

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

**ГОЛОВАТЮК**

**Володимир Миколайович**

УДК 41.64:541.124.7:547.315.2

**СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ  
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ**

02.00.13 - Нафтохімія та вуглехімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

Дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

**Київ-2017**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі органічного та нафтохімічного синтезу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

**Науковий керівник:** кандидат хімічних наук

**Кашковський Володимир Ілліч,**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
завідувач відділу органічного та нафтохімічного синтезу,  
заступник директора з наукової роботи

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор

**Суховсєв Володимир Володимирович,**

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,  
м. Ніжин, завідувач кафедри хімії

доктор хімічних наук, професор

старший науковий співробітник

**Ковтун Юрій Петрович,**

Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,  
провідний науковий співробітник відділу  
кольору та будови органічних сполук

Захист відбудеться 3 березня 2017 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 02094, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 02160, Київ-160, Харківське шосе, 50.

Автореферат розісланий «30» січня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

*Актуальність теми.* Метатезис є унікальним і оригінальним видом хімічних перетворень, при якому за участю металокарбенових комплексів відбувається перерозподіл ненасичених зв'язків в одній молекулі або між молекулами різних олефінів з утворенням інших олефінів. Відкриття цих реакцій започаткувало новий напрямок наукової та промислово-господарської діяльності і суттєво розширило можливості комплексної переробки нафти. На сьогодні реакції метатезису олефінів з успіхом використовуються при виробництві широкого спектру корисних нафтохімічних продуктів: синтетичних мастил, термореактивних уретанів і епоксидних смол, поверхнево-активних речовин, духмяних парфюмерних сполук, мономерів для полімерів з різними фізико-механічними властивостями, біологічно активних сполук - феромонів комах, гормонів і регуляторів росту рослин, антибіотиків, протипухлинних, заспокійливих, седативних та протитуберкульозних препаратів тощо. В багатьох випадках синтезовані реакціями метатезису олефіни досить складно, а іноді і взагалі неможливо одержати класичними методами органічної хімії. Це надає цьому напрямку досліджень актуальності та перспективності в органічному та нафтохімічному синтезі, хімії полімерів, медичній хімії та агрохімії.

Відомо, що п'ятичленні нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки відіграють значну роль у промисловому виробництві селективних розчинників, поліамідних і поліестерних волокон, пластифікаторів естерів целюлози, полівінілових спиртів, поліакрилонітрильних смол, мастильних матеріалів і гідравлічних рідин, присадок до мастил, фотостабілізаторів полімерних матеріалів, поверхнево-активних сполук, компонентів антифризів, фарб, піротехнічних засобів і низки фізіологічно активних, фармацевтичних та агрохімічних препаратів тощо. Використання реакцій метатезису для створення нових або функціоналізації вже існуючих п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук є важливим та перспективним напрямком розробки препаративних методів одержання нових алкенільвмісних речовин та напівпродуктів для подальших хімічних перетворень. Це зумовлює актуальність та перспективність такого напрямку досліджень в галузі органічного та нафтохімічного синтезу, як вивчення можливостей одержання нових похідних п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук за допомогою реакцій метатезису.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.* Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу органічного та нафтохімічного синтезу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України «Дослідження реакції метатезису

та її використання в процесах взаємоперетворення вуглеводнів» (№ держреєстрації 0103U005441), «Метатезис олефінів в реакціях одержання перспективних продуктів із нафтохімічної, хімічної та відновлювальної рослинної сировини» (№ держреєстрації 0108U000223), «Розробка методів одержання нових потенційно біологічно активних сполук шляхом реакцій метатезису» (№ держреєстрації 0113U003095).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи полягає в одержанні реакціями метатезису із закриттям циклу та крос-метатезису нових похідних ненасичених п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, які можуть мати низку практично корисних властивостей. Для досягнення цієї мети необхідно розв'язати наступні завдання:

- відпрацювати та оптимізувати препаративні методи синтезу рутенійкарбенових каталізаторів I, II, III покоління бензиліденового та I покоління фенілденіліденового типів;
- синтезувати нові діалкенільвмісні похідні тіолан- та тіолен-1,1-діоксидів та 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів - вихідні сполуки для проведення реакцій метатезису із закриттям циклу;
- провести реакції метатезису із закриттям циклу за допомогою рутенієвих каталізаторів бензиліденового та фенілденіліденового типів для одержання нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів і нових спіроциклоалкенільних похідних піразолідин-3,5-діону;
- синтезувати нові похідні 4-аліл-3,5-диметилпіразолу та провести реакції їх крос-метатезису з різними крос-партнерами за участю рутенійкарбенових каталізаторів для одержання нових функціоналізованих ненасичених похідних 3,5-диметилпіразолу;
- проаналізувати потенційні можливості застосування синтезованих продуктів метатезису в якості біологічно активних речовин.

**Об'єкт дослідження** – реакції метатезису із закриттям циклу та крос-метатезису.

**Предмет дослідження** – нові практично корисні похідні п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, одержані реакціями метатезису олефінів.

**Методи дослідження** – хімічний синтез, ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз (доведення структури синтезованих сполук), тонкошарова хроматографія (якісне встановлення перебігу реакції), колонкова хроматографія (очищення продуктів реакції від домішок), газова хроматографія (визначення кількості етилену, одержаного при реакціях

метатезису), комп'ютерний аналіз методом QSAR, експериментальні біологічні дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Оптимізовано препаративні методи синтезу бісфосфінових рутенієвих комплексів першого покоління бензиліденового та феніллінденіліденового типів. Вперше синтезовано два нових рутенійкарбенових катализатора метатезису олефінів з 2,6-диметилфенільними замісниками в *N*-гетероциклічному ліганді імідазолідинового типу. Розроблено новий підхід щодо отримання сульфонілхлоридів п'ятичленних циклічних сульфонів реакцією окиснювального хлорування їх бензилсульфідних похідних. Реакціями метатезису із закриттям циклу одержано нові піроліновмісні сульфоніламідні похідні п'ятичленних циклічних сульфонів. Досліджено можливість перебігу реакцій метатезису із закриттям циклу серед 4,4-діалкенілвмісних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів та синтезовано нові спіроциклоалкенільні сполуки з невідомим раніше сполученням піразолідин-3,5-діонових та циклоалкенільних кілець. Вперше проведено функціоналізацію алілвмісних 3,5-диметилпіразолів реакціями крос-метатезису та отримано нові похідні зазначеного діазолу. Проведено теоретичні та експериментальні дослідження гострої токсичності і аналгетичної активності, внаслідок чого серед синтезованих похідних знайдено речовини з низькою токсичністю та значною аналгетичною активністю, які конкурують за знеболювальною дією з препаратом «Анальгін». Методом QSAR-аналізу проведено комп'ютерні розрахунки вірогідної біологічної активності спіроциклоалкенільних похідних піразолідиндіону і функціоналізованих похідних диметилпіразолу, внаслідок чого знайдено перспективні потенційно біологічно активні речовини.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в розробці ефективних методів синтезу реакціями метатезису із закриттям циклу нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних тіолан- та тіолен-1,1-діоксидів та нових спіроциклоалкенільних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону, а також одержанні реакціями крос-метатезису нових функціоналізованих ненасичених похідних 3,5-диметилпіразолу.

**Особистий внесок здобувача.** Експериментальна робота, аналіз фізико-хімічних досліджень, встановлення будови продуктів реакцій, комп'ютерне прогнозування методом QSAR-аналізу потенційної біологічної активності синтезованих сполук, узагальнення результатів та формулювання наукових висновків зроблені дисертантом особисто. Постановку задачі та обговорення результатів роботи проведено з науковим керівником. Гостра токсичність та аналгетична активність спіроциклоалкенільних похідних піразолідиндіону досліджувалась в Запорізькому Національному Університеті під

керівництвом д.б.н., професора Бражка О.А. За безпосередньої участі автора були підготовлені друковані праці.

**Апробація результатів роботи.** За результатами виконаної роботи зроблено доповіді на XXIV Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України (Київ, 2009), VII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії ( Дніпропетровськ, 2009), IV Українській конференції «Домбровські хімічні читання 2010» (Львів, 2010), XXVI Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України (Київ, 2011), XXVII Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України (Київ, 2012), XXIX Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України (Київ, 2014), XXX Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України (Київ, 2015), XXVI Українській конференції з органічної хімії ( Полтава, 2016), III Міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (Ніжин, 2016).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 15 праць, з них 5 статей у провідних фахових журналах, 9 тез наукових доповідей та одержано 1 патент на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку використаних літературних джерел, що включає 185 найменувань.

Дисертаційна робота викладена на 143 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 15 таблицями, 55 схемами та 15 рисунками.

## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

Зміст даної роботи полягає в одержанні реакціями метатезису із закриттям циклу та реакціями крос-метатезису нових похідних п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук. Для проведення таких перетворень відпрацьовано та оптимізовано методи синтезу бісфосфінових рутенійвмісних каталізаторів бензиліденового та феніліденіліденового типів першого покоління, досліджено умови, які впливають на виходи та чистоту цих комплексів, а також синтезовано новий монофосфіновий каталізатор другого покоління з *N*-гетероциклічним лігандом та новий безфосфіновий каталізатор третього покоління. З використанням цих комплексів реакціями метатезису із закриттям циклу з вихідних діалільних сульфоніламідних похідних тіолан- та тіолен-1,1-діоксидів синтезовано нові піроліновмісні сульфоніламідні, а з 4,4-діалкенілзаміщених 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів - нові спіроциклоалкенільні діазолідини. Реакціями крос-

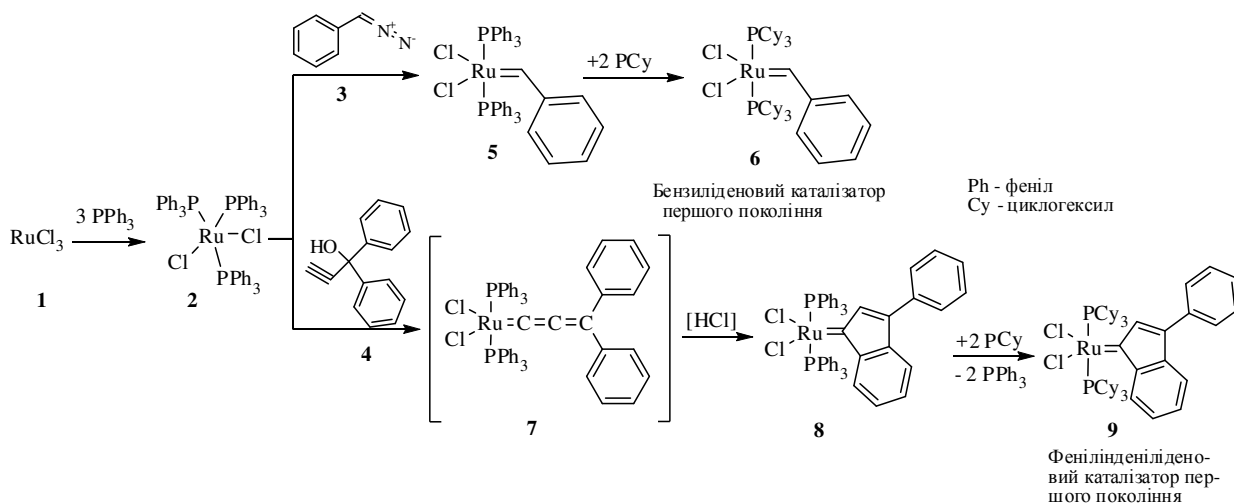
метатезису проведено функціоналізацію *N*-заміщених 4-аліл-3,5-диметилпіразолів та одержано нові функціоналізовані алкенилвмісні похідні 3,5-диметилпіразолу.

На основі експериментальних досліджень гострої токсичності та аналгетичної активності, і проведених методом QSAR-аналізу розрахунків, встановлено, що деякі синтезовані сполуки є малотоксичними та можуть мати потенційні аналгетичні, протизапальні та протитуберкульозні властивості, а також протипухлинну та протівірусну активності і здатність до інгібування ферменту протеїн(тирозин)фосфатази 1B.

### 1. Синтез рутенійкарбенових каталізаторів метатезису олефінів

На даний час найзручнішим методом синтезу бісфосфінових рутенійкарбенових каталізаторів метатезису олефінів є взаємодія одержаного з солі (1) трис(трифенілфосфін)рутенійдихлориду (2) з фенілдіазометаном (3) або 3,3-дифенілпропін-3-олом (4) за схемою 1.

Схема 1



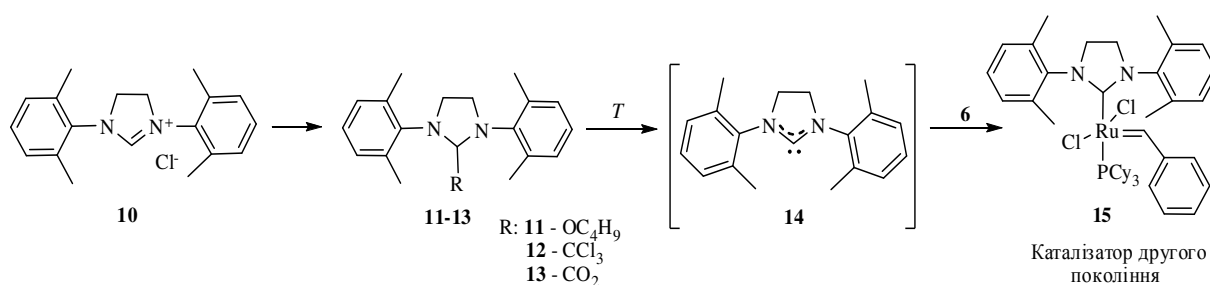
Подальшою заміною трифенілфосфінових лігандів в одержаних рутенієвих комплексах (5) та (8) на трициклогексилфосфінові синтезовано бензиліденовий (6) та фенілінденіліденовий (9) каталізатори метатезису першого покоління.

В процесі досліджень нами було з'ясовано основні фактори, що впливають на перебіг реакції одержання каталізатора (6). Встановлено, що при використанні виключно двократного мольного надлишку фенілдіазометану (3) та перебігу синтезу при температурі нижче – 90 °С сполука (5) утворюється з виходом 91 % та мінімальною кількістю побічних домішок. Це дозволяє одразу проводити її взаємодію з трициклогексилфосфіном, внаслідок чого утворюється каталізатор (6) з виходом 86 %.

При синтезі феніліденіліденового комплексу (**9**) в якості джерела гідрогенхлориду нами було використано оксалілхлорид та триметилхлоросілан замість ацетилхлориду, який при розкладанні утворює небажаний продукт – оцтову кислоту.

Враховуючи те, що заміна в бісфосфіновому рутенійкарбеновому каталізаторі бензиліденового типу одного фосфінового ліганду на *N*-гетероциклічний, згідно літературних даних, значно підвищує його каталітичну ефективність, нами досліджено можливості отримання не описаного в літературі карбенового комплексу рутенію з *N*-1,3-біс(2,6-диметилфеніл)імідазолідиновим лігандом. З цією метою, за схемою 2, з імідазолідинієвої солі (**10**) одержано прекурсор (**11-13**) *N*-гетероциклічного карбена (**14**), взаємодія яких з комплексом (**6**) при підвищеній температурі (60–80 °С) привела до утворення нового монофосфінового рутенійбензиліденового каталізатора другого покоління (**15**) з виходами 57–79 %.

Схема 2

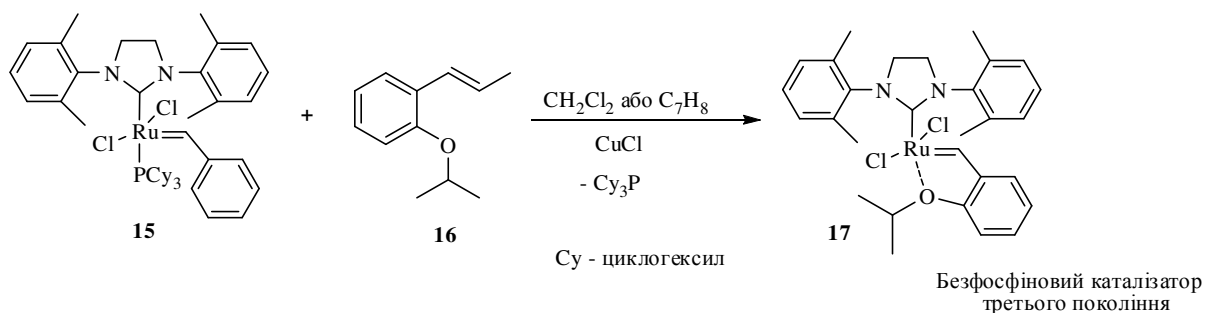


У подальшому, взаємодією (**15**) з 1-ізопропокси-2-пропенілбенzenом (**16**) за кімнатної температури в дихлорометані або толуені в присутності одного еквівалента купрум (I) хлориду, нами синтезовано ще один новий каталітично активний безфосфіновий комплекс рутенію (**17**) третього покоління з виходом 87 % (схема 3).

Будову сполук (**15**) та (**17**) підтверджено спектроскопією ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{31}\text{P}$  і методом елементного аналізу.

На теперішній час встановлено, що *N*-гетероциклічні безфосфінові комплекси рутенію третього покоління є найбільш прогресивними та універсальними, адже вони є більш термічно стійкими в розчинах, і відповідно, здатні проводити реакції метатезису, які потребують високих температур та доволі тривалого часу.

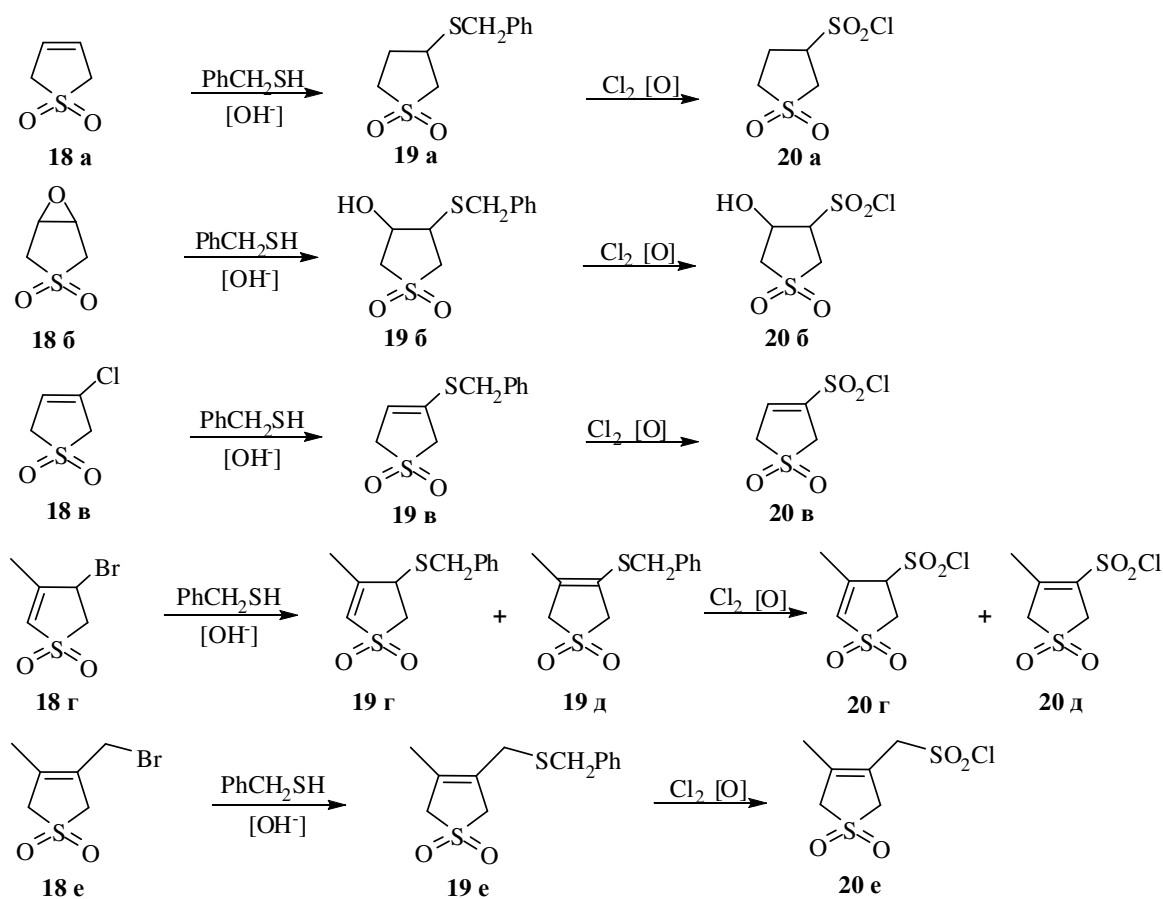


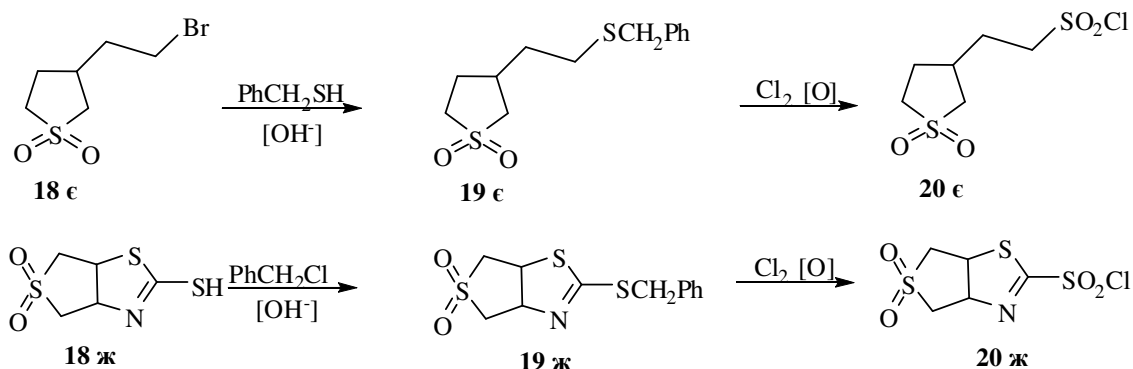


Таким чином, нами синтезовано чотири рутенійкарбенових каталізатора метатезису олефінів першого, другого та третього покоління, двоє з яких не були описані в літературі.

## 2. Реакції метатезису із закриттям циклу ненасичених сульфоніамідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів

Для дослідження можливостей синтезу нових піроліновмісних сульфоніамідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів реакцією метатезису із закриттям циклу спочатку одержано нові бензилсульфіди (**19 а-ж**), які методом окиснювального хлорування були переведені у відповідні, як уже відомі (**20 а-е**), так і нові (**20 є, ж**) сульфонілхлориди (схема 4).



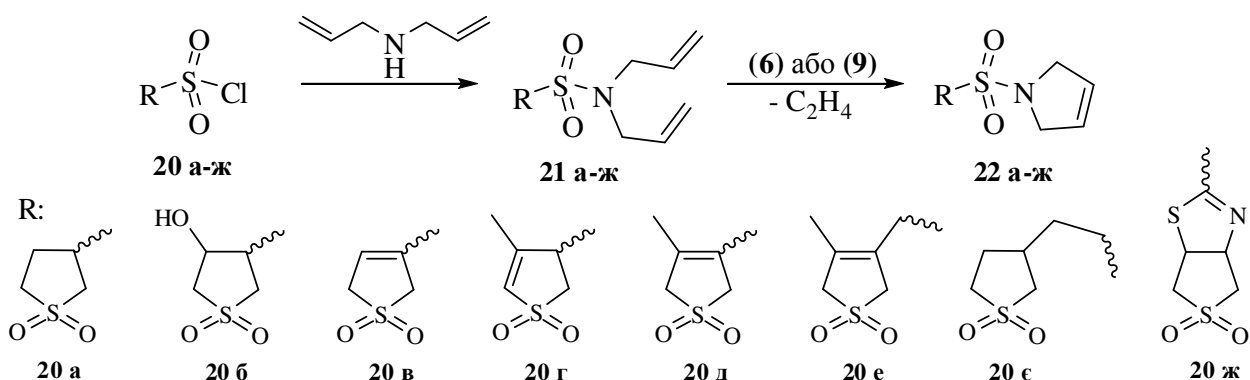


Слід зазначити, що запропонований нами вперше шлях окиснювального хлорування бензилсульфідів п'ятичленних циклічних сульфонів до сульфонілхлоридів є доволі простим і дозволяє зменшити кількість стадій синтезу та підвищити виходи цільових хлорангідридів сульфонових кислот (**20 а-е**) з 50 до 90 %.

В подальшому, при взаємодії сульфонілхлоридів з двома еквівалентами діаліламіну в сухому дихлорометані при 0–5 °С з високими виходами, було синтезовано низку нових діалілсульфоніламідів (**21 а-ж**) (схема 5).

У результаті вивчення можливостей застосування бісфосфінових рутенійкарбенових каталізаторів (**6**) та (**9**) для одержання нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів встановлено, що обидва комплекси здатні ефективно проводити метатезис із закриттям циклу з утворенням нових піроліновмісних сульфоніламідів (**22 а-ж**) (схема 5).

Схема 5



Варто відзначити, що феніліденіліденовий комплекс рутенію (**9**) у цій реакції виявився більш ефективним, ніж комплекс (**6**). Так, при використанні 3 мольних % бензиліденового каталізатора (**6**) реакція із закриттям циклу закінчується впродовж 20 хвилин за кімнатної температури, в той час як для досягнення аналогічних результатів достатньо 0,5 мольних % сполуки (**9**) та 10 хвилин часу. Така різниця в ефективності

зумовлена, згідно літературних даних, більшою термічною стабільністю фенілденіліденового комплексу (9) порівняно з бензиліденовим аналогом (6), і відповідно, більшим часом його «життя» в розчинах.

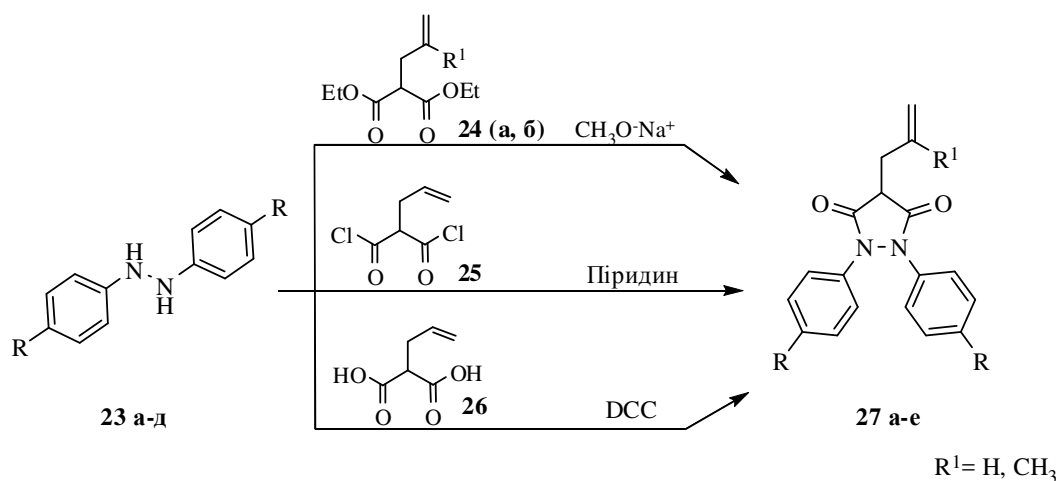
Також слід зауважити, що наявність у молекулах субстратів гідроксильної групи (21 б), подвійного зв'язку в циклах тіолен-1,1-діоксиду (21 в-е) або атома нітрогену в тiazолідиновому кільці (21 ж) не перешкоджають реакціям метатезису.

Будова синтезованих речовин (22 а-ж) підтверджена спектроскопією ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  та методом елементного аналізу. На утворення піролінових циклів з вихідних діалілсульфоніламідних сполук (21 а-ж) вказує зникнення сигналів чотирьох протонів термінальних  $\text{CH}_2$ -груп алільних замісників при 5,2–5,3 м.ч. та поява характерних для піролінового циклу сигналів двох вінільних протонів в області 5,7–6,0 м.ч.

### 3. Синтез нових спіроциклоалкенільних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону реакцією метатезису із закриттям циклу

З метою одержання нових похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону, які знаходять широке застосування в якості ефективних фармацевтичних засобів, досліджено можливості використання реакцій метатезису для розширення низки відомих похідних цього діазолідину.

Для цього декількома шляхами синтезовано нові 4-алкенілзаміщені 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діони (27 а-е) (схема 6).



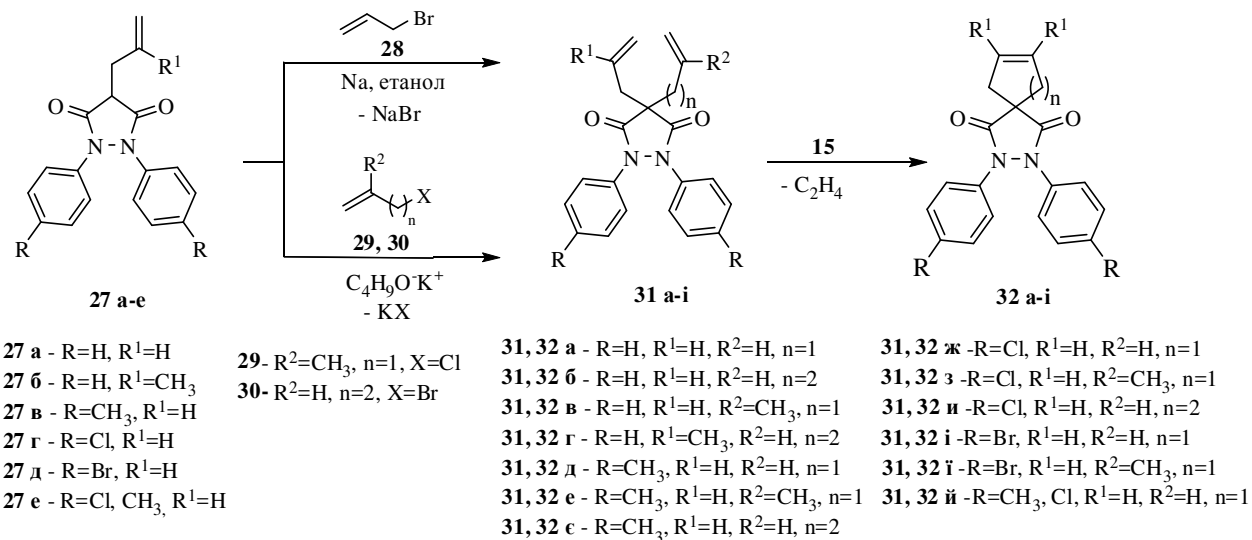
23 а- R = H; 23 б- R =  $\text{CH}_3$ ; 23 в- R = Cl; 23 г- R = Br; 23 д- R = CH, Cl; 27 а- R = H,  $R^1 = \text{H}$ ; 27 б- R = H,  $R^1 = \text{CH}_3$   
 27 в- R =  $\text{CH}_3$ ,  $R^1 = \text{H}$ ; 27 г- R = Cl,  $R^1 = \text{H}$ ; 27 д- R = Br,  $R^1 = \text{H}$ ; 27 е- R = Cl,  $\text{CH}_3$ ,  $R^1 = \text{H}$

Алкенілзаміщені 1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діони (27 а-е) одержували циклоконденсацією гідразобензенів (23 а-д) з похідними алкенілмалонових кислот: аліл- або

металілдіетилмалонатами (**24 а, б**) в присутності метоксиду натрію при високій температурі, дихлороангідридом алілмалонової кислоти (**25**) за участю піридину та алілмалонової кислоти (**26**) в присутності водовіднімаючого реагента – дициклогексилкарбодііміду.

Подальшим алкілюванням діазолідинів (**27 а-е**) по активному 4-му положенню гетероциклу синтезовано нові 4,4-діалкенільвнісні 1,2-діарилзаміщені піразолідин-3,5-діони (**28 а-м**) за схемою 7.

Схема 7



Після алкілювання піразолідинів (**27 а-е**) алілбромідом (**28**) в етанольному розчині натрій етоксиду цільові продукти (**31 а, д, ж, і, й**) виділено з виходами 80–91%. При застосуванні в якості алкілюючих реагентів менш реакційно здатних 3-хлоро-2-метилпропену (металілхлориду) (**29**) та 4-бromo-1-бутену (**30**) задовільних результатів вдалося досягти завдяки використанню сильнішої основи – третбутоксиду калію в сухому диметилсульфоксиді. Нові діазолідини (**31 б, в, г, е, є, з, и, ї**) отримано з виходами в межах 70–80 % (схема 7).

Спроби провести реакцію метатезису із закриттям циклу сполук (**31 а-й**) за допомогою бісфосфінових каталізаторів (**6**) та (**9**) виявились малоефективними, що зумовлено, згідно літературних даних, їх невисокою термічною стабільністю в розчинах, і як наслідок, коротким часом каталітичної активності.

Успіху вдалось досягти при застосуванні монофосфінового *N*-гетероциклічного каталізатора (**15**). Так, реакціями метатезису у розчині сухого дихлорометану при 42 °С протягом двох годин в присутності 3 мольних % комплексу (**15**), вперше синтезовано з виходами 70–90 % нові спіроциклоалкенільні похідні піразолідин-3,5-діонів (**32 а-й**) з невідомим раніше сполученням діазолідинового та алкенільного кілець.

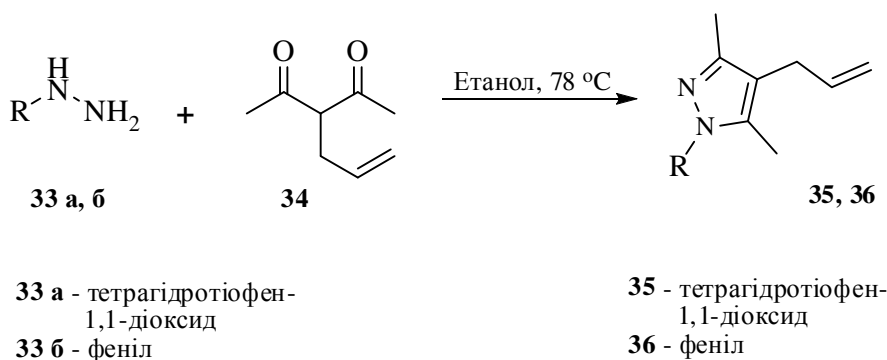
Будова сполук (**32 а-й**) підтверджена методом елементного аналізу та спектроскопією ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ . На утворення цільових продуктів метатезису вказує зникнення в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналів протонів при 4,8–5,3 м.ч., характерних для термінальних  $\text{CH}_2$ -груп алкенільних замісників та поява сигналів в області 5,7–5,9 м.ч., характерних для протонів, які знаходяться біля подвійного зв'язку в ненасиченому карбоциклі.

Слід зазначити, що наявність подвійного зв'язку в синтезованих реакціями метатезису похідних піразолідиндіонів відкриває широкі можливості для їх подальшої функціоналізації.

#### 4. Синтез нових алкенільмісних похідних N-заміщених 3,5-диметилпіразолів реакціями крос-метатезису

З метою вивчення можливостей одержання нових функціоналізованих похідних диметилпіразолу шляхом реакцій крос-метатезису нами синтезовано нові алілмісні N-заміщені 3,5-диметилпіразоли (**35, 36**) (схема 8).

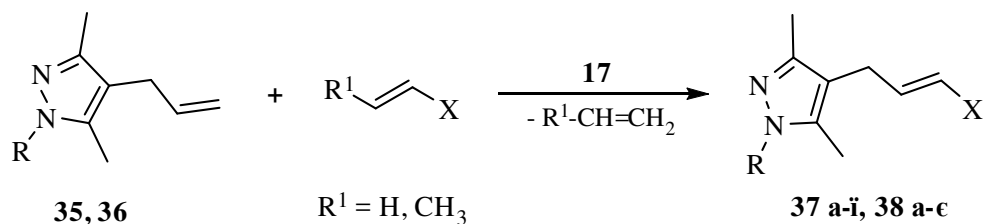
Схема 8



Конденсацією 1,1-діоксидотіолан-3-іл-гідразину (**33 а**) або фенолгідразину (**33 б**) з 3-алілацетилацетоном (**34**) протягом 5 годин при 78 °С було отримано відповідні алілдиметилпіразоли (**35, 36**) з виходами 80,3 % та 76,8 %, відповідно. Будову цих речовин підтверджено спектроскопією ЯМР та елементним аналізом.

Подальші дослідження показали, що бісфосфінові (**6**), (**9**) та монофосфіновий (**15**) комплекси не здатні ефективно каталізувати реакції крос-метатезису аліліпіразолів (**35, 36**) з ненасиченими функціоналізованими крос-партнерами.

Успіху вдалось досягти при використанні безфосфінового каталізатора третього покоління (**17**) у кількості 5–10 мольних %. Реакції крос-метатезису проведено в атмосфері сухого аргону при 42 °С протягом 12 годин в розчинах сухого дихлорометану при 2–4 кратному мольному надлишку відповідного крос-партнера за схемою 9.



**35, 37** - R- тетрагідротіофен-1,1-діоксид  
**36, 38** - R -феніл

**37:** **a** - X = COOCH<sub>3</sub>, **б** - X = CN, **в** - X = CHO, **г** - X = COCH<sub>3</sub>, **д** - X = CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, **е** - X = CH<sub>2</sub>PO(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),  
**є** - X = Ph, **ж** - X = (2-*i*Pr)Ph, **з** - X = CPh, **и** - X = CO(*p*-Me)Ph, **і** - X = CO(*p*-Et)Ph, **37i** - X = CO(2,5-diMe)Ph  
**38:** **a** - X = COOCH<sub>3</sub>, **б** - X = CN, **в** - X = CHO, **г** - X = COCH<sub>3</sub>, **д** - X = CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, **е** - X = CH<sub>2</sub>PO(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),  
**є** - X = Ph, **ж** - X = CPh, **з** - X = CO(*p*-Me)Ph

Продукти крос-метатезису (**37 а-і**, **38 а-є**) отримано з виходами від 20 до 90 %. Структури нових функціоналізованих похідних 4-алкенілзаміщених 3,5-диметилпіразолів підтверджено елементним аналізом і спектроскопією ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H. В усіх випадках у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H спостерігалось зникнення сигналів двох протонів кінцевої =CH<sub>2</sub>-групи при 4,95 м.ч. та поява двох сигналів вільних протонів групи –CH=CH– при 6,99 м.ч. і 5,69 м.ч., а також сигналів протонів, характерних для крос-партнерів.

Слід відмітити, що у спектрах усіх продуктів крос-метатезису (**37 а-і**, **38 а-є**) сигнали вільних протонів є дублетами з константами взаємодії 15,50–16,50 Гц. Це свідчить про те, що одержані нові функціоналізовані ненасичені продукти крос-метатезису є виключно Е-ізомерами.

## 5. Встановлення потенційної біологічної активності синтезованих сполук

Об'єктами дослідження потенційної біологічної активності було вибрано синтезовані реакціями метатезису із закриттям циклу спіроциклоалкенільні похідні діарилпіразолідин-3,5-діону, а також одержані крос-метатезисом функціоналізовані похідні диметилпіразолу. В рамках роботи зосереджено основну увагу на визначенні гострої токсичності, анагетичної активності, а також встановленні за допомогою QSAR-аналізу потенційної протизапальної та протитуберкульозної активності, здатності до пригнічення таких клітинних ліній людини, як MGC-803 (рак шлунку), MCF-7 (рак молочної залози) і SMMC-7721 (рак печінки), а також здатності до інгібування оберненої транскриптази вірусу (HIV-I) і протеїн(тирозин)фосфатази 1B (PTP 1B).

Дослідження гострої токсичності та анагетичної активності було проведено в Запорізькому національному університеті. Вивчення гострої токсичності синтезованих сполук здійснено шляхом вивчення токсичності віртуально та експериментально. На

першому етапі проводилось прогнозування біологічної активності комп'ютерним QSAR-аналізом за методологією комп'ютерної програми QuS, яка була розроблена та випробувана в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин біологічного факультету Запорізького національного університету. Наступна стадія полягала в проведенні експериментальних досліджень на 64 білих безпородних мишах, яким вводили речовини внутрішньочеревинно у вигляді тонкої водної суспензії, а середньолетальні дози ( $LD_{50}$ ) визначали за методом Прозоровського.

В результаті досліджень гострої токсичності розрахунковим та експериментальним шляхами, встановлено, що випробувані сполуки мають показники токсичності ( $LD_{50}$ ) від 225 до 550 мг/кг, тому їх можна віднести до малотоксичних речовин з перспективою подальших досліджень біологічної дії (табл. 1).

Таблиця 1

## Гостра токсичність досліджуваних сполук

Сполука	Прогнозована токсичність ( $LD_{50}$ (mg/kg))				Експериментальні дані (в/о введення, $LD_{50}$ (mg/kg))
	В/о введення (GUSAR)	Внутрішньовенне введення (GUSAR)	Оральне введення		
			(GUSAR)	(TEST)	
<b>32 а</b>	307,10	213,20	1622,00	1082,82	225±18
<b>32 д</b>	609,30	184,60	2555,00	1145,81	357±28
<b>32 ж</b>	709,90	250,80	2247,00	1275,02	566±45
<b>32 і</b>	727,80	361,10	1477,00	1902,55	450±35
<b>32 й</b>	866,20	138,60	1978,00	1778,99	306±42
<b>32 в</b>	379,70	181,90	1123,00	1203,89	306±42
<b>32 з</b>	646,30	167,00	1563,00	1470,36	525±51
<b>32 ї</b>	950,10	227,40	1297,00	2173,23	551±11

Вивчення анагетичної дії спіроциклопентельних похідних піразолідиндіонів проводили на білих безпородних мишах-самцях вагою 200–240 г з використанням моделі "оцтовокислих корчів". Експериментальні дослідження показали помірну анагетичну дію досліджуваних речовин (табл. 2). Проте сполуки (**32 а, д, й та ї**) мають досить виражену знеболювальну активність ( від 56 до 81 %) і за ефектом конкурують з відомим референс-препаратом із групи піразолонів «Анальгін», що є структурними аналогами досліджуваних речовин. Скринінгові дослідження підтвердили перспективність подальшого пошуку анагетиків в цьому ряді речовин.

Аналгетична активність сполук

№ з/п	Сполука	В/о введення, 1/20 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Кількість «корчів»	Аналгетична активність, %
1	<b>32 а</b>	10	4,0 ± 1,2	81
2	<b>32 д</b>	18	7,0 ± 2,1	67
3	<b>32 ж</b>	28	14,1 ± 2,7	33
4	<b>32 і</b>	22	13,0 ± 1,8	38
5	<b>32 й</b>	15	9,0 ± 2,7	57
6	<b>32 в</b>	15	12,1 ± 3,4	43
7	<b>32 з</b>	26	12,2 ± 1,4	42
8	<b>32 ї</b>	28	9,1 ± 2,7	56
9	Анальгін	50	9,0 ± 1,5	57
10	Контроль	–	21,0 ± 2,7	0

Для оцінки потенційної біологічної активності нітрогеновмісних продуктів метатезису QSAR-аналізом було побудовано моделі протизапальної, протитуберкульозної, пригнічувальної активності щодо таких ракових клітинних ліній людини, як MGC-803 (рак шлунку), MCF-7 (рак молочної залози) та SMMC-7721 (рак печінки), а також інгібуючих активностей оберненої транскриптази вірусу (HIV-I) та протеїн(тирозин)фосфатази 1В (PTP 1В). Для створення моделей було використано відомості про біологічну активність вже досліджених сполук, одержаних з літературних джерел та систематизовано в базах даних PubChem та ChEMBL. Мінімальні інгібуючі концентрації IC<sub>50</sub> (µM) сполук переведено в значення log (1/MIC), які використовували в подальшому в QSAR аналізі.

Для побудови QSAR моделей застосовано метод асоціативних штучних нейронних мереж (ASNN-Associative Neural Networks) та k найближчих сусідів (KNN- K- Nearest Neighbors). Прогнозуючу здатність регресійних моделей оцінювали за допомогою коефіцієнта перехресної оцінки q<sup>2</sup>. В QSAR моделюванні для розрахунку молекулярних дескрипторів використано пакети EState, ALogPS та DRAGON.

Отримані розрахункові результати показали, що спіроциклоалкенільні похідні піразолідин-3,5-діону **32 (а, б, в, г, д, е, є, ж, з, і, ї й)** та функціоналізовані похідні 3,5-диметилпіразолу **37 б, 38 (а, д)** мають значення мінімальних інгібуючих концентрацій log (1/IC<sub>50</sub> (µM)) від 5,0 до 7,8, що вказує на високу вірогідність прояву ними протизапальних та протитуберкульозних властивостей. Також сполуки **32 (а, б, д, є, ж, з, и, і, ї, й), 37 (а, б, є, ж, з, и, і, ї)** та **38 (б, г, д)**, згідно розрахункових даних, можуть мати цитотоксичну дію щодо ракових клітин людини MGC-803, MCF-7 та SMMC-7721, а також бути інгібіторами оберненої транскриптази вірусу (HIV-I) і протеїн(тирозин)фосфатази 1В (PTP 1В).



## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено нові підходи щодо одержання реакціями метатезису із закриттям циклу та крос-метатезису нових похідних ненасичених п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, які можуть мати низку практично корисних властивостей.

1. Відпрацьовано та оптимізовано відомі методи синтезу рутенійкарбенових каталізаторів першого, другого, третього поколінь бензиліденового типу та першого покоління феніліденіліденового типу. Вперше синтезовано два нових *N*-гетероциклічних рутенієвих комплекси II та III поколінь.
2. Реакціями метатезису із закриттям циклу синтезовано низку нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів.
3. При використанні *N*-гетероциклічного монофосфінового каталізатору другого покоління реакціями метатезису із закриттям циклу отримано нові спіроциклоалкенільні похідні 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону.
4. Синтезовано нові *N*-заміщені 4-аліл-3,5-диметилпіразоли та реакціями крос-метатезису з використанням *N*-гетероциклічного безфосфінового каталізатору третього покоління одержано нові функціоналізовані алкенільвмісні похідні *N*-заміщених 3,5-диметилпіразолів.
5. Експериментальними дослідженнями серед синтезованих сполук знайдено нові спіроциклоалкенільні похідні діарилпіразолідин-3,5-діонів з вираженою аналгетичною активністю, що конкурують з відомим фармацевтичним препаратом «Анальгін».
6. Розрахунками методом QSAR-аналізу та експериментальними дослідженнями показано, що похідні спіроциклічних піразолідин-3,5-діонів та функціоналізованих диметилпіразолів є малотоксичними та можуть мати потенційні протизапальні та протитуберкульозні властивості, а також протипухлинну, протівірусну активність та здатність до інгібування ферменту протейн-(тирозин) фосфатази 1В.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Головатюк В.М. Синтез нових сульфоніламідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів шляхом метатезису із закриттям циклу / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Доповіді НАН України. – 2011. – № 12. – С. 118–124.

2. Головатюк В.М. Синтез нових похідних 1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-гієніл)-3,5-диметилпіразолу шляхом реакцій крос-метатезису / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Доповіді НАН України. – 2012. – № 7. – С. 121–127.
3. Головатюк В.М. Синтез нових 4,4-спіроциклоалкенільних похідних 1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діонів реакціями метатезису із закриттям циклу / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Журн. орг. та фарм. хім. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 33–37.
4. Головатюк В.М. Синтез нових ненасичених похідних 1-феніл-3,5-диметилпіразолу реакціями крос-метатезису / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Укр. хім. журн. – 2015. – Т. 81, № 6. – С. 111–114.
5. Головатюк В.М. Вивчення гострої токсичності та аналгетичної активності нових спіроциклічних похідних піразолідин-3,5-діону / В.М. Головатюк, О.А. Бражко, В.І. Кашковський // Біологічний вісник МДПУ ім. Б. Хмельницького. – 2016. – 6 (3). – С. 149–153. doi: 10.15421/201681.
6. Пат. 111385 С2 Україна, МПК С07D 231/54 (2006.01). Спосіб отримання спіропохідних 1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діонів реакціями метатезису з закриттям циклу / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський; власник Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. – № а201405256 ; заявл. 19.05.2014 ; опублік. 25.04.2016, Бюл. № 8. – 2 с.
7. Головатюк В.М. Синтез новых гетероциклических лигандов для рутениевых катализаторов метатезиса олефинов / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Тези XXIV наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. – Каталіз та нафтохімія. – 2009. – № 17. – С. 105.
8. Головатюк В.М. Синтез лигандов для рутениевых катализаторов метатезиса олефинов / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Дніпропетровськ. – 2009. – С. 12.
9. Головатюк В.М. Синтез сучасних рутенієвих катализаторів метатезису та перспективи їх використання / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // IV Українська конференція «Домбровські хімічні читання 2010». – Львів. – 2010. – С. 58.
10. Головатюк В.М. Метатезис с закрытием цикла новых диаллилпроизводных пятичленных циклических сульфонов / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Тези XXVI наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. – Каталіз та нафтохімія. – 2011. – № 19. – С. 103.

11. Головатюк В.М. Функціоналізація нових похідних 3,5-диметилпіразолу реакціями крос-метатезису / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Тези XXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. – Каталіз та нафтохімія. – 2012. – № 21. – С. 168.

12. Головатюк В.М. Синтез нових спіроциклоалкенільних похідних піразолідин-3,5-діону реакціями метатезису із закриттям циклу / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Тези XXIX наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. – Каталіз та нафтохімія. – 2014. – № 23. – С. 108.

13. Головатюк В.М. Функціоналізація 1-феніл-3,5-диметил-4-алілпіразолу реакціями крос-метатезису / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Тези XXX наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. – Каталіз та нафтохімія. – 2015. – № 24. – С. 97.

14. Головатюк В.М. Дослідження потенційної біологічної активності спіроциклоалкенільних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський, О. А. Бражко // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 292.

15. Головатюк В.М. Дизайн та синтез нових спіроциклічних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів / В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський, О. А. Бражко // III Міжнародна науково-практична конференція «Координаційні сполуки: синтез і властивості». – Ніжин. – 2016. – С. 24-25.

## АНОТАЦІЯ

**Головатюк В. М. Синтез нових похідних п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук реакціями метатезису – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.13 - нафтохімія та вуглехімія. - Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 2017.

У дисертаційній роботі проведено розробку зручних препаративних методів синтезу рутенійкарбенових бісфосфінових каталізаторів бензиліденового та феніліденіліденового типів I покоління, а також синтезовано новий N-гетероциклічний монофосфіновий каталізатор II покоління та новий безфосфіновий каталізатор III покоління типу Ховейди-Граббса. Проведено синтез нових диалкенільних сульфоніламідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів та реакціями метатезису із закриттям циклу, з використанням рутенійвмісних бісфосфінових каталізаторів I покоління, одержано низку нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів.

Синтезовано низку нових 4,4-діалкенилзаміщених 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів та проведено за допомогою *N*-гетероциклического монофосфінового катализатора II покоління реакції їх метатезису із закриттям циклу, внаслідок яких отримано нові спіроциклоалкенильні похідні 1,2-дизаміщених піразолідин-3,5-діонів. Здійснено синтез *N*-заміщених похідних 4-аліл-3,5-диметилпіразолу та проведено за участю безфосфінового катализатора типу Ховейди-Граббса реакції крос-метатезису з різними крос-партнерами, внаслідок чого одержано нові функціоналізовані ненасичені похідні 3,5-диметилпіразолу. На основі розрахунків методом QSAR-аналізу та експериментальними дослідженнями встановлено, що деякі синтезовані сполуки є малотоксичними і можуть мати анальгетичну, протизапальну, протитуберкульозну та пригнічувальну активності щодо таких ракових клітинних ліній людини, як MGC-803 (рак шлунку), MCF-7 (рак молочної залози) та SMMC-7721 (рак печінки), а також бути інгібіторами оберненої транскриптази вірусу (HIV-I) та протеїн(тирозин)фосфатази 1B (PTP 1B).

*Ключові слова:* метатезис олефінів, катализатори Граббса, тіолан-1,1-діоксид, піразолідин-3,5-діон, 3,5-диметилпіразол, QSAR, протитуберкульозна активність, протизапальна та протипухлинна активність.

## АННОТАЦІЯ

**Головатюк В.Н. Синтез новых производных пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений реакциями метатезиса – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.13 – нефтехимия и углехимия. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена синтезу новых ненасыщенных производных пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений реакциями метатезиса с закрытием цикла и кросс-метатезиса с помощью рутенийкарбеновых катализаторов с целью получения новых соединений, которые могут обладать рядом практически полезных свойств.

В диссертационной работе проведено разработку удобных препаративных методов синтеза рутенийкарбеновых бисфосфиновых катализаторов бензилиденового и фенилинденилиденового типов I поколения, а также синтезирован новый *N*-гетероциклический монофосфиновый катализатор II поколения и новый безфосфиновый катализатор III поколения типа Ховейди-Граббса. Проведен синтез новых диалкенильных сульфониламидных производных пятичленных циклических сульфонов и, реакциями метатезиса с закрытием цикла, с использованием рутенийсодержащих бисфосфиновых катализаторов I поколения, получен ряд новых пироллинсодержащих сульфониламидных производных пятичленных

циклических сульфонов. Синтезирован ряд новых 4,4-диалкенилзамещенных 1,2-диарилпиразолидин-3,5-дионов и проведены с помощью *N*-гетероциклического монофосфинового катализатора II поколения реакции их метатезиса с закрытием цикла, вследствие чего получены новые спироциклоалкенильные производные 1,2-дизамещенных пиразолидин-3,5-дионов. Осуществлен синтез *N*-замещенных производных 4-аллил-3,5-диметилпиразола и проведены, при участии безфосфинового катализатора типа Ховейди-Граббса, реакции кросс-метатезиса с различными кросс-партнерами, в результате чего получены новые функционализированные ненасыщенные производные 3,5-диметилпиразола. На основании расчетов с помощью метода QSAR-анализа и экспериментальных исследований, установлено, что некоторые синтезированные соединения есть малотоксичными и могут проявлять анальгетическую, противовоспалительную, противотуберкулезную и подавляющую активности к таким раковым клеточным линиям человека, как MGC-803 (рак желудка), MCF-7 (рак молочной железы) и SMMC-7721 (рак печени), а также выступать ингибиторами обратной транскриптазы вируса (HIV-1) и протеин(тирозин)фосфатазы 1B (PTP 1B).

*Ключевые слова:* метатезис олефинов, катализаторы Граббса, тиолан-1,1-диоксид, пиразолидин-3,5-дион, 3,5-диметилпиразол, QSAR, противотуберкулезная активность, противовоспалительная и противоопухолевая активности.

## ANNOTATION

**Holovatiuk V.M. Synthesis of new derivatives of five membered nitrogen-containing heterocyclic compounds via metathesis reactions – Manuscript.**

Dissertation for the Candidate of Chemical Science degree in speciality 02.00.13 – Petrochemistry and Coal Chemistry. – Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2017.

The thesis is devoted to synthesis via ring-closing metathesis and cross-metathesis using ruthenium carbene catalysts of new unsaturated five membered nitrogen-containing heterocyclic compounds, which might have a series of practically useful properties.

In thesis it was carried out development of the convenient preparative methods of ruthenium carbene bisphosphine benzyldiene and phenylindenylidene the first generation catalysts synthesis, as well as it was synthesized the new *N*-heterocyclic monophosphine second generation catalyst and the new phosphineless third generation Hoveyda-Grubbs type catalyst.

New dialkenic sulfonylamide five-membered cyclic sulfone derivatives were synthesized, and using ruthenium-containing bisphosphine benzyldiene- and phenylindenylidene

catalysts it was carried out ring-closing metathesis. In result we obtained a series of the new pyrrolidine containing five-membered cyclic sulfones sulfonylamide derivatives.

It was synthesized a series of the new 4,4-dialkenyl-containing 1,2-diarylpyrazolidine-3,5-diones and by means of *N*-heterocyclic monophosphine second generation catalyst it was carried out ring-closing metathesis. As a result it has been obtained a series of the new spirocycloalkenic 1,2-diarylpyrazolidine-3,5-dione derivatives.

It was synthesized a new *N*-substituted 4-allyl-3,5-dimethylpyrazole derivatives and with the help of phosphineless III generation Hoveyda-Grubbs type catalyst we were carried out cross-metathesis reactions with a various cross-partners. In result we obtained a series of new functionalized unsaturated 3,5-dimethylpyrazole derivatives.

It was studied the acute toxicity of spirodiazolidines with QSAR-analysis by QuS computer design and experimentally on mammalian (mice). These compounds had low toxicity and toxic values decreased with introduction of methyl substituent in cyclopentenic ring and other substituents in compound aromatic fragments. Obtained by nonexperimental and experimental methods the acute toxicity values have similar magnitudes, and this fact allows to apply the computer prognosis in further investigations and design of new bioactive molecules.

It was carried out the research of analgesic activity of new spirocyclic pyrazolidinedione derivatives. We proved that some compounds of the studied range have significant analgesic activity to be competed with well-known pyrazolone containing drug "Analgin".

On the basis of calculation to be made via QSAR-analysis method and experimental research it was determined, that some of synthesized compound may show anti-inflammatory, antituberculosis and cytotoxic activities against MGC-803 (gastric cancer), MCF-7 (breast cancer) and SMMC-7721 (hepatic cancer) human cancer cell lines, and might inhibit HIV-1 reverse transcriptase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B).

*Keywords:* metathesis, Grubbs catalysts, thiolane-1,1-dioxide, pyrazolidine-3,5-dione, 3,5-dimethylpyrazole, QSAR, anti-inflammatory, antituberculosis and anticancer activities.