

АНОТАЦІЯ

Ковтун А.В. Рециклізації спіропохідних як метод синтезу нових люмінофорів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2021.

Дисертація присвячена синтезу і дослідженню фотофізичних властивостей раніше невідомих люмінофорів, які містять в своїй структурі ксантеновий фрагмент. Актуальність даного напрямку дослідження відповідає вимозі сучасної органічної хімії по вивченню і встановленню залежності між структурою і властивостями органічних молекул. Вивченню властивостей цього типу барвників присвячена велика кількість робіт науковців з різних світових країн, починаючи ще з ХХ століття, але не зважаючи на прогрес в цьому напрямку, попит на пошук нових спектральних властивостей не вгасає. Не останню роль в цьому відіграє розвиток сучасних технологій в різних галузях науки, насамперед в хімії, біології і медицині.

Було встановлено, що перспективним методом синтезу похідних ксантену є відкрите на кафедрі Ф та ТОР ДВНЗ УДХТУ перегрупування шестичленних гетероциклічних сполук з гемінальним розташуванням атомів кисню під дією формілюючого агенту. Нові модельні спіропохідні було синтезовано конденсацією хлорангідридів 2-гідрокси-1-нафтоїної або саліцилової кислот з відповідними циклічними кетонами протягом 5 годин при підвищеній температурі. Завдяки електрофільному перегрупуванню 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака (POCl_3 , DMF або PBr_3 , DMF) в одну стадію отримано галогенпохідні ксантени з двома реакційними центрами – активною до заміщення диметиламіногрупою, а також рухливим атомом галогену, який також піддається заміщенню. Наявність декількох реакційних центрів робить

синтезовані сполуки перспективними білдінг-блоками для подальших хімічних перетворень. Лімітуючою стадією рециклізації є розкриття оксонієвого іону, утвореного на початку взаємодії модельних діоксинів з імінієвою сіллю, яке відбувається за рахунок аномального ефекту атома кисню гемінальної дигетероатомної системи. Неподілена електронна пара цього атома атакує розпушуючу σ^* -орбіталь зв'язку C-O⁺, що в свою чергу приводить до розриву цього зв'язку. Цільові продукти виділено з помірними виходами у вигляді органічних перхлоратів, які піддаються гідролізу в умовах кислотного каталізу з отриманням формілпохідних ксантенів.

Подальше дослідження реакційної здатності утворених галогенпохідних ксантенів показує, що вони вступають в реакції конденсації Кньюенагеля при основному каталізі з активними СН-кислотами з отриманням ксантенових барвників з різними фотофізичними властивостями, в залежності від типу кінцевих груп, які входять до складу хромофорної системи. При взаємодії синтезованих перхлоратів з ціанооцтовим естером, фенілетиліден малонітрилом та кислотою Мельдрума відбувається заміщення диметиламіногрупи зі збереженням реакційноздатного галогену, а при взаємодії з малонітрилом і димером малонітрилу – заміщення диметиламіногрупи без збереження галогену. Було встановлено причини відмінності у реакційній здатності вихідних перхлоратів при взаємодії з малонітрилом та ціанооцтовим естером. Оскільки першою і спільною стадією в обох випадках є конденсація Кньюенагеля, було виділено проміжні інтермедіати зі збереженням атома хлору і для кожного окремо проведено взаємодію з диметиламіном. При барботуванні газоподібного диметиламіну через розчини проміжних сполук відбувалося заміщення атома хлору на диметиламіновий фрагмент, але реакція для сполуки з диціанометиленовим фрагментом відбувалася легше. Також, згідно даних циклічної вольтамперометрії для проміжних інтермедіатів на основі малонітрилу та ціанооцтового естеру було розраховано значення енергій ВЗМО (-5.68 eВ та -5.64 eВ, відповідно) і НВМО (-4.10 eВ та -3.88 eВ). Відмінність реакційної

здатності цих сполук по відношенню до диметиламіну полягає в різниці їх енергій НВМО – нижча енергія НВМО сполуки з диціанометиленовою групою пояснює більш легкий перебіг реакції з диметиламіном.

