# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0824U000868

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 09-02-2024

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Федик Андрій Васильович
2. Andryi Fedyk

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 102

**Назва наукової спеціальності:** Хімія

**Галузь / галузі знань:** природничі науки

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** органічна хімія

**Дата захисту:** 18-01-2024

**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. Синтез та фізико-хімічні властивості диметилфосфіноїлвмісних азациклоалканів для потреб медичної хімії

2. Synthesis and physicochemical properties of dimethylphosphinoyl containing azacycloalkanes for medicinal chemistry purposes

### Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена розробці методів синтезу низькомолекулярних функціоналізованих органічних сполук із диметилфосфіноїльним фрагментом як ключових будівельних блоків для біомедичних досліджень, а також вивченню фізико-хімічних властивостей одержаних похідних. Головним синтетичним результатом комплексних досліджень, проведених у рамках дисертаційної роботи, стала розробка мультиграмових препаративних методів синтезу низки насичених гетероциклічних диметилфосфіноксидів – похідних оксирану, азетидину, піролідину, піперидину, морфоліну та ізоксазоліну з різним положенням диметилфосфіноїльної групи, – які базувалися на різних стратегіях утворення нового C-P зв'язку. Використовуючи реакцію Кабачника–Філдса було вивчено взаємодію ряду 5- та 6-членних циклічних імінів із диметилфосфіноксидом (ДМФО). Було визначено, що взаємодія модельного іміну 3,4-дигідро-2H-піролу з

ДМФО у толуені дозволяє одержати цільовий продукт приєднання із виходом 50%. Проте утворення великої кількості побічних продуктів і, як наслідок, труднощі на стадіях виділення і очистки унеможливили його застосування для масштабування синтезу. З метою вирішення цієї проблеми було проведено оптимізацію протоколу та знайдено препаративні умови проведення реакції, а саме взаємодію вихідних реагентів у ТГФ у присутності трифлуороборану як кислоти Льюїса, які дозволяли одержати 2-диметилфосфіноїлпіролідин з виходом 53%. Цей метод було успішно поширено на інші іміни та одержано серію із 5 насичених аза-гетероциклічних похідних. Важливо, що метод виявив свою ефективність навіть за наявності об'ємного замісника у п-положенні вихідного іміну. Крім того, розроблений підхід дозволив синтезувати зазначені P(O)Me2-вмісні будівельні блоки у кількостях більше 50г за один синтетичний цикл. Ще однією стратегією, яку було використано для синтезу цільових сполук, стала реакція фосфа-Манніха, яка полягала у взаємодії монозахищеного N-Cbz-піперазину із ДМФО та параформальдегідом у ТГФ за присутності п-толуенсульфокислоти та наступним відновним розщепленням захисної групи. Такий однореакторний двостадійний підхід дозволив одержати бажану диметилфосфіноїльну похідну піперазину із вільною точкою рандомізації у положенні 1 та з високим сумарним виходом 85%. Процедуру було успішно адаптовано для одержання 50+ г цільової сполуки. Задля розширення арсеналу піролідинових похідних із P(O)Me2-фрагментом у положенні 3 було розроблено альтернативні синтетичні підходи. Одним з таких став метод 1,3-диполярного циклоприєднання, який зарекомендував себе як гнучкий та ефективний спосіб побудови 5-членних аза-гетроциклічних платформ. Для одержання P(O)Me2-вмісного диполярофілу – диметил(вініл)фосфіноксиду, було розроблено ефективний та масштабований підхід, який базувався на Pd-каталізованому утворенні C(sp2)–P зв'язку у реакції крос-каплінгу між вінілбромідом та ДМФО. Вихід продукту складав 68% (73 г), що дозволяє розглядати цей метод як чудову альтернативу існуючим незручним субграмовим підходам. 1,3-Диполярне циклоприєднання диметил(вініл)фосфіноксиду до генерованого in situ N-бензилазометиніліду з подальшим видаленням бензильної захисної групи виявилося ефективною стратегією для синтезу піролідинового каркасу із 3-P(O)Me2-групою. Ефективність методу підтверджується сумарним виходом 76% за двома стадіями. Іншим застосуванням тактики 1,3-диполярного циклоприєднання, дослідженим у роботі, був синтез гібридної молекулярної платформи, яка містить структурні елементи ізоксазоліну та диметилфосфіноксиду. Синтетичний підхід до зазначених сполук характеризувався м'якими умовами та базувався на взаємодії галогеноксимів із диметил(вініл)фосфіноксидом у присутності основи, причому 1,3-диполярні компоненти – нітрилоксиди, утворювались in situ. Особливістю взаємодії була її регіоспецифічність із селективним утворенням 5-диметилфосфіноїлізомеру. Як результат було одержано 11 гібридних сполук із потенціалом використання як білдинг-блоків у створенні бібліотек MedChem релевантних сполук.

2. The work is devoted to the development of methods for the synthesis of low-molecular-weight functionalized organic compounds with a dimethylphosphinoyl fragment as key building blocks for biomedical research. Another important part of the investigation was studying physicochemical properties of the obtained derivatives. The main synthetic result of the comprehensive research was the development of multigram preparative methods for the synthesis of a number of saturated heterocyclic dimethylphosphine oxides – derivatives of oxirane, azetidine, pyrrolidine, piperidine, morpholine and isoxazoline with dimethylphosphinoyl group in different positions. The preparation methodologies were based on different strategies for the formation of a new C-P bond. Using the Kabachnik–Fields reaction, the interaction of several 5- and 6-membered cyclic imines with dimethylphosphine oxide (DMPO) was studied. It was determined that the reaction of the model imine 3,4-dihydro-2H-pyrrole with DMPO in toluene allows obtaining the target addition product with a yield of 50%. However, the formation of a large number of by-products and, as a result, difficulties in isolation and purification made it impossible to use it for scaling up the synthesis. In order to solve the problem, the protocol was optimized and the preparative conditions for the reaction were found, namely, the interaction of the starting reagents in THF in the presence of trifluoroborane as a Lewis acid catalyst, which made it possible to obtain 2-dimethylphosphinoylpyrrolidine with a yield of 53%. This method was successfully extended to other imines and a series of five saturated aza-heterocyclic derivatives was obtained. It is important that the method showed its effectiveness even in the presence of a bulky

substituent in the □-position of the parent imine. In addition, the developed approach open the door to the synthesis of the indicated P(O)Me2 comprising building blocks in more than 50 g quantities for single synthetic run. Another strategy that was used for the synthesis of the target compounds was the phospha-Mannich reaction, which consists in the interaction of a monoprotected N-Cbz-piperazine with DMPO and paraformaldehyde in THF in the presence of p-toluenesulfonic acid followed by reductive cleavage of the protecting group. This one-pot, two-step approach enabled obtaining the desired dimethylphosphinoyl piperazine derivative with a randomization point at the 1-position and in a high overall yield of 85%. The procedure was successfully adapted to preparation of 50+ g of the target compound. In order to expand the arsenal of pyrrolidine derivatives with a P(O)Me2 fragment in 3-position, alternative synthetic approaches were developed. One of them was the method of 1,3-dipolar cycloaddition, which proved itself as a flexible and effective way for construction of 5-membered aza-heterocyclic platforms. To obtain a P(O)Me2-containing dipolarophile, namely dimethyl(vinyl)phosphine oxide, an efficient and scalable approach was developed. It was based on the Pd-catalyzed formation of the C(sp2)–P bond in a coupling reaction between vinyl bromide and DMPO. The product yield was 68% (73 g), which empowers us to consider this method as an excellent alternative to existing inconvenient sub-gram approaches. 1,3-Dipolar cycloaddition of dimethyl(vinyl)phosphine oxide to generated in situ N-benzylazomethynylide followed by removal of the benzylic protecting group turned out to be an effective strategy for the synthesis of a pyrrolidine framework with a 3-P(O)Me2-group. The effectiveness of the method is confirmed by a total yield of 76% over two stages.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**

- 1. Fedyk, A.; Slobodyanyuk, E. Y.; Stotska, O.; Vashchenko, B. V.; Volochnyuk, D. M.; Sibgatulin, D. A.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Heteroaliphatic Dimethylphosphine Oxide Building Blocks: Synthesis and Physico-Chemical Properties. Eur. J. Org. Chem. 2021, 2021 (47), 6591-6603.
- 2. Fedyk, A. V.; Chalyk, B. A. Synthesis of Functionalized 4,5-Dihydroisoxazoles Decorated With the Dimethylphosphinoyl Group. J. Org. Pharm. Chem. 2023, 21, 41-52.

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Планується до впровадження

**Зв'язок з науковими темами:**

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Волочнюк Дмитро Михайлович

2. Volochniuk Dmytro M.

**Кваліфікація:** д. х. н., професор, 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. Головченко Олександр Володимирович
2. Oleksandr V. Golovchenko

**Кваліфікація:** к. х. н., с.д., 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. Онисько Михайло Юрійович
2. Mykhailo Y. Onysko

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сукач Володимир Андрійович
2. Volodymyr A. Sukach

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-2891-343X

**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 Михайлович
2. Andrii Filatov

**Кваліфікація:** к. х. н., 02.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Код за ЄДРПОУ:** 02010669

**Місцезнаходження:** вул. Пирогова, буд. 56, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

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