



Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

им. Н.Н. Семенова
Российской академии наук
(ФИЦ ХФ РАН)

119991 г. Москва, ул. Косыгина, д. 4
Телефон: (499)137-29-51; Факс: (495) 651-21-91
E-mail: icp@chph.ras.ru

24.05.2023 № 68-02/614

На № _____

Председателю диссертационного совета
24.1.092.01 при Федеральном
государственном бюджетном учреждении
науки «Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН»

Академику РАН
Егорову Михаилу Петровичу

119991 Москва,
Ленинский проспект, 47

*О согласии выступить в качестве
ведущей организации*

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН) дает согласие на выполнение функций ведущей организации по диссертационной работе **Беляковой Юлии Юрьевны** на тему «Синтез и превращения аминокпероксидов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия, и представить отзыв в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Обсуждение диссертации предполагается на заседании лаборатории жидкофазного окисления.

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Федеральный исследовательский центр
химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,
д.х.н., профессор



В.А. Надточенко

Сведения о ведущей организации

по кандидатской диссертации **Беляковой Юлии Юрьевны** на тему:
«**Синтез и превращения аминпероксидов**», представленной к защите на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3 - Органическая химия

1. **Полное и сокращенное наименование организации:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН)
2. **Ведомственная принадлежность:** Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
3. **Место нахождения:** г. Москва, ул. Косыгина, 4
4. **Почтовый адрес:** 119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4
5. **Список публикаций сотрудников организации по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15):**
 - 5.1. Kasaikina O.T., Zinatullina K.M., Kancheva V.D., Slavova-Kasakova A.K., Loshadkin D.V. "Effect of Lipophilic and Hydrophilic Thiols on the Lipid Oxidation." *In Lipid Oxidation in Food and Biological Systems: A Physical Chemistry Perspective*, pp. 185-200. Cham: Springer International Publishing, **2022**.
 - 5.2. Potapova N.V., Kazakov O.V., Kasaikina O.T. "The Influence of Moderate Magnetic Field on the Generation of Radicals by Mixture of Some Choline Derivative with Hydroperoxides." *In Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes*, pp. 77-77. **2022**.
 - 5.3. Pliss E.M., Soloviev M.E., Loshadkin D.V., Molodochkina S.V., Kasaikina O.T. Kinetic model of polyunsaturated fatty acids oxidation in micelles. *Chemistry and Physics of Lipids*, **2021**, 237, 105089.
 - 5.4. Zinatullina K.M., Kasaikina O.T., Khrameeva N.P., Indeykina M.I., Kononikhin A.S. Interaction between glutathione and resveratrol in the presence of hydrogen peroxide: a kinetic model. *Kinetics and Catalysis*, **2021**, 62, 255-263.

- 5.5. Zinatullina K.M., Orekhova A.V., Kasaikina O.T., Khrameeva N.P., Berezin M.P., Rusina I.F. N-Acetylcysteine is an effective analog of glutathione in reactions with reactive oxygen species. *Russian Chemical Bulletin*, **2021**, 70, 1934-1938.
- 5.6. Rusina I.F., Kasaikina O.T. Relay Enhancement of Chemiluminescence in Studying the Kinetics of the Inhibited Oxidation of Olefins. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, **2021**, 95, 2222-2228.
- 5.7. Zinatullina K.M., et al. "Kinetics and mechanism of interaction of natural thiols with hydrogen peroxide." (**2021**): 691-691.
- 5.8. Potapova N.V., Kasaikina O.T. "Choline derivatives as supramolecular catalysts of radical decomposition of hydroperoxides." (**2021**): 625-625.
- 5.9. Zinatullina K.M., Kasaikina, O.T., Motyakin M.V., Ionova I.S., Degtyarev E.N., Khrameeva N.P. Specific features of radical generation in the reaction of thiols with hydrogen peroxide. *Russian Chemical Bulletin*, **2020**, 69(10), 1865-1868.
- 5.10. Loshadkin D.V., Pliss E.M., Kasaikina O.T. Features of methyl linoleate oxidation in Triton X-100 micellar buffer solutions. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **2020**, 93, 1090-1095.
- 5.11. Potapova N.V., Kasaikina O.T., Berezin M.P., Plashchina I.G. Catalytic Generation of Radicals in Supramolecular Systems with Acetylcholine. *Kinetics and Catalysis*, **2020**, 61, 786-793.
- 5.12. Pisarenko L.M., Kasaikina O.T., Ivanov V.B., Hydrogen Peroxide Decomposition Catalyzed by Iron Hydroxide Supported on Cellulose. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, **2020**, 14, 773-780.
6. Телефон, факс: 8-499-137-29-51/(495)651-21-91
7. Адрес электронной почты: icp@chph.ras.ru
8. Сайт организации: <https://www.chph.ras.ru>

Верно.

Руководитель организации,
Директор ФИЦ ХФ РАН
д.х.н., профессор




/ Надточенко В.А. /



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФИЦ ХФ РАН
д.х.н., проф. В.А. Надточенко

» _____ 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН) на диссертационную работу **БЕЛЯКОВОЙ ЮЛИИ ЮРЬЕВНЫ** «Синтез и превращения аминокпероксидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Рассмотрев и обсудив диссертационную работу Беляковой Ю.Ю. «Синтез и превращения аминокпероксидов», в соответствии с п. 24 «Положения о присуждении ученых степеней», отмечаем следующее.

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительные успехи и достижения в химии органических пероксидов, аминокпероксиды, зарекомендовавшие себя как потенциально нестабильные и имеющие склонность к самораспаду соединения, являлись одним из наименее изученных классов. Диссертационная работа Беляковой Юлии Юрьевны направлена на развитие химии циклических аминокпероксидов – уникальных, относительно стабильных структур, содержащих в своем составе как окислительный, так и восстановительный фрагменты – пероксидную и амино-группы.

Большое количество циклических аминокпероксидов, полученных в диссертационной работе, представляют большой теоретический и прикладной интерес в различных областях химии и медицины, разработанные подходы к синтезу целого класса новых пероксидных

соединений, характеристика их химических свойств и биологических активностей, несомненно, обуславливает высокую актуальность и научную значимость настоящего исследования.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Беляковой Ю.Ю., которая по масштабу существенно превышает кандидатские диссертации, изложена на 267 страницах машинописного текста, и состоит из введения, литературного обзора на тему «Синтез соединений с фрагментом -N-C-O-O-», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы, который насчитывает 355 источников.

В объемном литературном обзоре (Глава 1) собраны и обобщены подходы к синтезу как преимущественно ациклических, так и циклических соединений с фрагментом -N-C-O-O- за последние 127 лет. Подходы, в основном, базируются на фотохимическом окислении, пероксидировании и озоноллизе соответствующих азотсодержащих соединений, а основными исходными субстратами для синтеза аминокпероксидов являются два компонента: азотсодержащее соединение и пероксодержащий реагент – чаще всего гидропероксиды, реже озон и кислород.

Обсуждение результатов (Глава 2) состоит из четырех частей, две из которых посвящены синтезу циклических *N*-незамещенных аминокпероксидов из ациклических δ -дикетонов (раздел 2.1.), трициклических аминокпероксидов из β,δ' -трикетонов, (раздел 2.2.) аммиака или солей аммония и пероксида водорода. Синтез мостиковых *N*-замещенных аминокпероксидов из производных гидразина, дикарбонильных соединений и пероксида водорода представлен в разделе 2.3. В диссертации предложен, экспериментально осуществлен и теоретически обоснован на основании квантово-химического анализа селективный, технологичный, атом-экономичный подход к синтезу мостиковых аминокпероксидов на основе трехкомпонентной конденсации ди- или трикетонов с пероксидом водорода и *N*-компонентом при комнатной температуре. В качестве *N*-компонентов в большинстве случаев применяли аммиак или соли аммония. Однако синтез *N*-замещенных аминокпероксидов

оказалось возможным провести только с привлечением производных гидразидов, что было реализовано экспериментально и обосновано теоретически. В диссертации показано, что наибольший энергетический вклад в образование и стабилизацию аминокпероксидов вносит сопряжение $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, при этом аминокперуппа в аминокпероксидах обладает исключительно низкой нуклеофильностью и приобретает амидный характер. Поэтому многие полученные и выделенные аминокпероксиды достаточно стабильны и могут в течение месяцев сохраняться при комнатной температуре.

Заключительная 2.4 часть обсуждения результатов посвящена исследованию биологической активности полученных циклических аминокпероксидов. На примере мостиковых аминокпероксидов $2a+3a - 2n+3n$ показано, что они проявляют умеренную противомаларийную активность, а также обладают селективной цитотоксичностью *in vitro* в отношении линий раковых клеток печени HepG2 и легких A549.

В экспериментальной части (Глава 3) четко и достаточно подробно описаны все экспериментальные методики и методы исследования, в том числе установление структур с помощью 1H , ^{13}C и ^{15}N ЯМР-спектроскопии, а также двумерной корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC). Новые синтезированные вещества, число которых превышает 150, надежно охарактеризованы с точки зрения идентификации методами ЯМР, масс-спектрометрии, элементным анализом; строение семи аминокпероксидов установлено рентгеноструктурным анализом.

Краткие выводы отражают большой объем проведенной экспериментальной и теоретической научно-исследовательской работы.

По теме диссертации автором опубликовано 5 статей в ведущих международных журналах. Результаты работы были доложены на всероссийских и международных конференциях. Публикации в полной мере отражают результаты и выводы диссертационной работы.

Автореферат представляет собой сжатое изложение результатов диссертационной работы Беляковой Ю.Ю. и соответствует содержанию диссертации.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Разработаны новые подходы к синтезу и осуществлена трехкомпонентная конденсация большого количества ди- или трикетонов с пероксидом водорода и N-компонентом, которая приводит к эффективной сборке стабильных циклических аминпероксидов.

