

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

**Павлюк  
Олександр Віталійович**

УДК 41.64:541.124.7:547.315.2

**СИНТЕЗ НОВИХ ЦИКЛО- ТА ГЕТЕРОЦИКЛОАЛКЕНІЛВМІСНИХ  
СУЛЬФОВМІСНИХ ПОХІДНИХ ІЗОКСАЗОЛУ РЕАКЦІЯМИ  
МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ**

02.00.13 - Нафтохімія та вуглехімія  
**АВТОРЕФЕРАТ**

Дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

**Київ-2020**

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

**Науковий керівник** кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник

**Кашковський Володимир Ілліч,**

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

### Офіційні опоненти

доктор хімічних наук, професор

**Ковтун Юрій Петрович,**

Інститут органічної хімії НАН України,  
старший науковий співробітник відділу  
кольору та будови органічних сполук

доктор хімічних наук,

**Лісняк Владислав Владиславович,**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,  
старший науковий співробітник НДЛ "Хімічний аналіз  
об'єктів навколишнього середовища та контроль  
виробництва" кафедри аналітичної хімії

Захист відбудеться "15" жовтня 2020 р. о 10 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, 02094, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, 02160, Київ-160, Харківське шосе, 50, або на сайті Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України за посиланням <https://bpc.kiev.ua/ua/iborc/dissertations/>  
Автореферат розісланий "15" вересня 2020 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Розробка методів одержання та синтезу нових практично корисних речовин з доступної нафтохімічної сировини є одним з найважливіших завдань сучасної органічної хімії та нафтохімії. З цієї точки зору реакції метатезису олефінів є унікальним сучасним інструментом у руках науковців, що дозволяє за допомогою металокарбенових каталізаторів здійснити перерозподіл ненасичених зв'язків карбонового скелету по новому, як в одній молекулі, так і між молекулами різних олефінів з утворенням нових ненасичених сполук. Метатезис олефінів з різноманітними функціональними групами дозволяє одержувати 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 конверсії пропілену в суміш етилену та бутілену, а також обернений процес отримання пропілену з використанням реакцій метатезису. З успіхом реакції метатезису 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.

Нітрогеновмісні гетероциклічні п'ятичленні сполуки 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. Ізооксазоли є одним з цікавих, але найменш вивчених представників п'ятичленних гетероциклічних сполук. Тому дослідження можливостей використання реакцій метатезису із закриттям циклу для синтезу різноманітних нових сульфовмісних похідних ізооксазолу є перспективним та важливим напрямком органічного та нафтохімічного синтезу. 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 в галузі органічного та нафтохімічного синтезу з метою вивчення можливостей одержання нових потенційно практично корисних циклоалкенільних сульфовмісних похідних ізооксазолу за допомогою реакцій метатезису із закриттям циклу.

**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 ім. В.П. Кухаря НАН України: «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), «Розробка методів синтезу нових похідних гетероциклоалкенів реакціями метатезису» (№ держреєстрації 0118U003122).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи полягає в розробці шляхів синтезу та одержанні нових, потенційно практично корисних цикло- та гетероциклоалкенільних сульфовмісних похідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу. Для досягнення цієї мети необхідно розв'язати наступні завдання:

- Вивчити можливості застосування реакцій метатезису із закриттям циклу (RCM) для одержання нових карбо- та гетероциклоалкенільних сульфовмісних похідних ізооксазольного ряду.
- Відпрацювати та оптимізувати препаративні методи синтезу 3,5 - дизаміщених метансульфонілхлоридів ізооксазольного ряду.
- Синтезувати нові 3-арил- та 3-хлороарилвмісні N,N-діалілсульфоніламідів ізооксазольного ряду – вихідні сполуки для проведення реакцій RCM.
- Провести реакції RCM за допомогою рутенійкарбенового інденіліденового каталізатора для отримання піроліновмісних 3-арилзаміщених та 3-хлороарилвмісних сульфоніламідів ізооксазолу.
- Синтезувати 5-арилсульфометил-3-арилсульфопохідні ізооксазолу з активною метиленовою групою та перетворити їх у відповідні діалілвмісні похідні – вихідні сполуки для проведення реакцій RCM.
- Отримати нові циклопентенілвмісні сульфи ізооксазольного ряду за допомогою реакції RCM.
- Дослідити можливості та відпрацювати зручні методи синтезу нових діалілвмісних сульфодіамідів ізооксазольного ряду.
- Провести реакції RCM та отримати низку нових ізооксазолвмісних похідних тіадіазепіну за допомогою рутенійкарбенового інденіліденового каталізатора.
- Проаналізувати можливості застосування синтезованих продуктів в якості потенційно біологічно активних речовин.
- Дослідити можливість використання одержаних речовин в якості присадок до авіаційної оливи на базі естеру пентаеритриту та масляної кислоти.

**Об'єкт дослідження:** реакції метатезису із закриттям циклу.

**Предмет дослідження** – нові потенційно практично корисні цикло- та гетероциклоалкенільні сульфовмісні похідні ізооксазольного ряду, що синтезовані за допомогою реакцій RCM.

**Методи дослідження** – 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 діалілвмісних присадок на динамічну міцність оливи за методикою ASTM D2783 (ГОСТ 9490-75) на чотирикульковій машині тертя.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше синтезовано низку нових піролінових сульфовмісних похідних арилізооксазолів реакціями RCM.

Вперше синтезовано нові циклопентенілвмісні похідні арилсульфонових похідних арилізооксазолів.

Знайдено та відпрацьовано зручні методи одержання нових N,N'-діалільних похідних *bis*-(арилізооксазоліламід)сульфонів.

Вперше синтезовано низку нових арилізооксазолілвмісних похідних тіадіазепін-1,1-діоксиду реакцією RCM.

Проведено первинні теоретичні та експериментальні дослідження протигрибкової та протипухлинної активності синтезованих сполук в результаті яких знайдено перспективні біологічно активні речовини.

Досліджено можливості застосування низки синтезованих речовин в ролі протизносних присадок до синтетичних авіаційних олів в результаті чого знайдено сполуку, що на 38% ефективніша за промислову присадку ДФ-11.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в розробці ефективних препаративних методів синтезу низки нових, потенційно практично корисних циклоалкенільних та гетероциклоалкенільних сульфовмісних похідних арилізооксазолів з використанням на заключній стадії реакції RCM.

**Особистий внесок здобувача.** Препаративна і експериментальна частини роботи, аналіз фізико-хімічних, спектральних досліджень та встановлення структури синтезованих сполук, формулювання висновків, а також узагальнення результатів здійснено особисто дисертантом. Постановку задачі та обговорення результатів роботи проведено з науковим керівником к.х.н. Кашковським В. І. та к.х.н. Безуглим Ю. В. Експериментальні дослідження протигрибкової активності проведені у відділі медико-біологічних досліджень (ІБОНХ ім. В.П. Кухаря) к.х.н. Годиною Д.М. під керівництвом к.б.н. Метелиці Л.М. Протипухлинна активність вивчалася в національному інституті раку США (National Cancer Institute of Heals, USA) в рамках Development of Therapeutic Program. Дослідження впливу діалкенілвмісних сульфоніламідів ізооксазольного ряду в якості присадок для підвищення протизношувальної здатності авіаційних олів здійснено в відділі гомогенного каталізу та присадок до нафтопродуктів (ІБОНХ ім. В.П. Кухаря) під керівництвом к.х.н. Пилявского В.С.

**Апробація результатів роботи.** За результатами виконаної роботи зроблено доповіді на II Міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (м. Ніжин 16-17 травня 2013), I Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (м. Ніжин, 11 квітня 2014), XXIX науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (м. Київ, 27-28 березня 2014), II Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (м. Ніжин, 10 квітня 2015), XXX науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (м. Київ, 26-27 березня 2015), III Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (м. Ніжин, 2016), III Міжнародній науково-практичній конференції

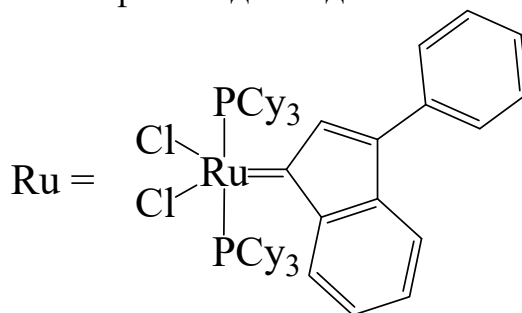
«Координаційні сполуки: синтез і властивості» (м. Ніжин, 6–7 жовтня 2016), XXXII науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (м. Київ, 23-24 березня 2017), V Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (м. Ніжин, 12 квітня 2018), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (м. Ніжин, 27–28 жовтня 2018), XXXIII науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії, присвячується 100-річчю Національної академії наук України (м. Київ, 16 – 17 травня 2018), XXXIV науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря (м. Київ, 16 травня 2019).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 19 праць, з них 6 статей у провідних фахових журналах, одна з яких реферована в базі даних SCOPUS, 12 тез наукових доповідей та одержано 1 патент на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, шести розділів, висновків та списку використаних літературних джерел, що включає 148 найменувань. Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 10 таблицями, 106 схемами та 76 рисунками.

## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

Суть даної роботи полягає в розробці зручних методів синтезу та отриманні нових, потенційно практично корисних циклоалкенільних та гетероциклоалкенільних сульфовмісних похідних арилізооксазолів. Для утворення алкенільних циклів на останній стадії синтетичних послідовностей була застосована реакція RCM. Цю реакцію проводили за допомогою рутенійкарбенового *бис*-трициклогексилфосфінвмісного фенілінденіліденового каталізатора [Ru].



З діалілсульфоніламідів арилізооксазолів [RCM] було синтезовано низку нових піроліновмісних сульфоніламідів ізооксазольного ряду.

З діалілпохідних арилсульфонів ізооксазольного ряду метатезисом із закриттям циклу було одержано відповідні циклопентенільвмісні сульфи.

N,N'-діалліл-*бис*-(арилізооксазоліл)амідосульфи, які синтезовані двома різними шляхами, реакцією RCM були перетворені у відповідні арилізооксазолілвмісні 1,1-діоксиди тіадіазепіну.

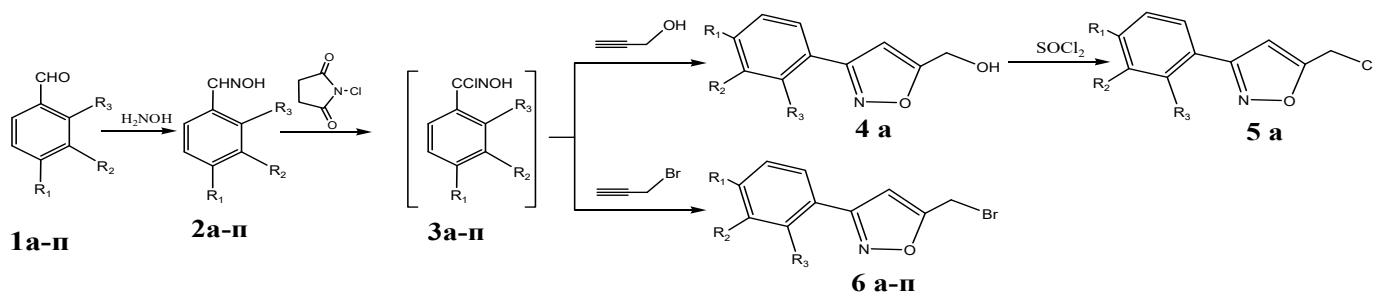
На основі експериментальних досліджень протигрибкової та протипухлинної активностей, та використовуючи пакет програм ACDLABS, було встановлено, що досліджувані сполуки є малотоксичними та нездатними до біоаккумуляції, а низка одержаних речовин може мати протигрибкові та протипухлинні активності.

Були проведені дослідження можливостей застосування діалкенілвмісних 3-арилізооксазол-5-іл-метиленсульфоніламідів в якості присадок для підвищення протизношувальної здатності авіаційних олив на основі естеру пентаеритриту та синтетичних жирних кислот, що дозволило виявити сполуку з вираженим протизношним ефектом.

## 1. Синтез нових піролінових сульфвмісних похідних арилізооксазолів

Реакції RCM є перспективним методом одержання циклоалкенілвмісних і, зокрема, циклоалкеніламідних похідних. Варто зауважити, що до початку наших робіт в літературі були відсутні відомості щодо отримання сполук такого типу серед похідних ізооксазолу. В ході дослідження можливостей одержання таких похідних, нами з низки ароматичних альдегідів (**1а-п**) синтезовано відповідні оксими (**2а-п**), які в подальшому реакцією Квіліко перетворено у галогенопохідні ізооксазолів (**5а, 6а-п**) (схема 1).

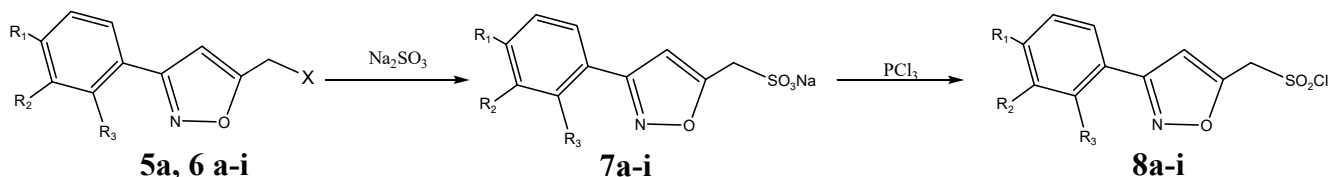
Схема 1



- а**  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ; **б**  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ; **в**  $R_1 = OC_2H_5$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ; **г**  $R_1 = OC_3H_7$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ;  
**д**  $R_1 = OC_4H_9$ -н,  $R_2 = R_3 = H$ ; **е**  $R_1 = OCH_2C_6H_5$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ; **є**  $R_1 = R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ; **ж**  $R_1 = OC_2H_5$ ,  $R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ;  
**з**  $R_1 = OC_4H_9$ -н,  $R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ; **и**  $R_1 = OCH_2C_6H_5$ ,  $R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ; **і**  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = OCH_3$ ;  
**к**  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = OC_2H_5$ ; **л**  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = OC_3H_4$ -н; **м**  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = OC_4H_9$ -н; **н**  $R_1 = OCH_3$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ;  
**о**  $R_1 = OCH_3$ ,  $R_2 = OC_2H_5$ ,  $R_3 = H$ ; **п**  $R_1 = R_2 = OC_2H_5$ ,  $R_3 = H$ .

В результаті взаємодії отриманих похідних ізооксазолу з натрій сульфідом синтезовано натрієві солі сульфонових кислот (**7а-і**), які були перетворені у відповідні нові ізооксазоловмісні сульфонілхлориди (**8а-і**) дією пентахлориду фосфору (схема 2).

Схема 2

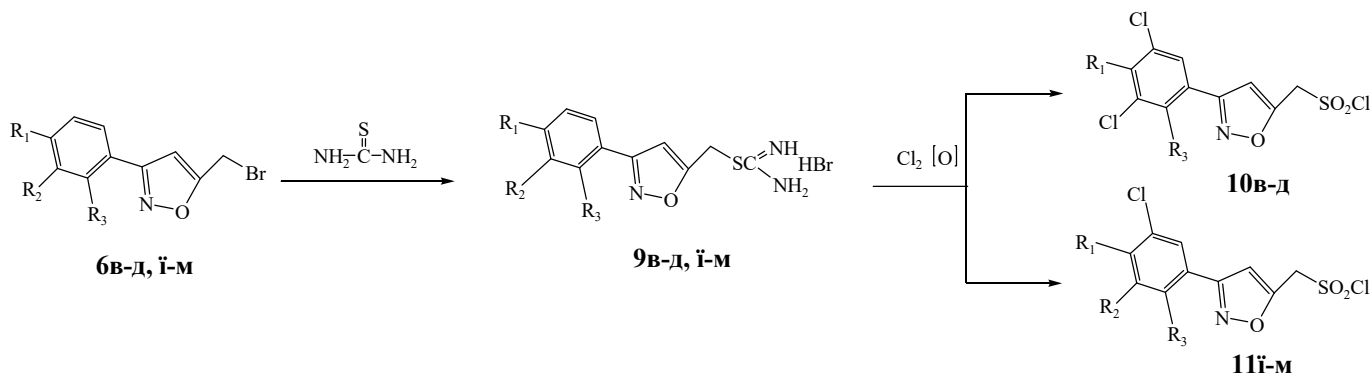


**5а** -X = Cl; **6а-і**-X = Br;

- а**  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ; **б**  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ; **в**  $R_1 = OC_2H_5$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ; **г**  $R_1 = OC_3H_7$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ;  
**д**  $R_1 = OC_4H_9$ -н,  $R_2 = R_3 = H$ ; **е**  $R_1 = OCH_2C_6H_5$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ; **є**  $R_1 = R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ;  
**ж**  $R_1 = OC_2H_5$ ,  $R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ; **з**  $R_1 = OC_4H_9$ ,  $R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$ ; **и**  $R_1 = OCH_2C_6H_5$ ,  $R_2 = OCH_3$ ,  $R_3 = H$

Нами були досліджені можливості синтезу нових сульфонілхлоридів арилізооксазольного ряду іншим шляхом – реакцією окиснювального хлорування. З цією метою взаємодією тіосечовини з галогенопохідними (**6в-д, і-м**) були синтезовані відповідні ізотіуронієві соли (**9в-д, і-м**) (схема 3).

