

Л. А. Шумилова, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов, М. В. Блюмина

### Синтез новых бифункциональных двуядерных изоксазолсодержащих молекулярных систем

Разработан метод синтеза новых двуядерных изоксазолсодержащих молекулярных систем, содержащих одновременно две функциональные группы – карбоксамидную и сульфониламидную. Изучены особенности реакции сульфониламинирования этих систем.

**Ключевые слова:** Изоксазолы, сульфониламинирование, электрофильное замещение, сульфониламиды, карбоксамиды, изоксазол карбоновые кислоты, циклоконденсация, нуклеофильное замещение, амидирование, конденсация Кляйзена, 1,3-дикетоны, бифункциональные системы.

L. A. Shumilova, M. K. Korsakov, M. V. Dorogov, M. V. Bljumina

### Preparation of new dual-ring bifunctional substances comprising isoxazole moiety

We have developed a method to prepare the new substances comprising isoxazole ring and two functional groups - carboxamide and sulfonyl amide. Sulfonyl chlorination reaction of these systems was also studied.

**Keywords:** isoxazole, sulfonyl chlorination, electrophilic substitution, sulfonyl amide, carboxamide, isoxazolecarboxylic acid, cyclocondensation, nucleophilic substitution, amidation, claisen condensation, 1,3-diketones, a bifunctional system

Для поиска новых биоактивных веществ был разработан метод получения бифункциональных двуядерных изоксазолсодержащих соединений путем многостадийного синтеза карбоксамидного структурного блока, с последующей его трансформацией в целевые сульфониламиды.

Методом сложноэфирной конденсации с диметилосалатом в присутствии гидрида натрия из ряда ацетиленов и ацетилгетероцикленов **1** были получены соответствующие дикарбонильные соединения **2** (схема 1). При их взаимодействии с солянокислым гидросиламином были синтезированы метиловые эфиры 3-изоксазолкарбоновой кислоты **3**. Циклоконденсация в данном случае приводит к образованию изоксазольного цикла *in situ*, благодаря кислотному катализу высвобождающимся хлороводородом.

Несмотря на несимметричность исходного амбидентного субстрата, реакция региоспецифична. Объяснение этого факта, по-видимому, заключается в сильном электроноакцепторном влиянии на электрофильный центр карбоксильной группы. Второй электрофильный центр связан с арилом,

которые не склонны к значительным электроноакцепторным эффектам и обычно взаимодействуют с остальной частью молекулы по механизму  $\pi$ -сопряжения или реализуют слабую поляризацию  $\pi$ -системы. Таким образом, реакционный центр при карбоксильной группе должен быть более реакционноспособным при взаимодействии с нуклеофилом, что и наблюдается. Кроме того, в результате стабилизации енольной формы реакционного центра при фениле увеличивается реакционная способность электрофильного центра при карбоксамидной группе.

Расположение связи N-O в изоксазольном цикле было подтверждено методом термической рециклизации изоксазолкарбоновых кислот **4**, полученных щелочным гидролизом соответствующих эфиров **3**. Из изоксазолкарбоновых кислот **4** были получены соответствующие карбоксамидные производные **5**, **6**. Синтез амидов проводили *in situ* из хлорангидридов, образованных под действием тионилхлорида, с последующим амидированием алифатическими аминами в присутствии пиридина.

