Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002112

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-06-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ по ДНУ №689с від 22.07.2024р.

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Козирєв Євгеній Костянтинович
2. Yevhenii Kozyrev

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0007-8776-9902

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: Хімія

Дата захисту: 26-06-2024

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): ДФ 08.051.076 ID 5726 Козирєв Є.К.

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, 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: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.27

Тема дисертації:

1. Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем
2. Synthesis of spiro- and cage N,O,S-containing heterocyclic systems

Реферат:

1. Дисертаційну роботу присвячено дослідженню синтезу нових циклобутанових спірогетероциклів, що включають фрагменти 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану, 1-оксаспіро[3.3]гептану та 1-азаспіро[3.3]гептану з подальшою модифікацією функціональних груп для створення бібліотеки похідних які можуть бути використані для дизайну нових ліків. Також в роботі представлено розробку методів синтезу біциклічних каркасних систем, що включають фрагменти піролідину, піперидину та морфоліну. Окрема частина роботи присвячена сульфурвмісним азагетероциклічним системам. Тема дисертаційного проекту є актуальною з огляду на постійну потребу нових унікальних білдинг-блоків для дизайну ліків. Встановлено, що зручним підходом до одержання 1-оксаспіро[3.3]гептанової системи є реакція Джонсона-Корі-Чайковського. Виявлено, що 1-оксаспіро[2.3]гексани реагують набагато швидше та з більшими виходами ніж відповідні

циклобутанони. Розроблено новий спосіб синтезу 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану виходячи з комерційно доступних: (R)-2-((бензилокси)метил)оксирану, (R)-епіхлоргідрину та бензиламіну. Оптимізація ключової стадії отримання (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанолу привела до відкриття one-pot методу синтезу цільової речовини. Стратегія являє собою поетапне додавання (R)-2-((бензилокси)метил)оксирану, (R)-епіхлоргідрину та метилату натрію до бензиламіну з подальшим каталітичним гідруванням обох бензильних груп та перетворення гідрофільного морфолін-2,6-діілдиметанолу в гідрофобний трет-бутил-2,6-біс(((метилсульфоніл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат. Подальша циклізація у відповідний малоновий діестер, декарбоксилювання та лужний гідроліз приводять до отримання 3-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонової кислоти. З метою синтезу нових похідних піперидину з біциклічним каркасом синтезовано ряд сполук на основі 2-азабіцикло[2.2.1]гептану. Метод базується на внутрішньомолекулярній циклізації похідного 4-оксоциклопентана-1,2-дикарбонової кислоти та бензиламіну. Розроблено новий спосіб синтезу ненасичених 3,4-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів які можуть знайти використання як білдинг-блоки в синтезі фармацевтичних препаратів. На сьогодні серед сполук, що включають дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидний фрагмент, є такі відомі лікарські засоби, як антиглаукомний препарат Дорзоламід та діуретик Метікран. Розроблені методи синтезу вищезазначених типів сполук базуються на використанні комерційно доступних вихідних сполук, використанні оригінальних синтетичних прийомів на шляху конструювання гетероциклічних фрагментів та випробувано на мультиграмовому масштабі 10-100 г і вище. Розділ 1 включає літературний огляд, присвячений новітнім методам синтезу циклобутанвмісних гетероциклів для дизайну ліків, а також оксетанам, азетидинам, сульфонам та морфолінам. Саме цим гетероциклам присвячено найбільшу увагу у дисертації. Якісне опрацювання та аналіз друкованих джерел дозволяє чітко визначитись з напрямом виконання експериментальної синтетичної частини подальшої роботи. У підсумку, автор зосереджує свою увагу на думці, що похідні зазначених гетероциклічних систем є цікавими для створення нових високоефективних і малотоксичних біологічно активних речовин для подальшого біологічного дослідження. Розділ 2 описує синтез трьох типів спіроциклів, що містять циклобутановий фрагмент, а саме нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів, 1-азаспіро[3.3]гептанів та 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів. Розділ 3 представляє собою послідовне викладення матеріалів та методів синтезу похідних 6-азабіцикло[3.2.1]октану, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану та 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану. В даному розділі автор описує створені ним нові маршрути синтезу цих важливих білдинг-блоків. Розділі 4 відтворює алгоритм пошуку оптимальних шляхів вирішення задач які пов’язані з синтезом ненасичених 3,4-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих циклічних сульфонів. Також у цьому розділі представлено спіро- та конденсовані піролідинвмісні похідні цих сульфонів. Розділ 5 описує експериментальну частину досліджень, в якому наведені методики синтезу нових сполук та їх ЯМР характеристики, дані мас-спектроскопії та інші фізико-хімічні властивості.