Предложен метод синтеза мостиковых аминпероксидов на основе конденсации ациклических δ -дикетонов с H_2O_2 и источником NH-группы (аммиак, соли аммония).

Разработан селективный метод синтеза трициклических аминпероксидов на основе реакции β, δ' -трикетонов с H_2O_2 и источником NH-группы (аммиак, соли аммония).

Разработан подход к синтезу N-замещенных аминпероксидов из ациклических δ -дикетонов, H_2O_2 и замещенных гидразидов.

Экспериментально и теоретически показано, что путь к сложным циклическим аминпероксидам избирательно обходит множество возможных альтернативных путей, которые могут приводить к различным продуктам пероксидного и непероксидного строения, а также к димерным и полимерным структурам.

Обнаружена перегруппировка аминпероксидов с сохранением пероксидного фрагмента. Поскольку связь O-O, как правило, является «самым слабым звеном» в молекуле, большинство пероксидных перегруппировок протекает через разрыв связи O-O. Перегруппировка аминпероксидов с сохранением пероксидной группы представляет собой очень редкое явление.

Выявлены факторы, влияющие на стабильность аминпероксидов: наибольший энергетический вклад в образование и стабилизацию аминпероксидов вносит сопряжение $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, при этом аминогруппа в аминпероксидах обладает исключительно низкой нуклеофильностью и не участвует в обычных реакциях алкилирования и ацилирования аминов. Поэтому многие полученные и выделенные аминпероксиды достаточно стабильны и могут в течение месяцев сохраняться при комнатной температуре.

Установлено, что аминопероксиды проявляют активность против хлорохин-устойчивого малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (K1), селективную цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам печени (HepG2) и легких (A549). Аминопероксиды являются перспективным классом для создания лекарственных веществ.

Достоверность основных положений и выводов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы из диссертационной работы являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Строение синтезированных соединений надежно установлено и подтверждено современными физико-химическими методами анализа, приведены данные 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 аминопероксидов подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Замечания по работе.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако можно обозначить несколько моментов, затрудняющих восприятие этой большой, цельной, хорошо продуманной и отлично выполненной работы.

1. В диссертации обсуждение результатов объединено в одну главу (Гл.2), которая состоит из 4-х разделов, в каждом из которых своя нумерация рисунков, таблиц и схем. То же самое имеет место в экспериментальной части (Гл. 3), в которой есть три «Рис.1», три «Таблицы 1», две «Таблицы 2», характеризующие РСА соединений, синтез и свойства которых описан в разделах 2.1, 2.2 и 2.3. Вероятно, поэтому во введении в диссертации и в автореферате раздел «Структура и объем работы» не содержит суммарных чисел таблиц, рисунков и схем.

2. В диссертации каждая глава и раздел завершается заключением, в котором дана оценка и развернутые четко сформулированные выводы из представленных результатов. По-видимому, опасаясь повторений, 9 выводов

в конце диссертации, напротив, выглядят, как сухое перечисление разработанных подходов и обнаруженных свойств-реакций синтезированных аминокпероксидов. Причем 7-й и 8-й выводы можно было объединить.

Однако указанные замечания никак не затрагивают существа диссертационной работы Беляковой Ю.Ю. и не снижают ее общую очень высокую положительную оценку.

Автор выполнил значительное по объему оригинальное исследование. Полученные результаты детально проанализированы и обобщены. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Разработанные в диссертационной работе новые подходы к синтезу стабильных циклических аминокпероксидов посредством трехкомпонентной конденсации карбонильных соединений, пероксида водорода и *N*-компонента представляют несомненный интерес для специалистов в области органической и медицинской химии.

С полученными данными целесообразно ознакомить следующие организации: МГУ им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Волгоградский государственный технический университет, Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение по работе

Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленная диссертация является большой, актуальной, новаторской, логически завершенной научной работой, содержащей принципиально новые, важные для науки и практики результаты.

Представленная диссертационная работа Беляковой Ю.Ю. по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных

результатов полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям («Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 с последующими изменениями), а ее автор, Белякова Юлия Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена на коллоквиуме лаборатории жидкофазного окисления ФИЦ ХФ РАН (протокол № 1 от 24 мая 2023 г).

Ф.И.О. составителя:

д.х.н., проф. Касаикина Ольга
Тарасовна

Почтовый адрес:

119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4

Телефон:

+7-495-939-74-04

Адрес электронной
почты:

kasaikina@chph.ras.ru

Наименование
организации:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Федеральный
исследовательский центр химической
физики им. Н.Н. Семенова Российской
академии наук

Должность:

Главный научный сотрудник
И.о. зав. лабораторией жидкофазного
окисления

Подпись проф. Касаикиной О.Т. заверяю

Ученый секретарь ФИЦ ХФ РАН

Канд. физ.-мат. наук



/ М.Н. Ларичев /