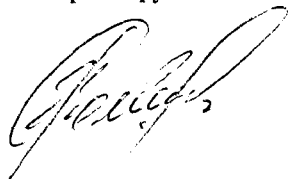


На правах рукописи

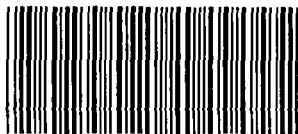


СЕМЕНЫЧЕВ  
Евгений Вадимович

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4- И 5-АМИНОИЗОКСАЗОЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



4843692

14 АПР 2011

Иваново  
2011

Работа выполнена в Научно-образовательном центре «Инновационные исследования» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Ясинский Олег Анатольевич**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Клюев Михаил Васильевич**

доктор химических наук, доцент  
**Герасимова Инна Петровна**

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

Защита состоится «18» апреля 2011 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 212.063.01 при Ивановском государственном химико-технологическом университете по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7.

Тел. 8 (4932) 32-54-33. Факс: 8 (4932) 32-54-33. E-mail: dissovnet@isuct.ru

С диссертацией можно ознакомиться в информационном центре Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 10.

Автореферат разослан «11» марта 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



**Е.М. Кувшинова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Развитие теоретических представлений и накопление прикладных знаний о химии гетероциклических соединений является важной задачей современной органической химии в связи с динамичным развитием индустриальных технологий получения разнообразных синтетических продуктов, имеющих большой потенциал практического применения. Использование гетероциклических соединений в прикладных исследованиях обусловлено огромным количеством возможностей структурного разнообразия и высокой статистической вероятностью проявления биологической активности. В частности, производные изоксазола с каждым годом находят всё более широкое применение в качестве объектов для фармакологических исследований и, как результат, в качестве коммерчески доступных лекарственных препаратов.

С этой точки зрения весьма интересным представляется дальнейшее развитие химии производных изоксазола, в частности, синтез новых соединений, содержащих карбоксамидные и сульфамидные фрагменты. Из литературы известно, что амиды являются перспективными биологически активными веществами – антиметаболитами, перенацеливающими на себя атаки бактерий при заболеваниях. Очевидно, что все новые вещества, сочетающие в своей структуре изоксазольный цикл и амидные фрагменты, имеют терапевтическую актуальность, потому их синтез является важной задачей органической химии.

Данная работа является частью исследований, проведенных в Научно-образовательном центре «Инновационные исследования» ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» в период с 2007-2010 годов в рамках двух Государственных контрактов: № 02.527.11.9002 «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» (Заказчик – Министерство образования и науки РФ) и № 02.740.11.0092 «Проведение комплексных научных исследований по разработке методов синтеза и получению новых органических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных средств» (Заказчик – Министерство образования и науки РФ).

**Цель работы.** Разработка методов синтеза новых гетероциклических соединений – производных аминизоксазола, отличающихся большим химическим разнообразием и рассматривающихся в качестве потенциальных объектов для дальнейших биомедицинских исследований.

**Научная новизна.** Разработка подходов к синтезу и последующим превращениям новых двудерных соединений, содержащих 5-аминизоксазольный фрагмент, а именно 3-гетерил-5-аминизолов, 4-арил-5-аминизоксазолов. Установление факта диацилирования производных 4-арил-5-аминизоксазолов с образованием соответствующих N,N-дизамещенных карбоксамидов в ходе реакции ацилирования и последующего селективного гидролиза одной из ацильной групп. Разработка нового подхода активации дезактивированной аминогруппы в 3-гетерил-5-аминизоксазолах с последующей карбоксамидной и сульфамидной функционализацией данной системы. Получение неизвестных ранее 3-метил-4-амино-5-винилизоксазолов конденсацией соответствующих 4-нитропроизводных 3,5-диметилизоксазола с ароматическими и гетероциклическими альдегидами с последующим восстановлением нитрогруппы. Амидная сульфофункционализация производных 4-арил-5-аминизоксазолов и 3-метил-4-амино-5-винилизоксазолов с установлением точного положения сульфогруппы. Установление факта

перегруппировки диметил-[2-(3-метил-4-нитроизоксазол-5-ил)-винил]-амина в 3-амино-2-метил-1Н-пиридин-4-он в условиях каталитического восстановления и доказательство структуры образующегося продукта. Сделан прогноз возможной биологической активности синтезированных соединений.

**Практическая значимость работы.** В ходе проведенных исследований нами были разработаны новые подходы к синтезу производных аминоксазолов, применены новые методики активирования аминогруппы в 3-гетерил-5-аминоксазолах, а также проведена функционализация полученных систем до соответствующих амидов.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликованы 4 научные статьи и 6 тезисов докладов научных конференций. Результаты работы были доложены на международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI-ого века», посвященной 175-летию со дня рождения Д.И. Менделеева и 80-летию создания химического факультета Санкт-Петербургского университета, Санкт-Петербург, на III Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, Москва, 17-21 октября 2010 г и других конференциях.

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

Синтез 3-гетерил- и 4-арил-5-аминоксазолов, способность данных соединений к последующей амидной и сульфамидной функционализации.

Синтез 3-метил-4-амино-5-винилизоксазолов из соответствующих нитропроизводных, содержащие разнообразные производные при винильном фрагменте и реализация возможностей структурного разнообразия данных соединений.

Применение нового метода функционализации дезактивированной системы 3-гетерил-5-аминоксазолов.

Теоретическое определение способности синтезированных соединений проникать через гематоэнцефалический барьер.

**Структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов и списка литературы. Работа изложена на 135 страницах и включает 67 схем, 18 рисунков и 1 таблицу. Список литературы насчитывает 171 источник.

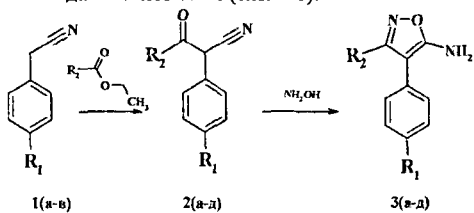
## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В литературном обзоре рассмотрены химические свойства изоксазольного цикла, а именно реакции нуклеофильного и электрофильного замещения, трансформации изоксазола в другие гетероциклические системы. Литературный обзор включает также ссылки на литературу о применении производных изоксазола. Приведены сведения о принципах нейронно-сетевого моделирования и построения карт Кохонена.

### **1. Синтез молекулярных систем, содержащих структурный фрагмент 5-аминоксазолов, и их функционализация**

Синтез 4-арил-5-аминозамещенных производных изоксазола является одним из менее изученных направлений химии изоксазола. При этом, благодаря наличию нескольких реакционных центров, данная система обладает большим потенциалом для различной функционализации. В связи с повышенным в последние годы интересом со стороны фармакологической индустрии к сульфамидным соединениям разработан подход к синтезу новых амидных и сульфамидных производных 4-арил-5-аминоксазолов.

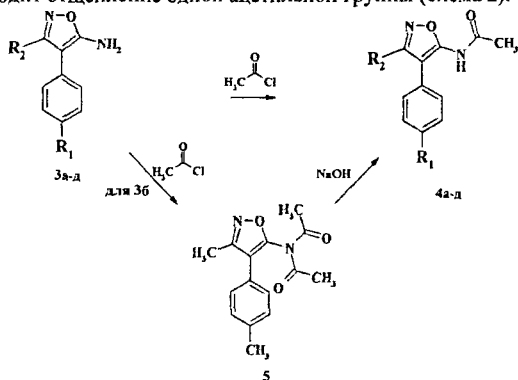
При проведении последовательных реакций сложноэфирной конденсации с участием различных бензилцинидов **1** и эфиров карбоновых кислот в присутствии гидрида натрия, и циклоконденсации кетонитрилов **2** при взаимодействии с гидроксиламином были получены соответствующие 3-алкил-4-арил-5-аминоизоказолы **3** с выходами более 85 % (схема 1).



- 1:** R<sub>1</sub> = H (a); CH<sub>3</sub> (б); OCH<sub>3</sub> (в)  
**2,3:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (a);  
       R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (б);  
       R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в);  
       R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (г);  
       R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (д).

