

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертацію Павлюка Олександра Віталійовича

«Синтез нових цикло- та гетероциклоалкенілвмісних сульфовмісних похідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу»,

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.13 – нафтохімія та вуглехімія

Актуальність теми. Дисертаційна робота **Павлюка О.В.**, присвячена розробці методів синтезу нових цикло- та гетероциклоалкенілвмісних сульфовмісних похідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу (МЗЦ) та виявленню серед одержаних сполук перспективних домішок до олив та біологічно активних речовин. Синтетичні дослідження в даній області, в рамках одержання практично корисних речовин з нафтохімічної сировини, вагомо обґрунтовані потребою у нових присадках для створення сучасних авіаційних олив та пошуком сполук з високим фармакологічним потенціалом. В той же час, переробка широкодоступної нафтохімічної, хімічної та відновлювальної рослинної сировини у продукти з високою доданою вартістю є актуальним завданням і відповідає сучасним тенденціям досліджень в галузі нафтохімії та вуглехімії.

Основна мета роботи полягала в розробці нових (невдомих раніше) та удосконаленні вже існуючих підходів до синтезу цикло- та гетероциклоалкенілвмісних сульфовмісних похідних ізооксазолу. Загалом робота була спрямована на проведення каталітичної реакції МЗЦ та отримання цикло- та гетероциклоалкенілвмісних сульфовмісних похідних ізооксазолу, які іншими шляхами отримати важко, або взагалі неможливо. Відзначу, що подвійний зв'язок гетероциклічних сполук, утворених в результаті МЗЦ, відкриває широкі можливості щодо подальшої їх функціоналізації та обумовлює актуальність та перспективність обраного напрямку досліджень.

Представлений в дисертаційному дослідженні напрямок синтетичних розробок був обраний не спонтанно, він ґрунтується на здатності ряду

олефінів приймати участь у реакціях МЗЦ в присутності металокарбенових катализаторів – сполук металів платинової групи, зокрема рутенію, родію та осмію, які в рамках каталітичної дії дозволяють здійснити перерозподіл ненасичених зв'язків карбонового скелету, як в одній молекулі, так і між молекулами різних олефінів з утворенням нових ненасичених сполук. Загалом каталітичний метатезис олефінів з різноманітними функціональними групами дозволяє одержувати широку низку складних макроциклів.

Відповідно до основної мети автором було чітко та коректно сформульовано завдання дисертації.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу органічного та нафтохімічного синтезу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України: «Метатезис олефінів в реакціях одержання перспективних продуктів із нафтохімічної, хімічної та відновлювальної рослинної сировини» (№ держреєстрації 0108U000223), «Розробка методів одержання нових потенційно біологічно активних сполук шляхом реакцій метатезису» (№ держреєстрації 0113U003095), «Розробка методів синтезу нових похідних гетероциклоалкенів реакціями метатезису» (№ держреєстрації 0118U003122).

Наукова новизна. Вперше синтезовано нові сполуки з ряду піролінових сульфовмісних похідних арилзооксазолів та циклопентенілвмісних похідних арилсульфонових похідних арилзооксазолів, в тому числі із використанням МЗЦ в присутності Ru катализатора. Запропоновано зручні методики одержання нових N,N'-діалільних похідних біс-(арилзооксазоліамідо)-сульфонів, проведено оптимізацію синтезів.

В рамках проведених первинних теоретико-експериментальних досліджень протигрибкової та протипухлинної активності синтезованих сполук знайдено ряд перспективних малотоксичних сполук, яким властива протигрибкова та протипухлинна активність.

Шляхом порівняння кінематичних властивостей протизносних присадок до синтетичних авіаційних олив з ряду синтезованих речовин, знайдено ефективні сполуки модифікатори, серед яких обрано сполуку, 0,1% мас. якої в складі оливи має визначальний вплив на трибомеханічні

характеристики, підвищуючи несучу здатність синтетичних олив. Встановлено, що присадка до олив на основі представника ряду N,N-діаліл-С-(3-арил-ізооксазол-5-іл)-метансульфоніламідів, є на 38% ефективніша за промислову присадку ДФ-11.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці зручних препаративних методик синтезу циклоалкенільних та гетероциклоалкенільних сульфовмісних похідних арилізооксазолів за використання (на заключній стадії синтезу) каталітичної реакції МЗЦ.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Аналіз даних, наведених у дисертації показує, що дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук, включаючи ЯМР спектроскопію, мас-спектрометрію, тонкошарову хроматографію, елементний аналіз, трибомеханічні та віскозиметричні методи, визначення показників заломлення, QSAR аналіз та методи досліджень протигрибкової та протипухлинної активності тощо.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки до дисертації викладені коректно, вони є науково обґрунтованими і об'єктивно відображають її зміст. Достовірність наукових результатів та висновків дисертаційної роботи забезпечена наявними науковими публікаціями, успішною апробацією отриманих результатів на наукових конференціях, а права інтелектуальної власності на винахід (корисну модель) засвідчуються патентом. Вважаю, що достовірність результатів роботи та її висновків не викликає сумніву.

Результати роботи можуть бути використані в наукових установах, що займаються проблемами тонкого органічного синтезу гетероциклічних сполук, тонкої переробки компонентів нафтохімічної сировини та супутніх продуктів.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках, складається зі вступу, літературного огляду, шести розділів та списку літературних джерел, який включає 148 найменування, та містить додатки.

У першому розділі дисертації проаналізовано літературні дані щодо методів синтезу та властивостей сірковмісних похідних ізооксазолу. Основна увага зосереджена на різноманітних методах отримання цих сполук, а розглянуті методи базуються на структурі вихідного реагенту. Огляд добре структурований, написаний логічно та чітко. Недоліком огляду є те, що він містить значну кількість посилань на давні роботи та першоджерела.

У другому розділі дисертації наведено реагенти та представлено основні методи підтвердження структури синтезованих продуктів та метод контролю перебігу реакцій.

У третьому розділі автором наведені результати власних синтетичних досліджень, спрямованих на встановлення принципової можливості проходження реакцій МЗЦ з рутенієвим катализатором для сульфовмісних похідних ізооксазолу. Продемонстровано декілька синтетичних стратегій синтезу сульфонілхлоридів ізооксазольного ряду та встановлено залежність будови сульфонілхлоридів арилізооксазолів від способу їх одержання. Розділ включає результати розробки зручного підходу до синтезу 3-арил- та 3-хлороарилвмісних N,N-діалісульфоніламідів ізооксазольного ряду. Продемонстровано здатність таких прекурсорів до трансформації у відповідні гетероцикли в рамках проведення реакцій МЗЦ в присутності метал-органічного катализатора. Тут особливу цінність представляє метод каталітичного синтезу серії нових піроліновмісних сульфоніламідів ізооксазольного ряду за допомогою МЗЦ.

У четвертому розділі наведено синтетичні підходи щодо одержання карбоциклічних сульфовмісних похідних ізооксазольного ряду, зокрема речовин в молекулі яких одночасно присутні арильний, ізооксазольний та циклопентенільний фрагменти, представлено прагматичний підхід та синтетичну послідовність, яка включає одержання арилізооксазольовмісних сульфонів з активною метиленовою групою, їх перетворення у діалілівмісні похідні та замикання циклу реакцією метатезису для одержання 5-арилсульфометил-3-арил похідних ізооксазолу з активною метиленовою групою. Вперше за допомогою каталітичної реакції МЗЦ отримано низку нових циклопентенілівмісних похідних ізооксазольного ряду. Автором

виконано трудомісткий експеримент, виділено значну кількість представників ряду та досліджена їх будову.

П'ятий розділ присвячено вивченню можливостей застосування перебігу МЗЦ в присутності рутенієвого катализатора для одержання ізооксазолемісних N,N'-дизаміщених похідних тіадіазепінів. Відпрацьовано зручний спосіб синтезу сполук описаних раніше і нових ізооксазолемісних амінів. Розроблено кілька синтетичних стратегій з метою отримання N,N'-дизаміщених похідних тіадіазепінів ізооксазолемісного ряду, з використанням на ключовій стадії каталітичної реакції МЗЦ. Крім того, знайдено ефективний підхід до одержання 1,3-біс-алілсульфодіаміду не описаною раніше взаємодією. Замість авторської синтетичної послідовності одержання ізооксазолемісних тіадіазепінів, що мала недолік, пов'язаний зі складністю одержання ізооксазолемісних амінів, у цьому розділі запропоновано альтернативний шлях, із використанням більш доступних бромпохідних ізооксазолу. Така стратегія дозволила скоротити кількість стадій синтезу та підвищити виходи продуктів, а також суттєво розширила можливості одержання цільових похідних, які не вдавалося отримати попереднім способом. Зазначу, що вибраний автором підхід дозволяє синтезувати гетероциклічні сполуки із простих продуктів нафтопереробки та таких, що легко отримати конверсією з наявної сировини.

У шостому розділі автором наведені результати дослідження можливостей застосування ізооксазолемісних діалкенільних сульфопохідних в якості протизносної присадки до синтетичних олив. Протестовано відносну в'язкість та визначено показники заломлення олив із присадками – діаліловмісними похідними сполук ізооксазолемісного ряду. Для ряду сполук показано, підвищення характеристик, зокрема несучої здатності оливи з присадкою, разом з тим проведено порівняння властивостей відібраних сполук із промисловою присадкою – діалкілдітіофосфатом цинку (ДФ-11) та аліловим естером 2-меркаптобензтіазолу – відомою беззольною присадкою до мастильних матеріалів. Одним з вагомих досягнень цієї роботи можна вважати те, що знайдено перспективну сполуку, яка, як присадка, порівняно з відомими, є більш ефективною у концентрації, що в 10–20 разів менша.

У цьому розділі представлено цікаві результати щодо вивчення біологічної активності синтезованих похідних ізооксазолу та встановлення залежності будова–активність з використанням комп'ютерних технологій обробки структурної інформації. Наведені в розділі коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації встановлено із використанням кількісних моделей взаємозв'язку структура–активність (моделі QSAR). Цей розділ також включає результати дослідження антимікробної активності найбільш перспективних (за даними QSAR-аналізу) сполук. Автор відзначає, що активність найбільш дієвих з них значно поступається препаратам референс групи, проте, із відібраних сполук, дві є найбільш перспективними для подальшого аналізу та структурної оптимізації, як найбільш активні проти всіх досліджених штамів гриба *Candida*, особливо проти його резистентних клінічних ізолятів. В результаті віртуального скринінгу серед відібраних ізооксазоловмісних сульфопохідних також відібрано сполуки, які представляють інтерес щодо дослідження протипухлинної активності на 60 лініях ракових клітин, *in vitro*, однак, для них не було виявлено виразної протиракової активності, окрім двох найбільш активних ізооксазоловмісних похідних для яких спостерігається інгібування трьох та сімнадцяти видів ракових клітин, відповідно.

Матеріал дисертаційної роботи демонструє виконаний великий та складний об'єм експериментальних досліджень, що викладено послідовно й логічно. В цілому робота оригінальна та містить багато синтетичних знахідок. Всі дослідження виконані на високому науковому рівні із використанням методів органічного синтезу та сучасних фізичних (фізико-хімічних) та структурно-інформаційних методів дослідження хімічних сполук.

Висновки дисертації сформульовано чітко, вони базуються на експериментальних дослідженнях і є логічною квінтесенцією отриманих результатів.

Повнота викладу основних результатів. Основні результати дисертації повністю викладені в 6 статтях та 1 патенті на корисну модель. Результати дослідження доповідалися на міжнародних та українських конференціях, за результатами апробації опубліковано 12 тез доповідей.

Автореферат за основним змістом є ідентичним дисертації; автореферат та публікації повною мірою відображають зміст роботи.

Зауваження щодо змісту й оформлення дисертаційної роботи.

Характеризуючи дисертаційну роботу в цілому, необхідно зазначити, що вона викликає позитивну оцінку – автором виконано об'ємне експериментальне дослідження, яке має суттєву теоретичну та практичну цінність. Проте, існують деякі недоліки та зауваження, а також питання, що потребують відповіді:

1. З тексту дисертації незрозуміло, як виконується вилучення та регенерація каталізатора, у чому полягає каталітична дія та чим спричинені високі виходи у реакціях метатезису. Вважаю, що слід навести відповідні схеми та надати пояснення щодо зазначених аспектів проведеної синтетичної роботи.

2. Вважаю, що краще було б технічні деталі з Розділу 6 перенести у Розділ 2 – де описані реагенти та методи дослідження, та суттєво розширити опис проведених трибометричних тестів та супутніх дослідів. В дисертації стверджується, що дослідження відносної в'язкості оливи після додавання N,N діаліл-(3-арилізооксазол-5-іл)-метилен-сульфоніламідів (6.1–6.3) здійснено за допомогою віскозиметра ВУ (ГОСТ 1532–54). Такий Держстандарт (ГОСТ) застарілий, для позначення приладів цього класу використовують “ГОСТ 1532-81. Віскозиметри для визначення умовної в'язкості. Технічні умови (із Змінами № 1, 2)” та/або досліди виконуються за “ГОСТ 6258-85”, тобто, такий стандарт поширюється на віскозиметри Енглера, призначені для визначення умовної в'язкості рідких середовищ (далі – рідин), що дають безперервний рідкий струмінь (потік) протягом усього часу випробування за “ГОСТ 6258-85”, що має статут діючого. Залишається незбагненим, чому, при дослідженні в'язкості рідини, не використано ротаційну віскозиметрію та метод Стокса, як найбільш розповсюджені методи визначення динамічної та кінематичної в'язкості. В тексті слід було вказати, як проводилась верифікація одержаних результатів.

3. З огляду на наведені табличні данні, виникає питання, яким чином досягалась висока статистична значущість, яка забезпечує третій та

четвертий значущий знак після коми при вимірах коефіцієнту заломлення та відносної в'язкості, відповідно (Таблиця 6.1). Чи проводились статистичні обрахунки і чому в Таблицях 6.1 та 6.2 не представлено похибку вимірювань?

4. Трибометрію здійснено на чотирикульковій машині тертя, при обертах 1500 об. хв., в цих умовах визначено критичне навантаження авіаційної оливи на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти, технічну марку якої слід було вказати або навести склад рідини-імітатору. Залишається питанням, чи є олива з присадками стабільною при вищих обертах?

5. З тексту дисертації не ясно, яким чином порівнювали характеристики приготованих олив із присадками, оскільки це порівняння, із одною промисловою присадкою ДФ-11, виконувалось фактично для одної концентрації – 0,1 мас%. Чи є така концентрація присадки оптимальною? Чи автор має гіпотезу за рахунок чого виникає 10% покращення властивостей при використанні розроблених ним присадок, який визначальний фактор (з точки зору трибохімії) зазнає змін, що є причиною покращення властивостей?

6. Одержані експериментальні дані, щодо параметрів $R_{кр}$ та $R_{кр}$ ГОСТ 9490, потребують пояснення, оскільки оцінку, за текстом дисертації, проводили за методикою ASTM D4172 (ГОСТ 9490-75), тому незрозуміло, яким чином визначали другу величину і чому визначені дані відрізняються.

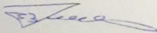
7. У Висновках слід було поєднати синтетичні набутки в рамках одержання сполук, що належать до одного типу у один висновок, а саме потребують комбінування та об'єднання висновки 2, 3, 4 та 5, 6, 7. Кількість розділів завелика, на мою думку, розділи 3, 4 та 5, присвячені синтезу, можна було б об'єднати. Відзначу, що в тексті дисертації присутні описки та прикрі помилки. Оформлення літератури комбінує два різних підходи: згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Загальні вимоги та правила складання” та попередніх рекомендацій ДАК.

Зазначені вище зауваження не стосуються принципового набутку дисертаційної роботи та не знижують її цінність та достовірність.

Заключна оцінка дисертаційної роботи. На основі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота «Синтез нових цикло- та гетероциклоалкєнілвмісних сульфовмісних похідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу» являє собою завершене наукове дослідження, за актуальністю обраної теми, обсягом експериментального матеріалу, глибиною його осмислення та обговорення, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, якістю оформлення повністю відповідає вимогам п.п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), внесеними згідно з Постановою КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р. та № 607 від 15.07.2020 р. щодо кандидатських дисертацій, а дисертант – Павлюк Олександр Віталійович – заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.13 – нафтохімія та вуглехімія.

Офіційний опонент:

старший науковий співробітник НДА "Хімічний
аналіз об'єктів навколишнього середовища та
контроль виробництва"
кафедри аналітичної хімії
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
доктор хімічних наук



В. В. Лісняк

Підпис Лісняка В.В. засвідчую:

ПІДПИС ЗАСІДНИКА
ВЧЕНОЇ СЕКРЕТАР НДА
КАРАУЛЬНА Н.В.
dd 09 2020P

