Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003701

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 26-12-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Головач Сергій Михайлович

2. Serhii M. Holovach

Кваліфікація: д.філософ

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: 10-10-2024

Спеціальність за освітою: хімія, хімія природних сполук

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: 31.21.21.07, 31.21.15

Тема дисертації:

1. Синтез та фізико-хімічні особливості функціоналізованих гем-дифлуороциклоалканів

2. Synthesis and physicochemical features of functionalized gem-difluorocycloalkanes

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена розробці препаративних методів синтезу будівельних блоків на основі гемінального дифлуороциклогептану, дослідженню фізико-хімічних властивостей гем-дифлуороциклоалканів, а також розробці підходів введення гем-дифлуороциклоалкільних замісників у молекули гетероциклічних сполук. Розроблено зручні шляхи одержання мультиграмових кількостей усіх ізомерних □-, □- та □-функціоналізованих гем-дифлуоро-циклогептанових будівельних блоків – кетонів, амінів та карбонових кислот. Проведено попередню систематичну оцінку впливу флуорування на ключові параметри сполук in vitro: кислот¬ність/основність (pKa), ліпофільність (LogP), розчинність у воді (SW) і метаболічну стабільність (як мікросомальний внутрішній кліренс, CLint) у межах гомологічних серій функціоналізованих гем-дифлуорованих С3–С7 цикло¬алканів. Для вимірювання pKa використовували гомологічні ряди карбонових кислот та амінів (або їх гідрохлоридів) з розміром кільця від 3 до 7 з різним

положенням гем-дифлуорованого фрагмента (□,□ або □) відносно функціональної групи. Виявлено, що вплив гем-дифлуорування на кислотність/основність досліджуваних сполук визначається здебільшого індуктивним ефектом атома флуору, у відповідності з тенденціями, описаними в літературі для ациклічних аналогів. Отже, відносне положення фрагмента CF2 щодо функціональної групи (□, □ або □) є вирішальним фактором. Зміни ліпофільності відбувалися за більш складними закономірностями і залежали не тільки від місця флуорування, але також від розміру кільця і навіть природи самої функціональної групи. Таким чином, для похідних циклопропану гем-дифлуорування привело до зростання значень LogP, тоді як для циклів інших розмірів флуоровані сполуки, зазвичай, були менш ліпофільними. Останній ефект був найменш вираженим у випадку циклобутану і був найсильнішим для □-дифлуорованих ізомерів, на відміну від ациклічних аналогів, де була встановлена протилежна тенденція (□ > □ > □). Загалом, експериментально визначена розчинність у воді (Sw) була вищою для сполук із нижчими значеннями LogP. Однак кореляція між цими двома властивостями була далека від ідеальної, можливо, через ефекти кристалічної упаковки. За кількома винятками (сполуки на основі малих кілець), гем-дифлуорування спричиняло зростання розчинності у воді для циклічних похідних, на відміну від тенденції, встановленої для ациклічного ряду. Нарешті, вимірювання мікросомального кліренсу in vitro показали, що гем-дифлуорування не знижувало або навіть дещо покращувало метаболічну стабільність відповідних похідних циклоалканів. Реалізовано стратегію «видалення нітрогену» за Левіним для двоетапного паралельного синтезу, що включає відновне амінування (гетеро)ароматичних альдегідів первинними (гет)арилметил («бензильними») амінами з наступним видаленням нітрогену дією аномерного аміду без виділення проміжних вторинних амінів у чистому вигляді. Відпрацьовано простий і надійний протокол, сумісний із доступним робочим процесом промислового паралельного синтезу. Розроблену установку паралельного синтезу застосовували для валідаційних експериментів із залученням 17 (гетеро)ароматичних альдегідів (похідні бензену, піридину, піримідину, піразолу, триазолу тощо) у реакції з п-флуоробензиламіном, а також п-флуоробензальдегідом у реакції з 10 первинними амінами (похідними бензену, ізоксазолу, імідазолу, піразолу тощо) як вихідними сполуками. Отже, показано, що послідовність реакцій відновного амінування – «видалення нітрогену» є ефективним методом для синтезу бібліотеки сполук, які формально можна розглядати як продукти сполучення C(sp3)–C(sp3) двох «бензильних» синтонів (що відповідають (гетеро)ароматичним альдегідам і (гет)арилметиламінам). Отже, послідовність реакцій відновне амінування – «видалення нітрогену» за Левіним є ефективним підходом для введення гем-дифлуорованих циклоалкільних замісників у гетероциклічні системи в умовах паралельного синтезу і дозволяє одержати продукти, що містять ці фрагменти, розділені однією або двома метиленовими ланками. Досліджено реакційну здатність флуорованих будівельних блоків у реакції Мініші. Показано, що реакція типу Мініші є багатообіцяючим альтернативним підходом до селективної модифікації складних органічних молекул на пізніх стадіях синтезу. Незважаючи на численні переваги, цей метод має кілька недоліків, включаючи низьку регіоселективність та помірні виходи у більшості наведених прикладів. Синтезовані сполуки, або похідні, потенційно доступні завдяки даному підходу, є перспективними для застосування в проектах із розробки лікарських препаратів.

