Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U000522

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-03-2026

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Левченко Костянтин Васильович
2. Kostiantyn V. Levchenko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2374-3208

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: 24-03-2026

Спеціальність за освітою: Хімічна технологія органічних речовин

Місце роботи здобувача: ТОВ "Науково-виробниче підприємство "Єнамін"

Код за ЄДРПОУ: 30402329

Місцезнаходження: вул.Черчилля Вінстона, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Приватна/недержавна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 11826

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, Львів, 79000, 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: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.21.27, 31.21.27.05, 31.23.27

Тема дисертації:

1. Нові функційні похідні піролідину і його конденсованих системю.

2. New functional derivatives of pyrrolidine and its condensed systems.

Реферат:

1. Дисертаційне дослідження спрямоване на створення відтворюваних і масштабованих синтетичних методів одержання функціоналізованих похідних піролідину та конденсованих біциклічних систем на його основі, що є потенційними sp3-збагаченими будівельних блоками для медичної хімії. Зростання інтересу до таких структур зумовлене їх покращеними фізико-хімічними та метаболічними властивостями порівняно з «пласкими» sp2-аналогами. Водночас їх практичне використання ускладнюється обмеженою доступністю ефективних та універсальних синтетичних підходів. У цій роботі сформовано 3 комплементарні напрями дослідження, спрямовані на розширення доступу до похідних піролідину і його конденсованих систем. Перший напрям стосується одержання флуорованих піролідинів та споріднених систем, що містять фрагмент CHF2O. Розроблено підхід, ключовим етапом якого є CuI-каталізоване алкілування за допомогою FSO2CF2CO2H спиртової групи у N-захищених азотовмісних гетероциклічних спиртах із чотири-, п'яти- та шестичленними циклами. Досліджено і оптимізовано умови реакції для використання таких захисних груп на атомі нітрогену як трет-бутоксикарбонільна (Boc) та бензилоксикарбонільна (Cbz). Синтезовано та

охарактеризовано міні-бібліотеку з 21 сполуки на основі піролідину (проліну), азетидину, піперидину, а також низки біциклічних систем – 2-азабіцикло[2.2.1]гептану і 8-азабіцикло[3.2.1]октану. Показано, що вибрані представники серії можуть бути відтворювано отримані у декаграмових кількостях із комерційно доступних спиртів. Другий напрям присвячений побудові біциклічних піролідинів через внутрішньомолекулярну C(sp3)–H □-лактамізацію. Досліджено можливості та межі застосування C(sp3)–H амідування на прикладі 9 насичених карбо- та гетероциклічних оцтових кислот, для яких розроблено ефективні та масштабовані методики до синтезу вихідних гідроксамових кислот. Отримані гідроксамові кислоти успішно перетворено на 1,4,2-діоксазол-5-они, та досліджена їх внутрішньомолекулярна циклізація в присутності Fe(II)-фталоціанінового (PcFe(II)) каталізатора. Встановлено, що у більшості випадків C(sp3)–H □-лактамізація приводила до утворення біциклічних піролідинів із високою цис-стереоселективністю та високими виходами, хоча в окремих випадках спостерігалися домішки транс-ізомерів або побічні продукти. Продемонстровано, що використання енантіомерно чистих вихідних кислот дозволяє одержувати енантіомерно чисті біциклічні лактами з високим енантіомерним надлишком. Таким чином, одержано серію нових біциклічних піролідинів, таких систем як октагідро-2H-індолу, гексагідропірано[3,4-b]пірролу, гексагідропірроло[2,3-b]пірролу, тетрагідро-1H-фуро[3,4-b]пірролу та гексагідро-5H-фуро[2,3-b]пірролу із хорошими виходами та стереоселективністю. На основі одержаних конденсованих піролідинонів відпрацьовано ефективні і масштабовані синтетичні підходи їх подальшого перетворення на біциклічні похідні □- та □-проліну. Для окремих представників продемонстровано одержання у багатограмових кількостях, що підтверджує придатність підходу до масштабування без зниження виходів. Третій напрям охоплює розробку модульного послідовного синтезу конденсованих піролід-2-онів із карбоксильною групою у вузловому положенні 3a з легкодоступних циклічних □-кетоестерів. Оптимізовано пряму лактамізацію □-кетоестерів в умовах відновного амінування з ацетатом амонію та ціаноборгідридом натрію, що підвищує виходи лактамів на 10-15% і дозволяє виділяти їх переважно без хроматографії. У результаті отримано сім нових біциклічних піролідинових систем із функціонально доступною карбоксильною групою у положенні 3a, причому більшість проміжних сполук виділялися простими фізичними методами, що підтверджує масштабованість підходу. Показано подальшу дериватизацію вузлової карбоксильної функції, зокрема перетворення на амін через перегрупування Курціуса з переходом до Cbz-захисту через стеричні обмеження Boc, а також відновлення до спирту з подальшими перетвореннями до альдегіду за Сверном, до аміну через азид та реакцію Штаудінгера, і до сульфохлориду через тіоестер з окисненням N-хлорсукцинімідом у присутності HCl. Підібрані захисні стратегії спрощують виділення продуктів і зменшують потребу в хроматографічному очищенні на більшості етапів, що є критичним для масштабованості синтетичних шляхів. Будову та стереохімію синтезованих сполук встановлено комплексом фізико-хімічних методів. Основним інструментом ідентифікації була ЯМР-спектроскопія на ядрах 1H, 13C та 19F, доповнена 2D ЯМР-експериментами (COSY, HSQC, NOESY, TOCSY), що дозволяло підтверджувати просторові взаємодії у біциклічних системах. Додатково використовували хромато-мас-спектрометрію та стандартні хроматографічні методи контролю, що забезпечило коректну характеристику сполук і доводило можливість їх подальшого використання як будівельних блоків для медичної хімії.

2. The dissertation research aims to develop reproducible and scalable synthetic methods for preparing functionalized pyrrolidine derivatives and pyrrolidine-based fused bicyclic systems, which are potential sp3-enriched building blocks for medicinal chemistry. Interest in such structures is driven by their improved physicochemical and metabolic properties compared to flat sp2 analogues. Their practical application is limited by the availability of efficient and universal synthetic approaches. In this work, three complementary research directions were established to broaden access to pyrrolidine derivatives and their fused systems. The first direction focuses on the preparation of fluorinated pyrrolidines and related systems containing a CHF2O fragment. An approach was developed in which the key step is CuI-catalyzed alkylation of the hydroxyl group in N-protected nitrogen-containing heterocyclic alcohols with four-, five-, and six-membered rings using FSO2CF2CO2H. The reaction conditions were investigated and optimized for the use of N-protecting groups such as tert-butoxycarbonyl (Boc) and benzyloxycarbonyl (Cbz). A mini-library of 21 compounds was synthesized and

characterized based on pyrrolidine (proline), azetidine, and piperidine, as well as a range of bicyclic systems – 2-azabicyclo[2.2.1]heptane and 8-azabicyclo[3.2.1]octane. It was shown that selected representatives of the series can be reproducibly obtained on a decagram scale from commercially available alcohols. The second direction is devoted to the construction of bicyclic pyrrolidines via intramolecular C(sp3)–H □-lactamization. The scope and limitations of C(sp3)–H amidation were investigated using nine saturated carbo- and heterocyclic acetic acids, for which efficient and scalable procedures for the synthesis of the corresponding hydroxamic acids were developed. The resulting hydroxamic acids were successfully converted to 1,4,2-dioxazol-5-ones, and their intramolecular cyclization was studied in the presence of an Fe(II) phthalocyanine (PcFe(II)) catalyst. It was established that in most cases C(sp3)–H □-lactamization afforded bicyclic pyrrolidines with high cis stereoselectivity and high yields, although in some cases impurities of trans isomers or side products were observed. It was demonstrated that the use of enantiomerically pure starting acids enables the preparation of enantiomerically pure bicyclic lactams with high enantiomeric excess. Thus, a series of new bicyclic pyrrolidines was obtained, including octahydro-2H-indole, hexahydropyrano[3,4-b]pyrrole, hexahydropyrrolo[2,3-b]pyrrole, tetrahydro-1H-furo[3,4-b]pyrrole, and hexahydro-5H-furo[2,3-b]pyrrole systems, with good yields and stereoselectivity. On the basis of the obtained fused pyrrolidinones, effective and scalable synthetic approaches were developed for their further conversion into bicyclic □- and □-proline derivatives. For selected representatives, preparation on a multigram scale was demonstrated, confirming the suitability of the approach for scale-up without loss of yields. The third direction covers the development of a modular sequential synthesis of fused pyrrolidin-2-ones bearing a carboxyl group at the bridgehead 3a position from readily available cyclic □-ketoesters. The direct lactamization of □-ketoesters under reductive amination conditions with ammonium acetate and sodium cyanoborohydride was optimized, which increases lactam yields by 10–15% and allows their isolation mainly without chromatography. As a result, seven new bicyclic pyrrolidine systems with a functionally accessible carboxyl group at position 3a were obtained, and most intermediates were isolated by simple physical methods, confirming the scalability of the approach. Further derivatization of the bridgehead carboxyl function was demonstrated, including conversion to an amine via the Curtius rearrangement with a switch to Cbz protection due to steric limitations of Boc, as well as reduction to an alcohol followed by transformations to an aldehyde via the Swern oxidation, to an amine via an azide and the Staudinger reaction, and to a sulfonyl chloride via a thioester with oxidation by N-chlorosuccinimide in the presence of HCl. The selected protecting strategies simplify product isolation and reduce the need for chromatographic purification at most stages, which is critical for the scalability of the synthetic routes. The structures and stereochemistry of the synthesized compounds were established using a set of physicochemical methods. The primary identification tool was NMR spectroscopy (1H, 13C, and 19F), complemented by 2D NMR experiments (COSY, HSQC, NOESY, TOCSY), which enabled confirmation of through-space interactions in bicyclic systems. In addition, chromatographic–mass spectrometric methods and standard chromatographic control were used, demonstrating the feasibility of their further use as building blocks for medicinal chemistry.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Нові речовини і матеріали

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. Levchenko K., Virstiuk I., Menshykova D., Pokhodylo N. A Convenient Synthesis of CHF□O-Containing Pyrrolidines and Related Compounds — Prospective Building Blocks for Drug Discovery // SynOpen – 2024. – Vol. 8, №4. – P. 247–258.
- 2. Levchenko K. Menshykova D., Pokhodylo N. New Saturated Bicyclic Pyrrolidines: The Multigram Synthesis and Orthogonal Functionalization // Org. Process Res. Dev. – 2025. – Vol. 29, №7. – P. 1792–1808.

- 3. Levchenko K., Pokhodylo N. Multigram Synthesis of Bicyclic □- and □-Prolines via Intramolecular C(sp3)–H □-Lactamization as a Key Step // J. Org. Chem. – 2025. – Vol. 90, №22. – P. 7326–7331.
- 4. Levchenko K., Pokhodylo N. Bicyclic pyrrolidines: recent advances and emerging trends // Chem. Heterocycl. Comp. – 2025. – Vol. 61, №3/4. – P. 133–135.
- 5. Levchenko K., Menshykova D., Virstiuk I., Pokhodylo N. New routes to functionalized condensed pyrrolidines. XIX Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2023», 29-31 травня 2023, м. Львів, Україна, О23. (Очна участь, постерна доповідь)
- 6. Levchenko K., Menshykova D., Pokhodylo N. A convenient synthesis and physical chemical properties of CHF2O-containing pyrrolidines and related compounds. XIX Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2023» 29-31 травня 2023, м. Львів, Україна, О21. (Очна участь, постерна доповідь)
- 7. Levchenko K., Pokhodylo N. Construction of bicyclic □- and □-proline derivatives via intramolecular C(sp3)-H □-lactamization. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., м. Ужгород, Україна, Д-47. (Дистанційна участь, усна доповідь)
- 8. Levchenko K., Pokhodylo N. Design and synthesis of functionalized pyrrolidine derivatives and their bicyclic analogues. XX Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2025», 2-4 червня 2025 р., м. Львів, Україна, У26. (Очна участь, усна доповідь)

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: № 0124U001445

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Походило Назарій Тарасович

2. Nazariy T. Pokhodylo

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8222-5008

Додаткова інформація: Scopus ID: 21934949900; Web of Science Researcher ID: K-9241-2017; https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=OgVNS6sAAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, Львів, 79000, 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. Половкович Святослав Володимирович

2. Sviatoslav V. Polovkovych

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7143-6931

Додаткова інформація: Scopus Author ID: 36634574500; Web of Science Researcher ID: JAC-7806-2023

Повне найменування юридичної особи: Національний університет "Львівська політехніка"

Код за ЄДРПОУ: 02071010

Місцезнаходження: вул. Степана Бандери, Львів, 79013, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сливка Михайло Васильович

2. Mykhailo V. Slyvka

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4788-0511

Додаткова інформація: Web of Science Researcher ID: G-8527-2011; Scopus Author ID:7004230722; https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=00HQwFAAAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Литвин Роман Зіновійович

2. Roman Z. Lytvyn

Кваліфікація: к. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7086-9703

Додаткова інформація: Web of Science Researcher ID: L-7322-2017; Scopus Author ID: 25641084300; https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=PSLBN5oAAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Горак Юрій Ігорович
2. Yurii I. Horak

Кваліфікація: к. х. н., старший науковий співробітник, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-3195-2325

Додаткова інформація: Web of Science Researcher ID: L-7321-2017; Scopus Author ID: 35769410600; https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=WdCRiX4AAAAJ

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний університет імені Івана Франка

Код за ЄДРПОУ: 02070987

Місцезнаходження: вул. Університетська, Львів, 79000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Матійчук Василь Степанович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Матійчук Василь Степанович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Жак Ольга Володимирівна
Реєстратор	Юрченко Тетяна Анатоліївна

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Тетяна Анатоліївна