'-алкенилферроценов. Впервые показано, что наличие азинильного фрагмента в структуре ферроцена влияет на региоселективность реакции ацилирования, в результате образуются исключительно 1,1'-дизамещенные производные (1-азинил-1'-ацетилферроцены и 1-азинил-1'-(4-хлорбутирил) ферроцены).

Впервые получены гетероциклические аналоги ферроцифена. Наличие азинильного фрагмента в 1-азинил-1'-ацетилферроценах влияет на *E,Z*-селективность образования продуктов реакции Мак-Мурри.

Показано, что 1-азинил-1'-(4-хлорбутирил) ферроцены под действием *tert*-BuOK способны образовывать продукты циклопропанирования, а не элиминирования.

В результате введения синтезированных в работе замещенных ферроценов в клик-реакции были получены новые производные на основе ферроцена и 1*H*-1,2,3-триазола, в том числе и несимметричные 1,1'-дизамещенные ферроценовые конъюгаты.

Впервые проведены биологические исследования по изучению антиоксидантной, антиагрегационной активности, эстеразного профиля и цитотоксичности новых представителей ряда ферроцена, показана перспективность этих соединений для дальнейшего поиска лекарственных средств для терапии Болезни Альцгеймера.

Практическая значимость представленного исследования связана с разработкой эффективных методов синтеза новых производных ферроцена, содержащих различные комбинации (гетеро)арильных заместителей, на основе реакций ацилирования по Фриделю-Крафсту, реакций Виттига и Мак-Мурри, медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения. Усовершенствована методика синтеза 4-азидобутаноилферроцена и впервые получены 1-азинил-1'-(4-азидобутаноил) ферроцены.

Для большинства синтезированных новых соединений, изучена антиоксидантная активность, эстеразный профиль, антиагрегационная активность, цитотоксичность по отношению к опухолевым и нормальным клеткам. На основании данных квантово-химических расчетов и молекулярного докинга предложено объяснение возможного механизма их действия. Новые синтезированные производные ферроцена, содержащие в своем строении фрагменты хинолина и 2,2'-бипиридина, являются перспективными соединениями для дальнейших исследований в качестве многофункциональных терапевтических средств, направленных на борьбу с БА, благодаря их

антихолинэстеразной, антиагрегационной и антиоксидантной активности в сочетании с низкой токсичностью.

Личный вклад соискателя связан с тем, что Зырянова Е.Ю. осуществляла сбор и проводила анализ литературных данных, планировала и проводила работы по синтезу новых соединений, принимала непосредственное участие в обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций, представляла результаты на конференциях.

Апробация работы и публикации. Результаты работы Зыряновой Е.Ю. опубликованы в международных, авторитетных химических журналах и прошли апробацию на международных и Российских конференциях.

Содержание диссертации соответствует содержанию автореферата и отражено в 5 статьях, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science. Результаты работы были доложены (с опубликованием 8 тезисов) на 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).

При чтении диссертации и автореферата возникли следующие **замечания и вопросы:**

Препараты для терапевтического применения должны быть растворимы в воде. Какова растворимость в воде полученных Вами производных ферроцена? Какова перспектива модификации Ваших соединений в водорастворимые?

Стр.4, 3я строка ферроцен обозначен как Fc, тогда как Fc – это обозначение ферроценильного заместителя. Ферроцен обозначают FcH.

Стр.10, 2я строка снизу. В отличии должно писаться с «е» на конце. Словосочетание «чисто органических» лучше заменить на «органических».

Стр. 11 фраза «будет предпринята попытка обобщить» не очень удачная, лучше писать конкретнее «представлена информация по...»

Предложение «Подходы к синтезу соединений, не изученных на биологическую активность, оставлены за пределами данного обзора.» напоминает дословный перевод с английского языка. Лучше заменить на «В обзоре не представлен синтез соединений, биологическая активность которых не изучена».

Стр. 78 фраза «были подтверждены при помощи набора физико-химических методов анализа» можно заменить на «подтверждены данными физико-химических методов анализа»

Стр. 80, последняя строка первого абзаца «...сопровождалось изменением цвета реакционной массы на ярко- желтый». Хорошо бы дописать какой цвет реакционной массы был изначально.

Стр. 80, последняя строка 2го абзаца «...требуется дополнительный нагрев...» уточнить до какой температуры.

Стр. 76. Схема 2.1. Желательно отметить выходы всех продуктов 4а-е, а не только последнего.

Стр. 119. Заголовок «Химическая часть» корректнее заменить на «Синтетическая часть»

Следует указывать ссылки на источник в заголовках таблиц, схемах, рисунках и дублировать одну и ту же ссылку, если она указана на предыдущей странице, а повествование, которое к ней относится, переходит на следующую страницу. Как например это лучше сделать на стр. 36 с ссылкой 74, а также на стр. 43, стр. 49, 60, 69, 73.

Необходимо отметить, что замечание и вопросы являются **непринципиальными** и не влияют на концепцию и научное значение результатов, полученных в диссертационном исследовании Зыряновой Е.Ю.

Заключение

Диссертационная работа Зыряновой Елены Юрьевны «(Гетеро)арилферроцены: синтез и физиологическая активность» является высоко актуальным, законченным, научно-обоснованным исследованием, отличающимся оригинальностью, научной новизной и практической значимостью.

По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертационная работа Зыряновой Елены Юрьевны **удовлетворяет** всем требованиям, установленным 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:

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов реакции Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Рогаткина Елена Юрьевна

Телефон: +7(9)

Адрес электронной почты: jdyotvet@yandex.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

Телефон: 8 (499) 135-92-02

Адрес официального сайта организации: <https://ineos.ac.ru/>



10.06.2026 г.

Подпись Рогаткиной Е.Ю. заверяю:

М.П.

