

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:

д.х.н., проф. Томилов Ю.В. (председатель),

д.х.н., проф. РАН Вацадзе С.З.,

д.х.н., проф. РАН Ферштат Л.Л.,

рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Ярёмченко Ивана Андреевича **«Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов»**, (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 Ярёмченко И.А. «Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Органические пероксиды представляют собой важный класс соединений, которые используются как эффективные окислители и источники свободных радикалов. Благодаря этим свойствам они находят широкое применение в процессах радикальной полимеризации, а также являются важными реагентами для процессов лабораторного и промышленного синтеза. Органические пероксиды различного строения широко применяются в полимерной промышленности в качестве инициаторов и сшивающих агентов для полимеризации этилена, стирола, бутадиена, хлорвинила и акрилатов. Вместе с тем, на протяжении многих десятилетий органические пероксиды рассматривались как потенциально неустойчивые и склонные к взрыву соединения. Значительный вклад в развитие химии

пероксидов внесло открытие стабильных природных циклических пероксидов, обладающих биологической активностью. Наибольший потенциал для разработки биологически активных веществ представляют 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, что сделало их объектом интенсивных исследований. Выраженный фармакологический потенциал циклических пероксидов послужил мощным стимулом для активного поиска и разработки методов синтеза соединений, содержащих не только пероксидную связь O—O, но и более сложные гетероатомные фрагменты типа N—C—O—O. Таким образом, 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.

Главная фундаментальная идея диссертационной работы заключается в решении проблемы селективного синтеза стабильных циклических пероксидов на основе ди- и трикетонов — соединений, содержащих несколько электрофильных центров. Успешное решение этой проблемы позволит получать сложные молекулы за минимальное количество стадий из доступных реагентов. Это открывает новые возможности как для расширения арсенала методов органического синтеза, так и для целенаправленного поиска биологически активных соединений для медицины и сельского хозяйства.

Наиболее удобными и технологичными исходными соединениями для синтеза пероксидов являются карбонильные соединения и пероксид водорода. Внимание исследователей долгое время было сосредоточено преимущественно на реакциях с участием монокетонов. Несмотря на более чем вековую историю химии пероксидов, пероксидирование ди- и трикетонов изучено лишь фрагментарно. Причина этого заключается в особенностях исходных соединений: наличие в их структуре нескольких карбонильных

(электрофильных) центров приводит к возрастанию вероятности побочных процессов, включая конденсацию, полимеризацию и образование сложных смесей линейных и циклических продуктов различной природы - как пероксидной, так и непероксидной; в этой связи получение индивидуальных пероксидов с высокой селективностью представляет большую проблему. Другой важной проблемой является конструирование стабильных циклических пероксидов, содержащих атом азота в составе пероксидного цикла. Для получения аминопероксидов, содержащих как окислительный (пероксидная группа), так и склонный к окислению азотсодержащий фрагмент, необходимо участие двух различных по природе конкурирующих нуклеофилов - пероксида водорода и азотсодержащего реагента (*N*-компонента), что усложняет управление протекающими процессами. В то же время включение атома азота в пероксидный цикл способно повлиять как на реакционную способность пероксидов, так и на спектр их биологической активности, а также расширить возможности взаимодействия таких соединений с биологическими мишенями. Это делает подобные производные перспективными для дальнейшего поиска на их основе соединений с фармакологической активностью и агрохимических агентов, однако известные в литературе примеры по синтезу аминопероксидов немногочисленны и, в основном, базируются на использовании монокетонов и высокореакционноспособных дикетонов или на внедрении атома азота в пероксидный цикл. Таким образом, создание эффективных и селективных методов пероксидирования ди- и трикарбонильных соединений с выходом на разнообразные пероксиды и аминопероксиды остаётся актуальной, во многом нерешённой проблемой современной органической химии и малоизученной областью.

Научная новизна. В диссертационной работе решена актуальная научно-прикладная задача селективного синтеза стабильных циклических пероксидов из карбонильных соединений – β -, дикетонов и β,γ' -, β,δ' -трикетонов. Установлено, что возможно проводить селективное

пероксидирование дикетонов и трикетонов, содержащих в своем составе несколько конкурирующих электрофильных центров, вопреки образованию ожидаемых сложных смесей продуктов.

