

**На правах рукописи**

**ШУМИЛОВА**

Людмила Александровна

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ИЗОКСАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ  
СИСТЕМ И ИХ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва

2014

Работа выполнена в Институте проблем хемогеномики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Дорогов Михаил Владимирович**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, заведующий  
кафедрой органической химии ФГБОУ  
ВПО «Ярославский государственный  
технический университет»  
**Колобов Алексей Владиславович**

доктор химических наук, заведующий  
кафедрой общей химии ФГБАУ ВПО  
Московский физико-технический институт  
(Государственный университет)  
**Балакин Константин Валерьевич**

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Тульский государственный  
педагогический университет им. Л.Н.  
Толстого»

Защита состоится «\_\_» января \_\_\_\_\_ 2015 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при Московском государственном университете дизайна и технологий по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологий».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

**Алексанян К.Г.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

Развитие теоретических представлений и накопление прикладных знаний о химии азот- и серосодержащих гетероциклических соединений является практически значимой задачей современной органической химии в связи с происходящим в настоящее время динамичным развитием индустриальных и исследовательских технологий получения разнообразных синтетических продуктов.

С этой точки зрения весьма интересным представляется дальнейшее развитие химии производных изоксазола, в частности, синтез новых соединений, содержащих изоксазол как часть полициклической системы, отличительной особенностью которой является возможность введения большого разнообразия других функциональных групп на молекулярной периферии синтезируемой бициклической системы и возможность реализации различных вариантов её сульфифункционализации. В настоящее время имеется сравнительно небольшое количество описаний химических превращений для получения такого рода систем и сформированные представления о большом потенциале их практического применения в области создания новых лекарственных средств и агротехнических препаратов. Очевидно, что развитие рациональных путей синтеза в указанном направлении является актуальной задачей современной органической химии.

### Цель работы.

Разработка методов синтеза новых гетероциклических бициклических соединений, содержащих в своей структуре изоксазольный цикл, сульфамидный и карбоксамидный фрагменты.

### Научная новизна.

Впервые разработана и реализована идея синтеза сложных молекул – бициклических соединений, содержащих изоксазольный цикл, связанный углерод-углеродной связью с другим гетероциклом (фуран, тиофен) или фенильным ядром на основе простых и доступных продуктов органического синтеза - эфиров ароматических и гетероциклических карбоновых кислот, гетероциклических альдегидов, ацетиленов и ацетилгетероциклических соединений.

Впервые синтезировано и установлено строение различных типов бициклических изоксазолсодержащих соединений 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, и их сульфамидных производных.

Впервые синтезировано и установлено строение широкого круга 4-гетерилизоксазолов - бициклических систем, содержащих в своей структуре изоксазольный и тиофеновый (или фурановый) циклы и их сульфамидных производных.

Впервые на основании детального экспериментального исследования синтезированы моно- и дисульфопроизводные 3-арил и 3-тиофенизоксазолов и установлено строение синтезируемых соединений в зависимости от условий сульфифункционализации.

Теоретическая значимость работы. Расширены теоретические представления о рациональных путях синтеза новых гетероциклических бициклических соединений, содержащих цикл изоксазола. Сформированы представления об условиях и закономерностях сульфифункционализации объектов исследования - изоксазолсодержащих бициклических систем. Систематизирован набор данных физико-химического анализа, подтверждающий достоверность представленных результатов.

Практическая значимость работы. Показана возможность синтеза широкого разнообразия новых гетероциклических бициклических соединений, содержащих в своей

структуре изоксазольный цикл, сульфонилзамещённые функциональные группы и другие функциональные группы. Всего в ходе экспериментальной работы синтезировано 164 соединения; показаны возможности синтетической диверсификации в выбранных направлениях исследования. С использованием современных методов физико-химического анализа проведено определение и доказательство строения синтезированных соединений, в частности, положение сульфогруппы (сульфогрупп), вводимых в бициклические изоксазолсодержащие системы в ходе их сульфирования хлорсульфоновой кислотой.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

Синтез бициклических соединений, содержащих изоксазольный цикл, связанный углерод-углеродной связью с другим гетероциклом (фуран, тиофен) или фенильным ядром на основе простых и доступных продуктов органического синтеза, их выделение и очистка.

Синтез сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих соединений (5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, 4-гетерилизоксазолов, 3-арил и 3-тиофенизоксазолов), содержащих и другие функциональные группы, их выделение и очистка.

Доказательство строения и система описания индивидуальных соединений, синтезированных в рамках настоящего исследования с использованием комплекса современных методов физико-химического анализа.

**Апробация работы.** Результаты исследований были доложены на Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск 9-14 мая 2012; на V Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва 2012; на II Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва 2012; на XVth International Conference «Heterocycles in Bioorganic Chemistry», Riga, Latvia, 27th-30th, May 2013; на Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург, 17-21 июня 2013; на XVI Молодежной школе-конференции по органической химии, Пятигорск 14-16 сентября 2013; на Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященная научному наследию М.Г. Кучерова, Санкт-Петербург, 26-28 марта 2014.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в изданиях, предусмотренных перечнем ВАК, 1 статья в международном журнале, 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка литературы. Работа изложена на 135 страницах и включает 28 схем, 21 рисунок и 4 таблицы. Список литературы насчитывает 53 источника.

Данная работа является частью исследований, проведенных в соответствии с календарными планами заказных (бюджетных и внебюджетных) и инициативных научно-исследовательских работ, выполненных в Научно-образовательном центре «Инновационные исследования» ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» в период с 2010 по 2014 годы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В настоящем исследовании была разработана и реализована идея синтеза не описанных до настоящего времени сложных молекул – бициклических соединений, содержащих изоксазольный цикл, связанный углерод-углеродной связью с другим гетероциклом (фуран,

тиофен) или фенильным ядром. Отличительной особенностью данных систем является возможность различной сульфифункционализации и возможность их направленного синтеза с целью получения большого разнообразия других функциональных групп на молекулярной периферии синтезируемой бициклической системы.

Во введении обоснована актуальность, новизна и практическая значимость работы, сформулированы цели работы и положения, выносимые на защиту. Литературный обзор обобщает данные по методам синтеза сульфопроизводных изоксазола и бициклических изоксазолсодержащих систем, по известным биологически активным производным изоксазола. В экспериментальной части работы приводятся сведения об используемых реактивах, детальные описания разработанных общих методик синтеза различных групп соединений, условия проведения анализа синтезированных соединений и их идентификация. Химическая часть работы содержит 3 основных раздела, каждый из которых описывает оригинальные принципы формирования и синтетический путь получения широкого круга целевых соединений на основе доступных продуктов органического синтеза. Основные материалы «Химической части» работы изложены ниже.

## 1. Синтез 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, и их сульфонамидных производных

Синтез 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, и их сульфонамидных производных представлен на схемах 1-6. Он основан на использовании диметилкоксалата, ацетиларенов и ацетилгетериленов **1** (схема 1) в качестве исходных соединений, взаимодействие которых в сложноэфирной конденсации Кляйзена в присутствии гидрида натрия дает соответствующие 1,3-дикетоны **2**.

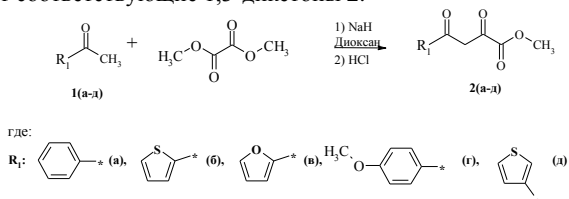


Схема 1

Дальнейшая реакция соединений **2(а-д)** с гидроксиламином приводит к получению метиловых эфиров 5-арил- и 5-гетерил-3-изоксазолкарбоновых кислот **3'(а-д)** (схема 2).

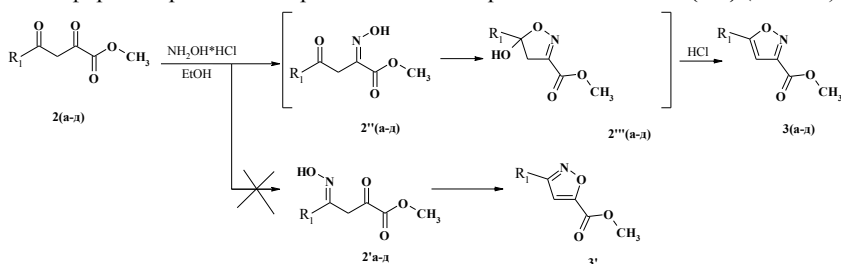


Схема 2

Установлено что, несмотря на несимметричность исходного амбидентного субстрата и возможность образования изомерных продуктов-монооксимов **2'(а-д)** или **2''(а-д)**, в выбранных условиях (избыток гидросиламина гидрохлорида 20 %, кипячение в этаноле 1,5 ч) наблюдалось региоспецифичное взаимодействие нуклеофильного центра гидросиламина с электрофильным центром субстрата **2(а-д)**, приводящее к образованию единственных продуктов реакции **2''(а-д)**. Региоспецифичность реакции была подтверждена данными ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии. Происходящие далее последовательно циклизация оксимов **2''(а-д)** в 5-гидроксиизоксазолины **2'''(а-д)** за счет внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по второму электрофильному центру и каталитическая дегидратация приводят к образованию соответствующих изоксазолсодержащих бициклических систем **3(а-д)**, строение которых подтверждено данными масс-спектрометрии. Расположение связи *N-O* в изоксазольном цикле соединений **3(а-д)** было подтверждено термической рециклизацией изоксазолкарбоновых кислот **4(а-д)**, полученных щелочным гидролизом **3(а-д)**, (схема 3). При нагревании соединений **4(а-д)** в диметилсульфоксиде (120 °С, 5 минут) наблюдалось протекание декарбоксилирования с последующим раскрытием изоксазольного цикла по связи *N-O* с образованием соответствующих кетонитрилов **4'(а-д)**. Очевидно, что в случае образования изомерных производных **3'(а-д)** по схеме 2 декарбоксилирование и разрыв связи *N-O* не приводило бы к образованию соединений **4'(а-д)**.

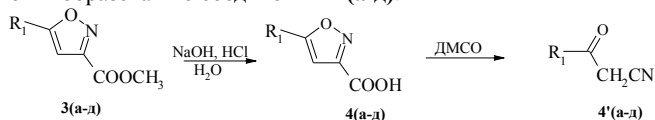
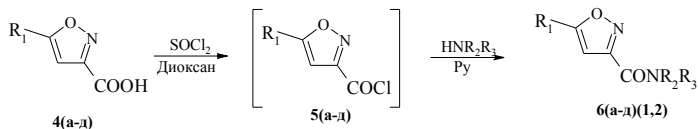


Схема 3

Из изоксазолкарбоновых кислот **4(а-д)** были синтезированы соответствующие карбоксамидные производные **6(а-д)(1,2)** (схема 4) путём получения *in situ* хлорангидридов **5(а-д)** под действием хлористого тионила при нагревании в диоксане и последующего взаимодействия хлорангидридов с морфолином или пирролидином в присутствии пиридина с образованием карбоксамидов **6**.



$\text{HNR}_2\text{R}_3$  - пирролидин (1) и морфолин (2)

Схема 4

Характерной особенностью бициклических изоксазолсодержащих систем, синтез которых представлен на схемах 2 и 4, является возможность дальнейшей сульфогруппировки фенольного или второго гетероциклического (фуран, тиофен) фрагмента молекул. Известно, что введение сульфогруппы в органическую молекулу может приводить к возникновению новой или модификации существующей биологической активности. На схеме 5 представлен реализованный синтетический план сульфогруппировки соединений **6**, которую, как правило, проводили в десяти кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии 20 % мольного избытка тионилхлорида.

Положение электрофильного замещения в соединениях группы бициклической системы **6** определяется взаимным влиянием электроноакцепторного изоксазолкарбоксамидного фрагмента и связанного с ним электрононасыщенного фенильного цикла или гетероциклического фрагмента. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изоксазол проявляет себя в рамках данной молекулярной системы как *para*-ориентант. Очевидно, это связано со стабилизацией  $\sigma$ -комплекса в *para*-положении к изоксазолу, за счет образования резонансной структуры с локализацией положительного заряда на атоме кислорода. Так, региоспецифично были получены сульфонилхлориды **7-11**, строение которых подтверждено методом спектроскопии ЯМР. Для соединений **7(a,b)** характерно наличие на ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах двух дуплетных сигналов (с КССВ 8 Гц), соответствующих *para*-замещенному арильному фрагменту, а для соединений **8(a,b)** и **9(a,b)** – двух дуплетных сигналов (с КССВ 4,0 Гц для тиофена и 3,4 Гц для фурана), соответствующих двум протонам в положениях 3- и 4-.

В случае, когда *para*-положение фенильного кольца по отношению к изоксазолу является недоступным для замещения ( $R_1 = 4$ -метоксифенил-), положение электрофильной атаки определяется совокупностью ориентирующего влияния заместителя в этом положении и электроноакцепторных свойств изоксазолкарбоксамидного фрагмента. В этом случае были получены продукты региоспецифичного замещения в *meta*-положение к изоксазолному фрагменту **10(a,b)**. Их строение подтверждено наличием на ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах сигналов АВХ системы взаимодействия протонов.

Установлено, что в случае, когда в исходных соединениях радикалом является 3-тиофен, замещение происходит в положение 5- тиофенового цикла, что подтверждено наличием на ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах соединений **11(a,b)** двух дуплетных сигналов.

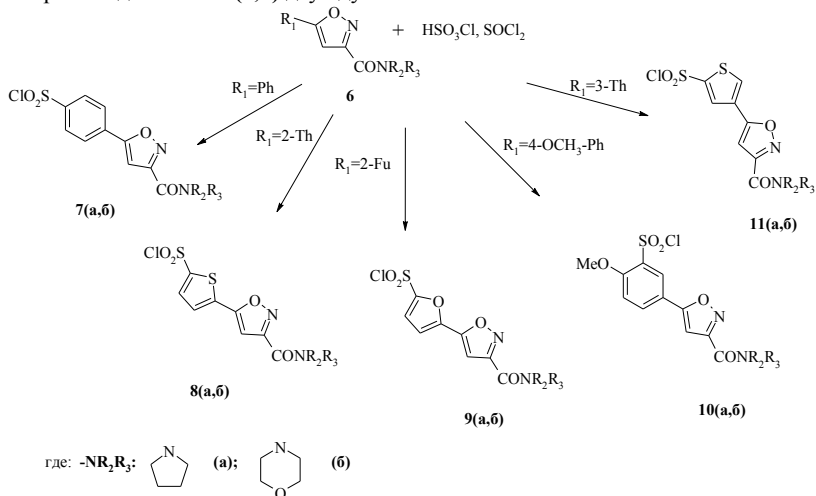
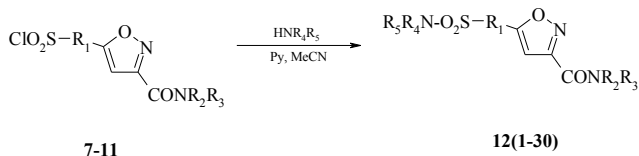


Схема 5

На основе полученных сульфонилхлоридов **7-11** путем их взаимодействия с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина в ацетонитриле был синтезирован набор комбинаторных библиотек сульфамидных структурных аналогов **12(1-30)** (схема 6), предназначенных для проведения дальнейших медицинско-химических исследований.



