Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100754

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-10-2023

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Демчук Олександр Петрович
2. Oleksandr Demchuk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID 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: 05-10-2023

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:

Сектор науки: Академічний

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 2172

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:

Сектор науки: Академічний

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:

Сектор науки: Академічний

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21

Тема дисертації:

1. Функціоналізовані флуороалкіл-заміщені похідні циклобутану

2. Functionalized monofluoro- and fluoroalkyl-substituted derivatives of cycloalkanes

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена вивченню синтетичних підходів до нових функціоналізованих циклобутанів, що містять атоми флуору або флуороалкільні групи у різних положеннях. Запропонована послідовність перетворень розпочиналася з хемоселективного моногідролізу транс-циклобутан-1,2-дикарбоксилату (отриманого за вісім стадій з адипінової кислоти), подальшого деоксофлуорування дію SF4 алкоксикарбоніл¬заміщеної карбонової кислоти та наступного лужного гідролізу естеру групи приводили до утворення (1R*,2R*)-2-(трифлуорометил)циклобутанкарбонової кислоти з виходом 67%. Перегрупування Курціуса карбонової кислоти проходило при дії дифенілфосфорилазиду та Et3N у t-BuOH, а обробка

розчином 4M HCl – 1,4-діоксан забезпечувала утворення хлориду (1R*,2R*)-2-(три флуорметил)цикло-бутанамінію з виходом 75% за дві стадії з карбонової кислоти. (1R*,2R*)-2-(Метоксикарбоніл)циклобутанкарбонова кислота була перетворена на ортогонально захищений діестер, що містить трет-бутильну та метильну групу, при використанні DMAP – Boc2O. В результаті лужного гідролізу було отримано 2-(гідроксиметил)циклобутанкарбоксилат, окиснення якого за Сверном дозволило синтезувати альдегід – необхідний прекурсор деоксофлуорування для введення CHF2-групи дією morph-DAST. Подальше зняття трет-бутильного захисту карбоксильної групи дозволило отримати (1R*,2R*)-2-(ди флуорметил)цикло¬бутан¬карбонову кислоту, яка була перетворена на первинний амін реакцією Курціуса з виходом 71% за дві стадії. Показано, що (1R*,2R*)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)циклобутанкарбок-силат слугує гарною вихідною сполукою для синтезу монофлуорометил¬вмісних будівельних блоків на основі циклобутану. Синтетична послідовність включала реакцію мезилювання, TMAF-опосередкованого нуклеофільного заміщення, та перетворення трет-бутилкарбоксилату у відповідну карбонову кислоту (вихід 56% за три стадії). Наостанок, синтез (1R*,2R*)-2-(флуорметил)циклобутанаміну полягав у перегрупуванні Курціуса останньої сполуки з виходом 69% за дві стадії. Жодна з наведених стадій проведених синтетичних схем (найкоротша з них містить 11 стадій) не супроводжувалась епімеризацією, що дозволило отримати чисті транс-ізомери будівельних блоків у кількості до 65 грамів за один підхід. Запропоновано альтернативний шлях синтезу, який базується на ціанотрифлуоро-метилюванні циклобутену дією реагенту Тогні II, TMS–CN та Cu(OTf)2 з утворенням транс-CF3-вмісного циклобутанкарбонітрилу, а лужний гідроліз дозволив отримати (1R*,2R*)-2-(три флуорметил)циклобутанкарбонову кислоту з виходом 38% за три стадії. Крім того, пряме азидотрифлуорометилювання циклобутену дією реагенту Тогні другого покоління, TMS–N3 та Cu(MeCN)4PF6 забезпечило утворення CF3-вмісного азидоциклобутану, який був перетворений на первинний N-Boc-захищений амін реакцією Штаудінгера з подальшою обробкою Boc2O. Натомість прямий метод функціоналізації виявився менш ефективним (загальний вихід 8%) у порівнянні з загальним методом синтезу амінів реакцією Курціуса. Згідно з результатами фізико-хімічних досліджень встановлено, що виміряні значення pKa цільових сполук, а також незаміщених циклобутиламіну та циклобутанкарбонової кислоти, відповідають теоретично передбаченій тенденції і корелюють з літературними даними для ациклічних аналогів. Це свідчить про те, що кислотність або основність цих серій переважно залежить від ступеня поляризації зв'язків, яка спричинена атомами флуору. Ліпофільність сполук також змінювалась згідно з такою ж тенденцією: H > CH2F ≤ CHF2 << CF3. Даний ряд корелює з наявними літературними даними для відповідних ациклічних сполук. Важливо відзначити, що введення CH2F- або CHF2-замісників в циклобутановий каркас замість атома водню не змінило або навіть підвищило гідрофільність сполук, незважаючи на збільшення кількості атомів карбону.

2. The dissertation work is devoted to the study of synthetic approaches to novel functionalized cyclobutanes containing fluorine atoms or fluoroalkyl groups in various positions. The proposed sequence of transformations commenced with the chemoselective monohydrolysis of trans-cyclobutane-1,2-dicarboxylate (obtained in eight steps from adipic acid), subsequent deoxofluorination under the action of SF4 of an alkoxycarbonyl-substituted carboxylic acid, and subsequent alkaline hydrolysis of the group ester led to the formation of (1R*,2R*)-2-(trifluoromethyl)cyclobutanecarboxylic acid in 67% yield. The Curtius rearrangement of the carboxylic acid took place under the action of diphenylphosphoryl azide and Et3N in t-BuOH, and treatment with a solution of HCl in 1,4-dioxane ensured provided (1R*,2R*)-2-(trifluoromethyl)cyclobutan¬aminium chloride in 75% yield over two steps. In turn, (1R*,2R*)-2-(Methoxycarbonyl)cyclobutanecarboxylic acid was converted to an orthogonally protected diester containing tert-butyl and methyl groups using DMAP–Boc2O. The subsequent alkaline hydrolysis led to 2-(hydroxymethyl)cyclo¬butane¬¬carboxylate, whose oxidation, according to Swern, made it possible to synthesize an aldehyde - a necessary precursor of deoxofluorination for the introduction of the CHF2 group by the action of morph-DAST. Further removal of tert-butyl protection of the carboxyl group made it possible to obtain (1R*,2R*)-2-(difluoromethyl)cyclobutane-carboxylic acid, which was converted to a primary amine by the Curtius reaction. It is shown that (1R*,2R*)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)cyclobutanecarboxylate serves as a good starting compound for the synthesis of monofluoromethyl-containing building blocks based on cyclobutane. The synthetic

sequence included a mesylation reaction, TMAF-mediated nucleophilic substitution, and the transformation of tert-butylcarboxylate to the corresponding carboxylic acid (56% yield over three steps). Finally, the synthesis of (1R*,2R*)-2-(fluoromethyl)cyclobutanamine consisted in a Curtius rearrangement of the latter compound in 69% over two steps. None of the above stages of the conducted synthetic schemes (with the shortest of 11 stages) was not accompanied by epimerization, which made possible the preparation of pure trans isomers of the building blocks proposed on up to 65 grams in a single run. An alternative approach was proposed, which is based on the cyanotrifluoromethylation of cyclobutene under the action of the Togni II reagent, TMS–CN and Cu(OTf)2. This method resulted in the formation of trans-CF3-containing cyclobutanecarbonitrile, and alkaline hydrolysis allowed to obtain (1R*,2R*)-2- (trifluoromethyl)cyclobutane¬carboxylic acid in 38% over three steps. In addition, the direct azidotrifluoromethylation of cyclobutene by the Togni II reagent, TMS–N3, and Cu(MeCN)4PF6 provided the formation of a CF3-containing azidocyclobutane, which was converted to a primary N-Boc-protected amine by the Staudinger reaction followed by Boc2O treatment. Instead, the direct method of functionalization turned out to be less efficient (overall yield 8%) compared to the general method of synthesis of amines by the Curtius reaction. According to the results of physical and chemical studies, it was established that the measured pKa values of the target compounds, as well as unsubstituted cyclobutylamine and cyclobutanecarboxylic acid, correspond to the theoretically predicted trend and correlate with literature data for acyclic analogues. This indicates that the acidity or basicity of these series mainly depends on the degree of bond polarization caused by fluorine atoms. The lipophilicity of compounds also changed according to the analogous tendency: H > CH2F ≤ CHF2 << CF3. This series correlates with the literature data for the corresponding acyclic compounds. It is important to note that the introduction of CH2F- or CHF2-substituents into the cyclobutane framework instead of a hydrogen atom did not change or even increased the hydrophilicity of the compounds, despite the increase in the number of carbon atoms.

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. O. P. Demchuk, B. V. Bobovskyi, B. V. Vashchenko, O. V. Hryshchuk, A. Skreminskyi, A. V. Chernykh, V. S. Moskvina, O. V. Hordiyenko, D. M. Volochnyuk, O. O. Grygorenko. 3□Fluoroalkyl (CF3, CHF2, CH2F) Cyclobutane□Derived Building Blocks for Medicinal Chemistry: Synthesis and Physicochemical Properties Eur. J. Org. Chem. 2023, 26, DOI: 10.1002/ejoc.202300292.
- 2. O. Demchuk, O. Grygorenko The Synthesis and Acid-base Properties of □-(Fluoromethyl)- and □-(Difluoromethyl)-substituted Cyclobutane Building Blocks J. Org. Pharm. Chem. 2023, 21, 3–9. DOI: 10.24959/ophcj.23.274017.
- 3. K. P. Melnykov, O. V. Voloshyna, B. V. Vashchenko, O. P. Demchuk, O. V. Hryshchuk, O. O. Grygorenko, 4,4□Difluorospiro[2.2]pentan□1□yl – A Fluorinated Substituent To Expand the Synthetic and Medicinal Chemists' Toolbox. Eur. J. Org. Chem. 2022, DOI: 10.1002/ejoc.202200863.
- 4. O. P. Demchuk, O. V. Hryshchuk, B. V. Vashchenko, S. A. Trofymchuk, K. P. Melnykov, A. Skreminskiy, D. M. Volochnyuk, O. O. Grygorenko. Fluoroalkyl-containing 1,2-disubstituted cyclobutanes: advanced building blocks for medicinal chemistryEur. J. Org. Chem. 2021, 2021, 87–95. DOI: 10.1002/ejoc.202001345.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0114U003956 0114U003956

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волочнюк Дмитро Михайлович
2. Дмитро М. Волочнюк

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

Ідентифікатор ORCHID 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:

Сектор науки: Академічний

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.н.с., 02.00.10

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-7756-6019

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:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Походило Назарій Тарасович
2. Nazariy T. Pokhodylo

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

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-8222-5008

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02020987

Місцезнаходження: , Львів, 79000, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Університетський

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Філатов Андрій Анатолійович
2. Andrey A. Filatov

Кваліфікація: к. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-7050-8131

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:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тимошенко Вадим Михайлович

2. Vadim M. Timoshenko

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

Ідентифікатор ORCHID 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:

Сектор науки: Академічний

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