

СИНТЕЗ 5-ХЛОРИЗОКСАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ 2,2-ДИХЛОРВИНИЛКЕТОНОВ

© 2020 г. А. В. Попов^а, В. А. Кобелевская^а, И. Д. Титов^а,
Л. И. Ларина^а, И. Б. Розенцвейг^{а, б, *}

^а ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1
*e-mail: i_roz@irioch.irk.ru

^б ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», 664003, Россия, г. Иркутск, ул. К. Маркса 1

Поступила в редакцию 14 августа 2020 г.

После доработки 26 августа 2020 г.

Принята к публикации 29 августа 2020 г.

Взаимодействие 2,2-дихлорвинилкетонс с гидросиламин-гидрохлоридом приводит к образованию соответствующих оксимов, которые далее под действием *t*-BuOK в *t*-BuOH подвергаютс я внутримолекулярной гетероциклизации, селективно давая 5-хлор-3-алкил- или 5-хлор-3-арилзамещенные изоксазолы с высокими выходами.

Ключевые слова: галогененоны, гидросиламин, оксимы, гетероциклизация, изоксазолы.

DOI: 10.31857/S0514749220110105

Производные изоксазольного ряда являются ценными субстратами для фармацевтической химии [1, 2] и проявляют разнообразную биологическую активность [1–8]. В ряду изоксазолов известен массив лекарственных средств, среди которых можно отметить клоксациллин, глисоксепид, изокарбоксазид, оксациллин, парекоксиб, сульфаметоксазол, лефлуномид и др. [1–5]. Кроме того, соединения, содержащие в структуре изоксазольный фрагмент перспективны для использования в сельском хозяйстве в качестве пестицидов [6–8]. Изоксазолы встречаются в природе (например, в некоторых видах грибов) [1, 2], являются ценными реагентами [1, 2, 9–11] и лигандами [12]. Таким образом, разработка методов получения замещенных производных изоксазольного ряда является актуальной задачей современной органической химии.

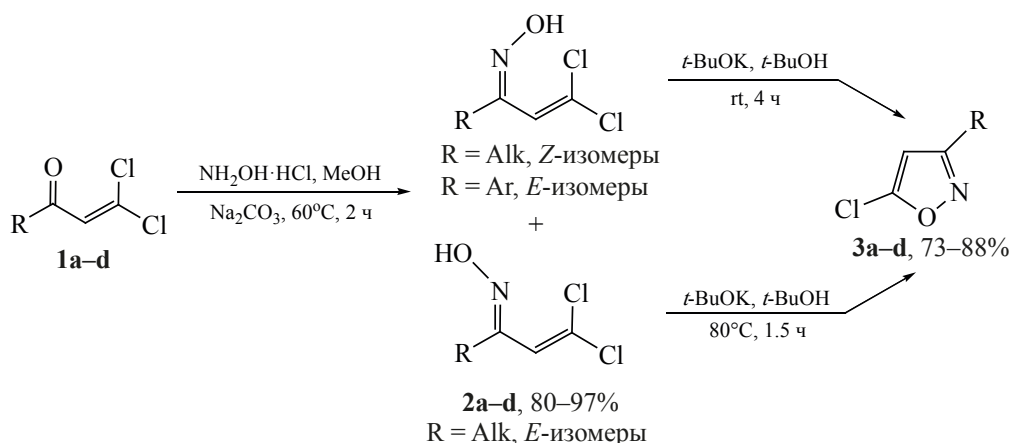
Наиболее распространенные подходы к дизайну изоксазольного ядра основаны на использовании разнообразных оксимов в качестве исходных соединений. Можно отметить внутримолекулярную циклизацию оксимов ацетиленовых кетонс [13–15], превращения оксимов α -галогенкарбонильных соединений [16] и α -нитрилзамещенных

кетонс [17], моно *O*-сульфонилзамещенных оксимов дикетонс [18]. Во многих случаях оксимы *in situ* превращают в нитрилоксиды, которые вовлекают в реакции с ацетиленами или их синтетическими эквивалентами. Для генерирования этих промежуточных нитрилоксидов могут использоваться реакции альдоксимов с алкилнитритами [19] или ароматических ацетиленов с Fe(NO₃)₃ [20]. Однако чаще всего применяют дегидрогалогенирование галогеноксимов, которые, в свою очередь, образуются в результате галогенирования альдоксимов [21–26].

Нами систематически развиваются подходы к получению азолов на основе реакций 2,2-дихлорвинилкетонс с динуклеофилами. Ранее реакцией с гидразинами был осуществлен селективный синтез производных пиразолов [27–30]. В продолжение этих исследований в настоящей работе реакцией 2,2-дихлорвинилкетонс **1a–d** с гидросиламином осуществлен синтез замещенных 5-хлоризоксазолов.

Прежде всего, на примере превращений кетона **1a** были найдены оптимальные условия получе-

Схема 1.



R = Alk = Pr (a), Bu (b); R = Ar = Ph (c), 4-Cl-C₆H₄ (d).

ния промежуточных оксимов. В процессе варьирования условий установлено, что оксимы **2a–d** образуются при взаимодействии дихлоренонов **1a–d** с гидрохлоридом гидроксиламина с максимальными выходами (80–97%) в метаноле в течение 1 ч при нагревании до 60°C в присутствии избытка соды (схема 1).

Оксимы **2a, b**, содержащие алифатические заместители при карбонильной группе, образуются в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении приблизительно 1:1, в то время как производные **2c, d**, содержащие ароматические заместители, образуются селективно в виде *E*-изомеров, что обусловлено, по-видимому, термодинамическими факторами.

Строение соединений **2a–d** подтверждено спектральными методами, состав подтвержден элементным анализом.

В ИК спектрах оксимов **2a–d** следует отметить наличие полос поглощения сопряженных фрагментов –C=C–C=N в области 1600 см⁻¹ и оксимной OH группы в области 3200 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H выделенных продуктов реакции наблюдаются сигналы метиновых протонов в области 6.39–6.48 м.д. для *E*-изомеров оксимов **2a, b**, и в области 6.88–7.10 м.д. – для *Z*-изомеров. В спектрах ЯМР ¹³C сигналы углеродов группы =CCl₂, соответствующие *E*-изомерам **2a, b**, имеют химические сдвиги в области 124–125 м.д., для *Z*-изомеров аналогичные сигналы находятся в

области 126–128 м.д. Также, для *Z*- и *E*-изомеров **2a, b** отличаются химические сдвиги углерода метиновой группы: для *E*-изомеров сигналы находятся в области 125 м.д., а для *Z*-изомеров – сдвигаются в сильное поле до 120 м.д. Кроме того, химические сдвиги углеродов групп C=N для *E*- и *Z*-изомеров оксимов находятся в области 157 и 153 м.д. соответственно.

Далее была изучена гетероциклизация оксимов **2a–d** в производные изоксазолов **3a–d**. В процессе подбора условий установлены следующие закономерности. Гетероциклизация эффективно реализуется под действием *tert*-бутилата калия в *tert*-бутаноле. При комнатной температуре в течение 1.5 ч в реакцию вступают *Z*-изомеры оксимов алифатических производных **2a, b** для которых вступающие во внутримолекулярную реакцию фрагменты – нуклеофильная оксимная OH-группа и электрофильная дихлорвинильная группа, ориентируются в пространстве друг к другу. При этом в реакционной смеси остаются непрореагировавшие *E*-изомеры оксимов **2a, b**, и выходы целевых хлоризоксазолов **3a, b** приближаются к 50%. Для полной конверсии и для вовлечения в реакцию *E*-изомеров оксимов **2a, b** необходимо нагревание до 80°C в течение 1–2 ч. По-видимому, при нагревании происходит равновесная изомеризация *E*-изомеров оксимов **2a, b** в соответствующие *Z*-изомеры, которые и вступают в гетероциклизацию с образованием производных изоксазолов **3a, b**. Таким образом, для оксимов алифатических замещенных производных **2a, b** оптимальным

является проведение реакции при нагревании до 80°C в течение 1.5 ч, что приводит к полной конверсии и образованию 5-хлоризоксазолов **3a**, **b** с препаративными выходами до 88%.

Оксимы ароматических кетонов **2c**, **d**, которые образуются селективно в виде *E*-изомеров, и для которых также как и для *Z*-изомеров **2a**, **b** реализуется внутримолекулярное сближение взаимодействующих фрагментов (гидроксильной и дихлорвинильной групп), вступают в гетероциклизация без нагревания. В этом случае полная конверсия наблюдалась за 4 ч, и соответствующие хлоризоксазолы **3c**, **d** были получены с препаративными выходами 73 и 75%.

К сожалению, не удалось реализовать *one-pot* синтез изоксазолов **3** напрямую из дихлорвинилкетонов **1**. В условиях, при которых эффективно реализуется образование промежуточных оксимов **2** (метанол, Na₂CO₃, 60°C), их дальнейшая гетероциклизация с образованием соединений **3** не протекает. Наоборот, в оптимальных условиях образования гетероциклов **3** (система *трет*-бутилат калия–*трет*-бутанол, 80°C), выходы оксимов **2** оказались чрезвычайно низкими, поскольку даже без нагревания наблюдалось интенсивное осмоление, по-видимому, за счет побочного дегидрохлорирования исходных 2,2-дихлорвинилкетонов **1** под действием сильного основания с образованием малоустойчивых хлорацетиленовых производных. Варьирование других растворителей (спирты, ацетонитрил, 1,4-диоксан, ДМСО) и оснований (NaHCO₃, NaOH, амины) при различных температурных режимах не позволило осуществить *one-pot* реакцию с удовлетворительным выходом хлоризоксазолов **3**.

Образование 5-хлоризоксазолов **3a–d** достоверно подтверждается спектральными методами и элементным анализом. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–d** наблюдаются сигналы протонов, находящихся в положении 4 изоксазольного кольца, в области 6.00–6.50 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы в области 166, 100 и 155 м.д., соответствующие атомам углерода в положении C³, C⁴ и C⁵ изоксазольного цикла.

Таким образом, разработан эффективный препаративный метод синтеза 5-хлор-3-алкил(арил)-

изоксазолов на основе доступных высокоэлектрофильных 2,2-дихлорвинилкетонов и гидрохлорида гидроксиламина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400.6, 100 и 40.56 МГц соответственно) для 3–5% растворов веществ в CDCl₃. Значения химических сдвигов ¹H и ¹³C измерены относительно тетраметилсилана (ТМС), точность измерений составляет 0.01 и 0.1 м.д., соответственно. Химические сдвиги ЯМР ¹⁵N определены с точностью 0.1 м.д. (относительно внешнего стандарта – CH₃¹⁵NO₂) с использованием методики гетероядерной двумерной спектроскопии ЯМР НМВС-GR ¹H–¹⁵N. Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) получены на приборе GCMS-QP5050A фирмы Shimadzu (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34–650 Д). ИК спектры получены на спектрометре Bruker IFS-25 в микрослое. Исходные дихлорвинилкетоны **1a–d** синтезированы по методу [29].

1,1-Дихлор-N-гидроксигекс-1-ен-3-имин (2a). К раствору 0.835 г (5 ммоль) 1,1-дихлоргекс-1-ен-3-она (**1a**) в 5 мл метанола добавляли 0.382 г (5.5 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.583 г (5.5 ммоль) Na₂CO₃. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем растворитель отгоняли при 10–12 мм рт.ст. К остатку прибавляли 10 мл хлороформа, смесь интенсивно встряхивали и отфильтровывали. Фильтрат упаривали при 10–12 мм рт.ст., получая в остатке оксим **2a**. Получен в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 1:1. Выход 0.993 г (97%), масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3256, 3185, 3039, 2965, 2933, 2873, 1600, 1457, 1283, 1092, 990. Найдено, %: С 39.72; Н 4.96. C₆H₉Cl₂NO. Вычислено, %: С 39.59; Н 4.98.

E-Изомер соединения 2a. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.96 т (3H, CH₃, ³J 6.5 Гц), 1.50–1.70 м (2H, CH₂), 2.53 т (2H, CH₂, ³J 6.0 Гц), 6.38 с (1H, =CH), 8.68 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.7 (CH₃), 19.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 124.7 (=CCl₂), 125.1 (=CH), 156.7 (C=N).

Z-Изомер соединения 2a. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.98 т (3H, CH₃, ³J 6.5 Гц), 1.52–1.75 м (2H, CH₂), 2.59 т (2H, CH₂, ³J 6.0 Гц), 6.88

с (1H, =CH), 8.49 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.1 (CH_3), 20.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 120.0 (=CH), 126.7 (=CCl₂), 152.8 (C=N).

1,1-Дихлор-N-гидроксигепт-1-ен-3-имин (2b). Получен в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 1:1 аналогично соединению **2a** из 0.905 г (5 ммоль) 1,1-дихлоргепт-1-ен-3-она (**1b**). Выход 0.902 г (92%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3252, 3182, 3036, 2959, 2931, 2868, 1601, 1460, 1280, 1099, 1004. Найдено, %: С 43.97; Н 5.68. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С 42.88; Н 5.66.

E-Изомер соединения 2b. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH_3 , 3J 6.9 Гц), 1.29–1.43 м (2H, CH_2), 1.48–1.56 м (2H, CH_2), 2.56 т (2H, CH_2 , 3J 7.3 Гц), 6.39 с (1H, =CH), 9.45 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7 (CH_3), 22.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 124.7 (=CCl₂), 124.9 (=CH), 156.7 (C=N).

Z-Изомер соединения 2b. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH_3 , 3J 6.9 Гц), 1.32–1.48 м (2H, CH_2), 1.48–1.58 м (2H, CH_2), 2.61 т (2H, CH_2 , 3J 7.3 Гц), 6.90 с (1H, =CH), 9.36 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.7 (CH_3), 22.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 119.9 (=CH), 126.8 (=CCl₂), 153.0 (C=N).

(1E)-3,3-Дихлор-N-гидрокси-1-фенилпроп-2-ен-1-имин (2c). Получен аналогично соединению **2a** из 1.005 г (5 ммоль) 3,3-дихлор-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1c**). Выход 0.864 г (80%), масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.90 с (1H, =CH), 7.40–7.45, 7.50–7.65 м (5H, C_6H_5), 8.43 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 120.4 (=CH), 127.2 (C^m), 128.0 (C^i), 128.7 (C^o), 129.8 (C^p), 133.1 (=CCl₂), 152.4 (C=N). Найдено, %: С 49.87; Н 3.26. $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С 50.03; Н 3.27.

(1E)-3,3-Дихлор-N-гидрокси-1-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-имин (2d). Получен аналогично соединению **2a** из 1.177 г (5 ммоль) 3,3-дихлор-1-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она (**1d**). Выход 1.027 г (82%), масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.90 с (1H, =CH), 7.36–7.52 м (4H, C_6H_4), 9.05 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 119.8 (=CH), 128.7 (C^3), 129.0 (C^2), 129.4 (C^1), 131.1 (=CCl₂), 136.2 (C^4), 151.6 (C=N). Найдено, %: С 43.28; Н 2.42. $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}$. Вычислено, %: С 43.15; Н 2.41.

3-Пропил-5-хлоризоксазол (3a). К раствору 0.674 г (6 ммоль) *t*-BuOK в 10 мл *трет*-бутанола добавляли по каплям раствор 0.546 г (3 ммоль) оксима **2a** в 5 мл *трет*-бутанола. Реакционную массу перемешивали при 80°C в течение 1.5 ч, отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток сырого продукта очищали при помощи колоночной хроматографии (элюент эфир–гексан, 2:8). Выход 0.384 г (88%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3153, 2946, 2875, 2361, 1569, 1455, 1423, 793. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.98 т (3H, CH_3 , 3J 7.5 Гц), 1.65–1.70 м (2H, CH_2), 2.62 т (2H, CH_2 , 3J 7.3 Гц), 6.02 с (1H, CH^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 21.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 101.0 (C^4), 154.2 (C^5), 166.1 (C^3). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: –0.7. Найдено, %: С 49.38; Н 5.56. $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 49.50; Н 5.54.

3-Бутил-5-хлоризоксазол (3b). Получен аналогично соединению **3a** из 0.588 г (3 ммоль) оксима **2b**. Выход 0.412 г (86%), масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH_3 , 3J 6.6 Гц), 1.35–1.45 м (2H, CH_2), 1.62–1.73 м (2H, CH_2), 2.62 т (2H, CH_2 , 3J 7.3 Гц), 6.02 с (1H, CH^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 22.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 30.0 (CH_2), 101.0 (C^4), 154.2 (C^5), 166.2 (C^3). Найдено, %: С 52.80; Н 6.29. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 52.67; Н 6.31.

3-Фенил-5-хлоризоксазол (3c). К раствору 0.674 г (6 ммоль) *t*-BuOK в 10 мл *трет*-бутанола добавляли по каплям раствор 0.548 г (3 ммоль) оксима **2c** в 5 мл *трет*-бутанола. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток сырого продукта очищали при помощи колоночной хроматографии (элюент эфир–гексан, 2:8). Выход 0.404 г (75%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.49 с (1H, CH^4), 7.45–7.51, 7.72–7.81 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 99.6 (C^4), 126.6 (C^m), 128.2 (C^i), 129.0 (C^o), 130.5 (C^p), 155.1 (C^5), 164.2 (C^3). Найдено, %: С 59.99; Н 3.38. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 60.19; Н 3.37.

3-(4-Хлорфенил)-5-хлоризоксазол (3d). Получен аналогично соединению **3c** из 0.648 г (3 ммоль) оксима **2d**. Выход 0.469 г (73%), масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.47 с (1H, CH^4), 7.44–7.46, 7.69–7.71 м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 99.5 (C^4_{Het}), 126.7 ($\text{C}^1_{\text{аром}}$),

127.9 ($C^3_{\text{аром}}$), 129.3 ($C^2_{\text{аром}}$), 136.7 ($C^4_{\text{аром}}$), 155.5 (C^5_{Het}), 163.2 (C^3_{Het}). Найдено, %: С 50.63; Н 2.35. $C_9H_5Cl_2NO$. Вычислено, %: С 50.50; Н 2.35.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krishna V.C., Raja S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2017**, *9*, 13–24. doi 10.22159/ijpps.2017.v9i7.19097
2. Agrawal N., Mishra P. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309–1344. doi 10.1007/s00044-018-2152-6
3. Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryayev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
4. Kumari P., Mishra V.S., Narayana C., Khanna A., Chakrabarty A., Sagar R. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 6660. doi 10.1038/s41598-020-63377-x
5. Gutiérrez M., Matus M.F., Poblete T., Amigo J., Vallejos G., Astudillo L. *J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *65*, 1796–1804. doi 10.1111/jphp.12180
6. Pallet K.E., Cramp S.M., Little J.P., Veerasekaran P., Crudace A.J., Slater A.E. *Pest Manag. Sci.* **2001**, *57*, 133–142. doi 10.1002/1526-4998(200102)57:2<133::AID-PS276>3.0.CO;2-0
7. Alletto L., Benoit P., Bergheaud V., Coquet Y. *Pest Manag. Sci.* **2012**, *68*, 610–617. doi 10.1002/ps.2304
8. Raffa D., Daidone G., Maggio B., Schillaci D., Plescia F., Torta L. *Il Farmaco.* **1999**, *54*, 90–94. doi 10.1016/S0014-827X(98)00108-6
9. Galenko E.E., Linnik S.A., Khoroshilova O.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11275–11285. doi 10.1021/acs.joc.9b01634
10. Титова Ю.А., Фёдорова О.В. *ХГС.* **2020**, *56*, 569–662. [Titova Y.A., Fedorova O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 659–662.] doi 10.1007/s10593-020-02715-3
11. Hu F., Szostak M. *Adv. Synthesis Catal.* **2015**, *357*, 2583–2614. doi 10.1002/adsc.201500319
12. Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Алексеев Р.С., Поткин В.И. *ХГС.* **2019**, *55*, 508–516. [Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Alekseyev R.S., Potkin V.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 508–516.] doi 10.1007/s10593-019-02492-8
13. Praveen C., Kalyanasundaram A., Perumal P.T. *Synlett.* **2010**, 777–781. doi 10.1055/s-0029-1219342
14. Tu K.N., Hirner J.J., Blum S.A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 480–483. doi 10.1021/acs.orglett.5b03530
15. Li C., Li J., Zhou F., Li C., Wu W. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11958–11970. doi 10.1021/acs.joc.9b01593
16. Khairnar P.V., Lung T.-H., Lin Y.-J., Wu C.-Y., Koppolu S.R., Edukondalu A., Karanam P., Lin W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4219–4223. doi 10.1021/acs.orglett.9b01395
17. Johnson L., Powers J., Ma F., Jendza K., Wang B., Meredith E., Mainolfi N. *Synthesis.* **2013**, *45*, 171–173. doi 10.1055/s-0032-1317935
18. Ning Y., Otani Y., Ohwada T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 203–219. doi 10.1021/acs.joc.7b02573
19. Kadam K.S., Gandhi T., Gupte A., Gangopadhyay A.K., Sharma R. *Synthesis.* **2016**, *48*, 3996–4008. doi 10.1055/s-0035-1561464
20. Lai Z., Li Z., Liu Y., Yang P., Fang X., Zhang W., Liu B., Chang H., Xu H., Xu Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 145–153. doi 10.1021/acs.joc.7b02483
21. Hu M., He X., Niu Z., Yan Z., Zhou F., Shang Y. *Synthesis.* **2014**, *46*, 510–514. doi 10.1055/s-0033-1340470
22. Jackowski O., Lecourt T., Micouin L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5664–5667. doi 10.1021/ol202389u
23. Kobayashi E., Togo H. *Synthesis.* **2019**, *51*, 3723–3735. doi 10.1055/s-0039-1690102
24. Chen C., Cui S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12157–12164. doi 10.1021/acs.joc.9b01430
25. Кондрашов Е.В., Шатохина Н.С. *ХГС.* **2019**, *55*, 1228–1232. [Kondrashov E.V., Shatokhina N.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1228–1232.] doi 10.1007/s10593-019-02606-2
26. Бакулев В.А., Ефимов И.В., Беляев Н.А., Жидовинов С.С., Розин Ю.А., Волкова Н.Н., Хабарова А.А., Ельцов О.С. *ХГС.* **2013**, *48*, 2002–2005. [Bakulev V.A., Efimov I.V., Belyaev N.A., Zhidovinov S.S., Rozin Yu.A., Volkova N.N., Khabarova A.A., El'tsov O.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1880–1882.] doi 10.1007/s10593-013-1225-1
27. Боженков Г.В., Савосик В.А., Ларина Л.И., Клыба Л.В., Жанчипова Е.Р., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1024–1033. [Bozhenkov G.V., Savosik V.A., Larina L.I., Klyba L.V., Zhanchipova E.R., Mirskova A.N., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1014–1023.] doi 10.1134/S1070428008070129
28. Боженков Г.В., Савосик В.А., Ларина Л.И., Клыба Л.В., Жанчипова Е.Р., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1207–1212. [Bozhen-

- kov G.V., Savosik V.A., Larina L.I., Klyba L.V., Zhanchipova E.R., Mirskova A.N., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1194–1199. doi 10.1134/S1070428008080150
29. Рудякова Е.В., Савосик В.А., Евстафьева И.Т., Кондрашов Е.В., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 722–727. [Rudyakova E.V., Savosik, V.A., Evstaf'eva I.T., Kondrashov E.V., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 705–711.] doi 10.1134/S1070428009050108
30. Levkovskaya G.G., Kobelevskaya V.A., Rudyakova E.V., Khanh Q.H., Samultsev D.O., Rozentsveig I.B. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 1844–1851. doi 10.1016/j.tet.2011.01.028

Synthesis of 5-Chloroisoxazoles Based on 2,2-Dichlorovinylketones

A. V. Popov^a, V. A. Kobelevskaya^a, I. D. Titov^a, L. I. Larina^a, and I. B. Rozentsveig^{a, b, *}

^a *Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, 664033, Russia, Irkutsk, ul. Favorskogo 1*

**e-mail: i_roz@irioch.irk.ru*

^b *Irkutsk State University, 664003, Russia, Irkutsk, ul. K. Marksa 1*

Received August 14, 2020; revised August 26, 2020; accepted August 29, 2020

Reaction of 2,2-dichlorovinylketones with hydroxylamine hydrochloride leads to the formation of the corresponding oximes which undergo further heterocyclization under the action of *t*-BuOK in *t*-BuOH to give 5-chloro-3-alkyl- or 5-chloro-3-aryl substituted isoxazoles as final selective products in good yield.

Keywords: halo eneones, hydroxylamine, oximes, heterocyclization, isoxazoles