

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук, доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Фёдоров Алексей Юрьевич, член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Ярёмченко Ивана Андреевича на тему: «Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152–ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте

Член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского



ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ

ЗАМ. НАЧАЛЬНИКА УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
ННГУ им. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО

Т.А. СУББОТИНА

А.Ю. Фёдоров

29 декабря 2025 г.

Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Ярёменко Ивана Андреевича
«Циклические пероксиды: решение проблемы селективного
пероксидирования ди- и трикетонов»
по специальности 1.4.3 – Органическая химия
на соискание ученой степени доктора химических наук

Фамилия, имя, отчество	Федоров Алексей Юрьевич
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия)
Ученое звание	член-корреспондент РАН, профессор
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского"
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование подразделения	Химический факультет
Почтовый индекс, адрес организации	603950, Нижегородская обл, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
Веб-сайт	https://www.unn.ru/
Телефон	+7-910-872-38-70
Адрес электронной почты	afedorovnn@ya.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Fonareva I. P., Kolesnikova E. E., Mitroshina E. V., Marasanova E. A., Vedunova M. V., Fedorov A. Y. , Shchegravina E. S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Monocarboxylate Transporter MCT1 Inhibitors Based on 1,5-Diarylpyrazoles // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2025. – Т. 61, № 7. – С. 1259-1272.

2. L. V. Krylova, V. F. Otvagin, G. P. Gribova, N. S. Kuzmina, E. A. Fedotova, I. V. Zelepukin, A. V. Nyuchev, A.V. Kustov, P. K. Morshnev, D. B. Berezin, M. O. Koifman, S. Z. Vatsadze, I. V. Balalaeva, **A. Yu. Fedorov**. Developing Chlorin/Arylaminoquinazoline Conjugates with Nanomolar Activity for Targeted Photodynamic Therapy: Design, Synthesis, SAR, and Biological Evaluation // Journal of Medicinal Chemistry. – 2025. – T. 68, № 2. C. 1901-1923.
3. N. S. Kuzmina, G. P. Gribova, E. M. Pnachina, L. V. Krylova, E. A. Fedotova, I. V. Balalaeva, **A. Yu. Fedorov**, V. F. Otvagin. The Development of *meso*-Methyl-BODIPY Conjugates with Boc-*seco*-CBI and Cabozantinib: The Practical Challenges of Red-Light-Activated Prodrugs for Anticancer PDT // Bioconjugate Chemistry. – 2025. – T. 36, № 9. - C. 2061-2078.
4. Otvagin V.F., Krylova L.V., Peskova N.N., Kuzymina N.S., Fedotova E.A., Nyuchev A.V., Romanenko Yu.V., Koifman O.I., Vatsadze S.Z., Schmalz H.-G., Balalaeva I.V., **Fedorov A.Yu.** A first-in-class β -glucuronidase responsive conjugate for selective dual targeted and photodynamic therapy of bladder cancer // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2024. - T. 269. - C. 116283.
5. Sachkova A. A., Rysina Y. D., Svirshchevskaya E. V., Grishin I. D., **Fedorov A. Yu.**, Shchegravina E. S. Design, Synthesis, and In Vitro Antiproliferative Activity of 4,5,6-Trisubstituted 2-Aminopyrimidines as Potential TGF- β Inhibitors // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2024. – T. 60, № 4. – C. 672-683.
6. Kudryashova E.S., Yarushina M.A., Gavryushin A.E., Grishin I.D., Malysheva Yu.B., Otvagin V.F., **Fedorov A.Yu.** One-Pot Lewis Acid Mediated Water-Promoted Transformation of Styrenes to α -Substituted Conjugated Enals // Organic Letters. – 2023. – T 25. № 27. - C. 4996–5000.
7. Gracheva I. A., Schmalz H.-G., Svirshchevskaya E. V., Shchegravina E. S., **Fedorov A. Yu.** Design of an aryne-platform for the synthesis of non-racemic heterocyclic allocolchicinoids //

	<p>Organic & Biomolecular Chemistry. – 2023. – Т. 21, № 30. – С. 6141-6150.</p> <p>8. Zapevalova M. V., Shchegravina E. S., Fonareva I. P., Salnikova D. I., Sorokin D. V., Scherbakov A. M., Maleev A. A., Ignatov S. K., Grishin I. D., Kuimov A. N., Konovalova M. V., Svirshchevskaya E. V., Fedorov A. Yu. Synthesis, Molecular Docking, In Vitro and In Vivo Studies of Novel Dimorpholinoquinazoline-Based Potential Inhibitors of PI3K/Akt/mTOR Pathway // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23, № 18.</p> <p>9. Fedorov A. Yu., Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Kuzymina N.S., Kudryashova E.S. Conjugates of porphyrinoid-based photosensitizers with cytotoxic drugs: current progress and future directions toward selective photodynamic therapy // Journal of Medicinal Chemistry. – 2022. Т. 65. № 3. - С. 1695–1734. 2022.</p> <p>10. Kuzmina N. S., Otvagin V. F., Maleev A. A., Urazaeva M. A., Nyuchev A. V., Ignatov S. K., Gavryushin A. E., Fedorov A. Yu. Development of novel porphyrin/combretastatin A-4 conjugates for bimodal chemo and photodynamic therapy: Synthesis, photophysical and TDDFT computational studies // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2022. – Т. 433. – С. 114138.</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские</p>	<p>Не являюсь</p>

работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

Заведующий кафедрой органической химии Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.
 член-корр. РАН, д.х.н., профессор



ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ

**ЗАМ. НАЧАЛЬНИКА УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
 НИГУ ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО**

Т.А. СУББОТИНА

А.Ю. Федоров

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Ярёменко Ивана Андреевича «Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования

Работа И.А. Ярёменко посвящена разработке простых, удобных и селективных методов синтеза циклических пероксидов и озонидов, в том числе, каркасного строения, на основе доступных ди- и трикетонов, изучению их химических свойств, стабильности, а также использованию полученных соединений в качестве новых средств защиты растений. Органические пероксиды уже многие десятилетия используются в качестве инициаторов радикальной полимеризации, эффективных окислителей и реагентов тонкого органического синтеза. Открытие в 70-х годах прошлого века природного пероксида артемизинин, позволило создать новое направление в современной медицинской химии – пероксидных терапевтических агентов для лечения малярии и других инфекций, вызываемых паразитами, рака, туберкулеза и вирусных заболеваний. За открытие артемизинина и создание на его основе нового подхода в лечении малярии китайский ученый Юю Ту (Tu Youyou) в 2015 г была удостоена Нобелевской премии. В связи с этим диссертационная работа И.А. Ярёменко, целью которой является разработка новых технологичных и селективных методов синтеза циклических и каркасных пероксидов выполнена в чрезвычайно актуальной и востребованной области.

Общая структура и апробация работы

Рецензируемая диссертация изложена на 512 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка используемой литературы, содержит 37 таблиц, 41 рисунок и 169 схем. Библиографический указатель содержит 380 источников. Результаты диссертации опубликованы в 31 статье в периодических научных изданиях из списка ВАК, 6 патентах РФ на изобретение и в 21 тезисах устных докладов на конференциях, симпозиумах и съездах российского и международного уровней.

Литературный обзор

Приведенный в работе И.А. Ярёмченко литературный обзор (37 страниц, 197 литературных источников) посвящен современным методам синтеза органических пероксидов с применением разнообразных кислот Льюиса, гетерополикислот, с использованием различных каталитических систем. Обзор является содержательным, имеет аналитический характер и при желании читателя позволяет оценить не только путь, уже пройденный в данной области, но и наметить новые перспективные направления в области создания пероксидных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость

В ходе выполнения своего исследования И.А. Ярёмченко получил ценные научные результаты. Эти результаты можно условно отнести к нескольким «научным сюжетам»:

1. Разработка методов синтеза циклических пероксидов на основе ди- и трикетонов и пероксида водорода.
2. Создание каскадных многокомпонентных методологий синтеза циклических аминокпероксидов.
3. Исследование селективных трансформаций пероксидов, аминокпероксидов и озонидов в присутствии металлов переменной валентности.
4. Исследование биологических свойств циклических пероксидов, аминокпероксидов и озонидов.

Успех рецензируемой работы обусловлен эффективным сочетанием тонкого органического синтеза с применением квантово-механических методов исследования, конформационного анализа и виртуозным владением современными методиками ЯМР-спектроскопии. Использование в работе комплекса современных методов органической химии позволили создать новые синтетические методологии для получения циклических и каркасных пероксидов, озонидов и аминокпероксидов, а также важных синтетических строительных блоков на основе полученных пероксидов. Созданы большие библиотеки пероксидов, в которых найдены молекулы лидеры, обладающие антипролиферативной, антималярийной и противогрибковой активностью.

В первой части работы предложен метод селективного синтеза мостиковых озонидов при пероксидировании δ -дикетонов пероксидом водорода в присутствии кислот Льюиса. Установлено, что ключевым фактором в этой реакции является наличие объемных заместителей между карбонильными группами. В аналогичных условиях при пероксидировании β,γ' -трикетонов

пероксидом водорода в присутствии кислот Бренстеда с хорошими выходами и высокой селективностью образуются мостиковые трициклические моно- и дипероксиды. На основании полученных экспериментальных и расчетных данных были сформулированы эмпирические принципы дизайна полипероксидных циклических и каркасных структур. Предложен эффективный метод гетерогенного пероксидирования β - и δ -дикетонов, а также β,δ' -трикетонов пероксидом водорода в присутствии каталитических количеств иммобилизованной на силикагеле фосформолибденовой кислоты или с применением ионообменных смол. Показано, что в этих реакциях возможна трехкратная регенерация иммобилизованного на SiO_2 катализатора без существенного снижения выходов целевых пероксидов.

Во второй части работы предложен простой, селективный и атом-экономичный метод получения мостиковых аминпероксидов исходя из ациклических δ -дикетонов, а также каркасных трициклических аминпероксидов из β,δ' -трикетонов на основе их каскадной трехкомпонентной конденсации с пероксидом водорода и источником NH-группы - аммиака, солей аммония, гидразидов карбоновых или сульфокислот, а также мочевины. Целевые продукты получают с хорошими – высокими выходами, а в случае синтеза пероксидов исходя из δ -дикетонов с хорошей Z-селективностью. Синтезированные аминпероксиды демонстрируют поразительную стабильность, что позволяет их вовлекать в различные трансформации функциональных групп с сохранением аминпероксидных циклов. Это явление авторы объясняют сильной $n\text{N} \rightarrow \sigma^*\text{C}-\text{O}$ гиперконъюгацией в мостиковых и трициклических аминпероксидах, что стабилизирует пероксидный цикл, и «защищает» NH-группу от алкилирующих и ацилирующих агентов. На основе полученных экспериментальных данных, квантово-механических расчетов, применения метода меченных атомов, а также спектроскопии ЯМР были предложены возможные реакционные маршруты каскадного синтеза аминпероксидных производных.

В третьей части работы авторы использовали синтезированные в диссертации пероксиды в качестве реагентов тонкого органического синтеза. Было показано, что трициклические монопероксиды в присутствии солей двухвалентного железа превращаются с хорошими - высокими выходами в соответствующие α -гидрокси- δ -дикетоны. Установлено, что взаимодействие мостиковых озонидов с FeBr_2 , FeCl_2 и FeI_2 протекает через последовательные разрывы связей O-O, C-C и галогенирование с селективным образованием α -галогензамещенных δ -кетозэфиров с хорошими выходами. И, наконец, было показано, что аминпероксиды в присутствии солей Fe(II) способны легко с

хорошими выходами перегруппировываться в 2,4-тетразамещенные тетрагидрофураны. К сожалению, в последнем случае, авторам не удалось достичь значительных значений Z/E-селективности. Во всех случаях в работе предложены реакционные маршруты, объясняющие траектории образования из различных пероксидов α -гидрокси- δ -дикетонов, α -галогензамещенных δ -кетозфиров и замещенных тетрагидрофуранов.

И, наконец, в финальной части диссертации изучена биологическая активность синтезированных в работе пероксидов. Показано, что некоторые из мостиковых озонидов и аминокпероксиды проявляют антипролиферативную активность по отношению к клеткам рака печени (HepG2), простаты (PC3 и DU 145) и легкого (A549) в микро- и субмикромольных диапазонах концентраций, а также антималярийную активность по отношению к паразитам *Plasmodium falciparum* (K1) и *Plasmodium falciparum* (3D7). Впервые установлено, что циклические пероксиды (мостиковые 1,2,4,5-триоксаны) обладают активностью по отношению к широкому ряду фитопатогенных грибов, а также против аскофероза – грибкового заболевания, приводящего к гибели сельскохозяйственных насекомых (пчел и шмелей). Наиболее активные соединения превосходят по активности коммерческие фунгициды триадимефон и крезоксим-метил, что позволяет рассматривать их как перспективные агенты для сельскохозяйственного применения. Для доказательства противогрибковой активности пероксидов для соединений лидеров были успешно проведены полевые испытания. Таким образом, в диссертации открыт новый тип средств защиты растений.

