

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

Я, Федоров Алексей Юрьевич, проф., член-корреспондент РАН, д.х.н., заведующий кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Барсемян Яны Артуровны на тему «Синтез циклических ацилпероксидов из β - и γ -кетозэфиров. 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.

Я согласен на обработку моих персональных данных.

Чл.-корр. РАН, д.х.н.,
заведующий Кафедрой органической химии
Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского
государственного
университета им. Н.И. Лобачевского,
заместитель проректора
по научной работе ННГУ им. Н.И. Лобачевского



Подпись А.Ю. Федорова заверяю:
Ученый Секретарь
ННГУ им. Н.И. Лобачевского

А.Ю. Федоров

Черноморская Л.Ю.

Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Федоров Алексей Юрьевич

2. **Ученая степень:** доктор химических наук

3. **Специальность:** 02.00.03 – органическая химия

4. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:**

- 4.1. Shchegravina E.S., Design, Synthesis and In Vitro Biological Activity of Novel C-7 Methylene Congeners of Furanoallocalchicinoids / Shchegravina E.S., Fedorov A.Yu., Malysheva Yu.B., Sitdikova A.R. // *Pharmaceutics*. № 15. V. 4. **2023**. P. 1034.
- 4.2. Fedorov A.Yu., Conjugates of porphyrinoid-based photosensitizers with cytotoxic drugs: current progress and future directions toward selective photodynamic therapy / Fedorov A.Yu., Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Kuzymina N.S., Kudryashova E.S. // *Journal of Medicinal Chemistry*. № 3. V. 65. **2022**. P. 1695–1734.
- 4.3. Ziburdaeva E.A., Synthesis and biological evaluation of colchicine and thiocolchicine derivatives bearing a Michael acceptor moiety in ring A / Ziburdaeva E.A., Shchegravina E.S., Otvagin V.F., Kuzymina N.S., Malysheva Yu.B., Fedorov A.Yu., Molykova E.A., Svirshchevskaya E.V. // *Russian Chemical Bulletin*. № 3. V. 71. **2022**. P. 564—571.
- 4.4. Sachkova A.A., Design, Synthesis and In Vitro Investigation of Cabozantinib-Based PROTACs to Target c-Met Kinase / Sachkova A.A., Andreeva D.V., Tikhomirov A.S., Sorokin D.V., Salynikova D.I., Shcherbakov A.M., Bogdanov F.B., Rysina Yu.D., Shchekotikhin A.E., Shchegravina E.S., Fedorov A.Yu. // *Pharmaceutics*. № 14. V. 12. **2022**. P. 2829.
- 4.5. Shchegravina E.S., Target Delivery Using Carbohydrate Systems: Expectations and Reality / Shchegravina E.S., Sachkova A.A., Usova S.D., Nyuchev A.V., Gracheva Yu.A., Fedorov A.Yu. // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. № 47. V. 1. **2021**. P. 69–96.
- 4.6. Gracheva I.A., Size-Dependent Biodistribution of Fluorescent Furano-Allocalchicinoid-Chitosan Formulations in Mice / Gracheva I.A., Konovalova M., Aronov D., Moiseeva E., Fedorov A.Yu., Svirshchevskaya E. // *Polymers*. № 13. V. 13. **2021**. P. 2045.
- 4.7. Kuznetsova Yu.L., Controlled polymerization of styrene in the presence of Blatter's radicals / Kuznetsova Yu.L., Vavilova A.S., Malysheva Yu.B., Lopatin M.A., Grishin I.D., Burdyukova T.O., Ziburdaeva E.A., Polozov E.Yu., Fedorov A.Yu. // *Russian Chemical Bulletin*. V. 69. **2020**. P. 1470-1477.

- 4.8. Shchegravina E.S., A Facile Synthetic Approach to the Nonracemic Substituted Pyrroloalcolchicinoids Starting from Natural Colchicine / Shchegravina E.S., Fedorov A.Yu., E. V. Svirshchevskaya, H.-G. Schmalz // *Synthesis*. V. 51. **2019**. P. 1611-1622.
- 4.9. Sitnikov N.S., Design and Synthesis of New Protease-Triggered CO-Releasing Peptide-Metal-Complex Conjugates / Sitnikov N.S., Malysheva Yu.B., Fedorov A.Yu., Schmalz H.-G. // *European Journal of Organic Chemistry*. № 40. V. 2019. **2019**. P. 6830–6837.

5. **Полное название организации, являющейся основным местом работы на момент подписания отзыва:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ).
6. **Должность оппонента:** Заведующий кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Проф., Чл.-корр. РАН, д.х.н.,
Заведующий кафедрой органической химии
Химического факультета Национального
исследовательского Нижегородского
государственного университета им. Н.И.
Лобачевского профессор РАН, заместитель
проректора по научной работе ННГУ им. Н.И.
Лобачевского

А.Ю. Федоров

Подпись А.Ю. Федорова заверяю:
Ученый Секретарь
ННГУ им. Н.И. Лобачевского



Черноморская Л.Ю.

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Барсегян Яны Артуровны** на тему «**Синтез циклических ацилпероксидов из β - и γ -кетозэфиров. Превращения диацилпероксидов**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Актуальность темы исследования

Возникновение в начале прошлого века химии свободных радикалов в жидкой фазе тесно связано с синтезом и исследованием обширного класса соединений – органических и элементоорганических пероксидов. Пероксиды применяются для получения важных промышленных многотоннажных продуктов, в частности используются в качестве инициаторов полимеризации, теломеризации, вулканизации каучуков, галогенирования и окисления. Большой интерес к пероксидам обусловлен их физиологической активностью – некоторые пероксидные производные применяются в качестве противомаларийных, противоопухолевых, антигельминтных, противовирусных и антибактериальных препаратов. В ряду циклических стабильных пероксидов недавно обнаружена высокая фунгицидная и росторегулирующая активности. Во многом благодаря химии пероксидов, к концу 20-го – началу 21-го веков сформировался ряд методов тонкой органической химии, позволяющих с высокой хемо- и региоселективностью синтезировать важные классы органических соединений. В связи с этим, представленные в диссертации исследования по разработке методов синтеза циклических ацилпероксидов и их использованию для активации $C(sp^3)$ -Н связей представляет несомненную актуальность.

Общая структура и апробация работы

Рецензируемая работа изложена на 178 страницах, содержит 56 таблиц и 1 рисунок, 37 схем. Список литературы включает 267 наименований. Работа опубликована в 6 научных статьях в высокорейтинговых международных журналах, одном патенте, доложена на 12 научных конференциях.

Литературный обзор

Приведенный в работе Я.А. Барсегян литературный обзор (42 страницы, 114 литературных источников), посвящен синтезу циклических диацилпероксидов, а также их реакциям с алкенами, аренами, карбонильными соединениями и их производными, с гетероциклическими соединениями, а также с рядом других классов органических веществ.

Научная новизна.

В ходе выполнения своего исследования Я.А. Барсегян получила ценные научные результаты, которые можно условно отнести к трем «научным сюжетам»:

- 1) Синтез β -алкокси- β -пероксилактонов и β -гидроперокси- β -пероксилактонов исходя из β -кетозэфиров.
- 2) Синтез γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов из γ -кетозэфиров.
- 3) Окислительная каталитическая активация $C(sp^3)$ -Н связей в простых эфирах, кетонах и алканах с участием диацилпероксидов.

В первой части работы авторами предложена четырехкомпонентная система: β -кетозфир/гидроперит/избыток $BF_3 \cdot Et_2O$ /спирт, позволяющая с умеренными – высокими выходами получать новый класс пероксидов – пятичленные β -алкокси- β -пероксилактоны. В этих реакциях молекулы спиртов эффективно выступают в качестве второго нуклеофильного компонента в реакциях с дикарбонильными электрофилами. Стерические затруднения в спирте оказывают ингибирующий эффект на пероксидирование. Синтезирован широкий ряд β -алкокси- β -пероксилактонов на основе как α -незамещенных, так и α -замещенных кетозэфиров при этом целевые продукты были выделены в виде

единственного диастереомера. На основе квантово-химических расчетов и ЯМР-экспериментов авторами предложен механизм реакции.

Следует отметить, что в обсуждаемых реакциях наряду с целевыми циклическими β -алкокси- β -пероксилактонами в качестве побочного продукта получались соответствующие β -гидроперокси- β -пероксилактоны. При пероксидировании β -кетозэфиров пергидролом в присутствии 10 экв. концентрированной серной кислоты в диэтиловом эфире β -гидроперокси- β -пероксилактоны получают с хорошими – высокими выходами.

Во второй части работы по реакции γ -кетозэфиров с пероксидом водорода в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ авторами синтезированы ранее не известные шестичленные γ -гидроперокси- γ -пероксилактоны. Целевые продукты получены с хорошими выходами в виде смесей диастереомеров с преобладанием *транс*-изомера. При обработке одного из синтезированных γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов стехиометрическим количеством трифенилфосфина впервые удалось получить нестабильный шестичленный интермедиат Криге в реакции Байера-Виллигера - γ -гидрокси- γ -пероксилактон. Авторами также определены стереоэлектронные факторы, определяющие стабильность циклической пероксидной структуры и препятствующие перегруппировке Байера-Виллигера.

И, наконец, в третьей части работы авторы предложили вполне эффективный способ никель-катализируемого ацилоксилирования С-Н связей в карбонильных соединениях, простых эфирах и алканах, в котором пероксиды выступают одновременно в роли окислителя и источника ацилокси-фрагмента. Следует отметить, что если в случае енолизующихся карбонильных соединений известны эффективные способы каталитической и не каталитической модификации С-Н связей, то для неактивированных $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Н связей в простых эфирах и алканах практически отсутствуют удобные методы для подобного типа превращений. Авторами показано, что (а) никелевый катализ в реакциях активации $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Н связей с участием пероксидов более эффективен по сравнению с катализом с применением комплексов марганца и меди; (б) среди протестированных циклических пероксидов наиболее эффективными окислителями и переносчиками ацилокси-фрагментов оказались циклопропилмалонил пероксид и фталоил пероксид, а среди ациклических производных – пероксид бензоила; (в) напряженные циклические пероксиды оказались более эффективными агентами в никель-катализируемых реакциях С-Н активации по сравнению с ациклическими аналогами.

Показано, что при ацилоксилировании карбонильных соединений выходы целевых производных были в диапазоне 27-51%, при этом С-Н активации подвергались только метиленовые группы. Метиленовые и метильные группы в простых, стерически не затрудненных эфирах (диоксан, МТБЕ) подвергались С-Н активации более эффективно (75-90%). Обращает на себя внимание, что предложенный авторами метод позволяет эффективно окислять неактивированные циклические алканы с выходами целевых продуктов 50-76%. При использовании не симметричных алканов реакции окисления проходили не селективно. Для объяснения наблюдаемых реакций, авторами предложен механизм реакций никель-катализируемого окислительного С-О сочетания с ацилпероксидами.

Достоверность полученных результатов

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

Практическая значимость

В диссертации предложен новый метод прямого никель-катализируемого окисления $C(sp^3)-H$ в простых эфирах и неактивированных алканах, что имеет несомненную практическую ценность.

Замечания

Работа Я. А. Барсегян выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументированно. Имеются вопросы, носящие дискуссионный характер:

1. При прочтении диссертации у оппонента сложилось ощущение, что соискатель имеет большую страсть к таблицам. Например, в литературном обзоре из 42 страниц текста, двадцать заполнены таблицами – это почти 50% от объема обзора. В литературном обзоре хотелось бы видеть не только табличные данные, которые никак не комментируются, но также анализ литературных данных, включающий объяснение механизмов реакций, обсуждения влияния различных факторов на селективность процессов и выходы целевых продуктов. В литературном обзоре была бы не лишней небольшая глава про современные методы модификации не активированных $C(sp^3)-H$ связей. Главы неправильно заканчивать таблицами.
2. Для удобства чтения, желательно, в диссертации приводить сквозную нумерацию схем, таблиц, рисунков и соединений, а не свою нумерацию для каждой главы диссертации.
3. На стр. 57 диссертации автор пишет, что пероксилактоны **3a-m** были получены в виде единственного диастереомера. Склонны ли эти производные **3a-m** к енолизации?
4. Чем обусловлена большая стабильность γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов по сравнению с соответствующими γ -гидрокси- γ -пероксилактонами (интермедиатами Криге)?
5. На странице 78 приведен радикальный механизм реакции никель-катализируемого окислительного C-O сочетания простых эфиров с пероксидами. Происходит ли ингибирование этих процессов в присутствии спиновых ловушек?
6. На странице 144 приведена экспериментальная часть для реакций, обсуждаемых в таблице 5.2 (стр. 81) и проводимых в присутствии этилацетата как соразтворителя. Можно ли рассматривать этилацетат как соразтворитель, если по экспериментальным протоколам его берут 0.3 мг на 1 мл алкана или это опечатка? Не подвергается ли окислению соразтворитель? Растворяется ли ацетат никеля в алканах и нужно ли в этих реакциях использовать 20% никелевой соли, если она в углеводородах совсем не растворяется? Какой это тип катализа (гетерогенный, гомогенный, атомарный, на наночастицах...)? Какой источник никеля в этих процессах наиболее перспективный?
7. В диссертации рассматриваются процессы каталитической C-H активации в карбонильных соединениях, простых эфирах и алканах. Чем определяется необычная «относительная активность» C-H связей для разных типов соединений? Чем определяется эффективность процессов окисления – статистическими причинами, стабильностью промежуточно-образующихся радикалов или какими-либо другими факторами?

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

В ходе выполнения диссертационной работы Барсемян Яна Артуровна провела фундаментальное исследование в области синтеза новых циклических ацилпероксидов и каталитических реакций C(sp³)-H активации.

По теме диссертации опубликовано 6 статей в журналах Перечня ВАК, один патент и материалы докладов на 12 научных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание работы.

Полученные в диссертации результаты могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, в которых изучаются методы получения и применение органических соединений: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет ННГУ им. Н.И. Лобачевского, ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН, ИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ИОРХ им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, МИТХТ им. М.В. Ломоносова и др.

Диссертация на тему: «Синтез циклических ацилпероксидов из β- и γ-кетозэфиров. Превращения диацилпероксидов» 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 Барсемян Яна Артуровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент,
Заведующий кафедрой органической
химии Химического факультета
Национального исследовательского
Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского
д.х.н., профессор РАН, заместитель
проректора по научной работе ННГУ им.
Н.И. Лобачевского

Федоров А.Ю.
02 июня 2023 г.

Специальность, по которой официальным
оппонентом защищена диссертация:
02.00.03 – «органическая химия».

Контактные данные:

Тел.: +7-910-872-3870

E-mail: afedorovnn@yandex.ru

Адрес официального места работы:
603950 Нижний Новгород, пр. Гагарина 23,
ННГУ им. Н.И. Лобачевского, к. 2

Подпись Федорова А.Ю. удостоверяю
к.соц.н., ученый секретарь
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского»



Черноморская Л.Ю.