

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, **Приходченко Петр Валерьевич**, доктор химических наук, заведующий Лабораторией пероксидных соединений и материалов на их основе ФГБУН ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы **Беляковой Юлии Юрьевны** на тему «Синтез и превращения аминпероксидов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

доктор химических наук,
заведующий Лабораторией пероксидных
соединений и материалов на их основе
ФГБУН ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН
21 апреля 2023 г.

Приходченко П.В.

Подпись руки Приходченко П.В.
УДОСТОВЕРЯЮ _____
Зав. протокольным
отд. ИОНХ РАН _____



Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Беляковой Юлии Юрьевны на тему «Синтез и превращения аминопероксидов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Фамилия Имя Отчество оппонента	Приходченко Петр Валерьевич
Шифр и наименования специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.01 – неорганическая химия
Ученая степень и отрасль науки	доктор химических наук
Год защиты диссертации	2014
Ученое звание	нет
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук
Занимаемая должность	заведующий лабораторией
Почтовый индекс, адрес организации	119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31
Телефон	+79151531500
Адрес электронной почты	prikhman@gmail.com
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 10 публикаций)	1. Medvedev A.G., Grishanov D.A., Mikhaylov A.A., Churakov A.V., Tripol'skaya T.A., Ottenbacher R.V., Bryliakov K.P., Shames A.I., Lev O., Prihodchenko P.V. Triphenyllead Hydroperoxide: A 1D Coordination Peroxo Polymer, Single-Crystal-to-Single-Crystal Disproportionation to a Superoxo/Hydroxo Complex, and Application in Catalysis. <i>Inorganic Chemistry</i> , 2022 , 61 (21), 8193 – 8205. 2. Medvedev A.G., Churakov A.V., Navasardyan M.A., Prihodchenko P.V., Lev O., Vener M.V. Fast Quantum Approach for Evaluating the Energy of Non-Covalent Interactions in Molecular Crystals: The Case

- Study of Intermolecular H-Bonds in Crystalline Peroxosolvates. *Molecules*, **2022**, 27 (13), 4082.
3. Navasardyan M.A.; Bezzubov S.I., Medvedev A.G., Prikhodchenko P.V., Churakov A.V. Novel peroxosolvates of tetraalkylammonium halides: the first case of layers containing hydrogen-bonded peroxide molecules. *CrystEngComm*, **2022**, 24, 38-42.
4. Kansuzyan A.V., Farafonova S.D., Saverina E.A., Krylova I.V., Balycheva V.A., Akyeva A.Ya., Medvedev A.G., Nikolaevskaya E.N., Egorov M.P., Prikhodchenko P. V., Syroeshkin M. A. Highly soluble germanium dioxide as a new source of germanium for derivatization with organic compounds. *Mendeleev Communications*, **2022**, 32 (1), 25-27.
5. Medvedev A.G., Sharipov M.Yu., Grishanov D.A., Eshtukov A.V., Churakov A.V., Buldashov I.A., Egorov P.A., Lev O., Prikhodchenko P.V. Synthesis and crystal structure of triphenyltin and lead complexes with organic peroxides. *Mendeleev Communications*, **2022**, 32 (1), 57-59.
6. Buldashov I.A.; Medvedev A.G.; Mikhaylov A.A.; Churakov A.V.; Lev O.; Prikhodchenko P.V. Non-covalent interactions of the hydroperoxo group in crystalline adducts of organic hydroperoxides and their potassium salts. *CrystEngComm*, **2022**, 24, 6101-6108.
7. Medvedev A.G., Churakov A.V., Prikhodchenko P.V., Lev O., Vener M.V. Crystalline Peroxosolvates: Nature of the Coformer, Hydrogen-Bonded Networks and Clusters, Intermolecular Interactions. *Molecules*, **2021**, 26 (1), 26.
8. Churakov A.V., Medved'ko A.V., Prikhodchenko P.V., Krut'ko D.P., Vatsadze

	<p>S.Z. First example of peroxosolvate of iodine-containing organic molecule. <i>Mendeleev Communications</i>, 2021, 31 (3), 352-355.</p> <p>9. Medvedev A. G., Grishanov D. A., Churakov A. V., Mikhaylov A. A., Lev O., Prikhodchenko P. V. Hydroperoxo double hydrogen bonding: stabilization of hydroperoxo complexes exemplified by triphenylsilicon and triphenylgermanium hydroperoxides. <i>Crystengcomm</i>, 2020, 22 (11), 1922-1928.</p> <p>10. Churakov, A. V., Grishanov D. A., Medvedev A. G., Mikhaylov A. A., Tripol'skaya T. A., Vener M. V., Navasardyan M. A., Lev O., Prikhodchenko P. V. Cyclic dipeptide peroxosolvates: first direct evidence for hydrogen bonding between hydrogen peroxide and a peptide backbone. <i>Crystengcomm</i>, 2019, 21 (33), 4961-4968.</p>
--	---

доктор химических наук,
 заведующий Лабораторией пероксидных
 соединений и материалов на их основе
 ФГБУН ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН



Приходченко П.В

21 апреля 2023 г.

Подпись руки *Приходченко П.В.*
 УДОСТОВЕРЯЮ
 Зав. протокольным
 отд. ИОНХ РАН



О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу

Беляковой Юлии Юрьевны на тему

«Синтез и превращения аминокпероксидов»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия

Диссертационное исследование, выполненное Беляковой Ю.Ю., посвящено развитию химии стабильных циклических аминокпероксидов – уникальных структур, содержащих в своём составе одновременно как окислительный (пероксидную группу), так и восстановительный фрагмент (амино-группу). В последнее время органические пероксиды привлекают огромное внимание исследователей в связи с обнаруженным у них широким спектром биологической активности и открывающейся перспективой их использования в качестве лекарственных препаратов. Однако, получение стабильных аминокпероксидов практически не исследовано. Таким образом, разработка селективных методов синтеза новых типов стабильных соединений, содержащих -N-C-O-O- фрагмент, несомненно, является актуальной задачей. Значимым достижением работы является открытие автором очень редкого процесса в химии пероксидов – первой перегруппировки в классе аминокпероксидов с сохранением пероксидной группы. Установлено, что аминокпероксиды проявляют активность против хлорохин-устойчивого малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (K1), селективную цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам печени (HepG2) и легких (A549). Таким образом, аминокпероксиды являются перспективным классом для создания лекарственных веществ. В работе присутствует одновременно и фундаментальная составляющая, и прикладная. С учетом этого диссертацию следует признать крайне **актуальной**.

Диссертационная работа Беляковой Ю.Ю. построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов,

экспериментальной части, выводов, а также списка литературы, насчитывающего 355 наименований.

В литературном обзоре собрано и описано большинство известных на данный момент работ по методам синтеза соединений с фрагментом -N-C-O-O-. Автором проведен грамотный анализ имеющегося материала и сделаны важные заключения. Представленный обзор логически связан с проведенным диссертационным исследованием.

Обсуждение результатов последовательно разбито на четыре раздела. В первом разделе описывается предложенный общий метод синтеза функционализированных мостиковых аминокпероксидов на основе трехкомпонентной конденсации ациклических δ -дикетонров, пероксида водорода и источника NH-группы, а также открытие первой перегруппировки в классе аминокпероксидов с сохранением пероксидного фрагмента. Во втором представлена эффективная сборка стабильных мостиковых трициклических аминокпероксидов на основе трехкомпонентной конденсации β, δ' -трикетонров с пероксидом водорода и источником NH-группы. В третьем разделе описывается подход к селективной сборке *N*-замещенных аминокпероксидов. В последнем представлена биологическая активность полученных соединений. Важным технологическим преимуществом найденных соединений является их простой синтез из коммерчески доступных недорогих исходных субстратов.

Экспериментальная часть диссертации соответствует всем общепринятым стандартам для синтетических работ подобного рода. Строение всех полученных автором соединений надежно подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N с использованием методов 2D-корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC), а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение семи представителей синтезированного ряда аминокпероксидов подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Учитывая это, полученные автором экспериментальные результаты следует считать полностью достоверными.

Основные итоги диссертационной работы сводятся к следующему:

1. Предложен общий подход к синтезу стабильных мостиковых функционализированных аминпероксидов без использования катализатора путем трехкомпонентной конденсации ациклических δ -дикетонов с пероксидом водорода и источниками NH-группы, такими как водный раствор аммиака и соли аммония.
2. Показано удивительное свойство NH-группы, которая в силу сопряжения $nN \rightarrow \sigma^*C-O$ теряет нуклеофильность и приобретает амидный характер.
3. Открыт подход к селективной сборке трициклических аминпероксидов на основе β, δ' -трикетонов, источника NH-группы и пероксида водорода.
4. Разработан подход к селективной сборке *N*-замещенных аминпероксидов посредством катализируемой кислотой трехкомпонентной конденсации δ -дикетонов с H_2O_2 и гидразидами.

В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, **научная новизна** работы, её выводы и практическая значимость замечаний у оппонента не вызывают.

С практической точки зрения полученные результаты могут быть значимы для фармакологии и медицины. Так, обнаружено, что аминпероксиды проявляют активность и селективность в отношении клеток рака легкого A549 и не токсичны для клеток печени.

В качестве вопросов и замечаний к диссертационной работе можно отметить следующее:

1. Предполагаемый механизм синтеза мостиковых аминпероксидов на основе трехкомпонентной конденсации ациклических δ -дикетонов подразумевает участие молекулярного пероксида водорода как нуклеофила (стр. 4, 113 и др.). При этом в качестве нуклеофила не рассматривается гидропероксид-анион OOH^- , который образуется в данной системе при взаимодействии аммиака и пероксида водорода [Churakov A.V. et al. A Model Proton-Transfer System in the Condensed Phase: $NH_4^+ OOH^-$, a Crystal with Short Intermolecular H-bonds. *J. Chem. Phys.* 2010, 133(16), 164506–164515, DOI:10.1063/1.3493688]. Данное равновесие не рассматривается в

ходе обсуждения соотношения реагентов и механизма реакции. При этом в большинстве случаев (Таблица 1) используется избыток аммиака, который депротонирует пероксид водорода.

2. В работе в качестве источника NH-группы используется коммерческий карбонат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. Однако известно, что соединение является неустойчивым, и не может быть выделено в чистом виде, а коммерческий продукт представляет собой смесь карбамата аммония и гидрокарбоната аммония (Fortes A.D. et al. Structure, hydrogen bonding and thermal expansion of ammonium carbonate monohydrate. *Acta Crystallogr.* 2014, B70(6), 948–962, DOI: 10.1107/S205252061402126X; Kuhn N. et al. Über die Identität eines sogenannten Ammoniumcarbonat-Präparates. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 633(4), 653–656. DOI:10.1002/zaac.200600392).

3. Влияет ли последовательность введения конкурентных нуклеофилов (источник NH-группы и пероксид водорода) в реакционную смесь на выход продуктов реакции получения циклических аминокпероксидов?

4. В работе не приведено описание кристаллических структур для соединений, охарактеризованных методом рентгеноструктурного анализа. Для ряда структур характерно образование H-связей между амино- и пероксо группами соседних молекул, которые, очевидно, играют важную роль в стабилизации кристаллических аминокпероксидов (соединения 17d, 33ua).

5. В работе не обсуждается возможное окисление аминов, гидразина и гидразидов пероксидом водорода, и меры безопасности, которые в этой связи следует предпринимать.

В целом, отмеченные замечания не затрагивают основные положения работы и не снижают ее ценности, не влияют на общее положительное впечатление о диссертационной работе. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему в области органического синтеза, медицинской химии и получения практически важных молекул. Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание работы.

Материал диссертационного исследования отражен в 5 статьях, опубликованных в ведущих мировых рецензируемых научных журналах и представлен в 10-ти тезисах докладов на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а её автор Белякова Юлия Юрьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент
доктор химических наук,
заведующий Лабораторией пероксидных
соединений и материалов на их основе
ФГБУН Институт общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова РАН

Приходченко П.В.

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, 31
Тел.: +7 (495) 775-65-85 доб. 434
e-mail: prikhman@gmail.com

06 июня 2023 г.

Подпись руки *Григорьев*
УДОСТОВЕРЯЮ
Зав. протокольным
отд. ИОНХ РАН