Синтезовані барвники мають максимуми поглинання в діапазоні 474–601 нм, а випромінювання 518–668 нм. Найбільший батохромний зсув максимумів люмінесценції спостерігається для ксантенових барвників з фрагментом індолу Фішера та малононітрилу. Наявність диметиламіногрупи в барвниках на основі малононітрилу приводить до батохромного зсуву максимумів флуоресценції на 57, на відміну від аналогічного барвника з атомом хлору. За рахунок π -донорності диметиламінового фрагмента в барвниках на основі ціанооцтового естеру відбувається батохромний зсув на 72 нм. Найбільші квантові виходи флуоресценції 2.1–7.2% встановлено для барвників з диціанометиленовим фрагментом. Сполуки, в яких однією з кінцевих груп виступає індол Фішера, характеризуються високою розчинністю у воді. В результаті дослідження оптичних властивостей синтезованих ксантенових барвників було встановлено, що заміною кінцевих груп з донорними та акцепторними властивостями можна цілеспрямовано змінювати фотофізичні властивості, а варіювання розміру аліфатичного циклу дозволяє вибірково синтезувати барвники з можливістю їх використання або в якості органічних флуорофорів, або в якості світлофільтрів.

Було досліджено реакційну здатність продуктів перегрупування 1,3-бензодіоксин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака по відношенню до N-нуклеofilів. Встановлено, що при взаємодії органічних перхлоратів з еквівалентною кількістю або двократним надлишком ароматичних амінів, утворюється суміш продуктів моно- і дизаміщення кінцевих груп. Збільшення надлишку ароматичних амінів приводить до утворення виключно продуктів заміщення обох кінцевих груп у вихідних перхлоратах.

В останньому розділі цієї роботи було досліджено перегрупування спіропохідних бензотієно[2,3-*d(b)*]піримідинів під дією електрофільних

агентів, які завдяки своїй біциклічній структурі можуть слугувати цікавими об'єктами органічного синтезу для отримання широкого ряду функціоналізованих гетероциклічних сполук. Зазначені спіропохідні отримували конденсацією енаміонітрилів, або карбоксамідів, які мають в своїй структурі тіофеновий цикл, з циклічними кетонами при лужному або кислотному каталізі.

Було встановлено, що перегрупування спіропохідного 5,6,7,8-тетрагідро-1*H*-спіро[бензотієно[2,3-*d*]піримідин-2,1'-циклогексан]-4(3*H*)-ону під дією надлишку реагенту Вільсмайєра-Хаака при нагріванні впродовж двох годин приводить до утворення 1-(циклогекс-1-ен-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-ону. Той самий продукт можна отримати і за кімнатної температури, але при збільшенні часу реакції до 4 діб. Для розширення кількості прикладів рециклізації та підтвердження напрямку перебігу цієї реакції в аналогічних умовах було досліджено поведінку бензотієно[2,3-*b*]піримідину з більш складною структурою, в результаті чого синтезовано очікуваний 1-циклогекс-1-ен-1-іл-8,8-диметил-8,9-дигідропіримідо[4',5':4,5]тієно[2,3-*b*]хінолін-4,10(1*H*,7*H*)-діон.

На відміну від перегрупування модельних 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів, розглянутих в другому розділі цієї дисертації, спіропохідні бензотієно[2,3-*d*(*b*)]піримідини мають в своїй структурі гемінально розташовані атоми нітрогену, що критичним чином впливає на перебіг електрофільного перегрупування. В даному випадку, на першій стадії взаємодії спіропохідних з хлорімінієвою сіллю утворюється імідоїлхлорид, що в порівнянні з оксонієвими іонами, відбувається швидше. Подальше розкриття імідоїлхлориду також є більш швидким, за рахунок більш сильного донора електронів, а саме атома нітрогену.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених хімічним властивостям тієнопіримідинів, зовсім відсутня інформація про перегрупування спіропохідних тієно[2,3-*d*]піримідинів під дією POCl₃. Було виявлено, що під дією надлишку POCl₃ на 5,6,7,8-тетрагідро-1*H*-

спіро[бензотієно[2,3-*d*]піримідин-2,1'-циклогексан]-4(3*H*)-он відбувається перебудова карбонового остову з утворенням вже відомого 1,2,3,4,7,8,9,10-октагідро[1]бензотієно[2,3-*b*]хінолін-11-аміну. Таким чином, дане електрофільне перегрупування відкриває новий та більш швидкий шлях до синтезу цієї сполуки.

