

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Олександру РОШАЛЮ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, професора ЗВО кафедри органічної хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, доктора хімічних наук, професора КОЛОС Надії Миколаївни на дисертаційну роботу **Тростянка Павла Вікторовича «Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями»** подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Рецензована дисертаційна робота присвячена синтезу та спектральним дослідженням похідних кумарину як барвників-сенсibilізаторів для сонячних комірок, а також одержанню нових похідних хінолін-2-ону - потенційних інгібіторів протеаз, які задіяні в реплікації вірусу SARS-COV-2.

Інтенсивний пошук альтернативних джерел енергії – одна із важливих проблем сьогодення. Одним з поновлювальних джерел енергії є енергія сонячного випромінювання - ресурс, який постійно існує у довкіллі. Органічні барвники, що використовують сонячну енергію - це речовини, які можуть поглинати сонячне світло і перетворювати його на енергію або використовувати її іншим чином. Такі барвники широко використовуються у сонячних батареях, фотосенсорах та інших пристроях, де потрібно ефективно збирати та перетворювати сонячну енергію. Ансамблі циклів, що містять кумаринові ланки, викликають підвищений інтерес дослідників у зв'язку з тим, що в таких системах можливе ефективне внутрішньомолекулярне перенесення енергії електронного збудження. Зокрема, 3-гетарилкумарини - високоефективні флуоресцентні барвники з довгохвильовим поглинанням та високим квантовим виходом, використовуються як сенсibilізатори. Ця обставина дозволяє використовувати ансамблі циклів як активні середовища для лазерів та фотосенсibilізаторів для сонячних елементів. Окрім того, багато похідних кумарину мають високий фармакологічний потенціал, застосовуються в медицині, косметології, тощо. Кожного року лише із синтезу кумаринів з'являється близько 10 патентів і публікується 60–80 статей у провідних хімічних журналах світу.

Ще одним важливим аспектом роботи є розробка потенційних противірусних препаратів, здатних впливати на декілька білків-мішеней вірусу CoV-2 одночасно, інгібуючи їх функцію. Тому, аналіз молекулярних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії для ряду нековалентних інгібіторів основної протеази (Mpro) та папаїн-подібної (PLpro) протеази SARS-CoV-2 був використаний для розробки алгоритму комп'ютерного пошуку молекул, які мають подвійний механізм інгібування зазначених вище протеаз.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Дисертація представляє собою самостійне, завершене наукове дослідження. Текст роботи структурований, викладений професійною хімічною мовою. Робота складається з 4 розділів, кожен з яких має підрозділи, містить загальні висновки та висновки до кожного підрозділу. Літературний огляд містить інформацію про синтез та спектральні особливості барвників-сенсibilізаторів на основі кумарину та барвників-сенсibilізаторів хінолінового ряду. Інформація цікава, але дещо мінімалізована. В цьому ж розділі проаналізована

антикоронавірусна активність похідних хіноліну, зокрема гідроксихлорохіну – препарату, який знайшов широке застосування на першому етапі боротьби з коронавірусною інфекцією. Автор аналізує 2 найбільш активних протеази коронавірусу, задіяних в реплікації вірусу. Зокрема, протеаза Mpro демонструє високу структурну подібність між різними штамми, тому інгібітори Mpro є активними проти різних штамів коронавірусів. Однак, в тексті зустрічається хімічний сленг та неточності, наприклад: «π-спряжений з'єднувач», «перейшовший електрон», «отримані шляхом гібридизації», «Alq3», «похідні хіноліну проявляють інтерес», «π-прокладинки тіофену» та інші. Нумерація сполук в тесті часто не співпадає з нумерацією на схемах.

Розділ 3 присвячений синтезу, молекулярному дизайну та аналізу спектральних властивостей барвників на основі кумарину. В розділі 4 автором досліджено прогностичну здатність концепції фармакофору щодо активності заданої бібліотеки з масиву похідних 2-(5-(арилсульфоніл)-4-оксо-3,4-дигідро-2-піримідинтіо)ацетаміду проти COVID-19 методами фармакофорного скринінгу та докінгу, побудовано якісну логістичну регресійну модель (QSAR), здатну передбачити, чи є молекула активною чи ні. Проаналізовано 3D комплекси протеази - ліганд для Mpro і PLpro протеаз SARS-CoV-2, які дозволили виявити молекули, здатні до подвійного інгібування цих ферментів. За цією ознакою проведено синтез молекул-хітів - похідних 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-g]хінолін-7(6H)-ону.

Експериментальна частина загалом оформлена непогано, хоча є деяка некоректність в наведенні даних ¹H ЯМР спектрів, зокрема відсутнє віднесення сигналів, не наведено бруто-формули, в ряді випадків відсутні температури плавлення синтезованих речовин.

Перелік використаної літератури включає 139 джерел, додатки містять список публікацій здобувача за темою дисертації, спектри ЯМР ¹H та ¹³C синтезованих сполук, а також спектри поглинання та флуоресценції 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)кумаринів.

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційну роботу виконано згідно плану науково-дослідних робіт на виконання завдань перспективного плану розвитку наукового напрямку: Математичні науки та природничі науки Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (№ державної реєстрації 0121U112886) та «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19» НФДУ (№ державної реєстрації 0123U102849).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків обумовлені:

- послідовними і логічними експериментальними дослідженнями з використанням синтетичних та інструментальних підходів сучасної фізико-органічної хімії, квантово-хімічними розрахунками, фармакофорним скринінгом та докінгом похідних хінолін-2-ону.

- неодноразовим проведенням експериментів за апробованими синтетичними методиками, використанням сучасних методів контролю чистоти та доказу будови одержаних нових сполук кумаринового та хінолінового рядів;

- чіткою та наочною інтерпретацією наукових результатів, які узгоджуються з теоретичними основами сучасної органічної хімії.

Об'єктами дослідження в дисертації виступають кумарини з оксадіазольним та 1,2,4-тріазольним циклами в положенні 3, фенілзаміщені саліцилові альдегіди, кумарин-3-карбонові кислоти та їх естери, як потенційні флуоресцентні матеріали для лазерних барвників, барвників-сенсibilізаторів для оптоелектроніки, віртуальний фармакофорний скринінг для пошуку інгібіторів протеаз вірусної природи. Автором запропонована оптимізація методів синтезу похідних кумарину, вивчення їх спектральних властивостей, а також молекулярний докінг сполук, здатних до інгібування 2-х типів протеаз вірусу

SARS-CoV-2. Методами дослідження є сучасний органічний синтез, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія, УФ спектроскопія, флуоресцентна спектроскопія, квантово-хімічні розрахунки, молекулярний докінг. Текст дисертації вдало доповнюється таблицями, графіками, формулами та ілюстраціями.

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, у тому числі 4 статті у періодичних виданнях, одна з них входить до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science (Q3), 5 тез доповідей. Усі публікації виконано у співавторстві з науковим керівником та колегами.

Таким чином, новизна наукових результатів та висновків, їх достовірність, отриманих здобувачем, і поданих на захист, не викликає жодних сумнівів

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

- синтезовано серію барвників 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумаринового ряду, оптимізовано методику синтезу за допомогою термогравіметричного методу та запропоновано альтернативний реакторний метод.
- запропоновано ефективний метод синтезу моно- та дифенілсаліцилових альдегідів за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури.
- проведено синтез ряду моно- та дифенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів; знайдено, що 7-фенілзаміщені 3-кумаринкарбонові кислоти можуть слугувати платформою для створення іноваційних флуоресцентних матеріалів, та барвників-сенсibilізаторів.
- розроблено метод синтезу похідних 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-g]хінолін-7(6H)-ону, як потенційних інгібіторів протеаз, задіяних в реплікації вірусу SARS-COV-2.

6. Дотримання академічної доброчесності

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

7. Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати можуть бути використані для:

- створення нових функціональних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibilізаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей;
- отримання біологічно активних сполук кумаринового та хінолонового рядів;
- розробки та вдосконалення інгібіторів ферментів вірусної природи як потенційних фармацевтичних препаратів для лікування COVID-19.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації.

Загалом дисертація оформлена відповідно наказу №40 МОН України від 12.01.2017 року. Мета наукової роботи досягнута. Суттєвих зауважень до роботи немає. Але хотілося отримати деякі пояснення.

1. Чи можна вважати *n*-бутанол зеленим розчинником? Які аргументи є у автора на користь такого твердження?

2. Як покращує екологічність процесу наведений вами синтез фенілсаліцилового альдегіду на відміну від описаного в літературі з використанням додецилсульфату натрію?

3. Наскільки принциповим є введення 1,4-діоксинового фрагмента в молекули похідних хінолін-2-ону для інгібування активності протеаз SARS-COV-2?

Але ці зауваження не є суттєвими, не стосуються наукової новизни та основних висновків дисертаційної роботи.

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Тростянка Павла Вікторовича «Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями» є завершеною науковою працею, яка за актуальністю, рівнем наукової новизни, обсягом виконаних досліджень, достовірністю одержаних висновків та практичною цінністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (редакція від 01.01.2024 р.). Дисертація оформлена згідно з вимогами Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.).

Офіційний рецензент,
Доктор хімічних наук,
професор кафедри органічної хімії
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна МОН України

Надія КОЛОС

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 15:21:02 05.08.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія_на_дисертацію_Тростянка_П.В._Колос_Н.М. (1).pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 159.6 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_на_дисертацію_Тростянка_П.В._Колос_Н.М. (1).pdf
Розмір файлу без підпису: 161.8 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КОЛОС НАДІЯ МИКОЛАЇВНА

П.І.Б.: КОЛОС НАДІЯ МИКОЛАЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 1977101321

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:21:03 05.08.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000F3CB7301E4DC8A06

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.04 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Олександрові РОШАЛЮ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доцента ЗВО кафедри органічної хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кандидата хімічних наук, доцента КОЛОСОВА Максима Олександровича на дисертаційну роботу **Тростянка Павла Вікторовича «Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями»** подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

На сьогоднішній день триває інтенсивний пошук альтернативних джерел енергії. Так, сонячна енергія і її використання є перспективним альтернативним напрямом дослідження. Серед можливих підходів, що використовують сонячну енергію значні зусилля направлені на розробку пристроїв що базуються на використанні органічних барвників як основних (робочих) компонентів перетворення сонячної енергії в електричну – сонячних елементів сенсibilізованих барвниками. Вони мають низку переваг: виготовляються з дешевих і екологічно чистих матеріалів і не вимагають складної апаратури при виробництві.

Ансамблі циклів, що містять кумаринові ланки, викликають підвищений інтерес дослідників, тому що в таких системах можливий ефективний внутрішньомолекулярний перенос енергії електронного збудження, як одні з вискоефективних флуоресцентних барвників з довгохвильовим поглинанням та високим квантовим виходом в якості сенсibilізаторів використовуються 3-гетарілкумарини.

