

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

## **В І Д Г У К**

### **о ф і ц і й н о г о о п о н е н т а**

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 на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю **102 Хімія.**

Дисертаційну роботу здобувачки присвячено дослідженню механізмів протікання перегруповання Діброта 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.

### **Актуальність дослідження**

Значний інтерес до похідних 1,2,4-триазолів пояснюється їх широким практичним застосуванням у різних галузях промисловості. Ці похідні знайшли застосування як регулятори росту рослин, гербіциди, фунгіциди та інсектициди. Вони також використовуються як інгібітори корозії металів та енергетичні матеріали у промисловому секторі. Крім того, вони є важливими компонентами у нових синтетичних азобарвниках, що покращують стійкість кольору та яскраві відтінки. Здатність цих похідних до фото- та електролюмінесценції у комплексах з металами є також значною. Вони також широко використовуються у медичній практиці як протипухлинні, протигрибкові, антибактеріальні, противірусні, гіпоглікемічні та протитуберкульозні лікарські препарати.



Враховуюче викладене вище, *актуальність дисертаційної роботи* Пилюпенко Олени Олексіївни *не викликає сумнівів*.

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.).

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертаційну роботу, яка складається зі вступу, трьох розділів, чотирьох додатків, висновків, списку цитованої літератури, (246 джерел) викладено на 161 сторінці друкованого тексту.

У *вступі* обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, висвітлено наукову новизну та практичну значимість результатів і зазначено особистий внесок здобувача.

У *першому розділі* дисертації (Огляд літератури) розглянуті експериментальні умови, за яких відбувається перегрупування Дімрота та нуклеофільне розщеплення серед хіназолінів та 1,2,4-триазол[с]хіназолінів, реакційна здатність похідних 1,2,4-триазолів до перегрупування Дімрота. Детально проаналізовані літературні дані про протипухлинну, антимікробну, антигрибкову, протисудомну, протизапальну, протидіабетичну і антивірусну активність похідних 1,2,4-триазолу.

Зроблено наступний обґрунтований висновок: «похідні 1,2,4-триазолу є досить цікавими та перспективними сполуками як для хіміків-синтетиків, так і для медичної хімії. Згідно опрацьованої літератури, визначено, що прогнозовані хімічні властивості та проведені дослідження не дають чіткого пояснення механізмів протікання процесів взаємодії обраного класу сполук з кетонами, не



висвітлено змодельованих квантово-хімічних розрахунків механізму утворення та гідролізу біологічно активних 2-заміщених [1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолінів. Враховуючи вище наведене, дослідження таутомерних властивостей, реакційної здатності та біологічної активності 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів методом квантово-хімічного моделювання, є виправданим та актуальним»

У *другому розділі* отримано результати квантово-хімічного дослідження синтезу 2-гетарил[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів, які показали, що гетероциклізація відбувається поетапно: з перенесенням протону від атома азоту хіназолінової системи до кисню карбонільної групи і внутрішньо-молекулярна циклізації з утворенням нового зв'язку C–N, відщеплення молекули води. Це призводить до утворення 2-гетарил[1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназолінів, які зазнають перегруповання Дімрота за ANRORC-механізмом до 2-гетарил[1,2,4]триазоло-[1,5-с]-хіназолінів.

Також у цьому розділі встановлено шляхи проходження кислотно-каталізованого гідролізу 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, який включає спочатку протонування атома Нітрогену хіназолінового циклу, потім приєднання молекули води до протонованої [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінової системи, відкриття хіназолінового циклу, приєднання другої молекули води, відщеплення мурашиної кислоти та депротонування. Розраховано бар'єри активації та вільна енергія Гіббса реакцій утворення та гідролізу 2-(фур-2-іл)-, 2-(тіофен-2-іл)- та 2-(пірол-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів відрізняються незначно. Виконане дослідження таутомерних форм 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів свідчить, що обрані сполуки існують у вигляді суміші таутомерів N1-H і N2-H.

Встановлено, що на переважання таутомерної форми впливають замісники в 1,2,4-триазольному кільці та середовище. В газовій фазі переважають N1-H-форми з тіофенільним, бензотіофенільним та індолільним



замісниками, N2-Н-форми – у фурил, бензофурил та піролілзаміщених 1,2,4-триазолів. У метанольному розчині N2-Н таутомер домінує лише для піролілзаміщеної сполуки.

У *третьому розділі* за результатами *in silico* дослідження 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, виявлено новий потенційний ліганд – 2-(3-(індоліл-2)-1*H*-1,2,4- триазол-5-іл)анілін, який проявив властивості інгібітора до EGFR та RET з енергією зв'язування -9,7 та -8,7 ккал/моль відповідно. Показано, що спорідненість до рецепторів напряду залежить від анілінового фрагменту у положенні 5 та донорно-акцепторних замісників у положенні 3 молекули триазолу.

Візуалізація молекулярного докінгу 2-(3-(індоліл-2)-1*H*-1,2,4- триазол-5-іл)аніліну показала, що для неї характерне подібне до стандартних лігандів розміщення у активних центрах ензимів, стабільні водневі зв'язки та  $\pi$ -стекінгові взаємодії, які забезпечуються наявністю у молекулі індольного та анілінового фрагментів.

#### **Відомості про дотримання академічної доброчесності**

В дисертаційній роботі та наукових публікаціях здобувача відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

#### **Ступінь обґрунтованості результатів та їх наукова новизна**

Достовірність результатів дисертації підтверджена значним масивом одержаних розрахункових даних з використанням сучасних методів та квантово-хімічних розрахунків, які проходили апробацію під час доповідей на конференціях різного рівня та публікацій у рецензованих фахових наукових виданнях. Висновки до кожного розділу та загальні висновки є науковими, відображають зміст кожного розділу та дисертаційної роботи є обґрунтованими на основі одержаних експериментальних даних та відомих теоретичних уявлень.



**Наукова новизна представленої роботи полягає наступному:**

Вперше з допомогою квантово-хімічних методів детально обґрунтовані механізми синтезу та нуклеофільного розщеплення 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. Проаналізована таутомерія, обговорена реакційна здатність сполук 1,2,4-триазольним каркасом, вплив таутомерії та умов реакції на утворення цільових продуктів.

Вперше описано кислотно-каталізований гідроліз 2-гетарил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, який включає протонування N-6 хіназолінового циклу, приєднання молекули води в положенні 5 протонованої [1,2,4]- триазоло[1,5-с]хіназолінової системи, розкриття піримідинового циклу, приєднання другої молекули води по азометиновому фрагменту, відщеплення мурашиної кислоти та депротонування.

Вперше, з використанням вище зазначених методів, встановлено, що сполуки 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів існують у вигляді суміші таутомерів N1-H і N2-H та встановлено, що кількісне співвідношення таутомерів визначається природою замісника та середовищем. Обговорені зважені за Больцманом сумарні спектри для основних таутомерів та показано, що вони добре відтворюють експериментальні дані.

Вперше за допомогою квантово-хімічних методів детально досліджено та сформовано можливі механізми протікання реакції 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з оксосполуками через три основні етапи та з утворенням спіросполук, в якості кінцевого продукту.

Вперше з застосуванням методу гнучкого молекулярного докінгу встановлено ймовірну протипухлинну активність для 2-(3-R-1,2,4-1H-триазол-5-іл)-анілінів та показано, що вони можуть бути ефективними інгібіторами щодо EGFR- та RET-ензимів. Візуалізація результатів докінгу підтвердила важливу роль анілінового фрагменту положення 5 та донорноакцепторних замісників положення 3 молекули



триазолу на розміщення у активному центрі ензимів та їх конформаційну стабільність.

Щодо **практичної значущості** одержаних результатів, хочу відмітити, що запропонований механізм реакції та особливості взаємодії 2-(3-R-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з циклогексаноном мають потенційну основу для синтезу нових важливих сполук даного класу. Також результати докінгу щодо механізму протипухлинної дії мають вагомий внесок для створення біологічно активних сполук з визначеною активністю.

### **Повнота викладення змісту дисертації в опублікованих роботах**

Результати досліджень в достатній мірі опубліковано у 18 наукових роботах, з них: 2 статті у періодичних наукових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз (1 в українському виданні та 1 в виданні іншої держави (Q3)), та 16 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

### **Зауваження та запитання**

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 щодо даних візуалізованих на рисунках 2.1, 2.2 і 2.3:
  - а) чому відрахунок енергії ведеться в 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 розрахункових 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, вищевказані 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.

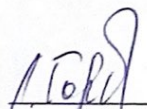
#### **Загальний висновок по дисертаційній роботі**

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» є завершеною науковою працею. За актуальністю, науковою новизною, обсягом комп'ютерних розрахунків, науковим і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтуванню наукових висновків, їх достовірністю, якістю оформлення відповідає вимогам нормативних актів щодо дисертацій, зокрема,

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 року № 44 зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341, а її авторка, **Пилипенко Олена Олексіївна**, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

**Офіціальний опонент:**

Завідуючий відділом  
молекулярної та квантової біофізики  
Інституту молекулярної біології і  
генетики НАН України,  
доктор хімічних наук, професор

  
(підпис)

Леонід ГОРБ

