

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу  
КОВТУНА АНТОНА ВОЛОДИМИРОВИЧА  
на тему: «Рециклізації спіропохідних як метод синтезу нових люмінофорів»,  
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 102 Хімія

Дисертаційну роботу Ковтуна Антона Володимировича присвячено синтезу і вивченню фотофізичних властивостей нових люмінофорів – похідних ксантенів, які утворюються шляхом перегрупування спіро-1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів в умовах реакції Вільсмайера-Хаака, а також дослідженню перетворень спіропохідних бензотієно[2,3-*d(b)*]піримідинів під дією електрофільних агентів та прогнозу їх біологічної активності.

Актуальність обраного напрямку експериментальної роботи визначається, насамперед, потребами біології та медицини у хемосенсорах і флуоресцентних зондах, які створюють на основі водорозчинних органічних люмінофорів з високими світлостійкістю, коефіцієнтом екстинкції, квантовим виходом у сполученні з низькою токсичністю. Окрім біомедичного призначення, подібні барвники застосовують і як сенсibilізатори у сонячних батареях та активні компоненти лазерних пристроїв.

Наукове дослідження, виконане А. В. Ковтуном, є частиною розробок кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» у межах держбюджетної НДР «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітрогенвмісних гетероциклів» № держреєстрації 0120U101352.

Робота є кваліфікаційною науковою працею, яка оформлена у відповідності до вимог щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Вона складається з анотації українською та англійською мовами, переліку власних публікацій, вступу, трьох розділів, висновків, двох додатків і викладена на 150 сторінках.

Роботу добре сплановано, ретельно відібрано об'єкти дослідження. Здобувачем виконано великий об'єм синтетичної роботи. Аргументація стосовно одержаних результатів, переконлива, для виявлених складних багатостадійних перетворень запропоновано обґрунтовані механізми.

При вирішенні поставлених завдань дисертантом одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають спеціальності «102 хімія»:

- вперше синтезовано хлорогідробензоксантен-*N*-метилметанамініум перхлорати шляхом перегрупування спіропохідних 1,3-нафтодіоксин-1-онів в умовах реакції Вільсмайера-Хаака;
- дією модифікованого реагента Вільсмайера-Хаака (PBr<sub>3</sub>/DMF) на спіропохідні 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-они одержано *N*-[(9-бромо-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метилен]-*N*-метилметанамініум перхлорати;
- доведено, що конденсація Кньовенагеля *N*-[(9-хлоро(бромо)-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)метилен]-*N*-метилметанамініум перхлоратів з активними СН-кислотами – малонітрилом та димером малонітрилу – веде до диметиламіно-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл-метилен-малонітрилів та аміно-4-диметиламіно-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл-бута-1,3-ді-

ен-1,1,3-трикарбонітрилів із заміщенням, як диметиламіногрупи на залишок відповідної СН-кислоти, так і атома хлору на диметиламіногрупу, а з ціанооцтовим естером, фенілетиліден малонітрилом, кислотою Мельдрума та індолом Фішера – із збереженням реакційноздатного атома галогену;

- вивчення фотофізичних властивостей вперше синтезованих ксантенових барвників довело, що барвники з п'ятичленним анельованим аліфатичним циклом можливо використовувати як органічні флуорофори, а барвники з семичленним анельованим аліфатичним циклом – як світлофільтри. Висока розчинність барвників з фрагментом індолу Фішера дозволяє розглядати їх як потенційні біологічні маркери в живих організмах;
- встановлено, що відмінність між гемінально розташованими атомами кисню і нітрогену у складі спіро-1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів та бензотієно[2,3-*d(b)*]піримідинів відповідно є критичним чинником, що впливає на електрофільне перегрупування цих спіросистем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака.

Практична значущість одержаних А. В. Ковтуном результатів визначається тим, що запропоновані зручні методики синтезу оригінальних похідних ксантенів, які доцільно використовувати як люмінофори та флуоресцентні барвники, що можуть бути застосовані у розробці хемосенсорів для ідентифікації малих молекул, біосумісних флуоресцентних зондів і компонентів лазерних пристроїв. Спіропохідні бензотієно[2,3-*d(b)*]піримідинів – перспективні інгібітори кіназ, які доцільно вивчати як потенційні хімотерапевтичні агенти з протипухлинною активністю.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням адекватних сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як спектроскопія ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , флуоресцентна спектрофотометрія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний і елементний аналіз, а також проведенням позаекспериментального фармакологічного скринінгу шляхом молекулярного докінга на 3D моделях відповідних протеїнкіназ з використанням програми Autodock 4.2.6.

Головні положення дисертації повністю викладені у 3 статтях у журналах, що входять до наукометричних баз даних, і 12 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

Зауваження та побажання. Дисертація викладена у відповідності до існуючих вимог щодо кваліфікаційної наукової праці на здобуття ступеня доктора філософії. Проте після знайомства з роботою виникли наступні запитання та зауваження:

- на мій погляд не зовсім вдалою є назва роботи. Треба було конкретизувати, рециклізації яких саме спіропохідних досліджені;
- із схеми 1.2 та її обговорення у тексті літературного огляду не ясно, у який спосіб авторам вдалося розділити ізомери **1.5a** та **1.5b**, **1.6a** і **1.6b**;
- у роботі зустрічаються невідлі формулювання, наприклад, на стор. 50 наявність двох сигналів диметиламіногрупи у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей **2.7a,b,d**, **2.8d** пояснюється ускладненим обертанням навколо зв'язку  $\text{C}=\text{N}^+$ . У цих структурах подібне обертання взагалі неможливе, тому

метильні групи знаходяться у різному структурному оточенні й, відповідно, є магнітно нееквівалентними;

- при обговоренні взаємодії *N*-[(9-хлоро-2,3-дигідро-1*H*-ксантен-4-іл)-метилен]-*N*-метилметанамініум перхлоратів з *N*-нуклеофілами пояснення, чому у випадку менш нуклеофільного реагенту – 4-амінобензойної кислоти утворюється виключно продукт з двома фрагментами ароматичного аміну, хоча і з низьким виходом, а у реакціях з 4-амінофенолом та *n*-анізином – суміш моно- та дизаміщених похідних, є не повним;
- чому не проведено дослідження спектрально-люмінесцентних властивостей нових похідних бензо[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідинів та споріднених дигідропіримідотієно[2,3-*b*]хінолін-4,10-діонів;
- у тексті дисертації є певна кількість друкарських помилок. Так, нумерація сполук у розд. 1.1 (стор. 27) не відповідає їх нумерації на схемі 1.1. При обговоренні спектрів ЯМР всюди використано скорочення м.д., замість м.ч.

Втім ці зауваження не ставлять під сумнів основні наукові висновки та положення, винесені автором на захист.

В цілому, слід визнати, що дисертація Ковтуна Антона Володимировича на тему: «Рециклізації спіропохідних як метод синтезу нових люмінофорів» за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків, повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 9, 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, а її автор заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю «102 Хімія».

Офіційний опонент  
доктор хімічних наук, професор,  
зав. відділу медичної хімії  
Державної установи «Інститут  
проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського  
НАМН України» (ДУ ІПЕП)

В.В. Ліпсон

Підпис В. В. Ліпсон засвідчую:  
Вчений секретар  
ДУ ІПЕП, д-р мед. наук



К.В. Місюра

Відстає від імені до секретаря  
ДУ ІПЕП 08.07.2021 11.11.2021  
Голова секретаря  
Владислав Бурмістрів К.С.