

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Комаров Арсений Игоревич

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

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
ст.н.с., к.х.н. Бондаренко О.Б.

Москва – 2019

Оглавление

Оглавление.....	1
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
Синтез фторзамещенных ароматических 5-ти и 6-тичленных азотсодержащих гетероциклических соединений.....	8
1.1. Введение.....	8
1.2. Общие методы получения фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений.....	9
1.2.1. Реакция Бальца-Шимана.....	9
1.2.2. Получение фторзамещенных гетероциклических соединений галогенным обменом.....	11
1.2.3. Фторденитрование.....	17
1.2.4. Фтордекарбоксилирование.....	18
1.2.5. Фторирование при помощи электрофильных селективных фторирующих агентов.....	19
1.3. Введение атомов фтора в гетероцикл с использованием фторсодержащих синтонов.....	23
1.3.1. 1,3-Дикарбонильные соединения как синтоны в синтезе фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений.....	23
1.3.2. Фторциклопропаны как синтоны в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений.....	25
1.3.3. Фторстиролы как синтоны в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений.....	26
1.3.4. <i>N</i> -илиды как синтоны в синтезе фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений.....	30
1.3.5. Реагенты для введения CF ₃ -группы в гетероциклическое кольцо.....	31
1.3.6. Другие способы синтеза фторпроизводных гетероциклических соединений.....	36
1.4. Выводы.....	39
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	41
2.1. Цели и задачи исследования.....	41
2.2. Синтез исходных соединений.....	42
2.2.1. Синтез <i>гем</i> -дигалогенциклопропанов.....	42
2.2.2. Получение и свойства нитрозирующих реагентов.....	44

2.2.3. Синтез 3,5-диарилизоксазолов.....	45
2.3. Взаимодействие <i>гем</i> -дихлорарилциклопропанов с нитрозилсерной кислотой: способ получения 5-хлоризоксазолов	49
2.4. Взаимодействие 3-алкил-2-фенил-1,1-дихлорциклопропанов с хлорсульфатом нитрозония	52
2.5. Взаимодействие <i>гем</i> -дибромциклопропанов с нитрозирующими агентами.....	55
2.6. Взаимодействие <i>гем</i> -бромфторарилциклопропанов с хлорсульфатом нитрозония: способ получения 3-арил-5-фторизоксазолов	60
2.7. Взаимодействие <i>гем</i> -бромфторарилциклопропанов с тетрафторборатом нитрозония	66
2.8. Химические превращения 4-бром-4-фторизоксазолинов	69
2.9. Синтез 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов из 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов	71
2.10. Встречные синтезы	73
2.10.1. Подтверждение строения 4-алкил-3-фенил-5-хлоризоксазолов и 4-алкил-5-фенил-3-хлоризоксазолов	73
2.10.2. Подтверждение строение 5-арил-3,4-дибромизоксазолов	75
2.11. Закономерности реакции нитрозирования <i>гем</i> -дигалогенциклопропанов.....	75
2.12. Закономерности процессов перегалогенирования в реакциях нитрозирования <i>гем</i> -дигалогенциклопропанов.	83
2.13. Новая галогенирующая система. Получение галогенпроизводных 3,5-диарилизоксазолов, 3,5-диарилпиразолов и других ароматических соединений.....	85
2.14 Нитрозилсерная кислота – tandemный реагент в синтезе 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов.....	89
2.15. Взаимодействие 4,5-дигалогенизоксазолов с арилборными кислотами в условиях реакции Сузуки.	90
2.16. Исследование биологической активности.....	94
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	98
3.1. Синтез исходных соединений.....	98
3.1.1. Синтез 1-арилэтанолов	98
3.1.2. Синтез замещенных стиролов.....	99
3.1.3. Синтез 1,1-дихлор- и 1,1-дибромциклопропанов	99
3.1.4. Синтез дибромфторметана.....	102
3.1.5. Синтез 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов	103
3.1.5. Синтез нитрозирующих агентов.....	108

3.1.6. Синтез 3,5-диарилизоксазолов.....	109
3.2. Синтез 3-арил-5-хлоризоксазолов нитрозированием NOHSO_4 циклопропанов.....	114
3.3. Нитрозирование 3-алкил-2-арил-1,1-дихлорциклопропанов.....	116
3.4. Нитрозирование 2-арил-1,1-дибромциклопропанов.....	119
3.5. Нитрозирование 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов хлорсульфатом нитрозония	121
3.6. Нитрозирование 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов тетрафторборатом нитрозония	127
3.7. Синтез 5-арил-4-фторизоксазолов.....	129
3.8. Синтез 5-арил-4-бромизоксазолов.....	132
3.9. Синтез 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов.....	132
3.10. Галогенирование 3,5-диарилизоксазолов, 3,5-диарилпиразолов и других ароматических соединений	137
3.11. Синтез 4-галоген-3,5-диарилизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов	144
3.12. Превращения 3-арил-4,5-дибромизоксазолов и 3,5-диарил-4-бромизоксазолов в условиях реакции Сузуки	146
ВЫВОДЫ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	151

ВВЕДЕНИЕ

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 (лефлуноמיד, 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 препаративных методов синтеза галогенсодержащих изоксазолов (Hal = F, Cl, Br, 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 (F, Cl, Br, I) с целью их дальнейшей функционализации.

Задачи работы состояли в а) поиске новых нитрозирующих систем и реагентов для синтеза [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 [N,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 одnoreакторный 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 одnoreакторный 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, тетрахлоралюминатом 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 работы 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).

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 работы. Работа 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Синтез фторзамещенных ароматических 5-ти и 6-тичленных азотсодержащих гетероциклических соединений

1.1. Введение

В современном органическом синтезе одна из важнейших и бурно развивающихся областей связана с получением фторорганических соединений. И это неудивительно, ведь введение фтора в органические молекулы способно иногда коренным образом изменить их свойства, в частности, химическую и термическую устойчивость, растворимость, а также биологическую активность.

Атом фтора часто используется в качестве биоизостера атома водорода в лекарственных соединениях, поскольку разница их Ван-дер-Ваальсовых радиусов очень незначительна (0.14 и 0.12 нм для F и для H соответственно). Сама по себе связь C-F также характеризуется значительной устойчивостью, высокой полярностью и низкой поляризуемостью (для сравнения связь C-H в метане имеет энергию 417 кДж/моль, связь C-F в CF₄ имеет энергию 486 кДж/моль). Хорошо известно, что CH₃-группа обладает слабым +I-эффектом, в то время как CF₃-группа характеризуется сильным -I-эффектом, что обусловлено высокой полярностью C-F-связи. Перфторорганические заместители кардинальным образом изменяют характеристики соседних функциональных групп или связей. Так, двойная C=C связь с перфторалкильными заместителями становится сильно электронодефицитной. Кислотность карбоновых кислот существенно повышается при наличии перфторалкильных групп. Основность аминов, напротив, снижается при введении в молекулу атомов фтора [1].

Такое отличие свойств фторорганических соединений обуславливает тот факт, что фторорганические соединения имеют другие конформационные энергетические профили по сравнению с нефторированными аналогами. Введение атомов фтора позволяет тонко настраивать пространственное строение молекул, что может влиять на фармакологические свойства соединения. Присутствие даже одного атома фтора в молекуле может сильно изменить терапевтический эффект лекарственного соединения [2].

Материалы из фторорганических полимеров, фторорганические масла и фторорганические жидкости характеризуются химической инертностью, высокой химической и термической устойчивостью, низким поверхностным натяжением и хорошими диэлектрическими характеристиками [3].

Данный обзор посвящен синтезу фторзамещенных ароматических N-гетероциклических соединений.

1.2. Общие методы получения фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений

1.2.1. Реакция Бальца-Шимана

Введение атомов фтора в ароматическое кольцо проводят путем диазотирования ароматических аминов в безводном фтороводороде с твердым нитритом натрия и последующим разложением полученной диазониевой соли (Реакция Бальца-Шимана, 1927 г.) [4].

На практике ароматический амин обычно диазотируют азотистой кислотой в солянокислом растворе, затем добавляют HBF_4 или её соли, осаждают нерастворимый борфторид диазония, который затем разлагают нагреванием.

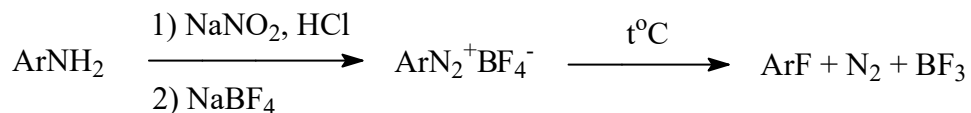


Схема 1

Проведение реакции Шимана часто сопровождается значительным осмолением реакционной смеси, а также побочными реакциями: гидролизом алкоксикарбонильных групп (выделяющимся BF_3), заменой диазогруппы на OH либо на водород.

Реакция Бальца-Шимана в течение многих лет была единственным практическим методом введения атома фтора в ароматическое кольцо, не содержащее электроноакцепторных заместителей.

Эта реакция исследовалась в химии ^{18}F [5]. Использование меченного ^{18}F тетрафторборат-аниона в качестве противоиона для соли диазония приводит к образованию желаемого арил- ^{18}F -фторида. Недостаток этой реакции заключается в том, что только один из четырех атомов фтора тетрафторборат аниона переносится на ароматическое кольцо, в результате чего радиохимический выход не превышает 25%. Тем не менее, этот метод маркировки был успешно применен для получения, например, 5- ^{18}F -фтор-L-DOPA **1** [6].

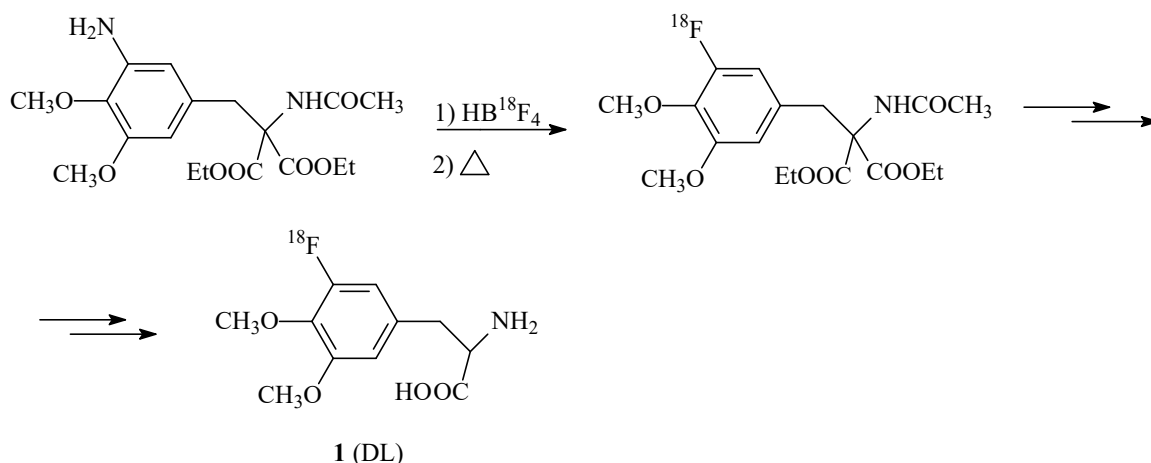


Схема 2

В недавних работах было показано, что можно проводить термическое разложение тетрафторбората диазония в ионных жидкостях в мягких условиях [7]:

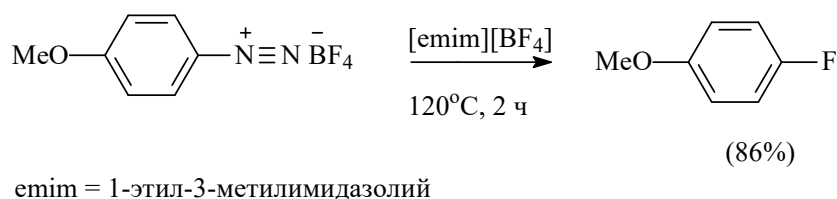


Схема 3

Область применения реакции Бальца-Шимана достаточно велика. Реакцию используют для получения фторзамещенных имидазолов **2** [8, 9] и пирролов **3** [10].

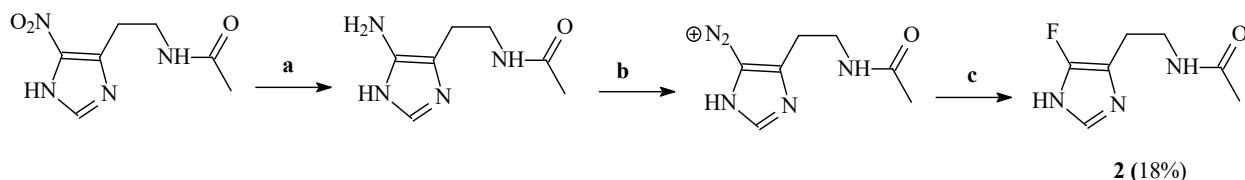


Схема 4. a – Zn, HBF₄/H₂O, b – NaNO₂/H₂O, c- hv

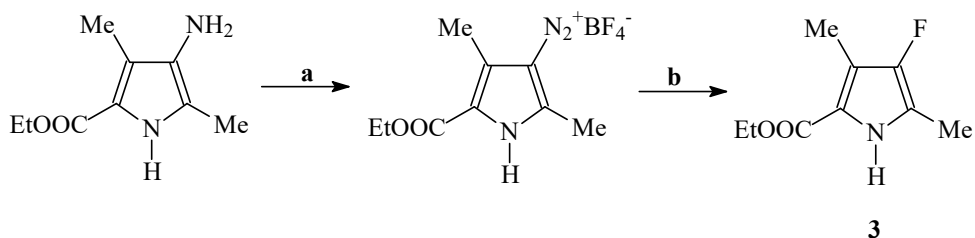


Схема 5. a – NaNO₂, HBF₄, b – hv, HBF₄

Этот подход использовали для синтеза 5-фторизоксазолов **5** диазотированием 5-аминоизоксазолов **4** в большом избытке HF [11]. Однако выходы оказались невысокими.

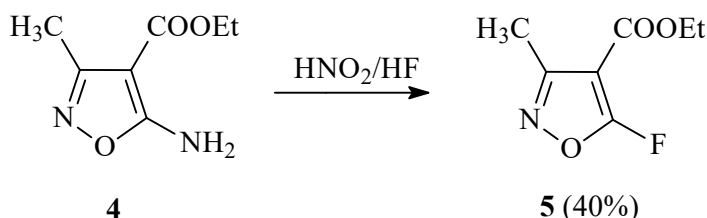


Схема 6

Реакция Бальца-Шимана находит применение и в синтезе электронодефицитных гетероциклических соединений – фторпиримидинов **6** [12] и фторпиридинов **7** [13]. В этом случае синтезируют тетрафторбораты пиримидиндiazония или пиридиндiazония. В результате их термического разложения получают целевые фторпиримидины и фторпиридины.

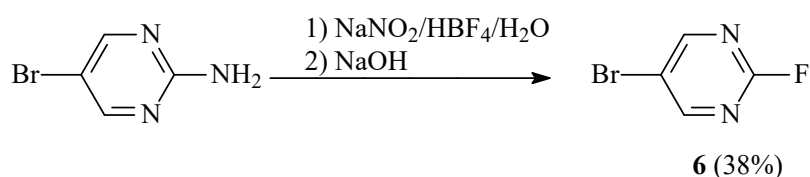


Схема 7

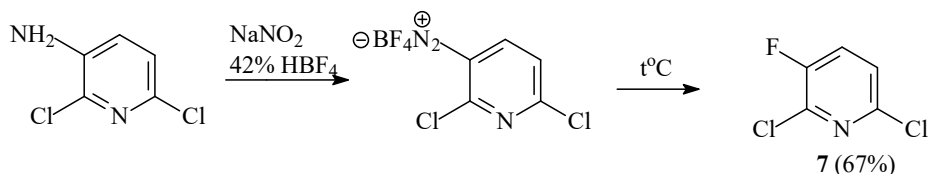


Схема 8

1.2.2. Получение фторзамещенных гетероциклических соединений галогенным обменом

1.2.2.1. Галогенный обмен с участием фторидов щелочных металлов

Реакции межгалогенного обмена (или перегалогенирования) находят широкое применение в химии гетероциклических соединений. Несмотря на свою простоту с точки зрения механизма (ароматическое нуклеофильное замещение), дешевизну многих фторирующих агентов эти реакции обладают следующими особенностями:

1) Реакция галогенного обмена для ароматических и гетероароматических субстратов возможна только при наличии дефицита электронной плотности в ароматическом кольце.

2) Замещение галогенов на фтор кинетически невыгодно с точки зрения скорости образования промежуточного комплекса Мейзенгеймера, но выгодно термодинамически, поскольку связь C-F самая прочная в ряду C-Hal, Hal = F, Cl, Br, I, поэтому реакции часто

требуют жестких условий: большие избытки фторидов, длительное нагревание в высококипящих растворителях исходного галогенида с фторидами или спекание последних.

Нуклеофильное замещение галогенов на фтор в пиримидинах возможно за счет большого дефицита электронной плотности в молекуле пиримидина. Замещение можно проводить из любого положения гетероциклического кольца [14]. В следующем примере использована реакция Свартса: галогенный обмен проводят спеканием с большим избытком фторида калия (25 экв) в присутствии сильной фторсодержащей кислоты Льюиса - фторида сурьмы(III).

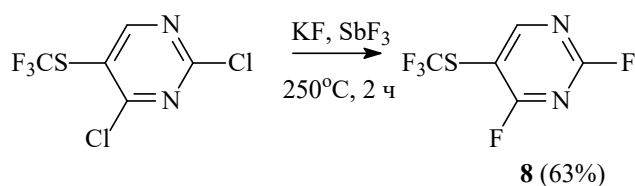


Схема 9

В работе [15] хорошо проиллюстрировано, как на примере сложной молекулы **9** с большим количеством разнообразных функциональных групп можно селективно заменить атом йода на атом фтора, не затронув другие фрагменты молекулы. При этом в этой реакции видны все признаки классического межгалогенного обмена: большой избыток фторида и высокая температура для смещения обратимого процесса в сторону продукта. Действительно, реакция в данном случае имеет термодинамический контроль, и ее протекание возможно благодаря образованию наиболее прочной связи C(sp²)-IaI в случае фтора (95-100 ккал/моль). Атом фтора в триазольном цикле далее был легко замещен на пиразольный фрагмент. Прямая замена йода на амин в таком гетероцикле невозможна.

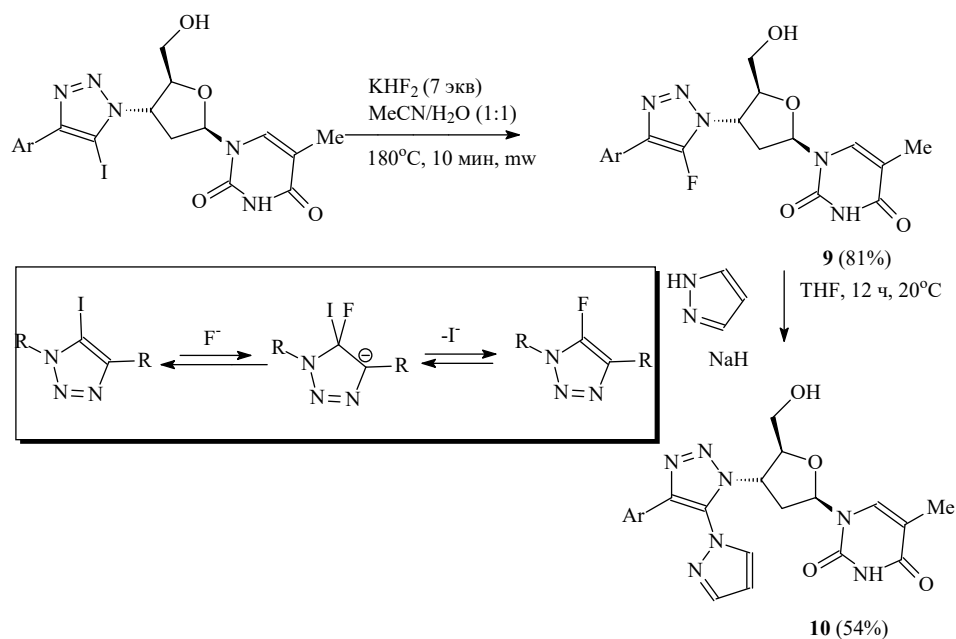


Схема 10

Стоит отметить, что в протонных растворителях нуклеофильность фторид аниона крайне низка (в случае водных растворителей это объясняется наличием “гидратной шубы” вокруг фторид аниона). Поэтому в данном процессе используются исключительно апротонные растворители, либо синтез проводится в расплавах фторидов (без растворителей).

Квантово-химическими методами была изучена реакция фторгалогенного обмена в пиридине **11** в работе [16].

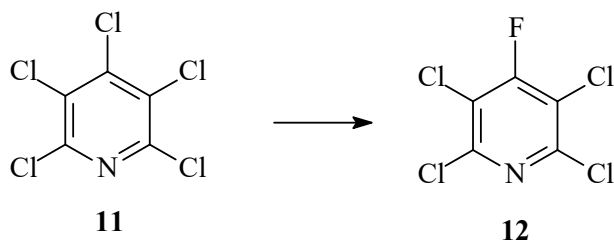


Схема 11

Расчет энергии возможных переходных состояний и интермедиатов, авторы пришли к выводу, что в механизме данного превращения отсутствует классический комплекс Мейзенгеймера и энергетический профиль превращения подобен $\text{S}_{\text{N}}2$ -нуклеофильному замещению у sp^2 -гибридизованного атома углерода через одно переходное состояние.

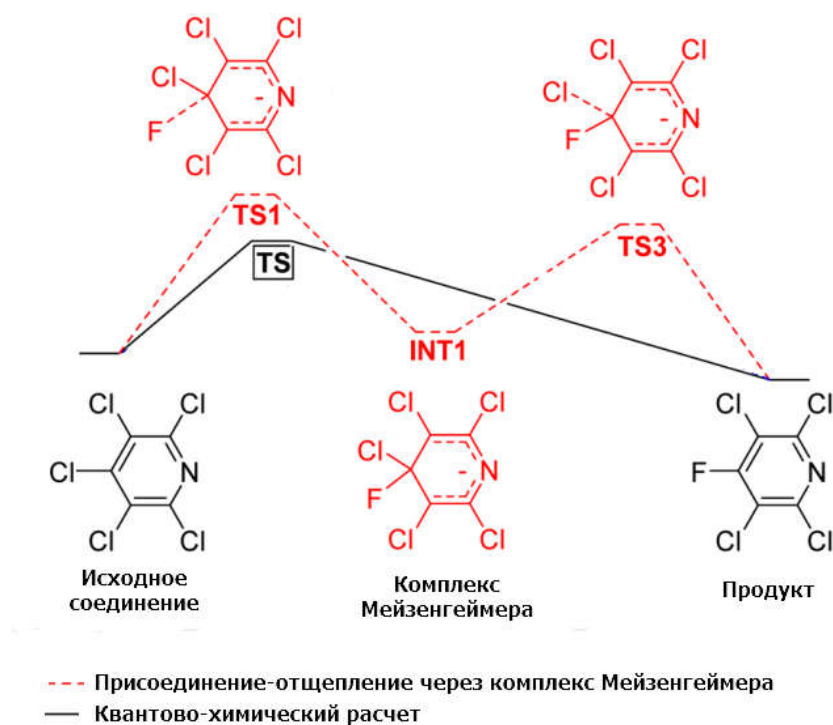


Рис 1.

Другой важный момент – это низкая растворимость фторидов в апротонных растворителях. Для решения этой проблемы вместо фторидов щелочных металлов используют такие реагенты, как трифторид диэтиламиносеры (IV) (Et_2NSF_3 - DAST), дифтортриметилсиликат трис(диметиламино)сульфония ($[\text{((CH}_3)_2\text{N)}_3\text{S}]^+[\text{F}_2\text{Si(CH}_3)_3]^-$ - TASF) ввиду их высокой растворимости (эти реагенты используются в селективном фторировании).

1.2.2.2. Галогенный обмен с участием фторидов тетраалкиламмония

Ощутимые недостатки реакции межгалогенного обмена – необходимость в использовании активированного субстрата, высокой температуры и большого избытка реагента - удастся частично компенсировать, если в качестве фторирующего агента использовать безводный фторид *n*-тетрабутиламмония (Bu_4NF - TBAF) [17]. Показано, что галогенный обмен на сложных субстратах с использованием TBAF возможен при небольшом избытке реагента и комнатной температуре.

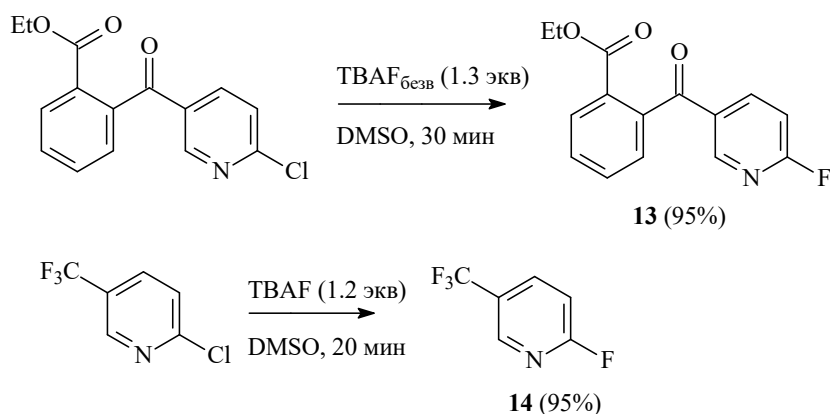


Схема 12

Фторимидазолы **15** также успешно получают перегалогенированием хлоримидазолов. Для этого используют фторид калия с добавлением 18-краун-6, либо безводный TBAF [18].

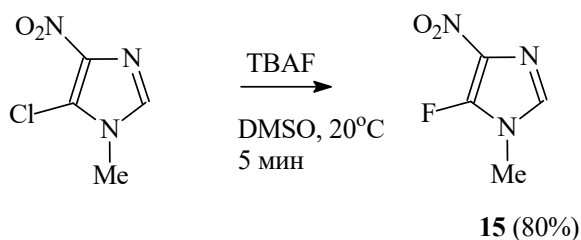


Схема 13

Аналогичных успехов достигли авторы работы [19] в реакциях галогенного обмена с использованием Me_4NF . Ими была показана возможность проведения реакции в мягких условиях на ряде акцепторных гетероциклов.

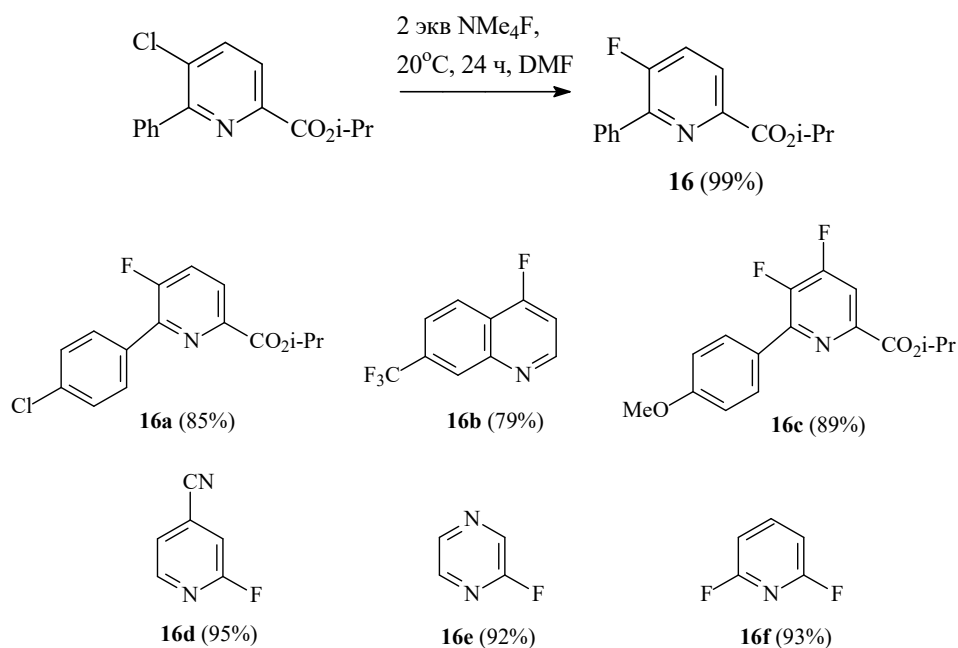


Схема 14

1.2.2.3. Фторирование металлоорганических соединений

В случае электронодонорных молекул галогенный обмен с фторидами щелочных металлов неприменим. Для расширения области применения реакции используют следующий прием: сначала получают металлоорганическое соединение и далее проводят электрофильное фторирование. Наибольшее распространение получили литий-, магний-, медь- и оловоорганические соединения.

Литийорганические соединения. Интересный подход к синтезу фторпиразолов разработан в работе [20]. Предложена схема получения 5-фторпиразолов **17** путем литиирования-фторирования с использованием *N*-фтордобензолсульфонимида (FN(SO₂Ph)₂ - NFSI) в качестве фторирующего агента.

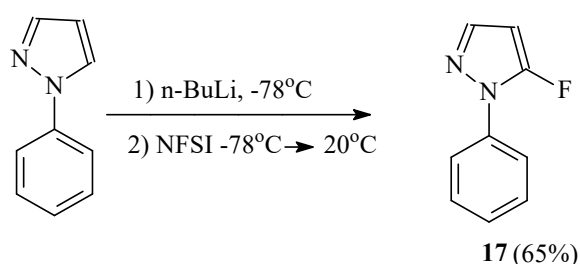


Схема 15

Оловоорганические соединения. В работе [21] проведен синтез потенциального ингибитора РНК вируса гепатита С **20** с использованием оловоорганического производного **18** и Selectfluor. Оловоорганические соединения намного удобнее литийорганических: их можно выделить из реакционной смеси обычной экстракцией, хранить, взвешивать, затем растворять в других растворителях.

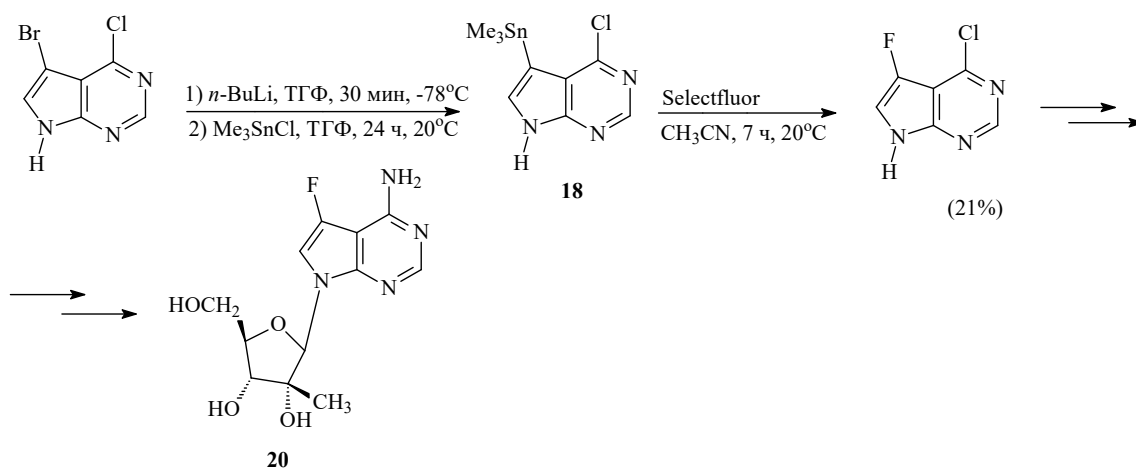


Схема 16

Магнийорганические соединения. В случае производных тиафена, пиридина, изохинолина аналогичная методология успешно реализована и для магнийорганических соединений. Исходный галогенид **21** вводят в реакцию с изопропилмагнийхлоридом в ТГФ активированный LiCl [22]. Полученный реактив Гриньяра **22** реагирует с *N*-

фтордобензолсульфонимидом, что приводит к образованию нужных фторгетероциклических соединений **23**.

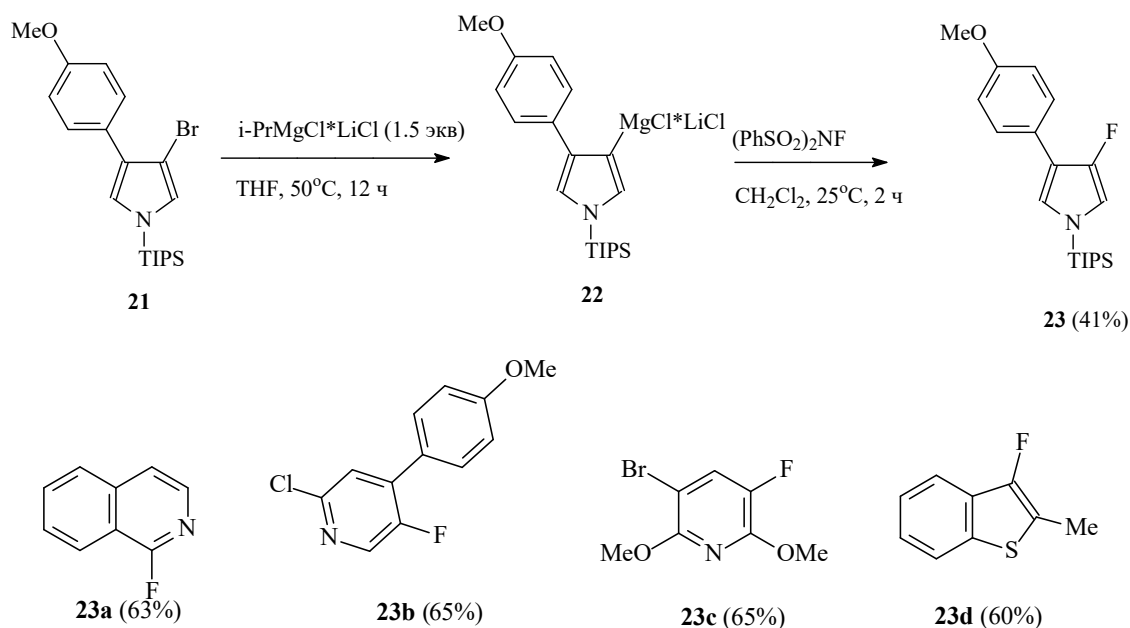
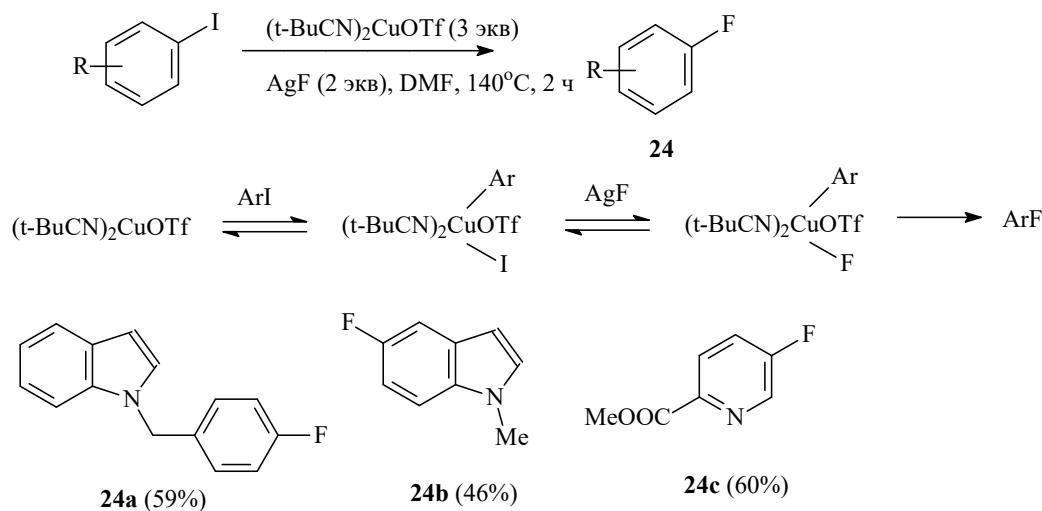


Схема 17

Медьорганические соединения. В случае комплексов меди в качестве агента для образования комплекса меди(III) с исходным галогенидом используют $(t\text{-BuCN})_2\text{CuOTf}$, а в качестве фторирующего агента - AgF [23]. Авторы полагают, что стадии механизма в общем виде отвечают классическим реакциям с использованием металлокомплексного катализа – окислительное присоединение с образованием комплекса меди(III), перегалогенирование и восстановительное элиминирование.



1.2.3. Фтордениитрование

В электронодефицитных ароматических и гетероароматических субстратах возможно нуклеофильное замещение нитро-группы на фтор. Так, например, 2-

фтортиазолы **26** были получены с невысокими выходами из соответствующих нитропроизводных **25** кипячением с фторидом калия в *N*-метилпирролидоне [24].



Схема 18

Хинолины, 2- и 4-фторпиридины также получают в результате нуклеофильного ароматического замещения нитро-группы. Например, 4-нитропиридины **27** реагируют с TBAF в ДМФА с образованием замещенных 4-фторпиридинов **28** [25]. Эта реакция является высоко региоселективной. В случае пиридинов нуклеофильно можно заменять не только нитро-группу, но и другие электронодефицитные группы R_3N^+ , SO_2R , и NO_2 в положениях 2 и 4. Нуклеофильное замещение по положению 3 пиридина встречается в литературе редко.

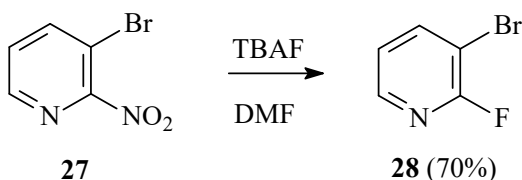


Схема 19

1.2.4. Фтордекарбоксилирование

Одним из методов получения фторзамещенных гетероароматических соединений является реакция фтордекарбоксилирования (замена карбоксильной группы на фтор). Первое сообщение об этой реакции было в работе [26], где авторы получили фторароматические соединения действием на водные растворы солей бензойных кислот молекулярным фтором. Превращение напоминает известную реакцию Бородина-Хундикера, авторами был предложен похожий механизм, включающий внутримолекулярное нуклеофильное замещение.

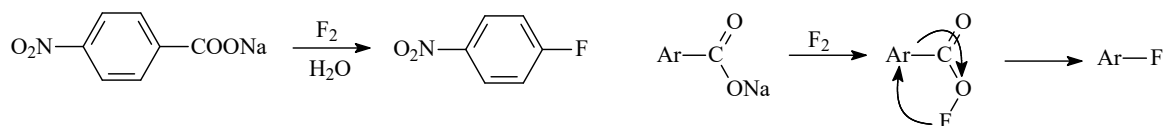


Схема 20

В работе [27] впервые проведено фтордекарбоксилирование на гетероароматических субстратах. Авторы предложили использовать вместо молекулярного фтора мягкий фторирующий агент Selectfluor. Ими были получены фторпроизводные

электронодонорных пятичленных гетероароматических соединений **29**: пиразола, индола, изоксазола.

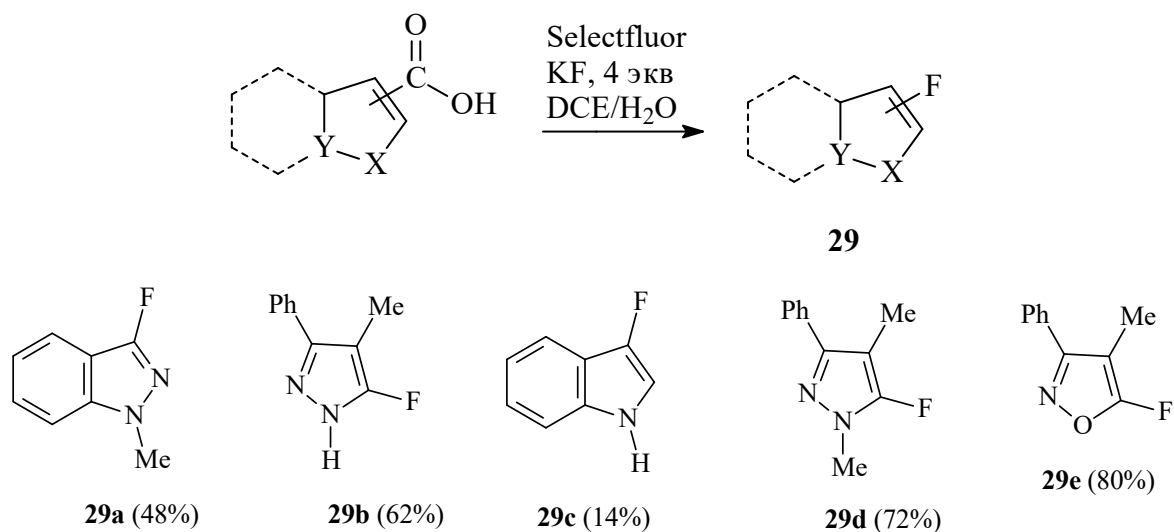


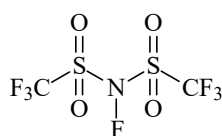
Схема 21

Авторами был получен 5-фторизоксазол (**29e**), однако экспериментальные данные вызывают сомнения относительно достоверности этих результатов. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал, отвечающий атому углерода, непосредственно связанному с фтором, O-C-F, имеет химический сдвиг 89.5 (д, $J = 194$ Гц), что никак не может отвечать ароматическому атому углерода, связанному с двумя сильными электроноакцепторными атомами: фтором и кислородом. А также в спектре присутствуют три дублета с константами 2J : 188.5 (д, $J = 24.3$ Гц), 115.9 (д, $J = 33.1$ Гц), 23.9 (д, $J = 23.9$ Гц), для 5-фторизоксазола только C-4-углерод может иметь константу 2J . Таким образом, спектральные данные не отвечают предполагаемой структуре 5-фторизоксазола.

1.2.5. Фторирование при помощи электрофильных селективных фторирующих агентов

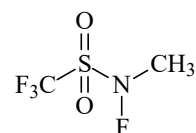
Реакции электрофильного ароматического замещения широко используются в синтезе фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений. Этот метод применим для донорных гетероциклов. Очевидно, что чрезвычайно интересным и перспективным направлением является поиск электрофильных фторирующих реагентов, не проявляющих сильные окислительные свойства.

Фторирующие реагенты с N-F-связью (NF-агенты). На сегодняшний день это один из самых обширных классов селективных фторирующих агентов. К ним относятся *N*-фторпиридины и их аналоги и *N*-фторсульфонимиды, например:



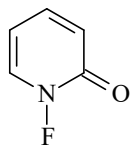
30

N-фторбис(трифторметансульфонил)имид



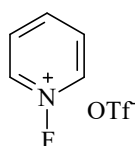
31

N-метил-*N*-фтортрифторметансульфонамид



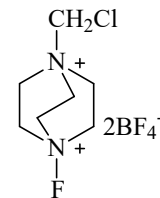
32

Дигидро-*N*-фторпиридон-2



33

Трифлат *N*-фторпиридиния



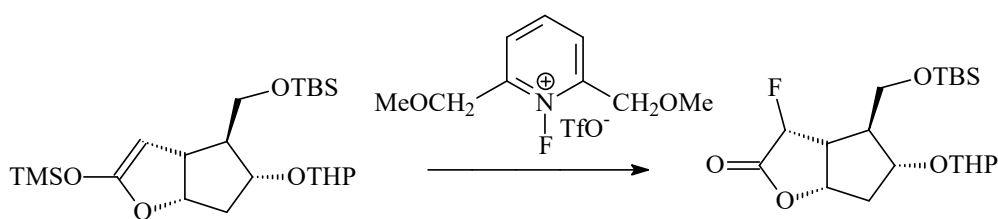
34

Selectfluor®

Схема 22

Методика синтеза некоторых NF-агентов – коммерческая тайна. Для многих других синтез проводят фторированием молекулярным фтором в жидком азоте соответствующих амидов, аминов и сульфамидов. NF-Агенты представляют собой кристаллические вещества, с которыми удобно работать.

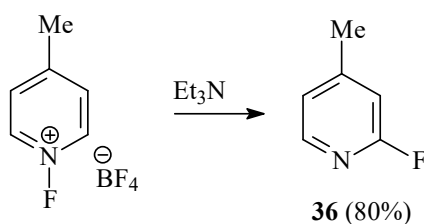
Стоит также отметить, что такие агенты не рацемизируют исходный оптически активный субстрат [28].



35

Схема 23

Сами соли *N*-фторпиридиния используют в качестве предшественников в синтезе замещенных 2-фторпиридинов. Они могут быть легко и с хорошими выходами получены взаимодействием пиридина с F₂/N₂ в присутствии кислоты. Тетрафторбораты, гексафтороантимонаты или гексафторфосфаты *N*-фторпиридиния при обработке основанием селективно перегруппировываются в 2-фторпиридины **36** с умеренными или высокими выходами [29,30].



36 (80%)

Схема 24

Для направленного введения атома фтора в 4-е положение пирразольного цикла в литературе предлагают использовать селективный фторирующий агент, Selectfluor [31]. Проведение реакции с использованием микроволнового излучения позволяет провести реакцию селективно в 4-е положение, алкильные и арильные заместители в положениях 3 и 5 не затрагиваются.

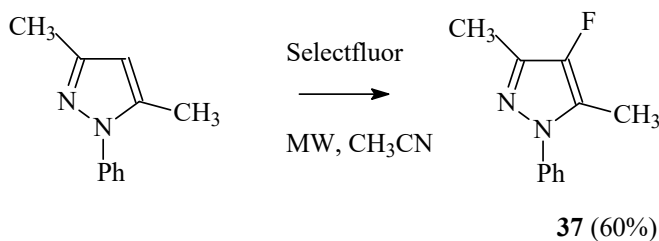


Схема 25

Электрофильное фторирование пирролов возможно только с применением мягких и селективных фторирующих агентов, таких как Selectfluor [32]. Отмечено, что выходы в таких превращениях, как правило, невысокие и достигают 50-70% только для пирролов с акцепторными группами в гетероциклическом кольце.

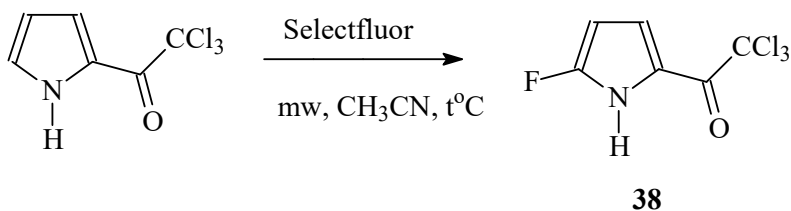


Схема 26

Путем ароматического электрофильного замещения с Selectfluor можно получить и фторзамещенные изоксазолы. В работах [33, 34, 35] с небольшими выходами была получена серия 4-фторизоксазолов **39**. Отметим, что реакция протекает селективно только по изоксазольному циклу, о фторировании ароматических колец авторы не сообщали.

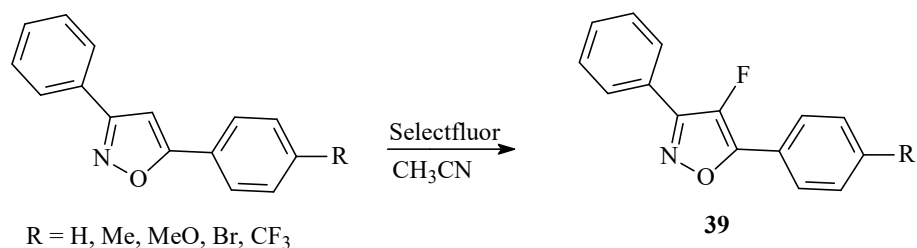


Схема 27

Электрофильные фторирующие агенты редко используются для синтеза фторпиримидинов, что объясняется затрудненным замещением в электронодефицитном пиримидине. Тем не менее, такие примеры в литературе имеются. Метод приводит к фторпиримидинам **40** с невысокими выходами [36].

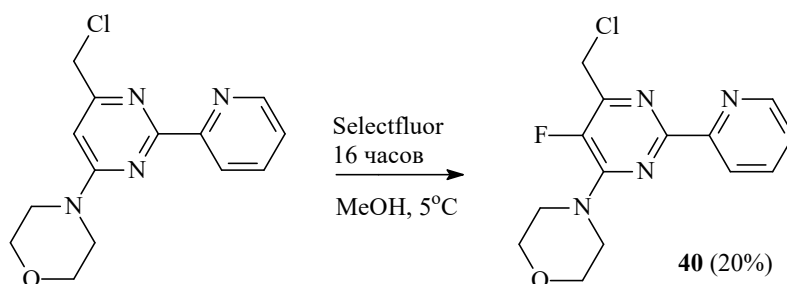


Схема 28

Трифторид диэтиламиносеры (IV) (DAST, Et_2NSF_3)

DAST – доступный и широко используемый фторирующий агент, но он имеет ряд недостатков. Он разлагается со взрывом при температурах выше 50°C , вследствие чего масштабирование синтезов с его участием невозможно технологически. DAST в ходе реакции также значительно загрязняет целевые продукты, и от него проблематично отделиться.

Использовать DAST для дезоксифторирования дифторпирролидинов было предложено L. Demange и J. Leroу с сотрудниками в работах [37, 38]. В качестве исходных соединений был выбран 3-гидрокси-2-пирролидин (или соответственно его соль) **41**. Атом азота защищали с помощью Boc-защиты, полученный защищенный пирролидин **42** окисляли в мягких условиях до кетона **43**. Кетон **43** фторировали при помощи DAST, получали соединение **44**. Защитную группу удаляли, получали дифторпирролидин **45**. На завершающей стадии проводили дегидрогалогенирование при помощи оксида марганца.

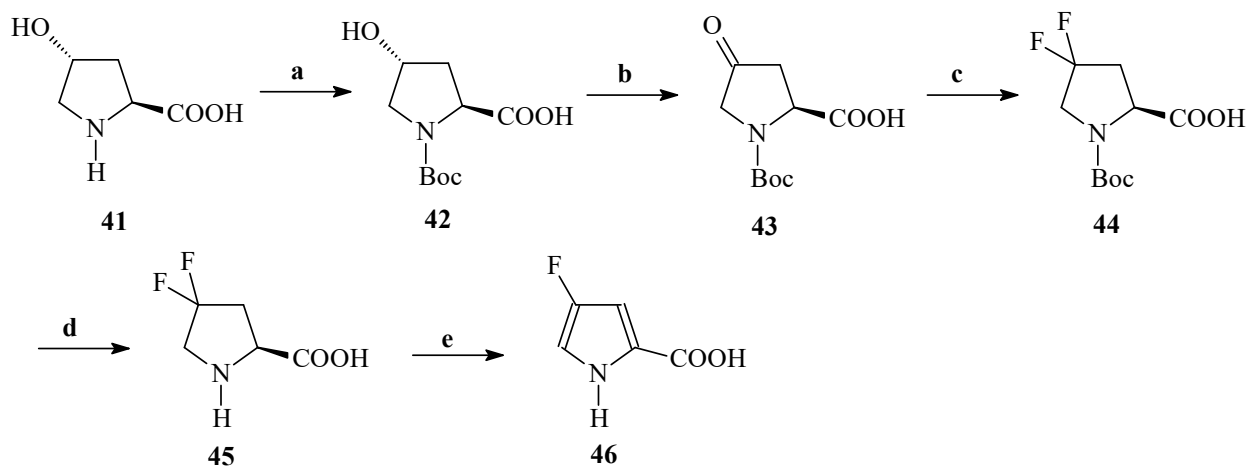


Схема 29. **a** – Boc_2O , $\text{NEt}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 20°C , **b** – PDC / CH_2Cl_2 , 20°C , 3 Å молекулярные сита, **c** – DAST / сухой CH_2Cl_2 $-78^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$, **d** – TFA, CH_2Cl_2 , затем $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$, 20°C , **e** – MnO_2 , THF, 80°C .

Интересный путь к фториндолам показан в работе [39]. Комплекс тетрагидрофуран-боран способен восстанавливать 3,3-дифтор-2-оксоиндолы **48** с образованием 3-фториндолов **49**. При этом показано, что в зависимости от заместителей можно

направленно получить также и 3,3-дифториндолины (при наличии акцепторных заместителей). 3,3-Дифтор-2-оксоиндолы получали фторированием изатинов **47**.

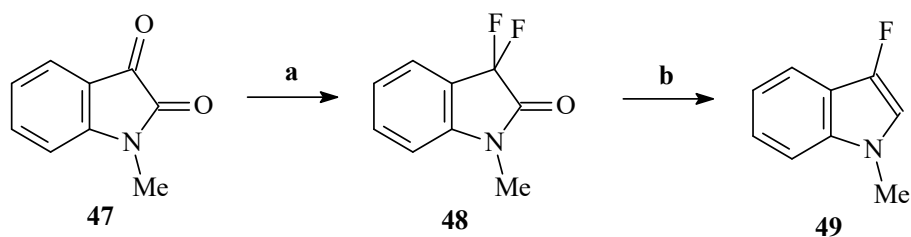


Схема 30. **a** - DAST, CH₂Cl₂, 20°C, 1 день; **b** - BFH₂*THF/THF

1.3. Введение атомов фтора в гетероцикл с использованием фторсодержащих синтонов

1.3.1. 1,3-Дикарбонильные соединения как синтоны в синтезе фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений

Общий метод синтеза фторпиразолов - реакция 1,3-дикарбонильных соединений с гидразинами. В качестве эквивалента карбонильной группы может служить активированная CF₂-группа в 2,2-дифторвинилкетоне [40]. Авторы отмечают, что региохимия этого превращения нестандартная и отвечает 1,4-присоединению *N*-1-атома гидразина к α,β-непредельному карбонильному соединению с последующей гетероциклизацией и удалением молекулы фтороводорода.

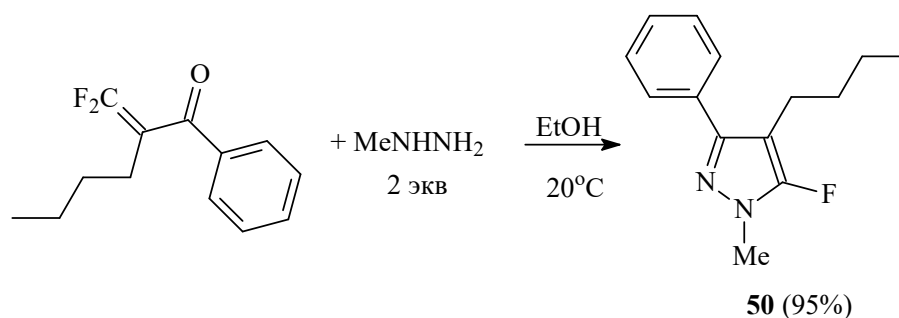


Схема 31

Стоит отметить, что реакция с незамещенным гидразином приводит к образованию таутомерной смеси 3- (5-)фторпиразолов.

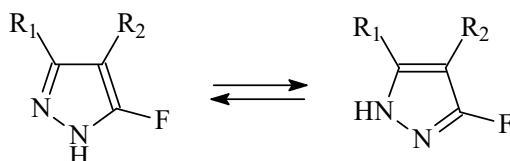


Схема 32

3-Амино-4-фторпиразолы были получены из β-метилтио-β-енаминокетонов циклоконденсацией с гидразином [41]. Для этого кетон **51** селективно фторируют в α-положение при помощи Selectfluor, при этом промежуточный продукт образуется в двух формах – енаминной **52** и иминной **53**. Последующая конденсация с гидразином обеих форм приводит к целевому фторпиразолу **54**.

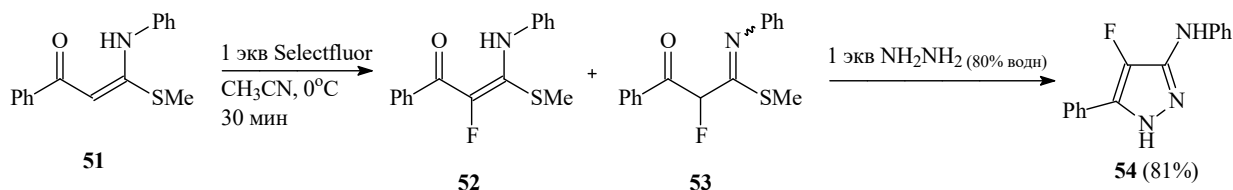


Схема 33

Фторизоксазолы получают, исходя из 1,3-дикарбонильных соединений. Авторы работ [42, 43] предложили способ синтеза 4-фторизоксазолов **56**, основанный на взаимодействии 2-фтор-1,3-дифенил-1,3-пропандионов **55** с гидрохлоридом гидроксилamina (NH₂OH·HCl). 2-Фтор-1,3-пропандионы получают фторированием 5% F₂ в азоте кремниевых эфиров енолов.

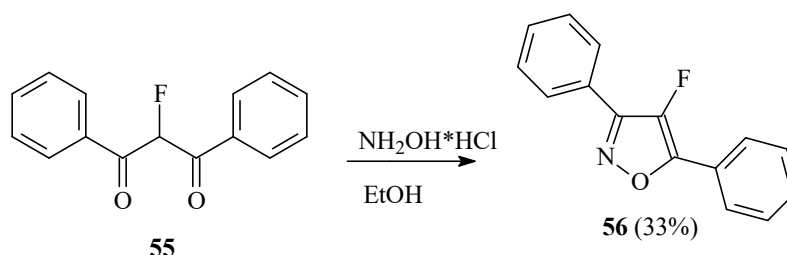
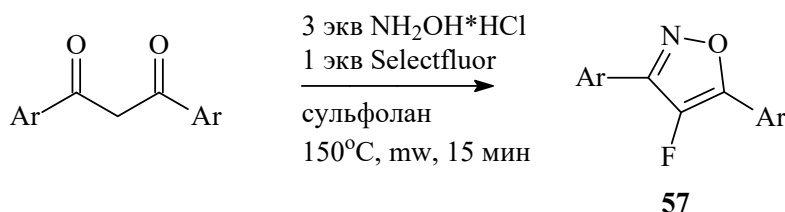


Схема 34

Авторами работы [44] предложена модификация метода, представленная однореакторным процессом, включающим непосредственное фторирование 1,3-дикетона в присутствии гидрохлорида гидроксилamina с последующим образованием соответствующего 4-фторизоксазола.



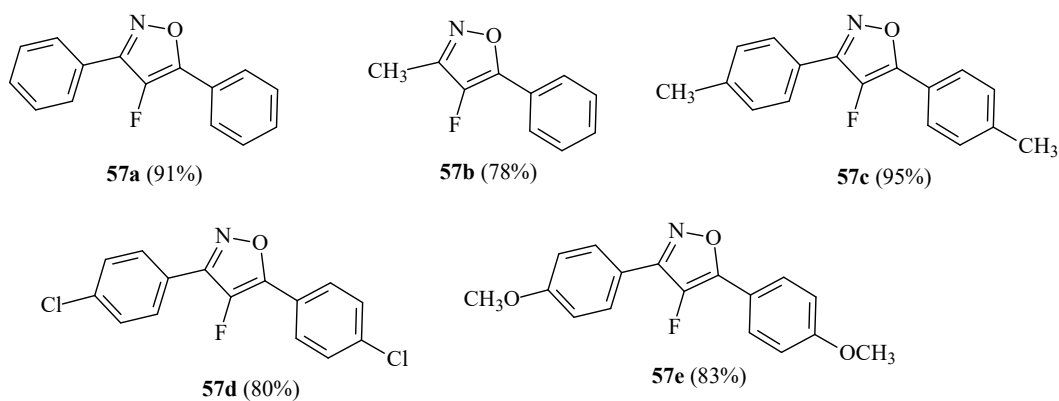


Схема 35

Более сложный способ, основанный на каскадном процессе внутримолекулярной циклизации метилового эфира оксима 2-алкинона **58** с фторированием *one-pot* селективным фторирующим агентом Selectfluor® в присутствии катализаторов, на основе серебра или золота ((IPr)AuCl, AgOTs), предложен в работе [45, 46]. Авторами заявлены высокие, а для некоторых моделей – практически количественные выходы изоказолов **59**.

