Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U000331

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 12-01-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ по ДНУ №173с від 16.02.2024 р.

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пилипенко Олена Олексіївна
2. Pylypenko Olena O.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 102

Назва наукової спеціальності: Хімія

Галузь / галузі знань: природничі науки

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Хімія

Дата захисту: 25-01-2024

Спеціальність за освітою: Педагогіка і методика середньої освіти. Хімія

Місце роботи здобувача: Донецький національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010698

Місцезнаходження: вул. Привокзальна, буд. 27, Лиман, Краматорський р-н., 84404, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 08.051.055 ID 3469 Пилипенко О.О.

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Гагаріна, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Гагаріна, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.17, 31.21.01

Тема дисертації:

1. Таутомерні властивості, реакційна здатність та біологічна активність 2- (3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. Квантово-хімічне моделювання.

2. Tautomeric properties, reactivity and biological activity of 2-(3-hetaryl- 1,2,4-triazol-5-yl)anilines. Quantum chemical modeling.

Реферат:

1. Дисертація присвячена теоретичному дослідженню механізмів протікання перегрупування Дімрота та нуклеофільного розщеплення у ряду 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів, вивченню таутомерії, реакційної здатності та механізмів біологічної дії серед 2-(3-гетарил-1H- 1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з використанням квантово-хімічного моделювання. Перший розділ дослідження присвячено узагальненню та критичному аналізу літературних даних щодо перегрупування Дімрота у ряду хіназолінів та триазоло[c]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. Встановлено, що квантово-хімічні розрахунки щодо пояснення теоретичних аспектів механізмів утворення та нуклеофільної деградації серед заміщених [1,2,4]триазоло[c]хіназолінів не досліджувалися, як і теоретичні аспекти таутомерної рівноваги, реакційної здатності та механізмів протипухлинної активності 2-(3-гетарил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, що і стало предметом наших подальших досліджень. У другому розділі змодельовані та теоретично обґрунтовані механізми протікання реакцій гетероциклізації (3H-хіназолін-4-іліден)гідразидів гетарилкарбонових кислот та нуклеофільного розщеплення 2-гетарил- [1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів. Показано, що внутрішньомолекулярна гетероциклізація (3H-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-c]хіназолінової системи та перегрупування Дімрота до відповідних [1,5-c]-серій. Даний процес включає в себе стадію утворення адукту шляхом атаки нуклеофілом (вода) гетероциклу, стадію розкриття циклу в адукті з подальшим обертанням навколо одинарного зв'язку та стадію замикання гетероциклу (ANRORC- механізм). Квантово-хімічними розрахунками підтверджена важлива роль кислотного каталізу на перших двох стадіях: стабілізація вихідної молекули, посилення акцепторних властивостей атому C-5, що сприяє реакції нуклеофільного приєднання та розкриттю піримідинового циклу. Встановлено, що нуклеофільне розщеплення 2-гетарил-[1,2,4]–триазоло[1,5-c]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. Показано, що гетарильні замісники (фурил-2, пірол-2-іл, тіофеніл-2) несуттєво впливають на енергетичні бар'єри активації даного процесу. 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 розробленого нами базового набору STO##-3Gel. Досліджуючи структури триазольних похідних та враховуючи різні можливі конформації, які викликані обертанням гетероатомних груп, було встановлено, що найбільш сприятливий електронний розподіл в даних сполуках проходить за рахунок утворення внутрішньомолекулярних водневих зв’язків між Гідрогеном аміногрупи та Нітрогеном у положеннях 2 та 4 триазольного кільця. Стабільність конформерів зростає зі збільшенням площинності сполук, тобто з наближенням двогранних кутів між триазоловим циклом і фенілом, а також між триазоловим циклом і гетероциклічним замісником до 1800 , що пояснюється збільшенням спряження.

2. The dissertation is devoted to the theoretical study of the mechanisms of Dimroth rearrangement and nucleophilic cleavage in the series of 2-R- [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines, the study of tautomerism, reactivity and mechanisms of biological action among 2-(3-hetaryl-1H-1,2,4-triazol-5- yl)anilines using quantum chemical modeling. The first section of the study is devoted to the generalization and critical analysis of the literature data on the Dimroth rearrangement in the quinazolines and triazolo[c]quinazolines series, the peculiarities of its course (reaction conditions, nature of functional groups, electronic and steric hindrances), the possibilities of its application for the synthesis of original 2- (3-hetaryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)anilines and the analysis of theoretical (quantum chemical) studies to explain its mechanisms. The tautomerism and tautomeric equilibrium among substituted 1,2,4-triazoles are analyzed, the reactivity of compounds with a 1,2,4-triazole backbone, the influence of tautomerism and reaction conditions on the formation of target products are discussed. It has been shown that the derivatives of this heterocyclic system have significant biological potential and are interesting for the search and development of new drugs based on them. It was found that quantum chemical calculations regarding the explanation of the theoretical aspects of the mechanisms of formation and nucleophilic degradation among

