

На правах рукописи



Комаров Арсений Игоревич

**СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ
[N,O]-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Научный
руководитель:** ***Бондаренко Оксана Борисовна***
кандидат химических наук

**Официальные
оппоненты:** ***Климочкин Юрий Николаевич***
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический
университет», заведующий кафедрой органической химии

Бутков Геннадий Михайлович
доктор химических наук, профессор
Волжский политехнический институт (филиал ФГБОУ
ВО «Волгоградский государственный технический
университет»), заведующий кафедрой «Химия, технология
и оборудование химических производств»

Ковалев Владимир Васильевич
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», главный научный сотрудник
кафедры химии нефти и органического катализа

Защита диссертации состоится 20 ноября 2019 г. в 11 часов на заседании Диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, химический факультет, аудитория 446.

e-mail: tvn@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/240335199/>

Автореферат разослан « 17 » октября 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.02.01
доктор химических наук, профессор

Магдесиева Т.В.

Актуальность работы. Изоксазолы являются важным классом гетероциклических соединений, представители которого находят значительное применение в разных областях органической химии и химии природных соединений.

Производные изоксазола обладают широким спектром фармакологической активности, благодаря чему используются в химии лекарственных препаратов. Изоксазольный фрагмент входит в состав известных антибиотиков (оксациллин, диклоксациллин), противовоспалительных средств (лефлуномид, вальдекоксиб, изоксикам), противоопухолевых лекарств (ацивирин).

Большой интерес в органической химии, связанный с изоксазолом и его производными, основан на возможности легко превращать изоксазольный цикл в 1,3-дикарбонильные соединения, γ -аминоспирты, β -гидроксинитрилы и другие бифункциональные фрагменты, что делает изоксазольный цикл ценным структурным блоком. Стоит также отметить, что галогензамещенные изоксазолы представляют особую практическую значимость, поскольку посредством реакций кросс-сочетания или нуклеофильного замещения могут быть легко модифицированы в более сложные гетероциклические структуры, обладающие потенциальной биологической активностью.

Фторорганические соединения, их синтез и превращения представляют собой особую область органической химии. Уникальные свойства атома фтора – высокая электроотрицательность, небольшой размер и низкая поляризуемость C-F связи – определяют поведение фторсодержащей молекулы в биологической среде. Такой набор молекулярных характеристик C-F-связи может обуславливать изменение биологической активности молекулы: связывание с ферментом или сайтом рецептора, метаболизм, ведущий к выведению экзогенного вещества, поглощение и транспорт в ферментативных реакциях. Фторсодержащие органические молекулы обладают широким спектром биологических активностей, в том числе противораковой.

Как известно, около 25% лекарственных препаратов содержат в своей структуре один или несколько атомов фтора. В литературе предложено крайне ограниченное число способов получения фторизоксазолов, что делает настоящее исследование актуальным также и с точки зрения разработки новых подходов к синтезу фторированных гетероциклических органических соединений.

Таким образом, разработка методов синтеза галогенсодержащих изоксазолов ($\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) из дешевых и доступных исходных соединений является задачей актуальной и своевременной.

Цель работы заключалась в разработке подходов к синтезу моногалогенизоксазолов и смешанных дигалогенизоксазолов, содержащих в своем составе различные галогены ($\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) с целью их дальнейшей функционализации.

Задачи работы состояли в а) поиске новых нитрозирующих систем и реагентов для синтеза $[\text{NO}]$ -содержащих гетероциклов из *гем*-дигалогенциклопропанов; б) разработке способов получения 5-галоген- и 4-галогенизоксазолов; в) исследовании химических свойств этих соединений; г) исследовании *in vitro* биологических свойств полученных соединений.

Предметами и объектами исследования настоящей диссертации являются реакции нитрозирования *гем*-дигалогенарилциклопропанов и $[\text{N},\text{O}]$ -гетероциклические продукты, образующиеся в результате синтеза.

Научная новизна. Для синтеза 3-арил-5-хлоризоксазолов предложено использовать реакцию нитрозирования 2-арил-1,1-дихлорциклопропанов. В качестве нитрозирующего агента была выбрана нитрозилсерная кислота, которая дешевле, устойчивее и доступнее других коммерческих нитрозирующих агентов.

С использованием нитрозилсерной кислоты также впервые осуществлен однореакторный синтез по превращению 1,2-диарилциклопропанов в 4-галоген-3,5-диарилизоксазолы, в котором нитрозилсерная кислота играет роли нитрозирующего агента и окислителя.

Впервые синтезирован обширный ряд фторзамещенных изоксазолов, для получения которых предложена реакция нитрозирования *гем*-

бромфторарилциклопропанов. В зависимости от используемого нитрозирующего агента были региоселективно получены как 3-арил-5-фторизоксазолы, так и 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолины. В работе продемонстрированы синтетические возможности новых дигалогенизоксазолинов. При взаимодействии 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов с мягкой кислотой Льюиса (AgNO_3) с высокими выходами были синтезированы 4-фторизоксазолы, с жесткой кислотой Льюиса (AlCl_3) – 4-бромизоксазолы.

Предложена новая удобная галогенирующая система $\text{NOHSO}_4\text{-Me}_4\text{NHal}$, позволяющая мягко галогенировать изоксазолы, пиразолы и ароматические соединения, содержащие электронодонорные заместители. Предложен однореакторный синтез ранее не описанных 4,5-дигалогенизоксазолов, включающий нитрозирование *гем*-дигалогенциклопропанов с последующим галогенированием промежуточно полученных 3-арил-5-галогенизоксазолов.

Практическая и теоретическая значимость. Предложен удобный способ синтеза 5-хлоризоксазолов из простых, дешевых и доступных реагентов: *гем*-дихлорциклопропанов и нитрозилсерной кислоты. Подобраны условия, позволяющие масштабировать количества получаемого продукта.

Разработана новая стратегия синтеза 5-фтор- и 4-фторизоксазолов из 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов. Стоит отметить, что галогенизоксазолы, особенно фторсодержащие изоксазолы, проявляют различные виды биологической активности.

Предложен способ синтеза 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов, продемонстрирован редкий синтетический прием под действием разных кислот Льюиса из полученных изоксазолинов можно селективно получить как 4-фтор-, так и 4-бромизоксазолы.

Предложена удобная, дешевая и мягкая галогенирующая система $\text{NOHSO}_4\text{-Me}_4\text{NHal}$, $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ для хлорирования, бромирования и йодирования широкого круга ароматических и гетероциклических субстратов.

Разработана стратегия одnoreакторного синтеза 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов с использованием нитрозилсерной кислоты в качестве нитрозирующего агента, окислителя и участника галогенирующей системы. Предложенный подход позволяет получать целевые изоксазолы с хорошими или количественными выходами.

Положения, выносимые на защиту:

1) 5-Галогенизоксазолы могут быть получены из *гем*-дигалогенарилциклопропанов взаимодействием с нитрозирующими агентами: нитрозилсерной кислотой, хлорсульфатом нитрозония, тетрачлоралюминатом нитрозония.

2) 5-Арил-4-бром-4-фторизоксазолины могут быть получены взаимодействием нитрозирующих реагентов с *E*-изомерами *гем*-бромфторарилциклопропанов, содержащими заместители, способными стабилизировать бензильный карбокатион.

3) 4-Бром-4-фторизоксазолины элиминируют бромоводород и фтороводород в результате взаимодействия с разными по жесткости кислотами Льюиса, приводя к 3-арил-4-фтор- или 3-арил-4-бромизоксазолам.

4) 4-Галоген-3,5-диарилизоксазолы могут быть получены из 1,2-диарилциклопропанов в результате tandemного синтеза с использованием на заключительном этапе синтеза с Me_4NHal в качестве источника галогена.

5) Me_4NHal ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) в присутствии нитрозилсерной кислоты галогенирует ароматические и гетероаротические соединения.

Степень достоверности: строение всех новых соединений подтверждено физико-химическими методами: ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-спектрометрией, HRMS, PCA, данными элементного анализа, квантово-химическими расчетами.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 24 печатные работы: 6 публикаций в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 02.00.03 – органическая

химия, и 18 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Основные результаты диссертации были доложены на российских и международных конференциях: Новые направления в химии гетероциклических соединений (Пятигорск, 2013); Химия элементоорганических соединений и полимеров (Москва, 2014); International Congress on Heterocyclic Chemistry “Kost-2015” dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost (Москва, 2015); IX Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых Химия и технология растительных веществ (Москва, 2015); Зимняя конференция молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Красновидово, 2016); I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016); V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (Владикавказ, 2018); Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (Красновидово, 2018); XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых Ломоносов-2019 (Москва, 2019); Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (Красновидово, 2019).

Личный вклад автора. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований, обсуждении полученных результатов, подготовке их к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях. Автор проводил синтез соединений, регистрировал и анализировал спектры ЯМР полученных соединений, собирал и обрабатывал эмпирический материал для исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из 6 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит 136 схем, 11 рисунков и 35 таблиц. Список литературы включает 153 наименования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-01109.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящей работе исследованы реакционная способность нитрозирующих агентов (**I-V**) по отношению к различным циклопропанам (**A-D**) и состав образующихся гетероциклических продуктов в результате реакции нитрозирования в зависимости от характера заместителей в циклопропане, в том числе от природы галогена, от типа нитрозирующего агента, а также от условий проведения синтеза.

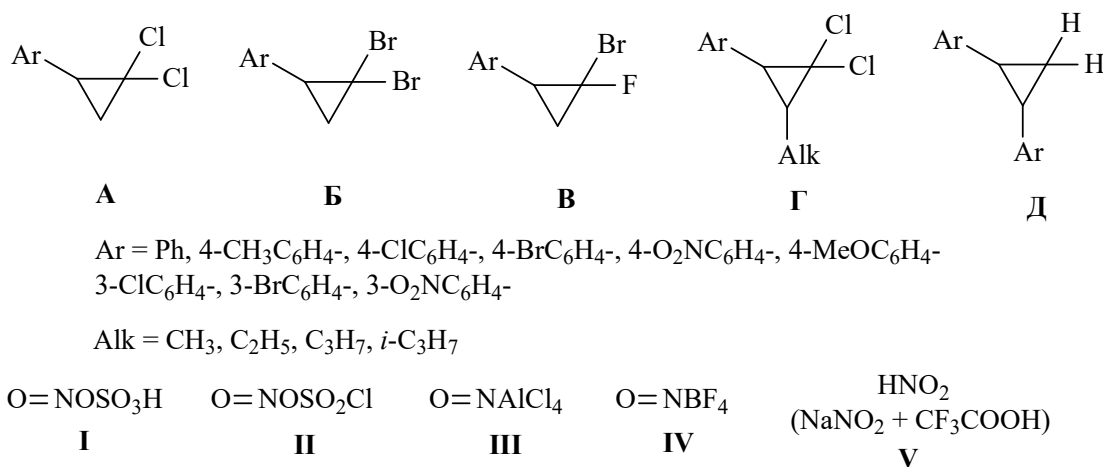


Схема 1

1. Взаимодействие 2-арил-1,1-дихлорциклопропанов с нитрозилсерной кислотой: способ получения 5-хлоризоксазолов

При взаимодействии 2-арил-1,1-дихлорциклопропанов **1a-k** с нитрозилсерной кислотой в растворе нитрометана при 65-75°C в течение 2.5-3 часов были получены 3-арил-5-хлоризоксазолы **2a-k** с хорошими выходами (таблица 1).

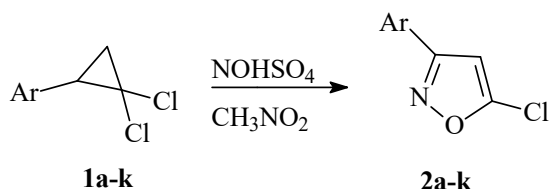
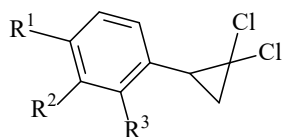


Схема 2

Таблица 1. Нитрозирование 2-арил-1,1-дихлорциклопропанов **1a-k** нитрозилсерной кислотой в нитрометане.



no	ЦП	R ₁	R ₂	R ₃	[NO ⁺]:[ЦП]	T, °C	τ, h	продукт	выход, %
1	1a	H	H	H	2.5	70-75	2	2a	77
2	1b	Cl	H	H	2.5	70-75	5	2b	95
3	1c	H	Cl	H	5	65-70	2	2c	90
4	1d	H	Br	H	3	75	4	2d	95
5	1e	H	NO ₂	H	2.7	70-75	3	2e	85
6	1f	F	H	H	2.4	65-70	3	2f	56
7	1g	Br	H	H	3	75	4	2g	90
8	1h	H	H	NO ₂	2.7	70-75	3	2h	92
9	1i	NO ₂	H	H	2.7	70-75	3	2i	93
10	1j	CH ₃	Br	H	2.5	20	20	2j	72
11	1k	H	H	Cl	2.5	70-75	3	2k	85

Предполагаемый механизм превращения включает атаку нитрозоний-катиона по малому циклу и раскрытие циклопропанового кольца по связи C1-C2 с образованием дигалогенметильного карбокатиона, который стабилизируется +M-эффектом атомов хлора. Последующая гетероциклизация и элиминирование молекулы хлороводорода приводит к образованию 5-хлоризоксазолов.