Розробка нових противірусних препаратів, здатних впливати на кілька білків-мішеней вірусу одночасно є нині пріоритетним завданням. Аналіз молекулярних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії для ряду нековалентних інгібіторів основної протеази (Mpro) та папаїн-подібної (PLpro) протеази SARS-CoV-2 використовувався для розробки алгоритму комп'ютерного пошуку молекул, що мають подвійний механізм інгібування Mpro та PLpro.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних першоджерел з 139 найменувань та додатку. Загальний обсяг дисертації складає 166 сторінок, основний текст роботи викладено на 166 сторінках. Робота містить 19 таблиць і 41 рисунок.

У **вступі** обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів, вказано особистий внесок здобувача.

У **першому** розділі (літературний огляд) систематизовано літературні дані щодо обраної наукової тематики. Наведено обговорення:

- принципів роботи барвників, у тому числі на основі кумарину;
- синтезу відомих барвників;
- антикоронавірусної активності похідних хіноліну;
- стосовно ансамблів циклів, що містять кумаринові ланки.

У **другому** розділі (обсяг складає 3 сторінки) наведено матеріали та методи для синтетичних досліджень.

Третій розділ присвячено квантово-хімічним розрахункам спектрів поглинання 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів, методології одержання похідних 3-гетарілкумаринів, синтезу моно- та дифеніл заміщених саліцилових альдегідів, синтезу моно- та

дифенілзаміщених кумарин-3-карбонових кислот та їхніх етилових естерів, дослідженню спектральних властивостей похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину, а також спектральним властивостям та TD-DFT розрахункам флуоресцентних моно- та дифеніл заміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів.

У **четвертому** розділі наведений прогноз біологічної активності, дослідження похідних 2-оксохіноліна як потенційних нековалентних інгібіторів подвійної дії для протеаз MPro та PLPro коронавірусу SARS-COV-2 та синтез ряду похідних N-алкіл-3-(феніламінометил)-2-оксохінолінів

Висновки дисертаційної роботи відображають наукову новизну та практичне значення проведених теоретичних досліджень.

Список використаних джерел містить результати ретельного пошуку та аналізу актуальних світових наукових досліджень за тематикою роботи.

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційну роботу виконано згідно плану науково-дослідних робіт на виконання завдань перспективного плану розвитку наукового напрямку "Математичні науки та природничі науки" Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (№ державної реєстрації 0121U112886) та «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19» НФДУ (№ державної реєстрації 0123U102849).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків обумовлені проведенням якісним літературним оглядом, використанням широкого набору розрахункових методів, використанням сучасного пулу синтетичних методів органічної хімії, а також спектральних методів дослідження.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Встановлено, що 7-фенілзаміщені 3-кумаринкарбонові кислоти становлять перспективну платформу для створення інноваційних флуоресцентних матеріалів, барвників-сенсibilізаторів DSSC тощо.

Синтезовані похідні N-алкіл-3-(феніламінометил)-2-оксохінолінів виявили потенціал подвійної інгібуючої дії протеаз Mpro та PLpro SARS-CoV-2.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті у вітчизняних періодичних фахових виданнях та 5 тез доповідей на фахових наукових конференціях.

6. Практичне значення отриманих результатів.

Запропоновані оптимальні методи синтезу похідних 3-(1,3,4-оксадіазоліл-2)-кумаринів, фенілзаміщених саліцилових альдегідів, кумарин-3-карбонових кислот та естерів, придатних для розробки інноваційних флуоресцентних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibilізаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей. Розроблені методи логістичної регресії та синтезу похідних молекул-хітів можуть бути використані в розробці інгібіторів подвійної дії протеаз Mpro та PLpro SARS-CoV-2.

7. Дотримання вимог академічної доброчесності.

За результатами аналізу змісту дисертаційної роботи та публікацій автора порушення вимог академічної доброчесності виявлено не було. Елементи фальсифікації чи фабрикації тексту в роботі відсутні.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації.

Нижче подано суб'єктивне враження рецензента.

1. Загалом робота виглядає сировою та важко сприймається як єдине дослідження.
2. Оформлення роботи часто не відповідає чинному ДСТУ 3008:2015 «Звіти у сфері науки і техніки».
3. Серед методів та підходів не вказано органічний синтез, що викликає здивування.
4. Чи варто в розділі «Особистий внесок здобувача» вказувати аналіз літературних джерел?
5. Перелік умовних позначень оформлений не за алфавітом.

6. Дивним є виділення частини роботи «Матеріали і методи дослідження» обсягом аж 3 сторінки в окремий розділ, а, з іншого боку, наведення експериментальних частин у розділах 3 та 4. На мій погляд, доцільно усі експериментальні методики звести в один розділ.

7. Висновки до розділів 3 та 4 не містять конкретної стислої інформації про результати досліджень, і, на мою думку, їх варто переробити.

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота ТРОСТЯНКА Павла Вікторовича «Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія є актуальним, сучасним та завершеним науковим дослідженням, яке виконане на високому науковому рівні, матеріал роботи викладено послідовно, логічно і доступно.

В дисертаційній роботі було вирішено науково-практичну задачу молекулярного дизайну, синтезу та дослідження фотофізичних та фармакологічних властивостей нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну.

Актуальність дослідження, сучасні експериментальні та теоретичні підходи до вирішення поставлених задач, новизна і практична значимість отриманих результатів не викликають жодних сумнівів.

Дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (редакція від 01.01.2024 р.). Дисертація оформлена згідно з вимогами Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. №40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.)

Здобувач ТРОСТЯНКО Павло Вікторович заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.

Офіційний рецензент,
доцент ЗВО кафедри органічної хімії
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна,
кандидат хімічних наук, доцент

Максим КОЛОСОВ

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:32:31 10.08.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія_на_дисертацію_Тростянка_П.В._Колосова_М.О..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 104.1 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_на_дисертацію_Тростянка_П.В._Колосова_М.О..pdf
Розмір файлу без підпису: 99.2 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КОЛОСОВ МАКСИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

П.І.Б.: КОЛОСОВ МАКСИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 2972615792

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:34:05
10.08.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000257ED0010CE66106

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.04 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Олександрові РОШАЛЮ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

офіційного опонента

професора закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, доктора хімічних наук, професора Журавель Ірини Олександрівни на дисертаційну роботу *Тростянка Павла Вікторовича* **«Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями»**, подану до спеціалізованої вченої ради при Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія

1 Актуальність теми дисертаційної роботи. Дисертаційне дослідження Тростянка Павла Вікторовича поєднує в собі ключові напрями сучасної хімії та фармації — раціональний дизайн біоактивних молекул, синтез нових структур, а також вивчення їхніх фотохімічних і фармакологічних характеристик з метою їх подальшого практичного застосування. Кумаринові та хінолінові системи є фармакофорними платформами, які демонструють широкий спектр біологічної активності (антибактеріальної, протипухлинної, протизапальної, протигрибкової, нейропротекторної тощо). А їхні фотофізичні властивості дозволяють використовувати ці молекули в розробці оптоелектронних матеріалів, сенсорів та маркерів для біомедичної візуалізації.

Таким чином, представлена робота знаходиться на перетині органічної, медичної хімії та фотохімії, що відповідає сучасним науковим тенденціям та запитам як фармацевтичної, так і хіміко-технологічної галузей на оригінальні сполуки з регульованими властивостями, і є важливим фрагментом циклу дослідницьких проєктів, що реалізуються хімічною школою Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна в напрямку пошуку нових низькомолекулярних гетероциклічних сполук з практично значущими властивостями.

Запропонована та реалізована автором стратегія щодо пошуку нових хімічних агентів базується на достатній теоретичній базі і полягає об'єднанні підходів молекулярного дизайну, органічного синтезу та оцінки спектральних та фармакологічних характеристик сполук у межах одного дослідження, що є сучасним міждисциплінарним підходом до розробки інноваційних матеріалів і лікарських субстанцій.

Слід відмітити обґрунтований вибір біологічних мішеней для дослідження, оскільки низькомолекулярні селективні інгібітори основної протеази (Mpro) та папаїн-подібної (PLpro) протеази вірусу SARS-CoV-2 на сьогодні є трендом в пошуку фармацевтичних агентів, механізм дії яких пов'язаний з фармакологічним впливом на вірусну клітину.

Все це зумовлює актуальність рецензованого дослідження, яке, окрім теоретичного та практичного значення, має також суттєве соціальне спрямування на забезпечення здоров'я людини та збереження оточуючого середовища. Враховуючи наведене представлена робота є актуальною як з теоретичної, так і з прикладної точки зору, і має перспективу для подальших досліджень у галузі хімії, фармації та матеріалознавства.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за напрямом «Математичні науки та природничі науки» (№ державної реєстрації 0121U112886) та «Молекулярний дизайн, синтез та

скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19» (№ державної реєстрації 0123U102849).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі представлено сучасний підхід до дизайну похідних кумарину та 2-оксохіноліну, що містять замісники різної електронної природи в ключових положеннях, з метою регулювання спектральних властивостей, а також до оцінки афінітету нових сполук по відношенню до протеаз Mpro та PLpro вірусу SARS-CoV-2. В результаті вперше:

- синтезовано низку 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумаринів та похідних фенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот; визначено їхні оптичні параметри; визначено сполуки, придатні для розробки нових флуоресцентних матеріалів;
- досліджено умови реакції рециклізації 2-(ароїлгідразоно)кумарин-3-карбоксамідів термогравіметричним методом;
- досліджено умови реакції крос-сполучення за Судзукі-Міяури для модифікації 3-гетарілкумаринів;
- розроблено препаративні методи синтезу 2-(ароїлгідразоно)кумарин-3-карбоксамідів, 3-арил-1,2,4-триазол-2-ілкумаринів, 3-біфеніл-1,2,4-триазол-2-ілкумаринів, фенілсаліцилових альдегідів, фенілзаміщених кумарин-3-карбонових кислот та їх естерів, 7-хлоро-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-*g*]хінолін-8-карбальдегіду, *N*-арил-2-(7-оксо-8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-*g*]хінолін-6(7*H*)-іл)ацетамідів;
- обґрунтовано вибір протеаз Mpro та PLpro в якості біомішеней для молекулярного докінгу в алгоритмі пошуку фармацевтичних агентів, механізм дії яких пов'язаний з інгібуванням реплікації та транскрипції ДНК вірусу SARS-CoV-2 і показано перспективність синтезованих *N*-арил-2-(7-оксо-8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-

[1,4]діоксино[2,3-*g*]-хінолін-6(7*H*)-іл)ацетамідів у якості потенційних подвійних інгібіторів зазначених протеаз.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі запропоновані ефективні методи синтезу та визначені фізико-хімічні характеристики ряду похідних кумарину та 2-оксохіноліну, зокрема 2-(ароїлгідрозоно)кумарин-3-карбоксамідів, 3-арил-1,2,4-триазол-2-ілкумаринів, 3-біфеніл-1,2,4-триазол-2-ілкумаринів, фенілсаліцилових альдегідів, фенілзаміщених кумарин-3-карбонових кислот та їх естерів, 7-хлоро-2,3-дигідро-[1,4]-діоксино[2,3-*g*]хінолін-8-карбальдегіду, *N*-арил-2-(7-оксо-8-((феніламіно)-метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-*g*]хінолін-6(7*H*)-іл)ацетамідів.

