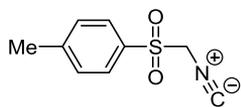


Синтез алкенил- и алкинилоксазолов и -оксазолинов с использованием тозилметилизотиоцианида как ключевого строительного блока (микрообзор)

Надежда В. Вчисло^{1*}, Екатерина А. Верочкина¹, Виктория Г. Федосеева¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: vchislo@iioch.irk.ru

Поступило 27.01.2023
Принято после доработки 27.02.2023



В микрообзоре обобщены литературные данные по синтезу оксазолов и оксазолинов на основе реакции тозилметилизотиоцианида с α,β -непредельными альдегидами.

Введение

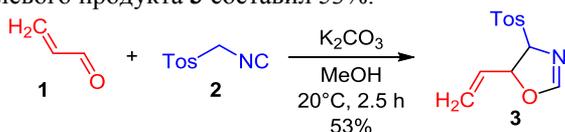
Тозилметилизотиоцианид (TosMIC, реактив ван Лейзена) и его производные представляют важный класс полифункциональных реагентов, что делает их востребованными строительными блоками в целенаправленном органическом синтезе.¹ На основе реакции TosMIC с альдегидами можно получить широкий ряд практически значимых пятичленных гетероциклических соединений (пирролов, имидазолов, оксазолов).² Оксазолы и оксазолины (4,5-дигидрооксазолы) являются ключевыми структурными фрагментами биологически активных соединений и лекарственных препаратов.³ Кроме того, оксазолы и оксазолины используются для

получения полимеров, в качестве агрохимикатов,^{3f} люминесцентных красителей,^{3g} ингибиторов коррозии,^{3h,i} а также хиральных лигандов в асимметрическом каталитическом органическом синтезе.^{3j}

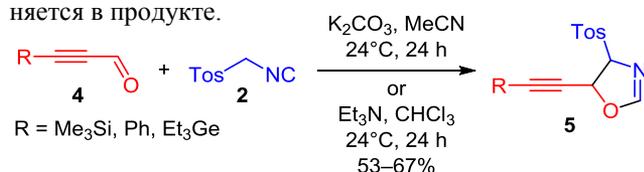
Впервые синтез оксазолинов и оксазолов конденсацией TosMIC с альдегидами в основных условиях осуществил А. ван Лейзен в 1972 г.^{2a} Далее реакция получила широкое распространение в основном за счет варьирования заместителей в карбонилсодержащем субстрате,^{2a,4–12} а также за счет изменения условий реакции.^{13–21} Однако в мировой литературе весьма ограничены примеры использования в указанной реакции α,β -непредельных альдегидов.

Синтез оксазолинов

Синтез оксазолинов представлен единичными примерами. В 1972 г. ван Лейзен описал синтез оксазолина **3** из акролеина **1**, простейшего представителя α,β -непредельных альдегидов, и TosMIC (**2**) в классических условиях реакции ван Лейзена (K_2CO_3 , MeOH). Выход целевого продукта **3** составил 53%.^{2a}



В 2019 г. продемонстрирован метод синтеза 5-алкенил-4-тозил-1,3-оксазолинов **5** из 3-замещенных пропиналей **4** и TosMIC (**2**).¹⁰ Реакция происходит исключительно по альдегидной группе, а тройная связь сохраняется в продукте.



Надежда В. Вчисло, к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории галогенорганических соединений Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН. Область научных интересов: синтез, свойства и структурные особенности α,β -непредельных альдегидов.



Екатерина А. Верочкина, к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории галогенорганических соединений Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН. Область научных интересов: синтез и свойства α,β -непредельных альдегидов.



Виктория Г. Федосеева в 2016 г. окончила Иркутский государственный университет, в 2018 г. – магистратуру Иркутского национального исследовательского технического университета, в настоящее время защитила диссертацию на соискание ученой степени к. х. н. Научные интересы связаны с синтезом гетероциклов на основе α,β -непредельных альдегидов.

Синтез оксазолов

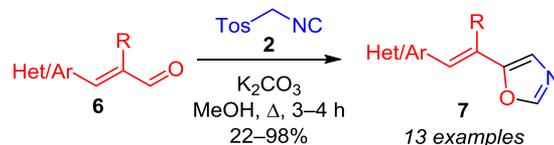
Широкий ряд 5-арил(гетарил)этилоксазолов **7** образуется в реакции соответствующих α,β -непредельных альдегидов **6** и TosMIC (**2**) при кипячении в среде MeOH. Целевые оксазолы **7** были успешно использованы в фотохимическом синтезе конденсированных гетероциклов.⁹

Аналогично при взаимодействии пропиналей **4** с TosMIC (**2**) формируется структура неизвестных ранее 5-алкинилоксазолов **8**.¹⁰ Следует отметить, что введение тройной связи, а также гетероатома Si или Ge потенциально может расширить синтетические и биологические возможности полученных гетероциклов.

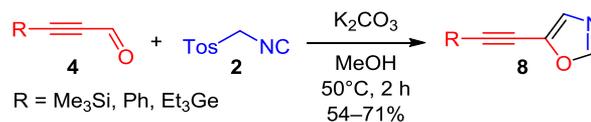
В 2020 г. получен ряд оксазолов **10** на основе 2-алкилсульфанил- и 2-алкоксизамещенных 3-арил(гетарил)пропеналей **9** и TosMIC (**2**) в классических условиях.¹¹ Гетероатомный заместитель в положении 2 не оказывает влияния и реакция происходит хемоселективно по карбонильной группе с хорошими выходами (73–89%).

Похожая реакция полиненасыщенных альдегидов **11** приводит к образованию оксазолов **12** с выходами 74–80%.¹² Наличие нескольких электрофильных центров в молекуле 2-сульфанилзамещенных 2-ен-4-иналей **11** не препятствует селективности реакции.

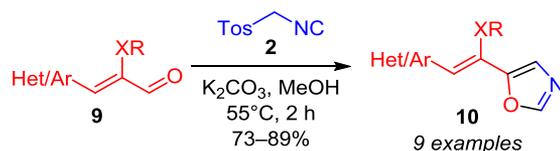
В 2009 г. предложен одnoreакторный метод синтеза 4,5-дизамещенных оксазола **14** с использованием TosMIC (**2**), бутилбромида и коричневого альдегида (**13**) в ионной жидкости. Преимуществом предложенного способа является возможность повторного использования ионной жидкости (до 6 раз) в качестве растворителя, а также отсутствие необходимости нагревания и высокий выход продукта **14**.¹⁷



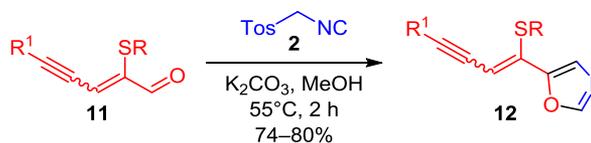
Ar/Het = Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-furyl, 3-thienyl, 4-pyridyl, 2-CH₂=CHC₆H₄
R = H, Me, Cl



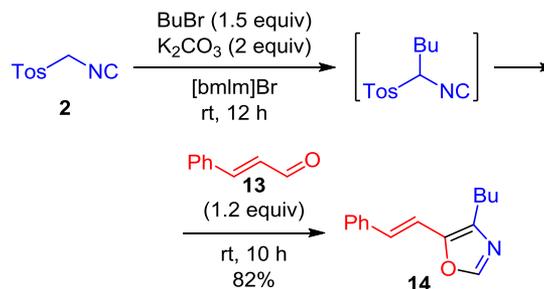
R = Me₃Si, Ph, Et₃Ge



X = O, S; Ar/Het = Ph, 2-furyl; R = Alk, Ph, Bn



R = Bu, Hept; R¹ = Ph, Et₃Ge

**Заключение**

Таким образом, основным методом синтеза оксазолинов и оксазолов из α,β -непредельных альдегидов является реакция ван Лейзена, которая протекает

селективно с участием только альдегидной группы. Следует отметить, что не во всех случаях можно остановить реакцию на промежуточных оксазолинах.

Работа выполнена в рамках государственного задания Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (№121021600264-5).

Список литературы

- (a) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295. (b) Bode, M. L.; Gravestock, D.; Rousseau, A. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*(2), 89. (c) Mathiyazhagan, A. D.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6735.
- (a) van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369. (b) Geigle, S. N.; Petersen, A. C.; Satz, A. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9001. (c) Di Santo, R.; Costi, R.;

- Massa, S.; Artico, M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 795. (d) Aderohunmu, D. V.; Odutola, T. T.; Ajani, O. O.; Adebisi, E. F. *Rasayan J. Chem.* **2019**, *12*, 1919. (e) Zheng, X.; Liu, W.; Zhang, D. *Molecules* **2020**, *25*, 1594.
- (a) Chandrasekhar, S.; Sudhakar, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 236. (b) Bergeron, R. J.; Xin, M. G.; Weimar, W. R.; Smith, R. E.; Wiegand, J. J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 2469. (c) Jabir, N. R.; Firoz, C. K.; Bhushan, A.; Tabrez, S.; Kamal, M. A. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2018**, *18*, 6. (d) Kaur, R.; Palta, K.; Kumar, M.; Bhargava, M.; Dahiya, L. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2018**, *28*, 783. (e) Joshi, S.; Bisht, A. S.; Juyal, D. *Pharma Innovation* **2017**, *6*, 109. (f) Lamberth, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2035. (g) Abegão, L. M. G.; Fonseca, R. D.;

- Ramos, T. N.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S.; Joatan, R. J., Jr.; Mendonça, C. R.; Canuto, S.; Silva, D. L.; De Boni, L. *J. Phys. Chem. C* **2018**, 122, 10526. (h) Quraishi, M. A.; Chauhan, D. S.; Saji, V. S. *J. Mol. Liq.* **2021**, 341, 117265. (i) Fouda, A. S.; Elmorsi, M. A.; Fayed, T.; El said, I. A. *Desalin. Water Treat.* **2016**, 57, 4371. (j) Wang, Y.; Yang, G.; Xie, F.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6135.
4. Skorotetcky, M. S.; Borshchev, O. V.; Cherkaev, G. V.; Ponomarenko, S. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 25.
5. Kotha, S.; Todeti, S.; Gopal, M. B.; Datta, A. *ACS Omega* **2017**, 2, 6291.
6. Rashamuse, T. J.; Harrison, A. T.; Mosebi, S.; van Vuuren, S.; Coyanis, E. M.; Bode, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115210.
7. Rizeq, N.; Georgiades, S. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 122.
8. Medeiros-Silva, J.; Guédin, A.; Salgado, G. F.; Mergny, J.-L.; Queiroz, J. A.; Cabrita, E. J.; Cruz, C. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2017**, 1861, 1281.
9. (a) Šagud, I.; Faraguna, F.; Marinić, Z.; Šindler-Kulyk, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2904. (b) Šagud, I.; Šindler-Kulyk, M.; Škorić, I.; Kelava, V.; Marinić, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3326. (c) Šagud, I.; Božić, S.; Marinić, Z.; Šindler-Kulyk, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2222.
10. Elshina, V. G.; Novokshonov, V. V.; Verochkina, E. A.; Ushakov, I. A.; Rosentsveig, I. B.; Vchislo, N. V. *Mendeleev. Commun.* **2019**, 29, 651.
11. Vchislo, N. V.; Fedoseeva, V. G.; Novokshonov, V. V.; Larina, L. I.; Rozentsveig, I. B.; Verochkina, E. A. *Mendeleev. Commun.* **2020**, 30, 350.
12. Fedoseeva, V. G.; Verochkina, E. A.; Larina, L. I.; Kondrashov, E. V.; Rozentsveig, I. B.; Vchislo, N. V. *Mendeleev. Commun.* **2021**, 31, 856.
13. Sadanandam, P.; Sathaiyah, N.; Jyothi, V.; Chari, M. A.; Shobha, D.; Das, P.; Mukkanti, K. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9, 683.
14. García-Ramírez, V. G.; Contreras-Celedón, C.; Rodríguez-García, G.; Chacón-García, L.; Cortes-García, C. J. *Proceedings* **2019**, 41, 7.
15. Rahimzadeh, G.; Kianmehr, E.; Mahdavi, M. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2017**, 72, 923.
16. Abraham, R.; Prakash, P.; Mahendran, K.; Ramanathan, M. *Arabian J. Chem.* **2020**, 13, 2153.
17. Wu, B.; Wen, J.; Zhang, J.; Li, J.; Xiang, Y.-Z.; Yu, X.-Q. *Synlett* **2009**, 500.
18. Savanur, H. M.; Kalkhambkar, R. G.; Laali, K. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5285.
19. Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Xie, C.-H.; Mulholland, N.; Turner, S.; Irwin, D.; Gu, Y.-C.; Yang, G.-F.; Clough, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 776.
20. Lechel, T.; Kumar, R.; Bera, M. K.; Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 655.
21. Yasaei, Z.; Mohammadpour, Z.; Shiri, M.; Tanbakouchian, Z.; Fazelzadeh, S. *Front. Chem.* **2019**, 433.