

Голові разової спеціалізованої
вченої ради у Дніпровському
національному університеті
імені Олеся Гончара
д.х.н., проф. Віталію ПАЛЬЧИКОВУ

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора кафедри органічної хімії Навчально-наукового інституту хімії та екології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» **Сливка Михайла Васильовича** на дисертаційну роботу **Пилипенко Олени Олексіївни** «Таутомерні властивості, реакційна здатність та біологічна активність 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)-анілінів. квантово-хімічне моделювання», подану у спеціалізовану вчену раду Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Актуальність теми. Дисертаційна робота Пилипенко О.О. на тему: «Таутомерні властивості, реакційна здатність та біологічна активність 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)-анілінів. квантово-хімічне моделювання» присвячена теоретичному дослідженню механізмів протікання перегруповання Дімрота та нуклеофільного розщеплення у ряду 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, вивченню таутомерії, реакційної здатності та механізмів біологічної дії серед 2-(3-гетарил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з використанням квантово-хімічного моделювання.

В роботі теоретично обґрунтовані механізми реакцій гетероциклізації 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, досліджена таутомерія, електронні спектри, проведено квантово-хімічний аналіз природи електронних переходів, реакційної здатності та чинників, які впливають на неї, механізму біологічної дії з використанням теоретичних методів.

Вважаю, що поставлені у роботі завдання реалізовані у повній мірі і на належному рівні. У роботі показані різноманітні підходи до пояснення механізмів. Тому дослідження, що провела авторка, без сумніву є своєчасними та актуальними для сучасної органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт

Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара за темами: «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державне фінансування, реєстраційний №0122U001220, 2022-2024 рр.); «Нові O,N,S-гетероциклічні сполуки. Синтез, властивості, дослідження будови та застосування» (ініціативна, № реєстрації 0122U001783; 2022-2024 рр.).

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше з допомогою квантово-хімічних методів 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, обговорені таутомерні властивості, реакційна здатність та вірогідні механізми протипухлинної активності останніх.

Вперше квантово-хімічними розрахунками підтверджена важлива роль кислотного каталізу на перших двох стадіях гідролізу 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів: стабілізація вихідної молекули, посилення акцепторних властивостей атому C-5, що сприяє реакції нуклеофільного приєднання та розкриттю піримідинового циклу.

Вперше, за допомогою квантово-хімічних методів, 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 та встановлено, що кількісне співвідношення таутомерів визначається природою замісника та середовищем.

Вперше методом гнучкого молекулярного докінгу визначено вірогідний механізм протипухлинної дії для 2-(3-R-1,2,4-1H-триазол-5-іл)-анілінів та показано, що вони є ефективними лігандами з високою спорідненістю до EGFR- та RET-ензимів.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. Результати квантово-хімічних розрахунків, теоретичні викладки по механізмах реакцій, таутомерії даного класу сполук є важливим для теорії та практики сучасної органічної та квантової хімії.

Обґрунтований механізм реакції та особливості взаємодії 2-(3-R-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з циклогексаноном можуть послужити основою для розширення синтетичного потенціалу даного класу сполук, а розрахункові дані щодо механізму протипухлинної дії – для подальшого пошуку БАР з направленою активністю.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Для дослідження механізмів хімічних реакцій дисертантка використала програми GaussView5.0 (побудова

структур реагентів, продуктів, перехідних станів) і Gaussian09W (оптимізації геометрії і розрахунку енергії всіх структур), квантово-хімічні розрахунки таутомерних форм проводилися *ab initio*, з допомогою програми Gaussian09W, візуалізація та опрацювання результатів з допомогою GaussView5.0, FAR, візуалізація спектрів – Gabedit.

Докінгові дослідження здійснювали з використанням програми Discovery Studio v21.1.20298, AutoDockTool-1.5.7, структури лігандів створювали з використанням Gaussian 09W, OpenBabel. Структури біомішеней (EGFR (2ITY) та RET (2IVU)) отримано з Protein Data Bank (PDB).

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. За темою дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових робіт, з них 2 статей у періодичних наукових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus (1 в українському виданні та 1 в виданні іншої держави (Q3), та 16 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

Оцінка структури та змісту дисертації. Текст дисертації викладено і оформлено у відповідності до Вимог до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р., № 40, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 03.02.2017 р. за № 155/30023, та за змістом відповідає п.6 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 12.01.2022 р., № 44.

Загальний обсяг дисертації становить 161 сторінки машинописного тексту (з яких додатки займають 10 сторінок). Основний текст викладено на 118 сторінках, він містить 4 схеми, 42 рисунка та 13 таблиць. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури (розділ 1), двох розділів обговорення результатів досліджень (розділи 2, 3), висновків, переліку джерел посилання (246 посилань) та додатків.

У першому розділі присвячено узагальненню та критичному аналізу літературних даних щодо перегрупування Дімрота у ряду хіназолінів та триазоло[с]хіназолінів, особливостям його протікання (умови реакції, характер функціональних груп, електронні та стеричні перешкоди), можливостям його застосування для синтезу оригінальних 2-(3-гетарил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів та аналізу теоретичних (квантово-хімічних) досліджень щодо пояснення механізмів його протікання. Проаналізовано таутомерію та таутомерну рівновагу серед заміщених 1,2,4-триазолів, обговорена реакційна здатність сполук з 1,2,4-триазольним каркасом, вплив таутомерії та умов реакції на утворення цільових продуктів. Показано, що похідні зазначеної

гетероциклічної системи мають значний біологічний потенціал і є цікавими для пошуку та створення на їх основі нових лікарських засобів.

У другому розділі змодельовані та теоретично обґрунтовані механізми протікання реакцій гетероциклізації (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразидів гетарилкарбонових кислот та нуклеофільного розщеплення 2-гетарил-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів. Показано, що внутрішньо молекулярна гетероциклізація (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразидів гетарилкарбонових кислот включає перенесення протона від атома Нітрогену хіназолінової системи до атома Оксигену карбонільної групи, формування 2-гетарил[1,2,4]триазоло-[4,3-с]хіназолінової системи та перегрупування Дімрота до відповідних [1,5-с]-серій. Квантово-хімічними розрахунками підтверджена важлива роль кислотного каталізу на перших двох стадіях гідролізу. Встановлено, що нуклеофільне розщеплення 2-гетарил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів є кислотно-каталізованим процесом, який включає стадію протонування атому N-6 хіназоліну, приєднання молекули води по C-5 атому, розкриття циклу, додаткову нуклеофільну атаку молекулою води, елімінування метанової кислоти та депротонування. Проведено детальне теоретичне дослідження таутомерії 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, розрахунки спектральних характеристик у видимому та ультрафіолетовому діапазоні довжини хвилі. Порівняння експериментальних спектрів із зваженими за Больцманом сумарними спектрами сполук, показує задовільні результати, на підставі чого можна зробити висновок, що експериментальні електронні спектри є суперпозицією спектрів кількох таутомерів і змодельовані зважені за Больцманом сумарні електронні спектри можуть бути успішно застосовані для відтворення експериментальних даних.

Третій розділ описує використання молекулярного докінгу для дослідження можливих механізмів протипухлинної дії 2-(3-*R*-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, як потенційних інгібіторів EGFR (рецептор-епідермального фактора росту) та RET (перебудований під час трансфекції), які відіграють значну роль у регуляції фізіологічного циклу недрібноклітинного раку легень. Встановлено, що серед нових досліджуваних речовин найбільшу афінність до EGFR та RET має 2-(3-(індол-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)анілін з найвищою енергією зв'язування -9.7 та -8.7 ккал/моль, відповідно. Особливо цінним є факт того, що висока протипухлинна активність щодо клітинних ліній недрібноклітинного раку легень також була підтверджена експериментально за стандартною методикою Національного інституту раку (США) у діапазоні концентрацій 100-0.01 μM ($\log\text{GI}_{50}$ -4.72 – -5.89).

Представлена дисертаційна робота характеризується єдністю змісту і засвідчує особистий внесок дисертанта до наукових знань у галузі хімії. Робота

написана лаконічно та на високому науковому рівні. Всі експериментальні результати супроводжуються наглядними демонстраціями у вигляді рисунків та таблиць, які полегшують візуальне сприйняття результатів дисертаційної роботи.

Дотримання академічної доброчесності. Поршень академічної доброчесності в представленому тексті дисертації і наукових публікаціях, які висвітлюють основні результати дослідження, не виявлено.

Зауваження та запитання щодо змісту та оформлення дисертації.

1. Позначення PBE1PBE для функціоналу PBE0 використовується у програмі Gaussian, тоді як переважна більшість програм використовує стандартне позначення PBE0, тому, у роботах варто все таки уникати такого специфічного позначення як PBE1PBE, 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 3 – «атомних зарядів NBO» - немає розшифровки аббревіатури. Взагалі корисним би було на початку роботи навести перелік умовних позначень.

4. Сторінка 66 «для розрахунку електричних і магнітних властивостей [85]» - які ж «електричні» та «магнітні» властивості молекул були розраховані у роботі [85]? Провідність, ємність, намагніченість? Виглядає як невдалий переклад онлайн перекладачем, адже у роботі [85] проводили моделювання УФ-видимих спектрів сполук – електромагнітні властивості.

5. Згідно Таблиці 2.1 заселеність В форм хоча і менша, але співрозмірна із заселеністю 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.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Розроблені методики розрахунку, запропоновані авторкою можуть бути впроваджені у навчальний процес ЗВО хімічного спрямування.

ВИСНОВОК

За результатами аналізу дисертаційної роботи **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» є самостійною, комплексною, завершеною працею, що містить нові науково обґрунтовані результати проведених досліджень, які розв'язують поставлені наукові завдання. За актуальністю, новизною і практичною значущістю отриманих результатів, повнотою їх викладання в наукових публікаціях, що опубліковано дисертанткою відповідає галузі знань 10 «Природничі науки», спеціальністю 102 «Хімія», вимогам, які встановлені у «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44. Авторка дисертаційної роботи **Пилипенко Олена Олексіївна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент

доктор хімічних наук,
професор кафедри органічної хімії
Навчально-наукового
інституту хімії та екології
ДВНЗ «Ужгородський
національний університет»



Михайло СЛИВКА

Підпис док. хім. наук, проф. Сливки М.В. засвідчую:

Вчений секретар
ДВНЗ «Ужгородський
національний університет»
к.техн.наук, доцент



Олена МЕЛЬНИК