Сформовано підхід до пошуку подвійних інгібіторів протеаз Mpro та PLpro вірусу SARS-CoV-2 з використанням програмних сервісів AutoDock Vina та LigandScout, що надає можливість практичного застосування алгоритму іншими науковцями й може стати інструментом оптимізації таргет-орієнтованого синтезу.

Синтезовані сполуки можуть розглядатися як потенційні сенсibiliзатори комірок сонячних батарей та флуоресцентні зонди для біомедичних застосувань, а також як вихідні структури для подальшого фармакологічного скринінгу. Запропонована стратегія модифікації молекул дозволяє прогнозовано змінювати їх фізико-оптичні та фармакологічні властивості. Матеріали і підходи можуть бути використані в медичній хімії, фармацевтичній розробці, оптоелектроніці.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Логіка, стратегія та планування експерименту базуються на ретельному аналізі літературних даних з досліджуваної проблематики. Основні положення, представлені дисертантом, пояснення і висновки базуються на достатньому масиві експериментальних даних, є достовірними і науково обґрунтованими. Синтез об'єктів дослідження здійснено за загальноприйнятими хімічними методами.

Доведення будови синтезованих речовин здійснено з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу, як-то ^1H , ^{13}C ЯМР–спектроскопія, рідинна хроматографія з мас-спектрометрією. Для проведення та інтерпретації віртуальних та квантово-хімічних розрахунків автором використано сучасні розрахункові платформи.

Повнота викладення матеріалів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано чотири статті у фахових наукових виданнях, одна з них – у виданні, що індексується базами даних *Scopus* та *Web of Science*. Окремі фрагменти дисертаційної роботи обговорювалися на наукових форумах різного рівня; за результатами опубліковано тези 5 доповідей.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, чотирьох розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 166 сторінок. Список цитованої літератури містить 139 посилань на літературні джерела. Текст проілюстровано 41 рисунком та 19 таблицями.

В розділ 1 «Похідні кумарину та 2-оксохіноліну» викладено огляд літературних джерел щодо перспектив застосування похідних кумарину в якості барвників-сенсibilізаторів для сонячних комірок. Охарактеризовано основні вимоги до таких сполук, принципи їх побудови та механізм дії. Автором зазначено можливість подальшого розширення сфери застосування похідних кумарину та хіноліну в різноманітних оптоелектронних пристроях.

Окремо обговорено підходи до розробки фармацевтичних агентів проти вірусу SARS-CoV-2, зокрема таких, що поєднують декілька механізмів впливу на вірусну клітину, як то одночасне інгібування протеаз Mpro та PLpro коронавірусу.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» описано методи, які використовувалися в роботі.

Розділ 3 «Синтез, молекулярний дизайн та дослідження спектральних властивостей барвників на основі кумарину» присвячено методам синтезу і дослідженню спектральних характеристик 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів, фенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх естерів. Наведено результати термогравіметричного дослідження реакції рециклізації 2-(ароїлгідразоно)кумарин-3-карбоксамідів. Оптимізовано умови реакції крос-сполучення за Судзукі-Міяури для модифікації 3-гетарілкумаринів.

У розділі 4 «Молекулярний дизайн та синтез біологічно активних речовин на основі 2-оксохіноліну» представлено і обговорено результати *in silico* встановлення біологічного профілю похідних 2-оксохіноліну, здійснено ідентифікацію потенційних біологічних мішеней та наведено результати докінгових розрахунків щодо їх взаємодії з протеазами Mpro та PLpro SARS-CoV-2. Автором на підставі запропонованого алгоритму здійснено ідентифікацію інгібіторів подвійної дії серед похідних N-алкіл-3-(феніламінометил)-2-оксохінолінів.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації. Текст дисертаційної роботи викладений з дотриманням наукового стилю. В роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Науково-прикладні, теоретичні та практичні положення, результати та висновки, що представлені в дисертаційній роботі, автором отримані особисто.

Оцінюючи дисертаційну роботу Тростянка П. В. в цілому **позитивно**, вважаю за необхідне висловити деякі міркування та зауваження:

- В табл. 3.1 відсутні пояснення щодо структур, для яких проведено розрахунки (3.1 – 3.5.4) та щодо використаних систем 1-4. Не зрозуміло, для яких молекул наведено дані розрахунків в табл. 3.2. В табл. 3.3 відсутнє пояснення щодо структур та середовищ, для яких проводили розрахунки.
- В роботі забагато граматичних помилок, стилістичних неузгоджень, невдалих формулювань. Відсутні чітко виписані задачі дослідження.

Наукова новизна сформульована некоректно. Загальні висновки мають бути більш конкретними.

- Не витримано послідовність нумерації сполук.
- Некоректна назва таблиць (табл. 3.4, 3.5, 3.8, 3.9, 4.1, 4.15) та рисунків (рис. 4.6, 4.8, 4.12, 4.13, 4.17).
- Наявні помилки в інтерпретації спектрів ЯМР (сполуки 3.9.2, 3.9.4, 3.11.7 тощо).

