Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003704

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 26-12-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волощук Володимир Валентинович
2. Volodymyr V. Voloshchuk

Кваліфікація:

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: Органічна хімія

Дата захисту: 10-10-2024

Спеціальність за освітою: Хімічні технології органічних речовин

Місце роботи здобувача: 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:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 47679

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:

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

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:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.27

Тема дисертації:

1. Функціоналізовані 6-азаіндоли
2. Functionalized 6-azoindoles

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних та препаративно зручних методів синтезу 6-азаіндолів, функціоналізованих трифлуоро-метильною, дифлуорометильною та формільною групами, дослідженню їх хімічних властивостей. Реакцією [4+1]-циклізації низки 3-аміно-4-метилпіридинів та 3-аміно-4-метилхіноліну з трифлуороцтовим ангідридом здійснено анелювання 6-аза-індольного ядра з отриманням нових 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуорометил)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-іл}етанонів та 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуоро¬метил)-3Н-піроло[2,3-с]хінолін-1-іл}етанону. Вивчено відмінність у хімічній поведінці в реакції [4+1]-циклізації з трифлуороцтовим ангідридом ізомерного 3-аміно-2-метилпіридину, 2(6)-заміщених 3-амінопіридинів, 3-гідрокси-4-метилпіридину, 4-метилпіримідин-5-аміну та 5-метилпіридазин-4-аміну. Розроблено підхід до синтезу 6-азаіндол-3-карбальдегідів, оснований на реакції 3-аміно-4-метилпіридинів та 3-аміно-4-метилхіноліну із реагентом Вільсмаєра–Хаака . У ході роботи

встановлено, що наявність замісників у положенні 2 або 6 суттєво впливає на перебіг реакції формілювання та приводить до утворення лише N'-(4-метилпіридин-3-іл)-N,N-диметил-формімідатів. Знайдено, що у випадку використання у реакції [4+1]-циклізації з 3-аміно-4-метилпіридином таких електрофільних реагентів як оцтовий ангідрид і хлорангідрид трихлороцтової кислоти не відбувається формування пірольного ядра та було виділено ацильовані похідні амінопіридинів. Натомість, у випадку більш електрофільного дифлуороцтового ангідриду отримано дифлуорометил¬заміщений 6-азаіндол. Досліджено обмеження реакції [4+1]-циклізації лише □-незаміщеними піридинами для формування 6-азаіндольного ядра, що пояснюються утворенням N-трифлуороацетильованої солі піридинію, що є ключовим етапом реакції. Знайдено, що при обробці хлоридною кислотою 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуорометил)-1H-піроло[2,3-c]піридин-3-іл}етанону відбувається приєднання як молекули води, так і молекули хлороводню, з утворенням відповідного гідрату. Натомість, нагрівання 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуорометил)-6-азаіндолу у водному розчині натрій карбонату супроводжується деацилюванням та утворенням 2-(трифлуорометил)-1H-піроло[2,3-c]піридину, подальше нагрівання якого приводить до утворення 1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбонової кислоти. Показано, що N(1)-метилзаміщені 6-азаіндоли відрізняються від N(1)-незаміщених похідних реакційною здатністю до м’якого основного гідролізу, та отримано 1-метил-2-(трифлуорометил)-1H-піроло[2,3-c]піридин-3-карбонову кислоту. З'ясовано умови селективного відновлення карбонільної групи і піриди¬нового ядра 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуорометил)-1H-піроло[2,3-c]піридин-3-іл}етанону та піридинового ядра 2-(трифлуорометил)-1H-піроло[2,3-c]¬піридину. Здійснено синтез 2,2,2-трифлуоро-1-{6-метил-2-(трифлуорометил)-6H-піроло[2,3-c]піридин-3-іл}етанону та на його прикладі досліджено стійкість N(6)-метилзаміщених похідних до гідролітичних умов. Встановлено, що гідроліз у водному розчині натрій карбонату припиняється на стадії утворення 6-метил-2-(трифлуорометил)-6-азаіндол-3-карбонової кислоти. Положення 3 6-азаіндольного ядра було вдало використане у реакціях електрофільного заміщення для спрямованої структурної модифікації атомом брому та нітро-групою. Отриманий 3-нітро-6-азаіндол був селективно відновлений до відповідного аміну, взаємодією якого з 4-метоксибензоїл хлоридом одержано N-ацильовану похідну. На прикладі 6-азаіндол-3-карбальдегіду вивчено синтетичний потенціал формільної групи, відновленням якої одержано (1H-піроло[2,3-c]піридин-3-іл)метанол. Реакційноздатна OH-група останнього була використана у реакції нуклеофільного заміщення із дифенілфосфорилазидом для синтезу відповідної азидопохідної. Взаємодією 3-(азидометил)-1H-піроло[2,3-c]піридину з трифенілфосфіном та подальшим підкисленням реакційної суміші діоксановим розчином HCl отримано дигідрохдлорид 6-азаіндол-3-метанаміну. Встановлено, що селективне окиснення 6-азаіндол-3-карбальдегіду $KMnO_4$ у водно-ацетоновому розчині приводить до утворення 6-азаіндол-3-карбонової кислоти. Лужним гідролізом метил 3-форміл-1H-піроло[2,3-c]-піридин-4-карбоксилату синтезовано 3-форміл-6-азаіндол-4-карбонову кислоту.

2. The thesis is devoted to the development of effective and preparatively convenient methods for the synthesis of 6-azaindoles functionalized with trifluoromethyl, difluoromethyl, and formyl groups, and to the study of their chemical properties. The reaction of [4+1]-cyclization of a number of 3-amino-4-methylpyridines and 3-amino-4-methylquinoline with trifluoroacetic anhydride resulted in the annulation of the 6-azaindole nucleus to obtain new 2,2,2-trifluoro-1-{2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl}ethanones and 2,2,2-trifluoro-1-{2-(trifluoromethyl)-3H-pyrrolo[2,3-c]quinolin-1-yl}ethanone. The difference in chemical behavior of isomeric 3-amino-2-methylpyridine, 2(6)-substituted 3-aminopyridines, 3-hydroxy-4-methylpyridine, 4-methylpyrimidine-5-amine and 5-methylpyridazine-4-amine in the [4+1]-cyclization reaction with trifluoroacetic anhydride was studied. An approach to the synthesis of 6-azaindole-3-carbaldehydes based on the reaction of 3-amino-4-methylpyridines and 3-amino-4-methylquinoline with the Vilsmeier–Haack reagent was developed. It was determined that the presence of substituents in position 2 or 6 significantly affects the course of the formylation reaction and leads to the formation of only N'-(4-methylpyridin-3-yl)-N,N-dimethylformimidates. It was found that in the case of using such electrophilic reagents as acetic anhydride and trichloroacetic acid in the reaction of [4+1]-cyclization with 3-amino-4-methylpyridine, the formation of the pyrrole nucleus does not occur, and acylated derivatives of aminopyridines were isolated. Whereas in the case of more electrophilic difluoroacetic