2. The dissertation is devoted to the study of the synthesis of new cyclobutane spiroheterocycles, including 5,8-dioxaspiro[3.5]nonane, 1-oxaspiro[3.3]heptane and 1-azaspiro[3.3]heptane motifs, followed by modification of functional groups to create a library of derivatives that can be used for the design of new drugs. The work also presents the development of methods for the synthesis of bicyclic cage systems that include pyrrolidine, piperidine, and morpholine fragments. A separate part of the work is devoted to sulfur-containing azaheterocyclic systems. The topic of the PhD thesis is relevant in view of the constant need for new unique building blocks for drug design. It has been established that the Johnson-Corey-Chaykovsky reaction is a convenient approach for the preparation of 1-oxaspiro[3.3]heptane system. It was found that 1-oxaspiro[2.3]hexanes react much faster and in higher yields than the corresponding cyclobutanones. A new method for the synthesis of 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonane was developed based on commercially available (R)-2-((benzyloxy)methyl)oxirane, (R)-epichlorohydrin and benzylamine. Optimization of the key step of (4-benzyl-6-((benzyloxy)methyl)morpholin-2-yl)methanol production led to the discovery of a one-pot synthesis of the target substance. The strategy involves the stepwise addition of (R)-2-((benzyloxy)methyl)oxirane, (R)-epichlorohydrin and sodium methylate to benzylamine, followed by the catalytic hydrogenation of both benzyl groups and the conversion of hydrophilic

morpholine-2,6-diylmethanol into hydrophobic tert-butyl 2,6-bis(((methylsulfonyl)oxy)methyl)morpholine-4-carboxylate. Further cyclization to the corresponding malonic diesters, decarboxylation and alkaline hydrolysis lead to 3-(tert-butoxycarbonyl)-9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxylic acid. A series of compounds based on 2-azabicyclo[2.2.1]heptane was prepared in order to synthesize new piperidine derivatives with a bicyclic cage. The method is based on the intramolecular cyclization of a 4-oxocyclopentane-1,2-dicarboxylic acid derivative and benzylamine. A new method for the synthesis of unsaturated 3,4-dihydro-2H-thiopyran-1,1-dioxides has been developed that can be used as building blocks in the synthesis of pharmaceuticals. To date, among the compounds that include the dihydro-2H-thiopyran-1,1-dioxide fragment are well-known drugs as the antiglaucoma agent Dorzolamide and the diuretic Metikran. The developed methods for the synthesis of the above-mentioned types of compounds based on the use of commercially available starting compounds, the use of original synthetic techniques for the design of heterocyclic motifs and have been tested on a multigram scale of 10-100 g and above. Chapter 1 includes a literature review on the advanced methods for the synthesis of cyclobutane-containing heterocycles for drug design, as well as oxetanes, azetidines, sulfones, and morpholines. These heterocycles are the focus of this thesis. The qualitative study and analysis of printed sources allows us to clearly define the direction of the experimental synthetic part of further work. As a result, the author focuses his attention on the idea that the derivatives of these heterocyclic systems are interesting for the creation of new highly effective and low-toxic biologically active substances for further biological research. Chapter 2 describes the synthesis of three types of spirocycles containing a cyclobutane fragment, namely new substituted 1-oxaspiro[3.3]heptanes, 1-azaspiro[3.3]heptanes, and 5,8-dioxaspiro[3.5]nonanes. Chapter 3 is a sequential exposition of materials and methods of synthesis of 6-azabicyclo[3.2.1]octane, 2-azabicyclo[2.2.1]heptane and 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives. In this section, the author describes new routes for the synthesis of these important building blocks. Chapter 4 presents an algorithm for finding optimal ways to solve problems related to the synthesis of unsaturated 3,4-dihydro-2H-thiopyran-1,1-dioxides. The proposed method extends the possibilities of synthetic approaches to similar functionalized cyclic sulfones. This chapter also presents spiro- and condensed pyrrolidine-containing derivatives of these sulfones. Section 5 describes the experimental part of the study, which includes the methods of synthesis of new compounds and their NMR characteristics, mass spectroscopy data, and other physical and chemical properties.

