

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при ИОХ РАН в составе:

член-корр. РАН, д.х.н., проф. Злотин С. Г. (председатель),

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.,

д.х.н., проф. Томилов Ю. В.,

рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Виль Веры Андреевны «Ацилпероксиды и электрический ток: органический синтез с участием окислительных процессов»**, (научный консультант – академик РАН, д.х.н. Терентьев А.О.), представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. - органическая химия, установила:

Диссертационная работа Виль В. А. «Ацилпероксиды и электрический ток: органический синтез с участием окислительных процессов» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. В диссертационной работе исследовано применение двух типов окислителей: ацилпероксидов и анодных процессов - в окислительном сочетании для создания связей С-С и С-гетероатом; рассмотрены общие и уникальные характеристики этих окислителей.

За прошедший век окружающий человечество индустриальный мир значительно изменился, и органический синтез, являясь одним из способов формирования материальной среды, внес в это преобразование большой вклад. Разнообразные синтетические материалы, лекарственные средства, агрохимикаты, красители, высокоэнергетические вещества, компоненты электронных систем в основе своей состоят из органических молекул, которые были получены в результате процессов создания новых химических

связей. Одним из фундаментальных типов таких превращений являются реакции окисления.

Главная фундаментальная идея диссертационного исследования заключается в создании методов образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом в результате окислительных процессов с участием двух видов окислителей: ацилпероксидов и анодных процессов.

Диацилпероксиды, обладая высокой окислительной способностью, выгодно отличаются от родственных соединений – надкислот, отсутствием кислого протона. Это фундаментальное различие определяет широкий набор необычных химических свойств диацилпероксидов – в отличие от большинства органических пероксидов, данные соединения позволяют осуществлять атом-экономичные реакции окислительного С-О сочетания в противовес традиционным процессам переноса активного кислорода (гидроксилирование, эпоксидование, оксигенирование) с использованием гидропероксидов и надкислот. Несмотря на обширную методологию окисления с переносом активного кислорода, инструментарий методов окислительной функционализации с образованием новой С-О связи между двумя органическими компонентами ограничен, и его расширение является **актуальной задачей**. Таким образом, одно из направлений данной диссертационной работы посвящено разработке новых подходов к введению в органические соединения с высокой атомной эффективностью функционализированных О-фрагментов.

Органический электросинтез в последнее десятилетие переживает свой «ренессанс» благодаря возросшему вниманию к более экономичным и безотходным химическим процессам, появлению доступных аппаратных решений для проведения электролиза. Однако, несмотря на значительный прогресс в этой области, остается нерешенной проблема селективности многостадийных процессов окисления/конденсации вследствие образования схожих по реакционной способности редокс-активных интермедиатов при использовании реагентов со множеством $C(sp^3)$ -Н связей. Таким образом, создание селективных электрохимических методов, открывающих доступ к

сложным соединениям исходя из доступных субстратов, требует тонкой настройки электрохимической системы и является **актуальной задачей** междисциплинарного характера.

Наряду с методологией процессов окисления, в диссертационной работе получила развитие химия ацилпероксидов, а именно – разработка методов синтеза ацилпероксидов с вовлечением сложноэфирной группы в реакции пероксидирования. В последние десятилетия наблюдается значительный рост интереса к химии органических пероксидов. Это обусловлено не только их традиционным применением в качестве инициаторов радикальной полимеризации и кросс-сшивки, но и стремительным развитием медицинской химии этих соединений благодаря обнаружению высокой противомаларийной, антигельминтной, цитотоксической активности. Подавляющее большинство методов синтеза органических пероксидов основано на взаимодействии электрофильных центров одного типа (карбонильных или карбоксильных соединений, карбокатионов, полученных из спиртов, галогенидов или алкенов) с пероксидом водорода или гидропероксидами. Синтез стабильных циклических ацилпероксидов из β - и γ -кетозэфиров является потенциально сложной задачей вследствие различной реакционной способности карбонильной и сложноэфирной групп по отношению к нуклеофильным агентам, а также возможности протекания широко известных кислотно-катализируемых перегруппировок Байера-Виллигера или Криге. Решение фундаментальной проблемы вовлечения сложноэфирной группы в реакции пероксидирования позволит открыть доступ к целому ряду новых классов органических пероксидов, что представляет собой **актуальную задачу**.

Научная новизна. В работе предложена методология построения связей C-C и C-гетероатом с использованием высокоэффективных окислительных систем различной природы – ацилпероксидов и электрического тока.

