

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000006

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. Сіленко Олег Миколайович

2. Oleg M. Silenko

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: 27-07-2023

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:** 31.21.15.11, 31.21.25.07, 31.21.29.13

**Тема дисертації:**

1. (Thia)каліксарен фосфорні та фосфонові кислоти. Синтез, структура та властивості.
2. Synthesis, structure, and properties of (thia)calix[4]arene phosphoric acids and phosphonic acids.

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена розробці зручних методів функціоналізації верхнього та нижнього вінців каліксарену та тіакаліксарену фрагментами фосфорних або фосфонових кислот з метою надання корисних біологічних та фізико-хімічних властивостей. Розроблено зручні методи регіоселективної функціоналізації нижнього вінця тетрагідрокситіакаліксаренів діалкоксифосфорильними угрупованнями. Отримані естери послідовною обробкою триметилбром-силаном та метанолом (метод МакКенни) були деалкільовані до відповідних тіакаліксарен-монофосфорних та -дифосфорних кислот. Методом PCA встановлена конусоподібна просторова будова синтезованих сполук. Показано, що синтезовані тіакаліксарен-фосфорні кислоти є ефективними інгібіторами глутатіон-S-трансферази з константою інгібування IC50 в діапазоні 0.2 - 11.7 мкМ. Розроблено метод функціоналізації верхнього вінця каліксарену N,N діоктиламідосульфонільними замісниками. Взаємодією тетракіс-N,N-діоктиламідосульфоніл-тетрагідрокси-каліксарену з

діетилхлорфосфатом в присутності триетиламіну або карбонату калію як основи синтезовано октаетиловий естер тетракіс-N,N-діоктиламідосульфоніл-каліксарен-тетра-фосфорної кислоти в конформації 1,3 альтернат. Знайдено, що при застосуванні карбонату літію як основи утворюється тетраетиловий естер тетракіс-N,N-діоктиламідосульфоніл-каліксарен-дифосфорної кислоти в конформації конус. За методом МакКенни отриманий естер дифосфорної кислоти був перетворений в амфіфільну каліксарен-дифосфорну кислоту. Встановлено, що критична концентрація міцелоутворення амфіфільної N,N діоктиламідосульфоніл-каліксарен-дифосфорної кислоти становить 8.24 мкМ. Реакцією діалкоксидиформілкаліксаренів з натровими солями діалкілфосфітів синтезовані алкілові естери каліксарен-диметилен-бісфосфонової кислоти. За методом МакКенни вони були перетворені в амфіфільні каліксарен-диметилен-бісфосфонової кислоти з різною довжиною алкільних замісників на нижньому вінці макроциклу. Встановлено солюбілізуючий ефект амфіфільної додецилкаліксарен-диметилен-бісфосфонової кислоти по відношенню до слабо розчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лікарських препаратів, таких як Ібупрофен та Напроксен. Розроблено метод введення пропаргільних залишків на верхній вінець каліксаренів, які здатні вступати в клік-реакції азид-алкінового циклоприєднання. Реакцією дидодецелоксидиформіл-каліксарену з дипропаргільфосфітом в присутності триетиламіну був отриманий октапропаргільовий естер каліксарен-метилен-бісфосфонової кислоти, який при взаємодії з бромідом літію був перетворений в амфіфільну тетралітієву сіль тетрапропаргільового естеру каліксарен-диметилен-бісфосфонової кислоти. Послідовною обробкою хлорангідридів діалкокси-каліксарен-карбонових кислот трис-триметилсилілфосфітом та метанолом синтезовано амфіфільні діалкокси-каліксарен-гідроксиметилен-бісфосфонової кислоти. За реакцією Арбузова, при взаємодії хлорангідридів діалкокси-каліксарен-карбонових кислот з триалкілфосфітами отримані естери каліксарен-п-кетофосфонової кислот. Наступним деалкілюванням (за методом МакКенни) утворених кетофосфонатів, синтезовані амфіфільні каліксарен-п-кетофосфонової кислоти з різною довжиною алкільних замісників на нижньому вінці макроциклу. Встановлено, що амфіфільні каліксарен-п-кетофосфонової кислоти під дією УФ опромінення ефективно інгібують глутатіон-S-трансферази (IC50 досягають 0.12 мкМ). Розроблено метод регіоселективного дистального алкілювання нижнього вінця каліксарен-метилен-бісфосфонатів 3 метилсульфідо-пропоксильними замісниками за реакцією Міцунобу. На основі каліксарен-тетраметилен-бісфосфонату (за методом МакКенни) був отриманий біфункціональний каліксарен з рецепторними угрупованнями метилен-бісфосфонової кислоти на верхньому вінці, здатними зв'язувати амінокислоти, та 3 метилсульфідопропоксильними групами на нижньому вінці, здатними до адгезії на золотій поверхні мікрочіпів кондуктометричних сенсорів. Методом ВЕРХ визначено константи стійкості комплексів 3 метилсульфідопропокси-каліксарен-метилен-бісфосфонової кислоти з сімнадцятьма амінокислотами різної природи (KA = 10221 - 41504 M-1). На основі отриманого каліксарену розроблений електрохімічний сенсор, здатний визначати аргінін у водних розчинах.

2. The thesis is devoted to the development of methods for functionalization of calix[4]arene and thiacalix[4]arene at the upper and lower rim with phosphoric or phosphonic acid fragments in order to provide useful biological and physicochemical properties. Convenient methods for regioselective functionalization of the lower rim of tetrahydroxythiacalix[4]arenes with dialkoxylphosphoryl groups have been developed. The obtained esters were converted with quantitative yields into the corresponding thiacalix[4]arene-monophosphonic and diphosphonic acids by sequentially treated with trimethylbromosilane and methanol (the method put forward by McKenna et al.). The cone-shaped spatial structure of the synthesized compounds was determined by NMR spectroscopy and X-ray structure analysis. Recent studies have demonstrated the efficacy of thiacalixarene-phosphoric acids as potent inhibitors of glutathione-S-transferase, exhibiting an IC50 range of 0.2 - 11.7  $\mu$ M. A method for functionalization of the upper rim of calixarene with N,N-di(octylsulfonamide) substituents has been developed. By interaction of tetra-N,N-di(octylsulfonamide)-tetrahydroxycalix[4]arene with diethylchlorophosphate in the presence of triethylamine or potassium carbonate as a base leads to formation octaethyl ester of tetra-N,N-di(octylsulfonamide)-calix[4]arene-tetraphosphonic acid in the 1,3-alternate conformation. In the case of using lithium carbonate as a base, the tetraethyl ether of tetra-N,N-di(octylsulfonamide)-calix[4]arene-diphosphonic

acid was formed in the cone conformation. The obtained ester of diphosphonic acid was converted into an amphiphilic calixarene-diphosphonic acid using the McKenna method. The critical aggregation concentration (CAC) of the amphiphilic N,N-di(octylsulfonamide)-calixarene-diphosphonic acid determination by using the ANS fluorescence in water and phosphate-based saline was 8.24  $\mu\text{M}$  at 25 °C. Interaction of di-O-alkylated calix[4]arenes-1,3-dialdehyde with sodium salts of dialkylphosphites leads to formation of alkyl esters of calixarene-dimethylene-bisphosphonic acid which were transformed into amphiphilic calix[4]arene-di(methylene-bisphosphonic acids) with different alkyl substituents on the lower rim of the macrocycle. The solubilizing effect of the amphiphilic di(dodecyloxy)-calix[4]arene-di(methylene-bisphosphonic acid) was established for the poorly water-soluble active pharmaceutical ingredients of Ibuprofen, Naproxen. A method for introducing propargylic residues onto the upper rim of calixarenes was developed to give calixarenes the ability to enter into click reactions of azide-alkyne cycloaddition. The octapropargyl ester of calix[4]arene-di(methylene-bisphosphonic acid) was obtained through the reaction of di(dodecyloxy)-calix[4]arene-1,3-dialdehyde with dipropargyl phosphite in the presence of triethylamine. By subsequent interaction with lithium bromide, the corresponding ester was transformed into an amphiphilic tetralithium salt of tetrapropargyl ester calixarene-di(methylene-bisphosphonic acid). Amphiphilic dialkoxy-calixarene-di(hydroxymethylene-bisphosphonic acids) were obtained from chloranhydrides of dialkoxy-calix[4]arene-carboxylic acid by sequentially treated with tris(trimethylsilyl)phosphite and methanol. Amphiphilic calixarene- $\alpha$ -ketophosphonic acids with different lengths of alkyl substituents on the lower rim of the macrocycle were synthesized through the Arbuzov reaction of chloroanhydride of dialkoxy-calixarene-1,3-di(carboxylic acids) with trialkylphosphites and following dealkylation by the McKenna method. Studies of the properties of a series of amphiphilic calixarene- $\alpha$ -ketophosphonic acids show that they can effectively inhibit glutathione-S-transferases with the action of UV-irradiation (wavelength 365 nm) with IC50 values up to 0.12  $\mu\text{M}$ . A method of regioselective distal alkylation of the lower rim of tetrahydroxy-calixarene-methylene-bisphosphonates with 3-methylsulfidopropoxy substituents by the Mitsunobu reaction has been developed. A bifunctional calixarene with 3-methylsulfidopropoxy groups on the lower rim capable of adhesion to the gold surface of conductometric sensor microchips and with receptor groups of methylene bisphosphonic acid on the upper rim capable of binding amino acids was obtained. The stability constants of the complexes of 3-methylsulfidopropoxy-calixarene-methylene-bisphosphonic acid with seventeen amino acids of different nature ( $K_{\text{st}} = 10221 - 41504 \text{ M}^{-1}$ ) were determined by HPLC. Based on the obtained calixarene developed an electrochemical sensor capable of determining arginine in aqueous solutions.

### **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:**

- Soldatkin O., Marchenko S., Soldatkina O. Cherenok S., Kalchenko O., Prynova O., Silenko O., Kalchenko V., Dzyadevych S. Conductometric sensor with calixarenebased chemosensitive element for the arginine detection // Chemical Papers. – 2018. – V.72. – №11. – P.2687-2697. (doi:10.1007/s11696-018-0515-6)
- Cherenok S., Soldatkin O., Marchenko S., Soldatkina O., Kalchenko O. I., Prineva O., Silenko O., Dzyadevych S., Kalchenko V. 3 Methylsulfidopro-poxycalixarene methylenebisphosphonic acid for aminoacids chemosensor // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2019. – P.382-383. (doi:10.1080/10426507.2018.1550491)

- Silenko O., Cherenok S., Shulha Y., Kobzar O., Rusanov E., Karpichev Y., Vovk A., Kalchenko V. I. Thiacalix[4]arene phosphoric acids. Synthesis, structure, and inhibition of glutathione S-transferases // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2022. – V.197. – №5–6. – P.538–541. (doi:10.1080/10426507.2021.2011877)
- Kalchenko O., Cherenok S., Silenko O., Kalchenko V. Influence of the nature of amino acids on the formation of supramolecular complexes with calixarene-methylene(bis)phosphonic acid // Theoretical and Experimental Chemistry. – 2022. – V.58. – №4. – P.254–260. (doi:10.1007/s11237-022-09742-5)
- Kobzar O., Shulha Y., Buldenko V., Cherenok S., Silenko O., Kalchenko V., Vovk A. Inhibition of glutathione S-transferases by photoactive calix[4]arene  $\alpha$ -ketophosphonic acids // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2022. – V.77. – P.1–7. (doi:10.1016/j.bmcl.2022.129019)

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

**Соціально-економічна спрямованість:** розробка зручних синтетичних шляхів функціоналізації верхнього або нижнього вінця гідрофобних (тіа)каліксаренів гідрофільними фрагментами фосфорних та фосфонових кислот; дослідження структури, стереохімії, фізико-хімічних властивостей та біологічної активності отриманих сполук; вивчення залежностей структура-властивості.

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впровадження не планується

**Зв'язок з науковими темами:** 0118U006190 0123U101085

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Черенок Сергій Олександрович
2. Sergiy O. Cherenok

**Кваліфікація:** к. х. н., с.н.с., 02.00.03

**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. Смолій Олег Борисович

2. Oleg B. Smolii

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**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. Ляпунов Олександр Юрійович

2. Alexander Lyapunov

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-7538-303X

**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

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Онисько Петро Петрович

2. Petro P. Onysko

**Кваліфікація:** д. х. н., професор, 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. Костюк Олександр Миколайович

2. Alexander M. Kostyuk

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4326-4968

**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