2. The dissertation is devoted to the development of preparative methods for the synthesis of building blocks based on geminal difluorocycloheptane, the study of the physicochemical properties of gem-difluorocycloalkanes, as well as the development of approaches for introducing gem-difluorocycloalkyl substituents into the molecules of heterocyclic compounds. Convenient routes to obtain multigram quantities of all isomeric □-, □-, and □-functionalized gem-difluoro¬cycloheptane building blocks (ketones, amines, and carboxylic acids) were developed. A preliminary systematic assessment was made of the effect of fluorination on key parameters of compounds in vitro: acidity/basicity (pKa), lipophilicity (LogP), water solubility (SW) and metabolic stability (as microsomal internal clearance, CLint) within homologous series functionalized gem-difluorinated C3–C7 cycloalkanes. In addition, corresponding non-fluorinated and acyclic analogues were included in the study. Homologous series of carboxylic acids and amines (or their hydrochlorides) with a ring size from 3 to 7 with different positions of the gem-difluorinated fragment (□, □ or □) relative to the functional group were used to measure pKa. It was found that

the effect of gem-difluorination on the acidity/basicity of the studied compounds is defined mainly by the inductive effect of the fluorine atom and follows closely the trends observed previously for the acyclic counterparts. Therefore, the relative position of the CF2 moiety to the functional group (□, □, or □) is a crucial factor. Changes in lipophilicity followed more complex patterns and depended not only on the fluorination site but also on the ring size and even the functional group nature itself. Thus, for the cyclopropane derivatives, gem-difluorination resulted in slightly increased LogP values, whereas for other ring sizes, the fluorinated compounds were typically less lipophilic. The latter effect was least pronounced for the case of cyclobutane and was strongest for the □-difluorinated isomers (–□LogP typically demonstrated the following trend: □ > □ > □). This was contrary to the acyclic analogs where the opposite tendency was established (□ > □ > □). Notably, the □LogP trends were different for the two model amide series obtained from the corresponding carboxylic acids and primary amines. This means that simple models based on the additivity of functional group increments cannot provide a detailed understanding of lipophilicity trends in the gem-difluorocycloalkane series. In general, the observed aqueous solubility (Sw) was higher for the compounds with lower LogP values. However, the correlation between these two properties was far from perfect, possibly due to the crystal packing effects. With a few exceptions (compounds derived from small rings), gem-difluorination increased the solubility in water for cyclic derivatives, which is contrary to the tendency established for the acyclic series. Finally, in vitro measurements of human microsomal clearance showed that gem-difluorination did not decrease or even slightly improved metabolic stability of the corresponding cycloalkane derivatives. The Levin "nitrogen deletion" strategy was implemented for a two-step parallel synthesis involving the reductive amination of (hetero)aromatic aldehydes with primary (het)arylmethyl ("benzyl") amines followed by nitrogen removal by the action of an anomeric amide without isolation of the intermediate secondary amines in pure form. A simple and reliable protocol compatible with an affordable industrial parallel synthesis workflow has been developed. The developed parallel synthesis setup was used for validation experiments involving 17 (hetero)aromatic aldehydes (benzene, pyridine, pyrimidine, pyrazole, triazole derivatives, etc.) in the reaction with p-fluorobenzylamine, as well as p-fluorobenzaldehyde in the reaction with 10 primary amines (benzene derivatives, isoxazole, imidazole, pyrazole, etc.) as starting compounds. Therefore, it is shown that the reaction sequence of reductive amination - "nitrogen deletion" is an effective method for the synthesis of a library of compounds, which can be formally considered as C(sp3)–C(sp3) coupling of two "benzyl" synthons (corresponding to (hetero)aromatic aldehydes and (het)arylmethylamines). The reactivity of fluorinated building blocks in the Minisci-type reaction was studied. It is shown that the Minisci-type reaction is a promising alternative approach for late-stage selective modification of complex organic molecules. The compounds, synthesized or theoretically accessible by this approach, are of high research relevance.