Исследование раскрывает фундаментальные закономерности окислительных процессов с участием двух типов окислителей – органических пероксидов и электрического тока:

- При окислении ацилпероксидами реализуется один из двух типов механизма: 1) Перенос электронов от субстрата к окислителю приводит к образованию новой химической связи углерод-кислород между двумя органическими компонентами. Примечательно, что в этом процессе отсутствует образование выраженного электрон-дефицитного интермедиата при формировании новой связи. 2) Металлокомплексный катализ, реализуемый через генерацию нестандартных высоковалентных активных металлокомплексных интермедиатов при взаимодействии металлов с окислителем. Этот интермедиат далее вступает во взаимодействие с субстратом образуя новую связь С-О.

- В условиях электрохимического окисления механизм существенно отличается: происходит отрыв электронов от субстрата, что приводит к образованию электрон-дефицитного интермедиата. Этот интермедиат далее вступает во взаимодействие с другими компонентами реакции, образуя новые связи С-С или С-гетероатом в объеме реакционной смеси. Таким образом, окислитель инициирует формирование реакционноспособного интермедиата из субстрата, участвующего в построении новых химических связей через взаимодействие с другими компонентами системы.

Представленные концепции подчеркивают общности и различия в механизмах окислительных процессов и их влияние на формирование новых химических связей.

Проведено систематическое исследование возможностей сборки циклических ацилпероксидов на основе вовлечения сложноэфирной группы в реакции пероксидирования/циклизации. Открыты новые классы пяти- и шестичленных циклических ацилпероксидов. Впервые получены стабильные циклические интермедиаты Криге широко применяемой реакции Байера-Виллигера и их перокси-аналоги. Интермедиаты Криге на протяжении семи

десятилетий оставались лишь теоретическим предположением, не поддаваясь экспериментальному обнаружению.

Разработан подход к синтезу β -гидроперокси- β -пероксилактонов, перокси-аналогов стабильных интермедиатов Криге, через кислотно-катализируемое пероксидирование/циклизацию различных субстратов: β -кетозэфиров, их силиловых эфиров енолов, алкиловых эфиров енолов, ацетатов енолов и циклических ацеталей с пероксидом водорода. Показано, что несмотря на наличие более выгодных путей окисления, в реакциях образуются β -гидроперокси- β -пероксилактоны с выходами от хороших до высоких.

На основе обнаруженного селективного восстановления β -гидроперокси- β -пероксилактонов предложен способ синтеза β -гидрокси- β -пероксилактонов – циклических 5-членных стабильных интермедиатов Криге. Обнаружены структурные факторы, определяющие возможность получения β -гидрокси- β -пероксилактонов и стабилизирующие их структуру от перегруппировок.

Предложен подход к синтезу ранее неизвестного класса органических пероксидов – γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов на основе взаимодействия γ -кетозэфиров и пероксида водорода в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Впервые получен стабильный 6-членный интермедиат Криге – γ -гидрокси- γ -пероксилактон. Ранее считалось, что соединения такого строения неустойчивы и претерпевают перегруппировку Байера-Виллигера.

Впервые осуществлена трёхкомпонентная циклизация β -кетозэфиров, пероксида водорода и спиртов с получением нового класса пероксидов – β -алкокси- β -пероксилактонов. В отличие от предыдущих работ, в которых спирты выступали инертными растворителями в реакциях карбонильных соединений с H_2O_2 , показано, что спирты могут играть роль второго нуклеофильного партнера в реакциях с бифункциональным (дикарбонильным) электрофилом.

Расширена область применения диацилпероксидов в реакциях окислительного C-O сочетания. Открыты подходы к образованию C-O связи

в результате взаимодействия С-нуклеофилов с О-электрофилами на примере процессов сочетания β -дикарбонильных и родственных по свойствам *N*-гетероциклических соединений.

Разработан метод ацилоксилирования $C(sp^3)$ -Н субстратов – простых эфиров, кетонов и алканов – диацилпероксидами с применением соединений никеля в качестве катализатора. Предложенный метод расширяет спектр подходов к активации пероксидной связи металлсодержащими соединениями, в которых ранее использовались преимущественно такие металлы как медь, железо, кобальт.

Обнаружен процесс С-О сочетания арилбороновых кислот с диацилпероксидами, катализируемый комплексами палладия. Показано, что реакция вероятно проходит через высоковалентный комплекс палладия (IV) с диацилпероксидом. Ранее, для осуществления $C(sp^2)$ -О сочетания арилбороновых кислот необходимо было использовать О-нуклеофил и дополнительный окислитель.

Предложен ряд подходов к созданию связей С-С, С-О и С-Hal с участием электрического тока с использованием доступных дикарбонильных соединений, ацетатов енолов и алкенов в качестве субстратов и карбоновых кислот, спиртов, солей сульфоновых и галогеноводородных кислот в качестве вторых компонентов.