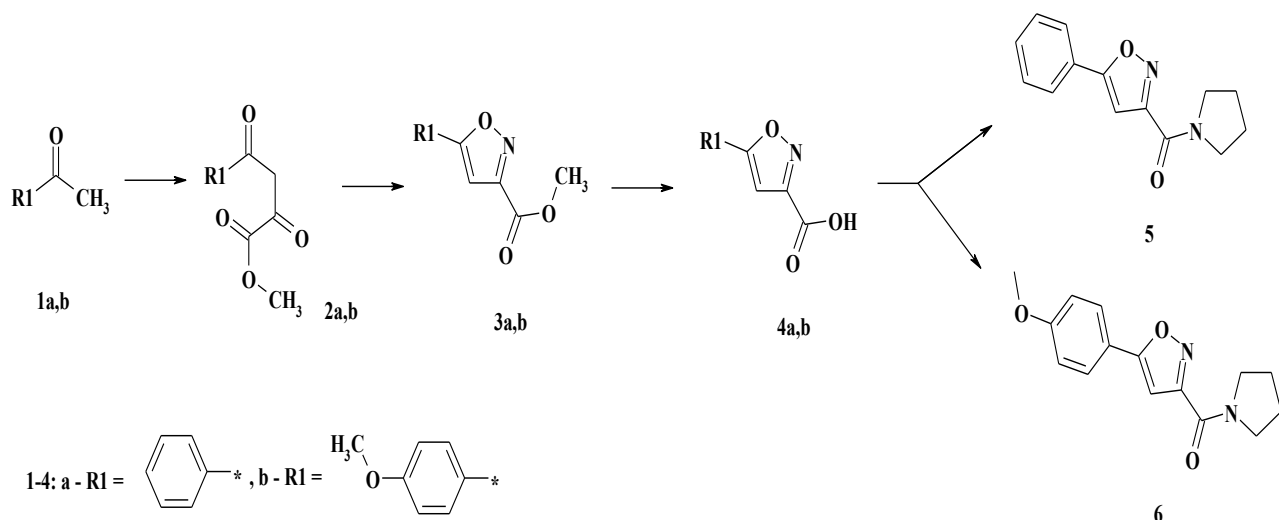


Схема 1

Функционализацию полученных соединений **5**, **6** осуществляли введением хлорсульфонильной группы реакцией сульфохлорирования в избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида для смещения равновесия реакции.

Положение электрофильного замещения в двукерной ароматической системе соединений **5**, **6** определяется взаимным влиянием электроноакцепторного изоксазолкарбоксамидного фрагмента и связанного с ним электрононасыщенного фенольного цикла. Было установлено, что изоксазол, несмотря на электроноакцепторный характер,

проявляет себя как пара-ориентант. Очевидно, это связано со стабилизацией  $\sigma$ -комплекса в паре-положении к изоксазолу, за счет образования резонансной структуры с локализацией положительного заряда на атоме кислорода. Так, региоспецифично были получены сульфонилхлориды **7**, **9**, а на их основе – комбинаторные ряды сульфонамидных структурных аналогов **8a-c**, **10a-c** с рядом аминов разнообразного строения (схемы 2, 3). Строение соединений **7**, **8** было подтверждено методом спектроскопии ЯМР.

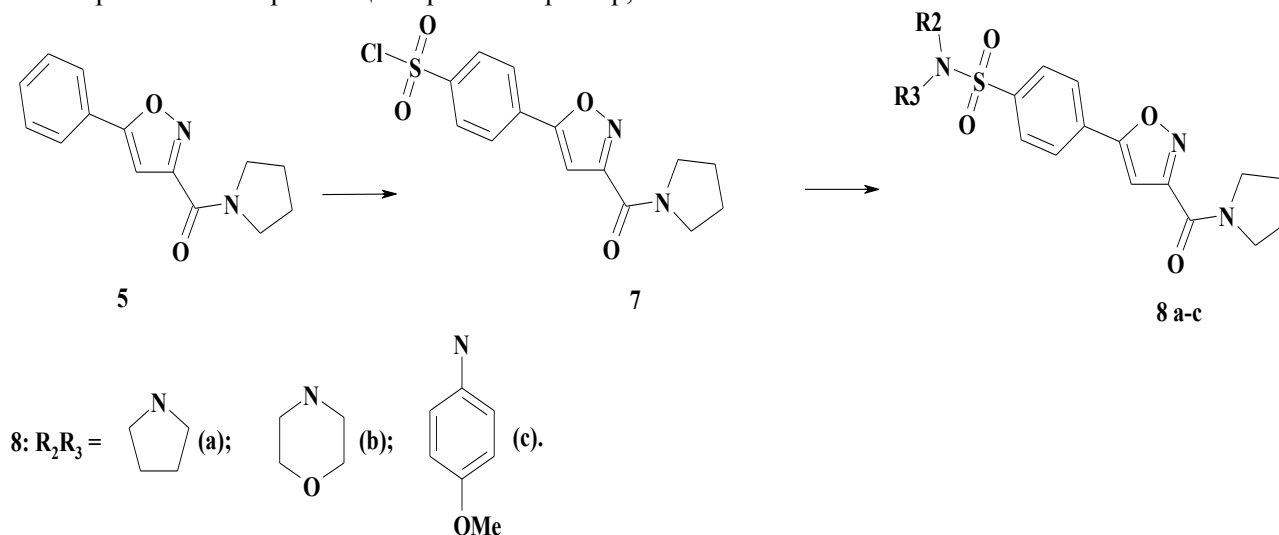


Схема 2

В случае, когда пара-положение к изоксазолу недоступно для замещения, положение электрофильной атаки определяется совокупностью ориентирующего влияния заместителя в этом положении и электроноакцепторных свойств изоксазолкарбоксамидного фрагмента. При сульфохло-

