

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Пилипенко Олени Олексіївни на тему «Таутомерні властивості, реакційна здатність та біологічна активність 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. Квантово-хімічне моделювання», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»

Ступінь актуальності обраної теми

Дисертаційну роботу Пилипенко О.О. присвячено теоретичному дослідженню сполук ряду 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, зокрема їх таутомерним перетворенням, реакційній здатності та біологічній активності, як перспективних протипухлинних препаратів. В межах проведеної роботи проведено розрахунки квантово-хімічними методами найстійкіших таутомерних форм, описано механізми протікання перегруповання Дімрота та нуклеофільного розщеплення у ряду 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, як методу отримання досліджуваних сполук, а також механізм їх взаємодії з циклогексаном.

В цілому, обрана тема є актуальною та дозволяє інтерпретувати дані для детального вивчення даного класу сполук, що сприяє синтезу нових важливих біологічно активних речовин з направленою активністю.

Додатковим показником актуальності теми дисертації є включення роботи до планів науково-дослідних робіт кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара.

Ступінь обґрунтованості наукових досліджень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Наукові положення та висновки, що зазначені в дисертаційній роботі, не викликають зауважень та обґрунтовані в повній мірі. Вони досить детально описані в роботі та розкривають повною мірою механізми описаних процесів, з допомогою таких методів як квантово-хімічне моделювання та молекулярний докінг.

Достовірність результатів роботи підтверджена їх апробацією шляхом представлення доповідей та їх обговорення на наукових конференціях.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна представлених в роботі результатів, проявляється в наступному: вперше детально обґрунтовані механізми синтезу та нуклеофільного розщеплення 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, як методу отримання маловідомих 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів; висвітлено кислотно-каталізований гідроліз 2-гетарил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів; досліджено таутомерну рівновагу серед сполук 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів та встановлено, що останні існують виключно у вигляді суміші таутомерів N1-H і N2-H; вивчено та описано механізми протікання реакції 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з оксосполуками, показано, що механізм реакції складається з трьох основних етапів: приєднання аміну до подвійного зв'язку C=O циклогексанону, відщеплення молекули води та внутрішньомолекулярної циклізації, що призводить до утворення спіросполуки; методом гнучкого молекулярного докінгу визначено вірогідний механізм протипухлинної дії для 2-(3-R-1,2,4-1*H*-триазол-5-іл)-анілінів та показано, що вони є ефективними лігандами з високою спорідненістю до EGFR- та RET-ензимів.

Отримані в роботі результати мають важливе **теоретичне та практичне значення**, оскільки механізми описані в даній роботі можуть використовуватися для визначення реакційної здатності маловідомих сполук, подібної будови, що дає можливість розширення синтетичного потенціалу даного класу сполук, що мають потенціал біологічно активних сполук.

Повнота викладення основних положень дисертації в наукових фахових виданнях

За темою дисертації опубліковано дві статті, що індексуються наукометричною базою Scopus та 16 тез доповідей у збірниках матеріалів конференцій. Наведені в роботі публікації є ідентичними основним положенням дисертації.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота Пилипенко Олени викладена українською мовою на 161 сторінці. Структура роботи відповідає вимогам МОН України та положенню про присудження ступеня доктора філософії. Вона складається з анотації, списку публікацій, змісту, вступу, огляду літератури, двох розділів власних досліджень, загальних висновків та переліку посилань, який налічує 246 джерел. Результати досліджень представлені у вигляді 42 рисунків, 4 схем та 13 таблиць.

Дискусійні положення дисертації та зауваження щодо її змісту

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 енергію 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 афінності та які зв'язки виникають в даних типах сполучення?

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.

Загальна оцінка дисертаційної роботи та її відповідність встановленим вимогам

Згідно оцінки змісту дисертаційної роботи, аналізу опублікованих робіт аспірантки, вважаю, що дисертаційна робота **Пилипенко Олени Олексіївни**

«Таутомерні властивості, реакційна здатність та біологічна активність 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. Квантово-хімічне моделювання» представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія» є самостійною завершеною науковою працею, що містить сучасні наукові положення, що підтверджуються отриманими результатами. За обсягом виконаних досліджень, рівнем їх методичного виконання, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження та їх апробації, дисертаційне дослідження відповідає положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Авторка дисертаційної роботи **Пилипенко Олена Олексіївна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія».

Рецензент:

Доцент кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії
Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара
канд. хім.наук, доцент



Андрій АНІЩЕНКО

Підпис доц. Аніщенко А.О. засвідчую:

Проректор з наукової роботи
Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара
канд. біол.наук, доцент



Олег МАРЕНКОВ