Вище зазначені зауваження не носять принципового характеру та суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, не знижують її наукової та практичної цінності. У порядку проведення наукової дискусії пропоную декілька питань:

1. Вами проведено дослідження термічного перегрупування 2-(ароїлгідрозно)кумарин-3-карбоксамідів на відповідні 3-арил-1,2,4-триазол-2-ілкумарини. Чи можна розширити ряд субстратів для проведення аналогічних перетворень? Якими можуть бути загальні рекомендації щодо умов реакції?

2. Які три продукти зафіксовані в реакції одержання 3-(5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину 3.12.1 (табл. 3.8)? Поясніть зміну напрямку реакції в експерименті 6 і 7.

3. Яким чином можна пояснити механізм подвійного інгібування протеаз?

Відповідність дисертації вимогам МОН. Дисертаційна робота Тростянка Павла Вікторовича «Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, науковою новизною, повнотою викладення матеріалу, теоретичним та практичним значенням, повнотою публікацій відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора

філософії», затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами), а її автор, Тросянко Павло Вікторович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

професор закладу вищої освіти

кафедри фармацевтичної технології,

стандартизації та сертифікації ліків

Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету,

доктор хімічних наук, професор

Ірина ЖУРАВЕЛЬ

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 16:36:01 09.08.2025

Назва файлу з підписом: Відгук д.х.н. Журавель І.О..pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 303.6 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук д.х.н. Журавель І.О..pdf
Розмір файлу без підпису: 286.4 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЖУРАВЕЛЬ ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА
П.І.Б.: ЖУРАВЕЛЬ ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2429916567
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 16:36:00 09.08.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000004030420173AD5906
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAdES enveloped)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.04 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Олександру РОШАЛЮ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

В І Д Г У К

офіційного опонента, першого заступника генерального директора з наукової роботи Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України, директора Інституту хімії функціональних матеріалів, доктора хімічних наук, професора, академіка НАН України ЧЕБАНОВА Валентина Анатолійовича на дисертаційну роботу **Тростянка Павла Вікторовича «Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями»**, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

1. Обґрунтування вибору теми дослідження

На сьогоднішній день триває інтенсивний пошук альтернативних джерел енергії і сонячна енергія та її використання є перспективним альтернативним напрямом дослідження. Серед можливих підходів, що використовують сонячну енергію значні зусилля направлені на розробку пристроїв що базуються на використанні органічних барвників як основних компонентів перетворення сонячної енергії в електричну – сонячних елементів сенсibilізованих барвниками. Вони мають низку переваг: виготовляються з дешевих і екологічно чистих матеріалів і не вимагають складної апаратури при виробництві.

Ансамблі циклів, що містять кумаринові ланки, викликають підвищений інтерес дослідників, тому що в таких системах можливий ефективний внутрішньомолекулярний перенос енергії електронного збудження, як одні з високоефективних флуоресцентних барвників з довгохвильовим поглинанням та високим квантовим виходом в якості сенсibilізаторів використовуються 3-гетарілкумаріни.

Розробка нових противірусних препаратів, здатних впливати на кілька білків-мішеней вірусу одночасно є наразі пріоритетним завданням. Аналіз молекулярних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії для ряду нековалентних інгібіторів основної протеази (M^{pro}) та папаїн-подібної (PL^{pro}) протеази коронавірусу SARS-CoV-2 використовувався для розробки алгоритму комп'ютерного пошуку молекул, що мають подвійний механізм інгібування M^{pro} та PL^{pro} .

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Результати дисертаційного дослідження П.В. Тростянка викладено на 166 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (139 посилань) та додатків. Дисертація містить 41 рисунок і 19 таблиць.

У вступі обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, сформульовано

мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів, вказано особистий внесок здобувача.

Перший розділ дисертації – це огляд літератури, у якому розглядаються похідні кумарину і 2-оксохіноліну та їх використання в науці і техніці, перш за все, в оптоелектроніці, зокрема, як барвники-сенсibilізатори – ключові компоненти сонячних комірок, а також застосування похідних хіноліну як сполук, що мають протівірусну активність, у тому числі проти вірусу імунодефіциту людини HIV-1 та коронавірусу SARS-CoV-2.

Другий розділ присвячений матеріалам і методам досліджень, включаючи матеріали і методи синтетичних і спектральних досліджень, термогравіметричного аналізу, неемперичних та напівемперичних методів розрахунків, а також фармакологічного скринінгу та молекулярного докінгу.

Третій розділ присвячений синтезу, молекулярному дизайну та дослідженням спектральних властивостей барвників на основі кумарину. Автором, зокрема, розроблено препаративний методу синтезу моно- та дифенілсаліцилових альдегідів на основі реакції Судзукі-Міяури з використанням води як розчинника і 10% Pd/C як каталізатору. Запропоновано ефективний метод одержання 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумаринів з використанням реактору Monowave 50, який дозволяє відтворювати деякі переваги мікрохвильових реакторів. Це дозволило замінити дифенілоксид на н-бутанол, а також суттєво покращити виходи і чистоту кінцевих сполук. В роботі синтезовано ряд флуоресцентних моно- та дифенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів, для яких виконані експериментальні дослідження спектральних властивостей та квантово-хімічні розрахунки методом TD-DFT.

