

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ  
ім. В.П.КУХАРЯ

**Реферат**

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

**ПАВЛЮК Олександр Віталійович** – молодший науковий співробітник  
відділу органічного та нафтохімічного синтезу Інституту біоорганічної хімії  
та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Київ – 2021

**Актуальність роботи.** Унікальні синтетичні можливості, які з'явилися завдяки відкриттю реакцій метатезису олефінів, зумовили інтенсивні дослідження в цій сфері. Одним з найвагоміших досягнень цих досліджень стало відкриття стабільних рутенійкарбенових каталізаторів метатезису, що зробило можливим широке застосування цих каталітичних процесів в галузі синтетичної органічної хімії. Якраз в цій області застосування реакцій метатезису зумовило відкриття значної кількості оригінальних перетворень, які дозволяють виключити традиційні багатостадійні схеми синтезу, або значно скоротити кількість стадій при одержанні широкої низки різних складних органічних сполук. Окрім того, у багатьох випадках може бути суттєво спрощено апаратурне оформлення синтезів, оскільки ці реакції можуть бути проведені у звичайних умовах та екологічно безпечних розчинниках. Тому на теперішній день у багатьох випадках при одержанні складних біологічно активних речовин саме застосування реакцій метатезису, які можуть бути проведені за допомогою рутенійкарбенових каталізаторів на ключовій стадії, визначає основні стратегії синтезу. 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. Це свідчить про те, що реакції метатезису олефінів стали потужним інструментом сучасної органічної хімії.

За допомогою метатезису олефінів з різноманітними функціональними групами можливо отримати широку низку продуктів від похідних простих лінійних олефінів до складних макроциклічних сполук. З відкриттям цього типу реакцій пов'язаний початок нової віхи промислово-наукової діяльності, яка відкриває широкі можливості для отримання цілого ряду корисних продуктів, зокрема, за допомогою комплексної переробки нафти. Вже реалізовано багатотонажні, промислові процеси наприклад конверсія пропілену в суміш етилену та бутилену, а також обернений процес

отримання пропілену з використанням реакцій метатезису. З успіхом дані перетворення застосовуються при виробництві синтетичних мастил, поверхнево-активних речовин, епоксидних смол, різноманітних мономерів для полімерів, біологічно активних сполук, гормонів, регуляторів росту, заспокійливих, седативних засобів, антибіотиків, феромонів комах та багато іншого.

Синтетична хімія забезпечила стрімкий розвиток різноманітних гетероциклічних систем, які на сьогоднішній день мають надзвичайно широкий спектр застосування. Більшість відомих біологічно активних речовин є похідними гетероциклічних сполук. Важливу роль вони також відіграють у багатьох промислових, агрохімічних та технологічних сферах, зокрема в виробництві рідких кристалів, полімерних матеріалів, прискорювачів вулканізації, фунгіцидів, гербіцидів, інсектицидів, антиоксидантів, розчинників, компонентів барвників, йонних рідин та багато іншого.

Значна увага дослідників сконцентрована на сполуках, які містять п'ятичленні гетероциклічні кільця. Речовини такого типу широко розповсюджені в природі і часто відіграють важливу роль у різноманітних біохімічних процесах, зумовлюючи інтенсивні дослідження в галузі їх синтезу та розробки нових похідних, що виявляють практично корисні властивості, зокрема, біологічну активність. Сполуки даного типу відіграють значну роль як проміжні продукти в хімічних реакціях, у виробництві селективних розчинників, полівінілових спиртів, фотостабілізаторів, присадок до мастил, поверхнево-активних речовин, компонентів фарб та антифризів, прискорювачів вулканізації гуми, а також в якості активних компонентів цілої низки різноманітних агрохімічних та фармацевтичних засобів. Сульфовмісні похідні нітрогеновмісних гетероциклів широко відомі завдяки різноманітним біологічним активностям своїх чисельних похідних.

Зазначені сполуки є важливим джерелом цінних лікарських препаратів з різноманітним спектром дії. Деякі з похідних вже багато років перебувають в комерційному використанні в якості лікарських препаратів.

Ізооксазоли є одним з цікавих, проте одночасно одним з найменш вивчених представників п'ятичленних гетероциклічних сполук, які з кожним роком знаходять все більш широке застосування в якості об'єктів для фармакологічних досліджень. В більшості випадків продукти, що утворені в результаті метатезису із закриттям циклу (RCM), іншими шляхами отримати важко, а в ряді випадків взагалі неможливо. Крім того, подвійний зв'язок, утворений в результаті RCM, відкриває широкі можливості для подальшої функціоналізації одержаних продуктів. Усе це й зумовлює актуальність та перспективність даного напрямку досліджень з метою вивчення можливостей одержання нових ізооксазолівмісних циклоалкенільних сульфовмісних похідних із застосуванням метатезису, а розробка нових методик одержання циклоалкенільних сполук за допомогою реакцій метатезису із закриттям циклу має не лише теоретичний, а й практичний інтерес.

**Метою даної роботи** була розробка та відпрацювання зручних стратегій синтезу та одержання нових, потенційно практично корисних ізооксазолівмісних циклоалкенільних сульфовмісних похідних із застосуванням реакцій метатезису із закриттям циклу. Для досягнення поставленої мети було використано ряд сучасних методів: хімічний синтез, ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, мас-спектрометрія (встановлення структури синтезованих сполук), тонкошарова хроматографія (якісне встановлення перебігу реакцій), колонкова хроматографія (очищення продуктів реакції від домішок), експериментальні біологічні дослідження, визначення впливу діалілівмісних присадок на динамічну міцність оливи за методикою ASTM D2783 (ГОСТ 9490-75) на чотирикульковій машині тертя.

### **У результаті проведених досліджень:**

- Було досліджено можливості застосування реакцій метатезису із закриттям циклу для одержання нових ізооксазоловмісних циклоалкенільних сульфоновмісних 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 та в результаті взаємодії солей сульфінових з відповідними галогенпохідними синтезовано широку низку 5-арилсульфометил-3-арилсульфопохідних ізооксазолу з активною метиленовою групою.
- В результаті алкілування по активній метиленовій групі, розташованій в  $\alpha$ -положенні по відношенню до  $\text{SO}_2$ -групи, алілбромідом було отримано низку відповідних діалілсульфонових похідних ізооксазолу.
- Вперше за допомогою рутенійкарбенового інденіліденового каталізатора першого покоління синтезовано широку низку циклопентенільвмісних арилсульфонів ізооксазольного ряду. Таким чином вперше показано принципову можливість поєднання циклопентенового та ізооксазольного фрагментів в одній молекулі.

- 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 ізооксазолівмісного ряду в результаті взаємодії відповідних ізооксазолівмісних амінів з сульфурилхлоридом з подальшим алкілуванням по NH-групі з утворенням діалілосульфонілдіамідів.
- Запропоновано зручний альтернативний шлях синтезу нових діалілівмісних сульфодіамідів ізооксазолівмісного 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*-(арилізооксазоліламід)сульфонів.
- Досліджено використання діалілсульфоніламідних похідних ізооксазолівмісного 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.

**Наукова новизна роботи.** Вперше синтезовано низку нових сульфовмісних похідних арилізооксазолів піролінового ряду реакціями метатезису із закриттям циклу (RCM). Встановлено принципову можливість проходження RCM серед похідних ізооксазолів за допомогою рутенійкарбенового каталізатора інденіліденового типу першого покоління та підібрані оптимальні умови проходження реакції.

Відпрацьовано зручні шляхи одержання нових діалкенілвмісних сульфонів ізооксазольного ряду, з яких реакціями метатезису із закриттям циклу вперше синтезовано нові циклопентенілвмісні похідні арилсульфонових похідних арилізооксазолів.

Знайдено та відпрацьовано зручні методи одержання нових N,N'-діалільних похідних *bis*-(арилізооксазоліламідо)сульфонів, зокрема відпрацюванню зручного способу одержання 1,3-*bis*-алілсульфодіаміду не описаною раніше взаємодією.

Вперше за допомогою реакцій метатезису із закриттям циклу синтезовано низку нових арилізооксазолілвмісних похідних тіадіазепін-1,1-діоксиду.

Проведено первинні теоретичні та експериментальні дослідження протигрибкової та протипухлинної активності синтезованих сполук в результаті чого було встановлено, що вони є малотоксичними та можуть представляти інтерес, як перспективні біологічно активні речовини.

Серед синтезованих сульфовмісних похідних ізооксазольного ряду було проведена оцінка динамічної міцності за методикою ASTM D2783 з використанням чотирикулькової машини тертя та вперше досліджено можливість застосування такого типу речовин в ролі протизносних присадок до синтетичних олив на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти для підвищення несучої здатності олив в результаті чого знайдено сполуку, що на 38% ефективніша за промислову присадку ДФ-11.

**Практичні результати досліджень.** Отримані результати, щодо дослідження можливостей синтезу нових потенційно практично корисних

ізооксазолемісних циклоалкенільних сульфолемісних за допомогою реакцій метатезису із закриттям циклу, як одним з потужних сучасним засобом синтезу складних органічних молекул можуть бути використаними для подальшого дослідження спрямованого на розробку ефективних препаративних методів синтезу низки нових, потенційно практично корисних циклоалкенільних та гетероциклоалкенільних сульфолемісних похідних нітрогенолемісних гетероциклічних систем, зокрема арилізооксазолів з використанням на заключній стадії реакції RCM. В свою чергу результати даного дослідження можуть суттєво розширити можливості одержання різноманітних практично корисних речовин та в багатьох випадках дозволяють суттєво скоротити кількість стадій та збільшити виходи цільових продуктів завдяки зміні стратегій синтезів.

Отримані результати, щодо проведених первинних біологічних випробувань серед синтезованих речовин показали, що розглянуті похідні є малотоксичними, крім того деякі них виявили протигрибкову та протипухлинну активності, що може бути використане як плацдарм для подальших пошуків різноманітних біологічно активних речовин.

В результаті досліджено можливості застосування речовин в ролі протизносних присадок до синтетичних олів на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти серед синтезованих діалілопохідних ізооксазолемісного ряду. Було виявлено сполуки, що можуть бути перспективними як протизносні та протизадирні присадки до авіаційних олів. Отримані дані можуть бути використані для подальших досліджень з пошуку нових, ефективних паливно-мастильних матеріалів.

Отримані результати, щодо пошуку зручних шляхів синтезу нових вихідних діалкенільних сульфолемісних ізооксазолемісного ряду – прекурсорів для проведення реакцій метатезису із закриттям циклу, та відповідне дослідження можливостей одержання нових циклоалкенільних та гетероциклоалкенільних сульфолемісних ізооксазолів, які можуть мати низку практично корисних властивостей також мають й фундаментальне значення



та можуть бути впроваджені у вищих навчальних закладах та науково-дослідних установах, що займаються проблемами органічного каталізу та синтезу нітрогеновмісних гетероциклічних систем (Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут» (НТУУ КПІ), Інститут органічної хімії НАН України, Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя).

Наукова робота на здобуття щорічної премії Президента України подається вперше.

Загальна кількість публікації за темою наукової роботи – 22, з них 6 статей у провідних вітчизняних та зарубіжних фахових журналах, одна з яких реферована в базі даних SCOPUS, 14 тез наукових доповідей, одержано 1 патент на корисну модель, 1 патент на винахід. Загальна кількість посилань на публікації складає 12 (згідно з базою даних Google Scholar) та 0 (згідно з базою даних SCOPUS); h-індекс – 2 (згідно з базою даних Google Scholar) та 0 (згідно з базою даних SCOPUS). За результатами роботи захищено кандидатську дисертацію.

Автор:

Молодший науковий співробітник  
відділу органічного та нафтохімічного синтезу  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії  
ім. В.П. Кухаря НАН України

О.В. Павлюк