

Відгук

офіційного опонента про дисертаційну роботу

Кузнецової Катерини Ігорівни “Синтез пероксидів та мономерів на основі кисневмісних гетероциклів та їх властивості”, поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Значне зростання використання полімерних матеріалів у різних галузях медицини, фармації та машинобудування за останні двадцять років стимулювало пошук нових типів функціональних мономерів та ініціаторів реакцій полімеризації. Найбільш перспективним напрямком цих досліджень є створення високореакційних мономерів для процесів поліконденсації та полімеризації, які дозволяють у м'яких умовах отримувати полімери чітко визначеної мікро- та макроструктури. Не менш важливими для отримання таких матеріалів є функціональні ініціатори, що використовуються для одержання олігомерів з термінальними функціональними групами. Останні знаходять застосування як будівельні блоки для конструювання макромолекул строго визначеної архітектури.

Актуальність теми дисертаційної роботи Кузнецової К. І. є беззаперечною, оскільки вона присвячена розробленню методів синтезу нових функціональних ініціаторів та мономерів на основі реакцій доступних оксигеновмісних чотирьох-, п'яти- та шестичленних гетероциклів із гідропероксидами, системних досліджень яких до цього часу не проводилося. Не менш актуальною є розробка нових методів синтезу функціональних похідних аліфатичних карбонових кислот, які знайшли використання у медицині і фармації для одержання полімерних підкладок в інженерії тканин та систем цільової доставки ліків.

Наукова новизна одержаних результатів передусім полягає в тому, що дисертантка системно дослідила реакції оксигеновмісних чотирьох-, п'яти- та шестичленних оксигеновмісних гетероциклів з гідропероксидами, карбоновими

кислотами та їх похідними, у результаті чого було запропоновано нові схеми синтезу функціональних пероксидів, пероксидних мономерів та ПАР нових типів.

1. Дисертанткою проведено порівняльні випробування різних шляхів формування гетероциклічного ядра в результаті чого було оптимізовано методи синтезу гетероциклів, які містять два атоми Оксигену реакцією 1,2- та 1,3-діолів з 2-метоксипропенем. у присутності слідів п-толуенсульфо кислоти.
2. Досліджено вплив каталізаторів різного типу на перебіг реакції 2-бромометилзаміщеного оксетану з трет-бутилгідропероксидом та встановлено, що у присутності кислот Люїса розкриття оксоланового циклу відбувається селективно з утворенням 3-пероксидовмісного пропанолу.
3. Запропоновано нову схему синтезу пероксидних мономерів, у якій як вихідні сполуки використано заміщені тетрагідрофурани та 1,3-діоксани з високим виходом.
4. Авторкою знайдено оптимальні умови синтезу ω -гідроперокси карбонових кислот, які полягають у окисненні ряду циклічних кетонів гідроген пероксидом за кімнатної температури.
5. Розроблено методику синтезу сполук із структурою ПАР-близнюків, а також олігомерних ПАР з альтернатним розміщенням гідрофільних та гідрофобних блоків у молекулі, які містять у бічних відгалуженнях ланцюга пероксидні групи.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у тому, що авторкою розроблено зручні препаративні методики синтезу нових, та оптимізовано умови отримання вже відомих пероксидів, пероксидних мономерів та ПАР нових типів, що можуть знайти використання як ініціатори у процесах синтезу амфифільних полімерів складної архітектури, одержання модифікаторів мікро- і макроповерхонь різної природи та полімерів для цільової доставки ліків. Варто також відзначити розроблення препаративно зручної методики окиснення

циклічних кетонів, яка може бути реалізована у промисловості для одержання ω -функціональних похідних карбонових кислот.

Основні результати роботи висвітлені у 34 наукових публікаціях, серед яких 7 статей у періодичних наукових фахових виданнях України (з них 2 статті у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз) та 26 тез доповідей на міжнародних і вітчизняних конференціях, одержано 1 патент на винахід.

Структура дисертаційної роботи Кузнецової К.І. побудована традиційно і складається із вступу, огляду літератури, який включає 294 посилання на першоджерела, та чотирьох експериментальних розділів, з яких три присвячені обговоренню результатів власних досліджень, списку використаних джерел (312 найменувань) а також висновків та додатків.

Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає існуючим вимогам.

У першому розділі дисертації наведено результати ґрунтового аналізу робіт, присвячених синтезу пероксидних сполук, оксигеновмісних гетероциклів, їх реакцій і галузей застосування. Особливу увагу у цьому розділі авторка приділила реакціям оксигеновмісних гетероциклів, які відбуваються з розкриттям циклу.

Критичний аналіз літературних даних показав, що реакції гідропероксидів з оксигеновмісними гетероциклами, за винятком оксиранів, практично не вивчені. Разом з тим перетворення гетероциклів такого типу як із розкриттям циклу, так і з його збереженням можуть стати ефективними методами синтезу нових типів функціональних пероксидів.

У другому розділі проведено обговорення результатів власних досліджень які стосуються синтезу нових пероксидів та пероксидних мономерів на основі заміщених оксетанів, тетрагідрофуранів, 1,3діоксоланів та 1,3-діоксанів.

З метою вибору оптимальних методик синтезу таких гетероциклів на основі 1,2- та 1,3-діолів досліджено їх реакції з різними циклізуючими агентами. Встановлено, що використання 2-метоксипропену забезпечує

ефективне утворення 1,3-діоксоланового та 1,3-діоксанового циклу при кімнатній температурі вже за 5 хв. Це дозволило оптимізувати відому методику синтезу і одержувати вказані гетероцикли з практично кількісним виходом.

У цьому ж розділі наведено результати досліджень щодо впливу каталізаторів різного типу на перебіг реакції 3-(бромометил)3-оксетанілметанолу з трет-бутилгідропероксидом. Встановлено, що у випадку основного каталізу реакція відбувається за двома напрямками – заміщення атома бромометилу на трет-бутилпероксидний фрагмент із збереженням гетероциклу та розкриття циклу з утворенням заміщеного 2-бромометил-2-трет-бутилперокси-1,3-пропандіолу. Використання як каталізатора кислоти Люїса дозволяє селективно отримати лише продукт розкриття циклу.

Послідовними реакціями 2,2-біс(гідроксиметил)оксетану за гідроксильними групами з олеїною кислотою та розкриттям гетероциклу при дії монометилового етеру поліетиленгліколю синтезовано функціональну ПАР розгалуженої будови, як містить біля вузлового атома С два ліпофільні та гідрофільні фрагменти.

Кузнецовою К.І. запропоновано нову схему синтезу перспективних пероксидних мономерів - похідних 1,4-діолів, яка полягає у використанні як вихідних сполук заміщених тетрагідрофуранів. Знайдено оптимальні умови проведення цієї реакції і показано, що використання трифлуороацетату як акцептора HCl забезпечує вищий вихід цільового мономера.

Значну об'єм другого розділу присвячено дослідженню синтезу пероксидів та пероксидних мономерів на основі 1,3-діоксоланів та 1,3-діоксанів.

Так показано, що реакція 2,2-диметил-1,3-діоксолану з трет-бутилгідропероксидом у присутності сульфатної кислоти відбувається з розкриттям циклу. Встановлено, що в залежності від кількості взятого каталізатора як основний продукт реакції може утворюватися 2-трет-бутилпероксиетанол або 2-трет-бутилперокси-2-(трет-бутилперокси)пропан.

Підхід, що використовувався для одержання мономерів на основі тетрагідрофуранів був адаптований для синтезу пероксидних мономерів на основі 1,3-діоксанів у результаті чого з високим виходом одержано новий тип пероксидних мономерів, які містять у молекулі пероксикетальний фрагмент.

У третьому розділі розглянуто реакції окиснення циклічних кетонів, їх пероксидів, кеталів та ді(алкілперокси)кеталів при дії гідроген пероксиду та трет-бутилгідропероксиду у присутності натрій гідроксиду ω -гідропероксикарбонових кислот. Встановлено основні продукти реакції, які утворюються при проведенні окиснення циклокетонів C_5-C_8 за різних температурних режимів. Зокрема підтверджено результати попередніх досліджень, у яких вказувалось, що основним продуктом окиснення циклогексанону за кімнатної температури є ω -гідропероксикарбонова кислота. Встановлено, що при окисненні інших циклічних кетонів основним продуктом цієї реакції також є відповідна ω -гідропероксикарбонова кислота, що вказує на загальний характер цієї реакції. Також встановлено, що при проведенні окиснення за температури $30-40^\circ C$ у реакційній суміші, окрім відповідної гідропероксикарбонової кислоти, утворюються ω -гідроксикарбонові кислоти, альдегідокислоти та дикарбонові кислоти. Вміст цих сполук у реакційній суміші варіюється в залежності від температурного режиму реакції. Отримані дисертанткою в результаті досліджень результати переконливо доводять, що первинним продуктом цієї реакції є ω -гідропероксикарбонова кислота, а інші продукти утворюються унаслідок подальшого лужного розкладу гідропероксидної групи та окиснення гідроген пероксидом продуктів, що утворились. Дослідження кінетики реакції дозволило встановити, що швидкість окиснення залежить від розміру циклу кетону. Вища швидкість окиснення на початкових етапах реакції більш характерна для малих циклів.

Кузнецовою К.І. проведено окиснення інших похідних циклокетонів, зокрема, їх пероксидів, циклічних кеталів та пероксикеталів. Встановлено, що склад продуктів окиснення пероксидів циклокетонів є аналогічним, хоча швидкість окиснення є меншою. Також виявлено, що кеталі не вступають у

реакцію з гідрогенпероксидом, а трет-бутилгідропероксид не окислює кетони такого типу, на основі чого було запропоновано ймовірний механізм цієї реакції.

У четвертому розділі наведено результати дослідження термічної стійкості синтезованих пероксидів, полімеризаційної здатності синтезованого мономеру та застосування функціональних пероксидів і продуктів окиснення циклооктанону – гідроксиоктанової кислоти та лактону для одержання ПАР.

Методом комплексного термогравіметричного аналізу досліджено термоліз синтезованих пероксидів та розраховано кінетичні параметри цих процесів. Результати дослідження підтвердили низьку термічну стійкість ω -гідропероксикапронової кислоти, помітний розклад якої у присутності додатків основного характеру розпочинається вже за температури біля 30°C. Кінетичні параметри розкладу інших пероксидів є типовими для відповідних класів цих сполук.

Досліджено бінарну кополімеризацію одного з мономерів зі стиреном при різних співвідношеннях мономерів у розчині і розраховано константи кополімеризації r_1 і r_2 , необхідні для прогнозування складу полімерів.

Реакцією 2-бромометил-2-(трет-бутилпероксиметил)-1,3-пропандіолу з поліетиленгліколем синтезовано оксиетильоване похідне, яке може бути використане як поліконденсаційний мономер для одержання амфіфільних олігомерів з пероксидними групами. При послідовній взаємодії 2,2-(ди-трет-бутилпероксиметил)пропандіолу з бурштиновим або малеїновим ангідридами та монометиловим етером поліетиленгліколю одержано пероксидовмісні ПАР типу «gemini».

Досліджено реакції діізопропіліденових глюкози та галактози з 8-гідроксиоктановою кислотою та її лактоном. Показано, що такі сахаридовмісні ПАР знижують поверхневий натяг на межі водний розчин ПАР – повітря, за ізотермами поверхневого натягу розраховано з натягу значення ККМ.

Кузнецовою К.І. синтезовано перспективний тип амфіфільних пероксидовмісних олігомерів з альтернатним розміщенням ліпофільних та

гідрофільних фрагментів, що значно розширює можливості їх застосування у процесах одержання розгалужених поліамфолітів для застосування у різних галузях науки та техніки.

У *п'ятому розділі* наведено характеристики допоміжних речовин, методи проведення аналізу одержаних сполук та методики синтезу вихідних речовин та пероксидів, ПАР і мономерів на їх основі.

Дисертаційна робота, яка відзначається великим обсягом виконаних досліджень і безсумнівною науковою новизною в цілому заслуговує позитивної оцінки.

Однак, до роботи є ряд зауважень:

1. Дисертанткою запропоновано ефективний метод синтезу нових пероксидних мономерів метакрилатного типу. Проте, для проведення кополімеризації із стиреном був використаний лише один із мономерів. Чим обумовлений вибір саме цього мономеру для вивчення процесів полімеризації? Можливо варто було дослідити і властивості іншого мономеру для порівняння?
2. На стор. 102 наведено умови синтезу 6-(трет-бутилперокси)гексанової кислоти, яку не вдалося отримати. Чим обгрунтована необхідність наводити методику, яка виявилася неефективною?
3. У літературному огляді дисертантка наводить приклади реакцій оксиранів як з нуклеофільними, так і з електрофільними реагентами. Проте при розгляді реакцій розкриття циклу оксетанів наведено лише приклади нуклеофільної атаки.
4. На сторінці 27 занадто детально розписано класичний механізм реакції оксирану з нуклеофілами.
5. У деяких схемах (стор 50, 55) відсутня номерація сполук.
6. Невдалі обороти: «систематично» замість «системно», стор. 19, 109; «протирічиві» замість «суперечливі», стор. 63; зустрічаються опечатки (стор. 20, 24, 28, 35, 42, 72, 75).

7. У авторефераті є помилки у нумерації. Так, два різні типи сполук (гідрокси- та гідропероксикарбонові кислоти), формули яких наведені на схемі 17 позначені одним номером 35а-в.

Проте наведені зауваження не впливають на основні результати і висновки роботи і не применшують її наукового рівня.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і обґрунтовані. Їх достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із використанням хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, підтверджено спектральними методами, даними функціонального та елементного аналізу. Висновки не протирічать сучасним теоретичним положенням органічної хімії.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Таким чином, актуальність проблеми, великий обсяг виконаних досліджень, новизна, методичний рівень, наукове і практичне значення отриманих результатів, що мають як теоретичне, так і практичне значення, дають право стверджувати, що дана робота відповідає вимогам МОН України, які ставляться до робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, зокрема п.п.9,11,12 положення про “Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, а її автор **-Кузнецова Катерина Ігорівна** заслуговує присудження їй наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук,
професор кафедри медичної
та фармацевтичної хімії
Буковинського державного
медичного університету



Віталій ЧОРНОУС