рировании соединений **6** были региоспецифично получены продукты замещения в орто-положение к метоксигруппе **9** (схема 3). Их строение подтверждено наличием на ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах **9** сигналов АВХ-системы взаимодействия протонов.

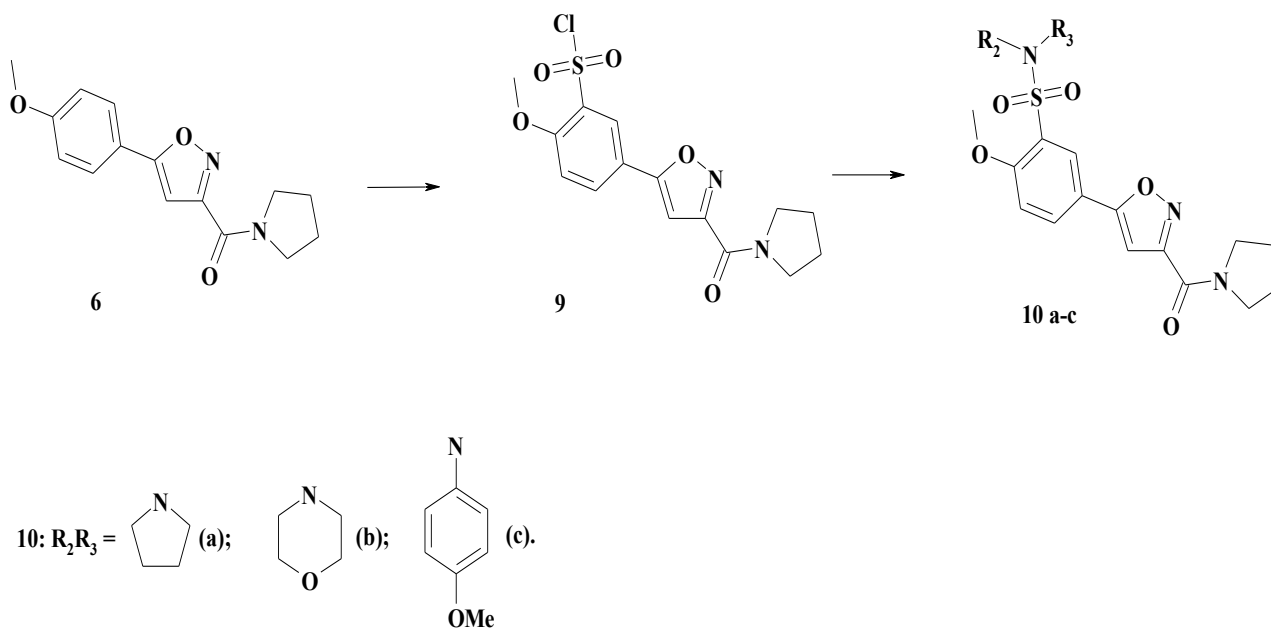


Схема 3

Экспериментальная часть

Чистоту полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol 254 UV с использованием в зависимости от объектов различные элюенты.

ЖХ-МС анализ проводили на приборе AppliedBiosystems (Shimadzu 10-AV LC, Gilson-215 автоматическая подача образца, масс-спектрометр API 150EX, детекторы UV (215 и 254 нм) и ELS, колонка Luna-C18, Phenomenex, 5 см \* 2 мм).

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР растворов образцов в ДМСО-D<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub> записаны на спектрометре «Bruker MSL-300». Спектры <sup>13</sup>C ЯМР и двухмерные корреляционные <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ЯМР NOESY растворов образцов в ДМСО-D<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub> записаны на приборе Varian XL-400.

Элементный анализ был выполнен в Лаборатории органического микроанализа ИОХ РАН.

Температуры плавления определены с помощью прибора BuchiMeltingPoint M-560.

Соединения 2–6 были синтезированы по известным методикам [1, 2, 3].