anhydride, difluoromethyl-substituted 6-azaindole was obtained. Limitations of the [4+1]-cyclization reaction by only -unsubstituted pyridines for the formation of the 6-azaindole nucleus were investigated, which is explained by the formation of the N-trifluoroacetylated pyridinium salt which is the key step of the reaction. It was found that when 2,2,2-trifluoro-1-{2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl}ethanone is treated with hydrochloric acid, both water molecule and hydrogen chloride are added with the formation of the corresponding hydrate. On the other hand, heating 2,2,2-trifluoro-1-{2-(trifluoromethyl)-6-azaindole in an aqueous solution of sodium carbonate is accompanied by deacylation and formation of 2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine, further heating of which leads to the formation of 1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid. It was shown that N(1)-methyl-substituted 6-azaindoles differ from N(1)-unsubstituted derivatives by easy reactivity in basic hydrolysis, and 1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid was thus obtained. The conditions for the selective reduction of the carbonyl group and the pyridine nucleus of 2,2,2-trifluoro-1-{2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl}ethanone and of the pyridine nucleus of 2-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine were determined. The synthesis of 2,2,2-trifluoro-1-{6-methyl-2-(trifluoromethyl)-6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl}ethanone was performed, and the stability of N(6)-methyl-substituted derivatives to hydrolytic conditions was investigated on its example. It was established that hydrolysis in aqueous sodium carbonate solution stops at the stage of formation of 6-methyl-2-(trifluoromethyl)-6-azaindole-3-carboxylic acid. Position 3 of the 6-azaindole core was successfully used in electrophilic substitution reactions for oriented structural modification with a bromine atom and a nitro group. Obtained 3-nitro-6-azaindole was selectively reduced to the corresponding amine, which was reacted with 4-methoxybenzoyl chloride to obtain an N-acylated derivative. Using the example of 6-azaindole-3-carbaldehyde, the synthetic potential of the formyl group was studied, the reduction of which produced (1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methanol. The reactive OH-group of the latter was used in a nucleophilic substitution reaction with diphenylphosphoryl azide for the synthesis of the corresponding azide derivative. 6-Azaindole-3-methanamine dihydrochloride was obtained by the interaction of 3-(azidomethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine with triphenylphosphine and subsequent acidification of the reaction mixture with a dioxane solution of HCl. It was established that the selective oxidation of 6-azaindole-3-carbaldehyde by KMnO4 in an aqueous-acetone solution leads to the formation of 6-azaindole-3-carboxylic acid. 3-Formyl-6-azaindole-4-carboxylic acid was synthesized by alkaline hydrolysis of methyl 3-formyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-4-carboxylate.

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:

- 1. Sergey P. Ivonin, Aleksandr A. Yurchenko, Volodymyr V. Voloshchuk, Sergey A. Yurchenko, Eduard B. Rusanov, Vladimir V. Pirozhenko, Dmitriy M. Volochnyuk, Aleksandr N. Kostyuk, A convenient approach to 3-trifluoromethyl-6-azaindoles. Journal of Fluorine Chemistry. 2020. Vol. 233. P. 109509. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2020.109509
- 2. Ivonin S., Voloshchuk V., Rusanov E., Suikov S., Ryabukhin S., Volochnyuk D. Synthesis of 6-azaindoles via electrophilic [4+1]-cyclization of 3-amino-4-methyl pyridines: new frontiers of diversity. Organic Chemistry Frontiers. 2024, 11, 2088-2094; DOI: 10.1039/D3QO01937C
- 3. Voloshchuk, V. V.; Ivonin, S. P. Recent advances in the synthesis and biological activity of pyrrolo[2,3-c]pyridines. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry 2024, 22 (1), DOI: 10.24959/ophcj.24.303972

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: створення нових препаративно зручних методів синтезу 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуорометил)-1h-піроло¬[2,3-c]піридин-3-іл}етанонів та 6-азаіндол-3-карбальдегідів, а також їх наступній структурній модифікації з метою одержання перспективних будівельних блоків для фармацевтичної та комбінаторної хімії.

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0119U102718

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Івонін Сергій Павлович
2. Sergey Ivonin

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 02.00.03, 02.00.08

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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. Головченко Олександр Володимирович
2. Oleksandr Golovchenko

Кваліфікація: к.х.н., с.д., 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7756-6019

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Походило Назарій Тарасович
2. Nazarii Pokhodylo

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8222-5008

Додаткова інформація: Scopus ID: 21934949900

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, буд. 1, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Онисько Петро Петрович
2. Petro Onysko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6137-2778

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. Філатов Андрій Анатолійович
2. Andrey Filatov

Кваліфікація: к. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7050-8131

Додаткова інформація: Scopus ID: 28067762500

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:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Кулініч Андрій Володимирович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Кулініч Андрій Володимирович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Васільєва Тетяна Анатоліївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна