

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000009

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-01-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сирота Наталія Олександрівна

2. Nataliia Syrota

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8275-7514

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: 30-05-2023

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 1173

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, 31.21, 31.21.27

Тема дисертації:

1. 4,5-Дифункціоналізовані [1,2,3]-триазоли в синтезі нових [1,2,3]-триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів

2. 4,5-Difunctionalized [1,2,3]-triazoles in the synthesis of new [1,2,3]-triazoloannulated pyridines, diazepines and thiazepines

Реферат:

1. Сирота Н.О. 4,5-Дифункціоналізовані [1,2,3]-триазоли в синтезі нових [1,2,3]-триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія». – Національний університет «Кієво-Могилянська академія», Інститут органічної хімії НАНУ, Київ, 2023. Дисертаційна робота присвячена створенню ефективних та препаративно зручних методів синтезу 4,5-біфункціоналізованих похідних 1,2,3-триазолу та дослідженню їх синтетичного потенціалу в процесах конструювання біопривабливих похідних [1,2,3]-триазолоанельованих середніх гетероциклів. Розроблено оптимальні умови одержання 4-(N-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегідів, 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонових кислот, 5-аміно-N-(2,2-диметоксиетил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів та 4-(N-Вос-аміно)-1H-1,2,3- триазолкарботіоамідів – перспективних будівельних блоків для побудови нових функціональнозаміщених типів конденсованих

триазолів. Встановлено, що взаємодія 4-(N-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5- карбальдегідів з пентан-2,4-діоном (ацетилацетоном), малонітрилом, циклічними кетонами та *p*-дикетонами в умовах реакції Фрідлендера приводить до утворення функціоналізованих та карбоциклічних похідних [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів, а циклоконденсація із пропандіовою (малоновою) кислотою або 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном (кислотою Мельдрума) дає 5-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6- карбонові кислоти. Показано, що 5-аміно-N-(2,2-диметоксиетил)-1H-1,2,3-триазол-4- карбоксаміди в розчині мурашиної кислоти за кімнатної температури схильні до внутрішньомолекулярної циклізації у 5-гідроксизаміщені [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни. Виявлено, що синтезовані 5-гідроксивмісні триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни при дії S-нуклеофільних реагентів легко перетворюються у відповідні 5- сульфанілтриазолодіазепіни, які також можуть бути отримані однореакторним перетворенням N-функціональнозаміщених амінотриазолкарбоксамідів в метановій (мурашиній) кислоті за присутності S-нуклеофілів. Запропоновано новий підхід до похідних 1,4,6,7- тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діону, який полягає в трансформуванні 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонових кислот під дією гідрохлориду етилгліцинату в присутності надлишку карбонілдіімідазолу (CDI) у відповідні аміді та внутрішньомолекулярній циклоконденсації останніх у цільові продукти при знятті захисної N-Вос-групи та обробленні NaOEt. Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що препаративно доступні 4,5-біфункціоналізовані похідні 1,2,3-триазолу є зручними синтетичними скафолдами для побудови перспективних для біомедичних досліджень триазолоанельованих гетероциклів. Знайдено, що циклоконденсація 4-(N-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5- карбальдегідів із метиленактивними сполуками є ефективним методом отримання функціоналізованих та карбоанельованих триазоло[4,5-*b*]піридинів. Розроблено оригінальний варіант синтезу 5-гідрокси- та 5-сульфаніл[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів, що базується на внутрішньомолекулярній циклізації 5-аміно-N-(2,2-диметоксиетил)-1H-1,2,3- триазол-4-карбоксамідів в розчині метанової (мурашиної) кислоти та при дії відповідно S-нуклеофілів. Визначено оптимальні умови селективного відновлення гідроксильної та карбонільної груп 5-гідрокситриазолодіазепінів отримання до відповідних тетрагідро- та гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів, синтетичний потенціал яких було вивчено у реакціях ацилювання. Показано, що 4-(N-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти є принципово новими реагентами в двостадійному синтезі раніше невідомих триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів. Запропоновано препаративно зручний та ефективний шлях до похідних нової гетероциклічної системи [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепіну, який передбачає 5-тіокарбамоїлювання 4-(N-Вос-аміно)-1,2,3-триазолів та подальше S-алкілювання і внутрішньомолекулярну циклізацію отриманих 5-тіоїмідатів. Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні нових та препаративно доступних методів синтезу [1,2,3]-триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів, дослідженні їх хімічного та біологічного потенціалу. Методами біоскринінгу серед синтезованих сполук виявлено речовини із помірною антибактеріальною та протигрибковою активностями. Ключові слова: 4-(N-Вос-аміно)-1,2,3-триазоли, 4-(N-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегіди, 5-аміно-N-(2,2-диметоксиетил)-1H-1,2,3-триазол-4- карбоксаміди, 4-(N-Вос-аміно)-1H-1,2,3-триазолкарботіоаміді, 4-(N-Вос-аміно)- 5-тіоїмідати, 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти, внутрішньомолекулярна циклізація, реакція Фрідлендера, [1,2,3]триазоло[4,5- *b*]піридини, [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонові кислоти, [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни, [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепіни.

2. Syrota N.O. 4,5-Difunctionalized [1,2,3]-triazoles in the synthesis of new [1,2,3]-triazoloannellated pyridines, diazepines and thiazepines. – Qualifying scientific work equated to manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 102 "Chemistry", specialization "Organic Chemistry". – National University of Kyiv- Mohyla Academy, Kyiv, 2022. The dissertation research is devoted to development of efficient and preparatively convenient methods of synthesis of 4,5-bifunctionalized derivatives of 1,2,3-triazole and investigation of their synthetic potential in processes of construction of bioattractive derivatives of [1,2,3]-triazoloannellated middle heterocycles. Optimal conditions were developed for obtaining 4-(N-Boc-amino)-1,2,3- triazole-5-carbaldehydes, 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids, 5-amino-N-(2,2- dimethoxyethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamides and 4-(N-Boc-amino)-1H-1,2,3- triazolecarbothioamides, promising building blocks for the

construction of new functional-substituted types of condensed triazoles. It was determined that the interaction of 4-(N-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes with acetylacetone, malonitrile, cyclic ketones and α -diketones under the conditions of the Friedlander reaction leads to the formation of functionalized and carbocyclic derivatives of [1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridines, while cyclocondensation with malonic acid or Meldrum's acid gives 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine-6-carboxylic acids. It was shown that 5-amino-N-(2,2-dimethoxyethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamides in formic acid solution at room temperature are prone to intramolecular cyclization to 5-hydroxy-substituted [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines. It was found that the synthesized 5-hydroxy-containing triazolo[4,5-e][1,4]diazepines under the action of S-nucleophilic reagents are easily converted into the corresponding 5-sulfanyltriazolodiazepines which can also be obtained by single-reactor conversion of N-functionally substituted aminotriazolecarboxamides in formic acid in the presence of S-nucleophiles. A new approach to the derivatives of 1,4,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-dione is proposed which consists in the transformation of 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids under the action of ethyl glycinate hydrochloride in the presence of excess carbonyldiimidazole (CDI) in the corresponding amides and intramolecular cyclocondensation of the latter to the target products by removing the protective N-Boc group and treatment with NaOEt. Scientific novelty of the obtained results. Preparatively available 4,5-bifunctionalized 1,2,3-triazole derivatives were shown to be convenient synthetic scaffolds for the construction of promising triazoloannelated heterocycles for biomedical research. Cyclocondensation of 4-(N-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes with methylene active compounds was found an effective method for producing functionalized and carboannelated triazolo[4,5-b]pyridines. An original variant of the synthesis of 5-hydroxy- and 5-sulfanyl-[1,2,3]-triazolo[4,5-e][1,4]diazepines was developed based on intramolecular cyclization of 5-amino-N-(2,2-dimethoxyethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamides in formic acid solution and under the action of S-nucleophiles, respectively. Optimal conditions were determined for the selective reduction of the hydroxyl and carbonyl groups of 5-hydroxytriazolodiazepines to the corresponding tetrahydro- and hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines the synthetic potential of which was studied in acylation reactions. It was shown that 4-(N-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids are fundamentally new reagents in the two-stage synthesis of previously unknown triazolo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-diones. A preparatively convenient and efficient way to derivatives of the new heterocyclic system [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]thiazepine was suggested by 5-thiocarbonylation of 4-(N-Boc-amino)-1,2,3-triazoles and subsequent S-alkylation and intramolecular cyclization of obtained 5-thioimidates. Practical significance of the results is the development of new and preparatively available methods for the synthesis of [1,2,3]-triazoloannelated pyridines, diazepines and thiazepines, the investigation of their chemical and biological potential. Substances with moderate antibacterial and antifungal activity were found among the synthesized compounds by bioscreening methods. Keywords: 4-(N-Boc-amino)-1,2,3-triazoles, 4-(N-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes, 5-amino-N-(2,2-dimethoxyethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamides, 4-(N-Boc-amino)-1H-1,2,3-triazolecarbotioamides, 4-(N-Boc-amino)-5-thioimidates, 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids, intramolecular cyclization, Friedlander reaction, [1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridines, [1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine-6-carboxylic acids, [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines, [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]thiazepines .

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:

- Сирота, Н., Кемський, С., Яковичук, Н., Грозав, А., Салієва, Л., Сливка, Н., Вовк, М. Оцінка протимікробної активності 5-гідрокси(сульфаніл)[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]діазепінів. Проблеми хімії та сталого розвитку. 2022, 1, 64-70.
- Syrota, N.A., Kemskiy, S.V., Bol'but, A.V. et al. 4-(N-Boc-amino)-1H-1,2,3-triazolecarbothioamides in the synthesis of a new heterocyclic [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]thiazepine system. Chem Heterocycl Comp 57, 841-847 (2021).
- Сирота, Н.; Кемський, С.; Вовк М. Зручний варіант синтезу 5-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]піридин-6-карбонових кислот. Вісник Львівського університету. Серія хімічна. 2021, 62, 191-196.
- Сирота, Н.А.; Кемский, С.В.; Больбут, А.В.; Чернобаев, И.И.; Вовк, М.В. Эффективный метод получения карбоанелированных и функционализированных [1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридинов. Химия гетероциклических соединений. 2020, 56 (8), 1048-1053.
- Syrota, N.A., Kemskiy, S.V., Bol'but, A.V. et al. 4-(Boc-amino)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids –convenient reagents for the synthesis of 1,4,6,7-tetrahydro[1,2,3]- triazolo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-diones. Chem Heterocycl Comp 55, 1092-1097 (2019).
- Сирота, Н.О.; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Чернобаев, І.І.; Вовк М.В. Синтез похідних тетра(гекса)гідро[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]діазепінів та їх ацилювання. Журн. орг. фарм. хімії. 2018, 16 (4), 28-33.
- Kemskiy, S.V., Syrota, N.A., Bol'but, A.V. et al. Synthesis of 5-hydroxy- and 5-sulfanyl-substituted [1,2,3]triazolo[4,5-e][1,4]diazepines. Chem Heterocycl Comp 54, 789-795 (2018).

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. Mikhailo 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. Короткіх Микола Іванович
2. Nikolai Korotkikh

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0774-6588

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. Пільо Степан Григорович
2. Stepan Pilyo

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7089-1393

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. Nazariy Pokhodylo

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

1. Бурбан Анатолій Флавіанович

2. Anatolii Burban

Кваліфікація: д. т. н., професор, 05.17.18

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9345-5749

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