



Національна академія наук України
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В.П. Кухаря НАН України

**ОДЕРЖАННЯ НОВИХ ЦИКЛОАЛКЕНІЛЬНИХ СУЛЬФОВМІСНИХ
ПОХІДНИХ ІЗООКСАЗОЛУ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ
ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ**

цикл наукових праць на здобуття щорічної
Премії Президента України для молодих вчених

Павлюк Олександр Віталійович

молодший науковий співробітник відділу органічного та
нафтохімічного синтезу

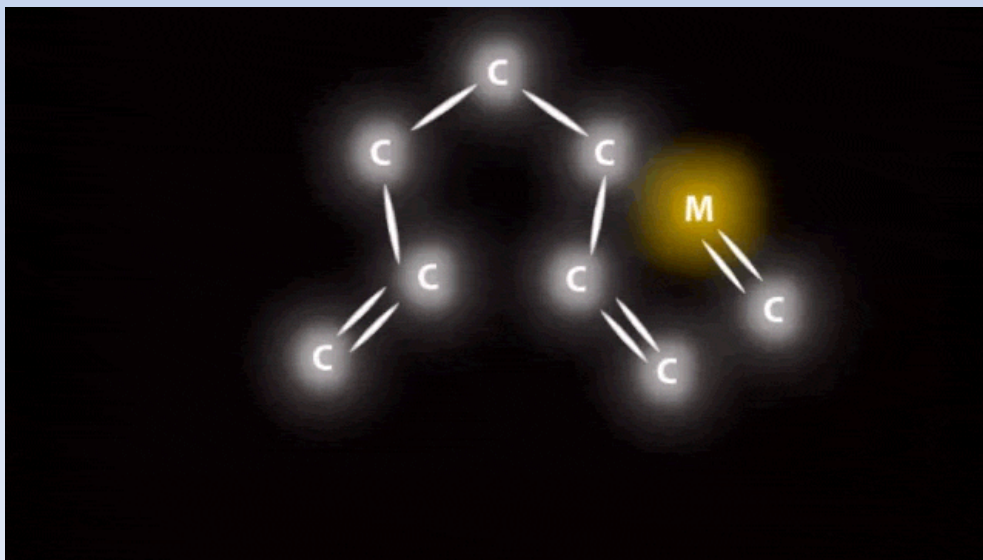
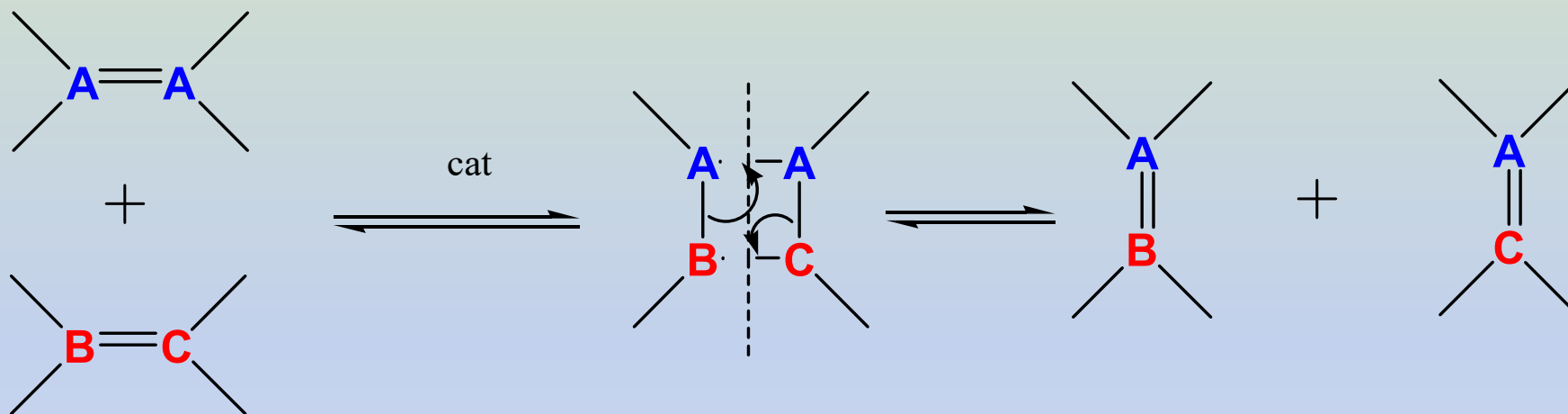
Київ-2021

Актуальність дослідження: Унікальні синтетичні можливості реакцій метатезису олефінів, зумовлюють інтенсивні дослідження в цій сфері. Використання даних перетворень дозволяють виключити традиційні багатостадійні схеми синтезу, або значно скоротити кількість стадій при одержанні широкої низки різних складних органічних сполук. Особливо великого значення останнім часом набули дослідження пов'язані з вивченням можливостей застосування реакцій метатезису з закриттям циклу в хімії гетероциклічних сполук, оскільки з їх допомогою можуть бути одержані такі похідні, які досить важко, а іноді і зовсім неможливо, синтезувати іншими способами. Таким чином реакції метатезису олефінів в нас час стали потужним інструментом сучасної органічної хімії.

Мета роботи: розробка шляхів синтезу та одержання нових, потенційно практично корисних, цикло- та гетероцикло-алкеніл-вмісних сульфопохідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу.

Загальна схема реакцій метатезису

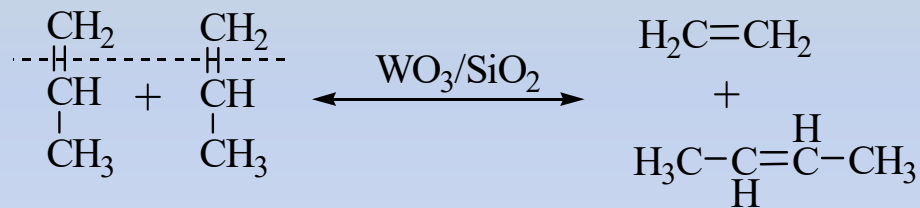
Метатезис олефінів – це унікальний перерозподіл вуглецевого скелету, в якому ненасичені зв'язки вуглець-вуглець розміщуються по-новому в присутності каталізаторів.



Реакції метатезису із закриттям циклу (RCM) є одним з найбільш безперечних і прямих методів формування малих, середніх і великих циклів та на сьогодні, які не поступаються, а часто і переважають альтернативні синтетичні способи.

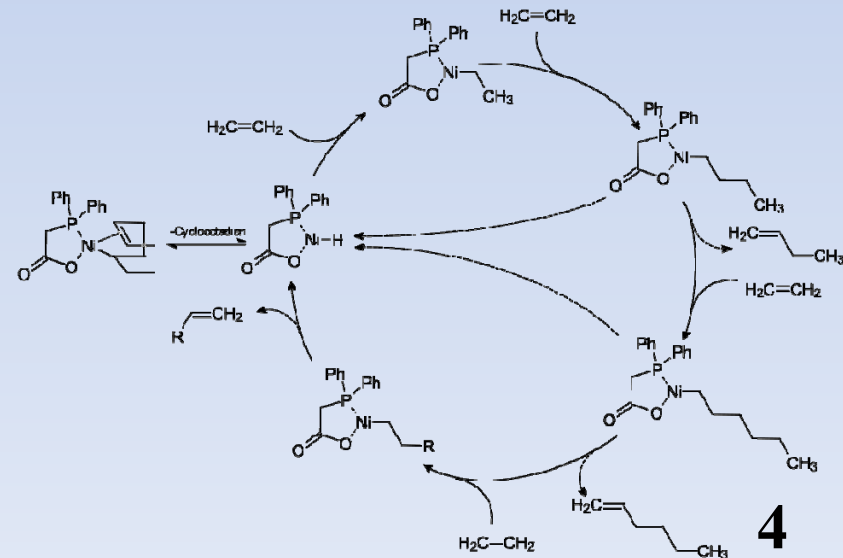
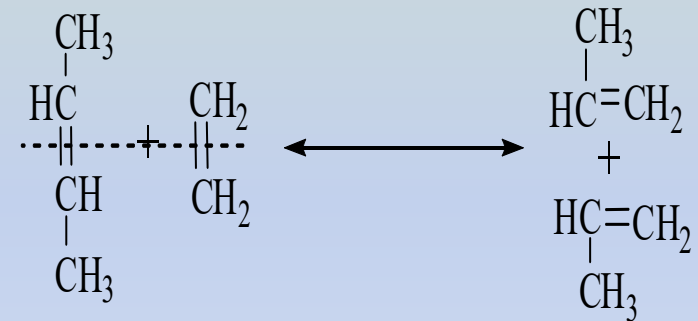
Реакції метатезису в основі промислових нафтохімічних процесів

процес «триолефін» фірми «Philips Triolefin», в ході якого з пропілену отримують етилен і бутилени.

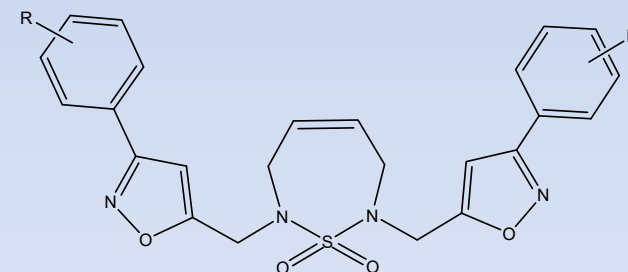
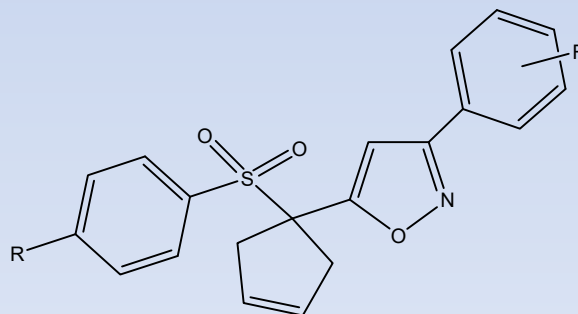
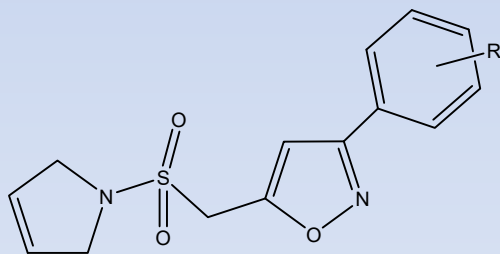
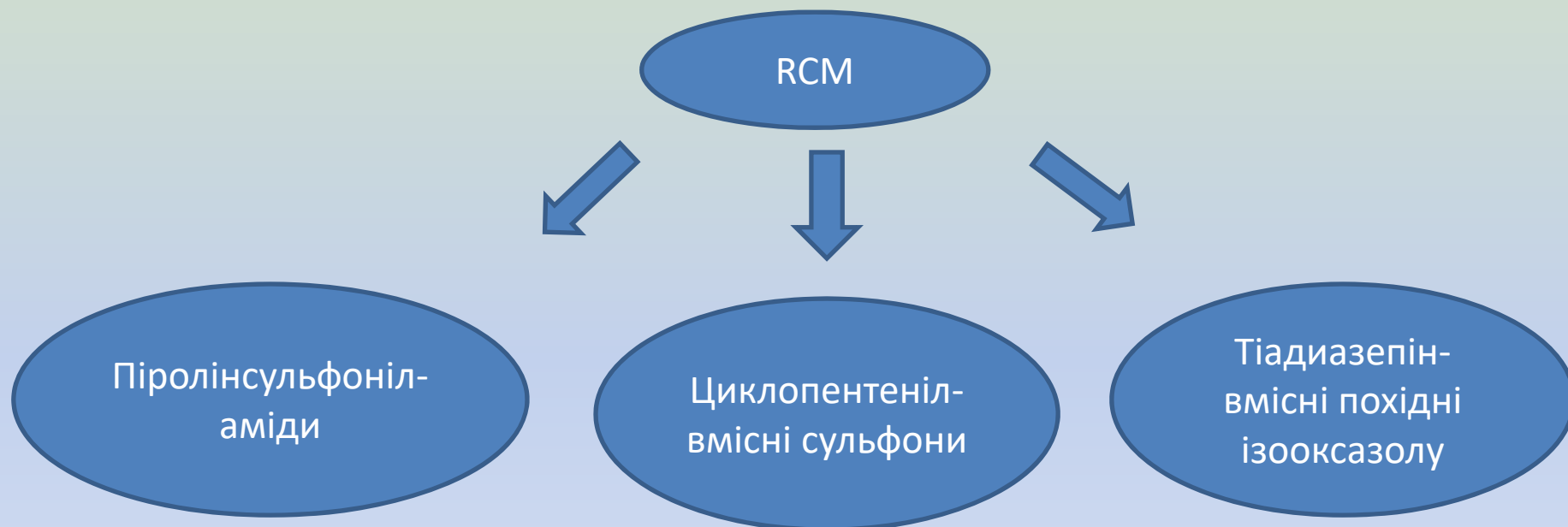


«Shell higher olefin process» який дозволяє за допомогою реакцій олігомеризації олефінових продуктів та метатезису отримати альдегіди та спирти жирного ряду, які є попередниками пластифікаторів та дитергентів, щорічне виробництво олефінів за даним методом досягає понад мільйон тонн на рік

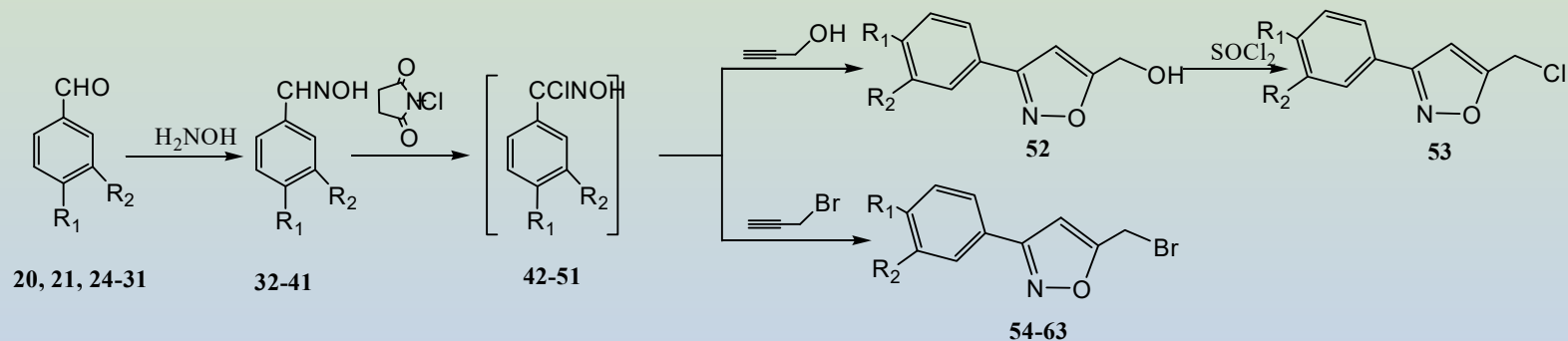
процес обернений триолефіну «Olefin conversion technology» «Liondel Petrochemical Co»



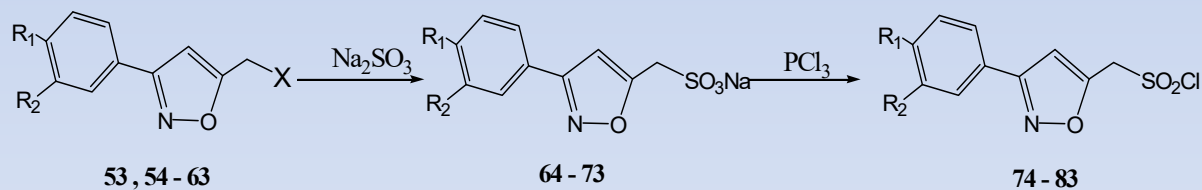
Заплановані напрямки синтезу циклоалкенільних сульфовмісних похідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу (RCM)



Синтез вихідних речовин: галогенідів та сульфохлоридів ізооксазольного ряду

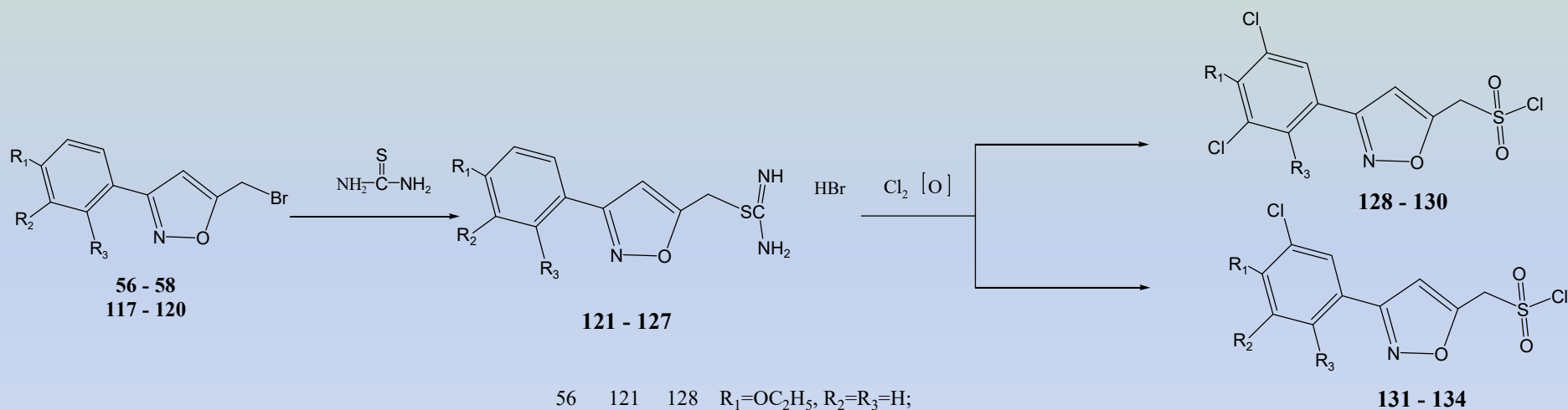


20	32	42	52	53	54	$R_1 = R_2 = H;$	27	37	47	59	$R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = H;$
21	33	43	55			$R_1 = CH_3, R_2 = H;$	28	38	48	60	$R_1 = OCH_3, R_2 = OCH_3;$
23	34	44	56			$R_1 = OC_2H_5, R_2 = H;$	29	39	49	61	$R_1 = OC_2H_5, R_2 = OCH_3;$
25	35	45	57			$R_1 = OC_3H_7, R_2 = H;$	30	40	50	62	$R_1 = OC_4H_9, R_2 = OCH_3;$
26	36	46	58			$R_1 = OC_4H_9-H, R_2 = H;$	31	41	51	63	$R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = OCH_3;$



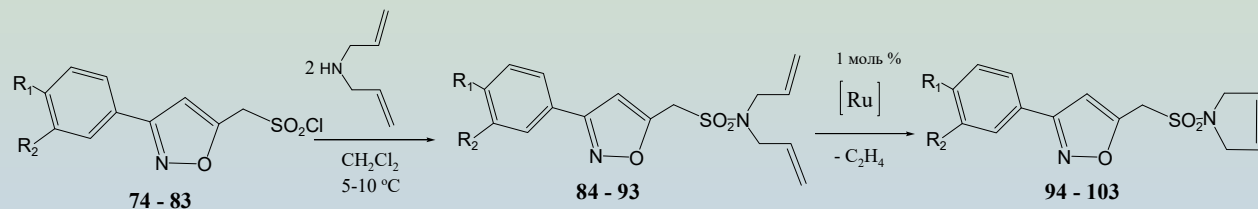
53 -X = Cl; 54 - 63-X = Br;							
53	54	64	74	59	69	79	$R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = H;$
55	65	75		60	70	80	$R_1 = OCH_3, R_2 = OCH_3;$
56	66	76		61	71	81	$R_1 = OC_2H_5, R_2 = OCH_3;$
57	67	77		62	72	82	$R_1 = OC_4H_9, R_2 = OCH_3;$
58	68	78		63	73	83	$R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = OCH_3;$

Синтез хлороарилвмісних сульфонілхлоридів окиснювальним хлоруванням



56	121	128	R ₁ =OC ₂ H ₅ , R ₂ =R ₃ =H;
57	122	129	R ₁ =OC ₃ H ₇ , R ₂ =R ₃ =H;
58	123	130	R ₁ =OC ₄ H ₉ -н, R ₂ =R ₃ =H;
117	124	131	R ₁ =R ₂ =H; R ₃ =OCH ₃ ;
118	125	132	R ₁ =R ₂ =H; R ₃ =OC ₂ H ₅ ;
119	126	133	R ₁ =R ₂ =H, R ₃ =OC ₃ H ₄ -н;
120	127	134	R ₁ =R ₂ =H, R ₃ =OC ₄ H ₉ -н.

Синтез піроліновмісних 3-арилзаміщених та 3-хлороарилвмісних сульфоніламідів ізooksазолу за допомогою реакції метатезису із закриттям циклу (RCM)

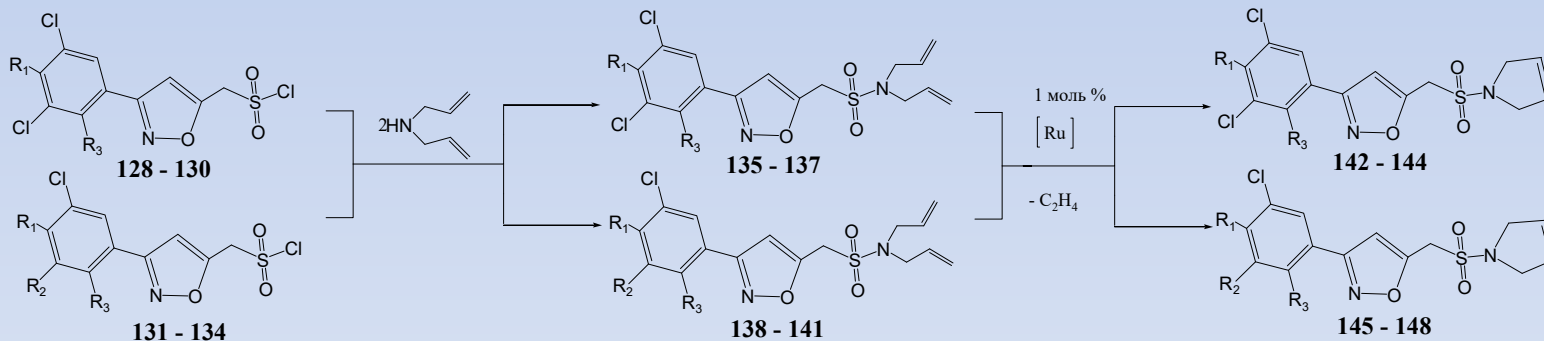
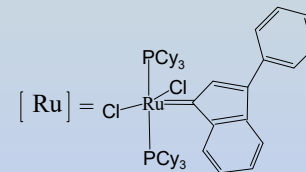


74 84 94
75 85 95
76 86 96
77 87 97
78 88 98

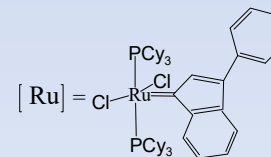
$R_1 = R_2 = H;$
 $R_1 = CH_3, R_2 = H;$
 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = H;$
 $R_1 = OC_3H_7, R_2 = H;$
 $R_1 = OC_4H_9-H, R_2 = H;$

79 89 99
80 90 100
81 91 101
82 92 102
83 93 103

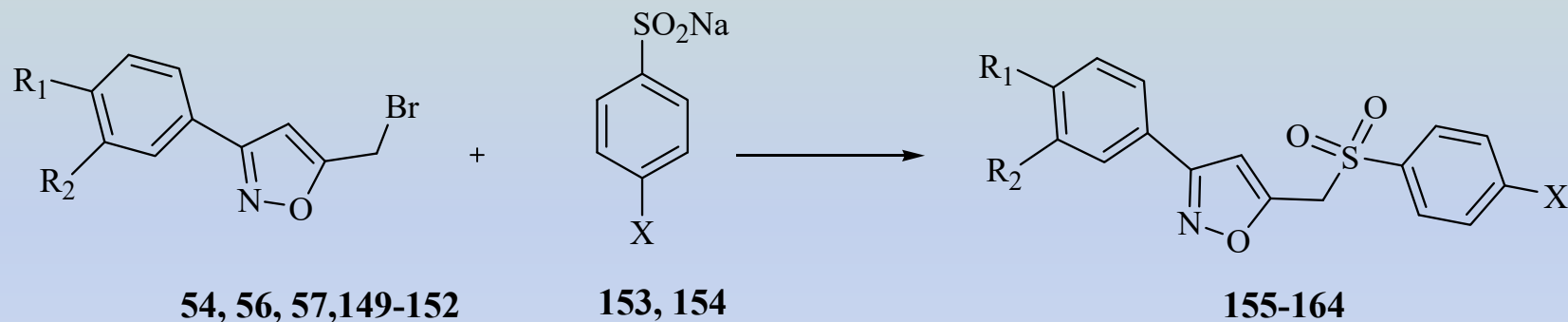
$R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = H;$
 $R_1 = OCH_3, R_2 = OCH_3;$
 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = OCH_3;$
 $R_1 = OC_4H_9, R_2 = OCH_3;$
 $R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = OCH_3;$



128 135 142 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = R_3 = H;$
129 136 143 $R_1 = OC_3H_7, R_2 = R_3 = H;$
130 137 144 $R_1 = OC_4H_9-H, R_2 = R_3 = H;$
131 138 145 $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_3;$
132 139 146 $R_1 = R_2 = H, R_3 = OC_2H_5;$
133 140 147 $R_1 = R_2 = H, R_3 = OC_3H_4-H;$
134 141 148 $R_1 = R_2 = H, R_3 = OC_4H_9-H.$



Синтез нових 5-арилсульфометил-3-арилсульфопохідних ізооксазолу з активною метиленовою групою.

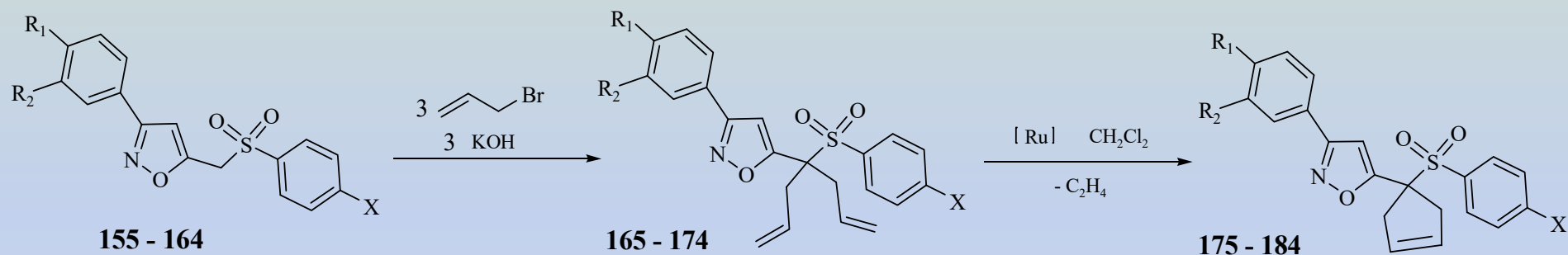


54 $R_1 = H, R_2 = H$
 56 $R_1 = OCH_3, R_2 = H$
 57 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = H$
 149 $R_1 = OC_3H_7, R_2 = H$
 150 $R_1 = OCH_3, R_2 = OCH_3$
 151 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = OCH_3$
 152 $R_1 = OCH_3, R_2 = OC_2H_5$

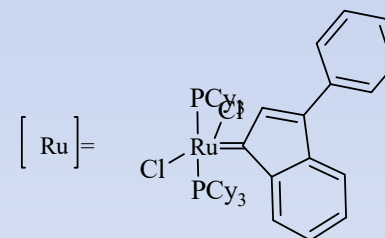
153 $X = CH_3$
 154 $X = Cl$

155 $R_1 = H, R_2 = H, X = CH_3$
 156 $R_1 = OCH_3, R_2 = H, X = CH_3$
 157 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = H, X = CH_3$
 158 $R_1 = OC_3H_7, R_2 = H, X = CH_3$
 159 $R_1 = OCH_3, R_2 = OCH_3, X = CH_3$
 160 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = OCH_3, X = CH_3$
 161 $R_1 = OCH_3, R_2 = OC_2H_5, X = CH_3$
 162 $R_1 = H, R_2 = H, X = Cl$
 163 $R_1 = OC_2H_5, R_2 = H, X = Cl$
 164 $R_1 = OCH_3, R_2 = OCH_3, X = Cl$

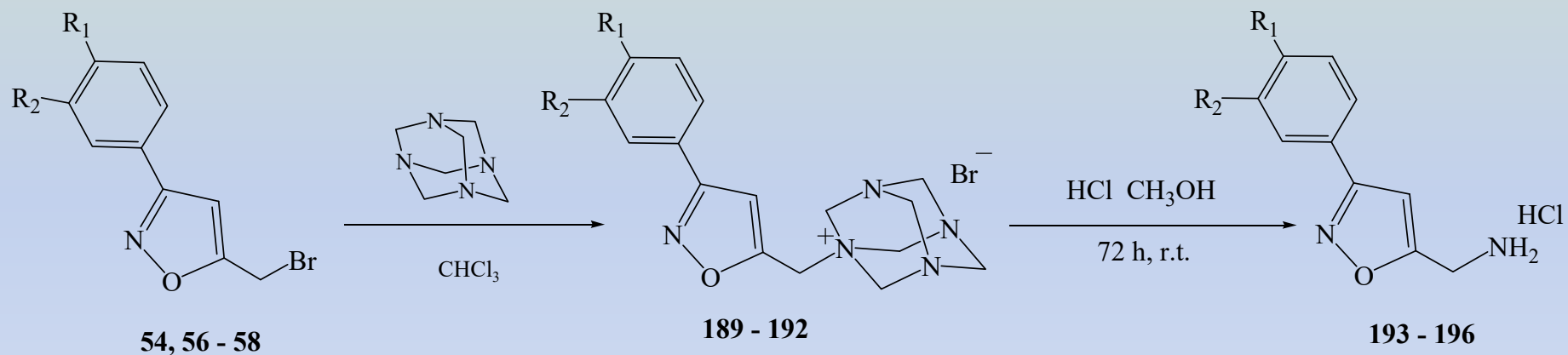
Синтез діалкенільних сульфоновмісних похідних та відповідних циклопентенільних сульфонів із ооксазольного ряду за допомогою реакції метатезису із закриттям циклу (RCM)



155	165	175	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{X} = \text{CH}_3$
156	166	176	$\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_2 = \text{H}, \text{X} = \text{CH}_3$
157	167	177	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, \text{R}_2 = \text{H}, \text{X} = \text{CH}_3$
158	168	178	$\text{R}_1 = \text{OC}_3\text{H}_7, \text{R}_2 = \text{H}, \text{X} = \text{CH}_3$
159	169	179	$\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_2 = \text{OCH}_3, \text{X} = \text{CH}_3$
160	170	180	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, \text{R}_2 = \text{OCH}_3, \text{X} = \text{CH}_3$
161	171	181	$\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_2 = \text{OC}_2\text{H}_5, \text{X} = \text{CH}_3$
162	172	182	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{X} = \text{Cl}$
163	173	183	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, \text{R}_2 = \text{H}, \text{X} = \text{Cl}$
164	174	184	$\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_2 = \text{OCH}_3, \text{X} = \text{Cl}$