Оскільки похідні тієнопіримідинів широко відомі своєю біологічною активністю, особливо протипухлинною, а також у зв'язку з поширенням онкологічних хвороб у світі, було зроблено прогнозування протипухлинної активності отриманих спіропохідних тієно[2,3-*d(b)*]піримідинів та їх продуктів перегрупування.

Синтезовані сполуки були обрані для вивчення декількох механізмів інгібування на базі вже існуючих перевірених лігандів, які успішно застосовуються в якості протиракових лікарських засобів. Серед досліджених тієно[2,3-*b*]піримідинів у якості інгібіторів протеїн кінази СК2 7',8',9',10'-тетрагідро-1'*H*-спіро[циклогексан-1,2'-піримідо[4',5':4,5]тієно[2,3-*b*]хінолін]-4'(3'*H*)-он показав найменшу вільну енергію зв'язування за наявності водневого зв'язку з амінокислотним залишком Val66. Також ця сполука показала кращі результати як потенційний інгібітор B-Raf протеїнкінази.

Нажаль, продукти перегрупування бензотієно[2,3-*d(b)*]піримідинів часто не утворюють водневих зв'язків із залишками амінокислот протеїнкіназ. Відсутність зазначеного зв'язування не дозволяє розглядати їх в якості перспективних мішеней для подальшого скринінгу.

Ключові слова: 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-они, перегрупування, реагент Вільсмайєра-Хаака, люмінофори, ксантенові барвники, флуоресценція, бензотієно[2,3-*d(b)*]піримідини, молекулярний докінг.

ABSTRACT

Kovtun A.V. Rearrangements of spiro derivatives as a method of synthesis of new luminofors. – Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for a PhD degree in specialty 102 Chemistry (10 Natural sciences). – State Higher Education Institution “Ukrainian State University of Chemical Technology”, Dnipro, 2021.

The dissertation is devoted to the synthesis and research of photophysical properties of previously unknown phosphors, which contain a xanthene fragment in their structure. The relevance of this area of research meets the requirements of modern organic chemistry to study and establish the relationship between the structure and properties of organic molecules. The study of the properties of this type of dyes is devoted to a large number of works by scientists from around the world since the twentieth century, but despite progress in this direction, the demand for new spectral properties is not extinguished. Not the least role in this is played by the development of modern technologies in various fields of science, especially in chemistry, biology and medicine.

It was found that a promising method for the synthesis of xanthene derivatives is the rearrangement of six-membered heterocyclic compounds with a heminal arrangement of oxygen atoms under the action of a formulating agent discovered at the department of F and TOS of USUCT. New model spiro derivatives were synthesized by condensation of 2-hydroxy-1-naphthoic or salicylic acid chlorides with the corresponding cyclic ketones for 5 hours at elevated temperature. Due to the electrophilic rearrangement of 1,3-benzo(naphtho)dioxin-4(1)-ones under the action of Vilsmeier-Haack reagent (POCl₃, DMF or PBr₃, DMF) in one stage halogen-derived xanthenes with two reaction centers – active to substitution, dimethylamino as well as a mobile halogen atom, which is also substituted.

The presence of several reaction centers makes the synthesized compounds promising building blocks for further chemical transformations. The limiting stage of recycling is the disclosure of the oxonium ion formed at the beginning of the interaction of model dioxins with the iminium salt, which occurs due to the anomeric effect of the oxygen atom of the geminal diheteroatomic system. The electron lone pair of this atom attacks the loosening σ^* -orbital of the C-O⁺ bond, which in turn leads to the rupture of this bond. The target products are isolated with moderate yields in the form of organic perchlorates, which are subjected to hydrolysis under conditions of acid catalysis to obtain formyl-derived xanthenes.

Further study of the reactivity of the formed halogenated xanthenes shows that they enter into the Knoevenagel condensation reaction during the main catalysis with active CH-acids to obtain xanthene dyes with different photophysical properties, depending on the type of end groups that are part of the chromophore system. In the interaction of the synthesized perchlorates with cyanoacetic ester, phenylethylidene malononitrile and Meldrum acid, the dimethylamino group is replaced with the preservation of reactive halogen, and in the interaction with malononitrile and the malononitrile dimer – dimethylamino group is replaced without halogen preservation. The reasons for the difference in the reactivity of the starting perchlorates in the interaction with malononitrile and cyanoacetic ester were established. Since the first and common stage in both cases is the condensation of Knoevenagel, intermediate intermediates with the preservation of the chlorine atom were isolated and the interaction with dimethylamine was carried out separately for each. When bubbling dimethylamine gas through solutions of intermediates, the chlorine atom was replaced by a dimethylamine moiety, but the reaction for the compound with the dicyanomethylene moiety was easier. Also, according to the data of cyclic volt-amperometry for intermediate intermediates based on malononitrile and cyanoacetic ester, the values of HOMO (-5.68 eV and -5.64 eV, respectively) and LUMO (-4.10 eV and -3.88 eV) were calculated. The difference in the reactivity of these compounds in relation to dimethylamine is the difference in their energies LUMO – lower energy LUMO compounds with

dicyanomethylene group explains the easier course of the reaction with dimethylamine.

The synthesized dyes have absorption maxima in the range of 474–601 nm and radiation in the range of 518–668 nm. The largest bathochromic shift of luminescence maxima is observed for xanthene dyes with a fragment of Fisher indole and malononitrile. The presence of dimethylamino in dyes based on malononitrile leads to a bathochromic shift of fluorescence maxima by 57, in contrast to a similar dye with a chlorine atom. Due to the π -donority of the dimethylamine fragment in dyes based on cyanoacetic ester, a bathochromic shift of 72 nm occurs. The highest quantum yields of fluorescence of 2.1–7.2% were found for dyes with a dicyanomethylene moiety. Compounds in which one of the end groups is Fisher's indole are characterized by high solubility in water. As a result of studying the optical properties of synthesized xanthene dyes, it was found that by replacing the end groups with donor and acceptor properties it is possible to purposefully change the photophysical properties, and varying the size of the aliphatic cycle allows selective synthesis of dyes.

The reactivity of the rearrangement products of 1,3-benzodioxin-4-ones under the action of Vilsmeier-Haack reagent to N-nucleophiles was investigated. It is established that the interaction of organic perchlorates with an equivalent amount or twice the excess of aromatic amines, a mixture of products of mono- and disubstitution of end groups is formed. The increase in the excess of aromatic amines leads to the formation of exclusively substitution products of both end groups in the original perchlorates.

In the last section of this work, the rearrangement of spiro derivatives of benzothieno[2,3-*d(b)*]pyrimidines under the action of electrophilic agents was investigated, which due to their bicyclic structure can serve as interesting objects of organic synthesis for the obtain of a wide range of functionalized heterocyclic compounds. These spiro derivatives were obtained by condensation of enamionitriles, or carboxamides, which have in their structure a thiophene ring, with cyclic ketones in alkaline or acid catalysis.

It was found that the rearrangement of the spiro derivative of 5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-spiro[benzothieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,1'-cyclohexane]-4(3*H*)-one under the action of excess Vilsmeier reagent-Haack when heated for two hours leads to the formation of 1-(cyclohex-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno [2,3-*d*] pyrimidine-4(1*H*)-on. The same product can be obtained at room temperature, but with increasing reaction time to 4 days. To expand the number of examples of recycling and confirm the direction of this reaction under similar conditions, the behavior of benzothieno[2,3-*b*]pyrimidine with a more complex structure was studied, resulting in the synthesis of the expected 1-(cyclohex-1-en-1-yl)-8,8-dimethyl-8,9-dihydropyrimido [4',5':4,5]thieno [2,3-*b*]quinoline-4,10(1*H*, 7*H*)-dione.

In contrast to the rearrangement of model 1,3-benzo (naphtho)dioxin-4(1)-ones discussed in the second section of this dissertation, spiro derivatives of benzothieno[2,3-*d*(*b*)]pyrimidines have in their structure geminally arranged nitrogen atoms, which critically affects the course of electrophilic rearrangement. In this case, in the first stage of the interaction of spiro derivatives with chloriminium salt, imidoyl chloride is formed, which is faster than oxonium ions. Further disclosure of imidoyl chloride is also faster, due to a stronger electron donor, namely the nitrogen atom.