$\text{HNR}_4\text{R}_5$ : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

### Схема 6

Для сульфонамидных производных **12** были записаны двухмерные корреляционные  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ЯМР-NOESY спектры (ядерный эффект Оверхаузера) с целью подтверждения положения сульфогруппы в продуктах сульфохлорирования **7-11**.

## 2. Синтез 4-гетерилизоксазолов и их сульфонамидных производных

Синтез 4-гетерилизоксазолов и их сульфонамидных производных представлен на схемах 7,8. Он основан на использовании соответствующих альдегидов фурана и тиафена **13 (а-ж)** в качестве исходных соединений в мультистадийной схеме получения целевых продуктов **15-17**.

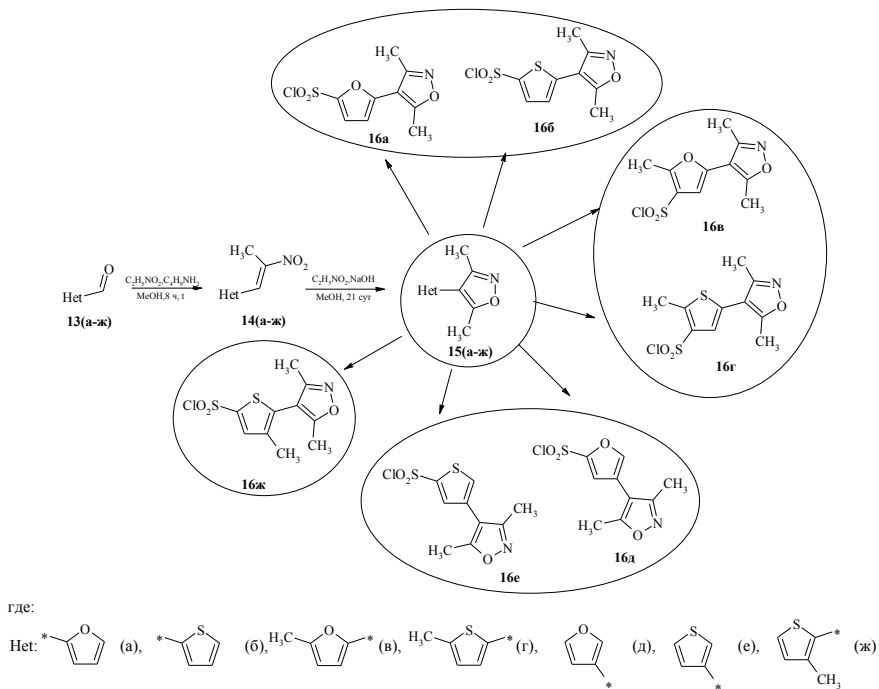


Схема 7

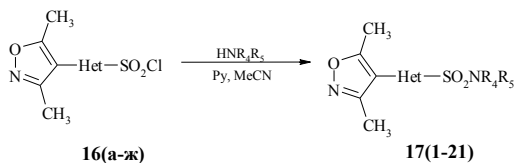


На первой стадии при взаимодействии альдегидов **13(а-ж)** с нитроэтаном в присутствии бутиламина в качестве основания (кипячение в метаноле 8 ч) были получены нитроаддукты **14(а-ж)**. Последующая циклоконденсация **14(а-ж)** со второй молекулой нитроэтана проводилась в щелочном водно-спиртовом растворе при комнатной температуре в течение 21 суток. В результате реакций, проводимых в данных условиях, были получены 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолы **15(а-ж)** с выходом 44-92 %. Установлено, что увеличение температуры реакции циклоконденсации приводило к значительному увеличению количества побочных продуктов и осмолению реакционной смеси.

На основе полученных соединений **15(а-ж)** были синтезированы сульфонилхлориды **16(а-ж)** путем взаимодействия с хлорсульфоновой кислотой в присутствии тионилхлорида при нагревании до 60 °С.

Установлено, что при сульфонилхлорировании соединений **15** (схема 7), содержащих тиофен или фуран без заместителей ядра или с метильной группой в положении 3- и связанных с изоксазолом углерод-углеродной связью по положению 2- (схема 7), электрофильная атака происходит в положение 5- тиофенового (фуранового) цикла, что подтверждается наличием на спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **16(а,б)** двух дублетных сигналов с КССВ 3,7 Гц. Для более достоверного подтверждения строения фуран- и тиофенсодержащих соединений **16(в-ж)** были сняты ЯМР-спектры их сульфонамидных производных **17(7-21)** с использованием двухмерной гомоядерной методики <sup>1</sup>Н-<sup>1</sup>Н ЯМР-NOESY спектроскопии (ядерный эффект Оверхаузера).

Таким образом, установлено, что 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолы (соединения общей формулы **15**, схема 7), имеющие различное местоположение углерод-углеродной связи изоксазольного цикла с гетероциклическими (фурановым, тиофеновым) ядрами и различную молекулярную периферию этих ядер, будут иметь различные положения замещения электрофильным агентом катионом сульфония в фурановом и тиофеновом ядрах. Так например, соединения **15(а,б,е,д,ж)**, имеющие связь фурана (тиофена) с изоксазолом углерод-углеродной связью по положениям 2- или 3- без заместителей или с метильным заместителем в положении 3-, будут атакованы электрофилом в положение 5- тиофенового (фуранового) цикла. В другом случае, соединения **15(в,г)**, имеющие связь фурана (тиофена) с изоксазолом углерод-углеродной связью по положению 2- с метильным заместителем в положении 5-, будут атакованы электрофилом в положение 4- тиофенового (фуранового) цикла.



где: HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>: пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 8

На основе полученных сульфонилхлоридов **16(а-ж)** путем их взаимодействия с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина в ацетонитриле (схема 8) был синтезирован ряд структурных аналогов - сульфонамидов **17(1-21)**, предназначенных для проведения дальнейших медицинско-химических исследований.

### 3. Синтез 3-арил и 3-тиофенизоксазолов и их сульфониамидных производных

Синтез 3-арил и 3-тиофенизоксазолов и их сульфамидных производных представлен на схемах 9-18. Он основан на использовании в качестве исходных соединений доступных метиловых эфиров ароматических и гетероциклических карбоновых кислот **18(а-ж)**, их последовательное превращение в соответствующие нитрилы **19(а-ж)** (взаимодействие **18(а-ж)** с ацетонитрилом в присутствии гидрида натрия в диоксане), в бициклические амины **20(а-ж)** (взаимодействие **19(а-ж)** с гидроксиламином в водно-щелочном растворе) и в *N*-ациламины **21(а-ж)** (ацилирование **20**) (схема 9).

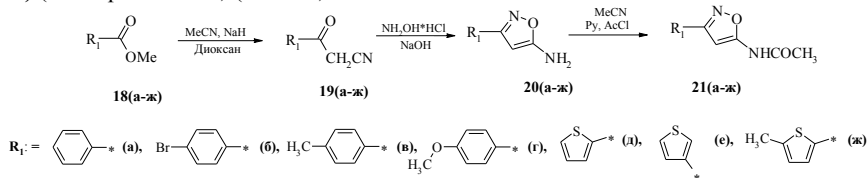


Схема 9

На основе полученных соединений **21(а-ж)** путем их взаимодействия с хлорсульфоновой кислотой в присутствии тионилхлорида были синтезированы различные сульфониламидные бициклические системы общей группы 3-арил и 3-тиофенизоксазолов. Установлено, что в зависимости от условий сульфониламидирования и строения исходных субстратов **21** возможно образование продуктов как моно-, так и дисульфониламидирования, идущего по обоим ядрам бициклической системы (схемы 10-12).

Так, например, установлено, что и при наличии в субстрате **21** электроноакцепторного заместителя, снижающего электронную плотность в изоксазольном цикле (например, *N*-ацетамидов), и отсутствии электронодонорных групп в арильном фрагменте (соединения **21а,б**, схема 10) реакция сульфониламидирования протекает региоселективно по положению 4-изоксазольного цикла, являющегося в данном случае наиболее активированным для реакции электрофильного замещения (схема 10).

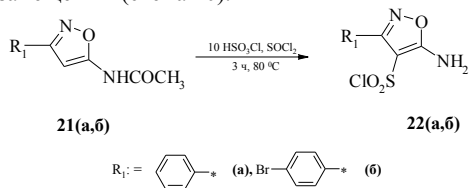


Схема 10

Региоселективность и региоспецифичность данной реакции, была подтверждена данными ВЭЖХ и ЯМР спектроскопии.

С другой стороны, при наличии тиофена либо бензольного ядра с электронодонорной группой в качестве фрагмента  $R_1$  предпочтительным направлением для электрофильной атаки становится это бензольное (или тиофеновое) ядро. Такое направление становится селективным в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии хлористого тионила (перемешивание при комнатной температуре в течение 6 ч) в случае исходных субстратов **21(в-ж)** (схема 11). Использование двадцатикратного мольного избытка

хлорсульфоновой кислоты в присутствии хлористого тионила (при нагревании 80° С 4 ч) приводит к полному двойному сульфозамещению по обоим ядрам бициклической системы.

