

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

Синтез нових хлороарилвмісних сульфоніламідів ізооксазольного ряду метатезисом із закриттям циклу

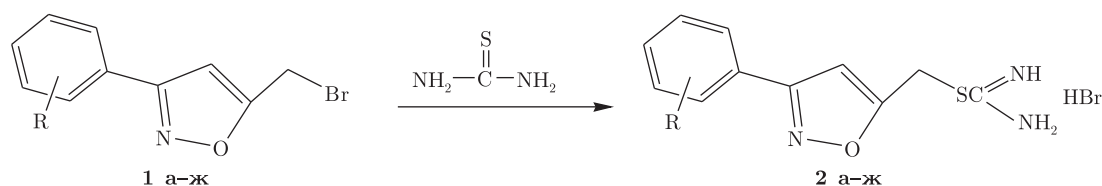
(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

Окиснювальним хлоруванням синтезовано низку нових хлороарилвмісних сульфонілхлоридів ізооксазольного ряду, які було перетворено у відповідні діалілсульфоніламідів. За допомогою рутеній-карбенового каталізатора проведено реакцію метатезису із закриттям циклу отриманих сульфоніламідів. Досліджено нові, потенційно біологічно активні, піроліновмісні хлороарилзаміщені сульфоніламідні похідні ізооксазолу.

Ключові слова: метатезис, рутеній-карбеновий каталізатор, ізооксазол, сульфонілхлорид, сульфоніламід.

Ізооксазолвмісні сполуки є привабливими завдяки наявності низки практично корисних властивостей і, зокрема, різноманітній біологічній активності. Серед похідних ізооксазолів знайдено речовини із протизапальною [1], антигельмінтною [2], протисудомною [3], антидепресивною (заспокійливою) [4], антимікробною [5] та протигрибковою [6] активностями. Раніше було встановлено, що серед сульфоніламідних похідних галогеноарилвмісних ізооксазолів є речовини з високою антиретровірусною активністю (anti-HIV activity) [7]. Ці похідні синтезовані авторами наукової публікації [7] з відповідних галогенозаміщених бензальдегідів. Причому природа та розташування атомів галогену в ароматичному заміснику біля ізооксазольного циклу істотно впливають на ступінь цієї активності. Це стимулює пошук нових шляхів отримання різноманітних сульфоніламідних похідних ізооксазольного ряду. Нами доведено [8], що піроліновмісні сульфоніламідні похідні ізооксазолу легко можуть бути синтезовані з відповідних діалілсульфоніламідів реакцією метатезису із закриттям циклу.

Відзначимо, що одним із зручних методів отримання сульфонілхлоридів (прекурсорів діалілсульфоніламідів) є окиснювальне хлорування ізотіуронієвих похідних. Нами синтезовано низку ізотіуронієвих солей (**2 а–ж**) за схемою 1:

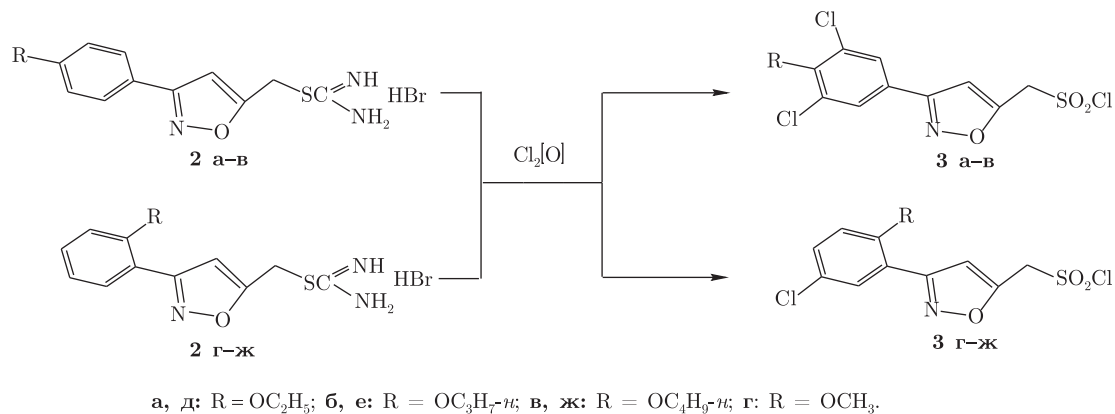


а: R = *n*-OC₂H₅; б: R = *n*-OC₃H₇-*n*; в: R = *n*-OC₄H₉-*n*;
г: R = *o*-OCH₃; д: R = *o*-OC₂H₅; е: R = *n*-OC₃H₇-*n*; ж: R = *o*-OC₄H₉-*n*

Такі похідні алкоксиарилзаміщених ізооксазолів отримано з виходами 75–80% при кип'ятінні розчинів тіосечовини з відповідними бромпохідними (**1 а–ж**) в ізопропанолі. Вихідні *n*-алкоксиарилізооксазоли (**1 а–в**) описані нами раніше [8], а *o*-алкоксиарилізооксазоли (**1**

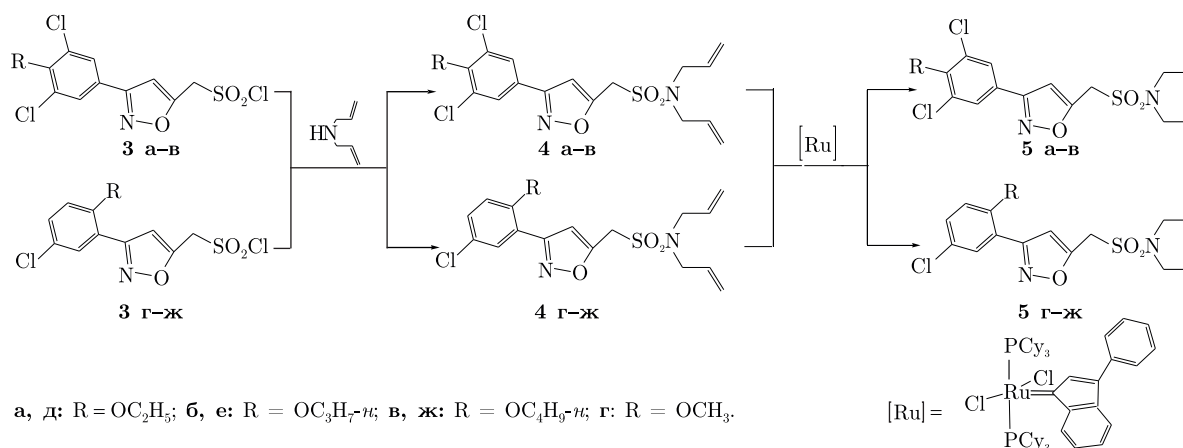
г-ж) були синтезовані з відповідних *o*-алкоксіальдегідів за методикою, наведеною в статті [8]. Будову сполук (**2 а-ж**) підтверджено спектроскопією ЯМР на ядрах ^1H .

Окиснювальне хлорування солей (**2 а-ж**) проводили при 0–5 °С в сумішах оцтової кислоти з водою (1 : 1) протягом 4 год надлишком газоподібного хлору (схема 2):



Було встановлено, що одночасно з утворенням сульфонілхлоридної групи також відбувається хлорування бензольного кільця, в результаті чого утворюються нові хлороарилвмісні сульфонілхлориди (**3 а-ж**), які були виділені з високими (70–80%) виходами. Як видно зі схеми 2, кількість та розташування атомів хлору в бензольному кільці продуктів (**3 а-ж**) залежить від положення алкілоксильного замісника у вихідних ізогіуронієвих солях (**2 а-ж**). Будову сполук (**3 а-ж**) підтверджено спектроскопією ЯМР на ядрах ^1H .

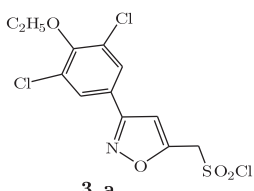
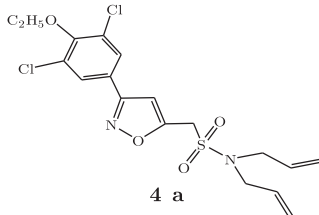
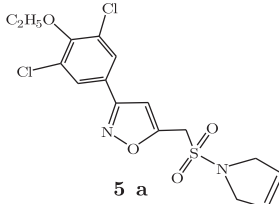
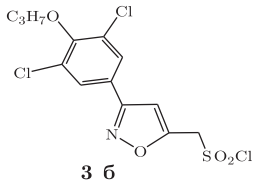
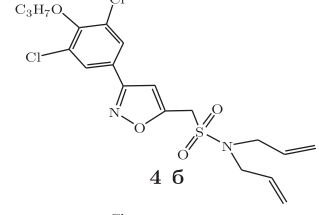
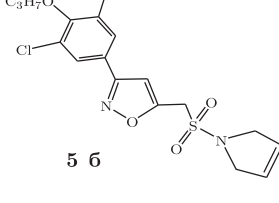
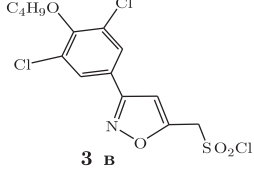
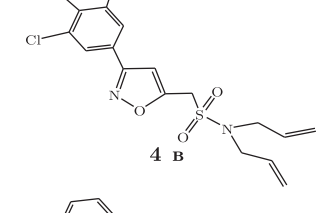
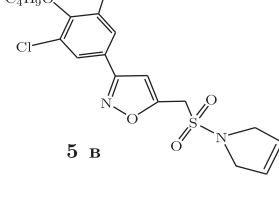
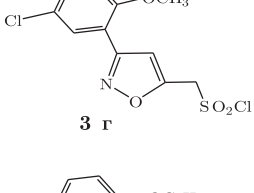
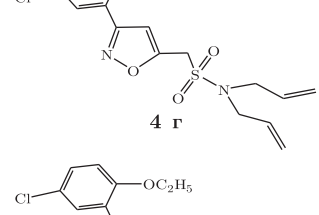
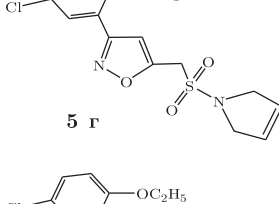
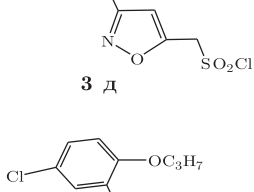
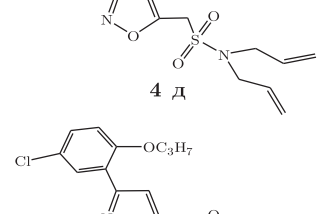
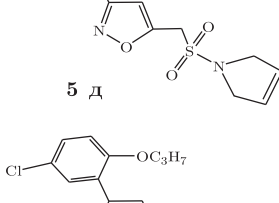
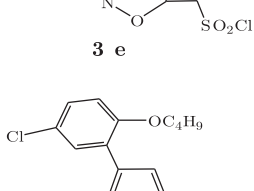
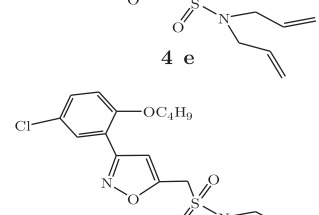
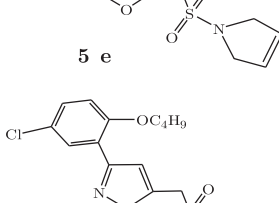
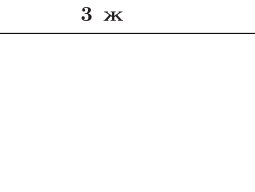
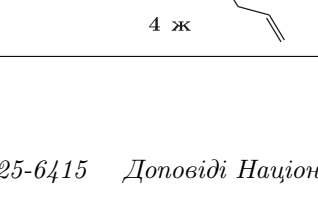
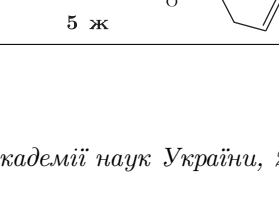
Взаємодією сульфонілхлоридів (**3 а-ж**) з двома еквівалентами діаліламіну в розчинах дихлорометану при температурі 0–5 °С протягом 1–1,5 год з виходами 75–85% синтезовано нові діалілсульфоніламідів (**4 а-ж**) (схема 3):



Будову сполук (**4 а-ж**) підтверджено спектроскопією ЯМР на ядрах ^1H та елементним аналізом.

Реакцією метатезису із закриттям циклу в присутності 1 % мольн. рутеній-карбенового каталізатора [Ru] із сульфоніламідів (**4 а-ж**) отримано нові піроліновмісні сульфоніламідів ізооксазольного ряду (**5 а-ж**) (див. схему 3; табл. 1).

Таблиця 1

| Формула сульфонілхлориду | Вихід, % | Формула вихідного діалілсульфоніламіду | Вихід, % | Формула продукту реакції метатезису | Вихід, % |
|---|----------|---|----------|---|----------|
|  3 а | 83 |  4 а | 85 |  5 а | 90 |
|  3 б | 80 |  4 б | 82 |  5 б | 92 |
|  3 в | 74 |  4 в | 83 |  5 в | 88 |
|  3 г | 72 |  4 г | 77 |  5 г | 86 |
|  3 д | 79 |  4 д | 82 |  5 д | 88 |
|  3 е | 70 |  4 е | 75 |  5 е | 83 |
|  3 ж | 75 |  4 ж | 84 |  5 ж | 85 |

Синтез проходив в атмосфері сухого аргону при температурі 20–22 °С у розчинах дихлорометану протягом 30–40 хв. Продукти реакції виділяли за допомогою колонкової хроматографії (Al₂O₃, дихлорометан), очищали перекристалізацією з 50% етанолу. Будову похідних (**5 а–ж**) підтверджено спектроскопією ЯМР на ядрах ¹H. На утворення піролінових циклів у речовинах (**5 а–ж**) з діалілзаміщених сполук (**4 а–ж**) вказує зникнення сигналів чотирьох протонів кінцевих СН₂-груп алільних замісників при 5,22–5,28 м.ч. у спектрах ЯМР на ядрах ¹H та поява характерних для піролінового циклу сигналів двох вінільних 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 каталізатор [Ru] синтезовано методом, описаним в роботі [9]. Вихідні *o*-алкоксальдегіди синтезовано з саліцилового альдегіду алкілуванням у присутності К₂СО₃ у розчині ДМФА відповідними алкілувальними агентами.

Загальний метод синтезу бромпохідних ізооксазолів (1 а–ж). Бромпохідні (**1 а–ж**) синтезовано з відповідних алкоксальдегідів за методикою, описаною в статті [8]. Цільові продукти отримано з виходами в межах 83–92%.

Загальний метод синтезу ізотіуронієвих солей (2 а–ж). Ізотіуронієві солі (**2 а–ж**) отримано з відповідних бромпохідних (**1 а–ж**) кип'ятінням 1,5–2 год сумішей 0,02 моль бромпохідного з 0,02 моль тіосечовини в 30 мл ізопропанолу. Після охолодження цільові продукти (**2 а–ж**) виділяли фільтруванням, промивкою 10–20 мл гексану на фільтрі та висушуванням на повітрі при 20–40 °С.

[3-(4-Етоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метил, імідотіокарбамат гідробромід (2 а): ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ = 9,42 (s, 4H), 7,75 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,12 (k, 2H), 1,28 (t, 3H). Т. пл. 210–211 °С. Вихід 96%.

[3-(4-Пропоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метил, імідотіокарбамат гідробромід (2 б): ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ = 9,42 (d, 4H), 7,77 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). Т. пл. 205–206 °С. Вихід 93%.

[3-(4-Бутоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метил, імідотіокарбамат гідробромід (2 в): ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ = 9,40 (d, 4H), 7,76 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). Т. пл. 207–208 °С. Вихід 91%.

[3-(2-Метоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метил, імідотіокарбамат гідробромід (2 г): ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ = 9,45 (s, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). Т. пл. 124–125 °С. Вихід 88%.

[3-(2-Етоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метил, імідотіокарбамат гідробромід (2 д): ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ = 9,50 (d, 4H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,13 (k, 2H), 1,38 (t, 3H). Т. пл. 142–144 °С. Вихід 92%.

[3-(2-Пропоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метил, імідотіокарбамат гідробромід (2 е): ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ = 9,50 (d, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). Т. пл. 137–138 °С. Вихід 87%.

[3-(2-Бутоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метил, імідотіокарбамат гідробромід (2 ж): ¹H ЯМР (DMSO d₆): δ = 9,49 (d, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,46 (m, 2H), 0,98 (t, 3H). Т. пл. 135–136 °С. Вихід 88%.

Загальний метод синтезу сульфонілхлоридів (3 а–ж). Окиснювальне хлорування солей (**2 а–ж**) проводили в розчинах 0,01 моль відповідної солі в 30 мл суміші

оцтової кислоти з водою (1 : 1) при 0–5 °С протягом 4–5 год надлишком газоподібного хлору. Після розведення реакційних сумішей п'ятиразовою кількістю холодної води осад продуктів (**3 а–ж**) відфільтровували, промивали їх на фільтрі водою та висушували у вакуумному ексікаторі над п'ятиокисом фосфору. Виходи продуктів реакції наведено в табл. 1.

[3-(4-Етоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метансульфоніл хлорид (3 а): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,76 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,14 (k, 2H), 1,47 (t, 3H). Т. пл. 92–93 °С.

[3-(4-Пропоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метансульфоніл хлорид (3 б): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,80 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,09 (t, 3H). Т. пл. 88–90 °С.

[3-(4-Бутоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метансульфоніл хлорид (3 в): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,75 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). Т. пл. 85–86 °С.

[3-(2-Метоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метансульфоніл хлорид (3 г): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,92 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,02 (s, 3H). Т. пл. 111–112 °С.

[3-(2-Етоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метансульфоніл хлорид (3 д): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,95 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,12 (k, 2H), 1,47 (t, 3H). Т. пл. 64–65 °С.

[3-(2-Пропоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метансульфоніл хлорид (3 е): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,93 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,05 (t, 3H). Т. пл. 62–63 °С.

[3-(2-Бутоксифеніл)-ізооксазол-5-іл]метансульфоніл хлорид (3 ж): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,91 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). Т. пл. 60–61 °С.

Загальний метод синтезу діалісульфоніламідів (4 а–ж). До розчину 0,01 моль відповідного сульфонілхлориду (**3 а–ж**) у 20 мл дихлорометану при 5–10 °С та при постійному перемішуванні додавали по краплинах 0,02 моль діаліламіну. Перемішували реакційну суміш протягом 20–30 хв та упарювали у вакуумі 18–20 мм. рт. ст. До сухого залишку додавали 20 мл води, відділяли відповідний діалісульфоніламід, який висушували при кімнатній температурі на повітрі. Виходи речовин (**4 а–ж**) наведено в табл. 1.

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(3,5-дихлоро-4-етоксифеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (4 а): ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,76 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,75 (m, 2H), 5,24 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,19 (k, 2H), 3,78 (d, 4H), 1,49 (t, 3H). Брутто-формула C₁₈H₂₀Cl₂ N₂O₄ S. Знайдено, %: Cl 16,9, N 6,38, S 7,54. Обчислено, %: Cl 16,47, N 6,50, S 7,42. Т. пл. 45–47 °С.

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(3,5-дихлоро-4-пропоксифеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (4 б): ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,73 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,72 (m, 2H), 5,25 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,75 (d, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). Масло.

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(3,5-дихлоро-4-бутоксифеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (4 в): ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,74 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,72 (m, 2H), 5,25 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,75 (d, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). Масло.

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(5-хлоро-2-метоксифеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (4 г): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7,91 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,75 (m, 2H), 5,25 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80 (d, 4H). Брутто-формула C₁₇ H₁₉ ClN₂O₄S. Знайдено, %: Cl 9,25, N 7,30, S 8,47. Обчислено, %: Cl 9,28, N 7,32, S 8,37. Т. пл. 87–88 °С.

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(5-хлоро-2-етоксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (4 д): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,89$ (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (d 1H), 5,72 (m, 2H), 5,23 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (k, 2H), 3,74 (d, 4H), 1,44 (t, 3H). Т. пл. 79–80 °С.

5-Ізооксазолметансульфоніламід, 3-(5-хлоро-2-пропоксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (4 е): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,86$ (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (d 1H), 5,71 (m, 2H), 5,23 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,74 (d, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). Т. пл. 70–71 °С.

5-Ізооксазолметансульфоніламід 3-(5-хлоро-2-бутоксибеніл)-N,N-ди(2-пропеніл) (4 ж): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 8,01$ (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,71 (m, 2H), 5,23 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,74 (d, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). Т. пл. 63–64 °С.

Загальний метод синтезу піролінопохідних (5 а–ж). До розчинів 0,001 моль відповідних діалілсульфоніламідів (4 а–ж) в 5 мл дихлорометану в атмосфері сухого аргону додавали 0,00001 моль каталізатора [Ru] та витримували суміші при кімнатній температурі (20 °С) протягом 30–40 хв. Від залишків каталізатора продукти реакцій відділяли за допомогою колонкової хроматографії (Al_2O_3 , дихлорометан). Отримані розчини упарювали у вакуумі 20–25 мм. рт. ст. при кімнатній температурі. Сухі залишки продуктів перекристалізовували з 50% водного етанолу. Виходи продуктів наведено в табл. 1.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(3,5-дихлоро-4-етоксибеніл) (5 а): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 8,05$ (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,09 (m, 6H), 1,39 (t, 3H). Т. пл. 103–104 °С.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(3,5-дихлоро-4-пропоксибеніл) (5 б): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,73$ (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (d, 4H), 4,01 (t, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). Т. пл. 95–96 °С.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(3,5-дихлоро-4-бутоксибеніл) (5 в): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,73$ (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,07 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). Т. пл. 93–94 °С.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(5-хлоро-2-метоксибеніл) (5 г): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,90$ (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,90 (s, 3H). Т. пл. 124–125 °С.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(5-хлоро-2-етоксибеніл) (5 д): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,91$ (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,54 (s, 4H), 4,11 (m, 6H), 1,47 (t, 3H). Т. пл. 127–128 °С.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(5-хлоро-2-пропоксибеніл) (5 е): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,90$ (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,11 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 1,09 (t, 3H). Т. пл. 123–124 °С.

Ізооксазол, 5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)метил]-3-(5-хлоро-2-бутоксибеніл) (5 ж): ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,87$ (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (s, 4H), 4,02 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). Т. пл. 119–120 °С.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що в результаті окиснювального хлорування ізотіуронієвих похідних алкоксіарилзаміщених ізооксазолів утворюються хлороарилвмісні сульфонілхлориди, які є вихідними сполуками при отриманні діалілсульфоніламідів. Реакціями метатезису із закриттям циклу синтезовано низку нових хлороарилзаміщених піроліновмісних сульфоніламідів ізооксазолного ряду, які можуть бути перспективними як потенційно біологічно активні речовини.

Цитована література

1. Bekhit A. A., Ashour H. M., Guemei A. A. Novel pyrazole derivatives as potential promising anti-inflammatory antimicrobial agents // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2005. – **338**, No 4. – P. 167–174.
2. Carr J. B., Durham H. G., Has D. K. Isoxazole anthelmintics // J. Med. Chem. – 1977. – **20**, No 7. – P. 934–939.
3. Hemlata K., Sunil K., Ashok K. Synthesis, antipsychotic and anticonvulsant activity of some new pyrazolonyl/isoxazolonylindol-2-ones // Chem. Tech. – 2010. – **2**, No 2. – P. 1010–1019.
4. Hae Y. S., Eun J. L., Jie E. L., Yong S. C., Hun Y. K., Hyunah C. Synthesis and Biological Evaluation of Isoxazoline and Isoxazole Derivatives as 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} Receptor Ligands // Bull. Korean Chem. Soc. – 2009. – **30**, No 8. – P. 1873–1876.
5. Sahu S. K., Banerjee M., Sahu D., Behera C. C., Pradhan G. C., Azam Md. A. Synthesis, analgesic and antimicrobial activities of some novel isoxazole derivatives // Dhaka Univ. J. Pharm. Sci. – 2008. – **7**, No 2. – P. 113–118.
6. Jadhav S. B., Shastri R. A., Gaikwad K. V., Gaikwad S. V. Synthesis and antimicrobial studies of some novel pyrazoline and isoxazoline derivatives // E-J. Chem. – 2009. – **6**, supp. 1. – P. 183–188.
7. Loh B., Vozzolo L., Mok B. J., Lee C. C., Fitzmaurice R. J., Caddick S., Fassati A. Inhibition of HIV-1 Replication by Isoxazolidine and Isoxazole Sulfonamides // Chem. Biol. Drug. – 2010. – **75**. – P. 461–474.
8. Павлюк О. В., Головатюк В. М., Безуглий Ю. В., Кашковський В. І. Синтез нових сульфоніламідних похідних ізоксазолу реакцією метатезису із закриттям циклу // Доп. НАН України. – 2015. – № 3. – С. 127–134.
9. 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.

References

1. Bekhit A. A., Ashour H. M., Guemei A. A. Arch. Pharm. (Weinheim), 2005, **338**, No 4: 167–174.
2. Carr J. B., Durham H. G., Has D. K. J. Med. Chem., 1977, **20**, No 7: 934–939.
3. Hemlata K., Sunil K., Ashok K. Chem. Tech., 2010, **2**, No 2: 1010–1019.
4. Hae Y. S., Eun J. L., Jie E. L., Yong S. C., Hun Y. K., Hyunah C. Bull. Korean Chem. Soc., 2009, **30**, No 8: 1873–1876.
5. Sahu S. K., Banerjee M., Sahu D., Behera C. C., Pradhan G. C., Azam Md. A. Dhaka Univ. J. Pharm. Sci., 2008, **7**, No 2: 113–118.
6. Jadhav S. B., Shastri R. A., Gaikwad K. V., Gaikwad S. V. E-J. Chem., 2009, **6**, supp. 1: 183–188.
7. Loh B., Vozzolo L., Mok B. J., Lee C. C., Fitzmaurice R. J., Caddick S., Fassati A. Chem. Biol. Drug., 2010, **75**: 461–474.
8. Pavliuk O. V., Holovatiuk V. M., Bezugly Yu. V., Kashkovsky V. I. Dopov. NAN Ukr., 2015, No 3: 127–134. (in Ukrainian)
9. Schanz H. J., Jafarpour L., Stevens E. D., Nolan S. P. Organometallics, 1999, **18**, No 24: 5187–5190.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
НАН України, Київ

Надійшло до редакції 29.05.2015

А. В. Павлюк, Ю. В. Безуглий, В. Н. Головатюк, В. І. Кашковський

**Синтез новых хлороарилсодержащих сульфониламидов
изоксазольного ряда реакцией метатезиса с закрытием цикла**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

Окислительным хлорированием синтезирован ряд новых хлороарилсодержащих сульфонила-хлоридов изоксазольного ряда, которые были превращены в соответствующие диаллилсульфониламиды. С помощью рутений-карбенового катализатора проведена реакция метатези-

са с закрытием цикла полученных сульфониламидов. Исследованы новые потенциально биологически активные пиролинсодержащие хлороарилзамещенные сульфониламидные производные изоксазола.

Ключевые слова: метатезис, рутений-карбеновый катализатор, изоксазол, сульфонилхлорид, сульфониламид.

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

Synthesis of new chloroaryl-containing sulfonylamides of isoxazole series via ring-closing metathesis

Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

A number of new chloroaryl-containing sulfonyl chlorides of isoxazole series that have been converted into the corresponding diallyl sulfonamides was synthesized by means of oxidative chlorination. The ring-closing metathesis reaction of obtained sulfonamides was conducted with the help of the ruthenium carbene catalyst. A number of new, potentially bioactive, pyrroline-containing chloroaryl-substituted sulfonylamide derivatives of isoxazole was synthesized.

Keywords: metathesis, ruthenium carbene catalyst, isoxazole, sulfonylchloride, sulfonamide.