

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

ВІДГУК

офіційного опонента 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 присвячено теоретичному дослідженню механізмів перебігу перегруповання Дімрота та нуклеофільного розщеплення у ряду 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, а також вивченню таутомерії, реакційної здатності та механізмів біологічної дії 2-(3-гетарил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-анілінів з використанням методів і прийомів квантово-хімічного моделювання цих систем. Варто зазначити, що усі складові частини роботи знаходять своє логічне відображення у її назві та мають тісний взаємозв'язок під час теоретичного аналізу одержаних розрахункових даних.

Актуальність дослідження. Зацікавленість сучасних дослідників у вивченні похідних 1,2,4-триазолів обумовлена широким синтетичним потенціалом цього класу органічних сполук та їх високою біологічною активністю. Цікавими у даному аспекті є маловідомі 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни, 1,5-бінуклеофіли, які можуть використовуватися для побудови нових гетероциклічних систем, синтезу комплексних сполук тощо. Тим більш, що методи їх синтезу нечисельні, фізико-хімічні властивості (таутомерія), оптичні спектри, квантово-хімічний аналіз природи електронних переходів, реакційна здатність, механізми реакцій та біологічна дія досліджена не на достатньому рівні. Беручи до уваги усе вищезазначене, ***актуальність дисертаційної роботи*** Пилипенко О.О., ***безумовно не викликає сумнівів.***

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара за темами: «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державне фінансування, реєстраційний номер 0122U001220, 2022-2024 рр.) та «Нові O,N,S-гетероциклічні сполуки. Синтез, властивості, дослідження будови та застосування» (ініціативна тема, реєстраційний номер 0122U001783, 2022-2024 рр.).

Структура та зміст дисертації. Дисертаційну роботу, яка складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (246 од.), а також чотирьох додатків викладено на 161 сторінках друкованого тексту.

У *вступі* обґрунтовано вибір теми, зазначено її актуальність, окреслено мету та завдання дослідження, при цьому завдання цілком відповідають положенням, які виносяться на захист, а також загальним висновкам; чітко визначено об'єкт та предмет дослідження, окремо виділено наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи, показано апробацію одержаних результатів та висвітлено загальну структуру проведеного дослідження.

Перший розділ дисертації (огляд літератури) присвячено аналізу літературних джерел щодо перегрупування Дімрота, зокрема у ряду хіназолінів та триазоло[с]хіназолінів, а також особливостям його перебігу з точки зору умов здійснення цієї реакції, характеру функціональних груп, електронних та стеричних перешкод, можливостям його застосування для синтезу 2-(3-гетарил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів та аналізу наявних теоретичних досліджень щодо пояснення механізмів його здійснення. Зокрема, проаналізовано таутомерну рівновагу, що встановлюється між заміщеними 1,2,4-триазолами, досліджено реакційну здатність сполук з 1,2,4-триазольним фрагментом, вплив таутомерії та умов реакції на утворення цільових продуктів. Показано, що похідні зазначеної гетероциклічної системи мають значний біологічний потенціал та є цікавими для пошуку і створення на їх основі нових лікарських засобів. Варто зазначити, що усі складові літературного огляду знаходять взаємозв'язок між собою та логічно пов'язані з подальшим обговоренням результатів досліджень,

що підкреслює повноту викладення матеріалу та надає дисертаційній роботі рис завершеності та комплексності.

У *другому розділі* змодельовано та теоретично обґрунтовано механізми перебігу реакцій гетероциклізації (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразидів гетарилкарбонових кислот та нуклеофільного розщеплення 2-гетарил[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів. Показано, що внутрішньомолекулярна 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 перегруповання Дімрота до відповідних [1,5-с]-серій за ANRORC-механізмом. Проведено детальне теоретичне дослідження таутомерії 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, яке включало оптимізацію геометрії і обчислення атомних зарядів NBO, дипольних моментів та властивостей граничних молекулярних орбіталей у наближенні SMD/M06-2X/6-311++G(d,p), розрахунки спектральних характеристик у видимому та ультрафіолетовому діапазоні довжини хвилі на рівні SMD/PBE1PBE з використанням базового набору STO^{##}-3Gel. Показана хороша кореляція між дипольними моментами в розчині та газовій фазі для всіх таутомерів. Методом розподілу електростатичного потенціалу визначалися місця концентрації найбільш негативного електростатичного потенціалу, які є позиціями для електрофільної атаки. Також відносну реакційну здатність досліджували за величиною перекривання граничних молекулярних орбіталей. Проведене у наближенні SMD/B3LYP/6-31+G(d) квантово-хімічне дослідження надало змогу пояснити напрямки та механізм перебігу гетероциклізації 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з циклогексаноном.

У *третьому розділі* з використанням молекулярного докінгу проведене дослідження можливих механізмів протипухлинної дії 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, як потенційних інгібіторів EGFR, які відіграють значну роль у регуляції фізіологічного циклу недрібноклітинного раку легень. Візуалізація молекулярного докінгу зазначеної сполуки показала, що для неї характерне

подібне до стандартних лігандів розміщення у активних центрах ензимів, стабільні водневі зв'язки та π -стекінгові взаємодії, які забезпечуються наявністю у молекулі індольного та анілінового фрагментів. Зазначені взаємодії забезпечують міцну фіксацію молекули в кишені рецептора, а водневі зв'язки створюють додаткову конформаційну стабільність.

Відомості про дотримання академічної доброчесності. У дисертаційній роботі та наукових публікаціях здобувачки відсутні ознаки порушення академічної доброчесності. До кожної наукової праці, що входить до списку публікацій здобувачки за темою дисертації, наведено детальну інформацію щодо її особистого внеску.

Ступінь обґрунтованості результатів та їх наукова новизна. Достовірність результатів дисертації підтверджена значним масивом одержаних розрахункових даних з використанням сучасних методів і прийомів квантової хімії, які проходили апробацію під час доповідей на конференціях різного рівня та публікацій у рецензованих фахових наукових виданнях. Висновки до кожного розділу обговорення результатів, а також загальні висновки є науковими, відображають зміст кожного розділу та дисертаційної роботи в цілому, є обґрунтованими на основі одержаних розрахункових даних та відомих теоретичних уявлень.

Наукова новизна представленої роботи полягає у тому, що:

1. Вперше за допомогою розрахункових методів квантової хімії детально обґрунтовано механізми синтезу та нуклеофільного розщеплення 2-гетарил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, як методу отримання маловідомих 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, обговорено таутомерні властивості, реакційну здатність та вірогідні механізми протипухлинної активності.

2. Вперше показано, що кислотно каталізований гідроліз 2-гетарил-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів включає протонування хіназолінового циклу, приєднання молекули води, розкриття піримідинового циклу, приєднання другої молекули води по азометиновому фрагменту, відщеплення мурашиної кислоти та депротонування.

3. Вперше, за допомогою квантово-хімічних розрахункових методів досліджено рівновагу таутомерних форм 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)-анілінів та встановлено, що останні існують виключно у вигляді суміші, кількісний склад якої визначається природою замісника та характером реакційного середовища.

4. Вперше за допомогою методів квантової хімії вивчено та описано механізми перебігу реакції 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з оксосполуками, зокрема циклогексаноном, та показано трьохстадійний характер процесу, що включає приєднання аміну за карбонільним зв'язком, відщеплення молекули води та внутрішньомолекулярну циклізацію, що зрештою призводить до утворення відповідної спіросполуки.

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

Щодо теоретичної та практичної значущості одержаних результатів, варто особливо відмітити наступне:

Результати квантово-хімічних розрахунків, теоретичні викладки по механізмах реакцій, таутомерії даного класу сполук є важливим внеском у розвиток 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 слугувати основою для розширення синтетичного потенціалу даного класу сполук, а розрахункові дані щодо механізму протипухлинної дії – для подальшого пошуку біологічно активних речовин з наведеною активністю.

Повнота викладення змісту дисертації в опублікованих працях обумовлюється активною апробацією результатів дисертаційного дослідження у наукових публікаціях Пилипенко О.О., зокрема у фаховому закордонному виданні (*Structural Chemistry*), а також фаховому науковому виданні України категорії А (*Journal of Chemistry and Technologies*), що включені до міжнародної

наукометричної бази даних Scopus (загалом 2 статті, квартилі Q3 та Q4), в опублікованих тезах доповідей дисертантки (16 доповідей) на міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях. Наукові здобутки авторки підтверджуються та повною мірою відображаються в її наукових публікаціях.

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-с]-хіназоліну, який за рахунок подальшої рециклізації за механізмом перегрупування Дімрота перетворюється на відповідні [1,5-с]-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 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 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 атоми-в-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 π -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 «**π-стейкінг**» (с. 113) термін, що має безпосереднє відношення до проявів саме міжмолекулярних взаємодій «**π-стекинг**» 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. Тому автору пропонується у подальшому здійснити творчий пошук науково аргументованих відповідей на поставлені запитання щодо спірних положень даної роботи. 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.

Загальний висновок по дисертаційній роботі. Дисертація 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 теоретичних досліджень, які розв'язують поставлені наукові завдання. Тому, за актуальністю, ступенем новизни, обґрунтованістю і достовірністю, науковою і практичною значущістю отриманих результатів, повнотою їх викладення в опублікованих дисертанткою наукових працях, а також за оформленням дисертація цілком відповідає вимогам, які встановлені у 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 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 р. № 341, і які висуваються до дисертацій доктора філософії.

Пилипенко Олена Олексіївна як авторка цієї дисертації заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

доцент кафедри хімії

Дніпровського державного

аграрно-економічного університету,

канд. хім. наук, доцент

(м. Дніпро)

Андрій ТОКАР

Підпис офіційного опонента засвідчую:

проректор з наукової

та інноваційної діяльності

Дніпровського державного

аграрно-економічного університету

(м. Дніпро)



Юрій ТКАЛІЧ