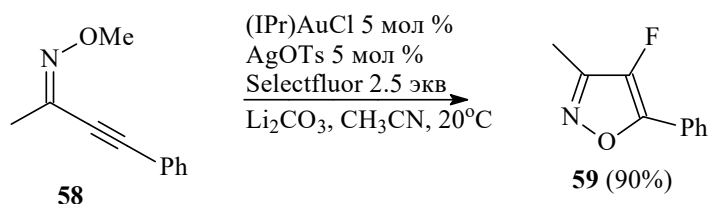


Схема 36

Базовый принцип сборки фторзамещенного пиримидинового кольца состоит в реакции 1,3-дикарбонильного соединения (CCC-биэлектрофил) и 1,3-диамина (NCN-бинуклеофил) [47].

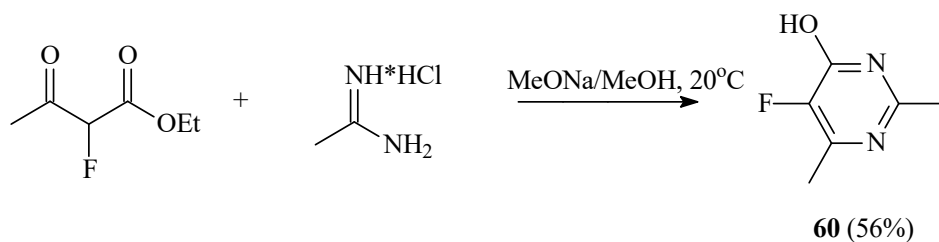


Схема 37

1.3.2. Фторциклопропаны как синтоны в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений

В группе проф. Авериной Е.Б. был предложен подход к синтезу полициклических соединений пиримидинового ряда на основе новой трехкомпонентной реакции гетероциклизации 1-бром-1-фторциклопропанов. Способ синтеза основан на гетероциклизации тетрафторбората нитрозония, *гем*-бромфторциклопропана и молекулы растворителя – ацетонитрила [48].

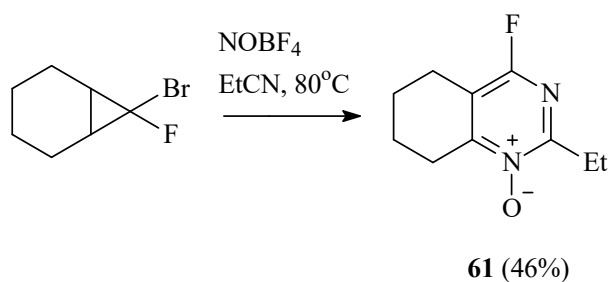


Схема 38

Авторы предложили следующее объяснение превращению: сначала происходит раскрытие циклопропанового кольца под действием электрофильной NO^+ -частицы с образованием дигалогенметильного карбокатиона, затем происходит присоединение нуклеофильной молекулы ацетонитрила. Последующая гетероциклизация приводит к *N*-оксидам фторпиримидинов.

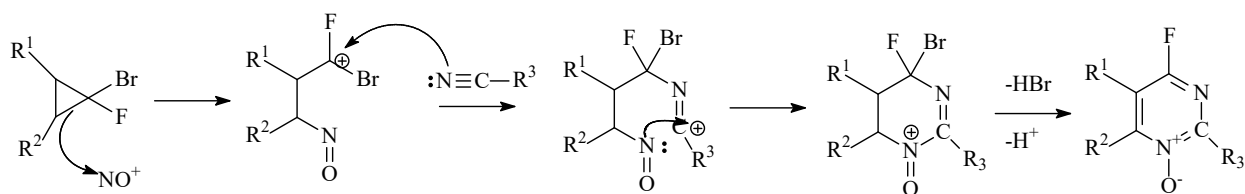


Схема 39

1.3.3. Фторстиролы как синтоны в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений

В группе проф. Ненайденко В.Г. для синтеза фторзамещенных гетероциклических соединений было предложено использовать в качестве исходных фторсодержащих синтонов β -фторстиролы и β -трифторметилстиролы. β -Фторстиролы **62**, **63**, **64** были получены каталитическим олифинированием гидразонов с некоторыми доступными фреонами: CFCl_3 [49], CFBr_3 [50], CBr_2F_2 [51]. В случае фтортрихлорметана авторами были получены смеси *Z/E*-стиролов, в случае бромтрифторметана – селективно *E*-стирол.

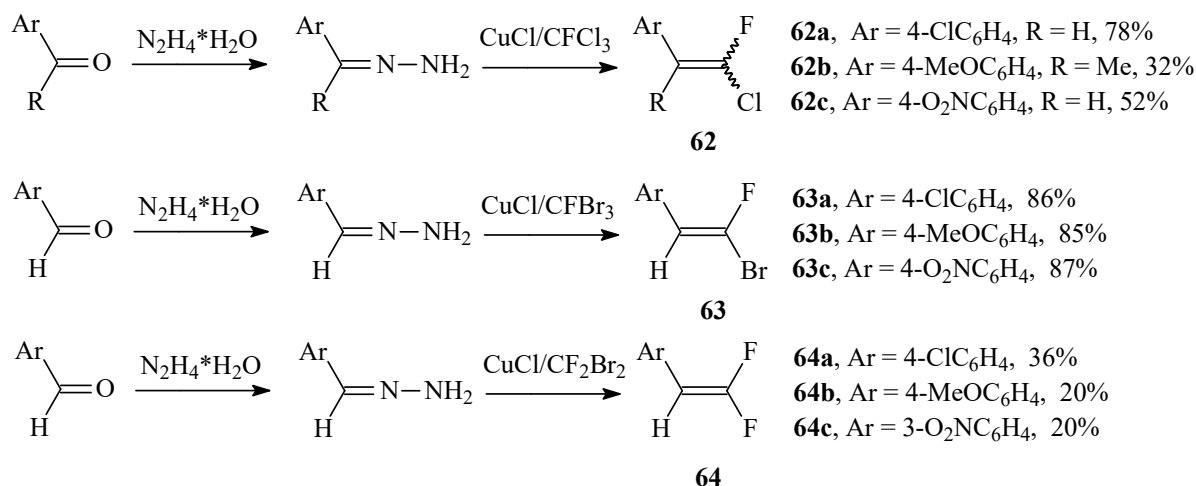


Схема 40

Z/E-β-Трифторстиролы **65**, **66**, **67** аналогично были получены каталитическим олифинированием гидразонов с некоторыми доступными полигалогенэтанами CF₃CFBr₂ [52], CF₃CCl₃ [53], CBr₃CF₃ [54].

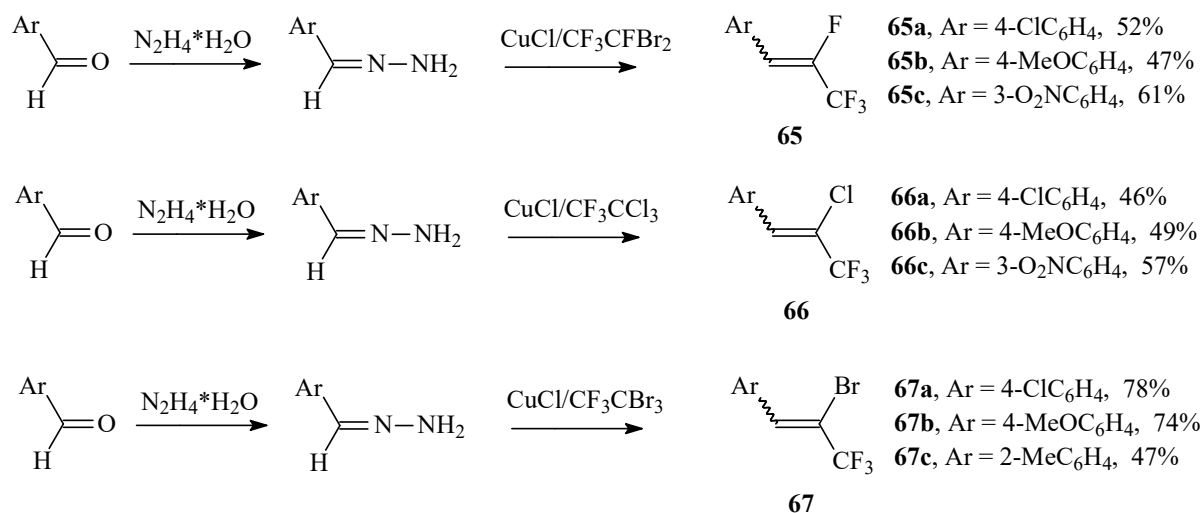


Схема 41

Полученные стирылы нашли применение в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений. Так, в работе [55] авторами получены алкокси-β-трифторметилстиролы **68** и **69** замещением галогена на *tert*-бутоксильную или метоксильную группы.

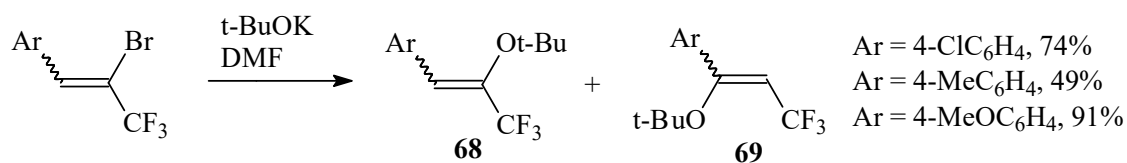


Схема 42

Стиролы **68** и **69** далее обрабатывали бромом в хлористом метиле с образованием α -бромтрифторметилкетонов. Полученные соединения без выделения вводили в реакцию с 2-аминопиридинами, основными продуктами которой были имидазопиридины **70**. Авторам также удалось расширить круг исходных гетероциклических субстратов.

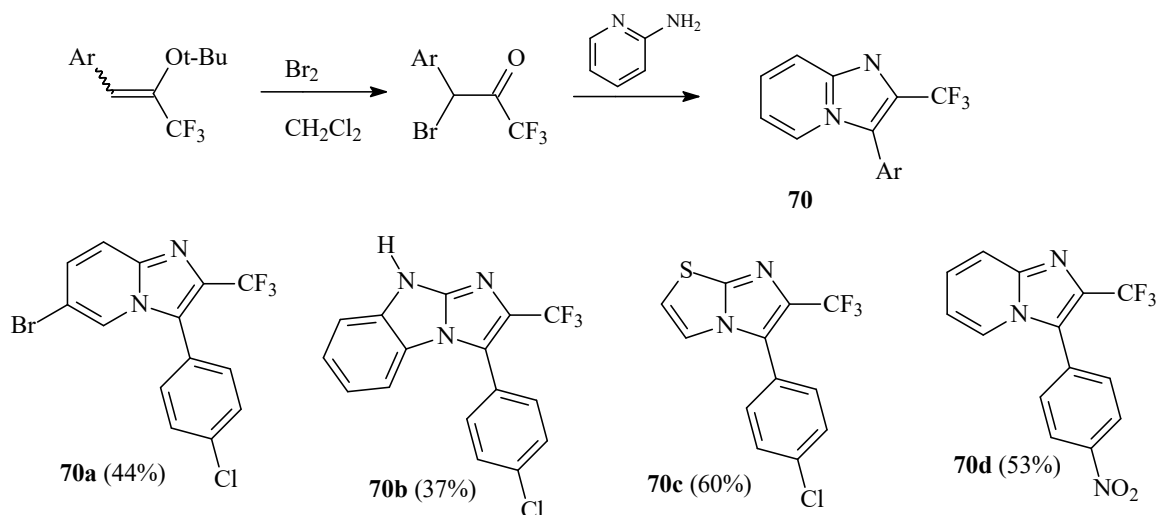


Схема 43

Для синтеза фторированных азотсодержащих соединений в работе [56] были получены перспективные трифторметилированные енамины **71**, исходя из β -галоген- β -трифторметилстиролов **67** путем присоединения-отщепления. Было показано, что замещение галогенов (брома или хлора) происходит с образованием преимущественно *Z*-енамина.

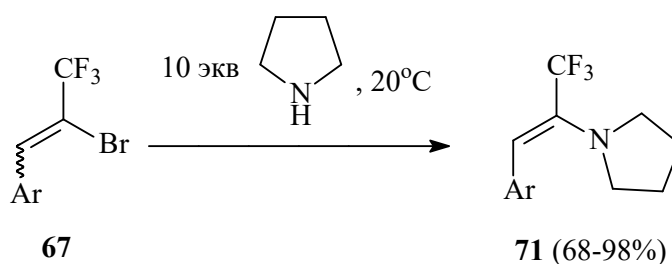


Схема 44

По реакциям Фишера [57] и Лемгрубера-Бачо [58] авторы получили трифторметилированные индолы **72** и **73**, выбрав полученные трифторметилированные енамины **71** в качестве аналогов карбонильных соединений.

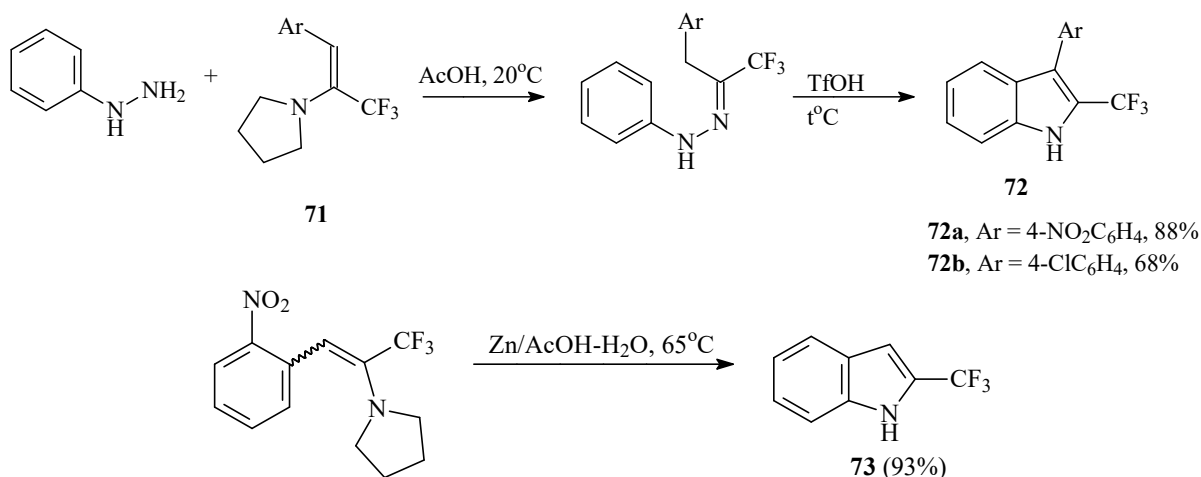


Схема 45

Замещение галогена в β-галоген-β-трифторметилстиролах можно проводить не только вторичными аминами, но и первичными. Так, в реакциях с этаноламином и этилендиамином в работе [59] были синтезированы производные оксазолидина и имидазолидина.

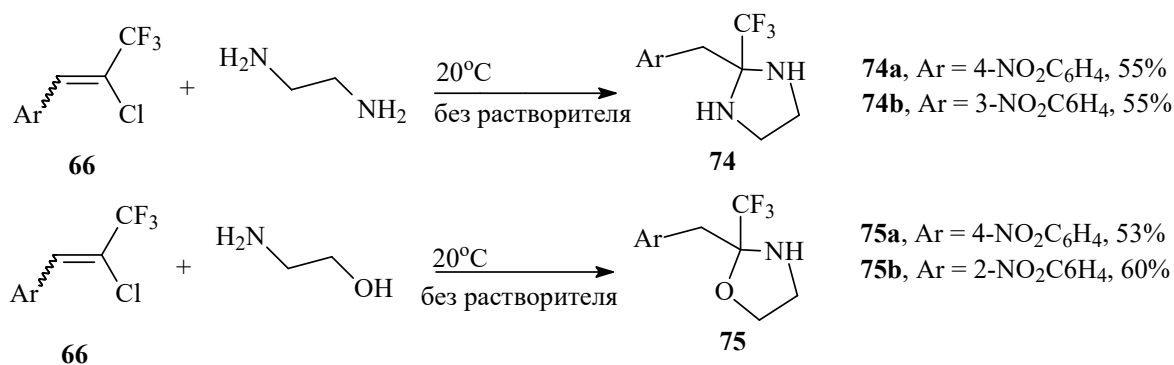


Схема 46

В случае трифторметилированных стиролов с атомом брома в *орто*-положении в бензольном кольце в реакции с первичными аминами возможна, как показано в работе [60], внутримолекулярная циклизация, которая приводит к трифторметилированным индолам **76** с хорошими выходами.

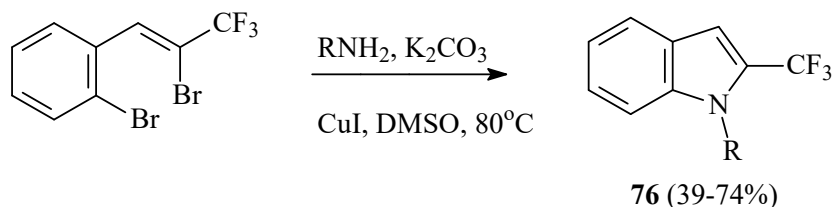


Схема 47

1.3.4. N-илиды как синтоны в синтезе фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений

Азотин-илиды нашли применение в современной органической химии, поскольку легко вступают в реакции [3+2]-циклоприсоединения с образованием пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений **77**, **78**. Илиды генерируют *in situ* присоединением дигалогенкарбенов к основаниям Шиффа для синтеза фторпирролов [61] или к пиридинам для синтеза фториндолизинов [62]. Дигалогенкарбены генерировали нагреванием дибромдифлорметана со свинцовой пылью с добавлением $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$.

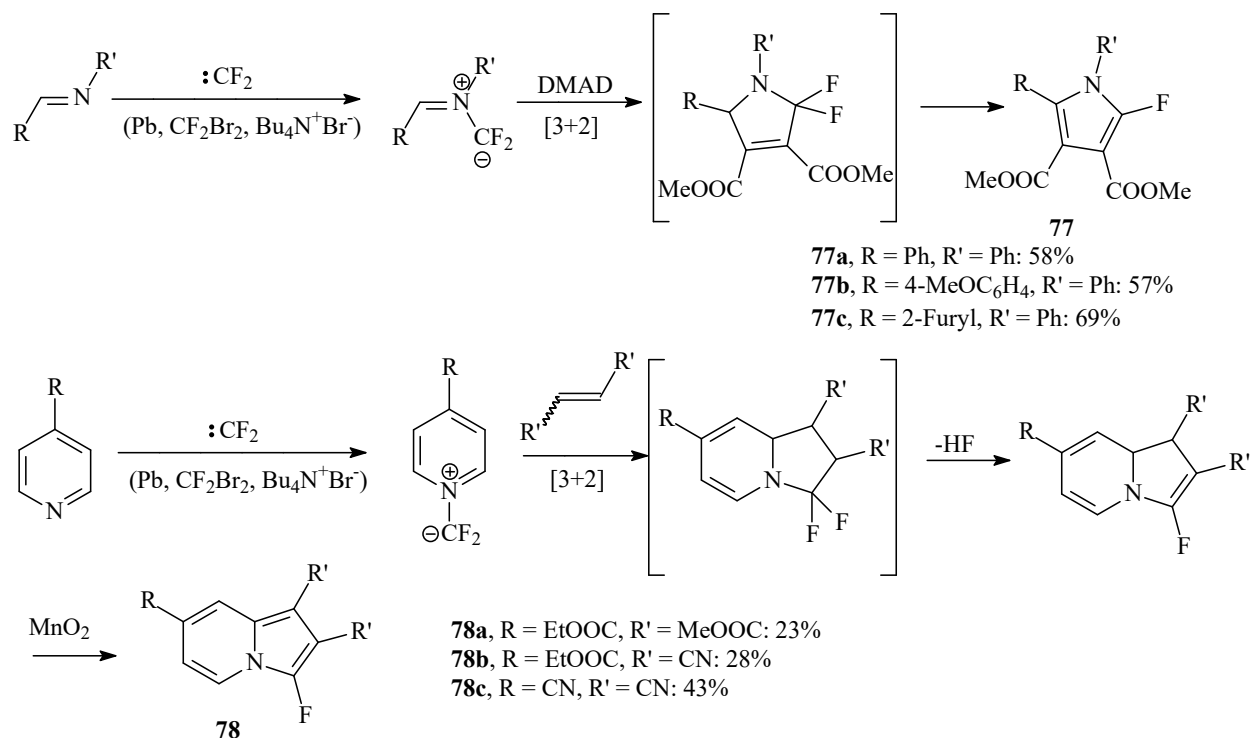


Схема 48

Азотин-илиды можно также генерировать термическим раскрытием электронодефицитных азиридинов. Последующее введение в реакцию с фторалкенами приводит к изомерным фторпирролидинам **79**, а дальнейшее элиминирование - к фторпирролам **80** [63].

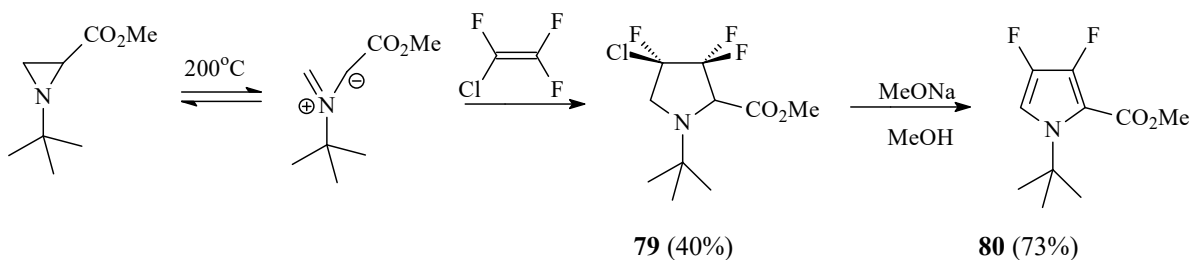


Схема 49

1.3.5. Реагенты для введения CF₃-группы в гетероциклическое кольцо

Генерирование легкодоступных низкомолекулярных фторсодержащих синтонов – ещё одно направление по синтезу фторорганических соединений. Практическое значение химии синтонов особенно велико в реакциях трифторметилирования, где основная задача – создание активной трифторметильной частицы для селективного введения в ароматические и гетероароматические субстраты.

Для решения этой задачи современная органическая химия располагает широким спектром трифторметилирующих агентов, среди которых наиболее известными являются: трифторметилмедь (CuCF₃), реагенты Тоньи, реагент Ланглоиса (CF₃SO₂Na), реагент Руперта-Пракаша (Me₃SiCF₃), реагент Умемото.

1.3.5.1. Реагент Умемото

Реагент Умемото (соли – трифлат **81a** или тетрафторборат **81b** 5-трифторметилдibenзотиофена) – высокоэффективный электрофильный трифторметилирующий агент. Его используют в сочетании с солями переходных металлов благодаря исключительной способности переносить CF₃-группу на металл, которая на стадии восстановительного элиминирования селективно “пришивается” к органическому субстрату.

В работе [64] реагент Умемото используется в медькатализируемом трифторметилировании арил- и гетарилборных кислот. Авторы отмечают, что метод позволяет получать трифторметильные производные **82** в мягких условиях с высокой толерантностью к другим функциональным группам.

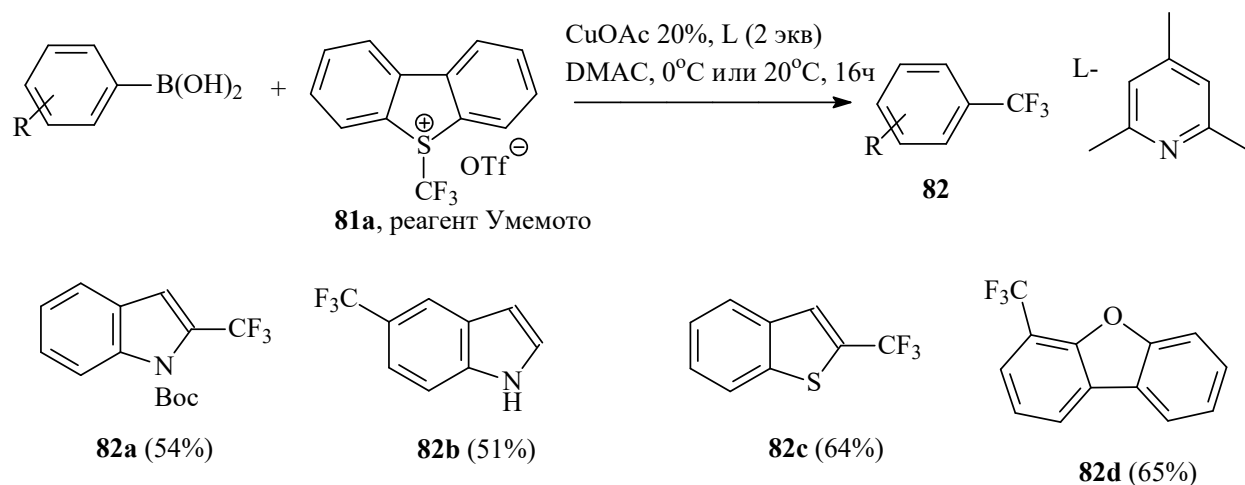


Схема 50

Реагент Умемото также применяется для замещения NH₂-группы в арил- и гетариламинах на трифтометильную группу. Авторы полагают, что реакция имеет схожий характер с реакцией Зандмейра, которая проходит через промежуточную диазониевую соль с последующим медь-катализируемым замещением на трифторметильную группу. [65].

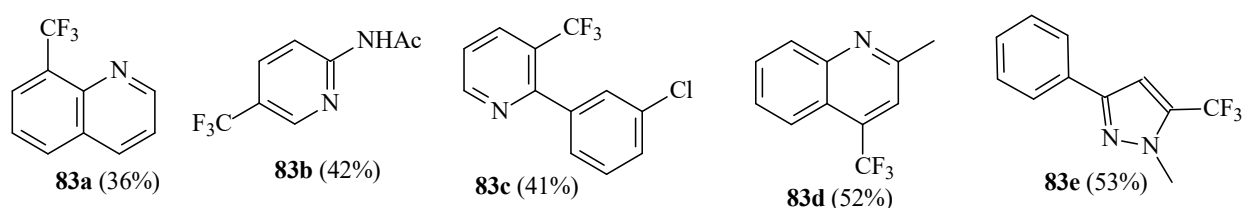
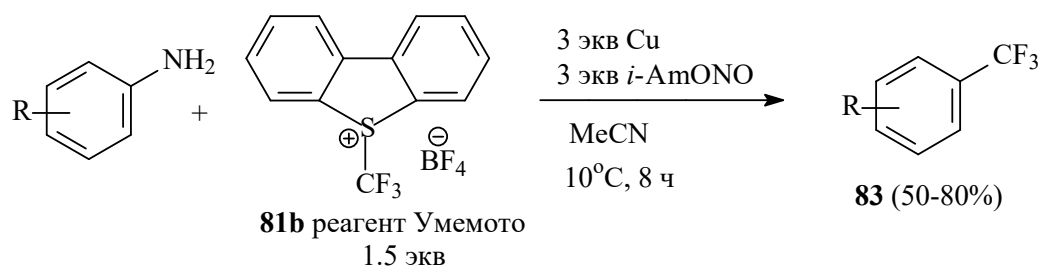


Схема 51

1.3.5.2. Реагент Ланглоиса

Для мягкого трифторметилирования используют реагент Ланглоиса CF₃SO₂Na **84**, который можно получить по схеме [66]:

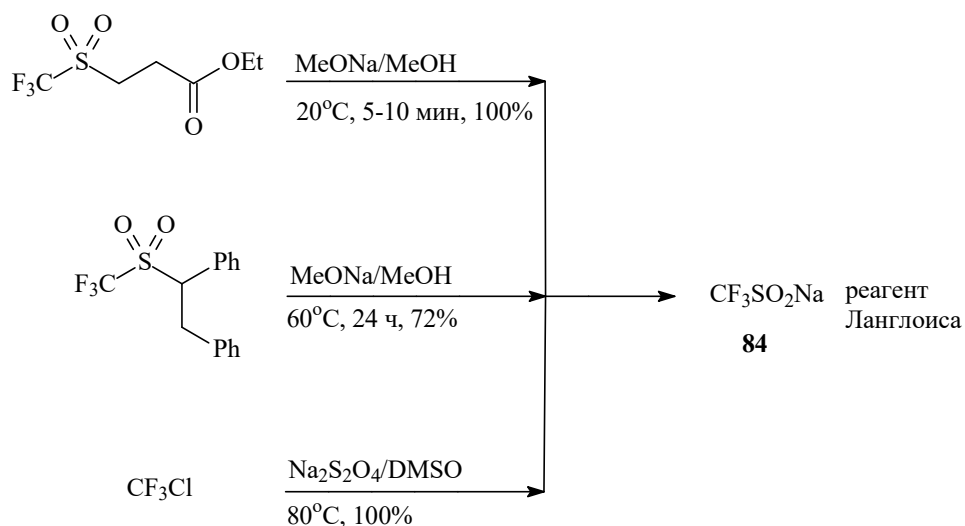


Схема 52

Арилборные и гетарилборные кислоты можно трифторметилировать при помощи реагента Ланглоиса. Реакцию проводят в присутствии *трет*-бутилгидропероксида. Необходим катализ солями меди(I) [67, 68].

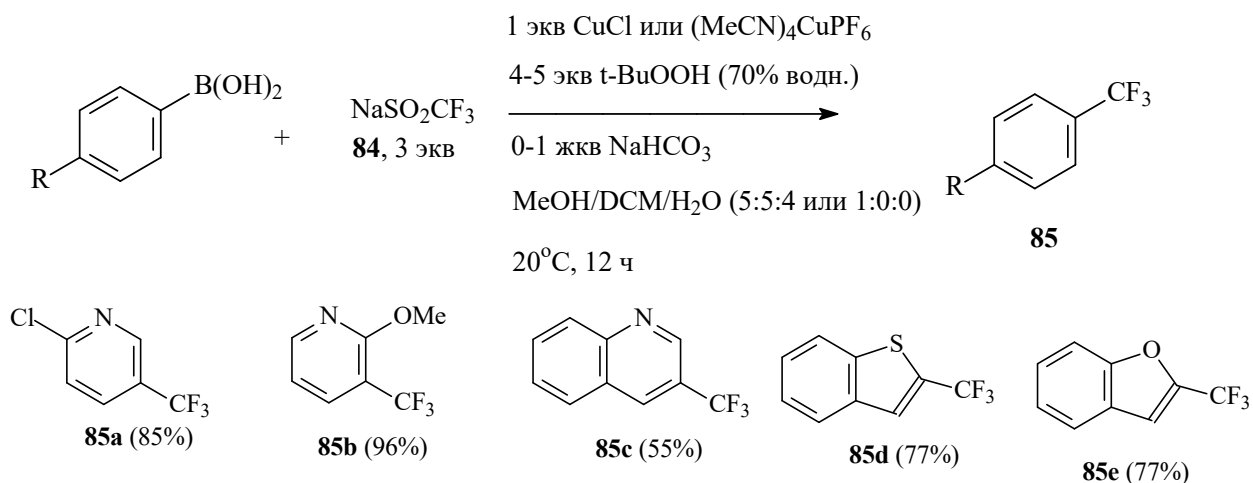


Схема 53

Считается, что реагент Ланглоиса – радикальный реагент. Механизм трифторметилирования с использованием этого реагента:

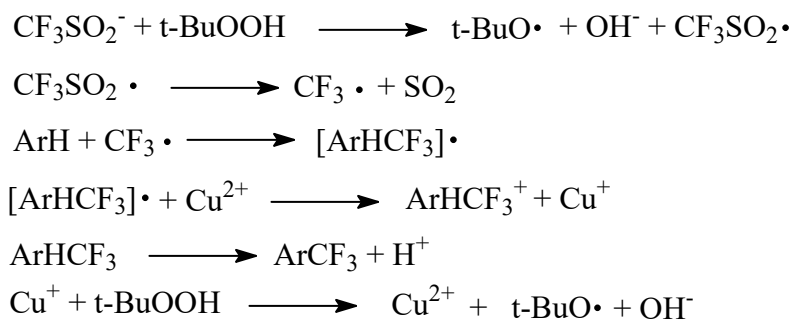


Схема 54

1.3.5.3. Реагенты Тоньи

Реагенты просты в обращении и мало подвержены воздействию влажного воздуха в течение коротких промежутков времени. Реагенты Тоньи **86** и **87** имеют в своей структуре гипервалентный йод.

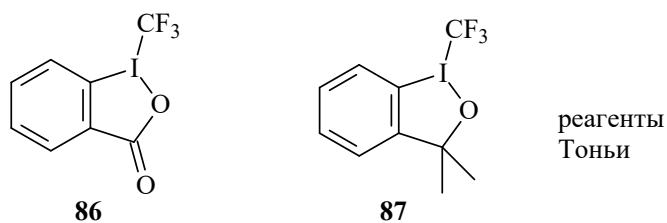


Схема 55

Реагенты получают по схеме:

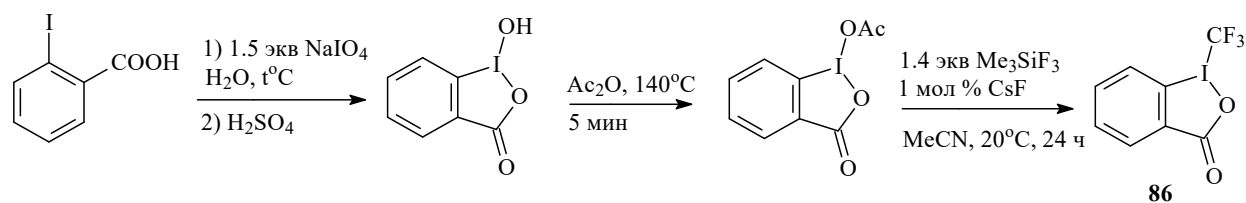


Схема 56

В работе [69] сообщается об использовании реагента Тоньи в реакции трифторметилирования арил- и гетарилборных кислот. Как и в случае предыдущих реагентов, здесь также необходим катализ солями меди. Реакция доступна для широкого круга субстратов, протекает в мягких условиях, гарантирует высокие выходы целевых продуктов.

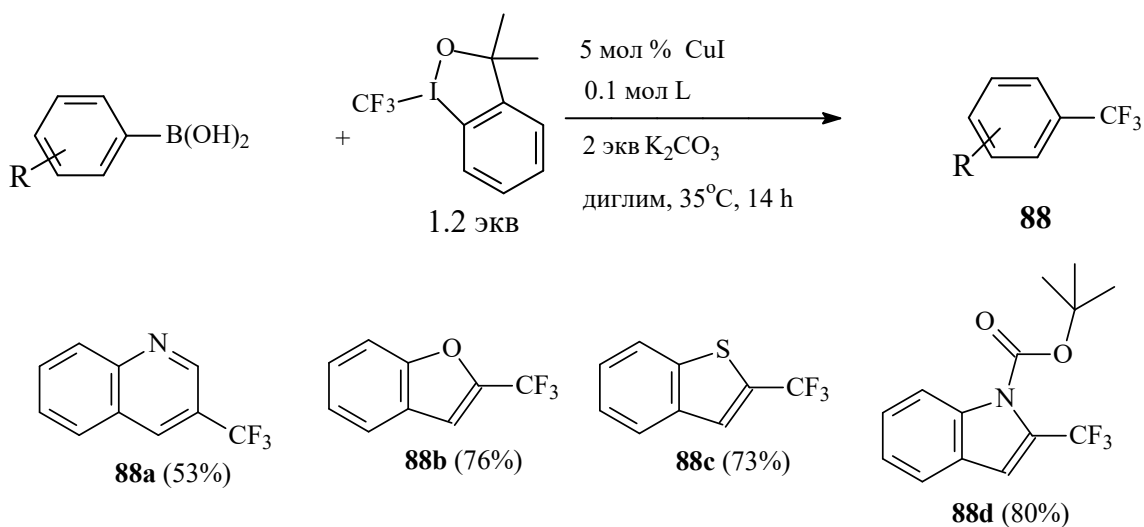


Схема 57

1.3.5.4. Реагент Руперта-Пракаша

Реагент Руперта-Пракаша, или (трифторметил)триметилсилан (TMSCF_3 или Me_3SiCF_3), получают из триметилсилилхлорида и бромтрифторметана:

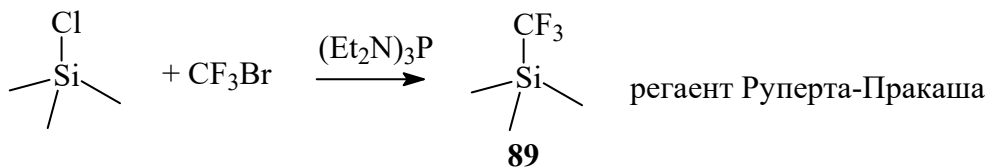


Схема 58

Реагент представляет собой бесцветную жидкость (т.кип 54–55 °С), коммерчески доступную в виде 0,5 М раствора в ТГФ, которая хранится при комнатной температуре в обычной посуде из стекла.

Катализируемое медью трифторметилирование ароматических йодидов проводят с TMSCF_3 в присутствии триметилбората. Кислоту Льюиса используют для стабилизации,

генерированного *in situ* трифторметил аниона Реакция применима к широкому кругу различных ароматических и гетероароматических йодидов. В отличие от предыдущих реагентов в этом способе нет необходимости в промежуточном получении борных кислот [70].

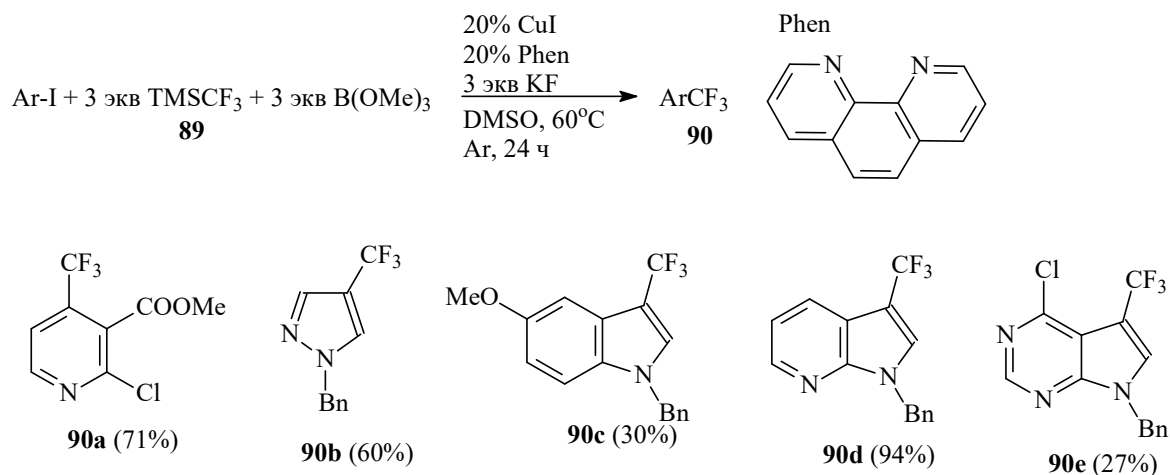


Схема 59

1.3.5.5. Трифторметилмедь CuCF_3

CuCF_3 является активным трифторметилирующим агентом по отношению к арил- и гетероарилгалогенидам. В качестве галогенидов используют бромиды и йодиды, выходы реакции близки к количественным [71, 72].

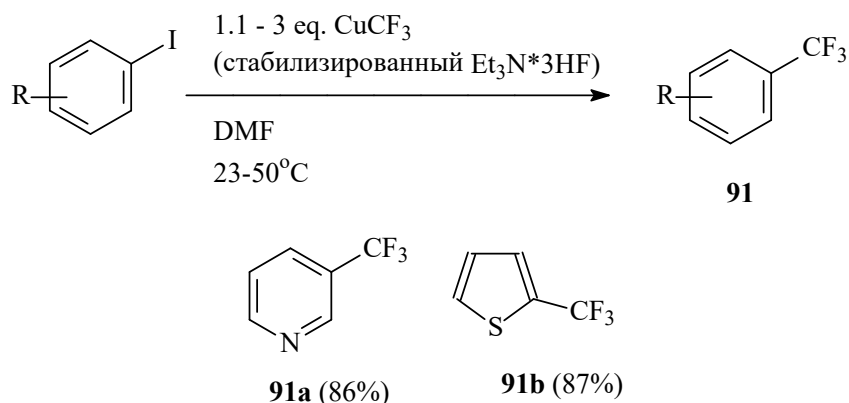


Схема 60

Трифторметилмедь генерируют *in situ* из PhSO_2CF_3 , PhSOCF_3 или HCF_3 и стабилизируют добавлением $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$.

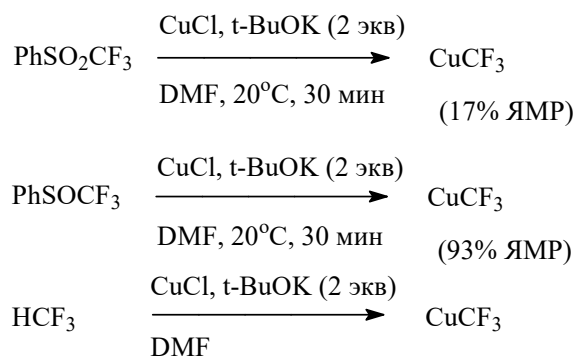


Схема 61

1.3.6. Другие способы синтеза фторпроизводных гетероциклических соединений

Бартон с сотрудниками получил α,α -дифтор-1,5-дикетоны **92** путем фотохимического присоединения йодидфторметилкетонов к электроноакцепторным алкенам. Обработка полученных дикетонов водным аммиаком позволила получить фторпирролы с хорошими выходами. Превращение осуществляется через нуклеофильное присоединение аммиака к карбонильной группе с побочным аммонолизом сложноэфирной группы. Последующее элиминирование воды и фтороводорода приводит к фторпирролу **93** [73, 74, 75]

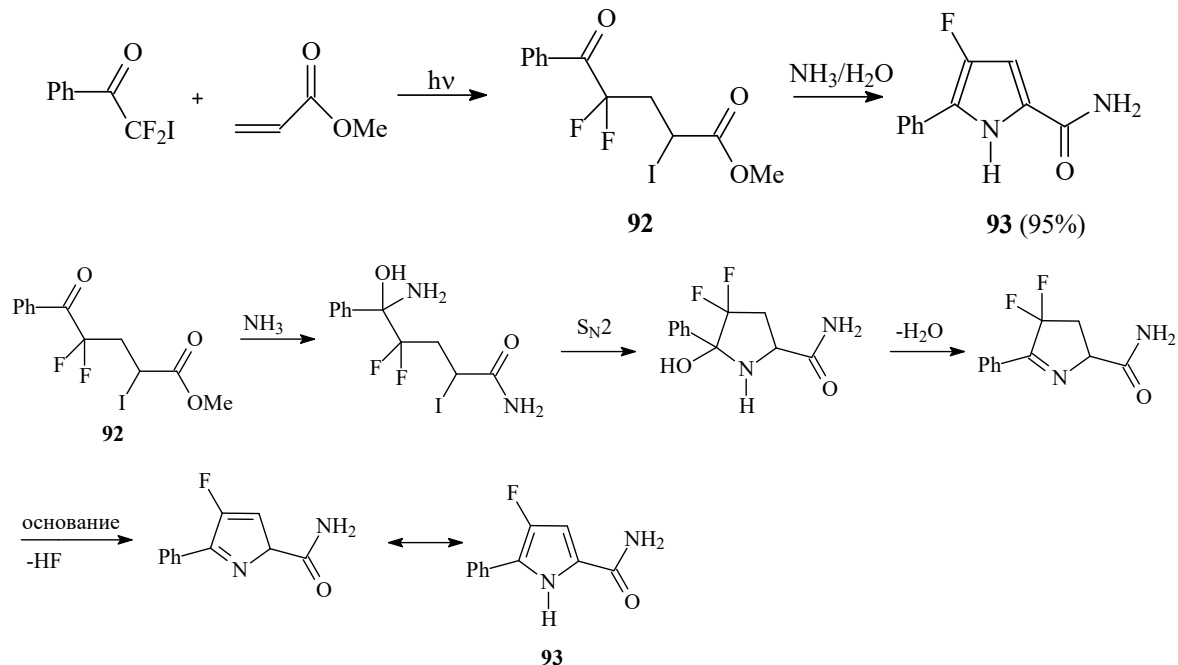


Схема 62

Более современные подходы основаны на использовании катализаторов переходных металлов в реакциях сборки гетероциклического каркаса. Так, 4-бром-4,4-дифторацетоацетат **94** с имином **95** позволяет получить δ -амино- γ,γ -дифторацетоацетат **96**

(вариант реакции Реформатского), который под действием TosN_3 превращается в диазо-интермедиат **97**, циклизирующийся под действием солей родия в пиррол **98** с хорошими выходами [76].

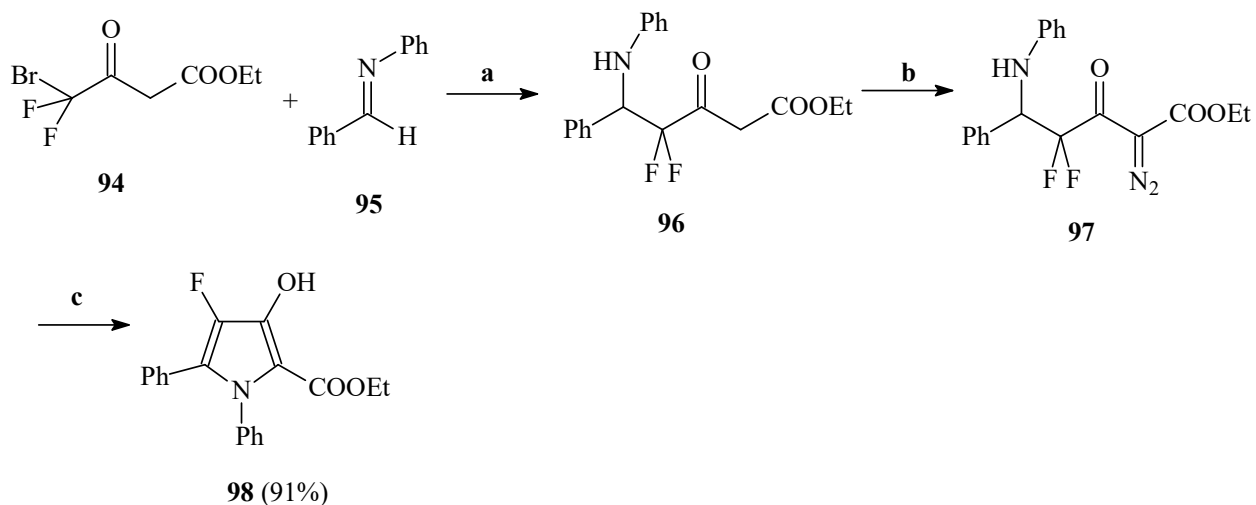


Схема 63. **a**– Zn (2 экв), CuCl (0.3 экв), THF, 0 → 20°C, **b** – TosN_3 , **c** – 1% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, толуол, 80°C

Методы сборки фторзамещенной индольной системы часто включают внутримолекулярную циклизацию. Так, в работе [77] предложена электрофильная *5-эндо-триг* циклизация β,β -дифтор-*o*-сульфонамидостиролов **99** в растворителе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропанол-2 (HFIP) в присутствии катализатора AgSbF_6 с добавкой *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамида (BSA). Такая сложная система субстрат-растворитель-катализатор позволила авторам получить труднодоступные 2-фториндолы **100** с выходами близкими к количественным.

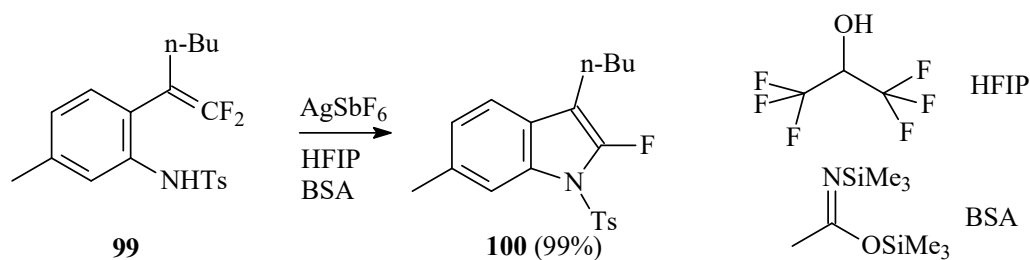


Схема 64

В научной группе Дильмана Д.А. [78] предложена фоторедокс-катализируемая циклизация *N*-ариламинов **103** с CF_2I -группой в 3-фториндолы **124**. Амины **102** получали йоддиформетилированием иминиевых солей **101**. По аналогии с предыдущей работой сложная каталитическая система и тщательный подбор условий позволил авторам получить фториндолы с высокими выходами.

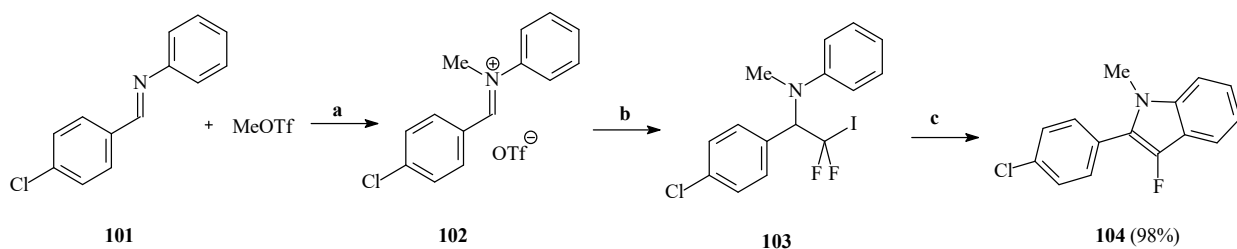


Схема 65. **a**– CH_3CN , 2ч, **b** – $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (2 экв), NaI (3 экв), ГМФТА (2 экв), **c**– $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{BF}_4)_2$ (0.5 мол %), PPh_3 (0.2 экв), AcONa (2 экв), синий LED, 20°C , 12 часов

Способы сборки фторимидазольных циклов в литературе не встречаются, но их можно получить из фторпиразолов в результате фотохимического превращения (“nitrogenwalk”) [79]. Выходы в этих реакциях не превышают 25%.

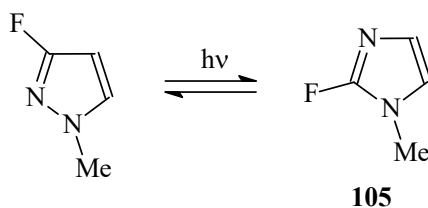


Схема 66

1,3-Диполярное присоединение может быть использовано в синтезе фторпиразолов. В недавних работах по синтезу фторпиразолов сообщалось, что трибутилстаннилфторацетилен, приготовленный *in situ* из 1,1-дифторэтилена вступает в реакцию циклоприсоединения с диазометаном, образуя 5-трибутилстаннил-4-фторпиразол **106**, который далее может быть легко модифицирован по реакциям кросс-сочетания [80].

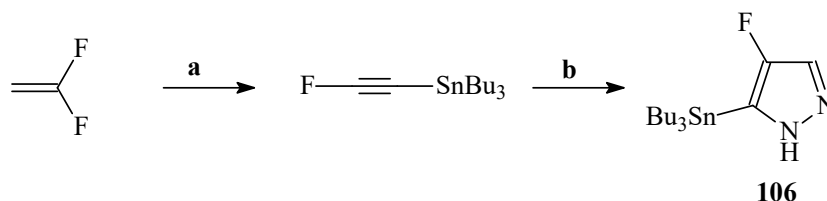


Схема 67. **a** – втор.- BuLi -105 $\rightarrow -170^\circ\text{C}$, затем Bu_3SnCl -70°C , **b** – CH_2N_2 -30 $\rightarrow 20^\circ\text{C}$

В 2011 году Tang с сотрудниками предложили новый дезоксифторирующий реагент PhenFluor **107** для одностадийного фторирования фенолов [81]. Этот реагент устойчив на воздухе, но медленно гидролизует в во влажной атмосфере. При взаимодействии индолов, пиридинов, хинолинов, содержащих OH -заместители, с PhenFluor и CsF в толуоле были получены фторзамещенные азотсодержащие гетероциклические соединения **108**. Авторами проведены исследования для установления химизма превращения. Для определения строения промежуточно образующегося интермедиата авторы вырастили кристалл из смеси фенола и PhenFluor в толуоле. Кристалл, согласно данным РСА, представлял собой соль **109**, состоящую аниона HF_2^- (сильный нуклеофил) и катиона

имидазолия (хорошая уходящая группа). В такой структуре, по мнению авторов, происходит замещение нуклеофугного имидазолинииевого заместителя на фтор.

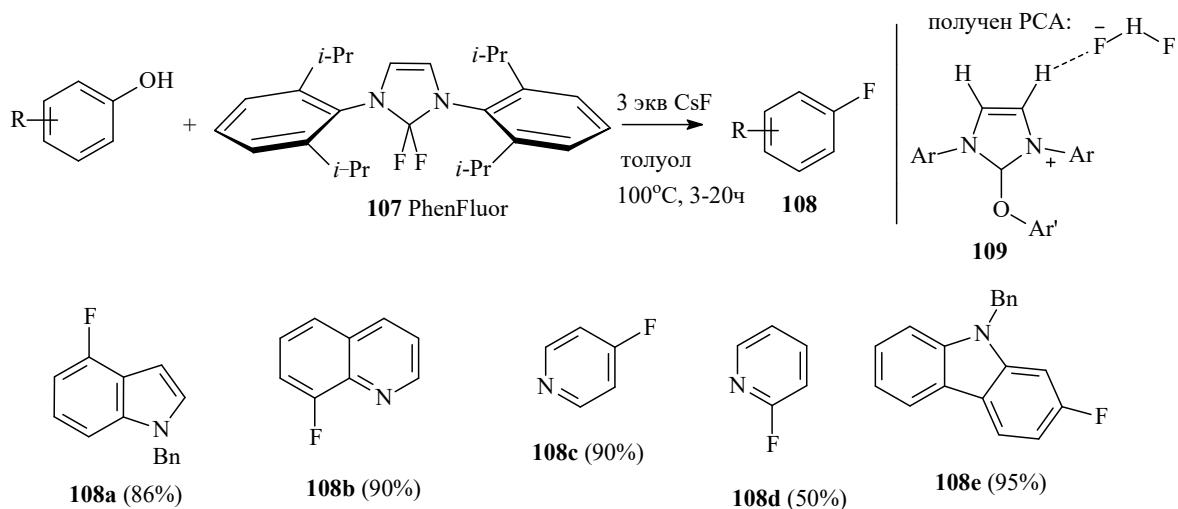


Схема 68

Хартвиг и др. сообщили о селективной реакции фторирования C-H фторидом серебра(II) по положению 2 пиридинов и диазинов [82]. По мнению авторов, реакция является аналогом нуклеофильного замещения по Чичибабину, в котором фторид серебра является и фторирующим реагентом, и окислителем.

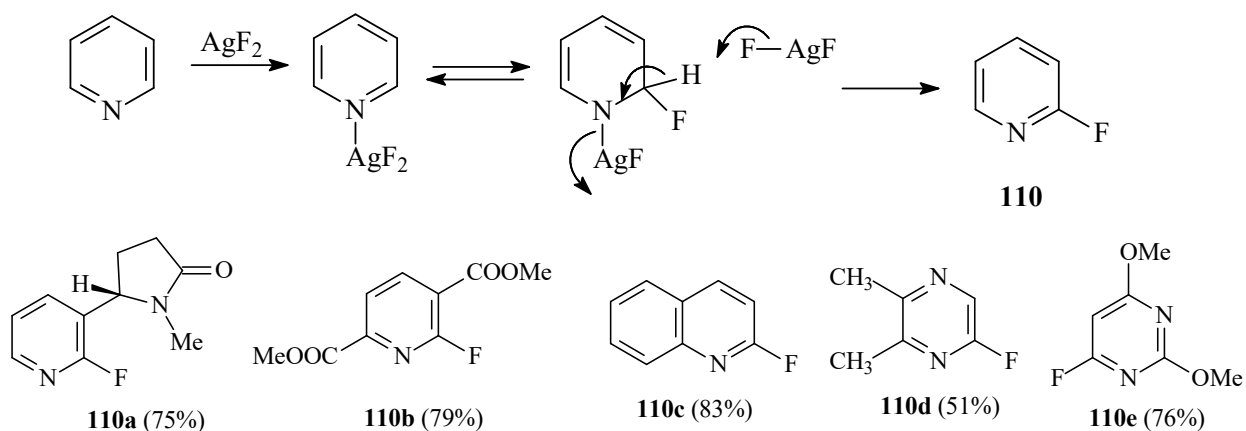


Схема 69

1.4. Выводы

В обзоре рассмотрены способы синтеза фторзамещенных азотсодержащих гетероциклических соединений. Известны способы введения фтора в гетероциклический каркас по реакциям нуклеофильного замещения, по реакциям электрофильного замещения, по реакциям сборки гетероциклических соединений с использованием фторсодержащих синтонов и некоторые частные методы для отдельных классов гетероциклических соединений. Тем не менее, не для всех классов гетероциклов

предложены удобные и универсальные способы получения фторзамещенных производных. Например, область органической химии, относящаяся к синтезу фторизоксазолов, в литературе представлена небольшим числом публикаций и, как правило, на единичных примерах. Однако в химии изоксазолов и их фторпроизводных достаточно большое количество примеров биологически активных соединений. В литературе можно встретить интересные примеры изоксазолов, проявляющих биологическую активность, а также примеры изменения этой активности в случае введения атомов фтора в структуру. Так, например, известно, что мусцимол, природный изоксазол, может служить агонистом ГАМКА-рецептора, отвечающего за передачу сигналов в синапсах. Это психотропное вещество, и введение атома фтора существенно повышает его активность [83]. Также производные 4-фторизоксазолов показали хороший набор свойств активность-растворимость в биологических тестах в качестве антагонистов ванилоидного рецептора, отвечающего за болевые и воспалительные стимулы человека [84].

Одной из задач настоящей исследовательской работы является разработка способов синтеза фторзамещенных изоксазолов.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Цели и задачи исследования

Галогенизоксазолы являются удобными строительными блоками (building blocks) для направленного конструирования более сложных изоксазолсодержащих структур. Действительно, галогенизоксазолы могут быть легко функционализированы посредством реакций нуклеофильного замещения или кросс-сочетания для восходящей сборки соединений с потенциальной биологической активностью. Поскольку значительное число производных изоксазола проявляет разнообразные физиологические свойства, представляется очень важной задачей поиск и разработка удобных способов синтеза галогенизоксазолов как промежуточных блоков в структурном дизайне лекарственных препаратов. Стоит отметить, что сами галогенизоксазолы, особенно фторсодержащие изоксазолы, проявляют различные виды биологической активности.

Одним из подходов к созданию пятичленных [NO]-содержащих гетероциклов является реакция нитрозирования циклопропанов. Особенно перспективны реакции нитрозирования *гем*-дигалогенциклопропанов, так как они дают прямой выход к 5-галогенизоксазолам. При этом заметим, что *гем*-дигалогенциклопропаны являются исключительно доступными соединениями, так как могут быть легко получены циклоприсоединением дигалогенкарбенов к кратным связям.

Цель работы: разработка подходов к синтезу моногалогенизоксазолов и смешанных дигалогенизоксазолов, содержащих в своем составе различные галогены (F, Cl, Br, I) с целью их дальнейшей функционализации.