Схема 1

Обнаружено, что в соединениях **3** аминогруппа активна по отношению к ацилирующим агентам. Так, при взаимодействии аминов **3** с ацетилхлоридом при комнатной температуре в течение 12 ч были получены амиды **4**. Кроме того, установлено, что при проведении аналогичной реакции при более высокой температуре единственным продуктом реакции был диацелированный продукт **5**. Также было выявлено, что при нагревании соединения **5** в 10 %-ном растворе щелочи за 30 мин происходит отщепление одной ацетильной группы (схема 2).



- 3,4:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (a);  
       R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (б);  
       R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в);  
       R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (г);  
       R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (д).

Схема 2

При нагревании соединений **4** в смеси хлорсульфоновой кислоты и хлористого тионила были получены соответствующие сульфохлориды **6**, которые активно взаимодействовали с различными первичными и вторичными ароматическими и гетероциклическими и алифатическими аминами при нагревании в ацетонитриле в присутствии избытка пиридина, с образованием соответствующих сульфамидов **7** (схема 3 и 4).

С помощью метода  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии было изучено положение электрофильной атаки при сульфохлорировании. В случае соединений **4a** замещение протекало в *para*-положение по отношению к изоксазольному гетероциклу (схема 3). Так, на ЯМР-спектрах в области 7-8 м.д. характерно наличие двух дуплетов с КССВ 8.2 Гц, что соответствует нахождению сульфогруппы в *para*-положении.

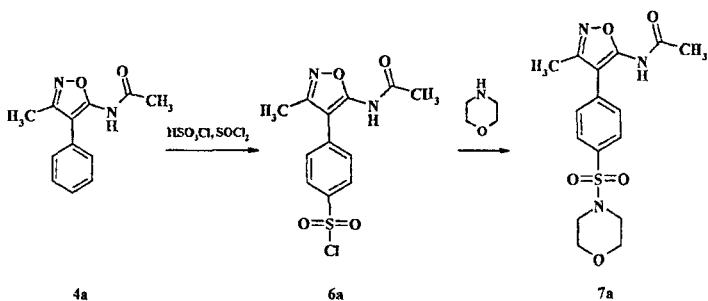


Схема 3

В случае нахождения в *para*-положении к изоксазольному циклу алкильного или алкоксильного заместителя сульфохлорирование протекало в *ortho*-положение к этому заместителю (схема 4).

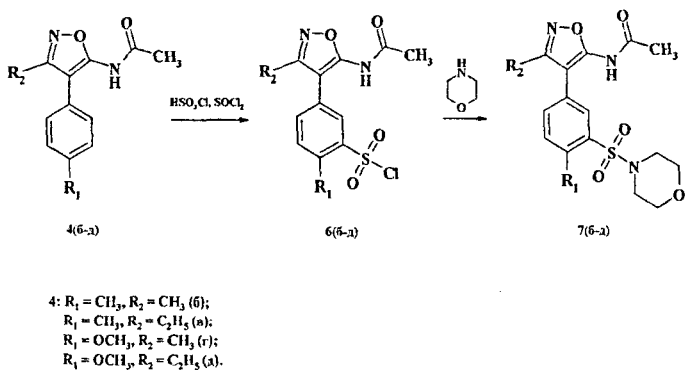


Схема 4

На ЯМР-спектрах соединений **6(б-д)** и **7(б-д)** в области 7.06-7.94 м.д. характерно наличие АВХ-системы взаимодействия протонов (двух дуплетов и одного синглета), что соответствует двум протонам, находящимся в *ortho*-взаимодействии друг с другом и одному протону, находящемуся в *meta*-взаимодействии с одним из них.

Для синтеза 3-гетерил-5-аминоксазолов **10** был использован метод, аналогичный методу синтеза 4-арил-5-аминозамещенных производных изоксазола. В качестве исходных продуктов для данного синтеза использовали эфиры пиридин-, тиофен-, и фуранкарбоновых кислот **8** (схема 5).

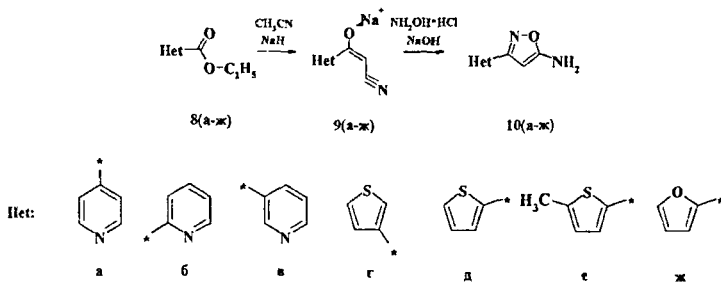
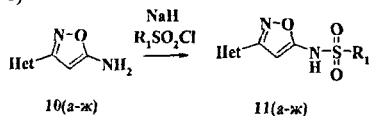


Схема 5

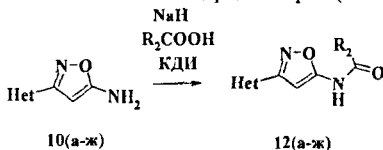
Наличие аминогруппы в соединениях **10** определяло направление их дальнейшей сульфамидной и карбоксамидной функционализации. Соответствующие сульфамиды **11** получали путем взаимодействия продуктов **10** с сульфохлоридами различного строения (схема 6).



R<sub>1</sub> - арил

Схема 6

Получить карбоксамиды **12** путем взаимодействия **10** по известным методикам с хлорангидридами или имидазолидами ароматических карбоновых кислот не удалось. Для их получения был применен метод, являющийся вариацией методики получения карбоксамидов через N,N-карбодиимидазол (КДИ), и заключающийся во взаимодействии соединений **10** с имидазолидами карбоновых кислот в диоксане в присутствии эквивалентного количества гидрида натрия (схема 7).



R<sub>2</sub> - циклоалкил, арил, гетерил

Схема 7

Очевидно, что аминогруппа в данном случае является недостаточной для ацилирования имидазолидами кислот и, в этой связи, роль гидрида натрия сводится к повышению нуклеофильности азотного реакционного центра аминогруппы.

## 2. Синтез 3-метил-4-амино-5-винилизоксазолов и их амидная и сульфамидная функционализация

Получение соответствующих 3,5-метил-4-нитроизоксазола **14** осуществляли путем нагревания 3,5-диметилизоксазола в смеси концентрированных серной и азотной кислот до 130 °С. Вследствие сильно выраженных электроноакцепторных свойств нитрогруппы, активируется 5-метильный заместитель в реакциях конденсации с ароматическими и гетероциклическими альдегидами (схема 8). Несмотря на возможность образования двух изомерных продуктов по 3- и 5- метильной группе, согласно данным ЯМР-спектроскопии, реакция протекала селективно. Это обусловлено тем, что при резонансной стабилизации промежуточный 5-карбанион более стабилен, чем 3-карбанион (рис. 1), исходя из чего, можно сделать вывод, что **15(а-г)** являются соответствующими 5-винилзамещенными производными.

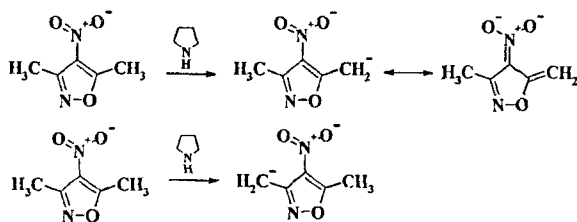


Рисунок 1 - Резонансная стабилизация 3,5-диметил-4-нитроизоксазола

Получение нитровинилизоксазолов **15(а-г)** проводили в этаноле с добавлением каталитического количества пиролидина.

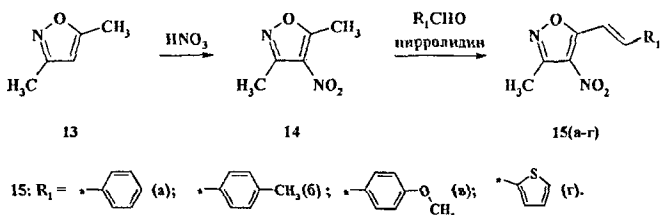


Схема 8

Восстановление нитрогруппы соединений **15** осуществляли хлоридом олова (II) в смеси ДМФА и концентрированной соляной кислоты при температуре 80 °С, после чего смесь выливали в воду и подщелачивали раствор до выпадения осадка нужного амина (схема 9).

Также для восстановления нитрогруппы нами было опробовано несколько других восстановительных систем, таких как: цинк-уксусная кислота, циклогексан-Pd/C, гидразин гидрат-никель Ренея. Данные системы себя не оправдали вследствие низких выходов целевых продуктов (ше больше 10-15 %), а в случае с гидразин гидратом происходило раскрытие изоксазольного цикла.

Для ацилирования аминогруппы применяли ангидриды и хлорангидриды карбоновых кислот с образованием соответствующих карбоксамидов **17**.



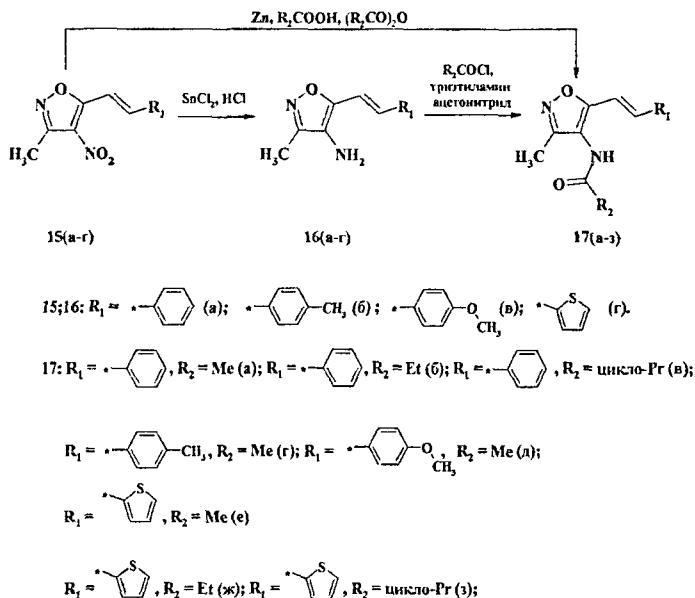


Схема 9

При взаимодействии аминов 16 с арилсульфохлоридами в условиях реакции Шоттена-Баумана при использовании в качестве основания пиридина, были получены ожидаемые сульфамиды 18. В случае же использования триэтиламина, реакция приводила к селективному образованию продуктов дизамещения 19 (схема 10).

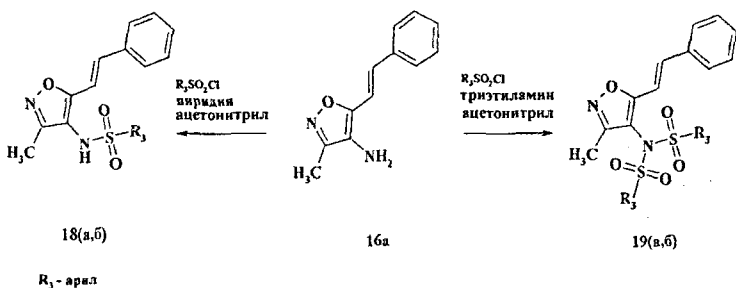
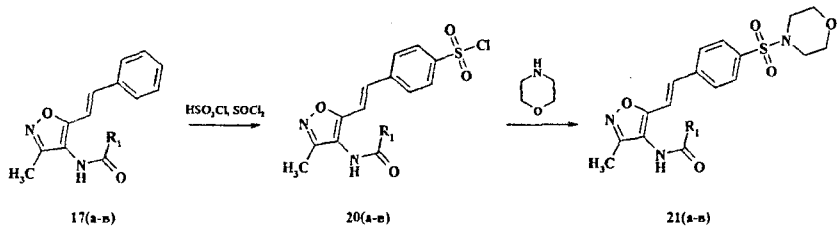


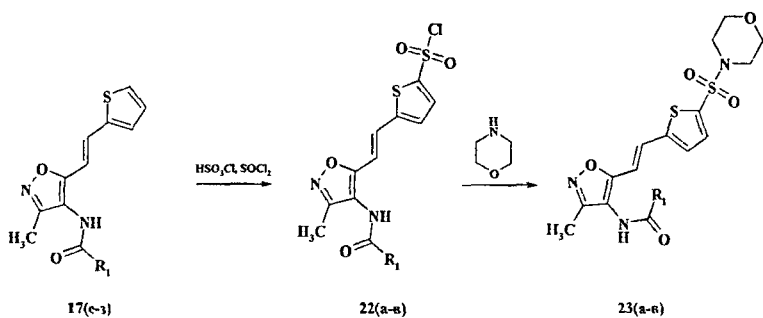
Схема 10

Другой вариант сульфамидной функционализации был осуществлен путем сульфохлорирования соединений 17 и последующего сульфамидирования с морфолином в присутствии пиридина с образованием соответствующих сульфамидов 21, 23, 25 (схема 11, 12, 13).



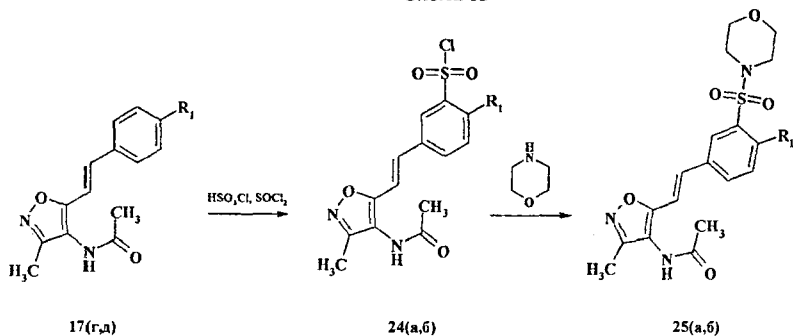
17, 20, 21: R<sub>1</sub> = Me (а); R<sub>1</sub> = Et (б); R<sub>1</sub> = цикло-Pr (в);

Схема 11



17: R<sub>1</sub> = Me (е); R<sub>1</sub> = Et (ж); R<sub>1</sub> = цикло-Pr (з);  
22, 23: R<sub>1</sub> = Me (а); R<sub>1</sub> = Et (б); R<sub>1</sub> = цикло-Pr (в);

Схема 12



17: R<sub>1</sub> = Me (р); R<sub>1</sub> = OMe (л);  
24, 25: R<sub>1</sub> = Me (а); R<sub>1</sub> = OMe (б)

Схема 13

Во всех трех случаях сульфохлорирование протекает региоселективно, без образования других возможных изомеров. Строение полученных соединений подтверждено данными  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

При взаимодействии соединения **14** с диметилацеталью диметилформаида в ДМФА был выделен 5-енаминзамещенный изоксазол **26**. После его восстановления водородом на палладиевом катализаторе вместо ожидаемого продукта **27** было выделено индивидуальное, по данным жидкостной хроматографии, соединение. На ПМР-спектре данного соединения наблюдается исчезновение двух дуплетов с КССВ 13,7 Гц. Вместо них в области 5,96 и 7,19 м.д. появляются два дуплета с КССВ 6,4 Гц. Так же на спектре характерно наличие двух уширенных синглов – в области 4,18 м.д., соответствующий двум протонам, и в области 11,3 м.д., соответствующий одному протону. На  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре в области 168,4 м.д. характерно наличие сигнала карбонильного углерода. Из совокупности данных анализа для выделенного продукта было предложено строение соединения **28** (схема 14).

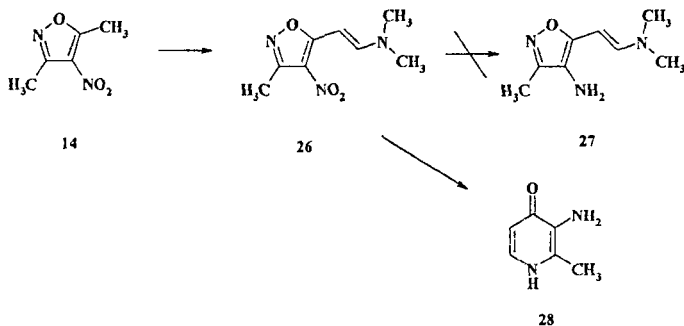
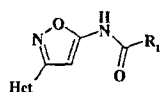


Схема 14

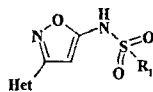
Для проверки достоверности предположенной структуры были сделаны анализы ЯМР-спектроскопии с использованием двумерных гомоядерных ( $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ ) и гетероядерных ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ ) методик. Предположенная структура продукта **28** подтвердилась совокупностью данных  $^1\text{H}$ -ЯМР,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -ЯМР и NOESY спектроскопий, а также данными элементного анализа.

### 3. Прогнозирование потенциальной биоактивности производных аминоизоксазолов.

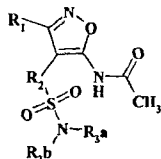
На основе принципов нейронно-сетового моделирования и построения карт Кохонена с использованием программы Smart Mining v1.01 было проведено прогностическое исследование для выявления значимых фармакокинетических свойств широкого спектра производных аминоизоксазолов, синтез которых может быть реализован на основании подходов, изложенных в разделах 1,2. Анализ карт Кохонена позволил выявить конкретные соединения из генерированных виртуальных библиотек А-Г (рис.2), проявляющих высокую степень проникаемости через гематоэнцефалический барьер.



А

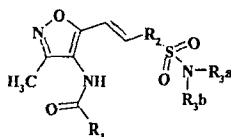


Б



В

$R_1$  - алкил;  $R_2$  - арил



Г

$R_1$  - алкил;  $R_2$  - арил, гетерил

Рисунок 2 – Общие формулы виртуальных комбинаторных библиотек карбоксамидных и сульфамидных производных изоксазола

Для каждого соединения каждой комбинаторной библиотеки были рассчитаны значения основных молекулярных дескрипторов, после чего объекты библиотек А-Г нанесли на карту Кохонена тренирующей выборки. Из полученных данных установлено, что абсолютной проникаемостью через ГЭБ обладают 527 из 966 соединений комбинаторной библиотеки А, 74 из 510 соединений комбинаторной библиотеки Б, а в комбинаторных библиотеках В и Г ни одно из веществ не обладает абсолютной проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что наиболее подходящими кандидатами для создания препаратов, воздействующих на ЦНС, являются карбоксамидные и сульфамидные производные 3-гетерил-5-аминоизоксазолов. Производные 4- и 5-аминоизоксазолов, а также производные 3-гетерил-5-аминоизоксазолов, не показавшие высокой проникающей способности, могут быть рекомендованы для исследований других типов биологической активности, например, антиинфекционной, так как удовлетворяют всем современным требованиям, предъявляемым к потенциальным биологически активным веществам.

## ВЫВОДЫ

1. На основе реакции циклоприсоединения гидроксиламина с различными кетонитрилами синтезированы двудерные соединения, содержащие 5-аминоизоксазольный фрагмент и различные ароматические и гетероциклические фрагменты в положении 3- изоксазольного цикла (3-гетерил-5-аминоизоксазолы), в положении 4- изоксазольного цикла (4-арил-5-аминоизоксазолов).
2. Разработан метод синтеза 3-алкил-4-амино-5-винилизоксазолов, основанный на реакции нитрования 3,5-диметилизоксазола, региоселективной конденсации 4-нитро-3,5-диметилизоксазолов с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, с последующим восстановлением нитрогруппы до аминогруппы.
3. Обнаружено, что при взаимодействии 3-метил-4-*n*-толилизоксазол-5-иламина с избытком ацетилхлорида единственным продуктом является *N*-ацетил-*N*-(3-метил-4-*n*-толилизоксазол-5-ил)-ацетамид. Установлено, что при нагревании *N*-

- ацетил-N-(3-метил-4-п-толилизоксазол-5-ил)-ацетамида в растворе щелочи протекает селективный гидролиз одной ацетильной группы с образованием N-(3-метил-4-п-толилизоксазол-5-ил)-ацетамида.
4. Разработан новый метод синтеза амидных производных 3-гетерил-5-аминоизоксазолов через имидазолиды кислот в присутствии эквивалентного количества гидрида натрия.
  5. На основе полученных 4-арил-5-аминоизоксазолов, 3-метил-4-амино-5-винилизоксазолов были получены соответствующие карбоксамиды, а также синтезирован ряд ранее не известных сульфохлоридов и соответствующих сульфамидных производных. Положение сульфогруппы установлено с помощью метода спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР.
  6. Совокупностью данных физико-химического анализа доказан факт перегруппировки диметил-[2-(3-метил-4-нитроизоксазол-5-ил)-винил]-амина в 3-амино-2-метил-1Н-пиридин-4-он в условиях каталитического восстановления.
  7. В результате исследования проницаемости веществ через гематоэнцефалический барьер с помощью карт Кохонена, составлен прогноз потенциальных типов биологической активности для изучаемых производных аминоизоксазолов.

#### ПУБЛИКАЦИИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ:

1. Новожилов Ю.В. Синтез сульфамидов, содержащих структурный фрагмент 5-винилизоксазола / Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Семенычев Е.В. и др. // Изв. вузов. Химия и химическая технология. – 2009. – Т. 52. Вып. 5. – С. 19-25.
2. Семенычев Е.В. Синтез сульфамидных производных 4-арилизоксазола / Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Новожилов Ю.В. и др. // Изв. вузов. Химия и химическая технология. – 2009. – Т. 52. Вып. 5. – С. 61-66.
3. Семенычев Е.В. Синтез 3-гетерил-5-аминоизоксазолов и их амидных и сульфамидных производных / Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. и др. // Химическая технология. – 2010. №8. – С. 484-489.
4. Семенычев Е.В. Синтез новых производных изоксазола на основе реакции переаминирования и изучение ее кинетических особенностей / Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Дорогов М.В. и др. // Ярославский педагогический вестник. – 2010. №4. С. 121-127.
5. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Синтез новых сульфамидных производных 5-амино-4-арилизоксазолов // Тез. докл. Международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века», посвященной 175-летию со дня рождения Д.И. Менделеева и 80-летию создания химического факультета Санкт-Петербургского университета. – Россия, Санкт-Петербург, 21-24 апреля 2009. – С. 440.
6. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Разработка методов синтеза новых амидных производных 3-арил-5-аминоизоксазолов // Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции «Принципы зеленой химии и органический синтез». – Россия, Ярославль, 9-10 октября 2009. – С. 57.
7. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Синтез и амидная функционализация 3-(3-изоксазол-5-ил-бензилсульфонил)-пропионовых кислот // Тез. докл. Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-

- летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. – Россия, Москва, 25-30 октября 2009. – С. 383.
8. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Синтез 4-фенил-5-иламинизоксазолов // Тез. докл. XLVI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. Секция химии. – Москва, 19-23 апреля 2010. – С. 133.
  9. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Новожилов Ю.В. и др. Перегруппировка изоксазола под действием гидразина // Тез. докл. Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии». – Россия, Казань, 6-8 октября 2010. – С. 119.
  10. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Синтез и амидная функционализация 5-фенилизоксазолов-4-карбоновых кислот // Тез. докл. III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. – Россия, Москва, 18-21 октября 2010. – У. 53.

Подписано в печать 28.02.2010  
Формат 60х92/16. Объём 1 пл.  
Тираж 100 экз. Заказ № 48  
ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический  
университет им. К.Д. Ушинского»  
150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108

Типография ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет  
им. К.Д. Ушинского»  
150000, Ярославль, Которосльская наб., 44