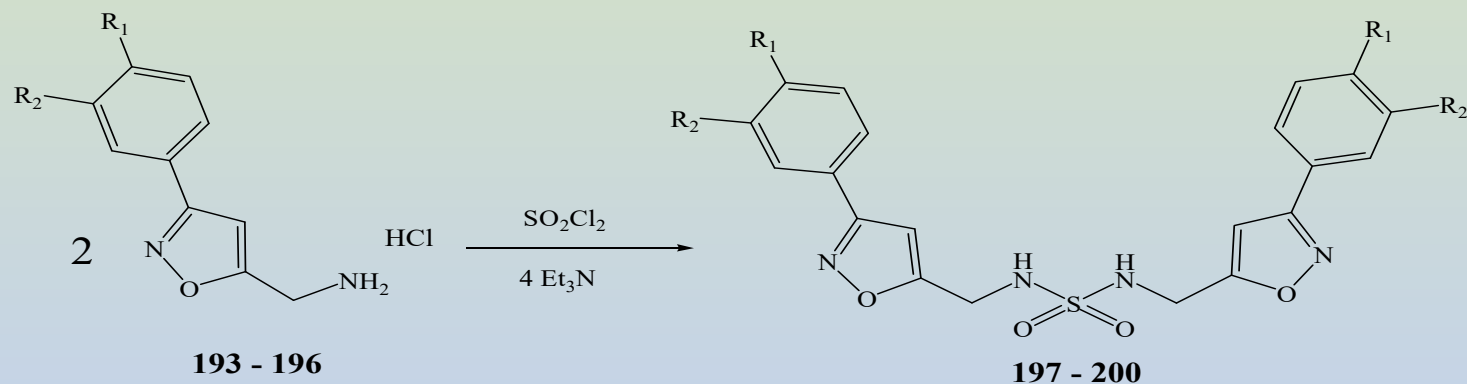


Одержання ізооксазоловмісних амінів за реакцією Делепіна

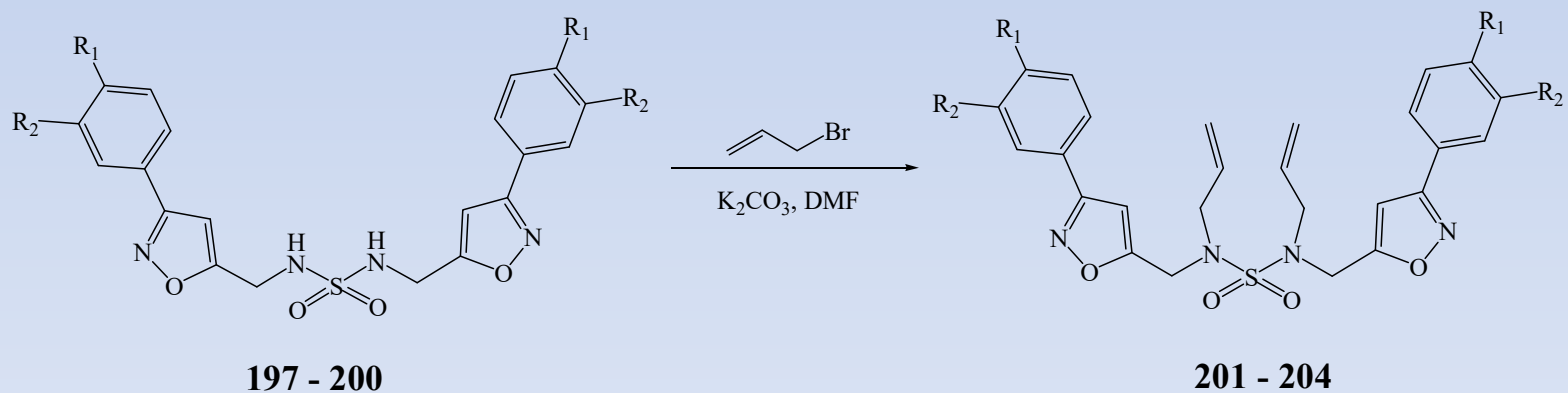


54	189	193	$R_1 = R_2 = \text{H};$
56	190	194	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H};$
57	191	195	$R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H};$
59	192	196	$R_1 = \text{OC}_3\text{H}_7\text{-н } R_2 = \text{H};;$

Синтез симетричних нових N,N'-бис-сульфонілдіамідних та відповідних діалілвмісних похідних ізооксазольного ряду

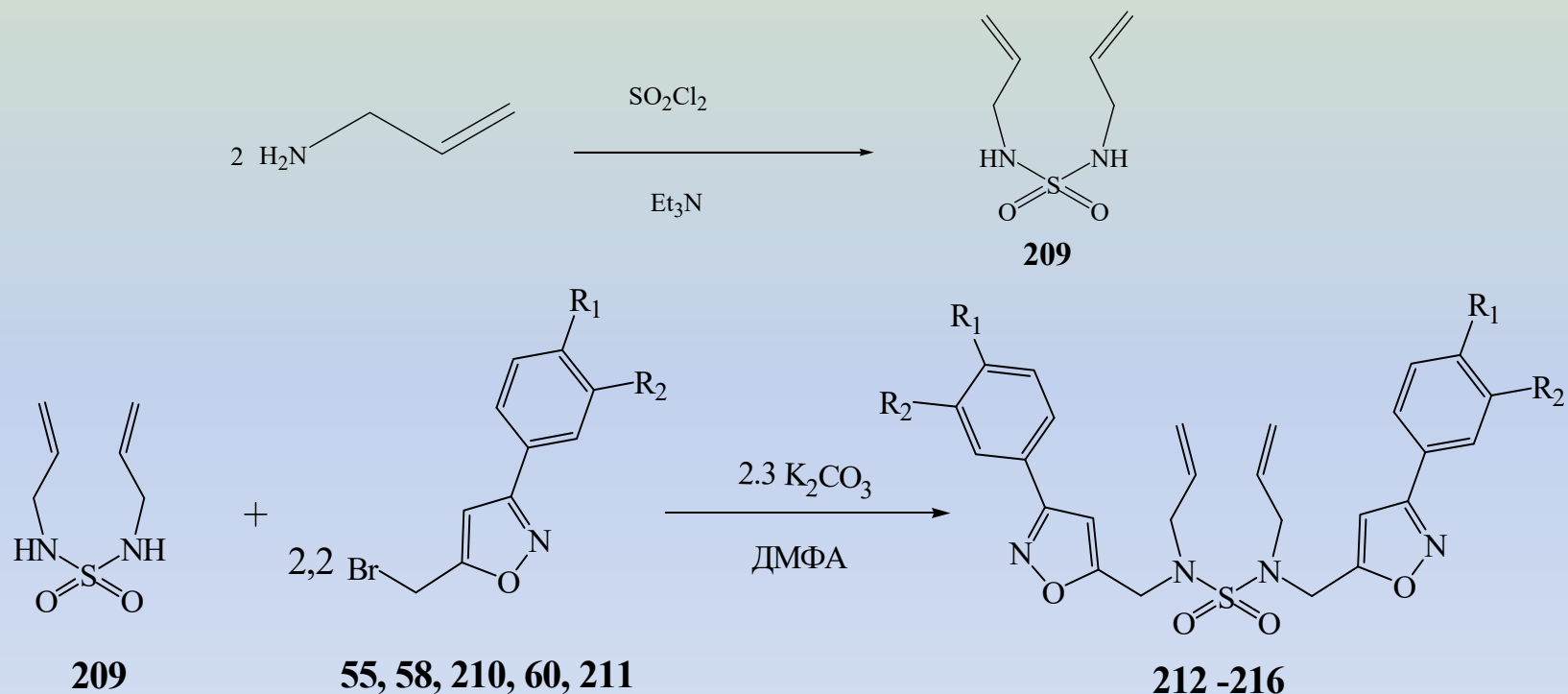


193	197	$R_1 = R_2 = \text{H};$
194	198	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H};$
195	199	$R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H};$
196	200	$R_1 = \text{OC}_3\text{H}_7\text{-н } R_2 = \text{H};;$



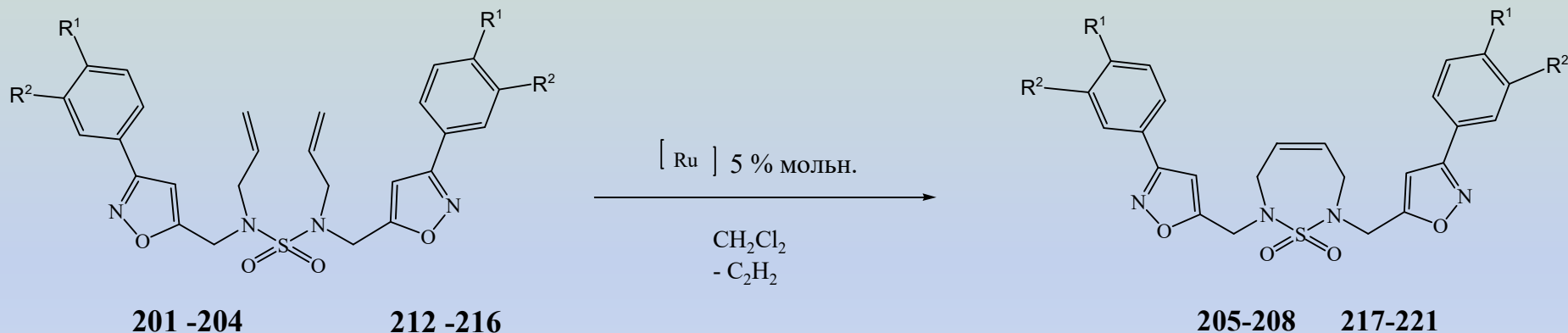
197	201	$R_1 = R_2 = \text{H};$
198	202	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H};$
199	203	$R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H};$
200	204	$R_1 = \text{OC}_3\text{H}_7\text{-н } R_2 = \text{H};;$

Альтернативний шлях синтезу діалілпохідних діамідосульфонів ізооксазольного ряду

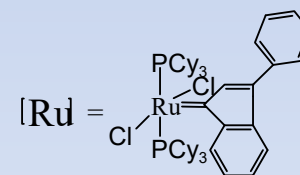


55	212	$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H};$
58	213	$\text{R}^1 = \text{OC}_4\text{H}_9, \text{R}^2 = \text{H};$
210	214	$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{H};$
60	215	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3, \text{R}^2 = \text{OCH}_3;$
211	216	$\text{R}^1 = \text{OC}_2\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{OC}_2\text{H}_5.$

Синтез ізооксазоловмісних тіодіазепін-1,1-діоксидів реакціями метатезису із закриттям циклу.

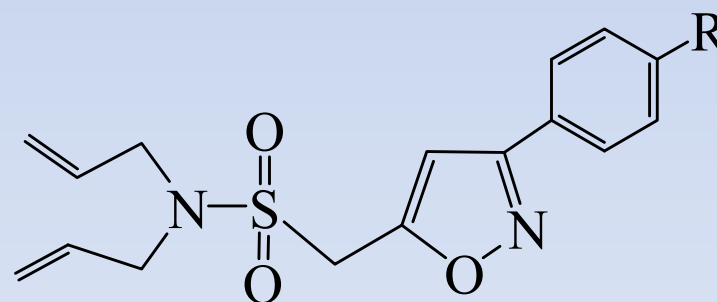
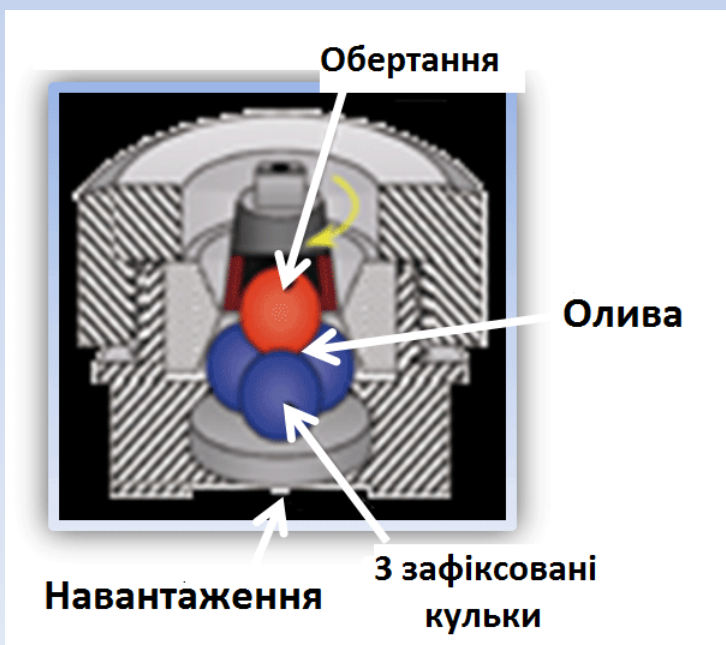


201	205	$R_1 = R_2 = H;$
202	206	$R_1 = OCH_3, R_2 = H;$
203	207	$R_1 = OC_2H_5, R_2 = H;$
204	208	$R_1 = OC_3H_7\text{-н } R_2 = H;$
212	217	$R^1 = CH_3, R^2 = H;$
213	218	$R^1 = OC_4H_9, R^2 = H;$
214	219	$R^1 = OCH_2C_6H_5, R^2 = H;$
215	220	$R^1 = OCH_3, R^2 = OCH_3;$
216	221	$R^1 = OC_2H_5, R^2 = OC_2H_5.$



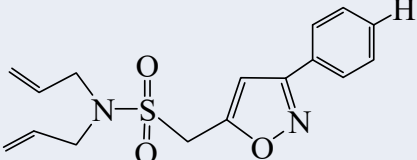
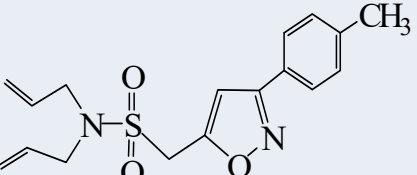
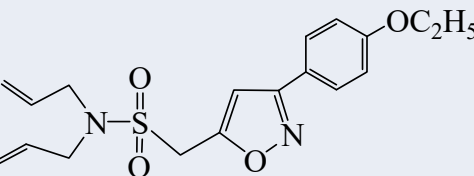
Дослідження можливостей застосування диалільних сульфовмісних похідних ізооксазолів в якості протизносних присадок до синтетичних олив.

В модельних експериментальних системах було оцінено динамічну міцність авіаційних олив на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти за методикою ASTM D2783 (ГОСТ 9490-75) з використанням чотирикулькової машини тертя, за показником критичного навантаження

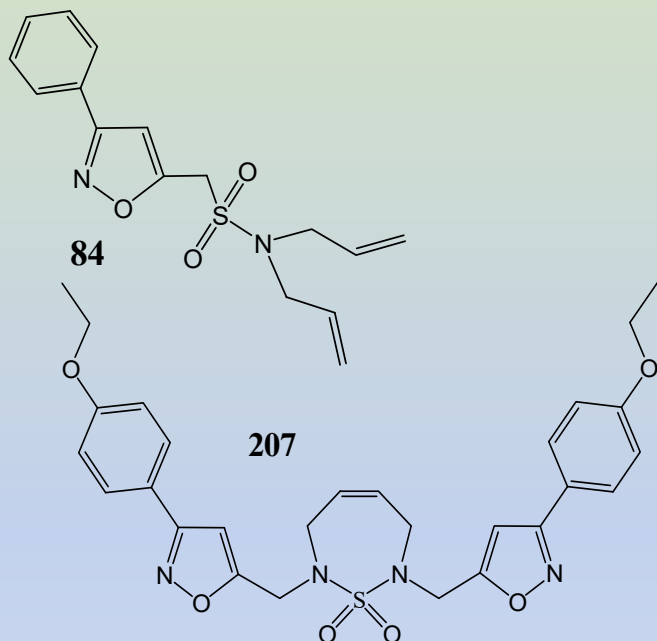


де R = H; CH₃; OC₂H₅

Критичне навантаження оливи на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти у присутності присадок

Досліджувані речовини	С, % мас.	P _{кр.} Н
	0,1	800
	0,1	710
	0,5	750
	0,1	1000
	0,01	800
ДФ-11	1,0	875
	0,1	725
	0,01	705
Аліловий естер 2-меркаптобензтіазолу	2,0	875
	1,0	880
	0,1	730

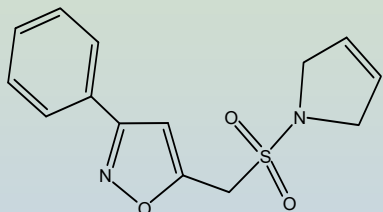
Протигрибкова активність досліджених сполук за діаметрами зон затримки росту культури *Candida spp.* (мм)



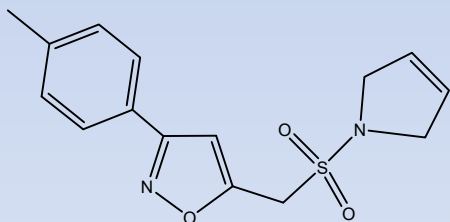
За результатами, представленими в таблиці 1, активність найбільш активних сполук значно поступається активності референс препаратів. Проте, сполуки 84 та 207 є найбільш перспективними для подальшого аналізу та структурної оптимізації як найбільш активні проти всіх досліджених штамів гриба *Candida*, особливо проти його резистентних клінічних ізолятів

Шифр сполуки	Мол. маса	Вміст диску, М	на $1 \cdot 10^{-8}$	Діаметри зон затримки росту грибкових культур роду <i>Candida</i> , (мм)		
				C. albicans ATCC	Клінічні ізоляти	
					C. albicans	C. krusei
84	318,4	500	9	14	14	
		50	н/а	9	10	
		5	н/а	н/а	н/а	
162	333,8	500	н/а	10	н/а	
		50	н/а	н/а	н/а	
		5	н/а	н/а	н/а	
165	393,5	500	12	н/а	12	
		50	9	н/а	н/а	
		5	н/а	н/а	н/а	
173	437,6	500	12	н/а	12	
		50	10	н/а	н/а	
		5	н/а	н/а	н/а	
203	578,7	500	16	н/а	н/а	
		50	11	н/а	н/а	
		5	8	н/а	н/а	
207	550,6	500	13	15	12	
		50	9	11	9	
		5	н/а	8	н/а	
Флуконазол	306,3	13,0	25	н/а	15	
Клотрімазол	344,8	2,9	17	15	16	

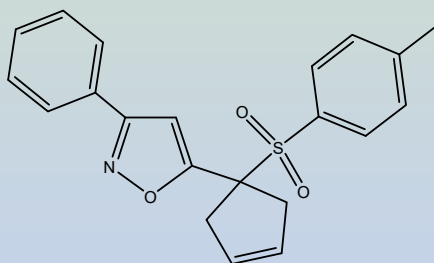
Дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук (National Cancer Institute, NCI)



Non-Small Cell Lung Cancer рак легенів недрібноклітинний NCI-H226	85,64	14,36
Melanoma Меланома UACC-257	93,84	6,16
Renal Cancer Рак нирок UO-31	88,26	11,74



Non-Small Cell Lung Cancer рак легенів недрібноклітинний NCI-H522	85,11	14,89
Renal Cancer Рак нирок UO-31	94,73	11,74



Leukemia рак крові SR RPMI-8226	69,1 2 62,4 3	30,8 8 37,5 7
Non-Small Cell Lung Cancer рак легенів не дрібноклітинний NCI-H226	47,6 9	52,3 1
Melanoma Меланома UACC-257	74,8 8	25,1 2
Ovarian Cancer рак яєчників NCI/ADR-RES	71,0 3	28,9 7
Breast Cancer рак молочної залози T-47D	64,3 6	35,6 4

Визначення коефіцієнти ліофільності (LogP) та біоконцентрації (LogBCF)

Використовуючи пакет програм ACDLABS для широкої низки одержаних сполук визначено коефіцієнти ліофільності (LogP) та біоконцентрації (LogBCF). Отримані результати вказують на те, що токсичність синтезованих сполук знаходиться в допустимих межах, що відповідає IV-V класу токсичності (> 5000 мг/кг), тобто є мало токсичними. Визначений показник ліофільності (LogP) для зазначених сполук не перевищує значення 4,5, що однозначно вказує на їх можливість самостійно проникати через мембрану, та впливати на органели та ферментативні системи клітини. Значення коефіцієнта біоконцентрації (Log BCF) не перевищує значення $\text{Log BCF} = 4$, що дозволяє говорити про відсутність здатності досліджуваних сполук до біоаккумуляції.

Висновки:

- Було досліджено можливості застосування реакцій метатезису із закриттям циклу для одержання нових ізооксазоловмісних циклоалкенільних сульфовмісних похідних.
- Відпрацьовано та оптимізовано препаративні методи синтезу 3,5-дизаміщених метансульфонілхлоридів ізооксазольного ряду та встановлено залежність будови цільових сульфонілхлоридів від способу одержання, та положення замісників у вихідних речовинах.
- Синтезовано широку низку 3-арил- та 3-хлороарилвмісних N,N-діалілсульфоніламідів ізооксазольного ряду – вихідних сполук для проведення реакцій RCM.
- Вперше встановлено принципову можливість проведення реакцій метатезису із закриттям циклу серед похідних ізооксазолу. Проведено реакції RCM за допомогою рутенійкарбенового інденіліденового каталізатора для отримання піроліновмісних 3-арилзаміщених та 3-хлороарилвмісних сульфоніламідів ізооксазолу.
- Було відпрацьовано зручний шлях одержання сульфонів ізооксазольного ряду в результаті взаємодії солей сульфінових з відповідними галогенпохідними та синтезовано широку низку 5-арилсульфометил-3-арилсульфопохідних ізооксазолу з активною метиленовою групою.
- В результаті алкілування по активній метиленовій групі, розташованій в α -положенні по відношенню до SO_2 -групи, алілбромідом було отримано низку відповідних діалілсульфонових похідних ізооксазолу.
- Вперше за допомогою рутенійкарбенового інденіліденового каталізатора першого покоління синтезовано широку низку циклопентенілвмісних арилсульфонів ізооксазольного ряду. Таким чином вперше показано принципову можливість поєднання циклопентенового та ізооксазольного фрагментів в одній молекулі.

Висновки (продовження):

- Відпрацьовано зручний спосіб одержання як раніше описаних, так і нових ізооксазолівмісних амінів за реакцією Делепіна, в результаті взаємодії відповідних галогенідів з уротропіном та подальшим кислотним гідролізом одержаних солей.
- Відпрацьовано зручні шляхи одержання нових симетричних сульфонілдіамідних похідних ізооксазольного ряду в результаті взаємодії відповідних ізооксазолівмісних амінів з сульфурилхлоридом з подальшим алкілуванням по NH-групі з утворенням діалілосоульфонілдіамідів.
- Запропоновано зручний альтернативний шлях синтезу нових діалілівмісних сульфодіамідів ізооксазольного ряду, які попереднім способом не вдавалося отримати та знайдено ефективний підхід до одержання 1,3-*bis*-алілсульфодіаміду не описаною раніше взаємодією.
- Вперше синтезовано низку нових арилізооксазолівмісних похідних тіадіазепін-1,1-діоксиду за допомогою реакції метатезису із закриттям циклу з відповідних N,N'-діалільних похідних *bis*-(арилізооксазоліламідо)сульфонів.
- Досліджено використання діалілсульфоніламідних похідних ізооксазольного ряду як присадок до синтетичних олив на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти для підвищення несучої здатності олив, оцінено вплив доданої присадки на деякі фізичні характеристики отриманих мастил, оцінено динамічну міцність за методикою ASTM D2783 з використанням чотирикулькової машини тертя в результаті чого було знайдено сполуку, яка на 38 % ефективніша за промислову присадку ДФ-11.
- В результаті проведення первинних теоретичних та експериментальних досліджень токсичності, протигрибкової та протипухлинної активностей синтезованих сполук та показано, що вони є малотоксичними і можуть представляти інтерес як потенційно біологічно активні речовини.