

## Рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії

Разова спеціалізована вчена рада Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара Міністерства освіти і науки України прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки на підставі прилюдного захисту дисертації «Таутомерні властивості, реакційна здатність та біологічна активність 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. Квантово-хімічне моделювання», зі спеціальності 102 Хімія 25 січня 2024 року

Пилипенко Олена Олексіївна, 1984 року народження, громадянка України, освіта вища: закінчила у 2006 році Кіровоградський державний педагогічний університет і отримала повну вищу освіту за спеціальністю Педагогіка та методика середньої світи. Хімія.

Навчалася в аспірантурі Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара з 2019 по 2023 роки.

Дисертаційна робота виконана у Дніпровському національному університеті імені Олеся Гончара.

Науковий керівник – Оковитий Сергій Іванович, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії, ректор Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара.

Здобувачка має 18 публікацій, серед яких 1 стаття, яка входить до наукометричної бази даних Scopus, Q3 та 1 стаття, яка входить до наукометричної бази даних Scopus, Q4:

1. Pylypenko, O.O., Okovytyy, S.I., Sviatenko, L.K., Voronkov, E.O., Shabelnyk, K.P., Kovalenko, S.I. (2023). Tautomeric behavior of 1, 2, 4-triazole derivatives: combined spectroscopic and theoretical study. *Structural Chemistry*, 34(1), 181-192. (Scopus, Q3)

2. Pylypenko, O.O., Voskoboynik, O.Y., Sviatenko, L.K., Kovalenko, S.I.; Okovytyy, S.I. (2023). Search for new tyrosine kinase inhibitors among 2-(3-R-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl) anilines as potential antitumor agents using molecular docking. *Journal of Chemistry and Technologies*, 31(2), 419-429. (Scopus, Q4)

У дискусії взяли участь голова та члени разової спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці.

Пальчиков Віталій Олександрович, доктор хімічних наук, професор, директор НДІ хімії та геології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара. Зауважень немає.

Сливка Михайло Васильович, доктор хімічних наук, професор кафедри органічної хімії Навчально-наукового інституту хімії та екології ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Зауваження та запитання щодо змісту та оформлення дисертації:

1. Позначення PVE1PVE для функціоналу PVE0 використовується у програмі Gaussian, тоді як переважна більшість програм використовує стандартне позначення PVE0, тому, у роботах варто все таки уникати такого специфічного позначення як PVE1PVE, яке використовується тільки користувачами Gaussian.

2. По різному позначаються функціонали наприклад з малої літери m06-2X, а подекуди з великої M06-2X (напр. с. 66). Подекуди V3lyp, а інколи V3LYP. Базисні набори теж позначаються не уніфіковано - 6-311++G(d,p) подекуди позначений як 6-311++G\*\*. Різне позначення для фронтальних молекулярних орбіталей, а саме подекуди англ. HOMO/LUMO, а подекуди укр. ВЗМО/НВМО.

3. Сторінка 20 «квантово-хімічні розрахунки таутомерних форм проводилися ab initio, з допомогою програми Gaussian09W». Більшість представлених розрахунків проведені за допомогою гібридних функціоналів DFT, а строго кажучи, ab initio методами прийнято вважати ті, які не мають емпіричних параметрів, а гібридні функціонали на те і гібридні, що містять частину DFT та частину Хартрі-Фок розрахунків, які «змішані» у емпіричних пропорціях. Тому гібридних функціонали не є методами ab initio.

4. Рис 2.11 малоінформативний. Потрібно було збільшити рисунки і додати конкретні значення екстремумів електростатичного потенціалу на ізоповерхні.

5. Згідно Таблиці 2.1 заселеність В форм хоча і менша, але співрозмірна із заселеність більш стабільної форми А. Чому ж дисертант не враховує можливість перебування сполук у формі В при проведенні докінгових досліджень, адже навіть якщо форма В є менш стабільною в умовах моделювання, вона може виявитися більш стабільною в умовах білка-мішені, а також, форма В може мати більшу афінність до білку.

Вищевказані зауваження та побажання не є принциповими, не носять систематичний характер і не впливають на основні наукові положення та загальне позитивне враження від роботи, не стосуються і не зменшують наукову та практичну цінність представленої дисертаційної роботи.

Горб Леонід Григорович, доктор хімічних наук, завідувач відділу молекулярної та квантової біофізики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. До змісту дисертаційної роботи є наступні зауваження та запитання:

1. Традиційно дисертації такого типу містять розділ з описом базових основ квантово-хімічних методів, які використовуються у дисертації. В даній дисертації він відсутній. Чому?

2. Два запитання до даних візуалізованих на рисунках 2.1, 2.2, і 2.3:

а) чому відрахунок енергії ведеться з інтермедіату, а не початкової структури?

б) приймаючи до уваги, що розраховані ефективні бар'єри реакції досягають величин 30 - 50 ккал/моль, чому авторка вважає, що ці реакційні канали дійсно реалізуються у експериментальних даних. Які шляхи авторка бачить щоб покращити відповідність розрахунків в теоретичних даних? З моєї точки зору реально гарна відповідність експериментальних і теоретичних даних представлена на рис. 2.4.

3. Чи має дисертантка досвід у співставленні:

а) результатів розрахунків УФ спектрів з використанням базисного набору STO-##-3Gel з розрахунками виконаними з використанням традиційних базисних наборів типу 6-31G(d,p)

б) результатів застосування моделі розчинника SMD з моделями, які називаються PCM та CPCM\*

4. З моєї точки зору авторка в деяких висловах надмірно категорична, наприклад на стор. 92 зниження бар'єру реакції з 53.82 до 46.89 ккал/моль трактується як фактор, який впливає на енергію активації. На стор. 114 авторка на підставі розрахунків «однозначно» стверджує про наявність у 2-(3-(індоліл- 2)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну протипухлинної активності. Вважаю, що однозначно про протипухлинну активність можуть сказати тільки експериментальні дані, виконані *in vivo*.

Однак, вище вказані зауваження не є принциповими, не носять систематичний характер і не впливають на основні наукові положення та загальне позитивне враження від роботи, не стосуються і не зменшують наукову і практичну цінність представленої дисертаційної роботи.

Токар Андрій Володимирович, кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії Дніпровського державного аграрно-економічного університету. До змісту дисертаційної роботи є наступні зауваження та запитання:

1. Запропоновані дисертанткою реакційні шляхи внутрішньомолекулярної гетероциклізації, що призводять до утворення 2-гетарил[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]-хіназоліну, який за рахунок подальшої рециклізації за механізмом перегруповання Діброта перетворюється на відповідні [1,5-*c*]-форми, неодмінно включають структури із явним розподілом заряду, що потребують додаткової стабілізації за рахунок сольватаційних ефектів середовища, представленого крижаною оцтовою кислотою (с. 60). Останнє є цілком

справедливим як по відношенню до структур, що виникають за умов перенесення протону, так й при гетеролітичному розщепленні окремих зв'язків у субстратах, та потребує уточнення щодо застосовуваних прийомів з урахування впливу ефектів сольватації. Зокрема, чи робилися спроби побудови першої сольватної оболонки субстратів за участю молекул оцтової кислоти, або урахування впливу розчинника здійснювалося опосередковано, тобто без включення до теоретичних моделей молекул  $\text{AcOH}$  у «явному вигляді», особливо беручи до уваги прояви каталітичних ефектів у процесах елімінування води (с. 61)?

2. Окрему зацікавленість викликає також проведення спектральних розрахунків на рівні  $\text{SMD/PBE1PBE}$  з використанням розробленого за участю дисертантки базового набору  $\text{STO}^{\#\#}\text{-3Gel}$ , що продемонстрував високу ефективність для розрахунку електричних і магнітних властивостей (с. 66), зокрема, у чому саме полягає особливість запропонованого базису, побудованого на основі орбіталей слейтерівського типу, та яким чином його застосування вплинуло на характер досягнутих кореляційних залежностей, що були одержані за умов безпосереднього співставлення результатів розрахунку УФ-спектрів із наявними експериментальними даними (с. 82)?

3. При здійсненні конформаційного аналізу та визначенні заселеності таутомерів на основі 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів значної уваги було приділено стабілізаційним ефектам внутрішньомолекулярних водневих зв'язків у газовій фазі та середовищі метанолу (с. 68). Чи робилися спроби визначення найбільш ефективних взаємодій не лише з точки зору оцінювання відносних енергій Гіббса для окремих таутомерів, але й із застосуванням інших прийомів, зокрема реалізованих у межах загальновідомої теорії атомів-молекулах? Адже, у цьому випадку окрім геометричних параметрів для типових водневих зв'язків вдається оцінити такі характеристики ефективності взаємодій, як електронна густина у критичних точках зв'язків тощо.

4. В описі результатів квантово-хімічного дослідження базових напрямків перебігу гетероциклізації 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з циклогексаноном присутнє твердження щодо можливості подолання активаційного бар'єру некаталітичного процесу в умовах нагрівання (с. 94). Які саме активаційні енергії має на увазі дисертант у цьому випадку та яким є теоретично обґрунтований максимум активаційного бар'єру, який може бути принципово подоланий при заданих умовах?

5. При здійсненні молекулярного докінгу з метою пошуку нових ефективних лігандів на основі 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів дисертанткою вказано на наявність  $\pi$ -стекінгу в умовах досліджуваної рецептор-лігандної

взаємодії, що має вплив на стабілізацію рецептора та каталіз ферменту (с. 113). Чи не визначався окремо внесок взаємодій саме ароматичних фрагментів молекул, й перш за все лігандів гетарильного типу та залишків ароматичних амінокислот Phe735 та Tyr806 (с. 108) у структурі модельних білків на фоні загального стабілізуючого впливу ефектів водневого зв'язування з метою додаткової оцінки значущості цих взаємодій?

6. Серед стилістичних зауважень до дисертаційної роботи варто порекомендувати до активного застосування замість типового вислову «*протікання процесу*» (перше згадування на с. 2 та далі) синонімічний вираз «*перебіг процесу*»; замість «*1,2,4-триазольний каркас*» (також с. 2) більш доречно вживати вислів «*1,2,4-триазольний фрагмент*»; замість «*випромінення*» (с. 75) більш повною формою цього терміну є «*випромінювання*»; замість «*п-стейкінг*» (с. 113) термін, що має безпосереднє відношення до проявів саме міжмолекулярних взаємодій «*п-стекінг*» тощо.

Вищенаведені спірні положення мають дискусійний характер та жодним чином не впливають на належний рівень дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Спірність окремих положень притаманна будь-якій творчій роботі, зокрема й науковій. Висловлені зауваження не стосуються основного змісту дисертації, не ставлять під сумнів наукову новизну, теоретичну та практичну цінність роботи, особистий внесок автора, ґрунтовну методологічну базу, глибину та об'єктивність проведеного теоретичного аналізу, достовірність отриманих результатів.

Аніщенко Андрій Олександрович, кандидат хімічних наук, доцент кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара. В процесі рецензування знайдено деякі недоліки, які не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому. До рис. 1.3 немає пояснень до деяких реакцій, тому це ускладнює сприйняття описаного дослідження. В другому розділі дисертаційної роботи багато таблиць, тому на їх опрацювання та розуміння потрібно затрачати додатковий час. Зустрічаються невеликі огріхи в оформленні роботи. Так, різним шрифтом занесені відомості в таблиці, зокрема табл.2.4.

В порядку наукової дискусії прошу дисертантку відповісти на наступні питання:

- 1) У Ваших представлених результатах показана вільна енергія Гіббса. Чи було враховано ентальпійний та ентропійний фактори при розрахунках?
- 2) Чи проводилися експериментальні дослідження обраного вами класу сполук? Звідки Ви брали інформацію про них для теоретичних розрахунків?

3) Які взаємодії лежать в основі визначення афінність та які зв'язки виникають в даних типах сполучення?

Вищевказані зауваження та побажання не є принциповими, не несуть систематичний характер і не впливають на основні наукові положення та загальне позитивне враження від роботи, не стосуються і не зменшують наукову та практичну цінність представленої дисертаційної роботи.

Результати відкритого (онлайн) голосування:

«За» – 5

«Проти» – немає

На підставі відкритого (онлайн) голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує **Пилипенко Олені Олексіївні** ступінь доктора філософії з галузі знань 10 природничі науки зі спеціальності 102 Хімія.

Голова разової  
спеціалізованої вченої  
ради, д.х.н., проф.



Віталій ПАЛЬЧИКОВ