Despite the large number of studies on the chemical properties of thienopyrimidines, there is no information about the rearrangement of spiro derivatives of thieno[2,3-*d*]pyrimidines under the action of POCl₃. It was found that under the action of excess POCl₃ on 5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-spiro[benzothieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,1'-cyclohexane]-4(3*H*)-one is a rearrangement of carbon skeleton with the formation of the already known 1,2,3,4,7,8,9,10-octahydro[1]benzothieno[2,3-*b*]quinolin-11-amine. Thus, this electrophilic rearrangement opens a new and faster way to the synthesis of this compound.

Because thienopyrimidine derivatives are widely known for their biological activity, especially antitumor activity, and for the spread of cancer worldwide, the

antitumor activity of the derived spiro derivatives of thieno[2,3-*d(b)*]pyrimidines and their rearrangement products has been predicted.

The synthesized compounds were selected to study several inhibition mechanisms based on existing proven ligands that have been successfully used as anticancer drugs. Among the studied thieno[2,3-*b*]pyrimidines as inhibitors of the protein kinase CK2 7',8',9',10'-tetrahydro-1'*H*-spiro[cyclohexane-1,2'-pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*b*]quinoline]-4'(3'*H*)-one showed the lowest free binding energy in the presence of a hydrogen bond with the amino acid residue Val66. This compound also showed better results as a potential inhibitor of B-Raf protein kinase.

Unfortunately, the benzothieno[2,3-*d(b)*]pyrimidine rearrangement products often do not form hydrogen bonds with the amino acid residues of protein kinases. The lack of such binding does not allow them to be considered as promising targets for further screening.

Key words: 1,3-benzo(naphtho)dioxin-4(1)-ones, rearrangement, Vilsmeier-Haack reagent, luminophores, xanthene dyes, fluorescence, benzothieno[2,3-*d(b)*]pyrimidines, molecular docking.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Kovtun, A.V. Spirocyclic thienopyrimidines: synthesis, new rearrangement under Vilsmeier conditions and in silico prediction of anticancer activity / A.V. Kovtun, S.V. Tokarieva, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, A.V. Mazepa, V.V. Dotsenko, V.I. Markov // Biopolymers and Cell. – 2020. – Vol. 36, № 4. – P 279-293.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшості цільових продуктів, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів, формулюванні висновків і написанні статті.

2. Farat, O.K. Novel rearrangement of 1,3-benzo(naphtho)dioxin-4(1)-ones under Vilsmeier-Haack reagent / O.K. Farat, A.V. Kovtun, S.A. Varenichenko, A.V. Mazepa, V.I. Markov // Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly. – 2021. – Vol. 152. – P. 95-101.

Особистий внесок автора: участь в плануванні експерименту, синтез частини цільових продуктів, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження, формулюванні висновків і написанні статті.

3. Ковтун, А.В. Перегрупування спіро-похідних 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів як новий метод синтезу бромпохідних ксантенів / А.В. Ковтун, С.А. Варениченко, Е.В. Залізна, О.В. Мазепа, О.К. Фарат, В.І. Марков // Питання хімії та хімічної технології. – 2021. – № 4. – С. 73-77.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.

4. Ковтун, А.В. Особливості перегрупування спіропохідних бензотієно[3,2-d]піримідинів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака / А.В. Ковтун, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: II Міжнародна (XII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених (Вінниця, 19-21 березня 2019 р.). – Вінниця, 2019. – С. 82.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшої частини сполук, участь в написанні тез.

5. Ковтун, А.В. Внутрішньомолекулярне перегрупування спіропохідних бензотієно[2,3-d]піримідинів у похідні бензотієно[2,3-b]піридин-ону / А.В. Ковтун, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімічні Каразінські читання: XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів (Харків, 22-24 квітня 2019 р.). – Харків, 2019. – С.82.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшості вихідних сполук і цільових продуктів, участь в інтерпретації спектральних даних і написанні тез.