Предложена методология селективного конструирования озонидов из ациклических δ -дикетонов и пероксида водорода без использования озона. Озониды представляют собой наиболее перспективный класс пероксидов для создания на их основе лекарственных средств. Определены ключевые стерические и стереоэлектронные факторы, определяющие эффективность сборки и стабилизацию озонидного цикла.

Показана принципиальная возможность сборки сложных каркасных пероксидов в условиях гетерогенного катализа. Впервые в химии пероксидов осуществлен селективный синтез озонидов из δ -дикетонов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из β -дикетонов в гетерогенных условиях. Ранее подобные превращения реализовались исключительно в гомогенных условиях. Синтез пероксидов в гетерогенных условиях является научно и технологически сложной задачей из-за склонности таких соединений к распаду на поверхности катализатора. Полученные результаты открывают новые возможности для дальнейшего развития методов синтеза органических пероксидов в гетерогенных условиях.

Открыта первая перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента О-О. Как правило, раскрытие пероксидного цикла сопровождается перегруппировками с образованием сложных смесей продуктов без сохранения О-О фрагмента.

Разработан метод селективного пероксидирования β,γ' -трикетонов в присутствии кислот. Открыты новые классы трициклических моно- и дипероксидов. Установлено, что контринтуитивное применение большого избытка кислоты способствует кислотнo-катализируемой сборке пероксидных циклов, а не реакции полимеризации и распаду пероксидов.

Установлены закономерности формирования трициклических пероксидов на основе β,γ' -трикетонов и пероксида водорода: для α,α -

дизамещённых β,γ' -трикетонов каскадное превращение может быть остановлено на стадии образования монопероксида. В случае α -монозамещённых β,γ' -трикетонов каскадное превращение невозможно остановить на стадии образования монопероксида и происходит сборка дипероксида. В то же время внедрения третьего пероксидного мостика в трициклическую систему не происходит вследствие совокупного влияния аномерного и обратного α -эффектов. Селективность пероксидирования определяется размером заместителя R в β,γ' -трикетоне: дипероксид образуется в случае незатруднённого R, тогда как для более объёмного R селективность смещается в сторону монопероксида.

Разработаны подходы к селективной сборке *N*-незамещённых и *N*-замещённых аминопероксидов, основанные на трёхкомпонентной конденсации линейных δ -дикетонов и β,δ' -трикетонов с пероксидом водорода и азотсодержащими субстратами (NH-компонентами). Предложенные методы позволяют целенаправленно формировать стабильные каркасные аминопероксидные структуры.

Установлены факторы, влияющие на устойчивость аминопероксидов, а также выявлена природа инертности NH-фрагмента, проявляющаяся в отсутствии ожидаемой реакционной способности в процессах алкилирования и ацилирования.

Показано, что под действием солей металлов переменной валентности возможно проводить селективные превращения каркасных циклических пероксидов с образованием функционализированных соединений вместо ожидаемых сложных смесей. Обнаружено, что трициклические монопероксиды под действием $\text{Fe}(\text{SO})_4$ образуют α -гидрокси δ -кетозфиры. Озониды под действием галогенидов железа (II) превращаются в α -галогензамещённые δ -кетозфиры.

Открыты нестандартные перегруппировки аминопероксидов с сохранением брутто-формулы. Аминопероксиды под действием FeCl_2 селективно перегруппировываются в замещённые тетрагидрофураны,

содержащие амидную, ацетильную или сложноэфирную функциональную группу в зависимости от строения исходного аминопероксида. Реализован первый пример построения тетрагидрофуранового цикла из 1,5-дикетона через стадию образования аминопероксида.

Открыто новое направление в агрохимии – применение органических пероксидов в качестве активных компонентов средств защиты растений в борьбе с фитопатогенными грибами.

Практическая значимость работы. Разработаны эффективные и технологически удобные методы синтеза стабильных мостиковых озонидов из линейных δ -дикетонов и H_2O_2 , исключая использование озона. Такие подходы дают возможность получать озониды, содержащие функциональные группы, чувствительные к действию озона.

Заложены основы для выработки общих принципов и рекомендаций для сборки жестких полициклических пероксидных каркасов из трикетонов и пероксида водорода. Установлены ключевые факторы, влияющие на формирование и стабильность пероксидных циклов. Полученные закономерности позволяют прогнозировать возможность образования и устойчивость новых типов пероксидов в ранее неизученных реакциях.

