

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U004977

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 01-09-2026

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Носик Данило Антонович

2. Danylo Nosyk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0009-3406-6554

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: 10-09-2026

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, 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): PhD 16410

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, 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, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.27, 31.21.27.05, 31.21.23

Тема дисертації:

1. Синтез похідних біцикло[n.2.0]алканів з використанням реакцій [2+2]-циклоприєднання
2. Synthesis of bicyclo[n.2.0]alkane derivatives using [2+2] cycloaddition reactions

Реферат/анотація:

1. Дисертаційна робота присвячена розробленню ефективних, препаративно зручних і масштабованих синтетичних підходів до нових функціоналізованих насичених біциклічних каркасів (біцикло[3.2.0]гептану, 2-азабіцикло[3.2.0]гептану та 2-азабіцикло[4.2.0]октану), які є високоперспективними як sp^3 -збагачені конформаційно обмежені будівельні блоки для медичної хімії. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю розширення доступного тривимірного хімічного простору шляхом створення жорстких насичених систем, здатних виступати біоізостерними замінами поширених моноциклічних (піперидин) та ароматичних (бензен) структур у біологічно активних молекулах. У результаті виконання роботи автором розроблено прямолінійний підхід до 3,6-дизаміщених похідних біцикло[3.2.0]гептану на основі міжмолекулярного [2+2] циклоприєднання дихлорокетену до функціоналізованих циклопентенів з подальшим відновним дехлоруванням. Оптимізація умов (заміна діетилового етеру на 1,4-діоксан) дозволила

відмовитися від використання токсичного POCl_3 та успішно масштабувати синтез ключових інтермедіатів до десятків грамів за один підхід (до 43.9 г). На основі одержаних кетонів синтезовано серію нових аміноспиртів, метоксипохідних та амінокислот. Також розроблено оригінальну синтетичну стратегію побудови азотвмісних каркасів — 2,6-дизаміщених похідних 2-азабіцикло[3.2.0]гептану та гомологічного 2-азабіцикло[4.2.0]октану, яка базується на послідовності реакцій: міжмолекулярне [2+2] циклоприєднання кетену до електронно-збагачених алкенів з відновленням з введення азидної функції з внутрішньомолекулярна лактамізація та подальші функціональні перетворення. Незважаючи на помірну або низьку стереоселективність ранніх стадій, цільові продукти виділено у вигляді індивідуальних діастереомерів завдяки застосуванню кристалізації як високоефективного методу очищення проміжних або кінцевих лактамів та амінів. Масштабованість розроблених схем підтверджена одержанням цільових азабіциклічних сполук у кількостях близько 30–32 г за один запуск. Будову та відносну конфігурацію синтезованих сполук надійно доведено комплексом фізико-хімічних методів (ЯМР, ЯЕО, PCA). Досліджено фізико-хімічні властивості (основність pK_a , ліпофільність LogP) отриманих аміноспиртів та амінокислот, а також уперше здійснено комплексне структурне оцінювання геометрії нових каркасів за допомогою аналізу діаграм вихідних векторів (EVP). Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведеного дисертаційного дослідження: • вперше розроблено масштабований метод синтезу функціоналізованих похідних біцикло[3.2.0]гептану, 2 азабіцикло[3.2.0]гептану та 2 азабіцикло[4.2.0]октану з використанням реакцій [2+2] циклоприєднання; • вперше показано можливість одержання індивідуальних діастереомерів біциклічних сполук без застосування хроматографічного розділення, використовуючи кристалізацію як ефективний метод очищення; • вперше проведено комплексне структурне оцінювання біциклічних каркасів за допомогою EVP аналізу, що дозволило обґрунтувати їхню ізостерну подібність до 1,4 дизаміщеного бензену та транс 1,3 дизаміщеного циклогексану; • вперше досліджено вплив просторової орієнтації функціональних груп на фізико-хімічні властивості аміноспиртів та амінокислот, синтезованих на основі біциклічних каркасів; • вперше продемонстровано можливість масштабування синтезу до десятків грамів цільових продуктів, що підтверджує препаративну придатність розроблених методик для практичного використання в органічному та медичному синтезі. Практичне значення роботи полягає у створенні надійних та препаративно зручних методик одержання нових конформаційно жорстких будівельних блоків, які формують фундаментальне підґрунтя для спрямованого дизайну бібліотек біологічно активних речовин та раціонального пошуку нових лікарських засобів.

2. The PhD thesis is dedicated to the development of efficient, preparatively convenient, and scalable synthetic approaches to new functionalized saturated bicyclic scaffolds (bicyclo[3.2.0]heptane, 2-azabicyclo[3.2.0]heptane, and 2-azabicyclo[4.2.0]octane). These frameworks are highly promising as sp^3 -enriched conformationally constrained building blocks for medicinal chemistry. The relevance of this research stems from the necessity to expand the available 3D chemical space by designing rigid saturated systems capable of serving as bioisosteric replacements for widespread monocyclic (piperidine) and aromatic (benzene) structures in biologically active molecules. As a result of the research, the author has developed a straightforward approach to 3,6-disubstituted bicyclic[3.2.0]heptane derivatives based on the intermolecular [2+2] cycloaddition of dichloroketene to functionalized cyclopentenones, followed by reductive dechlorination. Optimization of the reaction conditions (replacing diethyl ether with 1,4-dioxane) eliminated the need for toxic POCl_3 and allowed successful scaling up of the synthesis of key intermediates to tens of grams per single batch (up to 43.9 g). Based on the obtained ketones, a series of novel amino alcohols, methoxy derivatives, and amino acids was synthesized. Furthermore, an original synthetic strategy was developed to construct nitrogen-containing frameworks - 2,6-disubstituted derivatives of 2-azabicyclo[3.2.0]heptane and the homologous 2-azabicyclo[4.2.0]octane. This approach relies on a sequence of reactions: intermolecular [2+2] cycloaddition of ketene to electron-rich alkenes, then reduction, then introduction of an azide function, followed by intramolecular lactamization and subsequent functional transformations. Despite the moderate or low stereoselectivity of the early stages, the target products were isolated as individual diastereomers. This was achieved by employing crystallization as a highly efficient purification method for intermediate or final lactams and amines. The scalability of the developed schemes was confirmed by obtaining the