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов **7**, **9**. К охлажденной в ледяной бане смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,01 моль тионилхлорида при интенсивном перемешивании порциями прибавляют 0,01 моль соответствующего карбоксиамида **5**, **6**. Смесь выдерживают при охлаждении до полного растворения осадка, затем нагревают при 60 °С в течение 1 ч. Затем выливают ее в смесь льда с 52 мл хлороформа. Органический слой отделяют, промывают 78 мл 5 %

раствора соды, сушат сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографируют на силикогеле, растворитель упаривают. Получают масло, кристаллизующееся при трении.

**4-[3-(пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензол сульфонилхлорид **7**.**

Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 187–189 °С. Найдено, %: С 49.30; Н 3.85; N 8.26; S 9.43. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 49.34; Н 3.85; N 8.22; S 9.41. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-D<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.98 (4H, м, 2CH<sub>2</sub> пирролидина); 3.65 (2H, м, CH<sub>2</sub>N пирролидина); 3.89 (2H, м, CH<sub>2</sub>N пирролидина); 7.13 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.00 (1H, д, J=8.5, H-2 Ar); 8.14 (1H, д, J=8.5, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 340 [M]<sup>+</sup> (5), 144 (7), 114 (7), 98 (31), 70 (100), 56 (76).

**2-метокси-5-[3-(пирролидин-1-карбонил)изоксазол-5-ил]-бензол сульфонилхлорид **9**.**

Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 80–85 °С. Найдено, %: С 48.50; Н 4.08; N 7.59; S 8.66. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 48.59; Н 4.08; N 7.55; S 8.65. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-D<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.85 (4H, м, 2CH<sub>2</sub> пирролидина); 3.53 (2H, м, CH<sub>2</sub>N пирролидина); 3.75 (2H, м, CH<sub>2</sub>N пирролидина); 4.00 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.81 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.15 (1H, д, J=8.5, H-5 Ar); 7.97 (1H, дд, J<sub>1</sub>=1.1, J<sub>2</sub>=8.5, H-6 Ar); 8.24 (2H, д, J=1.1, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (I отн %): 370 [M]<sup>+</sup> (7), 335 (2), 237 (15), 115 (16), 98 (45), 70 (96), 56 (68).

**Общая методика синтеза сульфонамидов 8а-с, 10а-с.**

К смеси 0,001 моль сульфонила хлорида **7**, **9** и 0,002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляют 0,001 моль соответствующего амина (пирролидин [а], морфолин [b], 4-метокси-фениламин [с]). Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 1 ч. Добавляют 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают. Продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью этилацетат-петролейный эфир 50:50. После упаривания растворителя получают кристаллы **8а-с**, **10а-с**.

**{5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон 8а.**

Выход 74 %, белые кристаллы, т. пл. 190–192 °С. Найдено, %: С 57.49; Н 5.64; N 11.25; S 8.56. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 57.59; Н 5.64; N 11.19; S 8.54. 1Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.66 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 1.89 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 3.18 (4Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.52 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.71 (2Н, м, 2СН<sub>2</sub>N пирролидина); 7.53 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.96 (2Н, д, J=8.2, 2-Н, Н-6 Ar); 8.18 (2Н, д, J=8.2, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 375 [M]<sup>+</sup> (10), 240 (13), 115 (8), 76 (11), 70 (100), 42 (93), 39 (19).

**{5-[4-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон 8в.**

Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 187–189 °С. Найдено, %: С 55.20; Н 5.41; N 10.79; S 8.21. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.19. 1Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.90 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 2.92 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub>N морфолина); 3.52 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.63 (4Н, м, СН<sub>2</sub>O морфолина); 3.72 (2Н, м, 2СН<sub>2</sub>N пирролидина); 7.56 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.90 (2Н, д, J=8.5, Н-2, 6 Ar); 8.22 (2Н, д, J=8.5, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 391 [M]<sup>+</sup> (8), 240 (8), 98 (20), 86 (40), 70 (53), 56 (100), 42 (28).

**N-(4-метокси-фенил)-4-[3-(пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензол сульфониламид 8с.**

Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 167–169 °С. Найдено, %: С 58.89; Н 4.96; N 9.88; S 7.51. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 9.83; S 7.50. 1Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.88 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 3.51 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.66 (3Н, с, ОСН<sub>3</sub>); 3.69 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 6.81 (2Н, д, J=8.5, Н-2,6 Ar<sub>2</sub>); 6.98 (2Н, д, J=8.5, Н-3,5 Ar<sub>2</sub>); 7.45 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.8 (2Н, д, J=8.5, 2,

Н-6 Ar<sub>1</sub>); 8.09 (2Н, д, J=8.5, Н-3,5 Ar<sub>1</sub>); 10.04 (1Н, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 427 [M]<sup>+</sup> (3), 123 (9), 122 (100), 95 (15), 70 (9), 56 (19), 42 (16).

**{5-[4-Метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон 10а.**

Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 190–195 °С. Найдено, %: С 56.19; Н 5.72; N 10.42; S 7.92. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91. 1Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.76 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 1.89 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 3.27 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.51 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.69 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.99 (3Н, с, ОСН<sub>3</sub>); 7.32 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.45 (1Н, д, J=7.5, Н-6 Ar); 8.2 (1Н, д, J=7.5, Н-5 Ar); 8.22 (1Н, с, Н-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 405 [M]<sup>+</sup> (4), 98 (43), 70 (100), 59 (48).

**{5-[4-Метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон 10б.**

Выход 79 %, белые кристаллы, т. пл. 205–208 °С. Найдено, %: С 54.07; Н 5.72; N 10.42; S 7.92. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91. 1Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.89 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 3.13 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub>N пирролидина); 3.51 (2Н, м, СН<sub>2</sub>O морфолина); 3.6 (4Н, м, СН<sub>2</sub>N, СН<sub>2</sub>O морфолина); 3.7 (2Н, м, 2СН<sub>2</sub>N морфолина); 3,99 (3Н, с, ОСН<sub>3</sub>); 7.34 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.46 (2Н, д, J=8.5, Н-2 Ar); 8.2 (1Н, с, Н-6 Ar); 8.23 (1Н, д, J=8.5, Н-5 Ar); 9.03 (1Н, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 421 [M]<sup>+</sup> (5), 98 (34), 86 (36), 70 (45), 59 (61).

**2-Метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-[3-(пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензолсульфонамид 10с.**

Выход 76 %, розовые кристаллы, т. пл. 125–128 °С. Найдено, %: С 57.69; Н 5.07; N 9.23; S 7.02. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 57.76; Н 5.07; N 9.18; S 7.01. 1Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м. д. (J, Гц): 1.88 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub> пирролидина); 3.49 (4Н, м, 2СН<sub>2</sub>N пирролидина); 4.38 (6Н, с, 2 ОСН<sub>3</sub>); 3.99 (2Н, м, СН<sub>2</sub>N пирролидина); 6.77 (2Н, д, J=8.9, Н-2 Ar<sub>2</sub>); 7.00 (2Н, д, J=8.9, Н-4,5 Ar<sub>2</sub>); 7.25 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.33 (1Н, д, J=8.5, 6-Н Ar<sub>1</sub>); 8.10 (1Н, с, Н-2 Ar<sub>1</sub>); 8.14 (1Н, д, J=8.5, Н-5 Ar<sub>1</sub>); 9.8 (с, 1Н, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 457 [M]<sup>+</sup> (5), 122 (100), 98 (13), 70 (14), 59 (24).

**Библиографический список**

1. Chan M.F. et al., The discovery and structure–activity relationships of nonpeptide, low molecular weight antagonists selective for the endothelin ETB receptor [Text] / Chan M.F. et al.// Bioorg Med Chem 6, (1998).
2. Sielecki, T.M., Orally Active Isoxazoline Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists with Extended Duration of Action [Text] / Sielecki, T.M. // J Med Chem 42, (1999).
3. Simoni D. et al., Heterocycle-Containing Retinoids [Text] /. Simoni D. et al.// J Med Chem 44, (2001).

**Bibliograficheskij spisok**

1. Chan M.F. et al., The discovery and structure–activity relationships of nonpeptide, low molecular weight antagonists selective for the endothelin ETB receptor [Text] / Chan M.F. et al.// Bioorg Med Chem 6, (1998).
2. Sielecki, T.M., Orally Active Isoxazoline Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists with Extended Duration of Action [Text] / Sielecki, T.M.// J Med Chem 42, (1999).
3. Simoni D. et al., Heterocycle-Containing Retinoids [Text] /. Simoni D. et al.// J Med Chem 44, (2001).