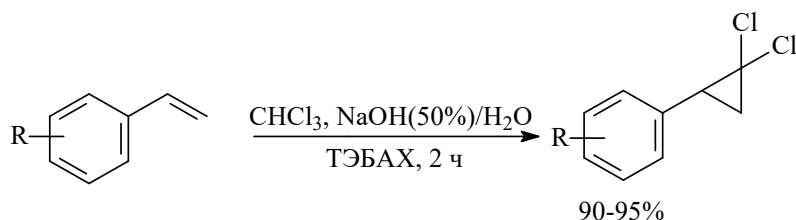
Задачи:

- 1) Поиск новых нитрозирующих систем и реагентов для расширения набора [NO]-содержащих гетероциклов.
- 2) Исследование субстратной базы реакции нитрозирования дигалогенциклопропанов для расширения области ее применения.
- 3) Разработка способов получения 5-галоген- и 4-галогенизоксазолов.
- 4) Исследование превращений этих соединений в реакциях кросс-сочетания.

2.2. Синтез исходных соединений

2.2.1. Синтез *гем*-дигалогенциклопропанов

Большую часть исходных *гем*-дихлорарилциклопропанов получали по известной методике [85] взаимодействием стиролов с дихлоркарбенами в условиях межфазного катализа по Макоши.



R = H (**1a**), 4-Cl (**1b**), 3-Cl (**1c**), 3-NO₂ (**1d**), 4-F (**1f**), 4-CH₃-3-Br (**1g**), 2-Cl (**1h**), 3-Br (**1i**).

Схема 70

Для реакции использовали коммерчески доступные стиролы. Некоторые стиролы получали восстановлением соответствующих ацетофенонов боргидридом натрия с последующей дигидратацией образующихся спиртов.

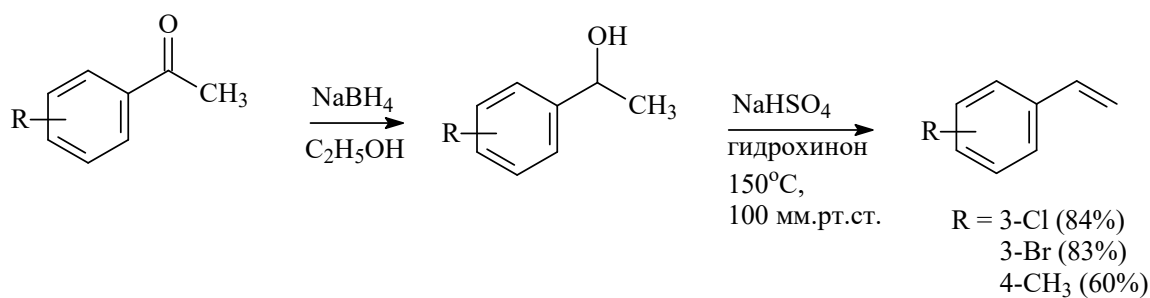


Схема 71

Циклопропан **1g** получали по схеме 72:

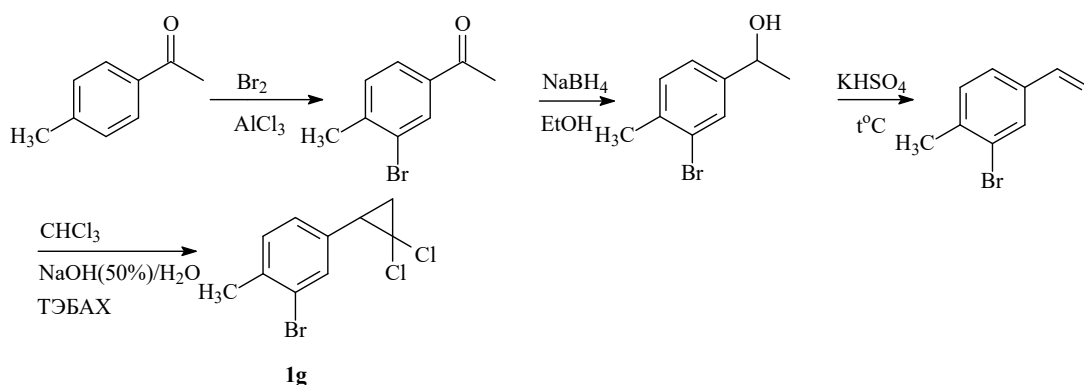


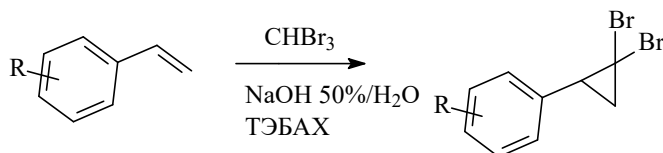
Схема 72

Изомерные 3-алкил-2-фенил-1,1-дихлорциклопропаны и **2a-d** получали присоединением дихлоркарбена к соответствующим стиролам.

Таблица 1. Выходы изомерных 3-алкил-2-фенил-1,1-дихлорциклопропанов **2a-d**

Alk	Конфигурация	Циклопропан	Выход, %
Me	E	2a	72
Et	E	2b	69
Pr	E	2c	79
<i>i</i> -Pr	E	2d	64

2-Арил-1,1-дибромциклопропаны **3** получали по аналогичной методике циклопропанирования по Макоши с использованием бромформа в качестве источника дибромкарбена:



R = 3-Br (**3a**, 85%); 4-Cl (**3c**, 85%); 3-NO₂ (**3d**, 50%); H (**3f**, 95%)

Схема 73

Для синтеза 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов **4** в качестве источника галоформа использовали дибромфторметан, CHBr₂F, который получали по реакции Свартса [86]:

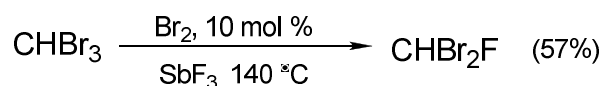
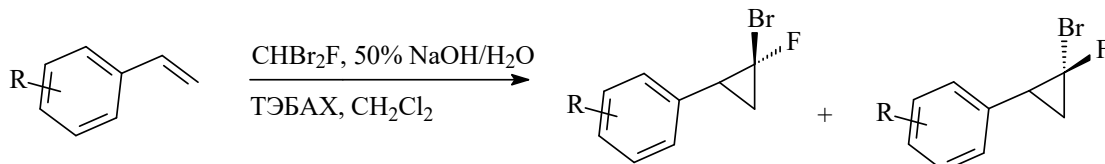


Схема 74

Дибромфторметан – летучее низкокипящее соединение (T_{кип} = 64°C), поэтому реакцию проводили в хлористом метиле при охлаждении (0°C), медленно добавляя концентрированный раствор NaOH, не допуская локального разогрева смеси.

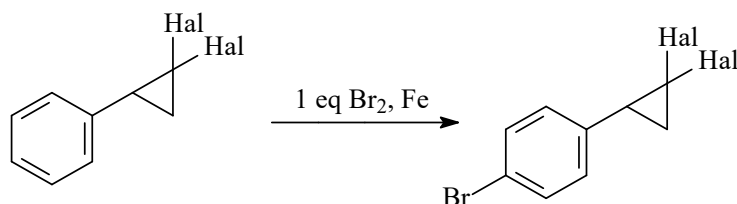


R = 3-Br (**4a**, 82%); 3-Cl (**4b**, 82%); 3-NO₂ (**4c**, 60%); 2-Cl (**4d**, 77%); H (**4g**, 73%); 4-Cl (**4h**, 82%); 4-F (**4i**, 78%); 3-CH₃ (**4j**, 81%); 4-CH₃O (**4k**, 77%); 4-CH₃ (**4m**, 91%)

Схема 75

В результате реакции получали смесь *Z*- и *E*-2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов в соотношении 1:1. Разделение смеси на отдельные изомеры проводили хроматографическим делением (SiO₂, элюент – петролейный эфир).

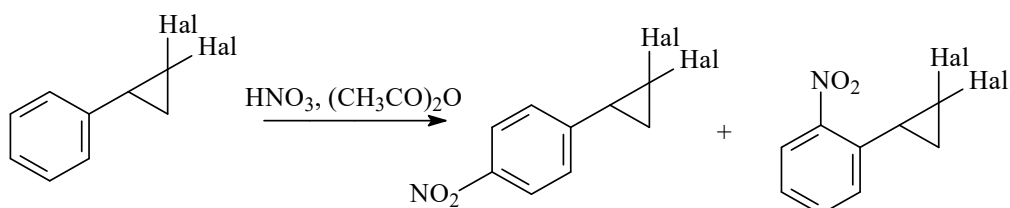
2-(4-Бромфенил)-1,1-дигалогенциклопропан получали бромированием 2-фенил-1,1-дихлорциклопропана.



Hal = Cl,Cl (**1j**), Br,Br (**3b**), Br,F (**4l**)

Схема 76

2-(2-Нитрофенил)-1,1-дигалогенциклопропаны и 2-(4-нитрофенил)-1,1-дихлорциклопропаны получали нитрованием соответствующих 2-фенил-1,1-дигалогенциклопропанов азотной кислотой в уксусном ангидриде с последующим хроматографическим разделением изомеров [87].



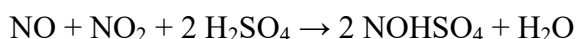
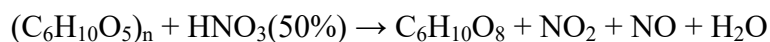
4-NO₂ Hal = Cl,Cl (**1e**); Br,Br (**3e**); Br,F (**4e**)

2-NO₂ Hal = Cl,Cl (**1k**), Br,F (**4f**)

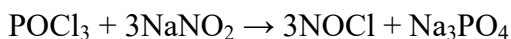
Схема 77

2.2.2. Получение и свойства нитрозирующих реагентов

Нитрозилсерная кислота [88] – исключительно доступное соединение, производимое в промышленных масштабах (промежуточный продукт в производстве серной кислоты нитрозным способом). Нитрозилсерную кислоту синтезировали взаимодействием концентрированной серной кислоты с нитрозными газами, которые получали в результате реакции крахмала с 50% азотной кислотой [89].

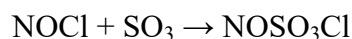


Хлористый нитрозил получали прикапыванием POCl₃ к твердому нитриту натрия. Смесь осторожно нагревали, выделяющийся газ отгоняли и конденсировали в приемнике при -20°C.

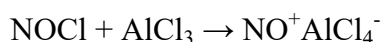


Хлористый нитрозил хранили и использовали в виде раствора в хлористом метиле.

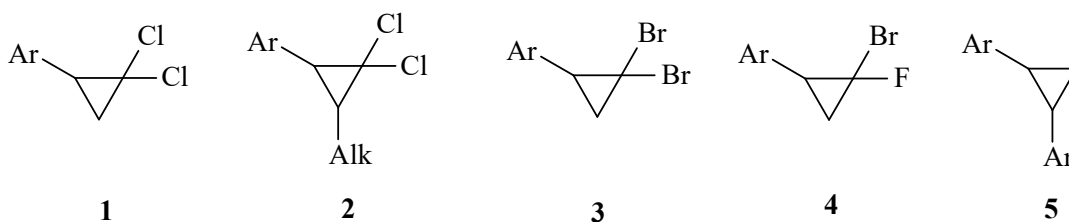
Хлорсульфат нитрозония. Хлористый нитрозил является слабым электрофильным нитрозирующим агентом. Для повышения его активности используют активацию кислотами Льюиса. Так, в работе [90] предложена активация нитрозилхлорида триоксидом серы. Полученный продукт, NOSO_3Cl , показывает хорошую реакционную способность в реакциях нитрозирования циклопропанов [91]. Хлорсульфат нитрозония получали смешением растворов триоксида серы и хлористого нитрозила в хлористом метиле при -20°C .



Тетрахлоралюминат нитрозония $\text{NO}^+[\text{AlCl}_4]^-$ [92, 93]. Активация нитрозилхлорида другой кислотой Льюиса – хлоридом алюминия – приводит к образованию тетраалюмината нитрозония. Его получали добавлением хлорида алюминия в раствор NOCl . Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут и сразу вводили в реакцию.



Таким образом, в работе использовали широкий набор разных гем-дигалогенциклопропанов и нитрозирующих агентов.



Ar = Ph, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ -, 4- ClC_6H_4 -, 4- BrC_6H_4 -, 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ -, 4- MeOC_6H_4 -,
3- ClC_6H_4 -, 3- BrC_6H_4 -, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -

Alk = CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , *i*- C_3H_7



Схема 78

В настоящей работе будет исследована реакционная способность нитрозирующих агентов по отношению к различным циклопропанам, а также исследован состав образующихся гетероциклических продуктов, полученных в результате реакций нитрозирования.

2.2.3. Синтез 3,5-диарилизоксазолов

Известен способ синтеза 3,5-диарилизоксазолов окислением соответствующих 3,5-диарилизоксазолинов. Из окислителей используют оксид марганца [94], DDQ [95] и

другие окислители. В нашей работе в качестве окислителя была выбрана нитрозилсерная кислота.

Нами показано, что для окисления 3,5-диарилизоксазолинов **6a-d** в 3,5-диарилизоксазолы **7a-d** можно использовать 1.5-2-кратное количество нитрозилсерной кислоты.

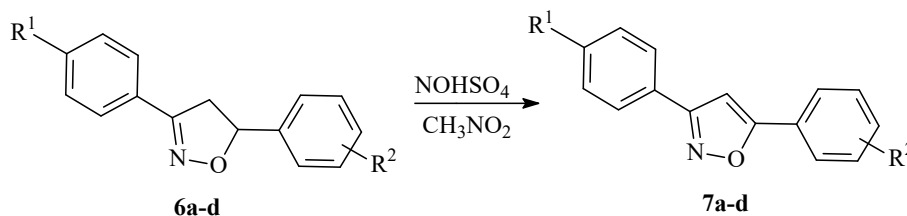


Схема 79

Таблица 2. Окисление 3,5-диарилизоксазолинов нитрозилсерной кислотой в нитрометане, $T = 20^{\circ}\text{C}$, $\tau = 15\text{-}20$ часов.

Исх. соед.	R ¹	R ²	NOHSO ₄ , экв	Продукт	Выход
6a	H	H	2	7a	86
6b	Br	4-Br	1.5	7b	80
6c	F	4-F	2	7c	85
6d	NO ₂	H	1.5	7d	97

В литературе описаны примеры синтеза 3,5-диарилизоксазолинов **6** нитрозированием 1,2-диарилциклопропанов **5** с использованием разных нитрозирующих реагентов [96,91], например, используют хлорсульфат нитрозония. Поскольку нитрозилсерная кислота является также отличным дешевым нитрозирующим агентом, нами была изучена возможность использования ее не только для окисления, но и для синтеза самих изоксазолинов нитрозированием 1,2-диарилциклопропанов.

Оказалось, что при взаимодействии 1,2-дифенилциклопропана **5a** с 1 экв нитрозилсерной кислоты в хлористом метилена при 20°C конверсия составила всего 70%, при этом была получена смесь исходного циклопропана **5a** изоксазолина **6a** и изоксазола **7a** (таблица. 3, оп. 1). Для оптимизации условий реакции варьировали количество нитрозилсерной кислоты, время реакции и растворитель. При увеличении количества нитрозилсерной кислоты до 2.0-2.5 экв циклопропан **5a** количественно превращался в изоксазол **7a** (таблица. 3, оп. 4). Наиболее подходящим для проведения реакции растворителем оказался нитрометан, в котором реакции протекали чище и быстрее (таблица 3, оп. 3 и 4).

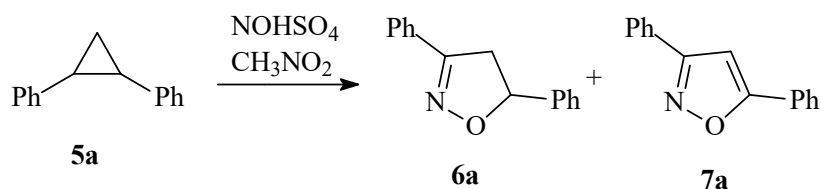
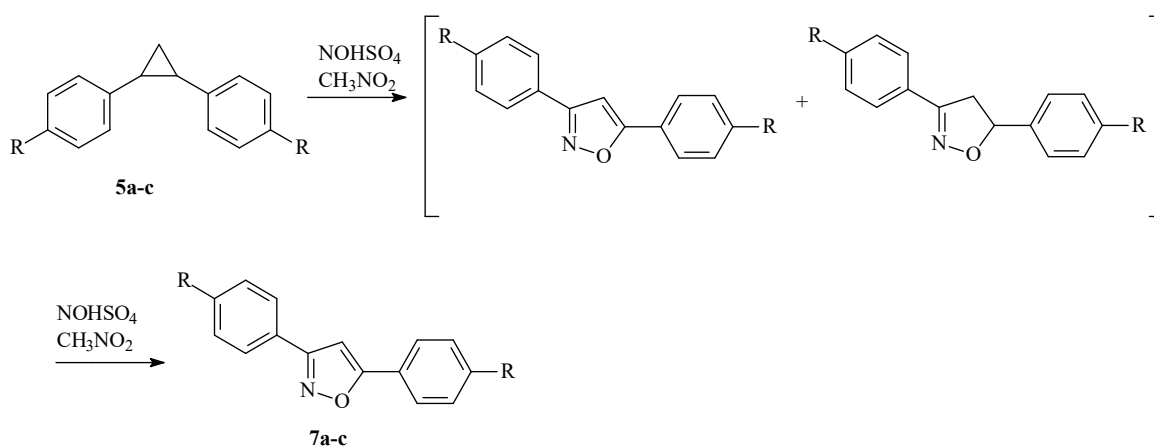


Схема 80

Таблица 3. Оптимизация условий реакции нитрозирования-окисления циклопропана **5a** в присутствии нитрозилсерной кислоты

Опыт	Растворитель	NOHSO ₄ (экв)	t/ч	Конверсия 5a (%)	Выход (% по ЯМР)	
					6a	7a
1	CH ₂ Cl ₂	1.0	20	70	36	10
2	CH ₂ Cl ₂	1.8	20	100	63	16
3	CH ₃ NO ₂	1.3	1	100	69	23
4	CH ₃ NO ₂	2.0	20	100	-	90

При взаимодействии 1,2-диарилциклопропанов **5a-c** с избытком нитрозилсерной кислоты (2.5-3 экв) наблюдалось количественное их превращение в 3,5-диарилизоксазолы **7a-c**. Таким образом, был осуществлён одnoreакторный синтез, включающий нитрозирование циклопропанов и окисление полученных изоксазолинов в 3,5-диарилизоксазолы.



R = H **7a** (65%), F **7b** (78%), Br **7c** (84%)

Схема 81

При взаимодействии несимметричных 1,2-диарилциклопропанов **5e-h** с нитрозилсерной кислотой были получены 3,5-диарилизоксазолы **8e-h** и **9e-h** в виде смеси региоизомеров. Соотношение изомеров определяется стабильностью промежуточно образующихся при нитрозировании карбокатионов. Так, при нитрозировании циклопропанов **5f-h** более устойчивы катионы типа **B** вследствие стабилизации донорными заместителями в ароматическом кольце. При нитрозировании циклопропана **5e** катион типа **B** оказывается менее устойчивым вследствие дестабилизации акцепторным заместителем *орто*-F, и образуется преимущественно изоксазол **8e**.

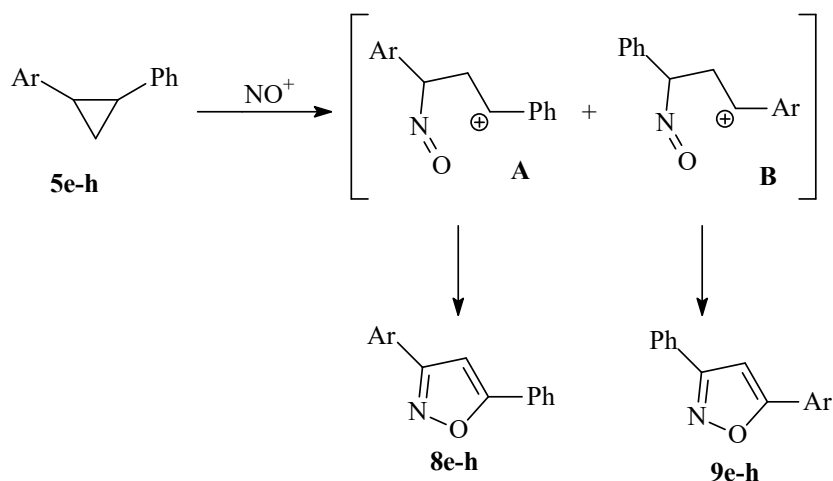


Схема 82

Таблица 4. Нитрозирование несимметричных 1,2-диарилциклопропанов нитрозилсерной кислотой в нитрометане. $[NO^+]/[ЦП] = 2.5$, $T = 20^\circ C$.

	Ar	Соотношение, 8:9	Выход смеси, %
5e	2-FC ₆ H ₄	1.4 : 1	73
5f	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1 : 4.5	45
5g	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1 : 1.8	64
5h	4-BrC ₆ H ₄	1 : 1.5	98

Расположение арильных заместителей в изоксазольном кольце определяли методом масс-спектрометрии, по наличию характерных фрагментов $[ArC=O]^+$. В условиях электронной ионизации молекулярный ион изоксазола перегруппировывается в азириновую форму, последующий распад приводит к образованию заряженных частиц двух типов: азириновую структуру $[ArC_2HN]^+$ (**A**) и $[ArCO]^+$ (**B**).

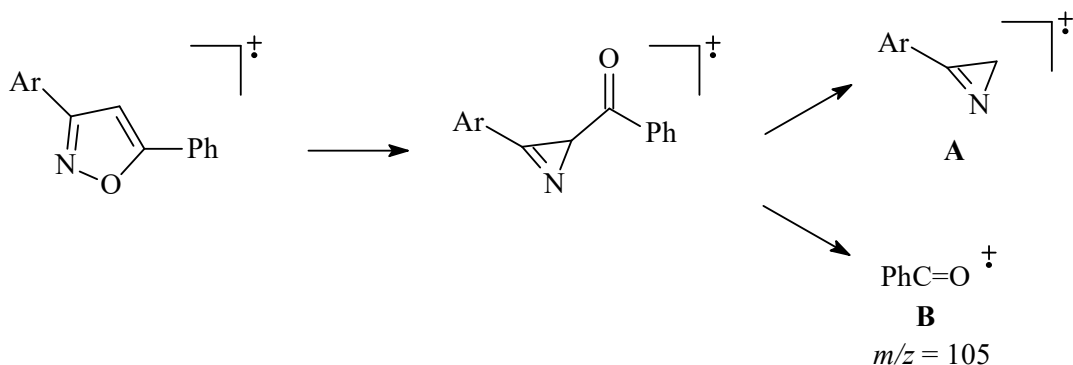


Схема 83

Несимметричные 3,5-диарилизоксазолы **7e-h** получали бромированием двойной связи соответствующих халконов с последующей циклизацией полученных халкондибромидов под действием гидроксиламина [97].

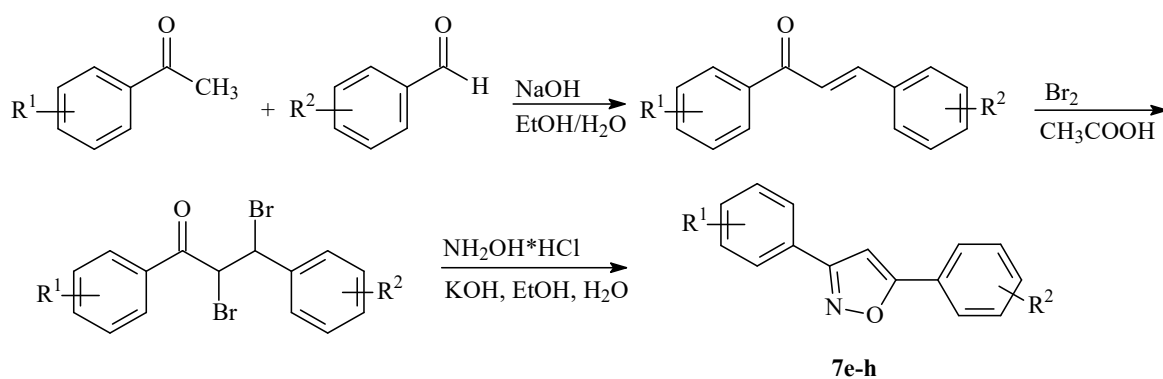
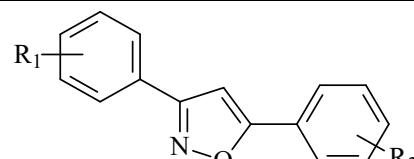


Схема 84

Таблица 5. Получение 3,5-диарилизоксазолов **7e-h**



№ соед	R ₁	R ₂	Выход	T _{пл} , °C	T _{пл} , °C лит	Лит.
7e	4-Br	4-OCH ₃	21	132	130	[98]
7f	4-CH ₃	H	25	130	134	[97]
7g	4-Cl	H	22	177	178	[97]
7h	3-NO ₂	H	29	179	180	[99]

Метод удобен и позволяет быстро наработать необходимые количества 3,5-диарилизоксазолов. Из недостатков следует отметить, что теоретически возможный выход ограничивается 50% (на практике 15-35%), поскольку из промежуточно образующихся оксимов халкондибромидов циклизуется только один из изомеров.

2.3. Взаимодействие *гем*-дихлорарилциклопропанов с нитрозилсерной кислотой: способ получения 5-хлоризоксазолов

5-Хлоризоксазолы - удобные промежуточные соединения для функционализации изоксазольного фрагмента, поскольку атом хлора можно заменить на амино-, алкилтио- [100], алкокси-группы [101].

Способы получения 5-хлоризоксазолов в литературе главным образом представлены реакциями галогенирования изоксазолонов [102]. Позднее в работе [103] был предложен способ получения 5-хлоризоксазолов нитрозированием *гем*-дихлорциклопропанов тетрафторборатом нитрозония (NOBF₄) в ацетонитриле. Широкому применению этого метода, не позволяющему получать 5-хлоризоксазолы в больших количествах, препятствует относительно высокая стоимость NOBF₄. В недавних исследованиях

лаборатории БАОС химического факультета МГУ было показано, что 5-хлоризоксазолы могут быть получены нитрозированием *гем*-дихлорарилциклопропанов хлорсульфатом нитрозония [104]. Было установлено, что взаимодействие хлорсульфата нитрозония NOSO_3Cl с *гем*-дихлорарилциклопропанами, содержащими акцепторные заместители в ароматическом кольце, протекало высокорегииоселективно, обеспечивая высокие выходы 3-арил-5-хлоризоксазолов. Наличие донорных заместителей снижало выходы 5-хлоризоксазолов вследствие возникновения конкурирующих процессов.

Нитрозирующую систему $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$ ранее также успешно использовали для нитроирования 2-алкил-1,1-дихлорциклопропанов [105]. На одном примере была показана возможность ее применения в случае 2-арил-1,1-дихлорциклопропанов: целевой 3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазол был получен с выходом 95%. Однако применение в качестве реагента сжиженного хлористого нитрозила не всегда удобно и существенно ограничивает возможность масштабирования реакции.

В настоящей работе для синтеза 5-хлоризоксазолов **10a-k** из *гем*-дихлорарилциклопропанов предложен альтернативный реагент – нитрозилсерная кислота. Реакцию изучали на примере соединений **1a-k** (Таблица 6).

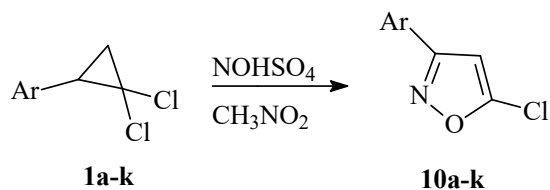


Схема 85

Было установлено, что конверсия циклопропанов **1** и выходы 5-хлоризоксазолов **5** в реакции с нитрозилсерной кислотой сильно зависят от температуры проведения реакции и соотношения реагирующих веществ. Повышение температуры ускоряет реакцию (Таблица 6, оп. 1–4), оптимальная температура составляет 70–75 °С. Избыток нитрозилсерной кислоты также ускоряет нитрозирование циклопропанового кольца. Так, конверсия исходного циклопропана **1b** с 1.5 экв NOHSO_4 за 5 часов составила 54%, такая же конверсия наблюдалась с 2.5 экв NOHSO_4 но уже за 2 часа (Таблица 6, оп. 5,6). Минимальное время реакции, необходимое для полной конверсии циклопропанов **1** при 75 °С и 2,5-3-кратном избытке нитрозилсерной кислоты, составляло 3–4 ч (Таблица 6, оп. 3 и 4, 6 и 7). В качестве растворителя был выбран нитрометан, в нем достигается хорошая растворимость нитрозилсерной кислоты при нагревании. В других растворителях (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , EtOAc) циклопропаны не реагировали с нитрозилсерной кислотой.

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.

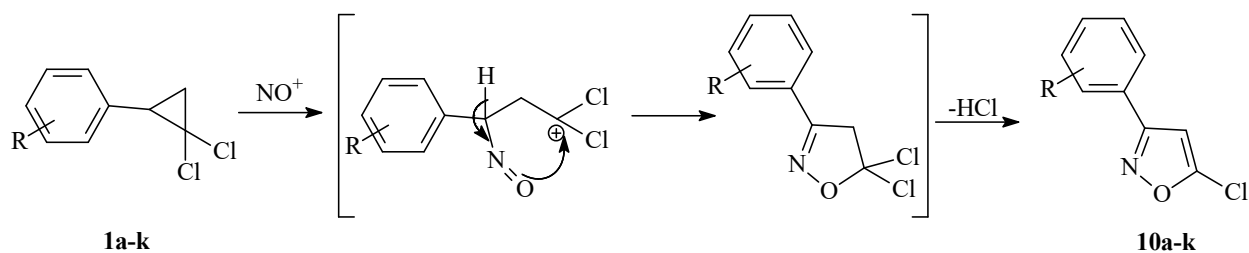
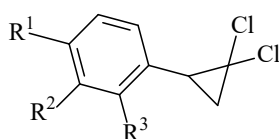


Схема 86

Таблица 6. Нитрозирование 2-арил-1,1-дихлорциклопропанов **1a-k** нитрозилсерной кислотой в нитрометане. Оптимизация условий.



no	ЦП	R ₁	R ₂	R ₃	[NO ⁺]:[ЦП]	T, °C	τ, h	конверсия 1 , %	продукт	выход, %
1	1a	H	H	H	2.5	20	48	37	10a	37
2					2.5	50	3	53		53
3					2.5	70-75	2	80		80 (67)*
4					2.5	70-75	3	100		100 (77)
5	1b	Cl	H	H	1.5	70-75	5	54	10b	54
6					2.5	75	2	55		55
7					2.5	70-75	3	100		100 (95)
8	1c	H	Cl	H	1.5	70-75	5	63	10c	63
9					5	65-70	2	100		100 (90)
10	1d	H	NO ₂	H	2.7	70-75	3	100	10d	100 (85)
11	1e	NO ₂	H	H	2.7	70-75	3	100	10e	100 (93)
12	1f	F	H	H	2.4	65-70	3	100	10f	100 (56)
13	1g	CH ₃	Br	H	2.5	20	20	100	10g	100 (72)
14	1h	H	H	Cl	2.5	70-75	3	100	10h	100 (85)
15	1i	H	Br	H	3	75	4	100	10i	100 (95)
16	1j	Br	H	H	3	75	4	100	10j	100 (90)
17	1k	H	H	NO ₂	2.7	70-75	3	95	10k	95 (92)

*в скобках выход продукта после перекристаллизации или хроматографического деления.

Полученные изоксазолы **10a-k** были охарактеризованы методами ЯМР ¹H (характеристичный сигнал при 6.3-6.6 м.д., отвечающий протону у 4-ого атома углерода изоксазола) и ¹³C (характеристичные сигналы 99 м.д. С-4 изоксазола, 155 м.д. С-5 изоксазола, 162 м.д. С-3 изоксазола), а также данными элементного анализа для новых соединений.

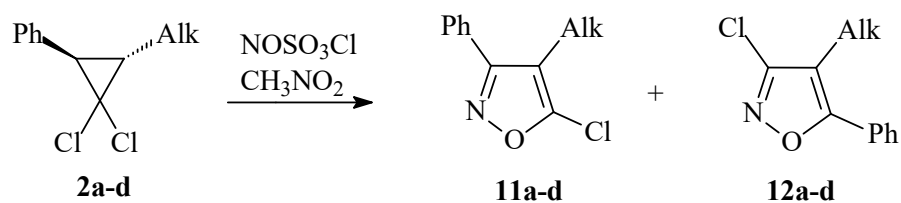
Нитрозирование циклопропанов с акцепторными заместителями и галогенами протекало высокорегеоселективно и с хорошими выходами. Для циклопропанов с сильными донорными ($R = 4\text{-CH}_3$, $R = 4\text{-OCH}_3$) заместителями нитрозирование протекало со значительным осмолением, и выделить соответствующие изоксазолы не удалось. Возможно, это связано с тем, что нитрозилсерная кислота и другие нитрозирующие агенты окисляют такие соединения [103]. Тем не менее, было показано, что решить эту проблему можно грамотным подбором заместителей в ароматическом кольце. Так, если в циклопропан с донорным заместителем в ароматическом фрагменте, например, $R = 4\text{-CH}_3$, дополнительно ввести акцепторный заместитель (например, атом брома в циклопропане **1g**), то нитрозирование протекает без осмоления. Соответствующий 5-хлоризоксазол **10g** был выделен с выходом 72%.

Важным преимуществом использования нитрозилсерной кислоты в синтезе 3-арил-5-хлоризоксазолов в отличие от хлорсульфата нитрозония является отсутствие продуктов хлорирования и нитрозохлорирования малого цикла, что обеспечивает простоту выделения и повышает выходы целевых продуктов.

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

Продолжая систематическое изучение реакции нитроирования 1,1-дихлорциклопропанов, нами было исследовано превращение 3-алкил-2-фенил-1,1-дихлорциклопропанов **2a-d**. Поскольку нитрозилсерная кислота взаимодействует с 1,1-дихлорциклопропанами только при повышенных температурах и это может привести к окислению алкильных углеводородных радикалов, то для нитроирования был выбран другой, более мягкий нитрозирующий агент – хлорсульфат нитрозония.

Нитрозирование циклопропанов **2a-d**, содержащих фенильный и алкильный заместители, хлорсульфатом нитрозония привело к образованию смеси двух изомерных изоксазолов **11a-d** и **12a-d**, которые были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии и охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Выходы и соотношение изомеров указаны в Таблице 7.



Alk = Me, Et, Pr, *i*-Pr

Схема 87

Таблица 7. Взаимодействие циклопропанов **2a-d** с NOSO_3Cl в нитрометане при 20°C , $[\text{ЦП}]/[\text{NO}^+] = 1:1.6$, $\tau = 24$ ч

циклопропан	Alk	Выход (ЯМР), %	Соотношение 11/12
<i>транс-2a</i>	Me	79	4 : 1
<i>транс-2b</i>	Et	79	1 : 2
<i>транс-2c</i>	Pr	69	1 : 1.5
<i>транс-2d</i>	<i>i</i> -Pr	70	1 : 2

Спектры ЯМР ^1H выделенных изоксазолов **11a-d** и **12a-d** содержали только протоны заместителей и ничего не говорили об их взаимном расположении в изоксазольном кольце. Спектры ЯМР ^{13}C тоже не позволяли однозначно определить положение заместителей. Строение изоксазолов **11a-d** было установлено на основании литературных данных и данных ГХ-МС анализа.

4-Метил-3-фенил-5-хлоризоксазол описан в работе [106], литературные данные (температура плавления 28°C и данные элементного анализа) совпадают с характеристиками изоксазола **11a**.

4-Изопропил-5-фенил-3-хлоризоксазол описан в работе [107] литературные данные (спектр ЯМР ^1H) совпадает с данными изоксазола **12d**.

Масс-хроматограммы изоксазолов **11a-d** по наличию ключевых осколочных ионов (фенилазириנייםевый ион) и характеру фрагментации соответствуют 3-арил-5-хлоризоксазолам [103].

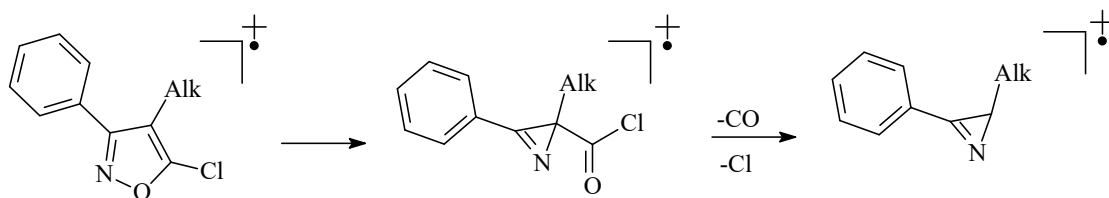


Схема 88

В масс-хроматограмме изомеров **12a-d** молекулярные ионы имеют высокую интенсивность, что говорит об относительной стабильности данных соединений. При фрагментации молекулярного иона для всех изоксазолов образуется осколочный ион

PhCO с массой 105, что указывает на наличие фенильного заместителя в С(5) положении гетероцикла.

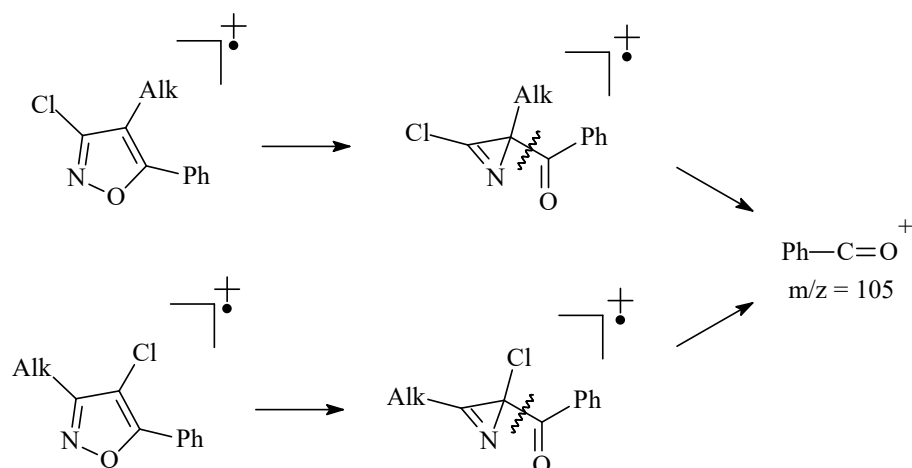


Схема 89

Этих данных недостаточно для определения структуры изоксазолов **12a-d**, поскольку ион PhCO^+ может образовываться при распаде как 4-алкил-5-фенил-3-хлоризоксазолов, так и 3-алкил-5-фенил-4-хлоризоксазолов. Поэтому для подтверждения строения изоксазолы **12a** и **12b** были получены встречным синтезом (параграф 2.10). Данные ЯМР спектров ^1H и ^{13}C для 4-алкил-5-фенил-3-хлоризоксазолов, полученных встречным синтезом, и таких же спектров для второго изомера, полученного нитрозированием 3-алкил-2-фенил-1,1-дихлорциклопропанов, находились в хорошем соответствии, что однозначно подтвердило структуру **12**.

Можно предложить следующую схему образования изоксазолов **11a-d** и **12a-d** (схема 90): первоначально нитрозоний-катион координируется по С(1)-С(2) связи малого цикла, после размыкания которой и локализации его у С(2) или С(1) атома образуется дихлорметильный, либо бензильный карбокатионы (А и Б). Последующая гетероциклизация и ароматизация приводят к образованию изоксазолов **11** и **12**. Примерно равное соотношение образующихся региоизомеров говорит о равной вероятности обоих путей реакции. Причины региоселективности обсуждаются в параграфе 2.11.

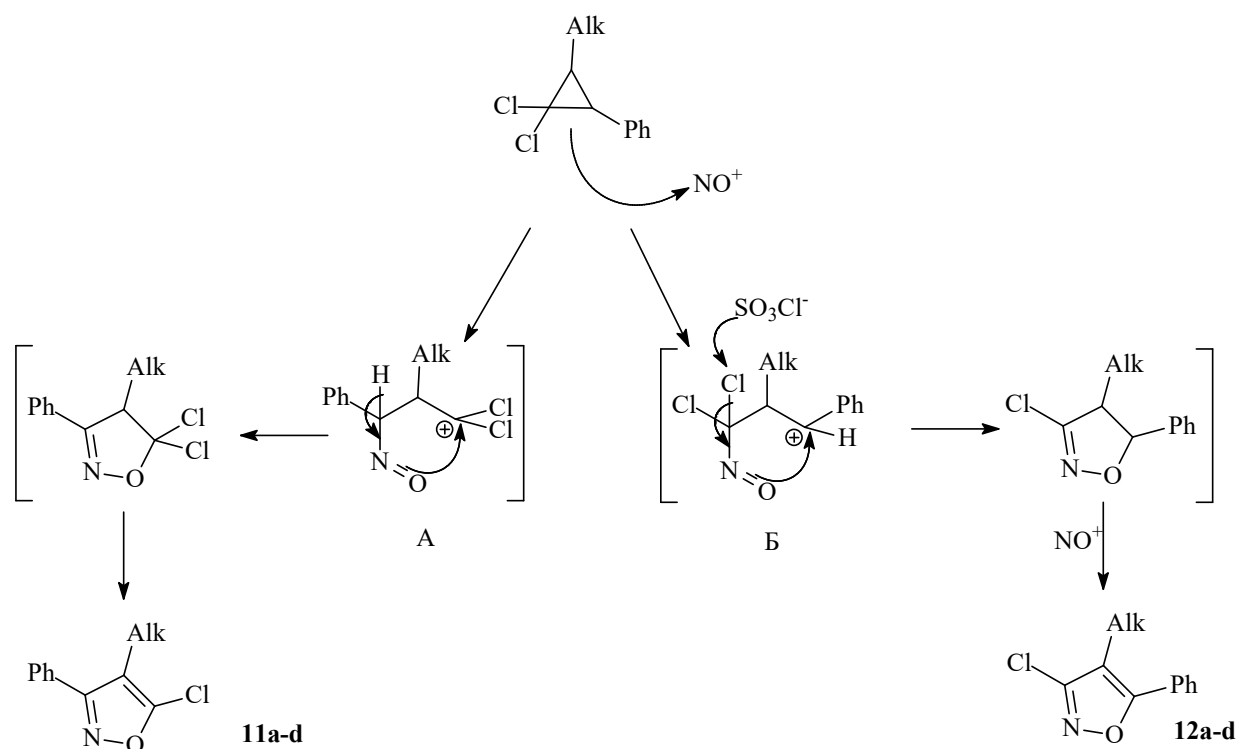


Схема 90. Предполагаемая схема механизма реакции нитрозирования 3-алкил-2-арил-1,1-дихлорциклопропанов

Таким образом, введение алкильного заместителя изменяет региоселективность реакции. В исходном циклопропане все также разрывается связь C(1)-C(2), но возможно образование как дигалогенметильного, так и бензильного карбокатионов.

2.5. Взаимодействие *гем*-дибромциклопропанов с нитрозирующими агентами

Синтез 5-бромизоксазолов представляет значительный интерес, поскольку их удобно использовать как прекурсоры в реакциях кросс-сочетания для функционализации изоксазольного цикла. Ранее в работе [108] удалось получить 3-арил-5-бромизоксазолы нитрозированием дибромциклопропанов хлорсульфатом нитрозония. Однако реакция осложнялась образованием 4,5-дибромизоксазолов. Наши попытки провести нитрозирование-гетероциклизацию *гем*-дибромциклопропанов с использованием нитрозилсерной кислоты не приводили к удовлетворительным результатам: были получены смеси трудноразделимых продуктов бромирования изоксазола и арильного заместителя.

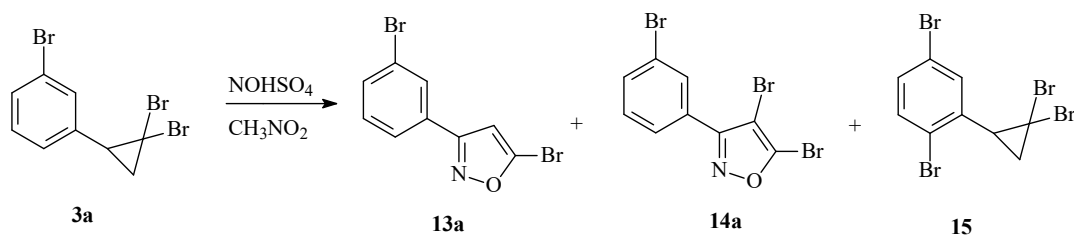


Схема 91

Таблица 8. Нитрозирование циклопропана **3a** нитрозилсерной кислотой. $T = 60^{\circ}\text{C}$, $[\text{NO}^+]/[\text{ЦП}] = 1.5$

	Время, ч	13a	14a	15
1	1	21	69	-
2	3	20	22	54

Образование продуктов бромирования **14a** и **15** можно объяснить тем, что выделяющийся в ходе реакции нитрозирования бромистый водород способен окисляться в реакционной среде и бромировать 4-ое положение изоксазольного цикла или ароматический радикал исходного циклопропана.

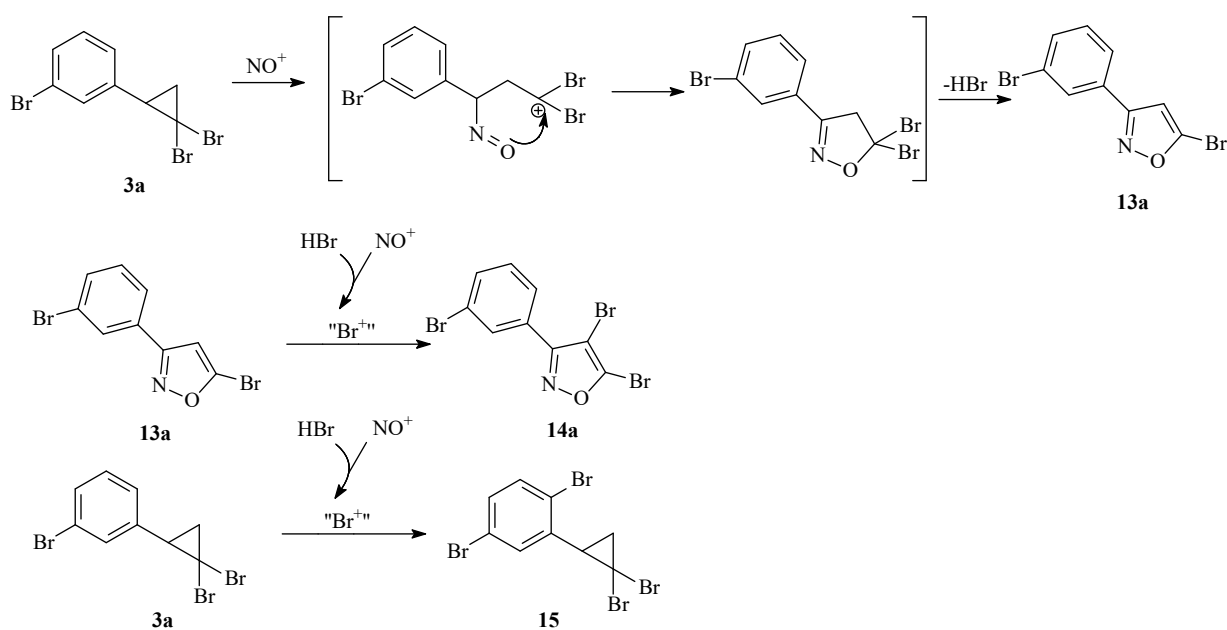


Схема 92

Этот процесс показался нам интересным, поскольку открывает возможности к получению изоксазолов сразу с двумя атомами галогена в изоксазольном цикле. В связи с этим была поставлена задача сделать это направление синтетически перспективным. Оказалось, что для получения 4,5-дибромизоксазолов не требуется каких-либо специфических условий. Достаточно увеличить количество нитрозирующего агента (4-6 эквивалентов) и продлить время реакции до суток. Меньшее время реакции приводит к меньшей конверсии.

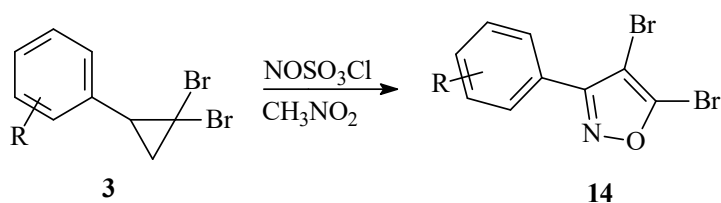


Схема 93

Таблица 9. Превращение 2-арил-1,1-дибромциклопропанов **3** в 3-арил-4,5-дибромизоксазолы **14** в условиях реакции нитрозирования.

ЦП	R	[NO ⁺]:[ЦП]	T, °C	τ, ч	конверсия	Продукт	Выход, %
3b	4-Br	4	20	24	100	14b	39
3c	4-Cl	4	20	24	100	14c	73
3d	3-NO ₂	6	20	24	100	14d	88
3e	4-NO ₂	4	20	24	100	14e	86

Другая система, NOCl/AlCl₃, хорошо зарекомендовала себя как мягкая нитрозирующая система для синтеза 5-хлоризоксазолов из гем-дихлоралкилциклопропанов [109]. Эту систему использовали для нитрозирования гем-дибромциклопропанов. Нитрозирование 1,1-дибром-2-(3-нитрофенил)циклопропана (**3d**) и 1,1-дибром-2-(4-нитрофенил)циклопропана (**3e**) тетрахлоралюминатом нитрозония привело к образованию двух изоксазолов: 3-арил-4,5-дибромизоксазолам **14d,e** и 3-арил-4-бром-5-хлоризоксазолам **16d,e** с преимущественным содержанием бромхлоризоксазолов.

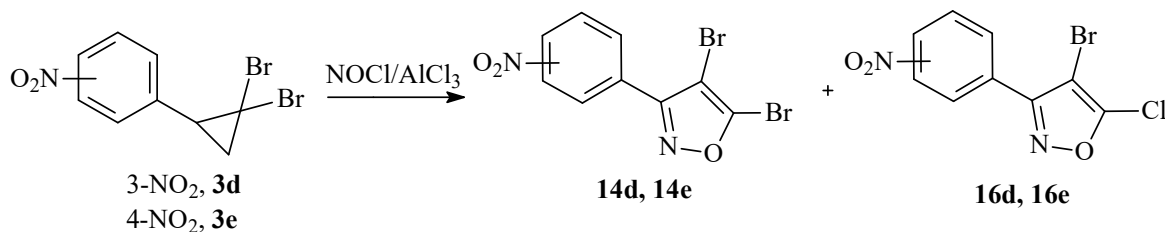


Схема 94

Для 4,5-дибромизоксазолов **14d, 14e** характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ¹³C являются сигналы изоксазольного кольца при 95 - 97 м.д (C-4), 143 - 146 м.д (C-5), 160 - 162 м.д (C-3) [108]. Для 4-бром-5-хлоризоксазолов **16d, 16e** характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ¹³C являются сигналы 90 - 92 м.д. (C-4), 155 - 157 м.д. (C-3), 160 - 162 м.д. (C-5). Существенное отличие в химических сдвигах сигналов, отвечающих C-5-атомам углерода у 4-бром-5-хлоризоксазолов **16d, 16e** и 4,5-дибромизоксазолов **14d, 14e**, обусловлено эффектом “тяжелого атома”. В масс-спектре этих соединений молекулярные ионы имели различную массу и представляли собой кластеры сигналов с относительными интенсивностями 1:2:1 для дибромизоксазола и 3:4:1 для бромхлоризоксазола.

В случае 2-арил-1,1-дибромциклопропанов, с заместителями в ароматическом кольце, способными стабилизировать бензильный катион, результат реакции нитрозирования был совсем другим. Так, в случае 1,1-дибром-2-(4-хлорфенил)циклопропана **3c** в качестве основного продукта реакции нитрозирования с $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$ (80% по спектру ПМР) с хроматографическим выходом 50% было выделено соединение состава $\text{C}_9\text{H}_4\text{Br}_2\text{ClNO}$ согласно данным масс-спектрального анализа: общий вид кластера сигналов молекулярного иона и его масса (M^+ 335) указывают на наличие в молекуле двух атомов брома и одного атома хлора. Однако спектральные характеристики выделенного соединения отличались от описанного 4,5-дибром-3-(4-хлорфенил)изоксазола. На основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектральных данных ему была приписана структура **17c**.

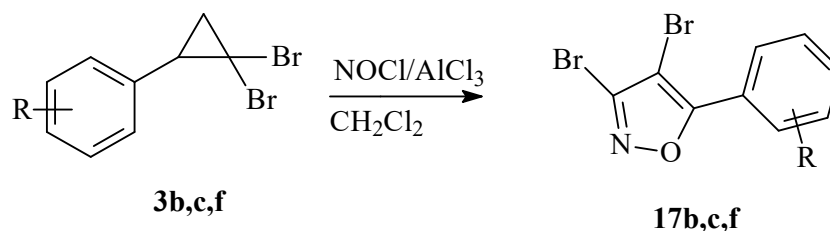


Схема 95

Таблица 10. Превращения 2-арил-1,1-дибромциклопропанов **3** под действием $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$ в CH_2Cl_2 , $[\text{ЦП}]/[\text{NO}^+] = 1:2$, при $\tau = 24$ ч

№	R	[ЦП]	T, °C	Конверсия 3 , %	Выход, (%)
3b	4-Br	0.42	0 → 20°C	100	17b (30%)*
3c	4-Cl	0.45	0 → 20°C	90	17c (50%)*
3f	H	0.36	0 → 20°C	100	17f (32%)

Строение полученных соединений **17** было подтверждено данными ЯМР ^{13}C , результатами масс-спектрального анализа и встречным синтезом. Данные ЯМР ^{13}C для 5-арил-3,4-дибромизоксазолов сравнивались со спектрами, зарегистрированными в аналогичных условиях для 3-арил-4,5-дибромизоксазолов [108]. Так, если для 3-арил-4,5-дибромизоксазолов характеристичным сигналом в спектрах ^{13}C является сигнал при ~160-162 м.д., отвечающий атому С-3 изоксазольного кольца, то в случае 3,4-дибромизоксазолов (у С-3 атома ароматический заместитель меняется на атом брома) сигнал в этой области отсутствует и смещен в более сильное поле вследствие эффекта “тяжелого атома” (125 м.д.). В масс-спектре (электронная ионизация) 5-арил-3,4-дибромизоксазолов присутствует “интенсивный” осколочный ион, отвечающий частице

ArC=O, что свидетельствует о том, что ароматический радикал располагается у C-5 атома углерода изоксазольного цикла.

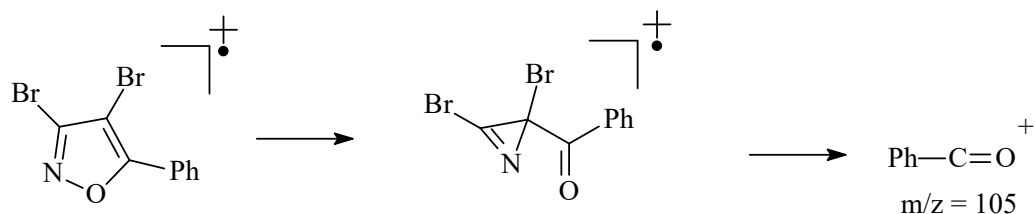


Схема 96

Таким образом, региоселективность нитрозирования 2-арил-1,1-дибромциклопропанов в реакции с тетрачлоралюминатом нитрозония в значительной степени определяется характером заместителя в ароматическом кольце. В случае циклопропанов **3b,c,f** с заместителями, способными стабилизировать бензильный катион, реализуется путь а (схема 97), приводящий к изоксазолам **16b,c,f**. В случае циклопропанов **3d, 3e** бензильный карбокатион дестабилизирован акцепторными группами в ароматическом ядре, и при нитрозировании образуется дибромметильный катион, в котором в условиях реакции возможен процесс перегалогенирования (путь b). Последующая гетероциклизация приводит к образованию диброми- или бромхлоризоксазолинов, а выделившийся бромистый водород в ходе реакции окисляется и бромует 5-галогенизоксазолы, приводя к соединениям **16**.

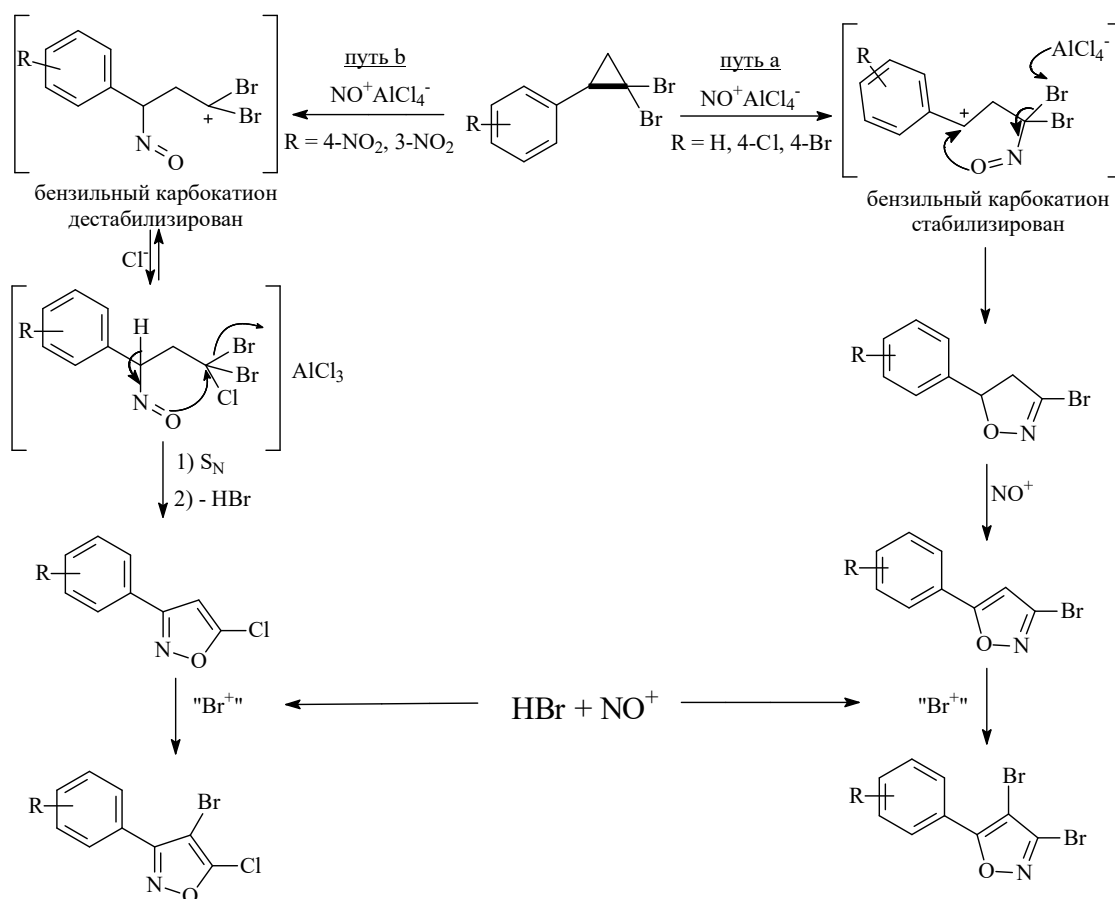


Схема 97. Предполагаемая схема механизма реакции нитрозирования 1,1-дибром-2-арилциклопропанов

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

Лекарственные соединения, содержащие в своей структуре одновременно и изоксазольный цикл, и атом или атомы фтора, достаточно широко представлены на рынке медицинских препаратов. Например, рисперидон – антипсихотическое лекарство, фтормусцимол – психоактивное вещество, лефлуномид – противоревматическое средство. Показано также, что фторарильные и фторалкильные аналоги вальдекоксиба обладают сильной ингибирующей активностью в отношении циклооксигеназы-2 [110]. В литературе способы получения фторизоксазолов представлены очень скудно и подробно обсуждаются в литературном обзоре настоящей диссертации. Таким образом, разработка новых удобных способов получения фторизоксазолов – актуальная и своевременная задача.

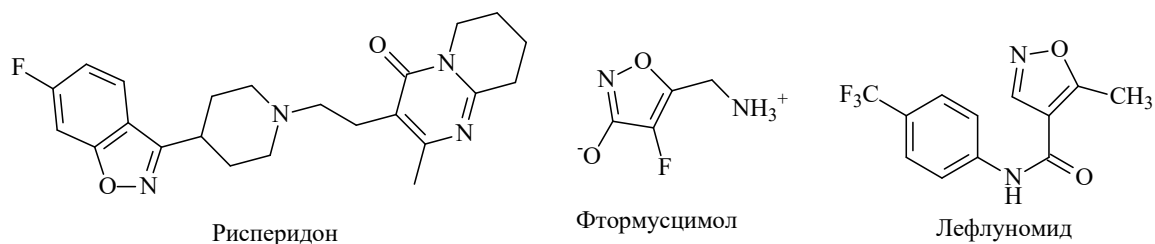


Схема 98

Как следует из наших предыдущих исследований, *гем*-дигалогенциклопропаны реагируют с нитрозирующими агентами и дают хорошие выходы 5-галогенизоксазолов (параграф 2.3). Нами изучена возможность получения 5-фторизоксазолов взаимодействием *гем*-бромфторциклопропанов **4** с хлорсульфатом нитрозония в качестве мягкого нитрозирующего агента, используя нитрометана в качестве растворителя, который способен умеренно растворять нитрозирующие агенты, является ненуклеофильным растворителем и непосредственно не участвует в синтезе.

Для *гем*-бромфторциклопропанов **4a-f** с акцепторными заместителями в бензольном кольце реакция нитрозирования протекает высокорегиселективно с образованием 5-фторизоксазолов **18a-f**.

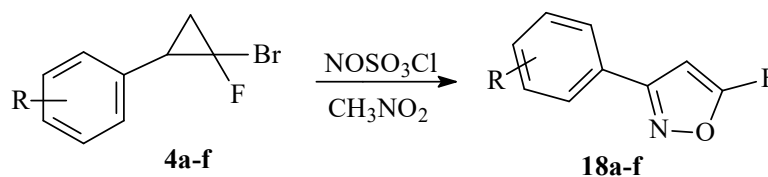


Схема 99

Таблица 11. Превращения *гем*-бромфторциклопропанов **4a-f** в 5-фторизоксазолы **18a-f**, **18l**, **18m** нитрозированием хлорсульфатом нитрозония. $\tau = 1$ ч, $T = 20^\circ\text{C}$.

ЦП	R	Изоксазол, %	Выход, %
4a	3-Br	18a	64
4b	3-Cl	18b	77
4c	3-NO ₂	18c	75
4d	2-Cl	18d	41
4e	4-NO ₂	18e	79
4f	2-NO ₂	18f	63

5-Фторизоксазолы **18a-f** были выделены и охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H характеристичным сигналом является сигнал протона при C(4) изоксазольного цикла, представляющий собой дублет в области 5.8-6.0 м.д. с $^3J_{\text{HF}} = 7.5$ Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C характеристичными сигналами являются сигналы, отвечающие атомам углерода изоксазольного цикла: интенсивный сигнал HC(4) в виде дублета в области 78 м.д. ($^2J_{\text{CF}} = 16.8$ Гц), и два

четвертичных сигнала - в виде дублетов в области 160-170 м.д. ($^3J_{CF} = 5.9$ Гц), и 160-170 м.д. ($^1J_{CF} = 296.5$ Гц). Таким образом, из данных спектров ЯМР однозначно следует, что заместители находятся в 3 и 5 положениях гетероцикла, но, где именно какой, однозначно определить невозможно. Окончательное строение синтезированных изоксазолов было установлено методом РСА для 3-(4-хлорфенил)-5-фторизоксазола.

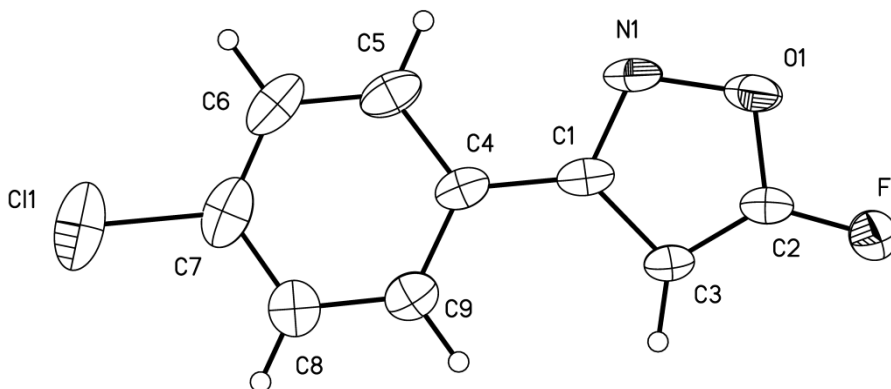
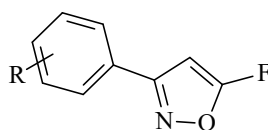


Рис 2. Общий вид молекулы 3-(4-хлорфенил)-5-фторизоксазола в кристалле по данным РСА в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$).

Однако при анализе масс-спектров электронной ионизации фторизоксазолов наряду с сигналами, отвечающими заряженным частицам M^+ (молекулярный ион), $M-CO$, $M-CO-HCN$, $M-CO-R$ с массой 134, наблюдается сигнал с m/z 107 с интенсивностью, как правило, 100%, соответствующий частице C_6H_4CF , из чего следует, что фрагментация изоксазольного цикла сопровождается миграцией атома фтора.

Таблица 12. Состав, m/z и относительная интенсивность сигналов в масс-спектрах электронной ионизации 5-фторизоксазолов



m/z (I_{rel})						
R	M^+	-CO	-CO -HCN = [RC ₆ H ₄ CF] ⁺	-CO-R	[C ₆ H ₄ CF] ⁺	
1	3-Cl	197 (5)	169 (35)	142 (53)	134 (17)	107 (100)
2	3-Br	241 (2)	213 (13)	186 (12)	134 (100)	107 (95)
3	3-NO ₂	208 (89)	180 (4)	153 (10)	134 (100)	107 (72)
4	4-NO ₂	208 (1)	180 (22)	153 (40)	134 (70)	107 (100)
5	4-Br	241 (5)	213 (20)	186 (37)	134 (85)	107 (100)
6	4-Cl	197 (5)	169 (51)	142 (80)	134 (50)	107 (100)
7	2-Cl	197 (5)	169 (48)	142 (80)	134 (35)	107 (100)
8	4-F	181 (1)	153 (50)	126 (100)*		107 (20)
9	H	163 (2)	135 (70)	108 (100)	-	107(50)

Для более детального исследования распада 5-фторизоксазолов был использован метод тандемной масс-спектрометрии. В спектре MS² 5-фтор-3-(3-хлорфенил)изоксазола **18b** выделенного молекулярного иона 197 (M⁺) при распаде образуется ион с m/z 169 [M-CO]⁺, который затем теряет или молекулу HCN m/z 142 [M-CO-HCN]⁺, или атом Cl m/z 134 [M-CO-R]⁺. Дальнейшая фрагментация как иона с m/z 134 так и иона с m/z 142 приводит только к иону с m/z 107 – условной частице [C₆H₄CF]⁺.

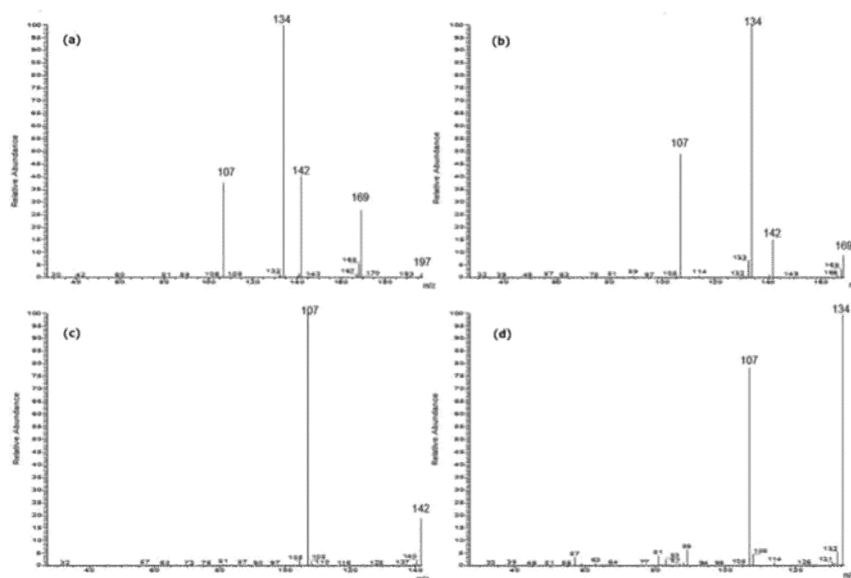


Рис 3. MS²-спектры. а) Молекулярного иона m/z 197 [M⁺]; б) Иона с m/z 169 [M-CO]⁺; в) Иона с m/z 142 [M-CO-HCN]⁺; д) Иона с m/z 134 [M-CO-Cl]⁺.

Используя расчетные методы (метод DFT, функционал B3LYP, базис 6-311+G(d,p)) было проанализировано строение промежуточных соединений, образующихся при распаде 5-фторизоксазолов в условиях электронной ионизации, и механизмы их образования. Согласно расчетам, в исходном катион-радикале (молекулярном ионе) **A** происходит разрыв связи N-O с образованием переходного состояния, которое дальше переходит в азириин **B**, энергия которого на 4.9 кДж/моль больше энергии исходного катион-радикала **A**. В азириине **B** происходит разрыв связи C-C с очень маленькой энергией активации с последующей перегруппировкой в нитрилилд **C**, который может существовать в виде двух конформеров. Один из конформеров **C** способен перегруппировываться в оксазол **D**, а во втором **C'** возможна миграция фтора с образованием кетена **E**. Отщепление частиц CO и HCN может приводить к образованию фторметилбензильного катион-радикала **G**, который способен перегруппировываться в катион-радикал фтортропилия **H** с m/z 107.

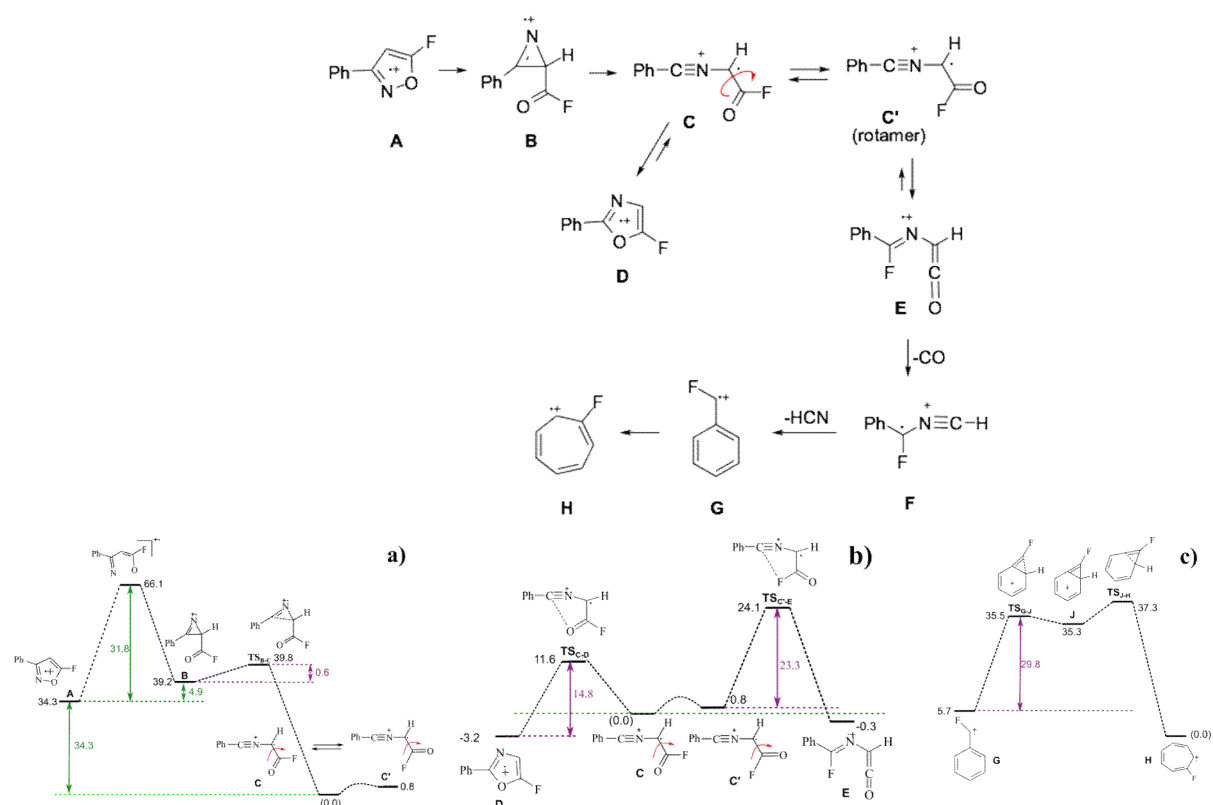


Рис 4. (а). Перегруппировка молекулярного иона **A** в азириин **B** и два ротамерных нитриллида **C** и **C'**. (б). Последующие перегруппировки нитриллидов **C** и **C'**. (с). Перегруппировка **G** во фтортропилий катион-радикал.

Для *гем*-бромфторциклопропанов с заместителями в ароматическом кольце, способными стабилизировать бензильный катион, выходы 5-фторизоксазолов заметно снижались. При этом наряду с изоксазолом в реакционной смеси присутствовали 4-бром-4-фторизоксазолины. Соотношение изоксазола и изоксазолина было примерно 1:1.

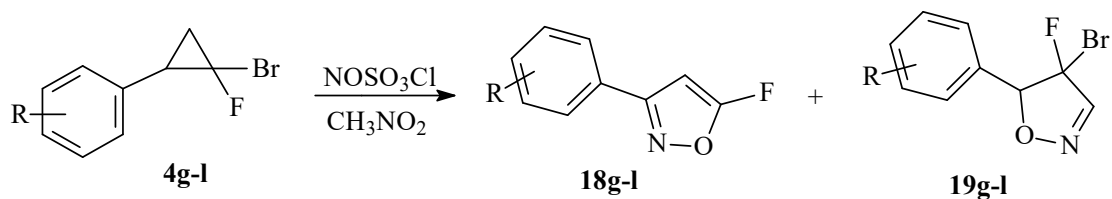


Схема 100

Таблица 13. Превращения *гем*-бромфторциклопропанов **4g-l** в 5-фторизоксазолы **18g-l** и 4-бром-4-фторизоксазолины **19g-l** нитрозированием хлорсульфатом нитрозония. $\tau = 1$ ч, $T = 20^\circ\text{C}$.

ЦП	R	Изоксазол, %	Выход, %	Изоксазолин, %	Выход, %
4g	H	18g	20	19g	24
4h	4-Cl	18h	33	19h	44
4i	4-F	18i	18	19i	45
4j	3-CH ₃	18j	21	19j	30
4k	4-CH ₃ O	18k	-	19k	13
4l	4-Br	18l	30	19l	33

5-Арил-4-бром-4-фторизоксазолины **19g-l** были также выделены и охарактеризованы методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ГХ-МС, HRMS или данными элементного анализа. В спектрах ¹H ЯМР наблюдаются характеристичные сигналы, отвечающие протонам при атомах углерода изоксазолинового цикла: 5.70 м.д., дублет и 7.70 м.д., уширенный синглет. Величина КССВ (³J_{HF} = 22.5 Гц) свидетельствует в пользу образования изоксазолина *E*-конфигурации [111]. В спектрах ¹³C ЯМР характеристичные сигналы отвечают трем атомам углерода изоксазолинового цикла: 90.6 д (²J_{CF} = 19.8 Гц, C-O), 102.8 д (¹J_{CF} = 271.5 Гц, BrCF), 146.4 д (²J_{CF} = 22.7 Гц, C=N). В масс-хроматограмме изоксазолинов присутствует интенсивный молекулярный ион, а также осколочные ионы с массами, отвечающими частицам, M⁺ – Br, M⁺ – HC=N-O, M⁺ – Br – HCN, а также Ar-CHF, Ar-C=O. Предполагаемая схема распада изоксазолинов в условиях электронной ионизации (схема 100):

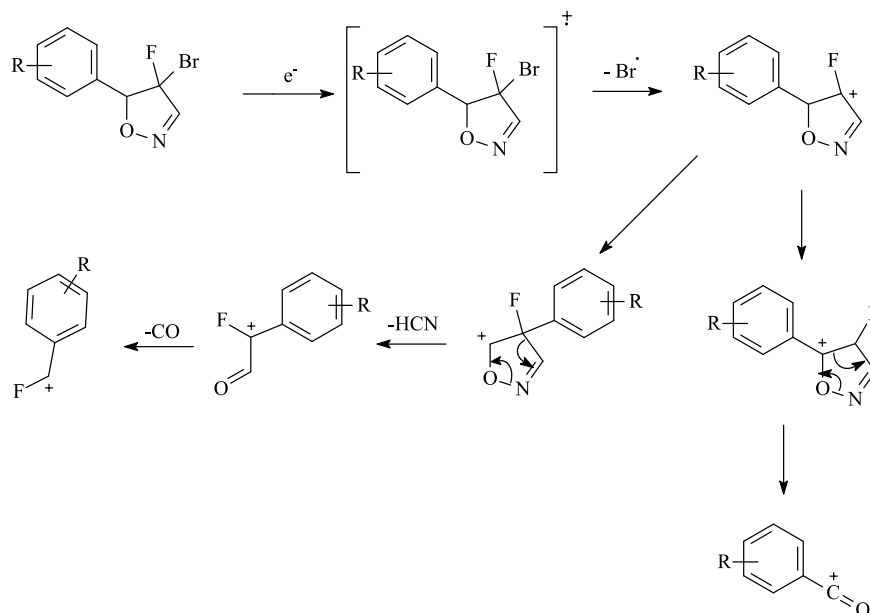


Схема 101. Предполагаемая схема распада 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов в условиях электронной ионизации

Механизм образования изоксазолов и изоксазолина обсуждается в параграфе 2.11.

Таким образом, нами предложен способ синтеза 5-фторизоксазолов нитрозированием *гем*-бромфторарилциклопропанов хлорсульфатом нитрозония.

2.7. Взаимодействие *гем*-бромфторарилциклопропанов с тетрафторборатом нитрозония

В исследованиях, проводимых параллельно в научной группе проф. Авериной Е.Б., было показано, что нитрозирование *гем*-бромфторарилциклопропанов тетрафторборатом нитрозония (NOBF₄) в ацетонитриле в результате трехкомпонентной реакции приводит к образованию *N*-оксидов 4-фторпиримидина [112]. Мы использовали в реакции *гем*-бромфторарилциклопропанов с тетрафторборатом нитрозония ненуклеофильный растворитель – нитрометан. В этом случае основными продуктами нитрозирования малого цикла для соединений **4g-m** в реакционной смеси оказались изоксазолины **19g-m**. Спектры реакционных смесей содержали лишь следовые количества изоксазолов (таблица 14).

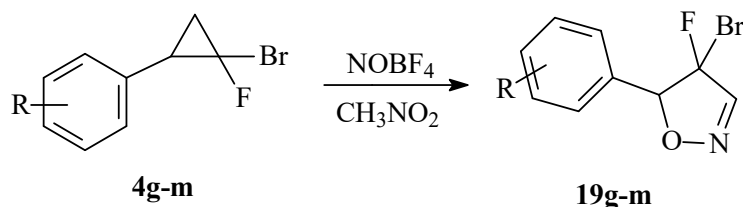


Схема 102

Таблица 14. Превращения *гем*-бромфторциклопропанов **4g-m** в 4-бром-4-фторизоксазолины **19g-m** нитрозированием NOBF₄. 1.1 экв NOBF₄, MeNO₂, 0-20°C, 24 ч.

Циклопропан	R	Изоксазолин	Выход, %
4g	H	19g	38
4h	4-Cl	19h	33
4i	4-F	19i	40
4j	3-CH ₃	19j	35
4k	4-CH ₃ O	19k	7
4l	4-Br	19l	43
4m	4-CH ₃	19m	38

Как следует из данных таблицы 14, выходы изоксазолинов **4g-m** не превышали 43%. Следует отметить, что реакция нитрозирования *гем*-бромфторциклопропанов протекала довольно медленно. Так, конверсия циклопропанов **4g-m** в изоксазолины **19g-m**, за 1 час составила всего 20%. За 24 часа конверсия циклопропанов **4g-m** достигала 100%, но из спектров ЯМР ¹H было очевидно, что в течение этого времени реакция осложняется образованием побочных продуктов. В более слабом поле относительно сигнала HC=N

изоксазолинов (7.70 м.д.) появлялись новые сигналы, свидетельствующие о протекании других реакций.

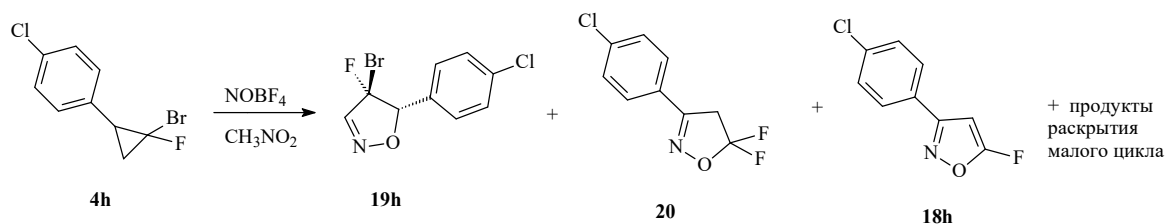


Схема 103

Таблица 15. Оптимизация условий нитрозиования циклопропана **4h** с NOBF_4 в нитрометане.

	[4h], М	NOBF_4 , экв	T, °C	T, ч	Состав реакционной смеси, %				
					4h (Z/E)	19h	20	18h	Продукты раскрытия цикла
1	0.3	1.1	0-20	3	58 (1.6:1.4)	23	3	-	16
2	0.3	1.1	0-20	24	-	20	-	5	75
3	0.1	1.2	0-5	5	50 (1.4 : 1)	30	-	-	20
4	0.06	1.1	20	24	-	35	20	10	35
5	0.02	3	20	3	53 (3 : 1)	27	10	5	5
6	0.01	2	20	48	48 (2 : 1)	34	12	6	-
7	0.01	4			-	25	-	13	62

Используя **4h** в качестве модельного соединения, были оптимизированы условия реакции путем варьирования концентраций, температур и соотношений реагентов. Для циклопропана **4h** при концентрации 0,3 моль/л циклопропана наряду с изоксазолином наблюдали образование 4-хлорбензойной кислоты и 4-хлорбензонитрила (последний был обнаружен методом ГХ-МС), которые образовались в реакционной смеси в количествах, сравнимых с количествами изоксазолина **19h** (таблица 15, оп. 2). Понижение температуры реакции до 0°C значительно уменьшало скорость реакции, но не изменяло состав реакционной смеси: исходный циклопропан **4h**, изоксазолин **19h** и продукты деструкции малого цикла также присутствовали и в смеси, полученной через 5 часов после начала реакции (таблица 15, оп. 3). При этом соотношение *E/Z*-изомеров непрореагировавшего возвращенного из реакции циклопропана **4h** изменялось в пользу *Z*-изомера (таблица 15, оп 3.5).

Уменьшение концентрации циклопропана **4h** до 0,01-0,02 моль/л привело к образованию еще одного продукта - 5,5-дифторизоксазолина **20**. Строение изоксазолина **20** было установлено методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии и масс спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H присутствует характеристичный сигнал в виде триплета при 3.7 м.д. с КССВ 14.5 Гц, отвечающий протонам изоксазолинового цикла. В спектрах ^{13}C характеристичными сигналами являются сигналы C(4) (триплет при 41.4 м.д. $^2J_{\text{CF}} = 31.5$

Гц) и C(5) изоксазолинового цикла (триплет при 130-135 м.д. с $^1J_{CF} = 265.0$ Гц). В масс-спектре молекулярный ион имел массу, отвечающую брутто-формуле 5,5-дифторизоксазолина **20**.

Наконец, наряду с изоксазолином **19h** были обнаружены незначительные количества 5-фторизоксазола **18h**.

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 любыми нитрозирующими агентами (NOBF_4 , NOSO_3Cl , $\text{NaNO}_2 + \text{CF}_3\text{COOH}$) с высокими выходами с образованием соответствующего изоксазолина *E*-конфигурации. *Z*-Изомер, напротив, реагирует неселективно и образует сложные смеси трудно идентифицируемых соединений, предположительно продуктов окисления и, только в случае реакции с хлорсульфатом нитрозония, позволяет с хорошими выходами получить 5-фторизоксазол.

Таблица 16. Превращения *E*-/*Z*-изомеров *гем*-бромфторциклопропанов в условиях реакции нитрозирования.

R	<i>E</i> / <i>Z</i>	Реагент	NO^+ , экв	Время, ч	Изоксазолин, %	Изоксазол, %
4-Cl	<i>E</i>	NOBF_4	1,2	20	64	0
4-Cl	<i>E</i>	NaNO_2 / CF_3COOH	3	4	65	0
4-Br	<i>E</i>	NOBF_4	1.2	20	73	0
4-Br	<i>E</i>	NaNO_2 / CF_3COOH	3	4	67	0
H	<i>E</i>	NOBF_4	1.2	3	44	0
4-F	<i>E</i>	NOSO_3Cl	1.2	2	70	0
3-Me	<i>E</i>	NOSO_3Cl	1.2	1	30	0
4-Cl	<i>Z</i>	NOBF_4	1.1	6	6	5
4-Cl	<i>Z</i>	NOSO_3Cl	1.6	3.5	0	63

Возникает вопрос, почему *E*-изомер при нитрозировании с хлорсульфатом нитрозония и тетрафторборатом нитрозония селективно с хорошими выходами дает *E*-изоксазолины, в то время как *Z*-изомер циклопропана в случае тетрафторбората нитрозония реагирует неселективно, и позволяет выделить в некоторых случаях только изоксазол? На наш взгляд, циклизация в случае *Z*-изомера циклопропана не происходит, поскольку в этом случае она бы привела к образованию стерически нагруженного и термодинамически невыгодного *Z*-изоксазолина. Поэтому при нитрозировании *Z*-

циклопропан реагирует с нитрозирующими агентами либо как с кислотами Льюиса с образованием производных пропана, либо с образованием 5-фторизоксазолов, что возможно, поскольку связь C(1)-C(2) стерически более доступна, чем для *E*-циклопропанов.

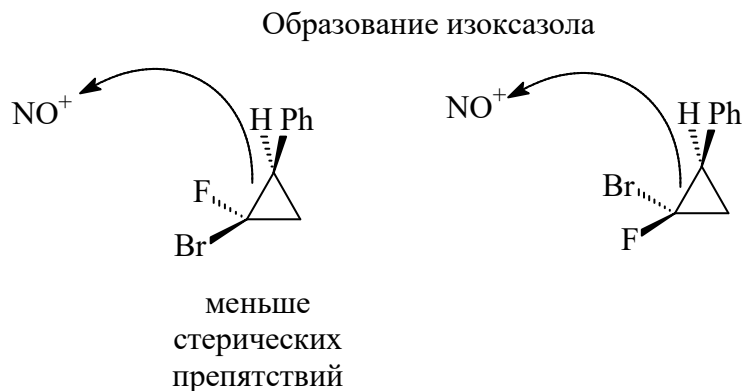


Схема 104

Таким образом, предложен способ синтеза 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов нитрозированием доступных *gem*-бромфторарилциклопропанов, содержащих донорные заместители в ароматическом кольце. Показано, что нитрозирование *E*-изомеров циклопропанов протекает региоселективно с образованием 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов. *Z*-изомеры, напротив, реагируют неселективно и только с хлорсульфатом нитрозония с хорошими выходами дают 5-фторизоксазолы.

2.8. Химические превращения 4-бром-4-фторизоксазолинов

Изоксазолины **19** являются структурными предшественниками 4-фторизоксазолов. Ранее, в работе [113], были синтезированы 4-нитро-4-фторизоксазолины. Авторы обработали изоксазолины MeONa в метаноле и получили 4-фторизоксазолы с выходами до 93%.

Нами была предпринята попытка синтезировать 4-фторизоксазолы аналогичным способом, исходя из 4-бром-4-фторизоксазолинов **19**. Но такие основания, как NEt₃, *t*-BuOK в мягких условиях не приводили к продукту элиминирования, а при нагревании наблюдалось образование продуктов деструкции изоксазолинового цикла.

Элиминировать молекулу бромистого водорода из изоксазолина с образованием 4-фторизоксазолов **21g-m** удалось действием 3 эквивалентов нитрата серебра в растворе этанола. Полная конверсия наблюдалась при комнатной температуре в течение 20 часов или при нагревании 60°C в течение 3 часов.

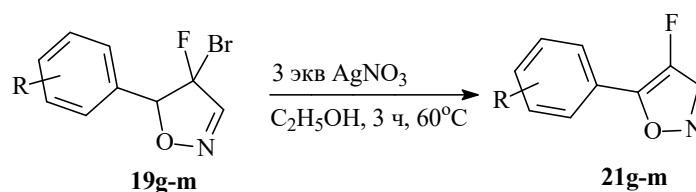


Схема 105

Таблица 17. Дегидробромирование в 4-фтор-4-бромизоксазолинах **19g-m**

Изоксазолин	R	Изоксазол	Выход, %
19g	H	21g	45
19h	4-Cl	21h	60
19i	4-F	21i	76
19j	3-CH ₃	21j	75
19k	4-MeO	21k	60
19l	4-Br	21l	82
19m	4-CH ₃	21m	92

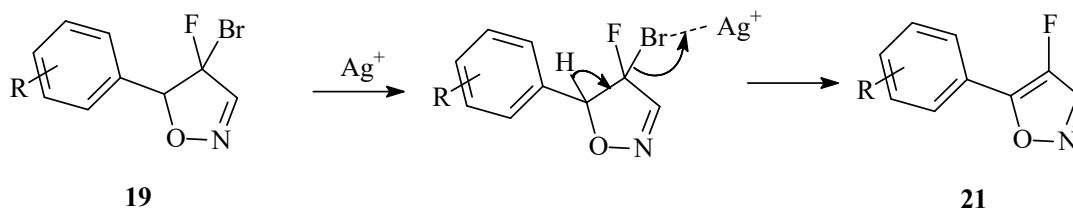


Схема 106

Мягкий ион серебра, как кислота Льюиса, координируется по мягкому атому брома изоксазолина и тем самым способствует элиминированию молекулы бромистого водорода.

Полученные изоксазолы **21g-m** были охарактеризованы методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F масс-спектрометрии и данными элементного анализа. В спектре ЯМР ¹H характеристичный сигнал представлен дублетом при 8.35-8.45 м.д., с ³J_{HF} = 4.2 Гц, отвечающий протону при C(3)-атому углерода изоксазольного цикла. В спектре ЯМР ¹³C характеристичные сигналы представляют собой набор сигналов в слабой области 143.1 д (²J_{CF} = 17.7 Гц), 142.7 д (¹J_{CF} = 256.2 Гц), 152.6 д (²J_{CF} = 17.7 Гц) м.д., отвечающие C(3), C(4) и C(5), соответственно, атомам углерода изоксазольного цикла. В масс-спектре электронной ионизации характерные сигналы, отвечают m/z частицам [M⁺], [AgCO]⁺, [Ar]⁺.

Заменяв кислоту Льюиса на более жесткую – на хлорид алюминия – нам удалось провести элиминирование фтороводорода. В результате были получены 4-бромизоксазолы **22**.

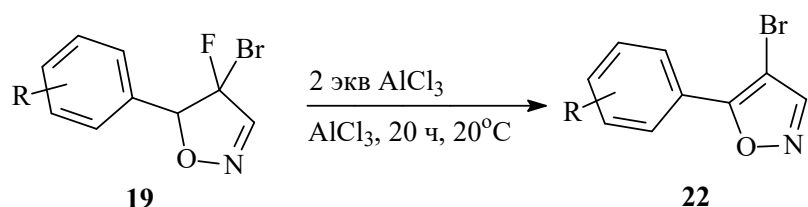


Схема 107

Таблица 18. Дегидрофторирование в 4-фтор-4-бромизоксазолинах

Изоксазолин	R	Изоксазол	Выход, %
19h	4-Cl	22h	95
19l	4-Br	22l	85

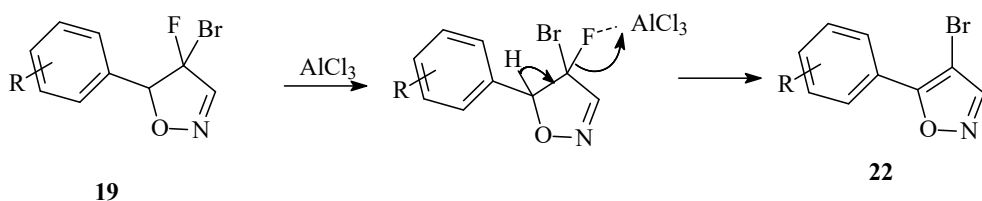


Схема 108

Полученные бромизоксазолы **22** были охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H характеристичный сигнал представлен дублетом при 8.25-8.35 м.д., отвечающий протону при C(3)-атому углерода изоксазольного цикла. В спектре ЯМР ^{13}C характеристичные сигналы представляют собой набор сигналов в слабой области 153.2, 88.9, 163.4 м.д., отвечающий C(3), C(4) и C(5), соответственно, атомам углерода изоксазольного цикла.

Таким образом, исходя из 4-бром-4-фторизоксазолинов, можно селективно получать как 4-фторизоксазолы, так и 4-бромизоксазолы, варьируя жесткость/мягкость кислот Льюиса.

2.9. Синтез 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов из 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов

В [параграфе 2.5](#) нами было отмечено, что при нитрозировании 2-арил-1,1-дибромциклопропанов наряду с 3-арил-5-бромизоксазолами образуются 3-арил-4,5-дибромизоксазолы. Также были подобраны условия для одностадийного синтеза 4,5-дибромизоксазолов из *гем*-дибромциклопропанов. Чтобы изучить синтетические возможности и расширить область этой реакции, было решено ввести в аналогичное превращение *гем*-дихлорциклопропаны и *гем*-бромфторциклопропаны. В случае этих субстратов требуется дополнительное введение бромид-аниона (например, в виде бромид-

тетраметиламмония), поскольку в случае *гем*-дихлорциклопропанов при ароматизации выделяется не бромистый водород, а хлористый, а в случае *гем*-бромфторциклопропанов выделяющийся бромистый водород, окисляясь, бромидирует гетероцикл с низкой конверсией.

Синтез проводили следующим образом. К суспензии 6-7 эквивалентов хлорсульфата нитрозония в нитрометане добавляли 1 эквивалент циклопропана. По окончании реакции нитрозирования (образовывались 5-хлор- и 5-фторизоксазолы соответственно) и, не выделяя изоксазол, в реакционную смесь добавляли Me_4NBr , который окислялся хлорсульфатом нитрозония и бромировал гетероцикл. Отметим, что для циклопропанов **1f**, **1e**, содержащих акцепторные заместители, первая стадия нитрозирования проводилась 20 часов до полной конверсии исходного циклопропана. Для остальных *гем*-дихлорциклопропанов **1**, и *гем*-бромфторциклопропанов **4** полная конверсия наблюдалась за 1 час.



Схема 109

Таблица 19. Однореакторное превращение *гем*-дигалогенциклопропанов в 4,5-дигалогенизоксазолы. 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
1b	Cl,Cl	4-Cl	0.1	А	16b	55
1e	Cl,Cl	3-NO ₂	0.2	В	16e	65
1g	Cl,Cl	3-Br-4-Me	0.2	А	16g	30
1i	Cl,Cl	4-Br	0.1	А	16i	60
1j	Cl,Cl	4-NO ₂	0.2	В	16j	74
4c	Br,F	3-NO ₂	0.2	В	23c	39

Некоторые 4-бром-5-фтор- и 4-бром-5-хлоризоксазолы получались с низкими выходами в результате однореакторного синтеза. Такие соединения были получены бромированием соответствующих изоксазолов.

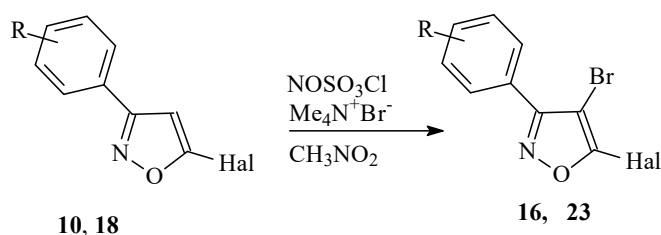


Схема 110

Таблица 20. Бромирование 3-арил-5-галогенизоксазолов. в 4,5-дигалогенизоксазолы.
Условия: 4.5 экв NOSO_3Cl , 3 экв Me_4NBr , $T = 45\text{-}50^\circ\text{C}$, $\tau = 3$ ч. $[\text{ЦП}] = 0.2$ ммоль/мл

Шифр	Hal	R	Продукт	Выход
10h	Cl,Cl	2- NO_2	16h	14
10k	Cl,Cl	2-Cl	16k	45
18a	Br,F	3-Br	23a	31
18b	Br,F	3-Cl	23b	54
18e	Br,F	4- NO_2	23e	77
18h	Br,F	4-Cl	23h	32

Стоит отметить, что проводить нитрозирование *гем*-дихлорциклопропанов можно и нитрозилсерной кислотой. Однако при добавлении органического бромиды образование дигалогенизоксазола не наблюдалось. Применение неорганических бромидов (KBr , NH_4Br) также не привело к образованию дигалогенизоксазолов, видимо, вследствие ограниченной растворимости в нитрометане.

2.10. Встречные синтезы

2.10.1. Подтверждение строения 4-алкил-3-фенил-5-хлоризоксазолов и 4-алкил-5-фенил-3-хлоризоксазолов

Нитрозирование циклопропанов **2a-d** хлорсульфатом нитрозония в нитрометане в течение 24 часов привело к образованию смеси двух изомерных изоксазолов **11a-d** и **12a-d**.

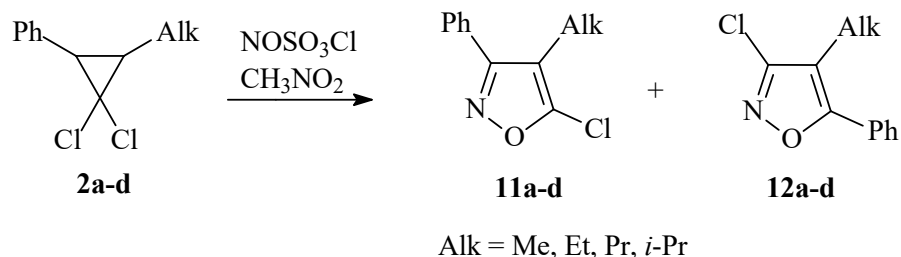


Схема 111

Возникла задача определения строения изоксазолов **12a-d**. Для этого соединение было получено встречным синтезом по следующей схеме:

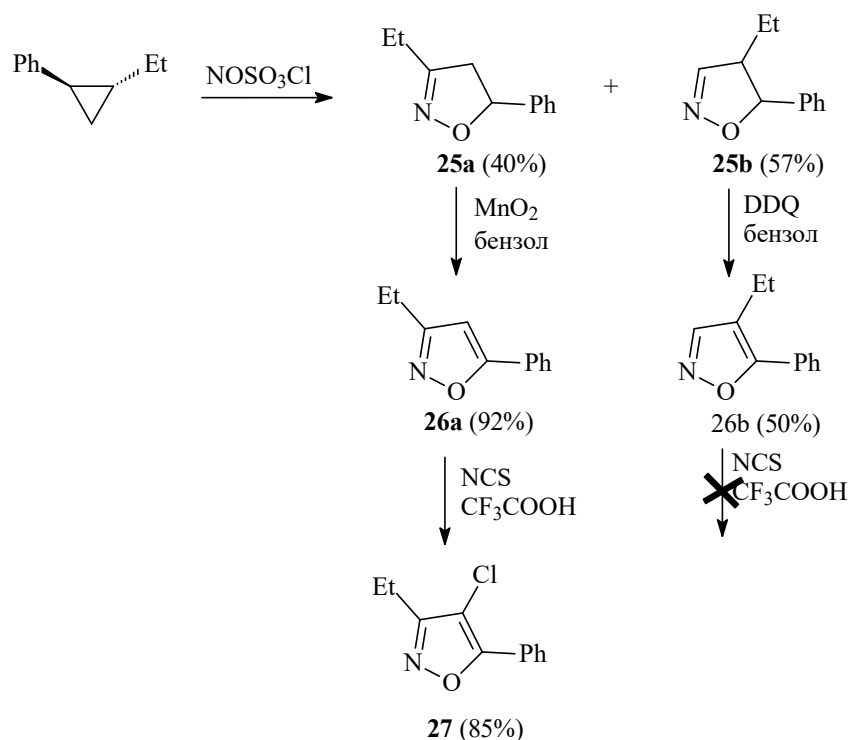


Схема 112

Нитрозирование *транс*-1-этил-2-фенилциклопропана проводили хлорсульфатом нитрозония в хлористом метиле. В результате нитрозирования была получена смесь 5-фенил-3-этилизоксазолина **25a** и 5-фенил-4-этилизоксазолина **25b**, изомеры были выделены в индивидуальном виде хроматографически. Полученные изоксазолины окисляли каждый в отдельности до изоксазолов **26a** и **26b** в присутствии $\gamma\text{-MnO}_2$ [94] и DDQ [95], а затем галогенировали изоксазолы *N*-хлорсукцинимидом [114]. В результате был получен 5-фенил-4-хлор-3-этилизоксазол **27**. Сравнение спектральных данных выделенного нами изоксазола и полученного встречным синтезом показало отсутствие идентичности. 5-Фенил-3-хлор-4-этилизоксазол по этой схеме получен не был: не удалось подобрать условия, позволяющие осуществить галогенирование в электронодефицитное положение 3 изоксазольного цикла.

5-Фенил-3-хлор-4-этилизоксазол **28** был получен по реакции [3+2]-циклоприсоединения хлорнитрилоксида к фенилэтилацетилену:

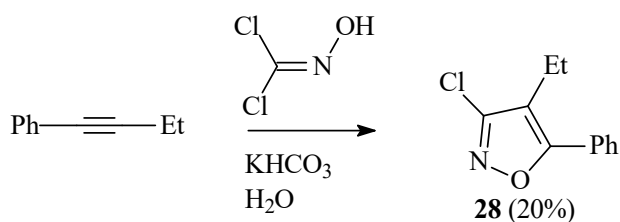


Схема 113

Спектральные характеристики 4-алкил-5-фенил-3-хлоризоксазола **28** и изоксазола **12b** полностью совпадали, что однозначно подтверждало его структуру.

2.10.2. Подтверждение строение 5-арил-3,4-дибромизоксазолов

Нитрозирование 2-арил-1,1-дибромциклопропанов **3b,c,f** в присутствии $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$ в CH_2Cl_2 в течение 24 ч приводило к образованию 5-арил-3,4-дибромизоксазолов **17b,c,f** в качестве основных продуктов.

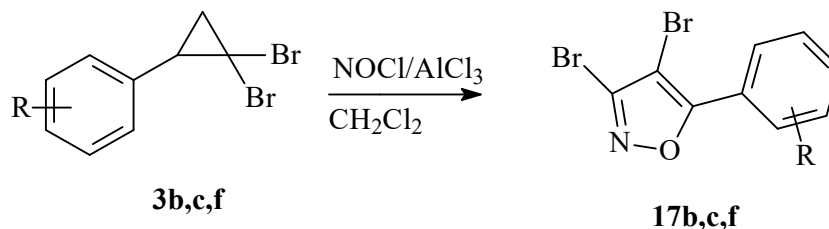


Схема 114

Для подтверждения строения полученных соединений также был проведен “встречный” синтез 3,4-дибром-5-арилизоксазолов, основанный на реакции [3+2]-циклоприсоединения, где в качестве диполя был использован бромнитрилоксид, генерируемый *in situ* из дибромформальдоксида, а в качестве диполярофила – фенилацетилен [115]. Галогенирование полученного 3-бром-5-фенилизоксазола диоксандибромидом с хорошими выходами приводило к 3,4-дибром-5-фенилизоксазолу. Галогенирование 3-бром-5-фенилизоксазола NBS в трифторуксусной кислоте приводило к образованию продуктов электрофильного бромирования и в изоксазольное, и в бензольное кольца.

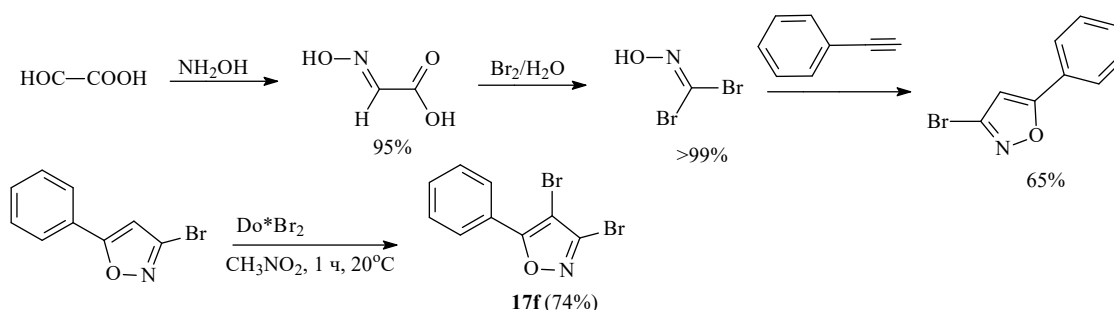


Схема 115

Сигналы полученного изоксазола **17f** в спектрах ^{13}C были идентичны сигналам изоксазола, полученным нитрозированием 1,1-дибром-2-арилциклопропанов тетрачлоралюминатом нитрозония, что однозначно подтвердило их строение.

2.11. Закономерности реакции нитрозирования гем-дигалогенциклопропанов

Как было показано выше, реакция нитрозирования арилзамещенных гем-дихлорциклопропанов протекает высокорегioseлективно с образованием только одного региоизомера – 3-арил-5-хлоризоксазола **10**.

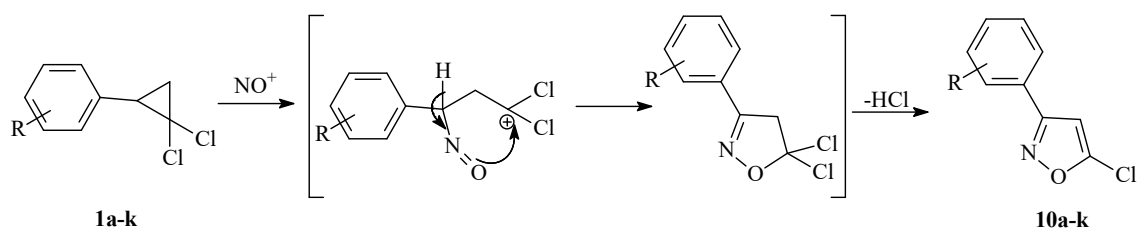


Схема 116

Очевидно, что реакция протекает с разрывом связи C(1)-C(2)-циклопропанового кольца и образованием дигалогенметильного карбокатиона. Последующая гетероциклизация и ароматизация приводят к 3-арил-5-хлоризоксазолу. ВЗМО 2-фенил-1,1-дихлорциклопропана в оптимизированной геометрии локализована преимущественно на связи C(1)-C(2) малого цикла, и именно эта связь участвует в реакции с NO^+ -катионом.

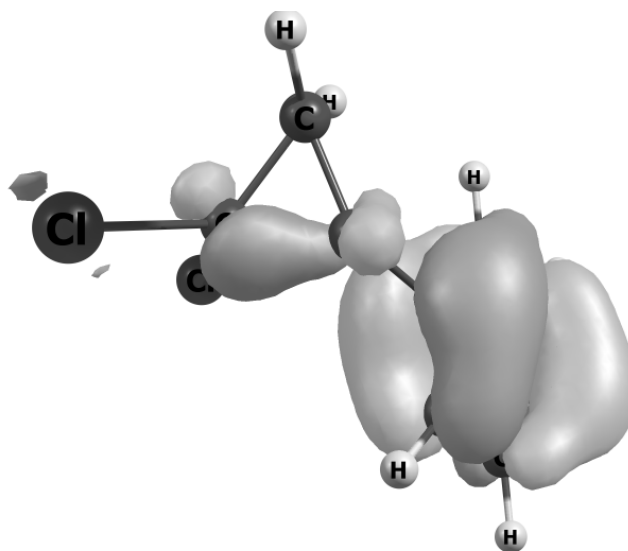


Рис 5. ВЗМО 2-фенил-1,1-дихлорциклопропана в оптимизированной геометрии циклопропана методом функционала плотности V3LYP, базис 6-31G*

В то же время известно, что в результате нитрозирования алкилзамещенных *гем*-дихлорциклопропанов образуется смесь региоизомерных 3-алкил-5-хлор- и 4-алкил-5-хлоризоксазолов независимо от используемого нитрозирующего реагента [109, 116, 117].

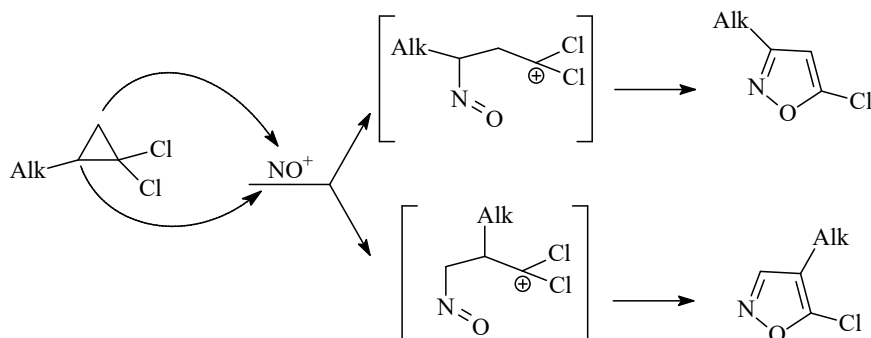


Схема 117

Можно предположить, что в случае циклопропанов с ароматическими заместителями происходит предварительная координация катиона NO^+ с ароматическим заместителем (образование π -комплекса), поэтому происходит региоселективно размыкание связи C(1)-C(2) циклопропанового кольца с образованием дигалогенметильного карбокатиона. В случае циклопропанов с алкильными заместителями частица NO^+ не координируется ни по каким фрагментам исходной молекулы и почти равновероятно атакует как по C(2) атому углерода, так и по C(3). Это предположение согласуется с квантово-химическими расчетами. ВЗМО 2-бутил-1,1-дихлорциклопропана в оптимизированной геометрии (DFT, V3LYP, базис 6-31G*) действительно локализована на связях C(1)-C(2) и C(1)-C(3). Размыкание этих связей с образованием дигалогенметильных карбокатионов, а также последующая гетероциклизация и ароматизация приводят к 3-алкил-5-хлор- и 4-алкил-5-хлоризоксазолам.

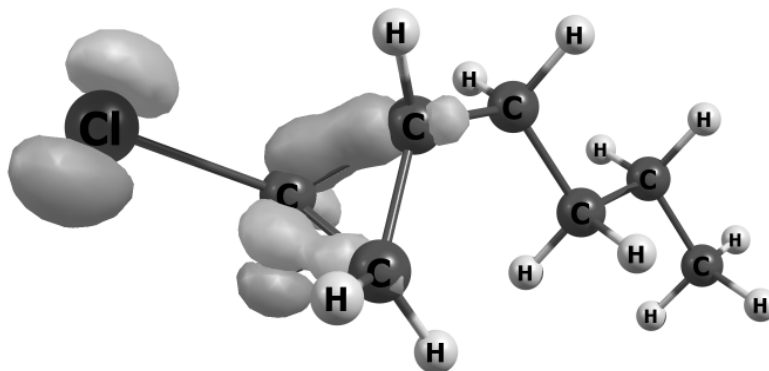


Рис 6. ВЗМО 2-бутил-1,1-дихлорциклопропана в оптимизированной геометрии циклопропана методом функционала плотности V3LYP, базис 6-31G*

При нитрозировании *цис*-2,3-дифенил-1,1-дихлорциклопропана были получены 3,5-дифенил-4,4-дихлоризоксазолин и *N*-оксид 3,5-дифенил-4,4-дихлоразетина [118]

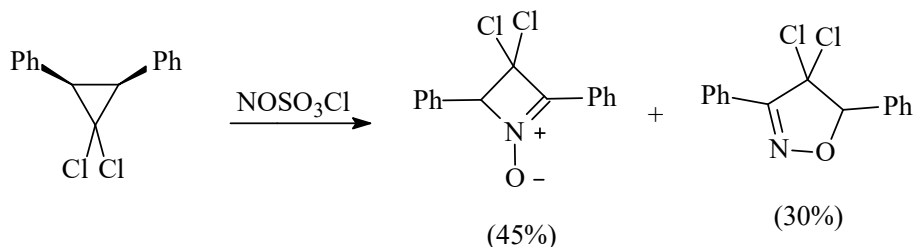


Схема 118

Такое направление реакции вполне объяснимо: атака по C(1)-C(2) или C(1)-C(3) атомам углерода не происходит, поскольку последующие циклизация и ароматизация с образованием 3,4-дифенил-5-хлоризоксазола стерически затруднена по причине пространственного отталкивания двух ароматических колец. Другими словами, реакция

нитрозирования в этом случае уменьшает напряжение в цикле и пространственное отталкивание объемных заместителей. Квантово-химический расчет распределения ВЗМО в оптимизированной геометрии *цис*-2,3-дифенил-1,1-дихлорциклопропана методом функционала плотности ВЗLYP, базис 6-31G* согласуется с экспериментальными данными: ВЗМО на малом цикле локализовано главным образом на связи C(2)-C(3), и именно эта связь разрывается в реакции с катионом NO⁺.

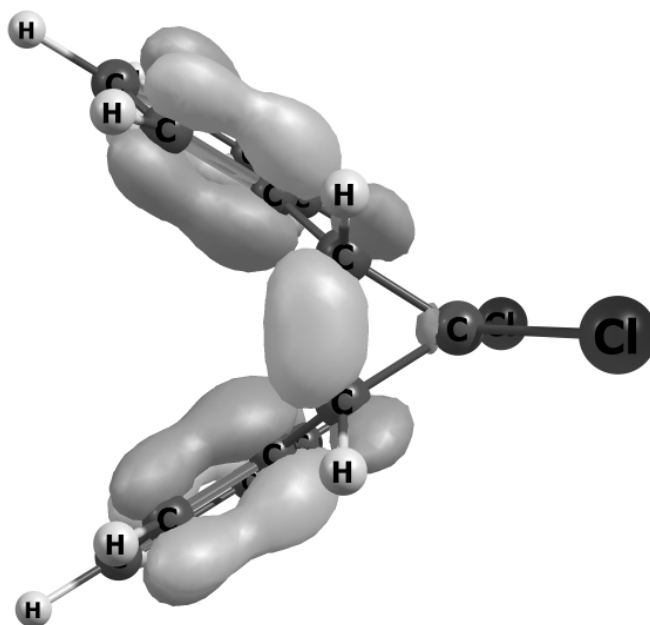
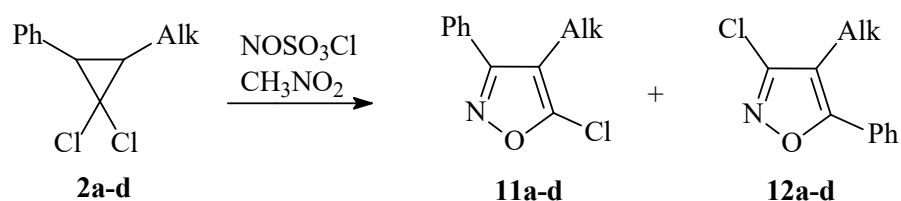


Рис 7. ВЗМО 2,3-дифенил-1,1-дихлорциклопропана в оптимизированной геометрии циклопропана методом функционала плотности ВЗLYP, базис 6-31G*

Анализируя факторы, влияющие на региохимию нитрозирования *гем*-дихлорциклопропанов, нами было принято решение исследовать аналогичные превращения для дизамещенных циклопропанов с арильным и алкильным заместителями. Здесь был получен совсем иной результат в сравнении с предыдущими случаями.



Alk = Me, Et, Pr, *i*-Pr

Схема 119

Первый продукт **11a-d** очень похож на продукт реакции нитрозирования *гем*-дихлорарилциклопропанов, отличающийся только появлением алкильного заместителя при C(4)-атоме углерода гетероцикла. Образование второго продукта **12a-d** можно

объяснить только разрывом связи C(1)-C(2) с образованием бензильного карбокатиона, что необычно для таких структур.

Анализируя структуру полученных изоксазолов, можно заметить, что оба изоксазола образуются в результате раскрытия циклопропана по связи C(1)-C(2) малого цикла. Этот факт подтверждается квантовохимическим расчетом (DFT, B3LYP, базис – 6-31G*), который показывает, что ВЗМО в малом цикле локализуется только на связи C(1)-C(2).

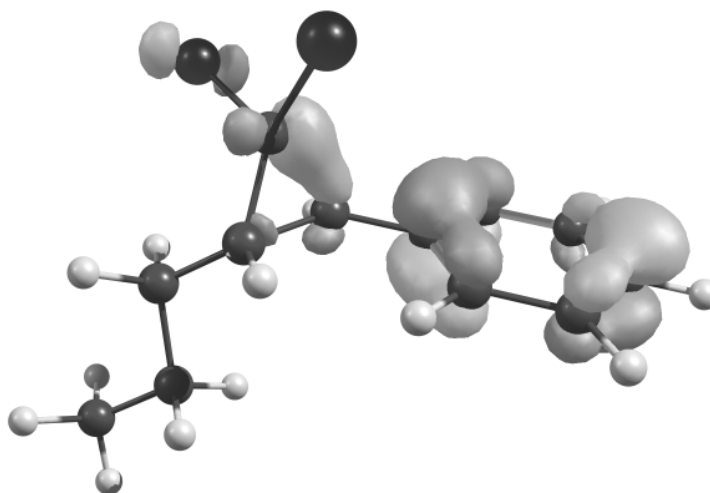


Рис 8. ВЗМО 3-пропил-2-фенил-1,1-дихлорциклопропана в оптимизированной геометрии циклопропана методом функционала плотности B3LYP, базис 6-31 G*

Возможно, введение алкильного заместителя препятствует предварительной координации нитрозирующего агента по ароматической системе (стерический фактор), поэтому связь C(1)-C(2) может разрываться как с образованием бензильного карбокатиона, так и дигалогенметильного карбокатиона. Стоит отметить, что при увеличении длины углеводородного радикала увеличивается доля 4-алкил-5-фенил-3-хлоризоксазола.

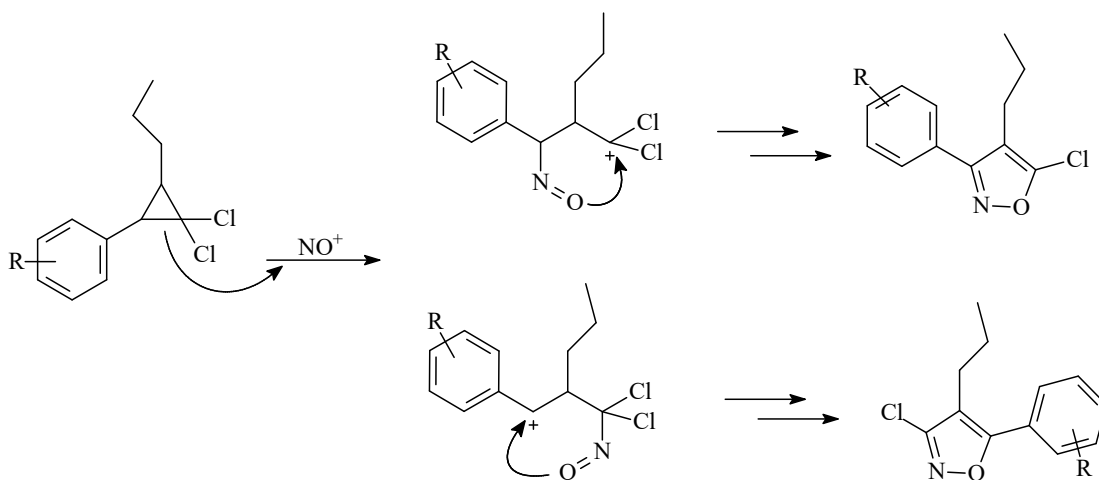


Схема 120

Нами также были исследованы некоторые механистические закономерности реакции нитрозирования *гем*-дибромарилциклопропанов. Главные отличия химизма реакции в этом случае следующие:

1) В ходе гетероциклизации и ароматизации выделяется бромистый водород, который очень легко окисляется до электрофильного брома и способен галогенировать исходный циклопропан или продукты реакции.

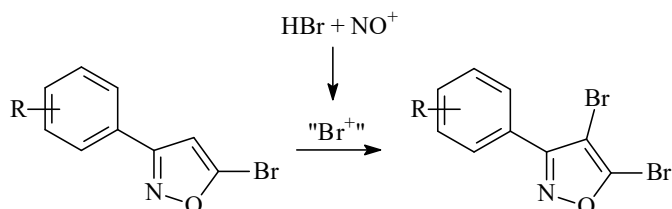


Схема 121

Это важное свойство было применено в синтезе 3-арил-4,5-дибромизоксазолов из *гем*-дибромарилциклопропанов.

2) В зависимости от нитрозирующей системы возможно образование 3-арил-4,5-дибромизоксазола или 5-арил-3,4-дибромизоксазола.

ВЗМО циклопропана также локализовано только на связи C(1)-C(2).

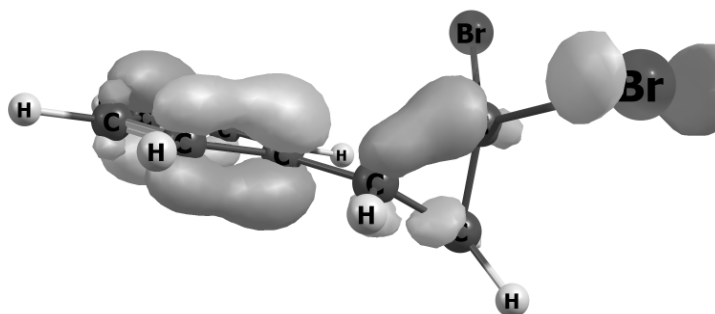


Рис 9. ВЗМО 1,1-дибром-2-фенилциклопропана в оптимизированной геометрии циклопропана методом функционала плотности VZLYP, базис 6-31 G*

Разрыв этой связи может приводить к двум продуктам. Поскольку дибромметильный карбокатион менее стабилизирован в отличие от дихлорметильного карбокатиона вследствие более слабого +M-эффекта атомов брома, то в этом случае наблюдается конкуренция: возможно образование и бензильного, и дибромметильного катионов.

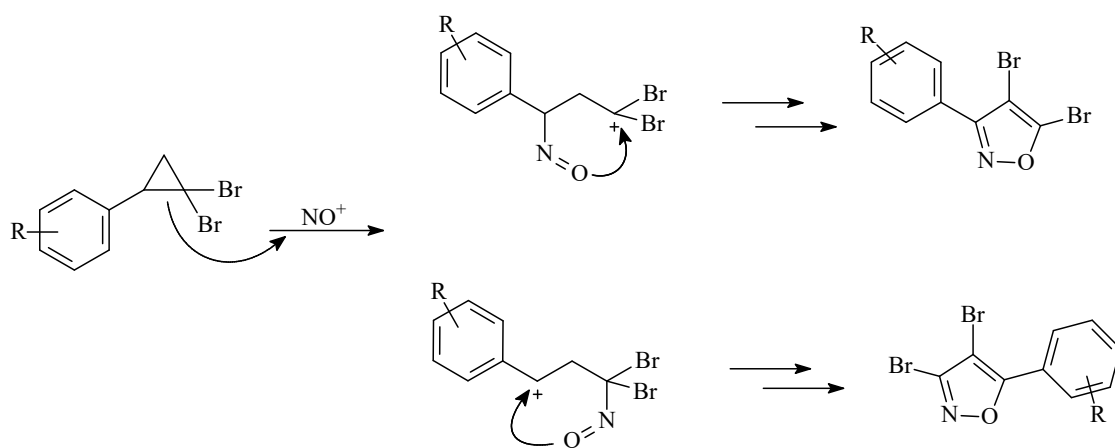


Схема 122

Можно предположить, что тетрахлоралюминат нитрозония координируется преимущественно по атомам галогена, поэтому в этом случае наблюдается образование бензильного карбокатиона в том случае, когда возможна его стабилизация. Напротив, хлорсульфат нитрозония координируется по ароматической системе и приводит к дигалогенметильному карбокатиону, как в случае реакции нитрозирования *гем*-дигалогенарилциклопропанов.

Наконец была исследована реакция нитрозирования *гем*-бромфторарилциклопропанов. Основными продуктами этой реакции были 3-арил-5-фторизоксазол и 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолин.

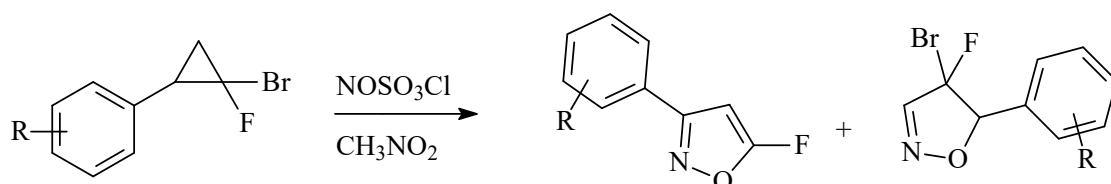


Схема 123

Нами было рассчитано распределение ВЗМО и эффективные заряды на атомах в оптимизированной геометрии циклопропана методом функционала плотности ВЗLYP, базис 6-31G*. Квантовохимический расчет циклопропана показал, что ВЗМО циклопропана локализуется на связях C1-C2 и C2-C3 циклопропанового кольца, именно эти связи и вступают во взаимодействие с нитрозоний-катионом. Расчет эффективных зарядов на атомах углерода малого цикла исключает атаку по C1-атому углерода, поскольку его заряд положительный.

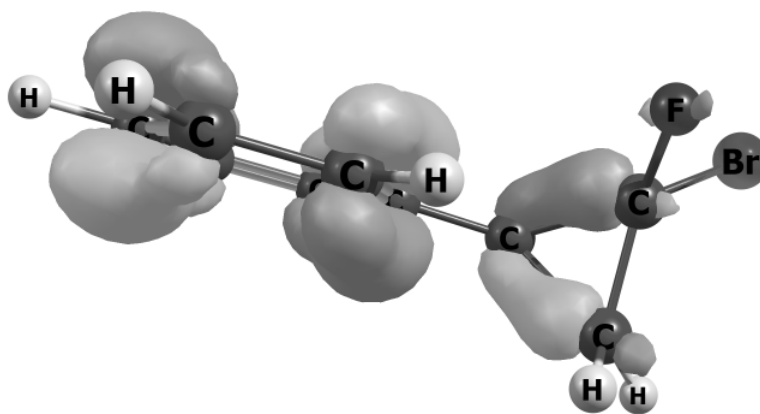


Рис 10. ВЗМО 1-бром-2-фенил-1-фторциклопропана в оптимизированной геометрии циклопропана методом функционала плотности B3LYP, базис 6-31 G*

Исходя из этого, можно предложить два пути протекания реакции:

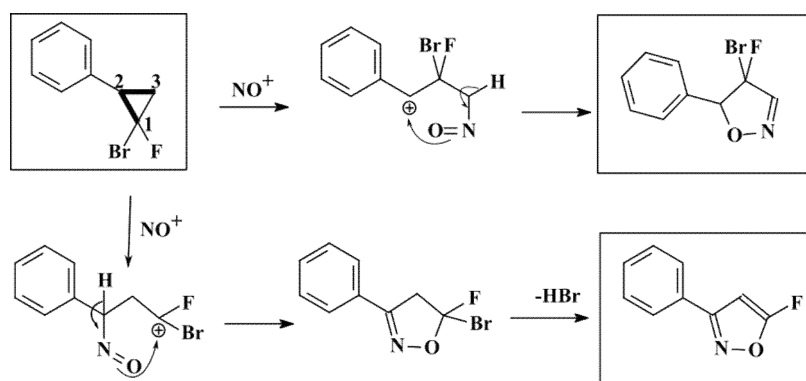


Схема 124

Один путь включает в себя разрыв связи C1-C2. При этом образуется галогенметильный карбокатион, который стабилизируется мезомерным эффектом атомов галогена. Последующая гетероциклизация и отщепление молекулы бромистого водорода приводят к образованию 5-фторизоксазола.

Другой путь включает разрыв связи C2-C3. При этом образуется бензильный карбокатион. Дальнейшая гетероциклизация приводит к образованию бромфторизоксазолинов без дальнейшего отщепления бромистого водорода.

Примечательно, что второй путь хорошо реализуется при заместителях в ароматическом кольце, стабилизирующих бензильный карбокатион 4-Cl, 4-Br и т.д. Если в ароматическом кольце присутствуют заместители, дестабилизирующие бензильный карбокатион, то реализуется только первый путь, приводящий к изоксазолам. Если таких заместителей нет, то реализуются оба пути и образуется примерно эквимольная смесь изоксазол: изоксазолин.

2.12. Закономерности процессов перегалогенирования в реакциях нитрозирования *гем*-дигалогенциклопропанов.

При детальном анализе процессов, сопутствующих основным реакциям нитрозирования-гетероциклизации *гем*-дигалогенциклопропанов, нельзя не обратить внимания на тот факт, что в некоторых случаях в конечном гетероциклическом соединении происходит частичная или полная замена атомов галогена на другие на атомы галогена, присутствующие в нитрозирующем агенте. Наиболее яркие примеры – это реакция нитрозирования *гем*-дибромарилциклопропанов системой NOCl/AlCl₃, где основным продуктом являлся 3-арил-4-бром-5-хлоризоксазол вместо 3-арил-4,5-дибромизоксазола, и реакция нитрозирования *гем*-бромфторарилциклопропанов тетрафторборатом нитрозония, где один из продуктов был 3-арил-5,5-дифторизоксазолин. Образование этих нестандартных продуктов часто было совершенно неожиданным и требовало объяснений.

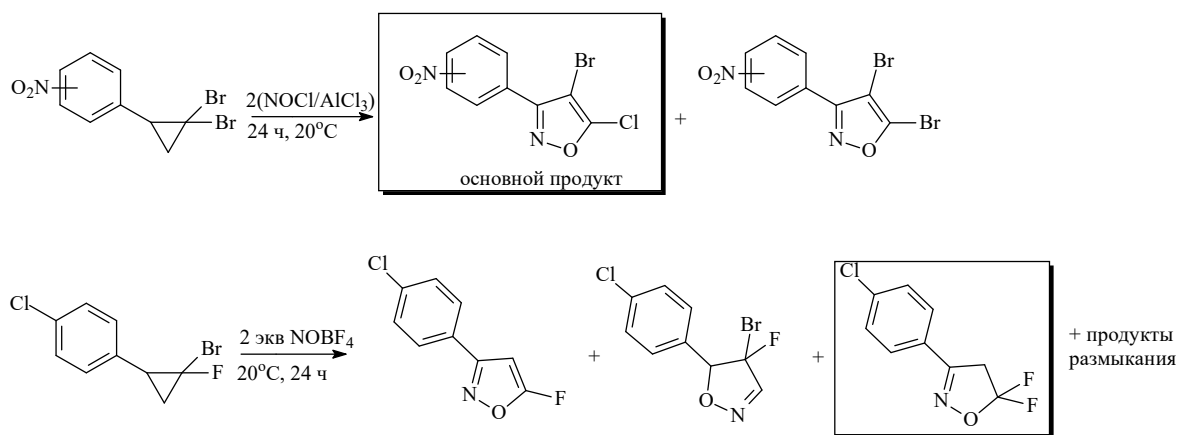


Схема 125

Из этих примеров понятно, что источником галогена для обмена служат атомы галогена из нитрозирующего агента. Очевидно, что замена галогена может происходить либо в исходном циклопропане, либо в конечном продукте, либо в открытом карбокатионе. Литературных данных о реакциях перегалогенирования для *гем*-дигалогенциклопропанов и изоксазолов/изоксазолинов найти не удалось. Также экспериментально, используя кислоты Льюиса (BF₃, SbF₃), нам не удалось осуществить замену атомов галогена в исходном циклопропане. Поэтому мы предполагаем, что галогенный обмен протекает в открытом карбокатионе: карбокатион присоединяет галоген из внешней среды комплексного аниона нитрозирующего агента, а гетероциклизация представляет собой внутримолекулярное нуклеофильное замещение другого галогена.

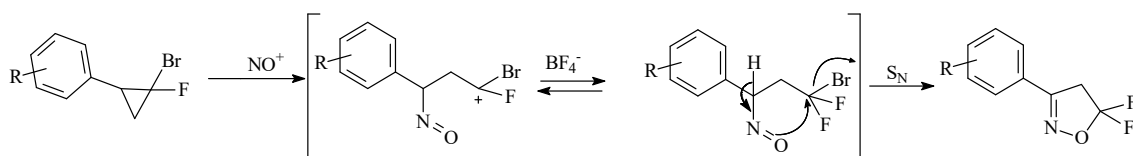


Схема 126

Еще один интересный пример был получен при нитровании *гем*-бромфторциклопропанов системой $\text{NOCl}/\text{AlCl}_3$. Нитрование 1-бром-1-фтор-2-фенилциклопропана тетрахлоралюминатом нитразония в нитрометане привело к образованию 3-фенил-5-хлоризоксазола и 4-бром-5-фенилизоксазола в качестве основных продуктов в соотношении 1 : 1.2 с общим выходом 66%. Соединения были выделены в смеси, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C содержали все необходимые характеристичные сигналы. Ожидаемых продуктов 3-фенил-5-фторизоксазола и 4-бром-5-фенил-4-фторизоксазолина в реакционной смеси идентифицировано не было.

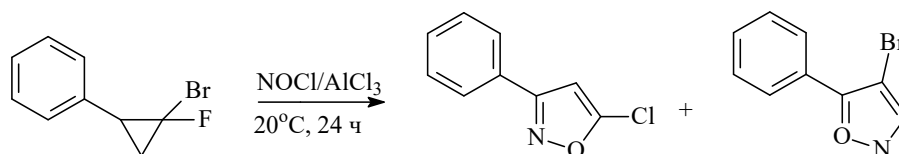


Схема 127

Как предложено в параграфе 2.8, объяснить образование 4-бром-5-фенилизоксазола можно элиминированием молекулы фтороводорода из 4-бром-5-фенил-4-фторизоксазолина. Объяснить образование 5-хлоризоксазола аналогичным образом не получится: этот продукт не содержит ни одного галогена, который был в исходном соединении. Логичным кажется предположение, что в бромфторметильном карбокатионе происходит замещение атома брома на хлор. Последующая гетероциклизация и отщепление фтороводорода под действием AlCl_3 приводит к 5-хлоризоксазолу.

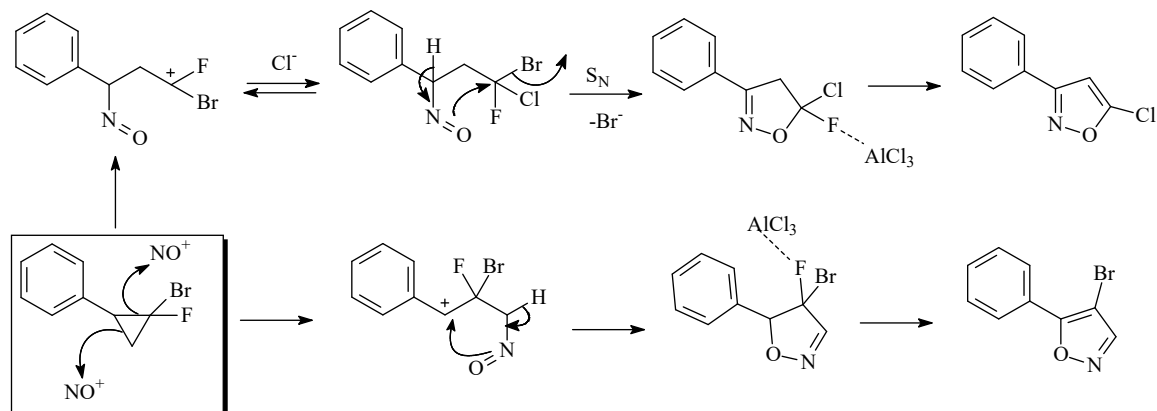


Схема 128

Таким образом, на состав продуктов реакции нитрования очень большое влияние может оказывать анион нитрующего агента.

2.13. Новая галогенирующая система. Получение галогенпроизводных 3,5-диарилизоксазолов, 3,5-диарилпиразолов и других ароматических соединений.

Галогензамещенные изоксазолы – перспективные соединения для дальнейшей модификации, в том числе с использованием реакций кросс-сочетания, и создания комбинаторных библиотек новых высокозамещенных изоксазолов и изоксазолинов. В связи с этим очень важной задачей является поиск удобных галогенирующих систем для проведения реакции галогенирования изоксазолов. Галогенирующая система $\text{NO}^+/\text{Me}_4\text{NBr}$ показала нам перспективной. Было решено попробовать эту систему с 3,5-диарилизоксазолами и другими ароматическими и гетероциклическими субстратами.

При взаимодействии 3,5-диарилизоксазолов с галогенидами тетраалкиламмония в присутствии нитрозилсерной кислоты были получены галогенпроизводные 3,5-диарилизоксазолов **29**, **30**, **31**.

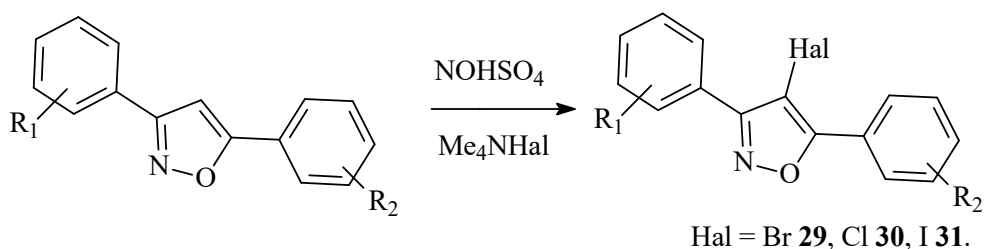
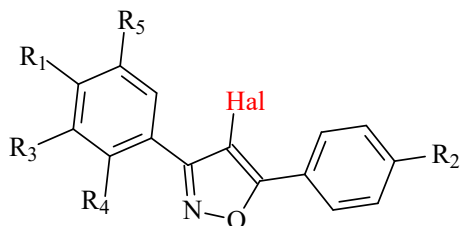


Схема 129

Таблица 21. Галогенирование 3,5-диариллизоксазолов



Исходное соединение	Продукт	Hal	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	τ, ч	T, °C	Выход, %	Лит
7a	29a	Br	H	H	H	H	H	1	20	98	[119]
7a	30a	Cl	H	H	H	H	H	1	20	77	[119]
7a	31a	I	H	H	H	H	H	1	20	87	[119]
7b	29b	Br	Br	Br	H	H	H	20	20	98	
7d	29d	Br	NO ₂	H	H	H	H	20	20	85	
7e	29e	Br	Br	MeO	H	H	H	1	0→20	90	
7e	30e	Cl	Br	MeO	H	H	H	20	0→20	70	
7e	31e	I	Br	MeO	H	H	H	20	0→20	74	
7f	31f	I	Me	H	H	H	H	3	60	76	
7g	29g	Br	Cl	H	H	H	H	3	60	89	[120]
7g	30g	Cl	Cl	H	H	H	H	3	60	92	[119]
7g	31g	I	Cl	H	H	H	H	8	60	98	[121]
7h	29h	Br	H	H	NO ₂	H	H	5	60	54	
7i	29i	Br	Me	H	Br	H	H	20	20	90	
7i	30i	Cl	Me	H	Br	H	H	20	20	98	
7j	29j	Br	H	H	H	Me	H	20	20	98	
7k	29k	Br	H	H	H	MeO	Cl	20	20	99	
7l	29l	Br	MeO	MeO	H	H	H	20	0	72	[122]
7l	30l	Cl	MeO	MeO	H	H	H	20	0	72	
7l	31l	I	MeO	MeO	H	H	H	20	0	72	[123]

При взаимодействии 3,5-диарилпиразолов **32** с галогенидами тетраалкиламмония в присутствии нитрозилсерной кислоты были получены галогенпроизводные 3,5-диарилпиразолов **33**, **34**, **35**.

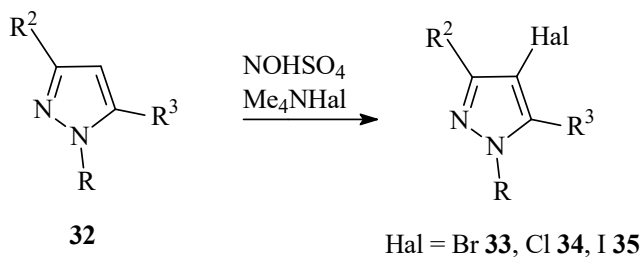


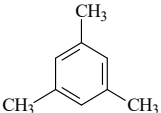
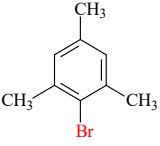
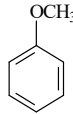
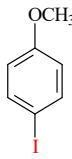
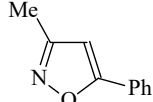
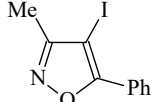
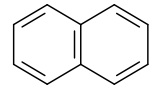
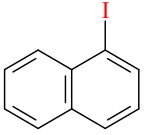
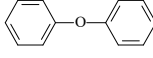
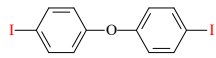
Схема 130

Таблица 22. Галогенирование пиразолов

Исходное соединение	Продукт	Hal	R ₁	R ₂	R ₃	τ, ч	T, °C	Выход, %	Лит
32a	33a	Br	Bn	Ph	Ph	20	0 → 20	85	
32a	34a	Cl	Bn	Ph	Ph	20	0 → 20	70	
32a	35a	I	Bn	Ph	Ph	20	0 → 20	87	[124]
32b	33b	Br	Ph	Me	Me	20	0 → 20	99	[125]
32b	35b	I	Ph	Me	Me	20	0 → 20	95	[125]
32c	33c	Br	H	Me	Me	20	0 → 20	90	[125]

Аналогично при взаимодействии ароматических соединений (мезитилен, нафталин, анизол и другие, [таблица 23](#)) с галогенидами тетраалкиламмония в присутствии нитрозилсерной кислоты были получены их галогенпроизводные **36-40**.

Таблица 23. Галогенирование ароматических соединений

Исходное соединение	Система	Продукт	Номер	τ, ч	T, °C	Выход, %	Лит
	NOHSO ₄ Me ₄ NBr		36	2	60	78	[126]
	NOHSO ₄ Me ₄ NI		37	5	60	88	[127]
	NOHSO ₄ Me ₄ NI		38	20	0 → 20	92	[119]
	NOSO ₃ Cl Me ₄ NI		39	3	50	48	[128]
	NOSO ₃ Cl Me ₄ NI		40	1	20	82	[129]

Из [таблиц 21, 22, 23](#) следует, что бромирование гетероциклов, как правило, протекает уже при комнатной температуре независимо от характера заместителей в ароматических кольцах. Для получения галогенизоксазолов, содержащих акцепторные заместители, а также для получения хлор- и йодизоксазолов условия корректировали: необходимо увеличение времени синтеза до суток и/или нагревание до 50-60°C для обеспечения полной конверсии. Учитывали и свойства нитрозилсерной кислоты как окислителя, для гетероциклических систем, способных окисляться (изоксазолы с OCH₃-заместителями), реакцию начинали при охлаждении и медленно отогревали до комнатной температуры.

В качестве источника галогена можно использовать и другие галогениды, например, KBr, но в этом случае выходы продукта ниже. В качестве растворителя также подходят CCl₄, CH₃CN, C₆H₆, т.е. растворители, не взаимодействующие с нитрозирующим агентом. Наилучшие результаты были получены в нитрометане, поскольку в нем достигается наибольшая растворимость нитрозилсерной кислоты. В качестве нитрозирующего агента можно использовать NOBF₄, NOSO₃Cl, NOHSO₄. В таблице 24 приведены примеры таких превращений.

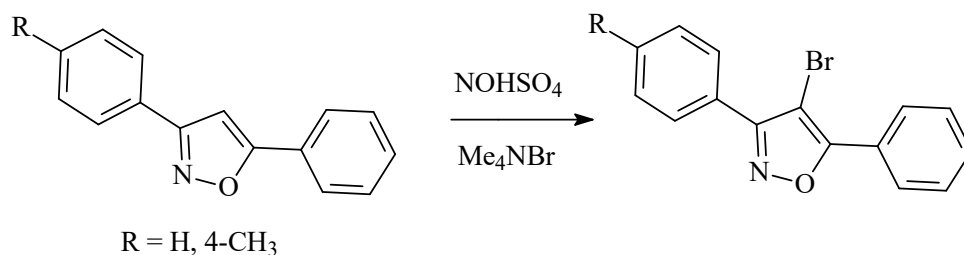


Схема 131

Таблица 24. Нитрозирующие агенты, бромиды и растворители в реакции галогенирования

3,5-диарилизоксазол	Галогенид	NO ⁺ -агент		Растворитель	Выход
	Me ₄ NBr	NOSO ₃ Cl		CH ₃ NO ₂	85
	KBr	NOSO ₃ Cl		CH ₃ NO ₂	69
	Me ₄ NBr	NOHSO ₄		CH ₃ CN	95
	Me ₄ NBr	NOHSO ₄		CCl ₄	90
	Me ₄ NBr	NOHSO ₄		C ₆ H ₆	95
	Me ₄ NBr	NOBF ₄		CH ₃ NO ₂	82

Таким образом, предложена удобная универсальная галогенирующая система для получения бром-, хлор- и йодпроизводных ароматических и гетероциклических соединений. Непосредственными аналогами системы (NOHSO₄-Me₄NHal) являются *N*-

галогенсукцинимиды. Достоинства предложенного нами подхода состоят в дешевизне реагентов и большей селективности в сравнении с *N*-галогенсукцинимидами.

2.14 Нитрозилсерная кислота – тандемный реагент в синтезе 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов

3,5-диарилизоксазолы и их галогенпроизводные находят широкое применение в практической деятельности и являются базовой структурой для многих биологически активных соединений [130]. Например, изоксазолсодержащий аналог *цис*-комбретастатина А4 зарекомендовал себя как перспективное противоопухолевое средство, механизм действия которого базируется на ингибировании полимеризации тубулина [131]. Другая область применения 3,5-диарилизоксазолов - полупроводниковые и жидкокристаллические материалы [132].

В настоящей работе мы предлагаем новые условия для синтеза галогенпроизводных 3,5-диарилизоксазолов с участием нитрозилсерной кислоты.

Как говорилось в параграфе 2.3, нитрозилсерная кислота может быть использована также в роли участника чрезвычайно удобной нитрозирующей системы $\text{NOHSO}_4/\text{Me}_4\text{NHal}$. Эти свойства были применены для проведения одnoreакторного синтеза по превращению 1,2-диарилциклопропанов **5b-c** в галогенпроизводные 3,5-диарилизоксазолов **41** и **42**. Для этого исходный циклопропан растворяли в нитрометане, добавляли к нему избыток нитрозилсерной кислоты. По ТСХ контролировали полноту протекания реакций нитрозирования и окисления. После полной конверсии исходного циклопропана в 3,5-диарилизоксазол добавляли 3 эквивалента Me_4NHal и 3 эквивалента NOHSO_4 . В результате реакции с хорошими выходами были получены галогенпроизводные 3,5-диарилизоксазолов.

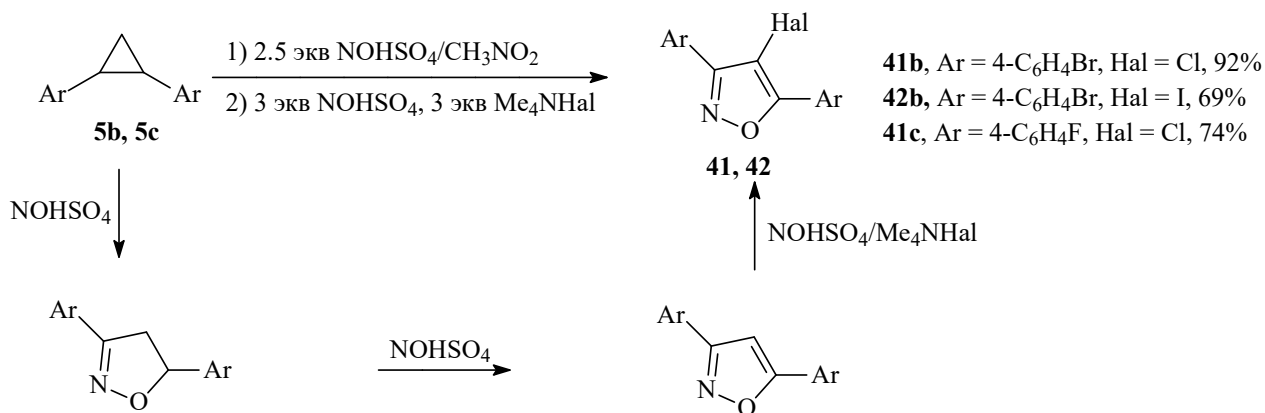


Схема 132

выделен бромизоксазол **29h**, который являлся основным продуктом, а также фракция, содержащая изоксазолы **45** и **46** (таблица 25, оп. 1,2).

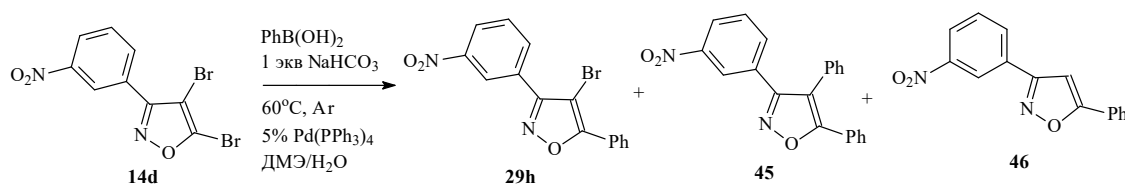


Схема 134

Таблица 25.	Оптимизация условий кросс-сочетания 4,5-дибром-3-(3-нитрофенил)изоксазола 14d и фенилборной кислоты					
PhB(OH) ₂ , экв	Катализатор	Основание	Конверсия, %	29h	45	46
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	94	32	51	11
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	50	38		12
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	100		79	21

Из приведенной таблицы 25 следует, что при эквимольном количестве фенилборной кислоты конверсия исходного изоксазола невелика. Отметим, что реакция протекает неселективно: при трехкратном избытке фенилборной кислоты исходный изоксазол **14d** и изоксазол **29h** практически отсутствуют в реакционной смеси (таблица 25, оп. 3). Во всех случаях в реакционной смеси присутствует 3,5-диариллизоксазол **46**, который, по-видимому, является продуктом восстановления изоксазола **29h**.

Структуру соединения **29h** определяли по совокупности данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C и двумерных спектров COSY, HMBC и HSQC (для раствора в CDCl₃, спектрометр ЯМР “Bruker-AV-600”).

Анализ кросс-пиков спектра HMBC позволил отделить сигналы четвертичных атомов углерода обоих бензольных колец от трёх четвертичных атомов гетероцикла. Наличие кросс-пика между сигналами углерода C(5) (166,78 м.д.) и протона H52 указывает на то, что фенильный заместитель присоединен к атому углерода C(5) изоксазола **29h**. Таким образом, основным в реакции кросс-сочетания 4,5-дибромизоксазолов с арилборными кислотами реализуется замещение по положению C(5) изоксазольного цикла.

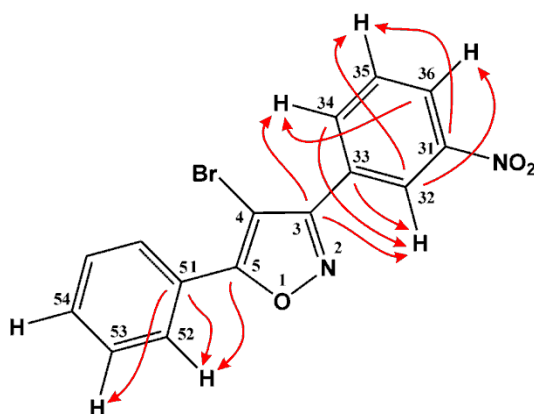


Рис 11. Нумерация атомов и схема связанностей за счет дальних КССВ ^{13}C - ^1H в соединении **29h** по данным двумерного спектра ЯМР НМВС.

Характеристичным сигналом в спектрах ЯМР ^1H является сигнал, отвечающий химическому сдвигу *орто*-протона в нитрозамещенном бензольном кольце, который, как правило, представлен уширенным синглетом в спектрах низкого разрешения или структурой типа дублет дублетов дублетов в спектрах высокого разрешения

Таблица 26. Характеристичный сигнал *орто*-протона в спектре ЯМР ^1H

	Соединение	Химический сдвиг <i>орто</i> -протона
14d		8.77-8.79
29h		8.80-8.82
45		8.32-8.34
46		8.69-8.71

Для оптимизации условий, с целью повышения селективности реакции кросс-сочетания нами были опробованы другие катализаторы. Так, кросс-сочетание с использованием ацетата палладия в качестве катализатора [133] протекало региоселективно по C5-Br, давая изоксазол **29h** в качестве единственного продукта без какой-либо активации C4-Br. При этом небольшой избыток фенилборной кислоты

приводил к неполной конверсии исходного изоксазола **14d** (таблица 27, оп. 1,2); 100%-ная конверсия была достигнута при использовании трехкратного избытка фенолборной кислоты (таблица 27, оп. 3).

Таблица 27. Оптимизация условий кросс-сочетания 4,5-дибром-3-(3-нитрофенил)изоксазола 14d и фенолборной кислоты							
	PhB(OH) ₂ , экв	Катализатор	Основание	Конверсия, %	29h	45	46
1	1.1	Pd(OAc) ₂	Ba(OH) ₂	0			
2	1.5	Pd(OAc) ₂	Ba(OH) ₂	20	20		
3	3	Pd(OAc) ₂	Ba(OH) ₂	95	95		

Полученный результат был использован для синтеза серии 3,5-диарил-4-бромизоксазолов из 3-арил-4,5-дибромизоксазолов. Для этого дибромизоксазолы вводили в реакцию Сузуки и использовали мягкую каталитическую систему Pd(OAc)₂–катализатор, Ba(OH)₂ – основание, борную кислоту брали в 2-3кратном избытке. Атом брома в 5-ом положении селективно замещался на ароматический радикал.

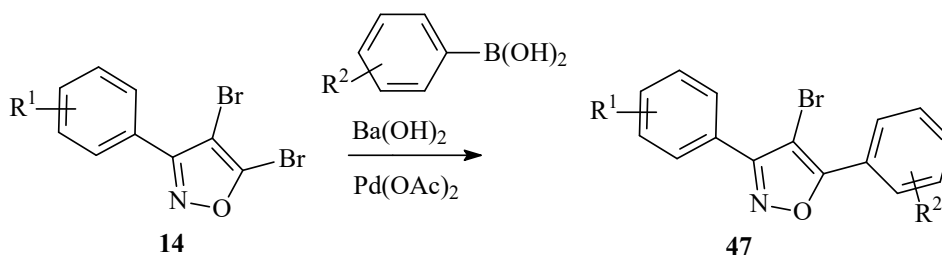


Схема 135

Таблица 28. Кросс-сочетание изоксазолов **14** и арилборных кислот в условиях реакции Сузуки-Белецкая.

Исходный изоксазол	R ¹	R ²	Продукт	Выход, %
14c	4-Cl	H	47a	62%
14d	3-NO ₂	H	29h	95%
14d	3-NO ₂	2,5-diMe	47b	55 %
14e	4-NO ₂	H	47c	53 %

Для замещения атома галогена в 4-ом положении изоксазольного цикла на ароматический радикал нами была использована другая каталитическая система, где в качестве катализатора был выбран Pd(PPh₃)₄, а в качестве основания NaHCO₃ – основание, борную кислоту брали в трехкратном избытке.

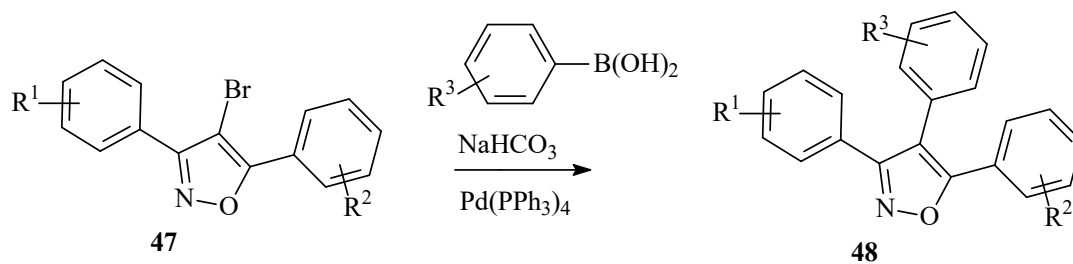


Схема 136

Таблица 29. Реакция Сузуки 4-бром-3,5-диарилизоксазолов **47** с арилборными кислотами

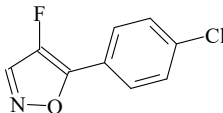
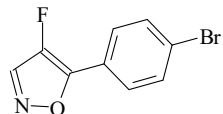
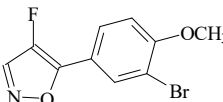
Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	ArB(OH) ₂ , экв	Продукт	Выход
47a	4-Cl	H	H	3	48a	62%
47a	4-Cl	H	4-MeO	3	48b	53%
29h	3-NO ₂	H	4-Me	3	48c	75%

Таким образом, варьируя условия, используя разные каталитические системы, можно последовательно замещать атомы брома в 4,5-дибромизоксазолах на различные ароматические радикалы и направленно получать триарилизоксазолы определенного строения.

2.16. Исследование биологической активности

Полученные изоксазолы были исследованы *in vitro* в биологических тестах МТТ на антипролиферативную активность. Оценку проводили на следующих клеточных линиях: MCF-7 (клеточная линия рака молочной железы), НЕК-293Т (мутированные клетки эмбриональной почки человека), А-549 (карцинома легкого), VA-13 (клеточная линия эмбрионального легкого человека). Измеряли IC₅₀ – концентрацию в мкМ исследуемого соединения, равную концентрации полумаксимального ингибирования.

Таблица 30. Антипролиферативная активность 4-фторизоксазолов

Соединение	A-549	НЕК-293Т	MCF-7	VA-13
Цисплатин	5.4±1.0	6.9±3.6	2.6±0.6	1.5±0.3
Доксорубицин	NA	2.1±14.5	16.7±35.5	5.7±15.2
	4.39±1.97	1.43±0.79	2.56±1.24	2.5±1.19
	53.52±4.42	18.53±5.08	35.33±13.05	24.28±3.18
	>100	83.68±60.13	48.68±15.09	82.55±18.85

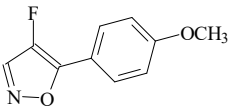
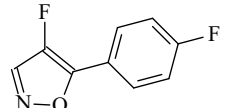
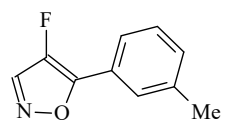
	50.36±18.18	28.0±13.78	33.81±14.05	51.17±13.5
	>100	>100	>100	>100
	>100	>100	>100	>100

Таблица 31. Антипролиферативная активность 4-бром-4-фторизоксазолинов

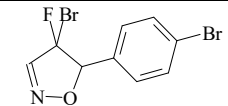
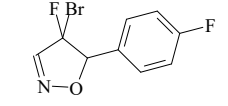
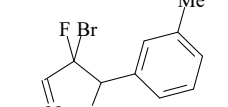
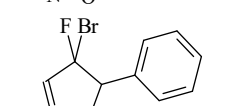
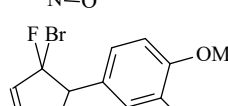
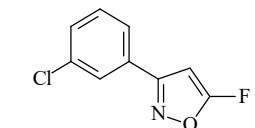
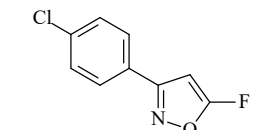
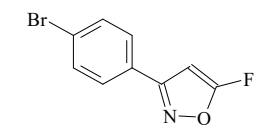
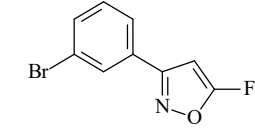
Соединение	A-549	HEK-293T	MCF-7	VA-13
	70.4±14.74	48.54±6.18	61.01±23.0	57.68±10.95
	>100	>100	>100	>100
	>100	>100	>100	>100
	64.91±9.6	41.16±7.65	43.0±17.81	37.02±6.71
	11.0±6.18	5.74±2.16	8.44±0.52	8.36±1.13

Таблица 32. Антипролиферативная активность 5-фторизоксазолов

Соединение	A-549	HEK-293T	MCF-7	VA-13
	12.9±1.2	5.8±0.3	15.2±1.9	8.5±0.4
	19.5±1.0	11±0.9	24±2.1	13.9±1.3
	42.2±4.2	23.9±2.0	42.1±2.9	42.4±3.1
	41.8±6.4	35.9±2.6	58.2±12.8	33.5±22.7

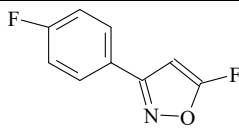
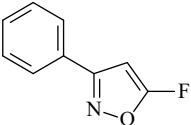
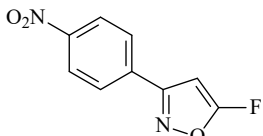
	>100	>100	>100	>100
	>100	>100	>100	>100
	>100	>100	>100	>100

Таблица 33. Антипролиферативная активность 5-хлоризоксазолов

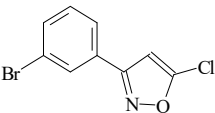
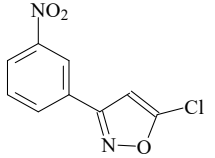
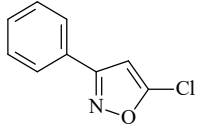
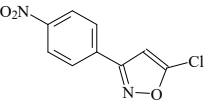
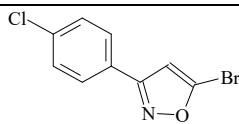
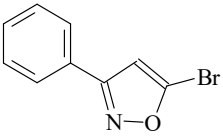
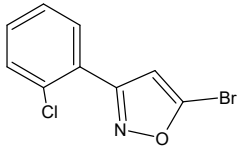
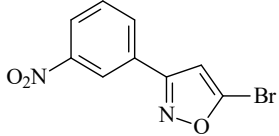
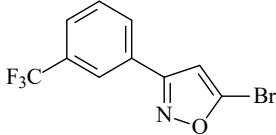
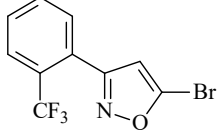
Соединение	A-549	HEK-293T	MCF-7	VA-13
	24.17±1.37	5.36±2.06	18.4±8.01	22.48±2.27
	45.73±12.76	5.61±0.42	11.59±6.4	41.03±10.17
	36.12±12.85	7.55±3.71	22.75±7.79	21.8±4.42
	180.14±164.51	13.15±8.95	21.77±2.13	89.0±7.26

Таблица 34. Антипролиферативная активность 5-бромизоксазолов

Соединение	A-549	HEK-293T	MCF-7	VA-13
	7.62±0.98	1.86±0.29	3.89±1.91	8.47±1.96
	21.61±2.51	5.6±1.23	16.37±4.55	22.54±1.49
	12.37±2.71	0.61±0.29	4.45±3.31	7.81±2.33
	6.72±0.69	1.66±0.57	5.09±2.74	9.11±2.96

	7.96±1.08	1.13±0.81	4.15±2.4	7.03±0.97
	12.37±2.71	0.61±0.29	4.45±3.31	7.81±2.33

Были исследованы следующие группы соединений: 5-фторизоксазолы, 4-фторизоксазолины, 4-фторизоксазолы, 5-хлоризоксазолы, 5-бромизоксазолы. Среди всех классов соединений были найдены соединения, проявляющие антипролиферативную активность, особо хотелось бы отметить, что среди соединений ряда фторизоксазолов наиболее активное угнетающее действие на исследуемые клеточные линии оказывают 3-(3-хлорфенил)-5-фторизоксазол и 3-(4-хлорфенил)-5-фторизоксазол.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества и растворители покупались у фирм Реахим, Aldrich, Acros Organic. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F растворов соединений в CDCl_3 регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 на частоте 400.13 МГц для ядер ^1H , 100.67 МГц для ядер ^{13}C , и 376.32 МГц для ядер ^{19}F . Химические сдвиги атома водорода измеряли с точностью до 0.01 м.д., а КССВ с точностью до 0.1 Гц. Масс-спектры снимали на хроматомасс-спектрометре Finnigan MAT SSQ 7000 (энергия ионизации – 70 эВ, кварцевая капиллярная колонка OV-1 (25 мм), температурный режим: 70°C (2 мин.) – 20°C/мин. – 280°C (10 мин.)). Контроль с помощью ТСХ осуществляли на пластинках Silufor-UV при частоте 240 cm^{-1} . Температуры плавления веществ определяли в блоке в открытом капилляре.

Спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker microTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) или отрицательных (напряжение на капилляре – 3200 V) ионах. Диапазон сканирования масс – m/z 50-3000 Д, калибровка внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле или метаноле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4л/мин), температура интерфейса – 180°C.

3.1. Синтез исходных соединений

3.1.1. Синтез 1-арилэтанолов

Общая методика [134]. Спирты получали восстановлением замещенных ацетофенонов боргидридом натрия. Для этого к раствору 0.065 моль NaBH_4 в 60 мл этанола, помещенному в стакан, в течение 15 мин. при перемешивании прикапывали 0.2 моль кетона, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 50°C. После добавления всего количества ацетофенона реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 15 мин., а затем, при перемешивании разлагали 10%-ной HCl (0.4 моль), охлаждая в бане со льдом. Содержимое стакана помещали в колбу Вюрца и отгоняли этанол до разделения жидкости на два слоя. После охлаждения до комнатной температуры оба слоя помещали в делительную воронку и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 30 мл). Эфирные вытяжки объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Эфир отгоняли на ротонном испарителе, остаток перегоняли при пониженном давлении.

Таблица 35. Физические свойства полученных спиртов

Спирты	T _{кип} , эксп., °С	T _{кип} , лит., °С	Выход, %
1-(3-хлорфенил)этанол	145–147/20 мм	135–137/13 мм	70
1-(3-бромфенил)этанол	142–145/15 мм	119–121/7 мм	71
1-(3-бром-4-метилфенил)этанол	169/20 мм	130/4 мм	90
1-(4-метилфенил)этанол	120/20 мм	108/15 мм	86

3.1.2. Синтез замещенных стиролов

Общая методика [135]. В колбу Кляйзена объемом 50 мл помещали 0.10 моль замещенного 1-фенилэтанола, 0.01 моль измельченного кислого сернокислого калия и 0.02 моль гидрохинона. Смесь нагревали на масляной бане до 155–160° С при остаточном давлении 70–80 мм рт. ст. Воду отделяли, органический слой сушили над безводным хлористым кальцием и затем упаривали на роторном испарителе. Получали чистые замещенные стиролы.

3-хлорстирол

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 5.34 д (1H, =CH₂, J 10.9), 5.80 д (1H, =CH₂, J 17.6), 6.69 д.д (1H, =CH, ³J 17.6, ³J 10.9), 7.24 - 7.32 м (3H, 3CH_{аром}), 7.43 с (1H, CH_{аром}).

3-бромстирол

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 5.30 д (1H, =CH₂, J 10.9), 5.76 д (1H, =CH₂, J 17.6), 6.65 д.д (1H, =CH, ³J 17.6, ³J 10.9), 7.15 - 7.22 м (1H, CH_{аром}), 7.33 д (1H, CH_{аром}, J 7.7), 7.38 д (1H, CH_{аром}, J 7.9), 7.56 с (1H, CH_{аром}).

3-бром-4-метилстирол

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 2.41 с (3H, CH₃), 5.26 д (1H, =CH₂, J 10.9), 5.73 д (1H, =CH₂, J 17.5), 6.64 д.д (1H, =CH, ³J 17.5, ³J 10.9), 7.20 д (1H, CH_{аром}, J 7.8), 7.25 д (1H, CH_{аром}, J 7.8), 7.61 с (1H, CH_{аром}).

4-метилстирол

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 2.41 с (3H, CH₃), 5.25 д.д (1H, =CH₂, ³J 10.9, ²J 0.9), 5.77 д.д (1H, =CH₂, ³J 17.6, ²J 0.9), 6.76 д. д (1H, =CH, ³J 10.9, ³J 17.6), 7.20 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 7.9), 7.38 д (2H, CH_{аром}, ³J 7.9).

3.1.3. Синтез 1,1-дихлор- и 1,1-дибромциклопропанов

Общая методика синтеза циклопропанов 1a-k, 2a-d, 3a-f [85]. В коническую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитным мешальником и двурогим форштосом с капельной воронкой и обратным холодильником, помещали 3.6 г (0.09 ммоль) NaOH и 3.6 мл воды. К полученному теплому раствору при интенсивном перемешивании добавляли

0.02 моль замещенного алкена и 1.1 г (0.005 моль) ТЭБАХ, после чего прикапывали 0.05 моль галоформа. После завершения добавления галоформа содержимое колбы перемешивали в течение трех часов, после чего переносили в 70 мл холодной воды. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали хлороформом. Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором хлористого аммония и высушивали над безводным сернокислым натрием. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток перегоняли при пониженном давлении. В случае бромформа время реакции увеличивали до суток для полной конверсии. Продукт экстрагировали хлористым метиленом, после чего бромформ необходимо длительно отгонять при давлении 20 мм.рт.ст. и температуре не выше 40°C. Оставшийся бромформ можно отделить хроматографически (SiO₂ 40/60, элюент - петролейный эфир). В результате получали чистые циклопропаны с выходами близкими к количественным.

Общая методика бромирования *гем*-дигалогенциклопропана. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 70 мл CHCl₃, 0.896 г (0.016 моль) Fe и 0.82 мл (0.016 моль) Br₂ и перемешивали 5 мин., после чего добавляли 3 г (0.016 моль) 2-фенил-1,1-дихлорциклопропана, колбу закрывали пробкой и оставляли перемешиваться реакцию массу на 24 часа. По окончании реакции смесь встряхивали с раствором Na₂SO₃ до обесцвечивания, промывали 200 мл 10% HCl и экстрагировали CHCl₃ (3 x 50 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄ в течение 24 часов. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. В результате реакции получили 3.8 г (90%) **2-(4-бромфенил)-1,1-дихлорциклопропана 1g** в виде желтой жидкости.

Общая методика нитрования *гем*-дигалогенциклопропанов [87]. К нитрующей смеси, приготовленной при -55°C из 1 мл 65% азотной кислоты и 400 мл уксусного ангидрида при той же температуре медленно добавляли 260 мг 1,1-дибром-2-фенилциклопропана, растворенного в 1 мл уксусного ангидрида. Температуру реакционной смеси повышали до 0°C, выдерживали смесь при данной температуре в течение часа и выливали в теплую (~50°C) воду. Органические продукты экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки промывали 2 н водным раствором NaOH, затем водой, сушили Na₂SO₄ и отгоняли эфир на роторном испарителе. В результате реакции получили 313 мг смеси продуктов. Из спектра ЯМР вычислено, что *орто*- и *пара*-изомеры были получены в соотношении 1:2, с выходами 12% и 44% соответственно.

Спектральные характеристики 2-арил-1,1-дибромциклопропанов

1,1-дибром-2-(3-бромфенил)циклопропана 3a бесцветное масло [136].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.00 т (1H, CH_2 , J 8.0), 2.16 м (1H, CH_2), 2.93 т (1H, CH, J 9.4), 7.20 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6), 7.24 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6), 7.41 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.46 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 27.4 (CH_2), 35.4 (CH), 53.5 (CBr_2), 122.4 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{Br}$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$).

1,1-дибром-2-(4-бромфенил)циклопропан 3b бесцветные кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 48-52 $^\circ\text{C}$ [138].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.99 т (1H, CH_2 , J 8.0), 2.18 д-д (1H, CH_2 , 3J 10.5, 2J 7.8), 2.92 д-д (1H, CH, 3J 10.5, 8.5), 7.15 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.50 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 27.4 (CH_2), 27.7 (CBr_2), 35.4 (CH), 121.7 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{Br}$), 130.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.1 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$).

1,1-дибром-2-(4-хлорфенил)циклопропан 3c желтые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 42 $^\circ\text{C}$ [138].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.00 т (1H, CH_2 , J 8.4), 2.18 д-д (1H, CH_2 , 3J 10.6, 2J 7.8), 2.94 д-д (1H, CH, 3J 10.5, 8.3), 7.22 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6), 7.36 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 27.5 (CH_2), 27.8 (CBr_2), 35.3 (CH), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$).

1,1-дибром-2-(3-нитрофенил)циклопропан 3d желтые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 44 $^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.10 т (1H, CH_2 , J 8.3), 2.26 д-д (1H, CH_2 , 3J 10.4, 2J 8.1), 3.04 д-д (1H, CH, 3J 10.4, 8.4), 7.55 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.1), 7.63 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6), 8.10 уш.с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.19 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.1).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 26.6 (CBr_2), 27.7 (CH_2), 35.2 (CH), 122.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.2 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 148.2 (C- NO_2)

1,1-дибром-2-(4-нитрофенил)циклопропан 3e желтые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 80-85 $^\circ\text{C}$ [136]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.10 т (1H, CH_2 , J 8.1), 2.26 д-д (1H, CH_2 , 3J 10.3, 2J 8.1), 3.04 т (1H, CH, J 9.3), 7.42 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6), 8.21 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 26.4 (CBr_2), 27.6 (CH_2), 35.1 (CH), 123.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 142.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 146.8 (C- NO_2).

1,1-дибром-2-фенилциклопропан 3f бесцветное масло [137]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.03 т (1H, CH_2 , 3J 8.3), 2.14 д.д (1H, CH_2 , 3J 10.4, 2J 7.8), 2.97 д.д (1H, CH, 3J 10.4, 8.3), 7.32 м (5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 27.2 (CH_2), 28.6 (CBr_2), 35.9 (CH), 127.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.0 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$).

Спектральные характеристики 3-алкил-2-арил-1,1-дихлорциклопропанов

транс-2-метил-3-фенил-1,1-дихлороциклопропан (транс-2а) бесцветная жидкость [138].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.50 д (3H, CH_3 , 3J 6.3), 2.01 д.к (1H, $\text{CH}_3\text{-CH}_{\text{цип}}$, 3J 6.3, 3J 8.3), 2.45 д (1H, $\text{CH}_{\text{цип}}$, 3J 8.3), 7.26-7.28 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.31-7.40 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 14.9 (CH_3), 29.7 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 41.7 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 66.6 (CCl_2), 127.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$).

транс-2-фенил-3-этил-1,1-дихлороциклопропан (транс-2б) бесцветная жидкость

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.18 т (3H, CH_3 , 3J 7.2), 1.67-1.74 м (1H, $\text{CH}_{\text{цип}}\text{-CH}_2$), 1.79-1.90 м (2H, CH_2), 2.45 д (1H, $\text{CH}_{\text{цип}}$, 3J 7.8), 7.24-7.37 м (5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 12.9 (CH_3), 23.8 (CH_2), 36.8 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 40.8 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 66.1 (CCl_2), 127.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$).

транс-2-пропил-3-фенил-1,1-дихлороциклопропан (транс-2с) бесцветная жидкость

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.11 т (3H, CH_3 , 3J 7.2), 1.62-1.76 м (3H, $\text{CH}_{\text{цип}}$ и $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.92 м (2H, CH_2), 2.53 д (1H, $\text{CH}_{\text{цип}}\text{-Ph}$, 3J 8.1), 7.31-7.33 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.35-7.44 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 13.8 (CH_3), 21.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 35.0 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 40.9 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 66.2 (CCl_2), 127.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$).

транс-2-изопропил-3-фенил-1,1-дихлороциклопропан (транс-2д) бесцветная жидкость

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.04 д (3H, CH_3 , 3J 6.4), 1.15 д (3H, CH_3 , 3J 6.1), 1.50-1.58 м (2H, $\text{CH}_{\text{цип}}\text{+CH}$), 2.38 д (1H, $\text{CH}_{\text{цип}}$, 3J 7.6), 7.13-7.17 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.18-7.28 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.3 (CH_3), 21.6 (CH_3), 31.1 (CH), 40.5 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 42.6 ($\text{C}_{\text{цип}}$), 65.8 (CCl_2), 127.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$).

3.1.4. Синтез дибромфторметана

Дибромфторметан получали по методике [140]. В одногорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную дефлегматором, помещали 40 г трифторида сурьмы и 60 мл

бромформа. При постоянном перемешивании и нагревании добавляли по каплям 10 мл брома, после чего кипятили реакционную смесь в течение 2-3 часов, собирая фракцию с температурой кипения 55-100°C. По прекращении тока жидкости через холодильник красно-бурый отгон разлагали ледяным раствором сульфита натрия до обесцвечивания органического слоя, высушивали над серноокислым натрием и перегоняли. Получали чистый дибромфторметан с т. кип. 64-65° С (лит 64° С).

3.1.5. Синтез 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов

Общая методика. В коническую колбу, снабженную двурогим форштоссом, обратным холодильником и капельной воронкой, охлаждаемую льдом, помещали 0.02 моль алкена, 0.005 моль ТЭБАХ, 0.02 моль дибромфторметана и 10 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании в течение 10 минут добавляли 0.1 моль 50%-ного раствора NaOH в воде. По окончании прибавления реакционный сосуд закрывали плотно притертой пробкой и смесь перемешивали в течение 3-4 дней при комнатной температуре, затем смесь вновь охлаждали, добавляли еще 0.02 моль дибромфторметана и перемешивали при комнатной температуре еще 3-4 дня. Смесь переносили в 70 мл холодной воды. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали хлористым метиленом. Органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NH₄Cl и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, полученный циклопропан пропускали через колонку-фильтр (элюент – петролейный эфир). Циклопропаны были получены в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров (E : Z = 1 : 1).

1-Бром-1-фтор-2-(3-бромфенил)циклопропан 4a. Из 3.0 г 3-бромстирола получили 4.0 г (82%) соединения **4a** в виде желтой жидкости [142].

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 1.66-1.72 к (1H, CH_{2син}, J 8.0), 1.85-1.94 м (2H, CH_{2анти}), 2.04-2.13 д.д.д (1H, CH_{2син}, J 15.9, 11.2, 8.0), 2.73-2.83 м (2H, 2CH_{син+анти}), 7.17-7.27 м (4H, 4CH_{аром}), 7.39-7.47 м (4H, 4CH_{аром}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 22.1 д (CH₂, ²J_{CF} 11.2), 22.8 д (CH₂, ²J_{CF} 10.4), 30.1 д (CH, ²J_{CF} 12.1), 32.7 д (CH, ²J_{CF} 10.5), 79.8 д (CBrF_{анти}, ¹J_{CF} 301.5), 85.4 д (CBrF_{син}, ¹J_{CF} 301.5), 122.4 (C_{аром}Br), 122.5 (C_{аром}Br), 127.0 (CH_{аром}), 127.3 (CH_{аром}), 129.9 (CH_{аром}), 130.0 (CH_{аром}), 130.5 (CH_{аром}), 130.6 (CH_{аром}), 131.4 (CH_{аром}), 131.6 (CH_{аром}), 135.9 (C(1)_{аром}), 137.8 (C(1)_{аром}).

Z-изомер. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.67 псевдо-к (1H, CH_2 , J 8.1), 2.07 д.д.д (1H, CH_2 , J 16.9, 11.3, 8.1), 2.77 д.д.д (1H, CH, J 17.9, 11.3, 8.8), 7.13 - 7.19 м (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.23 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8), 7.36 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.44 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.0 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 30.1 д (CH, $^2J_{\text{CF}}$ 11.2), 85.3 д (CBrF, $^1J_{\text{CF}}$ 302.0), 122.4 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{Br}$), 127.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.7 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -125.37 псевдо-т.д (1F, J 17.4, 7.2).

E-изомер

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.80-1.91 м (2H, CH_2), 2.72 д.д.д (1H, CH, J 10.8, 8.5, 2.4), 7.16 - 7.22 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.38 - 7.43 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.8 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 32.6 д (CH, $^2J_{\text{CF}}$ 11.2), 79.8 д (CBrF, $^1J_{\text{CF}}$ 302.0), 122.5 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{Br}$), 127.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.8 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -146.20 д.д.д (1F, J 16.8, 9.6, 2.6).

1-Бром-1-фтор-2-(3-хлорфенил)циклопропан 4b. Из 3.0 г 3-хлорстирола получили 4.6 г (90%) соединения **4b** в виде бесцветной прозрачной жидкости [112].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.67-1.73 к (1H, $\text{CH}_2_{\text{син}}$, J 8.0), 1.85-1.93 м (2H, $\text{CH}_2_{\text{анти}}$), 2.04-2.13 д.д.д (1H, $\text{CH}_2_{\text{син}}$, J 15.9, 11.2, 8.0), 2.74-2.84 м (2H, $\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.12-7.37 м (8H, $8\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.0 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 11.0), 22.8 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.2), 30.1 д (CH, $^2J_{\text{CF}}$ 11.7), 32.7 д (CH, $^2J_{\text{CF}}$ 11.0), 79.8 д (CBrF_{анти}, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 85.3 д (CBrF_{син}, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 126.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.3 (C-Cl), 134.7 (C-Cl), 135.6 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 137.5 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -146.1 м (1F, CBrF_{анти}), -125.3 м (1F, CBrF_{син}).

E-изомер. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.83-1.94 м (2H, CH_2), 2.75 псевдо-т.д (1H, CH, J 8.6, 2.3), 7.12-7.18 м (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.23-7.31 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.8 д ($^2J_{\text{CF}}$ 10.4, CH_2), 32.7 д ($^2J_{\text{CF}}$ 10.4, CH), 79.8 д (CBrF, $^1J_{\text{CF}}$ 302.0), 126.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 135.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -146.31 - -146.21 м (1F).

1-Бром-1-фтор-2-(3-нитрофенил)циклопропан 4c. Из 1.9 г 3-нитростирола получили 2.0 г (60%) соединения **4c** в виде желтой жидкости [143].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.76-1.82 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 8.0), 1.95-2.02 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.15-2.24 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 15.9, 11.2, 8.0), 2.86-2.95 м (2H, $2\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.50-7.63 м (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.09-8.20 м (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.3 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 11.2), 23.1 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 30.0 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 12.1), 32.4 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 10.5), 81.6 д ($\text{CBrF}_{\text{анти}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 87.6 д ($\text{CBrF}_{\text{син}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 122.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 122.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.8 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 137.7 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 148.4 (C-NO_2), 150.2 (C-NO_2).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -146.3 м (1F, $\text{CBrF}_{\text{анти}}$), -125.6 м (1F, $\text{CBrF}_{\text{син}}$).

1-Бром-1-фтор-2-(2-хлорфенил)циклопропан 4d. Из 3.0 г 2-хлорстирола получили 3.8 г (70%) соединения **4d** в виде бесцветной прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.74 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 7.6), 1.83-1.98 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.11 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 17.1, 11.6, 7.8), 2.85-2.96 м (2H, $\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.19-7.33 м (6H, $6\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.40 - 7.52 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.6 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 21.9 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 29.5 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 12.0), 31.7 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 80.1 д ($\text{CBrF}_{\text{анти}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 302.0), 85.1 д ($\text{CBrF}_{\text{син}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 303.5), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.85 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.89 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 133.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 136.1 (C-Cl), 136.4 (C-Cl).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -145.5 м (1F, $\text{CBrF}_{\text{анти}}$), -127.7 м (1F, $\text{CBrF}_{\text{син}}$).

1-Бром-1-фтор-2-фенилциклопропан 4g. Из 9.1 г стирола получили 13.8 г (73%) соединения **4g** в виде желтой жидкости [141].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.72-1.74 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 8.0), 1.83-1.98 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.03-2.12 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 15.9, 11.2, 8.0), 2.79-2.88 м (2H, $2\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.25-7.42 м (10H, $10\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.9 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.3), 22.6 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 9.2), 30.6 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 11.0), 33.2 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 11.0), 80.4 д ($\text{CBrF}_{\text{анти}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 302.3), 86.1 д ($\text{CBrF}_{\text{син}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 302.3), 127.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($4\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -125.36 – -125.48 м (1F), -146.53 – -146.37 м (1F).

E-изомер. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.81-2.02 м (2H, CH_2), 2.84 псевдо-т (1H, CH , J 9.6), 7.27-7.45 м (5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.7 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 33.3 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 80.5 д (CBrF , $^1J_{\text{CF}}$ 302.0), 127.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.6 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -146.53 – -146.37 м (1F).

1-Бром-1-фтор-2-(4-хлорфенил)циклопропан 4h. Из 3.0 г 4-хлорстирола получили 4.3 г (82%) соединения **4h** в виде желтой жидкости [142].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.64-1.70 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 8.0), 1.84-1.90 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.03-2.12 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 15.9, 11.2, 8.0), 2.73-2.82 м (2H, $\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.16-7.22 м (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.32-7.36 м (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.1 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 11.2), 22.8 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 29.9 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 12.1), 32.5 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 10.5), 80.0 д ($\text{CBrF}_{\text{анти}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 85.6 д ($\text{CBrF}_{\text{син}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 128.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{аром}} + \text{C-Cl}$), 134.0 (C-Cl).

Z-изомер. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.65 псевдо-к (1H, CH_2 , J 7.9), 2.06 д.д.д (1H, CH_2 , J 16.9, 11.6, 7.9), 2.76 д.д.д (1H, CH , J 17.8, 11.5, 8.7), 7.15 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4), 7.33 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.1 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 11.2), 29.9 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 11.2), 85.6 д (CBrF , $^1J_{\text{CF}}$ 302.0), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -125.45 псевдо-т.д (1F, J 17.7, 6.8).

E-изомер. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.81-1.90 м (2H, CH_2), 2.76 псевдо-т.д (1H, CH , J 8.7, 2.4), 7.20 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.33 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.8 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 32.6 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 80.0 д (CBrF , $^1J_{\text{CF}} = 302.0$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -146.47 – -146.39 м (1F).

1-Бром-1-фтор-2-(4-фторфенил)циклопропан 4i. Из 4.0 г 4-фторстирола получили 5.9 г (78%) соединения **4i** в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.67 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 7.7), 1.81-1.90 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.07 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 17.0, 11.6, 8.0), 2.73-2.85 м (2H, $\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.03-7.13 м (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.18-7.30 м (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$).

1-Бром-2-(3-метилфенил)-1-фторциклопропан 4j. Из 4.0 г 3-метилстирола получили 6.7 г (81%) соединения **4j** в виде желтой жидкости [143].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.71 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 7.8), 1.79-1.97 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.04 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 17.1, 11.6, 7.9), 2.37 с (3H, CH_3), 2.38 с (3H, CH_3), 2.72-2.85 м (2H, $\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.00-7.19 м (6H, $6\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.21-7.32 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

1-Бром-2-(4-метоксифенил)-1-фторциклопропан 4k. Из 1.2 г 4-метоксистирола получили 1.6 г (77%) соединения **4k** в виде желтой жидкости [143]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.63 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 7.6), 1.75-1.89 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.01 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 17.1, 11.6, 7.8), 2.68-2.81 м (2H, $\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.82 с

(3H, OCH₃), 6.87-6.94 м (4H, 4CH_{аром}), 7.15 д (2H, 2CH_{аром}, *J* 8.7), 7.20 д ((2H, 2CH_{аром}, *J* 8.7).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: 21.9 д (CH₂, ²*J*_{CF} 10.4), 22.5 д (CH₂, ²*J*_{CF} 10.4), 29.9 д (CH, ²*J*_{CF} 11.4), 32.6 д (CH, ²*J*_{CF} 10.4), 55.27 (OCH₃), 55.31 (OCH₃), 79.6 д (CBrF_{анти}, ¹*J*_{CF} 302.0), 86.7 д (CBrF_{син}, ¹*J*_{CF} 301.2), 113.8 (2CH_{аром}), 113.9 (2CH_{аром}), 127.1 (C(1)_{аром}), 127.6 (C(1)_{аром}), 129.4 (2CH_{аром}), 129.6 (2CH_{аром}), 158.9 (C-OCH₃).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: -146.45 д.д.д (1F, *J* 16.6, 9.5, 2.6), -125.39 т.д (1F, *J* 17.5, 7.2).

1-Бром-2-(4-метилфенил)-1-фторциклопропан 4m. Из 1.2 г 4-метилстирола получили 1.9 г (91%) соединения **4m** в виде бесцветной прозрачной жидкости [143].

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: 1.77 к (1H, CH_{2син}, *J* 7.8), 1.87-2.02 м (2H, CH_{2анти}), 2.07-2.17 м (1H, CH_{2син}), 2.48 с (CH₃), 2.51 с (CH₃), 2.82-2.92 м (2H, CH_{син+анти}), 7.24 м (4H, 4CH_{аром}), 7.29 м (4H, 4CH_{аром}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: 21.27 (CH₃), 21.33 (CH₃), 21.9 д (CH₂, ²*J*_{CF} 10.4), 22.6 д (CH₂, ²*J*_{CF} 10.4), 32.6 д (CH, ²*J*_{CF} 11.4), 33.1 д (CH, ²*J*_{CF} 11.4), 80.0 д (CBrF_{анти}, ¹*J*_{CF} 301.5), 86.7 д (CBrF_{син}, ¹*J*_{CF} 301.5), 128.4 (2CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 129.2 (2CH_{аром}), 129.3 (2CH_{аром}), 130.6 (C(1)_{аром}), 132.6 (C(1)_{аром}), 137.2 (C-CH₃), 137.3 (C-CH₃).

1-Бром-1-фтор-2-(4-бромфенил)циклопропан 4l, 1-Бром-2-(4-нитрофенил)-1-фторциклопропан 4e и 1-Бром-2-(2-нитрофенил)-1-фторциклопропан 4f получали по общим методике бромированием и нитрованием **1-бром-2-фенил-1-фторциклопропана 4g**.

1-Бром-1-фтор-2-(4-бромфенил)циклопропан 4l. Из 3.0 г 4-бромстирола получили 3.1 г (64%) соединения **4c** в виде бесцветной жидкости [142].

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: 1.68 к (1H, CH_{2син}, *J* 8.0), 1.85-1.91 м (2H, CH_{2анти}), 2.04-2.13 д.д.д (1H, CH_{2син}, *J* 16.8, 11.4, 7.6), 2.72-2.81 м (2H, CH_{син+анти}), 7.13 м (4H, 4CH_{аром}), 7.50 д (4H, 4CH_{аром}, ³*J* 7.9).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: 22.1 д (CH₂, ²*J*_{CF} 11.2), 22.8 д (CH₂, ²*J*_{CF} 10.4), 30.1 д (CH, ²*J*_{CF} 12.1), 32.6 д (CH, ²*J*_{CF} 10.5), 79.9 д (CBrF_{анти}, ¹*J*_{CF} 301.5), 85.5 д (CBrF_{син}, ¹*J*_{CF} 301.5), 121.4 (C_{аром}Br), 121.5 (C_{аром}Br), 130.1 (CH_{аром}), 130.3 (CH_{аром}), 131.5 (CH_{аром}), 131.6 (CH_{аром}), 132.6 (C_{аром}), 134.5 (C_{аром}).

E-изомер. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: 1.81 - 1.90 м (2H, CH₂), 2.73 псевдо-т.д (1H, CH, *J* 9.5, 2.0), 7.13 д (2H, 2CH_{аром}, ³*J* 8.3), 7.47 д (2H, 2CH_{аром}, ³*J* 8.3).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. *J*, Гц: 22.8 д (CH₂, ²*J*_{CF} 10.7), 32.6 д (CH, ²*J*_{CF} 10.7), 79.8 д (CBrF, ¹*J*_{CF} 301.7), 121.3 (C-Br), 130.0 д (2CH_{аром}, *J* 1.5), 131.5 (2CH_{аром}), 132.6 д (³*J* 1.9, C_{аром}).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -146.45 – -146.33 м (1F).

1-Бром-2-(4-нитрофенил)-1-фторциклопропан 4e 736 мг (30%) в виде желтоватого масла [143].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.76 к (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 8.0), 1.93-2.03 м (2H, $\text{CH}_{2\text{анти}}$), 2.12-2.21 д.д.д (1H, $\text{CH}_{2\text{син}}$, J 15.9, 11.2, 8.0), 2.80-2.91 м (2H, $\text{CH}_{\text{син+анти}}$), 7.35-7.40 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.17-8.21 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.7 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 11.2), 23.7 д (CH_2 , $^2J_{\text{CF}}$ 10.4), 30.3 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 12.1), 32.8 д (CH , $^2J_{\text{CF}}$ 10.5), 79.4 д ($\text{CBrF}_{\text{анти}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 84.4 д ($\text{CBrF}_{\text{син}}$, $^1J_{\text{CF}}$ 301.5), 123.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 141.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.1 (C- NO_2), 147.3 (C- NO_2).

1-Бром-2-(2-нитрофенил)-1-фторциклопропан 4f 414 мг (16%) в виде отдельных *син*- и *анти*-изомеров.

E-изомер. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.76-1.98 м (2H, CH_2), 3.19 т (1H, CH , J 9.8), 7.39-7.50 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.55-7.63 м (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.02 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1, 1.2).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -143.64 д.д.д (1F, J 17.6, 9.1, 2.0).

Z-изомер ^1H ЯМР спектр (CDCl_3), δ , м.д. J , Гц: 1.70 к (1H, CH_2 , J 8.0), 2.15-2.24 м (1H, CH_2), 3.28-3.32 м (1H, CH), 7.28 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8), 7.51 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.7), 7.63 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.7), 8.14 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3).

3.1.5. Синтез нитрозирующих агентов

Синтез хлорида нитрозония NOCl

Установка для синтеза хлорида нитрозония представляет собой колбу Кляйзена на 50-100 мл с прямым воздушным холодильником. Холодильник соединяется с колбой-приемником через аллонж, отвод которого снабжается хлоркальциевой трубкой. Все шлифы смазываются вакуумной смазкой, горла колбы Кляйзена закрываются плотно притертыми пробками, проверяется герметичность прибора, колба-приемник помещается в песчаную баню. Перед началом синтеза колбу-приемник охлаждают жидким азотом.

Тщательно растертый в фарфоровой чашке в пудру NaNO_2 (5 г) загружали в колбу Кляйзена. После этого к нитриту натрия быстро приливали 6 мл POCl_3 , при этом выделялся красно-бурый газ, который конденсировали в охлаждаемый жидким азотом приемник. При малой интенсивности выделения газа колбу дополнительно подогревали до окончания реакции. После этого хлористый нитрозил переконденсировали в пробирку с предварительно взвешенную пробирку с хлористым метиленом. После переконденсации по разнице весов определяли количество нитрозилхлорида в растворе и его концентрацию.

Триоксид серы получали из 60% олеума и очищали путем многократной перегонки, доводя его до кристаллического состояния. Непосредственно перед приготовлением хлорсульфата нитрозония проводили мономеризацию SO_3 путем медленной перегонки и готовили его раствор в абсолютном хлористом метиле.

Синтез хлорсульфата нитрозония NOSO_3Cl [91].

К избытку нитрозилхлорида 2.15 г (0.033 моль) в абсолютном хлористом метиле при охлаждении до -40°C приливали раствор оксида серы(VI) 1.3 г (0.017 моль) в хлористом метиле. После завершения бурной реакции, сопровождающейся обильным выделением густого белого дыма, наблюдали выпадение белых кристаллов. Раствор хлорсульфата нитрозония медленно в течение 0.5 часа отогревали до комнатной температуры для более полного прохождения реакции. Хранили в холодильнике при 0°C в герметично закрытом приемнике в растворе хлористого метилена.

Синтез NOHSO_4 [88].

Установка для получения нитрозилсерной кислоты состоит из последовательно соединенных круглодонной колбы объемом 500 мл, снабженной капельной воронкой и насадкой Вюрца, двух U-образных трубок, набитых ватой с P_2O_5 , двух U-образных трубок с концентрированной серной кислотой. В круглодонную колбу помещали 30 г крахмала, добавляли небольшое количество 50% HNO_3 кислоты из капельной воронки и грели на газовой горелке до появления бурых газов оксидов азота. После этого нагрев прекращали и добавляли по каплям азотную кислоту, следя за интенсивностью выделения газа. При малой интенсивности выделения газа, увеличивали скорость прикапывания азотной кислоты. Реакцию продолжали до образования плотного кристаллического осадка нитрозилсерной кислоты в первой U-образной трубке с концентрированной серной кислотой, после чего полученную нитрозилсерную кислоту переносили на стеклянный пористый фильтр и тщательно отсасывали следы серной кислоты на вакууме. Получали 9 г продукта.

3.1.6. Синтез 3,5-диарилизоксазолов

Способ 1. Получение 3,5-диарилизоксазолов из халконов [97]

Синтез халкона. В коническую колбу объемом 125 мл помещали раствор 1.0 г гидроксида натрия в смеси 15 мл воды и 12 мл 95% EtOH . Полученный раствор охлаждали до 5°C и в него добавляли 0.03 моль ацетофенона, затем 0.03 моль свежеперегнанного бензальдегида. Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 6 часов, после чего оставляли на холоду на ночь.

Выпавший халкон отфильтровывали на воронке Бюхнера, несколько раз промывая водой до нейтральной реакции промывных вод. Дополнительно продукт очищали перекристаллизацией из 95% этанола, после чего высушивали на воздухе.

Синтез дибромхалкона. В конической колбе объемом 500 мл растворяли 0,015 моль халкона в ледяной уксусной кислоте при небольшом нагревании. К полученному раствору медленно прикапывали 0.015 моль брома. Дибромид халкона сразу выпадал в виде осадка. Для более полного осаждения колбу наполняли холодной водой, дибромхалкон отфильтровывали и тщательно промывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Осадок высушивали на воздухе.

Синтез 3,5-дифенилизоксазола. В конической колбе объемом 500 мл растворяли 0.01 моль дибромхалкона в 95% EtOH при небольшом нагревании. К полученному раствору добавляли раствор 1,4 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 2-3 мл воды. Раствор осторожно нагревали до слабого кипения. В горячий раствор медленно добавляли 3,4 г KOH в 4 мл воды. Смесь перемешивали при нагревании в течение 10 минут, затем охлаждали. Колбу наполняли холодной водой, в результате чего 3,5-дифенилизоксазол выпадал в осадок, который затем отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывали водой и сушили на воздухе. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

Способ 2. Получение 3,5-диарилизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов [144]

В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 1 ммоль циклопропана, 10 мл нитрометана и 0.176 г (1.5 ммоль) HSK. Реакционную смесь перемешивали 1.0-1.5 ч при комнатной температуре, затем добавляли еще 0.117 г (1 ммоль) HSK и продолжали перемешивание до полного завершения реакции (контроль ТСХ). По окончании реакции смесь нейтрализовали 0.1 М раствором NaHCO_3 , органические соединения экстрагировали хлороформом (3 x 20 мл). Органические вытяжки объединяли, высушивали над сульфатом натрия и отгоняли растворитель на роторном испарителе. Изоксазолы очищали перекристаллизацией из этанола.

Спектральные характеристики 3,5-диарилизоксазолов

3,5-Дифенилизоксазол 7a. $T_{\text{пл}}$ 140°C [145].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.86 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.51-7.54 м (6H, 6 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.89-7.91 м (4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром}}$).

3,5-Бис(4-фторфенил)изоксазол 7b $T_{\text{пл}}$ 188°C [144].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.76 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.20 м (4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.86 м (4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 97.1 (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 116.0 д (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{CF}}$ 22.1), 116.2 д (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{CF}}$ 22.9), 123.7 д (C(1) $_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{CF}}$ 3.8), 125.2 д (C(1) $_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{CF}}$ 3.8), 127.9 д (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$,

$^3J_{CF}$ 9.2), 128.7 д (2CH_{аром}, $^3J_{CF}$ 8.4), 162.1 (C=N), 163.82 д (C-F, $^1J_{CF}$ 251.8), 163.84 д (C-F, $^1J_{CF}$ 250.3), 169.6 (C-O).

^{19}F ЯМР (CDCl₃) δ , м.д.: -110.4 м (1F), -109.3 м (1F).

Найдено, %: С 70.18, Н 3.74, N 5.44. C₁₅H₉F₂NO. Вычислено, %: С 70.04, Н 3.53, N 5.45.

3,5-Бис(4-бромфенил)изоксазол 7с T_{пл} 218°C [146].

1H ЯМР (CDCl₃) δ , м.д. *J*, Гц: 6.83 с (1H, C(4)H_{изокс}), 7.65 м (4H, 4CH_{аром}), 7.74 м (4H, 4CH_{аром}).

3-(4-Нитрофенил)-5-фенилизоксазол 7d T_{пл} 220°C [147].

1H ЯМР (CDCl₃) δ , м.д. *J*, Гц: 6.91 с (1H, C(4)H_{изокс}), 7.53 м (3H, 3CH_{аром}), 7.87 м (2H, 2CH_{аром}), 8.07 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 8.8), 8.36 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 8.8).

5-(4-Бромфенил)-3-(4-метоксифенил)изоксазол 7е T_{пл} 132 °С [98].

1H ЯМР (CDCl₃) δ , м.д. *J*, Гц: 3.88 с (3H, OCH₃), 6.69 с (1H, C(4)H_{изокс}), 7.01 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 8.6), 7.61 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 8.6), 7.74 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 8.6), 7.77 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 8.6).

^{13}C ЯМР (CDCl₃) δ , м.д. *J*, Гц: 55.4 (OCH₃), 95.9 (C(4)H_{изокс}), 114.5 (2CH_{аром}), 120.1 (C_{аром}Br), 124.2 (C_{аром}), 127.5 (2CH_{аром}), 128.3 (2CH_{аром}), 132.1 (2CH_{аром}), 161.3 (C-OCH₃), 162.0 (C=N), 170.8 (=C-O).

5-Фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазол 7g T_{пл} 177 °С [97].

1H ЯМР (CDCl₃) δ , м.д. *J*, Гц: 6.81 с (1H, C(4)H_{изокс}), 7.49 м (5H, 5CH_{аром}), 7.81 м (4H, 4CH_{аром}).

3-(3-Нитрофенил)-5-фенилизоксазол 7h T_{пл} 179°C [99]

1H ЯМР (CDCl₃) δ , м.д. *J*, Гц: 7.01 с (1H, C(4)H_{изокс}), 7.50 с (3H, 3CH_{аром}), 7.71 т (1H, CH_{аром}, *J* 7.9), 7.88 м (2H, 2CH_{аром}), 8.19 д (1H, CH_{аром}, 3J 7.5), 8.32 д (1H, CH_{аром}, 3J 7.5), 8.68 уш.с (1H, CH_{аром}).

3-(4-метилфенил)-5-фенилизоксазол 7f T_{пл} 130°C [97]

1H ЯМР (CDCl₃) δ , м.д. *J*, Гц: 2.41 с (3H, CH₃), 6.82 с (1H, C(4)H_{изокс}), 7.27 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 7.8), 7.40-7.48 м (3H, 3CH_{аром}), 7.76 д (2H, 2CH_{аром}, 3J 7.8), 7.78-7.81 м (2H, 2CH_{аром}).

В случае образования смеси несимметричных изомерных изоксазолов по способам 1 или 2 дополнительно требовалось разделение дробной кристаллизацией (диэтиловый эфир-гексан) или разделение препаративной колоночной хроматографией (SiO₂ 40/60, элюент: бензол-петролейный эфир, 3:2).

5-Фенил-3-(2-фторфенил)изоксазол 8е и **3-фенил-5-(2-фторфенил)изоксазол 9е** получены из 0.20 г 2-фенил-1-(2-фторфенил)циклопропана в виде смеси с выходом 73%.

Найдено (для смеси **8e** и **9e**) (%): С 75.15, Н 4.42, N 5.66. C₁₅H₁₀FNO. Вычислено (%): С 75.30, Н 4.21, N 5.85.

5-Фенил-3-(2-фторфенил)изоксазол 8e. T_{пл} 84 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 7.00 д (1H, C(4)H_{изокс}, ⁵J_{HF} 3.5), 7.22 д.д.д (1H, CH_{аром}, J 7.6, 11.1, 1.1), 7.28 д.т (1H, CH_{аром}, ³J 7.6, ⁴J 1.1), 7.43-7.53 м (4H, 4CH_{аром}), 7.87 м (2H, 2CH_{аром}), 8.06 д.т (1H, CH_{аром}, ³J 7.5, ⁴J 1.7).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 100.0 д (C(4)H_{изокс}, ⁴J_{CF} 9.2), 116.4 д (C(3)H_{аром}, ²J_{CF} 21.7), 117.2 д (C(1)_{аром}, ²J_{CF} 12.4), 124.6 д (CH_{аром}, J_{CF} 3.5), 125.8 (2CH_{Ph}), 127.4 (C(1)_{Ph}), 128.9 (2CH_{Ph}), 129.1 д (CH_{аром}, J_{CF} 3.1), 130.2 (CH_{Ph}), 131.6 д (CH_{аром}, J_{CF} 8.5), 158.3 (C=N), 160.3 д (C-F, ¹J_{CF} 251.9), 170.3 (C-O).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: -114.3 м (1 F).

ГХМС, m/z (I_{отн} (%)): 239 (16) [M]⁺, 162 (6) [M-Ph]⁺, 134 (5) [M-PhCO]⁺, 105 (100) [PhCO]⁺, 77 (63) [Ph]⁺.

3-Фенил-5-(2-фторфенил)изоксазол 9e. T_{пл} 91-92°С

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 7.05 д (1H, C(4)H_{изокс}, J 3.7), 7.23 д.д.д (1H, CH_{аром}, J 10.9, 7.8, 1.0), 7.31 т.д (1H, CH_{аром}, ³J 7.8, ⁴J 1.0), 7.42-7.47 м (1H, CH_{аром}), 7.48-7.50 м (3H, CH_{аром}), 7.91 м (2H, CH_{аром}), 8.03 т.д (1H, CH_{аром}, ³J 7.8, ⁴J 1.7).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 101.7 д (C(4)H_{изокс}, ⁴J_{CF} 11.2), 115.9 д (C(1)_{аром}, ²J_{CF} 12.1), 116.3 д (CH_{аром}, ²J_{CF} 21.7), 124.7 д (CH_{аром}, J_{CF} 3.2), 126.9 (2CH_{Ph}), 127.7 д (CH_{аром}, J_{CF} 2.4), 129.0 (2CH_{Ph}), 129.02 (C(1)_{Ph}), 130.1 (CH_{Ph}), 131.6 д (CH_{аром}, ³J_{CF} 8.8), 159.2 д (C-F, ¹J_{CF} 253.0), 163.2 (C=N), 164.2 д (C-O, ³J_{CF} 3.2).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: -111.7 м (1F).

3-(3,4-Диметилфенил)-5-фенилизоксазол 8f и **5-(3,4-диметилфенил)-3-фенилизоксазол 9f** получены из 0.96 г циклопропана 1-(3,4-диметилфенил)-2-фенилциклопропана по способу 2 в виде смеси с выходом 45%. Найдено (для смеси **8f** и **9f**) (%): С 81.97, Н 6.05, N 5.57. C₁₇H₁₅NO. Вычислено (%): С 81.90, Н 6.06, N 5.62.

3-(3,4-Диметилфенил)-5-фенилизоксазол 8f.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 2.29 с (3H, CH₃), 2.32 с (3H, CH₃), 6.82 с (1H, C(4)H_{изокс}), 7.25 д (1H, CH_{аром}, ³J 7.2), 7.49-7.51 м (3H, 3CH_{аром}), 7.60 д (1H, CH_{аром}, ³J 7.2), 7.68 с (1H, CH_{аром}), 7.84-7.86 м (2H, 2CH_{аром}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 19.73 и 19.76 (2CH₃), 97.4 (C(4)H_{изокс}), 124.2 (CH_{аром}), 125.1 (CH_{аром}), 125.8 (2CH_{Ph}), 126.6 (C(1)_{аром}), 127.6 (C(1)_{аром}), 128.9 (2CH_{Ph}), 130.08 (CH_{аром}), 130.11 (CH_{аром}), 137.2 (C-Me), 138.8 (C-Me), 163.0 (C=N или C-O), 170.1 (C-O или C=N).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 249 (15) $[M]^+$, 172 (10) $[M-\text{Ph}]^+$, 105 (100) $[\text{PhCO}]^+$, 77 (18) $[\text{Ph}]^+$, 51 (33), 39 (20).

5-(3,4-Диметилфенил)-3-фенилизоксазол 9f. $T_{\text{пл}}$ 124-126 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.33 с (3H, CH_3), 2.35 с (3H, CH_3), 6.78 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.25 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.3), 7.47-7.49 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.58 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.3), 7.63 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.86-7.89 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 19.79 и 19.80 (CH_3), 96.8 (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 123.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 (2CH_{Ph}), 126.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 (C(1) $_{\text{аром}}$), 128.9 (2CH_{Ph}), 129.3 (C(1) $_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.3 ($\underline{\text{C}}-\text{Me}$), 139.2 ($\underline{\text{C}}-\text{Me}$), 162.9 (C=N или C-O), 170.7 (C-O или C=N).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 249 (23) $[M]^+$, 133 (100) $[\text{ArCO}]^+$, 105 (41) $[\text{Ar}]^+$, 103 (18) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}]^+$, 77 (70) $[\text{Ph}]^+$, 51 (45), 39 (22).

3-(2,5-Диметилфенил)-5-фенилизоксазол 8g и **5-(2,5-диметилфенил)-3-фенилизоксазол 9g** получены из 0.70 г 1-(2,5-диметилфенил)-2-фенилциклопропана в виде смеси с выходом 64%. Найдено (для смеси **8g** и **9g**) (%): С 81.62, Н 6.00, N 5.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено (%): С 81.90, Н 6.06, N 5.62.

3-(2,5-Диметилфенил)-5-фенилизоксазол 8g.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.39 с (3H, CH_3), 2.49 с (3H, CH_3), 6.70 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.19 т (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 7.40 с (1H, Ar), 7.49-7.52 м (3H, Ph), 7.85-7.87 м (2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 20.6 (CH_3), 20.9 (CH_3), 100.2 (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 125.9 (2CH_{Ph}), 127.6 (C), 128.6 (C), 129.0 (2CH_{Ph}), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 130.3 (CH), 131.1 (CH), 133.7 ($\underline{\text{C}}-\text{Me}$), 135.5 ($\underline{\text{C}}-\text{Me}$), 163.8 (C=N или C-O), 169.5 (C-O или C=N).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 249 (25) $[M]^+$, 248 (24) $[M-1]^+$, 172 (23) $[M-\text{Ph}]^+$, 144 (25) $[M-\text{PhCO}]^+$, 105 (59) $[\text{PhCO}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$, 51 (50).

5-(2,5-Диметилфенил)-3-фенилизоксазол 9g. $T_{\text{пл}}$ 63 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.40 с (3H, CH_3), 2.53 с (3H, CH_3), 6.72 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.18 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.8), 7.22 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.8), 7.48-7.52 м (3H, Ph), 7.60 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.90-7.91 м (2H, Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 20.5 (CH_3), 20.6 (CH_3), 100.1 (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 126.3 (C(1) $_{\text{аром}}$), 126.4 (2CH_{Ph}), 128.5 (2CH_{Ph}), 128.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 (C(1) $_{\text{аром}}$), 129.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.7 ($\underline{\text{C}}-\text{Me}$), 135.4 ($\underline{\text{C}}-\text{Me}$), 162.2 (C=N или C-O), 170.3 (C-O или C=N).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 249 (35) $[M]^+$, 146 (25), 133 (35) $[\text{ArCO}]^+$, 105 (35) $[\text{Ar}]^+$, 103 $[\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$, 63 (25), 51 (65), 39 (30).

3-(4-Бромфенил)-5-фенилизоксазол 8h и **5-(4-бромфенил)-3-фенилизоксазол 9h** получены из 0.40 г 1-(4-бромфенил)-2-фенилциклопропана в виде смеси с выходом 98%.

3-(4-Бромфенил)-5-фенилизоксазол 8h. $T_{пл}$ 184 °С.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 6.83 с (1H, C(4) $H_{изокс}$), 7.52 м (3H, $CH_{аром}$), 7.65 д (2H, $CH_{аром}$, 3J 8.4), 7.77 д (2H, $CH_{аром}$, 3J 8.4), 7.86 м (2H, $2CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 97.3 (C(4) $H_{изокс}$), 124.3 (CBr), 125.9 ($2CH_{аром}$), 127.3 (C(1) $_{аром}$), 128.1 (C(1) $_{аром}$), 128.3 ($2CH_{аром}$), 129.1 ($2CH_{аром}$), 130.4 ($CH_{аром}$), 132.2 ($2CH_{аром}$), 162.1 (C=N или C-O), 170.8 (C-O или C=N).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 301 (10), 299 (9) $[M]^+$, 222 (4) $[M-Br]^+$, кластер 157 (4), 155 (4) $[C_6H_4Br]^+$, 115 (6) $[M-Br-PhCO]^+$, 105 (100) $[PhCO]^+$, 77 (65) $[Ph]^+$, 51 (29).

5-(4-Бромфенил)-3-фенилизоксазол 9h. $T_{пл}$ 164 °С [148].

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 6.86 с (1H, C(4) $H_{изокс}$), 7.50 м (3H, $3CH_{аром}$), 7.66 д (2H, $2CH_{аром}$, 3J 8.7), 7.74 д (2H, $2CH_{аром}$, 3J 8.7), 7.88 м (2H, $2CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 97.9 (C(4) $H_{изокс}$), 124.6 (CBr), 126.3 (C(1) $_{аром}$), 126.8 ($2CH_{аром}$), 127.3 ($2CH_{аром}$), 128.9 (C(1) $_{аром}$), 129.0 ($2CH_{аром}$), 130.1 ($CH_{аром}$), 132.3 ($2CH_{аром}$), 163.1 (C=N или C-O), 169.3 (CO или C=N).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 301 (21), 299 (20) $[M]^+$, 220 (2) $[M-Br]^+$, кластер 185 (100), 183 (82) $[BrC_6H_4C=O]^+$, кластер 157 (41) 155 (40) $[C_6H_4Br]^+$, 144 (15) $[M-C_6H_4Br]^+$, 89 (25), 77 (42) $[Ph]^+$, 39 (14).

3.2. Синтез 3-арил-5-хлоризоксазолов нитрозированием $NOHSO_4$ циклопропанов

Общая методика. В круглодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 3 ммоль $NOHSO_4$, 3 мл нитрометана и 1 ммоль 1,1-дихлорциклопропана. Колбу закрывали плотно притертой пробкой. Реакционную смесь интенсивно перемешивали и постепенно нагревали от комнатной температуры до 70-75°C, а затем выдерживали при 70-75°C в течение 3-4 часов. Полученную реакцию смесь отфильтровывали через слой силикагеля, дополнительно промывая последний хлороформом (3×5 мл). Затем органические растворители отгоняли на роторном испарителе, сухой остаток дополнительно очищали перекристаллизацией или хроматографически (SiO_2 40/60, элюент этилацетат-петролейный эфир 1:5).

3-Фенил-5-хлоризоксазол 10a. Выход 67%, $T_{пл}$ 47 48°C [104].

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 6.45 с (1H, C(4) $H_{изокс}$), 7.45 м (3H, $3CH_{аром}$), 7.75 м (2H, $2CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 99.6 ($\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 126.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 155.1 (C-O), 164.2 (C=N).

3-(4-Хлорфенил)-5-хлоризоксазол 10b. Выход 95%, $T_{\text{пл}}$ 107°C [104].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.46 с (1H, $\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.43 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3), 7.69 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 99.5 ($\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 126.6 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.7 (C-Cl), 155.4 (C-O), 163.2 (C=N).

3-(3-Хлорфенил)-5-хлоризоксазол 10c. Выход 90% [104].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.40 с (1H, $\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.42 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.46 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.66 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.77 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

3-(3-Нитрофенил)-5-хлоризоксазол 10d. Выход 85%. $T_{\text{пл}}$ 143°C [104].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.62 с (1H, $\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.69 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 8.15 д.т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0, 4J 1.2), 8.33 д.д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0, 4J 1.2, 2.0), 8.59 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 2.0).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 99.7 ($\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 121.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 130.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 148.7 (C-NO_2), 156.3 (ClC=CH), 162.3 (C=N).

3-(4-Нитрофенил)-5-хлоризоксазол 10e. Выход 93%. $T_{\text{пл}}$ 170°C [104].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.60 с (1H, $\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.98 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 8.36 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 99.9 ($\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 124.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.1 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 149.1 (C-NO_2), 156.4 (C-O), 162.3 (C=N).

3-(4-Фторфенил)-5-хлоризоксазол 10f. Выход 56% [149].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.46 с (1H, $\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.12-7.19 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.74 д.д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8, 5.3).

3-(3-Бром-4-метилфенил)-5-хлоризоксазол 10g. Выход 72%. $T_{\text{пл}}$ 63 °C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.41 с (3H, CH_3), 6.41 с (1H, $\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.27 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.7), 7.54 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.7), 7.88 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 22.9 (CH_3), 99.5 ($\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 125.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.4 (C-Br), 127.4 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 130.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 140.6 (C-CH_3), 155.3 (C-O), 162.8 (C=N).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 271.9472, 273.9452, 275.9422. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrClNO}$. Найдено 271.9471, 273.9449, 275.9416.

5-Хлор-3-(2-хлорфенил)изоксазол 10h. Выход 85% [150].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.67 с (1H, $\text{C}(4)\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.37 т.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6, 4J 1.4), 7.42 т.д. (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6, 4J 1.8), 7.50 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.8, 4J 1.3), 7.72 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.5, 4J 1.9).

3-(3-Бромфенил)-5-хлоризоксазол 10i. Выход 95% [104].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.48 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.34 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.9), 7.60 д.д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.9, 4J 1.9, 1.0), 7.68 д.д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.9, 4J 1.9, 1.0), 7.91 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 1.9).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 99.6 (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 123.1 (C-Br), 125.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.1 (C(1) $_{\text{аром}}$), 130.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 155.6 (C-O), 163.0 (C=N).

3-(4-Бромфенил)-5-хлоризоксазол 10j. Выход 90%. $T_{\text{пл}}$ 108°C [104].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.48 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.63 д (2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 7.66 д (2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 99.5 (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 125.0 (C-Br), 127.1 (C(1) $_{\text{аром}}$), 128.1 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.3 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 155.5 (C-O), 163.3 (C=N).

3-(2-Нитрофенил)-5-хлоризоксазол 10k. Выход 92%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.33 с (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.67-7.77 м (3H, 3 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.07 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 102.1 (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$), 123.5 (C(1) $_{\text{аром}}$), 124.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 148.3 (C- NO_2), 155.2 (C-O), 161.9 (C=N).

3.3. Нитрозирование 3-алкил-2-арил-1,1-дихлорциклопропанов

Общая методика. Суспензию хлорсульфата нитрозония в 10 мл хлористого метилена упаривали на ротормном испарителе в предварительно тарированном приемнике, взвешивали и производили расчет требуемого количества циклопропана. К полученным сухим белым кристаллам хлорсульфата нитрозония добавляли 5 мл нитрометана и наблюдали окрашивание раствора в оранжевый цвет и частичное растворение осадка. Затем при постоянном перемешивании и охлаждении до -20°C добавляли раствор *гем*-дихлорциклопропана *транс-2a* в 7 мл нитрометана. Сразу же происходило частичное растворение осадка и более интенсивное окрашивание раствора. Постепенно отогревали реакционную смесь до комнатной температуры. По окончании реакции (контроль над полнотой прохождения реакции осуществляли методом ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали раствором соды, промывали водой. Водные фракции экстрагировали хлороформом (3 x 10 мл), органические вытяжки объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали, продукты выделяли хроматографически.

В результате реакции *транс-2-метил-3-фенил-1,1-дихлороциклопропана (транс-2a)* (0.562 г, 2.8 ммоль) с NOSO_3Cl (1.222 г, 8.4 ммоль) получали 0.542 г реакционной

смеси. Полученную смесь хроматографировали на колонке (элюент EtOAc/петролейный эфир 1:30). В порядке вымывания выделяли:

0.231 г (43%) **4-метил-3-фенил-5-хлоризоксазола 11a** в виде белых кристаллов. Т. пл. 28-30°C, R_f 0.4 [106].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.11 с (3H, CH_3), 7.49-7.52 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.67-7.71 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 8.1 (CH_3), 108.4 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 126.5 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 151.9 (C-O), 163.8 (C=N).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 216.0287. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNNaO}$. Найдено 216.0180.

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): кластер 193 (6); 195 (2) $[\text{M}]^+$, 158 (88) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 130 (43) $[\text{M}-\text{Cl}-\text{CO}]^+$, 89 (11) $[\text{PhC}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$, 51 (39).

0.062 г (11%) **4-метил-5-фенил-3-хлоризоксазола 12a** в виде желтого масла с R_f 0.3.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.22 с (3H, CH_3), 7.45-7.48 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.62-7.65 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.9 (CH_3), 109.0 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 126.8 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 155.2 (C=N), 166.2 (C-O).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 194.0367. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}$. Найдено 194.0362.

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 193 (51) $[\text{M}]^+$, 105 (100) $[\text{PhCO}]^+$, 89 (5) $[\text{Ph}-\text{C}]^+$, 77 (75) $[\text{Ph}]^+$, 51 (39).

В результате реакции **транс-2-фенил-3-этил-1,1-дихлороциклопропана (транс-2b)** (0.352 г, 1.6 ммоль) с NOSO_3Cl (0.728 г, 5.0 ммоль) получали 0.326 г реакционной смеси. Полученную смесь хроматографировали на колонке (элюент EtOAc/петролейный эфир 1:7). В порядке вымывания выделяли:

0.071 г (21%) **3-фенил-4-этил-5-хлоризоксазола 11b** в виде светло-желтого масла с R_f 0.8.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.11 т (3H, CH_3 , 3J 7.5), 2.54 к (2H, CH_2 , 3J 7.5), 7.49-7.52 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.52-7.61 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 13.4 (CH_3), 15.7 (CH_2), 114.4 ($\underline{\text{C}}\text{-Et}$), 126.5 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 151.6 (C-O), 163.8 (C=N).

Найдено, %: C 63.72, H 4.83, N 6.56. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 63.62, H 4.85, N 6.75.

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 207 (2), 209(1) $[\text{M}]^+$, 172 (87) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 144 (31) $[\text{M}-\text{Cl}-\text{CO}]^+$, 89 (7) $[\text{PhC}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$, 51 (43).

0.112 г (33%) **5-фенил-4-этил-3-хлоризоксазола 12b** в виде светло-желтого масла с R_f 0.7.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.24 т (3H, CH_3 , 3J 7.5), 2.65 к (2H, CH_2 , 3J 7.5), 7.47-7.50 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.66-7.69 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 13.6 (CH_3), 15.9 (CH_2), 115.1 ($\underline{\text{C}}\text{-Et}$), 126.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.7 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 154.8 ($\text{C}=\text{N}$), 166.2 ($\text{C}-\text{O}$).

Найдено, %: С 63.53, Н 5.05, N 6.49. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 63.62, Н 4.85, N 6.75.

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 207 (38) $[\text{M}]^+$, 192 (59) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 105 (100) $[\text{PhCO}]^+$, 89 (2) $[\text{PhC}]^+$, 77 (97) $[\text{Ph}]^+$, 51 (43).

В результате реакции **транс-2-пропил-3-фенил-1,1-дихлороциклопропана (транс-2с)** (0.566 г, 2.5 ммоль) с NOSO_3Cl (1.090 г, 7.5 ммоль) получали 0.509 г реакционной смеси. Полученную смесь хроматографировали на колонке (элюент EtOAc /петролейный эфир 1:10). В порядке вымывания выделяли:

0.091 г (17%) **4-пропил-3-фенил-5-хлоризоксазола 11с** в виде светло-желтого масла с R_f 0.6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 0.88 т (3H, CH_3 , 3J 7.4), 1.49 секстет (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3J 7.6), 2.49 т (2H, CH_2 , 3J 7.6), 7.46-7.49 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.59 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 13.6 (CH_3), 22.1 (CH_2), 24.2 (CH_2), 112.9 ($\underline{\text{C}}\text{-Pr}$), 126.6 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). 152.0 ($\text{C}-\text{O}$), 163.9 ($\text{C}=\text{N}$).

Найдено, %: С 65.31, Н 5.33, N 6.10. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 65.16, Н 5.42, N 6.32.

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 221 (3), 223 (1) $[\text{M}]^+$, кластер 192 (47), 194 (15) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 186 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 158 (13) $[\text{M}-\text{Cl}-\text{CO}]^+$, 89 (8) $[\text{PhC}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$, 51 (51).

0.142 г (26%) **4-пропил-5-фенил-3-хлоризоксазола 12с** в виде светло-желтого масла с R_f 0.6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 0.98 т (3H, CH_3 , 3J 7.4), 1.64 секстет (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3J 7.6), 2.60 т (2H, CH_2 , 3J 7.6), 7.46-7.49 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.68 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 13.8 (CH_3), 22.4 (CH_2), 24.3 (CH_2), 113.7 ($\underline{\text{C}}\text{-Pr}$), 126.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). 155.0 ($\text{C}=\text{N}$), 166.4 ($\text{C}-\text{O}$).

Найдено, %: С 64.89, Н 5.56, N 6.30. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 65.16, Н 5.42, N 6.32.

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 221 (29), 223 (10) $[\text{M}]^+$, кластер 192 (100), 194 (35) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 105 (85) $[\text{PhCO}]^+$, 77 (84) $[\text{Ph}]^+$, 51 (29).

В результате реакции **транс-2-изопропил-3-фенил-1,1-дихлороциклопропана (транс-2d)** (0.330 г, 1.4 ммоль) с NOSO_3Cl (0.641 г, 4.4 ммоль) получали 0.269 г

реакционной смеси. Полученную смесь хроматографировали на колонке (элюент EtOAc/петролейный эфир 1:7). В порядке вымывания выделяли:

0.042 г (13%) **4-изопропил-3-фенил-5-хлоризоксазола 11d** в виде бесцветной жидкости с R_f 0.7.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.26 д (6H, 2CH_3 , 3J 7.0), 2.90 септет (1H, CH, 3J 7.0), 7.47-7.52 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.52-7.54 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 19.9 (2CH_3), 23.3 (CH), 116.6 ($\underline{\text{C}}-i\text{-Pr}$), 126.6 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 155.1 (C-O), 163.9 (C=N).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 221 (8), 223 (3) $[\text{M}]^+$, кластер 205 (100), 207 (35) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 143 (29) $[\text{M}-\text{Cl}-\text{CO}-\text{CH}_3]^+$, 128 (16) $[\text{M}-\text{Cl}-\text{CO}-2\text{CH}_3]^+$, 89 (14) $[\text{Ph}-\text{C}]^+$, 77 (47) $[\text{Ph}]^+$, 51 (51).

0.092 г (29%) **4-изопропил-5-фенил-3-хлоризоксазола 12d** в виде бесцветной жидкости с R_f 0.7 [107].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 1.34 д (6H, 2CH_3 , 3J 7.2), 3.16 септет (1H, CH, 3J 7.2), 7.48-7.50 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.54-7.57 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.1 (2CH_3), 23.5 (CH), 118.7 ($\underline{\text{C}}-i\text{-Pr}$), 127.8 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.4 (C=N), 166.6 (C-O).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 221 (43), 223 (14) $[\text{M}]^+$; 206 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 105 (52) $[\text{PhCO}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$, 51 (65).

3.4. Нитрозирование 2-арил-1,1-дибромциклопропанов

Общая методика. В пробирку с магнитным мешальником, оттянутым горлом и герметичной пробкой помещали 0.5 ммоль AlCl_3 и 1 ммоль NOCl в виде раствора в 5 мл CH_2Cl_2 , охлажденного до -20°C и плотно закупоривали. Содержимое пробирки отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Затем пробирку охлаждали в бане с жидким азотом, помещали в неё 0.5 ммоль циклопропана и быстро запаивали. Полученную ампулу помещали в баню со льдом на магнитную мешалку. Через 30 минут реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно при этой температуре 20 часов после чего реакционную смесь выливали в 100 мл воды и нейтрализовали раствором соды. Органический слой отделяли, водный – обрабатывали CH_2Cl_2 (2×25 мл). Органические вытяжки объединяли и сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали, полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 40/60, элюент этилацетат-петролейный эфир 1:10).

В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-бромфенил)циклопропана 3b** (100.0 мг, 0.28 ммоль) с NOCl (37.2 мг, 0.56 ммоль) и AlCl_3 (37.2 мг, 0.28 ммоль) в 2.8 мл хлористого

метилена получили 90 мг реакционной смеси, при хроматографировании которой на колонке (SiO₂ 40/60, элюент: этилацетат: петролейный эфир 1:10) выделили

30 мг **3,4-дибром-5-(4-бромфенил)изоксазола 17b** в виде масла, R_f 0.6 (этилацетат/петролейный эфир 1:10).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 7.67 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 8.6), 7.76 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 8.6).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. J, Гц: 93.5 (C(4)_{изокс}Br), 124.2, 125.5, 126.0, 128.0 (2CH_{аром}), 129.6 (2CH_{аром}), 145.1 (C-O).

ГХМС, m/z (I_{отн} (%)): кластер 379 (11), 381 (35), 383 (35) [M⁺], кластер 272 (41), 274 (83), 276 (42) [M⁺-Br-CO], кластер 183 (90), 185 (89) [BrC₆H₄CO]⁺, кластер 155 (65), 157 (62) [BrC₆H₄]⁺, 76 (62), 50 (100).

В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-хлорфенил)циклопропана 3c** (100.0 мг, 0.32 ммоль) с NOCl (42.5 мг, 0.64 ммоль) и AlCl₃ (42.6 мг, 0.32 ммоль) в 3.0 мл хлористого метилена получили 90 мг реакционной смеси, при хроматографировании которой на колонке (SiO₂ 40/60, элюент: этилацетат: петролейный эфир = 1:10) выделили

3,4-дибром-5-(4-хлорфенил)изоксазол 17c 40 мг (35%) в виде кристаллов (с примесями 3-(4-хлорфенил)-4,5-дибромизоксазола).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 7.53 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 8.6), 8.00 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 8.6).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. J, Гц: 93.9 (C(4)_{изокс}Br), 124.2 (C(1)_{аром}), 127.9 (C=N), 128.0 (2CH_{аром}), 129.42 (2CH_{аром}), 137.6 (C-Cl), 140.1 (C-O).

ГХМС, m/z (I_{отн} (%)): кластер 335 (48), 337 (100), 339 (69) [M⁺], кластер 228 (75), 230 (90), 232 (22) [M⁺-Br-CO], кластер 139 (95), 141 (31) [ClC₆H₄CO]⁺, кластер 111 (58), 113 (22) [ClC₆H₄]⁺, 75 (43), 50 (27).

В результате реакции **1,1-дибром-2-(3-нитрофенил)циклопропана 3d** (100.0 мг, 0.31 ммоль) с NOCl (40.6 мг, 0.62 ммоль) и AlCl₃ (41.4 мг, 0.31 ммоль) в 3.1 мл хлористого метилена получили 85 мг реакционной смеси, при хроматографировании которой на колонке (SiO₂ 40/60, элюент: этилацетат: петролейный эфир = 1:10) получен

4-бром-3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола 16d 45 мг (48%) в виде бесцветных кристаллов. T_{пл} 178°C. R_f 0.6 (этилацетат/петролейный эфир 1:5).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 7.75 т (1H, CH_{аром}, ³J 8.1), 8.23 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.2), 8.42 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.2), 8.80 уш. с (1H, CH_{аром}).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. J, Гц: 90.8 (C-Br), 123.0 (CH_{аром}), 125.0 (CH_{аром}), 125.5 (C(1)_{аром}), 128.8 (CH_{аром}), 130.1 (CH_{аром}), 148.2 (C-NO₂), 155.7 (C=N), 160.4 (C-O).

ИК(ν см⁻¹): 1560, 1380 (NO₂).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 302 (9), 304 (12), 306 (3) [M^+], кластер 267 (62), 269 (82) [$M^+ - Cl$], кластер 239 (11), 241 (11) [$M^+ - Cl - CO$], 188 (47) [$M^+ - Cl - Br$], 142 (19) [$M^+ - Br - Cl - NO_2$], 114 (61) [$C_6H_4C_2N^+$], 50 (100).

Вычислено, %: С 35.58, Н 1.31, N 9.22. $C_9H_4BrClN_2O_3$. Найдено, %: С 35.87, Н 1.53, N 9.45

В результате реакции **1,1-дибром-2-(4-нитрофенил)циклопропана 3e** (100.0 мг, 0.31 ммоль) с $NOCl$ (40.6 мг, 0.62 ммоль) и $AlCl_3$ (41.4 мг, 0.31 ммоль) в 3.1 мл хлористого метилена получили 85 мг реакционной смеси, при хроматографировании которой на колонке (SiO_2 40/60, элюент: этилацетат: петролейный эфир = 1:10) получен

4-бром-3-(4-нитрофенил)-5-хлоризоксазола 16e 55 мг (64%) в виде бесцветных кристаллов, $T_{\text{пл}}$ 160°C, R_f 0.6 (этилацетат/петролейный эфир 1:5).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 8.10 д (2H, $2CH_{\text{аром}}$, 3J 8.9), 8.39 д (2H, $2CH_{\text{аром}}$, 3J 8.9).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. J , Гц: 90.8 ($C(4)_{\text{изоксBr}}$), 124.0 ($2CH_{\text{аром}}$), 129.0 ($2CH_{\text{аром}}$), 133.1 ($C(1)_{\text{аром}}$), 149.1 ($C - NO_2$), 155.8 ($C=N$), 160.5 ($C-O$).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 302 (8), 304 (9), 306 (3) [M^+], кластер 267 (100), 269 (97) [$M^+ - Cl$], кластер 239 (9), 241 (8) [$M^+ - Cl - CO$], 188 (53) [$M^+ - Cl - Br$], 142 (12) [$M^+ - Br - Cl - NO_2$], 114 (36) [$C_6H_4C_2N^+$], 75 (17), 63 (9), 50 (10).

В результате реакции **1,1-дибром-2-фенилциклопропана 3f** (100.0 мг, 0.36 ммоль) с $NOCl$ (47.2 мг, 0.72 ммоль) и $AlCl_3$ (48.0 мг, 0.36 ммоль) в 3.6 мл хлористого метилена получили 90 мг реакционной смеси, при хроматографировании которой на колонке (SiO_2 40/60, элюент: этилацетат: петролейный эфир = 1:10) получили

3,4-дибром-5-фенилизоксазола 17f 35 мг (30%) в виде масла [151].

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.54 м (3H, $CH_{\text{аром}}$), 8.05 м (2H, $CH_{\text{аром}}$).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. J , Гц: 91.1 ($C(4)_{\text{изоксBr}}$), 124.3 ($C(1)_{\text{аром}}$), 126.6 ($C=N$), 128.2 ($CH_{\text{аром}}$), 129.8 ($CH_{\text{аром}}$), 130.2 ($CH_{\text{аром}}$), 144.9 ($C-O$).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 301 (14), 303 (31), 305 (15) [M^+], кластер 194 (50), 196 (54) [$M^+ - Br - CO$], 105 (100) [$PhCO^+$], 77 (57) [Ph^+], 51 (28).

3.5. Нитрозирование 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов хлорсульфатом нитрозония

Общая методика. В колбу емкостью 50 мл, снабженную капельной воронкой с противодавлением и магнитной мешалкой, помещали 2.00 г (6.8 ммоль) циклопропана **4a** в 2.3 мл нитрометана и добавляли 0.01 г (0.1 ммоль) гидрохинона. К раствору циклопропана в течение 10-20 мин. при постоянном перемешивании и комнатной

температуре (~20°C) прикапывали суспензию 1.55 г (10.7 ммоль) хлорсульфата нитрозония в 20 мл абсолютного нитрометана. По окончании реакции (контроль над полнотой прохождения реакции осуществляли методом ТСХ) реакционную смесь пропускали через слой SiO₂, промывали последний хлористым метиленом (3x10 мл). Органические вытяжки объединяли, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂ 40/60, элюент – этилацетат/петролейный эфир, 1:20) и выделяли:

1.05 г (64%) **3-(3-бромфенил)-5-фторизоксазола 18a** в виде бесцветных кристаллов. T_{пл} 42°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 5.85 д (1H, C(4)H_{изокс}, ³J_{HF} 7.5), 7.33 т (1H, CH_{аром}, ³J 7.8), 7.59 д (1H, CH_{аром}, ³J 7.8), 7.66 д (1H, CH_{аром}, ³J 7.8), 7.88 с (1H, CH_{аром}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 77.6 д (C(4)H_{изокс}, ²J_{CF} 16.9), 123.1 (CBr), 125.0 (CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 130.6 (CH_{аром} + C(1)_{аром}), 133.7 (CH_{аром}), 163.8 д (C=N, ³J_{CF} 5.6), 170.1 д (F-C-O, ¹J_{CF} 295.5).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: -102.9 д (1F, O-C-F, ³J_{HF} 7.5).

ГХМС, m/z (I_{отн} (%)): кластер 241 (1.8), 243 (1.7) [M]⁺, кластер 213 (13), 215 (13) [M⁺-CO], кластер 186 (12), 188 (11.5) [M-CO-HCN = BrC₆H₄CF]⁺, 134 (100) [M⁺-CO-Br], 107 (95) [C₆H₄CF]⁺, 102 (12) [C₆H₄CN]⁺, 88 (9), 75 (15) [C₆H₃]⁺, 50 (10).

Вычислено, %: C 44.63, H 2.07, N 5.79. C₉H₅BrFNO. Найдено, %: C 44.47, H 2.19, N 5.65.

3-(3-хлорфенил)-5-фторизоксазол 18b. Из 2.50 г (10.0 ммоль) циклопропана **4b** было получено 1.52 г (77%) **3-(3-хлорфенил)-5-фторизоксазола 18b** в виде бесцветных кристаллов. T_{пл} 31°C, R_f 0.53.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 5.85 д (1H, C(4)H_{изокс}, ³J_{HF} 7.5), 7.38 т (1H, CH_{аром}, ³J 7.7), 7.43 д (1H, CH_{аром}, ³J 7.7), 7.61 д (1H, CH_{аром}, ³J 7.7), 7.72 с (1H, CH_{аром}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 77.6 д (C(4)H_{изокс}, ²J_{CF} 16.9), 124.5 (CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 130.3 (CH_{аром} + C(1)_{аром}), 130.7 (CH_{аром}), 135.1 (C-Cl), 163.9 д (C=N, ³J_{CF} 5.6), 170.1 д (F-C-O, ¹J_{CF} 295.6).

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: -103.0 д (1F, O-C-F, ³J_{HF} 7.5).

ГХМС, m/z (I_{отн} (%)): кластер 197 (5), 199 (1.5) [M]⁺, кластер 169 (35), 171 (16) [M⁺-CO], кластер 142 (53), 144 (21) [M-CO-HCN = ClC₆H₄CF]⁺, 134 (17) [M⁺-CO-Cl], кластер 111 (12), 113 (3.5) [C₆H₄Cl]⁺, 107 (100) [C₆H₄CF]⁺, 102 (5) [C₆H₄CN]⁺, 75 (52) [C₆H₃]⁺, 50 (38).

HRMS [M+H]⁺. Вычислено 198.0116, 200.0087. C₉H₆ClFNO. Найдено 198.0110, 200.0078.

3-(3-Нитрофенил)-5-фторизоксазол 18с. Из 0.78 г (3.0 ммоль) циклопропана **4с** было получено 0.47 г (75%) **3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола 18с** в виде желтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.03 д (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$, $^3J_{\text{HF}}$ 7.6), 7.70 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 8.14 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 8.34 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 8.58 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 77.9 д (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$, $^2J_{\text{CF}}$ 16.8), 121.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.32 (C(1) $_{\text{аром}}$), 132.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 148.6 (C- NO_2), 163.1 д (C=N, $^3J_{\text{CF}}$ 5.9), 170.4 д (F-C-O, $^1J_{\text{CF}}$ 296.4).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -101.9 (1F, F-C-O, $^3J_{\text{HF}}$ 7.6).

ИК спектр, cm^{-1} : 1640 (C=N), 1540, 1380 (NO_2).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 208 (89) $[\text{M}]^+$, 189 (15) $[\text{M}^+-\text{F}]$, 180 (4) $[\text{M}^+-\text{CO}]$, 153 (10) $[\text{M}^+-\text{CO}-\text{HCN}=\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}]$, 150 (30) $[\text{M}^+-\text{NO}-\text{CO} = \text{C}_8\text{H}_5\text{FNO}]$, 134 (100) $[\text{M}-\text{CO}-\text{NO}_2]^+$, а также $[\text{M}^+-\text{F}-\text{CO}-\text{HCN} = \text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}]$, 122 (10) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$, 114 (25) $[\text{M}^+-\text{F}-\text{CO}-\text{OH}-\text{NO} = \text{C}_8\text{H}_4\text{N}]^+$, 107 (72) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}]^+$, 102 (10) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}]^+$, 76 (60) $[\text{C}_6\text{H}_4]^+$, 63 (18) $[\text{C}_5\text{H}_3]^+$, 50 (49), 43 (29).

Вычислено, %: C 51.92, H 2.40, N 13.46. $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C 52.03, H 2.63, N 13.21.

3-(2-Хлорфенил)-5-фторизоксазола 18d. Из 1.00 г (4.0 ммоль) циклопропана **4d** было получено 0.32 г (41%) **3-(2-хлорфенил)-5-фторизоксазола 18d** в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.06 д (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$, $^3J_{\text{HF}}$ 7.6), 7.37 д.т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 1.2, 3J 7.6), 7.42 д.т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 1.7, 3J 7.6), 7.49 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 1.2, 3J 7.6), 7.72 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 1.7, 3J 7.6).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 81.1 д (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$, $^2J_{\text{CF}}$ 16.9), 127.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.0 (C(1) $_{\text{аром}}$), 130.5 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.9 (C-Cl), 163.8 д (C=N, $^3J_{\text{CF}}$ 6.4), 169.3 д (F-C-O, $^1J_{\text{CF}}$ 294.8).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -104.0 (1F, F-C-O, $^3J_{\text{HF}}$ 7.5).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 197 (5), 199 (2) $[\text{M}^+]$, кластер 169 (48), 171 (16) $[\text{M}^+-\text{CO}]$, кластер 142 (80), 144 (26) $[\text{M}-\text{CO}-\text{HCN} = \text{ClC}_6\text{H}_4\text{CF}]^+$, 134 (35) $[\text{M}-\text{CO}-\text{Cl}]^+$, 107 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}]^+$, 102 (12) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}]^+$, 75 (18) $[\text{C}_6\text{H}_3]^+$, 50 (7).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 198.0116, 200.0087. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClFNO}$. Найдено 198.0116, 200.0085.

3-(4-Нитрофенил)-5-фторизоксазола 18e. Из 0.55 г (2.00 ммоль) циклопропана **4e** было получено 0.35 г (79%) **3-(4-нитрофенил)-5-фторизоксазола 18e** в виде желтых кристаллов. $T_{пл}$ 108-110 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.02 д (1H, C(4) $\text{H}_{изокс}$, $^3J_{\text{HF}}$ 7.4), 7.95 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.8), 8.32 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 78.1 д (C(4) $\text{H}_{изокс}$, $^2J_{\text{CF}}$ 16.8), 124.2 ($\text{CH}_{аром}$), 127.4 ($\text{CH}_{аром}$), 134.5 (C(1) $_{аром}$), 149.1 (C- NO_2), 163.2 д (C=N, $^3J_{\text{CF}}$ 5.9), 170.4 д (F-C-O, $^1J_{\text{CF}}$ 297.1).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -101.9 д (F-C-O, $^3J_{\text{HF}}$ 7.4).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): 208 (1) [M^+], 180 (22) [M^+ -CO], 163 (21) [M^+ -CO-OH], 153 (40) [M^+ -CO-HCN = $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}$], 150 (8) [M^+ -NO-CO = $\text{C}_8\text{H}_5\text{FNO}$], 134 (70) [M^+ -CO- NO_2], а также [M^+ -F-CO-HCN = $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}$], 122 (11) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$], 114 (4) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{N}^+$], 107 (100) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}^+$], 102 (15) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}^+$], 76 (13) [C_6H_4^+], 50 (15).

Вычислено, %: С 51.92, Н 2.40, N 13.46. $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_3$. Найдено, %: С 51.65, Н 2.55, N 13.12.

3-(2-Нитрофенил)-5-фторизоксазола 18f. Из 0.35 г (1.3 ммоль) циклопропана **4f** было получено 0.18 г (63%) **3-(2-нитрофенил)-5-фторизоксазола 18f** в виде бесцветных кристаллов. $T_{пл}$ 114–116 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 5.74 д (1H, C(4) $\text{H}_{изокс}$, $^3J_{\text{HF}}$ 7.4), 7.66-7.72 м (2H, $2\text{CH}_{аром}$), 7.72-7.78 м (1H, $\text{CH}_{аром}$), 8.06 д (1H, $\text{CH}_{аром}$, 3J 7.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 80.4 д (C(4) $\text{H}_{изокс}$, $^2J_{\text{CF}}$ 16.8), 123.9 (C(1) $_{аром}$), 124.7 ($\text{CH}_{аром}$), 131.3 ($\text{CH}_{аром}$), 131.5 ($\text{CH}_{аром}$), 133.3 ($\text{CH}_{аром}$), 148.3 (C- NO_2), 162.8 д (C=N, $^3J_{\text{CF}}$ 5.9), 169.6 д (F-C-O, $^1J_{\text{CF}}$ 296.4).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.5 (1F, F-C-O, $^3J_{\text{HF}}$ 7.4).

Вычислено, %: С 51.92, Н 2.40, N 13.46. $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_3$. Найдено, %: С 51.90, Н 2.65, N 13.26.

Из 0.43 г (2.0 ммоль) циклопропана **4g** было получено:

0.07 г (20%) **3-фенил-5-фторизоксазола 18g** в виде бесцветного масла R_f 0.43.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 5.87 д (1H, C(4) $\text{H}_{изокс}$, $^3J_{\text{HF}}$ 7.6), 7.49 м (3H, $3\text{CH}_{аром}$), 7.75 м (2H, $2\text{CH}_{аром}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 77.5 д (C(4) $\text{H}_{изокс}$, $^2J_{\text{CF}}$ 17.7), 126.4 ($2\text{CH}_{аром}$), 128.7 ($\text{C}_{аром}$), 129.0 ($2\text{CH}_{аром}$), 130.7 ($\text{CH}_{аром}$), 165.1 д (C=N, $^3J_{\text{CF}}$ 5.6), 170.0 д (CF, $^1J_{\text{CF}}$ 294.7).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.8 д (1F, F-C-O, $^3J_{\text{HF}}$ 7.5).

Вычислено, %: С 66.26, Н 3.68, N 8.59. $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}$. Найдено, %: С 66.04, Н 3.74, N 8.20.

0.117 г (24%) **4-бром-5-фенил-4-фторизоксазолин 19g** в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 5.80 д (1H, HCO, $^3J_{\text{HF}}$ 22.7), 7.45 м (5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.71 с (1H, N=CH).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 91.3 д (HCO, $^2J_{\text{CF}}$ 19.8), 103.1 д (Br-C-F, $^1J_{\text{C-F}}$ 271.5), 127.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.2 д ($\text{C}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 5.1), 129.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 146.3 д (HC=N, $^2J_{\text{CF}}$ 22.7).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.17 д ($^3J_{\text{F-H}}$ 22.7).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 243 (26), 245 (24) [M^+], кластер 200 (36), 202 (36) [M^+ -HC=N-O], 164 (77) [M^+ -Br], 133 (65) [M^+ -Br-HCN], 109 (100) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHF}$] $^+$, 105 (56) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$] $^+$, 77 (58) [C_6H_5] $^+$, 51 (49), 30 (40).

HRMS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Вычислено 243.9768, 245.9747. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFNO}$. Найдено 243.9765, 245.9743.

Из 0.85 г (3.4 ммоль) циклопропана **4h** было получено:

0.22 г (33%) **3-(4-хлорфенил)-5-фторизоксазола 18h** в виде бесцветных кристаллов.

$T_{\text{пл}}$ 62-64 $^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 5.84 д (1H, C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$, $^3J_{\text{HF}}$ 7.5), 7.44 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3), 7.68 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 77.5 д (C(4) $\text{H}_{\text{изокс}}$, $^2J_{\text{C-F}}$ 17.6), 127.1 (C(1) аром) 127.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.8 (C-Cl), 164.1 д (C=N, $^3J_{\text{CF}}$ 5.9), 170.0 д ($^1J_{\text{CF}}$ 295.7, F-C-O).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.1 д (1F, O-C-F, 3J 7.5).

HRMS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Вычислено 198.0116, 200.0087. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClFNO}$. Найдено 198.0114, 200.0082

0.42 г (44%) **4-бром-4-фтор-5-(4-хлорфенил)изоксазолина 19h** в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 5.76 д (1H, HCO, $^3J_{\text{HF}}$ 22.5), 7.37 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.44 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.71 с (1H, N=CH).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 90.6 д (HCO, $^2J_{\text{CF}}$ 19.8), 102.8 д (BrCF, $^1J_{\text{CF}}$ 271.5), 127.6 д ($\text{C}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 5.1), 128.96 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.05 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.9 (CCl), 146.4 д (C=N, $^2J_{\text{CF}}$ 22.7).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.24 д ($^3J_{\text{HF}}$ 22.5).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 277 (20), 279 (27), 281 (7) [M^+], кластер 234 (35), 236 (48), 238 (12) [M^+ -HCNO], кластер 198 (26), 200 (8) [M^+ -Br], кластер 171 (33), 173 (11) [M^+ -Br-HCN], кластер 143 (100), 145 (32) [Cl-C $_6\text{H}_4$ -CHF] $^+$, кластер 139 (57), 141 (19) [ClC $_6\text{H}_4\text{CO}$] $^+$, кластер 111 (47), 113 (16) [Cl-C $_6\text{H}_4$] $^+$, 107 (18), 75 (68), 50 (67).

Вычислено, %: С 38.78, Н 2.15, N 5.03. $C_9H_6BrClFNO$. Найдено, %: С 38.57, Н 2.54, N 5.08

Из 0.93 г (4.0 ммоль) циклопропана **4i** было получено:

0.13 г (18%) **3-(4-фторфенил)-5-фторизоксазола 18i** в виде бесцветного масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 5.83 д (1H, C(4) $H_{изокс}$, $^3J_{HF}$ 7.6), 7.15 т (2H, $2CH_{аром}$, J 8.5), 7.74 д.д (2H, $CH_{аром}$, J 5.3, J 8.5).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 77.4 д (C(4) $H_{изокс}$, $^2J_{CF}$ 17.7), 116.2 д ($2CH_{аром}$, $^2J_{CF}$ 22.5), 124.9 д (C(1) $_{аром}$, $^4J_{CF}$ 4.0) 128.5 д ($2CH_{аром}$, $^3J_{CF}$ 8.8), 164.1 д (C=N, $^3J_{CF}$ 5.6), 164.2 д ($C_{аром-F}$, $^1J_{CF}$ 250.6), 170.0 д ($C_{изоксF}$, $^1J_{CF}$ 294.8).

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: -103.5 д (1F, F-C-O, $^3J_{HF}$ 6.8), -109.4 м (1F, $C_{аром-F}$).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): 181 (0.7) [M^+], 153 (56) [$M^+ - CO$], 126 (100) [$M - CO - HCN = FC_6H_4CF$] $^+$, 107 (18) [C_6H_4CF] $^+$, 121 (7) [FC_6H_4CN] $^+$, 75 (10) [C_6H_3] $^+$, 57 (6).

0.47 г (45%) **4-бром-4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазолина 19i** в виде бесцветного масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 5.74 д (1H, HCO, $^3J_{HF}$ 22.7), 7.13 псевдо-т (2H, $2CH_{аром}$, J 8.5), 7.40 д.д (2H, $2CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.5, J_{HF} 5.3), 7.70 с (1H, HC=N).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 90.7 д ($^2J_{CF}$ 19.3, HCO), 102.8 д ($^1J_{CF}$ 272.2, BrCF), 115.9 д ($^2J_{CF}$ 21.7, $2CH_{аром}$), 124.8 д.д (J_{CF} 5.2, J_{CF} 3.6, C(1) $_{аром}$), 129.6 д ($2CH_{аром}$, $^3J_{CF}$ 8.8), 146.4 д (HC=N, $^2J_{CF}$ 22.5), 163.6 д ($C_{аромF}$, $^1J_{CF}$ 249.0).

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: -112.2 псевдо-т.т (1F, $C_{аромF}$, J 8.5, 5.3), -103.2 д (1F, C(4) $_{изоксF}$, $^3J_{HF}$ 22.7).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 261 (25), 263 (23) [M^+], кластер 218 (37), 220 (36) [$M - HCN=O$] $^+$, 182 (32) [$M - Br$] $^+$, 165 (30) [$M - Br - OH$] $^+$, 155 (32) [$M - Br - HCN$] $^+$, 151 (70) [$M - Br - HNO$] $^+$, 127 (100) [FC_6H_4CHF] $^+$, 123 (65) [FC_6H_4CO] $^+$, 108 (50) [C_6H_4CHF] $^+$, 95 (48) [FC_6H_4] $^+$, 75 (25).

Вычислено, %: С 41.25, Н 2.31, N 5.35. $C_9H_6BrF_2NO$. Найдено, %: С 41.11, Н 2.15, N 5.43.

Из 1.44 г (4.5 ммоль) циклопропана **4i** было получено:

0.36 г (30%) **3-(4-бромфенил)-5-фторизоксазола 18l** и в виде бесцветных кристаллов. $T_{пл}$ 70-72°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 5.86 д (1H, C(4) $H_{изокс}$, $^3J_{HF}$ 7.7), 7.63 с (4H, $4CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 77.4 д (C(4) $H_{изокс}$, $^2J_{CF}$ 17.6), 125.2 (CBr), 127.6 (C(1) $_{аром}$), 127.9 ($2CH_{аром}$), 132.3 ($2CH_{аром}$), 164.2 д (C=N, $^3J_{C-F}$ 5.1), 170.1 д (F-C-O, $^1J_{CF}$ 294.9).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.0 д (1F , O-C-F , 3J 7.6).

Вычислено, %: С 44.63, Н 2.07, N 5.79. $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFNO}$. Найдено, %: С 44.27, Н 2.14, N 5.53.

0.48 г (33%) **4-бром-5-(4-бромфенил)-4-фторизоксазолина 19i** в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 5.74 д (1H , HCO , $^3J_{\text{HF}}$ 22.0), 7.31 д (2H , $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.59 д (2H , $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.71 с (1H , N=CH).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 90.6 д (HCO , $^2J_{\text{CF}}$ 19.8), 102.7 д (BrCF , $^1J_{\text{CF}}$ 271.5), 124.0 ($\text{C}_{\text{аромBr}}$), 128.2 д ($\text{C}_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 5.9), 129.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 146.3 д (C=N , $^2J_{\text{CF}}$ 22.7).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.28 д ($^3J_{\text{HF}}$ 22.0).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 321 (14), 323 (31), 325 (17) [M^+], кластер 278 (22), 280 (50), 282 (28) [M^+-HCNO], кластер 242 (26), 244 (28) [M^+-Br], кластер 225 (15), 227 (15), кластер 215 (16), 217 (15) [$\text{M}^+-\text{Br}-\text{HCN}$], кластер 194 (26), 196 (27), кластер 187 (58), 189 (56) [$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CHF}$] $^+$, кластер 183 (30), 185 (35) [$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}$] $^+$, кластер 155 (49), 157 (51) [BrC_6H_4] $^+$, 136 (100), 107 (29), 75 (47), 50 (80).

Вычислено, %: С 33.44, Н 1.86, N 4.33. $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{FNO}$. Найдено, %: С 33.64, Н 2.10, N 4.45

3.6. Нитрозирование 2-арил-1-бром-1-фторциклопропанов тетрафторборатом нитрозония

Общая методика. В реакционную колбу помещали 1.1 ммоль NOBF_4 в 15 мл нитрометана и добавляли при перемешивании 1 ммоль 2-арил-1-бром-1-фторциклопропана. По окончании реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали раствором соды, промывали водой. Органический слой отделяли, водный обрабатывали CH_2Cl_2 (2×25). Органические вытяжки объединяли и сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали, полученный остаток хроматографировали на колонке (Силикагель 40/100, элюент EtOAc -петролейный эфир, 1 : 20).

4-Бром-5-фенил-4-фторизоксазолин 19g. Из 0.215 г (1.0 ммоль) циклопропана **4g** было получено 0.093 г (38%) **4-бром-5-фенил-4-фторизоксазолина 19g**.

Описание спектров в параграфе 3.5.

4-Бром-4-фтор-5-(4-хлорфенил)изоксазолин 19h. Из 0.250 г (1.0 ммоль) циклопропана **4h** было получено 0.080 г (33%) **4-бром-4-фтор-5-(4-хлорфенил)изоксазолина 19h**.

Описание спектров в параграфе 3.5.

4-Бром-4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазолин 19i. Из 300 мг (1.29 ммоль) циклопропана **4i** было получено 135 мг (40%) **4-бром-4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазолина 19i**.

Описание спектров в параграфе 3.5.

4-Бром-5-(3-метилфенил)-4-фторизоксазолин 19j. Из 1192 мг (5.20 ммоль) циклопропана **4j** было получено 509 мг (35%) **4-бром-5-(3-метилфенил)-4-фторизоксазолина 19j** в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.41 с (3H, CH_3), 5.77 д (1H, HCO, $^3J_{\text{HF}}$ 21.8), 7.21-7.26 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.34 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.1), 7.69 с (1H, HC=N).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.4 (CH_3), 91.3 д (HCO, $^2J_{\text{CF}}$ 20.1), 103.2 д (BrCF, $^1J_{\text{CF}}$ 272.2), 124.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.1 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 4.8), 130.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.6 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{Me}$), 146.3 д (HC=N, $^2J_{\text{CF}}$ 24.9).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.2 д ($^3J_{\text{HF}}$ 21.8).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 257 (44), 259 (39) [M^+], кластер 214 (27), 216 (27) [$\text{M}-\text{HCN}=\text{O}$] $^+$, 178 (100) [$\text{M}-\text{Br}$] $^+$, 161 (82) [$\text{M}-\text{Br}-\text{OH}$] $^+$, 151 (44) [$\text{M}-\text{Br}-\text{HCN}$] $^+$, 135 (20) [$\text{M}-\text{Br}-\text{HCNO}$] $^+$, 133 (50), 123 (84) [$\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CHF}$] $^+$, 119 (66) [$\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CO}$] $^+$, 91 (67) [MeC_6H_4] $^+$.

Вычислено, %: С 46.54, Н 3.51, N 5.43. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFNO}$. Найдено, %: С 46.62, Н 3.64, N 5.50.

4-Бром-5-(4-метоксифенил)-4-фторизоксазолин 19k. Из 450 мг (1.83 ммоль) циклопропана **4k** было получено 35 мг (7%) **4-бром-5-(4-метоксифенил)-4-фторизоксазолина 19k** в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.83 с (3H, OCH_3), 5.71 д (1H, HCO, $^3J_{\text{HF}}$ 23.4), 6.96 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.33 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.70 с (1H, HC=N).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.3 (CH_3O), 91.3 д (HCO, $^2J_{\text{CF}}$ 19.3), 103.0 д (BrCF, $^1J_{\text{CF}}$ 270.6), 114.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.8 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 5.6), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 146.5 д (HC=N, $^2J_{\text{CF}}$ 23.3), 160.8 ($\text{C}_{\text{аром}}-\text{OCH}_3$).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.0 д ($^3J_{\text{HF}}$ 23.4).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 273 (39), 275 (37) [M^+], кластер 230 (41), 232 (41) [$\text{M}-\text{HCN}=\text{O}$] $^+$, кластер 215 (14), 217 (15) [$\text{M}-\text{HCNO}-\text{Me}$] $^+$, 177 (28) [$\text{M}-\text{Br}-\text{OH}$] $^+$, 167 (69) [$\text{M}-\text{Br}-\text{HCN}$] $^+$, 139 (100) [$\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CHF}$] $^+$, 137 (38), 136 (92), 135 (65) [$\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}$] $^+$, 107 (25) [MeOC_6H_4] $^+$.

Вычислено, %: С 43.82, Н 3.31, N 5.11. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFNO}_2$. Найдено, %: С 43.86, Н 3.51, N 4.79.

4-Бром-5-(4-бромфенил)-4-фторизоксазолин 19l. Из 0.294 г (1.0 ммоль) циклопропана **4l** было получено 0.139 г (43%) **4-бром-5-(4-бромфенил)-4-фторизоксазолина 19l**.

Описание спектров в параграфе 3.5.

4-Бром-5-(4-метилфенил)-4-фторизоксазолин 19m. Из 480 мг (2.10 ммоль) циклопропана **4m** было получено 205 мг (38%) **4-бром-5-(4-метилфенил)-4-фторизоксазолина 19m** в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.40 с (3H, CH_3), 5.75 д (1H, HCO , $^3J_{\text{HF}}$ 22.7), 7.26 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.9), 7.32 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.9), 7.69 с (1H, HC=N).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.4 (CH_3), 91.3 д (HCO , $^2J_{\text{CF}}$ 19.3), 103.1 д (BrCF , $^1J_{\text{CF}}$ 271.4), 126.0 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 5.6), 127.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{Me}$), 146.4 д (HC=N , $^2J_{\text{CF}}$ 22.5).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -103.0 д ($^3J_{\text{HF}}$ 22.7).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 257.9924, 259.9904. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFNO}$. Найдено 257.9919, 259.9900.

3.7. Синтез 5-арил-4-фторизоксазолов

Общая методика. В колбу, снабженную обратным холодильником, загружали 103 мг (0.49 ммоль) изоксазолина **19g**, 4.9 мл этанола и добавляли 162 мг (1.5 ммоль) нитрата серебра (AgNO_3). Реакционную смесь нагревали на водяной бане в течение трех часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) полученную смесь охлаждали, осадок (Ag , AgNO_3 , AgBr) отфильтровывали, растворитель отгоняли. Остаток перекристаллизовывали из этанола.

Получили 32 мг (45%) **5-фенил-4-фторизоксазола 21g** в виде светло-желтых кристаллов $T_{\text{пл}}$ 31 °C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.43-7.52 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.83 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.7), 8.38 д (1H, HC=N , $^3J_{\text{HF}}$ 4.2).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 125.3 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{CF}}$ 4.8), 125.6 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 4.8), 129.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 142.7 д (C-F , $^1J_{\text{CF}}$ 256.2), 143.1 д (C=N , $^2J_{\text{CF}}$ 17.7), 152.6 д (C-O , $^2J_{\text{CF}}$ 17.7).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -179.7 д ($^3J_{\text{HF}}$ 4.2).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 163 (41) $[\text{M}^+]$, 108 (27) $[\text{PhCF}]^+$, 105 (65) $[\text{PhCO}]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}^+]$.

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено: 163.0428. $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}$. Найдено: 163.0431.

4-фтор-5-(4-хлорфенил)изоксазол 21h. Из 262 мг (0.94 ммоль) изоксазолина **19h** было получено 110 мг (60%) 4-фтор-5-(4-хлорфенил)изоксазола **21h** в виде светло-желтых кристаллов с $T_{пл}$ 95-97°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.45 д (2H, $2CH_{аром}$, 3J 8.6), 7.72 д (2H, $2CH_{аром}$, 3J 8.6), 8.38 д (1H, HC=N, $^3J_{HF}$ 4.2).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 124.0 д ($C(1)_{аром}$, $^3J_{CF}$ 4.8), 126.5 д ($2CH_{аром}$, $^4J_{CF}$ 4.8), 129.4 ($2CH_{аром}$), 136.2 (C-Cl), 142.8 д (C-F, $^1J_{CF}$ 257.0), 143.1 д (C=N, $^2J_{CF}$ 16.9), 151.6 д (C-O, $^2J_{CF}$ 17.7).

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: -178.8 д ($^3J_{HF}$ 4.2).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 197 (70), 199 (23) [M^+], кластер 139 (100), 141 (33) [ClC_6H_4CO] $^+$, 134 (39) [$M-Cl-CO$] $^+$, кластер 111 (55), 113 (18) [ClC_6H_4] $^+$, 107 (15), 75 (28) [C_6H_3] $^+$.

HRMS [$M+H$] $^+$. Вычислено: 198.0116. C_9H_5ClFNO . Найдено: 198.0114.

4-Фтор-5-(4-фторфенил)изоксазол 21i. Из 150 мг (0.64 ммоль) изоксазолина **19i** было получено 73 мг (76%) 4-фтор-5-(4-фторфенил)изоксазола **21i** в виде светло-желтых кристаллов с $T_{пл}$ 78-80°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.21 псевдо-т (2H, $2CH_{аром}$, J 8.6), 7.83 д.д (2H, $2CH_{аром}$, J 8.9, 5.1), 8.38 д (1H, HC=N, $^3J_{HF}$ 4.3).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 116.4 д ($2CH_{аром}$, $^2J_{CF}$ 22.2), 121.9 д.д ($C(1)_{аром}$, $^3J_{CF}$ 5.1, $^4J_{CF}$ 3.5), 127.4 д.д ($2CH_{аром}$, $^3J_{CF}$ 8.6, $^4J_{CF}$ 4.7), 142.3 д ($C(4)_{изоксF}$, $^1J_{CF}$ 255.7), 143.0 д (C=N, $^2J_{CF}$ 17.5), 151.8 д (C-O, $^2J_{CF}$ 17.5), 163.5 д.д ($C_{аром-F}$, $^1J_{CF}$ 251.5, J_{CF} 2.0).

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: -180.2 д (1F, $^3J_{HF}$ 4.3), -108.9м (1F).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): 181 (1) [M^+], 153 (50) [$M-CO$] $^+$, 126 (100) [FC_6H_4CF] $^+$, 125 (27), 107 (17) [C_6H_4CF] $^+$.

Вычислено: C 59.68, H 2.78, N 7.73. $C_9H_5F_2NO$. Найдено: C 59.35, H 2.54, N 7.39.

5-(3-Метилфенил)-4-фторизоксазол 21j. Из 141 мг (0.55 ммоль) изоксазолина **19j** было получено 72 мг (75%) 5-(3-метилфенил)-4-фторизоксазола **21j** в виде светло-желтых кристаллов с $T_{пл}$ 36°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 2.43 с (3H, CH_3), 7.27 д (3J 7.5, 1H, $CH_{аром}$), 7.39 т (3J 7.7, 1H), 7.63 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 7.7), 7.64 с (1H, $CH_{аром}$), 8.37 д (3J 4.2, 1H, HC=N).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 21.4 (CH_3), 122.6 д ($CH_{аром}$, $^3J_{CF}$ 4.8), 125.1 д ($C(1)_{аром}$, $^3J_{CF}$ 4.8), 125.9 д ($CH_{аром}$, $^4J_{CF}$ 4.8), 129.0 ($CH_{аром}$), 131.4 ($CH_{аром}$), 139.0 (C- CH_3), 142.6 д (C-F, $^1J_{CF}$ 258.6), 143.3 д (C=N, $^2J_{CF}$ 17.7), 153.4 д (C-O, $^2J_{CF}$ 18.5).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -179.7 д ($^3J_{\text{HF}}$ 4.2).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 177 (84) [M^+], 148 (17), 119 (100) [$\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$], 91 (63) [$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4^+$].

Вычислено: С 67.79, Н 4.55, N 7.91. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}$. Найдено: С 67.57, Н 4.53, N 7.91.

5-(4-Метоксифенил)-4-фторизоксазол 21к. Из 90 мг (0.33 ммоль) изоксазолина **19к** было получено 38 мг (60%) 5-(4-метоксифенил)-4-фторизоксазола **21к** в виде светло-желтых кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 61-63°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.87 с (3H, OCH_3), 7.02 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.9), 7.76 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.9), 8.34 д (1H, $\text{HC}=\text{N}$, 3J 4.2).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.4 (OCH_3), 114.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 118.4 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 5.6), 127.0 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{CF}}$ 4.8), 141.7 д (C-F, $^1J_{\text{CF}}$ 253.8), 142.9 д ($\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{CF}}$ 16.9), 152.8 д (C-O, $^2J_{\text{CF}}$ 18.5), 161.0 (C- OCH_3).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -181.8 д ($^3J_{\text{HF}}$ 4.2).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 193 (65) [M^+], 178 (15) [$\text{M}-\text{CH}_3^+$], 150 (28) [$\text{M}-\text{CH}_3-\text{CO}^+$], 135 (100) [$\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$], 107 (30) [$\text{MeOC}_6\text{H}_4^+$], 92 (38) [$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4^+$], 77 [Ph^+].

HRMS [$\text{M}+\text{H}^+$]. Вычислено: 194.0612. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FNO}_2$. Найдено: 194.0613.

5-(4-Бромфенил)-4-фторизоксазол 21л. Из 223 мг (0.71 ммоль) изоксазолина **19л** было получено 142 мг (82%) 5-(4-бромфенил)-4-фторизоксазола **21л** в виде светло-желтых кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 92-93°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.64 м (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.38 д (1H, $\text{HC}=\text{N}$, $^3J_{\text{HF}}$ 4.2).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 124.4 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 5.6), 124.6 (C-Br), 126.7 д ($\text{CH}_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{CF}}$ 4.8), 132.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 142.8 д (C-F, $^1J_{\text{CF}}$ 257.8), 143.2 д ($\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{CF}}$ 16.9), 151.7 д (C-O, $^2J_{\text{CF}}$ 18.5).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -178.6 д ($^3J_{\text{HF}}$ 3.4).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 241 (96), 243 (88) [M^+], кластер 183 (100), 185 (98) [$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$], 155 (62), 157 (57) [BrC_6H_4^+], 134 [$\text{M}-\text{Br}-\text{CO}^+$], 107 (36), 76 (41), 75 (41).

Вычислено: С 44.66, Н 2.08, N 5.79. $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFNO}$. Найдено: С 44.57, Н 2.08, N 5.85.

5-(4-Метилфенил)-4-фторизоксазол 21м. Из 104 мг (0.40 ммоль) изоксазолина **19м** было получено 65 мг (92%) 5-(4-метилфенил)-4-фторизоксазола **21м** в виде светло-желтых кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 44-46°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.41 (с, 3H, CH_3), 7.30 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.2), 7.70 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.2), 8.43 д (1H, $\text{HC}=\text{N}$, $^3J_{\text{HF}}$ 4.2).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.6 (CH_3), 122.5 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{CF}}$ 4.8), 125.4 д ($\text{CH}_{\text{аром}}$, $^4J_{\text{CF}}$ 4.8), 129.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 141.0 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 142.2 д ($\text{C}-\text{F}$, $^1J_{\text{CF}}$ 254.7), 143.3 д ($\text{C}=\text{N}$, $^2J_{\text{CF}}$ 17.7), 153.4 д ($\text{C}-\text{O}$, $^2J_{\text{CF}}$ 17.7).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -180.3 д ($^3J_{\text{HF}}$ 4.2).

Вычислено: С 67.79, Н 4.55, N 7.91. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}$. Найдено: С 67.34, Н 4.10, N 7.93.

3.8. Синтез 5-арил-4-бромизоксазолов

Общая методика. Изоксазолин **19** (1 экв) растворяли в нитрометане (концентрация 0.2 М). К полученному раствору добавляли 2 экв безводного хлорида алюминия. Смесь перемешивали в течение 20 часов при 20°C , после чего выливали в воду. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 . Растворители отгоняли на роторном испарителе. Остаток представлял собой 4-бромизоксазол.

4-Бром-5-(4-хлорфенил)изоксазол 22h. Из 20.0 мг (0.072 ммоль) изоксазолина **19h** было получено 18.0 мг (95%) **4-бром-5-(4-хлорфенил)изоксазола 22h** $T_{\text{пл}}$ 90°C .

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.49 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 7.99 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 8.30 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 88.9 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 124.8 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.9 ($\text{C}-\text{Cl}$), 153.2 ($\text{HC}=\text{N}$), 163.4 ($\text{C}-\text{O}$).

4-Бром-5-(4-бромфенил)изоксазол 22i. Из 20.0 мг (0.062 ммоль) изоксазолина **19i** было получено 15 мг (80%) **4-бром-5-(4-бромфенил)изоксазола 22i** $T_{\text{пл}}$ 115°C .

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.65 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6), 7.92 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6), 8.30 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 88.9 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 125.19 (CBr или $\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 125.24 (CBr или $\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.2 ($\text{HC}=\text{N}$), 163.4 ($\text{C}-\text{O}$).

3.9. Синтез 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов

Общая методика получения 3-арил-4,5-дибромизоксазолов. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, загружали последовательно с 720 мг (4.96 ммоль) NOSO_3Cl , 12 мл безводного CH_3NO_2 и 400 мг (1.24 ммоль) циклопропана **3e**. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем выливали в 1М раствор NaHCO_3 (20 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали CH_2Cl_2 ($3 \times 15\text{мл}$). Объединенные органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 . Растворители отгоняли на роторном испарителе. Полученный остаток

перекристаллизовывали из этанола. Было получено 367 мг (86%) **4,5-дибром-3-(4-нитрофенил)изоксазола 14e** в виде желтого аморфного вещества с $T_{пл}$ 180°C [152].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 8.10 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.4), 8.39 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.4).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 95.9 ($\text{C}(4)_{изоксBr}$), 124.1 ($2\text{CH}_{аром}$), 129.1 ($2\text{CH}_{аром}$), 129.8 ($\text{C}(1)_{аром}$), 144.8 (Br-C-O), 149.2 (C-NO₂), 160.5 (C=N).

ИК (ν см⁻¹): 1560, 1380 (NO₂).

Вычислено, %: C 31.03, H 1.15, N 8.05. $\text{C}_9\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C 31.05, H 1.24, N 8.15.

4,5-Дибром-3-(4-бромфенил)изоксазол 14b. Из 200 мг (0.56 ммоль) циклопропана **3b** было получено 78 мг (39%) **4,5-дибром-3-(4-бромфенил)изоксазола 14b** в виде бесцветных кристаллов $T_{пл}$ 98°C [152].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.65 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.8), 7.73 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 95.8 ($\text{C}(4)_{изоксBr}$), 125.5 ($\text{C}(1)_{аром}$), 125.9 ($\text{C}_{аром-Br}$), 129.6 ($2\text{CH}_{аром}$), 132.2 ($2\text{CH}_{аром}$), 144.0 (Br-C-O), 161.4 (C=N).

Вычислено, %: C 28.27, H 1.04, N 3.66. $\text{C}_9\text{H}_4\text{Br}_3\text{NO}$. Найдено, %: C 28.41, H 0.89, N 3.30.

4,5-Дибром-3-(4-хлорфенил)изоксазол 14c. Из 350 мг (1.13 ммоль) циклопропана **3c** было получено 277 мг (73%) **4,5-дибром-3-(4-хлорфенил)изоксазола 14c** в виде желтоватого аморфного веществ с $T_{пл}$ 77°C [152].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.51 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.8), 7.82 д (2H, $2\text{CH}_{аром}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 95.8 ($\text{C}(4)_{изоксBr}$), 125.5 ($\text{C}(1)_{аром}$), 129.2 ($2\text{CH}_{аром}$), 129.4 ($2\text{CH}_{аром}$), 137.1 ($\text{C}_{аром-Br}$), 143.9 (Br-C-O), 161.3 (C=N).

Вычислено, %: C 32.00, H 1.19, N 4.15. $\text{C}_9\text{H}_4\text{Br}_2\text{ClNO}$. Найдено, %: C 32.12, H 0.86, N 4.13.

4,5-Дибром-3-(3-нитрофенил)изоксазол 14d. Из 400 мг (1.24 ммоль) циклопропана **3d** было получено 372 мг (88%) **4,5-дибром-3-(3-нитрофенил)изоксазола 14d** в виде аморфного белого вещества $T_{пл}$ 92°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.74 т (1H, $\text{CH}_{аром}$, 3J 7.9), 8.21 д (1H, $\text{CH}_{аром}$, 3J 7.9), 8.39 д (1H, $\text{CH}_{аром}$, 3J 7.9), 8.77 уш. с (1H, $\text{CH}_{аром}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 95.8 ($\text{C}(4)_{изоксBr}$), 123.1 ($\text{CH}_{аром}$), 125.4 ($\text{CH}_{аром}$), 128.7 ($\text{C}(1)_{аром}$), 130.1 ($\text{CH}_{аром}$), 133.8 ($\text{CH}_{аром}$), 144.7 (Br-C-O), 148.4 (C-NO₂), 160.3 (C=N).

ИК (ν см⁻¹): 1560, 1380 (NO₂).

Вычислено, %: C 31.03, H 1.15, N 8.05. $\text{C}_9\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C 31.07, H 1.28, N 8.09

Общая методика получения 3-арил-4-бром-5-хлор- и 3-арил-4-бром-5-фторизоксазолов. Во взвешенную колбу помещали суспензию хлорсульфата нитрозония в хлористом метиле. Затем отгоняли растворитель и определяли массу нитрозирующего реагента без растворителя. Далее к хлорсульфату нитрозония добавляли нитрометан до полного растворения и к нему добавляли рассчитанное количество циклопропана (мольное соотношение Циклопропан : $\text{NOSO}_3\text{Cl} = 1 : 10$). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Для циклопропанов с акцепторными заместителями перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов (контроль ТСХ до полного исчезновения исходного циклопропана). Затем в реакционную смесь добавляли 3 экв $\text{Me}_4\text{NBг}$ и нагревали при перемешивании в течение 3 часов на водяной бане ($50\text{-}60^\circ\text{C}$). После этого убрали водяную баню, смесь охлаждали и выливали в 10%-ный водный раствор сульфата натрия (для нейтрализации брома), органический слой отделяли от водного, водный слой нейтрализовывали содой до pH 7 и экстрагировали хлороформом. Органические фракции объединяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли на ротонном испарителе, а продукт перекристаллизовывали из этанола.

4-Бром-5-хлор-3-(4-хлорфенил)изоксазол 16b. Из 100.0 мг (0.45 ммоль) циклопропана **1b** было получено 72.0 мг (55%) **4-бром-5-хлор-3-(4-хлорфенил)изоксазола 16b** в виде бесцветных кристаллов с $T_{\text{пл}} 78^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.48 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5), 7.79 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.5).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 90.8 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 125.6 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.3 ($4\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{аром-Cl}}$), 155.0 (C-O), 161.3 (C=N).

Вычислено, %: C 36.86, H 1.37, N 4.77. $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrCl}_2\text{NO}$. Найдено, %: C 36.81, H 1.35, N 4.71.

4-Бром-3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазол 16e. Из 50.0 мг (0.22 ммоль) циклопропана **1e** было получено 42.0 мг (65%) **4-бром-3-(3-нитрофенил)-5-хлоризоксазола 16e** в виде бесцветных кристаллов, $T_{\text{пл}} 115^\circ\text{C}$.

Описание спектров в параграфе 3.4.

4-Бром-3-(3-бром-4-метилфенил)-5-хлоризоксазол 16g. Из 120.0 мг (0.44 ммоль) циклопропана **1g** было получено 48 мг (30%) **3-(3-бром-4-метилфенил)-4-бром-5-хлоризоксазола 16g** в виде бесцветных кристаллов. $T_{\text{пл}} 60^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.47 с (3H, CH_3), 7.37 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 7.71 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.0, J 1.7), 8.04 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 1.7).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 23.0 (CH_3), 90.8 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 125.3, 126.3, 126.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 141.1 (C- CH_3), 154.9 (C-O), 160.9 (C=N).

Вычислено, %: С 34.18, Н 1.72, N 3.99. C₁₀H₆Br₂ClNO. Найдено, %: С 33.94, Н 1.72, N 3.96.

4-Бром-3-(4-бромфенил)-5-хлоризоксазол 16i. Из 50.0 мг (0.19 ммоль) циклопропана **1i** было получено 38.0 мг (60%) **4-бром-3-(4-бромфенил)-5-хлоризоксазола 16i** в виде бесцветных кристаллов с T_{пл} 128°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 7.65 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 8.6), 7.74 д (2H, CH_{аром}, ³J 8.6).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 90.7 (C(4)_{изокс}Br), 125.5, 126.1, 129.5 (2CH_{аром}), 132.2 (2CH_{аром}), 155.1 (C-O), 161.4 (C=N).

Вычислено, %: С 32.00, Н 1.19, N 4.14. C₉H₄Br₂ClNO. Найдено, %: С 31.87, Н 1.41, N 3.93.

4-Бром-3-(4-нитрофенил)-5-хлоризоксазол 16j. Из 50.0 мг (0.22 ммоль) циклопропана **1j** было получено 48.0 мг (74%) **4-бром-3-(4-нитрофенил)-5-хлоризоксазола 16j** в виде бесцветных кристаллов. T_{пл} 115°C.

Описание спектров в разделе 3.4.

4-Бром-3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазол 23c. Из 50 мг (0.19 ммоль) циклопропана **4c** было получено 25.0 мг (39%) **4-бром-3-(3-нитрофенил)-5-фторизоксазола 23i** в виде бесцветных кристаллов. T_{пл} 88°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 7.75 т (1H, CH_{аром}, ³J 8.1), 8.23 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.1), 8.42 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.1), 8.79 уш. с (1H, CH_{аром}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 67.7 д (C(4)_{изокс}Br, ²J_{CF} 19.8), 122.9 (CH_{аром}), 125.6 (CH_{аром}), 130.1 (CH_{аром}), 131.2 (C_{аром}), 133.4 (CH_{аром}), 148.5 (C-NO₂), 161.1 (C=N), 167.6 (C-F, ¹J_{CF} 294.9).

Вычислено, %: С 37.76, Н 1.40, N 9.79. C₉H₄BrFN₂O₃. Найдено, %: С 38.00, Н 1.75, N 9.72.

Общая методика бромирования 3-арил-5-галогенизоксазолов. В круглодонную колбу ёмкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещали 1 ммоль 3-арил-5-фторизоксазола (3-арил-5-хлоризоксазола), 0.65 г (4.5 ммоль) NOSO₃Cl, 0.46 г (3 ммоль) Me₄NBr и 5 мл CH₃NO₂. Реакционную смесь нагревали до 45-50°C в течение 3-х часов. После завершения реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждали и выливали в 10%-ный водный раствор сульфита натрия (для нейтрализации брома), органический слой отделяли от водного, водный слой нейтрализовывали содой до pH 7 и экстрагировали хлороформом. Органические фракции объединяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли на ротонном испарителе, а продукт перекристаллизовывали из этанола.

4-Бром-3-(2-нитрофенил)-5-хлоризоксазол 16h. Из 110.0 мг (0.49 ммоль) изоксазола **10h** было получено 22.0 мг (14%) **4-бром-3-(2-нитрофенил)-5-хлоризоксазола 16h** в виде бесцветных кристаллов. $T_{пл}$ 126°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.58 д.д (1H, $CH_{аром}$, J 7.4, 1.6), 7.71 - 7.88 м (2H, $2CH_{аром}$), 8.27 д.д (1H, $CH_{аром}$, J 8.0, 1.3).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 92.4 ($C(4)_{изоксBr}$), 122.1 ($C(1)_{аром}$), 124.9 ($CH_{аром}$), 131.4 ($CH_{аром}$), 132.0 ($CH_{аром}$), 133.5 ($CH_{аром}$), 147.5 (C-NO₂), 153.8 (C=N), 162.3 (C-O).

4-Бром-5-хлор-3-(2-хлорфенил)изоксазол 16k. Из 75.0 мг (0.35 ммоль) изоксазола **10k** было получено 46.0 мг (45%) **4-бром-5-хлор-3-(2-хлорфенил)изоксазола 16k** в виде бесцветных кристаллов. с $T_{пл}$ 81°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.35-7.50 м (4H, $4CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 92.8 ($C(4)_{изоксBr}$), 126.1 ($C(1)_{аром}$), 126.5 ($CH_{аром}$), 129.7 ($CH_{аром}$), 131.0 ($CH_{аром}$), 131.5 ($CH_{аром}$), 133.5 (C-Cl), 153.9 (C=N), 162.6 (C-O).

4-бром-3-(3-бромфенил)-5-фторизоксазол 23a. Из 780 мг (3.22 ммоль) изоксазола **18a** было получено 321 мг (31%) **4-бром-3-(3-бромфенил)-5-фторизоксазола 23a** в виде крем. крист., $T_{пл}$ 36-38°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.39 т (1H, $CH_{аром}$, 3J 7.9), 7.67 д.д (1H, $CH_{аром}$, 3J 7.9, 4J 0.8), 7.79 д.д (1H, $CH_{аром}$, 3J 7.9, 4J 0.8), 8.00 д (1H, $CH_{аром}$, 4J 1.6).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 67.3 д ($C_{изокс(4)Br}$, 2J 19.7), 122.8 ($C_{аромBr}$), 126.5 ($CH_{аром}$), 130.3 ($CH_{аром}$), 130.8 ($CH_{аром}$), 133.4 ($C_{аром(1)}$), 133.8 ($CH_{аром}$), 167.2 д (CF, $^1J_{CF}$ 294.5).

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: -101.63 с (1F).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 318 (1), 320 (2), 322 (1) [M^+], кластер 291 (22), 293 (50), 295 (28) [M^+-CO], кластер 271 (26), 273 (28), 275 (26) [M^+-CO-F], кластер 240 (15), 242 (15), кластер 241 (56), 243 (58) [M^+-Br], кластер 212 (100), 214 (100), кластер 213 (100), 215 (100) [$M^+-Br-HCN$], кластер 181 (30), 183 (35) [BrC_6H_4CO]⁺, кластер 153 (49), 155 (51) [$Br-C_6H_4$]⁺, 133 (100), 107 (29), 75 (47), 50 (80).

Вычислено, %: С 33.68, Н 1.26, N 4.36. C₉H₄Br₂FNO. Найдено, %: С 33.71, Н 1.32, N 4.39.

4-Бром-5-фтор-3-(3-хлорфенил)изоксазол 23b. Из 1367 мг (6.93 ммоль) изоксазола **18b** было получено 1034 мг (54%) **4-бром-5-фтор-3-(3-хлорфенил)изоксазол 23b** в виде желтого масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.45 т (1H, $CH_{аром}$, 3J 8.0), 7.51 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 8.0), 7.75 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 8.0), 7.85 с (1H, $CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 67.6 д ($\text{C}(4)_{\text{изокс}}\text{Br}$, 2J 20.1), 125.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.9 ($\text{C}-\text{Cl}$), 161.8 д ($\text{C}=\text{N}$, $^3J_{\text{CF}}$ 3.3), 167.3 д ($\text{F}-\text{C}-\text{O}$, $^1J_{\text{CF}}$ 294.5).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -101.61 с (1F).

4-Бром-3-(4-нитрофенил)-5-фторизоксазол 23е. Из 248 мг (1.19 ммоль) изоксазола **18е** было получено 264 мг (77%) **4-бром-3-(4-нитрофенил)-5-фторизоксазола 23е** в виде желтых кристаллов, $T_{\text{пл}}$ 74-76°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 8.07 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 8.37 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 67.8 ($\text{C}(4)_{\text{изокс}}\text{Br}$, 2J 20.0), 124.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 149.2 ($\text{C}-\text{NO}_2$), 161.1 д ($\text{C}=\text{N}$, 3J 2.4), 167.6 д (CF , 1J 294.7).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -100.91 с (1F).

Найдено, %: С 37.55, Н 1.22, N 9.97. $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrFN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 37.66, Н 1.40, N 9.76.

4-Бром-5-фтор-3-(4-хлорфенил)изоксазол 23h. Из 142 мг (0.72 ммоль) изоксазола **18h** было получено 64 мг (32%) **4-бром-5-фтор-3-(4-хлорфенил)изоксазола 23h** в виде желтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.47 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.2), 7.78 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.2).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 67.5 ($\text{C}(4)_{\text{изокс}}\text{Br}$, 2J 19.5), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 137.3 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{Cl}$), 162.0 д ($\text{C}=\text{N}$, 3J 3.1), 167.2 д ($\text{F}-\text{C}-\text{O}$, 1J 294.3).

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: -101.69 с (1F).

3.10. Галогенирование 3,5-диарилизоксазолов, 3,5-диарилпиразолов и других ароматических соединений

Общая методика. В колбу объемом 50 мл, снабженную магнитным мешальником, загружали 1 ммоль 3,5-диарилизоксазола, 10 мл нитрометала и 3 ммоль нитрозилсерной кислоты. Затем к смеси добавляли 3 ммоль Me_4NHal , при этом сразу наблюдалось темно-бурое окрашивание раствора (фиолетовое в случае йодирования). Полученную реакционную смесь выдерживали в условиях согласно таблице 21 параграфа 2.13. По окончании реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь выливали в 10 мл 10% раствора Na_2SO_3 . Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические вытяжки промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали перекристаллизацией для твердых веществ или флеш-хроматографией для жидких веществ (элюент этилацетат-петролейный эфир 1:5).

4-Бром-3,5-дифенилизоксазол 29а белое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 125°C [119]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.49 - 7.56 м (6H), 7.88 - 7.92 м (2H), 8.08 - 8.13 м (2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 89.6 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 126.8 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 162.1 ($\text{C}=\text{N}$), 165.8 ($\text{C}-\text{O}$).

3,5-Дифенил-4-хлоризоксазол 30a белое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 62°C [119]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.49 - 7.57 м (6H), 7.88 - 7.96 м (2H), 8.07 - 8.10 м (2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 104.6 ($\text{C}(4)_{\text{изоксCl}}$), 126.52 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 126.57 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.4 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 160.8 ($\text{C}=\text{N}$), 164.1 ($\text{C}-\text{O}$).

4-Йод-3,5-дифенилизоксазол 31a желтоватое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 160°C [119]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.50-7.57 м (6H), 7.80-7.84 м (2H), 8.06-8.12 м (2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 56.2 ($\text{C}(4)_{\text{изоксI}}$), 127.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 164.7 ($\text{C}=\text{N}$), 169.0 ($\text{C}-\text{O}$).

4-Бром-3,5-бис(4-бромфенил)изоксазол 29b белое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 180°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.65 - 7.72 м (4H), 7.73 - 7.78 м (2H), 7.97 д.д (2H, J 8.6, 1.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 89.6 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 124.9, 125.4, 126.5, 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 161.3 ($\text{C}=\text{N}$), 165.1 ($\text{C}-\text{O}$). 1 сигнал накладывается на другие

Вычислено, %: С 39.34, Н 1.76, N 3.06. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_3\text{NO}$. Найдено, %: С 39.46, Н 1.84, N 3.15.

4-Бром-3-(4-нитрофенил)-5-фенилизоксазол 29d желтоватое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 157°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.56-7.58 м (3H), 8.08-8.12 м (4H), 8.39 д (2H, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 89.1 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 123.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 127.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.1 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 148.8 ($\text{C}-\text{NO}_2$), 160.3 ($\text{C}=\text{N}$), 166.8 ($\text{C}-\text{O}$).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 266 (52), 266 (54) [M^+], 105 (100) [PhCO] $^+$.

Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3$, %: С 52.20, Н 2.63, N 8.12. Найдено, %: С 51.95, Н 3.07, N 8.15.

4-Бром-3-(4-бромфенил)-5-(4-метоксифенил)изоксазол 29e желтоватое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 138°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.88 с (3H, OCH_3), 7.03 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 7.64 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3), 7.73 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3), 8.02 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.5 (OCH_3), 87.8 ($\text{C}(4)_{\text{изоксBr}}$), 114.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 161.1 ($\text{C}=\text{N}$), 161.4 ($\text{C}-\text{OCH}_3$), 166.1 ($\text{C}-\text{O}$).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 407 (10), 409 (17), 411 (9) [M^+], кластер 300 (3), 302 (4) [$\text{M}-\text{Br}-\text{CO}^+$], кластер 288 (4), 290 (4), 249 (10) [$\text{M}-2\text{Br}^+$], 135 (100) [$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$], 107 (12) [$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4^+$], 77 (15) [Ph^+], 76 (9) [C_6H_4^+].

Вычислено, %: С, 46.98, Н, 2.71, N, 3.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2$. Найдено, %: С, 46.93, Н, 2.67, N, 3.45.

3-(4-Бромфенил)-5-(4-метоксифенил)-4-хлоризоксазол 30e белое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 118°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.87 с (3H, OCH_3), 7.03 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.64 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4), 7.77 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4), 7.99 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.4 (OCH_3), 102.9 ($\text{C}(4)_{\text{изоксCl}}$), 114.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 118.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 159.7, 161.4, 164.5 ($\text{C}-\text{O}$).

Вычислено, %: С, 52.70, Н, 3.04, N, 3.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2$. Найдено, %: С, 52.85, Н, 3.17, N, 3.75.

3-(4-Бромфенил)-4-йод-5-(4-метоксифенил)изоксазол 31e желтоватое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 142°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.88 с (3H, OCH_3), 7.03 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6), 7.65 уш.с (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.02 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.6).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 54.2 ($\text{C}(4)_{\text{изоксI}}$), 55.5 (OCH_3), 114.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 161.5, 163.7, 169.2 ($\text{C}-\text{O}$).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 455 (16), 457 (14) [M^+], 290 (4), 249 (8) [$\text{M}-\text{Br}-\text{I}^+$], 135 (100) [$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$], 107 (10) [$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4^+$], 77 (12) [Ph^+].

Вычислено, %: С, 42.14, Н, 2.43, N, 3.07. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrINO}_2$. Найдено, %: С, 42.08, Н, 2.37, N, 3.05.

4-Йод-3-(4-метилфенил)-5-фенилизоксазол 31f желтоватое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 92°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.45 с (3H, CH_3), 7.34 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.8), 7.49-7.58 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.71 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.9), 8.09 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.5 (CH_3), 56.2 ($\text{C}(4)_{\text{изоксI}}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 140.2 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 164.7 (CN), 168.9 (CO).

HRMS $[M+H]^+$. Вычислено 362.0036. $C_{16}H_{13}INO$. Найдено 362.0040.

4-Бром-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазол 29g белое аморфное вещество $T_{пл}$ 127-128°C [120]

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.53 м (5H, $5CH_{аром}$), 7.83 м (2H, $2CH_{аром}$), 8.09 м (2H, $2CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 89.3 ($C(4)_{изоксBr}$), 126.3 ($C(1)_{аром}$), 126.6 ($C(1)_{аром}$), 127.1 ($2CH_{аром}$), 128.9 ($2CH_{аром}$), 129.0 ($2CH_{аром}$), 129.9 ($2CH_{аром}$), 130.8 ($CH_{аром}$), 136.5 ($C_{аром-Cl}$), 161.1 ($C=N$), 166.1 ($C-O$).

5-Фенил-4-хлор-3-(4-хлорфенил)изоксазол 30g белое аморфное вещество $T_{пл}$ 92°C [119]

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.53 м (5H, $5CH_{аром}$), 7.86 д (2H, $2CH_{аром}$, 3J 8.6), 8.07 д.д (2H, $2CH_{аром}$, 3J 7.6, 4J 1.7).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 104.4 ($C(4)_{изоксCl}$), 125.9 ($C(1)_{аром}$), 126.3 ($C(1)_{аром}$), 126.6 ($2CH_{аром}$), 129.0 ($2CH_{аром}$), 129.1 ($2CH_{аром}$), 129.5 ($2CH_{аром}$), 130.8 ($CH_{аром}$), 136.6 ($C_{аром-Cl}$), 159.8 ($C=N$), 164.4 ($C-O$).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 289 (6), 291 (4), 293 (0.8) $[M^+]$, кластер 254 (3), 256 (1) $[M-Cl]^+$, кластер 214 (3), 216 (1), 105 (100) $[PhCO]^+$, 77 (68) $[Ph]^+$.

4-Йод-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазол 31g желтоватое аморфное вещество $T_{пл}$ 165°C [121]

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.51 м (5H, $5CH_{аром}$), 7.76 д (2H, $2CH_{аром}$, 3J 8.1), 8.09 м (2H, $2CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 55.8 ($C(4)_{изоксI}$), 127.1 ($C(1)_{аром}$), 127.2 ($C(1)_{аром}$), 127.8 ($2CH_{аром}$), 128.8 ($2CH_{аром}$), 128.9 ($2CH_{аром}$), 130.3 ($2CH_{аром}$), 130.9 ($CH_{аром}$), 136.4 ($C_{аром-Cl}$), 163.8 ($C=N$), 169.3 ($C-O$).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 381 (4), 383 (1) $[M^+]$, 105 (100) $[PhCO]^+$, 77 (54) $[Ph]^+$.

4-Бром-3-(3-нитрофенил)-5-фенилизоксазол 29h белое аморфное вещество $T_{пл}$ 182°C

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.53-7.61 м (3H, CH_{Ph}), 7.73 т (3J 8.0, 1H, $CH_{аром}$), 8.09 д.д (2H, $2CH_{Ph}$, J 6.7, 2.9), 8.24 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 7.7), 8.40 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 8.3), 8.81 уш.с (1H, $CH_{аром}$)

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 89.0 ($C(4)_{изоксBr}$), 123.6 ($CH_{аром}$), 124.9 ($CH_{аром}$), 126.3 ($C_{аром}$), 127.1 ($2CH_{аром}$), 129.0 ($2CH_{аром}$), 129.6 ($C_{аром}$), 129.9 ($CH_{аром}$), 131.1 ($CH_{аром}$), 134.4 ($CH_{аром}$), 148.4 ($C-NO_2$), 160.2 ($C=N$), 166.7 ($C=O$).

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 344 (5), 346 (5) $[M^+]$, 105 (100) $[PhCO]^+$, 77 (57), 51 (17), 50 (13).

HRMS $[M+H]^+$. Вычислено: 344.9869, 346.9849. $C_{15}H_{10}BrN_2O_3$. Найдено: 344.9857, 346.9863.

4-Бром-3-(3-бром-4-метилфенил)-5-фенилизоксазол 29i желтоватое аморфное вещество $T_{пл}$ 110°C

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 2.49 с (3H, CH_3), 7.38 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 7.9), 7.54 м (3H, $3CH_{аром}$), 7.74 д.д (1H, $CH_{аром}$, 4J 1.6, 3J 7.9), 8.08 м (3H, $3CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 23.0 (CH_3), 89.3 ($C(4)_{изокс}Br$), 125.1, 126.6, 127.1 ($2CH_{аром}$), 127.4 ($CH_{аром}$), 128.9 ($2CH_{аром}$), 130.8 ($CH_{аром}$), 131.0 ($CH_{аром}$), 132.2 ($CH_{аром}$), 140.2 ($C-CH_3$), 160.7 ($C=N$), 166.0 ($C-O$) 1 сигнал накладывается на другие.

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 391 (9), 393 (16), 395 (8) $[M^+]$, кластер 284 (5), 286 (5) $[M^+-Br-CO]$, кластер 272 (4), 274 (4), 233 (21) $[M-2Br]^+$, 105(100) $[PhCO]^+$, 77(41) $[C_6H_5]^+$, 51 (5) $[C_4H_3]^+$.

Вычислено, %: C 48.89, H 2.82. $C_{16}H_{11}Br_2NO$. Найдено, %: C 49.04, H 3.20.

3-(3-Бром-4-метилфенил)-5-фенил-4-хлоризоксазол 30i желтоватое аморфное вещество $T_{пл}$ 114°C

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 2.48 с (3H, CH_3), 7.35-7.41 м (1H, $CH_{аром}$), 7.53 м (3H, $3CH_{аром}$), 7.76 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 7.8), 8.03 8.08 м (2H, $2CH_{аром}$), 8.10 с (1H, $CH_{аром}$).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 23.0 (CH_3), 104.5 ($C(4)_{изокс}Cl$), 125.2, 126.3, 126.6 ($2CH_{аром}$), 127.0 ($CH_{аром}$), 128.8, 129.0 ($2CH_{аром}$), 130.7 ($CH_{аром}$), 131.0 ($CH_{аром}$), 131.8 ($CH_{аром}$), 140.4 ($C-CH_3$), 159.4 ($C=N$), 164.3 ($C-O$)

ГХМС, m/z ($I_{отн}$ (%)): кластер 347 (12), 349 (19), 351 (3) $[M^+]$, кластер 312 (2), 314 (2) $[M^+-Cl]$, кластер 272 (5), 274 (5), кластер 240 (16), 242 (5) $[M^+-Br-CO]$, 233 (14) $[M^+-Cl-Br]$, 105(100) $[PhCO]^+$, 89 (11) $[C_7H_5]^+$, 77(43) $[C_6H_5]^+$.

Вычислено, %: C 55.12, H 3.18. $C_{16}H_{11}BrClNO$. Найдено, %: C 55.74, H 3.43.

4-Бром-3-(2-метилфенил)-5-фенилизоксазол 29j желтое масло

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 2.39 с (3H, CH_3), 7.32-7.46 м (4H), 7.54-7.58 м (3H), 8.14-8.17 м (2H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 20.0 (CH_3), 91.3 ($C(4)_{изокс}Br$), 125.8 ($CH_{аром}$), 126.8 ($C(1)_{аром}$), 126.9 ($2CH_{аром}$), 127.2 ($C(1)_{аром}$), 128.9 ($2CH_{аром}$), 130.0 ($CH_{аром}$), 130.1 ($CH_{аром}$), 130.5 ($CH_{аром}$), 130.7 ($CH_{аром}$), 137.6 ($C-CH_3$), 163.9 ($C=N$), 164.9 ($C-O$).

Вычислено, %: C 61.17, H 3.85, N 4.46. $C_{16}H_{12}BrNO$. Найдено, %: C 61.52, H 4.09, N 4.56.

4-Бром-3-(2-метокси-5-хлорфенил)-5-фенилизоксазол 29k желтое масло

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 3.88 с (3H, CH_3), 6.99 д (1H, 3J 8.8), 7.44-7.49 м (2H), 7.54-7.55 (3H), 8.11-8.14 м (2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.6 (OCH_3), 91.3 ($\text{C}(4)_{\text{ИЗОКС}}\text{Br}$), 112.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 117.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 125.1 ($\text{C}-\text{Cl}$), 126.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 126.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 155.8 ($\text{C}-\text{OMe}$), 160.8 ($\text{C}=\text{N}$), 164.6 ($\text{C}-\text{O}$).

Вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2$, %: С 52.70, Н, 3.04 N, 3.84. Найдено, %: С 52.48, Н 3.35, N 3.93.

4-Бром-3,5-бис(4-метоксифенил)изоксазол 29I желтоватое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 146-147°C [122]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.86 с (6H, 2OCH_3), 7.02 д (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 7.81 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 8.02 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.36 (OCH_3), 55.42 (OCH_3), 88.1 ($\text{C}(4)_{\text{ИЗОКС}}\text{Br}$), 114.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 114.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.4 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 120.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 161.0 ($\text{C}-\text{OMe}$), 161.3 ($\text{C}-\text{OMe}$), 161.6 ($\text{C}=\text{N}$), 165.6 ($\text{C}-\text{O}$).

3,5-Бис(4-метоксифенил)-4-хлоризоксазол 30I белое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 123°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.87 с (6H, 2OCH_3), 7.03 д (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 7.85 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 8.00 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.36 (OCH_3), 55.41 (OCH_3), 103.0 ($\text{C}(4)_{\text{ИЗОКС}}\text{Cl}$), 114.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 114.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.2 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 119.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 160.2 ($\text{C}=\text{N}$), 161.1 ($\text{C}-\text{OMe}$), 161.2 ($\text{C}-\text{OMe}$), 163.9 ($\text{C}-\text{O}$).

4-Йод-3,5-бис(4-метоксифенил)изоксазол 31I желтоватое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 163°C [123]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.89 с (6H, 2OCH_3), 7.04 д (4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.75 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3), 8.04 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.3).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 54.8 ($\text{C}(4)_{\text{ИЗОКС}}\text{I}$), 55.37 (OCH_3), 55.44 (OCH_3), 114.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 114.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 121.1 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 161.0 ($\text{C}-\text{OMe}$), 161.3 ($\text{C}-\text{OMe}$), 164.2 ($\text{C}=\text{N}$), 168.8 ($\text{C}-\text{O}$).

По аналогичной методике были получены галогенпроизводные пиразолов.

1-Бензил-4-бром-3,5-дифенил-1H-пиразол 33a белое аморфное вещество $T_{\text{пл}}$ 112°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 5.35 с (2H, CH_2), 7.10 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 6.8), 7.26-7.33 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.37 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.43 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 6.8), 7.46 - 7.54 м (5H, Ph), 8.02 д (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 6.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 54.4 (CH_2), 92.9 ($\text{C}(4)_{\text{ПИРАЗОЛ}}\text{Br}$), 127.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$),

128.8 (C(1)_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 130.1 (2CH_{аром}), 132.3 (C(1)_{аром}), 136.9 (C(1)_{аром}), 143.3 (C-N), 148.5 (C=N).

Вычислено, %: C 67.88, H 4.40, N 7.20. C₂₂H₁₇BrN₂. Найдено, %: C 68.14, H 4.34, N 7.52.

1-Бензил-4-хлор-3,5-дифенил-1H-пиразол 34a белое аморфное вещество T_{пл} 104°C

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 5.33 с (2H, CH₂), 7.09 д (³J 7.3, 2H, 2CH_{аром}), 7.24 - 7.32 м (3H, 3CH_{аром}), 7.34 - 7.39 м (2H, 2CH_{аром}), 7.41 д (³J 7.3, 1H, CH_{аром}), 7.44 - 7.53 м (5H, Ph), 8.02 д (³J 7.3, 2H, 2CH_{аром}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 54.2 (CH₂), 107.2 (C(4)_{пиразол}Cl), 127.0 (2CH_{аром}), 127.5 (2CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 128.2 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.6 (2CH_{аром}), 128.8 (2CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 129.9 (2CH_{аром}), 130.5 (C(1)_{аром}), 131.9 (C(1)_{аром}), 136.9 (C(1)_{аром}), 141.6 (C-N), 146.9 (C=N)

ГХМС, m/z (I_{отн} (%)): кластер 344 (70), 346 (23) [M⁺], кластер 343 (56), 345 (19) [M-H]⁺, кластер 267 (40), 269 (13) [M-Ph]⁺, 189 (22), 91 (100).

Вычислено, %: C 76.63, H 4.97, N 8.12. C₂₂H₁₇ClN₂. Найдено, %: C 76.45, H 4.80, N 8.24.

1-Бензил-4-йод-3,5-дифенил-1H-пиразол 35a желтоватое аморфное вещество T_{пл} 120°C [124]

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 5.36 с (2H, CH₂), 7.10 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 7.2), 7.26-7.32 м (3H, 3CH_{аром}), 7.35 м (2H, 2CH_{аром}), 7.45 д (1H, CH_{аром}, ³J 7.2), 7.48-7.55 м (5H, Ph), 7.99 д (2H, 2CH_{аром}, ³J 7.2).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 54.6 (CH₂), 61.3 (C(4)_{пиразол}I), 127.2 (2CH_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 128.30 (CH_{аром}), 128.34 (2CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.65 (2CH_{аром}), 128.73 (2CH_{аром}), 129.5 (CH_{аром}), 130.0 (C(1)_{аром}), 130.4 (2CH_{аром}), 133.1 (C(1)_{аром}), 136.9 (C(1)_{аром}), 146.8 (C-N), 151.8 (C=N).

4-Бром-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол 33b желтое масло [125]

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 2.28 с (3H, CH₃), 2.29 с (3H, CH₃), 7.30-7.48 м (5H, Ph).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 11.8 (CH₃), 12.4 (CH₃), 96.4 (C(4)_{пиразол}Br), 124.6 (2CH_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 129.1 (2CH_{аром}), 137.4 (C-N), 139.8 (C(1)_{аром}), 147.5 (C=N).

4-Йод-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол 35b желтое масло [125]

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 2.29 с (3H, CH₃), 2.30 с (3H, CH₃), 7.31-7.48 м (5H, Ph).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, м.д. J, Гц: 13.5 (CH₃), 14.2 (CH₃), 65.5 (C(4)_{пиразол}I), 124.8 (2CH_{аром}), 127.9 (CH_{аром}), 129.1 (2CH_{аром}), 139.9, 140.8, 150.7 (C=N).

ГХМС, m/z (I_{отн} (%)): 298 (50) [M⁺], 297 (16) [M-H]⁺, 170 (18) [M-I-H]⁺, 130 (19), 127 (14), 118 (17), 77 (100) [Ph⁺].

4-Бром-3,5-диметил-1Н-пиразол 33с бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 123°C [125]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.25 с (2CH_3).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 11.2 (2CH_3), 94.2 ($\text{C}(4)_{\text{пиразол}}\text{Br}$), 142.7 ($\text{C}-\text{CH}_3$).

2-Бром-1,3,5-триметилбензол 36 бесцветная жидкость [126]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.26 с (3H , CH_3), 2.39 с (6H , 2CH_3), 6.91 с (2H , $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 20.7 (CH_3), 23.7 (2CH_3), 124.2 (CBr), 129.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.3 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 137.9 ($\text{C}-\text{CH}_3$).

1-Йод-4-метоксибензол 37 $T_{пл}$ 50°C [127]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 3.77 с (3H , OCH_3), 6.69 д (3J 8.7, 2H , $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.56 д (3J 8.7, 2H , $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

4-Йод-3-метил-5-фенилизоксазол 38 желтое масло [119]

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.35 с (3H , CH_3), 7.48 м (3H , Ph), 8.03 м (2H , Ph).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 12.7 (CH_3), 57.9 ($\text{C}_{\text{изоксI}}$), 127.2 ($\text{C}(1)_{\text{Ph}}$), 127.3 (2CH_{Ph}), 128.7 (2CH_{Ph}), 130.6 (CH_{Ph}), 163.0 ($\text{C}=\text{N}$), 167.4 ($\text{C}-\text{O}$).

1-Йоднафталин 39 [128]

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 99.3 ($\text{C}-\text{I}$), 126.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$).

4,4'-Дийоддифениловый эфир 40. $T_{пл}$ 140°C [129].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 6.67 д (4H , $4\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8), 7.63 д (4H , $4\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.8).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 86.2 ($\text{C}-\text{I}$), 120.7 ($4\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.4 ($4\text{CH}_{\text{аром}}$), 156.3 ($\text{C}-\text{O}$).

3.11. Синтез 4-галоген-3,5-диарилизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов

Общая методика. В круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 40 мг (0.12 ммоль) циклопропана **5b**, 1 мл нитрометана и 22 мг (0.17 ммоль, 1.5 экв) нитрозилсерной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1.0-1.5 часа при комнатной температуре, затем добавляли еще 15 мг (0.12 ммоль) нитрозилсерной кислоты и продолжали перемешивание до полного завершения реакции образования 3,5-диарилизоксазола (контроль ТСХ). Затем к смеси добавляли 45 мг NOHSO_4 (0.36 ммоль, 3 экв) и 55 мг Me_4NI (0.36 ммоль, 3 экв). Смесь нагревали на водяной бане в течение 5 часов, поддерживая температуру 60-70°C. По окончании реакции смесь нейтрализовали 0.1 М раствором NaHCO_3 , органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Органические вытяжки объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и отгоняли растворитель на роторном испарителе. Изоксазолы очищали перекристаллизацией из этанола.

Получили 42 мг (69%) **3,5-бис(4-бромфенил)-4-йодизоксазола 42b** в виде желтоватого аморфного вещества $T_{пл}$ 151°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.66 с (8H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 55.5 ($\text{C}(4)_{\text{изоксI}}$), 124.4, 125.0, 125.5, 127.0, 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 163.6 ($\text{C}=\text{N}$), 167.8 ($\text{C}-\text{O}$).

Из 100 мг (0.43 ммоль) циклопропана **5c** и Me_4NCl получали 92 мг (74%) **3,5-бис(4-фторфенил)-4-хлоризоксазола 41c** в виде белого аморфного вещества. $T_{пл}$ 93°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.22 т.д. (4H, J 8.8, 6.2), 7.90 д.д (2H, J 8.8, 5.3), 8.06 д.д (2H, J 8.8, 5.3).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 103.7 ($\text{C}(4)_{\text{изоксCl}}$), 115.4 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 2J 21.9), 115.7 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 2J 22.1), 122.3 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, 4J 3.3), 123.0 д ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$, 4J 3.3), 128.3 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 129.9 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 159.5 ($\text{C}=\text{N}$), 163.0 ($\text{C}-\text{O}$), 163.5 д ($\text{C}-\text{F}$, 4J 252.7), 163.4 ($\text{C}-\text{F}$, 4J 250.8).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 292.0335, 294.0306. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}$. Найдено: 292.0338, 294.0308.

Из 40 мг (0.11 ммоль) циклопропана **5b** и Me_4NCl получали 42 мг (92%) **3,5-бис(4-бромфенил)-4-хлоризоксазола 41b** в виде белого аморфного веществ $T_{пл}$ 122°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.67 м (4H), 7.78 д (2H, 3J 8.5), 7.93 д (2H, 3J 8.5).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 104.4 ($\text{C}(4)_{\text{изоксCl}}$), 124.6, 124.7, 124.9, 125.7, 127.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 159.5 ($\text{C}=\text{N}$), 163.0 ($\text{C}-\text{O}$).

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 410.8656, 412.8634, 414.8615, 416.8585. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_2\text{ClNO}$. Найдено: 410.8664, 412.8639, 414.8622, 416.8587.

Из 400 мг циклопропана **5f** и Me_4NI получали 340 мг смеси **4-йод-5-(3,4-диметил)-3-фенилизоксазол 43** и **4-йод-3-(3,4-диметил)-5-фенилизоксазол 44**, которую дополнительно разделяли дробной перекристаллизацией из диэтилового эфира.

4-йод-5-(3,4-диметил)-3-фенилизоксазол 43

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.36 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 7.30 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6), 7.53 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.82 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.85 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 19.47 (CH_3), 19.52 (CH_3), 55.0 ($\text{C}(4)_{\text{изоксI}}$), 124.4 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 124.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.53 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.59 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.8 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 139.4 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 164.2 ($\text{C}=\text{N}$), 168.9 ($\text{C}-\text{O}$).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 375 $[\text{M}^+]$, 133 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}^+]$.

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено 376.0193. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{INO}$. Найдено: 376.0193.

4-йод-3-(3,4-диметил)-5-фенилизоксазол 44

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.35 с (3H, CH_3), 2.36 с (3H, CH_3), 7.29 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 7.6), 7.55 м (5 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.09 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 19.42 (2 CH_3), 55.9 ($\text{C}(4)_{\text{изоксI}}$), 126.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.4 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.6 (C- CH_3), 138.5 (C- CH_3), 164.3 (C=N), 168.3 (C-O).

3.12. Превращения 3-арил-4,5-дибромизоксазолов и 3,5-диарил-4-бромизоксазолов в условиях реакции Сузуки

Общая методика методика получения 4-галоген-3,5-диарилизоксазолов из 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов [133]. В двухгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, отводом для подачи аргона и магнитным мешальником, последовательно помещали 35 мг (0.1 ммоль) **4,5-дибром-3-(3-нитрофенил)изоксазола 14d** 1.5 мл этанола, 3 мг (0.001 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 26 мг (0.15 ммоль) $\text{Ba}(\text{OH})_2$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 минут. Затем в реакционную смесь добавляли 36.6 мг (0.3 ммоль) фенилборной кислоты и продолжали перемешивание при 60°C в течение 4 часов. Полученный раствор очищали от неорганических примесей флеш-хроматографией (SiO_2 , элюент: этилацетат), растворители отгоняли, целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент бензол : петролейный эфир 5:1).

Было получено 33 мг (95%) **4-бром-3-(3-нитрофенил)-5-фенилизоксазола 29h** в виде белого аморфного веществ. Спектры соединения в [параграфе 3.11](#).

4-Бром-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазол 47a. Из 40 мг (0.15 ммоль) **4,5-дибром-3-(4-хлорфенил)изоксазола 14c** и фенилборной кислоты было получено 25 мг (62%) **4-бром-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола 47a** в виде белого аморфного веществ. Спектры соединения в [параграфе 3.11](#).

4-Бром-5-(2,5-диметилфенил)-3-(3-нитрофенил)изоксазол 47b. Из 50 мг (0.14 ммоль) **4,5-дибром-3-(3-нитрофенил)изоксазола 14d** и 2,5-диметилфенилборной кислоты было получено 29 мг (55%) **4-бром-5-(2,5-диметилфенил)-3-(3-нитрофенил)изоксазола 47b** в виде белого аморфного вещества с $T_{\text{пл}}$ 180°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 2.38 с (3H, CH_3), 2.41 с (3H, CH_3), 7.27 с (2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.35 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.74 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 8.30 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0), 8.40 д.т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.0, 4J 1.1), 8.87 уш.с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 19.3 (CH_3), 20.4 (CH_3), 91.1 ($\text{C}_{\text{изокс}}(4)\text{Br}$), 123.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.9 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.3 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.5 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 135.2 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 148.0 ($\underline{\text{C}}-\text{NO}_2$), 158.7 ($\text{C}=\text{N}$), 169.6 ($\text{C}-\text{O}$).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 372, 374 (11) [M^+], 247 (7) [$\text{M}^+-\text{Br}-\text{NO}_2$], 133 (100) [$(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}^+$], 105 (54) [PhCO^+], 79 (34), 77 (36) [Ph^+].

HRMS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Вычислено: 373.0182, 375.0162. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Найдено: 373.0185, 375.0158.

4-Бром-3-(4-нитрофенил)-5-фенилизоксазол 47с. Из 45 мг (0.13 ммоль) **4,5-дибром-3-(4-нитрофенил)изоксазола 14е** и фенилборной кислоты было получено 24 мг (53%) **4-бром-3-(4-нитрофенил)-5-фенилизоксазола 47с** в виде желтого аморфного вещества. Спектры соединения в параграфе 3.11.

Общая методика получения 3,4,5-триарилизоксазолов из 3,5-диарил-4-бромизоксазолов по реакции Сузуки [153]. В круглодонную колбу с обратным холодильником и магнитным мешальником последовательно загружали 20 мг (0.06 ммоль) **4-бром-3-(3-нитрофенил)-5-фенилизоксазола 29h**, 1.0 мл ДМЭ, 1 мг (0.002 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли 1 мл воды, 15 мг NaHCO_3 (0.18 ммоль) и 22 мг (0.18 ммоль) фенилборной кислоты. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Затем смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, водный экстрагировали диэтиловым эфиром (5 x 3 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали водой (5 мл), затем 2М раствором щелочи (2x5 мл) и снова водой (5 мл), после чего сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители отгоняли, целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент бензол:петролейный эфир 5:1).

Было получено 6 мг (32%) **3-(3-нитрофенил)-4,5-дифенилизоксазола 45** в виде белого аморфного вещества $T_{\text{пл}}$ 145-146 $^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 7.28-7.30 м (2H), 7.34-7.39 м (3H), 7.45-7.53 м (4H), 7.58 д (2H, 3J 7.1), 7.78 д (1H, 3J 7.8), 8.23 д (1H, 3J 8.5), 8.32 с (1H, орто-протон, нитрозамещенного кольца).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 115.1 ($\text{C}(4)_{\text{изокс}}$), 123.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.4 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 130.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.8 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 134.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 148.2 ($\text{C}-\text{NO}_2$), 160.3 ($\text{C}=\text{N}$), 166.3 ($\text{C}-\text{O}$). 1 сигнал накладывается на другие

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 342 (60) [M^+], 314 (10) [$M^+ - CO$], 268 (10) [$M^+ - CO - NO_2$], 225 (23), 165 (41), 105 (100) [$PhCO^+$], 89 (7), 77 (46) [Ph^+].

Вычислено, %: С 73.68, Н 4.12, N 8.18. $C_{21}H_{14}N_2O_3$. Найдено: С 73.27, Н 4.37, N 7.88.

4,5-Дифенил-3-(4-хлорфенил)изоксазол 48а. Из 45 мг **4-бром-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола 47а** и фенилборной кислоты было получено 28 мг (62%) **4,5-дифенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола 48а** в виде белого аморфного вещества $T_{\text{пл}}$ 186°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 7.27-7.30 м (3H), 7.33-7.44 м (9H), 7.56 м (2H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 115.1 (C(4)_{изокс}), 126.9 ($2CH_{\text{аром}}$), 127.5 (C(1)_{аром}), 127.7 (C(1)_{аром}), 128.5 ($CH_{\text{аром}}$), 128.7 ($2CH_{\text{аром}}$), 128.8 ($2CH_{\text{аром}}$), 129.3 ($2CH_{\text{аром}}$), 129.7 ($2CH_{\text{аром}}$), 129.9 ($CH_{\text{аром}}$), 130.3 (C(1)_{аром}), 130.4 ($2CH_{\text{аром}}$), 135.6 ($C_{\text{аром}}Cl$), 161.3 (C=N), 165.8 (C-O).

ГХМС, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): кластер 331 (8), 333 (3) [M^+], кластер 214 (10), 216 (4), 165 (11), 105 (100) [$PhCO^+$], 77 (65) [Ph^+].

HRMS [$M+H$]⁺. Вычислено: 332.0837, 334.0807. $C_{21}H_{15}ClNO$. Found: 332.0840, 334.0811.

4-(4-Метоксифенил)-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазол 48b. Из 40 мг (0.12 ммоль) **4-бром-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола 47а** и 4-метоксифенилборной кислоты было получено 21 мг (53%) **4-(4-метоксифенил)-5-фенил-3-(4-хлорфенил)изоксазола 48b** в виде твердого вещества с $T_{\text{пл}}$ 195°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 6.95 д (2H, $2CH_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.17 д (2H, $2CH_{\text{аром}}$, 3J 8.7), 7.30 д (2H, $2CH_{\text{аром}}$, 3J 8.6), 7.36 м (3H, $3CH_{\text{аром}}$), 7.40 д (2H, $2CH_{\text{аром}}$, 3J 8.6), 7.57 д.д (2H, $2CH_{\text{аром}}$, 3J 7.8, 4J 1.4).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 55.3 (OCH_3), 114.2 (C_{изокс}(4)), 114.7 ($2CH_{\text{аром}}$), 122.2 (C(1)_{аром}), 126.9 ($2CH_{\text{аром}}$), 127.6 (C(1)_{аром}), 127.7 ($CH_{\text{аром}}$), 128.7 ($2CH_{\text{аром}}$), 128.8 ($2CH_{\text{аром}}$), 129.7 ($2CH_{\text{аром}}$), 129.8 (C(1)_{аром}), 131.6 ($2CH_{\text{аром}}$), 135.5 ($\underline{C}-Cl$), 159.6 ($\underline{C}-OCH_3$), 161.3 (C=N), 165.6 (C-O).

HRMS [$M+H$]⁺. Вычислено 362.0942, 364.0913. $C_{22}H_{17}ClNO_2$. Найдено: 362.0946, 364.0917.

4-(4-Метилфенил)-3-(3-нитрофенил)-5-фенилизоксазол 48с. Из 80 мг (0.23 ммоль) **4-бром-3-(3-нитрофенил)-5-фенилизоксазола 29h** и 4-метилфенилборной кислоты было получено 62 мг (75%) **4-(4-метилфенил)-3-(3-нитрофенил)-5-фенилизоксазола 48с** в виде белого аморфного вещества $T_{\text{пл}}$ 148°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д. J , Гц: 2.44 с (3H), 7.16 д (2H, 3J 8.3), 7.25 д (2H, 3J 8.3), 7.30-7.41 м (3H), 7.45-7.49 м (2H), 7.52 т (1H, 3J 8.0), 7.86 д (1H, 3J 8.0), 8.20 д (1H, 3J 8.0), 8.45 т (1H, 4J 1.9).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м.д. J , Гц: 21.0 (CH_3), 116.6 ($\text{C}_{\text{изокс}}(4)$), 121.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.9 (s), 128.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.10 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 128.13 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($\text{C}(1)_{\text{аром}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.4 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 148.0 ($\text{C}-\text{NO}_2$), 162.1 ($\text{C}=\text{N}$ или $\text{C}-\text{O}$), 162.3 ($\text{C}=\text{N}$ или $\text{C}-\text{O}$).

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 высокорегииоселективные 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 Hal = Cl, Br, I), позволяющая хемоселективно хлорировать, бромировать и иодировать ароматические и гетероароматические соединения в мягких условиях. Показано, что нитрозилсерная кислота может быть использована в качестве тандемного реагента в синтезе 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Siegemund G. et al. Fluorine compounds, organic //Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. – 2000.
- 2 O'Hagan D., Harper D. B. Fluorine-containing natural products //Journal of Fluorine Chemistry. – 1999. – V. 100. – №. 1-2. – P. 127-133.
- 3 Dolbier Jr W. R. Fluorine chemistry at the millennium //Journal of Fluorine Chemistry. – 2005. – V. 126. – №. 2. – P. 157-163.
- 4 Balz G., Schiemann G. Ueber aromatische fluorverbindungen, I.: Ein neues verfahren zu ihrer darstellung //Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). – 1927. – V. 60. – №. 5. – P. 1186-1190.
- 5 Dollé F. et al. Fluorine-18 chemistry for molecular imaging with positron emission tomography //Fluorine and Health. – Elsevier, 2008. – P. 3-65.
- 6 Palmer A. J., Clark J. C., Goulding R. W. The preparation of fluorine-18 labelled radiopharmaceuticals //The International journal of applied radiation and isotopes. – 1977. – V. 28. – №. 1-2. – P. 53-65.
- 7 Laali K. K., Gettwert V. J. Fluorodediazotiation in ionic liquid solvents: new life for the Balz–Schiemann reaction //Journal of Fluorine Chemistry. – 2001. – V. 107. – №. 1. – P. 31-34.
- 8 Kirk K. L., Nagai W., Cohen L. A. Photochemistry of diazonium salts. II. Synthesis of 2-fluoro-L-histidine and 2-fluorohistamine, and the halogen lability of 2-fluoroimidazoles //Journal of the American Chemical Society. – 1973. – V. 95. – №. 25. – P. 8389-8392.
- 9 Kirk K. L., Cohen L. A. Photochemistry of diazonium salts. III. New and facile synthesis of 4-fluorimidazoles //The Journal of organic chemistry. – 1973. – V. 38. – №. 20. – P. 3647-3648.
- 10 Onda H. et al. Fluoropyrroles and tetrafluoroporphyrins //Tetrahedron letters. – 1985. – V. 26. – №. 35. – P. 4221-4224.
- 11 Saito N. et al. Studies on the reaction of aminoazole with nitrous acid. II. On 5-haloisoxazoles //Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. – 1970. – V. 90. – №. 1. – P. 32-35.
- 12 Brown D. J., Waring P. Pyrimidine reactions. XXVII. Syntheses, reactivities and mass spectra of some 2-isopropylpyrimidine derivatives //Australian Journal of Chemistry. – 1978. – V. 31. – №. 6. – P. 1391-1395.

- 13 Matsumoto J. I. et al. Synthesis of fluorinated pyridines by the balz-schiemann reaction. An alternative route to enoxacin, a new antibacterial pyridonecarboxylic acid //Journal of heterocyclic chemistry. – 1984 – V. 21 – №. 3 – P. 673-679.
- 14 Haas A., Lieb M. Darstellung und eigenschaften trifluormethylmercapto-substituierter pyrimidine //Journal of heterocyclic chemistry. – 1986. – V. 23. – №. 4. – P. 1079-1084.
- 15 Worrell B. T., Hein J. E., Fokin V. V. Halogen Exchange (Halex) Reaction of 5-Iodo-1, 2, 3-triazoles: Synthesis and Applications of 5-Fluorotriazoles //Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – V. 51. – №. 47. – P. 11791-11794.
- 16 Froese R. D. J. et al. Computational and Experimental Studies of Regioselective S_NAr Halide Exchange (Halex) Reactions of Pentachloropyridine //The Journal of organic chemistry. – 2016. – V. 81. – №. 22. – P. 10672-10682.
- 17 Sun H., DiMugno S. G. Room-temperature nucleophilic aromatic fluorination: experimental and theoretical studies //Angewandte Chemie International Edition. – 2006. – V. 45. – №. 17. – P. 2720-2725.
- 18 Sun H., DiMugno S. G. Fluoride relay: a new concept for the rapid preparation of anhydrous nucleophilic fluoride salts from KF //Chemical Communications. – 2007. – №. 5. – P. 528-529.
- 19 Froese R. D. J. et al. Computational and Experimental Studies of Regioselective S_NAr Halide Exchange (Halex) Reactions of Pentachloropyridine //The Journal of organic chemistry. – 2016. – V. 81. – №. 22. – P. 10672-10682.
- 20 Levchenko V. et al. Preparation of 5-Fluoropyrazoles from Pyrazoles and *N*-Fluorobenzenesulfonimide (NFSI) //The Journal of organic chemistry. – 2018. – V. 83. – №. 6. – P. 3265-3274.
- 21 Eldrup A. B. et al. Structure– activity relationship of heterobase-modified 2 ‘-C-methyl ribonucleosides as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication //Journal of medicinal chemistry. – 2004. – V. 47. – №. 21. – P. 5284-5297.
- 22 Yamada S., Knochel P. Large-scale preparation of aromatic fluorides via electrophilic fluorination with functionalized aryl-or heteroarylmagnesium reagents //Synthesis. – 2010. – V. 2010. – №. 14. – P. 2490-2494.
- 23 Fier P. S., Hartwig J. F. Copper-mediated fluorination of aryl iodides //Journal of the American Chemical Society. – 2012. – V. 134. – №. 26. – P. 10795-10798.
- 24 Bartoli G. et al. Fluorodenitration of some mildly activated nitro-compounds //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1972. – P. 2671-2671.

- 25 Kuduk S. D., DiPardo R. M., Bock M. G. Tetrabutylammonium salt induced denitration of nitropyridines: synthesis of fluoro-, hydroxy-, and methoxypyridines //Organic letters. – 2005. – V. 7. – №. 4. – P. 577-579.
- 26 Grakauskas V. Aqueous fluorination of carboxylic acid salts //The Journal of Organic Chemistry. – 1969. – V. 34. – №. 8. – P. 2446-2450.
- 27 Yuan X., Yao J. F., Tang Z. Y. Decarboxylative fluorination of electron-rich heteroaromatic carboxylic acids with selectfluor //Organic letters. – 2017. – V. 19. – №. 6. – P. 1410-1413.
- 28 Umemoto T. et al. Power-and structure-variable fluorinating agents. The N-fluoropyridinium salt system //Journal of the American Chemical Society. – 1990. – V. 112. – №. 23. – P. 8563-8575.
- 29 Umemoto T., Tomizawa G. Base-initiated reactions of n-fluoropyridinium salts; a novel cyclic carbene proposed as a reactive species //Tetrahedron letters. – 1987. – V. 28. – №. 24. – P. 2705-2708.
- 30 Umemoto T., Tomizawa G. Preparation of 2-fluoropyridines via base-induced decomposition of N-fluoropyridinium salts //The Journal of Organic Chemistry. – 1989. – V. 54. – №. 7. – P. 1726-1731.
- 31 Sloop J. C., Jackson J. L., Schmidt R. D. Microwave-mediated pyrazole fluorinations using selectfluor® //Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements. – 2009. – V. 20. – №. 6. – P. 341-345.
- 32 Troegel B., Lindel T. Microwave-assisted fluorination of 2-acylpyrroles: synthesis of fluorohymenidin //Organic letters. – 2011. – V. 14. – №. 2. – P. 468-471.
- 33 Stephens C. E., Blake J. A. Nuclear fluorination of 3, 5-diarylisoxazoles with Selectfluor® //Journal of fluorine chemistry. – 2004. – V. 125. – №. 12. – P. 1939-1945.
- 34 Palin R. et al. Structure–activity studies of a novel series of isoxazole-3-carboxamide derivatives as TRPV1 antagonists //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2011. – V. 21. – №. 3. – P. 892-898.
- 35 Ratcliffe P. et al. Discovery of potent, soluble and orally active TRPV1 antagonists. Structure–activity relationships of a series of isoxazoles //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2011. – V. 21. – №. 15. – P. 4652-4657.
- 36 Pike K, Finlay G, Fillery M R V M, Dishington A P (2007) Morpholinopyrimidine derivatives and their use in therapy. Astrazeneca AB; Astrazeneca UK Limited. WO2007/80382.

- 37 Demange L., Ménez A., Dugave C. Practical synthesis of Boc and Fmoc protected 4-fluoro and 4-difluoroprolines from trans-4-hydroxyproline //Tetrahedron letters. – 1998. – V. 39. – №. 10. – P. 1169-1172.
- 38 Leroy J., Porhiel E., Bondon A. Synthesis and characterization of partially β -fluorinated 5, 10, 15, 20-tetraphenylporphyrins and some derivatives //Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – №. 33. – P. 6713-6722.
- 39 Torres J. C. et al. A synthesis of 3-fluoroindoles and 3, 3-difluoroindolines by reduction of 3, 3-difluoro-2-oxindoles using a borane tetrahydrofuran complex //Tetrahedron. – 1999. – V. 55. – №. 7. – P. 1881-1892.
- 40 Ichikawa J. et al. Regiocontrolled Syntheses of 3-or 5-Fluorinated Pyrazoles from 2,2-Difluorovinyl Ketones //The Journal of organic chemistry. – 1996. – V. 61. – №. 8. – P. 2763-2769.
- 41 Surmont R. et al. Synthesis of 3-Amino-4-fluoropyrazoles //The Journal of organic chemistry. – 2011. – V. 76. – №. 10. – P. 4105-4111.
- 42 Bumgardner C. L., Sloop J. C. Ring-fluorinated pyrazoles //Journal of fluorine chemistry. – 1992. – V. 56. – №. 2. – P. 141-146.
- 43 Sloop J. C., Bumgardner C. L., Loehle W. D. Synthesis of fluorinated heterocycles //Journal of fluorine chemistry. – 2002. – V. 118. – №. 1-2. – P. 135-147.
- 44 Sato K. et al. Synthesis of fluorinated isoxazoles using Selectfluor™: preparation and characterization of 4-fluoroisoxazole, 4, 4, 5-trifluoroisoxazoline and 4, 4-difluoro-5-hydroxyisoxazoline systems from one-pot and multi-step processes //Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – №. 13. – P. 1690-1698.
- 45 Jeong Y. et al. Direct synthesis of 4-fluoroisoxazoles through gold-catalyzed cascade cyclization–fluorination of 2-alkynone O-methyl oximes //The Journal of organic chemistry. – 2014. – V. 79. – №. 14. – P. 6444-6455.
- 46 Song D. H., Ryu J. S. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles Through Gold-Catalyzed Cascade Cyclization-Oxidative Alkynylation and Cyclization-Fluorination of 2-Alkynone O-Methyloximes //Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2014. – V. 35. – №. 9. – P. 2635-2644.
- 47 Bergmann E. D., Cohen S., Shahak I. 666. Organic fluorine compounds. Part XI. Ethyl fluoro-acetoacetates and fluoropyrimidines //Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1959. – P. 3278-3285.
- 48 Sedenkova K. N. et al. Nitronium salts as novel reagents for the heterocyclization of *gem*-bromofluorocyclopropanes into pyrimidine derivatives //Tetrahedron letters. – 2015. – V. 56. – №. 34. – P. 4927-4930.

- 49 Nenajdenko V. G. et al. A Novel Approach to 2-Chloro-2-fluorostyrenes //European Journal of Organic Chemistry. – 2003. – V. 2003. – №. 2. – P. 302-308.
- 50 Shastin A. V. et al. Stereoselective synthesis of 1-bromo-1-fluorostyrenes //Mendeleev Communications. – 2006. – V. 16. – №. 3. – P. 179-180.
- 51 Nenajdenko V. G. et al. A novel direct synthesis of (2, 2-difluorovinyl) benzenes from aromatic aldehydes //Journal of fluorine chemistry. – 2003. – V. 124. – №. 1. – P. 115-118
- 52 Goldberg A. A. et al. Novel efficient synthesis of β -fluoro- β -(trifluoromethyl) styrenes //Journal of Fluorine Chemistry. – 2010. – V. 131. – №. 3. – P. 384-388.
- 53 Korotchenko V. N. et al. A novel approach to fluoro-containing alkenes //Tetrahedron. – 2001. – V. 57. – №. 35. – P. 7519-7527.
- 54 Nenajdenko V. G. et al. The catalytic olefination reaction of aldehydes and ketones with CBr_3CF_3 //Journal of fluorine chemistry. – 2005. – V. 126. – №. 6. – P. 907-913.
- 55 Muzalevskiy V. M. et al. Synthetic approach to alkoxy- β -(trifluoromethyl) styrenes and their application in the synthesis of new trifluoromethylated heterocycles //Synthesis. – 2009. – V. 2009. – №. 13. – P. 2249-2259.
- 56 Muzalevskiy V. M. et al. Selective synthesis of α -trifluoromethyl- β -aryl enamines or vinylogous guanidinium salts by treatment of β -halo- β -trifluoromethylstyrenes with secondary amines under different conditions //Tetrahedron. – 2009. – V. 65. – №. 34. – P. 6991-7000.
- 57 Muzalevskiy V. M. et al. α -Trifluoromethyl- β -aryl enamines in the synthesis of trifluoromethylated heterocycles by the Fischer and the Pictet–Spengler reactions //Tetrahedron. – 2009. – V. 65. – №. 36. – P. 7553-7561.
- 58 Muzalevskiy V. M. et al. New approaches to the synthesis of 2-(trifluoromethyl) indole and 2-amino-3-(trifluoromethyl) quinoline // Russ. Chem. Bull. 2008. – V. 57. – №. 10. – P. 2217-2219.
- 59 Nenajdenko V. G. et al. Fragmentation of Trifluoromethylated Alkenes and Acetylenes by N, N-Binucleophiles. Synthesis of Imidazolines or Imidazolidines (Oxazolidines) Controlled by Substituent //The Journal of organic chemistry. – 2010. – V. 75. – №. 16. – P. 5679-5688.
- 60 Mokrushin M. G. et al. A new synthesis of substituted 2-trifluoromethylindoles //Mendeleev Communications. – 2008. – V. 18. – №. 6. – P. 327-328.
- 61 Novikov M. S. et al. A facile tandem carbene-ylide route to 2-fluoropyrrole derivatives //Journal of fluorine chemistry. – 1998. – V. 90. – №. 2. – P. 117-119.

- 62 Kobylanskii I. J., Novikov M. S., Khlebnikov A. F. Formation and reactivity of gem-difluoro-substituted pyridinium ylides: Experimental and DFT investigation //Journal of Fluorine Chemistry. – 2011. – V. 132. – №. 3. – P. 175-180.
- 63 Leroy J., Rubinstein M., Wakselman C. [2+ 3] Cycloadditions of fluoroolefins: synthesis of 3, 4-difluoro-1-t butyl-pyrrole //Journal of fluorine chemistry. – 1984. – V. 25. – №. 2. – P. 255-258.
- 64 Xu J. et al. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl boronic acids using a CF_3^+ reagent //Chemical Communications. – 2011. – V. 47. – №. 14. – P. 4300-4302.
- 65 Dai J. J. et al. Copper-promoted Sandmeyer trifluoromethylation reaction //Journal of the American Chemical Society. – 2013. – V. 135. – №. 23. – P. 8436-8439.
- 66 Langlois B. R., Laurent E., Roidot N. Trifluoromethylation of aromatic compounds with sodium trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions //Tetrahedron letters. – 1991. – V. 32. – №. 51. – P. 7525-7528.
- 67 Ye Y., Künzi S. A., Sanford M. S. Practical method for the Cu-mediated trifluoromethylation of arylboronic acids with CF_3 radicals derived from NaSO_2CF_3 and tert-butyl hydroperoxide (TBHP) //Organic letters. – 2012. – V. 14. – №. 19. – P. 4979-4981.
- 68 Ji Y. et al. Innate CH trifluoromethylation of heterocycles //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – V. 108. – №. 35. – P. 14411-14415.
- 69 Liu T., Shen Q. Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl and vinyl boronic acids with an electrophilic trifluoromethylating reagent //Organic letters. – 2011. – V. 13. – №. 9. – P. 2342-2345.
- 70 Gonda Z. et al. Efficient copper-catalyzed trifluoromethylation of aromatic and heteroaromatic iodides: The beneficial anchoring effect of borates //Organic letters. – 2014. – V. 16. – №. 16. – P. 4268-4271.
- 71 Lishchynskiy A. et al. Trifluoromethylation of aryl and heteroaryl halides with fluoroform-derived CuCF_3 : scope, limitations, and mechanistic features //The Journal of organic chemistry. – 2013. – V. 78. – №. 22. – P. 11126-11146.
- 72 Li X. et al. Copper-mediated trifluoromethylation using phenyl trifluoromethyl sulfoxide //Organic letters. – 2014. – V. 17. – №. 2. – P. 298-301.
- 73 Qiu Z. M., Burton D. J. A general route to α,α -difluoroketones //Tetrahedron letters. – 1993. – V. 34. – №. 20. – P. 3239-3242.
- 74 Qiu Z. M., Burton D. J. A new approach to the synthesis of β -fluoropyrrole derivatives //Tetrahedron letters. – 1994. – V. 35. – №. 25. – P. 4319-4322.

- 75 Qiu Z. M., Burton D. J. UV initiated addition of iododifluoromethyl ketones to electron-deficient olefins //Tetrahedron letters. – 1994. – V. 35. – №. 12. – P. 1813-1816.
- 76 Wang Y., Zhu S. Convenient Synthesis of Polyfunctionalized β -Fluoropyrroles from Rhodium (II)-Catalyzed Intramolecular N–H Insertion Reactions //Organic letters. – 2003. – V. 5. – №. 5. – P. 745-748.
- 77 Fujita T. et al. Silver-catalyzed Vinylic C–F Bond Activation: Synthesis of 2-Fluoroindoles from β,β -Difluoro-*o*-sulfonamidostyrenes //Chemistry Letters. – 2016. – V. 45. – №. 8. – P. 964-966.
- 78 Panferova L. I. et al. Synthesis of 3-fluoroindoles via photoredox catalysis //The Journal of organic chemistry. – 2017. – V. 82. – №. 1. – P. 745-753.
- 79 Pavlik J. W., Kurzweil E. M. Phototransposition chemistry of 1-methylpyrazole. Deuterium, methyl, and fluorine substitution //The Journal of Organic Chemistry. – 1991. – V. 56. – №. 22. – P. 6313-6320.
- 80 Hanamoto T. et al. Palladium catalyzed cross-coupling reaction of 5-tributylstannyl-4-fluoropyrazole //Chemical Communications. – 2005. – №. 15. – P. 2041-2043.
- 81 Tang P., Wang W., Ritter T. Deoxyfluorination of phenols //Journal of the American Chemical Society. – 2011. – V. 133. – №. 30. – P. 11482-11484.
- 82 Fier P. S., Hartwig J. F. Selective CH fluorination of pyridines and diazines inspired by a classic amination reaction //Science. – 2013. – V. 342. – №. 6161. – P. 956-960.
- 83 Abdul Manan M. A. F. et al. The Synthesis and Evaluation of Fluoro-, Trifluoromethyl-, and Iodomuscimols as GABA Agonists //Chemistry–A European Journal. – 2017. – V. 23. – №. 45. – P. 10848-10852.
- 84 Palin R. et al. Structure–activity studies of a novel series of isoxazole-3-carboxamide derivatives as TRPV1 antagonists //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2011. – V. 21. – №. 3. – P. 892-898.
- 85 Практикум по органической химии. под ред. акад. Зефирова Н.С., М.:Бином. Лаборатория знаний, 2010.
- 86 Müller C., Stier F., Weyerstahl P. Darstellung, Ringöffnungsreaktionen und Halogen/Lithium-Austausch von 1-Brom-1-fluorcyclopropanen //Chemische Berichte. – 1977. – V. 110. – №. 1. – P. 124-137.
- 87 Карпова В.В., Ипсо-атака при нитровании простых эфиров циклопропилфенолов. Дисс. канд хим. наук, МГУ М.В.Ломоносова – 1981.
- 88 Olah G. A., et al. Nitrosylsulfuric Acid // e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis – 2001.

- 89 Практикум по неорганической химии: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений, под ред. Ю. Д. Третьякова, М.: Академия, Москва, – 2004, – С. 241.
- 90 Paul R. C., Arora C. L., Malhotra K. C. Nature of complexes of sulfur trioxide with acetyl and monochloroacetyl chlorides, nitrosyl and nitryl chlorides, phosphoryl chloride and selenyl chloride //Indian J. Chem. – 1972. – V. 10. – №. 1. – P. 92.
- 91 Бондаренко О. Б., Гаврилова А. Ю., Сагинова Л. Г. и др .2-Изоксазолины из арилциклопропанов: реакция с нитрозил хлоридом, активированным триоксидом серы // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2003. — № 3. — С. 741–742.
- 92 Barbier P., Mairesse G., Wignacourt J. P. Nitrosyl tetrachloroaluminat NOAlCl_4 . // Cryst. Struct. Comm. — 1976. — V.5. — P. 633-637.
- 93 Beier T., Hauthal H. G., Pritzkow W. Über die Kinetik der NOCl -Addition an Olefine //Journal für Praktische Chemie. – 1964. – V. 26. – №. 5-6. – P. 304-313.
- 94 Barco A., Bennetti S., Pollini G. P., Baraldi P. G.// Synthesis. – 1977. – P. 837.
- 95 Desai V. G., Tilve S. G. A novel and convenient method for the synthesis of 3,5-diarylisoxazoles //Synthetic communications. – 1999. – V. 29. – №. 17. – P. 3017-3020.
- 96 Mizuno K. et al. Insertion of nitrogen oxide and nitrosonium ion into the cyclopropane ring: a new route to 2-isoxazolines and its mechanistic studies //The Journal of Organic Chemistry. – 1992. – V. 57. – №. 17. – P. 4669-4675.
- 97 Stephens C. E., Arafa R. K. 3,5-diarylisoxazoles: individualized three-step synthesis and isomer determination using ^{13}C NMR or mass spectroscopy //Journal of chemical education. – 2006. – V. 83. – №. 9. – P. 1336.
- 98 Kurangi R. F. et al. Convenient Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles //Synthetic communications. – 2007. – V. 37. – №. 4. – P. 585-587.
- 99 Pusch S., Kowalczyk D., Opatz T. A Photoinduced Cobalt-Catalyzed Synthesis of Pyrroles through in Situ-Generated Acylazirines //The Journal of organic chemistry. – 2016. – V. 81. – №. 10. – P. 4170-4178.
- 100 Dannhardt G., Laufer S., Obergrusberger I. Eine neue Synthese für 3, 4-Diaryl-5-oxo-4, 5-dihydroisoxazole und ihre Überführung in 5-[N-(ω -Aminoalkyl) amino] isoxazole und 5-(2-Aminoethylthio) isoxazole //Synthesis. – 1989. – V. 1989. – №. 04. – P. 275-280.
- 101 Carr J. B., Durham H. G., Hass D. K. Isoxazole anthelmintics //Journal of medicinal chemistry. – 1977. – V. 20. – №. 7. – P. 934-939
- 102 Micetich R. G., Chin C. G. Studies in isoxazole chemistry. III. The preparation and lithiation of 3,5-disubstituted isoxazoles //Canadian Journal of Chemistry. – 1970. – V. 48. – №. 9. – P. 1371-1376.

- 103 Lin S. T., Kuo S. H., Yang F. M. Reaction of halogenated cyclopropanes and nitrosylation: Preparation of isoxazoles //The Journal of Organic Chemistry. – 1997. – V. 62. – №. 15. – P. 5229-5231.
- 104 Bondarenko O. B. et al. Transformations of *gem*-dichloroarylcyclopropanes in the reaction with NOCl·2SO₃. Synthesis of 3-aryl-5-chloroisoxazoles //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. – V. 49. – №. 2. – P. 186-194.
- 105 Муродов Д.С. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. М. – 2013
- 106 Adembri G., Tedeschi P. Sintesi e proprietà di 5-alogeno-isossazoli. // Bolletino. – 1965. – V. 23. – P. 203-222.
- 107 Tomita K. et al. Studies on isoxazoles. VIII. Versatile syntheses and chemical properties of 3-chloroisoxazolium chlorides //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1979. – V. 27. – №. 10. – P. 2398-2404.
- 108 Bondarenko O. B. et al. Nitrosation of 2-aryl-1,1-dibromocyclopropanes: synthesis of 3-aryl-5-bromoisoxazoles //Tetrahedron letters. – 2015. – V. 56. – №. 47. – P. 6577-6579.
- 109 Bondarenko O. B. et al. New system for nitrosation of alkyl-substituted *gem*-dichlorocyclopropanes //Mendeleev Communications. – 2011. – V. 21. – №. 4. – P. 188-189.
- 110 Habeeb A. G., Rao P. N. P., Knaus E. E. Design and syntheses of diarylisoxazoles: Novel inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) with analgesic-antiinflammatory activity //Drug development research. – 2000. – V. 51. – №. 4. – P. 273-286.
- 111 Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. – М.: Мир, 1984. — 478 с
- 112 Sedenkova K. N. et al. Three-component heterocyclization of *gem*-bromofluorocyclopropanes with NOBF₄: Access to 4-fluoropyrimidine N-oxides //The Journal of organic chemistry. – 2012. – V. 77. – №. 21. – P. 9893-9899.
- 113 Khisamutdinov G. K., Okhlobystina L. V., Fainzil'berg A. A. Fluorination of 4-nitroisoxazoline salts. Synthesis of 4-fluoro-4-nitroisoxazolines and 4-fluoroisoxazoles //Russian Chemical Bulletin. – 2009. – V. 58. – №. 10. – P. 2182-2184.
- 114 Day R. A., Blake J. A., Stephens C. E. Convenient and improved halogenation of 3, 5-diarylisoxazoles using N-halosuccinimides //Synthesis. – 2003. – V. 2003. – №. 10. – P. 1586-1590.
- 115 Halling K., Thomsen I., Torssell K. B. G. Carboxy- and Cyano-Hydroxylation of Alkenes. Synthesis of 3-Hydroxy-4-amino Acids and Butyrolactones via the Isoxazoline Route //Liebig's Annalen der Chemie. – 1989. – V. 1989. – №. 10. – P. 985-990.

- 116 Зык Н. В. и др. *гем*-Дихлоралкилциклопропаны в реакции с $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$: синтез алкилзамещенных 5-хлор-изоксазолов //Известия Академии наук. Серия химическая. – 2011. – №. 2. – С. 321-321.
- 117 Bondarenko O. B. et al. Nitrosylsulfuric acid in the synthesis of 5-chloroisoxazoles from 1, 1-dichlorocyclopropanes //Mendeleev Communications. – 2019. – Т. 29. – №. 4. – P. 419-420.
- 118 Bondarenko O. B. et al. Unexpected mode of reactivity in nitrosation of cis-1, 1-dichloro-2, 3-diphenylcyclopropane with $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ //Mendeleev Communications. – 2009. – V. 1. – №. 19. – P. 12-13.
- 119 Kaewsri W. et al. Isomerizable (E/Z)-alkynyl-O-methyl oximes employing TMSCl-NCS in chlorinative cyclization for the direct synthesis of 4-chloroisoxazoles //RSC Advances. – 2016. – V. 6. – №. 54. – P. 48666-48675.
- 120 Yu J. et al. ^{13}C NMR spectroscopy of heterocycles: 3, 5-diaryl-4-bromoisoxazoles //Heterocyclic Communications. – 2015. – V. 21. – №. 5. – P. 279-283.
- 121 Waldo J. P., Larock R. C. The synthesis of highly substituted isoxazoles by electrophilic cyclization: An efficient synthesis of valdecoxib //The Journal of organic chemistry. – 2007. – V. 72. – №. 25. – P. 9643-9647.
- 122 Kim K. J., Kim K. Reactions of 5-substituted 3-alkyl-and 3-aryl-isoxazoles with tetrasulfur tetranitride antimony pentachloride complex ($\text{S}_4\text{N}_4 \cdot \text{SbCl}_5$): complete regioselective formation of 4-substituted 3-acyl-and 3-aryl-1, 2, 5-thiadiazoles and their mechanism of formation //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1998. – №. 14. – P. 2175-2180.
- 123 Haddad T. et al. Synthesis and evaluation of 4-(substituted styryl/alkenyl)-3, 5-bis (4-hydroxyphenyl)-isoxazoles as ligands for the estrogen receptor //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2012. – V. 22. – №. 18. – P. 5999-6003.
- 124 Gonda Z. et al. Efficient copper-catalyzed trifluoromethylation of aromatic and heteroaromatic iodides: The beneficial anchoring effect of borates //Organic letters. – 2014. – V. 16. – №. 16. – P. 4268-4271.
- 125 Zhao Z. G., Wang Z. X. Halogenation of Pyrazoles Using *N*-Halosuccinimides in CCl_4 and in Water //Synthetic communications. – 2007. – V. 37. – №. 1. – P. 137-147.
- 126 Organic Syntheses. An annual publication of satisfactory methods for the preparation of organic chemicals. – 1931. – V. 11 – P. 24.
- 127 Haszeldine R. N., Sharpe A. G. 177. The reactions of metallic salts of acids with halogens. Part II. The interaction of silver trifluoroacetate or silver perchlorate and

- halogens in various solvents //Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1952. – P. 993-1001.
- 128 Liu X. H. et al. Copper-mediated aerobic iodination and perfluoroalkylation of boronic acids with (CF₃)₂CFI at room temperature //Journal of Fluorine Chemistry. – 2016. – V. 189. – P. 59-67.
- 129 Moorthy J. N., Senapati K., Kumar S. IBX-I₂ redox couple for facile generation of IOH and I⁺: expedient protocol for iodohydroxylation of olefins and iodination of aromatics //The Journal of organic chemistry. – 2009. – V. 74. – №. 16. – P. 6287-6290.
- 130 Tron G. C. et al. Medicinal chemistry of combretastatin A4: present and future directions //Journal of medicinal chemistry. – 2006. – V. 49. – №. 11. – P. 3033-3044.
- 131 Kamal A. et al. Synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazoline/isoxazole linked 2,3-dihydroquinazolinone hybrids as anticancer agents //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – V. 46. – №. 2. – P. 691-703.
- 132 Vieira A. A. et al. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction applied to synthesis of new unsymmetric liquid crystal compounds-based isoxazole //Tetrahedron Letters. – 2009. – V. 50. – №. 8. – P. 905-908.
- 133 Campi E. M. et al. High yields of unsymmetrical biaryls via cross coupling of arylboronic acids with haloarenes using a modified Suzuki-Beletskaya procedure //Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1994. – №. 20. – P. 2395-2395.
- 134 Грандберг К. И., Кабачник М. М., Сагинова Л. Г., Теренин В. И. Практические работы по органической химии (Методическое пособие). // М.: изд. МГУ. – 2001. – С.3, 14, 37.
- 135 Колесников Г.С. Синтез виниловых мономеров ароматических и гетероароматических соединений. М: Изд. АН СССР. – 1960. – С. 27.
- 136 Lin S. T., Lin M. L. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of 1-aryl-2, 2-dibromocyclopropanes //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1990. – №. 1. – P. 91-95.
- 137 Brochetta M. et al. Trifluoromethylation of Allenes: An Expedient Access to α -Trifluoromethylated Enones at Room Temperature //Chemistry–A European Journal. – 2019. – V. 25. – №. 3. – P. 750-753.
- 138 Zhao Z., Racicot L., Murphy G. K. Fluorinative Rearrangements of Substituted Phenylallenes Mediated by (Difluoroiodo) toluene: Synthesis of α -(Difluoromethyl) styrenes //Angewandte Chemie International Edition. – 2017. – V. 56. – №. 38. – P. 11620-11623.

- 139 Freeman J. P. A Synthesis of Cyclopropyl Acetates //The Journal of Organic Chemistry. – 1964. – V. 29. – №. 6. – P. 1379-1382.
- 140 Müller C., Stier F., Weyerstahl P. Darstellung, Ringöffnungsreaktionen und Halogen/Lithium-Austausch von 1-Brom-1-fluorcyclopropanen //Chemische Berichte. – 1977. – V. 110. – №. 1. – P. 124-137.
- 141 Andrianova A. A. et al. (NHC) AgCl catalyzed bromofluorocyclopropanation of alkenes with CFB₂CO₂Na // Journal of Fluorine Chemistry. – 2018. – V. 209. – P. 49-55.
- 142 Костиков Р. Р., Молчанов А. П., Голованова Г. В., Зенкевич И. Г. Реакции карбенов с ди- и полиеновыми соединениями. // Ж. Оп. Х. – 1977. – Т. XIII. – С. 1846.
- 143 Аксенов В.С., Терентьева Г.А. // Известия Академии Наук СССР Серия химическая, 1977. – №3. – С 623-628.
- 144 Бондаренко О. Б. и др. Нитрозилсерная кислота как окислитель в синтезе 3, 5-диарилизоксазолов //Известия Академии наук. Серия химическая. – 2018. – №. 3. – С. 517-520.
- 145 Tang S. et al. Efficient and regioselective one-pot synthesis of 3-substituted and 3, 5-disubstituted isoxazoles //Organic letters. – 2009. – V. 11. – №. 17. – P. 3982-3985.
- 146 Vilela G. D. et al. Expeditious preparation of isoxazoles from Δ^2 -isoxazolines as advanced intermediates for functional materials //Tetrahedron letters. – 2011. – V. 52. – №. 49. – P. 6569-6572.
- 147 Bhatt A., Singh R. K., Kant R. A convenient one-pot synthesis of 3, 5-diarylisoxazoles via oxidative cyclisation using catalytic CuBr₂ and oxone //Tetrahedron Letters. – 2019. – V. 60. – №. 16. – P. 1143-1147.
- 148 Kumar G. R., Kumar Y. K., Reddy M. S. A direct access to isoxazoles from ynones using trimethylsilyl azide as amino surrogate under metal/catalyst free conditions //Chemical Communications. – 2016. – V. 52. – №. 39. – P. 6589-6592.
- 149 Velaparthi U. et al. Patent WO 2015/195880.
- 150 Micetich R. G. 3-Aryl-5-chloroisoxazoles //Organic Preparations and Procedures. – 1970. – V. 2. – №. 3. – P. 225-227.
- 151 Nesmeyanov A. N. et al. Reaction of aryl- β -nitrovinyl ketones with hydrogen halides. Preparation of isoxazoles //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1967. – V. 3. – №. 5. – P. 633-636.
- 152 Бондаренко О. Б. и др. Превращения гем-дибромарилциклопропанов в условиях нитрозирования под действием аддукта NOCl·(SO₃)_n //Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – №. 5. – С. 1225-1231.

- 153 Kromann H. et al. A convenient synthesis of 4-substituted 3-ethoxy-5-methylisoxazoles by palladium-catalyzed coupling reactions //Tetrahedron. – 2001. – V. 57. – №. 11. – P. 2195-2201.