target azabicyclic compounds in amounts of about 30–32 g per single run. The structure and relative configuration of the synthesized compounds were reliably established using a combination of physicochemical methods (NMR, NOE, NOESY, and X-ray diffraction analysis). The physicochemical properties (basicity pKa, lipophilicity LogP) of the obtained amino alcohols and amino acids were investigated. Additionally, a comprehensive structural evaluation of the geometry of the new scaffolds was performed for the first time using Exit Vector Plot (EVP) analysis. Scientific Novelty of the Obtained Results As a result of the conducted dissertation research: • For the first time, a scalable method has been developed for the synthesis of functionalized derivatives of bicyclo[3.2.0]heptane, 2-azabicyclo[3.2.0]heptane, and 2-azabicyclo[4.2.0]octane utilizing [2+2] cycloaddition reactions; • For the first time, the possibility of isolating individual diastereomers of bicyclic compounds without the use of chromatographic separation has been demonstrated, utilizing crystallization as an efficient purification method; • For the first time, a comprehensive structural evaluation of bicyclic frameworks has been carried out via EVP analysis, which justified their isosteric similarity to 1,4-disubstituted benzene and trans-1,3-disubstituted cyclohexane; • For the first time, the effect of the spatial orientation of functional groups on the physicochemical properties of amino alcohols and amino acids synthesized on the basis of bicyclic frameworks has been investigated; • For the first time, the feasibility of scaling up the synthesis to tens of grams of target products has been demonstrated, confirming the preparative suitability of the developed methodologies for practical application in organic and medicinal chemistry. Practical Significance of the Work The practical significance of the work lies in the creation of reliable and preparatively convenient methods for obtaining new conformationally rigid building blocks. These compounds form a fundamental basis for the directed design of biologically active substance libraries and the rational search for novel pharmaceuticals.

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:

- Lukyanenko, S. Y.; Nosyk, D. A.; Granat, D. S.; Kozytskyi, A. V.; Yurchenko, O. O.; Pokholenko, O.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O. Synthesis and Structural Characterization of 3,6-Disubstituted Bicyclo[3.2.0]Heptane Building Blocks: Promising Saturated Bicyclic Isosteres of Cycloalkanes/Benzene. *European Journal of Organic Chemistry*, 2026, 29 (11), e70334.
- Nosyk, D. A.; Lukyanenko, S. Y.; Granat, D. S.; Skrypnik, D.; Chigrinov, V.; Liashuk, O. S.; Shishkina, S. V.; Savchenko, T.; Yurchenko, O. O.; Grygorenko, O. O. Synthesis and Physicochemical Characterization of 2-Azabicyclo[3.2.0]Heptane Building Blocks. *European Journal of Organic Chemistry*, 2025, 28 (47), e202500970.
- Nosyk, D. A.; Lukyanenko, S. Y.; Granat, D. S.; Yurchenko, O. O.; Grygorenko, O. O. The Synthesis of (±)-(1R,6R,7R)-2-Azabicyclo[4.2.0]Octan-7-ol. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2026, 24, 23–28.
- Лук'яненко С.Ю., Носик Д.А., Гранат Д.С., Козицький А.В., Юрченко О.О., Добриднев О. В., Григоренко О. О. Синтез 3,6-дизаміщених похідних біцикло[3.2.0]гептану. VIII Міжнародна (XVIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», березень 2025 р., м. Вінниця, с. 72.
- Лук'яненко С.Ю., Носик Д.А., Гранат Д.С., Козицький А.В., Юрченко О.О., Добриднев О.В., Григоренко О.О. Синтез 6-заміщених похідних 2- азабіцикло[3.2.0]гептану. XX Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2025», Львів, червень 2025 р., м. Львів, с. 80.

- Лук'яненко С.Ю., Носик Д.А., Гранат Д.С., Козицький А.В., Юрченко О.О., Григоренко О.О. Синтез 7-заміщених похідних 2-азабіцикло[4.2.0]октану. IX Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», квітень 2025 р., м. Житомир, с. 284.

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

Соціально-економічна спрямованість: розроблення ефективних, препаративно зручних і масштабованих синтетичних методів одержання функціоналізованих насичених біциклічних будівельних блоків на основі каркасів біцикло[3.2.0]гептану, 2-азабіцикло[3.2.0]гептану та 2-азабіцикло[4.2.0]октану, а також комплексна оцінка їхніх структурних і фізико-хімічних характеристик та потенціалу для застосування у медичній хімії.

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0121U112161 0122U200544

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Юрченко Олександр Олексійович
2. Olexandr O. Yurchenko

Кваліфікація: к.х.н., с.н.с., 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, 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. Чорноус Віталій Олександрович
2. Vitalii O. Chornous

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, Чернівці, 58002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гордієнко Ольга Василівна

2. Olga V. Hordiyenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4749-7195

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Івонін Сергій Павлович

2. Sergey Ivonin

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 02.00.03, 02.00.08

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, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бентя Антон Валентинович

2. Anton V. Bentia

Кваліфікація: к. х. н., 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, 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**

Шандура Микола Петрович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Шандура Микола Петрович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Курдюкова Ірина Володимирівна

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна