

УДК 547.786.1

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 5-(ХЛОРМЕТИЛ)ИЗОКСАЗОЛОВ ИЗ АЛЬДОКСИМОВ И 2,3-ДИХЛОР-1-ПРОПЕНА

© 2022 г. А. Н. Шилова^{a, b}, Н. С. Шатохина^a, Е. В. Кондрашов^{a, *}

^a ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

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

*e-mail: ekondrs@gmail.com

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 12.02.2022 г.

Принята к публикации 14.02.2022 г.

Циклоприсоединение алкил- и арилнитрилоксидов, полученных *in situ* из альдоксимов в окислительной системе оксон–NaCl–Na₂CO₃, к 2,3-дихлор-1-пропену в водной среде приводит к образованию 3-органил-5-(хлорметил)изоксазолов. Метод характеризуется высокими выходами целевых продуктов, отсутствием необходимости использования органических окислителей, оснований и растворителей.

Ключевые слова: изоксазолы, нитрилоксиды, 2,3-дихлор-1-пропен, оксон, 1,3-диполярное циклоприсоединение, одnoreакторный синтез

DOI: 10.31857/S0514749222100123, **EDN:** JWNDXX

Изоксазолы проявляют биологическую активность и представляют собой востребованный в современной медицинской и фармацевтической химии класс пятичленных гетероциклических соединений [1–4]. В связи с этим в настоящее время наблюдается возрастающий интерес к разработке новых методов синтеза и исследованию свойств производных изоксазолов [5–8].

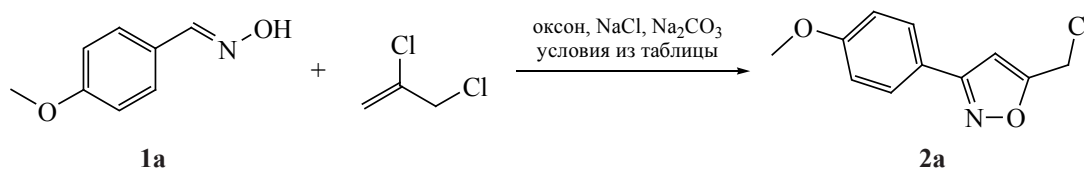
5-(Галогенметил)изоксазолы, благодаря повышенной реакционной способности галогенметильной группы бензильного типа, зарекомендовали себя как удобные строительные блоки, позволяющие методом нуклеофильного замещения атома галогена ввести изоксазольный фрагмент в различные молекулы [9–12].

Один из удобных и широко распространенных способов получения изоксазолов – циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам или ацетиленам. Известные в литературе способы транс-

формации альдоксимов в нитрилоксиды включают использование различных органических и неорганических окислителей, например *N*-хлорсукцинимид [13], *трет*-бутилгипоидита [14], бромита натрия [15], соединений гипервалентного иода [16] и других, а также электрического тока [17]. В современном органическом синтезе все чаще находит применение дешевый и экологичный окислитель оксон [18], в том числе и в синтезе гетероциклических соединений [19]. Так, недавно был опубликован перспективный способ получения изоксазолинов и изоксазолов из нитрилоксидов, полученных *in situ* окислением альдоксимов системой оксон–NaCl–Na₂CO₃ в водном ацетонитриле [20]. К достоинствам метода можно отнести дешевизну, низкую токсичность и высокую стабильность этого неорганического окислителя.

Недавно нами предложен простой одnoreакторный способ получения 5-(хлорметил)изок-

Оптимизация условий синтеза на примере соединения **2a**^a



Эксперимент	Мольное отношение 1a –ДХП	Растворитель, v/v	Способ добавления Na ₂ CO ₃	Выход 2a , %
1	1:2	MeCN–H ₂ O, 20:1	сразу все количество	15 ^b
2	1:25	ДХП–H ₂ O, 1:1	сразу все количество	51 ^c
3	1:25	ДХП–H ₂ O, 1:1	10 порций по 1/10 от расчетного количества в течение 2 ч	92 ^c

^a Реагенты и условия: к раствору 2 ммоль оксима **1a** в 10 мл растворителя добавляли 0.1 ммоль ТЭБАХ (только для экспериментов 2 и 3), 1.4 ммоль NaCl, 2 ммоль оксона, 5 ммоль Na₂CO₃, перемешивание при комнатной температуре

^b Выход по ЯМР ¹H

^c Выход после колоночной хроматографии

сазолов из альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена (ДХП) с использованием в качестве окислителя N-хлорсукцинимиды [21]. Несмотря на очевидные достоинства (отсутствие органических растворителей, катализаторов), метод все же не лишен недостатков, таких как необходимость использования N-хлорсукцинимиды в качестве окислителя, в ряде случаев для дегидрохлорирования был необходим триэтиламин, а выходы некоторых изоксазолов были умеренными.

