

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Міністерство освіти і науки України

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**ПИЛИПЕНКО
ОЛЕНА ОЛЕКСІЇВНА**

УДК 547.79+547.551.1] (043,3)

**ТАУТОМЕРНІ ВЛАСТИВОСТІ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ТА
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-(3-ГЕТАРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)–
АНІЛІНІВ. КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ**

10 Природничі науки

102 Хімія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.О. Пилипенко

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор

_____ Оковитий Сергій Іванович

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Пилипенко О.О. Таутомерні властивості, реакційна здатність та біологічна активність 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. Квантово-хімічне моделювання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія (Хімічні науки). – Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара Міністерства освіти і науки України, Дніпро, 2023.

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-1*H*-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-1*H*-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-1*H*-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 (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів гетарилкарбонових кислот та нуклеофільного розщеплення 2-гетарил-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів. Показано, що внутрішньомолекулярна гетероциклізація (3*H*-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 С-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 С-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 Гідроеном аміногрупи та Нітроеном у положеннях 2 та 4 триазольного кільця. Стабільність конформерів зростає зі збільшенням площинності сполук, тобто з наближенням двограних кутів між триазоловим циклом і фенілом, а також між триазоловим циклом і гетероциклічним замісником до 180° , що пояснюється збільшенням спряження.

При цьому встановлено, що досліджувані сполуки переважно існують у вигляді суміші N1-H (A) і N2-H (B) таутомерів, а кількісне співвідношення таутомерних форм визначає природа замісника у 1,2,4-триазольному циклі та середовище. Так, у газовій фазі переважає форма N1-H (A) для сполук з тіофенільними, бензотіофенільними та індолільними замісниками, а форма N2-H (B) є більш характерною для фурил, бензофурил та піролілзаміщених 1,2,4-триазолів. У розчині метанолу форма N2-H переважає лише для пірольного замісника.

Досліджено, що збільшення дипольного моменту в розчині, порівняно з газовою фазою спостерігається для обох таутомерів, що свідчить про посилення взаємодії між розчиненою речовиною та розчинником. Найбільше збільшення дипольного моменту для таутомеру A спостерігається для сполук з індолієм та піролієм замісниками, для таутомеру B – для сполук з бензотіофенільним та тіофенільним замісниками, що відповідає абсолютному значенню дипольного моменту. Існує 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. Для таутомеру A – це переважно N2, N4 атоми. Для

таутомеру В усіх сполук найбільш негативний електростатичний потенціал знаходиться на амінофенільному заміснику та атомі N4. Локалізації з високими значеннями позитивного електростатичного потенціалу є сприятливими для атаки нуклеофілів у досліджуваних 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінах. Найбільш позитивний електростатичний потенціал в обох таутомерах зосереджений на атомі Гідрогену триазольного кільця, а також у таутомері А на атомах Гідрогену аміногрупи. Також відносну реакційну здатність досліджували за величиною перекривання граничних молекулярних орбіталей. Перенесення заряду, внаслідок перекривання орбіталей, відбувається з вищої зайнятої орбіталі донора (HOMO) на нижчу вільну орбіталь акцептора (LUMO). Встановлено порядок зростання енергетичного проміжку між HOMO і LUMO, який вказує на зменшення реакційної здатності досліджуваних сполук у ряду замісників: бензотіофеніл>бензофурил>індоліл>тіофеніл>фурил>піроліл.

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.

Проведено квантово-хімічне дослідження у наближенні SMD/B3lyp/6-31+G(d) надало змогу пояснити напрямки та механізм протікання гетероциклізації 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з циклогексаноном. Встановлено, що взаємодія 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з циклогексаноном у метанолі протікає у три основні стадії: нуклеофільна атака аміну по подвійному зв'язку C=O з утворенням гідроксіміну, елімінація молекули води з утворенням карбкатиону та внутрішньомолекулярна циклізація, яка є наслідком нуклеофільної атаки атома N-1 триазолу по карбкатиону, що і приводить до утворення частково гідрованих спіро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолінів. Встановлено, що більш енергетично

вигідним є кислотно-каталізований процес зазначеної реакції, а природа гетероциклу біля триазолу практично не впливає на енергію реакції.

У третьому розділі з використанням молекулярного докінгу проведене дослідження можливих механізмів протипухлинної дії 2-(3-*R*-1*H*-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)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілін з найвищою енергією зв'язування -9.7 та -8.7 ккал/моль, відповідно. 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 -стекингові взаємодії, які забезпечуються наявністю у молекулі індольного та анілінового фрагментів. Подібне розміщення молекули у кармані EGFR може бути пояснено наявністю стабільних водневих зв'язків, а саме водневих зв'язків між Thr854 та аміногрупою анілінового фрагменту (2,35 Å), між Met793 та NH-групою індолу (2,79 Å). При стекингу з RET рецептором, важливу роль відіграють водневі зв'язки між Glu775 (2,20 Å), Asp892 (2,75 та 2,97 Å), Ser891 (2,50 Å) та аміногрупою анілінового фрагменту молекули. Зазначені взаємодії забезпечують міцну фіксацію молекули в кишені рецептора, а водневі зв'язки з вищезазначеними амінокислотами створюють додаткову конформаційну стабільність. Важливо, що висока протипухлинна активність щодо клітинних ліній недрібноклітинного раку легень підтверджена експериментально за стандартною методикою Національного інституту раку (США) у діапазоні концентрацій 100-0.01 μ M ($\log GI_{50}$ -4.72 – -5.89).

Ключові слова: азагетероцикли, 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни, квантово-хімічне моделювання, *ab initio*, *in silico*, DFT-дослідження, механізми реакцій, таутомерія, синтез, нуклеофільне розщеплення, структура, молекулярний докінг, реакційна здатність, біологічна активність.

ABSTRACT

Pylypenko O.O. Tautomeric properties, reactivity, and biological activity of 2-(3-hetaryl-1,2,4-triazol-5-yl)anilines. Quantum chemical modeling. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 102 Chemistry (Chemical Sciences). Oles Honchar Dnipro National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Dnipro, 2023.

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 180° , which is explained by the increase in conjugation.

It was found that the studied compounds predominantly exist in the form of a mixture of N1-H (A) and N2-H (B) tautomers, and the quantitative ratio of tautomeric forms is determined by the nature of the substituent in the 1,2,4-triazole cycle and the environment. Thus, in the gas phase, the N1-H form prevails for compounds with thiophenyl, benzothiophenyl, and indole substituents. The N2-H form is more characteristic for furyl, benzofuryl, and pyrrolyl-substituted 1,2,4-triazoles. In methanol solution, the N2-H form prevails only for the pyrrole substituent.

It has been shown that an increase in the dipole moment in solution compared to the gas phase is observed for both tautomers, indicating an increase in the interaction between the solute and the solvent. The largest increase in dipole moment for tautomer A is observed for compounds with an indole and pyrrole substituents, and for tautomer B - for compounds with benzothiophene and thiophene substituents, which corresponds to the absolute value of the dipole moment. There is a good correlation between the dipole moments in solution and gas phase for all tautomers. The method of electrostatic potential distribution was used to determine the sites of concentration of the most negative electrostatic potential, which are positions for electrophilic attack. For tautomer A, these are mainly N2, N4 atoms. For tautomer B of all compounds, the most negative electrostatic potential is located on the aminophenyl substituent and the N4 atom. Localizations with high values of positive electrostatic potential are favorable for nucleophile attack in the studied 2-(3-hetaryl-1,2,4-triazol-5-yl)anilines. The most positive electrostatic potential in both tautomers is concentrated on the hydrogen atom of triazole ring, and in tautomer A

– on the hydrogen atoms of amino group. Also, the relative reactivity was investigated by the amount of overlap of the frontier molecular orbitals. The charge transfer, due to the overlap of orbitals, occurs from the highest occupied donor orbital (HOMO) to the least unoccupied acceptor orbital (LUMO). The order of increasing of the energy gap between HOMO and LUMO has been established, which indicates a decrease in the reactivity of the investigated compounds in a series of substituents: benzothiophenyl>benzofuryl>indolyl>thiophenyl>furyl>pyrrolyl.

Comparison of the experimental spectra with the Boltzmann-weighted total spectra of the compounds shows satisfactory results, which leads to the conclusion that the experimental electronic spectra are a superposition of the spectra of several tautomers and the modeled Boltzmann-weighted total electronic spectra can be successfully used to reproduce the experimental data.

A SMD/B3lyp/6-31+G(d) quantum chemical study has been carried out to explain the directions and mechanism of heterocyclization of 2-(3-hetaryl-1,2,4-triazol-5-yl)anilines with cyclohexanone. It has been found that the interaction of 2-(3-hetaryl-1,2,4-triazol-5-yl)anilines with cyclohexanone in methanol proceeds in three main steps: nucleophilic attack of the amine on the C=O double bond to form hydroximine, elimination of a water molecule to form carbocation, and intramolecular cyclization, which is a consequence of the nucleophilic attack of the N-1 triazole atom on the carbocation, leading to the formation of partially hydrogenated spiro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. It was found that the acid-catalyzed process of this reaction is more energetically advantageous, and the nature of the heterocycle in triazole has virtually no effect on the reaction energy.

In the third chapter, the possible mechanisms of antitumor action of 2-(3-R-1H-1,2,4-triazol-5-yl)anilines as potential inhibitors of EGFR (epidermal growth factor receptor) and RET (rearranged during transfection), which play a significant role in the regulation of the physiological cycle of non-small cell lung cancer, were investigated using molecular docking. It was found that among the newly investigated substances, 2-(3-(indol-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)aniline has the highest affinity for EGFR and RET with the highest binding energy of -9.7 and -8.7

kcal/mol, respectively. Visualization of the molecular docking of this compound showed that it is characterized by a similar to standard ligands location in the active sites of enzymes, stable hydrogen bonds and π -stacking interactions, which are provided by the presence of indole and aniline fragments in the molecule. This arrangement of the molecule in the EGFR pocket can be explained by the presence of stable hydrogen bonds, namely the hydrogen bonds between Thr854 and the amino group of aniline fragment (2.35 Å), between Met793 and the NH group of indole (2.79 Å). When stacking with the RET receptor, hydrogen bonds between Glu775 (2.20 Å), Asp892 (2.75 and 2.97 Å) and Ser891 (2.50 Å) and the amino group of the aniline fragment of molecule play an important role. These interactions ensure strong fixation of the molecule in the receptor pocket, and hydrogen bonds with the above amino acids create additional conformational stability. It is important that the high antitumor activity against non-small cell lung cancer cell lines was confirmed experimentally by the standard method of the National Cancer Institute (USA) in the concentration range of 100-0.01 μ M ($\log GI_{50}$ -4.72 – -5.89).

Key words: azaheterocycles, 2-(3-hetaryl-1,2,4-triazol-5-yl)anilines, quantum chemical modeling, ab initio, in silico, DFT studies, reaction mechanisms, tautomerism, synthesis, nucleophilic cleavage, structure, molecular docking, reactivity, biological activity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

1. **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**) *Особистий внесок здобувача: Планування дослідження, проведення розрахунків, участь в обговоренні результатів, написання статті*

2. **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).
Особистий внесок здобувача: Планування дослідження, проведення розрахунків молекулярного докінгу, участь в обговоренні результатів, написання статті.

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

3. 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 (*Участь у плануванні наукового дослідження, встановлення таутомерної поведінки квантово-хімічним методом теорії функціонала густини, участь у написанні тез*).

4. Залежність структура-властивість у ряду 3-гетарил-1H-1,2,4-триазолів / **О.О. Пилипенко**, Л.К. Святенко, С.І. Оковитий Т.Ю. Сергєєва, 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 (*Участь у плануванні наукового дослідження, теоретичний розрахунок залежності структура-властивість, участь у написанні тез*).

5. Заміщені 1,2,4-триазоли: DFT дослідження / **О.О. Пилипенко**, С.І. Оковитий Л.К. Святенко, Т.Ю. Сергєєва // III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 25–27 березня 2020: тези, – Вінниця, 2020, – С .92 (*Планування наукового дослідження, проведення DFT дослідження, написання тез*).

6. 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 (*Планування наукового дослідження, проведення конформаційного аналізу, написання тез*).

7. Electronic properties of 1,2,4-triazole derivatives: a dft study / **O. Pylypenko**, S. Okovytyu, 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 (*Планування наукового дослідження, проведення DFT дослідження, написання тез*)

8. 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 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок, написання тез*)

9. 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 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок дипольного моменту, написання тез*)

10. 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 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок електростатичних потенціалів, написання тез*).

11. 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 (*Планування наукового дослідження, написання тез*).

12. 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 (*Планування наукового дослідження, написання тез*).

13. 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 (*Планування наукового дослідження, проведення структурного аналізу, написання тез*).

14. 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 (*Планування наукового дослідження, написання тез*).

15. Hydrolytic decomposition of pyrimidine cycle in 2-hetaryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. DFT study / **О. Pylypenko**, L. Sviatenko, S. Okovytyu // II Науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», 22 червня, 2022:тези, – Чернівці, 2022, – С.36-38 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок механізму реакції, написання тез*).

16. Protonation of 3-hetaryl[1,2,4]triazolo[4,3- c]quinazolines. DFT study / **О. Pylypenko**, L. Sviatenko, S. Okovytyu // XCVI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Осінні наукові читання – 2022», 5 вересня,

2022: тези, – Луцьк, 2022, – С.156-159 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок механізму реакції, написання тез*).

17. 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 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок механізму реакції, написання тез*).

18. 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 (*Планування наукового дослідження, проведення молекулярного докінгу, написання тез*).

ЗМІСТ

ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. 1,2,4-ТРИАЗОЛИ ТА ЇХ ПОХІДНІ: ТАУТОМЕРІЯ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1 Перегрупування Дімрота та нуклеофільне розщеплення серед хіназолінів та 1,2,4-триазоло[с]хіназолінів.....	27
1.2 Дослідження таутомерних властивостей похідних 1,2,4-триазолів.	33
1.3 Реакційна здатність похідних 1,2,4-триазолів.....	37
1.4 Біологічна активність 1,2,4-триазолів.....	42
1.4.1 Протипухлинна активність похідних 1,2,4-триазолів.....	43
1.4.2 Антимікробна та протигрибкова дія.....	46
1.4.3 Протисудомна та протизапальна активність.....	49
1.4.4 Протидіабетичні та противірусні властивості.....	53
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ, ТАУТОМЕРНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ 2-(3-ГЕТАРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)АНІЛІНІВ. КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ.....	59
2.1 Синтез та гідролітичне розщеплення 2-гетарил[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів.....	59
2.1.1 Синтез 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів.....	60
2.1.2 Гідролітичне розщеплення 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолінів.....	64
2.2 Дослідження таутомерної рівноваги в ряду 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів.....	66
2.2.1 Конформаційний аналіз і популяція таутомерів.....	67
2.2.2 Спектральний аналіз у видимому та ультрафіолетовому випромінненні.....	75
2.2.3 Дипольні моменти.....	84

2.2.4 Молекулярний електростатичний потенціал та розподіл зарядів NBO.....	85
2.2.5 Граничні молекулярні орбіталі.....	88
2.3 Вивчення механізмів протікання реакції 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол- 5-іл)анілінів з оксосполуками.....	91
2.3.1 Некаталізований механізм реакції.....	92
2.3.2 Кисотно-каталізований механізм реакції.....	94
ВИСНОВКИ.....	101
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ДІЇ <i>IN SILICO</i> 2-(3-ГЕТАРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5- ІЛ)АНІЛІНІВ.....	103
3.1 Підготовка лігандів та білка для проведення молекулярного докінгу.....	104
3.2 Визначення афінності для сполук ряду 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5- іл)анілінів.....	105
3.3 Дослідження імовірного механізму біологічної активності за допомогою візуалізації молекулярного докінгу до ензимів.....	107
ВИСНОВКИ.....	115
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	119
ДОДАТОК А.....	152
ДОДАТОК Б.....	156
ДОДАТОК В.....	158
ДОДАТОК Г.....	160

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Значний інтерес до похідних 1,2,4-триазолів обумовлений, по-перше, їх широким синтетичним потенціалом; по-друге, їх різноманітним застосуванням практично у всіх галузях народного господарства. Так, похідні 1,2,4-триазолу знайшли застосування в сільському господарстві як регулятори росту рослин, у промисловості як інгібітори корозії металів, енергетичні матеріали, як важливі компоненти у нових синтетичних азобарвниках для посилення їхньої стійкості кольору та блискучих відтінків, у комплексах з металами проявляють здатність до фото- та електролюмінесценції тощо. Однак, найбільш цінні їх властивості – це висока біологічна активність. Похідні 1,2,4-триазолу широко використовуються у медичній практиці в якості протипухлинних, протигрибкових, антибактеріальних, противірусних, гіпоглікемічних лікарських препаратів. Отже, і на сьогодні залишається актуальним питання удосконалення методів їх синтезу, дослідження структурних особливостей та реакційної здатності з метою пошуку нових хімічних структур з різносторонніми властивостями.

Цікавими в даному аспекті є маловідомі 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни, 1,5-бінуклеофіли, які можуть використовуватися для побудови нових гетероциклів, 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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. 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 pp.); «Нові O,N,S-гетероциклічні сполуки. Синтез, властивості, дослідження будови та застосування» (ініціативна, № реєстрації 0122U001783; 2022-2024 pp.).

Мета і завдання дослідження. Дисертаційна робота присвячена вивченню механізмів реакцій циклізації 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, дослідженню таутомерії, оптичних спектрів, квантово-хімічному аналізу природи електронних переходів, реакційні здатності, механізму біологічної дії з використанням теоретичних методів квантово-хімічних розрахунків.

Комплексне дослідження означеної проблеми вимагало розв'язання наступних завдань:

1. Обґрунтувати механізми реакції циклізації внутрішньої гетероциклізації (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів гетарилкарбонової кислоти, як методу одержання 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з застосуванням квантово-хімічних розрахунків. Детально визначитися з найвірогіднішими шляхами перегрупування Дімрота, енергією їх активації, термодинамічною стабільністю продуктів реакції, як фактором рушійної сили самого процесу;
2. Дослідити механізм гідролітичного розщеплення 2-гетарил–[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, який веде до утворення 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. Проаналізувати залежність умов перебігу процесу від природи замісників та умов реакції.
3. Провести квантово-хімічний розрахунок відносної стабільності для можливих таутомерів 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, проаналізувати вплив замісників триазольного циклу на таутомерну рівновагу, а також визначити розподіл зарядів, дипольний момент, молекулярний електростатичний потенціал для найбільш стабільних таутомерів. Здійснити квантово-хімічний аналіз природи електронних переходів і на його основі провести інтерпретацію спектральних даних;

4. Провести теоретичні дослідження механізму протікання реакції 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з оксосполуками, визначитися з етапами, напрямком протікання, оптимальними умовами проходження реакції шляхом порівняння каталізованих із некаталізованими процесами;

5. Провести гнучкий молекулярний докінг для прогнозування механізму протипухлинної дії досліджуваних сполук, визначити найбільш активну речовину з інгібуючими властивостями.

Об'єкт дослідження: 2-гетарил[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназоліни, 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни, квантово-хімічні розрахунки, молекулярний докінг

Предмет дослідження: перегрупування, нуклеофільне розщеплення, таутомерні форми, механізми реакцій, механізми біологічної дії.

Методи дослідження: Для дослідження механізмів хімічних реакцій використано 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).

Наукова новизна одержаних результатів. 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.

Проведено узагальнення та критичний огляд літературних даних, в яких детально обговорено перегрупування Дімрота серед хіназолінів та

[1,2,4]-триазоло[с]хіназолінів, особливості його протікання (умови реакції, характер функціональних груп, електронні та стеричні перешкоди), можливості його застосування для синтезу оригінальних 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів та аналізу квантово-хімічних досліджень щодо пояснення механізмів його протікання. Додатково, проаналізована таутомерія, обговорена реакційна здатність сполук з 1,2,4-триазольним каркасом, вплив таутомерії та умов реакції на утворення цільових продуктів. Показано, що похідні зазначеного гетероциклу мають значний біологічний потенціал і є цікавими для пошуку та створення на їх основі нових лікарських засобів.

Встановлено, що гетероциклізація (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів гетарилкарбонових кислот включає декілька етапів, перенесення протона від атома Нітрогену хіназолінової системи до атома Оксигену карбонільної групи, циклізацію з утворенням [1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназоліну, їх перегрупування по Дімоту за ANRORC-механізмом з утворенням [1,5-с]-серій. Квантово-хімічними розрахунками підтверджена важлива роль кислотного каталізу на перших двох стадіях: стабілізація вихідної молекули, посилення акцепторних властивостей атому С-5, що сприяє реакції нуклеофільного приєднання та розкриттю піримідинового циклу.

Вперше показано, що кислотно-каталізований гідроліз 2-гетарил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів включає протонування N-6 хіназолінового циклу, приєднання молекули води за положення 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, 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. Обговорені зважені за Больцманом

сумарні спектри для основних таутомерів та показано, що вони добре відтворюють експериментальні дані.

Вперше за допомогою квантово-хімічних методів 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. *Орто*-положення триазольного замісника, відносно аміногрупи на бензольному кільці, забезпечує внутрішньомолекулярний каталіз під час процесу реакції. Кислотний каталіз також полегшує реакцію, зменшуючи бар'єри активації. Природа гетероциклічного замісника в триазольному кільці мало впливає на енергію реакції, тоді як механізм не змінюється.

Вперше 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. Візуалізація результатів докінгу підтвердила важливу роль анілінового фрагменту положення 5 та донорно-акцепторних замісників положення 3 молекули триазолу на розміщення у активному центрі ензимів та їх конформаційну стабільність. Встановлено, що сполука 2-(3-(індоліл-2)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілін має найбільш виражену здатність інгібувати EGFR та RET з найвищою енергією зв'язування -9,7 та -8,7 ккал/моль, що підтверджується експериментально.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. Результати квантово-хімічних розрахунків, теоретичні викладки по механізмам 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.

Особистий внесок здобувача. Формулювання наукового напрямку, основних ідей, планування і постановка завдань та цілей дисертації, визначення підходів і методів, вибір об'єктів дослідження, інтерпретація та узагальнення результатів проведені спільно з науковим керівником. Теоретичні дослідження, написання наукових статей, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконано особисто аспіранткою або за її безпосередньої участі.

Здобувачем особисто проведено аналіз літературних джерел за темою дисертації, виконано експериментальну частину, проведено підсумкові розрахунки та сформовано відповідні висновки.

Співавторами наукових робіт є науковий керівник, науковці, разом з якими проводились спільні дослідження таутомерної рівноваги, хімічної активності та біологічних властивостей досліджуваних сполук.

Здобувач висловлює особливу подяку науковому керівнику проф., д.х.н. Оковитому С. І. та д.х.н. Святенко Л.К. за надану підтримку та допомогу в проведенні розрахунків, професору Коваленку С.І. за допомогу в обговоренні одержаних наукових результатів, змістовній дискусії.

Апробація результатів дисертації. За результатами дисертаційної роботи було представлено матеріали на конференціях: I Міжнародна науково-практична конференція «Science, society, education: topical issues and development prospects» (Харків, 2019, Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Сучасний стан та перспективи розвитку природничих дисциплін в медичній освіті» (Кропивницький, 2020), III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених (Вінниця, 2020), XVIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 2020), XII Міжнародна конференція «Електронні процеси в органічних і неорганічних матеріалах» (Кам'янець-Подільський, 2020), IV Міжнародна науково-практична

конференція «Science and education: problems, prospects and innovations» (Киото, Японія, 2020), II Міжнародна науково-практична конференція «Achievements and prospects of modern scientific research» (Буенос Айрес, Аргентина, 2021), I Міжнародна науково-практична конференція «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique» (Париж, Франція, 2021), III Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Стратегії інноваційного розвитку природничих дисциплін: досвід, проблеми та перспективи» (Кропивницький, 2021), XIX Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 2021), Науково-практична конференція «Наука, технології та інновації в контексті розвитку суспільства» (Чернівці, 2021), II Міжнародна науково-теоретична конференція (Краків, Польща, 2021), II Науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (Чернівці, 2022), ХСVI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Осінні наукові читання – 2022» (Луцьк, 2022), VII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання розвитку науки та освіти» (Львів, 2023), X Міжнародна науково-практична конференція «Scientific progress: innovations, achievements and prospects» (Мюнхен, Німеччина, 2023).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на міжкафедральному засіданні професорсько-викладацького складу хімічного факультету Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара 5 жовтня 2023 року.

Публікації. За результатами досліджень 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.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури (розділ 1), двох розділів обговорення

результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Роботу представлено на 161 сторінці машинописного тексту (з яких додатки займають 10 сторінок). Основний текст викладено на 118 сторінках, він містить 4 схеми, 42 рисунка та 13 таблиць. Список використаних джерел включає 246 найменувань.

РОЗДІЛ 1.

1,2,4-ТРИАЗОЛИ ТА ЇХ ПОХІДНІ: ТАУТОМЕРІЯ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Похідні 1,2,4-триазолів – унікальний клас органічних сполук з різносторонньою біологічною активністю, такою як антибактеріальна, противірусна, протигрибкова, протитуберкульозна, протипухлинна та інші [1-15]. Важливим дослідженням на сьогодні серед похідних 1,2,4-триазолу є поєднання двох або більше структурних доменів, а саме створення гібридних молекул, які розширюють спектр біологічної дії, покращують фармакологічний профіль, зменшують токсичність, а у деяких випадках долають лікарську стійкість (резистентність). Важливо, що у гібридних молекулах саме 1,2,4-триазольний цикл впливає на дипольний момент, полярність, розчинність, ліпофільність, здатність молекули до утворення водневих зв'язків і, як наслідок, приводить до покращення фізико-хімічних, фармакологічних та фармакокінетичних властивостей майбутніх ліків [1-3]. Отже, синтез гібридних молекул, які б поєднували в одній структурі 1,2,4-триазол та інші фрагменти, може привести до відкриття нових ефективних хіміотерапевтичних засобів [16-20]. Цікавими та маловідомими у цьому плані є 2-(3-гетарил-[1,2,4]триазол-5-іл)аніліни, які завідомо містять аніліновий та гетарильний фрагменти, являються лігандами та бінуклеофілами і можуть бути використані для пошуку нових ефективних біологічно активних речовин.

Проте, методи їх синтезу є обмеженими або багатостадійними [21, 22]. Наприклад, відомий трьохстадійний метод синтезу 2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)анілінів заснований на одержанні та гідролітичному розщепленні 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [23, 24]. Аннелювання триазольного кільця до хіназолінового циклу здійснювали гетероциклізацією (3Н-хіназолін-4-іліден)-гідразидів алкіл-(аралкіл-, арил-, гетарил-)карбонових кислот і, у всіх випадках, утворені проміжні 2-R-[1,2,4]триазоло[4,3-с]-хіназоліни зазнають перегрупування Дімрота у відповідні [1,5-с]-серії. Для даного процесу

наведений вірогідний механізм реакції, з урахування безапеляційного доказу будови цільових продуктів (РСА). Зазначені роботи не містять детальних теоретичних викладок з застосуванням квантово-хімічних розрахунків до визначення найвірогідніших шляхів перегруповання, щодо рушійної сили самого процесу, визначенню енергії активації процесу, термодинамічної стабільності продуктів реакції тощо. Отже, огляд літератури присвячений перегрупованню Дімрота та нуклеофільній деградації [1,2,4]триазоло[с]-хіназолінів, як методам отримання відповідних 2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)-анілінів, обговоренню та аналізу їх таутомерії, реакційної здатності та біологічної активності даного класу сполук.

1.1 Перегрупування Дімрота та нуклеофільне розщеплення серед хіназолінів та [1,2,4]триазоло[с]хіназолінів.

Більше століття, перегруповання Дімрота та перегруповання за ANRORC-механізмом не дає спокою науковцям. На сьогодні зазначений процес стає більш популярним і широко використовується у синтезі різних класів гетероциклічних сполук [25-31]. Важливо, що зазначене перегруповання є не тільки основою для розвитку хімії гетероциклів, але і використовується для спрощення підходів щодо синтезу відомих лікарських засобів, природних сполук та модифікованих їх аналогів, пошуку нових біологічно активних речовин тощо.

Слід згадати, що вперше перегруповання в ряду заміщених 5-аміно-1,2,3-триазолів спостерігав сам Отто Дімрот у 1909 році [32]. В цій реакції відбувалося розкриття триазольного циклу, взаємообмін між імідоїлдіазосполуками з наступним поворотом та замиканням циклу. Зазначене перетворення протікало при нагріванні у піридині. Подібне перегруповання в середині 1950-х років серед шестичленних гетероциклів (триазинів) спостерігав Б. Ратке [33], а детальне пояснення механізму на заміщених 2(4)-амінопіримідинах було зроблено Д. Брауном з колегами [34].

В даному перегрупованні відбувається взаємообмін між гетероатомом (Нітрогеном) та екзоциклічною іміногрупою положення 2 у 1-метил-піримідин-2(1*H*)-іміну. Умовами проходження даної реакції є нейтральне середовище, але, що цікаво – обов'язкова присутність сильного нуклеофілу, наприклад первинних чи вторинних амінів, натрію гідроксиду.

В багатьох випадках перегруповання Дімрота використовується для синтезу похідних конденсованих триазолів. Сучасні роботи все частіше направлені на застосування перегруповань в гетероциклічному кільці по типу Дімрота [35, 36]. Безперечно, що поєднання між собою піримідинового та бензенowego циклу або азольного та хіназолінового циклів можливо приведе до зміни певних етапів, умов та особливостей протікання перегруповання Дімрота. Отже, в даній роботі проводиться аналіз підходів щодо синтезу хіназолінів та азолю[с]хіназолінів, які є структурною основою лікарських засобів та біологічно активних сполук, які ґрунтуються на перегрупованні Дімрота, обговоренню етапів перегруповання, умов та особливості його протікання. Так дійсно, не виключенням серед гетероциклів стали і хіназоліни (бензо[*d*]піримідини), велику кількість яких було отримано з допомогою перегруповання Дімрота [25]. Дане перетворення для хіназолінів вперше описали Тейлор та Равіндранатан [37]. Показано, що при спробі синтезу 3-феніл-4-іміно-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-2-(ону)тіону з 2-амінобензонітрилу та фенілізо(тіо)-ціанатів при нагріванні у водному розчині ДМФА утворюються інші продукти реакції, а саме 4-аніліно-1,2-дигідрохіназолін-2-(он)тіон (схема 1). Дане перетворення характерне і для *s*-метилтіо-3-феніл-4-метиліміно-1,2,3,4-тетрагідрохіназоліну при наявності основи. Автори відмічали, що це перетворення є прикладом 1,3-екзоанулярного перегруповання, яке вивчено в інших системах і відбувається через послідовність розкриття і закриття кільця, що вимагає основного каталізатора. Необхідно відмітити, що аналогічне перегруповання спостерігається і у випадку взаємодії 2-амінобензонітрилу та фенілізоселеноціанатів у піридині [38]. Тим більш, що автори наводяться подібний механізм (схема 1.1), який

наведений у роботі [37]. Крім того, будова 4-феніламінохіназолін-2(1*H*)-селона однозначно встановлена рентгенівською кристалографією.

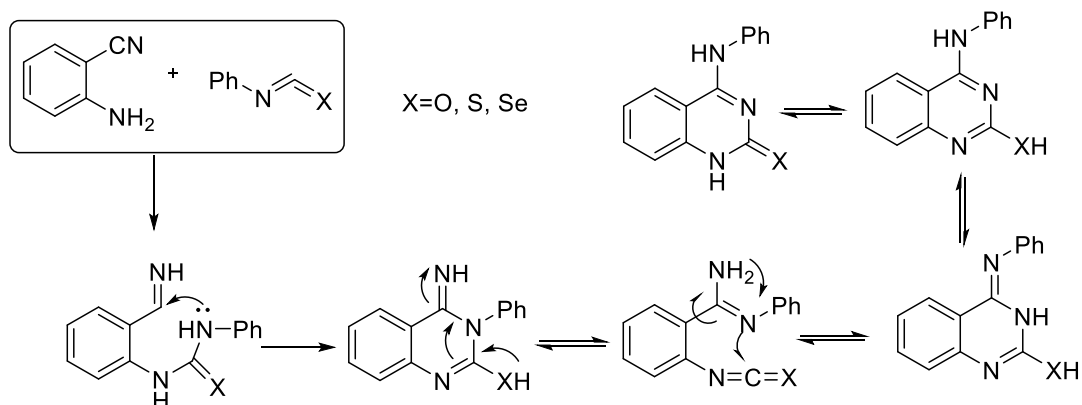


Схема 1.1 Перегрупування Дімрота у ряду 3-арил-4-імінохіназолін-2-онів(тіонів, селенонів)

Зазначена синтетична стратегія, а саме перегрупування Дімрота, у подальшому знайшло широке застосування при синтезі цілої групи 4-анілінохіназолінів, лікарських засобів протипухлинної дії, як в лабораторних, так і в промислових масштабах [29, 30, 39-45]. Формування хіназолінового циклу проводили за стандартною процедурою, взаємодією 2-амінобензонітрилу з 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанаміном (DMF-DMA). При цьому утворені *N'*-(2-ціанофеніл)-*N,N*-диметилформімідаміди приєднують відповідні аніліни та формують 3-арил-хіназолін-4(3*H*)-іміни. Останні зазнають атаки нуклеофілом (анілінами) за положенням 2 хіназоліну, в подальшому відбувається розкриття циклу з обертанням навколо одинарного зв'язку, наступний етап – замикання кільця, і як наслідок, утворення 4-анілінохіназолінів. Механізм реакції має спільні стадії реалізації та наведений на схемі 1.2. Особливістю проходження перегрупування є умови проведення та тривалість реакції. Так, є повідомлення щодо кип'ятіння вихідних реагентів у оцтовій кислоті, протягом 8 год [46], нагрівання в оцтовій кислоті при 130°C протягом 45 хв [47], нагрівання при 30°C в оцтовій кислоті протягом 15 хв із залученням мікрохвильового опромінення [48], тощо.

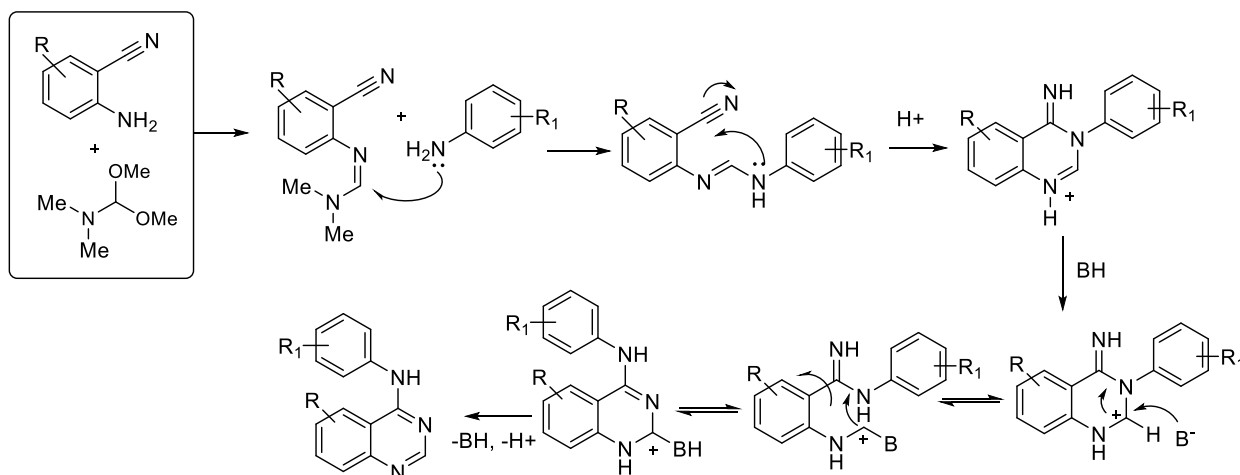


Схема 1.2. Перегрупування за ANRORC-механізмом у ряду 3-арил-4-імінохіназолінів

Аргументовано, що кислотний каталіз (протон) на перших двох стадіях позитивно впливає на швидкість реакції, а саме стабілізує вихідний субстрат, посилює акцепторні властивості сусіднього атому Карбону, сприяє реакції нуклеофільного приєднання та подальшому розкриттю піримідинового циклу. Тобто, звертає на себе увагу той факт, що на відміну від «класичного» перегрупування Дімрота, яке реалізується у нейтральних або основних середовищах, зазначений процес протікає у кислотному середовищі. Отже, термін «перегрупування Дімрота» використовувати у всіх випадках не є досить коректним. Тим більш, коли реакція протікає за інших умов та може мати альтернативний механізм або даний механізм недостатньо відомий.

На сьогодні даний процес, а саме додавання нуклеофіла, розкриття і закриття циклу при нуклеофільній атаці краще розглядати як перегрупування за ANRORC-механізмом (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure in nucleophilic attack on ring systems). Зазначений механізм, як і сам термін, був запропонований це у 1978 році Henk C. van Der Plas [49-51]. Було ґрунтовно описано механізм реакції між метал-амідними нуклеофілами та похідними піримідину в розчині аміаку. Також для більш точних доказів проходження даного механізму, проводилося ізотопне маркування Дейтерієм в 5 положенні піримідину. Відсутність Дейтерію в продуктах – ще одне свідчення протікання реакції за ANRORC-механізмом.

Крім того, ряд наукових публікацій присвячено обговоренню даного механізму серед хіназолінів з використанням квантово-хімічних розрахунків, доведенню будови проміжних та кінцевих продуктів з використанням різноманітних сучасних методів [52-54]. Так, наприклад у ряді робіт автори з використанням розрахунків теорії функціоналу густини (DFT) на рівні M06-2X/6-311+G(d,p) проводили визначення найвірогідніших шляхів перегрупування ряду гетероциклів, у тому числі і для 3-аміно-тіокарбонілхіназоліну [55-57]. При цьому встановлено, що рушійною силою перегрупування Дімрота є термодинамічна стабільність продукту, хоча енергія активації може бути високою. Напрямок і ефективність перегрупування Дімрота залежить від умов реакції, характеру функціональних груп, електронних та стеричних факторів в реагуючій сполуці.

Що стосується, анельованих похідних хіназолінів, то публікація щодо їх перегрупування з'явилась у 1970 році, яке у ряду *s*-триазоло[*c*]хіназолінів спостерігали К.Т. Potts та Е.Г. Brugel [58]. У роботі відмічається, що перегрупування відбувається в результаті атаки нуклеофілом положення 5 [4,3-*c*]-системи, розкриття циклу за рахунок розриву зв'язку N(4)–C(5), з наступним обертанням триазольного кільця та замиканням в анельовану [1,5-*c*]-систему (схема 1.3). Цікавим аспектом даного перетворення також є саме механізм реакції. На думку авторів [25, 26, 42, 43], даний процес відбувається за подібним механізмом для більшості гетероциклів. Він включає в себе стадію утворення адукту шляхом атаки нуклеофілом гетероциклічного кільця, стадію розкриття електроциклічного кільця в адукті з подальшим обертанням навколо одинарного зв'язку та стадію замикання кільця за участю інших структурних одиниць. У сукупності ці стадії і представляють собою ANRORC-механізм. Важливо, що і у даному випадку кислотний каталіз (протон) на перших двох стадіях позитивно впливає на швидкість реакції, а саме стабілізує вихідний субстрат, посилює акцепторні властивості сусіднього атому Карбону, сприяє реакції нуклеофільного приєднання та подальшому розкриттю піримідинового циклу.

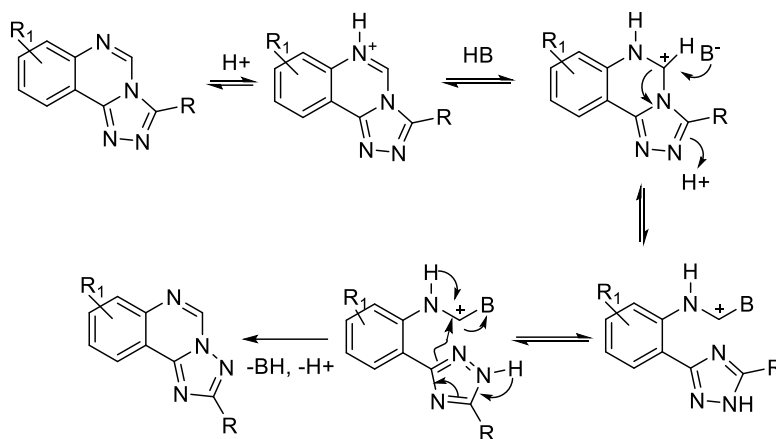


Схема 1.3. Перегрупування Дімрота у ряду *s*-триазоло[с]хіназолінів

Крім того, відмічений процес може бути спричинений нагріванням [25, 43] (повільніший процес), тоді першим етапом є електроциклічне розкриття кільця (проміжне утворенням цвіттеріонного інтермедіату), за яким слідує закриття кільця (схема 1.4) [43].

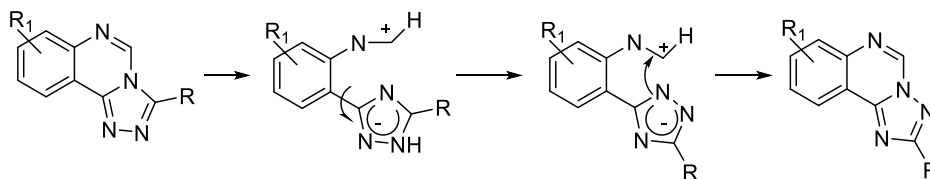


Схема 1.4. Перегрупування у ряду *s*-триазоло[с]хіназолінів спричинене нагріванням

Серед різноманіття підходів до синтезу *s*-триазоло[с]хіназолінів особливе місце займають саме реакції, що можуть супроводжуватись ANRORC-перегрупуваннями, адже зазначений процес може унеможливити формування цільового продукту та, в той самий час, зробити синтетично доступними речовини, що важко одержати альтернативними методами. Наприклад, заміщені 4-гідразинохіназоліни із активованими карбоновими кислотами через ряд проміжних стадій однозначно утворюють 2-*R*-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназоліни [59-61]. В даному випадку вони також підлягають перегрупуванню Дімрота. Важливим аспектом для їх утворення також є кислотний каталіз. З урахуванням того, що на другій стадії реакції відбувається розкриття піримідинового циклу, деяких авторів зацікавили саме методи

синтезу маловідомих 2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)анілінів [64-67]. Будова цих сполук також остаточно доведена з використанням рентгеноструктурного аналізу, але теоретичного обґрунтування механізмів у зазначених роботах не наведено [62, 63].

Проаналізувавши велику кількість літератури останніх років, можна сказати, що перегрупування Дімрота широко використовується для синтезу різноманітних гетероциклів з біологічною активністю та дає можливість спростити багатостадійні та довготривалі процеси, а також отримати стабільні ізомери з заданими властивостями. Однак, не було знайдено теоретичного обґрунтування механізмів реакції перегрупування Дімрота та нуклеофільної деградації піримідинового циклу для 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, як одного з методів одержання маловідомих 2-(3-R-1*H*-[1,2,4]-триазол-5-іл)-анілінів. Тому саме ці питання було вирішено дослідити та висвітлити в дисертаційній роботі.

1.2 Дослідження таутомерних властивостей похідних 1,2,4-триазолів

Триазольне кільце демонструє різні таутомерні форми. Існують три можливі таутомери С-заміщених 1,2,4-триазолів залежно від положення атома Гідрогену в кільці (рис. 1.1). Таутомерні переваги та фактори, що впливають на рівновагу, важливі для розуміння хімічної реакційної здатності сполук та їх впливу на біологічні системи. ЯМР, ІЧ, УФ/Вид, мікрохвильові та мас-спектри, рентгенівська дифракція використовуються для експериментального визначення найпоширенішого таутомера в газоподібному, твердому та розчиненому станах. Теоретичне комп'ютерне моделювання може передбачити найбільш стабільні таутомерні форми, їхню відносну вільну енергію, розрахувати популяцію, пояснити таутомерну рівновагу шляхом аналізу молекулярних електронних властивостей. Поєднання експериментальних і теоретичних методів є потужним інструментом дослідження таутомерних явищ.

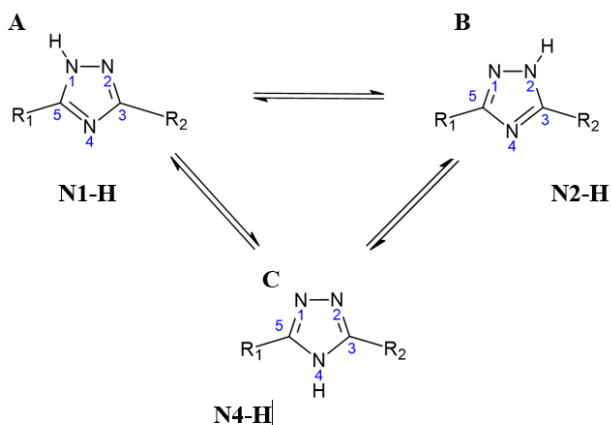


Рисунок 1.1 Таутомерні форми 1,2,4-триазолів з нумерацією атомів

Експериментальні дослідження, методом мікрохвильової спектроскопії, підтвердили існування незаміщеного N1-H 1,2,4 триазолу у газовій фазі [68, 69]. Для твердого стану, використовувався метод дифракції нейтронів [70], а для рідкої фази ДМСО за допомогою ^{15}N MMR [71].

Сучасні дослідження таутомерних форм 1,2,4-триазолів проводяться різними методами [13, 14]. Часто вчені використовують у своїх дослідженнях декілька підходів для того, щоб довести правильність результату [72].

Найкращих результатів у даному напрямку досягли методи квантово-хімічного моделювання, а також їх поєднання з іншими експериментальними та теоретичними методами [73, 74].

Квантово-хімічні (*ab initio*) розрахунки таутомерії 1,2,4-триазолу припускають переважання 1H -1,2,4-триазолу в газовій фазі порівняно з 4H-1,2,4-триазолом на ~ 7 ккал/моль [75-77], що узгоджується з експериментальними даними [78].

Висвітлені результати науковців з Тунісу та Франції [79] доводять існування більш стабільного 1H-таутомеру 1,2,4-триазолу у газовій фазі. Для розрахунків використовувався метод DFT BHandHLYP/AVTZ. В даній роботі описано механізм таутомерії через перенос протону від 1H-форми до 4-H форми у вигляді двоступеневого процесу, що включає стабільний, але енергетично менш сприятливий неароматичний ізомер з одиницею $-\text{CH}_2-$.

Додатково оцінювалась якість отриманих даних, шляхом порівняння з результатами високоточних розрахунків CCSD (T) -F12 / AVTZ *ab initio*. Різниця енергій між стабільними ізомерами становить 0,29 ккал моль⁻¹, що демонструє точність отриманих результатів DFT методом. Результати досліджень щодо переваги 1Н-форми, узгоджуються з роботами авторів, що описували таутомерну рівновагу раніше.

Так, в квантово-хімічних дослідженнях [80], методом MP2/6-31G** і MP2/3-21G повідомляють про перевагу 1Н-таутомера. Аналогічні домінуючі форми 1-Н виявили за допомогою фотоелектронної спектроскопії та молекулярно-орбітальних розрахунків *ab initio* [81], а також за допомогою інфрачервоної та раманівської спектроскопії [82].

Під час дослідження таутомерії 1,2,4-триазолу та його похідних з використанням теорії функціоналу густини (DFT) [83], було розраховано відносні стабільності (RS), які порівнювалися із значенням константи рівноваги для даних таутомерів. Для вивчення даного питання було обрано вісім сполук з різними замісниками в 3- та 5- положеннях. Таутомер **A** – це 4Н-форма, **B** та **C** таутомери – відповідно 2Н-форма і 1Н-форма даних сполук. Науковці визначили таутомерну рівновагу для форм $A \leftrightarrow B$ та $B \leftrightarrow C$. Вчені дійшли висновку, що **A** форма переважає над **B** формою, і **C** форма також має перевагу над **B** (тобто значення RS мають мінусові знаки, що вказують на стабільність реагенту). Винятком стала рівновага в сполуці 3, де прослідковувалась значна перевага даних форм **A** і **C** над **B**, що проявляється низьким значенням відносної стабільності. На зміщення рівноваги в бік **C**-форми впливає стеричний ефект, зумовлений наявністю етильного замісника.

Розрахунки, які представлені в роботі [84], щодо таутомерії С-5 заміщених 1,2,4-триазолів, були проведені за допомогою двох методів DFT, які зазвичай дають подібні результати, а саме B3LYP/6-311++G** та B3PW91/6-311++G**. Як було показано вченими, загальні енергії Гіббса та “Single point” згенеровані методом B3LYP нижчі, від енергій, отриманих методом B3PW91. Вчені також описують три можливі таутомерні форми: N1–

H, N2–H та N4–H. Докази впливу замісника було проведено шляхом порівняння орбіталей НОМО-π та НОМО-σ в трьох таутомерах 1,2,4-триазольного кільця з замісниками: електроноакцептоною -BH₂ групою і електронодонорною групою -F, і з такими ж таутомерами в незаміщеному триазолі. Науковці дійшли висновку, що електронодонорні замісники, які досліджувались (-OH, -F, -CN, -NH₂ та -Cl) і катіон C5 стабілізують таутомер N2-H, тоді як електроноакцепторні замісники (-CONH₂, -COOH, -CHO, -BH₂, -CFO) та аніон C5 стабілізують N1-H таутомер. За винятком C5-аніону та C5-катіону, форма N4–H є найменш стабільним таутомером. Зі слів вчених, на відносну стабільність даних таутомерів сильно впливають внутрішньомолекулярні взаємодії притягання та/або відштовхування між замісником та центрами донорів електронів або акцепторів електронів триазольного кільця.

Дослідженням впливу замісників для встановлення переважаючої форми таутомеру, займалися вчені [85], під час теоретичного дослідження похідних 1,2,4-триазолів. Вони встановили, що електронодонорні замісники (-OH, -F, -CN, -NH₂ і -Cl) стабілізують таутомер N2–H, тоді як електроноакцепторні замісники (-CONH₂, -COOH, -CHO, -BH₂ і -OCH₂F) стабілізують таутомер N1–H C5-заміщених 1,2,4-триазолів. Експериментальні УФ/Вид спектри та теоретичне моделювання ізомерних 2-(3-(метоксифеніл)-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів показали, що N2-H таутомер домінує для о-метокси ізомеру, тоді як молекули *м*- і *п*-метокси ізомери існують як суміш таутомерних форм N1-H і N2-H.

Порівняння таутомерних властивостей для 3(5)-аміно-5(3)-(гет)арил-1,2,4-триазолів за допомогою ЯМР-спектроскопії та рентгенівської кристалографії [86], проводилось з описом трьох теоретично можливих таутомерних форм як показано на рис. 1.1.

Експериментально було встановлено, що для сполук даного типу більш характерною є 1-H форма, а от 4-H форма не виявлена ні в розчині, ні в твердому стані. Вчені досліджували вплив замісників на рівновагу між

таутомерними формами **A** і **B**. Цей ефект сильно залежав від електронних властивостей замісників. Було встановлено, що K_T і ΔG_{298} значення добре корелюються з константами Гаммета для замісників на фенільному кільці. Отже, термодинамічна стабільність форми **B** порівняно з **A** зростала разом із електроноакцепторними властивостями замісників. Згідно висновків вчених, цей взаємозв'язок також поширюється на деякі гетероциклічні, тобто 3-піридилові, 4-піридилові та 2-тієнілові замісники в C3(5)1,2,4-триазольного кільця. Експериментальні результати мали виключення з описаної залежності для сполук з 2-фурильними та, особливо, 2-піридилними замісниками.

Згодом, було синтезовано та досліджено 3- (5-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)пропанаміди методом ЯМР та рентгеноструктурної кристалографії [87], і також встановлено, що 1*H*-таутомерна форма переважає над іншими. Було помічено, що чим кращі електроноакцепторні властивості замісника у атома Карбону в триазольному кільці, тим більше рівновага зміщувалась у бік 5-аміно-1*H*-таутомерів.

Під час вивчення таутомерних перетворень 3,5-дихлоро-1,2,4-триазолу, методом ^{35}Cl NQR спектроскопії, встановлено, що 1*H*-форма є переважаючою для даної сполуки. Але зазначено, що встановлення структури сполук за допомогою ядерної квадрупольної спектроскопії ^{35}Cl та присвоєння сигналів в експериментальних спектрах без залучення квантово-хімічних розрахунків у багатьох випадках зробити цілком важко [88].

Узагальнюючи наведені вище експериментальні та теоретичні результати, можна побачити, що таутомер N4-*H* є найменш поширеною формою для 1,2,4-триазолів, і перевага форми N1-*H* або N2-*H* залежить від замісників і середовища.

1.3 Реакційна здатність похідних 1,2,4-триазолів

Хімічну активність похідних даного класу сполук вивчали досить тривалий час, але актуальність даного питання залишається дотепер [89,90].

Найтипівішими реакціями взаємодії похідних 1,2,4-тіазолів є реакції з похідними кетонів аліфатичного та циклічного ряду, кислотами та їх похідними, ангідридами кислот. Більшість реакцій взаємодії похідних гетероциклічних амінів з кетонами проходять за механізмом [5+1] – циклоконденсації.

Було досліджено ряд сполук з 1,2,4-тіазольним каркасом [91]. Під час таких реакцій бінуклеофільного приєднання, інтермедіатами виступають основи Шиффа. Кінцевими продуктами найчастіше є сполуки типу 2-арил-5-*R*-5-*R*1-5,6-дигідро[1,2,4]тіазоло[1,5-*c*]хіназоліни. В якості каталізатора використовувалась сульфатна кислота, як розчинник – пропан-2-ол. При зміні розчинника на нижчі спирти чи діоксан, а також зміні тривалості процесу особливих змін не відбулося. Утворення інших продуктів спостерігалось під час використання льодяної оцтової кислоти, як результат конкуруючого ацилювання і з наступною їх циклізацією. За висновками вчених, причиною саме такої взаємодії слугує низька реакційна здатність кетонів, а також їх просторова будова.

Для дослідження взаємодії даного типу сполук з гетероцикланонами, вчені [92] проводили реакції циклоконденсації в кислому середовищі, в якості вихідної сполуки обрані [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тіазол5-іл)феніл]аміни, а розчинником виступали спирти (пропан-2-ол, метанол, етанол, пропанол-1, діоксан). Головною умовою вибору розчинника було гарне змішування з водою та індиферентність до вхідних амінів (рис.1.2). Реакції тривали 24 години за кімнатної температури та 6 годин, якщо реагуючу суміш кип'ятити. Було встановлено, що такі реакції можуть відбуватися і під час використання інших органічних розчинників, але вони повинні добре змішуватися з водою та не взаємодіяти з реагентами.

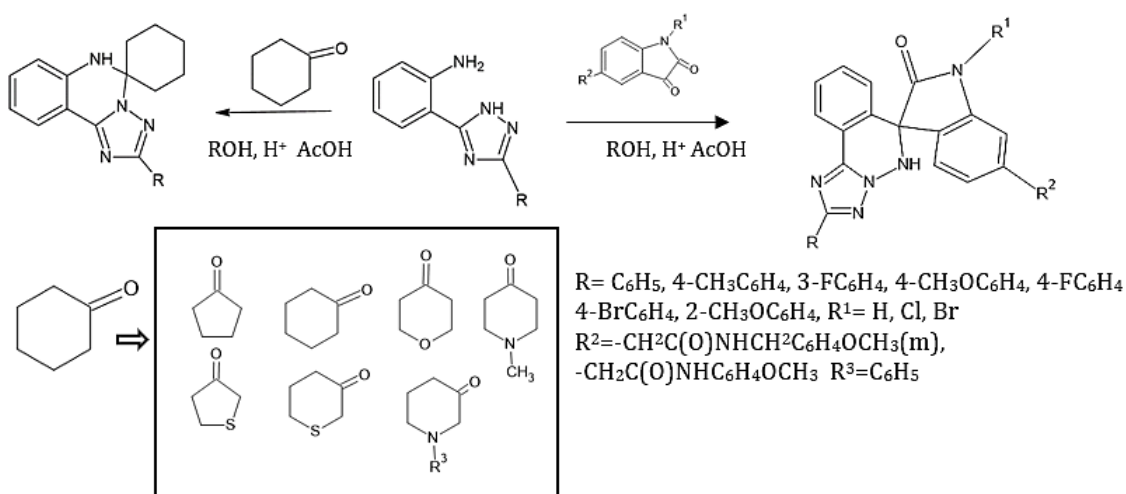


Рис.1.2 Взаємодія [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з гетероцикланонами

Багато робіт присвячено вивченню взаємодії похідних 1,2,4-триазолу з галогенкетонами [93-98]. Для прикладу, 3-*R*-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіол вступає в реакцію при 5 годинному нагріванні до 80°C з галогенетанонами, утворюючи 3-*R*-6-*R*¹-1,2,4-триазоло-[3,4-*b*]1,3,4-тіадіазин [99]. Аналогічно проходить реакція і з дигалогенкетонами [100] в розчині етанолу, при нагріванні протягом 2 годин, з утворенням тіадіазинів.

В дослідженнях [101] хімічних властивостей 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з різними реагентами гарно прослідковуються шляхи взаємодії сполук з тіоновою частиною, аміногрупою чи по гетероциклічному циклу (рис.1.3).

При взаємодії з хлорангідрідами кислот, зазначається утворення *N,N'*-(5,5'-етан-1,2-диіл)-біс-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-5,4-диіл)діаміду, в присутності піридину. З галогенкетонами, в присутності триетиламіну в якості продукту виступають похідні 1,2-біс-(6*R*-7*H*-1,2,4-триазоло-(3,4-*b*)тіадіазин-3-іл)етану. Вихідна сполука також реагує з дигідрофуран-2,5-діолом, реакція відбувається в льодяній воді, протягом 24 годин з утворенням 3,3'-(3,3'-етан-1,2-диіл)біс(1,2,4-триазоло-(3,4-*b*)-1,3,4-тіадіазол-6,3-диіл)дипропанової кислоти. А от з ароматичними альдегідами, за наявності ацетатної кислоти,

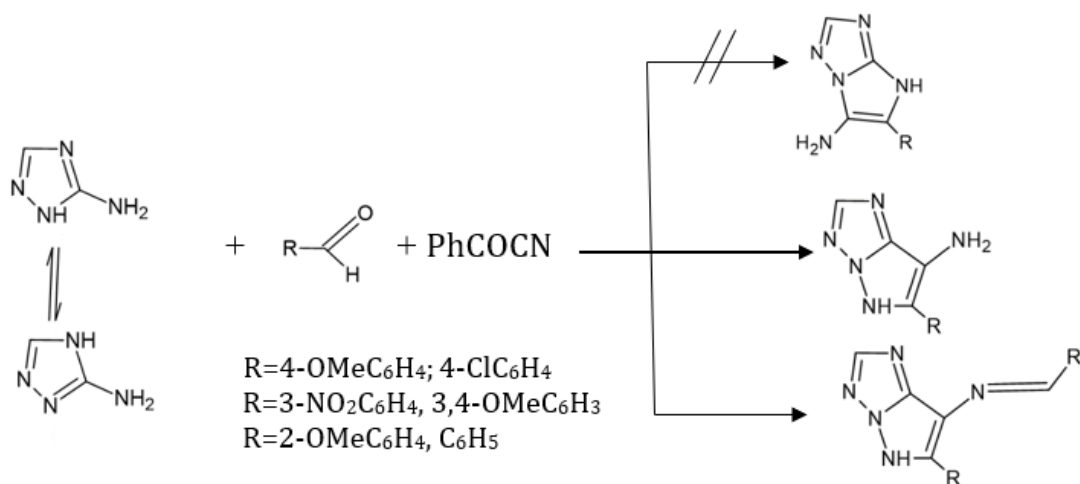


Рис.1.4 Трьохкомпонентна реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу з ароматичними альдегідами та бензоїлціанідом

Реакція відбувалася з застосуванням мікрохвильового контрольованого нагрівання. За словами вчених, даний процес є екологічно чистим, легким у застосуванні та з коротким часом реакції. Взаємодія 3,5-діамін-1,2,4-триазолу з арилсульфонілхлоридами, за результатами досліджень, може стати перспективним методом отримання ряду триазольних похідних [103]. Утворення 1-арилсульфоніл-3,5-діаміно-1,2,4-триазолів пояснюється високою нуклеофільністю ендоециклічного Нітрогену, порівняно з екзоциклічною аміногрупою (рис.1.5)

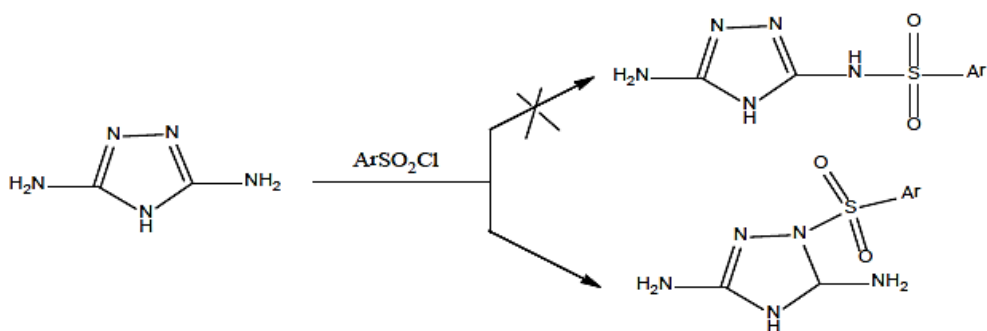


Рис.1.5 Реакція взаємодії 3,5-діамін-1,2,4-триазолу з арилсульфонілхлоридами

Також досить цікавими є дослідження вчених щодо взаємодії похідних 1,2,4-триазолу з нітрилами кислот [104, 105]. В залежності від температури,

розчинника, тривалості реакції та інших чинників, отримувались різні продукти взаємодії. Так, наприклад, 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіол під час 2 годинного нагрівання при 95-100⁰С з нітрилами ароматичних кислот в поліфосфатній кислоті, утворює похідні 1,2,4-триазоло-(1,3,4)-тіадіазолу [104]. Коли дана вихідна сполука з 1,2,4-триазольним каркасом реагує з нітрилами кислот за присутності ароматичних альдегідів, то утворює 1,2,4-триазоло-(3,4-*b*)-1,3,4-тіадіазепіни. Особливістю проведення цієї реакції є використання органічних каталізаторів та мікрохвильового нагрівання [105]. Під час вивчення реакцій амінометилування по Манніху, проводились дослідження щодо взаємодії похідних 1,2,4-триазолів з піперидином, піперазином та його *N*-заміщеними сполуками [106-111]. В якості розчинника використовувалась суміш етанолу з формальдегідом. Отримані продукти – основи Шиффа – мають гарний вихід до 100%.

Таким чином, дослідження похідних 1,2,4- триазолів триває вже досить тривалий час та є актуальним і дотепер, оскільки широкий спектр біологічної активності охоплює багато галузей застосування.

1.4 Біологічна активність 1,2,4-триазолів

Гетероциклічні сполуки з 1,2,4-триазольним ядром, мають постійно зростаючий інтерес хіміків-синтетиків та тих, хто має справу з лікарськими сполуками через їх різнобічний потенціал взаємодії з біологічними системами. Похідні триазолів мають широкий спектр біологічної активності, зокрема це протипухлинні властивості, протидіабетичні, антибактеріальні, протисудомні, протитуберкульозні, протигрибкові, протизапальні та ін. [112-115].

1.4.1 Протипухлинна активність похідних 1,2,4-триазолів.

Протипухлинна активність препаратів з триазольним ядром базується на їх інгібуючій здатності певних ферментів. Так, під час дослідження [116] новосинтезованих похідних 1,3,4-тіадіазолів та 1,2,4-триазолів, пов'язаних із

кільцевою системою піразолілкумарину, встановлено їх потужну активність інгібувати 5 α -редуктазу. Проводились порівняння з лікарським препаратом Анастрозолом, що використовується як інгібітор 5 α -редуктази при захворюваннях раку молочних залоз (рис.1.6). Встановлено, що досліджувані сполуки проявляють кращу здатність пригнічувати даний фермент, а також похідні триазолів більш активні, ніж тїодіазолів. Виявлено здатність пригнічувати експресію генів ракових пухлин при онкології передміхурової залози. Проведений скринінг антиандрогенного біологічного аналізу на рак простати, показав значне пригнічення росту ракових клітин та потенційних антиандрогенів. Щодо досліджуваних сполук, вчені встановили порядок спадання активності інгібування 5 α -редуктази, залежно від замісників: $g > d > c > f > e > b > a$.

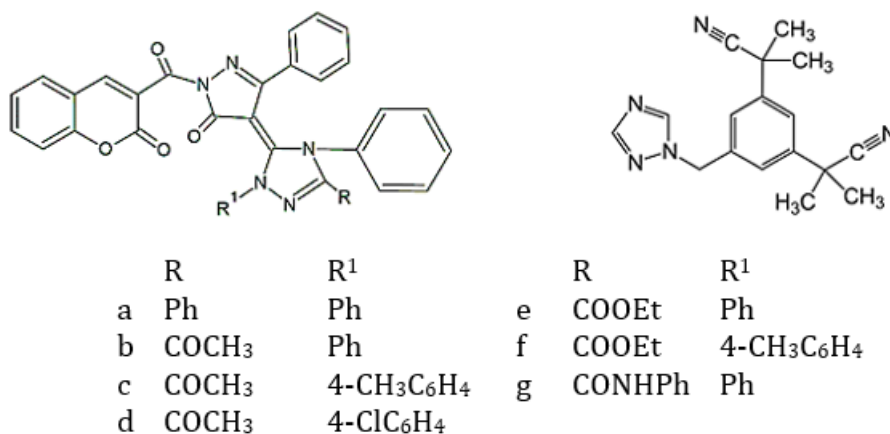


Рис.1.6 Похідні 1,2,4-триазолу та референс препарат – анастрозол.

Інгібування ферментів Cdc25 фосфатази, похідних 1,2,4-триазолів вивчалось в роботах [117-119]. Цей тип ферментів відіграє значну роль у регуляції прогресування клітинного циклу в еукаріотів, активуючи циклінозалежну кіназу. Встановлено, що Cdc25A і B викликають надмірну експресію генів у ракових клітинах людини, включаючи рак молочних залоз [120], товстої кишки [121, 122], передміхурової залози [123], легенів [124, 125], аденокарциноми протоки підшлункової залози [126]. Вчені проводили дослідження, шляхом використання автоматизованих протоколів

проектування лікарських засобів, які включають в себе моделювання гомології Cdc25 та віртуальний скринінг за допомогою автоматизованої програми AutoDoc. Результати досліджень вказують, що обрані похідні 1,2,4-триазолів діють за механізмом конкуруючого інгібування, блокуючи каталітичну активність Cdc25 фосфатази, шляхом зв'язування з ферментом в активному центрі. Під час досліджень, встановлено, що здатність до інгібування забезпечується наявністю множинних водневих зв'язків між ферментом та інгібітором. Найкращу здатність до інгібування має сполука з дигідроксифенілкарбонільним фрагментом, а триазольний компонент може служити заміником для фосфатної групи субстрату.

Згідно досліджень [127], повідомляється, що 1,2,4-триазольний каркас, який знаходиться в сполуках, отриманих з відповідних гідразидів карбонових кислот, може бути перспективним початком для подальшого поліпшення інгібуючої активності тимідин фосфорилази (ТФ). Наявність даного ферменту або Фактор росту ендотеліальних клітин тромбоцитів (PD-ECGF) в ракових клітинах, активізує міграцію та інвазію ендотеліальних клітин людини секрецією декількох ангіогенних факторів, які сприяють небажаному ангіогенезу клітин пухлини та прискорюють проліферацію ендотеліальних клітин під час метастазування раку [128, 129].

Було проведено дослідження [130] стикування сполук, що містять біологічно активні 1,2,4-триазольні каркаси. з ферментом тимідин фосфорилазою, за допомогою програмного забезпечення Sybyl-X та PyMOL. Згідно даних випробувань, 11 з 19 сполук проявили інгібуючу активність до тимідин фосфорилази. Протипухлинна властивість була встановлена для похідних 3-ариламіно-1,2,4-триазолів двох синтезованих серій сполук А та В. (рис.1.7). Серія А мала в положенні 3 триазолу піридинільний замісник, а серія В – фенільний. До серії В також додавали деякі *N*-прекурсори бензоїлтіосечовини.

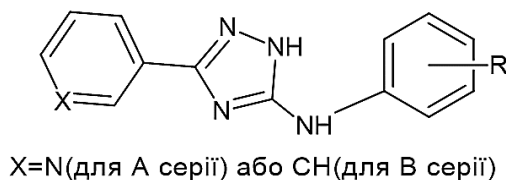


Рис.1.7 Структура похідних 3-ариламіно-1,2,4-триазолів, що мають виражену протипухлинну активність

Дослідження серії А проводились шляхом аналізу життєздатності клітин на трьох агресивних моделях раку, для яких в даний час не існує ефективного довготривалого лікування. Це медулобластома, плоскоклітинний рак голови та шиї, рак нирок. 12 сполук даної серії були піддані скринінгу проти 6 ліній раку. Для серії В, виявили протипухлинну активність, тільки для тих сполук, які містили 2-гідроксифенільний фрагмент, але лише проти медулобластоми, яка виявилась більш чутливою до аналогів *N*-бензоїл-тіосечовини. Виходячи з результатів досліджень, найбільш виражену протиракову активність мають структури 5-арил-3-феніламіно-1,2,4-триазолу, особливо з 3-бромфенільним фрагментом, оскільки вони демонструють ефективність на всіх клітинних лініях раку.

Вивчення інгібуючої здатності похідних деферазироксу з 1,2,4-триазольним каркасом, проводилось вченими на їх новосинтезованих сполуках [131]. Даний ряд сполук має інгібуючу активність проти уреаз, яка є досить поширеним ферментом як в еукаріотів, так і в прокаріотів, включаючи гриби та рослини [132]. Доведено, що підвищена уреазна активність *Helicobacter pylori* спричинює пептичну виразку та рак шлунку [133]. Крім того, надмірне продукування даного ферменту провокує захворювання сечовивідних шляхів та нирок [134, 135]. Науковці оцінювали інгібуючу активність синтезованих сполук щодо уреаз, методом аналізу Бертело [136, 137] та порівнювали з ацетогідроксамовою кислотою, як позитивним контролем. Цікаво, що всі сполуки, які досліджувалися, виявили більш високе інгібування уреаз (в діапазоні від $48,35 \pm 0,23$ до $1,27 \pm 2,03$ μM), порівняно з

ацетогідроксамовою кислотою ($IC_{50} = 100 \pm 2,49 \mu M$). Два види сполук, які містили в своєму складі 3,5-біс(2-гідроксифеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ільний фрагмент виявились найбільш ефективними і мали значення IC_{50} $48,35 \pm 0,23$ та $7,34 \pm 2,19 \mu M$, відповідно. Згідно отриманих даних, вчені стверджують, що дані речовини можна розглядати, як потенційно нові препарати для інгібування уреаз *Helicobacter pylori*.

1.4.2 Антимікробна та протигрибкова дія. Сполуки на основі 1,2,4-триазолів вже довгий час використовуються як протигрибкові та антибактеріальні засоби [138-140]. Розробка нових препаратів з триазольним каркасом актуальна і зараз [141, 142].

Встановлено, що синтезовані нові похідні вініл-1,2,4-триазолу (рис.1.8), мають досить виражені протигрибкові та антибактеріальні властивості [143]. Оцінювання антимікробної активності *in vivo* проводилось методом мікророзведення. Обчислення проводили *in silico*, токсичність та середню летальну дозу обчислювали з допомогою програми PROTOX. За словами вчених, всі сполуки, які проходили випробування, демонстрували хорошу антибактеріальну активність із значеннями MIC (мінімальна інгібуюча концентрація) від 0,02 mM до 0,52 mM та MBC (мінімальна бактерицидна концентрація) в межах від 0,0002 до 0,0069 mM. MFC (мінімальна фунгіцидна концентрація) від 0,03 mM до 0,52 mM. Дані значення мають кращий показник, ніж контрольні препарати кетоконазол (значення MIC та MFC від 0,28-1,88 mM та 0,38 mM до 2,82 mM відповідно) та біфоназол (значення MIC та MFC становить 0,32-0,64 mM та 0,64-0,81 mM). Антибактеріальну ефективність сполук узагальнено наступним чином: $h > f > g > c > a > e > b > d$. Порядок активності сполук має таку залежність: $h > g > f > d > c > e > b > a$. Отже, всі вісім сполук, які синтезували та досліджували вчені, виявили гарну здатність інгібувати бактерії та грибки. Тому їх рекомендують розглядати як перспективні сполуки для виготовлення лікарських засобів.

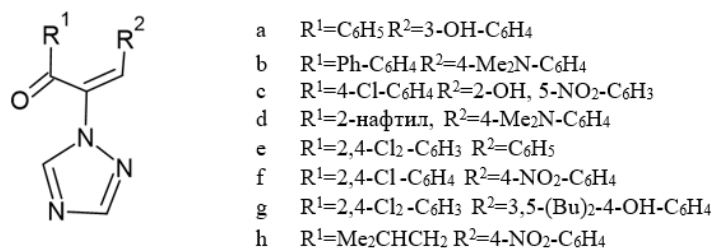


Рис.1.8 Похідні вініл-1,2,4-триазолу

Синтезовані сполуки на основі бензімідазол-1,2,4-триазолу (рис.1.9), були досліджені на їх протигрибкову активність та цитотоксичність [144]. Визначення проводились з допомогою флуорометричних вимірювань, використовуючи розчин резазурину. В якості стандартних препаратів використовували кетоконазол та флуконазол. Найактивніша сполука проявляє мембранопшкоджувальну дію щодо грибків роду *Candida*, що можливо пов'язано з пригніченням біосинтезу ергостеролу.

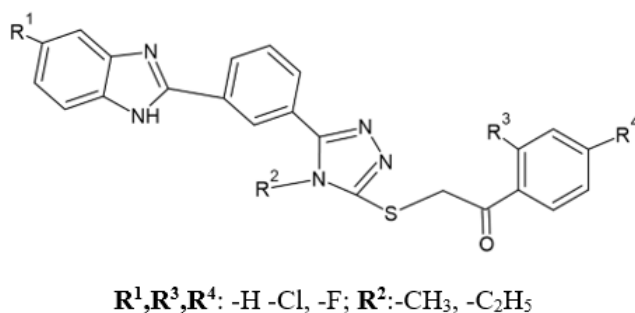


Рис.1.9.Заміщені бензімідазол-1,2,4-триазолу

Вивченням протигрибкової активності 1,2,4-триазольних похідних займалися і інші дослідники [145]. Вони синтезували та досліджували похідні 1,2,4-триазолбензоїл ариламін, щодо трьох видів грибків: *Gaeumannomyces graminis var. tritici*, *Sclerotinia sclerotiorum* та *Fusarium graminearum*. Більшість сполук виявили фунгіцидну активність. Вчені передбачають можливість створення на їх основі нового фунгіцидного препарату.

Подібних результатів досягли і інші вчені [146-158], що досліджували протигрибкову активність багатьох сполук 1-(2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідрокси-

3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл)-4-заміщених похідних, як аналогів флуконазолу, вориконазолу або равуконазолу. Більшість з них мали показники MIC значно вищі, ніж препарати порівняння проти грибів роду *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, *Fonsecaea compacta*, *Microsporum gypseum*.

Пошук нових дієвих протигрибкових препаратів націлив вчених на синтез 27 алкіл-похідних флуконазолу [159]. Вони досліджували їх активність проти 13 клінічно значущих штамів грибків. Всі сполуки мають низьку цитотоксичність та гемолітичну активність. Науковці стверджують, що найвища активність спостерігалась проти штамів грибків *Candida albicans*, *non-albicans Candida*, *Aspergillus strains*.

Сучасні хімічні дослідження антибактеріальних властивостей похідних триазолів спрямоване на гібридне поєднання декількох сполук для кращих показників біологічної активності. Такий тип препаратів є перспективним напрямком, оскільки проявляє подвійну активність, здатен не викликати резистентність, знижувати токсичні прояви та мати кращі показники фармакокінетичних профілів [160, 161]. Вченими досліджувалися різні поєднання триазолів з імідазолом [162]. За їх словами, деякі із досліджуваних зразків показали антибактеріальний ефект проти всіх використаних бактерій. Дослідження проводилось методом дискової дифузії на ДМСО. Показники були кращими, ніж у еталонної сполуки – тетрацикліну.

Гібриди триазолу з тіазолом та основами Шиффа досліджувалися для встановлення антибактеріальної активності [163]. В результаті отримано дані, проте, що одна із досліджуваних сполук дійсно має високі показники активності проти ряду бактерій, та є більш потужною, ніж еталонний ципрофлоксацин. Іншими вдалими гібридними поєднаннями виявилися сполуки 1,2,4-триазолу з ципрофлоксацином (рис.1.10). Вчені синтезували та встановили, що такі поєднання проявляють кращі антибактеріальні властивості проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, ніж антибактеріальний препарат ципрофлоксацин та ванкоміцин [164,165].

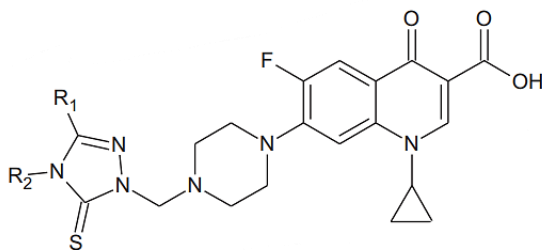


Рис.1.10 Гібридні сполуки 1,2,4-триазолу та ципрофлоксацину

1.4.3 Протисудомна та протизапальна активність. Протисудомна активність сполук з триазольним каркасом вивчалася вченими вже декілька десятиліть, оскільки препарати, на їх основі мають перспективні терапевтичні показники [166, 167].

Під час дослідження похідних 1,5-диарил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (рис.1.11), було виявлено що більшість сполук 1-(4-метоксифеніл)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамідів демонстрували паралельну активність з фенотоїном [168]. В порівнянні з вальпроатом натрію гарні результати мали сполуки з арильним компонентом в R₄. Крім того, сполуки з 4-хлорфенільним фрагментом при N1 та арилкарбамоїльний фрагмент C3 триазольного кільця показали більше захисту, зокрема, від електрошоку, ніж із незаміщеною фенільною групою. Загалом, введення ароматичного компоненту підвищує протисудомні властивості даних сполук. Під час досліджень, встановлено, що дані речовини мають низьку нейротоксичність.

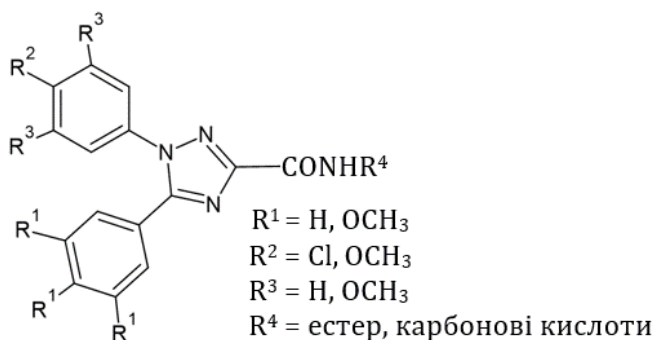


Рис.1.11 Похідні 1,5-диарил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду

Подібні властивості вивчалися і для інших сполук з триазоловим каркасом [169, 170]. Найбільш виражену протисудомну здатність виявили у 4-алкіл-5-(3-хлорбензил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів та 4-алкіл-5-(2,3-дихлорфеніл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів (рис. 1.12) із замісниками етилу, бутилу, пентилу, гексилу та гептилу. Похідні октилу та нонілу мали від 82,5 до 100% захисту. А от у експериментальній групі 4-алкіл-5-(2,3-дихлорфеніл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів – лише похідне пентилу проявляло суттєво ефективний результат. Під час другого етапу доклінічного скринінгу, сполуки з найкращими показниками, оцінювали кількісно. Визначали значення ED₅₀ (ефективна доза), TD₅₀ (токсична доза), PI (захисний або терапевтичний індекс). Як еталон, використовувався вальпроат натрію. Згідно отриманих результатів вчені, стверджують, що похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, що мають 3-хлорбензильний замісник, проявляють набагато потужнішу активність, ніж похідні 2,3-дихлорфенілу.

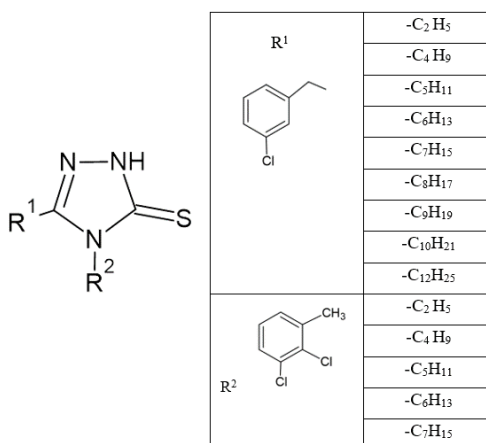


Рис.1.12 4-алкіл-5-(3-хлоробензил-(2,3-дихлорфеніл))-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіони

Під час досліджень новосинтезованих бензотриазолів, була виявлена протисудомна активність у серії сполук 2-((1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N*-(6-алкоксибензо[*d*]тіазол-2-іл) ацетаміду [171]. Найперспективнішими виявились сполуки з 3-фторбензиловим та 4-фторбензиловим замісниками, згідно показників ED₅₀, PI та нейротоксичності. Науковці проводили порівняння з лікарськими препаратами карбамазепіном та вальпроєвою кислотою. Також

вчені спробували замінити меркапто-триазольне кільце цих двох сполук іншими гетероциклами, такими як імідазол, триазол, тетразол та 3-аміно-1,2,4-триазол. Проведені експерименти показали, що ніякої протисудомної активності не спостерігалось.

Доречно виділити роботи [172, 173], де описано протизапальні властивості та інгібування p38 α MAP-кінази. Синтезовано дві серії похідних 1,2,4-триазолу: N-[3-(заміщених-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)]-бензо[*d*]тіазол-2-амінів та N-(бензотіазол/оксазол-2-іл)-2-[(5-(феноксиметил)-4арил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду (рис.1.13). Серед вибраних сполук для оцінки *in vivo* сполуки та 5b виявились найпотужнішими сполуками з інгібуванням набряку та p38 α MAP-кінази відповідно 84,43% (IC₅₀: 0,036 \pm 0,12 μ M) та 85,31% (IC₅₀: 0,031 \pm 0,14 μ M).

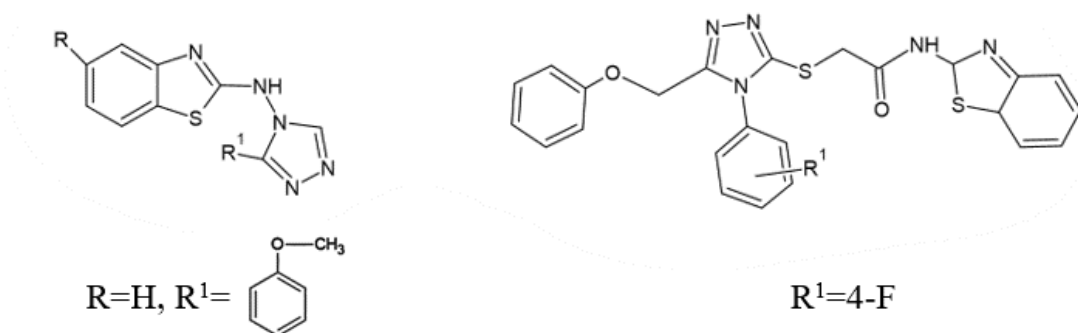


Рис.1.13 Похідні 1,2,4-триазолів з найкращими показниками гальмування набряку

Під час дослідження синтезованих двох серій гібридів, які містять триазольний фрагмент та піразольне ядро (рис.1.14), теж виявились їх протизапальні властивості [174]. Дана біологічна здатність визначалася шляхом оцінки інгібуючої активності циклооксигенази (ЦОГ), ульцерогенності, цитотоксичності. Вченими були зазначені результати досліджень, в порівнянні з протизапальними нестероїдними препаратами (ібупрофеном, целекоксибом). Так, згідно з поданими даними, усі сполуки мали кращу інгібуючу здатність до ЦОГ-2, ніж до ЦОГ-1. Також встановлено науковцями, що сполуки з внутрішнім розміщенням оксиму, виявились більш

сильнішими, ніж сполуки серії з кінцевим оксимом. У ході досліджень, вчені дійшли висновку, що система триазолу діє як основна арильна частина, а не піразол, як у еталонному препараті целекоксибі при зв'язуванні з ЦОГ-2, і оксимний фрагмент може брати участь у додаткових взаємодіях. Науковці зазначають, що дані серії сполук можуть розглядатися, як перспективні протизапальні препарати.

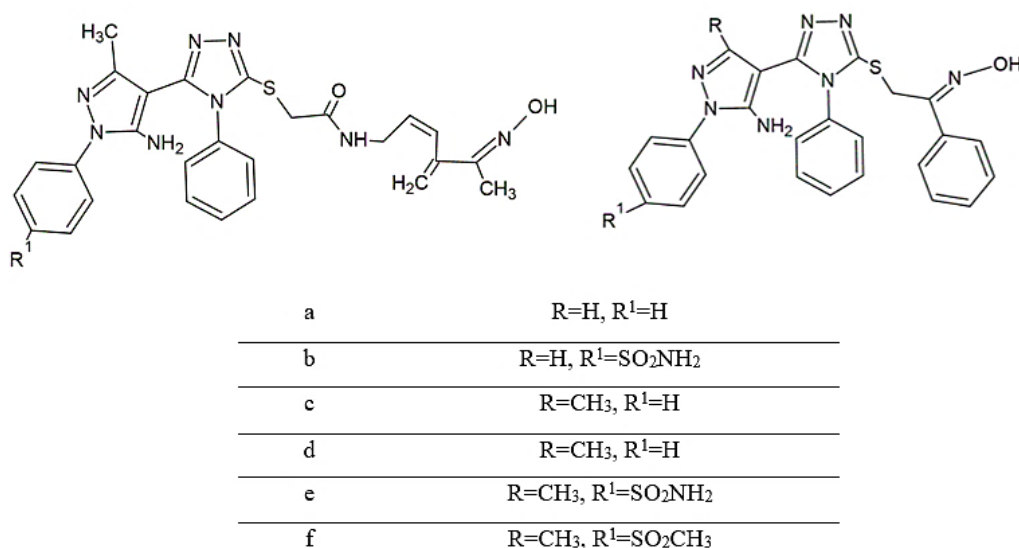


Рис.1.14 Гібридні сполуки похідних 1,2,4-триазолу та піразолу

Аналогічні властивості були виявлені для синтезованих похідних 1,2,4-триазол-3-карбоксилатів [175]. Проводилось порівняння інгібуючої активності ЦОГ з лікарськими препаратами целекоксибом та індометацином. Окремі сполуки мали високий рівень інгібування ЦОГ-2 та найкращу селективність (ЦОГ-1/ЦОГ-2 = 1080). Крім того, як зазначають вчені, 5 мг/кг даних похідних демонструє кращі результати протизапального процесу та захисту шлунку *in vivo*, порівняно з 10 мг/кг індометацину.

Синтез ряду похідних 1,2,4-триазол-5-тіону, методом Манніха, що містять напроксенний фрагмент, наштовхнув на думку вчених створити аналоги напроксену [176]. Метою даної роботи є покращення протизапальних та знеболювальних характеристик з поліпшеним профілем безпеки. За результатами досліджень, вчені стверджують, що всі сполуки мають гарний знеболювальний ефект та протизапальну дію. Також, більшість сполук

проявляють інгібуючу активність ЦОГ-2. Подразнення шлунково-кишкового тракту викликали тільки декілька сполук. Інші сполуки значного подразнення не проявили. Тому вчені пропонують дані речовини як перспективну більш безпечну альтернативу напроксену для лікування запалення та зняття болю.

1.4.4 Протидіабетичні та противірусні властивості. Діабет – хвороба, що з кожним роком має прогресуючий характер. Хворі на цукровий діабет страждають від гіперглікемії, яка медикаментозно регулюється дією на ферментну активність. Тому вчені займаються проблемою відкриття нових сполук, які допоможуть хворим на діабет справитись зі своєю хворобою.

Так, було з'ясовано, що синтезовані вченими [177] речовини, мають інгібуючий вплив на α -глюкозидазу (рис.1.15). Проводились обчислення IC_{50} для встановлення рівня пригнічення ферменту. Порівняння проводились з гіпоглікемічним лікарським препаратом Акарбозою. Найбільш активні сполуки проявили здатність інгібувати α -глюкозидазну активність на $99,79 \pm 1,17\%$ ($IC_{50}=3,41 \mu M$) та $99,87 \pm 0,38\%$ ($IC_{50}=4,36 \mu M$) відповідно, при концентрації $100 \mu M$. Акарбоза, за такої ж концентрації, має $55.4 \pm 3.01\%$ ($IC_{50}=26,12 \mu M$) інгібування. Тобто, вчені стверджують, що найактивніші сполуки можна розглядати в ролі гарних кандидатів для альтернативи препаратам Орлістату та Акарбози, які зараз використовуються хворими на діабет.

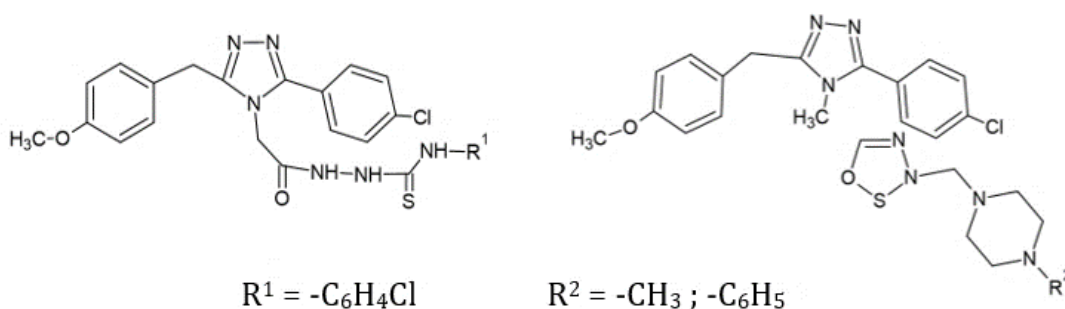


Рис.1.15 Сполуки, що проявили здатність пригнічення α -глюкозидази

Порівняння інгібуючих властивостей синтезованих 3-заміщених похідних 1,2,4-триазолів з еталонним препаратом, що використовується для пригнічення активності β -глюкуронідази, 1,4-лактон *d*-сахарної кислоти, описано в даній роботі [178]. Із 25 синтезованих сполук, за словами вчених, 17 мають вищі показники інгібуючої здатності щодо пригнічення ферменту, ніж стандарт. Дослідження проводились *in silico*, шляхом порівняння структура-активність та методом молекулярного стикування. Сполуки, які мали найкращі показники інгібуючої активності та IC_{50} це 1 ($IC_{50} = 2.50 \pm 0.01 \mu M$), 15 ($IC_{50} = 32.20 \pm 0.21 \mu M$), та 16 ($IC_{50} = 33.50 \pm 0.63 \mu M$) (рис. 1.16).

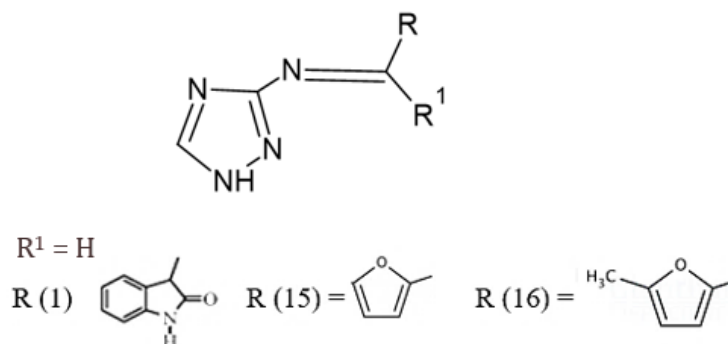


Рис.1.16 Сполуки з найкращою інгібуючою здатністю

Їх високу пригнічувальну здатність вчені пояснюють через структурну подібність з 1,4-лактоном *d*-сахарної кислоти ($IC_{50} = 48,4 \pm 1,25 \mu M$), який має гетероциклічне п'ятичленне кільце з сусідніми донорами (карбоксильними чи карбоновими групами). За їх твердженням, саме через ці частини відбувається взаємодія сполуки з ферментом. Досліджувані сполуки мають такі ж структурні особливості: триазольне кільце і заміщену арильну частину (електронодонорні замісники).

Група вчених на чолі з Е. Олорунтоба [179] синтезували та досліджували 33 сполуки – похідні 4-аміно-1,2,4-триазолів, на інгібуючу здатність до α -амілази та α -глюкозидази (рис.1.17). Дані сполуки склалися з 1,2,4-триазольного каркасу, арильного кільця та імінового зв'язку. Різниця між сполуками була в різних замісниках у бензеновому циклі. Тому вчені дійшли висновку, що варіації інгібуючої активності залежали від типу замісників на

арильній частині сполук. Вони виявили, що всі ці похідні є подвійними інгібіторами α - амілази і α - глюкозидази. Найбільш активними виявились сполуки 1 ($R=OH$), 14 ($R_2=Cl, R_4=Cl$), 16 ($R=NO_2$), 20 ($R_3=OCH_3$, $R_4=Br$, $R_5=OCH_3$), 21 ($R_3=Br$, $R_4=OH$), 24 ($R_2=F$, $R_4=OCH_3$), 25 ($R_3=OCH_3$, $R_4=F$), 27 ($R_3=NO_2$, $R_6=OH$), 28 (замість бензену амінопіридин) та 33 (замість бензену індол). Кінетичні дослідження цих найактивніших сполук, були проведені для відтворення механізму інгібування ферменту. Даний аналіз показав, що для інгібування активності α - амілази використовується змішаний тип гальмування, а для α - глюкозидази – неконкурентний.

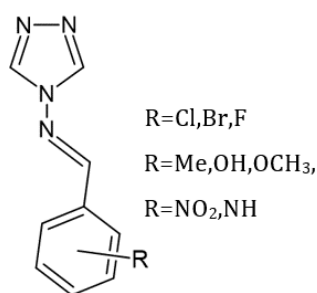


Рис.1.17 Загальна формула похідних 4-аміно-1,2,4-триазолів

Дослідники встановили, що активність цих 10 сполук знаходиться у діапазоні значення $IC_{50}= 2,01-2,09 \mu M$ для α -амілази та $IC_{50}=2.09-2.62 \mu M$ для α -глюкозидази, відповідно. Вчені, наголошують, що дані сполуки проявляють подвійну інгібуючу активність на обидва ферменти, що були використані в експерименті. Тому вони пропонують ці сполуки в якості кандидатів на лікарські препарати для контролю гіперглікемії та лікування діабету.

Вплив на активність α -амілази та α -глюкозидази одинадцяти біс-гетероциклічних сполук з похідними індолу, що несуть 1,2,4-триазольний фрагмент, вивчалися і іншими вченими [180]. За їх словами, сполуки, які мають 2,5-диметокси-замісники (2,5-диметоксибензальдегід) або гідрокси-(метокси)-замісники (6-метокси-2-нафтолальдегід) в *орто*- і *мета*-положенні, демонструють хороший ефект інгібування α -амілази та α -глюкозидази. Також здатність пригнічувати α -глюкозидазу описано в роботі

вчених, які досліджували інгібуючу активність сполук ряду N'-(2-(3,5-ди-заміщений-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетил)-6/7/8-заміщений-2-оксо-2*H*-хром-3-карбогідрозидів [181]. Більшість сполук проявляли свою активність інгібування в межах значень IC₅₀ від $0,96 \pm 0,02$ до $32,86 \pm 0,73$ $\mu\text{г/мл}$. Серед цих сполуки, ті що мають метокси-групу та кільце кумарину, виявилися найпотужнішими.

Противірусні властивості похідних 1,2,4-триазолів відкриті вченими вже досить давно. Препарати на основі 1,2,4-триазольного ядра досліджуються на здатність пригнічувати віруси різного походження [182, 183].

Встановлено, що піридини з триазольним фрагментом мають здатність інгібувати вірус імунодефіциту людини, шляхом пригнічення його активності [184]. Так, проводилися дослідження серії нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI), які інгібують як дикий вірус ВІЛ, так і мутований [185]. Сполука, яка має найкращі пригнічувальні властивості, дістала назву МК-1439 (рис.1.18). За словами вчених, дана сполука виступає в ролі перорального біодоступного нуклеозидного інгібітора транскриптази з низькою добовою дозою. Дослідження проведені щодо 15 мутованих вірусів імунодефіциту, і дана речовина показала кращі результати, ніж стандартний препарат ефавіренц.

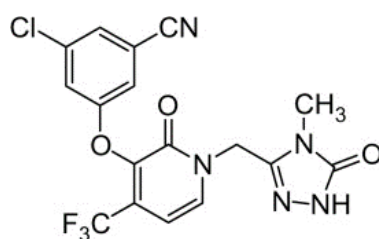


Рис.1.18 Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (NNRTI)

Вивчення ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI), також проводилося науковцями для створення лікарського препарату проти ВІЛ [186]. Вони синтезували нову серію ацетамід-заміщених похідних та двох проліків доравіріну. Більшість сполук показали гарні результати проти штамів вірусу ВІЛ-1, ВІЛ-2 та подвійного мутованого штаму

K103N+Y181C (RES056). Особливо гарну інгібуючу здатність мали сполуки з 1,2-діазольним та 1,2,4-триазольним замісниками. Також проліки доравіріну з фосфатним замісником, проявили кращу розчинність у воді та стабільність. За словами вчених, результати їхніх досліджень дають цінну інформацію для розробки нових NNRTI з покращеною противірусною активністю.

Протигерпетичні препарати були виявлені серед ізобіостеричних похідних 1,2,4-триазолу та 1,3,4-тіадіазолу [187]. Зразки перевірено на противірусну активність щодо вірусу простого герпесу типу 1 (HSV-1), з використанням ацикловіру (ACV), як еталонного препарату. Крім того, науковці провели молекулярне стикування в активному центрі тимідинкінази HSV-1 для інтерпретації даних, отриманих в результаті біологічних випробувань. Також всі сполуки були піддані скринінгу *in silico* їх фізико-хімічних властивостей, щоб оцінити їхню безпеку та лікувальну придатність. За результатами досліджень, вчені звітують, що сполука, яка є похідним триазолопіримідину показала найкращі результати (рис.1.19). Дана сполука змогла зменшити вірусні бляшки на 50% в дозі 80μM, а еталонний ацикловір даний відсоток досягав в дозі > 200 μM. При дослідженні на комбінований вплив ACV та даної сполуки, науковці з'ясували, що похідне триазолопіримідину покращує селективність ацикловіру та зменшує його ефективну дозу, що дає можливість 100% інгібування вірусних бляшок.

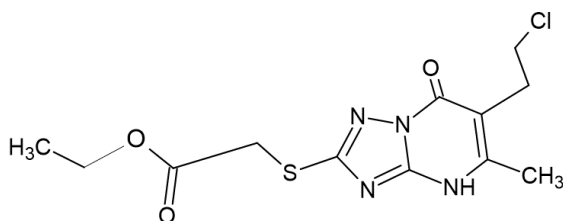
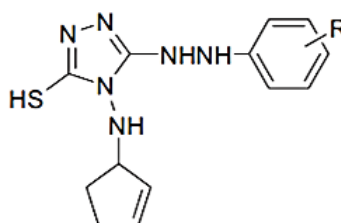


Рис.1.19 Триазолопіримідин, з найкращими протигерпетичними властивостями

Під час дослідження нових 16 синтезованих сполук триазолу було виявлено їх активність проти вірусу MERS-CoV [188]. Вивчення властивостей проводилося шляхом інгібування активності хелікази, використовуючи тест

FRET. Найбільш сильнодіючими сполуками були п-йодопохідні: 4-(циклопент-1-ен-3-іламіно)-5-[2-(4-йодофеніл)гідразиніл]-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, і похідне пара-хлору: 4-(циклопент-1-ен-3-іламіно)-5-[2-(4-хлорфеніл)-гідразиніл]-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (рис.1.20). Встановлено, що інгібуюча активність також змінювалася залежно від типу галогену ($I > Cl > Br > F$). Орієнтація замісника теж мала значення, *пара*-замісники проявляли вищу активність, порівняно з *орто*-положеннями. За словами вчених, обчислення *in silico* співпадають з експериментальними дослідженнями, що підтверджує вірність розрахунків. Отже, сполуки з 1,2,4-триазольним каркасом широко використовуються як біологічно активні сполуки. Дослідження їх лікувальної здатності тривають і є перспективними для подальшого вивчення.



R= 4-Cl та 4-I

Рис.1.20 Найбільш сильнодіючі інгібітори хелікази

Таким чином, 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.

РОЗДІЛ 2.

СИНТЕЗ, ТАУТОМЕРНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ 2-(3-ГЕТАРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)АНІЛІНІВ. КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ

В сучасній науці все частіше механізми хімічних реакцій та особливості їх перебігу пояснюють спираючись на квантово-хімічні розрахунки та хімічне моделювання. Це забезпечує економію часу, реактивів та закупівлю складного обладнання. Отримані результати дають чіткі уявлення про енергетику, можливості перебігу процесів, варіанти інтермедіатів та кінцевих продуктів. Разом з експериментальними даними доводять можливі оптимальні шляхи здійснення реакцій. В даному розділі описано теоретичні розрахунки синтезу та розщеплення 2-гетарил-[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолінів, таутомерну поведінку та хімічну взаємодію з кетонами 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. На даний час, DFT досліджень механізму протікання даних процесів для обраних сполук практично не виявлено. Існує кілька робіт з теоретичного моделювання механізму перегрупування Дімрота для 1,2,4-триазолів, 1,2,3-триазолів, 1,2,3,4-тетразолів з використанням розрахунків теорії функціоналу густини (DFT) [189-191]. Тому і було акцентовано увагу на цих розрахунках.

2.1 Синтез та гідролітичне розщеплення 2-гетарил[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолінів

Геометрії всіх структур були оптимізовані з допомогою програми Gaussian 09 [192] з використанням функціоналу B3LYP теорії функціоналу густини (DFT) і базисного набору 6-31+G(d) [193,194]. Вплив метанолу($\epsilon = 32,613$) змодельовано в межах моделі SMD [195]. Стаціонарні точки для змодельованих реакцій характеризували або як локальні мінімуми (реагент,

проміжна речовина, продукт), що мають усі реальні частоти, або як перехідні стани, що мають лише одну уявну частоту, шляхом розрахунку аналітичних частот гармонійних коливань на рівні SMD/B3LYP/6-31+G(d).

2.1.1 Синтез 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. Згідно з експериментальними даними, синтез 2-гетарил-[1,2,4]триазоло-[1,5-с]-хіназолінів відбувається кип'ятінням відповідних гідразидів у крижаній оцтовій кислоті. У цьому випадку реакція внутрішньомолекулярної гетероциклізації призводить до утворення 2-гетарил[1,2,4]триазоло[4,3-с]-хіназоліну, який за рахунок рециклізації за механізмом перегрупування Дімрота перетворюється у відповідні [1,5-с]-форми [61,197,198]. Було змодельовано механізми обох процесів для синтезу 2-(фур-2-іл)-, 2-(тіофен-2-іл)- та 2-(пірол-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолінів.

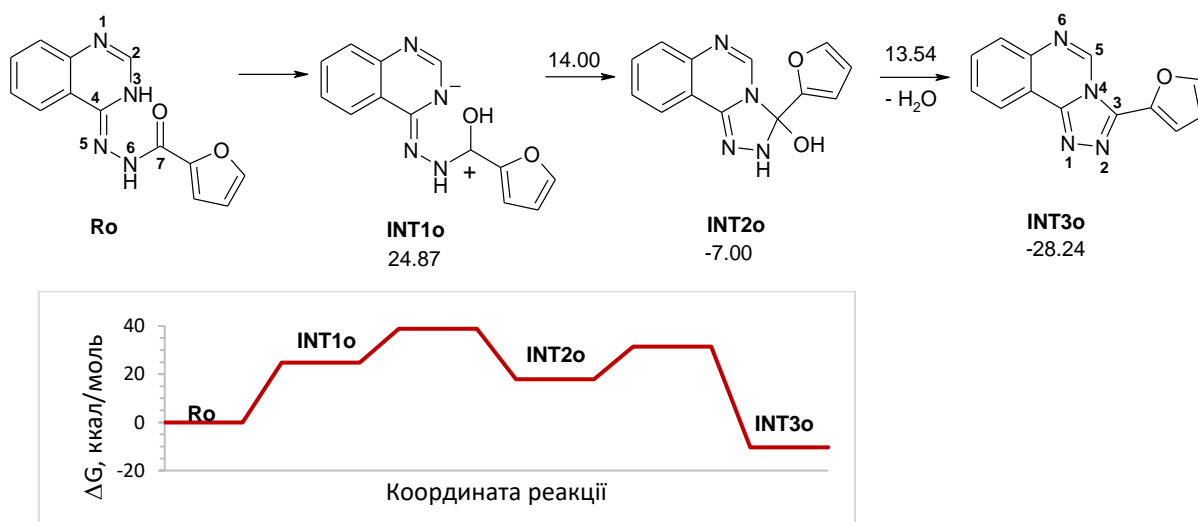


Рис.2.1 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельований шлях гетероциклізації *N'*-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]фуран-2-карбогідразиду в оцтовій кислоті разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

Змодельований шлях гетероциклізації *N'*-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]-фуран-2-карбогідразиду в оцтовій кислоті разом із відповідними діаграмами вільної енергії Гіббса показано на рис. 2.1-2.3. На верхньому малюнку цифри разом із кожною стрілкою вказують на відповідну висоту бар'єру реакції, а цифри під структурами вказують на відповідну вільну енергію Гіббса в ккал/моль.

Внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака N3 на Карбон C7 карбонільної групи відбувається легше після попереднього переносу протона від N3 до атома Оксигену карбонільної групи, що підвищує нуклеофільність Нітрогену N3 і електрофільність Карбону C7. Проміжний продукт INT1o менш стабільний, ніж реагент Ro, однак висока температура реакції дозволяє процесу протікати. Внутрішньомолекулярна циклізація в INT1o призводить до INT2o, в якому утворюється новий зв'язок N3–C7. Елімінація молекули води з INT2o відбувається легко, з використанням молекули оцтової кислоти як каталізатора. В результаті, утворений 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]-хіназолін (INT3o) піддається перегрупуванню Дімрота і перетворюється на 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін.

Також було змодельовано два механізми внутрішньомолекулярного перегрупування (рис. 2.2 і 2.3).

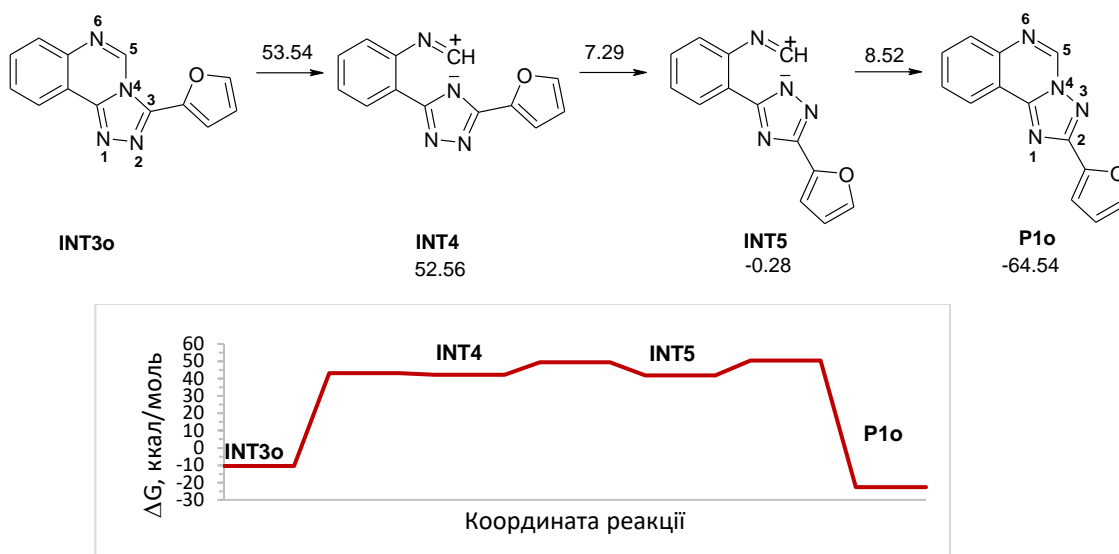


Рис. 2.2 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельований шлях перегрупування Дімрота 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназоліну разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

Перший складається з відкриття циклу шляхом розриву зв'язку N4–C5, обертання триазольного кільця, закриття циклу шляхом утворення нового зв'язку N4–C5. Гетероциклічний розрив зв'язку N4–C5 вимагає високої енергії активації 53,54 ккал/моль. Проміжний продукт із відкритим циклом INT4 на

52,56 ккал/моль менш стабільний, ніж INT3o. Обертання триазольного фрагмента навколо зв'язку C–N відбувається легко з енергією активації 7,29 ккал/моль. Проміжна сполука INT5 має майже таку саму стабільність, як і INT4, і зазнає закриття циклу через бар'єр активації 8,52 ккал/моль. Показано, що розкриття хіназолового кільця є швидкість-визначальною стадією.

Другий механізм перегрупування Дімрота каталізується водою. Вода виникає в реакційній суміші на попередній стадії дегідратації. Механізм внутрішньомолекулярного перегрупування включає приєднання молекули води, відкриття циклу, обертання 1,2,4-триазолу, закриття циклу та елімінацію молекули води (рис. 2.3).

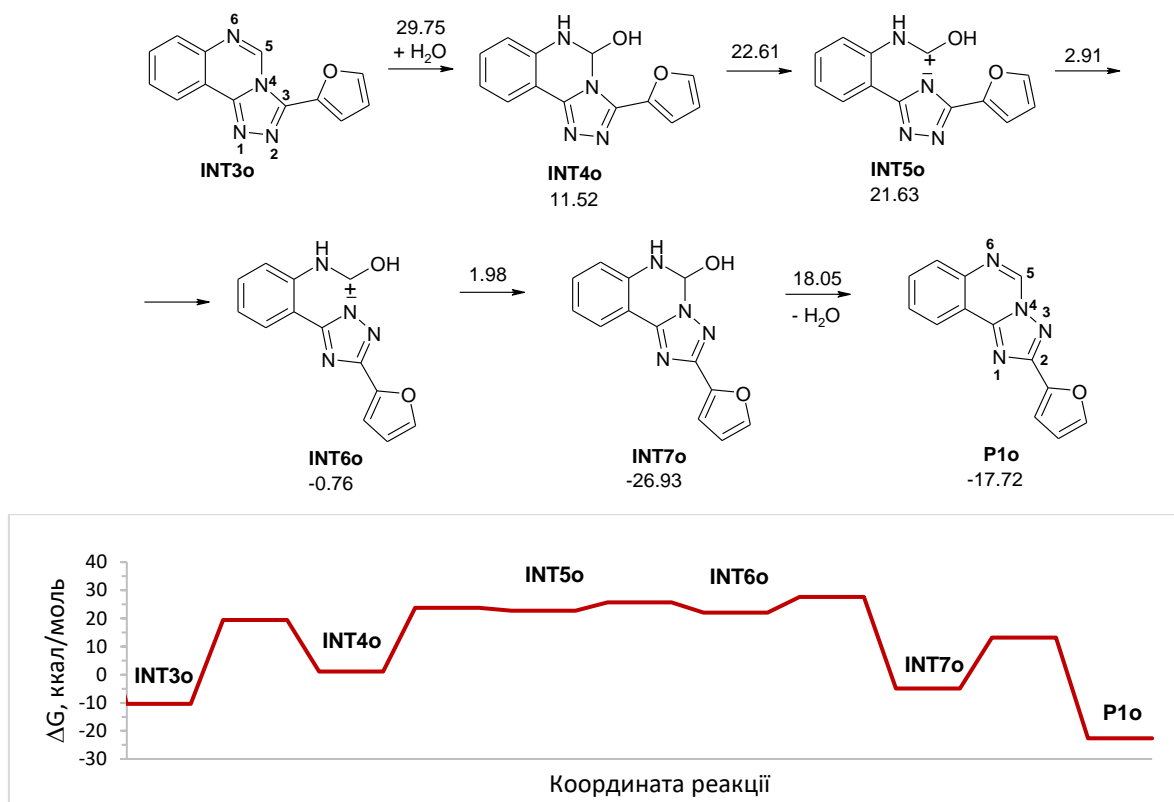


Рис. 2.3 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельований шлях перегрупування Дімрота 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназоліну в оцтовій кислоті разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

Приєднання молекули води до подвійного зв'язку C5=N6 має енергію активації 29,75 ккал/моль і є ендергонічним процесом. Наступним кроком є розкриття циклу шляхом розриву зв'язку N4–C5. Нестабільний INT5o

піддається швидкому перетворенню в дещо більш стабільний INT6o, завдяки обертанню триазольного фрагмента навколо зв'язку C–N. Закриття кільця відбувається дуже швидко, через малий бар'єр активації 1,98 ккал/моль і призводить до стабільного INT7o. Останнім кроком є відщеплення молекули води з INT7o, що призводить до утворення 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназоліну (P1o), який є продуктом перегрупування Дімрота. Лімітуючою стадією, для перегрупування за участю води, є приєднання молекули води до 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназоліну (INT3o). Високий бар'єр активації можна подолати в умовах реакції. Тому цей процес, а саме участь нуклеофілу, відкриття та закриття циклу під час нуклеофільної атаки, слід розглядати як перегрупування відповідно до ANRORC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure in nucleophilic attack on ring – додавання нуклеофіла, розкриття та закриття кільця при нуклеофільній атаці на кільце) механізму, запропонованому у 1978 р. ван дер Пласом Хенком [199].

Порівняльний аналіз двох змодельованих механізмів перегрупування Дімрота показує, що механізм за участю води є більш енергетично вигідним, ніж некаталізований. Перегрупування Дімрота є термодинамічно контрольованим, а рівновага реакції визначається стабільністю відповідних ізомерів. 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (P1o) на 6,98 ккал/моль більш стабільний, ніж 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназолін (INT3o).

Також змодельовано гетероциклізацію *N'*-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]-тіофен-2-карбогідрозиду та *N'*-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]пірол-2-карбогідрозиду в оцтовій кислоті. Відповідні шляхи реакції разом із відповідними діаграмами вільної енергії Гіббса розміщені в додатку Б (рис.Б1 та рис.Б2). Енергії активації змодельованих реакцій для трьох гетероциклів відрізняються несуттєво (рис. 2.1, 2.3, додаток Б, рис.Б1 та рис. Б2). 2-(тіофен-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (P1s) на 12,69 ккал/моль більш стабільний, ніж 2-(тіофен-2-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназолін (INT3s), 2-(пірол-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (P1n) на 11,97 ккал/моль більш стабільний, ніж 2-(пірол-2-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназолін (INT3n).

2.1.2 Гідролітичне розщеплення 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолінів. Згідно з експериментальними даними, гідролітичне розкладання 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів відбувається у присутності хлоридної кислоти при нагріванні. Механізм кислотного-каталізованого реакції було змодельовано для гідролізу 2-(фур-2-іл)-, 2-(тіофен-2-іл)- та 2-(пірол-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів.

Змодельований шлях гідролізу 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну при кислотному каталізі з відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса показано на рис. 2.4.

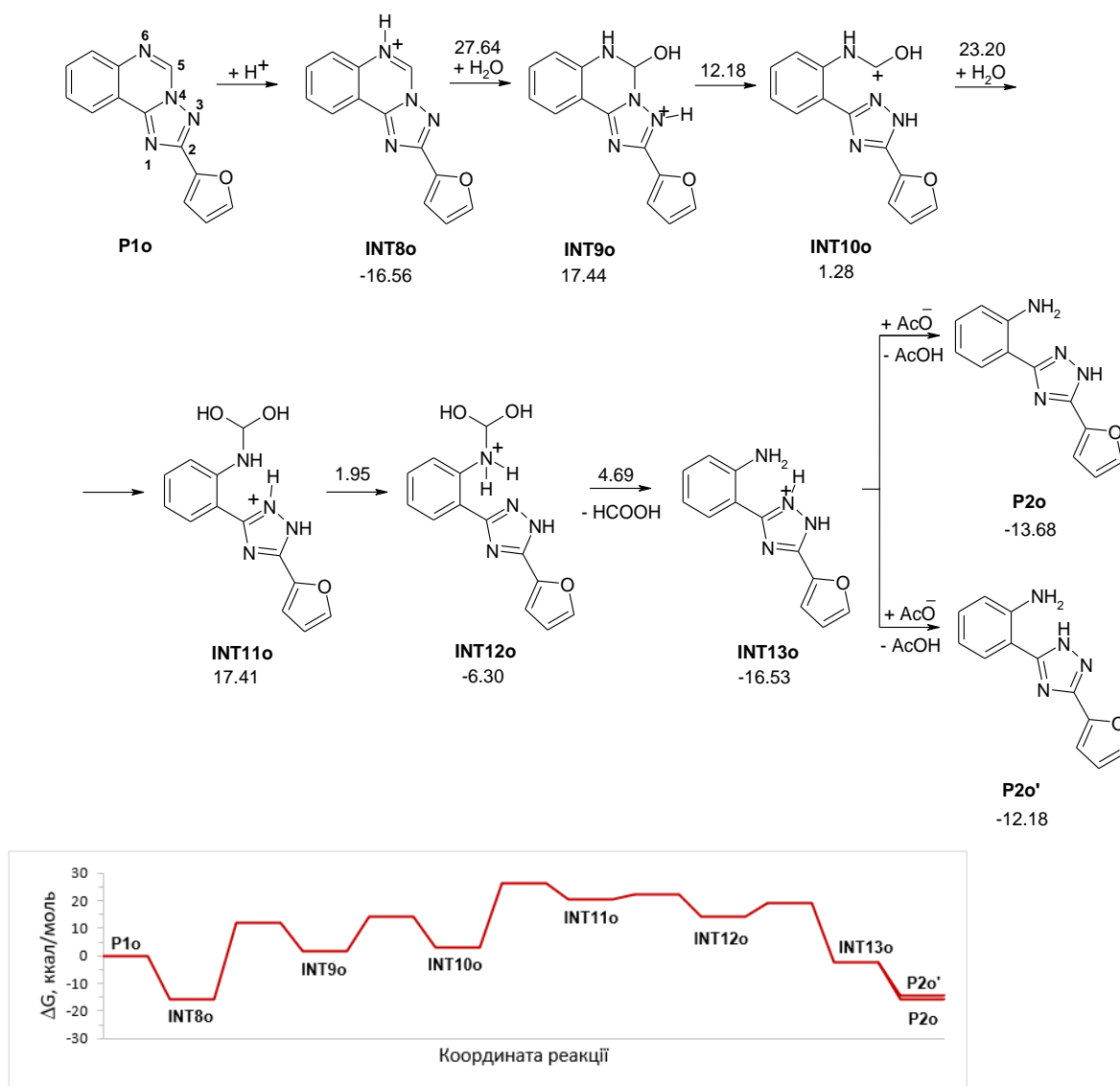


Рис. 2.4 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельований шлях кислотного-каталізованого гідролітичного розщеплення 2-(фур-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну у воді разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

Реакція починається з протонування атома Нітрогену N6 гетероциклу P1o. Цей процес є безбар'єрним і екзергонічним. Приєднання молекули води до протонованого INT8o має енергію активації 27,64 ккал/моль і призводить до утворення INT9o, який є менш стабільним, ніж реагенти. Ця реакція приєднання відбувається з допомогою води, що забезпечує зменшення енергії активації процесу. Присутність протонованого Нітрогену в триазольному кільці сприяє розриву зв'язку N4–C5, що призводить до утворення проміжної сполуки з відкритим циклом INT10o. Підвищена електрофільність атома Карбону C5 в INT10o сприяє нуклеофільній атаці на нього молекули води. Додавання молекули води до INT10o сприяє утворенню INT11o, який є нестабільним і піддається швидкому перетворенню в більш стабільний INT12o, шляхом перенесення протону між двома атомами Нітрогену. Швидке вивільнення молекули мурашиної кислоти з INT12o призводить до INT13o. Депротонування INT13o відбувається при обробці реакційної суміші ацетатом натрію [63,64]. У результаті цього процесу утворюються два ізомери 2-(3-фур-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілін (P2o) і 2-(3-фур-2-іл)-2*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілін (P2o'). Судячи з енергій обох ізомерів, вони існують у розчині одночасно, що узгоджується з результатами попередньої роботи з таутомерного дослідження 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів [200, 201-205]. Найвищий бар'єр активації процесу гідролізу розраховано для стадії додавання молекули води (рис. 2.4).

Змодельовані шляхи реакції разом із відповідними діаграмами вільної енергії Гіббса для гідролізу 2-(тіофен-2-іл)- та 2-(пірол-2-іл)-[1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолінів показані в додатку В (рис.В1 та рис.В2). Енергії активації змодельованих реакцій для трьох гетероциклів відрізняються несуттєво (рис. 2.4, додаток В (рис.В1 та рис.В2)). Гідролітичне розкладання тіофензаміщеного гетероциклу (P1s) є найлегшим процесом серед трьох досліджених гетероциклів.

Таким чином, отримані результати показали, що гетероциклізація відбувається шляхом перенесення протону від атома Нітрогену хіназолінової

системи до Оксигену карбонільної групи, внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням нового зв'язку CN, відщеплення молекули води [206]. Ці перетворення призводять до 2-гетарил[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназолінів, які зазнають перегрупування Дімрота за допомогою ANRORC-механізму до 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів. Кисотно-каталізований гідроліз 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів включає протонування атома Нітрогену хіназолінового циклу, приєднання молекули води до протонованої [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінової системи, відкриття хіназолінового циклу, приєднання другої молекули води, відщеплення мурашиної кислоти та депротонування.

2.2 Дослідження таутомерної рівноваги в ряду 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів

В даній роботі проведено теоретичне дослідження таутомерії синтезованих 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів. Це є важливим для прогнозування реакційної здатності, включаючи регіохімію, для цих сполук і подальшого вивчення їх потенційної біологічної активності.

Усі розрахунки проводили з використанням набору програм Gaussian 09 [192]. Оптимізацію геометрії проводили на рівні m06-2X у поєднанні з базовим набором типу Pople 6-311++G(d,p). Для врахування ефекту розчинника була застосована модель SMD з метанолом ($\epsilon = 32,613$) як розчинником. Спектральні розрахунки проводилися на рівні SMD/PBE1PBE з використанням розробленого нами базового набору STO^{##}-3Gel [207], який продемонстрував високу ефективність для розрахунку електричних і магнітних властивостей [85]. Інтенсивності розрахованих спектрів масштабували за допомогою програми Gabedit [208], щоб відповідати найбільш інтенсивній смугі, отриманій експериментально. Атомні заряди NBO, властивості межових молекулярних орбіталей і дипольні моменти обчислюються на рівні SMD/M06-2X/6-311++G(d,p).

Ультрафіолетові видимі спектри сполук **1-6**, розчинених у метанолі, реєстрували за допомогою двопроменевого UV-vis спектрофотометра SPECORD 200 в області 200–380 нм при кімнатній температурі [200].

2.2.1 Конформаційний аналіз і заселеність таутомерів. Шість синтезованих 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (**1-6**) були використані для вивчення їх таутомерної поведінки [208, 201]. Відповідними 3-гетарилами є бензофуран-2-іл (**1**), бензотіофен-2-іл (**2**), індол-3-іл (**3**), фуран-2-іл (**4**), тіофен-2-іл (**5**) та пірол-2-іл (**6**). Кожна зі сполук має три таутомери А, В і С, відповідно до положення атома водню в триазольному кільці N1-H, N2-H і N4-H (рис. 2.5). Кожен таутомер має чотири конформери (с1-с4), завдяки здатності обертати замісники в положеннях 3 і 5 (рис.2.5). Тобто для 96 структур розраховано вільну енергію Гіббса та заселеність. Результати, отримані в метанолі та газовій фазі, наведені в таблицях 2.1 та 2.2 відповідно. Оптимізація геометрії для різних торсійних кутів ψ_1 та ψ_2 дозволила локалізувати всі можливі конформації (рис.2.5).

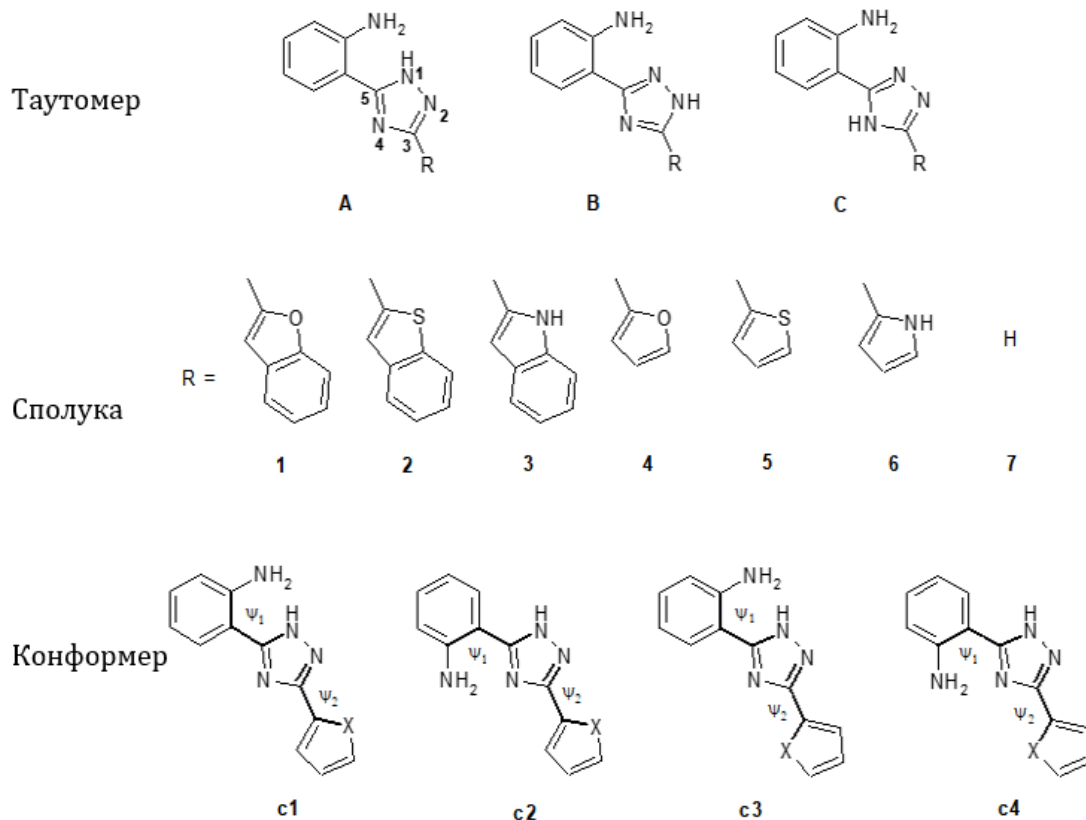


Рис. 2.5 Таутомери А-С і конформери с1-с4 для триазолів **1-7**

Для дослідження впливу заміщення на стабільність різних таутомерів було змодельовано незаміщену в положенні 3 сполуку триазольного кільця 2-(1,2,4-триазол-5-іл)анілін (7). Його розрахункові характеристики наведені в таблицях 2.2 і 2.3.

Найбільш типовими таутомерами для сполук 1-7 є А і В як у газовій фазі, так і в метанолі (таблиці 2.1, 2.2, 2.3). Структури таутомерних форм 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, які мають заселеність більше 5%, представлені на рис. 2.6. Вони мають структуру, близьку до плоскої (Таблиці 2.1 і 2.2). Структури 1В-с1, 2В-с3, 3В-с3, 4В-с1, 4В-с3, 5В-с3, 6В-с3 є більш плоскими, що сприяє ароматичності та, таким чином, підвищує їх заселеність.

Кілька внутрішньомолекулярних водневих зв'язків забезпечують стабілізаційний ефект (рис. 2.6, 2.7). Водневі зв'язки в таутомері А утворюються між Гідрогеном аміногрупи та Нітрогеном N5 триазолу, а також між Гідрогеном гетарильного замісника та атомами Нітрогену N2 і N5 триазолу. У таутомері В водневі зв'язки можуть утворюватися Гідрогеном аміногрупи та Гідрогеном фенілу з атомами Нітрогену N5 і N1 триазолу, між Гідрогеном гетарилового замісника та Нітрогеном N5 триазолу, а також між Гідрогеном N2-Н триазолу та гетероатомом гетарилового замісника. Таутомер С має найвищу відносну енергію внаслідок стеричних перешкод (табл. 2.1, 2.2) і дестабілізуючої близькості двох неподілених електронних пар у атомів N1 і N2, що також спостерігалось раніше для 5-заміщених 1,2,4-триазолів [209].

Таблиця 2.1

SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки обраних структурних параметрів, відносної вільної енергії Гіббса^a, і заселеність триазолів 1-6 в метанолі

Структура	ψ_1 , град.	ψ_2 , град.	$\Delta G_{\text{відн.}}$, ккал/моль	P, %	ΣP , %	Структура	ψ_1 , град.	ψ_2 , град.	$\Delta G_{\text{відн.}}$, ккал/моль	P, %	ΣP , %
1A-c1	27.3	-0.4	1.80	2.63	71.32	4A-c1	-27.3	0.4	2.06	1.19	60.59
1A-c2	163.2	0.7	0.00	54.73		4A-c2	159.1	-1.8	0.00	38.44	

Продовження таблиці 2.1

1A-c3	-26.5	179.9	1.45	4.75		4A-c3	-27.9	178.6	2.27	0.83	
1A-c4	158.3	178.9	1.06	9.21		4A-c4	162.4	-178.6	0.38	20.13	
1B-c1	-1.8	-0.5	0.83	13.53	28.26	4B-c1	-0.9	0.1	0.64	13.01	39.05
1B-c2	163.9	-0.1	1.07	8.94		4B-c2	-164.6	-1.5	0.61	13.69	
1B-c3	-4.3	-178.0	1.57	3.89		4B-c3	-2.1	178.1	0.84	9.32	
1B-c4	160.5	175.7	1.99	1.90		4B-c4	164.5	177.8	1.51	3.03	
1C-c1	15.0	2.4	3.06	0.31	0.41	4C-c1	11.0	-2.3	3.40	0.12	0.36
1C-c2	-151.5	-2.6	5.65	0.00		4C-c2	-151.6	-1.9	5.41	0.00	
1C-c3	-16.6	176.9	3.80	0.09		4C-c3	-11.6	-178.5	3.03	0.23	
1C-c4	-151.2	-179.7	5.40	0.01		4C-c4	-151.6	178.2	5.00	0.01	
2A-c1	26.8	-0.9	1.58	2.59	58.46	5A-c1	27.8	1.9	1.74	2.21	53.94
2A-c2	159.0	-0.4	0.05	34.40		5A-c2	-159.4	-2.2	0.23	28.47	
2A-c3	-26.9	179.4	2.05	1.17		5A-c3	27.0	-179.0	1.89	1.72	
2A-c4	157.9	177.2	0.36	20.30		5A-c4	-163.0	179.9	0.39	21.54	
2B-c1	-3.1	-12.2	2.00	1.29	41.45	5B-c1	-2.3	-20.4	2.02	1.37	45.84
2B-c2	160.3	-10.1	3.21	0.16		5B-c2	-159.8	14.9	1.92	1.64	
2B-c3	-2.5	179.6	0.00	37.45		5B-c3	1.4	-173.1	0.00	41.74	
2B-c4	165.6	-171.6	1.59	2.55		5B-c4	-161.2	-173.9	2.16	1.09	
2C-c1	15.8	3.4	3.76	0.06	0.08	5C-c1	0.0	0.0	3.16	0.20	0.21
2C-c2	152.1	2.7	4.69	0.01		5C-c2	-152.9	-5.1	4.96	0.01	
2C-c3	-15.3	-153.1	5.34	0.01		5C-c3	0.0	180.0	5.57	0.00	
2C-c4	154.2	172.4	7.02	0.00		5C-c4	-155.8	-163.7	6.47	0.00	
3A-c1	-27.6	-0.5	1.67	2.33	63.31	6A-c1	-27.5	0.0	2.59	0.57	35.96
3A-c2	163.8	1.6	0.00	39.29		6A-c2	158.2	-2.9	0.49	19.74	
3A-c3	-26.7	-179.7	1.26	4.69		6A-c3	-27.7	179.3	2.09	1.32	
3A-c4	158.3	179.9	0.50	17.00		6A-c4	162.9	178.2	0.68	14.33	
3B-c1	-3.2	-9.2	2.00	1.33	36.22	6B-c1	-0.1	-0.2	2.32	0.90	63.58
3B-c2	166.0	5.2	2.43	0.65		6B-c2	-158.6	4.5	2.06	1.39	
3B-c3	-3.5	-179.1	0.32	23.09		6B-c3	-1.8	179.6	0.00	45.17	
3B-c4	166.7	-176.2	0.75	11.15		6B-c4	-164.1	177.9	0.61	16.12	

Продовження таблиці 2.1

3C-c1	0.0	0.0	2.69	0.42	0.46	6C-c1	0.0	0.0	2.78	0.41	0.45
3C-c2	150.4	1.9	4.45	0.02		6C-c2	-150.1	-1.1	4.26	0.03	
3C-c3	11.3	167.4	4.48	0.02		6C-c3	-13.5	-166.8	4.91	0.01	
3C-c4	150.9	169.5	6.48	0.00		6C-c4	-148.9	-169.3	5.95	0.00	

^a Відносно найбільш стабільного таутомеру для кожної сполуки.

Таблиця 2.2

SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки обраних структурних параметрів, відносної вільної енергії Гіббса^a, і заселеність триазолів 1-6 в газовій фазі

Структура	Ψ_1 , град.	Ψ_2 , град.	$\Delta G_{\text{відн}}$, ккал/моль	P, %	ΣP , %	Структура	Ψ_1 , град.	Ψ_2 , град.	$\Delta G_{\text{відн}}$, ккал/моль	P, %	ΣP , %
1A-c1	24.6	0.9	2.9	0.36	28.58	4A-c1	-24.4	-1.5	3.36	0.19	23.00
1A-c2	160.9	-2.1	0.73	14.06		4A-c2	160.7	-2.7	1.05	9.51	
1A-c3	-23.7	-178.8	3.48	0.14		4A-c3	-23.4	-178.9	3.80	0.09	
1A-c4	163.0	179.8	0.73	14.02	71.36	4A-c4	165.1	-179.2	0.85	13.21	76.93
1B-c1	-2.3	0.2	0.00	48.10		4B-c1	-2.51	0.27	0.00	55.79	
1B-c2	172.3	1.4	0.44	22.96		4B-c2	-172.2	-1.5	0.60	20.10	
1B-c3	-2.8	161.5	3.70	0.09		4B-c3	-2.4	-177.6	4.31	0.04	
1B-c4	172.1	166.2	3.22	0.21	0.06	4B-c4	-170.9	175.3	2.38	1.00	0.06
1C-c1	10.9	-10.4	6.96	0.00		4C-c1	11.6	-8.1	7.11	0.00	
1C-c2	-158.8	2.8	10.39	0.00		4C-c2	-157.4	2.10	10.52	0.00	
1C-c3	-12.7	178.4	3.97	0.06		4C-c3	-6.4	-179.5	4.03	0.06	
1C-c4	-157.4	179.9	7.35	0.00	89.64	4C-c4	-157.4	178.9	7.81	0.00	90.94
2A-c1	0.1	0.0	4.26	0.04		5A-c1	24.0	0.4	2.50	0.75	
2A-c2	159.5	-2.4	0.00	46.58		5A-c2	-161.3	1.3	0.15	38.96	
2A-c3	-23.9	179.8	2.51	0.67		5A-c3	24.3	-178.2	2.56	0.67	
2A-c4	160.9	178.3	0.06	42.35	10.36	5A-c4	-163.3	-179.4	0.00	50.56	9.06
2B-c1	-3.1	-9.9	1.26	5.54		5B-c1	0.0	0.0	16.86	0.00	
2B-c2	168.0	-12.9	2.30	0.96		5B-c2	13.0	17.5	2.46	0.80	
2B-c3	-2.5	-166.3	1.80	2.24		5B-c3	2.3	-170.1	1.29	5.69	
2B-c4	171.6	167.2	1.99	1.62	0.00	5B-c4	-170.6	-166.9	1.77	2.57	0.00
2C-c1	2.9	2.6	6.58	0.00		5C-c1	0.0	0.0	6.51	0.00	
2C-c2	158.4	-2.7	8.86	0.00		5C-c2	-157.9	-3.8	8.80	0.00	
2C-c3	-10.6	-162.7	5.84	0.00		5C-c3	0.0	-180.0	6.94	0.00	
2C-c4	158.7	175.2	8.38	0.00	68.34	5C-c4	-158.3	-175.1	10.50	0.00	43.63
3A-c1	-24.1	-0.7	2.36	0.97		6A-c1	-24.1	-1.2	2.88	0.43	

Продовження таблиці 2.2

3A-c2	162.3	-0.7	0.00	51.97		6A-c2	160.3	-2.2	0.34	31.30	
3A-c3	-24.7	179.4	2.40	0.91		6A-c3	-25.2	178.8	2.78	0.51	
3A-c4	154.7	174.7	0.76	14.49		6A-c4	155.4	175.1	0.94	11.39	
3B-c1	-4.32	-24.8	4.86	0.01	31.59	6B-c1	0.0	-0.2	5.68	0.00	56.23
3B-c2	172.9	25.8	5.23	0.01		6B-c2	-168.0	28.8	5.24	0.01	
3B-c3	-2.5	179.8	0.37	27.79		6B-c3	-2.3	179.9	0.00	55.39	
3B-c4	166.2	174.0	1.55	3.78		6B-c4	-172.8	-176.0	2.49	0.83	
3C-c1	0.0	0.0	3.94	0.07	0.07	6C-c1	0.0	0.0	3.54	0.14	0.14
3C-c2	157.6	-0.6	7.64	0.00		6C-c2	-156.2	0.6	7.58	0.00	
3C-c3	11.3	152.5	9.23	0.00		6C-c3	-11.3	-148.5	9.43	0.00	
3C-c4	156.9	155.0	12.36	0.00		6C-c4	156.70	-153.0	12.64	0.00	

^a Відносно найбільш стабільного таутомеру для кожної сполуки.

Газова фаза сприяє стійкості таутомеру А сполук 2, 3, 5 і 7. Фуран і бензофуран у положенні 3 1,2,4-триазолу значно підвищують стабільність таутомеру В у газовій фазі, порівняно з 3-незаміщеним 1,2,4-триазолом (7) (Таблиці 2.2, 2.3), що можна пояснити утворенням додаткових сильніших внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між атомами гетарильної частини та триазольного кільця для таутомеру В, ніж для таутомеру А (рис. 2.6).

Таблиця 2.3

Розрахунки відносної вільної енергії Гібса^a і заселеність триазолів 7 в газовій фазі (M06-2X/6-311++G(d,p)) і метанолі (SMD/M06-2X/6-311++G(d,p))

Структура	Газова фаза			метанол		
	$\Delta G_{\text{відн}}$, ккал/моль	P, %	ΣP , %	$\Delta G_{\text{відн}}$, ккал/моль	P, %	ΣP , %
7A-c1	2.70	0.91	88.90	1.35	4.55	34.53
7A-c2	0.00	87.99		0.24	29.98	
7B-c1	1.55	6.46	11.09	0.00	44.71	64.78
7B-c2	1.74	4.63		0.47	20.07	
7C-c1	5.72	0.01	0.01	2.50	0.66	0.69
7C-c2	9.08	0.00		4.34	0.03	

^a Відносно найбільш стабільного таутомеру для кожної сполуки.

Геометрія сполук 1-7 незначно змінюється в метанольному розчині, порівняно з газовою фазою (рис. 2.6, 2.7, 2.8).

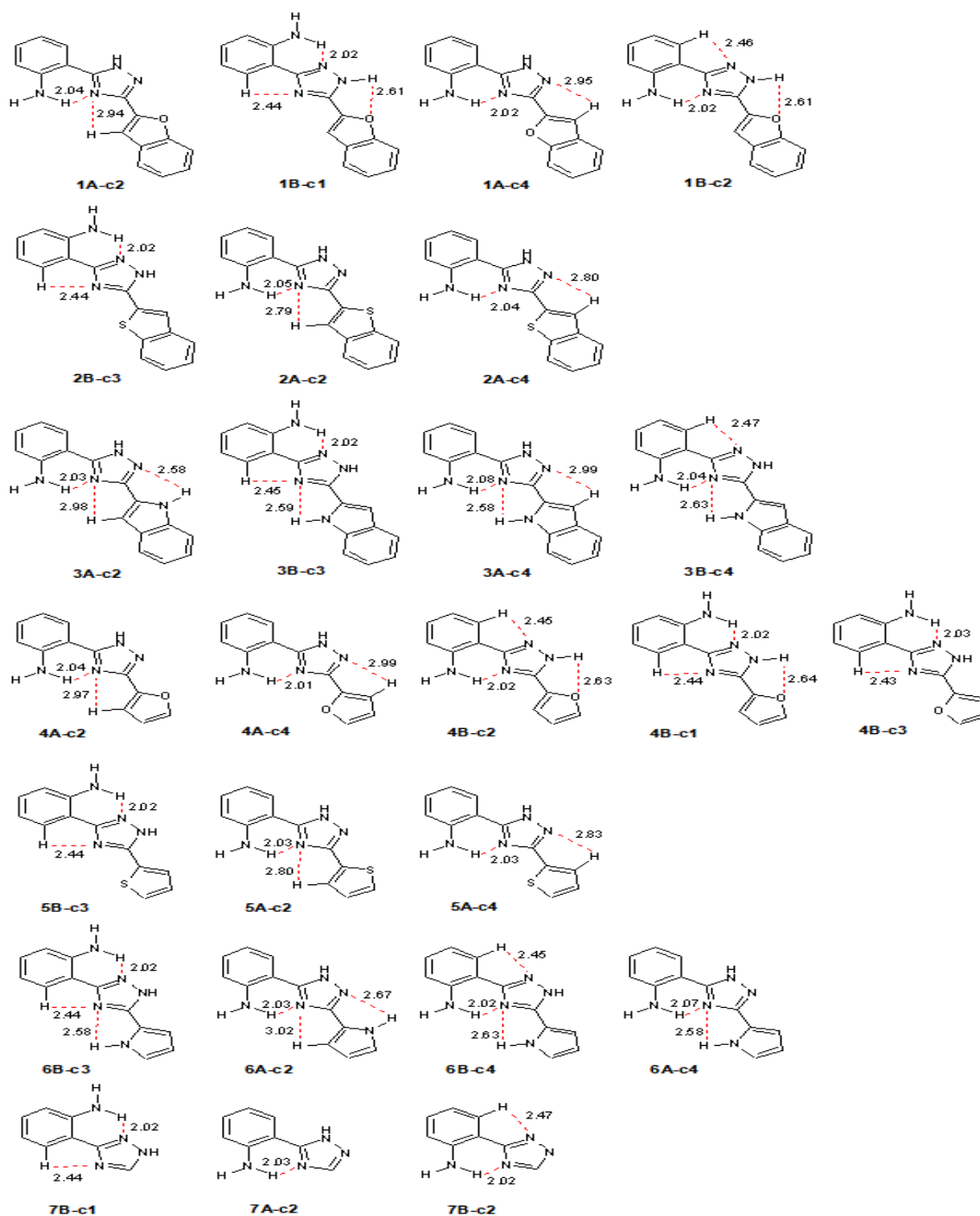


Рис. 2.6 M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки обраних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків для найбільш стабільного таутомера триазолів 1-6 в газовій фазі

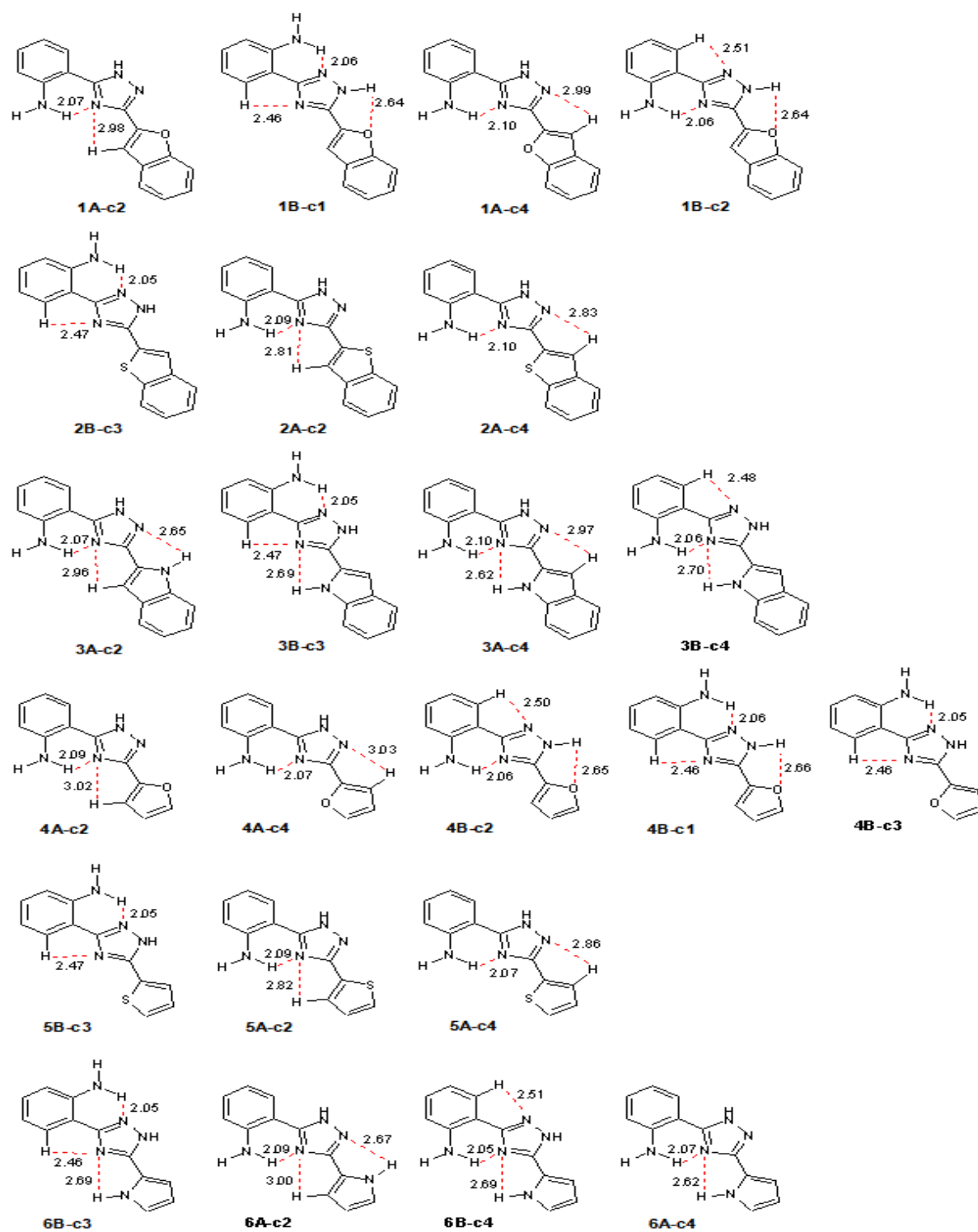


Рис. 2.7 SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки обраних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків для найбільш стабільного таутомера триазолів 1-6 в метанолі

Відстань водневого зв'язку, в основному, дещо збільшується в розчині. Метанол в якості розчинника, значно стабілізує таутомер А для сполук 1 і 4, можливо, завдяки високій електронегативності кисню гетарильного фрагмента та його здатності утворювати міжмолекулярні водневі зв'язки з молекулами метанолу для підвищення стабільності таутомера А (рис. 2.7). При цьому, атом кисню таутомеру В сполук 1 і 4 бере участь в утворенні внутрішньомолекулярного зв'язку з воднем аміногрупи. Таутомер А є переважаючою формою в метанолі для сполук 1-5 з порядком заповнення $1>3>4>2>5$.

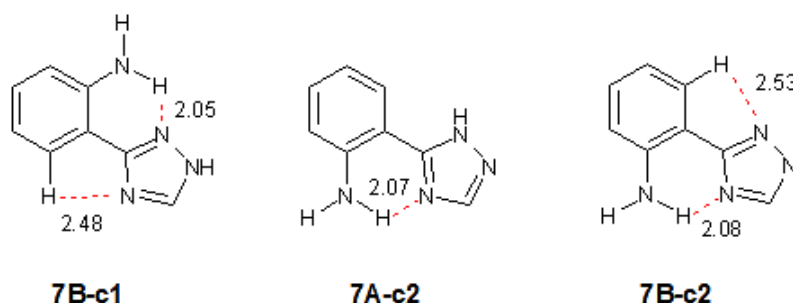


Рис. 2.8 SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки обраних структурних параметрів для найбільш стабільних таутомерів триазолів 7 в метанолі

Теоретичне моделювання ізомерних 2-(3-(метоксифеніл)-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, близьких до структур досліджуваних сполук, показало, що для N2-H (В) таутомеру, домінуючим є о-метокси ізомер через утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку Н---О між Гідроеном N2-H і Оксигеном метоксигрупи [85, 204]. Суміш таутомерних форм N1-H (А) і N2-H (В) була передбачена для мета- і пара-метоксипохідних, де ступінь кон'югації відігравав вирішальну роль [133]. Отримані розрахунки також вказують на те, що таутомери А і В є найбільш репрезентативними для 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, що забезпечується утворенням внутрішньомолекулярних зв'язків і високим ступенем кон'югації через плоскість структури. (Таблиці 2.1, 2.2, 2.3).

2.2.2 Спектральний аналіз у видимому та ультрафіолетовому випромінненні. Розраховані спектри в ультрафіолетовому та видимому випромінненні для найбільш стабільних таутомерів сполук 1-6 зображені на рис. 2.9 [203,210].



Рис. 2.9 Експериментальні УФ/видимі-спектри триазолів 1-6 у метанолі разом із розрахованими SMD/PBE1PBE/STO##-3Gel для обраних таутомерів триазолів 1-6

Основні електронні переходи для таутомерних форм 1-6 перераховані в таблиці 2.4. Енергія вибраних молекулярних орбіталей, залучених до переходів, зібрана в таблиці 2.5. Якщо таутомер представлений декількома конформаціями, заповненими більше ніж на 5%, а також наявністю таутомерної суміші, генерується зважений за Больцманом сумарний спектр (рис. 2.10). Усі розраховані криві порівнювали з експериментальними даними. Дані для розрахункових і експериментальних довжин хвиль поглинання λ_{\max} зібрані в таблиці 2.6.

Таблиця 2.4

Основні електронні переходи для таутомерних форм 1-6

Структура	λ_{\max} , (нм)	Електронні переходи	Структура	λ_{\max} , (нм)	Електронні переходи
1A-c2	226	HOMO-1 \rightarrow LUMO+1	4B-c2	222	HOMO \rightarrow LUMO+7
		HOMO \rightarrow LUMO+7			HOMO-1 \rightarrow LUMO+1
	266	HOMO \rightarrow LUMO			HOMO \rightarrow LUMO+4
		HOMO-1 \rightarrow LUMO		HOMO-1 \rightarrow LUMO	
		HOMO-1 \rightarrow LUMO+1		HOMO \rightarrow LUMO	
	291	HOMO \rightarrow LUMO+1		260	HOMO \rightarrow LUMO
		HOMO \rightarrow LUMO			HOMO-1 \rightarrow LUMO
					HOMO \rightarrow LUMO+1
1B-c1	217	HOMO \rightarrow LUMO+4	4B-c1	284	HOMO \rightarrow LUMO+1
		HOMO-2 \rightarrow LUMO			HOMO \rightarrow LUMO
		HOMO-1 \rightarrow LUMO+1		215	HOMO \rightarrow LUMO+7
		HOMO \rightarrow LUMO+6			HOMO \rightarrow LUMO
	266	HOMO-1 \rightarrow LUMO		241	HOMO-1 \rightarrow LUMO
		HOMO \rightarrow LUMO+1			HOMO \rightarrow LUMO
		HOMO \rightarrow LUMO			
	1A-c4	226		HOMO \rightarrow LUMO	4B-c3
HOMO-1 \rightarrow LUMO			HOMO \rightarrow LUMO		
HOMO-1 \rightarrow LUMO+1			280	HOMO \rightarrow LUMO+7	
268		HOMO \rightarrow LUMO+1		HOMO \rightarrow LUMO	
		HOMO-1 \rightarrow LUMO+1	215	HOMO-1 \rightarrow LUMO+1	
		HOMO \rightarrow LUMO		HOMO \rightarrow LUMO+7	
289		HOMO-1 \rightarrow LUMO		HOMO-2 \rightarrow LUMO+1	
		HOMO-1 \rightarrow LUMO+1	HOMO-1 \rightarrow LUMO+7		
		HOMO \rightarrow LUMO+8	240	HOMO \rightarrow LUMO+7	
		HOMO-2 \rightarrow LUMO+1		HOMO \rightarrow LUMO+2	

Продовження таблиці 2.4

1B-c2	219	HOMO-1 → LUMO+1		256	HOMO-1 → LUMO
		HOMO → LUMO+8			HOMO → LUMO
		HOMO-2 → LUMO+1			HOMO → LUMO+1
	265	HOMO → LUMO	5B-c3	279	HOMO → LUMO+1
		HOMO-1 → LUMO		215	HOMO-1 → LUMO+1
		HOMO → LUMO+1			HOMO → LUMO+3
282	HOMO → LUMO+1	247		HOMO → LUMO	
	HOMO-1 → LUMO			HOMO-1 → LUMO	
2B-c3	229	HOMO-1 → LUMO+4		5A-c2	269
		HOMO-2 → LUMO	HOMO → LUMO		
		HOMO → LUMO+4	HOMO → LUMO+1		
	260	HOMO → LUMO	280		HOMO → LUMO+1
		HOMO-1 → LUMO			HOMO → LUMO
	287	HOMO-1 → LUMO HOMO → LUMO			225
HOMO → LUMO+1		HOMO-1 → LUMO+1			
2A-c2	227	HOMO-1 → LUMO+4		260	HOMO → LUMO
		HOMO-2 → LUMO			HOMO-1 → LUMO
		HOMO → LUMO+4			HOMO-1 → LUMO+1
	273	HOMO-1 → LUMO		290	HOMO → LUMO+1
		HOMO → LUMO			HOMO → LUMO
	292	HOMO → LUMO+1			
2A-c4	228	HOMO-1 → LUMO+4	5A-c4	225	HOMO-1 → LUMO+1
		HOMO-1 → LUMO+5			HOMO → LUMO+6
		HOMO-2 → LUMO			HOMO → LUMO+7
	278	HOMO → LUMO		260	HOMO → LUMO
		HOMO-1 → LUMO			HOMO-1 → LUMO+1
	292	HOMO → LUMO+1			HOMO → LUMO+1
3A-c2	219	HOMO-1 → LUMO+10	6B-c3	291	HOMO-1 → LUMO
		HOMO-2 → LUMO+1			HOMO → LUMO
		HOMO → LUMO+10		217	HOMO → LUMO+1
		HOMO-1 → LUMO+9			HOMO → LUMO+4
	269	HOMO → LUMO+1	6A-c2	253	HOMO-1 → LUMO
		HOMO → LUMO			HOMO → LUMO+2
		HOMO-1 → LUMO+1			HOMO-1 → LUMO+2
	291	HOMO-1 → LUMO		279	HOMO → LUMO+2
		HOMO → LUMO			HOMO → LUMO
		HOMO → LUMO+1			HOMO-1 → LUMO

Продовження таблиці 2.4

3B-c3	219	HOMO-1 → LUMO+10		213	HOMO-2 → LUMO
		HOMO → LUMO+7			HOMO → LUMO+4
		HOMO-1 → LUMO+7			HOMO-1 → LUMO+4
		HOMO → LUMO+10			
	284	HOMO → LUMO+1		242	HOMO → LUMO+7
		HOMO → LUMO			HOMO → LUMO+6
		HOMO-1 → LUMO			HOMO-1 → LUMO+7
		HOMO-1 → LUMO+1			HOMO-1 → LUMO
3A-c4	220	HOMO → LUMO+9	6B-c4	289	HOMO → LUMO
		HOMO-1 → LUMO+9			HOMO-1 → LUMO
		HOMO-1 → LUMO+1		223	HOMO-1 → LUMO
	273	HOMO → LUMO+1			HOMO → LUMO+7
		HOMO → LUMO			HOMO → LUMO+2
		HOMO-1 → LUMO+1		256	HOMO → LUMO+2
	288	HOMO-1 → LUMO			HOMO-1 → LUMO+2
		HOMO → LUMO			HOMO → LUMO
		HOMO → LUMO+1			HOMO-1 → LUMO
	221	HOMO-1 → LUMO+9		281	HOMO → LUMO
		HOMO-1 → LUMO+8			HOMO-1 → LUMO
		HOMO → LUMO+7			HOMO → LUMO+2
3B-c4	283	HOMO → LUMO	6A-c4	213	HOMO-2 → LUMO
		HOMO-1 → LUMO			HOMO → LUMO+4
					HOMO-1 → LUMO+4
		HOMO-1 → LUMO+1		243	HOMO → LUMO+7
		HOMO → LUMO+1			HOMO-1 → LUMO+7
					HOMO-1 → LUMO
4A-c2	223	HOMO → LUMO+6		289	HOMO → LUMO
		HOMO-1 → LUMO			HOMO-1 → LUMO
	244	HOMO-1 → LUMO+2			
		HOMO → LUMO+2			
	290	HOMO → LUMO			
		HOMO-1 → LUMO			
4A-c4	224	HOMO → LUMO+7			
		HOMO-1 → LUMO			
	247	HOMO → LUMO+2			
	295	HOMO-1 → LUMO+2			
		HOMO → LUMO			
		HOMO-1 → LUMO			

Таблиця 2.5

**SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки енергії обраних
молекулярних орбіталей, залучених до електронних переходів (в eВ)**

	Структура											
МО	1A-c2	1B-c1	1A-c4	1B-c2	2B-c3	2A-c2	2A-c4	3A-c2	3B-c3	3A-c4	3B-c4	4A-c2
HOMO-2	-	-8.16	-	-8.18	-7.87	-7.80	-7.83	-7.58	-	-	-	-
HOMO-1	-7.47	-7.53	-7.47	-7.54	-7.49	-7.42	-7.41	-7.21	-7.25	-7.26	-7.28	-7.56
HOMO	-7.07	-7.02	-7.05	-6.99	-7.00	-7.04	-7.00	-6.96	-6.95	-6.92	-6.90	-7.07
LUMO	-0.55	-0.79	-0.56	-0.80	-0.94	-0.69	-0.70	-0.43	-0.55	-0.41	-0.57	-0.39
LUMO+1	-0.37	-0.10	-0.35	-0.13	-0.10	-0.36	-0.37	-0.24	-0.09	-0.25	-0.12	0.01
LUMO+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.07
LUMO+4	-	0.31	-	-	0.26	0.30	0.30	-	-	-	-	-
LUMO+5	-	-	-	-	-	-	0.32	-	-	-	-	-
LUMO+6	-	0.54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.63
LUMO+7	0.64	-	0.63	-	-	-	-	-	0.68	-	0.76	-
LUMO+8	-	-	-	0.75	-	-	-	-	-	-	0.82	-
LUMO+9	-	-	-	-	-	-	-	0.88	-	0.86	0.83	-
LUMO+10	-	-	-	-	-	-	-	0.90	0.91	-	-	-
	Структура											
МО	4A-c4	4B-c2	4B-c1	4B-c3	5B-c3	5A-c2	5A-c4	6B-c3	6A-c2	6B-c4	6A-c4	
HOMO-2	-	-	-	-8.29	-	-	-	-	-	-	-	
HOMO-1	-7.52	-7.62	-7.62	-7.62	-7.68	-7.63	-7.62	-7.32	-7.30	-7.35	-7.31	
HOMO	-6.97	-6.92	-7.00	-7.00	-7.00	-7.07	-7.05	-6.95	-6.95	-6.90	-6.91	
LUMO	-0.41	-0.37	-0.32	-0.31	-0.66	-0.45	-0.44	-0.07	-0.35	-0.17	-0.38	
LUMO+1	0.01	-0.06	-0.08	-0.08	-0.08	-0.30	-0.31	0.01	0.01	0.00	0.00	
LUMO+2	0.09	-	-	0.02	-	-	-	0.07	-	0.17	-	
LUMO+3	-	-	-	-	0.21	-	-	-	-	-	-	
LUMO+4	-	0.35	-	-	-	-	-	-	0.47	-	0.48	
LUMO+6	-	-	-	-	-	0.63	0.64	-	0.62	-	-	
LUMO+7	0.70	0.80	0.76	0.76	-	-	0.64	0.79	0.66	0.77	0.66	

Сполука **1** має дві смуги в експериментальному УФ/видимому спектрі з максимумами при 219 і 286 нм. Розраховані спектри для найбільш стабільних таутомерів **1** ідеально відповідають першим максимумам поглинання (табл. 2.6). В області широкої експериментальної другої смуги є дві розрахункові смуги (рис. 2.9). Найбільш інтенсивний максимум таутомерів **A** зсувається в

червоний колір, відносно таутомерів **В**. Різні конформери для таутомерів **А** або **В** збігаються один з одним. Найінтенсивніші піки для різних таутомерів складаються з кількох збуджень (Таблиця 2.4). Більш довгохвильову смугу можна віднести до переходу $n \rightarrow \pi^*$, а інші – до $\pi \rightarrow \pi^*$. Перехід НОМО-LUMO сприяє довгохвильовому максимуму. ВЗМО, розташовані нижче, і НВМО, розташовані вище, беруть участь у переходах у випадку короткохвильового діапазону.

Експериментальний УФ/видимий спектр сполуки **2** містить два піки при 230 і 293 нм (рис. 2.10, табл. 2.6). Максимуми поглинання сполуки **2** є батохромно зміщені, порівняно зі сполукою **1**. Розрахований спектр таутомеру **А** показує два піки в області другої експериментальної смуги, тоді як таутомер **В** показує одну довгохвильову смугу, яка добре збігається з експериментальною.

Згідно з експериментальними даними, перші піки обох таутомерів добре збігаються один з одним і злегка зміщені в бік синьої області. Така ж особливість спостерігається для розрахованого першого піку сполуки **3**. Довжини хвиль для експериментальних смуг сполуки **3** становлять 225 і 303 нм. В області другої експериментальної смуги таутомер **В** має два піки, а в спектрі таутомеру **А** – три максимуми поглинання. Порівняння експериментальних спектрів сполук **1, 2, 3** з відповідним сумарним спектром за Больцманом показує задовільні результати (рис. 2.10) [200, 205, 210].

УФ/видимий спектр сполуки **4** містить три експериментальних піки при 225, 254 і 325 нм. Таутомер **А** має три розраховані смуги, тоді як таутомер **В** має чотири смуги, дві з яких відповідають першому експериментальному піку (рис. 2.9, таблиця 2.6). Таутомер **А** краще відповідає експериментальним спектрам, ніж таутомер **В**, який відповідає стабільності таутомерів. Експериментальний спектр сполуки **5** має дві смуги при 218 і 317 нм і одне плече при 260 нм (рис. 2.10, табл. 2.6). Незважаючи на те, що експериментальний спектр **5** не має чітко вираженого піку в середній області, розраховані спектри для обох таутомерів мають кілька піків (рис. 2.9, таблиця

2.6). Другий максимум поглинання в змодельованих спектрах відповідає положенню плеча в експериментальних спектрах. Розраховані УФ-видимі спектри таутомеру **A** мають зсув в червону область, порівняно зі спектром таутомеру **B**. При цьому третій пік у спектрах таутомеру **A** краще відповідає експериментальним даним, ніж таутомеру **B** (рис. 2.10, табл. 2.6).

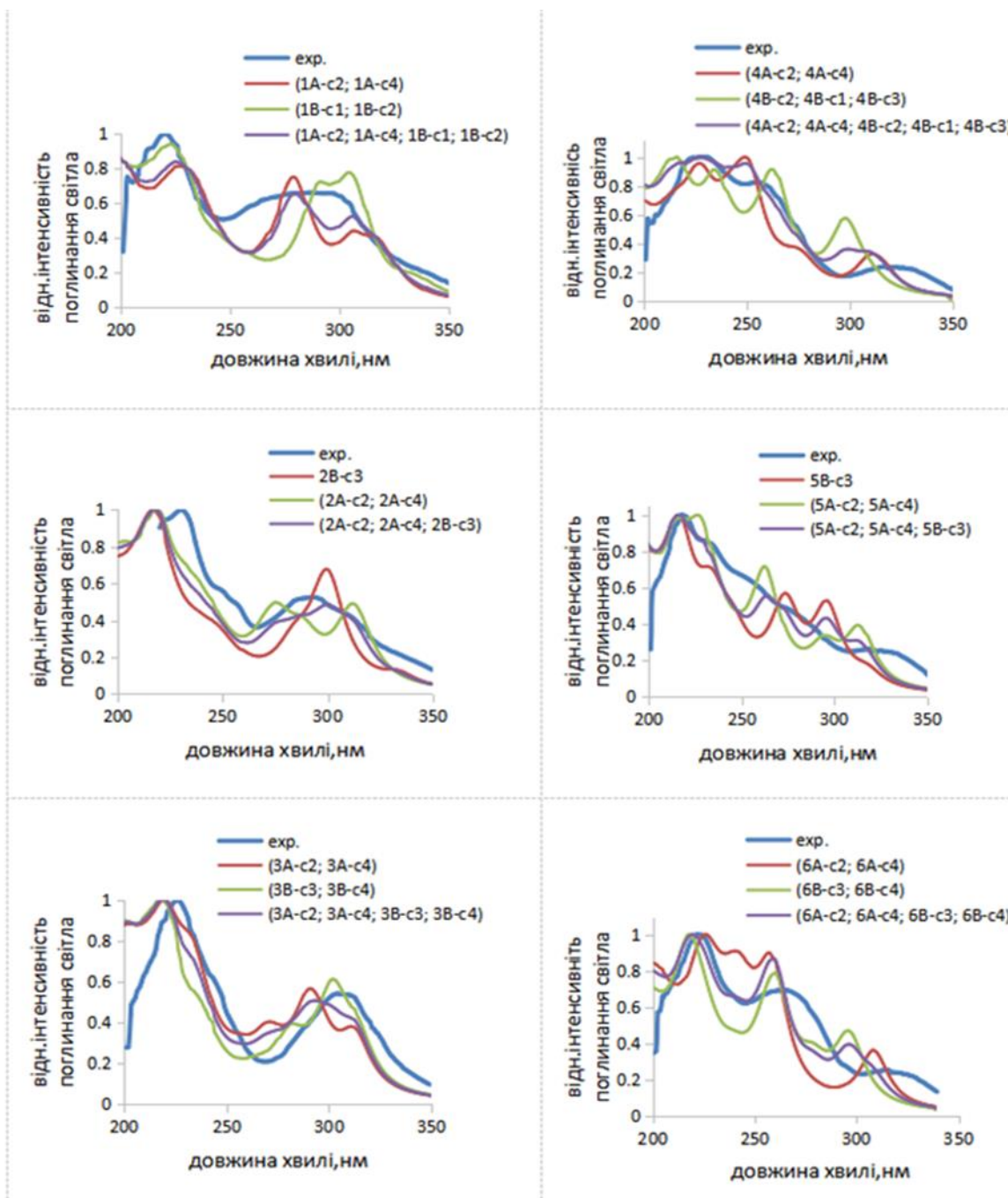


Рис. 2.10 Експериментально визначені УФ/видимі спектри у метанолі та обчислені SMD/PBE1PBE/STO^{##}-3Gel спектри та зважений за Больцманом сумарний спектр для сполук 1-6

Ми припускаємо, що експериментальні спектри можуть бути суперпозицією УФ-видимих спектрів окремих таутомерів. Немає кореляції між довжиною хвилі найкоротшої смуги УФ-видимого спектру сполук 1-6 та енергетичним розривом ВЗМО/НВМО (таблиці 2.6, 2.10), що узгоджується з залученням кількох перехідних молекулярних орбіталей. Розрахунки, виконані на рівні SMD/PBE1PBE з використанням розробленого у нашій групі базового набору STO^{##}-3Gel [132], демонструють високу ефективність моделювання УФ-видимих спектрів і дозволяють визначити відносну стабільність різних таутомерів 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів.

Таблиця 2.6

SMD/ PBE1PBE/STO^{##}-3Gel розрахунки максимумів поглинання (нм) для обраних конформерів та експериментальні дані

Сполука	Конформер	Смуги		
		I	II	III
1	1A-c2	222	274, 301	
	1B-c1	217	287, 297	
	1A-c4	219	275, 301	
	1B-c2	218	285, 301	
	зважений за Больцманом сумарний спектр (1A-c2; 1A-c4)	222	274, 301	
	зважений за Больцманом сумарний спектр (1B-c1; 1B-c2)	218	286, 298	
	зважений за Больцманом сумарний спектр (1A-c2; 1A-c4; 1B-c1; 1B-c2)	221	274, 300	
	Експериментальні дані	219	286	
2	2B-c3	217	301	
	2A-c2	219	277, 311	
	2A-c4	220	272, 312	
	зважений за Больцманом сумарний спектр (2A-c2; 2A-c4)	219	275, 312	
	зважений за Больцманом сумарний спектр (2A-c2; 2A-c4; 2B-c3)	217	300	
	Експериментальні дані	230	293	
3	3A-c2	219	272	290, 310

Продовження таблиці 2.6

	3В-с3	218	282	298
	3А-с4	220	270	295, 308
	3В-с4	219	280	303
	зважений за Больцманом сумарний спектр (3А-с2; 3А-с4)	220	-	291
	зважений за Больцманом сумарний спектр (3В-с3; 3В-с4)	218	-	302
	зважений за Больцманом сумарний спектр (3А-с2; 3А-с4; 3В-с3; 3В-с4)	219	-	293
	Експериментальні дані	225	-	303
4	4А-с2	226	249	310
	4А-с4	227	250	316
	4В-с2	211, 234	260	298
	4В-с1	216, 234	262	296
	4В-с3	215, 233	262	297
	зважений за Больцманом сумарний спектр (4А-с2; 4А-с4)	226	249	311
	зважений за Больцманом сумарний спектр (4В-с1; 4В-с2; 4В-с3)	215, 234	262	297
	зважений за Больцманом сумарний спектр (4А-с2; 4А-с4; 4В-с1; 4В-с2; 4В-с3)	226	249	299
	Експериментальні дані	225	254	325
5	5В-с3	216	273	296
	5А-с2	216,229	261	293, 309
	5А-с4	224	262	293, 311
	зважений за Больцманом сумарний спектр (5А-с2; 5А-с4)	226	262	294, 312
	зважений за Больцманом сумарний спектр (5А-с2; 5А-с4; 5В-с3)	216	263	296, 311
	Експериментальні дані	218	-	317
6	6В-с3	218	260	296
	6А-с2	223,240	256	310
	6В-с4	214	255	279, 300
	6А-с4	223,238	258	313
	зважений за Больцманом сумарний спектр (6А-с2; 6А-с4)	226	257	308

Продовження таблиці 2.6

	зважений за Больцманом сумарний спектр (6B-c3; 6B-c4)	218	260	296
	зважений за Больцманом сумарний спектр (6A-c2; 6A-c4; 6B-c3; 6B-c4)	219	258	296
	Експериментальні дані	221	263	319

2.2.3 Дипольні моменти. Дипольні моменти були розраховані для всіх сполук у газовій фазі та метанольному розчині [200, 211]. Таблиця 2.7 містить розраховані дипольні моменти для всіх сполук. Різні таутомерні форми мають різні електронні структури і, відповідно, різні дипольні моменти. Збільшення дипольного моменту в розчині, порівняно з газовою фазою спостерігається для всіх таутомерів, що свідчить про посилення взаємодії між розчиненою речовиною та розчинником.

Таблиця 2.7

SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки дипольного моменту оптимізованих таутомерів (у Дебаях) у газовій фазі та метанолі

Структура	μ, D		Структура	μ, D		Структура	μ, D	
	газ	метанол		газ	метанол		газ	метанол
1A-c2	2.81	3.69	3A-c2	3.33	4.71	5A-c2	2.22	3.03
1A-c4	2.04	2.78	3A-c4	4.18	5.73	5A-c4	1.70	2.37
1B-c1	3.36	4.31	3B-c3	2.07	2.85	5B-c3	4.12	6.05
1B-c2	3.90	4.88	3B-c4	2.43	2.94	6A-c2	2.09	3.27
2A-c2	2.69	3.38	4A-c2	2.17	3.01	6A-c4	3.41	4.79
2A-c4	2.05	2.49	4A-c4	1.36	1.87	6B-c3	2.43	3.18
2B-c3	4.13	6.27	4B-c1	3.76	4.88	6B-c4	3.34	4.48
			4B-c2	4.28	5.53			
			4B-c3	4.49	6.37			

Найбільше збільшення дипольного моменту для таутомеру **A** спостерігається для сполук **3** і **6**, для таутомеру **B** – для сполук **2** і **5**, що

відповідає абсолютному значенню дипольного моменту. Існує хороша кореляція між дипольними моментами в розчині та газовій фазі для всіх таутомерів з $R^2=0,96$. Як показано в таблиці 2.7 та 2.8, дипольний момент таутомерів залежить від замісників у триазольному кільці. Таутомер **В** має більший дипольний момент, ніж таутомер **А**, для сполук **1**, **2**, **4**, **5** і **7**, тоді як для сполуки **3** спостерігається зворотна ситуація. Відмінності в дипольному моменті між таутомерами **А** і **В** знаходяться в діапазоні 1-3 D. Відмінності в дипольному моменті між різними конформерами **c1-c4** менші і не перевищують 1,5 D.

Таблиця 2.8

SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки зарядів NBO на атомах кільця 1,2,4-триазолу та енергії орбіталей ВЗМО та НВМО енергетичні проміжки ВЗМО/НВМО (в eV) , і дипольний момент (у Дебаях) для сполуки 7 у метанолі

Структура	N ₁	N ₂	C ₃	N ₄	C ₅	H(N ₁ чи N ₂)	N(NH ₂)	μ, D	НОМО	LUMO	ΔE
7A-c2	-0.361	-0.342	0.179	-0.596	0.397	0.453	-0.831	2.99 (2.09) ^a	-7.09	-0.35	6.74
7B-c1	-0.370	-0.351	0.236	-0.572	0.340	0.456	-0.834	5.13 (3.80) ^a	-7.01	-0.06	6.96
7B-c2	-0.345	-0.349	0.238	-0.593	0.337	0.456	-0.840	4.37 (3.43) ^a	-7.02	-0.10	6.93

^a Значення газової фази вказані в дужках.

2.2.4 Молекулярний електростатичний потенціал та розподіл зарядів NBO. Молекулярний електростатичний потенціал (МЕП) показує розподіл молекулярного заряду в термінах розподілу атомного заряду. МЕП, утворений на поверхні електронної густини (рис. 2.11), показує, що таутомери **А** і **В** мають різний розподіл заряду [212]. Найбільш негативний електростатичний потенціал у таутомері **А**, розташований на атомах O, N₂ і N₄ для сполук **1** і **4**, на атомах S, N₂ і N₄ для сполук **2** і **5**, на атомі N₂ і

тієнільному або бензотієнільному фрагменті для сполук **3** і **6**. У випадку таутомеру **В** найбільш негативний електростатичний потенціал для всіх сполук, зосереджений на атомі N4 та амінофенільному заміснику. Найбільш позитивний електростатичний потенціал розташований на атомі водню триазольного циклу в обох таутомерах, а також на атомах водню аміногрупи для таутомеру **A**.

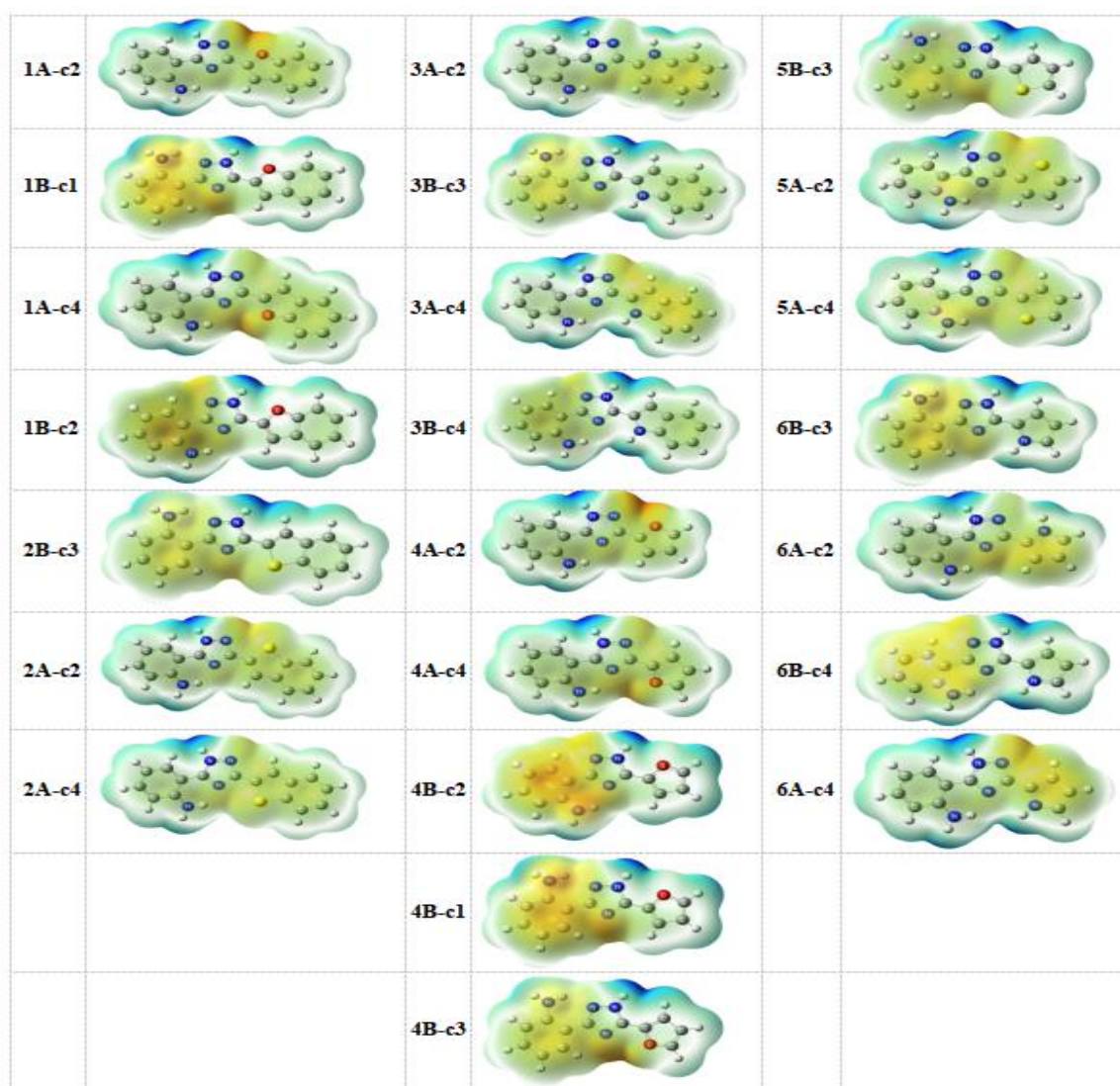


Рис. 2.11 SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки молекулярного електростатичного потенціалу, нанесеного на поверхню електронної густини для сполук 1-6 у метанолі

Розрахований розподіл заряду в 1,2,4-триазольному кільці з використанням техніки NBO для найбільш стабільних таутомерів сполук **1-7** у метанолі показано в таблицях 2.8 і 2.9.

Таблиця 2.9

SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки зарядів NBO на атомах кільця 1,2,4-триазолу для сполук 1-6 у метанолі

Структура	N ₁	N ₂	C ₃	N ₄	C ₅	H(N ₁ чи N ₂)	N(NH ₂)
1A-c2	-0.353	-0.311	0.314	-0.572	0.406	0.458	-0.828
1B-c1	-0.358	-0.339	0.367	-0.546	0.345	0.462	-0.831
1A-c4	-0.348	-0.312	0.314	-0.575	0.405	0.458	-0.829
1B-c2	-0.333	-0.336	0.368	-0.568	0.344	0.462	-0.837
2B-c3	-0.356	-0.343	0.384	-0.555	0.345	0.458	-0.832
2A-c2	-0.355	-0.320	0.331	-0.577	0.408	0.455	-0.828
2A-c4	-0.351	-0.315	0.308	-0.582	0.409	0.455	-0.827
3A-c2	-0.356	-0.329	0.337	-0.577	0.404	0.457	-0.829
3B-c3	-0.360	-0.345	0.391	-0.562	0.344	0.459	-0.832
3A-c4	-0.352	-0.319	0.336	-0.585	0.404	0.457	-0.830
3B-c4	-0.336	-0.340	0.394	-0.589	0.344	0.459	-0.838
4A-c2	-0.353	-0.324	0.295	-0.575	0.408	0.457	-0.830
4A-c4	-0.353	-0.322	0.297	-0.580	0.408	0.454	-0.826
4B-c2	-0.338	-0.340	0.356	-0.577	0.347	0.458	-0.837
4B-c1	-0.363	-0.343	0.352	-0.553	0.348	0.460	-0.832
4B-c3	-0.360	-0.343	0.352	-0.552	0.347	0.459	-0.832
5B-c3	-0.362	-0.345	0.370	-0.559	0.348	0.457	-0.832
5A-c2	-0.353	-0.332	0.313	-0.578	0.408	0.457	-0.830
5A-c4	-0.352	-0.328	0.313	-0.584	0.407	0.456	-0.829
6B-c3	-0.368	-0.349	0.380	-0.572	0.348	0.456	-0.833
6A-c2	-0.356	-0.346	0.323	-0.581	0.406	0.455	-0.831
6B-c4	-0.344	-0.347	0.382	-0.594	0.346	0.456	-0.839
6A-c4	-0.355	-0.336	0.323	-0.594	0.407	0.455	-0.830

Введення замісника в положення 3 призводить лише до зменшення заряду C₃ на 0,1e. Атом Нітрогену в положенні 4 (N₄) несе найбільш негативний сумарний заряд у 1,2,4-триазольному кільці, тоді як атом

Нітрогену аміногрупи у фенільному кільці має найбільш негативний заряд у молекулі та, за прогнозами, ефективний для взаємодії з електрофілами. Атоми Нітрогену N1 і N2 мають близькі значення зарядів, які відрізняються від заряду N4 на 0,19-0,27e. Таутомер **A** має на 0,1e більший позитивний заряд на атомі C5, ніж на атомі C3. Вплив природи замісника в положенні 3 на заряд усіх атомів 1,2,4-триазольного циклу для сполук **1-6** є незначним.

2.2.5 Граничні молекулярні орбіталі. Найвища енергія зайнятої молекулярної орбіталі (НОМО) пов'язана з потенціалом іонізації, а найнижча енергія незайнятої молекулярної орбіталі (LUMO) – зі спорідненістю до електрона. Різниця між енергіями ВЗМО та НВМО (енергетичний розрив) є мірою хімічної реакційної здатності. Поверхні НОМО та LUMO для сполук **1-6** показані на рис. 2.12. Локалізація електронів ВЗМО в сполуках **1** і **2** зосереджена на амінофенільних і триазольних фрагментах. Розподіл електронів у ВЗМО сполук **3-6** здебільшого розподілено по всій молекулі, за винятком атома N4 у сполуці **3**, атомів N4 та O у **4**, атома S у **5**, атомів N4 та N піролу у сполуці **6**. LUMO локалізована на триазолі і в тій частині молекули, де розташований замісник у 3 положенні для сполук **1** і **2**, а також на амінофенільних і триазольних фрагментах для сполуки **6**. Таутомери **A** і **B** мають різну локалізацію LUMO для сполук **3-5**. LUMO розташований здебільшого на амінофенільних і триазольних фрагментах, у сполуках **3** і **4**, а також на всій молекулі в сполуці **5**, за винятком атома N4 і аміногрупи у випадку таутомеру **A**. Для таутомеру **B** локалізація LUMO спостерігається на триазолі та частині молекули біля замісника у третьому положенні для сполук **3-5**.

Введення піролу або індолу в положення 3 у 5-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазолу призводить до збільшення енергії ВЗМО на 0,1-0,2 eВ, тоді як решта замісників несуттєво впливають на рівень ВЗМО (табл. 2.10).

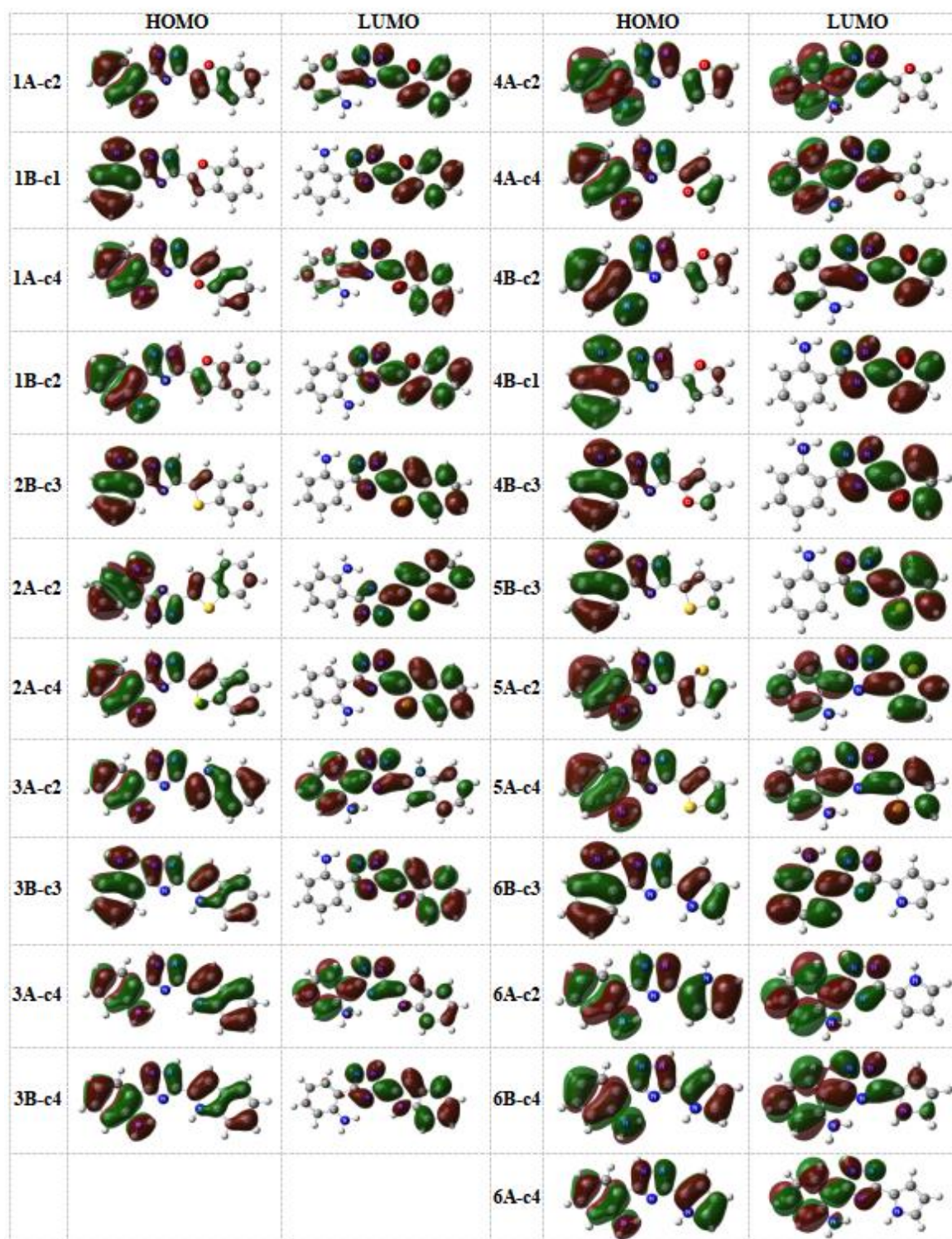


Рис 2.12 SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки молекулярних орбітальних поверхонь для ВЗМО (НОМО) та НВМО(LUMO) в метанолі для сполук 1-6

Таблиця 2.10

SMD/M06-2X/6-311++G(d,p) розрахунки енергії орбіталей ВЗМО (НОМО) та НВМО(LUMO) та заборонених зон НОМО/LUMO досліджуваних таутомерів (в еВ)

Структура	ВЗМО	НВМО	ΔE	Структура	ВЗМО	НВМО	ΔE
1A-c2	-7.07	-0.55	6.52	4A-c2	-7.07	-0.39	6.68
1B-c1	-7.02	-0.79	6.23	4A-c4	-6.97	-0.41	6.56
1A-c4	-7.05	-0.56	6.49	4B-c2	-6.92	-0.37	6.55
1B-c2	-6.99	-0.80	6.19	4B-c1	-7.00	-0.32	6.68
2B-c3	-7.00	-0.94	6.06	4B-c3	-7.00	-0.31	6.69
2A-c2	-7.04	-0.69	6.35	5B-c3	-7.00	-0.66	6.34
2A-c4	-7.00	-0.70	6.30	5A-c2	-7.07	-0.45	6.62
3A-c2	-6.96	-0.43	6.53	5A-c4	-7.05	-0.44	6.61
3B-c3	-6.95	-0.55	6.40	6B-c3	-6.95	-0.07	6.88
3A-c4	-6.92	-0.41	6.51	6A-c2	-6.95	-0.35	6.60
3B-c4	-6.90	-0.57	6.33	6B-c4	-6.90	-0.17	6.73
				6A-c4	-6.91	-0.38	6.53

Усі замісники зменшують енергію LUMO. Найбільший вплив спостерігався після введення бензофурану та бензотіофену, що спричиняє зниження рівня LUMO на 0,73 та 0,88 еВ відповідно. Внаслідок зміни енергії ВЗМО та НВМО енергетичний розрив для сполук **1-6** на 0,1-0,9 еВ менша, ніж для сполуки **7**. Це означає, що введення замісників у положення 3 підвищує хімічну реакційну здатність триазолів [213]. Вплив замісників відображає ряд: бензотіофен-2-іл > бензофуран-2-іл > тіофен-2-іл > індол-3-іл > фуран-2-іл > пірол-2-іл.

Під час досліджень встановили, що для сполук **1, 2, 3, 5** таутомер **B** має нижчі значення LUMO та менший енергетичний розрив, ніж таутомер **A**, тоді як для сполуки **6** спостерігається протилежна ситуація. Різні конформери для

кожного таутомеру мають близькі значення молекулярної орбітальної енергії. Різниця не перевищує 0,1 еВ.

Сполуки **1**, **2** і **3** мають меншу зміну енергії, ніж сполуки **4**, **5** і **6** відповідно. Присутність бензольного кільця, злитого з гетероциклом у заміснику, зменшує енергетичний розрив і сприяє реакційній здатності, головним чином за рахунок зниження значень LUMO, тоді як зміна енергії НОМО незначна (табл. 2.10). Значення енергії НВМО знаходяться в діапазоні від -0,17 до -0,94 еВ для таутомерних форм сполук **1-6**. Тоді як для енергії ВЗМО спостерігаються значення від -6,90 до -7,07. Порядок енергетичного проміжку такий: $2 < 1 < 3 < 5 < 4 < 6$. Здатність приєднати електрон зменшується у рядку $2 > 1 > 5 > 3 > 4 > 6$. Бензольне кільце та атом Сульфуру в заміснику сприяють спорідненості до електрона завдяки здатності до делокалізації негативного заряду.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що всі досліджені сполуки існують у вигляді суміші таутомерів N1-H і N2-H. Перевага таутомерної форми сильно залежить від замісника в 1,2,4-триазольному кільці та середовища. Газова фаза надає перевагу формі N1-H у випадку тіофенільних, бензотіофенільних та індолільних замісників, тоді як фурил, бензофурил та піролілзаміщений 1,2,4-триазол існують переважно у формі N2-H. У метанольному розчині N2-H таутомер домінує лише для піролілзаміщеної сполуки.

2.3 Вивчення механізмів протікання реакції 2-(3-Гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з оксосполуками

Детальне вивчення похідних 1,2,4-триазолу сприяє синтезу нових біологічно активних сполук, зокрема і спіроконденсованих похідних. Реакцію синтезу спіропохідних можна розглядати як бінуклеофільне приєднання (1,2,4-триазол-5-іл)анілінів до циклічних кетонів із послідовним відщепленням молекули води [214, 215] однак механізм перебігу процесу реакції поки що

невідомий. Щоб пролити світло на це питання, було змодельовано механізм взаємодії між 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінами та циклогексаном.

У розчині метанолу 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)анілін існує як рівноважна суміш двох таутомерів[200]. 2-(3-(фур-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)анілін (R1o2) дещо більш стабільний, ніж 2-(3-(фур-2-іл)-2Н-1,2,4-триазол-5-іл)анілін (R1o1) (рис. 2.13). Активаційний бар'єр для ізомеризації, що каталізується трьома молекулами метанолу, становить 21,69 ккал/моль, що дозволяє процесу відбуватися за температури навколишнього середовища. Тому реакцію 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з кетоном вивчали для обох ізомерів.

2.3.1 Некаталізований механізм реакції. Приєднання циклогексанону до 2-(3-(фур-2-іл)-2Н-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o1) вимагає високої енергії активації та призводить до нестабільних карбіноламінових проміжних продуктів INT1 та INT2 (рис. 2.13). Утворення нового зв'язку С–N між Карбоном карбонільної групи та Нітрогеном N1 триазольного циклу енергетично вигідніше, ніж утворення зв'язку С–N за участю Нітрогену аміногрупи, через більшу стабільність п'ятичленної структури перехідного стану порівняно з чотиричленною. Реакція між 2-(3-(фур-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)аніліном (R1o2) і циклогексаном також має високі бар'єри активації для утворення С–N зв'язку між Карбоном карбонільної групи та Нітрогеном аміногрупи або Нітрогеном N2 триазольного циклу, що призводить до карбіноламінових проміжних продуктів INT3 та INT4 відповідно. Якщо перенесенню протона сприяє молекула метанолу, то при утворенні INT3 енергія активації зменшується з 53,82 до 46,89 ккал/моль. Якщо Карбон подвійного зв'язку С=О утворює новий зв'язок С–N з Нітрогеном аміногрупи, а Оксиген відбирає протон від Нітрогену N1 триазолу, то бар'єр активації значно знижується до 30,62 ккал/моль. Незважаючи на те, що утворений INT5 на 29,71 ккал/моль менш стабільний, ніж реагенти, наступний перенос протона між двома атомами Нітрогену відбувається швидко та підвищує стабільність INT5. Відщеплення води з INT6 відбувається легко, якщо в утворенні молекули

води бере участь Гідроген з триазольного кільця. Утворений цвіттер-іон проміжний продукт INT7, може розкладатися двома шляхами: перенесенням протону між двома атомами Нітрогену, з утворенням основи Шиффа INT8, і атакою триазольного Нітрогену на Карбон циклогексанового фрагмента, утворюючи спіросполуки.

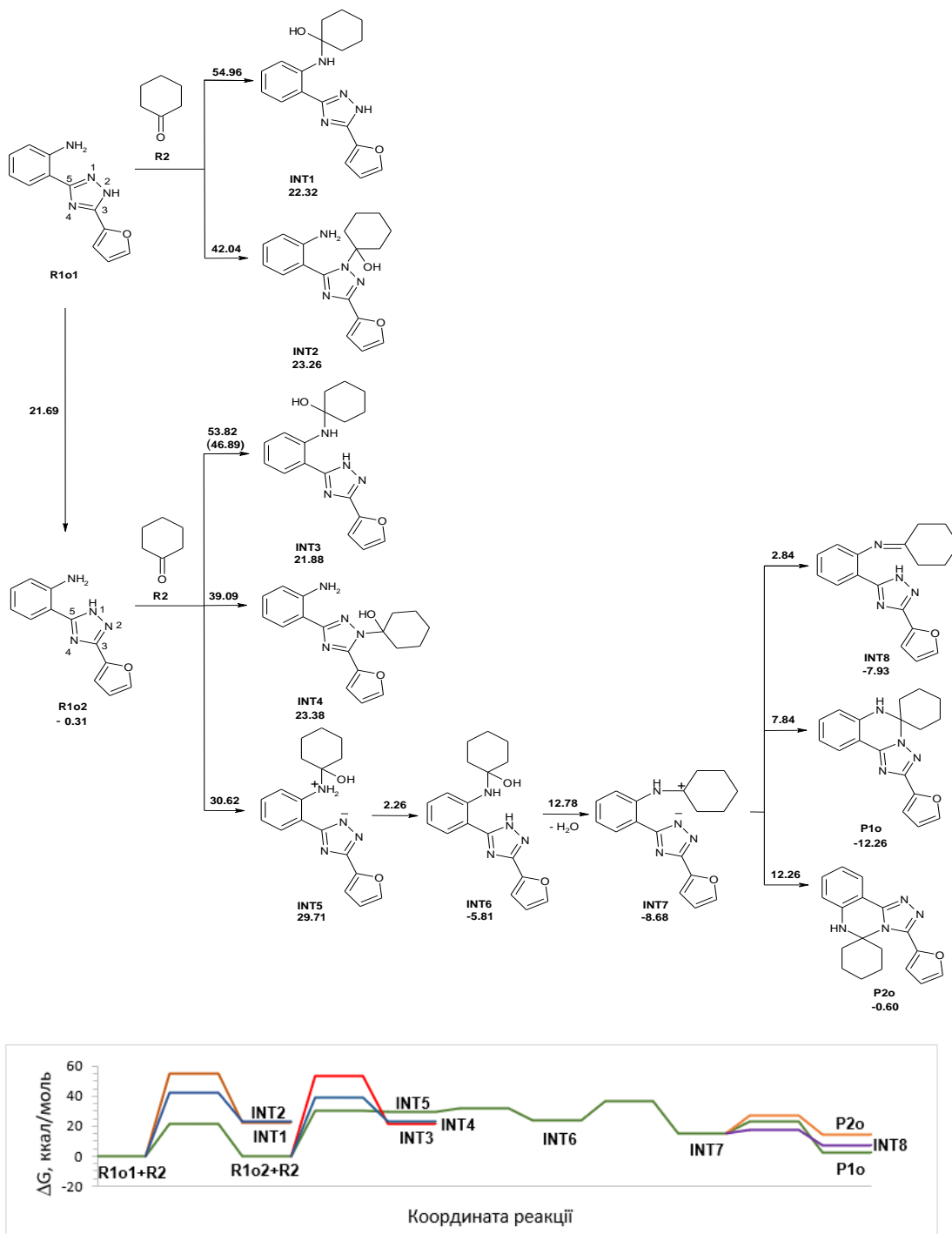


Рис. 2.13 SMD/B3lyp/6-31+G(d) змодельовані шляхи реакції 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з циклогексаноном у метанолі разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса

Утворення CN-зв'язку між атомами Нітрогену N1 і N4 триазольного циклу та Карбону циклогексанового фрагмента вимагає енергії активації 7,84 і 12,26 ккал/моль відповідно і призводить до спіросполук P1o і P2o, які на 12,26 і 0,60 ккал/моль, відповідно, більш стабільні, ніж INT7. Різницю в значеннях енергії активації можна пояснити більшою нуклеофільністю Нітрогену N1, порівняно з Нітрогеном N4.

Отримані результати показують, що утворення основи Шиффа INT8 має нижчий активаційний бар'єр, ніж утворення спіросполуки P1o, тоді як P1o є більш стабільним, ніж INT8. Можна зробити висновок, що INT8 можливо розглядати як кінетичний продукт, тоді як P1o є термодинамічним продуктом досліджуваної реакції. Це означає, що спочатку утворюється INT8, а потім перебудовується в більш стабільний P1o через INT7. Лімітуючою стадією, є додавання циклогексанону до 2-(3-(фур-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну. Активаційний бар'єр можна подолати в умовах реакції (нагріванням).[215]

2.3.2 Кисотно-каталізований механізм реакції. У присутності сильної кислоти, протонування 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну, як і циклогексанону, може відбуватися на атомах Нітрогену та Оксигену карбонільної групи відповідно (рис. 2.14-2.16). Процес протонування циклогексанону є екзергонічним з енергією 5,17 ккал/моль. Приєднання протонowanego циклогексанону до 2-(3-(фур-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o1) вимагає значно меншої енергії активації, порівняно з додаванням нейтрального циклогексанону (рис. 2.13 та 2.14).

Утворення INT1h є домінуючим шляхом завдяки нижчому енергетичному бар'єру та вищій стабільності продукту, порівняно з утворенням INT2h та INT3h. Ситуація для реакції протонowanego циклогексанону з 2-(3-(фур-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліном (R1o2) така сама, як і для R1o1. Утворення нового зв'язку C–N легше відбувається для Нітрогену аміногрупи, ніж для атомів Нітрогену триазольного циклу. Енергія активації для утворення INT4h становить лише 9,44 ккал/моль, що значно нижче, порівняно з реакцією для непротонowanego циклогексанону (рис. 2.13 і

2.14). Згідно з отриманими результатами, найбільш енергетично вигідним шляхом реакції 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з протонованим циклогексаноном є утворення INT1h і INT4h.

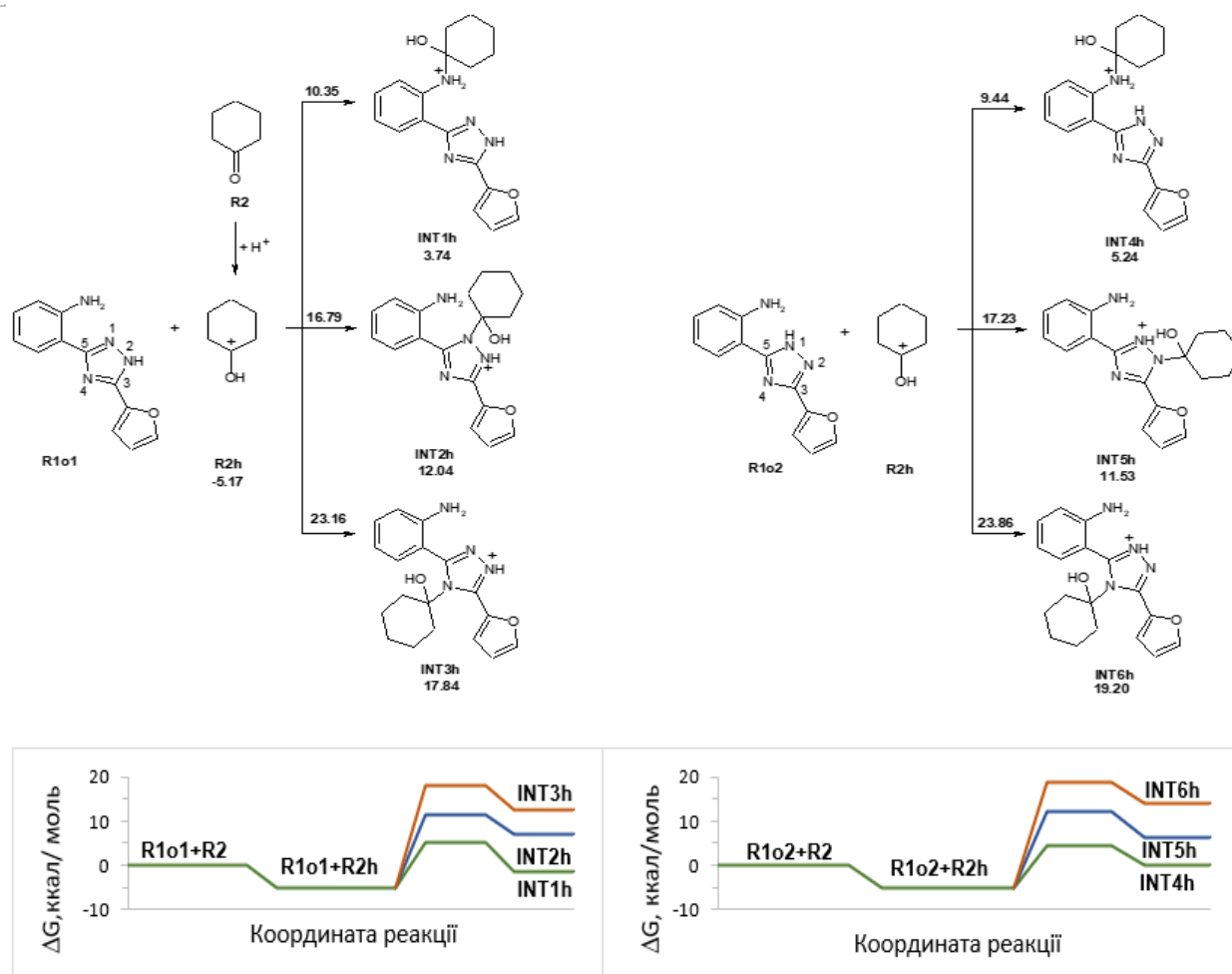


Рис. 2.14 SMD/B3lyp/6-31+G(d) змодельовані шляхи реакції 2-(3-(фур-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o1) і 2-(3-(фур-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o2) з протонованим циклогексаноном у метанолі разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса

Протонування 2-(3-(фур-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o1) і 2-(3-(фур-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o2) є дуже прийнятним (рис. 2.15 і 2.16). R1o1 і R1o2, протоновані по аміногрупі, більш стабільні, ніж протоновані по атомах Нітрогену триазольного циклу. Приєднання R2 до R1o1h1 відбувається шляхом нуклеофільної атаки атомів Нітрогену N1 або N4 на Карбон зв'язку C=O з одночасним переносом протона від протонованої

аміногрупи до Оксигену. Необхідна енергія активації становить 33,55 і 41,09 ккал/моль відповідно. Існує два шляхи додавання R2 до R1o1h. Перший шлях включає утворення нового зв'язку C–N між Нітрогеном N1 триазольного кільця та карбонільним Карбоном, що супроводжується перенесенням протона від Нітрогену N2 до Оксигену.

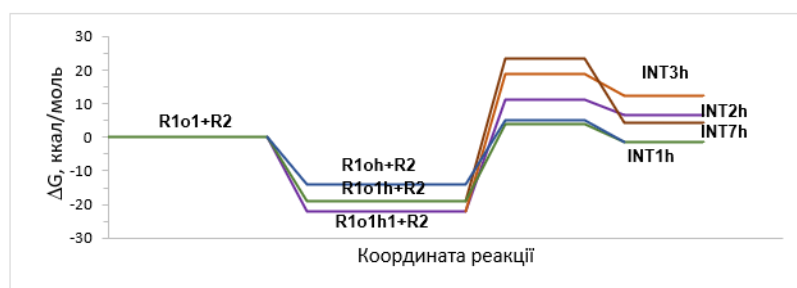
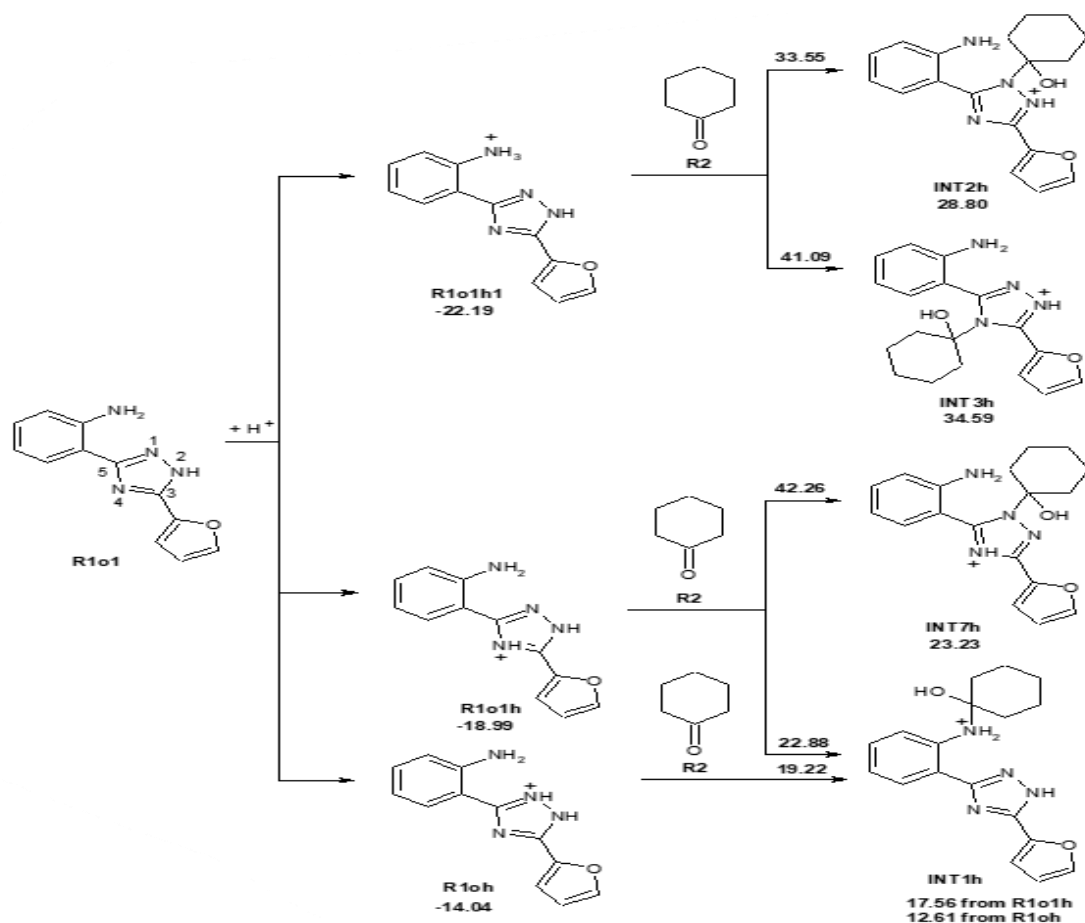


Рис. 2.15 SMD/B3lyp/6-31+G(d) змодельовані шляхи для реакції протонованого 2-(3-(фур-2-іл)-2Н-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o1) з циклогексаном у метанолі разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса

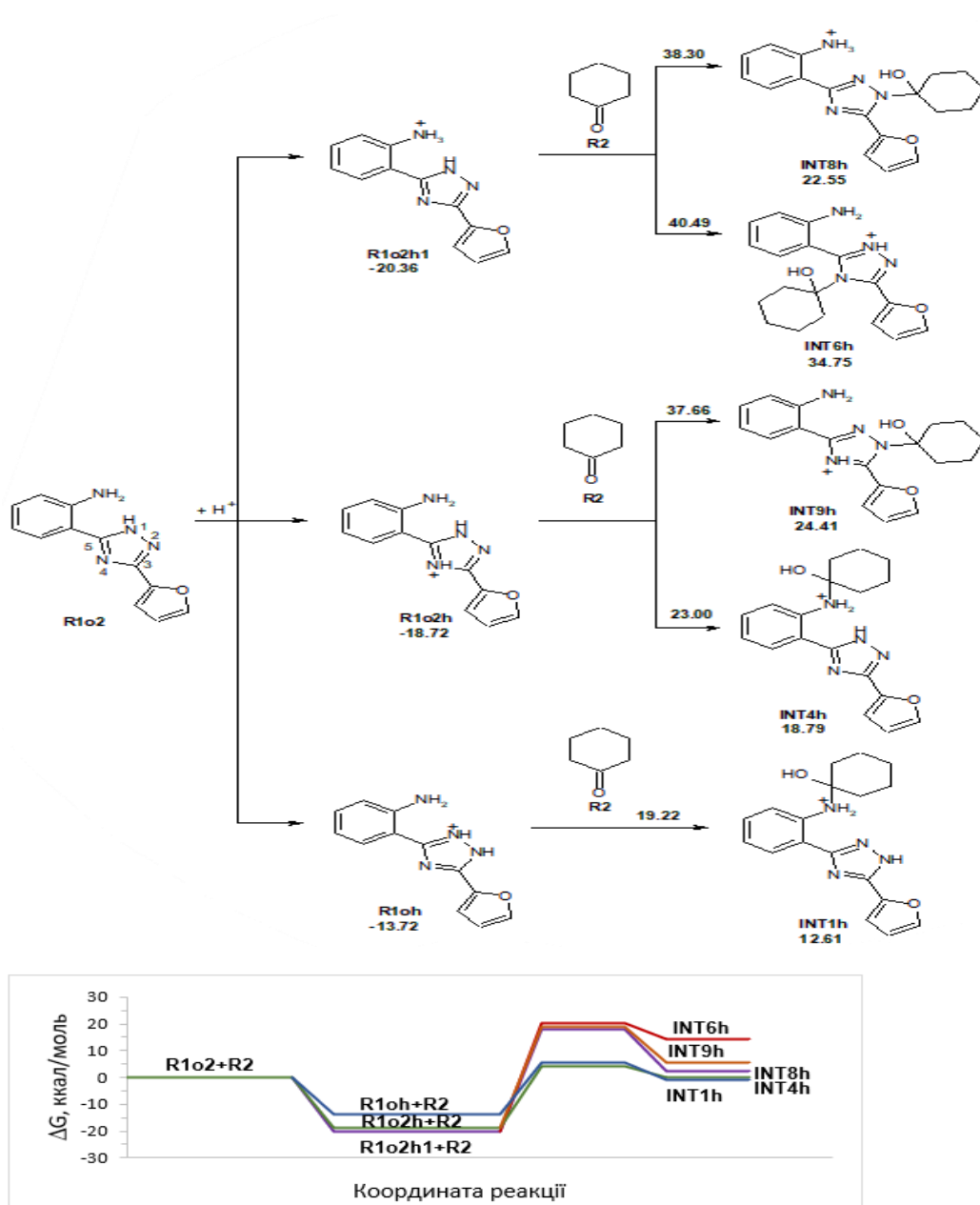


Рис.2.16 SMD/B3lyp/6-31+G(d) змодельовані шляхи для реакції протонованого 2-(3-(фур-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o2) з циклогексаноному метанолі разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса

Другий шлях полягає в приєднанні Нітрогену аміногрупи до Карбону зв'язку C=O і передачі протона від Нітрогену N4 до Оксигену. Активаційний бар'єр другого шляху, що веде до INT1h, значно нижчий, ніж першого. Проміжний продукт INT1h утворюється також в результаті приєднання R2 до R1oh. Реакція відбувається шляхом утворення зв'язку C–N між Нітрогеном

аміногрупи та карбонільним Карбоном і одночасного перенесення протона від Нітрогену N1 до Оксигену зв'язку C=O.

Приєднання R2 до атомів Нітрогену N2 і N4 з R1o2h1 вимагає високої енергії активації 38,30 і 40,49 ккал/моль, для утворення високо розташованих проміжних продуктів INT8h і INT6h відповідно. (рис. 2.16). Така ж енергія потрібна для додавання R2 до Нітрогену N2 R1o2h. Значно нижчий активаційний бар'єр розраховано для приєднання R2 до Нітрогену аміногрупи в R1o2h з одночасним переносом протона від Нітрогену N4 до Оксигену, що призводить до INT4h. Протонований R1oh утворюється з обох ізомерів R1o1 і R1o2.

Згідно отриманих результатів, найбільш енергетично вигідний шлях реакції протонованих 2-(3-(фур-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o1) і 2-(3-(фур-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (R1o2) з циклогексаноном (R2) відбувається утворення INT1h і INT4h (рис. 2.15 і 2.16). Ці проміжні продукти також є домінуючими у випадку взаємодії 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з протонованим циклогексаноном (рис. 2.14). Енергія активації кислотного-каталізованого приєднання циклогексанону до 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну значно нижча, ніж для некаталізованої реакції (рис. 2.13-2.16).

Механізм подальшого перетворення INT1h та INT4h під час досліджуваної реакції показано на рис. 2.17. Слід зазначити, що INT1h та INT4h є таутомерами з близькою стабільністю та існують у реакційній суміші одночасно. Енергія активації для ізомеризації INT1h в INT4h становить 15,70 ккал/моль.

Дегідратація протонованого карбіноламіну INT4h відбувається легше за двоступеневим механізмом, ніж за одностадійним перетворенням. Спочатку відбувається перенесення протона між двома атомами Нітрогену, потім відбувається відщеплення молекули води за участю гідроксигрупи та протона при атомі Нітрогену N1.

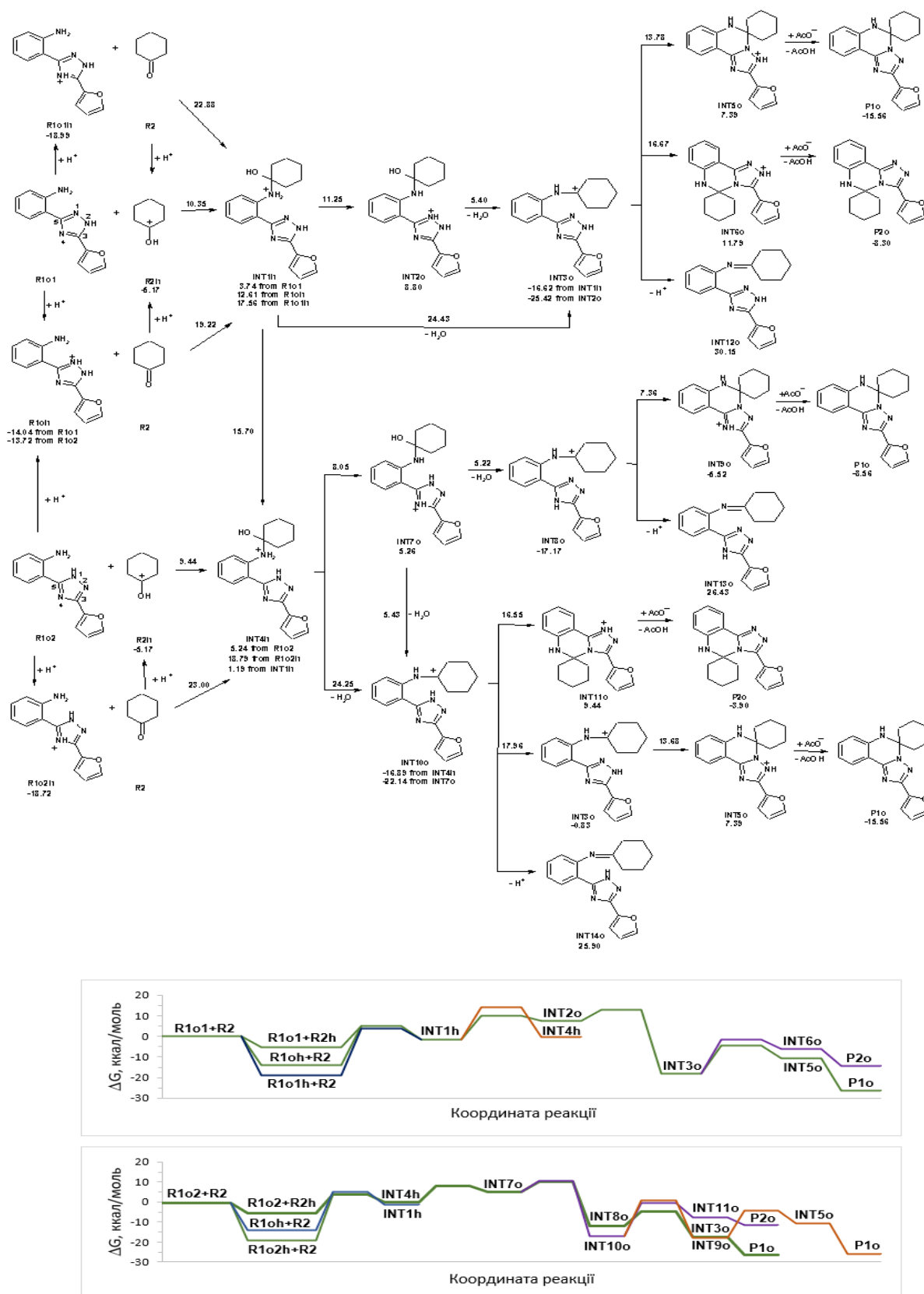


Рис. 2.17. SMD/B3lyp/6-31+G(d) змодельовані шляхи кислотно-каталізованої реакції 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з циклогексаноном у метанолі разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

Внутрішньомолекулярна циклізація в INT3o відбувається шляхом утворення зв'язку між азотом N1 або N4 триазолу та Карбоном циклогексанового фрагмента. Менша енергія активації потрібна для утворення зв'язку C–N1. Депротонування INT5o, шляхом обробки ацетатом натрію призводить до утворення продукту P1o. Дегідратація INT4h також відбувається у два етапи: перенесення протона до Нітрогену N4, з утворенням INT7o, та відщеплення молекули води, за участю протона з N1 або N4, що призводить до утворення INT8o або INT10o відповідно (рис. 2.17).

Внутрішньомолекулярна циклізація для INT8o відбувається швидко з активаційним бар'єром 7,36 ккал/моль. Депротонування INT9o дає продукт P1o. Проміжний продукт INT10o може піддаватися циклізації, що призводить до утворення INT11o, або таутомеризується в INT3o, який перетворюється на спіропохідний проміжний продукт INT5o. Енергія активації для обох процесів перетворення INT10o подібна, тоді як таутомеризація призводить до більш стабільного інтермедіату INT3o. Депротонування проміжних сполук INT3o, INT8o та INT10o з утворенням основ Шиффа INT12o, INT13o та INT14o відповідно, утруднене через високу ендергонічність процесу. Отримані результати показують, що домінуючим продуктом для перетворення INT1h і INT4h є P1o (рис. 2.16). Результат узгоджується з основним продуктом для некаталізованого механізму (рис. 2.13) та з експериментальними даними щодо взаємодії між 2-(3-R-1,2,4-триазол-5-іл)анілінами та оксосполуками [215, 216].

Порівняльний аналіз змодельованих шляхів реакції для кислотнокаталізованої взаємодії 2-(3-(фур-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну, 2-(3-(тіофен-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну і 2-(3-(пірол-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з циклогексаноном показав, що всі три гетероцикли реагують за однаковим механізмом, а відповідні енергії активації відрізняються несуттєво (Рис.2.17, Додаток Г рис.Г1 та рис.Г2).

Висновки

1) Отримані результати дослідження синтезу 2-гетарил[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів, показали, що гетероциклізація відбувається поетапно: перенесення протону від атома азоту хіназолінової системи до кисню карбонільної групи, внутрішньомолекулярна циклізація 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.

2) 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. Розраховані 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.

3) Під час DFT дослідження таутомерних форм 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів встановлено, що обрані сполуки існують у вигляді суміші таутомерів N1-H і N2-H.

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

5) Детальне дослідження механізму взаємодії між 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)аніліном і циклогексаноном у метанолі, показало, що

відбуваються три основні процеси: утворення карбіноламіну шляхом приєднання аміну до подвійного зв'язку $C=O$, елімінація молекули води та внутрішньомолекулярна циклізація, що призводить до утворення спіросполук. Результати показують збільшення реакційної здатності реагентів під час кислотно-каталізованої реакції порівняно з некаталізованою. Природа гетероциклічного замісника в триазольному кільці мало впливає на енергію реакції, тоді як механізм не змінюється.

Основні наукові результати, наведені у Розділі 2, опубліковані у роботах автора [197,198,200,201-206,210-213].

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ З ВИКОРИСТАННЯМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКІНГУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ *IN VITRO* ДОСЛІДЖЕННЯ 2-(3-ГЕТАРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)АНІЛІНІВ

В цьому розділі описується *in silico* дослідження протираковинної активності цільових структур щодо недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ). Для порівняння взято результати *in vitro* скринінгу, які були представлені науковцями в їх роботах [219].

Рак легень є найпоширенішим серед онкологічних захворювань. У різних країнах світу статистика смертності від цього захворювання описується на рівні 20-30% від загальної кількості смертей від раку [220-223]. Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) займає 85% всіх видів онкологічних хвороб даного органу [224]

Доведено, що рецептори, які належать до сімейства ErbB, провокують розвиток НДКРЛ [225,226]. Одним з таких рецепторів є рецептор епідермального фактора росту (EGFR), який визнаний однією з основних мішеней для лікування злоякісних пухлин, оскільки відіграє роль у контролі росту, проліферації та диференціювання ракових клітин [227,228]. Іншим представником цього сімейства є трансмембранний рецептор (RET), який відрізняється від інших тирозинкіназ тим, що для розпізнавання та активації ліганду йому потрібен ко-рецептор [229].

Незважаючи на значні успіхи у лікуванні НДКРЛ, проблемою все ж залишається виникненням мутацій в рецепторах кіназ і, як наслідок, зменшення ефективності ліків, а також тяжкі побічні ефекти, які можуть виникати у більшості пацієнтів під час довготривалого застосування (висипи на шкірі, діарея, запор, гіпертензія, нейтропенія та інші) [230, 231, 232]. Отже, спрямований пошук ефективних препаратів ІТК не припиняється. Зазначеній проблематиці і присвячено дане дослідження, а саме, пошуку нових

ефективних лігандів серед 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, з використанням *in silico* методології, які в подальшому можна було б використати як «базові» молекули для дизайну перспективних інгібіторів тирозинкіназ [233, 234].

3.1 Підготовка лігандів та білка для проведення молекулярного докінгу

Дослідження проводилося методом гнучкого молекулярного докінгу, як підходу до пошуку молекул зі спорідненістю до конкретної біологічної мішені. Для визначення інгібуючої активності сполук **a1-a7**, було використано кристалографічні структури білків EGFR (2ITY) та RET (2IVU) з Protein Data Bank [235]. Вибір біологічних мішеней був зумовлений літературними даними про механізм дії протипухлинних препаратів [236, 237, 238].

Підготовка макромолекули білка

Молекули тирозинкіназ було підготовлено для докінгу шляхом видалення молекули води та лігандів, що були в структурі, у програмі Discovery Studio. З допомогою програми AutoDockTool-1.5.7 знайдено втрачені атоми ферменту та відновлено їх структуру, додано полярні атоми Гідрогену, розподілено заряди. Збережено структуру в форматі pdbqt. В підготовленій молекулі за визначеним активним центром, створено грід-бокс. Для RET активний центр відповідає наступним амінокислотним залишкам: LEU 730, VAL 738, ALA 756, LYS 758, LEU 779, LEU 802, VAL 804, GLU 805, TYR 806, ALA 807, GLY 810, LEU 881. Розміри грід-боксу, за описаним активним центром мають наступні величини: center_x = -21.431 center_y = 5.522, center_z = -10.612, size_x = 40 size_y = 64 size_z = 50. Для EGFR активний центр визначено за такими амінокислотами: LEU 718, VAL 726, ALA 743, LYS 745, GLU 762, LEU 788, GLN 791, MET 793, PRO 794, GLY 796, LEU 718. Розміри грід боксу, за описаним активним центром мають наступні величини: center_x = -52.773 center_y = -1.805, center_z = -24.680, size_x = 64 size_y = 60 size_z = 72.

Підготовка лігандів

Структури досліджуваних лігандів (**a1-a7**) створені з допомогою програми Gauss View5.0 та оптимізовано з допомогою програми Gaussian 09W. Для проведення докінгу, файли сполук конвертували у pdb формат з допомогою програми OpenBabel. В програмі AutoDockTool-1.5.7 визначали торсійні кути та центри для обертання лігандів. Зберігали речовини у форматі pdbqt. В якості порівняння, відібрано дві сполуки – це вандетаніб та гефітініб, які містяться в рентгенівських кристалографічних структурах білків EGFR (2ITY) та RET (2IVU). Розрахунки, необхідні для докінгу, проводилися з використанням програми AutoDock Vina [239]. Для контролю точності відтворення результатів, виконано ре-докінг інгібіторів вандетаніб та гефітінібу у відповідних білкових структурах. Візуалізація результатів відтворена з допомогою програми Discovery Studio v21.1.20298 [240].

3.2 Визначення афінності для сполук ряду 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів

Для докінгу було відібрано ряд 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (3.1-3.7) та досліджено їхню дію на біологічні мішені методом молекулярного докінгу (рис.3.1).

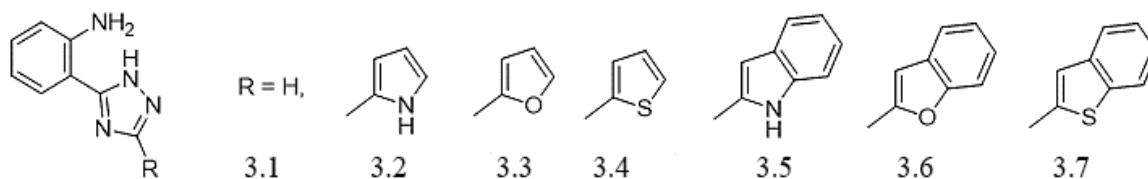


Рис.3.1 Похідні 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, відібрані для молекулярного докінгу

Результати розрахунку афінності сполук порівнювалися з результатами розрахунків відомих інгібіторів тирозинкіназ, вандетаніб та гефітінібу

(табл.3.1). При цьому встановлено, що найменша спорідненість до EGFR- та RET-споріднених білків характерна для сполуки **3.1**. Тоді як, введення до положення 3 триазольного циклу гетероциклічних фрагментів (**3.2-3.7**) приводить до суттєвого підвищення їх спорідненості до відповідних білків [238]. Даний аспект можна пояснити наявністю додаткових донорно-акцепторних центрів у молекулах. Так, у випадку сполук **3.2** та **3.5** акцепторного *NH*-кислотного центру піролу та індолу, а у сполук **3.3**, **3.4**, **3.6** та **3.7** донорного центра, який виникає за рахунок неподіленої електронної пари Оксигену та Сульфуру у відповідних гетероциклах (рис.3.1, табл. 3.1). На нашу думку, це сприяє додатковому зв'язуванню сполук з амінокислотами у активному центрі ферментів. Крім того, сполуки **3.5-3.7** мають більшу афінність у порівнянні з **3.2-3.4**, що вірогідно пов'язано з наявністю ще одного бензенового фрагменту і, як наслідок, їх вищою ліпофільністю [233].

Таблиця 3.1.

**Афінність до сайтів зв'язування EGFR-спорідненого білка (2ITY)
та RET-спорідненого білка (2IVU), ккал/моль**

№ з/п	Сполуки	Афінність (ккал/моль) щодо RET, PDB ID - 2IVU	Афінність ккал/моль) щодо EGFR, PDB ID - 2ITY
1	3.1	-6,6	-6,6
2	3.2	-8,0	-7,2
3	3.3	-8,1	-7,0
4	3.4	-8,0	-7,0
5	3.5	-9,7	-8,7
6	3.6	-9,6	-8,7
7	3.7	-9,7	-8,6
8	вандетаніб	-10,0	—
9	гефітиніб	—	-8,1

Найкращу спорідненість до біологічних мішеней показала сполука **3.5** (2-(3-(індоліл-2)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілін), зі значеннями -9.7 та -8.7 ккал/моль відповідно до RET- та EGFR- білків.

3.3 Дослідження імовірного механізму біологічної активності за допомогою візуалізації молекулярного докінгу до ензимів

Для з'ясування чи спостерігається відтворюваність розміщення референс-лігандів (вандетаніб та гефітініб) у активному центрі, а також валідності обраної методики, проведено процедуру ре-докінгу (рис.3.2). В даному випадку досягнуто повну відтворюваність саме тих зв'язків, які фіксуються в активних сайтах. Їх встановлення визначалося шляхом комп'ютерної візуалізації структур 2ITY (гефітініб) та 2IVU (вандетаніб), а також пошуком в літературі [236, 237, 241].

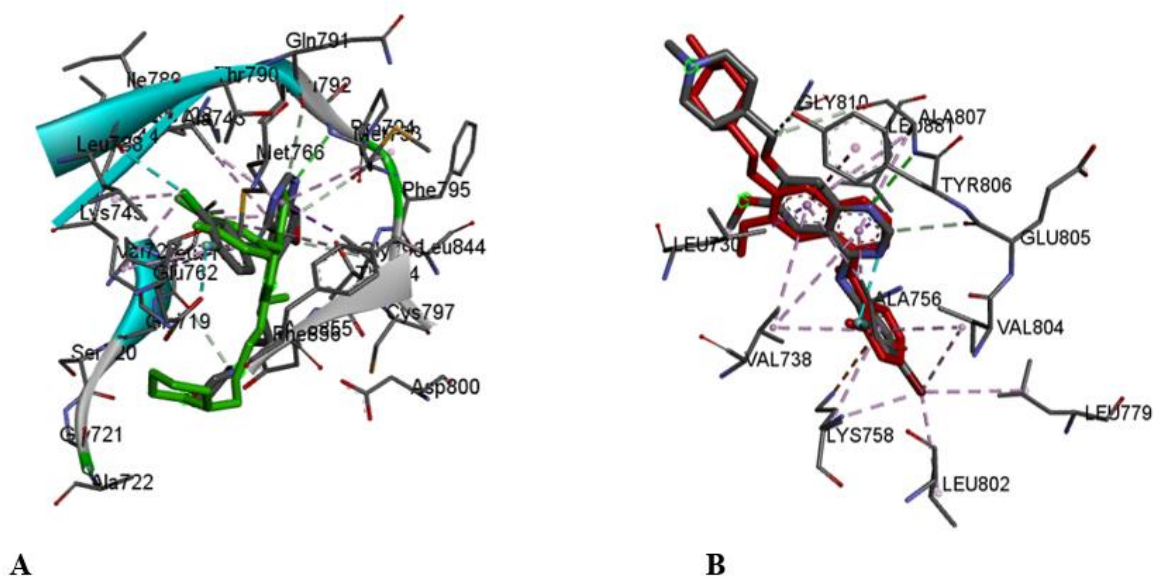


Рис.3.2 Візуалізація ре-докінгу референс лігандів гефітінібу (зелений колір) та вандетаніб (червоний колір) відносно нативного положення (сірий колір): А-для EGFR- кінази, В – для RET – кінази

Окрім оцінки інгібуючої здатності сполуки **3.5**, шляхом визначення афінності щодо референс-лігандів, також проводився аналіз самого

розміщення сполуки в активному центрі: конформаційне розташування, взаємодія з амінокислотними залишками та типи зв'язків, які утворювалися. (табл. 3.2, рис. 3.3, 3.4).

Таблиця 3.2

Основні типи взаємодії синтезованих сполук та фармакологічних стандартів з амінокислотними залишками ензимів

№ з/п	Сполука	RET, PDB ID - 2IVU*	EGFR, PDB ID - 2ITY*
1	3.1	Asp892 (2,59) ^a , Asp892 (2,59) ^a , Asp892 (4,79) ^d , Val738(3,98) ^c , Val738 (3,91) ^c , Val804 (4,89) ^c , Val804 (3,97) ^c , Leu881 (3,72) ^c , Ala756(4,81) ^c , Lys758 (4,88) ^c , Ile788*(4,77) ^c	Gln791 (2,18) ^a , Thr790 (3,56) ^c , Leu844 (3,73) ^c , Met766 (5,12) ^c , Gys775 (5,98) ^d , Val726 (5,18) ^c , Ala743 (3,90)
2	3.2	Asn879 (2,86) ^a , Asp874 (3,01) ^a Asp874 (4,34) ^d , Gly736*(2,36) ^a , Asp892*(3,41) ^d , Phe735 (4,63) ^c , Leu895 (4,74) ^c , Val738 (4,97) ^d	Met793 (2,55) ^a , Leu718 (3,68) ^c , Thr790 (3,67) ^c , Met766 (5,61) ^d , Leu844 (3,67) ^c , Ala743 (3,60) ^c , Ala743 (5,27) ^c , Lys745 (5,00) ^c
3	3.3	Glu805 (2,76) ^a , Ala756 (5,05) ^c , Ala756 (4,28) ^c , Lys758 (4,97) ^d , Lys758 (4,76) ^c , Asp892 (4,91) ^d , Leu730 (3,90) ^c , Val804 (3,73) ^c , Val804 (3,99) ^c , Leu881 (3,59) ^c , Leu881 (3,91) ^c , Tyr806 (5,54) ^c , Val738 (4,28) ^c , (5,49) ^c , Ala756 (5,05) ^c , Ala756 (4,28) ^c , Ala807 (4,68) ^c , Lys758 (4,76) ^c	Thr854 (2,15) ^a , Leu718 (3,87) ^c , Leu718 (3,87) ^c , Leu718 (3,87) ^c , Thr790*(3,82) ^c , Met766 (5,29) ^d , Leu844 (3,60) ^c , Ala743 (3,63) ^c , Ala743 (5,19) ^c , Lys745 (4,95) ^c
4	3.4	Ser891 (2,22) ^a , Asp892 (2,31) ^a , Lys758 (4,88) ^d , Lys758 (3,68) ^c , Val738 (3,71) ^c , Val738 (5,35) ^c , Leu730 (5,04) ^c , Val804 (3,59) ^c , Val804 (3,92) ^c , Leu881 (3,93) ^c , Leu881 (3,73) ^c , Ala756 (5,32) ^c , Ala756 (4,75) ^c , Tyr806(5,80) ^b , Ala756 (4,99) ^d , Ala756 (4,33) ^c , Ala807 (4,75) ^c	Leu718 (3,70) ^c , Thr790 (3,76) ^c , Leu844 (3,65) ^c , Met766 (5,31) ^d , Ala743 (3,61) ^c , Ala743 (5,34) ^c , Lys745 (4,98) ^c

Продовження таблиці 3.2

5	3.5	Ser891 (2,50) ^a , Asp892 (2,75) ^a , Asp892 (2,97) ^a , Glu775* (2,20) ^a , Lys758 (4,82) ^d , Lys758 (3,70) ^c , Leu730 (3,42) ^c , Leu730 (4,80) ^c , Val738 (3,72) ^c , Val738 (4,74) ^c , Val804(3,62) ^c , Val804 (3,97) ^c , Leu881 (3,91) ^c , Leu881 (3,65) ^c , Ala756 (5,32) ^c , Ala756 (4,75) ^c	Met793 (2,79) ^a , Thr854 (2,35) ^a , Leu718 (3,67) ^c , Leu718 (3,87) ^c , Leu718 (3,87) ^c , Thr790 (3,63) ^c , Met766 (5,13) ^d , Leu844 (3,63) ^c , Ala743 (3,67) ^c , Ala743 (5,24) ^c , Lys745 (5,01) ^c
6	3.6	Glu775 (2,31) ^a , Ser891 (2,82) ^a , Asp892 (2,49) ^a , Lys758 (4,84) ^d , Lys758 (3,72) ^c , Val738 (3,74) ^c , Val738 (4,74) ^c , Leu730 (3,43) ^c , Leu730 (4,85) ^c , Val804 (3,57) ^c , Val804 (3,97) ^c , Leu881 (3,91) ^c , Leu881 (3,66) ^c , Tyr806 (5,80) ^b , Ala756 (4,65) ^d , Ala756 (5,21) ^c	Leu718 (3,71) ^c , Leu718 (3,70) ^c , Leu718 (3,96) ^c , Thr790 (3,75) ^c , Leu844 (3,62) ^c , Met766 (5,18) ^d , Ala743 (3,61) ^c , Ala743 (5,04) ^c , Lys745 (4,94) ^c
7	3.7	Glu775 (2,21) ^a , Ser891 (2,35) ^a , Asp892 (2,92) ^a , Asp892 (2,88) ^a , Lys758 (4,83) ^d , Lys758 (4,69) ^c , Val738 (3,70) ^c , Val738 (4,62) ^c , Leu730 (3,42) ^c , Leu730 (4,74) ^c , Val804 (3,62) ^c , Val804 (3,95) ^c , Leu881 (3,92) ^c , Leu881 (3,65) ^c , Ala756 (5,44) ^c , Ala756 (5,00) ^c	Thr854 (1,97) ^a , Leu718 (3,65) ^c , Leu718 (3,80) ^c , (3,81) ^c , Thr790 (3,63) ^c , Leu844 (3,65) ^c , Met766 (5,11) ^d , Ala743 (3,65) ^c , Lys745 (4,99) ^c
8	Гефітиніб	—	Met793 (2,67) ^a , Met793 (5,38) ^c , Gly796 (3,42) ^b , Leu718 (3,40) ^b , Leu718 (5,0) ^c , Leu718 (4,08) ^c , Pro794 (3,37) ^b , Gln791 (3,42) ^b , Leu788 (3,18) ^d , Glu762 (3,41) ^d , Leu844 (3,78) ^c , Leu844 (5,24) ^c , Lys745 (4,25) ^c , Lys745 (4,68) ^c , Val726 (5,44) ^c , Ala743 (3,79) ^c , Ala743 (5,09) ^c

Продовження таблиці 3.2

9	Вандетаніб	Ala807 (3,08) ^a , Ala807 (4,57) ^c , Ala807 (3,69) ^b , Gly810 (3,28) ^b , Tyr806 (3,65) ^b , Tyr806 (5,98) ^c , Tyr806 (5,19) ^c , Tyr806 (4,57) ^c , Glu805 (3,31) ^b , Ala756 (3,65) ^d , Ala756 (4,08) ^c , Ala756 (3,63) ^c , Lys758 (4,88) ^d , Lys758 (3,99) ^c , Lys758 (4,28) ^c , Leu730 (3,77) ^c , Leu730 (4,86) ^c , Leu881 (3,77) ^c , Leu881 (3,81) ^c , Leu779 (4,96) ^c , Leu802 (4,50) ^c , Val804 (4,43) ^c , Val804 (4,34) ^c , Val738 (5,30) ^c , Val738 (4,85) ^c	—
---	------------	--	---

Примітки: * – довжина зв'язку вказана у Å, а – простий водневий зв'язок; b – карбон-гідрогеновий зв'язок c- гідрофобний зв'язок; d – інший тип зв'язку.

Порівняння спорідненості сполуки **3.5** до рецептора RET показало, що його значення трохи нижче, ніж у стандартного ліганду, відповідно -9.7 та -10.0 ккал/моль (табл. 3.1). При проведенні візуалізації встановлено, що амінокислотні залишки активного центру всі були задіяні у зв'язуванні з цільовою сполукою. Лише спостерігається відсутність гідрофобної взаємодії, які забезпечують Leu802 (4,50 Å) та Leu779 (4,96 Å) з бромом вандетаніб (табл. 3.2, рис. 3.3). Це пояснюється відсутністю галогену в структурі сполуки **3.5**. Натомість з'являються додаткові водневі зв'язки між Glu775 (2,20 Å), Asp892 (2,75 та 2,97 Å) та SER891 (2,50 Å) та аміногрупою анілінового фрагменту молекули. Такі взаємодії свідчать про її міцну фіксацію в кишені рецептора, а водневі зв'язки з вищезазначеними амінокислотами створюються додаткову конформаційну стабільність [241]. Крім того, дана сполука вдало розміщується в гідрофобній кишені, співпадають розміри та розташування (рис. 3.5A). В описаних дослідженнях теж спостерігається пряма залежність між утворенням водневих зв'язків та стабільністю молекул інгібітору [242, 243].

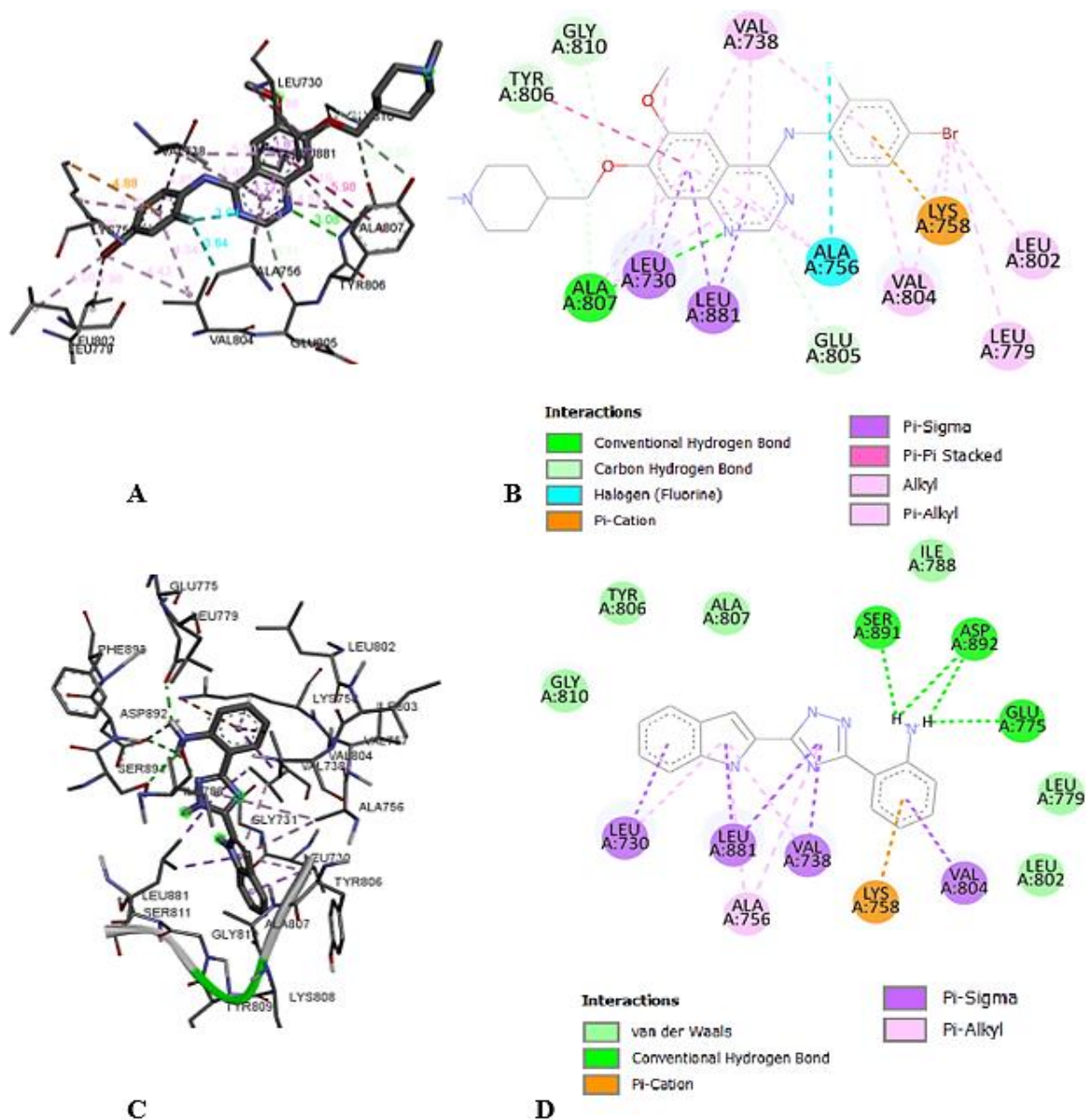


Рис.3.3 Взаємодія вандетаніб (А, В) та сполуки **3.5** (С, D) з амінокислотами в активному центрі RET

Наявність π -катіонного зв'язку, як електростатичної взаємодії між рецептором та лігандом, в даному випадку між залишком LYS758 (4,82 Å) та бензеновим кільцем аніліну, сприяє високій специфічності, селективності, підвищує імовірність розпізнавання білком-мішенню, а також покращує біодоступність сполуки [244, 245].

Проведений докінг для сполуки **3.5** щодо EGFR, свідчить також про високу афінність, в порівнянні з гефітинібом, що відповідно становить -8,7 та -8,1 ккал/моль (табл. 3.1). Розміщення у гідрофобній кишені сполуки **3.5** є

оптимальним та повністю забезпечує фіксацію молекули з амінокислотними залишками активного центру, які є аналогічними з референс лігандом (рис.3.5 В). Проте, у сполучі **3.5** з'являється додатковий водневий зв'язок між Thr 854 (2,35 Å) та аміногрупою анілінового фрагменту (рис.3.4).

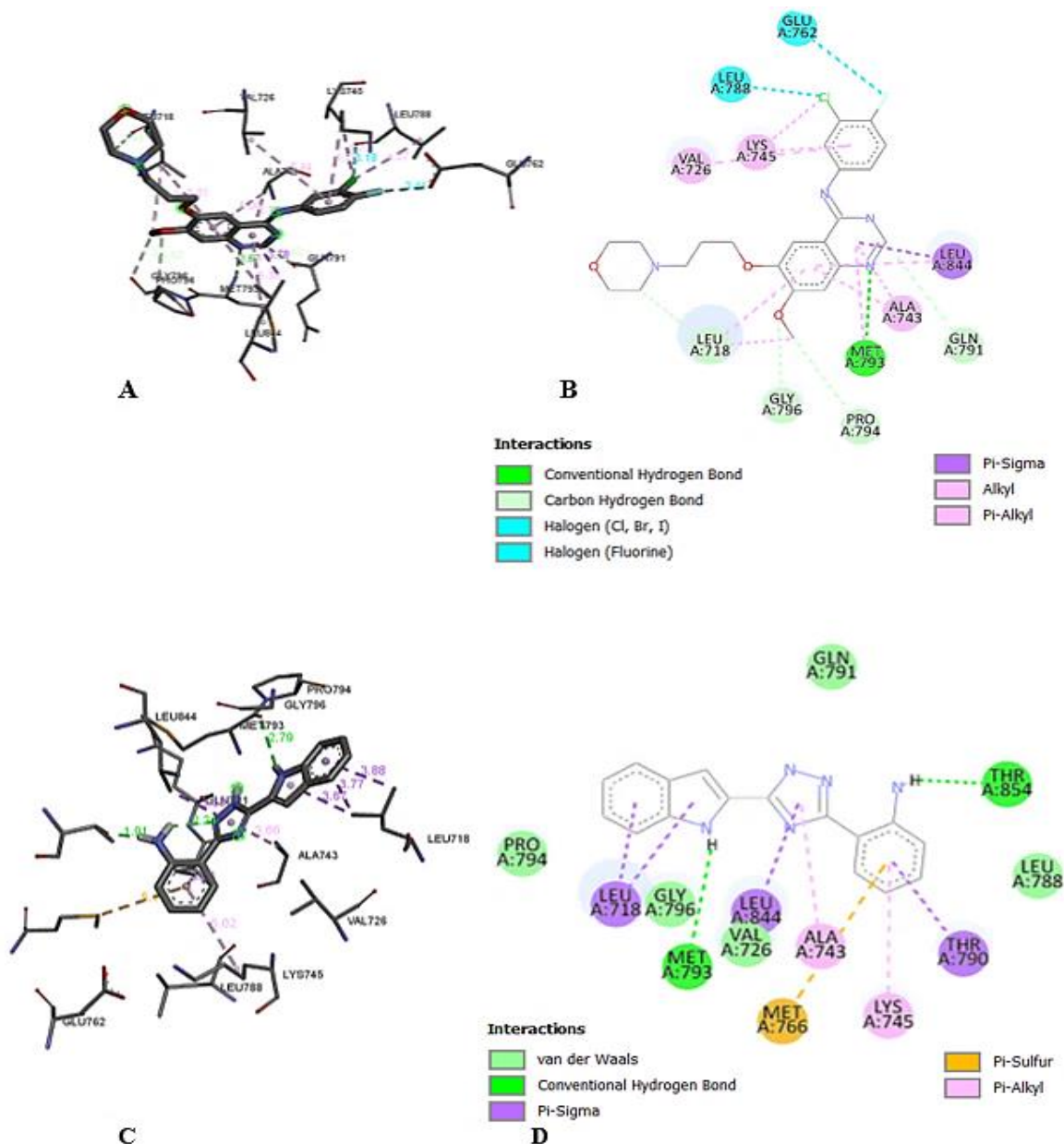


Рис.3.4 Взаємодія гефітинібу (А, В) та сполуки **3.5** (С, D) з амінокислотними залишками в активному центрі EGFR

З важливого, що наявний водневий зв'язок *NH*-групи індолу з Met 793 (2,79 Å) є провідним стабілізуючим зв'язком, який також спостерігається у анілінохіназолінових інгібіторів щодо EGFR [35-37]. Крім того, наявні π -

сульфідний зв'язок Met 766 (5,13 Å), π -сігма зв'язок Thr 790 (3,63 Å) та π -алкільна взаємодія LYS 745 (5,01 Å) із бензеновим фрагментом аніліну. Додатково прослідковується π -алкільна взаємодія між Ala 743 (5,24 Å) і триазольною системою ліганду. Загалом, наявний π -стейкінг в даній рецептор-лігандній взаємодії, має вплив на стабілізацію рецептора та каталіз ферменту [217].

За результатами молекулярного докінгу встановлено, що наявність у сполуки **3.5** індольного фрагменту забезпечує значну кількість зв'язків з ензимами, з RET ще π -алкільні зв'язки, випадках π -сігма зв'язки а з EGFR – водневі зв'язок. Крім того, водневих зв'язків в обох випадках більше у сполуки **3.5**, ніж у стандартних лігандів, що повинно забезпечувати більш стабільнішу її структуру з рецептором. Взагалі, щодо анілінового фрагменту у сполуці **3.5**, який є результатом нуклеофільної деградації хіназолінового циклу [208], то він за рахунок водневих та π -зв'язків, у порівнянні зі стандартними лігандами, більш жорстко стабілізує ліганд-рецепторну взаємодію. Триазоловий фрагмент фіксується в кишені в обох випадках, з допомогою π -сігма та π -алкільної інтеракції, тобто гідрофобні зв'язки переважають. Все вищезазначене сприяє подібному з лігандами розміщенню структури **3.5** у кишені рецепторів (рис. 3.5). Проведені дослідження показали, що 2-(3-R-1,2,4-1*H*-триазол-5-іл)аніліни є ефективними лігандами з високою спорідненістю до EGFR- та RET-ензимів, а візуалізація підтвердила важливу роль анілінового фрагменту положення 5 та донорно-акцепторних замісників положення 3 молекули триазолу на розміщення у активному центрі ензимів та їх конформаційну стабільність. Дані структури в подальшому можуть бути використані у фрагмент-орієнтованому дизайні (молекулярне моделювання, віртуальний скринінг, ADME-аналіз тощо) за рахунок безмежної функціоналізації за бензеновим фрагментами та положенням 3 триазолу, що надасть змогу підвищити їх протипухлинну активність [217, 218, 246].

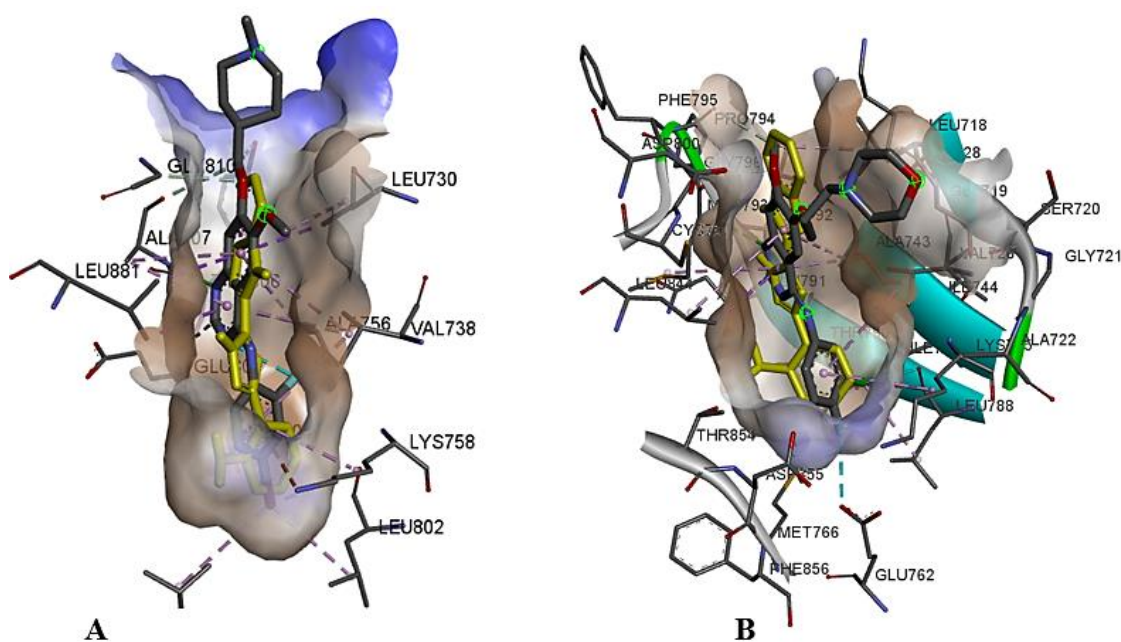


Рис. 3.5 Сумісна конформація та розміщення в гідрофобній кишні сполуки **3.5** (жовтого кольору) з вандетанібом (А) та гефітінібом (В).

Аналіз результатів молекулярного докінгу сполуки **3.5** та її порівняння з лігандами (гефітініб, вандетаніб), надає змогу однозначно стверджувати про наявність у неї протипухлинної активності. Зазначене підтвержено попередніми дослідженнями [219]. Так, для сполуки **3.5** згідно стандартної процедури Національного інституту раку (США) була досліджена дозозалежність на клітинних лініях НДКРЛ у діапазоні концентрацій 100-0,01μМ та показано, що вона проявляє значну протиракову активність щодо 9 ліній НДКРЛ (табл. 3.3)

Таблица 3.3

Протиракова активність сполуки 3.5 до клітинних ліній НДКРЛ у діапазоні концентрацій 100-0,01μМ згідно даних [41]

Клітинні лінії*	logGI ₅₀	logTGI	logLC ₅₀
A549/ATCC	-5,66	-4,57	>-4,00
EKVX	-5,40	>-4,00	>-4,00
HOP-62	-5,33	-4,71	-4,25
HOP-92	-4,72	-4,21	>-4,00
NCI-H226	-5,30	-4,69	-4,31

Продовження таблиці 3.3

NCI-H23	-5,48	-4,69	-4,08
NCI-H322M	-5,37	-4,46	>-4,00
NCI-H460	-5,53	-4,57	>-4,00
NCI-H522	-5,89	-4,92	-4,38

Примітка: $\log GI_{50}$ – рівень інгібування, $\log TGI$ – цитостатичний ефект, $\log LC_{50}$ – цитотоксичний ефект

Висновки

1) За результатами *in silico* дослідження 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, виявлено новий ефективний ліганд – 2-(3-(індоліл-2)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілін (**3.5**), який є найкращим інгібітором до EGFR та RET з найвищою енергією зв'язування -9,7 та -8,7 ккал/моль, відповідно.

2) Показано, що спорідненість до рецепторів напряду залежить від анілінового фрагменту положення 5 та донорно-акцепторних замісників положення 3 молекули триазолу.

3) Візуалізація молекулярного докінгу сполуки **3.5** 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.

4) Дані структури в подальшому можуть бути використані як «базові» молекули у фрагмент-орієнтованому дизайні за рахунок безмежної функціоналізації за бензеновими фрагментами та положенням 3 триазолу, що надасть змогу підвищити їх протипухлинну активність.

Основні наукові результати, наведені у Розділі 3, опубліковані у роботах автора [233,238,246].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній 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.

1) Отримані результати дослідження синтезу 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, показали, що гетероциклізація відбувається поетапно: перенесення протону від атома Нітрогену хіназолінової системи до кисню карбонільної групи, внутрішньомолекулярна циклізація 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 перегрупування Дімрота за ANRORC-механізмом до 2-гетарил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів.

2) 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. Розраховані 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.

3) Під час DFT-дослідження таутомерних форм 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів встановлено, 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-H-форми – у фурил, бензофурил та піролілзаміщених 1,2,4-триазолів. У метанольному розчині N2-H таутомер домінує лише для піролілзаміщеної сполуки.

4) З допомогою квантово-хімічних розрахунків, побудовано електронні спектри для стабільних таутомерних форм, згенеровано за Больцманом сумарний спектр. Проведено порівняння та аналіз отриманих результатів з експериментальними даними максимумів поглинання та встановлено, 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.

5) Розраховані дипольні моменти, енергетичні проміжки, молекулярний електростатичний потенціал, стали теоретичним підґрунтям для детального дослідження механізму взаємодії між 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)аніліном і циклогексаноном. Відтворення процес у метанолі, показав, що відбуваються три основні процеси: утворення карбіноламіну, шляхом приєднання аміну до подвійного зв'язку C=O, елімінація молекули води та внутрішньомолекулярна циклізація, що призводить до утворення спіросполук. Результати показують збільшення реакційної здатності реагентів під час кислотно-каталізованої реакції порівняно з некаталізованою. Природа гетероциклічного замісника в триазольному кільці мало впливає на енергію реакції, тоді як механізм не змінюється.

6) За результатами *in silico* дослідження 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів, виявлено новий ефективний ліганд – 2-(3-(індоліл-2)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілін (3.5), який є найкращим інгібітором до EGFR та RET з найвищою енергією зв'язування -9,7 та -8,7 ккал/моль, відповідно. Показано, що спорідненість до рецепторів напряду залежить від анілінового фрагменту положення 5 та донорно-акцепторних замісників положення 3 молекули триазолу. Результати молекулярного докінгу підтверджені експериментально

на клітинних лініях недрібноклітинного раку легень за методологією Національного інституту раку (США) ($\log GI_{50}$ -4.72 – -5.89) та можуть бути використані у спрямованому пошуку протипухлинних агентів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kazeminejad, Z., Marzi, M., Shiroudi, A., Kouhpayeh, S. A., Farjam, M., & Zarenezhad, E. (2022). Novel 1, 2, 4-Triazoles as Antifungal Agents. *BioMed Research International*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4584846>
2. Sharma, V., Shrivastava, B., Bhatia, R., Bachwani, M., Khandelwal, R., & Ameta, J. (2011). Exploring potential of 1, 2, 4-triazole: a brief review. *Pharmacol. Online*, 1, 1192-1222.
3. Kaur, P., & Chawla, A. (2017). 1, 2, 4-Triazole: a review of pharmacological activities. *International Research Journal of Pharmacy*, 8(7), 10-29. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.087112>
4. Maddila, S., Pagadala, R., & B Jonnalagadda, S. (2013). 1, 2, 4-Triazoles: A review of synthetic approaches and the biological activity. *Letters in Organic Chemistry*, 10(10), 693-714. <https://doi.org/10.2174/157017861010131126115448>.
5. Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Antibacterial activity study of 1, 2, 4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 173, 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>.
6. Ge, X., & Xu, Z. (2021). 1, 2, 4-Triazole hybrids with potential antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Archiv der Pharmazie*, 354(1), 2000223. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000223>
7. Kaur, R., Ranjan Dwivedi, A., Kumar, B., & Kumar, V. (2016). Recent developments on 1, 2, 4-triazole nucleus in anticancer compounds: a review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(4), 465-489. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150819121106>
8. MALANI, A. H., Makwana, A. H., & Makwana, H. R. (2017). A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1, 2, 4-triazole and its derivatives. *Moroccan Journal of Chemistry*, 5(1), 5-1. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/MORJCHEM-V5I1.5959>

9. Strzelecka, M., & Świątek, P. (2021). 1, 2, 4-Triazoles as important antibacterial agents. *Pharmaceuticals*, 14(3), 224. <https://doi.org/10.3390/ph14030224>.
10. Li, J., & Zhang, J. (2022). The antibacterial activity of 1, 2, 3-triazole-and 1, 2, 4-triazole-containing hybrids against *Staphylococcus aureus*: An updated review (2020-present). *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(1), 41-63. <https://doi.org/10.2174/1568026621666211111160332>.
11. Jin, R. Y., Zeng, C. Y., Liang, X. H., Sun, X. H., Liu, Y. F., Wang, Y. Y., & Zhou, S. (2018). Design, synthesis, biological activities and DFT calculation of novel 1, 2, 4-triazole Schiff base derivatives. *Bioorganic chemistry*, 80, 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.030>
12. Xu, J., Cao, Y., Zhang, J., Yu, S., Zou, Y., Chai, X., ... & Sun, Q. (2011). Design, synthesis and antifungal activities of novel 1, 2, 4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 46(7), 3142-3148. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.042>
13. Fan, Y. L., Ke, X., & Liu, M. (2018). Coumarin–triazole hybrids and their biological activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(4), 791-802. <https://doi.org/10.1002/jhet.3112>
14. Mishra, S., & Singh, P. (2016). Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 500-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
15. Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., ... & Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 22-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.061>
16. Antypenko, O. M., Kholodnyak, S. V., Schabelnyk, K. P., Antypenko, L. M., & Kovalenko, S. I. (2017). 2-(Azolyl) anilines: methods of synthesis, cyclocondensations, and biological properties. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 53, 292-309. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2051-7>
17. Kehler, J., Ritzen, A., Langgård, M., Petersen, S. L., Farah, M. M., Bundgaard, C., ... & Kilburn, J. P. (2011). Triazoloquinazolines as a novel class of

- phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(12), 3738-3742. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.067>
18. Antipenko, L. N., Karpenko, A. V., Kovalenko, S. I., Katsev, A. M., Komarovska - Porokhnyavets, E. Z., & Novikov, V. P. (2009). Synthesis, Cytotoxicity by Bioluminescence Inhibition, Antibacterial and Antifungal Activity of ([1, 2, 4] Triazolo [1, 5 - c] quinazolin - 2 - ylthio) carboxylic Acid Amides. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 342(11), 651-662. <https://doi.org/10.1002/ardp.200900077>
 19. Wesseler, F., Lohmann, S., Riege, D., Halver, J., Roth, A., Pichlo, C., ... & Schade, D. (2022). Phenotypic discovery of triazolo [1, 5-c] quinazolines as a first-in-class bone morphogenetic protein amplifier chemotype. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(22), 15263-15281. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1126427>
 20. Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Bilyi, A. K., Kholodnyak, S. V., Karpenko, O. V., Antypenko, O. M., ... & Los, T. I. (2013). Synthesis and anticancer activity of 2-(alkyl-, alkaryl-, aryl-, hetaryl-)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines. *Scientia Pharmaceutica*, 81(2), 359-392. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1211-08>
 21. Balo, C., López, C., Brea, J. M., Fernánde, F., & Caamaño, O. (2007). Synthesis and evaluation of adenosine antagonist activity of a series of [1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 55(3), 372-375. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.372>
 22. Khan, G., Sreenivasa, S., Govindaiah, S., Chandramohan, V., & Shetty P, R. (2020). Synthesis, biological screening, in silico study and fingerprint applications of novel 1, 2, 4 - triazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(4), 2010-2023. <https://doi.org/10.1002/jhet.3929doi:10.1002/jhet.3929>
 23. Красовська Н. І. Підходи до синтезу ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензойних кислот як потенційних протизапальних засобів. *Фармацевтичний журнал* 2022, 77, 44-54.

24. Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Bilyi, A. K., Kholodnyak, S. V., Karpenko, O. V., Antypenko, O. M., ... & Los, T. I. (2013). Synthesis and anticancer activity of 2-(alkyl-, alkaryl-, aryl-, hetaryl-)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines. *Scientia Pharmaceutica*, 81(2), 359-392.
<https://doi.org/10.3797/scipharm.1211-08>
25. Mamedov, V. A., Zhukova, N. A., & Kadyrova, M. S. (2021). The Dimroth rearrangement in the synthesis of condensed pyrimidines—structural analogs of antiviral compounds. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 57, 342-368.
<https://doi.org/10.1007/s10593-021-02913-7>
26. Ferreira, V. F., de B da Silva, T., Pauli, F. P., Ferreira, P. G., da SM Forezi, L., de S Lima, C. G., & de C da Silva, F. (2020). Dimroth's Rearrangement as a Synthetic Strategy Towards New Heterocyclic Compounds. *Current Organic Chemistry*, 24(17), 1999-2018.
<https://doi.org/10.2174/1385272824999200805114837>
27. Krajczyk, A., & Boryski, J. (2017). Dimroth rearrangement—Old but not outdated. *Current Organic Chemistry*, 21(25), 2515-2529.
<https://doi.org/10.2174/1385272821666170427125720>
28. Piccionello, A. P., Pace, A., & Buscemi, S. (2017). Rearrangements of 1, 2, 4-oxadiazole: “one ring to rule them all”. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 53, 936-947. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2154-1>
29. Fizer, M., & Slivka, M. (2016). Synthesis of [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidine (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 52, 155-157.
<https://doi.org/10.1007/s10593-016-1851-5>
30. Савицький П.В., Васькевич Р.І., Станінець В.І., Вовк М.В. (2013). Конденсовані 1,2,4-триазили: методи синтезу та перегруповання Діпрота. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*, 11, вип. 2(42): 3-19.
31. El Sayed, H., Nadeem, S., Shah, M. R., & El Kilany, Y. (2010). Recent advances in the Dimroth rearrangement: a valuable tool for the synthesis of heterocycles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 101, 161-228.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(10\)01005-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(10)01005-6)

32. Dimroth, O. (1909). Ueber intramolekulare Umlagerungen. Umlagerungen in der Reihe des 1, 2, 3 - Triazols. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 364(2), 183-226. <https://doi.org/10.1002/jlac.19093640204>
33. Rathke, B. (1888). Ueber Monophenylisocyanursäure; über ein viertes Triphenylmelamin und seine Umwandlung in das normale. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 21(1), 867-873.
34. Brown, D. J., Hoerger, E., & Mason, S. F. (1955). Simple pyrimidines. Part III. The methylation and structure of the aminopyrimidines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 4035-4040. <https://doi.org/10.1039/JR9550004035>
35. Zavodskaya, A. V., Bakharev, V. V., Parfenov, V. E., Gidasov, A. A., Slepukhin, P. A., Isenov, M. L., & Eltsov, O. S. (2015). Synthesis of new 5-aza-isosteres of guanine containing aryl and hetaryl substituents on the 1, 2, 4-triazole ring. *Tetrahedron Letters*, 56(9), 1103-1106.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.151>
36. Undare, S. S., Rupnar, B. D., & Bharate, Y. N. (2019). An overview on biological importance and synthetic methodology of triazolopyrimidines. *International Journal of Advance and Innovative Research*, 6(1), 227-233
37. Taylor, E. C., & Ravindranathan, R. V. (1962). Reaction of Anthranilonitrile and N-Methylantranilonitrile with Phenyl Isocyanate and Phenyl Isothiocyanate1. *The Journal of Organic Chemistry*, 27(7), 2622-2627.
<https://doi.org/10.1021/jo01054a076>
38. Atanassov, P. K., Linden, A., & Heimgartner, H. (2004). Synthesis of 4 - (Phenylamino) quinazoline - 2 (1H) - selones and Diselenides from Isoselenocyanates: Dimroth Rearrangement of an Intermediate. *Helvetica chimica acta*, 87(7), 1873-1887. <https://doi.org/10.1002/hlca.200490166>
39. Foucourt, A., Dubouilh-Benard, C., Chosson, E., Corbière, C., Buquet, C., Iannelli, M., ... & Besson, T. (2010). Microwave-accelerated Dimroth rearrangement for the synthesis of 4-anilino-6-nitroquinazolines. Application to an efficient synthesis of a microtubule destabilizing agent. *Tetrahedron*, 66(25), 4495-4502. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.066>

40. Wang, L., Li, P., Li, B., Wang, Y., Li, J., & Song, L. (2017). Design, synthesis, and antitumor activity of novel quinazoline derivatives. *Molecules*, 22(10), 1624. <https://doi.org/10.3390/molecules22101624>
41. Brocklesby, K. L., Waby, J. S., Cawthorne, C., & Smith, G. (2017). An alternative synthesis of Vandetanib (Caprelsa™) via a microwave accelerated Dimroth rearrangement. *Tetrahedron letters*, 58(15), 1467-1469. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.082>
42. Jin, H., Dan, H. G., & Rao, G. W. (2018). Research progress in quinazoline derivatives as multi-target tyrosine kinase inhibitors. *Heterocyclic Communications*, 24(1), 1-10. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0066>
43. Zhang, Y., Chen, L., Xu, H., Li, X., Zhao, L., Wang, W., ... & Zhang, X. (2018). 6, 7-Dimorpholinoalkoxy quinazoline derivatives as potent EGFR inhibitors with enhanced antiproliferative activities against tumor cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 147, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.090>
44. Abourehab, M. A., Alqahtani, A. M., Youssif, B. G., & Gouda, A. M. (2021). Globally approved EGFR inhibitors: Insights into their syntheses, target kinases, biological activities, receptor interactions, and metabolism. *Molecules*, 26(21), 6677. <https://doi.org/10.3390/molecules26216677>
45. Sharma, V. K., Barde, A., & Rattan, S. (2021). A short review on synthetic strategies towards quinazoline based anticancer drugs. *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry*, 2021. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.552>
46. Purushotham, N., Poojary, B., Rai, V., & Vasantha, S. P. (2019). A preliminary study on quinazolinylaminobenzoyl monoamide esters as effective Gram-positive bacteriostatic agents. *Future Medicinal Chemistry*, 11(5), 407-422. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0275>
47. Bhusare, N., Kawale, L., Dumbare, M., & Kharat, V. (2022). Novel 4-anilinoquinazoline derivatives as egfr and vegfr-2 inhibitors. <https://doi.org/10.20959/wjpr20224-23658>

48. Chandregowda, V., Venkateswara Rao, G., & Chandrasekara Reddy, G. (2007). Convergent approach for commercial synthesis of gefitinib and erlotinib. *Organic Process Research & Development*, 11(5), 813-816.
<https://doi.org/10.1021/op700054p>
49. Van der Plas, H. C. (1978). The S_N (ANRORC) mechanism: a new mechanism for nucleophilic substitution. *Accounts of Chemical Research*, 11(12), 462-468.
<https://doi.org/10.1021/ar50132a005>
50. Van der Plas, H. C. (1999). S_N (ANRORC) Reactions in azines, containing an outside leaving group. *Advances in heterocyclic chemistry*, 74, 9-86.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60809-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60809-0)
51. Van der Plas, H. C. (1999). S_N (ANRORC) Reactions in azines, containing an outside leaving group. *Advances in heterocyclic chemistry*, 74, 9-86.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60810-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60810-7)
52. Jochem, M., Limbach, D., Glang, S., Haspel, T., & Detert, H. (2022). Experimental and theoretical investigation on the thermal isomerization reaction of tris-triazolotriazines. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 35(7), e4346.
<https://doi.org/10.1002/poc.4346>
53. Feng, S., Yin, P., He, C., Pang, S., & Jean'ne, M. S. (2021). Tunable Dimroth rearrangement of versatile 1, 2, 3-triazoles towards high-performance energetic materials. *Journal of Materials Chemistry A*, 9(20), 12291-12298.
54. Nikolic, A. M., Stanic, J., Zlatar, M., Gruden, M., Andelkovic, B., Selakovic, Z., ... & Opsenica, I. M. (2021). Controlling Pd-Catalyzed N-Arylation and Dimroth Rearrangement in the Synthesis of N, 1-Diaryl-1 H-tetrazol-5-amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(6), 4794-4803.
55. Mohamed, H. S., Hamza, Z. S., Nagdy, A. M., & Abd El-Mageed, H. R. (2022). Calculations of Synthesized Triazolo Pyrimidine Derivatives: A Review. *Journal of Chemical Reviews*, 4(2). <https://doi.org/10.22034/jcr.2022.325439.1138>.
56. Hyland, E. E., Kelly, P. Q., McKillop, A. M., Dherange, B. D., & Levin, M. D. (2022). Unified Access to Pyrimidines and Quinazolines Enabled by N–N

- Cleaving Carbon Atom Insertion. *Journal of the American Chemical Society*, 144(42), 19258-19264. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c09616>
57. Wentrup, C., Mirzaei, M. S., Kvaskoff, D., & Taherpour, A. A. (2021). When a “Dimroth Rearrangement” Is Not a Dimroth Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(12), 8286-8294. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00730>.
58. Potts, K. T., & Brugel, E. G. (1970). 1, 2, 4-Triazoles. XXIV. Isomerization of s-Triazolo [4, 3-c] quinazoline Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 35(10), 3448-3451. <https://doi.org/10.1021/jo00835a058>
59. Карпенко О. В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність: Автореф. дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.03 / Карпенко Олександр Володимирович. – Л., 2007. – 18 с.
60. Martynenko, Y., Antypenko, O., Nosulenko, I., Berest, G., & Kovalenko, S. (2020). Directed Search of Anti-inflammatory Agents Among (3H-Quinazoline-4-ylidene) hydrazides of N-protected Amino acids and their Heterocyclization Products. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 19(1), 61-73. <https://doi.org/10.2174/1871523018666190115092215>
61. Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Bilyi, A. K., Kholodnyak, S. V., Karpenko, O. V., Antypenko, O. M., ... & Los, T. I. (2013). Synthesis and anticancer activity of 2-(alkyl-, alkaryl-, aryl-, hetaryl-)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines. *Scientia Pharmaceutica*, 81(2), 359-392. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1211-08>
62. Shewchuk, L., Hassell, A., Wisely, B., Rocque, W., Holmes, W., Veal, J., & Kuyper, L. F. (2000). Binding mode of the 4-anilinoquinazoline class of protein kinase inhibitor: X-ray crystallographic studies of 4-anilinoquinazolines bound to cyclin-dependent kinase 2 and p38 kinase. *Journal of medicinal chemistry*, 43(1), 133-138. <https://doi.org/10.1021/jm990401t>

63. Kholodnyak, S. V., Schabelnyk, K. P., Shernova, G. A., Sergeieva, T. Y., Ivchuk, V. V., Voskoboynik, O. Y., ... & Shishkina, S. V. (2015). Hydrolytic cleavage of the pyrimidine ring in 2-aryl-[1, 2, 4] triazole [1, 5-c] quinazolines: physico-chemical properties and the hypoglycemic activity of the compounds synthesized. *News of pharmacy*, (3 (83)), 9-17. <https://doi.org/10.24959/nphj.15.2054>
64. Коваленко, С. І., Волошина, В. О., & Карпенко, О. В. (2010). Синтез та нуклеофільне розщеплення 2-R-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-с]-хіназолінів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 8(2), 48-56
65. Волошина В. О., Литвиненко М. О., Сапегин І. Д., Коваленко С.І. (2010) Гетероциклізації на основі [2-(3-R-1H-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів та ангідридів алкілдикарбонових кислот. *Медична хімія*. 12(3), 98-107
66. Коваленко, С. І., Волошина, В. О., Білий, А. К., Берест, Г. Г., & Зубатюк, Р. І. (2010). Гетероциклізації на основі 2-(5-R-[1, 2, 4] триазол-3-іл) феніламінів. Повідомлення 1. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 8(1), 30-36
67. Коваленко, С. І., Волошина, В. О., Литвиненко, М. О., Берест, Г. Г., & Зубатюк, Р. І. (2010). Гетероциклізації на основі 2-(5-R-[1, 2, 4] триазол-3-іл) феніламінів. Повідомлення 2. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 8(4), 62-67
68. Bolton, K., Brown, R. D., Burden, F. R., & Mishra, A. (1971). The microwave spectrum and dipole moment of 1, 2, 4-triazole: identification of tautomer in vapour phase. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (15), 873-873.
69. Jeffrey, G. A., Ruble, J. R., & Yates, J. H. (1983). Neutron diffraction at 15 and 120 K and ab initio molecular-orbital studies of the molecular structure of 1, 2, 4-triazole. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 39(3), 388-394. <https://doi.org/10.1107/S010876818300258X>
70. Tang, Y., Yu, F., Huang, L., & Hu, Z. (2019). The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), e22644. <https://doi.org/10.1002/jcla.22644>

71. Bojarska-Olejniak, E., Stefaniak, L., Witanowski, M., & Webb, G. A. (1986). A ¹⁵N NMR study of the tautomeric equilibria of some 5-substituted tetrazoles. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 59(10), 3263-3265.
<https://doi.org/10.1246/bcsj.59.3263>
72. Rao, Y. S., Prasad, M. V. S., Sri, N. U., & Veeraiah, V. (2016). Vibrational (FT-IR, FT-Raman) and UV-Visible spectroscopic studies, HOMO-LUMO, NBO, NLO and MEP analysis of Benzyl (imino (1H-pyrazol-1-yl) methyl) carbamate using DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1108, 567-582.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.008>
73. Meng, S., Zhao, Y., Xue, J., & Zheng, X. (2018). Environment-dependent conformation investigation of 3-amino-1, 2, 4-triazole (3-AT): Raman Spectroscopy and density functional theory. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 190, 478-485.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.09.053>
74. Billes, F., Endrédi, H., & Keresztury, G. (2000). Vibrational spectroscopy of triazoles and tetrazole. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 530(1-2), 183-200. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(00\)00340-7](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(00)00340-7)
75. Ramsden, C. A. (2010). The influence of aza-substitution on azole aromaticity. *Tetrahedron*, 66(14), 2695-2699. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.02.019>
76. Claramunt, R. M., Sanz, D., Alkorta, I., Elguero, J., Foces - Foces, C., & Llamas - Saiz, A. L. (2001). Ab initio study of azolides: Energetic and spectroscopic properties. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38(2), 443-450.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570380221>
77. Alkorta, I., & Elguero, J. (2001). A density functional theoretical study of the influence of cavities and water molecules on tautomerism: The case of pyridones and 1, 2, 4 - triazoles linked to crown ethers and esters. *Journal of heterocyclic chemistry*, 38(6), 1387-1391. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380622>
78. Friedrichsen, W., Traulsen, T., Elguero, J., & Katritzky, A. R. (2000). Tautomerism of heterocycles: five-membered rings with one heteroatom. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 76, P85-P156.

79. Derbel, N., Ferchichi, O., & Alijah, A. (2018). Tropospheric reactions of triazoles with hydroxyl radicals: hydroxyl addition is faster than hydrogen abstraction. *ChemPhysChem*, 19(14), 1789-1796. <https://doi.org/10.1002/cphc.201800049>
80. Cox, J. R., Woodcock, S., Hillier, I. H., & Vincent, M. A. (1990). Tautomerism of 1, 2, 3-and 1, 2, 4-triazole in the gas phase and in aqueous solution: a combined ab initio quantum mechanics and free energy perturbation study. *Journal of Physical Chemistry*, 94(14), 5499-5501. <https://doi.org/10.1021/j100377a016>
81. Palmer, M. H., Simpson, I., & Wheeler, J. R. (1981). Gas-phase tautomerism in the triazoles and tetrazoles: a study by photoelectron spectroscopy and ab initio molecular orbital calculations. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 36(11), 1246-1252. <https://doi.org/10.1515/zna-1981-1121>
82. Bougeard, D., Le Calvé, N., Roch, B. S., & Novak, A. (1976). 1, 2, 4 - Triazole: Vibrational spectra, normal coordinate calculations, and hydrogen bonding. *The Journal of Chemical Physics*, 64(12), 5152-5164. <https://doi.org/10.1063/1.432190>
83. Öğretir, C., SİDIR, Y. G., Sidir, I., & Taşal, E. (2010). Quantum chemical studies on tautomerism and basicity behavior of some 1, 2, 4-triazole derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 34(6), 977-990. . <https://doi.org/10.3906/kim-0904-31>
84. Ozimiński, W. P., Dobrowolski, J. C., & Mazurek, A. P. (2004). DFT studies on tautomerism of C5-substituted 1, 2, 4-triazoles. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 680(1-3), 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.05.005>
85. Sergeieva, T., Bilichenko, M., Holodnyak, S., Monaykina, Y. V., Okovytyy, S. I., Kovalenko, S. I., ... & Leszczynski, J. (2016). Origin of substituent effect on tautomeric behavior of 1, 2, 4-triazole derivatives: Combined spectroscopic and theoretical study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 120(51), 10116-10122. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b08317>

86. Dolzhenko, A. V., Pastorin, G., Dolzhenko, A. V., & Chui, W. K. (2009). An aqueous medium synthesis and tautomerism study of 3 (5)-amino-1, 2, 4-triazoles. *Tetrahedron Letters*, 50(18), 2124-2128.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.02.172>
87. Lim, F. P. L., Tan, L. Y., Tiekink, E. R., & Dolzhenko, A. V. (2018). Synthesis of 3-(5-amino-1 H-1, 2, 4-triazol-3-yl) propanamides and their tautomerism. *RSC advances*, 8(40), 22351-22360. <https://doi.org/10.1039/C8RA04576C>
88. Larina, L. I. (2019). Nuclear Quadrupole Resonance Spectroscopy: Tautomerism and structure of functional azoles. *Crystals*, 9(7), 366.
<https://doi.org/10.3390/cryst9070366>
89. Fizer, M., Slivka, M., Korol, N., & Fizer, O. (2021). Identifying and explaining the regioselectivity of alkylation of 1, 2, 4-triazole-3-thiones using NMR, GIAO and DFT methods. *Journal of Molecular Structure*, 1223, 128973.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128973>
90. El-Shaieb, K. M., Mohamed, A. H., & Abdel-latif, F. F. (2019). Investigation of the reactivity of 4-amino-5-hydrazineyl-4 H-1, 2, 4-triazole-3-thiol towards some selected carbonyl compounds: synthesis of novel triazolotriazine-, triazolotetrazine-, and triazolophthalazine derivatives. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 74(11-12), 847-855.
91. Kholodnyak, S. V., Schabelnyk, K. P., Voskoboynik, O. Y., Antypenko, O. M., Berest, G. G., & Kovalenko, S. I. (2016). 5, 6-Dihydro-(1, 2, 4) triazolo (1, 5-c) quinazolines. Message 2.(5+ 1)-Cyclocondensation of (2-(3-aryl-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl) phenyl) amines with aliphatic and aromatic ketones. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 14(1), 24-29.
<https://doi.org/10.24959/ophcj.16.873>
92. Kholodnyak, S. V., Schabelnyk, K. P., Voskoboynik, O. Y., Antypenko, O. M., Kovalenko, S. I., Palchykov, V. O., ... & Shishkina, S. V. (2016). 5, 6-dihydro-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines. Message 4. Spirocompounds with [1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines moieties. The synthesis and spectral characteristics. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 14(3), 24-31

<https://doi.org/10.24959/ophcj.16.897>

93. Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knish, E. G. (2012). Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1, 2, 4-triazolo-(3, 4-b)-1, 3, 4-thiadiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Archive*, 1(7), 63-72.
94. Парченко, В. В., Єрохін, В. Є., Панасенко, О. І., & Книш, Є. Г. (2010). Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил-та 4-амінопохідних 1, 2, 4-тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану. *Запоріжський медичний журнал*, 12(4), 83-87.
95. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіоннів : дис. ... доктора фарм. наук. Запоріжжя, 2014. 683 с.
96. Iradyan, M. A., Iradyan, N. S., Minasyan, N. S., Paronikyan, R. V., & Stepanyan, G. M. (2016). Synthesis and Antibacterial Activity of 3, 6-Diaryl-7 H-[1, 2, 4] Triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] Thiadiazines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 50, 10-15. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1389-y>
97. Hakimi, F., Hassanabadi, A., Tabatabaee, M., & Heravi, M. M. (2014). Heteropolyacides as green and reusable catalysts for the synthesis of [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 28(1), 67-71. <http://dx.doi.org/10.4314/bcse.v28i1.8>
98. Knak, S., Pfeiffer, W. D., Dollinger, H., Saghyan, A. S., & Langer, P. (2015). Synthesis of Imidazo [2, 1 - b][2H - 1, 3, 4] thiadiazines and 1, 2, 4 - Triazolo [3, 4 - b][2H - 1, 3, 4] thiadiazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 52(2), 463-467. <https://doi.org/10.1002/jhet.2074>
99. Одинцова В. М. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 3-(адамантан-1-іл)-1Н– та 3-(адамантан-1-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-5(4Н)-тіоннів : дис... д-ра фармац. наук. Запоріжжя, 2018. 405 с.
100. Shaaban, M. R., & Elwahy, A. H. (2012). Bis (α - bromo ketones): Versatile Precursors for Novel Bis (s - triazolo [3, 4 - b][1, 3, 4] thiadiazines) and Bis (as -

- triazino [3, 4 - b][1, 3, 4] thiadiazines). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49(3), 640-645. <https://doi.org/10.1002/jhet.861>
101. Haggam, R. A. (2016). Synthesis and cyclization of some 1, 2-bis-(4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl)-ethane derivatives under conventional and microwave conditions: antimicrobial activity. *Research on Chemical Intermediates*, 42, 7313-7328. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2538-3>
 102. Sadek, K. U., Abdel-Hameed, A. M., Abdelnabi, H. A., & Meleigy, Y. (2019). An efficient green synthesis of novel 1 H-imidazo [1, 2-a] imidazole-3-amine and imidazo [2, 1-c][1, 2, 4] triazole-5-amine derivatives via Strecker reaction under controlled microwave heating. *Green Processing and Synthesis*, 8(1), 297-301.
 103. Каплаушенко, А. Г. (2015). Хімічні властивості аміно-і тіозаміщених 1, 2, 4-тріазолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, (1), 101-106.
 104. Sahi, S., & Paul, S. (2016). Synthesis and biological evaluation of quinolines, thiazolo [3, 2-a] pyrimidines, thiadiazolo [3, 2-a] pyrimidines and triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazepines as antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 25, 951-969. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1540-z>
 105. Hayallah, A. M., Elgaher, W. A., Salem, O. I., & Abdel Alim, A. A. M. (2011). Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities. *Archives of pharmacal research*, 34, 3-21. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0101-8>
 106. Xiao, H., Li, P., Hu, J., Li, R., Wu, L., & Guo, D. (2014). Synthesis and antibacterial activity of novel 5, 5' -(pyridine-2, 6-diyl) bis (4-arylideneamino-3-mercapto-1, 2, 4-triazole)-related derivatives. *Applied biochemistry and biotechnology*, 172, 2188-2196. <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0657-5>
 107. Janowska, S., Andrzejczuk, S., Gawryś, P., & Wujec, M. (2023). Synthesis and Antimicrobial Activity of New Mannich Bases with Piperazine Moiety. *Molecules*, 28(14), 5562. <https://doi.org/10.3390/molecules28145562>

108. Щербина, Р. О. (2014). Аналіз фармакологічної активності похідних 1, 2, 4-тріазолу. *Фармацевтичний часопис*, (4), 145-150.
<https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3481>
109. Wang, B. L., Zhang, L. Y., Zhan, Y. Z., Zhang, Y., Zhang, X., Wang, L. Z., & Li, Z. M. (2016). Synthesis and biological activities of novel 1, 2, 4-triazole thiones and bis (1, 2, 4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties. *Journal of Fluorine Chemistry*, 184, 36-44.
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.02.004>
110. Wang, B., Shi, Y., Zhan, Y., Zhang, L., Zhang, Y., Wang, L., ... & Li, B. (2015). Synthesis and Biological Activity of Novel Furan/Thiophene and Piperazine - Containing (Bis) 1, 2, 4 - triazole Mannich Bases. *Chinese Journal of Chemistry*, 33(10), 1124-1134. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201500436>
111. Xia, Q., Xu, D., He, Q., Li, X., & Sun, D. (2010). Synthesis and Biological Activity Test of Some New Five Membered Heterocycles. *Chinese Journal of Chemistry*, 28(12), 2433-2440. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201190017>
112. Aggarwal, R., & Sumran, G. (2020). An insight on medicinal attributes of 1, 2, 4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 205, 112652.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>
113. Kumari, M., Tahlan, S., Narasimhan, B., Ramasamy, K., Lim, S. M., Shah, S. A. A., ... & Kakkar, S. (2021). Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1, 2, 4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents. *BMC chemistry*, 15, 1-16.
<https://doi.org/10.1186/s13065-020-00717-y>
114. Dincel, E. D., Ulusoy - Güzeldemirci, N., Şatana, D., & Küçükbasmaç, Ö. (2021). Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel hydrazinecarbothioamide, 4 - thiazolidinone and 1, 2, 4 - triazole - 3 - thione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(1), 195-205.
<https://doi.org/10.1002/jhet.4159>

115. Vagish, C. B., Sudeep, P., Jayadevappa, H. P., & Ajay Kumar, K. (2020). 1, 2, 4-Triazoles: Synthetic and medicinal perspectives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12(8), 12950-12960. <https://doi.org/10.1002/jhet.4159>
116. Gomha, S. M., Abdel-aziz, H. M., Badrey, M. G., & Abdulla, M. M. (2019). efficient synthesis of some new 1, 3, 4 - thiadiazoles and 1, 2, 4 - triazoles linked to pyrazolylcoumarin ring system as potent 5 α -reductase inhibitors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(4), 1275-1282. <https://doi.org/10.1002/jhet.3487>
117. Park, H., Bahn, Y. J., Jung, S. K., Jeong, D. G., Lee, S. H., Seo, I., ... & Ryu, S. E. (2008). Discovery of novel Cdc25 phosphatase inhibitors with micromolar activity based on the structure-based virtual screening. *Journal of medicinal chemistry*, 51(18), 5533-5541. <https://doi.org/10.1021/jm701157g>
118. Park, H., Bahn, Y. J., & Ryu, S. E. (2009). Structure-based de novo design and biochemical evaluation of novel Cdc25 phosphatase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(15), 4330-4334. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.084>
119. Kaur, R., Ranjan Dwivedi, A., Kumar, B., & Kumar, V. (2016). Recent developments on 1, 2, 4-triazole nucleus in anticancer compounds: a review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(4), 465-489. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150819121106>
120. Galaktionov, K., Lee, A. K., Eckstein, J., Draetta, G., Meckler, J., Loda, M., & Beach, D. (1995). Cdc25 phosphatases as potential human oncogenes. *Science*, 269(5230), 1575-1577. <https://doi.org/10.1126/science.7667636>
121. Hernández, S., Bessa, X., Beà, S., Hernández, L., Nadal, A., Mallofré, C., ... & Campo, E. (2001). Differential Expression of cdc25 Cell-Cycle-Activating Phosphatases in Human Colorectal Carcinoma. *Laboratory investigation*, 81(4), 465-473. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780254>
122. Takemasa, I., Yamamoto, H., Sekimoto, M., Ohue, M., Noura, S., Miyake, Y., ... & Monden, M. (2000). Overexpression of CDC25b phosphatase as a novel marker of poor prognosis of human colorectal carcinoma. *Cancer research*, 60(11), 3043-3050.

123. Ngan, E. S., Hashimoto, Y., Ma, Z. Q., Tsai, M. J., & Tsai, S. Y. (2003). Overexpression of Cdc25B, an androgen receptor coactivator, in prostate cancer. *Oncogene*, 22(5), 734-739. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206121>
124. Wu, W., Fan, Y. H., Kemp, B. L., Walsh, G., & Mao, L. (1998). Overexpression of cdc25A and cdc25B is frequent in primary non-small cell lung cancer but is not associated with overexpression of c-myc. *Cancer research*, 58(18), 4082-4085.
125. Soufi, W., Merad, M., Boukli, F., & Ghalem, S. (2011). The complementarity effect for Cdc25 phosphatase inhibitors. *Advances in Molecular Imaging*, 1(2), 17. <https://doi.org/10.4236/ami.2011.12003>
126. Guo, J., Kleeff, J., Li, J., Ding, J., Hammer, J., Zhao, Y., ... & Friess, H. (2004). Expression and functional significance of CDC25B in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene*, 23(1), 71-81. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206926>
127. Shahzad, S. A., Yar, M., Khan, Z. A., Shahzadi, L., Naqvi, S. A. R., Mahmood, A., ... & Bajda, M. (2019). Identification of 1, 2, 4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: Future anti-tumor drugs. *Bioorganic chemistry*, 85, 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.005>
128. Bronckaers, A., Gago, F., Balzarini, J., & Liekens, S. (2009). The dual role of thymidine phosphorylase in cancer development and chemotherapy. *Medicinal research reviews*, 29(6), 903-953. <https://doi.org/10.1002/med.20159>
129. Akiyama, S. I., Furukawa, T., Sumizawa, T., Takebayashi, Y., Nakajima, Y., Shimaoka, S., & Haraguchi, M. (2004). The role of thymidine phosphorylase, an angiogenic enzyme, in tumor progression. *Cancer science*, 95(11), 851-857. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb02193.x>
130. Grytsai, O., Valiashko, O., Penco-Campillo, M., Dufies, M., Hagege, A., Demange, L., ... & Benhida, R. (2020). Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1, 2, 4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorganic chemistry*, 104, 104271. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271>

131. Salehi Ashani, R., Azizian, H., Sadeghi Alavijeh, N., Fathi Vavsari, V., Mahernia, S., Sheysi, N., ... & Balalaie, S. (2020). Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking of Deferasirox and Substituted 1, 2, 4 - Triazole Derivatives as Novel Potent Urease Inhibitors: Proposing Repositioning Candidate. *Chemistry & Biodiversity*, 17(5), e1900710. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900710>
132. Mobley, H. L., & Hausinger, R. P. (1989). Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization. *Microbiological reviews*, 53(1), 85-108. <https://doi.org/10.1128/mr.53.1.85-108.1989>
133. Чорнобай, А. В., Чорнобай, М. А., Мясоєдов, С. Д., & Сорокін, Б. В. (2018). Рак шлунка. Сучасний стан захворюваності, діагностики та лікування. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(1 (142)), 62-67. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-62-67>
134. Kosikowska, P., & Berlicki, Ł. (2011). Urease inhibitors as potential drugs for gastric and urinary tract infections: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 21(6), 945-957. <https://doi.org/10.1517/13543776.2011.574615>
135. Hassan, S. T., & Šudomová, M. (2017). The development of urease inhibitors: what opportunities exist for better treatment of *Helicobacter pylori* infection in children?. *Children*, 4(1), 2. <https://doi.org/10.3390/children4010002>
136. Azizian, H., Nabati, F., Sharifi, A., Siavoshi, F., Mahdavi, M., & Amanlou, M. (2012). Large-scale virtual screening for the identification of new *Helicobacter pylori* urease inhibitor scaffolds. *Journal of molecular modeling*, 18, 2917-2927. <https://doi.org/10.1007/s00894-011-1310-2>
137. Weatherburn, M. W. (1967). Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. *Analytical chemistry*, 39(8), 971-974. <https://doi.org/10.1021/ac60252a045>
138. Musiol, R., & Kowalczyk, W. (2012). Azole antimycotics-a highway to new drugs or a dead end? *Current medicinal chemistry*, 19(9), 1378-1388. <https://doi.org/10.2174/092986712799462621>

139. Ezabadi, I. R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Soković, M., Glamočilija, J., & Ćirić, A. (2008). Sulfonamide-1, 2, 4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(3), 1150-1161.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.082>
140. Richardson, K., Cooper, K., Marriott, M. S., Tarbit, M. H., Troke, F., & Whittle, P. J. (1990). Discovery of fluconazole, a novel antifungal agent. *Reviews of infectious diseases*, 12(Supplement_3), 267-271.
https://doi.org/10.1093/clinids/12.Supplement_3.S267
141. Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Antibacterial activity study of 1, 2, 4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 173, 274-281.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
142. 1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial agents / J. Zhang, S. Wang, Y. Ba, Z. Xu // *European journal of medicinal chemistry*. – 2019. – Vol.15. – P. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
143. Stingaci, E., Zveaghinteva, M., Pogrebnoi, S., Lupascu, L., Valica, V., Uncu, L., ... & Macaev, F. (2020). New vinyl-1, 2, 4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(17), 127368.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127368>
144. Karaca Gençer, H., Acar Çevik, U., Levent, S., Sağlık, B. N., Korkut, B., Özkay, Y., ... & Öztürk, Y. (2017). New benzimidazole-1, 2, 4-triazole hybrid compounds: Synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation. *Molecules*, 22(4), 507.
<https://doi.org/10.3390/molecules22040507>
145. Cheng, Y. N., Jiang, Z. H., Sun, L. S., Su, Z. Y., Zhang, M. M., & Li, H. L. (2020). Synthesis of 1, 2, 4-triazole benzoyl arylamine derivatives and their high antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200, 112463.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112463>

146. Wang, W., Wang, S., Liu, Y., Dong, G., Cao, Y., Miao, Z., ... & Sheng, C. (2010). Novel conformationally restricted triazole derivatives with potent antifungal activity. *European journal of medicinal chemistry*, 45(12), 6020-6026. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.070>
147. Yu, S., Chai, X., Hu, H., Yan, Y., Guan, Z., Zou, Y., ... & Wu, Q. (2010). Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase. *European journal of medicinal chemistry*, 45(10), 4435-4445. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.002>
148. Xu, K., Huang, L., Xu, Z., Wang, Y., Bai, G., Wu, Q., ... & Jiang, Y. (2015). Design, synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives containing the benzyl group. *Drug Design, Development and Therapy*, 1459-1467. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S74989>
149. Xu, J., Cao, Y., Zhang, J., Yu, S., Zou, Y., Chai, X., ... & Sun, Q. (2011). Design, synthesis and antifungal activities of novel 1, 2, 4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 46(7), 3142-3148. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.042>
150. Jiang, Y., Zhang, J., Cao, Y., Chai, X., Zou, Y., Wu, Q., ... & Sun, Q. (2011). Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(15), 4471-4475. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.008>
151. Sheng, C., Che, X., Wang, W., Wang, S., Cao, Y., Miao, Z., ... & Zhang, W. (2011). Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives by structure-based bioisosterism. *European journal of medicinal chemistry*, 46(11), 5276-5282. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.019>
152. Wang, S., Jin, G., Wang, W., Zhu, L., Zhang, Y., Dong, G., ... & Sheng, C. (2012). Design, synthesis and structure–activity relationships of new triazole derivatives containing N-substituted phenoxypropylamino side chains. *European journal of medicinal chemistry*, 53, 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.013>

153. Jiang, Z., Wang, Y., Wang, W., Wang, S., Xu, B., Fan, G., ... & Sheng, C. (2013). Discovery of highly potent triazole antifungal derivatives by heterocycle-benzene bioisosteric replacement. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 16-22.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.025>
154. Yu, S., Chai, X., Wang, Y., Cao, Y., Zhang, J., Wu, Q., ... & Sun, Q. (2014). Triazole derivatives with improved in vitro antifungal activity over azole drugs. *Drug Design, Development and Therapy*, 383-390.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S58680>
155. Zou, Y., Yu, S., Li, R., Zhao, Q., Li, X., Wu, M., ... & Wu, Q. (2014). Synthesis, antifungal activities and molecular docking studies of novel 2-(2, 4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) propyl dithiocarbamates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 366-374.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.009>
156. Li, L., Ding, H., Wang, B., Yu, S., Zou, Y., Chai, X., & Wu, Q. (2014). Synthesis and evaluation of novel azoles as potent antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(1), 192-194.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.037>
157. Xie, F., Ni, T., Zhao, J., Pang, L., Li, R., Cai, Z., ... & Jiang, Y. (2017). Design, synthesis, and in vitro evaluation of novel antifungal triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(10), 2171-2173.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.062>
158. Wu, J., Ni, T., Chai, X., Wang, T., Wang, H., Chen, J., ... & Jiang, Y. (2018). Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 143, 1840-1846.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.081>
159. Shrestha, S. K., Garzan, A., & Garneau-Tsodikova, S. (2017). Novel alkylated azoles as potent antifungals. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 133, 309-318. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.075>

160. Mishra, S., & Singh, P. (2016). Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 500-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
161. Meunier, B. (2008). Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality?. *Accounts of chemical research*, 41(1), 69-77. <https://doi.org/10.1021/ar7000843>
162. Ghasemzadeh, M. A., Abdollahi-Basir, M. H., & Elyasi, Z. (2018). Synthesis of some novel imidazoles catalyzed by Co₃O₄ nanoparticles and evaluation of their antibacterial activities. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 21(4), 271-280. <https://doi.org/10.2174/1386207321666180330164942>
163. Nastasă, C., Vodnar, D. C., Ionuț, I., Stana, A., Benedec, D., Tamaian, R., ... & Tiperciuc, B. (2018). Antibacterial evaluation and virtual screening of new thiazolyl-triazole Schiff bases as potential DNA-gyrase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 222. <https://doi.org/10.3390/ijms19010222>
164. Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malm, A., Rajtar, B., & Polz-Dacewicz, M. (2013). Synthesis and in vitro activity of 1, 2, 4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *European journal of medicinal chemistry*, 60, 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.040>
165. Plech, T., Kaproń, B., Paneth, A., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczyk, A., ... & Polz-Dacewicz, M. (2015). Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1, 2, 4-triazole-ciprofloxacin hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.058>
166. Shalini, M., Yogeewari, P., Sriram, D., & Stables, J. P. (2009). Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity of 4, 5-diphenyl-2H-1, 2, 4-triazol-3 (4H)-one. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 63(3), 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.04.002>
167. K Kamboj, V., K Verma, P., Dhanda, A., & Ranjan, S. (2015). 1, 2, 4-triazole derivatives as potential scaffold for anticonvulsant activity. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 15(1), 17-22.

<https://doi.org/10.2174/1871524915666150209100533>

168. Abuelhassan, A. H., Badran, M. M., Hassan, H. A., Abdelhamed, D., Elnabtity, S., & Aly, O. M. (2018). Design, synthesis, anticonvulsant activity, and pharmacophore study of new 1, 5-diaryl-1 H-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 27, 928-938.
<https://doi.org/10.1007/s00044-017-2114-4>
169. Plech, T., Luszczki, J. J., Wujec, M., Flieger, J., & Pizoń, M. (2013). Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1, 2, 4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 60, 208-215.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.026>
170. Plech, T., Kaproń, B., Łuszczki, J. J., Paneth, A., Siwek, A., Kołaczkowski, M., ... & Nowak, G. (2014). Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1, 2, 4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 690-699. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.034>
171. Xu, J. G., Liu, T., Hu, Q. P., & Cao, X. M. (2016). Chemical composition, antibacterial properties and mechanism of action of essential oil from clove buds against *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 21(9), 1194.
<https://doi.org/10.3390/molecules21091194>
172. Tariq, S., Alam, O., & Amir, M. (2018). Synthesis, p38 α MAP kinase inhibition, anti - inflammatory activity, and molecular docking studies of 1, 2, 4 - triazole - based benzothiazole - 2 - amines. *Archiv der Pharmazie*, 351(3-4), 1700304.
<https://doi.org/10.1002/ardp.201700304>
173. Tariq, S., Kamboj, P., Alam, O., & Amir, M. (2018). 1, 2, 4-Triazole-based benzothiazole/benzoxazole derivatives: Design, synthesis, p38 α MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity and molecular docking studies. *Bioorganic chemistry*, 81, 630-641. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.015>
174. Fadaly, W. A., Elshaier, Y. A., Hassanein, E. H., & Abdellatif, K. R. (2020). New 1, 2, 4-triazole/pyrazole hybrids linked to oxime moiety as nitric oxide donor celecoxib analogs: Synthesis, cyclooxygenase inhibition anti-inflammatory,

- ulcerogenicity, anti-proliferative activities, apoptosis, molecular modeling and nitric oxide release studies. *Bioorganic Chemistry*, 98, 103752.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103752>
175. Li, S. M., Tsai, S. E., Chiang, C. Y., Chung, C. Y., Chuang, T. J., Tseng, C. C., ... & Wong, F. F. (2020). New methyl 5-(halomethyl)-1-aryl-1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxylates as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents: design, synthesis, biological evaluation, and docking study. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104333. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104333>
176. Avcı, A., Taşci, H., Kandemir, Ü., Can, Ö. D., Gökhan-Kelekçi, N., & Tozkoparan, B. (2020). Synthesis, characterization, and in vivo pharmacological evaluation of novel mannich bases derived from 1, 2, 4-triazole containing a naproxen moiety. *Bioorganic chemistry*, 100, 103892. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103892>
177. Bekircan, O., Ülker, S., & Menteşe, E. (2015). Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from 2-[3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1, 2, 4-triazol-4-yl] acetohydrazide and investigation of their lipase and α -glucosidase inhibition. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 30(6), 1002-1009. <https://doi.org/10.3109/14756366.2014.1003213>
178. Jamil, W., Kumari, D., Taha, M., Khan, M. N., Baharudin, M. S., Ali, M., ... & Khan, K. M. (2018). Synthesis, β -glucuronidase inhibition, and molecular docking studies of 1, 2, 4-triazole hydrazones. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 15, 2441-2454. <https://doi.org/10.1007/s13738-018-1433-9>
179. Yeye, E. O., Khan, K. M., Chigurupati, S., Wadood, A., Rehman, A. U., Perveen, S., ... & Taha, M. (2020). Syntheses, in vitro α -amylase and α -glucosidase dual inhibitory activities of 4-amino-1, 2, 4-triazole derivatives their molecular docking and kinetic studies. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 28(11), 115467.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115467>
180. Gani, R. S., Timanagouda, K., Madhushree, S., Joshi, S. D., Hiremath, M. B., Mujawar, S. B. H., & Kudva, A. K. (2020). Synthesis of novel indole, 1, 2, 4-

- triazole derivatives as potential glucosidase inhibitors. *Journal of King Saud University-Science*, 32(8), 3388-3399. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.09.026>
181. Menteşe, E., Baltaş, N., & Bekircan, O. (2019). Synthesis and kinetics studies of N' - (2 - (3, 5 - disubstituted - 4H - 1, 2, 4 - triazol - 4 - yl) acetyl) - 6/7/8 - substituted - 2 - oxo - 2H - chromen - 3 - carbohydrazide derivatives as potent antidiabetic agents. *Archiv der Pharmazie*, 352(12), 1900227. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900227>
182. Aly, A. A., A. Hassan, A., Makhoulf, M. M., & Bräse, S. (2020). Chemistry and biological activities of 1, 2, 4-triazolethiones—antiviral and anti-infective drugs. *Molecules*, 25(13), 3036. <https://doi.org/10.3390/molecules25133036>
183. Chen, Y., Li, P., Su, S., Chen, M., He, J., Liu, L., ... & Xue, W. (2019). Synthesis and antibacterial and antiviral activities of myricetin derivatives containing a 1, 2, 4-triazole Schiff base. *RSC advances*, 9(40), 23045-23052. <https://doi.org/10.1039/C9RA05139B>
184. Sweeney, Z. K., Acharya, S., Briggs, A., Dunn, J. P., Elworthy, T. R., Fretland, J., ... & Klumpp, K. (2008). Discovery of triazolinone non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(15), 4348-4351. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.06.080>
185. Côté, B., Burch, J. D., Asante-Appiah, E., Bayly, C., Bédard, L., Blouin, M., ... & Ducharme, Y. (2014). Discovery of MK-1439, an orally bioavailable non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor potent against a wide range of resistant mutant HIV viruses. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(3), 917-922. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.070>
186. Wang, Z., Yu, Z., Kang, D., Zhang, J., Tian, Y., Daelemans, D., ... & Liu, X. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel acetamide-substituted doravirine and its prodrugs as potent HIV-1 NNRTIs. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(3), 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.039>
187. Goma'a, H. A. M., Ghaly, M. A., Abou - zeid, L. A., Badria, F. A., Shehata, I. A., & El - Kerdawy, M. M. (2019). Synthesis, Biological Evaluation and In Silico

- Studies of 1, 2, 4 - Triazole and 1, 3, 4 - Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents. *ChemistrySelect*, 4(21), 6421-6428.
<https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
188. Zaher, N. H., Mostafa, M. I., & Altaher, A. Y. (2020). Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors. *Acta Pharmaceutica*, 70(2), 145-159. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0024>
189. Jochem, M., Limbach, D., Glang, S., Haspel, T., & Detert, H. (2022). Experimental and theoretical investigation on the thermal isomerization reaction of tris-triazolotriazines. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 35(7), e4346.
<https://doi.org/10.1002/poc.4346>
190. Feng, S., Yin, P., He, C., Pang, S., & Jean'ne, M. S. (2021). Tunable Dimroth rearrangement of versatile 1, 2, 3-triazoles towards high-performance energetic materials. *Journal of Materials Chemistry A*, 9(20), 12291-12298.
<https://doi.org/10.1039/D1TA00109D>
191. Nikolic, A. M., Stanic, J., Zlatar, M., Gruden, M., Andelkovic, B., Selakovic, Z., ... & Opsenica, I. M. (2021). Controlling Pd-Catalyzed N-Arylation and Dimroth Rearrangement in the Synthesis of N, 1-Diaryl-1 H-tetrazol-5-amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(6), 4794-4803.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00282>
192. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman... & Fox DJ (2009) Gaussian 09, Revision A.01. Gaussian Inc., Wallingford
193. Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics* 98:5648-5652.
<https://doi.org/10.1063/1.464913>
194. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PvR, Pople JA (1986) Ab Initio Molecular Orbital Theory; Wiley: New York, USA
195. Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG (2009) Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the

- bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B* 113:6378-6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
196. Karaman, M. W., Herrgard, S., Treiber, D. K., Gallant, P., Atteridge, C. E., Campbell, B. T., ... & Zarrinkar, P. P. (2008). A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nature biotechnology*, 26(1), 127-132. <https://doi.org/10.1038/nbt1358>
197. Пилипенко О.О., Оковитий С.І.(2021, 12 листопада) *Визначення факторів впливу на ANRORC–перегрупування в триазолових системах.*: materials II International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 1), Kraków, Republic of Poland(p.55-56) Eur. Scien. Platf.
198. Pylypenko O., Sviatenko L., Okovytyy S. (2022, 5 вересня) *Protonation of 3-hetaryl[1,2,4]triazolo[4,3- c]quinazolines. DFT study.*: матеріали ХСVІ Міжн. наук.-практ. інт.-конф., Луцьк (с.156-159) el-conf.com.ua
199. Van der Plas, H. C. (1978). The SN (ANRORC) mechanism: a new mechanism for nucleophilic substitution. *Accounts of Chemical Research*, 11(12), 462-468. <https://doi.org/10.1021/ar50132a005>
200. 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. <https://doi.org/10.3109/14756360903524304>
201. Пилипенко О.О., Святенко Л.К., & Оковитий С.І. (2019, 16-17 грудня) *Таутомерна поведінка похідних 1,2,4-триазолу методом DFT дослідження.*: матеріали Першої міжнар. наук.-практ. конф., Харків, (с. 172-174) SPC “Sci-conf.com.ua”
202. Пилипенко О.О., Святенко Л.К., Оковитий С.І., Сергеева Т.Ю., & Коваленко С.І.(2020, 20 березня) *Залежність структура-властивість у ряду 3-гетарил-1Н-1,2,4-триазолів.*: матеріали Всеукр. наук.-практ. інт.-конф. Кропивницький, (с.119-120). ДНМУ.

203. Пилипенко О.О., Оковитий С.І., Святенко Л.К., & Сергеева Т.Ю. (2020, 25-27 березня) *Заміщені 1,2,4-триазоли: DFT дослідження.*: матеріали III Міжн. наук. конф. студ, асп. і молодих учених, Вінниця (с.92). ДонНУ.
204. Пилипенко О. О., & Оковитий С.І. (2020, 18-20 травня) *Конформаційний аналіз похідних 1,2,4-оксадіазолу і 1,2,4-тіадіазолу.*: матеріали XVIII Всеукр. конф. молодих вчених та студ. з актуальних питань сучасної хімії. Дніпро, (с. 72-75) ДНУ.
205. Pylypenko O., Okovytyy S., Sviatenko L., Sergeieva T., & Kovalenko S. (2020, 1 – 5 June) *Electronic properties of 1,2,4-triazole derivatives: a dft study.*: materials of XII Intern. Conf.: Kamianets-Podilskyi, Ukraine, (p. 33). NASU.
206. Pylypenko O., Sviatenko L., & Okovytyy S. (2022, 22 червня), *Hydrolytic decomposition of pyrimidine cycle in 2-hetaryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. DFT study.*: матеріали II Науково-практичної інтернет-конф.: Чернівці, (с.36-38). БДМУ.
207. Voronkov, E., Rossikhin, V., Okovytyy, S., Shatckih, A., Bolshakov, V., & Leszczynski, J. (2012). Novel physically adapted STO## - 3G basis sets. Efficiency for prediction of second - order electric and magnetic properties of aromatic hydrocarbons. *International Journal of Quantum Chemistry*, 112(12), 2444-2449.
<https://doi.org/doi.org/10.1002/qua.23256>
208. Білий А.К., Коваленко С.І., Приходько О.Б., & Емець Т.І. (2013). Дослідження ріст-стимулюючої активності 2-гетерил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та продуктів їх нуклеофільної деградації. *Запорізький медичний журнал*, 2(77), 83-86. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.2.15606>
209. Ozimiński, W. P., Dobrowolski, J. C., & Mazurek, A. P. (2004). DFT studies on tautomerism of C5-substituted 1, 2, 4-triazoles. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 680(1-3), 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.05.005>
210. Пилипенко О.О., & Оковитий С.І. (2021, 17-20 травня) *Дослідження стабільності таутомерів 2- (3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл) анілінів*

- методом електронної спектроскопії.: матеріали XIX Всеукр. конференції молодих вчених та студ. з актуальних питань сучасної хімії, Дніпро (с.39-43). ДНУ
211. Пилипенко О. О., Святенко Л. К., & Оковитий С. І. (2021, 11-12 січня) *Вплив замісників та таутомерії на значення дипольного моменту для 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл) анілінів.:* materials The 2nd Intern. Scien. and practical conf. Buenos Aires, Argentina (p. 126-128) SPC “Sci-conf.com.ua”
212. Пилипенко О. О., Святенко Л. К., & Оковитий С. І. (2021, 5 лютого) *Визначення розподілу електростатичних потенціалів у молекулах 2-(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів.:* матеріали Міжн. наук.-практ. Конф. Вінниця-Париж, (25-26). ЛОГОС
213. Пилипенко О. О., Святенко Л. К., & Оковитий С. І. (2020, 29-31 грудня) *Дослідження реакційної здатності похідних 5-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазолу методом граничних молекулярних орбіталей.:* матеріали IV Міжн. наук.-практ. конф. Кіото, Японія (с.547-549). CPN Publishing Group
214. Mustazza, C., Borioni, A., Sestili, I., Sbraccia, M., Rodomonte, A., Ferretti, R., & Del Giudice, M. R. (2006). Synthesis and evaluation as NOP ligands of some spiro [piperidine-4, 2' (1' H)-quinazolin]-4' (3' H)-ones and spiro [piperidine-4, 5' (6' H)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines]. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 54(5), 611-622. <https://doi.org/10.1248/cpb.54.611>
215. Kholodnyak, S. V., Schabelnyk, K. P., Voskoboynik, O. Y., Antypenko, O. M., Kovalenko, S. I., Palchykov, V. O., ... & Shishkina, S. V. (2016). 5, 6-dihydro-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines. Message 4. Spirocompounds with [1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines moieties. The synthesis and spectral characteristics. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry* 14, 24-31
216. Pylypenko O., Sviatenko L., & Okovytyy S. (2023, 9-10 січня), *Reaction of [5+1]-cyclocondensation between substituted 1,2,4-triazole and cyclohexanone. DFT study.:* матеріали VII Міжн. наук.-практ. конф.: Львів (с. 35-37). Львівський науковий форум

217. Karaman, M. W., Herrgard, S., Treiber, D. K., Gallant, P., Atteridge, C. E., Campbell, B. T., ... & Zarrinkar, P. P. (2008). A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nature biotechnology*, 26(1), 127-132.
<https://doi.org/10.1038/nbt1358>
218. El Khatabi, K., El-mernissi, R., Moukhliiss, Y., Hajji, H., Rehman, H. M., Yadav, R., ... & Bouachrine, M. (2022). Rational design of novel potential EGFR inhibitors by 3D-QSAR, molecular docking, molecular dynamics simulation, and pharmacokinetics studies. *Chemical Data Collections*, 39, 100851.
<https://doi.org/10.1016/j.cdc.2022.100851>
219. Білий, А. К., Коваленко, С. І., Кацев, А. М., Холодняк, С. В., Федотова О. С. (2012). Дослідження цитотоксичності та протипухлінної активності похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів. *Запорізький медичний журнал*, 4(73), 60-65.
220. Khan, I., Garikapati, K. R., Setti, A., Shaik, A. B., Makani, V. K. K., Shareef, M. A., ... & Kumar, C. G. (2019). Design, synthesis, in silico pharmacokinetics prediction and biological evaluation of 1, 4-dihydroindeno [1, 2-c] pyrazole chalcone as EGFR/Akt pathway inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 163, 636-648. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.011>.
221. Tsim, S., O'dowd, C. A., Milroy, R., & Davidson, S. (2010). Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respiratory medicine*, 104(12), 1767-1774.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.005>
222. Evison, M., & AstraZeneca UK Limited. (2020). The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. *British Journal of Cancer*, 123(Suppl 1), 3-9.
223. Kong, L. L., Ma, R., Yao, M. Y., Yan, X. E., Zhu, S. J., Zhao, P., & Yun, C. H. (2017). Structural pharmacological studies on EGFR T790M/C797S. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 488(2), 266-272.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.138>

224. Ibrahim M. T., Uzairu A., Shallangwa G. A., Uba S. (2021). Computer-aided design of some quinazoline analogues as epidermal growth factor receptor inhibitors. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 22(1), 1-10.
<https://doi.org/10.1186/s43042-021-00181-w>
225. Yarden Y., & Sliwkowski M. X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2(2), 127-137.
<https://doi.org/10.1038/35052073>.
226. Schlessinger J. (2004). Common and distinct elements in cellular signaling via EGF and FGF receptors. *Science*, 306 (5701), 1506-1507.
<https://doi.org/10.1126/science.1105396>.
227. Chan, B. A., & Hughes, B. G. (2015). Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Translational lung cancer research*, 4(1), 36. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01>
228. Zhang, Q., Wang, Z., Guo, J., Liu, L., Han, X., Li, M., ... & Liu, Y. (2015). Comparison of single-agent chemotherapy and targeted therapy to first-line treatment in patients aged 80 years and older with advanced non-small-cell lung cancer. *OncoTargets and therapy*, 893-898. <https://doi.org/10.2147/OTT.S81837>
229. Wang, X. (2013). Structural studies of GDNF family ligands with their receptors—Insights into ligand recognition and activation of receptor tyrosine kinase RET. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1834(10), 2205-2212. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.10.008>.
230. Guo, Q., Liu, L., Chen, Z., Fan, Y., Zhou, Y., Yuan, Z., & Zhang, W. (2022). Current treatments for non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*, 12, 945102.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.945102>
231. Ramesh P., & Veerappapillai S. (2022). Designing novel compounds for the treatment and management of RET-positive non-small cell lung cancer-fragment based drug design strategy. *Molecules*, 27(5):1590.
<https://doi.org/10.3390/molecules27051590>.

232. Subbiah, V., Yang, D., Velcheti, V., Drilon, A., & Meric-Bernstam, F. (2020). State-of-the-art strategies for targeting RET-dependent cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 1209. <https://doi.org/10.1200/JCO>
233. Пилипенко О.О., Святенко Л.К., Оковитий С.І. Сергеева Т.Ю., Коваленко С.І.(2020, 20 березня) *Залежність структура-властивість у ряду 3-гетарил-1H-1,2,4-триазолів.*: матеріали Всеукр. наук.-практ. інтерн.-конф. Кропивницький (с.119-120). ДНМУ.
234. Pylypenko O., Okovytyy S. (2023, 25-27 червня). *Дослідження протипухлинної активності 2(3-гетарил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів методами молекулярного докінгу.*: матеріали X Міжнар. науково-практична конференція Мюнхен, Німеччина (с.66-69). MDPC Publishing.
235. Protein Data Bank. URL: <https://www.rcsb.org/>
236. Knowles, P. P., Murray-Rust, J., Kjær, S., Scott, R. P., Hanrahan, S., Santoro, M., ... & McDonald, N. Q. (2006). Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *Journal of biological chemistry*, 281(44), 33577-33587. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605604200>
237. Yun, C. H., Boggon, T. J., Li, Y., Woo, M. S., Greulich, H., Meyerson, M., & Eck, M. J. (2007). Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer cell*, 11(3), 217-227.
238. 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. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i2.284813>
239. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

240. Discovery Studio Visualizer v21.1.20298. Accelrys Software Inc., URL: <https://www.3dsbiovia.com>.
241. Zheng, G., Xu, S., Liu, W., Du, T., Zhang, J., Li, M., ... & Shi, H. (2021). Deciphering the resistance mechanism of RET kinase mutant against vandetanib and nintedanib using molecular dynamics simulations. *Journal of Experimental Nanoscience*, 16(1), 278-293. <https://doi.org/10.1080/17458080.2021.1970141>
242. Reddy, P. S., Lokhande, K. B., Nagar, S., Reddy, V. D., Murthy, P. S., & Swamy, K. V. (2018). Molecular modeling, docking, dynamics and simulation of gefitinib and its derivatives with EGFR in non-small cell lung cancer. *Current Computer-Aided Drug Design*, 14(3), 246-252. <https://doi.org/10.2174/1573409914666180228111433>
243. Bommu, U. D., Konidala, K. K., Pamanji, R., & Yeguvapalli, S. (2018). Computational screening, ensemble docking and pharmacophore analysis of potential gefitinib analogues against epidermal growth factor receptor. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 38(1), 48-60. <https://doi.org/10.1080/10799893.2018.1426603>
244. Liang, Z., & Li, Q. X. (2018). π -Cation interactions in molecular recognition: Perspectives on pharmaceuticals and pesticides. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(13), 3315-3323. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00758>
245. Ramesh, P., Karuppasamy, R., & Veerappapillai, S. (2022). Machine learning driven drug repurposing strategy for identification of potential RET inhibitors against non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*, 40(1), 56. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01924-4>
246. Пилипенко О. О. (2021, 25-26 березня). Похідні 1,2,4-триазолів як інгібітори ферментів злоякісних пухлин.: матеріали III Всеукр. наук.-практ. інтерн.-конф. з міжнародною участю. Кропивницький (с. 142-144). ЦДПУ.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

1. Tautomeric behavior of 1,2,4-triazole derivatives: combined spectroscopic and theoretical study / **O. Pylypenko**, S. Okovytyy, L. Sviatenko, E. Voronkov, K. Shabelnyk, S. Kovalenko // Structural Chemistry – 2023. – Vol. 34. – P. 181–192 (Scopus (**Q3**-прирівнюється до двох статей)). *Особистий внесок здобувача: Планування дослідження, проведення розрахунків, участь в обговоренні результатів, написання статті*

2. 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 / **O. Pylypenko**, O. Voskoboynik, L. Sviatenko, S. Kovalenko, S. Okovytyy // J. Chem. and Techn. – 2023 – Vol. 31 Is. 2 – P. 419-429. *Особистий внесок здобувача: Планування дослідження, проведення розрахунків молекулярного докінгу, участь в обговоренні результатів, написання статті.*

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

3. 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 (*Участь у плануванні наукового дослідження, встановлення таутомерної поведінки квантово-хімічним методом теорії функціонала густини, участь у написанні тез*).

4. Залежність структура-властивість у ряду 3-гетарил-1H-1,2,4-триазолів / **О.О. Пилипенко**, Л.К. Святенко, С.І. Оковитий Т.Ю. Сергєєва, 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 (*Участь у плануванні наукового дослідження, теоретичний розрахунок залежності структура-властивість, участь у написанні тез*).

5. Заміщені 1,2,4-триазоли: DFT дослідження / **О.О. Пилипенко**, С.І. Оковитий Л.К. Святенко, Т.Ю. Сергєєва // III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 25–27 березня 2020: тези, – Вінниця, 2020, – С .92 (*Планування наукового дослідження, проведення DFT дослідження, написання тез*).

6. 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 (*Планування наукового дослідження, проведення конформаційного аналізу, написання тез*).

7. Electronic properties of 1,2,4-triazole derivatives: a dft study / **О. Pylypenko**, S. Okovytyy, L. Sviatenko, T. Sergeieva, S. Kovalenko // XII International Conference "Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials" (ICEROM-12), 1 – 5 June, 2020: abstr., – Kamianets-Podilskyi, Ukraine, 2020, – P. 33 (*Планування наукового дослідження, проведення DFT дослідження, написання тез*)

8. 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 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок, написання тез*)

9. 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 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок дипольного моменту, написання тез*)

10. 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 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок електростатичних потенціалів, написання тез*).

11. 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 (*Планування наукового дослідження, написання тез*).

12. 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 (*Планування наукового дослідження, написання тез*).

13. 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 (*Планування наукового дослідження, проведення структурного аналізу, написання тез*).

14. 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 (*Планування наукового дослідження, написання тез*).

15. Hydrolytic decomposition of pyrimidine cycle in 2-hetaryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. DFT study / **O. Pylypenko**, L. Sviatenko, S. Okovytyu // II Науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», 22 червня, 2022:тези, – Чернівці, 2022, – С.36-38 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок механізму реакції, написання тез*).

16. Protonation of 3-hetaryl[1,2,4]triazolo[4,3- c]quinazolines. DFT study / **O. Pylypenko**, L. Sviatenko, S. Okovytyu // XCVI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Осінні наукові читання – 2022», 5 вересня, 2022: тези, – Луцьк, 2022, – С.156-159 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок механізму реакції, написання тез*).

17. Reaction of [5+1]-cyclocondensation between substituted 1,2,4-triazole and cyclohexanone. DFT study / **O. Pylypenko**, L. Sviatenko, S. Okovytyu // VII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання розвитку науки та освіти», 9-10 січня, 2023:тези, – Львів, 2023, – С. 35-37 (*Планування наукового дослідження, теоретичний розрахунок механізму реакції, написання тез*).

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

ДОДАТОК Б

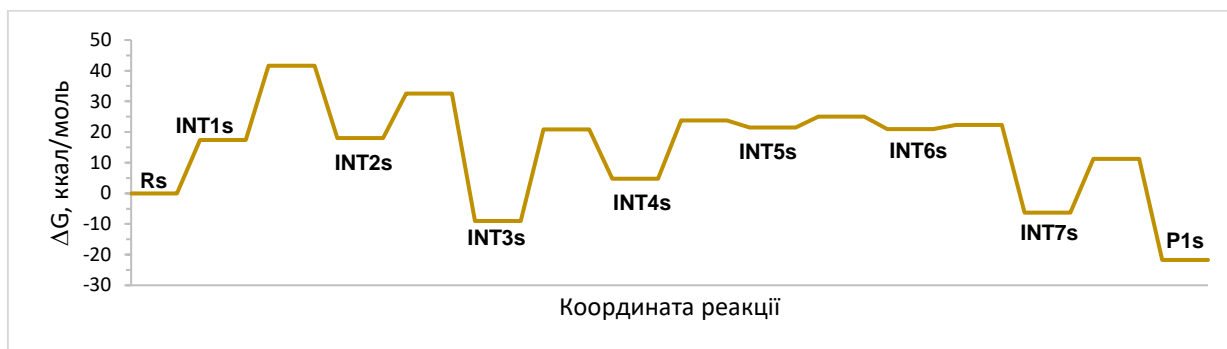
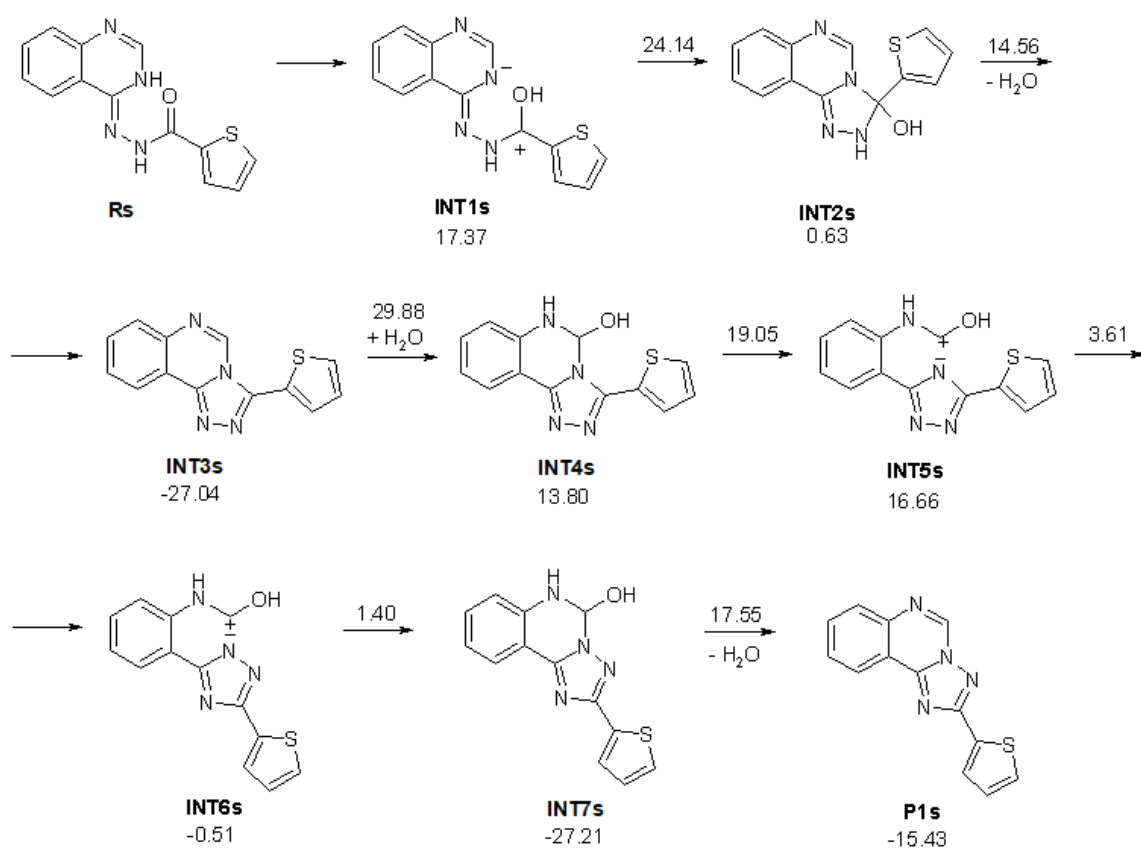


Рис. Б1 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельовані шляхи гетероциклізації N' -[хіназолін-4(3H)-іліден]тіофен-2-карбогідразиду в оцтовій кислоті разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

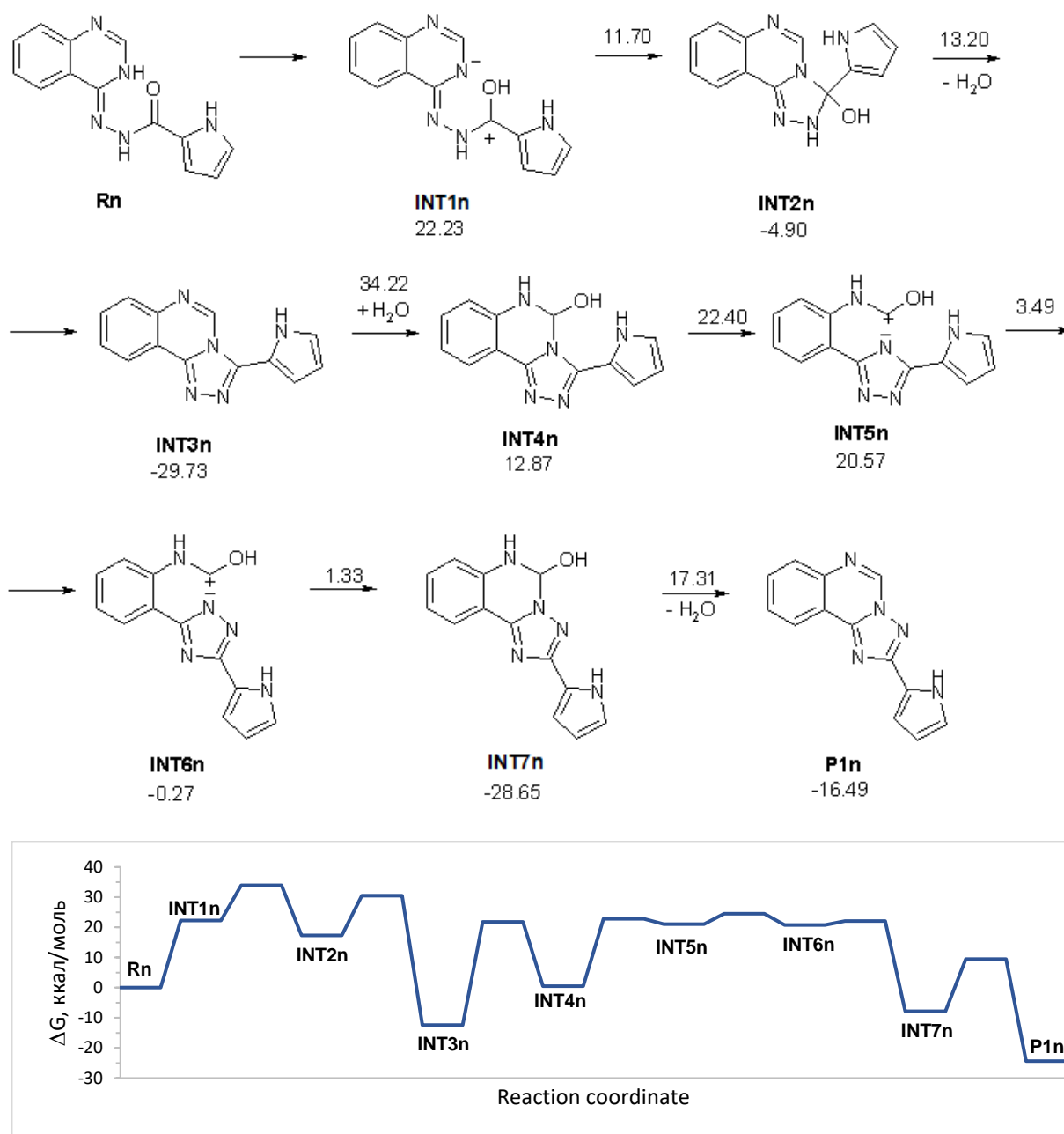


Рис.Б2 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельовані шляхи гетероциклізації N'-[хіназолін-4(3H)-іліден]-1H-пірол-2-карбогідразиду в оцтовій кислоті разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

ДОДАТОК В

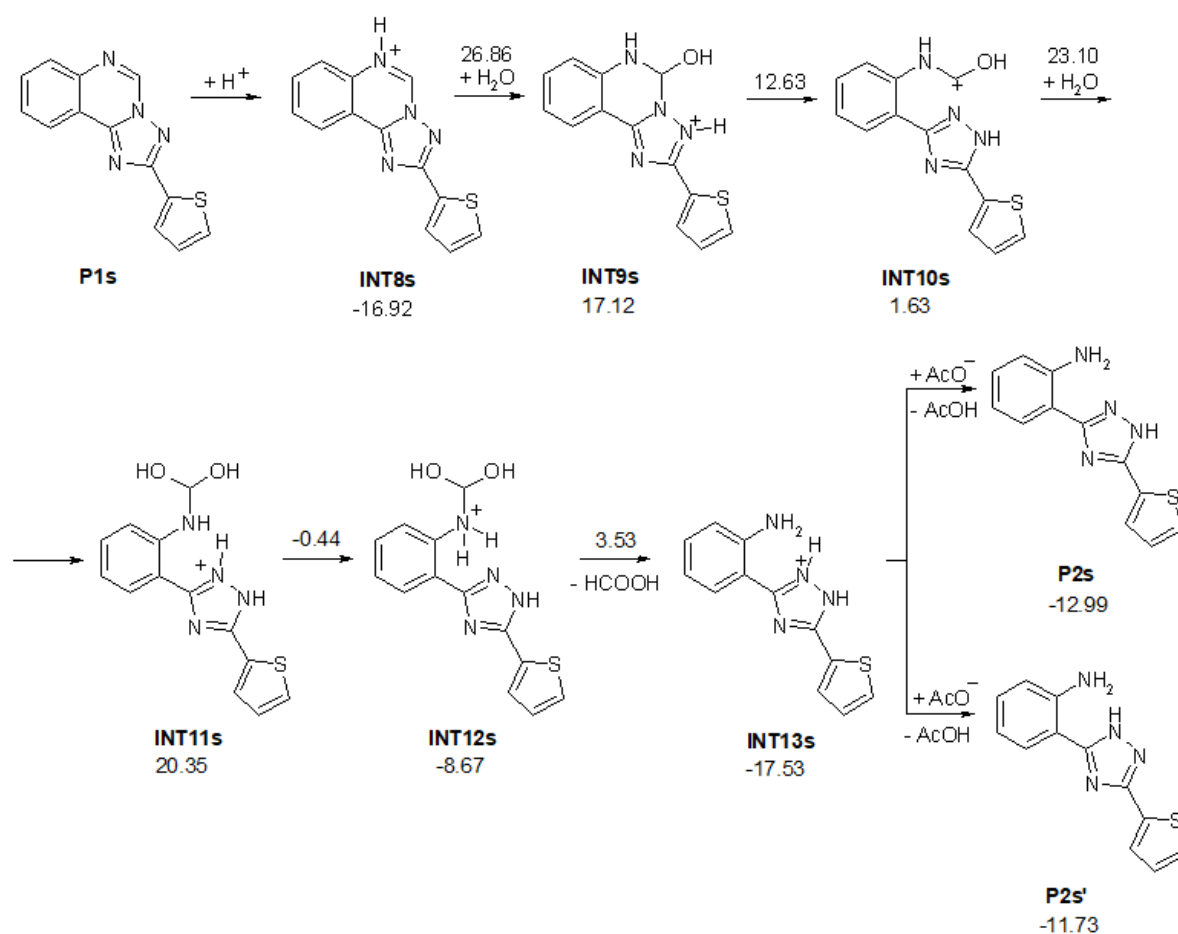


Рис. В1 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельовані шляхи кислотно-каталізованого гідролітичного розкладання 2-(тіофен-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну у воді разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

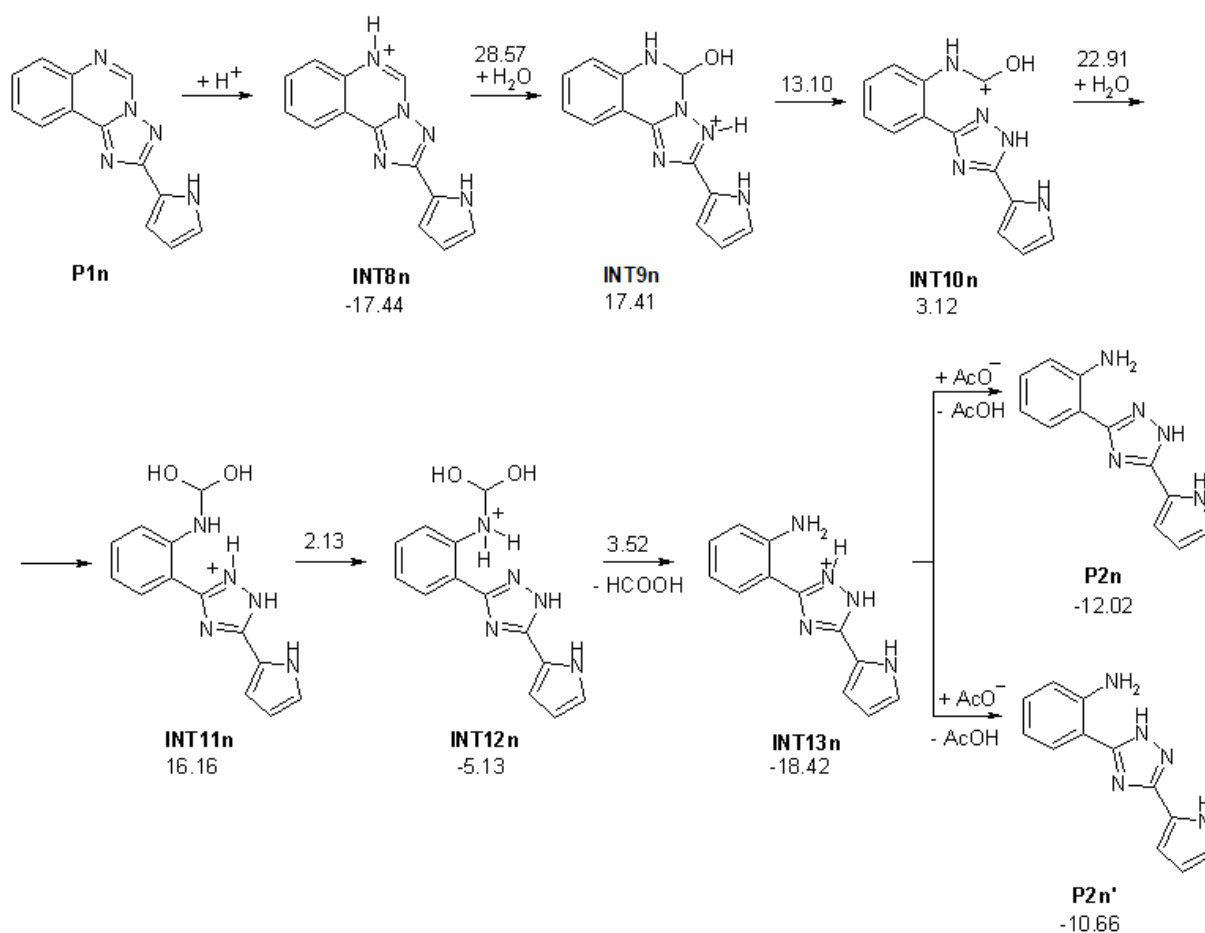


Рис. В2 SMD/B3LYP/6-31+G(d) змодельовані шляхи кислотного-каталізованого гідролітичного розкладання 2-(1H-пірол-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну у воді разом із відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса

ДОДАТОК Г

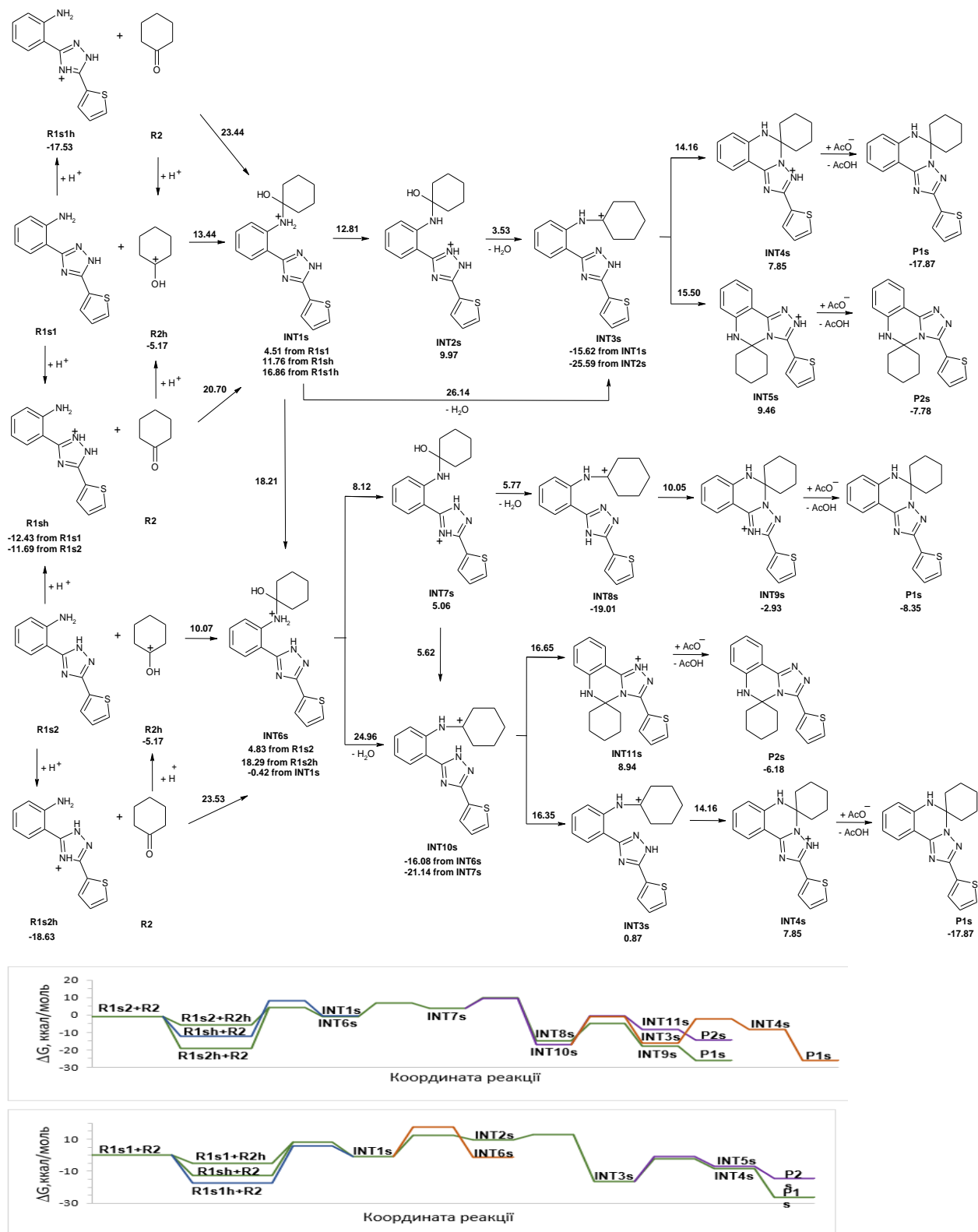


Рис.Г1. SMD/B3lyp/6-31+G(d) змодельовані шляхи кислотно-каталізованої реакції 2-(3-(тіофен-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з циклогексаном в метанолі разом з відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.

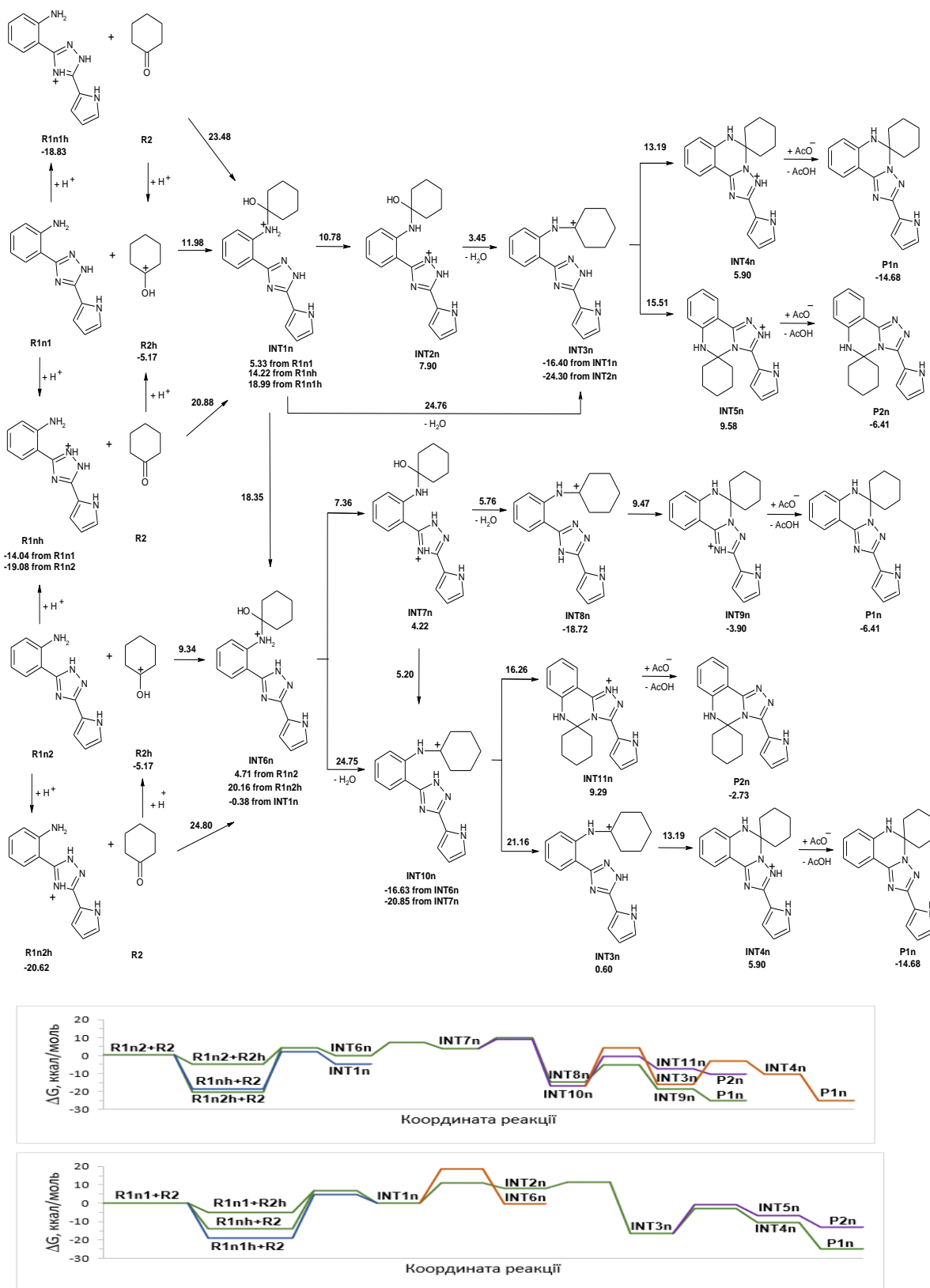


Рис.Г2 SMD/B3lyp/6-31+G(d) змодельовані шляхи кислотно-каталізованої реакції 2-(3-(пірол-2-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну з циклогексаноном в метанолі разом з відповідною діаграмою вільної енергії Гіббса.