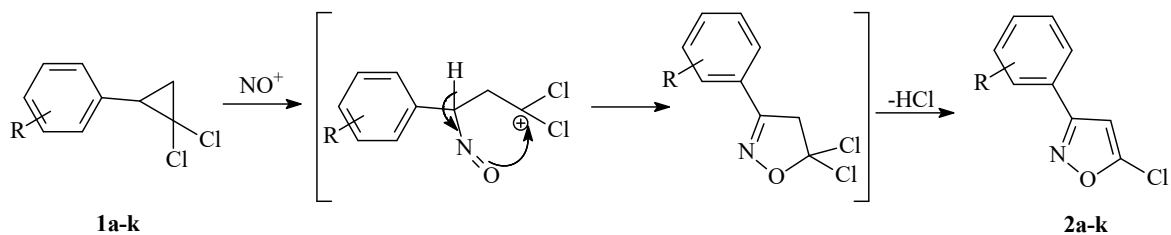


Схема 3

2. Взаимодействие 2-алкил-3-фенил-1,1-дихлорциклопропанов с хлорсульфатом нитрозония

Продолжая систематическое изучение реакции нитрозирования 1,1-дихлорциклопропанов, нами было исследовано превращение 2-алкил-3-фенил-1,1-дихлорциклопропанов **3a-d**. Поскольку нитрозилсерная кислота при высоких

температурах окисляла алифатические заместители, мы заменили нитрозирующий агент на более мягкий хлорсульфат нитрозония

Нитрозирование циклопропанов **3a-d**, содержащих фенильный и алкильный заместители, хлорсульфатом нитрозония привело к образованию смеси двух изомерных изоксазолов **4a-d** и **5a-d**.

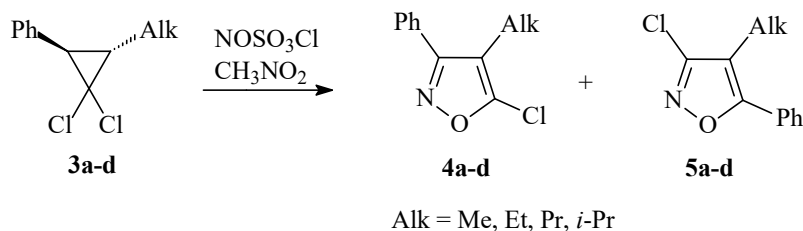


Схема 4

Таблица 2. Взаимодействие циклопропанов **3a-d** с NOSO_3Cl в нитрометане при 20°C , $[\text{ЦП}]/[\text{NO}^+] = 1:1.6$, $\tau = 24$ ч

циклопропан	Alk	Выход (ЯМР), %	Соотношение 4/5
<i>транс</i> - 3a	Me	79	4 : 1
<i>транс</i> - 3b	Et	79	1 : 2
<i>транс</i> - 3c	Pr	69	1 : 1.5
<i>транс</i> - 3d	<i>i</i> -Pr	70	1 : 2

Строение изоксазолов **4a-d** и **5a-d** было установлено на основании литературных данных, данных ГХ-МС анализа и было окончательно подтверждено встречным синтезом.

Образование двух продуктов, очевидно, связано с введением алкильного заместителя, который препятствует предварительной координации нитрозирующего агента по ароматической системе, поэтому связь C(1)-C(2) может разрываться как с образованием бензильного карбокатиона, так и дигалогенметильного карбокатиона.

3. Взаимодействие 2-арил-1,1-дибромциклопропанов с нитрозирующими агентами

Нами были предприняты попытки синтезировать 5-бромизоксазолы нитрозированием *гем*-дибромарилциклопропанов, но удовлетворительные результаты получить не удалось: при взаимодействии 2-арил-1,1-дибромциклопропанов с хлорсульфатом нитрозония или нитрозилсерной кислотой

были получены смеси продуктов, включающие 5-бромизоксазол и 4,5-дибромизоксазол.

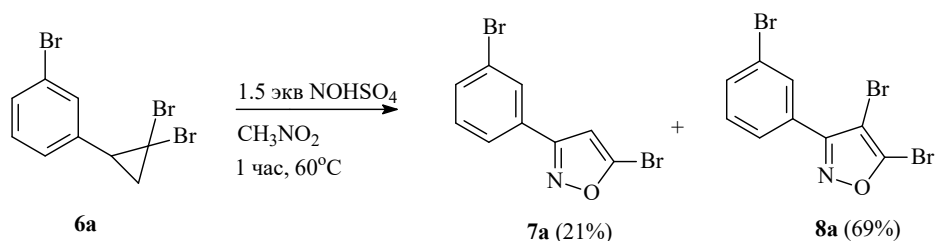


Схема 5

Образование продуктов бромирования можно объяснить тем, что выделяющийся в ходе реакции нитрозирования бромистый водород способен окисляться в реакционной среде и бромировать 4-ое положение изоксазольного цикла. Это обстоятельство было использовано в синтезе 3-арил-4,5-дибромизоксазолов, которые получали нитрозированием 2-арил-1,1-дибромциклопропанов **6** с избытком хлорсульфата нитрозония (4-6 экв) в нитрометане.

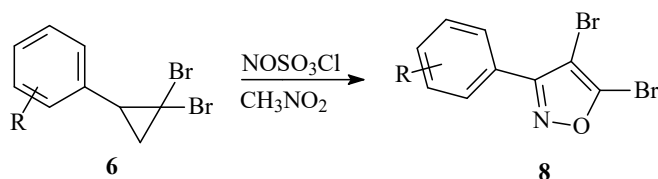


Схема 6

Таблица 3. Превращение 2-арил-1,1-дибромциклопропанов **6** в 3-арил-4,5-дибромизоксазолы **8** в условиях реакции нитрозирования.

ЦП	R	[NO ⁺]:[ЦП]	T, °C	τ, ч	конверсия	Продукт	Выход, %
6b	4-NO ₂	4	20	24	100	8b	86
6c	3-NO ₂	6	20	24	100	8c	92
6d	4-Cl	4	20	24	100	8d	73
6e	4-Br	4	20	24	100	8e	39

Рассматриваемое превращение включает две стадии: сначала происходит нитрозирование 2-арил-1,1-дибромциклопропана с образованием 3-арил-5-бромизоксазола. Выделяющийся в ходе этой реакции бромистый водород окисляется и бромнрует изоксазол по положению 4 с образованием 3-арил-4,5-дибромизоксазола.

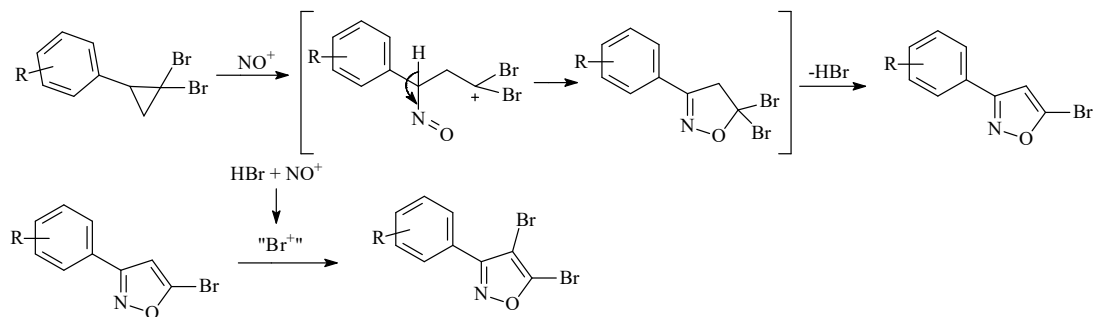


Схема 7

Мы рассмотрели и другие нитрозирующие системы, например $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$. Нитрозирование 1,1-дибром-2-(4-нитрофенил)циклопропана **6b** и 1,1-дибром-2-(3-нитрофенил)циклопропана **6c** тетрахлоралюминатом нитрозония привело к образованию смеси 3-арил-4,5-дибромизоксазола **8b**, **8c** и 3-арил-4-бром-5-хлоризоксазола **9b**, **9c** с преимущественным содержанием бромхлоризоксазола (соотношение 1 : 4).

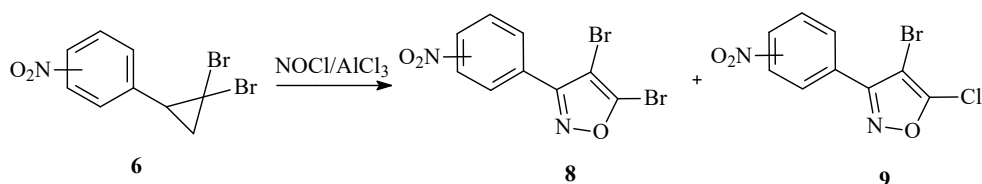


Схема 8

В ходе нитрозирования-гетероциклизации происходит частичная замена атомов брома на атомы хлора, присутствующие в нитрозирующем агенте $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$. Мы предполагаем, что перегалогенирование происходит в открытом карбокатионе.

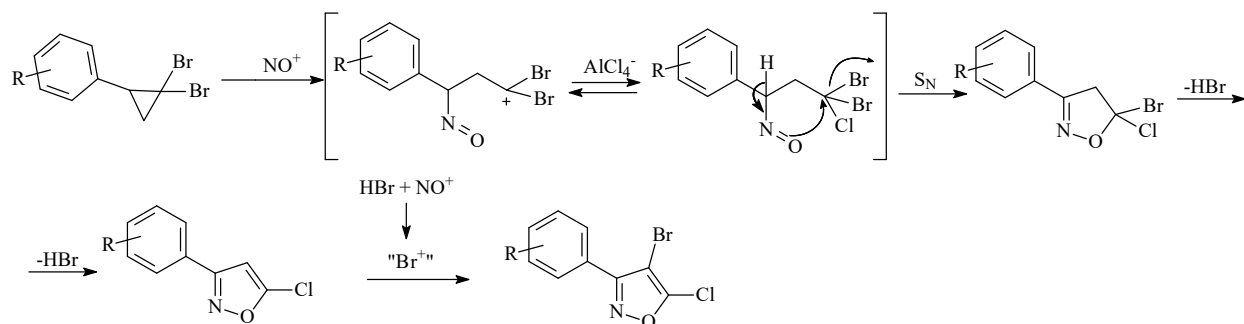


Схема 9

При взаимодействии *гем*-дибромарилциклопропанов **6**, содержащих донорные заместители, с системой $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$ в хлористом метиле в качестве основных продуктов были получены 3,4-дибром-5-арилизоксазолы **10**.

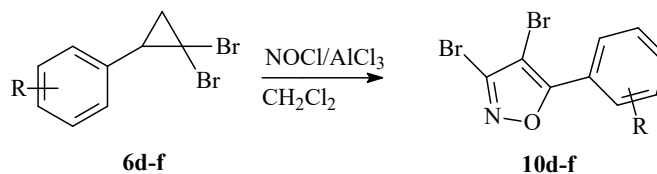


Схема 10

Таблица 4. Превращения 2-арил-1,1-дибромциклопропанов **6d-f** под действием NOCl/AlCl₃ в CH₂Cl₂, [ЦП]/[NO⁺] = 1:2, при τ = 24 ч

№	R	[ЦП]	T, °C	Конверсия циклопропана, %	Выход, (%)
6d	4-Cl	0.45	0 → 20°C	90	10d (50%)
6e	4-Br	0.42	0 → 20°C	100	10e (30%)
6f	H	0.36	0 → 20°C	100	10f (32%)

Как и в случае с хлорсульфатом нитрозония и нитрозилсерной кислотой, избежать продуктов галогенирования по 4-ому положению изоксазольного цикла не удалось. Изменилась и региохимия основной реакции: вместо 3-арил-4,5-дибромизоксазолов были получены 5-арил-3,4-дибромизоксазолы. Поскольку в обоих случаях происходит разрыв связи C(1)-C(2), то можно предположить, что хлорсульфат нитрозония координируется по ароматической системе и приводит к образованию дигалогенметильного карбокатиона (схема 11. путь а), как в случае реакции нитрозирования *гем*-дихлорарилциклопропанов. Напротив, тетрахлоралюминат нитрозония координируется преимущественно по атомам галогена, поэтому в этом случае наблюдается образование бензильного карбокатиона (схема 11. путь b).

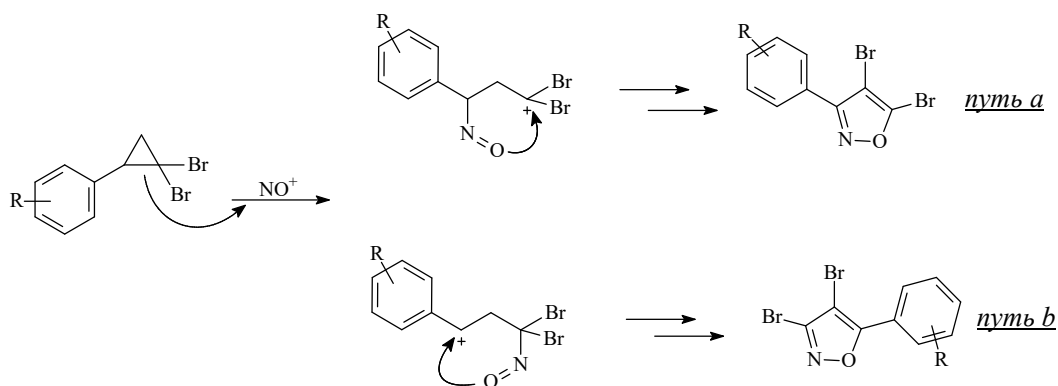


Схема 11

4. Взаимодействие *гем*-бромфторарилциклопропанов с хлорсульфатом нитрозония: способ получения 3-арил-5-фторизоксазолов

Для получения 3-арил-5-фторизоксазолов *гем*-бромфторциклопропаны **11a-l** вводили в реакцию с хлорсульфатом нитрозония в нитрометане. Для *гем*-бромфторциклопропанов **11g-l** в бензольном кольце реакция нитрозирования протекает высокорегиоселективно с образованием 5-фторизоксазолов **12g-l**. Для *гем*-бромфторциклопропанов **11a-f** с заместителями, стабилизирующими бензильный карбокатион в ароматическом ядре, выходы 5-фторизоксазолов **12a-f** заметно снижались. Наряду с изоксазолами в реакционной смеси присутствовали 4-бром-4-фторизоксазолины **13a-f** в соотношении – примерно 1:1.

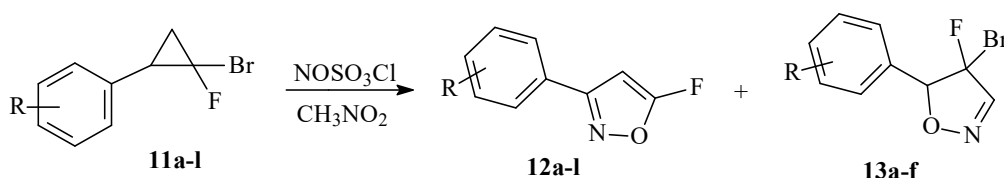


Схема 12

Таблица 5. Превращения *гем*-бромфторциклопропанов **11a-l** в условиях нитрозирования хлорсульфатом нитрозония. T = 20°C.

ЦП	R	Изоксазол	Выход, %	Изоксазолин	Выход, %
11a	H	12a	20	13a	24
11b	4-Cl	12b	33	13b	44
11c	4-Br	12c	30	13c	33
11d	4-F	12d	18	13d	45
11e	3-CH ₃	12e	21	13e	30
11f	4-CH ₃ O	12f	-	13f	13
11g	3-Br	12g	64	-	-
11h	3-Cl	12h	77	-	-
11i	3-NO ₂	12i	75	-	-
11j	4-NO ₂	12j	79	-	-
11k	2-NO ₂	12k	63	-	-
11l	2-Cl	12l	41	-	-

Мы предлагаем следующую схему образования продуктов реакции. Один путь включает в себя разрыв связи C1-C2. с образованием дигалогенметильного карбокатиона, который стабилизируется мезомерным эффектом атомов галогена. Последующая гетероциклизация и отщепление молекулы бромистого водорода приводит к образованию 5-фторизоксазола. Другой путь включает разрыв связи C2-C3 и принципиально отличается от предыдущего: NO присоединяется по метиленовому фрагменту. При этом образуется бензильный карбокатион. Последующая гетероциклизация приводит к образованию бромфторизоксазолинов без дальнейшего отщепления бромистого водорода.

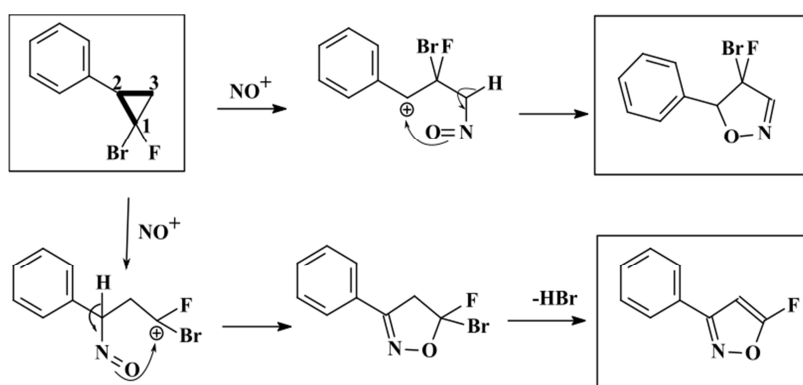


Схема 13

5-Фторизоксазолы **12a-l** были выделены и охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии и масс-спектрометрии. Наличие дублетов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C в области 5.85 м.д. ($^3J = 7.6$ Гц) и 77....($^2J = 16.8$ Гц), соответственно, свидетельствует о том, что заместители находятся 3-ем и 5-ом положениях гетероцикла. Окончательное расположение заместителей в изоксазольном цикле было установлено методом РСА.

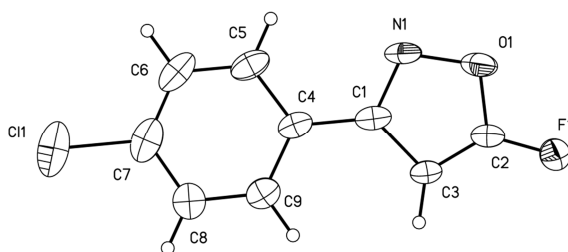


Рис. 1. Общий вид молекулы 3-(4-хлорфенил)-5-фторизоксазола **12b** в кристалле по данным РСА в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$).

5. Взаимодействие *гем*-бромфторарилциклопропанов с тетрафторборатом нитрозония

Образование двух соединений – изоксазолина **13** и изоксазола **12** – принципиально различного строения стимулировало нас изучить эту реакцию более тщательно, чтобы научиться “управлять” этим процессом. С целью выяснения влияния природы реагента на селективность реакции нитрозирования 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов, также был испробован другой нитрозирующий агент – тетрафторборат нитрозония NOBF_4 . В этом случае основными продуктами нитрозирования малого цикла для соединений **11** в реакционной смеси оказались изоксазолины **13** (таблица 6).

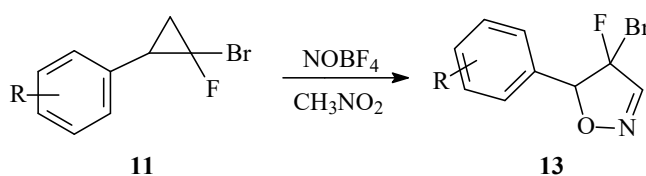


Схема 14

Таблица 6. Превращения *гем*-бромфторциклопропанов **11** в условиях нитрозирования тетрафторборатом нитрозония. 1.1 экв NOBF_4 , MeNO_2 , 0-20°C, 24 ч.

Циклопропан	R	Изоксазолин	Выход, %
11a	H	13a	38
11b	4-Cl	13b	33
11c	4-Br	13c	43
11d	4-F	13d	40
11e	3-CH ₃	13e	35
11f	4-MeO	13f	17
11m	4-CH ₃	13g	38

Как следует из данных таблицы 6, выходы изоксазолинов **11** не превышали 43%. Варьирование условий реакций нитрозирования (температура, концентрация, время) не приводило к какому-либо повышению выходов изоксазолинов. Чтобы выяснить, влияет ли пространственное строение циклопропана на исследуемое превращение, в реакцию с NOBF_4 были введены отдельные изомеры. Оказалось, что *E*-изомер циклопропана нитрозируется с высокими выходами с образованием соответствующего изоксазолина *E*-конфигурации. *Z*-Изомер, напротив, реагирует

неселективно и образует сложные смеси трудно идентифицируемых соединений, предположительно продуктов окисления.

Таблица 7. Превращения *E*- и *Z*-изомеров *гем*-бромфторциклопропанов в условиях реакции нитрозирования.

R	<i>E/Z</i>	Реагент	NO ⁺ , экв	Время, ч	Изоксазолин, %	Изоксазол, %
4-Cl	E	NOBF ₄	1,2	20	64	0
4-Cl	E	NaNO ₂ / CF ₃ COOH	3	4	65	0
4-Br	E	NOBF ₄	1.2	20	73	0
4-Br	E	NaNO ₂ / CF ₃ COOH	3	4	67	0
H	E	NOBF ₄	1.2	3	44	0
4-F	E	NOSO ₃ Cl	1.2	2	70	0
3-Me	E	NOSO ₃ Cl	1.2	1	30	0
4-Cl	Z	NOBF ₄	1.1	6	6	5
4-Cl	Z	NOSO ₃ Cl	1.6	3.5	0	63

В работе была изучена возможность превращения синтезированных 4-бром-4-фторизоксазолинов в 4-фторизоксазолы. Были найдены условия для селективного элиминирования молекулы бромистого водорода и показано, что под действием нитрата серебра в растворе этанола 4-бром-4-фторизоксазолины **13** гладко и с хорошими выходами превращаются в соответствующие 4-фторизоксазолы **14**.

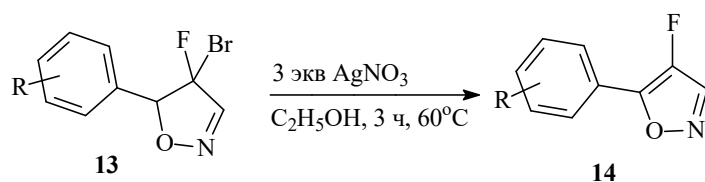
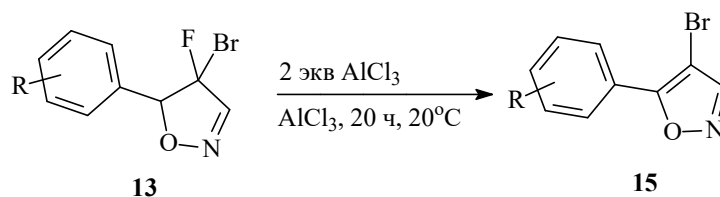


Схема 15

Таблица 8. Дегидробромирование в 4-фтор-4-бромизоксазолинах **13a-g**

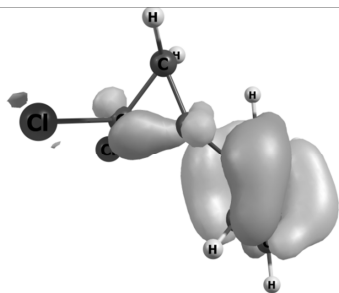
Изоксазолин	R	Изоксазол	Выход, %
13a	H	14a	45
13b	4-Cl	14b	60
13c	4-Br	14c	82
13d	4-F	14d	76
13e	3-CH ₃	14e	75
13f	4-MeO	14f	60
13g	4-CH ₃	14g	92

Мягкий ион серебра, как кислота Льюиса, координируется по мягкому атому брома изоксазолина и тем самым способствует элиминированию молекулы бромистого водорода. Заменяв кислоту Льюиса на более жесткую, на хлорид алюминия, нам удалось провести элиминирование фтороводорода. В результате были получены 4-бромизоксазолы **15**.

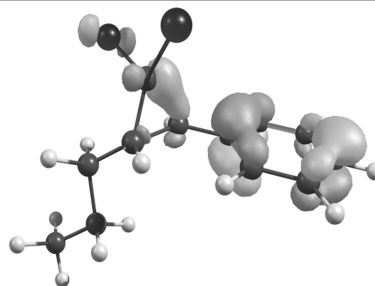
**Схема 16****Таблица 9.** Дегидрофторирование в 4-фтор-4-бромизоксазолинах

Изоксазолин	R	Изоксазол	Выход, %
13b	4-Cl	15b	95
13c	4-Br	15c	85

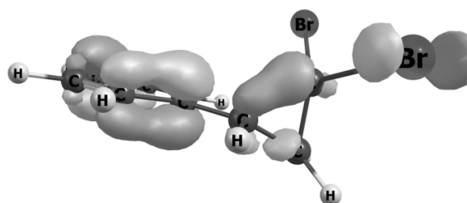
Был проведен квантово-химический расчет для исследованных циклопропанов в оптимизированной геометрии с целью определения локализации ВЗМО (метод функционала плотности, функционал B3LYP, базис 6-31G*). Можно отметить, что связи, на которых локализована электронная плотность (ВЗМО), согласно экспериментальным данным, действительно вступают в реакции с электрофилом - нитрозоний-катионом.



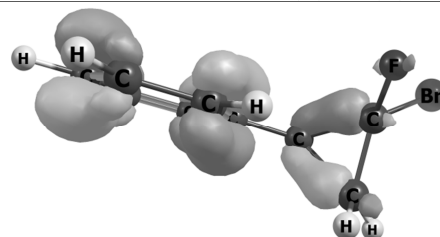
ВЗМО 2-фенил-1,1-дихлорциклопропана
Локализована на связи C(1)-C(2)



ВЗМО 3-пропил-2-фенил-1,1-дихлорциклопропана
Локализована на связи C(1)-C(2)



ВЗМО 1,1-дибром-2-фенилциклопропана
Локализована на связи C(1)-C(2)



ВЗМО 1-бром-2-фенил-1-фторциклопропана. Локализована на связях C(1)-C(2) и C(2)-C(3)

Рис. 2. ВЗМО циклопропанов в оптимизированной геометрии методом функционала плотности, функционал B3LYP, базис 6-31G*.

Таким образом, региоселективность нитрозирования малого цикла в *гем*-дигалогенциклопропанах в значительной степени определяется локализацией ВЗМО, природой аниона нитрозирующего реагента (направляющий эффект), а также наличием/конкуренцией стабилизирующих факторов (заместитель в ароматическом кольце или атом галогена в малом цикле) в образующемся карбокатионном интермедиате.

6. Галогенирование 3-арил-5-галогенизоксазолов: способ получения 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов

Нами предложен одnoreакторный синтез дигалогенпроизводных изоксазола из *гем*-дихлор- или *гем*-дибромциклопропанов в условиях реакции нитрозирования, с последующим введением дополнительного источника брома, например, бромид-аниона в составе бромида тетраметиламмония.



Схема 17

Таблица 10. Однореакторное превращение *гем*-дигалогенциклопропанов в 4,5-дигалогенизоксазолы **9**. Условия А - NOSO_3Cl , 1 ч; затем $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, 60 °, 2 ч; В - NOSO_3Cl , 24 ч; $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, 60 °, 2 ч

Шифр	Hal	R	[ЦП]	Условия	Продукт	Выход
1e	Cl,Cl	4-NO ₂	0.2	В	9e	68
1f	Cl,Cl	3-NO ₂	0.2	В	9f	70
1b	Cl,Cl	4-Cl	0.1	А	9b	55
1d	Cl,Cl	4-Br	0.1	А	9d	59
1j	Cl,Cl	3-Br-4-Me	0.2	А	9j	30
4i	Br,F	3-NO ₂	0.08	В	9i	39

7. Новая галогенирующая система $\text{NOHSO}_4/\text{Me}_4\text{NHal}$ для получения галогенпроизводных 3,5-диарилизоксазолов

То обстоятельство, что галогениды тетраметиламмония вместе с нитрозирующими агентами способны галогенировать гетероциклы, позволило нам, используя простую систему $\text{NOHSO}_4/\text{Me}_4\text{NHal}$, Hal = Cl, Br, I, легко получить галогенпроизводные 3,5-диарилизоксазолов, 3,5-диарилпиразолов и других ароматических соединений.

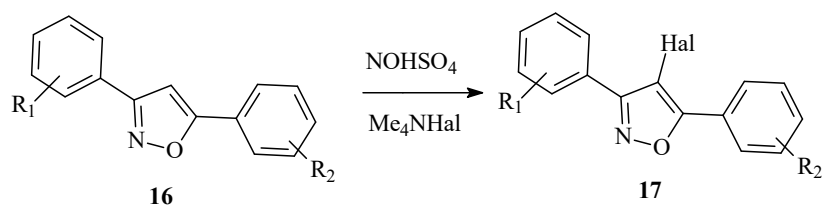
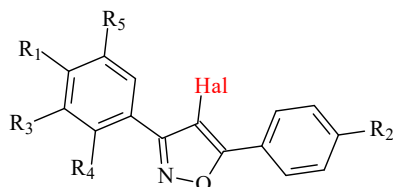


Схема 18

Таблица 11. Галогенирование 3,5-диарилизоксазолов



Исходное Соединение	Продукт	Hal	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	τ, ч	T, °C	Выход, %
16a	17a	Cl	H	H	H	H	H	1	20	77
16a	17b	I	H	H	H	H	H	1	20	87
16b	17c	Br	Br	Br	H	H	H	20	20	98
16c	17d	I	Br	OCH ₃	H	H	H	20	0→20	74
16d	17e	Br	H	Br	H	H	H	20	20	82
16d	17f	I	H	Br	H	H	H	3	60	96
16e	17g	Br	Me	H	Br	H	H	20	20	90
16e	17h	Cl	Me	H	Br	H	H	20	20	98
16f	17i	I	Cl	H	H	H	H	8	60	98
16g	17g	Br	H	H	NO ₂	H	H	5	60	54
16i	17k	Br	H	H	H	MeO	Cl	20	20	99
16j	17l	Br	NO ₂	H	H	H	H	20	20	85
16k	17m	I	MeO	MeO	H	H	H	20	0	72
16l	17n	I	4-Me	H	H	H	H	3	60	76

8. Нитрозилсерная кислота – tandemный реагент в синтезе 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов

Нами предложены новые условия для синтеза галогенпроизводных 4-галоген-3,5-диарилизоксазолов **26a-c** из 1,2-диарилизоксазолов **25a-c**: однореакторный синтез, который включает стадии нитрозирования 1,2-диарилциклопропанов, окисление полученных изоксазолинов до изоксазолов и галогенирование полученных изоксазолов по положению 4 изоксазольного цикла. Все стадии протекают с непосредственным участием нитрозилсерной кислоты, как нитрозирующего агента, окислителя и участника галогенирующей системы, соответственно.

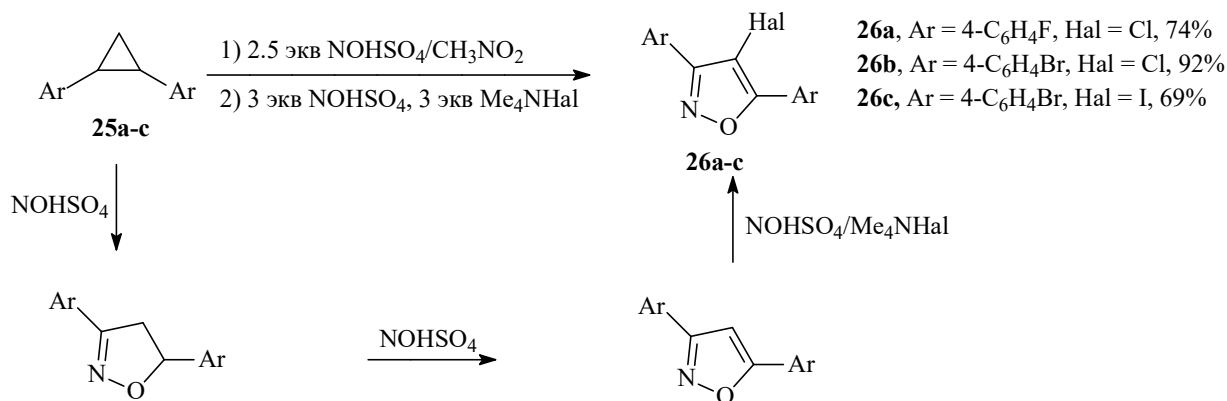


Схема 19

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое исследование реакций арил-, арилалкилдигалоген- и диарилциклопропанов с серией нитрозирующих реагентов разной природы: нитрозилсерной кислотой, хлорсульфатом нитрозония, тетрафторборатом нитрозония, тетрахлоралюминатом нитрозония. Разработаны высокорегиоселективные методы синтеза изоксазолов, содержащих в качестве заместителей один или два арильных фрагмента, а также один или два атома галогена различной природы.

2. В реакциях нитрозирования *гем*-дихлорарилциклопропанов впервые использована нитрозилсерная кислота, продемонстрировавшая ряд преимуществ по сравнению с известными ранее реагентами: стабильность, доступность, низкая стоимость и высокие выходы продуктов.

3. Нитрозированием *гем*-бромфторарилциклопропанов впервые синтезированы 3-арил-5-фторизоксазолы и 4-бром-4-фторизоксазолины. Показано, что результат реакции зависит от природы нитрозирующего агента, пространственного расположения галогенов в малом цикле, характера заместителя в ароматическом кольце циклопропана. Для 3-арил-5-фторизоксазолов обнаружена новая катион-радикальная перегруппировка в условиях электронной ионизации.

4. При взаимодействии с мягкими кислотами Льюиса (AgNO_3) 4-бром-4-фторизоксазолины в результате селективного дегидробромирования образуют 4-фторизоксазолы. При взаимодействии с жесткими кислотами Льюиса (AlCl_3) в результате элиминирования фтороводорода образуются 4-бромизоксазолы.

5. Предложена новая система галогенирования ($\text{Me}_4\text{NHal/NOHSO}_4$, где $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), позволяющая хемоселективно хлорировать, бромировать и иодировать ароматические и гетероароматические соединения в мягких условиях. Показано, что нитрозилсерная кислота может быть использована в качестве tandemного реагента в синтезе 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов.

Основные результаты работы изложены в публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:

1. Bondarenko O.B., Vinogradov A.A., **Komarov A.I.**, Karetnikov G.L., Zyk N.V., Holt T., Kutateladze A.G. Access to 5-fluoroisoxazoles via the nitrosation of geminal bromo-fluoro arylcyclopropanes // *Tetrahedron*. — **2019**. — V. 75 — № 20. — P. 2861–2865 (Impact factor 2.379).

2. Bondarenko O.B., Garaev Z.M., **Komarov A.I.**, Kuznetsova L.I., Gutorova S.V., Skvortsov D.A., Zyk N.V. Nitrosylsulfuric acid in the synthesis of 5-chloroisoxazoles from 1,1-dichlorocyclopropanes // *Mendeleev Commun.* — **2019**. — V. 29. — P. 419–420 (Impact factor 2.010).

3. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Каретников Г.Л., Николаева С.Н., Зык Н.В. Нитрозилсерная кислота — tandemный реагент в синтезе 3,5-диарилизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов // *Изв. АН. Сер. Хим.* — **2019**. — № 6. — С. 1200–1203 (Impact factor 1.014).

4. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Кузнецова Л.И., Николаева С.Н., Гаврилова А.Ю., Зык Н.В. Нитрозилсерная кислота как окислитель в синтезе 3,5-диарилизоксазолов // *Изв. АН. Сер. Хим.* — **2018**. — № 3. — С. 517–520 (Impact factor 1.014).

5. Bondarenko O.B., Vinogradov A.A., **Komarov A.I.**, Smirnov A.S., Zyk N.V. Synthesis of 5-fluoro- and 5-bromoalkylisoxazoles via nitrosation of 1,1-dihalocyclopropanes with sulfur trioxide activated nitrosyl chloride // *J. Fluorine Chem.* — **2016**. — V. 185. — P. 201–205 (Impact factor 2.055).

6. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Зык Н.В. Нитрозирование 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов тетрафторборатом нитрозония — способ получения 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов // *Изв. АН. Сер. Хим.* — **2016**. — № 7. — С. 1882–1883 (Impact factor 1.014).

Другие публикации:

7. **Комаров А.И.** гем-Бромфторарилциклопропаны как синтоны в синтезе 3-арил-5-фторизоксазолов и 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов // *Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*. Красновидово. 18-21 января **2019**. — С. 56.

8. **Комаров А.И.**, Бондаренко О.Б., Каретников Г.Л. Синтез пятичленных галогензамещенных [N,O]-гетероциклических соединений и их превращения //

Материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых Ломоносов-2019. Москва. 8-12 апреля 2019. – С. 576.

9. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Каретников Г.Л., Зык Н.В. Нитрозирование 1-бром-1-фторциклопропанов как подход к селективному синтезу фторированных изоксазолов и изоксазолинов // *Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии. Владикавказ. 10-14 сентября 2018. – С. 99.*

10. Гуторова С.В., **Комаров А.И.**, Каретников Г.Л., Павлов А.И. Новые удобные системы для галогенирования 3,5-диарилизоксазолов // *Сборник тезисов докладов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018. Иркутск. 24-28 сентября 2018. – С. 21.*

11. **Комаров А.И.**, Бондаренко О.Б. Синтез 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов и их превращения в условиях реакций кросс-сочетания // *Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии. Владикавказ. 10-14 сентября 2018. – С. 193.*

12. Белоглазкина Е.К., Бондаренко О.Б., Гаврилова А.Ю., **Комаров А.И.**, Зык Н.В. Синтетические возможности электрофильных реакций, катализируемых Р,S,Si-содержащими кислотами Льюиса. // *Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии. Владикавказ. 10-14 сентября 2018. – С. 115.*

13. **Комаров А.И.** Превращения 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов в 5-арил-4-фтор- и 3-арил-5-фторизоксазолы // *Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». Красновидово. 19-23 января 2018. – С. 124.*

14. **Комаров А.И.**, Каретников Г.Л., Тарасов И.А., Бондаренко О.Б., Зык Н.В. Галогенирование фторизоксазолов: синтез 3-арил-4-бром-5-фторизоксазолов // *Материалы Всероссийской конференции молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан: Химия и технология гетероциклических соединений. Уфа. 21-24 ноября 2017. – С. 71–72.*

15. Бондаренко О.Б., Зык Н.В., Тарасов И.А., **Комаров А.И.** Синтез 3-арил-4,5-дибромизоксазолов и изучение их превращений в реакциях кросс-сочетания // *X Всероссийская научная конференция и школа молодых ученых Химия и технология растительных веществ. Тезисы докладов. Казань. 5-9 июня 2017. – С. 282.*

16. Bondarenko O.B., Gavrilova A.Yu, **Komarov A.I.**, Smirnov A.S., Tarasov I.A., Zyk N.V. Cyclopropanes nitrosation – advances in the synthesis of [NO]-heterocycles // *Book of Abstracts International Conference «Modern Trends in Organic Chemistry», 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, Conference for young organic chemists. Домбай. 29 мая – 03 июня 2016. – Р. 159.*

17. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Тарасов И.А., Зык Н.В. Синтез полизамещенных изоксазолов нитрозированием 2-алкил-3-фенил-1,1-дихлорциклопропанов и установление их строения // *Тезисы докладов I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва. 25-28 апреля 2016. – С. 128.*

18. **Комаров А.И.**, Бондаренко О.Б. Получение полигалогензамещенных изоксазолов из арилдигалогенциклопропанов в условиях реакции нитрозирования // *Сборник тезисов Зимней конференции молодых ученых по органической химии*. Красновидово. 16-21 января **2016**. – С. 134

19. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Кутузова А.В., Зык Н.В. Нитрозирование циклопропанов: перспективы реакции // *International Congress on Heterocyclic Chemistry "Kost-2015" dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost. Book of abstracts*. Москва. 18-23 октября **2015**. – С. 137.

20. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Зык Н.В. Региоселективные особенности нитрозирования 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов в реакции с $\text{NO}^+[\text{AlCl}_4]^-$. // *IX Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых Химия и технология растительных веществ. Сборник тезисов*. Москва. 28-30 сентября **2015**. – С. 35.

21. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Зык Н.В. гем-Бромфторциклопропаны как синтоны в синтезе фторированных пятичленных [N,O]-гетероциклов // *International Congress on Heterocyclic Chemistry "Kost-2015" dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost. Book of abstracts*. Москва. 18-23 октября **2015**. – С. 398.

22. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Зык Н.В. Нитрозирование 1-бром-1-фторциклопропанов: Синтез 5-фторизоксазолов // *Конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2014», посвященная 60-летию юбилею ИНЭОС РАН. Сборник тезисов докладов*. Москва. 8-10 сентября **2014**. – С. 152.

23. Бондаренко О.Б., **Комаров А.И.**, Гаврилова А.Ю., Злотский С.С., Зык Н.В. Новые реагенты в реакциях нитрозирования-гетероциклизации // *Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. XXVIII Международная научно-техническая конференция, посвященная 75-летию со дня рождения академика АН РБ Дильюса Лутфуллича Рахманкулова. Сборник тезисов докладов*. Уфа. 23-25 сентября **2014**. – С. 10.

24. Бондаренко О.Б., Зык Н.В., Панфилова А.В., **Комаров А.И.** Нитрозирование алкил,арил-гем-дихлорциклопропанов: региоселективные особенности реакции // *Третья Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*. Сборник тезисов докладов. Пятигорск. 17-21 сентября **2013**. – С. 203.

Автор выражает благодарность и признательность: научному руководителю к.х.н. Бондаренко Оксане Борисовне за неоценимую поддержку при выполнении настоящей работы, д.х.н. Зыку Николаю Васильевичу и д.х.н. Белоглазкиной Елене Кимовне за участие в обсуждении полученных результатов, к.х.н. Николаевой Светлане Николаевне за регистрацию масс-спектров, к.х.н. Скворцову Дмитрию Александровичу и к.х.н. Остерману Илье Андреевичу за проведение исследований биологической активности полученных соединений, проф. Кутателадзе Андрею Георгиевичу за проведение квантово-химических расчетов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-01109.