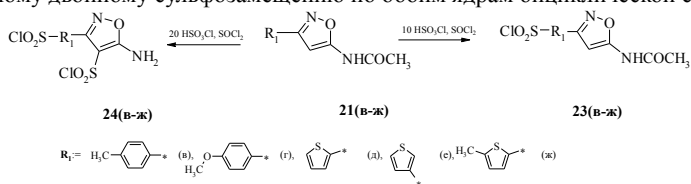


Схема 11

Установлено, что при сульфонилахлорировании 3-арилизоказолов **21(в,г)** (R = CH<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>) в 10-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты при температуре не выше 80 °С в течение 3 ч были выделены селективно продукты моноссульфонилхлорирования **23(в,г)** (схема 12). При проведении синтеза в 20-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты, времени реакции 6 ч при температуре не менее 80 °С были получены продукты дисульфонилахлорирования **24(в-ж)** (схема 12). Данные условия, очевидно можно расценивать как определяющие для селективного проведения моно- или дисульфонилахлорирования, поскольку эксперименты, проведенные в интервалах температур 60-80 °С, времени реакции 3-6 ч и в диапазоне 10-20 кратного мольного избытка хлорсульфоновой кислоты всегда давали смесь сульфопродуктов (данные ЯМР-спектроскопии). Следует отметить, что метильный и метоксизаместители ароматического ядра в 3-арилизоказолах **21(в,г)**, являясь донорами, активируют *ortho*-положение для электрофильного замещения. При недлительном нагревании реакционной массы преимущественно образуется продукт моноссульфонилхлорирования **23(в,г)** и следовые количества продукта дисульфонилахлорирования (1-2 %), которые легко отделяются от целевых моноссульфонилхлоридов в процедурах хроматографической очистки. При увеличении времени реакции до 6 ч и при значительном избытке хлорсульфоновой кислоты в реакционной массе образуется только продукт дисульфонилахлорирования **24(в,г)**, а также параллельно протекает реакция деацилирования.

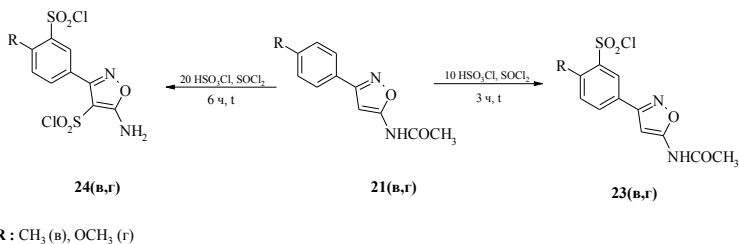


Схема 12

Установлено, что при сульфонилахлорировании 3-тиофенизоказолов **21(д-ж)** в зависимости от условий сульфонилахлорирования также возможно получение различных продуктов (схемы 13-15). Так, реакция сульфонилахлорирования *N*-(3-тиофен-2-ил-изоказол-5-ил)-ацетамида **21(д)** (схема 13), проводимая в 10-кратном мольном избытке HSO<sub>3</sub>Cl и без нагревания, преимущественно протекает в положение 5-тиофенового кольца и лишь незначительно (1-2 %) в положение 4-. Образующаяся примесь легко отделялась от основного продукта реакции хроматографически. При проведении синтеза в 20-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты и нагревании в течение 3 ч при температуре выше 80 °С

реакция сульфонилирования протекает как в положение 2- тиофенового цикла, так и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфонила 24(д). На ЯМР  $^1\text{H}$  спектре моносульфонилхлорида 23(д) наличие сульфогруппы в положении 2- тиофенового цикла доказано наличием двух дуплетов с одинаковой КССВ 4.3 Гц. Строение дисульфонила 24(д) подтверждается наличием на его ЯМР  $^1\text{H}$  спектре уширенного синглетного сигнала соответствующего протонам  $-\text{NH}_2$  группы  $\delta$  6.36 м.д., свидетельствующий о протекании реакции деацелирования и отсутствием сигнала изоксазольного цикла.

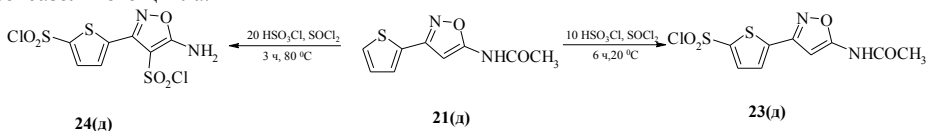


Схема 13

Установлено, что при сульфонилировании *N*-(3-тиофен-3-ил-изоксазол-5-ил)-ацетамида 21(е) (схема 14) в 10-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты без нагревания в течение 14 ч сульфозамещение происходит в положение 5- тиофена с образованием моносульфонилхлорида 23(е). Проведение синтеза в 20-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты и нагревании в течение 3 ч при  $80^\circ\text{C}$ , реакция протекает в положение 5- тиофенового цикла и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфонила 24(е) (схема 14). В слабом поле ЯМР  $^1\text{H}$  спектра моносульфонилхлорида 23(е) присутствуют четыре синглетных сигнала соответствующие протонам в положение 4- изоксазольного цикла  $\delta$  6.66, положение 3- и 5- тиофенового цикла  $\delta$  7.58-7.98 и протону при азоте ацетамидного фрагмента  $\delta$  8.67. На ЯМР  $^1\text{H}$  спектре дисульфонила 24(е) синглетный сигнал соответствующий протону в положение 4- изоксазольного цикла отсутствует, но имеется уширенный синглетный сигнал соответствующий  $-\text{NH}_2$  группе  $\delta$  6.34, подтверждающий протекание реакции деацелирования.

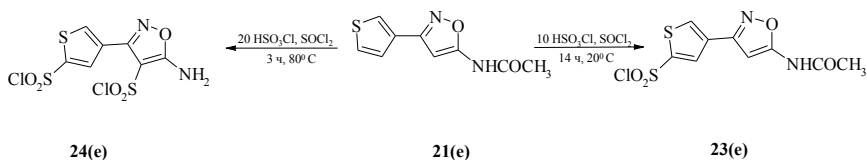


Схема 14

Установлено, что при сульфонилировании *N*-[3-(5-метилтиофен-2-ил)-изоксазол-5-ил]-ацетамида 21(ж) (схема 15) в 10-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты, без нагревания в течение 6 ч сульфонилирование протекает в положение 4- тиофена с образованием моносульфонилхлорида 23(ж). Проведение синтеза в 20-кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты и нагревании в течение 3 ч при  $80^\circ\text{C}$  реакция протекает в положение 4- тиофенового цикла и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфонила 24(ж). На ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в области  $\delta$  2-3 м.д. имеются два синглетных сигнала, соответствующих протонам метильной группы в положении 5- тиофенового цикла и протонам ацетильной группы. В слабом поле спектра присутствуют три синглетных сигнала, соответствующих протону в положении 4- изоксазольного цикла  $\delta$  6.67, протону в положении 4- тиофенового цикла  $\delta$  7.74 и протону при азоте ацетамидного фрагмента  $\delta$  8.36. На ЯМР  $^1\text{H}$  спектре дисульфонила 24(ж) синглетный сигнал, соответствующий протону в положение

4- изоксазольного цикла отсутствует, но имеется уширенный синглетный сигнал, соответствующий  $-NH_2$  группе с  $\delta$  6.30, свидетельствующий о протекании реакции деацилирования.

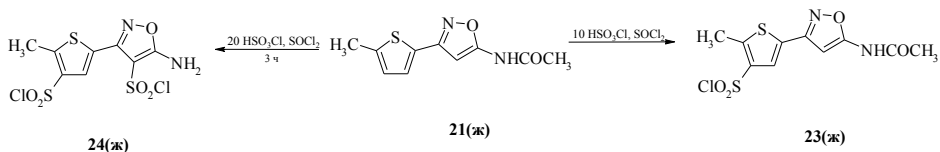


Схема 15

На основе полученных сульфонилхлоридов **22-24** были синтезированы соответствующие моно- и дисульфонамиды **25-27** (схемы 16-18).

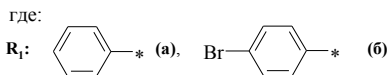
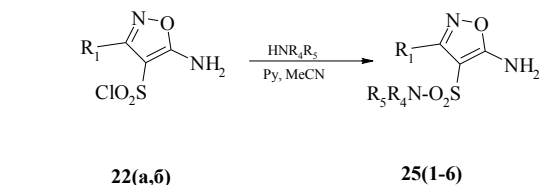
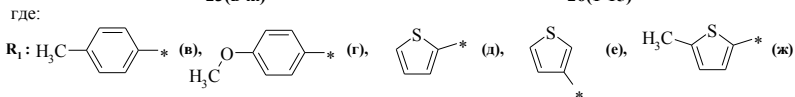
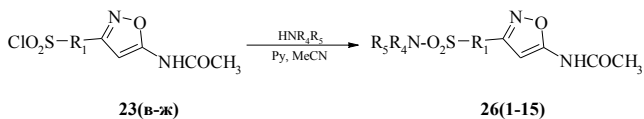
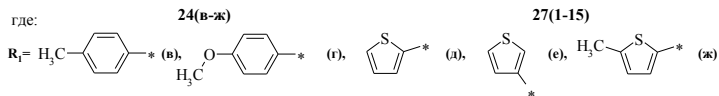
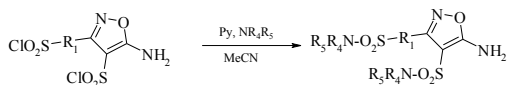


Схема 16



$\text{HNR}_4\text{R}_5$ : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 17



$\text{HNR}_4\text{R}_5$ : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 18

Синтез сульфонамидных производных **22-27** проводился в присутствии пиридина (в качестве кислотосвязывающего реагента) в ацетонитриле с использованием такого количества амина, которое необходимо для образования соответствующих моно- и дисульфонамидов, предназначенных для проведения дальнейших медицинско-химических исследований.

#### **4. Прогнозирование фармакологических свойств сульфонамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем**

Для предсказания связывания с белками плазмы крови (СБП) и проникания через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) была выбрана библиотека синтезированных сульфамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем (всего 90 соединения). Для проведения моделирования мы воспользовались готовыми тренировочными выборками компьютерной программы Smart Mining v1.01. Для всех соединений комбинаторной библиотеки рассчитывались значения основных молекулярных дескрипторов. На основании полученных расчетов и с помощью тренировочных выборок были построены самоорганизующиеся карты Кохонена. По результатам расчетов вероятностью проникаемости через ГЭБ обладают 60 соединений, проникаемость через ЖКТ обладают 67 соединений, способностью связывания с белками плазмы крови СБП обладают 47 соединений.

Данный массив прогностических данных, с нашей точки зрения, следует интерпретировать следующим образом:

- 1) Полученные соединения существенно расширяют арсенал соединений, пригодных для изучения функциональной модуляции биологических мишеней, локализованных в центральной нервной системе (ЦНС). Новые молекулярные системы, обладающие хорошим проникновением через ГЭБ, крайне редки, особенно для соединений, содержащих амидные и сульфамидные группировки. Предварительно, именно включение в структуру полученных соединений липофильного бис-арильного фрагмента, можно считать определяющим в плане хорошего предсказанного проникновения через ГЭБ.
- 2) Высокая предсказанная проникаемость через стенки ЖКТ также характеризует данные соединения как перспективные кандидаты для дизайна новых лекарственных препаратов, т. к. данное свойство обеспечивает возможность получения на основании изученных молекулярных систем orally биодоступных соединений.
- 3) Наконец, связывание с белками крови (т. е. достаточно широким разнообразием макромолекул, потенциально схожих с терапевтически важными белковыми мишенями) можно рассматривать, как меру предрасположенности изученных малых молекул проявлять сродство к белковым структурам в целом, а значит, выступать и в качестве селективных модуляторов конкретных терапевтически важных мишеней. Более тонкая настройка селективного сродства к конкретной мишени потребует дальнейшей оптимизации и настройки молекулярной периферии. Однако уже на данном этапе можно сделать вывод о высокой склонности полученных соединений проявлять специфическую биологическую активность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан синтетический подход к получению 5-арил и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, на основе формирования цикла путем присоединения к 1,3 дикарбонильным соединениям.

2. Предложен метод синтеза 4-гетерилизоксазолов в результате циклоконденсации 2-нитропропенил-гетериллов с нитроэтаном.

3. На основе взаимодействия арил- и гетерилкетонитрилов с гидроксиламином разработан путь синтеза новых 3-арил- и 3-тиофенилизоксазолов и предложен способ ацилирования данных бициклических систем.

4. Изучен метод синтеза новых сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих систем. Установлена зависимость направления электрофильной атаки от строения соединений. Проведено убедительное доказательство строения соединений с использованием комплекса современных методов физико-химического анализа.

5. Установлен факт гидролиза ацетамидной группы в процессе сульфирования 3-арил и 3-тиофенилизоксазолов, идущего по изоксазолному циклу.

6. Проведен прогноз основных фармакологических свойств синтезируемых сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих систем с помощью построения самоорганизующихся карт Кохонена.

### ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

#### **В изданиях из перечня ВАК:**

1. Шумилова Л.А. Синтез новых бифункциональных двудерных изоксазолов содержащих молекулярных систем / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В., и др. // Ярославский педагогический вестник. - 2013. - Т. III (Естественные науки). - №4. - С. 231-235.
2. Шумилова Л.А. Синтез сульфопроизводных 4-гетерилизоксазолов / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В., и др. // Известия Академии наук. Серия химическая. -2014, -№1. -С. 118-122.
3. Шумилова Л.А. Синтез сульфопроизводных на основе 5-гетерил-изоксазол-3-карбоксамидов / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. // Бутлеровские сообщения. - 2014. - Т.37. - №1. -С. 13-20.

#### **В прочих изданиях:**

1. Шумилова Л.А. Новый метод синтеза атомоксетина и его взаимодействие с азолосодержащими сульфохлоридами / М.К. Корсаков, Л.А. Шумилова, В.А. Постнов, и др. // Журнал органической и фармацевтической химии. 2013. - Т. 11, - №4 (44). - С. 38-41.
2. Шумилова Л.А. Синтез сульфониламидных производных гетерил-изоксазолил-ацетамидов / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. // Всероссийская молодежная конференция «Актуальные проблемы органической химии», Сборник тезисов, Новосибирск, - 2012. - С. 120

3. Шумилова Л.А. Синтез новых амидных производных, содержащих структурный фрагмент 3-гетерил-изоксазол-5-ил-амина / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. // Материалы V Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, - 2012. - С. 209.
4. Шумилова Л.А. Новые подходы к карбо- и сульфониламидной функционализации фуранил-изоксазольных систем / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. // Тезисы докладов II Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. - 2012 г. - С. 96.
5. Shumilova L. New bioactive sulfonylamide derivatives of azoles. XVth International Conference / Postnov V., Shumilova L., Korsakov M., Dorogov M. // «Heterocycles in Bio-organic Chemistry», Program and abstract book, Riga, Latvia. - 2013. - P. 145.
6. Шумилова Л.А. Синтез сульфамидных производных 4-гетерил-изоксазолов / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», тезисы докладов, Санкт-Петербург (пос. Репино). - 2013 г. - С. 315.
7. Шумилова Л.А. Функционализация атомоксетина 3,5-диметил-4-гетерил-изоксазольным структурным фрагментом / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. // Материалы XVI Молодежной школы-конференции по органической химии. Пятигорск. - 2013. - С. 66.
8. Шумилова Л.А. Синтез сульфопроизводных 3-арил и 3-гетерилизоксазола / Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. // Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященная научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова. Санкт-Петербург. - 2014 г. - С. 201.