substituted [1,2,4]triazolo[c]quinazolines as well as the theoretical aspects of tautomeric equilibrium, reactivity, and mechanisms of antitumor activity of 2-(3-hetaryl- 1H-1,2,4-triazol-5-yl)anilines have not been studied, that became the subject of our further research. In the second chapter, the mechanisms of the reactions of heterocyclization of (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazides of heterocarboxylic acids and nucleophilic cleavage of 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines were modeled and theoretically substantiated. It has been shown that the intramolecular heterocyclization of (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazides of heterocarboxylic acids involves the transfer of a proton from the nitrogen atom of the quinazoline system to the oxygen atom of the carbonyl group, the formation of 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazoline system and the Dimroth rearrangement to the corresponding [1,5-c]-series. This process includes a step of adduct formation by attacking the heterocycle with a nucleophile (water), a step of cycle opening in the adduct with subsequent rotation around a single bond, and a step of heterocycle closure (ANRORC mechanism). Quantum chemical calculations have confirmed the important role of acid catalysis in the first two steps: stabilization of the starting molecule, enhancement of the acceptor properties of the C-5 atom, which promotes the nucleophilic addition reaction and the opening of the pyrimidine cycle. It was found that the nucleophilic cleavage of 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[1,5- c]quinazolines is an acid-catalyzed process that includes the step of protonation of the N-6 atom of quinazoline, an addition of a water molecule at the C-5 atom, an opening of the cycle, an additional nucleophilic attack by a water molecule, an elimination of methane acid and deprotonation. It is shown that heteroaryl substituents (furyl-2, pyrrol-2-yl, thiophen-2-yl) have a negligible effect on the activation energy barriers of this process. A detailed theoretical study of the tautomerism of 2-(3-hetaryl-1,2,4-triazol-5-yl)anilines was carried out. It included the geometry optimization and calculation of NBO atomic charges, dipole moments and properties of the frontier molecular orbitals at the SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) level as well as the calculations of the UV/vis spectral characteristics at the SMD/PBE1PBE level using the STO##-3Gel basis set developed by us. By studying the structures of triazole derivatives and taking into account various possible conformations caused by the rotation of heteroatomic groups, it was found that the most favorable electronic distribution in these compounds is due to the formation of intramolecular hydrogen bonds between the hydrogen of amino group and the nitrogen at positions 2 and 4 of the triazole ring. The stability of the conformers increases with increasing planarity of the compounds, that is, with the approach of the dihedral angles between the triazole ring and phenyl as well as between the triazole ring and the heterocyclic substituent to 1800, which is explained by the increase in conjugation.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 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)
- 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)
- Таутомерна поведінка похідних 1,2,4-триазолу методом DFT дослідження / О.О. Пилипенко, Л.К. Святенко, С.І. Оковитий // The 1 st International scientific and practical conference “Science, society, education: topical issues and development prospects”, 16-17 December, 2019: abstr., - Kharkiv, Ukraine, 2019,

- P. 172-174

- Залежність структура-властивість у ряду 3-гетарил-1H-1,2,4-триазолів / О.О. Пилипенко, Л.К. Святенко, С.І. Оковитий Т.Ю. Сергеєва, С.І. Коваленко // Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Сучасний стан та перспективи розвитку природничих дисциплін в медичній освіті», 20 березня 2020: тези, – Кропивницький, 2020, – С.119-120
- Заміщені 1,2,4-триазоли: DFT дослідження / О.О. Пилипенко, С.І. Оковитий Л.К. Святенко, Т.Ю. Сергеєва // III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 25–27 березня 2020: тези, – Вінниця, 2020, – С .92
- Конформаційний аналіз похідних 1,2,4-оксадіазолу і 1,2,4-тіадіазолу / О. О. Пилипенко С.І. Оковитий // XVIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, 18-21 травня, 2020: тези, – Дніпро, 2020, – С. 72-75
- Electronic properties of 1,2,4-triazole derivatives: a dft study / O. Pylypenko, S. Okovytyy, L. Sviatenko, T. Sergeieva, S. Kovalenko // XII International Conference "Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials" (ICEPOM-12), 1 – 5 June, 2020: abstr., – Kamianets-Podilskyi, Ukraine, 2020, – P. 33
- Дослідження реакційної здатності похідних 5-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазолу методом граничних молекулярних орбіталей / О. О. Пилипенко, Л. К. Святенко, С. І.Оковитий // IV Міжнародна науково-практична конференція «Science and education: problems, prospects and innovations», 29-31 грудня, 2020:тези, – Кіото, Японія, 2020, – С. 547-549
- Вплив замісників та таутомерії на значення дипольного моменту для 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол- 5-іл) анілінів / О. О. Пилипенко, Л. К. Святенко, С. І.Оковитий // The 2nd International scientific and practical conference "Achievements and prospects of modern scientific research", 11-12 January, 2021:abstr, – Buenos Aires, Argentina, 2021, – P. 126-128
- Визначення розподілу електростатичних потенціалів у молекулах 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів / О. О. Пилипенко, Л. К. Святенко, С. І.Оковитий // I Міжнародна науково-практична конференція «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique», 5 лютого, 2021:тези, – Париж, Франція, 2021, – С. 25-26
- Похідні 1,2,4-триазолів як інгібітори ферментів злоякісних пухлин / О.О. Пилипенко // III Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Стратегії інноваційного розвитку природничих дисциплін: досвід, проблеми та перспективи», 25-26 березня, 2021: доп., - Кропивницький, 2021, – С. 142-144
- Дослідження стабільності таутомерів 2- (3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл) анілінів методом електронної спектроскопії / О.О. Пилипенко, С.І. Оковитий // XIX Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, 17-20 травня, 2021: тези, – Дніпро, 2021, – С.39-43
- Структурний аналіз 3-(пірол-2-іл)- 5-(2-амінофеніл)-1,2,4-тіадіазолу / О.О. Пилипенко, С.І. Оковитий // Науково-практична конференція «Наука, технології та інновації в контексті розвитку суспільства», 29-30 жовтня 2021: тези, – Чернівці, 2021, – С. 157-159
- Визначення факторів впливу на ANRORC–перегрупування в триазолових системах / О.О. Пилипенко, С.І. Оковитий // II International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 1), 12 November, 2021:abstr, –. Kraków, Republic of Poland: European Scientific Platform., 2021, – С. 55-56
- Hydrolytic decomposition of pyrimidine cycle in 2-hetaryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. DFT study / O. Pylypenko, L. Sviatenko, S. Okovytyy // II Науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», 22 червня, 2022:тези, – Чернівці, 2022, – С.36-38
- Protonation of 3-hetaryl[1,2,4]triazolo[4,3- c]quinazolines. DFT study / O. Pylypenko, L. Sviatenko, S. Okovytyy // XCVI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Осінні наукові читання – 2022», 5 вересня, 2022: тези, – Луцьк, 2022, – С.156-159
- Reaction of [5+1]-cyclocondensation between substituted 1,2,4-triazole and cyclohexanone. DFT study / O. Pylypenko, L. Sviatenko, S. Okovytyy // VII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні

питання розвитку науки та освіти», 9-10 січня, 2023:тези, – Львів, 2023, – С. 35-37

- Дослідження протипухлинної активності 2(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів методами молекулярного докінгу / O. Pylypenko, S. Okovytyy // X Міжнародна науково-практична конференція «Scientific progress: innovations, achievements and prospects», 25-27 червня, 2023:тези, – Мюнхен, Німеччина, 2023, – С.66-69

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0122U001220 0122U001783

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Оковитий Сергій Іванович
2. Sergiy Okovytyy

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4367-1309

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508259940

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Гагаріна, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Горб Леонід Григорович
2. Leonid Gorb

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7932-9105

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Токар Андрій Володимирович
2. Andrey Tokar

Кваліфікація: к. х. н., доц., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0374-8922

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=54893654600

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний аграрно-економічний університет

Код за ЄДРПОУ: 00493675

Місцезнаходження: вул. Сергія Єфремова, буд. 25, Дніпро, Дніпровський р-н., 49600, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сливка Михайло Васильович
2. Mikhailo Slivka

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4788-0511

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004230722

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Аніщенко Андрій Олександрович

2. Andrey Anishchenko

Кваліфікація: к.х.н., доц., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5437-9499

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701771260

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Гагаріна, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Пальчиков Віталій Олександрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Пальчиков Віталій Олександрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Чернявська Анна Юріївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна