Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000190

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-01-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кліпков Антон Анатолійович
2. Anton Klipkov

Кваліфікація: д.філософ, 102

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2553-8232

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: 15-02-2024

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 3738

Повне найменування юридичної особи: Національний університет "Києво-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 "Києво-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, 31.01, 31.01.05

Тема дисертації:

1. Синтез, хімічні та біологічні властивості 2,3-дигідро-1H-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів на основі □,□-ненасичених флуороалкілкетонів

2. Synthesis, chemical and biological properties of 2,3-dihydro-1H-pyrrolizines and 5,6,7,8-tetrahydroindolizines based on □,□-unsaturated fluoroalkyl ketones

Реферат:

1. Кліпков А. А. Синтез, хімічні та біологічні властивості 2,3-дигідро-1H-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів на основі □,□-ненасичених флуороалкілкетонів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» (10 – Природничі науки) – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, 2023. Дисертація присвячена розробці ефективних методик препаративного синтезу нових поліфлуороалкілвмісних піролів, зокрема 2,3-дигідро-1H-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів, на основі легкодоступних N-(□-трифлуороацетил)вініл (TFAV) похідних □-амінокислот, також дослідженню можливостей функціоналізації та біомедичного застосування синтезованих сполук. Було досліджено взаємодію N-(□-трифлуороацетил)вінілпроліну з рядом дегідратуючих реагентів і з'ясовано, що використання оцтового або трифлуорооцтового ангідридів призводить до селективного утворення цільового 7-(трифлуорометил)-2,3-

дигідро-1H-піролізину. Нами було запропоновано механізм утворення трифлуорометилвмісних похідних піролізину, ключовою стадією якого є внутрішньомолекулярна 6л-електроциклічна реакція з утворенням нового C–C зв'язку, що було підтверджено результатами in silico моделювання. Взаємодією N-(□-трифлуороацетил)вінілпіпеколінової кислоти з оцтовим ангідридом було отримано тетрагідроіндолізин, що містить трифлуороацетильну групу і ацетатний фрагмент в своїй структурі. Утворення різних продуктів реакції в однакових умовах може бути пояснено різною конформаційною поведінкою 5- та 6-членних циклів. Цільовий 1-(трифлуорометил)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізин було отримано гетероциклізацією N-(□-трифлуороацетил)вінілпіпеколінової кислоти дією TFAA. Базуючись на одержаних експериментальних даних, розроблені методи гетероциклізації було протестовано на ширшому колі вихідних сполук. Експерименти засвідчили, що у випадку енамінонів, що містять CF2H-, CF2Cl-, та CF2Br-групи, цільові сполуки не було одержано жодним з методів. Збільшення довжини поліфлуороалкільного замісника (C2F5, n-C3F7) у вихідному субстраті за умов циклізації з оцтовим ангідридом призводить до утворення сполук, що містять ацетатний фрагмент та поліфлуороацетильну групу в своїй структурі. В результаті реакції з TFAA було синтезовано піроли, які містять поліфлуороалкільні замісники. Збільшення стеричних факторів подібним чином проявляється у випадку N-заміщених гліцинів. Наступним етапом роботи була розробка методів функціоналізації дигідропіролізинової системи. Проведені дослідження показали, що синтезовані трифлуорометилвмісні піроли можна функціоналізувати за □-положенням пірольного фрагмента за допомогою реакції ацилювання за Фріделем-Крафтсом. Галогенування пірольного циклу N-галогеносукцинімідами відбувається легко в положення 5 7-CF3-дигідропіролізинової платформи за кімнатної температури. В реакцію з NBS було введено □-заміщені дигідропіролізини і одержано сполуки з двома функціональними групами. Було проведено металювання 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину з використанням н-бутиллітію. Утворену літійорганічну похідну було досліджено в реакціях з рядом електрофільних реагентів. Як результат, було одержано дигідропіролізини з різними функціональними групами. Таким чином, використання металоорганічних сполук є потужним методом модифікації □-положення зазначеної гетероциклічної системи. У ході підбору умов каталітично відновлення пірольного циклу дигідропіролізинового каркасу було досліджено ряд каталізаторів та влив на перебіг реакції інших параметрів. Було встановлено, що 10% Pd/C та оцтова кислота як розчинник є найбільш ефективною системою. В результаті вперше одержано діастереомерно чистий трифлуорогеліотридан з цис-конфігурацією хіральних центрів у грамових кількостях. Ця сполука є флуоровмісним аналогом геліотридану – базової структури ряду природніх піролізидинових алкалоїдів. Для дослідження протимікробної активності було обрано набір з 13 синтезованих у роботі сполук. На основі розробленої регресійної QSAR-моделі було відібрано 6 сполук з цього набору, як перспективних похідних для визначення in vitro їх протимікробної активності. Згідно отриманих результатів, досліджувані речовини виявилися ефективними синтетичними антимікробними агентами з широким спектром антимікробної дії, в тому числі проти мультирезистентних грампозитивних та грамнегативних бактеріальних патогенів. Також було досліджено in vivo гостру токсичність трифлуорометилвмісних піролів на моделі гідробіонта D. magna. За результатами цих експериментів сполуки відносяться до категорії помірно- та малотоксичних. Ключові слова: трифлуорометил, енони, енамінони, гетероциклізація, механізм, піролізин, індолізин, пірол, амінокислоти, антимікробна активність.

2. Klipkov A. A. Synthesis, chemical and biological properties of 2,3-dihydro-1H-pyrrolizines and 5,6,7,8-tetrahydroindolizines based on □,□-unsaturated fluoroalkyl ketones. – Qualification scientific work on manuscript rights. Dissertation for Doctor of Philosophy degree by specialty 102 "Chemistry". National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, 2023. The thesis is devoted to the development of preparative methods for the synthesis of new polyfluoroalkyl-containing pyrroles, in particular 2,3-dihydro-1H-pyrrolizines and 5,6,7,8-tetrahydroindolizines, based on readily available N-(□-trifluoroacetyl)vinyl (TFAV) derivatives of □-amino acids, as well as research into the possibilities of functionalization and biomedical application of synthesized compounds. The interaction of N-(□-trifluoroacetyl)vinylproline with a number of dehydrating reagents was investigated and it was found that use of acetic or trifluoroacetic anhydrides leads to selective formation of target 7-(trifluoromethyl)-

2,3-dihydro-1H-pyrrolysine. We proposed a mechanism for the formation of trifluoromethyl-containing derivatives of pyrrolizine. The interaction of N-(□-trifluoroacetyl)vinylpipecolic acid with acetic anhydride led to tetrahydroindolizine containing a trifluoroacetyl group and an acetate fragment. The formation of different reaction products under the same conditions can be explained by different conformational behavior of the 5- and 6-membered rings. Finally, the target 1-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine was obtained by heterocyclization of N-(□-trifluoroacetyl)vinylpipecolic acid under the rection with TFAA. Further, the developed heterocyclization methods were tested on a wider range of starting compounds. Experiments proved that in the case of enaminones containing CF2H-, CF2Cl-, and CF2Br-groups, the target compounds were not obtained by any of the methods. Increasing the length of the polyfluoroalkyl substituent (C2F5, n-C3F7) in the substrate leads to the formation of compounds containing an acetate fragment and a polyfluoroacetyl group in their structure when acetic anhydride was used as a condensing agent. Pyrroles containing polyfluoroalkyl substituents were synthesized by reaction with TFAA. An increase in steric factors is similarly manifested in the case of N-substituted glycines. The next part of the work was the development of methods for the functionalization of dihydropyrrolizine system. The conducted studies showed that synthesized trifluoromethyl-containing pyrroles can be functionalized at the □-position of the pyrrole fragment using an acylation Friedel-Crafts reaction. Halogenation of the pyrrole cycle by N-halogenosuccinimides occurs easily at the 5 position of the 7-CF3-dihydropyrrolizine platform at room temperature. Based on observations, □-substituted dihydropyrrolizines were used in the reaction with NBS for preparation of compounds with two functional groups. Metalation of 5-bromo-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine using n-butyllithium was also carried out. The formed organolithium derivative was investigated in reactions with various electrophilic reagents. As a result, dihydropyrrolizines with different functional groups were obtained. In this way, the use of organometallic compounds is a powerful method of modifying the □-position of outlined heterocyclic system. In the course of selection conditions for the catalytic reduction of the pyrrole cycle, a number of catalysts and the influence of other parameters of the reaction were investigated. 10% Pd/C and acetic acid as solvent was found to be the most efficient system. As a result, diastereomerically pure trifluoroheliotridane with cis-configuration of the chiral centers was obtained for the first time in gram scale. This compound is a fluorine-containing analogue of heliotridane – the parent structure for a number of naturally occuring pyrrolizidine alkaloids. A set of 13 compounds synthesized in the work was selected for the study of antimicrobial activity. Based on the developed QSAR model, 6 compounds from this set were selected as promising derivatives for in vitro determination of their antimicrobial activity. According to the obtained results, compounds turned out to be effective synthetic antimicrobial agents with a wide spectrum of antimicrobial activity, including multiresistant gram-positive and gram-negative bacterial pathogens. The in vivo acute toxicity of trifluoromethyl-containing pyrroles was also investigated in the D. magna hydrobiont model. According to the results of these experiments, the compounds belong to the category of moderately and slightly toxic. Keywords: trifluoromethyl, enones, enaminones, heterocyclization, mechanism, pyrrolizine, indolizine, pyrrole, amino acids, antimicrobial activity.

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:

- Klipkov, A. A.; Sorochinsky, A. E.; Tarasenko, K. V.; Rusanova, J. A.; Gerus, I. I. Synthesis of trifluoromethyl and trifluoroacetyl substituted dihydropyrrolizines and tetrahydroindolizines. Tetrahedron Lett. 2020, 61 (12),

151633. Q2, Scopus

- Klipkov, A. A.; Sorochinsky, A. E.; Tarasenko, K. V.; Gerus, I. I. The Synthesis of Polyfluoroalkyl Substituted Pyrroles As Building Blocks for Obtaining Fluorinated Pyrrolidine-Containing Alkaloids. J. Org. Pharm. Chem. 2020, 18, 23-31.
- Klipkov, A. A.; Gerus, I. I.; Sorochinsky, A. E. Synthesis of Fluorinated Pyrrolizidine, Indolizidine and Quinolizidine Derivatives. Ukr. Bioorg. Acta 2022, 17, 22-39.
- Klipkov, A. A.; Gerus, I. I. Electrophilic Reactions of 7-(Trifluoromethyl)-2,3-Dihydro-1H-Pyrrolizine: A Way Towards New Building Blocks. J. Org. Pharm. Chem. 2023, 21 (2), 36-40.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

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. Герус Ігор Іванович
2. Igor Gerus

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5086-9466

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хиля Ольга Володимирівна
2. Olga Khilya

Кваліфікація: к. х. н., доц., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тимошенко Вадим Михайлович
2. Vadim Timoshenko

Кваліфікація: д. х. н., пров.н.с., 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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Броварець Володимир Сергійович
2. Volodymyr Brovarets

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6668-3412

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. 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 "Києво-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	Вакулюк Поліна Василівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Вакулюк Поліна Василівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Басенко Олена Едуардівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Тетяна Анатоліївна