

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002842

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-08-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Савінчук Наталія Олександрівна

2. Nataliia O. Savinchuk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1115-1798

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: 05-09-2024

Спеціальність за освітою: "Хімія"

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

Тема дисертації:

1. Внутрішньомолекулярні циклізації 2-алкенілхіназолінонів у синтезі функціоналізованих похідних піроло(піридо)[1,2-а]- та [2,1-б]хіназолінонів
2. Intramolecular cyclization of 2-alkenylquinazolinones in the synthesis of functionalized pyrrolo(pyrido)[1,2-a]- and [2,1-b]quinazolinones

Реферат:

1. Савінчук Н.О. Внутрішньомолекулярні циклізації 2 алкенілхіназолінонів в синтезі функціоналізованих похідних піроло(піридо)[1,2-а]- та [2,1-б]хіназолінонів. п Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія (10 – Природничі науки). – Інститут органічної хімії Національної академії наук України, Київ, 2024. Дисертаційна робота присвячена вивченню реакцій внутрішньомолекулярних електрофільної та окислювальної циклізацій 2 алкенілзаміщених хіназолінонів і розробленню ефективних підходів до синтезу різнотипових функціоналізованих похідних піроло(піридо)[1,2-а]- та [2,1-б]хіназолінонів, а також дослідженню біоактивності деяких із отриманих сполук. Піроло(піридо)[1,2-а]хіназоліни є доволі перспективними

структурами не тільки через їх біологічну різноплановість, але й через в неповній мірі розкритий синтетичний потенціал. Для подальшого інтенсивного розвитку хімії цих полігетероциклічних сполук виникла потреба у проведенні системного аналізу та упорядкуванні літературних джерел, які стосуються методів синтезу ангулярних піроло(піридо)[1,2-а]хіназолінонів та їх анелюваних аналогів, що стало предметом розділу 1 дисертації. У наступних другому, третьому та четвертому розділах роботи висвітлені синтетико-аналітичні результати досліджень автора. Запропоновано енергоекономний та толерантний до різноманітних функціональних груп у хіназоліноновому ядрі метод синтезу ключових субстратів дослідження 2-бутеніл(пентеніл-, гексеніл)хіназолінонів. Він ґрунтується на реакції ацилювання антраніламідів хлорангідридами алкенілкарбонових кислот з подальшою циклоконденсацією отриманих діамідів у розчині ДМФА при 65 °С в присутності 1,5 еквівалента діазабіциклоундецену (DBU). Всебічно досліджена поведінка 2-бутенілхіназолін-4(3H)-онів до дії протонівмісних кислот (HCl, CF₃COOH, H₂SO₄, PPA, CF₃SO₃H) та квантово-хімічними методами з'ясовано їх вплив на перебіг процесу циклізації. При цьому найбільш ефективною для протоні-ініційованого анелювання гідрованого пірольного циклу виявилась трифлуорометансульфокислота, у розчині якої 2-бутенілхіназолін-4(3H)-они із високою хемоселективністю трансформуються в 1-метил-2,3-дигідропіроло[2,1-b]хіназолін-9(1H)-они. Розкрито синтетичний потенціал реакцій галогеноциклізації для конструювання галогенометилфункціоналізованих піролохіназолінонів. Встановлено, що ініційовані дією йоду або N-йодосукциніміду циклізації 2-(3-бутеніл)хіназолін-4(3H)-онів перебігають селективно за 5-ехо-тріг схемою з утворенням ангулярних 1-(йодометил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів. Аналогічні закономірності були виявлені і у випадку використання N-бромосукциніміду. Натомість, дія бромю як галогенуючого реагенту знижує селективність реакції і, окрім ангулярних 1-бромометилпіроло[1,2-а]хіназолінонів, утворюються відповідні диброміди, як продукти приєднання до кратного С=С-зв'язку. Оцінена можливість реалізації тандемного процесу сульфенілювання-циклізації 2-алкенілхіназолінонів і з'ясовано вплив реакційних умов, які контролюють його перебіг. Виявлено, що арилсульфенілхлориди у дихлорметані за відсутності сольових добавок приєднуються до кратного С=С-зв'язку 2-бутенілхіназолінонів із утворенням 2-(3-арилсульфаніл-4-хлоробутил)хіназолін-4(3H)-онів, які при дії АсОНа у ДМФА легко циклізуються в 8-арилсульфаніл-6,7,8,9-тетрагідропіридо[2,1-b]хіназолін-11-они. Продемонстровано, що циклохалькогенування 2-алкенілзаміщених хіназолінонів арилсульфеніл(селеніл)хлоридами в нітрометані за наявності у реакційному середовищі еквімолярної кількості LiClO₄ як «допінг-добавки», реалізується за схемою 5-ехо-тріг циклізації (у випадку 2-бутеніл-хіназолінонів) та 6-ехо-тріг циклізації (у випадку 2-пентенілхіназолінонів) з утворенням ангулярних піроло(піридо)[1,2-а]хіназолінонів та лінійних піроло(піридо)[2,1-b]хіназолінонів. Їх співвідношення у значній мірі визначається характером замісника в хіназоліноновому фрагменті і практично не залежить від халькогенуючого реагенту. Розроблено новий підхід до конструювання ангулярних селенілфункціоналізованих піроло(піридо)[1,2-а]хіназолінонів на основі 2-бутеніл(пентеніл)хіназолінонів в умовах новітнього методу активації хімічних процесів – LED-ініційованої циклізації під дією дифенілдиселеніду. Проведено детальне дослідження по з'ясуванню впливу зовнішніх факторів, які контролюють селективність циклізації. При цьому встановлено, що піролоанелювання 2-бутеніліназолінонів реалізується за типом 5-ехо-тріг циклізації на атом N1в оцтовій кислоті та в нітрометані у присутності «допінг-добавок» KCl та NaPF₆ відповідно.

2. Savinchuk N.O. Intramolecular cyclization of 2-alkenylquinazolinones in the synthesis of functionalized pyrrolo(pyrido)[1,2-a]- and [2,1-b]quinazolinones. – Qualifying scientific work equated to manuscript. Ph.D. thesis, speciality 102 Chemistry (10 – Natural Sciences). Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2024. The dissertation is devoted to the study of intramolecular electrophilic and oxidative cyclisation reactions of 2-alkenyl-substituted quinazolinones and the development of effective approaches to the synthesis of various functionalised pyrrolo(pyrido)[1,2-a]- and [2,1-b]quinazolinones, as well as the study of the bioactivity of some of the obtained compounds. Pyrrolo(pyrido)[1,2-a]quinazolines are quite promising structures not only because of their biological diversity but also because of their incompletely realized synthetic potential. Further intensive development of the chemistry of these polyheterocyclic compounds

necessitated a systematic analysis and compilation of the literature on the methods of synthesis of angular pyrrolo(pyrido)[1,2-a]quinazolinones and their annelated analogues which became the subject of Chapter 1 of the thesis. In the following second, third and fourth Chapters, the synthetic and analytical results of the author's research are presented. An energy-efficient method for the synthesis of the key substrates of the study, 2-butenyl(pentenyl-, hexenyl)quinazolinones, was proposed that is tolerant to various functional groups in the quinazolinone nucleus. It is based on the acylation reaction of anthranilamides with chloro anhydrides of alkenyl carboxylic acids followed by cyclocondensation of the resulting diamides in DMF solution at 65°C in the presence of 1.5 equivalents of diazobicycloundecene (DBU). The behaviour of 2-butenylquinazolinone-4(3H)-ones towards proton-containing acids (HCl, CF₃COOH, H₂SO₄, PPA, CF₃SO₃H) was comprehensively studied, and their effect on the cyclisation process was determined by quantum chemical methods. Trifluoromethanesulfonic acid proved to be the most efficient for proton-initiated annelation of the hydrogenated pyrrole cycle, with 2-butenylquinazolinone-4(3H)-ones transformed into 1-methyl-2,3-dihydropyrrolo[2,1-b]quinazolinone-9(1H)-ones with high chemoselectivity. The synthetic potential of halogen cyclization reactions for the design of halogenomethyl-functionalized pyrroloquinazolinones was revealed. It was found that the cyclization of 2-(3-butenyl)quinazolinone-4(3H)-ones initiated by iodine or N-iodosuccinimide proceeds selectively according to the 5-exo-trig scheme with the formation of angular 1-(iodomethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolinone-5(1H)-ones. Similar patterns were found in the case of N-bromosuccinimide. Instead, the action of bromine as a halogenating reagent reduces the selectivity of the reaction, and the corresponding dibromides are formed as products of addition to the multiple C=C bond, in addition to the angular 1-bromomethylpyrrolo[1,2-a]quinazolinones. The possibility of realisation of the tandem sulfenylation-cyclization process of 2-alkenylquinazolinones was evaluated, and the effect of reaction conditions on its course was determined. It was found that arylsulfenyl chlorides in dichloromethane in the absence of salt additives attach to the multiple C=C bond of 2-butenylquinazolinones to form 2-(3-arylsulfanyl-4-chlorobutyl)quinazolinone-4(3H)-ones, which are readily cyclised to 8-arylsulfanyl-6,7,8,9-tetrahydropyrrolo[2,1-b]quinazolinone-11-ones under the action of AcONa in DMF. It was shown that cyclochalcogenation of 2-alkenyl-substituted quinazolinones with arylsulfenyl(selenyl) chlorides in nitromethane in the presence of an equimolar amount of LiClO₄ as a doping additive proceeds by the 5-exo-trig cyclisation scheme (in the case of 2-butenylquinazolinones) and 6-exo-trig cyclisation (in the case of 2-pentenylquinazolinones) with the formation of angular pyrrolo(pyrido)[1,2-a]quinazolinones and linear pyrrolo(pyrido)[2,1-b]quinazolinones. Their ratio is largely determined by the nature of the substituent in the quinazolinone fragment and is practically independent of the chalcogenating reagent. A new approach to the design of angular selenyl-functionalized pyrrolo(pyrido)[1,2-a]quinazolinones based on 2-butenyl(pentenyl)quinazolinones was developed in the conditions of the latest method of chemical process activation, LED-initiated cyclization under the action of diphenyl diselenide. The effect of external factors on the cyclisation selectivity was studied in detail. It was found that the pyrroloannelation of 2-butenylquinazolinones proceeds by the 5-exo-trig cyclization on the N1 atom in the solution in acetic acid and nitromethane in the presence of doping additives KCl and NaPF₆, respectively.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Нові речовини і матеріали

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- 1. Vaskevych, A.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, R.I.; Rusanov, E.B.; Grygorenko, O.O.; Vovk, M.V. The PIFA-initiated oxidative cyclization of 2-(3-butenyl)quinazolinone-4(3H)-ones – an efficient approach to 1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolinone-5(1H)-ones. *Beilstein J. Org. Chem.* 2021. 17. 2787– 2794. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.189>

- 2. Vaskevych, A.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, R.I.; Rusanov, E.B.; Vovk, M.V. Chalcogenation/pyrrolo(pyrido)annulation of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones by arylsulfenyl(selenyl) chlorides. *Tetrahedron*. 2021. 111. 132722. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132722>
- 3. Савінчук, Н.; Васькевич, А.; Яковичук, Н.; Грозав, А.; Васькевич, А.; Панчук, О.; Салієва, Л.; Сливка, Н.; Вовк, М. Оцінка протимікробної дії халькогеновмісних піроло[1,2-а]хіназолін-5(1Н)-онів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*. 2022. 1. 54–63. <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-1-8>
- 4. Vaskevych, R.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, A.I.; Rusanov, E.B.; Bylina, D.V.; Kyrylchuk, A.A.; Vovk, M.V. Proton- and halogen-induced cyclizations of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones in the synthesis of pyrrolo[2,1-b]- and pyrrolo[1,2-a]quinazolinone derivatives. *J. Het. Chem*. 2023. 3. 431–448. <https://doi.org/10.1002/jhet.4598>
- 5. Vaskevych, A.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, R.I.; Shishkina, S.V.; Vovk, M.V. Pd-catalyzed oxidative amination of 2-alkenylquinazolin-4(3H)-ones: synthesis of methylene and vinyl derivatives of pyrrolo(pyrido)[2,1-b]quinazolinones. *Org. Biomol. Chem*. 2023. 21. 5866–5872. <https://doi.org/10.1039/D3OB00834G>
- 6. Савінчук, Н.; Васькевич, А.; Васькевич, Р.; Салієва, Л.; Сливка, Н.; Вовк, М. Антиоксидантна дія 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1Н)-онів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*. 2023. 2. 16–22. <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-2-3>
- 7. Васькевич, А.І.; Савінчук, Н.О.; Вовк, М.В. Спосіб одержання (гідроксиметил)-2,3-дигідропіразоло[1,2-а]хіназолін-5(1Н)-онів. Патент України на винахід № 128072 від 27.03.2024р. Бюл. № 13.

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

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вовк Михайло Володимирович

2. Mykhailo V. Vovk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4861-5974

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:

- Музичка Любов Володимирівна
- Liubov V. Muzychka

Кваліфікація: к.х.н., с.д., старший науковий співробітник, 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5220-6965

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:

- Обушак Микола Дмитрович
- Mykola D. Obushak

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8146-9529

Додаткова інформація:

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:

- Богза Сергій Леонідович
- Serhii L. Bogza

Кваліфікація: д. х. н., зав. навч. лаб., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1274-3720

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. Назаренко Костянтин Геннадійович

2. Kostiantyn G. Nazarenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1037-6381

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:

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