

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ярёмченко Ивана Андреевича на тему: «Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертационная работа Ярёмченко И.А. связана с масштабным и систематическим изучением одной из популярных областей химии эффективные окислители и источники свободных радикалов - органических пероксидов, которые находят широкое применение в процессах радикальной полимеризации, а также являются важными реагентами для процессов лабораторного и промышленного синтеза. В тоннажных объемах пероксиды различного строения используют в химической промышленности в качестве инициаторов и сшивающих агентов для полимеризации этилена, стирола, бутадиена, хлорвинила и акрилатов. Ключевым событием в развитии химии пероксидов явилось открытие артемизинина, как стабильного природного циклического пероксида китайским ученым Ту Юю (Нобелевской премии, 2015 год). Это событие сыграло значительную роль в изменении отношения к органическим пероксидам, как потенциально неустойчивым и склонным к взрыву соединениям. Высокая стабильность и противомаларийная активность артемизинина, стимулировали поиск новых активных аналогов - как полусинтетических, так и полностью синтетических циклических пероксидов, в первую очередь таких, как 1,2,4- триоксоланы (озониды), 1,2-диоксоланы, 1,2-диоксаны и 1,2,4,5-тетраоксаны. Данные классы соединений демонстрируют широкий спектр биологической активности. На основе синтетического озонида артеролана разработан и внедрен в медицинскую практику современный противомаларийный препарат *synriam*. Выделением из грибов циклических аминокпероксидов фумитреморгина А и веррукулогена, а из растения *Catharanthus roseus* был выделен из алкалоида катарозеумина, расширилось представление о пероксидах, содержащих не только пероксидную связь O-O, но и более сложные гетероатомные фрагменты типа N-C-O-O. Таким образом, органические пероксиды представляют собой перспективный, но всё ещё практически неизученный класс соединений для создания веществ с ценными биологическими свойствами, поэтому разработка селективных методов их синтеза остаётся актуальной проблемой современной органической химии.

Научная новизна. Судя по автореферату, в диссертационной работе Ярёмченко И.А. решена фундаментальная проблема синтеза стабильных циклических пероксидов из карбонильных соединений и определены основные факторы, определяющие селективность образования циклических пероксидов и их стабильность:

- Разработана новая методология селективного конструирования озонидов из ациклических δ -дикетонов и пероксида водорода, в которой не используют взрывоопасный озон. Важным являются результаты, где автором определены ключевые стерические и стереоэлектронные факторы, которые приводят к эффективной сборке и стабилизации озонидного цикла.
- Впервые показана принципиальная возможность сборки сложных каркасных пероксидов в условиях гетерогенного катализа из δ -дикетонов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из β -дикетонов, которые ранее реализовались исключительно в гомогенных условиях. Использование гетерогенного катализа открыло новые возможности для дальнейшего развития методов синтеза сложных органических пероксидов.
- Открыта первая перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента O-O в присутствии фосфорномолибденовой (ФМК) или фосфорновольфрамовой кислот (ФВК) в качестве кислотного катализатора, а в качестве растворителя - CH_3CN или CH_2Cl_2 , что открывает новые возможности в пероксидировании β, δ' -трикетонов, а именно, можно получать структуры трех типов: трициклический монопероксид,

тетраоксан и озонид, причем тетраоксаны и озониды содержат карбонильную группу.

- Разработан метод селективного пероксидирования β,γ' -трикетонов в присутствии кислот, который открывает новые классы трициклических моно- и дипероксидов. Важным, в данном методе, является установление закономерности формирования трициклических пероксидов на основе β,γ' -трикетонов и пероксида водорода: для α -дизамещённых β,γ' -трикетонов каскадное превращение может быть остановлено на стадии образования монопероксида. Автором установлено, что селективность пероксидирования определяется размером заместителя R в β,γ' -трикетоне: дипероксид образуется в случае незатрудненного R, тогда как для более объемного R селективность смещается в сторону монопероксида.
- С использованием трёхкомпонентной конденсации линейных δ -дикетонов и β,δ' -трикетонов с пероксидом водорода и азотсодержащими субстратами (NH-компонентами) впервые разработаны подходы к селективной сборке N-незамещённых и N-замещённых аминопероксидов, что позволяет целенаправленно формировать стабильные каркасные аминопероксидные структуры.
- Показано селективное превращение каркасных циклических пероксидов с образованием функционализированных соединений под действием солей металлов переменной валентности: трициклические монопероксиды под действием FeSO_4 образуют α -гидрокси- δ -дикетоны; озониды под действием галогенидов железа (II) превращаются в α -галогензамещённые- δ -кетозэфиры. Аминопероксиды под действием FeCl_2 селективно перегруппировываются в замещённые тетрагидрофураны, содержащие амидную, ацетильную или сложноэфирную функциональную группу в зависимости от строения исходного аминопероксида.

Практическая ценность работы. Практическая ценность разработанных диссертантом методов была показана в представленных эффективных и технологически удобных методах синтеза стабильных мостиковых озонидов из линейных δ -дикетонов и H_2O_2 , исключая использование озона. Эти методы позволяют получать озониды, содержащие функциональные группы, чувствительные к действию озона. Важным является то, что диссертантом заложены основы для формирования общих принципов и рекомендаций для сборки жестких полициклических пероксидных каркасов из трикетонов и пероксида водорода. Особо хотелось отметить, что разработанные методы селективного аминопероксидирования линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонов с H_2O_2 и гидразидами с образованием N-замещённых аминопероксидов, открывают новые пути к дизайну биологически активных соединений на основе пероксидов.

Особую ценность представляют результаты по исследованию цитотоксической активности синтезированных соединений в отношении клеточных линий рака печени (HepG2), простаты (PC3 и DU145) и лёгкого (A549). Показано, что ряд соединений обладает выраженной активностью и избирательным действием. Впервые показано, что циклические пероксиды способны проявлять фунгицидную активность, что открывает перспективы их применения в качестве средств защиты растений и против аскофероза – грибкового заболевания, вызывающего гибель пчелосемей.

По автореферату имеются следующие вопросы:

1. В подходе к синтезу озонидов из δ -дикетонов и пероксида водорода (схема 2) используют 3.7M H_2O_2 в Et_2O . Означает ли это, что для приготовления данного раствора использовали 100% H_2O_2 ? Автор утверждает, что оптимальными условиями для сборки озонидов являются: 3.7 M H_2O_2 в Et_2O (**0.5 моль H_2O_2 / 1 моль** исходного δ -дикетона). Возникает вопрос – каким образом достигается выход целевых продуктов до 96%, если в его структуре озонидная связь -O-O- за счет атомов кислорода перекиси водорода?

2. Автором было обнаружено, что если применить фосфорномолибденовую (ФМК) или фосфорновольфрамную кислоту (ФВК) в качестве кислотного катализатора, а в качестве растворителя - CH_3CN или CH_2Cl_2 , то открываются новые возможности в пероксидировании β, δ' -трикетонов. Почему именно эти два растворителя с разной природой оказались эффективными? Использовались ли другие растворители, например CHCl_3 или EtOAc ?

Несмотря на вышеизложенное, считаю, что данные вопросы не снижают научную и практическую ценность работы Ярёмченко Ивана Андреевича.

Судя по автореферату, диссертация Ярёмченко Иван Андреевич «Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов» соответствует паспорту специальности 1.4.3. – *Органическая химия* по следующим пунктам: п.1. Выделение и очистка новых соединений; п.2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п.3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Судя по автореферату считаю, что диссертация Ярёмченко И.А. удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, установленным пп 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г в действующей редакции, а ее автор, заслуживает ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Профессор Исследовательской школы
химических и биомедицинских технологий
Национального исследовательского Томского
политехнического университета, д.х.н.
634050 г. Томск, пр. Ленина 30,
тел: +7(3822) 8(3822)606119
e-mail: yusubov@tpu.ru



Юсубов Мехман Сулейман оглы

Подпись Юсубова М.С. заверяю
и.о. Ученый секретарь Ученого совета НИ ТПУ



/Новикова В.Д./

