ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Ковтуна Антона Володимировича

«Рециклізації спіропохідних як метод синтезу нових люмінофорів»,

що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань

10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.

Дисертація присвячена синтезу і функціоналізації раніше невідомих сполук, які утворюються в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака в результаті перегрупування спіропохідних з гемінальними атомами оксигену або нітрогену у вузлового атома вуглецю, та дослідженню їх спектральних, фотофізичних властивостей та можливої протипухлинної активності.

1. Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами.

Актуальність теми визначається необхідністю одержання нових барвників і люмінофорів, зокрема тих, що мають великий Стоксів зсув, а також пошуком нових біологічно активних сполук. Це пов'язано з тим, що для створення нових матеріалів, що мають практичне значення та певні фізико-хімічні властивості, першочерговим завданням є отримання нових знань про природу та вплив різних типів замісників на молекулярну будову та спектральні властивості молекул.

Дисертаційна робота була складовою частиною науково-дослідної тематики кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» в межах держбюджетної теми «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітроґенвмісних гетероциклів» № держ. реєстрації 0120U101352.

2. *Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність і новизна.*

Дисертаційна робота Ковтуна Антона Володимировича виконана на достатньо високому науковому рівні. Достовірність отриманих наукових

результатів та висновків, що виносяться на захист, забезпечена коректним використанням сучасних експериментальних фізико-хімічних методів аналізу та дослідження, в першу чергу методів ЯМР, електронної спектроскопії, мас-спектрометрії з різними типами іонізації, а також співставленням одержаних результатів з літературними даними.

Наукові положення і висновки є добре обґрунтованими; представлені наукові дані є новими, отриманими вперше. Хоча рекомендації щодо використання одержаних барвників не підтверджені конкретними експериментами, але вони є очевидними з вимог, що висуваються до відповідних матеріалів.

Результати пройшли апробацію на дванадцяти національних і міжнародних наукових конференціях та опубліковані у трьох фахових національних і міжнародних журналах, при цьому усі вони цитуються в базі даних Scopus.

3. Наукове і практичне значення отриманих результатів.

Головною ідеєю роботи був синтез і дослідження реакцій сполук, які утворюються в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака при перегрупуванні спіропохідних з гемінальними атомами оксигену або нітрогену у вузлового атома вуглецю. В результаті цих реакцій утворюються відповідно похідні хроменових барвників або бензотієно[2,3-*d*(*b*)]піримідини. Крім того, вивчались спектрально-люмінесцентні властивості одержаних забарвлених сполук та *in silico* можливість використання бензотієно[2,3-*d*(*b*)]піримідинів у якості інгібіторів протеїнкіназ.

<u>Наукове значення роботи</u> обумовлено отриманням даних щодо методів синтезу нових спіропохідних 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів, їх перегрупувань під дією реагента Вільсмайєра-Хаака у різних умовах, встановленні напрямків конденсації Кньовенагеля одержаних сполук з активними СН-кислотами та ароматичними амінами, дослідженні реакцій спіропохідних бензотієно[2,3-*d*(*b*)]піримідину в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака і вивченні їх взаємодії з електрофільними агентами.

Практичне значення роботи полягає в розробці препаративних методів синтезу раніше невідомих барвників хроменового та ксантенового типу на основі продуктів перегрупування 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-онів. Завдяки своїм фотофізичним властивостям та тому, що одержані сполуки мають інтенсивне поглинання майже у всьому видимому діапазоні спектру, вони можуть представляти інтерес в якості барвників та люмінофорів для різних практичних застосувань.

Результати прогнозування протипухлинної активності синтезованих спіропохідних бензотієно[2,3-*d*(*b*)]піримідинів дозволяють рекомендувати їх для подальших досліджень в напрямку пошуку нових препаратів для боротьби з онкологічними захворюваннями.

4. *Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях із врахуванням встановлених вимог.*

За матеріалами дисертації опубліковано 3 статті у виданнях, що індексуються наукометричною базою даних Scopus, з яких журнал Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly є міжнародним, а Biopolymers and Cell та Питання хімії та хімічної технології є вітчизняними фаховими журналами за спеціальністю 102 Хімія, що відносяться до категорії “А”. Отримані дисертантом результати повністю викладено у вищезазначених джерелах.

Як напрям наукових досліджень, так і зміст дисертації відповідають вимогам спеціальності 102 Хімія.

5. *Зміст і оформлення дисертаційної роботи.*

Дисертація складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (127 найменувань). Робота викладена на 156 сторінках, включаючи додатки, і містить 16 таблиць та 31 рисунок.

У вступі детально обґрунтовано актуальність теми дослідження,

сформульовані мета і задачі роботи, надано відомості про наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, а також про особистий внесок здобувача, апробацію результатів, публікації і структуру дисертації.

Перший розділ є літературним оглядом, що включає описання методів синтезу, спектральних властивостей та відомих шляхів використання похідних родаміну, 14-арил-14*H*-дибензо[*a*,*j*]ксантенів, пірилій-*N*,*N*-діалкіламіно-дигідроксантенів та кремніїєвих родамінів. На окремих прикладах огляд гарно демонструє практичну значимість ксантенових барвників, їх різні типи та можливість їхньої модифікації, але не відображає чому саме спіропохідні, які в подальшому автор використовував у своїй роботі, варті уваги для синтезу саме ксантенових сполук.

В другому розділі описано методи синтезу поліфункціональних похідних хромену з анельованими гідрованими 5-, 6- та 7-членними циклами дією класичного та модифікованого реагенту Вільсмайєра-Хаака на 1,3-бензо(нафто)діоксин-4(1)-они; синтез нових барвників взаємодією одержаних сполук з СН-кислотами: ціанооцтовим естером, малононітрилом, димером малононітрилу, фенілетиліден малононітрилом, кислотою Мельдрума, індолом Фішера та *N*-нуклеофілами (анілінами); вивчено спектральні та фотофізичні властивості усіх одержаних сполук, деякі з них досліджувались у ряді розчинників, таких як ацетонітрил, метанол та хлороформ; визначався вплив трифтороцтової кислоти на спектральні властивості барвників. Крім того, наведено експериментальну частину, де описано використані методики синтезу, спектральних, фотофізичних експериментів, мас-спектрометричного та рентгеноструктурного дослідження.

У третьому розділі досліджено синтез ряду нових спіропохідних тієно[2,3-*d*(*b*)]піримідинів, перегрупування даних сполук під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака у похідні тієнопіримідинів та хінолинів; запропоновано механізми їх утворення у різних умовах; проведено прогнозування протипухлинної активності спіропохідних тієно[2,3-*d*(*b*)]піримідинів та їх

продуктів перегрупування за допомогою докінгу в місцях АТФ-зв'язування протеїнкіназ CK2, FGFR1, $EGFR^{WT}$, $^{V599E}BRAF$. Також наведено експериментальну частину, де описано використані методики синтезу, спектральних та мас-спектрометричних експериментів.

В дисертаційній роботі немає явних недоліків, разом с тим виникають деякі питання та зауваження.

- На стор. 65 під час пояснення, чому в реакції одержання сполук **2.19a-c** взаємодією сполук **2.2a-c** з фенілетиліден малононітрилом в якості каталізатора використовували 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO) вказано, що "як каталізатор було обрано більш основний у порівнянні з TEA, але менш нуклеофільний ніж піперидин DABCO". Але в дійсності триетиламін є більш основною сполукою у порівнянні з DABCO. Можливо в цій реакції не основність каталізатора має більший вплив, а саме нуклеофільність та відсутність стеричних перешкод.
- На стор. 70 не обговорюється результат впливу стеричних перешкод етильних груп пропіонового ангідриду при синтезі "сполуки **2.25** (Схема 2.23) реакцією альдегіду **2.23** з 1-етил-2,3,3-триметил-3*H*-індоліум бромідом у пропіоновому ангідриді в аналогічних умовах до синтезу сполуки **2.24**". З яким виходом було одержано сполуку **2.25**, чи аналізувались можливі побічні продукти де міг знаходитись ацельований продукт?
- В роботі усі рисунки зі спектрами поглинання наведено у шкалі нормованого поглинання, але, наприклад, на рис. 2.13 і 2.14 не зрозуміло на що нормовані спектри.
- Не зрозуміло, чому у деяких випадках (для сполук **2.17**, **2.18** і **2.21a-b**) при вимірюванні спектрів випромінювання для збудження використовувалась довжина хвилі більш довгохвильова за максимум поглинання барвника. Що є причиною для використання такого довгохвильового збудження? Що спостерігалось при збудженні випромінювання цих сполук у більш короткохвильовій області.

- На стор. 90 обговорюється утворення азометину **2.35** взаємодією солі **2.2b** з трьохкратним надлишком аніліну, який було виділено з виходом 30 %, при цьому залишилось не зрозумілим, що буде при проведенні цієї реакції з еквімолярними кількостями реагентів, та чи утворювались в цій реакції інші продукти.
- В експериментальній частині розділу 2 на стор. 109 наведено методики одержання суміші сполук **2.30** з **2.31** та **2.32** з **2.33**, при цьому з наведених даних ЯМР не зрозуміло для якої саме сполуки наведені ці дані. Для суміші **2.32** з **2.33** не наведено також і співвідношення компонентів у суміші.
- Дивно, що сполука **2.33** в індивідуальному вигляді була одержана з більшим виходом (54%) ніж суміш сполук **2.32** з **2.33** (39%). Чому так сталося?
- У роботі зустрічаються описки та граматичні помилки. Серед "прикрих" помилок треба відмітити написання Стоксових зсувів у висновку 4, де вони написані як "стокові".

Зазначені зауваження не впливають на загальну оцінку дисертаційної роботи. В цілому слід зазначити, що дисертантом виконаний великий об'єм синтетичної роботи та фізико-хімічних досліджень. Достовірність експериментальних даних не викликає сумніву. Автор демонструє знання сучасних методик і теоретичних уявлень, вміння аналізувати та зіставляти експериментальні данні.

Дисертаційна робота Ковтуна Антона Володимировича «Рециклізації спіропохідних як метод синтезу нових люмінофорів» є завершеним і цілісним дослідженням. Можна впевнено заключити, що основний зміст дисертації повністю висвітлений в статтях, опублікованих у фахових виданнях та тезах доповідей. Мета роботи досягнута. Завдання виконані. Висновки узгоджуються з отриманими результатами.

За актуальністю теми, науковою новизною, достовірністю експериментальних даних, рівнем виконання та викладення матеріалу, практичною цінністю результатів і висновків дисертаційна робота Ковтуна Антона Володимировича «Рециклізації спіропохідних як метод синтезу нових люмінофорів», відповідає вимогам, передбаченим пп. 9, 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, а її автор – **Ковтун Антон Володимирович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 102 Хімія.

Завідувач відділу люмінесцентних матеріалів та барвників ім. Б.М. Красовицького Державної наукової установи "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" НАН України", к.х.н., ст. досл. Анатолій ТАТАРЕЦЬ

Підпис А.Л. Татарця засвідчую:
Учений секретар ДНУ "НТК "Інститут монокристалів" НАН України", к.х.н. Іліас ЩЕРБАКОВ

Відгук надійшов до спецради Д 08.078.008 12.11.2021 р.
Голова спецради