Достоверность полученных результатов

Результаты рецензируемой работы сомнений не вызывают, поскольку получены на основе квалифицированного применения современных методов органического синтеза и физико-химических исследований: спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, РСА, современных биохимических подходов, а также методов квантовой химии. Полученные результаты обсуждены с использованием новых данных современной химической литературы.

Практическая значимость

В диссертации предложены и развиты новые препаративные методы органического синтеза, позволяющие с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью исходя из легко доступных реагентов получать широкий спектр циклических и каркасных пероксидных соединений. Открыт новый класс фунгицидов, протестированных в полевых условиях, что имеет принципиальное значение для продовольственной безопасности нашей страны.

Замечания

Работа И. А. Ярёмченко выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументировано. Имеются вопросы, носящие дискуссионный характер:

1. Каковы механизмы перегруппировок, приведенных на схемах 2.11А и 2.11В?
2. Почему часть озонидов, приведенных на схеме 2.16 образуются с некоторой Z-селективностью, а часть с E-селективностью. Можно ли в реакциях подобного типа осуществлять более глубокий контроль Z/E-селективности, например, при использовании вместо пероксида водорода стерически более затрудненных пероксидов – ГПТБ или ГПК и т.п.?
3. Почему на схеме 3.12, 3.13 и далее при синтезе аминпероксидов с нуклеофилом реагирует менее электрофильный иминный углерод, а не более электрофильный карбонильный?
4. Каким образом на схеме 3.14 в соединении XIII возникают CD_3 группы?
5. Каков маршрут трансформации интермедиата Д в производное 46а на схеме 4.4?
6. Каковы критерии при переходе от исследований фунгицидной активности молекул в лабораторных условиях к проведению полевых исследований? Перед проведением полевых исследований, проводились ли исследования фунгицидной активности на растениях в контролируемых лабораторных условиях? Как влияют пероксидные фунгициды на микрофлору почвы и почвенных животных?

Очевидно, что указанные вопросы не принципиальны и не могут повлиять на общую высокую оценку работы и тем более не ставят под сомнение ценность полученных в ней результатов.

Заключение

Представленную диссертационную работу Ярёмченко И.А. можно квалифицировать как крупное научное достижение, в области разработки новых селективных препаративных методов синтеза циклических пероксидов. В работе предложен новый класс фунгицидов, успешно протестированных в полевых условиях. Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны, выводы носят обобщающий характер. Основное содержание работы отражено в 25 статьях в рецензируемых журналах, из них 5 статей в одних из самых рейтинговых мировых журналах по химии - J. Am. Chem. Soc., Angew. Chem. Int. Ed. По теме работы опубликовано 6 обзоров и получено 6 Российских патентов. Публикации автора подтверждают его высокий профессиональный уровень. Результаты работы были доложены на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Многие положения диссертационного исследования могут найти

применение в университетских учебных курсах по химии, результаты могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, в которых изучаются методы получения и применение органических соединений: в ИОХ им. Н.Д. Зелинского, ИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН, ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Институте биохимии им. А.Н. Баха, а также в учебных курсах МГУ им. М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ННГУ им. Н.И. Лобачевского и других ВУЗах и академических институтах.

Диссертация «Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов» полностью отвечает критериям, определенным для диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в пунктах 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г в действующей редакции), а ее автор – Ярёмченко Иван Андреевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент
Федоров Алексей Юрьевич,
доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой
органической химии химического факультета
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет
им. Н. И. Лобачевского»

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»,
603950, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23, +7-910-872-38-70
Адрес электронной почты: afedorovnn@yandex.ru

«10» _____ марта _____ 2026 г.

_____ А.Ю. Федоров

Подпись А. Ю. Федорова удостоверяю
начальник управления кадров
ННГУ им. Н. И. Лобачевского

_____ Т.А. Лапоног