Разработаны подходы для селективного гетерогенного синтеза озонидов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов, обеспечивающие высокий выход и обладающие потенциалом для масштабирования.

Разработан атом-экономичный селективный метод пероксидирования β,γ' -трикетонов, позволяющий с высоким выходом получать новые классы структурно сложных трициклических моно- и дипероксидов.

Разработаны эффективные и технологичные методы селективного аминопероксидирования линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонов с образованием аминопероксидов. Впервые показано, что в качестве источника NH-группы можно использовать не только аммиак, но и соли аммония, такие как ацетат, формиат, карбонат аммония.

Реализована селективная конденсация линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонов с H_2O_2 и гидразидами с образованием *N*-замещенных аминопероксидов. Это открывает новые пути к дизайну биологически активных соединений на основе пероксидов.

Открыта реакция селективного превращения мостиковых озонидов в α -галогензамещенные δ -кетозфиры, протекающая под действием солей железа (II). Альтернативные методы синтеза таких соединений не известны.

Открыта перегруппировка аминопероксидов под действием солей железа (II) в функционализированные тетрагидрофураны, альтернативные методы синтеза которых отсутствуют.

Предложены эффективные подходы к модификации функциональных групп в циклических пероксидах с сохранением пероксидного цикла, что расширяет номенклатуру циклических пероксидов для поиска биологически активных веществ на их основе.

Исследована противомаларийная и антишистосомная активность синтезированных пероксидов. Выявлены соединения-лидеры с высокой противомаларийной активностью в отношении хлорохин-устойчивого *Plasmodium falciparum* (K1) и хлорохин-чувствительного *Plasmodium falciparum* (3D7) штаммов малярийного плазмодия.

Проведено исследование цитотоксической активности синтезированных соединений в отношении клеточных линий рака печени (HepG2), простаты (PC3 и DU145) и лёгкого (A549). Получены соединения, обладающие выраженной активностью и избирательным действием, что позволяет рассматривать их как перспективные кандидаты для дальнейших исследований.

Сформировано новое научно-практическое направление — использование органических пероксидов в агрохимии. Впервые показано, что циклические пероксиды способны проявлять фунгицидную активность, что открывает перспективы их применения в качестве средств защиты растений. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую фунгицидную

активность в отношении различных фитопатогенных грибов, наносящих большой ущерб сельскому хозяйству, а также высокоактивные пероксиды против аскосфероза – грибкового заболевания, вызывающего гибель пчелосемей.

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 , 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 автора. Автор непосредственно участвовал в выборе темы, определении направлений исследований, постановке задач и определении методов их решения. Все выводы работы основаны на результатах, 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 (П.С. Радулов 2020 г., Ю.Ю. Белякова 2023 г., Д.И. Фоменков 2024 г.), подготовлены и защищены 11 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.

Соискатель имеет 81 публикацию, в том числе 58 публикаций по теме диссертации. Из них **31 статья в рецензируемых журналах, включенных в международные научные базы данных, 6 патентов РФ** и 21 тезис докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях (из них 21 устных и приглашенных докладов).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему и новизне полученных результатов диссертационная работа “Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов” Ярёмченко И.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 Ярёмченко И.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. Бермешев Максим Владимирович, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН; специальность 1.4.7. – высокомолекулярные соединения.
2. Федоров Алексей Юрьевич, член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского; специальность 02.00.03 – органическая химия.
3. Васильев Александр Викторович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии, директор Института химической

переработки биомассы дерева и техносферной безопасности
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный лесотехнический университет им. С.М. Кирова»;
специальность 02.00.03 – органическая химия.

и ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н.
Несмеянова РАН» (ИНЭОС РАН).

выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите докторской
диссертации Ярёмченко И.А. по теме «Циклические пероксиды: решение
проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов» принято 24
декабря 2025 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., проф. Томилов Ю.В.

д.х.н., проф. РАН Вацадзе С.З.

д.х.н., проф. РАН Ферштат Л.Л.

Подписи Томилова Ю.В., Вацадзе С.З., Ферштата Л.Л.
закреплено
врио федерального секретаря
24 декабря 2025 г.



В.Т. Мележенин
д.х.н. Мележенин В.Т.