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:

- 1. Herasymchuk, M.; Melnykov, K. P.; Yarmoliuk, D. V.; Serhiichuk, D.; Rotar, V.; Pukhovoi, T.; Kuchkovska, Y. O., Holovach, S.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko O. O. Last of the gem-Difluorocycloalkanes 2: Synthesis of Fluorinated Cycloheptane Building Blocks. European Journal of Organic Chemistry, 2021, 47, 6561–6569.
- 2. Holovach, S.; Melnykov, K. P.; Skreminskiy, A.; Herasymchuk, M.; Tavlui, O.; Aloshyn, D.; Borysko, P.; Rozhenko, A. B.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Effect of gem-Difluorination on the

Key Physicochemical Properties Relevant to Medicinal Chemistry: The Case of Functionalized Cycloalkanes. Chemistry - A European Journal, 2022, 28(19), e202200331.

- 3. Holovach, S.; Melnykov, K. P.; Poroshyn, I.; Iminov, R. T.; Dudenko, D.; Kondratov, I.; Levin, M.; Grygorenko, O. O. C–C Coupling through Nitrogen Deletion: Application to Library Synthesis. Chemistry - A European Journal, 2023, 29(4), e202203470.
- 4. Holovach, S. M.; Melnykov, K. P.; Poluektova, M. S.; Rozhenko, O. B.; Grygorenko, O. O. Incorporation of gem-Difluorocycloalkyl Substituents into Heterocycles via the Levin's "Nitrogen Deletion" Strategy. - Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry, 2023, 21, 11–16.

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

Соціально-економічна спрямованість: результати оцінки впливу гем-дифлуорування на фізико-хімічні характеристики ряду циклоалканів можуть бути корисними для налаштування властивостей біологічно активних молекул шляхом структурних модифікацій за допомогою гем-дифлуорованих циклоалкільних замісників при дизайні потенційних лікарських препаратів у проектах з медичної хімії.

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0115U104726 0119U102718

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Роженко Олександр Борисович
2. Oleksandr B. Rozhenko

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 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. Чебанов Валентин Анатолійович

2. Valentyn Chebanov

Кваліфікація: д.х.н., член-кор.НАН України, професор, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7564-778X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фрасинюк Михайло Сергійович
2. Mykhaylo S. Frasinyuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3133-601X

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:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Костюк Олександр Миколайович
2. Oleksandr 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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тимошенко Вадим Михайлович
2. Vadim Timoshenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4879-604X

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