6. Токарева, С.В. Рециклізація спіропохідних бензотієно[3,2-d]піримідинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака / С.В. Токарева, А.В. Ковтун, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімія та сучасні технології: тези доповідей IX Міжнародної науково-технічної конференції (Дніпро, 24-26 квітня 2019 р.). – Дніпро, 2019. – Т. 2. – С. 28.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшості цільових продуктів, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація частини синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження, формулюванні висновків і написанні тез.

7. Ковтун, А.В. Рециклізація спіропохідних бензотієно[2,3-d]піримідинів під дією кислотних агентів / А.В. Ковтун, С.В. Токарева,

С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // XXV Українська конференція з органічної хімії (Луцьк, 16-20 вересня 2019 р.). – Луцьк, 2019. – С. 100.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшої частини сполук, участь в ідентифікації синтезованих сполук, обговоренні результатів дослідження та написання тез.

8. Ковтун, А.В. Внутрішньомолекулярна рециклізація спіропохідних бензотієно[2,3-d]піримідинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака / А.В. Ковтун, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених (Вінниця, 25-27 березня 2020 р.). – Вінниця, 2020. – С. 81.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, участь у виконанні частини експериментального матеріалу, встановленні оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікації отриманих сполук, обговоренні результатів дослідження і написання тез.

9. Ковтун, А.В. Електрофільне перегрупування спіропохідних бензотієно[2,3-d]піримідинів під дією формілюючого агента / А.В. Ковтун, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // VIII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології (Київ, 22-23 квітня 2020 р.). – Київ, 2020. – С. 34.

Особистий внесок автора: синтез більшості сполук, участь в інтерпретації спектральних даних, обговоренні результатів, написання тез.

10. Ковтун, А.В. Перегрупування спіропохідних 1,3-нафтодіоксин-1-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака / А.В. Ковтун, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: IV Міжнародна (XIV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених (Вінниця, 23-25 березня 2021 р.). – Вінниця, 2021. – С. 79.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез вихідних сполук і цільових продуктів, участь в ідентифікації синтезованих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.

11. Ковтун, А.В. Рециклізація спіропохідних 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів як новий метод синтезу бромпохідних ксантенів / А.В. Ковтун, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи: V Всеукраїнська наукова конференція (Житомир, 15 квітня 2021 р.). – Житомир, 2021. – С. 267-268.

Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез частини вихідних сполук і цільових продуктів, участь у плануванні наукового дослідження, інтерпретації спектральних даних, обговоренні результатів дослідження, написання тез.

12. Ковтун, А.В. Виявлення протипухлинної активності спіропохідних тієно[2,3-*b*]піримідинів / А.В. Ковтун, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Сучасні аспекти створення лікарських засобів: тези доповідей Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ (Харків, 16 квітня 2021 р.). – Харків, 2021. – С. 115-116.

Особистий внесок автора: участь у проведенні молекулярного докінгу, синтез частини досліджуваних сполук, обговоренні результатів дослідження, формулюванні висновків, написання тез.

13. Ковтун, А.В. Синтез нових ксантенових барвників на основі конденсації Кньовенагеля хлорпохідних ксантену з СН-кислотами / А.В. Ковтун, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімічні Каразінські читання: XIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів (Харків, 20-21 квітня 2021 р.). – Харків, 2021. – С. 69.

Особистий внесок автора: участь у зборі та систематизації літературних даних, синтезі цільових продуктів, ідентифікації синтезованих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.

14. Ковтун, А.В. Синтез та дослідження спектральних характеристик нових барвників на основі галогенпохідних ксантену / А.В. Ковтун, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Актуальні проблеми хімії,

матеріалознавства та екології: I Міжнародна наукова конференція (Луцьк, 12-14 травня 2021 р.). – Луцьк, 2021. – С. 88-89.

Особистий внесок автора: синтез частини цільових продуктів, участь в дослідженні спектральних характеристик отриманих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.

15. Ковтун, А.В. Синтез нових барвників ксантенового типу на основі реакції Кновенагеля / А.В. Ковтун, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Сучасні проблеми хімії: тези доповідей XXII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених (Київ, 19-21 травня 2021 р.). – Київ, 2021. – С. 105.

Особистий внесок автора: синтез більшості нових барвників, участь у плануванні дослідження, обговоренні результатів, написання тез.