

О. В. Павлюк, В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглий,
В. І. Кашковський

Синтез нових сульфоніламідних похідних ізооксазолу реакцією метатезису із закриттям циклу

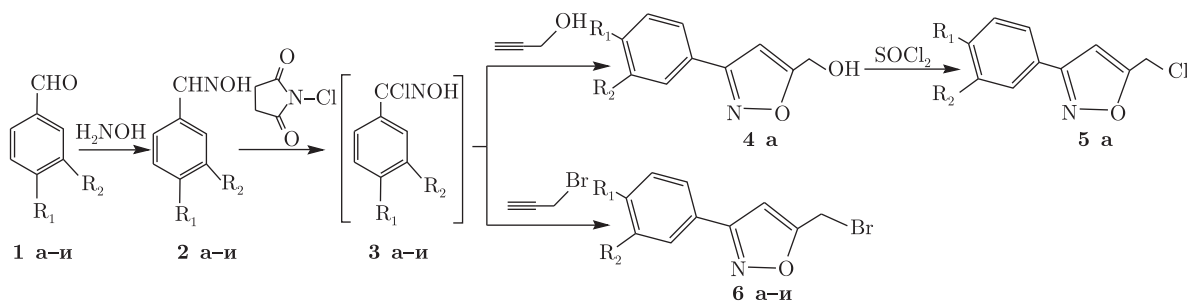
(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

Синтезовано низку нових діалілсульфоніламідів ізооксазольного ряду. Вперше за допомогою рутенійкарбенового каталізатора проведено реакції метатезису із закриттям циклу діалілсульфоніламідних похідних низки заміщених ізооксазолів. Показано перспективність застосування цієї реакції для отримання нових піролінемісних сульфоніламідних похідних ізооксазолу.

Похідні ізооксазолу останнім часом привертають значну увагу науковців та знаходять все більш широке застосування як об'єкти для фармакологічних досліджень завдяки своїй різноманітній біологічній активності. Серед сполук цього класу знайдено речовини з антиоксидантною [1], протизапальною й знеболюючою [2], антимікробною [3], антигіпертензивною [4] та антираковою [5] активностями. Низку похідних ізооксазолу використовують як антибіотики [6], антиревматики [7] та протизапальні засоби [8]. Є відомості про досить високу антиретровірусну активність деяких сульфоніламідних похідних ізооксазолу [9], що важливо при лікуванні захворювання на ВІЛ. Це зумовлює підвищену зацікавленість дослідників у пошуку та розробці нових методів отримання різноманітних ізооксазоловмісних сполук.

З цієї точки зору дуже перспективним способом отримання циклоалкенільмисних і, зокрема, циклоалкеніламідних похідних є реакція метатезису із закриттям циклу. Оскільки дотепер у науковій літературі відсутні відомості про реакції такого типу серед похідних ізооксазолу, нам вважалось цікавим та перспективним дослідити можливості отримання нових циклоалкеніламідосульфонільних похідних ізооксазолу реакціями метатезису із закриттям циклу.

З цією метою з низки ароматичних альдегідів **1 а–и** за схемою, наведеною нижче, синтезовано відповідні оксими **2 а–и**, які в подальшому перетворено в галогенопохідні ізооксазолів **5 а**, **6 а–и**:

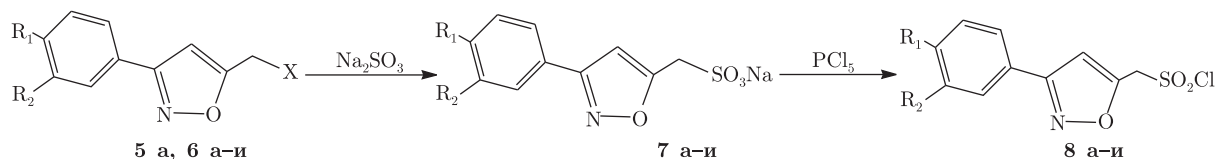


а: $R_1 = R_2 = H$; **б:** $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$; **в:** $R_1 = OC_2H_5$, $R_2 = H$; **г:** $R_1 = OC_3H_7$, $R_2 = H$;
д: $R_1 = OC_4H_9$, $R_2 = H$; **е:** $R_1 = OCH_2C_6H_5$, $R_2 = H$; **є:** $R_1 = OCH_3$, $R_2 = OCH_3$;
ж: $R_1 = OC_2H_5$, $R_2 = OCH_3$; **з:** $R_1 = OC_4H_9$, $R_2 = OCH_3$;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

© О. В. Павлюк, В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглий, В. І. Кашковський, 2015

Оксими **2 а-и**, які синтезовано взаємодією альдегідів **1 а-и** з гідроксиламіном у водно-спиртовому розчині, хлоруванням хлоросукцинімідом у розчині диметилформаміду (ДМФА) при температурі 18–20 °С впродовж 2 год були перетворені в хлорооксими **3 а-и**, які без виділення із реакційної суміші конденсацією Квіліко переведено у відповідні ізооксазолу **4 а, 6 а-и**. Заміною гідроксигрупи в речовині **4 а** взаємодією з тіонілхлоридом синтезовано хлоропохідне ізооксазолу **5 а**. Бромпохідні ізооксазолів **6 а-и** отримано більш зручним методом: взаємодією хлорооксимів **3 а-и** із пропаргілбромідом при температурі –5... +5 °С впродовж 1,5–2 год з виходами 70–75%. Будову речовин **4 а, 5 а й 6 а-и** підтверджено даними спектроскопії ЯМР на ядрах ¹Н.

Цільові сульфонілхлориди **8 а-и** синтезовано нами з відповідних галогенопохідних ізооксазолів **5 а, 6 а-и** за такою схемою:



5а: X = Cl; **6 а-и:** X = Br;

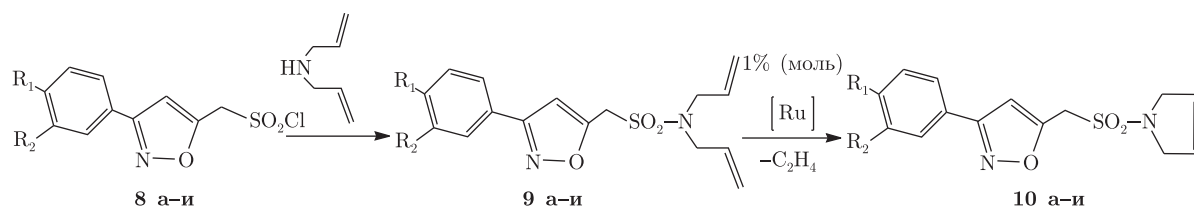
а: R₁ = R₂ = H; **б:** R₁ = CH₃, R₂ = H; **в:** R₁ = OC₂H₅, R₂ = H; **г:** R₁ = OC₃H₇, R₂ = H;

д: R₁ = OC₄H₉₋₁₁, R₂ = H; **е:** R₁ = OCH₂C₆H₅, R₂ = H; **є:** R₁ = OCH₃, R₂ = OCH₃;

ж: R₁ = OC₂H₅, R₂ = OCH₃; **з:** R₁ = OC₄H₉, R₂ = OCH₃; **и:** R₁ = OCH₂C₆H₅, R₂ = OCH₃.

При кип'ятінні водно-спиртових розчинів хлоро- або бромпохідних **5 а, 6 а-и** з еквімолярними кількостями сульфиту натрію впродовж 9 год з виходами 70–80% отримано відповідні солі сульфонових кислот **7а-и**. Після ретельного висушування ці солі взаємодією з пентахлоридом фосфору впродовж 1 год при температурі 70–75 °С з виходами 78–86% перетворено у відповідні сульфонілхлориди **8 а-и**. Будову речовин **8 а-и** підтверджено даними спектроскопії ЯМР на ядрах ¹Н.