Схема 3



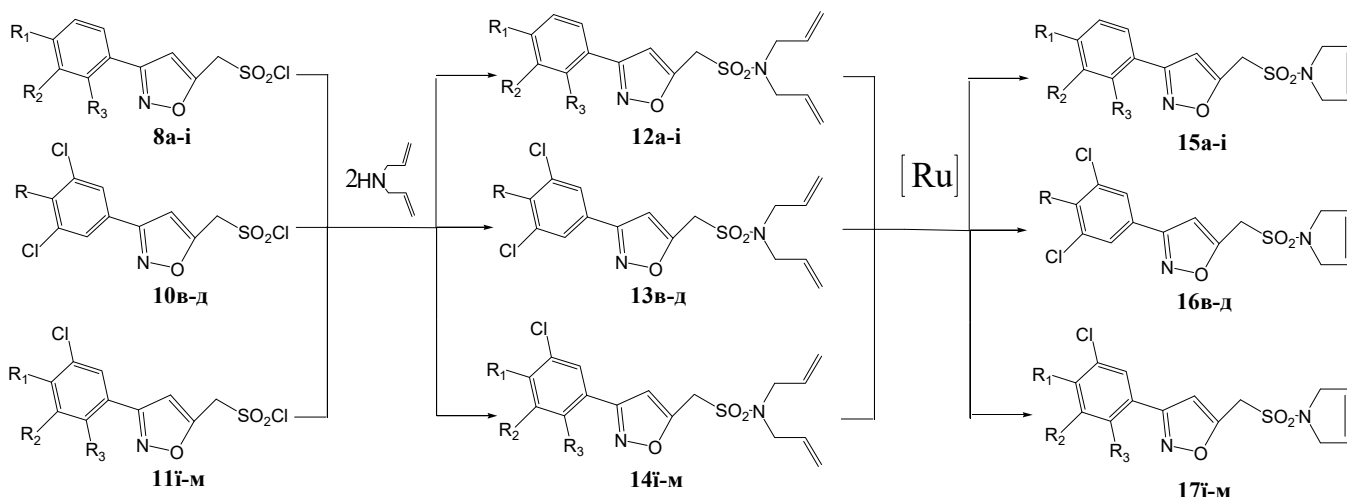
в:  $R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ; г:  $R_1 = \text{OC}_3\text{H}_7\text{-н}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ; д:  $R_1 = \text{OC}_4\text{H}_9\text{-н}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ;  
 і:  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OCH}_3$ ; і:  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ; й:  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OC}_3\text{H}_7\text{-н}$ ;  
 к:  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OC}_4\text{H}_9\text{-н}$ .

Будова сполук (**9в-д, і-м**) підтверджена даними спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  та елементного аналізу. Окиснювальне хлорування сполук (**9в-д, і-м**) проводили в суміші оцтової кислоти з водою (1:1) надлишком газоподібного хлору за температури близько  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . В результаті були одержані нові хлороарилвмісні сульфонілхлориди (**10в-д**) та (**11і-м**).

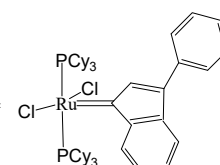
Встановлено, що в умовах проведення цієї реакції при наявності алкоксильного замісника в бензольному кільці, проходить не тільки утворення сульфонілхлоридної групи, але й хлорування бензеновому кільці (схема 3). Кількість та розташування атомів хлору в кільці сульфонілхлоридів (**10в-д**), (**11і-м**) залежить від розташування алкоксильного замісника у вихідних ізотіуронієвих солях. Будову сполук (**10 в-д**), (**11 і-м**) підтверджено даними спектроскопії ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  та елементного аналізу.

Шляхом взаємодії сульфонілхлоридів (**8а-і**), (**10в-д**), (**11і-м**) з двома еквівалентами діаліламіну в розчинах сухого дихлорометану за температури  $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$  було синтезовано відповідні діалілсульфоніламіді (**12а-і**), (**13в-д**), (**14і-м**) (схема 4).





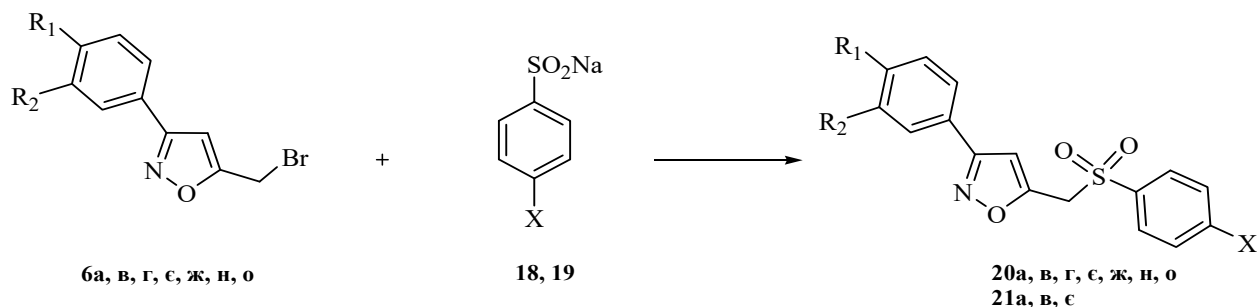
**а**  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ; **б**  $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$ ; **в**  $R_1 = OC_2H_5, R_2 = R_3 = H$ ;  
**г**  $R_1 = OC_3H_7, R_2 = R_3 = H$ ; **д**  $R_1 = OC_4H_9-n, R_2 = R_3 = H$ ; **е**  $R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = R_3 = H$ ;  
**є**  $R_1 = R_2 = OCH_3, R_3 = H$ ; **ж**  $R_1 = OC_2H_5, R_2 = OCH_3, R_3 = H$ ; **з**  $R_1 = OC_4H_9-n, R_2 = OCH_3, R_3 = H$ ;  
**і**  $R_1 = OCH_2C_6H_5, R_2 = OCH_3, R_3 = H$ ; **ї**  $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_3$ ; **к**  $R_1 = R_2 = H, R_3 = OC_2H_5$ ;  
**л**  $R_1 = R_2 = H, R_3 = OC_3H_4-n$ ; **м**  $R_1 = R_2 = H, R_3 = OC_4H_9-n$



Будова цих речовин підтверджена даними спектроскопії ЯМР  $^1H$  та елементного аналізу. З метою одержання нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних арилізооксазолів були досліджені можливості проведення реакції RCM речовин (**12а-і**), (**13в-д**), (**14ї-м**). Встановлено, що ця реакція проходить в розчині сухого дегазованого дихлорометану в атмосфері аргону за температури 20-25 °С протягом 30-40 хв. під дією 1% мольного бістрициклогексилфосфінового фенілінденіліденового каталізатора [Ru]. В результаті нами з високими виходами (70-92%) було синтезовано нові цільові піроліновмісні похідні (**15а-і**), (**16в-д**), (**17ї-м**) (схема 4), будова яких підтверджена за допомогою даних спектроскопії ЯМР  $^1H$  та елементного аналізу. На утворення цільових продуктів з вихідних діалілпохідних вказує зникнення сигналів чотирьох протонів термінальних  $CH_2$ -груп алільних замісників при 5,23-5,25 м.ч. та поява в спектрах ЯМР  $^1H$  продуктів сигналів двох вінільних протонів в області 5,74-5,85 м.ч. характерних для піролінового фрагмента.

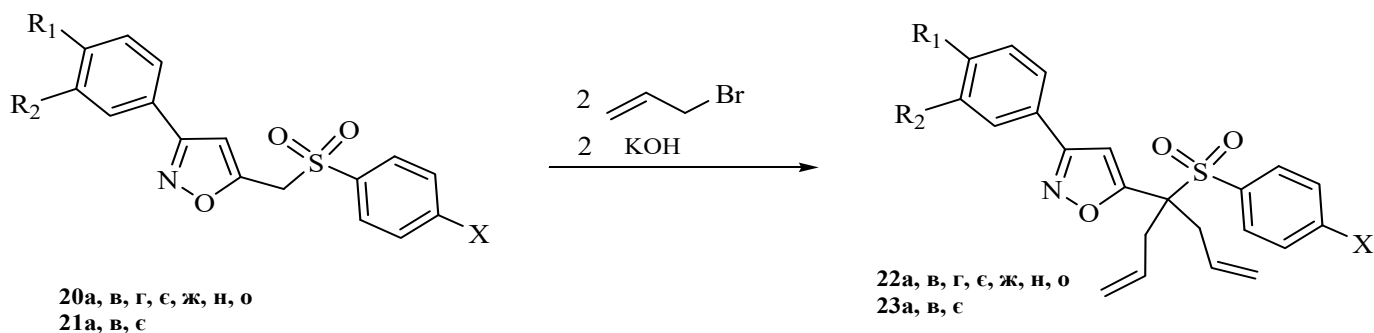
## 2. Синтез ізооксазоловмісних арилциклопентенілсульфонів за допомогою реакцій RCM

Серед різноманітних похідних ізооксазолу сульфопохідні є одними з найбільш інтенсивно досліджуваних типів сполук. Наявність подвійного зв'язку в молекулах циклоалкенільних речовин, які можуть бути отримані за допомогою реакцій RCM, відкриває широкі можливості для їх подальшої функціоналізації. З метою розширення низки відомих циклоалкенільних сульфопохідних ізооксазолу нами було синтезовано нові сульфони ізооксазольного ряду (**20а, в, г, є, ж**), (**21а, в, є**). Ці речовини були одержані алкілуванням натрієвих солей сульфонової кислоти (**18, 19**) відповідними бромпохідними ізооксазолу (**6 а, в, г, є, ж, н, о**) у водно-спиртових розчинах (схема 5).

**6а** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H**6в** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H**6г** R<sub>1</sub> = OC<sub>3</sub>H<sub>7-н</sub>, R<sub>2</sub> = H**6є** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>**6ж** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>**6н** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H**6о** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>**18** X = CH<sub>3</sub>**19** X = Cl**20а** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20в** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20г** R<sub>1</sub> = OC<sub>3</sub>H<sub>7-н</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20є** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = CH<sub>3</sub>**20ж** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = CH<sub>3</sub>**20н** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20о** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = CH<sub>3</sub>**21а** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, X = Cl**21в** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = Cl**21є** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = Cl

Цільові сульфони виділені з високими виходами (69-85%). Їх будова підтверджена за допомогою ЯМР-спектроскопії на ядрах <sup>1</sup>H та елементного аналізу.

Алкілуванням сульфонів (**18, 19**) по активній метиленовій групі двома еквівалентами алілброміду (з 40% надлишком) в присутності калій гідроксиду (з 50% надлишком) в розчині диметилформаміду синтезовані діалілпохідні (**22а, в, г, є, ж, н, о**), (**23а, в, є**) (схема 6).

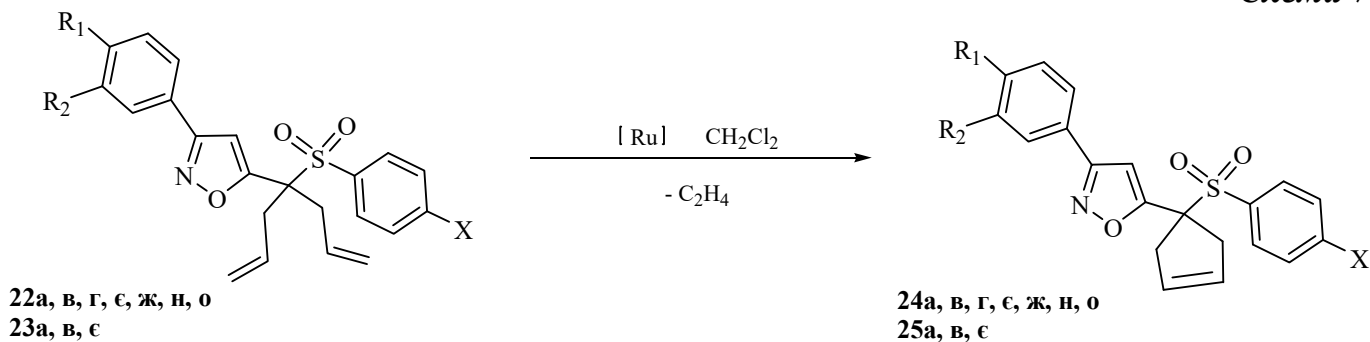
**20а 22а** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20в 22в** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20г 22г** R<sub>1</sub> = OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20є 22є** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = CH<sub>3</sub>**20ж 22ж** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = CH<sub>3</sub>**20н 22н** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = CH<sub>3</sub>**20о 22о** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>**21а 23а** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, X = Cl**21в 23в** R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, X = Cl**21є 23є** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = Cl

Ці речовини виділені з виходами 67-78%. Їх будова підтверджена за допомогою ЯМР спектроскопії на ядрах <sup>1</sup>H та елементного аналізу.

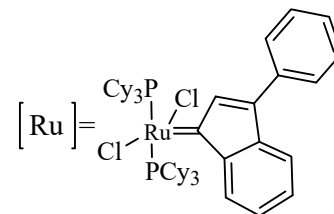
На утворення похідних, діалілзаміщених по метиленовій групі, вказує наявність в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах цих сполук сигналів протонів двох алільних груп при 5.5-5.9 м.ч., 5.2-5.3 м.ч. та 2.9-3.2 м.ч. з інтегральними інтенсивностями 2:4:4, та відсутність синглету двох протонів метиленової групи при 4.5-4.6 м.ч.

Реакцією метатезису із закриттям циклу діалілпохідних (**22а, в, г, є, ж, н, о**) та (**23а, в, є**) було проведено в розчинах сухого дихлорометану в атмосфері сухого аргону при температурі 25-30 °С протягом 8-10 годин за допомогою 2,8-3% мольн., синтезованого нами рутенійкарбенового каталізатора [Ru] (схема 7).

Схема 7



<b>22а</b>	<b>24а</b>	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = H, X = CH <sub>3</sub>	<b>23а</b>	<b>25а</b>	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = H, X = Cl
<b>22в</b>	<b>24в</b>	R <sub>1</sub> = OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = H, X = CH <sub>3</sub>	<b>23в</b>	<b>25в</b>	R <sub>1</sub> = OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = H, X = Cl
<b>22г</b>	<b>24г</b>	R <sub>1</sub> = OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , R <sub>2</sub> = H, X = CH <sub>3</sub>	<b>23є</b>	<b>25є</b>	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub> , X = Cl
<b>22є</b>	<b>24є</b>	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub> , X = CH <sub>3</sub>			
<b>22ж</b>	<b>24ж</b>	R <sub>1</sub> = OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub> , X = CH <sub>3</sub>			
<b>22л</b>	<b>24л</b>	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = H, X = CH <sub>3</sub>			
<b>22м</b>	<b>24м</b>	R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			

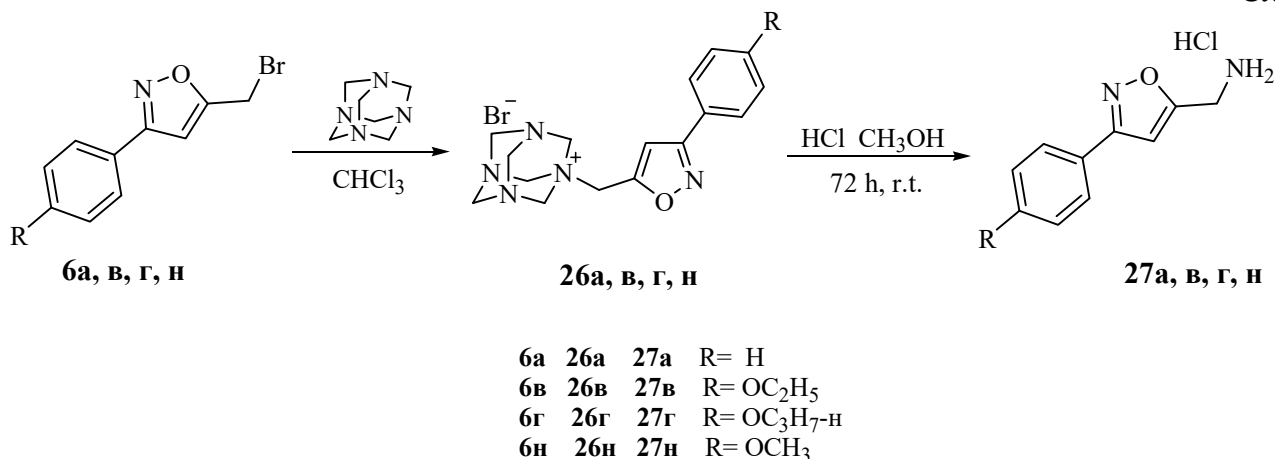


В результаті цієї взаємодії одержано низку нових циклопентенілвмісних арилсульфонів ізооксазольного ряду (**24а, в, г, є, ж, н, о**), (**25а, в, є**), які були виділені з високими (72-85%) виходами. Будова цих сполук підтверджена за допомогою даних елементного аналізу, спектроскопії ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та хромато-мас-спектрометрії. На утворення цільових продуктів вказує зникнення сигналів чотирьох протонів термінальних СН<sub>2</sub>-груп при 5.2-5.3 м.ч., які присутні в спектрах вихідних речовин (**22а, в, г, є, ж, н, о**), (**23а, в, є**) та поява сигналів двох протонів при 5,6-5,7 м.ч., які характерні для вінільних протонів циклопентенового кільця.

### 3. Синтез нових арилізооксазоловмісних похідних тіадіазепін-1,1-діоксиду реакціями RCM

З метою дослідження можливостей синтезу нових похідних тіадіазепінів з використанням на заключній стадії реакції RCM нами було відпрацьовано зручний спосіб одержання низки як раніше описаних, так і нових ізооксазоловмісних амінів (**27а, в, г, н**) за реакцією Делепіна (схема 8).