В настоящей работе с целью оптимизации метода синтеза 5-(хлорметил)изоксазолов мы попытались применить систему оксон–NaCl–Na₂CO₃ для превращения оксимов в нитрилоксиды с последующим их циклоприсоединением к ДХП. Оказалось, что использование предложенных [20] условий приводит к сложной смеси продуктов с содержанием целевого изоксазола **2a** всего 15% (по ЯМР ¹H) (см. таблицу, эксперимент 1).

Варьируя условия проведения реакции, мы попробовали исключить применение органического растворителя ацетонитрила и использовали ДХП (избыток) в качестве реагента и растворителя (см. таблицу, эксперимент 2). Так, мы нашли, что реакция протекает весьма эффективно в двухфазной системе ДХП–вода в присутствии триэтил(бензил)-аммоний хлорида (ТЭБАХ) в качестве катализатора межфазного переноса. Выход соединения **2a** увеличился до 51%, однако все еще оставался неприемлемо низким по сравнению с выходом пред-

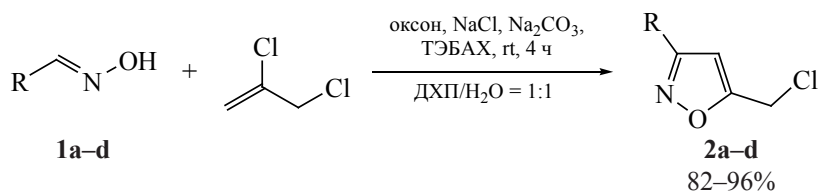
ложенного нами ранее метода (78%) [21]. Оксон представляет собой тройную кислотную соль моноперсульфата калия состава 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄, относительно устойчивую в кислой среде и разлагающуюся с выделением кислорода при pH 9.0. В связи с этим добавление сразу всего расчетного количества основания в реакционную смесь (как было предложено [20]) приводит к интенсивному разложению оксона и снижению выхода целевых соединений. Мы экспериментально определили, что наиболее оптимальным способом введения соды выступает добавление ее порциями с интервалом в 10–15 мин в течение 2 ч (см. таблицу, эксперимент 3).

Использование избытка субстрата (ДХП) в качестве реагента и растворителя положительно сказывается на хемоселективности реакции. Известно, что нитрилоксиды – высокоактивные 1,3-диполи и способны легко димеризоваться в фуроксаны [22]. В условиях многократного мольного избытка субстрата мы не обнаружили образования фуроксанов даже в следовых количествах. После завершения реакции избыток ДХП регенерируется отгонкой и может быть использован повторно.

С целью определения границ применимости метода протестирован ряд альдоксимов в найденных оптимальных условиях проведения реакции (схема 1).

Реакции начинаются при комнатной температуре и идут с выделением тепла. Для оксимов,

Схема 1



1a-d, 2a-d, R = 4-MeOC₆H₄ (**a**), C₆H₅ (**b**), 4-NO₂C₆H₄ (**c**), *цикло*-C₆H₁₁ (**d**).

малорастворимых в ДХП, допустимо добавление небольшого количества ДМФА для гомогенизации реакционной смеси. Следует отметить, что для бензальдоксимов, содержащих электронодонорные заместители, возможна побочная реакция электрофильного хлорирования бензольного кольца, усиливающаяся при повышении температуры реакционной среды. Так, реакцию оксима **1a** следует проводить при охлаждении на водяной бане при температуре 10–15°C, иначе целевой продукт **2a** оказывается загрязнен 3-(4-метокси-3-хлорфенил)-5-(хлорметил)изоксазолом – продуктом хлорирования бензольного кольца (до 5 мол %). Если оксим содержит 2 электронодонорных заместителя, избежать реакции хлорирования не удастся даже при охлаждении. Например, оксим 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида (**1e**) в исследуемой реакции дает смесь целевого 5-метокси-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]фенола (**2e**) и его хлорированного производного – 5-метокси-4-хлор-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]фенола (**3**) в соотношении соединений **2e** и **3** 3:1, соответственно, с общим выходом 55 % (схема 2).

Индивидуальные продукты **2e** и **3** удалось выделить в чистом виде с помощью колоночной хроматографии (силикагель, эфир–гексан, 1:2).

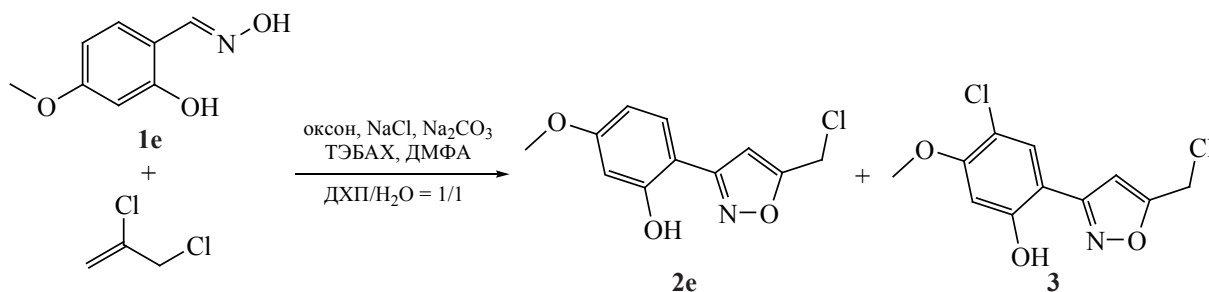
Предложенный метод выгодно отличается от опубликованного нами ранее [21], так как время реакции сокращается с 24 до 4 ч, не используется

органический окислитель NCS и основание триэтиламин. Выходы целевых 5-(хлорметил)изоксазолов и их чистота также оказываются выше. Например, выход 3-(4-нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазола (**2c**) возрастает с 52 до 82%. Проверена масштабируемость метода на загрузках оксима до 30 ммоль без потери выхода.

3-(4-Метоксифенил)-5-(хлорметил)изоксазол (2a). К раствору 302 мг (2 ммоль) оксима **1a** и 23 мг (0.1 ммоль) ТЭБАХ в 5 мл ДХП приливали раствор 82 мг (1.4 ммоль) NaCl в 5 мл воды. Реакционный сосуд помещали в водяную баню с температурой 10–15°C. Затем при интенсивном перемешивании прибавляли 1230 мг (2 ммоль) оксона. Через 20 мин при интенсивном перемешивании добавляли порциями 530 мг (5 ммоль) Na₂CO₃ с интервалом ~ 10 мин (всего 10 порций по 53 мг). После добавления последней порции соды реакционную массу перемешивали 2 ч, разбавляли водой (5 мл), органический (нижний) слой отделяли, ДХП упаривали (регенерировали) на роторном испарителе. Остаток после упаривания очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюент хлороформ). Выход 411 мг (92%), светло-желтый кристаллический порошок. C₁₁H₁₀ClNO₂. Спектр ЯМР ¹H соответствует опубликованному нами ранее [21].

3-Фенил-5-(хлорметил)изоксазол (2b). Получен аналогично соединению **2a** из 242 мг (2 ммоль) оксима **1b** без охлаждающей бани.

Схема 2



Выход 372 мг (96%), белый кристаллический порошок. $C_{10}H_8ClNO$. Спектр ЯМР 1H соответствует опубликованному нами ранее [21].

3-(4-Нитрофенил)-5-(хлорметил)изоксазол (2с). Получен аналогично соединению **2b** из 332 мг (2 ммоль) оксима **1с**. Для гомогенизации суспензии оксима **1с** к 5 мл ДХП добавляли 0.4 мл ДМФА. Выход 391 мг (82%), светло-желтый кристаллический порошок. $C_{10}H_7ClN_2O_3$. Спектр ЯМР 1H соответствует опубликованному [21].

5-Хлорметил-3-(циклогексил)изоксазол (2d). Получен аналогично соединению **2b** из 255 мг (2 ммоль) оксима **1d**. Элюент для колоночной хроматографии эфир–гексан, 1:5, R_f 0.48. Выход 383 мг (96%), бесцветное масло. $C_{10}H_{14}ClNO$. Спектр ЯМР 1H аналогичен опубликованному [21].

5-Метокси-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]-фенол (2е). Получен аналогично соединению **2a** из 334 мг (2 ммоль) оксима **1е** с добавлением 1 мл ДМФА для гомогенизации раствора оксима. После упаривания ДХП и вакуумирования (1 мм рт.ст.) получали 490 мг смеси, в которой соотношение продуктов **2е–3** по данным спектроскопии ПМР составляет 3:1. Полученную смесь разделяли колоночной хроматографией (силикагель, эфир–гексан, 1:2), R_f 0.38. Выход 118 мг (25%), белый кристаллический порошок, т.пл. 81–82°C (эфир–гексан, 1:2). ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 3262 (ОН), 1629, 1580, 1524, 1461, 1363, 1283, 1260, 1202. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.83 с (3H, OMe), 4.65 с (2H, CH_2Cl), 6.53–6.60 м ($2H_{аром}$), 6.64 с (1H, H^4), 7.36 д ($1H_{аром}$, J 8.6 Гц), 9.45 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.3, 55.5, 101.3, 101.9, 106.0, 107.5, 129.0, 158.4, 162.6, 162.8, 166.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 239 (54.7) $[M]^+$, 204 (12.4) $[M - Cl]^+$, 190 (100), 176 (11.4), 162 (51.1), 134 (14.9), 119 (9.2), 106 (15.7), 91 (11.6), 77 (18.8). Найдено, %: С 54.88; Н 4.19; N 5.80. $C_{11}H_{10}ClNO_3$. Вычислено, %: С 55.13; Н 4.21; N 5.84.

5-Метокси-4-хлор-2-[5-(хлорметил)изоксазол-3-ил]фенол (3). Выход 49 мг (9%), белый кристаллический порошок, т.пл. 171–172°C (эфир–гексан, 1:2). R_f 0.14. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3435 (ОН), 1621, 1589, 1524, 1450, 1372, 1276, 1211. Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м.д.: 3.93 с (3H, OMe), 4.67 с (2H, CH_2Cl), 6.65 с (2H, $H_{аром} + H^4$), 7.44 с

($1H_{аром}$), 9.45 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 34.7, 56.5, 102.0, 103.0, 107.5, 114.1, 129.6, 157.4, 158.2, 162.1, 168.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 273 (87.4) $[M]^+$, 238 (94.5) $[M - Cl]^+$, 224 (100), 210 (42.6), 196 (99.7), 181 (29.9), 253 (15.2), 102 (19.8), 77 (37.0), 63 (46.1). Найдено, %: С 47.95; Н 3.28; N 5.05. $C_{11}H_9Cl_2NO_3$. Вычислено, %: С 48.20; Н 3.31; N 5.11.

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США) в тонком слое или в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) (400 и 100 МГц соответственно) в растворах $CDCl_3$ или ацетона- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хроматомасс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash series 1112 (США). Для колоночной хроматографии использован силикагель пористости 215–400 меш. Оксимы **1a–e** синтезированы по методике [23]. ДХП получен дегидрохлорированием 1,2,3-трихлорпропана [24]. Также он коммерчески доступен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой одnoreакторный способ получения 3-(органил)-5-(хлорметил)изоксазолов с высокими выходами на основе реакций альдоксимов с 2,3-дихлор-1-пропеном при использовании дешевой доступной неорганической окислительной системы оксон– $NaCl-Na_2CO_3$ в водной среде. Метод подходит для оксимов алифатических и ароматических альдегидов, однако мало пригоден для бензальдоксимов, содержащих 2 и более электронодонорных заместителя в бензольном кольце.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилова Александра Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9967-2445>

Шатохина Нина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8639-153X>

Кондрашов Евгений Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0599-1128>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhu J., Mo J., Lin H.-Z., Chen Y., Sun H.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3065–3075. doi 10.1016/j.bmc.2018.05.013
2. Zimecki M., Bachor U., Maczynski M. *Molecules.* **2018**, *23*, 2724. doi 10.3390/molecules23102724
3. Agrawal N., Mishra P. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309–1344. doi 10.1007/s00044-018-2152-6
4. Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
5. Duc D.X., Dung V.C. *Curr. Org. Chem.* **2021**, *25*, 2938–2989. doi 10.2174/138527282566621118104213
6. Бондаренко О.Б., Зык Н.В. *ХГС.* **2020**, *56*, 694–707. [Bondarenko O.B., Zyk N.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 694–707.] doi 10.1007/s10593-020-02718-0
7. Morita T., Yugandar S., Fuse Sh., Nakamura H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159–1171. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.020
8. Галенко А.В., Хлебников А.Ф., Новиков М.С., Пакальнис В.В., Ростовский Н.В. *Усп. хим.* **2015**, *84*, 335–377. [Galenko A.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Pakalnis V.V., Rostovskii N.V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 335–377.] doi 10.1070/RCR4503
9. Adamovich S.N., Kondrashov E.V., Ushakov I.A., Shatokhina N.S., Oborina E.N., Vashchenko A.V., Belovezhets L.A., Rozentsveig I.B., Verpoort F. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, e5976. doi 10.1002/aoc.5976
10. Rosa R., Zimmermann L.A., Moraes M.H., Schneider N.F.Z., Schappo A.D., Simões C.M.O., Stein-del M., Schenkel E.P., Bernardes L.S.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3381–3384. doi 10.1016/j.bmcl.2018.08.040
11. Lei Y., An Q., Shen X.-F., Sui M., Li Ch., Jia D., Luo Y., Sun Q. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 6596–6607. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01675
12. Okawa T., Aramaki Y., Yamamoto M., Kobayashi T., Fukumoto Sh., Toyoda Y., Henta T., Hata A., Ikeda Sh., Kaneko M., Hoffman I.D., Sang B.-Ch., Zou H., Kawamoto T. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6942–6990. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00443
13. Mohammed Sh., Vishwakarma R.A., Bharate S.B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3470–3473. doi 10.1039/c4ra14694h
14. Minakata S., Okumura S., Nagamachi T., Takeda Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2966–2969. doi 10.1021/ol2010616
15. Moriya O., Nakamura H., Kageyama T., Urata Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3987–3990. doi 10.1016/S0040-4039(00)99302-X
16. Jawalekar A.M., Reubsat E., Rutjes F.P.J.T., Delft F.L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198–3200. doi 10.1039/c0cc04646a
17. Gütz C., Stenglein A., Waldvogel S.R. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 763–770. doi 10.1021/acs.oprd.7b00123
18. Hussain H., Green I.R., Ahmed I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329–3371. doi 10.1021/cr3004373
19. Goulart H.A., Araujo D.R., Penteado F., Jacob R.G., Perin G., Lenardão E.J. *Molecules.* **2021**, *26*, 7523. doi 10.3390/molecules26247523
20. Zhao G., Liang L., Wen C.H.E., Tong R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 315–319. doi 10.1021/acs.orglett.8b03829
21. 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
22. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И. *Химия фуросанов: строение и синтез*. Ред. Л.И. Беленький. Наука: Москва, **1996**, 149.
23. Ismail T., Shafi S., Singh P.P., Qazi N.A., Sawant S.D., Ali I., Khan I.A., Kumar H.M.S., Qazi G.N., Alam M.S. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2008**, *47*, 740–747.
24. Kitamura T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 05037. C.A.* **1988**, *109*, 73005j.

Improved Method for Preparation of 5-(Chloromethyl)isoxazoles from Aldoximes and 2,3-Dichloro-1-propene

A. N. Shilova^{a, b}, N. S. Shatokhina^a, and E. V. Kondrashov^{a, *}

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

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

**e-mail: ekondrs@gmail.com*

Received February 2, 2022; revised February 12, 2022; accepted February 14, 2022

Cycloaddition of alkyl- and aryl nitrile oxides, generated *in situ* from aldoximes by the action of oxone–NaCl–Na₂CO₃ oxidative system, to 2,3-dichloro-1-propene in aqueous medium leads to the formation of 3-R-5-(chloromethyl)isoxazoles. The method provides high yields of target products and does not require the use of organic oxidants, solvents and bases.

Keywords: isoxazoles, nitrile oxides, 2,3-dichloro-1-propene, oxone, 1,3-dipolar cycloaddition, one-pot synthesis