Показано, що 7-фенілзаміщена кумарин-3-карбонова кислота є перспективною для розробки флуоресцентних барвників, про що свідчать висока сила осцилятора та Стоксов зсув. Виконано детальні спектральні дослідження 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумаринів. Окрім того показано, що функціонали B3LYP та CAM-B3LYP дають найкращі результати розрахунків методом TD-DFT для π -спряжених систем, що вивчаються. Напівемпіричний метод ZINDO/S також добре корелює як з експериментальними даними, так і з розрахунками методом TD-DFT з функціоналом CAM-B3LYP.

Розділ також містить експериментальну частину, в якій наведено методики синтезів та фізико-хімічні і спектральні сполук, що одержано.

В четвертому розділі дисертант наводить данні стосовно синтезу потенційно біологічно активних похідних 2-оксохіноліну та проведення молекулярного дизайну даних типів сполук. В рамках здійснення прогнозу біологічної активності автором з використанням даних дослідження бібліотеки з 424 похідних 2-(5-(арилсульфоніл)-4-оксо-3,4-дигідро-2-піримідинтіо)ацетаміду та відомих ліганд нековалентних інгібіторів побудовано якісну логістичну регресійну модель, яка здатна передбачити потенційну інгібуючу дію проти протеаз M^{pro} і PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2.

Автором дисертаційної роботи проведено детальний аналіз 3D комплексів протеаза – ліганд для M^{pro} і PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2, які містили ефективні нековалентні інгібітори цих протеаз, що дозволило ідентифікувати важливі

структурні особливості інгібіторів. На підставі порівняння їх фармакофорних моделей було визначено набір лігандів, які потенційно можуть відповідати сайтам зв'язування обох протеаз, що дозволило побудувати еволюційну бібліотеку з використанням структур ідентифікованих лігандів подвійної дії. Наступним етапом було здійснено віртуальний скринінг і фільтрацію бібліотеки з використанням як M^{pro} , так і PL^{pro} мішеней, а подальший молекулярний докінг відібраних молекул з обчисленням їх енергій зв'язування дозволили П.В. Тросянку виявити молекули, які потенційно здатні до інгібування обох протеаз. Серед виявлених молекул, похідні 2-оксохіноліну були обрані для подальших досліджень.

Синтезовано молекули-хіти похідних 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-*g*]хінолін-7(6H)-ону.

Розділ також містить експериментальну частину, в якій наведено методики синтезів та фізико-хімічні і спектральні сполук, що одержано.

Висновки дисертаційної роботи відображають наукову новизну та практичне значення проведених теоретичних досліджень.

Список використаних джерел містить результати ретельного пошуку та аналізу актуальних світових наукових досліджень за тематикою роботи.

Дисертація є завершеною науковою працею, а її оформлення відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано на хімічному факультеті Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна згідно з планом науково-дослідних робіт на виконання завдань перспективного плану розвитку наукового напрямку "Математичні науки та природничі науки" (№ державної реєстрації 0121U112886) та гранту Національного фонду досліджень України «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19» (№ державної реєстрації 0123U102849).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Експериментальні дослідження виконані дисертантом на достатньому науковому рівні із застосуванням широко набору сучасних методів дослідження як структур і чистоти синтезованих сполук, так і їх спектральних властивостей та біологічної активності. Дисертацію побудовано відповідно до запланованих завдань, а матеріали розділів викладено послідовно та з дотриманням логіки дослідження. Наукові гіпотези є доведеними та цілком узгоджуються із висновками, зробленими здобувачем. З огляду на широкий набір використаних методик та методів, наукові положення, висновки та рекомендації, постульовані у роботі, є повністю обґрунтованими, викладені чітко і коректно. Наведені на схемах та рисунках дані є коректними та достовірними.

Коректність та достовірність наведених дисертантом результатів не викликає

сумнівів. Надійність та достовірність наукових результатів та зроблені дисертантом висновки базуються на якісному використанні сучасних фізичних, фізико-хімічних, спектральних, розрахункових методів досліджень (DFT та TD-DFT), а також методів фармакологічного скринінгу і молекулярного докінгу, які здобувач використовує для доведення структури синтезованих сполук та вивчення їх властивостей.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Результати наукових досліджень, які викладені П.В. Тростянком на сторінках дисертаційної роботи цілком відповідають критеріям наукової новизни. Зокрема, ним було розроблено методи синтезу та синтезовано ряд 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумаринів, які є перспективними сенсibiliзаторами комірок сонячних батарей, а також можуть бути потенційними флуоресцентними мітками для проведення медико-біологічних досліджень. За результатами спектральних досліджень та розрахунками методом залежної від часу теорії функціоналу густини (TD-DFD) автором встановлено, що 7-фенілзаміщені 3-кумаринкарбонові кислоти становлять перспективну платформу для створення інноваційних флуоресцентних матеріалів, барвників-сенсibiliзаторів тощо. Також в роботі синтезовані похідні N-алкіл-3-(феніламінометил)-2-оксохінолінів, які виявили потенціал подвійної інгібуючої дії протеаз M^{pro} та PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2.

Щодо теоретичного значення роботи, то тут слід відмітити доведену автором високу актуальність дослідження похідних кумарину як ефективних барвників-сенсibiliзаторів, широке використання квантово-хімічних розрахунків і методів фармакофорного скринінгу і молекулярного докінгу, зокрема для побудови логістичної регресійної моделі, що здатна передбачити потенційну інгібуючу дію сполук проти протеаз M^{pro} і PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2.

6. Практичне значення одержаних результатів.

До практичних досягнень слід віднести запропоновані оптимізовані методи синтезу похідних 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумаринів, фенілзаміщених саліцилових альдегідів, кумарин-3-карбонових кислот та естерів, придатних для розробки інноваційних флуоресцентних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibiliзаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей. Окрім того, розроблені методи логістичної регресії та синтезу похідних молекул-хітів можуть бути використані в розробці інгібіторів подвійної дії протеаз M^{pro} та PL^{pro} SARS-CoV-2.

Таким чином, результати дослідження сполук кумаринового ряду можуть бути використані для подальшої розробки оптоелектронних функціональних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibiliзаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей, а розроблені методи синтезу корисні також для одержання біологічно активних сполук.

7. Дотримання вимог академічної доброчесності.

Порушень академічної доброчесності в тексті дисертаційної роботи і наукових публікаціях, в яких опубліковано основні результати дослідження, не виявлено.

8. Повнота викладу основних результатів.

За темою дисертаційного дослідження П.В. Тростянком зі співавторами опубліковано 9 наукових праць, зокрема 4 наукові статті, одна з яких у періодичному

виданні, що реферується у міжнародних базах даних Scopus і Web of Science, а також 5 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних фахових наукових конференціях.

Публікації повністю відображають основний зміст дисертаційної роботи.

9. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації

В цілому загальне враження від дисертаційної роботи є дуже позитивним – автором зроблено об'ємне наукове дослідження, що безумовно має високу фундаментальну та практичну цінність для хіміків, які працюють в галузі органічного синтезу та медичної хімії. Робота проведена на високому рівні, суттєвих недоліків мною не виявлено, але ознайомлення з дисертацією викликало деякі питання та зауваження:

1. При широкому використанні напівемпіричних методів та теорії функціоналу густини автор проігнорував методи *ab initio* (Гартрі – Фока, Меллера – Плессета). З чим це пов'язано?

2. Дуже цікаво було б порівняти результати синтезів, що виконані в ректорі Monowave 50, з таким ж синтезами, що проведені в справжніх мікрохвильових реакторах.

3. Було б доцільно використати для порівняння «зеленості» розчинників відомі в літературі індекси їхньої дружності до довкілля, а для реакцій – кількісні критерії їхньої відповідності зеленій хімії.

4. Мета роботи, що наведена в анотації (стор. 3) і у вступі (стор. 16) різні по своїй суті і, відповідно, не зрозуміло, яка мета є основною і досягнута в ході виконання дослідження (першій «загальний» висновок не вносить ясність в це питання).

5. На стор. 57 вказано «Проведення реакції крос-сполучення при 80°C привело до низької конверсії вихідного бромпохідного з незадовільним виходом продукту, що вказано в таблиці 1». Але в таблиці 3.8 (яка помилково вказана, як таблиця 1, в якій помилково вказані номери сполук **2, 3, 5**) немає даних про конверсію, а лише про виходи. Чи робився аналіз саме конверсії?

6. На стор. 64 зазначено «За результатами проведеної серії експериментів, було визначено, що при проведенні реакції в класичних умовах використання каталізатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ дає дещо кращий результат за 10% Pd/C , але в надкритичних умовах ця різниця майже нівелюється...». Насправді в дисертації мова не йде про надкритичні умови (supercritical conditions), тобто про температури та тиски, вищі за критичну точку. Зазначені умови не є навіть навіколокритичними (near critical conditions).

7. На мій погляд у висновках до розділу 3 є ще одна термінологічна некоректність – B3LYP та CAM-B3LYP є не методами, а є функціоналами методу DFT / TD-DFT.

8. Текст дисертації містить значну кількість помилок, зокрема:

- плутанини з номерами сполук в тексті і в таблицях (стор. 43, 45, 48, 52, 57, 58, 59, 67), номерами таблиць (стор. 57, 59, 63, 72), рисунків (стор. 63);
- на стор. 4 при описанні новизни дисертації написано «Представлені в статті дані...»

- стор. 93 і 94 – два рази повторюється один і той же абзац
- використанні української аббревіатури поруч з англійською (ТГА/ДТГ і TGA/DTG на стор. 49-50)
- інші помилки в тексті дисертації.

Зазначені вище зауваження не є суттєвими, не впливають на загальне позитивне враження від дисертаційної роботи та не знижують її цінність та достовірність.

10. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

За результатами аналізу дисертаційної роботи *«Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями»* можна зробити висновок, що за своїм обсягом, актуальністю, науковою новизною, практичною значністю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона повністю відповідає спеціальності 102 – Хімія та, як було сказано вище, вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (редакція від 01.01.2024 р.). Дисертація оформлена згідно з вимогами Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. №40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.).

Таким чином автор зазначеної вище дисертаційної роботи **ТРОСТЯНКО Павло Вікторович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент,
перший заступник генерального директора
з наукової роботи ДНУ НТК «Інститут
монокристалів» НАН України,
директор Інституту хімії функціональних
матеріалів, д.х.н., проф., акад. НАН України

Валентин ЧЕБАНОВ

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:09:39 09.08.2025

Назва файлу з підписом: Відгук_Тростянка (КЕП).pdf
Розмір файлу з підписом: 316.5 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук_Тростянка (КЕП).pdf
Розмір файлу без підпису: 282.4 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЧЕБАНОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ
П.І.Б.: ЧЕБАНОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2736112012
Організація (установа): ДО НТК ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ НАНУ
Код ЄДРПОУ: 23759880
Посада: ПЕРШИЙ ЗАСТУПНИК ГЕНЕРАЛЬНОГО ДИРЕКТОРА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:09:34 09.08.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000009A24620144C34006
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.08.04 13:00