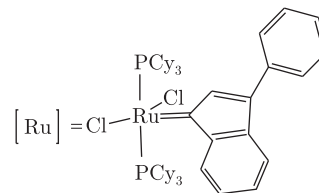
Реакцією сульфонілхлоридів **8 а-и** з двома еквівалентами діаліламіну синтезовано відповідні діалілсульфоніламіди **9 а-и** (табл. 1), будову яких підтверджено даними ЯМР спектроскопії на ядрах ¹Н, згідно зі схемою:



а: R₁ = R₂ = H; **б:** R₁ = CH₃, R₂ = H; **в:** R₁ = OC₂H₅, R₂ = H; **г:** R₁ = OC₃H₇, R₂ = H;

д: R₁ = OC₄H₉₋₁₁, R₂ = H; **е:** R₁ = OCH₂C₆H₅, R₂ = H; **є:** R₁ = OCH₃, R₂ = OCH₃;

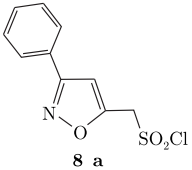
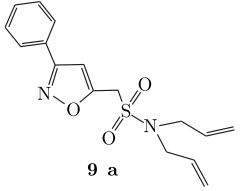
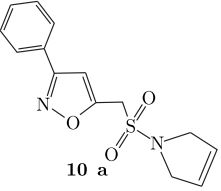
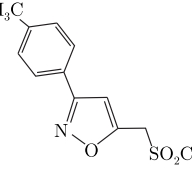
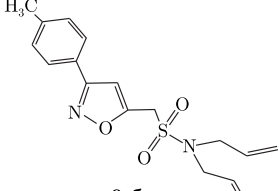
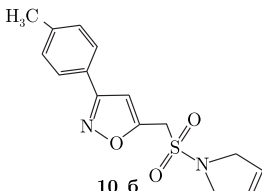
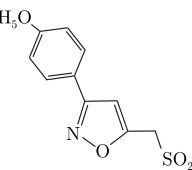
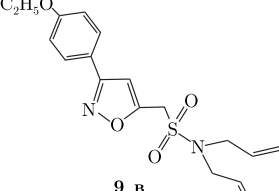
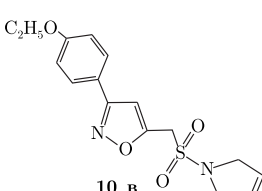
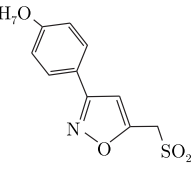
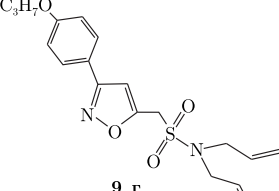
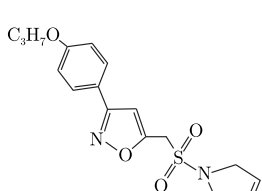
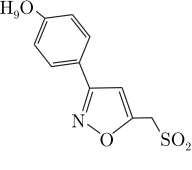
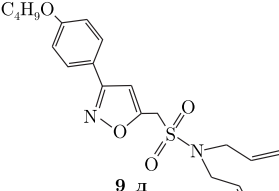
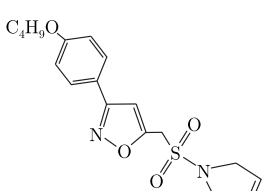
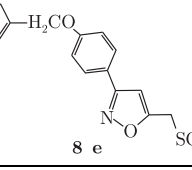
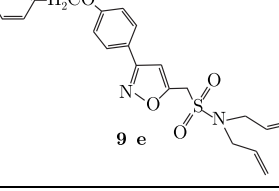
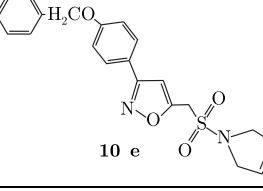
ж: R₁ = OC₂H₅, R₂ = OCH₃; **з:** R₁ = OC₄H₉, R₂ = OCH₃; **и:** R₁ = OCH₂C₆H₅, R₂ = OCH₃.

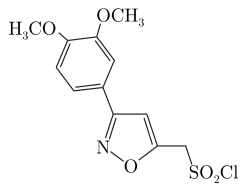
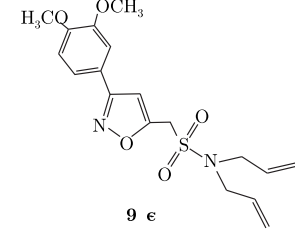
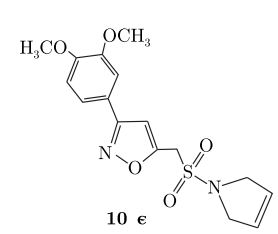
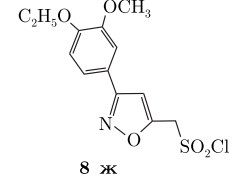
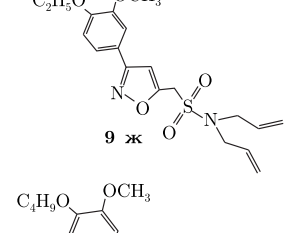
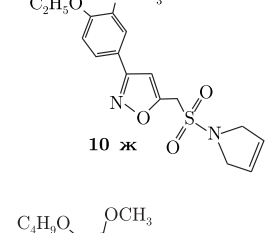
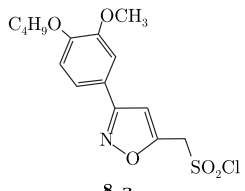
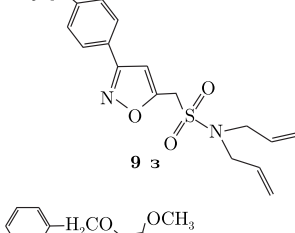
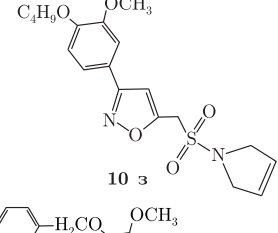
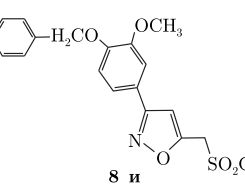
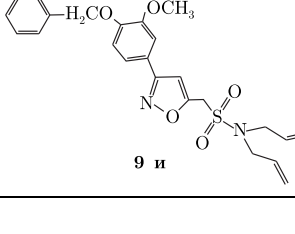
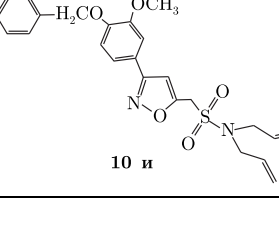


Для встановлення можливостей отримання нових піроліновмісних похідних ізооксазолу реакцією метатезису із закриттям циклу було досліджено перетворення речовин **9 а-и** під дією рутенійкарбенового каталізатора. Зазначено, що під дією 1% (моль) каталізатора

на розчині діалілпохідних **9 а-и** у дихлорометані при 20–22 °С в атмосфері сухого аргону 30–40 хв з високими виходами утворюються нові піроліновмісні сульфоніламідні похідні ізооксазолів **10 а-и** (див. табл. 1). Будову цих похідних підтверджено даними спектроскопії ЯМР на ядрах ¹Н. На утворення нових піроліновмісних похідних **10 а-и** з діалілсульфо-

Таблиця 1

Формула сульфонілхлориду	Вихід, %	Формула вихідного діалілсульфоніаміду	Вихід, %	Формула продукту реакції метатезису	Вихід, %
1	2	3	4	5	6
 8 а	82	 9 а	79	 10 а	70
 8 б	90	 9 б	80	 10 б	87
 8 в	97	 9 в	82	 10 в	86
 8 р	91	 9 р	85	 10 р	89
 8 д	88	 9 д	88	 10 д	89
 8 е	95	 9 е	85	 10 е	87

1	2	3	4	5	6
	83		87		88
8 е		9 е		10 е	
	81		82		86
8 ж		9 ж		10 ж	
	79		81		88
8 з		9 з		10 з	
	82		86		91
8 и		9 и		10 и	

ніламідів **9 а-и** вказує зникнення сигналів чотирьох протонів кінцевих CH_2 -груп алільних замісників при 5,22–5,28 м. ч. у спектрах ^1H ЯМР та поява характерних для піролінового циклу сигналів двох віільних протонів в області 5,74–5,79 м. ч.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР на ядрах ^1H знято на спектрометрі Varian Mercury M-400 (робоча частота 400 МГц). Інденіліденовий катализатор [Ru] синтезовано методом, описаним у статті [10]. Альдегіди **1 в-и** синтезовано з *n*-гідроксibenзальдегіду та з ваніліну алкілуванням у присутності K_2CO_3 у розчині ДМФА відповідними алкілувальними агентами.

5-Ізооксазолومتанол, 3-феніл (4 а). До розчину 1,06 г (0,01 моль) бензальдегіду в 15 мл етилового спирту при 20–22 °С та енергійному перемішуванні повільно додавали розчин суміші 0,90 г (0,013 моль) гідрохлориду гідроксиламіну та 0,69 г (0,065 моль) карбонату натрію в 15 мл води. Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год при 20–22 °С, після чого розводили 20-разовою кількістю води, відфільтровували осад оксиму **2 а** та висушували його на повітрі. Цей осад розчиняли в 5 мл ДМФА та додавали до нього при енергійному перемішуванні невеликими порціями 1,49 г (0,0115 моль) хлоросукциніміду з такою швидкістю, щоб температура не підіймалася понад 20 °С. Суміш витримували впродовж 2 год, охолоджували до температури –7... –5 °С, додавали 1,12 г (0,02 моль) пропаргілового спирту та 1,01 г (0,01 моль) триетиламіну при охолодженні та перемішуван-

ні. Суміш витримували при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1,5 год, додавали концентровану HCl до рН 7, упарювали у вакуумі до 1/4 об'єму та виливали в 20 мл 5% водного HCl . Масло продукту екстрагували три рази по 5 мл дихлорометану. Після висушування та відгонки розчинника отримали 1,46 г (80%) продукту **4 а** у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,75 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 4,75 (s, 2H).

Ізооксазол, 5-хлорометил)-3-феніл (5 а). До розчину 1,40 г (0,008 моль) спирту **4 а** у 10 мл дихлороетану додавали 0,05 мл ДМФА, охолоджували до температури $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ і при перемішуванні прикапували 0,95 г (0,008 моль) тіонілхлориду за 10 хв. Суміш перемішували при температурі $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1 год, потім підігрівали до $40\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 0,5 год і після цього упарювали у вакуумі досуха. Залишок продукту **5 а** перекристалізували з 50% водного ізопропанолу. Отримано 1,16 г (75,0%) хлориду **5 а**. Т.пл. = $63\text{--}65\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,8 (d, 2H), 7,49 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 4,68 (s, 2H).

Загальний метод синтезу бромпохідних ізооксазолів (6 а–и). Бромпохідні **6 а–и** було синтезовано з відповідних альдегідів **1 а–и** в умовах, аналогічних отриманню спирту **4 а** з основною відмінністю в тому, що після утворення відповідних хлороксимів **3 а–и** до них додавався пропаргілбромід. Цільові продукти отримано з виходами в межах 80–87%.

Загальний метод синтезу сульфонілхлоридів (8 а–и). Після кип'ятіння впродовж 9 год сумішей 0,02 моль відповідних бромпохідних ізооксазолів **6 а–и** та 2,52 г (0,02 моль) Na_2SO_3 у 15 мл 50% водного етанолу, їх упарювали у вакуумі досуха та ретельно висушували залишки протягом ночі у вакуумному ексікаторі. До отриманих сумішей натрієвих солей відповідних сульфонових кислот **7 а–и** з NaBr , що утворювалися в результаті реакції, додавали 4,17 г (0,02 моль) PCl_5 та нагрівали при температурі $65\text{--}75\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1 год. Після цього суміші виливали в холодну воду, відділяли цільові сульфонілхлориди **8 а–и** та висушували їх у вакуумному ексікаторі над пентаоксидом фосфору. Вихід продуктів **8 а–и** наведено в табл. 1.

Загальний метод синтезу діалілсульфоніламідів (9а–и). До розчину 0,01 моль відповідного сульфонілхлориду **8 а–и** у 20 мл дихлорометану при $5\text{--}10\text{ }^{\circ}\text{C}$ та енергійному перемішуванні додавали по краплинах 0,02 моль діаліламіну. Суміш перемішували впродовж 15–20 хв, після чого упарювали при тиску 18–20 мм рт. ст. До залишку додавали 20 мл води, відділяли відповідний діалілсульфоніламід **9 а–и**, який висушували при кімнатній температурі на повітрі. Вихід речовин **9 а–и** наведено в табл. 1.

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-феніл-*N,N*-ди(2-пропеніл) (9 а):

Т.пл. = $59\text{--}61\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7,82 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,75 (m, 2H), 5,28 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 3,79 (m, 4H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(4-метилфеніл)-*N,N*-ди(2-пропеніл) (9 б): масло. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7,71 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,74 (m, 2H), 5,23 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(4-етоксифеніл)-*N,N*-ди(2-пропеніл) (9 в): Т.пл. = $64\text{--}65\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7,71 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,74 (m, 2H), 5,23 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (d, 2H), 3,74 (m, 4H), 1,42 (t, 3H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(4-пропоксифеніл)-*N,N*-ди(2-пропеніл) (9 г): Т.пл. = $68\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7,74 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,75 (m, 2H), 5,26 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,78 (d, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,06 (t, 3H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(4-бутоксифеніл)-*N,N*-ди(2-пропеніл) (9 д): Т.пл. = $41\text{--}43\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7,71 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,71 (s, 1H),

5,74 (m, 2H), 5,23 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,75 (d, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(4-феноксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (9 е): Т. пл. = 66–68 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,72 (d, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,73 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,75 (d, 4H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(3,4-диметоксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (9 є): Т. пл. = 60–63 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,38 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,72 (m, 2H), 5,24 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (d, 4H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(3-метокси-4-етоксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (9 ж): масло. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,75 (m, 2H), 5,25 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (s, 4H), 1,49 (t, 3H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(3-метокси-4-бутоксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (9 з): Т. пл. = 63–65 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,38 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,74 (m, 2H), 5,24 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (d, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(3-метокси-4-феноксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (9 и): Т. пл. = 53–55 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,40 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,74 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,22 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (d, 4H).

Загальний метод синтезу піролінопохідних (10 а–и). До розчину 0,001 моль відповідного діалілсульфоніламіду **9 а–и** у 5 мл дихлорометану додавали 0,00001 моль каталізатора та витримували суміш при 20 °С впродовж 30–40 хв. Після завершення реакції реакційну суміш пропускали через хроматографічну колонку (Al₂O₃, дихлорометан). Отриманий розчин упарювали при тиску 20–25 мм рт. ст. та кімнатній температурі. Сухий залишок продукту перекристалізували з 50% водного етанолу. Вихід продуктів наведено в табл. 1.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-беніл (10 а): Т. пл. = 130–132 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,82 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,13 (m, 4H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфонал)метил]-3-(4-метилбеніл) (10 б): Т. пл. = 141–143 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,71 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,76 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,11 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(4-етоксибеніл) (10 в): Т. пл. = 118–120 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,72 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 4,07 (m, 2H), 1,42 (t, 3H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(4-пропоксибеніл) (10 г): Т. пл. = 96–98 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,71 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,95 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,03 (t, 3H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(4-бутоксибеніл) (10 д): Т. пл. = 102–104 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,70 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,99 (t, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(4-феноксибеніл) (10 е): Т. пл. = 106–108 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,71 (d, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (s, 4H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(3,4-диметокси-феніл) (10 є): Т. пл. = 124–126 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(3-метокси-4-етоксифеніл) (10 ж): Т. пл. = 104–106 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,37 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,09 (s, 4H), 3,92 (s, 2H), 1,47 (t, 3H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(3-метокси-4-бутоксифеніл) (10 з): Т. пл. = 110–112 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,37 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 4,02 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(3-метокси-4-феноксифеніл) (10 и): Т. пл. = 140–143 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,94 (s, 3H).

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що реакції метатезису із закриттям циклу за допомогою рутенійкарбенового каталізатора є дієвим інструментом для отримання нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних ізооксазолу, які можуть бути перспективними як потенційно біологічно активні речовини.

1. *Selvam C., Jachak S. M., Tilagavathi R., Chakraborti A. K.* Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. – **15**. – P. 1793–1797.
2. *Kano H., Adachi I., Kido R., Hirose K.* Isoxazoles. XVIII. Synthesis and Pharmacological properties of 5-aminoalkyl- and 3-aminoalkylisoxazoles and related derivatives // *J. Med. Chem.* – 1967. – **10**(3). – P. 411–418.
3. *Bauer V. J., Safir S. R.* (American Cyanamid Co.) *Brit. 1, 178064 (Cl C07D)* (1970) // *Chem. Abstr.* – 1970. – **72**. – 79017d.
4. *Baldwin J. J., Engelhardt E. L., Hirschmann R. et al.* Heterocyclic analogs of the antihypertensive β-adrenergic blocking agent (S)-2-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine // *J. Med. Chem.* – 1980. – **23**, No 1. – P. 65–70; *Chem. Abstr.*, 1980. – **92**. – 51718x.
5. *Dengler W. A., Schulte J., Berger D. P. et al.* Development of a propidium iodide fluorescence assay for proliferation and cytotoxicity assays // *Anti-Cancer Drugs.* – 1995. – **6**. – P. 522–532.
6. *Marcia A., Kielhofner M. D.* Trimethoprim – Sulfamethoxazole: Pharmacokinetics, Clinical Uses, and Adverse Reactions // *Tex. Heart. Inst. J.* – 1990. – **17**(2). – P. 86–93.
7. *Jones Peter B. B., White Douglas H. N.* Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriaticarthritis // *J. Open. Access. Rheumatology: Research and Reviews.* – 2010. – **3**. – P. 53–71.
8. *Chavez M. L., Carrie J., Dekorte C. J.* Valdecocixib: A Review // *Clin. Ther.* – 2003. – **25**, No 3. – P. 817–851.
9. *Loh B., Vozzolo L., Mok B. J. et al.* Inhibition of HIV-1 replication by isoxazolidine and isoxazole sulfonamides // *Chem. Biol. Drug.* – 2010. – **75**. – P. 461–474.
10. *Schanz H.-J., Jafarpour L., Stevens E. D., Nolan S. P.* Coordinatively Unsaturated 16-Electron Ruthenium Allenylidene Complexes: Synthetic, Structural, and Catalytic Studies // *Organometallics.* – 1999. – **18**, No 24. – P. 5187–5190.

А. В. Павлюк, В. Н. Головатюк, Ю. В. Безуглый, В. И. Кашковский

Синтез новых сульфониламидных производных изоксазола реакцией метатезиса с закрытием цикла

Синтезирован ряд новых диаллилсульфониламидов изоксазольного ряда. Впервые с помощью рутенийкарбенового катализатора проведено реакции метатезиса с закрытием цикла диаллилсульфониламидных производных ряда замещенных изоксазолов. Показана перспективность применения этой реакции для получения новых пирролинсодержащих сульфониламидных производных изоксазола.

O. V. Pavliuk, V. M. Holovatiuk, Yu. V. Bezugly, V. I. Kashkovsky

Synthesis of new sulfonylamide derivatives of isoxazole via ring-closing metathesis

The new series of diallyl sulfonylamides were synthesized. The ring-closing metathesis reactions of isoxazole diallylamidosulfonyl derivatives are carried out, by using a ruthenium carbene catalyst for the first time. The perspective of the synthesis of new pyrroline-containing sulfonylamide isoxazole derivatives by this reaction has been shown.