Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U004850

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 25-08-2026

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мороз Богдан Леонідович

2. Bohdan L. Moroz

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0002-8989-0451

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: 03-09-2026

Спеціальність за освітою: Хімічні технології та інженерія

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 16518

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: 31.21.21.27, 31.21.21.07, 31.01.77

Тема дисертації:

1. Синтез та фізико-хімічні властивості функціоналізованих гем-дифторобіциклоалканів та їх азааналогів

2. Synthesis and physicochemical properties of functionalized gem-difluorobicycloalkanes and their aza analogues

Реферат/анотація:

1. Дисертаційна робота присвячена розробці синтетичних підходів до гем-дифторованих насичених біциклічних каркасів (гетеро)аліфатичного ряду та встановленню закономірностей впливу фторованого фрагмента та конформаційних обмежень, притаманних біциклічним системам, на фізико-хімічні параметри, що є релевантними для потреб медичної хімії (кислотно-основні властивості та ліпофільність). Основну увагу було зосереджено на кислотно-основних властивостях і ліпофільності, оскільки саме ці характеристики значною мірою визначають поведінку малих молекул у біологічному середовищі, зокрема їхню розчинність, здатність до мембранного транспорту, розподіл між водною та ліпідною фазами, а також характер взаємодії з біомолекулярними мішенями. Вибір гем-дифторованих біциклічних структур як об'єктів дослідження був зумовлений поєднанням двох важливих факторів: вираженого електроноакцепторного впливу фторованого фрагмента та жорсткої просторової організації біциклічного ядра, яка може істотно

модулювати прояв цього ефекту. У ході виконання дослідження розроблено та реалізовано ефективні масштабовані синтетичні підходи до низки діастереомерно чистих функціоналізованих похідних гем-дифторованих біцикло[3.n.0]алканів, зокрема 6,6-дифторобіцикло[3.1.0]гексану, 6,6-дифторобіцикло[3.2.0]гептану та екзо-/ендо-5,5-дифтороктагідропентален-2-амінів, що забезпечують отримання ключових проміжних та цільових сполук у (багато)грамових кількостях. Продемонстрована ефективність протоколу повільного додавання (slow addition) для гем-дифтороциклопропанування неактивованого алкену в системі TMSCF3–NaI у грамових кількостях. Оптимізовано одержання діастереомерно чистих похідних біцикло[3.1.0]гексану через хроматографічне розділення цис-/транс-ізомерів відповідних етилових естерів карбонових кислот на ранній стадії. Отримані ендо- та екзо-ізомери октагідропенталенового ряду через комбінацію діастереоселективного відновлення карбонільної групи та інверсії конфігурації за реакцією Міцунобу та підтверджена їх відносна стереохімія за допомогою експериментів NOE. Виконано систематичне експериментальне дослідження ключових фізико-хімічних параметрів (pKa і LogP) для серій гем-дифторованих біциклічних амінів/кислот та їх нефторованих і/або моноциклічних аналогів. Показано, що зниження pKa при гем-дифторуванні у більшості випадків корелює з кількістю C–C зв'язків між фрагментами N та CF2, що підтверджує домінування індуктивного ефекту. Продемонстровано експериментально, що ефект гем-дифторування на LogP (ΔLogP) є неоднозначним і може змінювати знак залежно від топологічно-залежної відстані між гем-CF2 та амідним фрагментом і/або від локального оточення (зокрема від кількості віцинальних C–H зв'язків). В той же час, середня ліпофільність демонструє виражену залежність від кількості атомів C+N у каркасі. Для пояснення впливу тривимірної будови молекул на фізико-хімічні властивості експериментальні значення ΔLogP співставлялися з кількісним аналізом карт розподілу електростатичного потенціалу (MEPS) для серії фторованих/нефторованих пар, що дозволило встановити закономірності зміни ΔLogP/LogP для підгруп сполук із різною топологією каркаса (зокрема, відмінність поведінки циклопропановмісних систем від інших представників серії). На основі знайдених закономірностей, запропонована та обґрунтована роль гіперкон'югації □(C–H)-□*(C–F) як одного з важливих чинників локальної поляризації поверхні молекули та відповідної зміни ліпофільності. Методами молекулярного докінгу та молекулярної динаміки було показано, що конформаційно обмежені аналоги Маравіроку аналоги можуть забезпечувати режим зв'язування, співставний з еталонною молекулою.

2. The dissertation is devoted to the development of synthetic approaches to gem-difluorinated saturated bicyclic frameworks of the (hetero)aliphatic series and to elucidating the influence of fluorinated fragments and conformational constraints inherent to bicyclic systems on physicochemical parameters relevant to medicinal chemistry, namely acid-base properties and lipophilicity. Particular attention was paid to these characteristics, as they largely determine the behavior of small molecules in biological environments, including their solubility, membrane permeability, distribution between aqueous and lipid phases, and interactions with biomolecular targets. The selection of gem-difluorinated bicyclic structures as objects of study was motivated by the combination of two important factors: the pronounced electron-withdrawing effect of the fluorinated fragment and the rigid three-dimensional organization of the bicyclic scaffold, which can significantly modulate the manifestation of this effect. During the course of this work, efficient and scalable synthetic approaches to a series of diastereomerically pure functionalized derivatives of gem-difluorinated bicyclo[3.n.0]alkanes were developed and implemented. These include derivatives of 6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexane, 6,6-difluorobicyclo[3.2.0]heptane, and exo-/endo-5,5-difluorooctahydropentalene-2-amines, enabling the preparation of key intermediates and target compounds on a gram to multigram scale. The efficiency of a slow-addition protocol for the gem-difluorocyclopropanation of an unactivated alkene using the TMSCF□–NaI system on a gram scale was demonstrated. The synthesis of diastereomerically pure bicyclo[3.1.0]hexane derivatives was optimized through chromatographic separation of the cis/trans isomers of the corresponding ethyl carboxylates at an early stage of the synthetic sequence. Endo- and exo-isomers of the octahydropentalene series were obtained through a combination of diastereoselective reduction of a carbonyl group and configuration inversion via the Mitsunobu reaction. Their relative stereochemistry was confirmed by NOE experiments. A systematic experimental

investigation of key physicochemical parameters (pKa and logP) was carried out for a series of gem-difluorinated bicyclic amines and carboxylic acids, as well as for their non-fluorinated and/or monocyclic analogues. It was shown that, in most cases, the decrease in pKa upon gem-difluorination correlates with the number of carbon-carbon bonds separating the nitrogen atom and the CF□ fragment, confirming the predominance of the inductive effect. It was experimentally demonstrated that the effect of gem-difluorination on lipophilicity (ΔlogP) is not uniform and may change sign depending on the topological distance between the gem-CF□ and amide fragments and/or on the local molecular environment, particularly the number of vicinal C–H bonds. At the same time, the average lipophilicity was found to exhibit a pronounced dependence on the total number of carbon and nitrogen atoms in the molecular framework. To explain the influence of molecular three-dimensional structure on physicochemical properties, the experimental ΔlogP values were correlated with quantitative analyses of molecular electrostatic potential surface (MEPS) maps for a series of fluorinated/non-fluorinated compound pairs. This analysis revealed trends in ΔlogP and logP values for subgroups of compounds possessing different scaffold topologies, including distinct behavior observed for cyclopropane-containing systems compared to other representatives of the series. Based on these findings, the role of □(C–H)□□*(C–F) hyperconjugation as an important factor governing local polarization of the molecular surface and the corresponding changes in lipophilicity was proposed and substantiated. Molecular docking and molecular dynamics studies demonstrated that conformationally constrained analogues of Maraviroc are capable of adopting binding modes comparable to that of the reference compound.

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:

- 1. Liashuk O., Moroz B., Melnykov K., Holovach S., Lesyk D., Lesyk Y., Skrypnik D., Holota Yu., Borysko P., Filatov A., Grygorenko O. O. Basicity and Lipophilicity of gem-Difluorinated Saturated Bicyclic Amines: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. Eur. J. Org. Chem.. 2025; 000:e202500728.
- 2. Moroz, B.; Melnykov, K. P.; Holovach, S.; Filatov, A. A.; Raievskyi, O.; Platonov, M.; Liashuk, O.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. 6,6-Difluorobicyclo[3.1.0]hexane as a rigidified 4,4-difluorocyclohexane mimetic: multigram synthesis, physicochemical characterization, and incorporation into Maraviroc analogs. J. Fluorine Chem. 2023, 272, 110215.
- 3. Voloshyna, O.; Moroz, B.; Melnykov, K. P.; Holovach, S.; Lesyk, D.; Holota, Y.; Borysko, P.; Filatov, A. A.; Grygorenko, O. O. Gram-scale synthesis and physicochemical properties of exo- and endo-5,5-difluorooctahydropentalen-2-amines. J. Fluorine Chem. 2025, 287, 110484.
- 4. Moroz, B. L.; Holovach, S. M.; Melnykov, K. P.; Lesyk, D. S.; Filatov, A. A.; Grygorenko, O. O. Synthesis and physicochemical characteristics of 6,6-difluorobicyclo[3.2.0]heptane derivatives. J. Org. Pharm. Chem. 2024, 22(3), 3–9.
- 5. Вплив гем-дифлуорування на значення pKa функціоналізованих біциклоалканів / Мороз Б. Л., Ляшук О. С., Мельников К. П., Головач С. М., Філатов А. А., Григоренко О. О. // XV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, 7–10 жовтня 2025 р. – Харків, 2025. – С. 24.
- 6. gem-Difluorinated saturated O- and N-heterocycles – physicochemical properties and applications / Oleksandr S. Liashuk, Kostiantyn Melnykov, Serhii Holovach, Valeriia Shatnia, Bohdan Moroz, Serhii Kinakh,

Oleksandr Grygorenko. // 30th EUROPEAN CONFERENCE ON HETEROCYCLES IN CHEMISTRY // 24-28 August, 2025 – Budapest, Hungary - PO013, p.60

- 7. gem-Difluorinated saturated O- and N-heterocycles - the new tools for fine tuning of physicochemical properties / Oleksandr Liashuk, Kostiantyn Melnykov, Serhii Holovach, Valeriia Shatnia, Bohdan Moroz, Serhii Kinakh, Oleksandr Grygorenko // ACS Fall 2025, Washington, DC, USA, 17-21 August 2025.

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

Соціально-економічна спрямованість: розробка нових фторованих бі- та гетероциклічних будівельних блоків для медичної хімії та дизайну біологічно активних сполук, встановлення закономірностей впливу структурних особливостей на фізико-хімічні властивості (pka, logp), що сприяє раціональному проєктуванню перспективних лікарських кандидатів.

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0122U200555

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Філатов Андрій Анатолійович

2. Andrey Filatov

Кваліфікація: к. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7050-8131

Додаткова інформація: Scopus ID: 28067762500

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. Герус Ігор Іванович

2. Igor I. Gerus

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 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, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Горічко Мар'ян Віталійович
2. Marian V. Horichko

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, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тимошенко Вадим Михайлович
2. Vadim M. Timoshenko

Кваліфікація: д. х. н., професор, 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, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Роженко Олександр Борисович

2. Oleksandr B. Rozhenko

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 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	Кулініч Андрій Володимирович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Кулініч Андрій Володимирович
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