

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003758

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 30-12-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Яковенко Георгій Геннадійович

2. Georgy Yakovenko

Кваліфікація: д.філософ, 102

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 102

Назва наукової спеціальності: Хімія

Галузь / галузі знань: природничі науки

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Хімія

Дата захисту: 31-05-2023

Спеціальність за освітою: 102 Хімія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 1011

Повне найменування юридичної особи: Національний університет "Кієво-Могилянська академія"

Код за ЄДРПОУ: 16459396

Місцезнаходження: вул. Г. Сковороди, буд. 2, Київ, 04070, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Національний університет "Кієво-Могилянська академія"

Код за ЄДРПОУ: 16459396

Місцезнаходження: вул. Г. Сковороди, буд. 2, Київ, 04070, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31

Тема дисертації:

1. Синтез піразоло[4,3-*b*]піридинових систем на основі *N*-Вос- 4-амінопіразол-5-карбальдегідів
2. Synthesis of pyrazolo[4,3]pyridine systems based on *N*-Вос- 4-aminopyrazole-5-carbaldehyde

Реферат:

1. Яковенко Г.Г. Синтез піразоло[4,3-*b*]піридинових систем на основі *N*-Вос- 4-амінопіразол-5-карбальдегідів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія», спеціалізація «органічна хімія» – Національний університет «Кієво-Могилянська академія», Київ, 2021. Дисертаційна робота присвячена розробленню препаративно зручних методів синтезу раніше не описаних типів функціоналізованих піразоло[4,3-*b*]піридинів та дослідженню їх трансформацій з метою конструювання нових азовмісних полігетероциклічних систем. В ролі базових субстратів для синтезу піразолопіридинових систем були використані *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди, які перетворюють послідовним лініюванням та подальшим формілюванням *N*-Вос-4-амінопіразолів, використовуючи диметилформамід або етилформіат, в залежності від субстрату. Синтетичний потенціал *N*-Вос-аміноальдегідів був вдало розкритий на прикладі класичної реакції Фрідлендера із діалкіл- та алкіларилкетонами в середовищі киплячої оцтової кислоти і в присутності піролідину як каталізатора. Це дозволило в одну препаративну стадію із помірними виходами

отримати нові 5,6-діалкіл-або арилзаміщенні піразоло[4,3-*b*]піридини. Подальший напрямок досліджень був сфокусований на взаємодії *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із циклічними *p*-дикетонами. Результатом підібраних реакційних умов стало одержання піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів, які через стадію утворення оксимів, були перетворені в піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни перегрупуванням Бекмана із використанням трифлуорометансульфонового ангідриду. Синтетичні можливості *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів продемонстровані взаємодією із низкою ацетооцтових естерів та 3,3-диметоксипропаноатом, яка привела до 5-алкіл-заміщених-6-карбофункціоналізованих піразоло[4,3-*b*]піридинів. Каталітичним гідруванням останніх отримані похідні 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридину, які є піразоланельованими аналогами біологічно активних ніпекотинових кислот. Наукова новизна одержаних результатів. В рамках виконання дисертаційного проекту, нами розроблений ефективний метод синтезу мультиграмових кількостей *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів. Метод базується на селективному лінійованні *N*-Boc-4-амінопіразоламів із подальшим формілюванням диметилформаїдом або етил формаїтом. Встановивши, що отримані *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди реагують із діалкіл- та алкіларилкетонами в середовищі киплячої оцтової кислоти присутності еквімолярної кількості піролідину із утворенням нових 5,6-алкіл-арилзаміщених піразоло[4,3-*b*]піридинів з помірними виходами. Оптимізовані умови, в яких відбувається хімічна взаємодія *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із циклічними *p*-дикетонами, дозволили здійснити синтез піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів, їх оксими при дії трифлуорометансульфонового ангідриду перегрупувалися у піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни. Досліджені закономірності конденсації *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із низкою ацетооцтових естерів та 3,3-диметоксипропаноатом, вона приводить до 5-заміщених піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів. Їх відновлення методом каталітичного гідрування на Pd/C каталізаторі, отримані похідні 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридинів будова яких однозначно доведена методом РСА. Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці препаративно зручного методу синтезу *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів у мультиграмових кількостях, що дозволило успішно використати їх для синтезу нових 5,6-функціоналізованих піразоло[4,3-*b*]піридинових систем. Вони виявилися цінними поліфункціональними молекулярними платформами для конструювання нових молекулярних систем, а також біоперспективними аналогами фармацевтичних об'єктів, які перебувають на фінальних стадіях біологічних досліджень або вже мають практичне застосування. Ключові слова: *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди, піразоло[4,3-*b*]піридини, піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни, імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридини, піразоло[3',4':5,6]піридо[2,3-*d*]піримідини, реакція Фрідлендера, реакція Кньовенагеля, перегрупування Бекмана, реакція Курціуса, каталітичне гідрування, гетероциклізація.

2. Yakovenko G. G. Synthesis of pyrazolo[4,3]pyridine systems based on *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehyde. – The manuscript. Dissertation for Doctor of Philosophy degree by specialty 102 “Chemistry”, specialization “Organic chemistry”. National University of “Kyiv-Mohyla Academy”, Kyiv, 2021. The thesis is devoted to the development of convenient and efficient preparative methods of synthesis of novel functionalized pyrazolo[4,3]pyridines and opening the synthetic access to obtain new azoheterocyclic systems. *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes were chosen as basic molecular platform for the synthesis of the undescribed pyrazolo[4,3]pyridines and were obtained from *N*-Boc-4-aminopyrazoles, via chemoselective reaction with *n*-BuLi and further formylation with DMF or ethyl formate. The synthetic potential of *N*-Boc-4-aminopyrazole-5- can be observed in classic Friedländer reaction, which consists of the reaction with dialkyl- or alkylarylketones in refluxing acetic acid in presence of pyrrolidine. This method allowed to obtain novel 5,6-dialkyl- or alkylaryl-substituted pyrazolo[4,3]pyridines in one preparatory stage. Further research was focused on the interaction of *N*-Boc-4-aminopyrazole-5- carbaldehydes with cyclic *p*-diketones. As a result of such reaction the pyrazolo-[4,3-*b*]quinolin-8-ones were obtained, that were then treated with NH₂OH to give oximes in high yields. The reaction of the latter with trifluoromethanesulfonic anhydride in Beckmann rearrangement was used to synthesize pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-*b*]azepins. Another approach was found in the reaction of *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with ethyl acetoacetate derivatives and 3,3-dimethoxypropanoate that allowed obtaining 5-substituted pyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylates. The catalytic reduction of the latter gave 4,5,6,7-

tetrahydropyrazolo[4,3-b]pyridine-6-carboxylates, that exhibit some bioactive properties, as analogs of nipecotinic acid. The chemical structures of the molecules have been determined using X-ray crystallography. Reaction of malonic acid, α -cyanoacetic acid, malononitrile and α -cyanoacetic amide with N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in refluxing acetic acid or acetonitrile in presence of equimolar amount of pyrrolidine was used for the synthesis of novel 5-oxo(amino)pyrazolo[4,3-b]pyridine-6-carboxylic acids, carbonitriles and carbamides, respectively. Scientific novelty and originality of the results. As we expected, the N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes have proven to be effective substrates for the synthesis of a wide range of novel substituted pyrazolo[4,3-b]pyridines. To achieve the goals of the research the effective method of obtaining N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in multigram quantity has been developed. The latter were examined in reactions with methylene active compounds such as ketones, α -diketones, ethyl acetoacetate derivatives, malonic and α -cyanoacetic acids, malononitrile and α -cyanoacetic amide and creatinine. The reaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with dialkyl- and arylalkylketones exhibited basic regularities of proceeding the Friedländer reaction and led to alkyl-, aryl- substituted pyrazolo[4,3-b]pyridines. Using α -diketones as reagent allowed for synthesis of the pyrazolo-[4,3-b]quinolin-8-ones, that were used for obtaining pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-b]azepines via Beckmann rearrangement. A new effective approach to the synthesis of potentially bioactive 4,5,6,7- tetrahydropyrazolo[4,3-b]pyridine-6-carboxylates as analogs of nipecotinic acid was proposed. The new method is based on the reaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5- carbaldehydes with ethyl acetoacetate derivatives or 3,3-dimethoxypropanoate to give 5- substituted pyrazolo[4,3-b]pyridines-6-carboxylates that subsequently can be successfully converted into target products by catalytic hydrogenation. The practical significance of the results is to develop convenient preparative method of obtaining N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in multigram quantities for the use in synthesis of novel pyrazolo[3,4-e]pyridines systems that proved to be valuable polyfunctional molecular platform for constructing a wide range of new promising heterocyclic systems with potentially wide range of biological activities. Keywords: N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes, pyrazolo[4,3- b]pyridines, pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-b]azepines imidazo[1,2-a]pyrazolo[3,4- e]pyridines, pyrazolo[3',4:5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidines, Friedländer reaction, Knoevenagel reaction, Beckmann rearrangement, Curtius rearrangement, catalytic hydrogenation, heterocyclization.

Державний реєстраційний номер ДіР:

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

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in Friedländer synthesis of pyrazolo[4,3-b]pyridines. *Chem. of Heterocycl. Compd.* 2019, 55, 379–385.
- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. A convenient synthesis method of 5-oxopyrazolo[4,3-b]pyridine-6-carboxylic acids and their nitriles. *Chem. of Heterocycl. Compd.* 2019, 55, 1211–1216.
- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis of 5-amino-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine derivatives and annulation of imidazole and pyrimidine rings thereto. *Chem. of Heterocycl. Compd.* 2020, 56, 347–354.
- Yakovenko, G. G.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Suykov, S. Yu.; Vovk, M. V. A Beckmann rearrangement initiated by trifluoromethanesulfonic anhydride in the synthesis of compounds containing a new pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-b]azepine heterocyclic system. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2021, 57, 199.

- Яковенко Г. Г.; Вовк М. В. Зручні підходи до синтезу 6-аміно- та 6-оксоімідазо-[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів. Журн. орган. фарм. хімії. 2021, 19, 10–15.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вовк Михайло Володимирович
2. Mykhailo Vovk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1753-3535

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гордієнко Ольга Василівна
2. Olga Hordiyenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4749-7195

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ковтун Юрій Петрович

2. Yurii Kovtun

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2673-5342

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Броварець Володимир Сергійович

2. Volodymyr Brovarets

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6668-3412

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вакулюк Поліна Василівна

2. Polina Vakuliuk

Кваліфікація: д. т. н., професор, 05.17.06

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7828-1349

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет "Киево-Могилянська академія"

Код за ЄДРПОУ: 16459396

Місцезнаходження: вул. Г. Сковороди, буд. 2, Київ, 04070, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Голуб Олександр Андрійович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Голуб Олександр Андрійович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Басенко Олена Едуардівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна