

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

Я, Белкова Наталия Викторовна, д.х.н., профессор РАН, заместитель  
директора по научной работе, руководитель отдела металлоорганических  
соединений ФГБУН Институт элементоорганических соединений им.  
А.Н.Несмеянова РАН, согласна быть официальным оппонентом  
диссертационной работы Барсегян Яны Артуровны на тему «Синтез  
циклических ацилпероксидов из  $\beta$ - и  $\gamma$ -кетозфиров. Превращения  
диацилпероксидов», представленную 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.

д.х.н., профессор РАН,  
заместитель директора по научной работе,  
руководитель отдела металлоорганических  
соединений ФГБУН Института  
элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН

Н.В. Белкова

Подпись Н.В. Белковой заверяю:

Ученый секретарь Института  
элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН  
Кандидат химических наук



Е.Н. Гулакова

## Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Белкова Наталия Викторовна
2. **Ученая степень:** доктор химических наук
3. **Специальность:** 02.00.08 – химия элементарорганических соединений и 02.00.04 – физическая химия
4. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15):**
  - 4.1. Osipova E.S., Sedlova D.V., Gutsul E.I., Nelyubina Yu.V., Dorovatovskii P.V., Epstein L.M., Filippov O.A., Shubina E.S., Belkova N.V. Reactivity of Heterobimetallic Ion Pairs in Formic Acid Dehydrogenation *Organometallics* Article ASAP DOI: 10.1021/acs.organomet.3c00125
  - 4.2. Osipova E.S., Kovalenko S.A., Gulyaeva, E.S., Kireev N.V., Pavlov A.A., Filippov O.A., Danshina A.A., Valyaev D.A., Canac Y., Shubina E.S., Belkova N.V. The Dichotomy of Mn–H Bond Cleavage and Kinetic Hydricity of Tricarbonyl Manganese Hydride Complexes. *Molecules* **2023**, 28, 3368.
  - 4.3. Osipova E.S., Gulyaeva E.S., Kireev N.V., Kovalenko S.A., Bijani C., Canac Y., Valyaev D.A.; Filippov O.A., Belkova N.V., Shubina E.S. Fac-to-mer isomerization triggers hydride transfer from Mn(I) complex fac-[(dppm)Mn(CO)<sub>3</sub>H]. *Chem. Comm.* **2022**, 58, 5017.
  - 4.4. Kirkina V.A., Kissel A.A., Selikhov A.N., Nelyubina Y.V., Filippov O.A., Belkova N.V., Trifonov A.A., Shubina E.S. Amine-boranes reactions promoted by lanthanide (II) ions. *Chem. Comm.* **2022**, 58, 859.
  - 4.5. Titov A.A., Smol'yakov A.F., Godovikov I.A., Chernyadyev A.Y., Molotkov A.P., Loginov D.A., Filippov O.A., Belkova N.V., Shubina E.S. The role of weak intermolecular interactions in photophysical behavior of isocoumarins on the example of their interaction with cyclic trinuclear silver (I) pyrazolate. *Inorg. Chim. Acta*, **2022**, 539, 121004.
  - 4.6. Kireev N.V., Kiryutin A.S., Pavlov A.A., Yurkovskaya A.V., Musina E.I., Karasik A.A., Shubina E.S., Ivanov K.L., Belkova N.V. Nickel(II) Dihydrogen and Hydride Complexes as the Intermediates of H<sub>2</sub> Heterolytic Splitting by Nickel Diazadiphosphacyclooctane Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 2021, 4265.



- 4.7. Kalsin A.M., Peganova T.A., Sinopalnikova I.S., Fedyanin I.V., Belkova N.V., Deydier E., Poli R. Mechanistic diversity in acetophenone transfer hydrogenation catalyzed by ruthenium iminophosphonamide complexes. *Dalton Trans.* **2020**, 49, 1473.
- 4.8. Safronov S.V., Osipova E.S., Nelyubina Y.V., Filippov O.A., Barakovskaya I.G., Belkova N.V., Shubina E.S. Steric and Electronic Effect of Cp-Substituents on the Structure of the Ruthenocene Based Pincer Palladium Borohydrides. *Molecules* **2020**, 25, 2236.

5. **Полное название организации, являющейся основным местом работы на момент подписания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).
6. **Должность оппонента:** Заместитель директора по научной работе, руководитель отдела металлоорганических соединений ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

д.х.н., профессор РАН,  
заместитель директора по научной  
работе, руководитель отдела  
металлоорганических соединений  
ФГБУН Института  
элементоорганических соединений им.  
А.Н. Несмеянова РАН

Н.В. Белкова

Подпись Н.В. Белковой заверяю:

Ученый секретарь Института  
элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН  
Кандидат химических наук



Е.Н. Гулакова



## ОТЗЫВ

### официального оппонента

на диссертационную работу Барсегян Яны Артуровны

«Синтез циклических ацилпероксидов из  $\beta$ - и  $\gamma$ -кетозэфиров. Превращения диацилпероксидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Химия органических пероксидов известна уже более ста лет. За этот период создано множество практически ценных соединений этого класса. В настоящий момент органические пероксиды находят применение в промышленности в качестве инициаторов радикальной полимеризации, вулканизирующих агентов, взрывчатых веществ и окислителей. Возросший в последние годы интерес к химии органических пероксидов вызван их медицинским применением: на основе органических пероксидов были разработаны эффективные противомаларийные препараты (например, артеролан), выявлены антигельминтные и противовирусные вещества. При поиске новых биологически активных органических пероксидов было показано, что широкий спектр биологической активности проявляют циклические 5- и 6-членные пероксиды. Поэтому диссертационная работа Барсегян Я.А., посвященная раскрытию фундаментальных и прикладных аспектов химии ацилпероксидов, безусловно, является **актуальной и практически значимой**. При этом большинство описанных в литературе методов получения ацилпероксидов основано на реакциях монокарбонильных соединений с пероксидом водорода или гидропероксидами. Поэтому поставленная и успешно решенная в работе задача разработки методов синтеза стабильных циклических ацилпероксидов из  $\beta$ - и  $\gamma$ -кетозэфиров отличается не только сложностью, но и **научной новизной**.

Диссертационная работа Яны Артуровны построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Работа изложена на 178 страницах, библиография насчитывает 267 источников.

Литературный обзор (глава 1) посвящен синтезу циклических диацилпероксидов и их реакциям с органическими соединениями различных классов. Отметим, что обзор опубликован в *Science of Synthesis*. Обсуждение результатов состоит из 5 глав. Первые три части посвящены поиску и исследованию новых методов селективного синтеза органических пероксидов на основе взаимодействия  $\beta$ - и  $\gamma$ -кетозэфиров с пероксидом водорода. В главе 2.1 рассмотрена трёхкомпонентная циклизация  $\beta$ -кетозэфиров, пероксида водорода и



спиртов с получением нового класса пероксидов –  $\beta$ -алкокси- $\beta$ -пероксилактонов. Показано, что спирты могут выступать вторым нуклеофильным партнером в реакциях с бифункциональным электрофилом и  $H_2O_2$ . Глава 2.2 посвящена разработанному методу получения  $\beta$ -гидроперокси- $\beta$ -пероксилактонов (предшественников стабильных 5-членных интермедиатов Криге). Несмотря на возможность протекания побочных процессов, созданный метод позволил получить широкий ряд этих пероксидов с высокими выходами. В главе 2.3 представлен разработанный Я.А.Барсебян подход к ранее недоступному классу органических пероксидов –  $\gamma$ -гидроперокси- $\gamma$ -пероксилактонам. Также безусловным фундаментально важным достижением соискателя является получение  $\gamma$ -гидрокси- $\gamma$ -пероксилактона – стабильного 6-членного интермедиата Криге - идентификация и выделение соединений такого строения ранее считалось невозможным. В главах 2.4 и 2.5 описаны разработанные подходы к окислительной функционализации  $C(sp^3)$ -H связей в соединениях различных классов (в простых эфирах, кетонах и неактивированных алканах) циклическими и нециклическими диацилпероксидами. Обнаружено, что ацетат никеля является эффективным катализатором этой реакции. Предложенный метод расширяет спектр подходов к активации пероксидной связи металлсодержащими соединениями, в которых ранее использовались преимущественно такие металлы как медь, железо, кобальт.

Экспериментальная часть (глава 3) разбита по разделам в соответствии с обсуждением результатов и содержит подробное описание методик синтезов, проведенных диссертантом. Для полученных веществ приведены данные ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии, коэффициентов распределения, температуры плавления индивидуальных кристаллических веществ. Для новых соединений приведены данные элементного анализа, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Все экспериментальные исследования синтезированных соединений выполнены на современном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Структура нескольких полученных пероксидов подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, не вызывают сомнений. Стоит особо отметить, что для полученных кристаллических пероксидов приведены их температуры плавления, эта информация полезна для понимания термической устойчивости полученных соединений.

Сделанные соискателем выводы обоснованы, значимы и достоверны. Они отражают большой объем, научную новизну и практическую значимость проведенного диссертационного исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в международных рецензируемых научных журналах, 1 патент РФ, а также 12 тезисов докладов на российских и



международных конференциях. Автореферат и опубликованные работы в достаточной мере отражают содержание диссертации.

В работе отсутствуют серьезные недостатки, тем не менее, при её прочтении возникает ряд вопросов и замечаний:

Литературный обзор носит описательный характер, а хотелось бы некоторого анализа и обобщения данных. Например, схемы 3 и 4 иллюстрируют механизм реакции окисления алкенов малоноил пероксидом в разных условиях, протекающих через одинаковые по структуре интермедиаты, но их буквенные обозначения различны. При этом ни текст, ни приведенные схемы не объясняют, что же определяет стереоселективность и какой эффект даёт смена растворителя или добавление кислоты? На стр. 37 представлена занимающая всю страницу Табл. 18 с выходами продуктов реакции окислительного С-О сочетания малоноил пероксида с ацетальми, которые меняются в зависимости от метода выделения продукта. Но если это так важно, то почему не обсуждается хотя бы в чем особенности каждого метода?

В работе установлено, что реакция трехкомпонентной конденсации  $\beta$ -кетозифиров, пероксида водорода и спиртов протекает в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  с образованием  $\beta$ -алкокси- $\beta$ -пероксилактонов, что является безусловным достижением соискателя. Для выявления "роли и поведения  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ " проведен ряд измерений спектров ЯМР  $^{19}\text{F}$  для различных смесей, в том числе с пероксидом водорода, мочевиной, метанолом и субстратом (Схема 1.4, стр. 60). При этом делается вывод об образовании комплексов именно  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  с  $\text{MeOH}$  и другими компонентами реакционной смеси, а также об отсутствии образования  $\text{HF}$ . Однако в данных условиях должно происходить замещение  $\text{Et}_2\text{O}$  другими молекулами-донорами. Кроме того образование комплексов типа  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{H})\text{Me}$  может сопровождаться дальнейшим диспропорционированием и образованием  $[\text{BF}_3(\text{OMe})]^-$  и  $\text{H}^+$ , сольватированного  $\text{Et}_2\text{O}$  (как в  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ ), что и объясняет отсутствие сигналов  $\text{HF}$  в спектрах. В отсутствие отнесения сигналов и данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{11}\text{B}$  не удивительно, что вывод о роли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  так и не сделан.

В качестве катализаторов функционализации  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  связей диацилпероксидами автором протестированы различные соли переходных металлов, а также способы подготовки ацетатов марганца и никеля. Используемые способы предварительной обработки коммерчески доступных кристаллогидратов ацетатов марганца(II) и никеля(II), очевидно, были нацелены на удаление воды, однако именно это не было исследовано для полученных образцов и вопрос о полноте/эффективности осушки остался открытым.

Для реакции ацилоксилирования кетонов и др. субстратов постулируется радикальный механизм реакции. Но остается непонятным, подтверждено ли это



предположение использованием ловушек радикалов или другими экспериментальными данными? Схема 4.4 показывает вероятное строение комплекса никеля как активной каталитической частицы по данным квантово-химических расчетов. Но непонятно, что означают цифры на структуре справа? Из последующего описания предполагаемого механизма, где возможны два варианта протекания стадий разрыва С-Н и образования С-О связи, остается неясным какой из двух путей является более энергетически предпочтительным.

Интересно, почему Ni-катализируемое ацилоксилирование кетонов **20a-d** циклопропил маланоил пероксидом **17a** приводит к образованию соответствующих циклопропан-1-карбоновых кислот **21**, в то время как в случае простых эфиров (1,4-диоксана) та же реакция не останавливается на этой стадии, а происходит декарбоксилирование с образованием 1,4-диоксан-2-ил-циклопропанкарбоксилата **18a**?

Интересным является результат реакции маланоил пероксида **17a** с эквимолярной смесью 1,4-диоксана и циклогексана (стр. 81-82, Схема 5.3). Выходы продуктов **18a** (29%) и **23a** (34%) оказались близки, и на этом основании автор утверждает, что координация С-Н субстрата не является обязательной для целевого ацилоксилирования. С этим заключением трудно согласиться, поскольку с учетом меньшего количества С-Н связей в диоксане по сравнению с циклогексаном это свидетельствует лишь о различной активности двух соединений (связей), но никоим образом не говорит о необходимости координации по атому никеля.

Весьма краткое обсуждение результатов исследования реакции маланоил пероксида **17a** с дейтерированным циклогексаном оставляет неясным ряд вопросов. Полученное соотношение «легкого» и «тяжелого» циклогексил циклопропанкарбоксилата (**23a** и **23a-d<sub>11</sub>**) является совокупным результатом кинетического и равновесного изотопных эффектов и называть его КИЭ не совсем корректно. Это требует если не анализа скорости реакции, то, как минимум, обоснования. Само полученное значение дейтериевого изотопного эффекта достаточно велико (7.3), что свидетельствует о существенном вкладе С-Н активации (переноса атома водорода) в энергетику реакции. Также заметим, что согласно механизму реакции атом водорода(дейтерия), оторванный от циклогексана при ацилоксилировании, должен оказаться на α-атоме углерода циклопропанового фрагмента с образованием циклогексил циклопропанкарбоксилата-d<sub>12</sub> (**23a-d<sub>12</sub>**). Однако продукт реакции почему-то сформулирован как **23a-d<sub>11</sub>**.

Сделанные замечания, однако, носят скорее дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы Я.А. Барсегян. По своей новизне и актуальности полученных результатов, уровню их обсуждения и



практической значимости представленная диссертационная работа Барсегян Я.А. на тему «Синтез циклических ацилпероксидов из  $\beta$ - и  $\gamma$ -кетозэфиров. Превращения диацилпероксидов» в полной мере соответствует требованиям «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в ред. 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 Барсегян Яна Артуровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

д.х.н., профессор РАН,  
заместитель директора по научной работе,  
руководитель отдела металлоорганических  
соединений ФГБУН Институт  
элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН

Н.В. Белкова  
07 июня 2023 г.

Москва, ул. Вавилова 28,

тел: +7-499-1350061

e-mail: nataliabelk@ineos.ac.ru

Доктор химических наук, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений (химические науки), 02.00.04 – физическая химия (химические науки)

Подпись Н.В. Белковой заверяю:

Ученый секретарь Института  
элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН  
Кандидат химических наук



Е.Н. Гулакова