

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертацію О.В. Павлюка «Синтез нових цикло- та гетероциклоалkenільвмісних сульфопохідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу», подану до захисту на здобуття вченого ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.13 - нафтохімія та вуглехімія

Дисертаційна робота Олександра Віталійовича Павлюка «Синтез нових цикло- та гетероциклоалkenільвмісних сульфопохідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу», виконана у ІБОНХ НАН України і є дуже доречною як для відділу органічного та нафтохімічного синтезу (відділ дисертанта), так і для нафтохімії загалом. Добре відомо, що метатезис є надзвичайно важливим видом хімічних перетворень, при якому здійснюється каталітичний внутрішньомолекулярний чи міжмолекулярний перерозподіл ненасичених зв'язків. Ці реакції широко використовуються у промисловогосподарської діяльності і суттєво розширяють можливості комплексної переробки нафти. Метод метатезису задіяний при виробництві таких нафтохімічних продуктів як синтетичні мастила, термореактивні уретани, поверхнево-активні речовини, біологічно активні сполуки тощо. В багатьох випадках синтезовані реакціями метатезису олефіни досить складно, а іноді і взагалі неможливо, одержати класичними методами органічної хімії. Крім того, використання реакцій метатезису створює нові можливості в хімії п'ятичленних нітрогеновмісних гетероцикліческих сполук, що відіграють значну роль у промисловому виробництві дуже великого асортименту препаратів різноманітних типів. Отже, дослідження в цій області активно ведуться в дуже багатьох наукових центрах. Відтак *актуальність та наукове обґрунтування теми дисертації не викликає жодних сумнівів.* Робота виконана у безпосередньому зв'язку з науковими програмами, планами і темами відділу відділу органічного та нафтохімічного синтезу ІБОНХ НАН України. *Мета та завдання роботи сформульовані чітко і*

відповідно до них вирішувались конкретні задачі, пов'язані з синтезом та вивченням властивостей отриманих речовин.

Дисертація обсягом 202 сторінки побудована за класичною схемою і складається зі вступу, 5 розділів, висновків та переліку цитованої літератури, що містить 148 назв.

На жаль, розпочинається робота з прикрої помилки у назві, яка далі по тексту стає систематичною. Правильне написання назви відповідного гетероциклу українською мовою, як, зрештою, і англійською чи російською, – *ізоксазол*, а не *зооксазол*.

Матеріал, зібраний у літературному огляді, є у прямому контексті подальших власних досліджень автора. При його написанні автор не лише констатує, але і ретельно аналізує та систематизує літературні дані. Однозначно, що *літературний огляд виконує свою функцію*. При цьому важко погодитися з його формою, де хімічні схеми винесені у додаток. Це надзвичайно ускладнює сприйняття матеріалу. Також хотілося би бачити у цьому розділі більше сучасної літератури.

Дисертаційне дослідження О.В. Павлюка розпочинається з синтезу нових піролінових сульфомісних похідних арилізоксазолів. Варто зауважити, що до сьогодні в літературі були відсутні відомості щодо отримання сполук такого типу серед відповідних похідних. Автором з низки ароматичних альдегідів синтезовано відповідні оксими, які далі перетворено у галогенопохідні ізоксазолів. Синтез здійснено за добре відомим методом, що передбачає генерацію *in situ* проміжного оксиду нітрилу (ціаноксиду) з подальшим 3 + 2 циклоприднанням ацетиленового фрагменту. У цьому місці хотілося би бачити більше коментарів та апелювання до сучасної літератури, якої є більш ніж достатньо, але яка, на жаль, автором ігнорується.

В результаті взаємодії отриманих похідних ізоксазолу з сульфітом натрію синтезовано натрієві солі сульфонових кислот, які дією пентахлориду фосфору були перетворені у відповідні сульфонілхлориди. Також були

досліжені можливості синтезу нових сульфонілхлоридів арилізоксазольного ряду реакцією окиснюального хлорування. З цією метою, взаємодією тіосечовини з галогенопохідними були синтезовані відповідні ізотіуронієві солі, що далі дією хлору були перетворені в цільові сульфонілхлориди. Встановлено, що в умовах проведення цієї реакції при наявності алcoxильного замісника в бензольному кільці проходить не тільки утворення сульфонілхлоридної групи, але й хлорування бензольного кільця. Кількість та розташування атомів хлору в ароматичному кільці сульфонілхлоридів залежить від розташування алcoxильного замісника у вихідних ізотіуронієвих солях.

Взаємодією сульфонілхлоридів з діаліламіном було синтезовано відповідні діалілсульфоніламіди, з яких реакцією RCM одержано низку піроліновмісних сульфоніламідних похідних арилізоксазолів. Автором було встановлено, що ця реакція проходить в розчині сухого дегазованого дихлорометану в атмосфері аргону при температурі 20-25 °C протягом 30-40 хв під дією 1% мольного бістрициклогексілфосфінового фенілінденіліденового каталізатора. В результаті з високими выходами було синтезовано цільові піроліновмісні похідні.

З метою розширення числа циклоалкенільних сульфопохідних ізоксазолу автором було синтезовано низку нових сульфонів ізоксазольного ряду. Ці речовини були одержані алкілюванням натрієвих солей сульфонових кислот відповідними бромопохідними ізоксазолу з високими выходами. Далі алкілюванням сульфонів по активній метиленовій групі двома еквівалентами алілброміду в присутності гідроксиду калію в розчині диметилформаміду синтезовані відповідні діалілпохідні. Ці сполуки реакцією метатезису із закриттям циклу було переведено у відповідні циклічні форми із застосуванням рутенійкарбенового каталізатора власного виробництва. Видастися, що саме у цьому місці тексту дисертації було би доречно розповісти про реакцію метатезису і зробити прив'язку літературних даних

до свого випадку. Але автор стосовно цього більш ніж лаконічний, що не дозволяє скласти уявлення про його рівень розуміння проблеми.

Альтернативна стратегія синтезу цільових продуктів була розроблена на основі реакції Делепіна. У цьому випадку алкілуванням уротропіну відповідними бромідами отримувалися четвертинні солі, які трасформувалися в аміни гідролізом хлороводневою кислотою в розчині метанолу. У результаті взаємодії цих амінів з сульфурилхлоридом в присутності триетиламіну було одержано *bis*-амідосульфони. Останні взаємодією з аллілбромідом були переведені в відповідні діалілвмісні похідні. Крім того, автором був розроблений альтернативний синтетичний шлях з перестановкою стадій, що виявився препаративно зручнішим та ефективнішим. Всі ці речовини, як і їх попередники, були введені в реакцію RCM в аналогічних умовах. Це дозволило отримати доволі широкі ряди кінцевих речовин з високими виходами. Остання обставина важлива з огляду на можливе майбутнє практичне використання. На це вказують результати досліджень синтезованих речовин для різних потреб. Зокрема встановлено, що присадки речовин **12a–12b** у малих концентраціях можуть суттєво підвищувати несучу здатність синтетичних олив на основі естеру пентаеритриту та СЖК. Найбільш ефективною є сполука **12b**, яка в концентрації 0,1% мас. суттєво підвищує несучу здатність оливи - у 1,38 разів більше порівняно з промисловою присадкою ДФ-11, та у 1,37 разів більше порівняно з аліловим естером 2-меркаптобензтіазолу. Крім того, було визначено коефіцієнти ліофільноті та біоконцентрації отриманих речовин. Визначений показник ліофільноті (LogP) для зазначених сполук не перевищує значення 4,5, що однозначно вказує на їх можливість самостійно проникати через мембрани, та впливати на органели та ферментативні системи клітини. Значення коефіцієнта біоконцентрації (Log BCF) не перевищує значення Log BCF = 4, що дозволяє говорити про відсутність здатності досліджуваних сполук до біоакумуляції. Обнадійливі результати

також отримано при дослідженні протигрибкової та протипухлинної активності синтезованих сполук.

Підсумовуючи, скажу, що в дисертаційному дослідженні виконано великий об'єм експериментальної роботи, *отримано нові цікаві та достовірні наукові результати*, причому багато з них мають безумовну *практичну цінність*. При виконанні роботи автор проявив здатність до наукового аналізу та логічного мислення, показав себе як умілий експериментатор. Будова отриманих речовин надійно доведена. *Результати роботи повною мірою опубліковані* у шести статтях у фахових журналах, багаторазово доповідалися на конференціях. Робота добре оформлена. *Висновки дисертації чітко сформульовані та відображають результати, отримані автором. Зміст автoreферату повністю відповідає змістові дисертації і в ньому відображені основні її положення.*

Деякі зауваження та побажання, що виникли при ознайомленні з роботою.

1. Назва гетероцикла правильно пишеться *ізоксазол*, а не *ізооксазол*.
2. Форма літературного огляду, де схеми хімічних перетворень винесені у додаток, неприпустима.
3. Реакція 3 + 2 циклоприєднання оксидів нітрилів до ацетиленів є однією з ключових у дисертаційному дослідженні. Відтак їй варто було присвятити суттєво більше коментарів, залучивши при цьому аналіз новітньої літератури.
4. Це саме стосується реакції метатезису, яка взагалі є центральною у роботі і навіть винесена у назwę.
5. Автору варто було бути більш акуратним та притримуватися усталених норм при подачі матеріалу. Зокрема це стосується форми подачі спектрів ^1H ЯМР.

Наведені вище зауваження до роботи жодним чином не впливають на висновок щодо її загального високого рівня. Тому вважаю, що дисертаційна робота «Синтез нових цикло- та гетероциклоалкенільмісних сульфопохідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу» цілком відповідає вимогам, що висуваються до таких робіт, тобто п.п. 9, 11, 12, 13 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою КМУ №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а її автор повністю заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.13 - нафтохімія та вуглемісія.

Офіційний опонент:
старший науковий співробітник
відділу кольору та будови
органічних сполук ІОХ НАН України,
доктор хімічних наук, професор

Ю.П. Ковтун