Созданы селективные процессы электрохимического синтеза пяти- и шестичленных *N*-гетероциклических соединений с участием электрического тока, проходящие через многоступенчатые последовательности химических и электрохимических стадий.

Обнаружено, что активные цианирующие частицы могут быть сгенерированы из доступных неорганических тиоцианатов с помощью электрического тока и использованы в электросинтезе цианированных гетероциклических соединений.

Практическая значимость работы. Разработаны эффективные методы синтеза ранее недоступных циклических ацилпероксидов из доступных β - и γ -кетозэфиров и пероксида водорода.

Обнаружены ключевые особенности внутримолекулярных взаимодействий в структурах циклических ацилпероксидов, определяющие возможность их получения и устойчивость к перегруппировкам. Выявленные закономерности позволят прогнозировать вероятность сборки пероксидных циклов различного строения и их устойчивость к перегруппировкам.

Предложен удобный метод получения *спиро*-циклопропилмалоноилпероксида, который сделал его легко доступным окислителем в лабораторной практике.

Открыто окислительное C–O сочетание, в котором один из реагентов, циклический диацилпероксид, выступает одновременно в роли окислителя и O-компонента. Реакции характеризуются 100% атом-экономичностью. Созданные методы окислительного C–O сочетания позволили получить с высокими выходами широкий ряд функционализированных кетонов, β -дикарбонильных и *N*-гетероциклических соединений, содержащих дополнительную карбоксильную группу, что открывает возможности для конструирования «гибридных» систем.

Предложен ряд подходов к созданию связей C–C, C–O и C–Hal с участием электрического тока. Разработаны методы синтеза фторированных кетонов, α -ацилокси- β -дикарбонильных соединений, галогенгидринов и их эфиров в неразделенной электрохимической ячейке в условиях постоянного тока.

Разработан комплекс удобных и эффективных для практической реализации синтетических решений для конструирования *N*-гетероциклических соединений с участием электрического тока, в которых целевая молекула формируется в результате многостадийного каскада как химических, так и электрохимических стадий, на основе трансформаций соединений с C=C и C–H фрагментами.

Разработан электрохимический метод цианирования органических соединений с применением тиоцианатов в качестве цианирующих агентов, что обеспечивает значительно более высокий уровень безопасности процесса

по сравнению с традиционными методиками, использующими токсичные неорганические цианиды.

Изучена фунгицидная активность серии синтезированных тетрагидрохинолинов, 1-циано-имидазо[1,5-а]пиридинов, и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-а]пиазин-1-карбонитрилов. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую фунгицидную активность в отношении патогенных грибов различных таксономических классов, которые наносят ущерб сельскому хозяйству.

Предложенные методы синтеза органических пероксидов расширяют инструментальную базу для получения кросс-сшивающих агентов, инициаторов полимеризации и реагентов для осуществления радикальных превращений как в научных исследованиях, так и в промышленном производстве.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными одномерной ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двухмерной ЯМР спектроскопии (HSQC, HMBC, NOESY), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Личный вклад соискателя. Соискатель непосредственно участвовал в определении направления исследований, проведении экспериментов, обработке, обсуждении и обобщении результатов. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под со-руководством автора по теме данной работы защищены три диссертации на соискание ученой степени кандидата

химических наук (О.В. Битюков 2020 г., Я.А. Барсегян 2023 г., С.С. Гришин 2025 г.), подготовлены и защищены восемь дипломных работ.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени доктора химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 114 публикаций, в том числе 67 по теме диссертации. Из них **76 статей в журналах, рекомендованных ВАК, (в том числе 33 по теме диссертации)**, 8 патентов РФ на изобретения (в том числе 4 по теме диссертации), 30 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях (в том числе 30 по теме диссертации).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Ацилпероксиды и электрический ток: органический синтез с участием окислительных процессов” Виль В. А. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Виль В. А. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты:

1. **Федин Матвей Владимирович**, доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН, директор Международного Томографического Центра СО РАН (главный научный сотрудник Лаборатории ЭПР спектроскопии).
2. **Бермешев Максим Владимирович**, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе

Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН.

3. Магдесиева Татьяна Владимировна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

и ведущая организация: ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук»

выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите докторской диссертации Виль В. А. по теме «Ацилпероксиды и электрический ток: органический синтез с участием окислительных процессов» принято 25 июня 2025 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

член-корр. РАН, д.х.н., проф. Злотин С. Г.

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.

д.х.н., проф. Томилов Ю. В.

Подписи д.х.н., проф. Злотина С. Г., д.х.н., проф. Сухорукова А. Ю., д.х.н., проф. Томилова Ю. В. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

25 июня 2025 г.