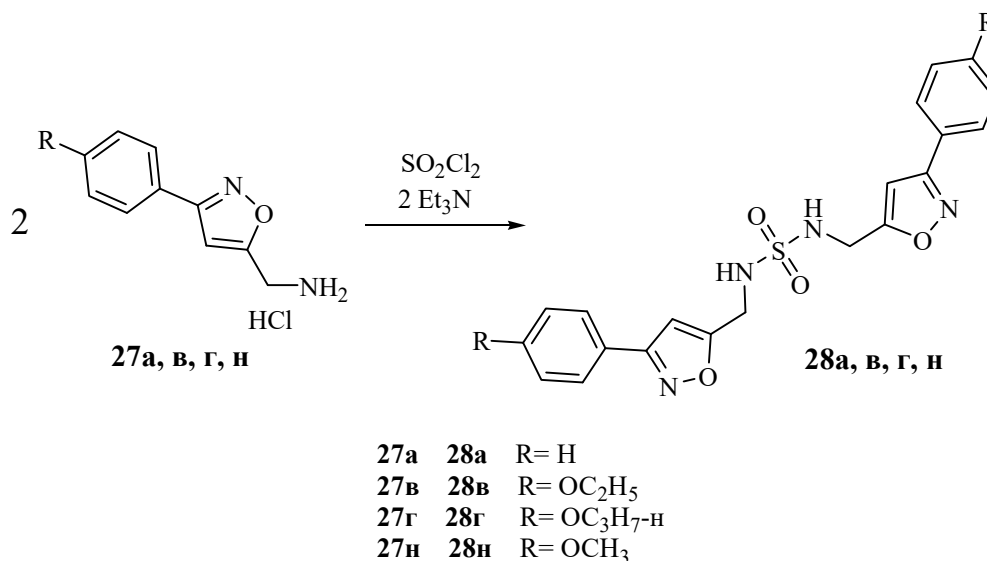
Схема 8



Четвертинні солі (**26а, в, г, н**) було отримано алкілуванням ізооксазолілбромідами (**6а, в, г, н**) уротропіну в розчині хлороформу з виходами 75–90%. Після чого четвертинні солі (**26а, в, г, н**) були прогідролізовані в розчині метанолу з хлоридною кислотою протягом 72 годин до відповідних ізооксазоловмісних амінів (**27а, в, г, н**) з виходами в межах 38-62%.

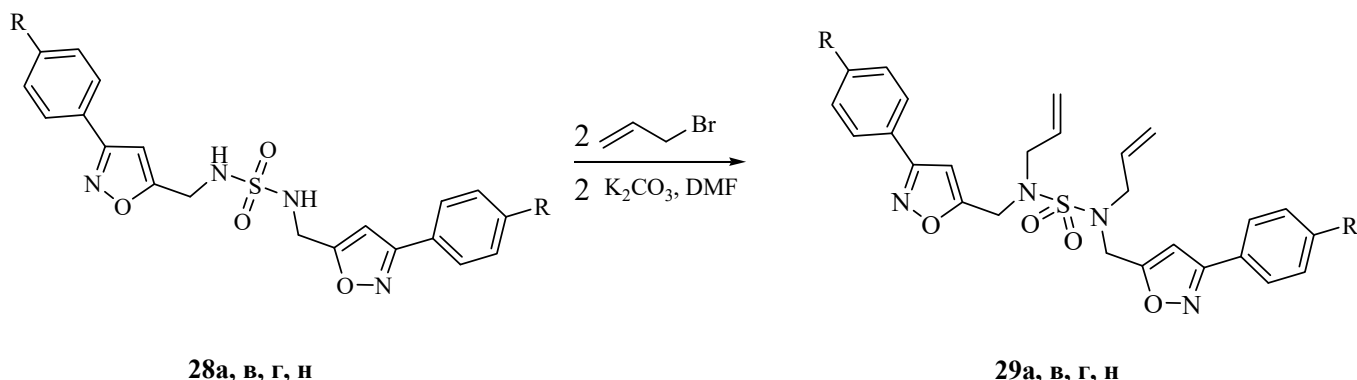
У результаті взаємодії отриманих амінів (**27а, в, г, н**) з сульфурилхлоридом в присутності триетиламіну було одержано *біс*-амідосульфони (**28 а, в, г, л**) з виходами 65-82%. Реакцію проводили за температури 0 °С протягом 1,5-2 годин у розчині дихлорометану (Схема 9).

Схема 9



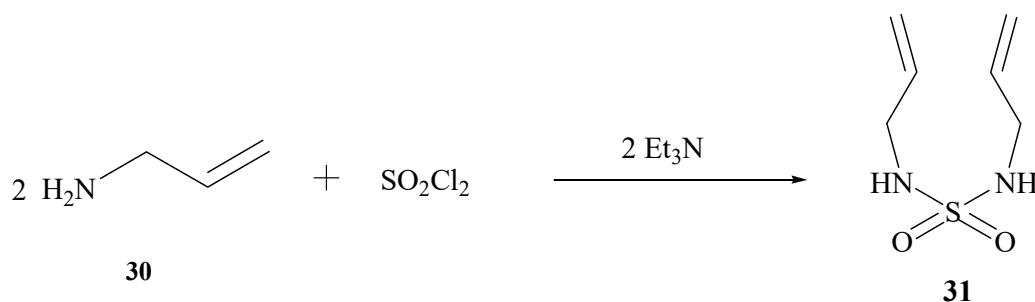
Будова утворених сполук підтверджена елементним аналізом, спектроскопією ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та хромато-мас-спектометрією. Зокрема, про утворення сульфоніламідних зв'язків в продуктах (**28а, в, г, н**) свідчить наявність уширеного синглету двох протонів (–NH–SO<sub>2</sub>–NH–) групи при 7.92-7.94 м.ч.

Взаємодією сполук (**28а, в, г, н**) з двома еквівалентами аллілброміду в розчинах сухого ДМФА в присутності калій карбонату були синтезовані відповідні діалілівмісні похідні (**29а, в, г, н**) (схема 10).

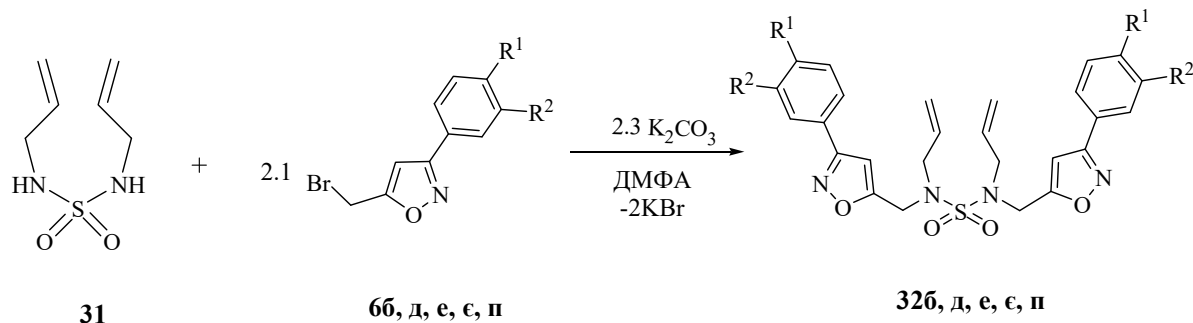


**28а 29а** R= H  
**28в 29в** R= OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**28г 29г** R= OC<sub>3</sub>H<sub>7-н</sub>  
**28н 29н** R= OCH<sub>3</sub>

У результаті досліджень можливостей одержання діалілівмісних прекурсорів для синтезу похідних тіадіазепінів нами був відпрацьований альтернативний, більш зручний шлях до сполук такого типу, який базується на використанні бромпохідних арилізооксазолів, доступніших за відповідні амінопохідні. Це дозволяє синтезувати такі сполуки, які попереднім шляхом одержати не вдається. З цією метою нами був синтезований 1,3-біс-алілсульфодіамід (**31**) не описаною раніше в літературі взаємодією аліламіну (**30**) з сульфурилхлоридом в присутності триетиламіну з виходом 75% (схема 11).



Алкілювання сполуки (**31**) двома еквівалентами 5-бромометил-3-арилізооксазолів (**6б, д, е, є, п**) в розчині ДМФА в присутності калій карбонату дозволяє отримати цільові діалілпохідні (**32б, д, е, є, п**) з високими виходами (74-85%) (схема 12).

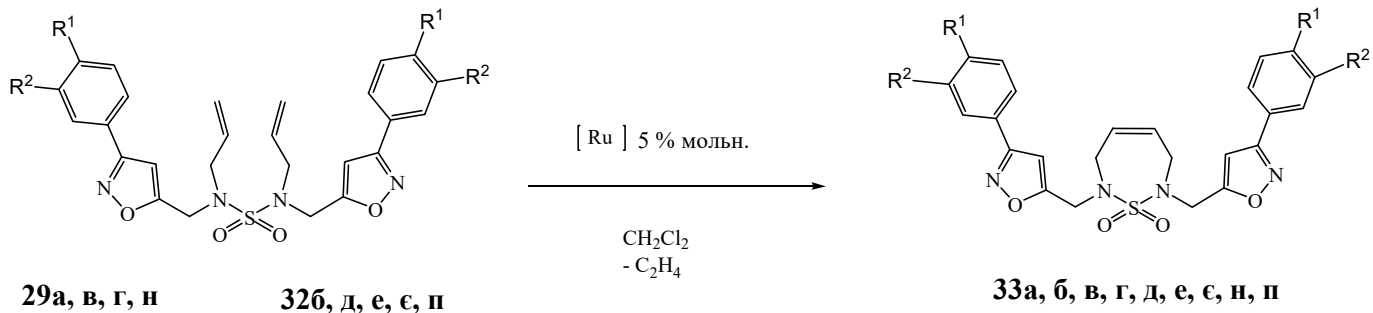


<b>6б 32б</b>	$R^1 = CH_3, R^2 = H$
<b>6д 32д</b>	$R^1 = OC_4H_9, R^2 = H$
<b>6е 32д</b>	$R^1 = OCH_2C_6H_5, R^2 = H$
<b>6е 32е</b>	$R^1 = OCH_3, R^2 = OCH_3$
<b>6п 32п</b>	$R^1 = OC_2H_5, R^2 = OC_2H_5$

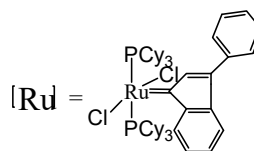
Структура синтезованих діалілівмісних похідних (**32б, д, е, є, п**) підтверджена елементним аналізом, спектроскопією ЯМР на ядрах  $^1H$ ,  $^{13}C$  та хромато-мас-спектрометрією.

Діалілівмісні похідні діамідосульфонів (**29а, в, г, н**) та (**32б, д, е, є, п**) були введені в реакцію RCM. Реакцією було проведено в розчинах сухого дихлорометану при температурі 25-30 °C протягом 8-10 годин за допомогою каталізатора [Ru] (5% мольних). В результаті синтезовано низку нових заміщених тіадіазепін-1,1-діоксидів (**33а, б, в, г, д, е, є, м, п**) (схема 13).

Схема 13



<b>а</b>	$R^1 = R^2 = H$
<b>б</b>	$R^1 = CH_3, R^2 = H$
<b>в</b>	$R^1 = OC_2H_5, R^2 = H$
<b>г</b>	$R^1 = OC_3H_7\text{-н}, R^2 = H$
<b>д</b>	$R^1 = OC_4H_9\text{-н}, R^2 = H$
<b>е</b>	$R^1 = OCH_2C_6H_5, R^2 = H$
<b>є</b>	$R^1 = OCH_3, R^2 = OCH_3$
<b>н</b>	$R^1 = OCH_3, R^2 = H$
<b>п</b>	$R^1 = OC_2H_5, R^2 = OC_2H_5$

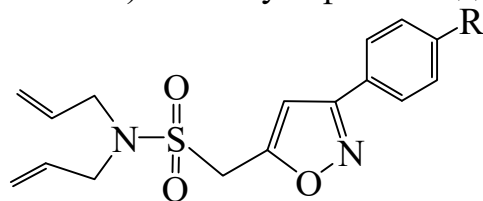


Ці сполуки виділені після хроматографічного очищення з виходами в межах 75-82%. Їх будова підтверджена за допомогою елементного аналізу, спектроскопії ЯМР на ядрах  $^1H$ ,  $^{13}C$  та хромато-мас-спектрометрії. На утворення циклічних

продуктів (**33а, б, в, г, д, е, є, н, п**) вказує зникнення сигналів чотирьох протонів термінальних  $\text{CH}_2$ -груп при 5.20-5.34 м.ч. наявних у спектрах вихідних діалілопохідних та поява сигналів двох протонів при 5.84 м.ч., які характерні для вінільних протонів тіадіазепінового кільця.

#### 4. Дослідження можливостей застосування алілвмісних сульфовмісних похідних ізооксазолів в якості протизносних присадок до синтетичних олив

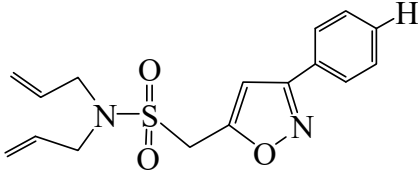
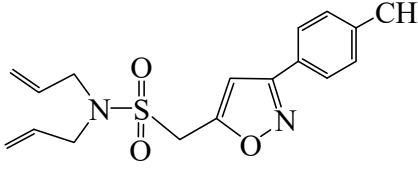
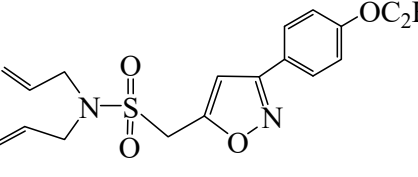
У модельних експериментальних системах було оцінено вплив додавання синтезованих діалільних сульфовмісних похідних ізооксазолів в ролі присадок на трибологічні характеристики авіаційних олив на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти за методикою ASTM D4172 (ГОСТ 9490-75) з використанням чотирикулькової машини тертя, за показником критичного навантаження. Металеві кульки виготовлені зі сталі ШХ15 (мікротвердість – 64-66 HRC; параметр шорсткості –  $R_a < 0,25$  мкм). Частота обертання верхньої навантаженої кульки відносно трьох нерухомих кульок –  $1500 \text{ хв}^{-1}$ ; температура оливи –  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ ; час випробувань при кожному навантаженні – 10 с; повторюваність експерименту – три випробування для кожного навантаження. Серед діалкенілвмісних сульфопохідних ізооксазолу найбільш ефективно, в ролі протизносної присадки, проявили себе N,N-діаліл-С-(3-арил-ізооксазол-5-іл)-метансульфоніламід (**12а-12в**) загальної формули



де 12а R=H; 12б R=CH<sub>3</sub>; 12в R=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

У результаті проведеного дослідження було встановлено деякі фізичні характеристики (відносну в'язкість ( $\eta$ ) та показник заломлення ( $n_D^{25}$ )), отриманих мастил з додаванням, та без додавання присадки відповідних сульфоніламідів. Варто зауважити, що зазначені присадки не здійснюють загущувальної дії на оливу, а навіть здатні дещо зменшити час витікання оливи у порівнянні з базовою оливою. Дослідження діаметру плями зношення  $D_3$  сполуки (**12в**) здійснено при обертах  $1500 \text{ хв}^{-1}$ , початковій температурі  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , навантаженні 98 Н, часі дослідження – 1 година. Одержані результати свідчать, що  $D_3$  оливи без внесення зазначеної сполуки склав 0,75 мм, а при її внесенні (0,1 мас.%) – 0,67 мм. Отже, зниження зношування складає 10,67 %.

Табл. 1 Критичне навантаження оливи на основі естеру пентаеритриту та масляної кислоти у присутності присадок

Досліджувані речовини	С, % мас.	Р <sub>кр.</sub> Н	Р <sub>кр.</sub> Н ГОСТ 9490
 <b>12 а</b>	0,1	800	823
 <b>12б</b>	0,1	710	696
 <b>12в</b>	0,5	750	735
	0,1	1000	980
	0,01	800	784
ДФ-11 <b>5.4</b>	1,0	875	872
	0,1	725	735
	0,01	705	696
Аліловий естер 2-меркаптобензтіазолу <b>5.5</b>	2,0	875	872
	1,0	880	872
	0,1	730	735

Відповідно до табл. 1, присадки (**12а–12 в**) у малих концентраціях можуть суттєво підвищувати несучу здатність синтетичних олив на основі естеру пентаеритриту та СЖК. Найбільш ефективною є сполука (**12в**), яка в концентрації 0,1% мас. суттєво підвищує несучу здатність оливи – у 1,38 разів більше, порівняно з промисловою присадкою ДФ-11, та у 1,37 разів більше, порівняно з аліловим естером 2-меркаптобензтіазолу відповідно.

## 5. Вивчення біологічної активності синтезованих похідних ізооксазолу

**Протигрибкова активність.** Для дослідження антимікробної активності було відібрано низку сполук, за допомогою QSAR-аналізу. З використанням диско-дифузійного методу в основі якого лежить здатність сполук, що тестуються,



дифундувати з паперових дисків у поживне середовище, поверхня якого колонізована певною мікробною культурою, проведено дослідження протигрибкової активності відібраних речовин. Для дослідження протигрибкової активності використовували стандартний набір штаму гриба *Candida albicans* М 885 (АТСС 10231) і клінічні ізоляти грибів *Candida albicans* та *Candida krusei*. В результаті даної роботи встановлено, що серед досліджуваних сполук виявлена здатність до протигрибкової активності, хоча остання є нижчою в порівнянні з референс-препаратами. Сполуки **15а** та **33в**, як найбільш активні до досліджуваних штамів гриба *Candida*, особливо щодо його резистентних клітинних ізолятів, є найбільш перспективними для подальшого дослідження та структурної оптимізації.

**Дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук** відбувалося в співпраці з Національним інститутом раку США на 60 лініях ракових клітин. Скринінгові дослідження здійснювалися *in vitro* на 60 лініях ракових клітин – представників ліній раку яєчників, нирок, простати, легень, молочної залози, товстого кишківника, центральної нервової системи та ряду представників ліній меланоми й лейкомії. Дослідження проводилися біохімічним способом при дії речовини у концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$ . Серед ізооксазоловмісних сульфовмісних похідних найбільш активними виявилися сполуки **15а** (5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-феніл) та **24в** (3-(4-Етоксифеніл)-5-[1-(толуїл-4-сульфоніл)-циклопент-3-еніл]-ізооксазол). Результати скринінгу показали, що для сполуки **15а** характерним є інгібування клітин ліній раку легень NCI-H226 (GI = 14,36%), NCI-H522 (GI = 7,39%) та раку нирок UO-31 (GI = 11,74%). Сполука **24в** виявилася активною проти ліній раку товстого кишечника HCT-15 (GI = 24,65%), HT29 (GI = 22,28%), раку яєчників OVCAR-4 (GI = 25,71%), NCI/ADR-RES (GI = 28,97%), раку нирок A498 (GI = 27,92%), раку простати PC-3 (GI = 24,77%), раку молочної залози T-47D (GI = 35,64%), MDA-MB-468 (GI = 28,01%), раку легень NCI-H522 (GI = 29,43%), NCI-H226 (GI = 52,31%), EKVX (GI = 31,21%) та меланоми UACC-62 (GI = 33,35%), UACC-257 (GI = 25,12%), SK-MEL-5 (GI = 30,24%) й лейкомії SR (GI = 30,88%), RPMI-8226 (GI = 37,57%), K-562 (GI = 29,14%). З огляду на отримані результати, можемо говорити про доцільність подальшого пошуку та модифікації синтезованих сульфовмісних похідних ізооксазолу з метою одержання більш активних похідних.

**Встановлення коефіцієнтів ліофільності та біоконцентрації.** Використовуючи пакет програм ACDLABS для широкої вибірки синтезованих сполук (**12а-і; 13в-д; 14ї-м; 15а-і; 16в-д; 17ї-м; 20а, в, г, ж, н, о; 21а, в, е; 22а, в, г, ж, н, о; 23а, в, є; 24а, в, г, ж, н, о; 25а, в, є; 28а, в, г, н; 29а, в, г, н; 32б, д, е, є, п; 33а, б, в, г, д, е, є, н, п**) було визначено коефіцієнти ліофільності (LogP) та біоконцентрації (LogBCF). Отримані результати вказують на те, що токсичність синтезованих сполук знаходиться в межах  $> 5000$  мг/кг, що відповідає IV-V класу токсичності, тобто вони 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

В дисертаційній роботі розглянуто можливості застосування реакцій метатезису із закриттям циклу для одержання нових циклоалкенільних та гетероциклоалкенільних сульфовмісних похідних ізооксазолів, які можуть мати низку практично корисних властивостей.

1. Вперше встановлено принципову можливість проведення реакцій метатезису із закриттям циклу серед сульфовмісних похідних ізооксазолів, досліджено можливості застосування реакцій RCM для одержання нових карбо- та гетероциклоалкенільних похідних ізооксазольного ряду.
2. Відпрацьовано та оптимізовано кілька синтетичних стратегій одержання 3,5 - дизаміщених метансульфонілхлоридів ізооксазольного ряду та встановлено залежність будови цільових сульфонілхлоридів від способу одержання.
3. Отримано широку низку 3-арил- та 3-хлороарилвмісних N,N'-діалілсульфоніламідів ізооксазольного ряду – прекурсорів для проведення реакцій RCM.
4. Вперше синтезовано низку нових піролінових сульфовмісних похідних ізооксазольного ряду з використанням реакції RCM з відповідних діалілсульфоніламідів.
5. Відпрацьовано зручну синтетичну послідовність одержання 5-арилсульфометил-3-арилпохідних ізооксазолу з активною метиленовою групою та синтезовані діалілсульфонові похідні ізооксазолів.
6. Вперше отримано циклопентенілвмісні арилсульфони ізооксазольного ряду реакціями метатезису із закриттям циклу за допомогою рутенійкарбенового інденіліденового катализатора першого покоління.
7. Відпрацьовано зручні препаративні методи синтезу нових діалілвмісних сульфодіамідів ізооксазольного ряду та знайдено ефективний підхід до одержання 1,3-*bis*-алілсульфодіаміду не описаною раніше взаємодією.
8. Вперше синтезовано низку нових арилізооксазолівмісних похідних тіадіазепін-1,1-діоксиду реакціями RCM з відповідних N,N'-діалільних похідних *bis*-(арилізооксазоліламідо)сульфонів.
9. Досліджено можливості застосування деяких синтезованих речовин в якості протизносних присадок до синтетичних авіаційних олів, що дозволило знайти сполуку, яка на 38% ефективніша за промислову присадку ДФ-11.
10. Проведено первинні теоретичні та експериментальні дослідження протигрибкової та протипухлинної активностей синтезованих сполук та показано, що вони є малотоксичними і можуть представляти інтерес як потенційно біологічно активні речовини.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Павлюк О.В.** Синтез нових сульфоніламідних похідних ізооксазолу реакцією метатезису із закриттям циклу / **О.В. Павлюк**, В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Доповіді НАН України. 2015. № 3. С. 127–134.

- (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, доказ будови отриманих сполук, написання статті*).
2. **Павлюк О.В.** Синтез нових хлороарилвмісних сульфоніламідів ізookсазольного ряду метатезисом із закриттям циклу / **О.В. Павлюк**, В.М. Головатюк, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Доповіді НАН України. 2015. № 10. С. 64–71. (*Особистий внесок здобувача: опрацювання даних літератури, проведення експериментальних досліджень, доказ будови отриманих сполук, написання статті*).
  3. **Павлюк О.В.** Синтез изоксазолосодержащих арилциклопентенилсульфонов реакцией метатезиса с закрытием цикла / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В.І. Кашковський // Журн. орг. та фарм. хім. 2018. Т. 16, № 1 (61). С. 19–27. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, проведення хімічного синтезу сполук, доказ будови отриманих сполук, написання статті*).
  4. **Pavliuk O.V.** Ring closing metathesis strategies to isoxazole containing thiadiazepines / **O.V. Pavliuk**, Yu.V. Bezugly, V.I. Kashkovsky // French-Ukrainian Journal of Chemistry. 2019. Vol. 07, № 1. P. 104–112. (*Особистий внесок здобувача: літературний огляд, проведення експериментальних досліджень, проведення хімічного синтезу сполук, доказ будови отриманих сполук, обговорення результатів, написання статті*).
  5. **Pavliuk O.V.** Research of N,N-diallyl (3-arylisoxasol-5-yl)-methylenesulfonylamides as additives for increasing the load carrying capacity of syntetic oil based on the pentaerythritol ester and butyric acid / **O.V. Pavliuk**, V.V. Sukhoveev, V.S. Pyliavskiy, V.I. Kashkovsky // Technology audit and production reserves. 2019. Vol. 4, № 3 (48). P. 31–34. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, проведення хімічного синтезу сполук, доказ будови отриманих сполук, обговорення результатів, написання статті*).
  6. **Pavliuk A.V.** A convenient method for efficient synthesis of isoxazole-containing thiadiazepine derivatives / **A.V. Pavliuk**, Yu.V. Bezugly, V.V. Sukhoveev, V.I. Kashkovsky // Chem. Heterocycl. Comp. 2019. Vol. 55, №12. P. 1274-1277. (*Особистий внесок здобувача: огляд літератури, проведення експериментальних досліджень, розробка синтетичної послідовності, аналіз спектральних даних, обговорення результатів, написання статті*).
  7. **Павлюк О.В.** Синтез нових сульфаниламідних похідних ізookсазолів – прекурсорів для проведення реакції метатезису із закриттям циклу / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський // Міжнародна науково-практична конференція «Координаційні сполуки: синтез і властивості». Ніжин. 2013. С. 47-48.
  8. **Павлюк О.В.** Реакції метатезису із закриттям циклу нових діалілсульфоніламідів ізookсазольного ряду / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський // I Міжнародна науково-практична конференція молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії». Ніжин. 2014. С. 123-127.
  9. **Pavliuk O.V.** Synthesis of new pyroline containing isoxazole derivatives by ring-closing metathesis reactions / **O.V. Pavliuk**, Y.V. Bezugly, V.I. Kashkovsky //