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Synthesis of challenging 6-functionalized 1-oxaspiro[3.3]heptanes – new scaffolds for drug discovery / Y.K. Kozyriev, V.A. Palchykov // Tetrahedron Lett. – 2023. – Vol. 122. – article number 154515. https://doi.org/10.1016/J.tetlet.2023.154515 (Q2, Scopus, Web of Science)
- 2. Synthesis of 2,2-disubstituted and 2,2,3-trisubstituted 1,4-dioxane-derived building blocks / A.V. Bondarenko, Y.K. Kozyriev, B.V. Vashchenko, O.O. Grygorenko // Synthesis. – 2023. – Vol. 55, №20. – P. 3402-3414. https://doi.org/10.1055/a-2092-9205 (Q1, Scopus, Web of Science)
- 3. Thiopyran-3-one-1,1-dioxides in the synthesis of heterocycles / E.K. Kozirev, V.A. Palchykov // Chem. Heteroc. Comp. – 2019. – Vol. 55, № 4-5. – P. 349-351. https://doi.org/10.1007/s10593-019-02463-z (Q3, Scopus, Web of Science)

- 4. Multigram scale synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran 1,1-dioxides and features of their NMR spectral behavior / R.M. Chabanenko, S.Yu. Mykolenko, E.K. Kozirev, V.A. Palchykov // Synth. Commun. – 2018. – Vol. 48, № 17. – P. 2198-2205. https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1486427 (Q3, Scopus, Web of Science)
- 5. Патент на винахід №120311 Україна, МПК8 C07D 335/02. Спосіб синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів / Козирєв Є.К., Чабаненко Р.М., Пальчиков В.О. // Заявка № a201800279. Заявл. 10.01.2018; Опубл. 11.11.2019; Бюл. № 21. – 4 с.
- 6. Synthesis of a 1-oxaspiro[3.3]heptanes – new scaffolds for drug discovery / Kozyriev Y.K., Palchykov V.A. // 23th International Conference for Students, PhD students and young scientists "Modern Chemistry Problems", 18-20 May 2022. – Kyiv, Ukraine. – 2022. – P. 68.
- 7. New 5,8-dioxaspiro[3.5]nonane amines for drug design / E.K. Kozirev, A.V. Bondarenko, V.A. Palchykov // Матеріали Всеукраїнського симпозіуму з органічної та медичної хімії присвячений 80-річчю проф. Валерія Дмитровича Орлова, 21 – 22 вересня 2021 р., Львів. – 2021. – С. 86.
- 8. Метод синтезу спіросполук, що включають тіопіран-1,1-діоксидний та піролідиновий гетероцикли / Козирєв Є.К., Пальчиков В.О. // Матеріали XIX Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, 17-20 травня 2021 р., Дніпро. – 2021. – С. 49-52.
- 9. Новий метод синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів / Козирєв Є.К., Іванова М.С., Пальчиков В.О. // Тези доп. XVI Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії. – Дніпро. – 2018. – С. 89-91.

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

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Винаходи, корисні моделі, промислові зразки

Патент на винахід №120311 Україна, МПК8 C07D 335/02. Спосіб синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів / Козирєв Є.К., Чабаненко Р.М., Пальчиков В.О. // Заявка № a201800279. Заявл. 10.01.2018; Опубл. 11.11.2019; Бюл. № 21. – 4 с.

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0119U100724 0122U001220

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пальчиков Віталій Олександрович

2. Vitalii O. Palchykov

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3748-4566

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=10139119000

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Левандовський Ігор Анатолійович
2. Igor A. Levandovskiy

Кваліфікація: к. х. н., доц., 02.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2237-0403

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=24476120400

Повне найменування юридичної особи: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

Код за ЄДРПОУ: 02070921

Місцезнаходження: проспект Берестейський, буд. 37, Київ, 03056, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фарат Олег Костянтинович
2. Oleh K. Farat

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3603-2720

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55180626800

Повне найменування юридичної особи: Український державний університет науки і технологій

Код за ЄДРПОУ: 44165850

Місцезнаходження: вул. Лазаряна, буд. 2, Дніпро, Дніпровський р-н., 49010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коваленко Сергій Іванович

2. Serhii I. Kovalenko

Кваліфікація: д.фарм.н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8017-9108

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55423997600

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гапонов Олександр Олексійович

2. Oleksandr O. Gaponov

Кваліфікація: к. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2587-3751

Додаткова інформація: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55395538000

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 72, Дніпро, Дніпровський р-н., 49045, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Вишнікін Андрій Борисович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Вишнікін Андрій Борисович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Чернявська Анна Юріївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна