

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0414U002302

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 13-06-2014

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Матвіюк Тетяна Володимирівна

2. MatviiukTetiana

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 02.00.03

Назва наукової спеціальності: Органічна хімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 03-06-2014

Спеціальність за освітою: 8.070301

Місце роботи здобувача: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.001.25

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, 60, м. Київ, Київська обл., 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.21.27

Тема дисертації:

1. Дизайн, синтез та біологічна активність 1,3-дизаміщених піролідин-2,5-діонів як потенційних протитуберкульозних препаратів
2. Design, synthesis and evaluation of biological activity of 1,3-disubstituted pyrrolidine-2,5-diones as potential antituberculosis agents

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена синтезу 1,3-дизаміщених піролідин-2,5-діонів та дослідженню їх активності як інгібіторів ензиму InhA та росту бактерії *M.tuberculosis*. Зокрема, знайдено нові каталітичні умови проведення реакції Міхаеля, що дало можливість ефективного синтезу 3-гетарил заміщених піролідин-2,5-діонів. Показано, що кислоти Льюїса можуть виступати ефективними каталізаторами спряженого приєднання малеїнімідів. Здійснено дизайн структури потенційних інгібіторів білка InhA. Сплановано та проведено синтез двома альтернативними шляхами 3-(9H-флуорен-9-іл)піролідин-2,5-діону та його похідних. Встановлено умови реакції відновлення карбонільних груп 3-(9H-флуорен-9-іл)піролідин-2,5-діону комплексом боран-диметилсульфід до відповідних похідних з моно- та повністю відновленим

сукцинімідним кільцем. Досліджено взаємодію 3-(9H-флуорен-9-іл)піролідин-2,5-діону та його N-заміщених похідних з алюмогідридом літію. Реакція протікає з препаративними виходами продукту окиснення флуоренільного карбаніону киснем повітря. Виявлено, що більшість із синтезованих сполук проявляють високу пригнічуючу активність білка InhA та/або росту бактерії M.tuberculosis.

2. The thesis is devoted to the synthesis of 1,3-disubstituted pyrrolidine-2,5-diones and evaluation of their inhibitory activity against InhA protein and Mycobacterium tuberculosis. In particular new catalytic condition of the Michael reaction were found. Lewis acids (such as: AlCl₃, ZnCl₂ and LiClO₄) are developed as efficient catalysts for series of conjugate addition of maleimides to nucleophilic heterocycles. New conditions enabled efficient synthesis of 3-heteryl substituted pyrrolidine-2,5-diones. Double-conjugate addition products were obtained in the reactions with 2-aminopyridines and 2-aminothiazoles under mild conditions in presence of catalytic amount of lithium perchlorate. The possible mechanism of the formation of desired products is proposed. The structure of new potential inhibitors of InhA protein were designed using molecular modeling and in silico screening tools. Key structure of 3-(9H-fluoren-9-yl)pyrrolidine-2,5-dione identified from the docking studies was synthesized in two different approaches. The series of N-substituted derivatives of this scaffold with divers substituents were synthesized to identify structure-activity relationships. Moreover the series of b-amides of 2-(9H-fluoren-9-yl)-succinic acid were also synthesized. Identified and optimized condition of reduction of 3-(9H-fluoren-9-yl)pyrrolidine-2,5-dione using borane dimethyl sulfide complex have enabled production of two desired products in one reaction with quantitative yields. The series of corresponding compounds with pyrrolidone and pyrrolidine ring were obtained. The reactions of 3-(9H-fluoren-9-yl)pyrrolidine-2,5-dione and its N-substituted derivatives with lithium aluminium hydride were investigated. Tandem reduction/oxidation of pyrrolidine-2,5-dione and fluorenyl rings was performed using 4 equivalents of LiAlH₄ under air, affording the series of corresponding 9-hydroxy fluorenyl derivatives in good yields. Possible mechanism of oxidation of 9-substituted fluorenyl compounds is proposed. Three families of synthesized compounds were evaluated in vitro for the inhibition of InhA enzyme and M.tuberculosis growth. Almost of synthesized compounds have shown good inhibitory activity against InhA and/or Mycobacterium tuberculosis (H37Rv strain). Some of evaluated compounds could represent new leads for the development of drug candidates.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Войтенко Зоя Всеволодівна

2. Voitenko Zoia

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бальтас Мішель

2. Baltas Michel

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вовк Андрій Іванович

2. Вовк Андрій Іванович

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03, 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Матвеев Юрій Іванович

2. Матвеев Юрій Іванович

Кваліфікація: к.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

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

Воловенко Юліан Михайлович

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

Воловенко Юліан Михайлович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

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



Юрченко Т.А.