- XXIX Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. Каталіз та нафтохімія. 2014. № 23. С. 104.
10. **Павлюк О.В.** Синтез нових хлороарилвмісних сульфаниламідів ізookсазольного ряду реакціями метатезиси із закриттям циклу / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський // II Міжнародна науково-практична конференція молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії». Ніжин. 2015. С. 185-189.
  11. **Pavliuk O.V.** New pyrroline containing 3-(chloroaryl) sulfonilamides of isoxazoles by ring-closing metathesis reactions / **O.V. Pavliuk**, Y.V. Bezugly, V.I. Kashkovsky // XXX Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. Каталіз та нафтохімія. 2015. № 24. С. 101.
  12. **Павлюк О.В.** Синтез нових циклопентенілвмісних сульфонів ізookсазольного ряду реакціями метатезиси із закриттям циклу / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський // III Міжнародна науково-практична конференція молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії». Ніжин. 2016. С. 98-101.
  13. **Павлюк О.В.** Нові ізookсазоловмісні сульфопохідні циклопентану, синтезовані реакціями метатезису із закриттям циклу / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський // III Міжнародна науково-практична конференція «Координаційні сполуки: синтез і властивості». Ніжин. 2016. С. 49-52.
  14. **Pavliuk O.V.** Synthesis and cyclization of the diallyl derivatives of arylsulfones of the isoxazole series / **O.V. Pavliuk**, Y.V. Bezugly, V.I. Kashkovsky // XXXII Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ НАН України. Каталіз та нафтохімія. 2017. № 26. С. 96.
  15. **Павлюк О.В.** Синтез нових ізookсазоловмісних похідних тіодіазепінів реакцією метатезису із закриттям циклу (RCM) / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський // V Міжнародна науково-практична конференція молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії». Ніжин. 2018. С. 98-102.
  16. **Павлюк О.В.** Синтез нових ізookсазоловмісних циклічних сульфониламідів / **О.В. Павлюк**, Ю.В. Безуглий, В. І. Кашковський // IV Міжнародна науково-практична конференція «Координаційні сполуки: синтез і властивості». Ніжин. 2018. С. 39-41.
  17. **Pavliuk O.V.** Synthesis of new tiodiazepine derivatives of isoxazole by ring-closing metathesis reactions / **O.V. Pavliuk**, Y.V. Bezugly, V.I. Kashkovsky // XXXIII Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України. Каталіз та нафтохімія. 2018. № 27. С. 72.
  18. **Pavliuk O.V.** A new approach to the synthesis of isoxazole-containing tiodiazepine derivatives by ring-closing metathesis reactions / **O.V. Pavliuk**, Y.V. Bezugly, V.I. Kashkovsky // XXXIV Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України. – Каталіз та нафтохімія. 2019. № 28. С. 75.
  19. **Павлюк О.В.** Застосування N,N-діаліл-(3-арилізookсазол-5-іл)-метилсульфониламідів як присадок для підвищення несучої здатності авіаційних олив на основі естеру пентаеритриту та синтетичних жирних

кислот / О.В. Павлюк, В.С. Пилявський, В.В. Суховєєв, В.І. Кашковський // Патент на корисну модель. 139908 С2 Україна, МПК С07D 311/01, 311/03, 307/66 (2006.01). власник Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. № u 2019 07784.; заявл. 09.07.2019; опублік. 27.01.2020, Бюл. № 2. 4 с.

## АНОТАЦІЯ

**Павлюк О. В. Синтез нових цикло- та гетероциклоалкенільних сульфовмісних похідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу - Рукопис.** Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.13 –нафтохімія та вуглехімія. – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню можливостей одержання та розробці зручних препаративних методів синтезу нових цикло- та гетероциклоалкенільних похідних ізооксазолу за допомогою реакцій метатезису із закриттям циклу, які можуть мати низку практично корисних властивостей. Було відпрацьовано декілька шляхів отримання сульфонілхлоридів ізооксазольного ряду, зокрема 3-арил-ізооксазоліл-5-іл-метансульфонілхлориди були отримані в результаті взаємодії ізооксазоловмісних солей сульфїнових кислот з пентахлоридом фосфору, а 3-(5-хлоро-2-алкокси-арил)-ізооксазоліл-5-іл-метансульфонілхлориди та 3-(3,5-дихлоро-4-алкокси-арил)-ізооксазоліл-5-іл-метансульфонілхлориди – окиснювальним хлоруванням відповідних ізооксазоловмісних ізотіуронієвих солей. Досліджено взаємодію 5-бромометил-3-арилізооксазолів з натрієвими солями арилсульфїнових кислот та отримано низку 5-арилсульфометил-3-арил-ізооксазолів з активною метиленовою групою. Розроблено декілька зручних синтетичних послідовностей одержання діамідосульфонів ізооксазольного ряду. В результаті проведених досліджень були знайдені та відпрацьовані зручні шляхи одержання низки нових діалільних сульфовмісних похідних ізооксазолу – прекурсорів циклоалкенільних похідних. Встановлено, що ці прекурсори з високими виходами можуть бути перетворені в нові цикло- та гетероциклоалкенільні похідні ізооксазолу за допомогою реакцій метатезису із закриттям циклу. В ході виконання роботи були знайдені та відпрацьовані зручні синтетичні послідовності для одержання широкої низки таких трьох типів нових похідних ізооксазолу, як піроліновмісні сульфоніламіди арилізооксазолів, циклопентенові похідні арилсульфонів ізооксазольного ряду та арилізооксазоловмісні похідні тіадіазепін-1,1-діоксиду. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою даних елементного аналізу, спектроскопії ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та хромато-масс-спектрометрії. Серед синтезованих діалільвмісних похідних знайдено сполуки, які можуть бути перспективними в ролі протизносних та протизадирних присадок до авіаційних олив на основі естеру пентаеритриту та синтетичних жирних кислот. У результаті проведення первинних біологічних випробувань серед синтезованих речовин виявлені сполуки з протигрибковою та протипухлинною активностями.

**Ключові слова:** реакції метатезису із закриттям циклу, рутенійкарбеновий каталізатор, ізооксазол, сульфовмісні похідні, сульфопохідні, протигрибкова та протипухлинна активності, протизносні та протизадирні присадки.

## ANNOTATION

**Pavliuk O. V. Synthesis of new cyclo- and heterocycloalkenyl sulfo-containing derivatives of isoxazole by ring closing metathesis reactions**– Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the Candidate of Chemical Science degree in speciality 02.00.13 – Petrochemistry and Coal Chemistry. – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the study of the possibilities of obtaining and development of convenient preparative methods for synthesis of new cyclo- and heterocycloalkenyl derivatives of isoxazole by means of ring closing metathesis reactions for synthesis of new compounds, which can have a number of practically useful properties. Several ways to obtain sulfonyl chlorides of the isooxazole series have been worked out, in particular (3-Aryl-isoxazol-5-yl)-methanesulfonyl chlorides were obtained by reacting isooxazole-containing salts of sulfinic acids with phosphorus pentachloride, and [3-(5-Chloro-2-alkoxy-aryl)-isoxazol-5-yl]-methanesulfonyl chlorides and [3-(3,5-Dichloro-4-alkoxy-aryl)-isoxazol-5-yl]-methanesulfonyl chlorides were obtained by oxidative chlorination of the corresponding isoxazole-containing isothiuronium salts. The interaction of 5-bromomethyl-3-arylisoxazoles with sodium salts of arylsulfonic acids was studied, and a number of 5-arylsulfomethyl-3-aryl-isoxazoles with an active methylene group were obtained. Several convenient synthetic sequences for the production of diamidosulfones of the isooxazole series have been developed. As a result of the conducted researches, convenient ways of obtaining a number of new diallyl sulfo-containing derivatives of isooxazole - precursors of cycloalkenyl derivatives have been found and worked out. It has been found that these high-yield precursors can be converted to new cyclo- and heterocycloalkenyl derivatives of isoxazole by ring closing metathesis reactions. In the course of the work, convenient synthetic sequences were found and worked out for obtaining a wide range of three types of new isooxazole derivatives, such as pyrroline-containing sulfonylamides of aryl isoxazoles, cyclopentane derivatives of arylsulfonyl isoxazole series, aryl isoxazole-containing derivatives of thiadiazepine-1,1- dioxide. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, and chromato-mass spectrometry. Among the synthesized diallyl-containing derivatives have been found those that can be promising as anti-wear and extreme pressure additives to aviation oils based on pentaerythritol ester and synthetic fatty acids. As a result of primary biological tests, compounds with antifungal and antitumor activities have been identified among the synthesized substances.

**Keywords:** ring closing metathesis reactions, ruthenium–carbene catalyst, isoxazole, sulfa-containing, sulfa derivatives, antifungal and antitumor activities, anti-wear and extreme pressure additives.