

А. З. Каджаева, Е. В. Трофимова^а, А. Н. Федотов^{а*}, К. А. Потехин^а,
Р. А. Газзаева, С. С. Мочалов^а, Н. С. Зефирова^а

ЭФИРЫ 2-АРИЛЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
В РЕАКЦИИ С АЗОТИСТОЙ КИСЛОТОЙ

СИНТЕЗ

АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4,5-ДИГИДРОИЗОКСА-
ЗОЛОВ И 3-ЭТОКСИКАРБОНИЛИЗОКСАЗОЛОВ

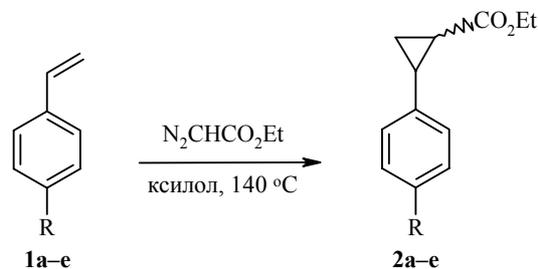
Эфиры 2-арилциклопропанкарбонновых кислот взаимодействуют с азотистой кислотой, образующейся *in situ*, с региоселективным внедрением нитрозилкатиона в циклопропановое кольцо. В зависимости от соотношения субстрат – нитрозирующий реагент реакция протекает с образованием либо арилзамещенных 3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазолов, либо соответствующих изоксазолов. Природа и положение заместителей в ароматическом ядре исходных эфиров 2-арилциклопропанкарбонновых кислот влияют на скорость реакции, но не влияют на региоселективность атаки нитрозил-катиона по трехуглеродному циклу. Для 2- и 4-нитрофенилзамещенных эфиров *цис*- и *транс*-2-арилциклопропанкарбонновых кислот наблюдается зависимость реакционной способности изомерных субстратов от их стереохимии и положения нитрогруппы в ароматическом ядре.

Ключевые слова: 5-арил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазолы, 5-арил-3-этоксикарбонилизоксазолы, этиловые эфиры 2-арилциклопропанкарбонновых кислот, внедрение нитрозил-катиона в циклопропановое кольцо.

Реакция арилированных циклопропанов с нитрозирующими реагентами, протекающая через стадию внедрения нитрозил-катиона или нитрозил-радикала в циклопропановое кольцо, может рассматриваться как один из наиболее эффективных путей синтеза арилзамещенных 4,5-дигидроизоксазолов и изоксазолов – потенциальных лекарственных средств и важнейших предшественников для получения биологически активных соединений, в том числе природного происхождения [1–6]. Результаты, полученные при изучении арилированных циклопропанов в реакции нитрозирования, свидетельствуют о том, что использовавшиеся в превращениях арилциклопропаны были либо замещенные в ароматическом ядре фенилциклопропаны [7–9] и бензилциклопропаны [10], либо содержали в циклопропановом кольце в качестве второго заместителя только алкильные и арильные группы [11, 12] или атомы галогена [13, 14]. По этой причине возможный ряд замещенных 4,5-дигидроизоксазолов и соответствующих изоксазолов, полученных этим путем, ограничивается гетероциклами с заместителями нефункционального типа.

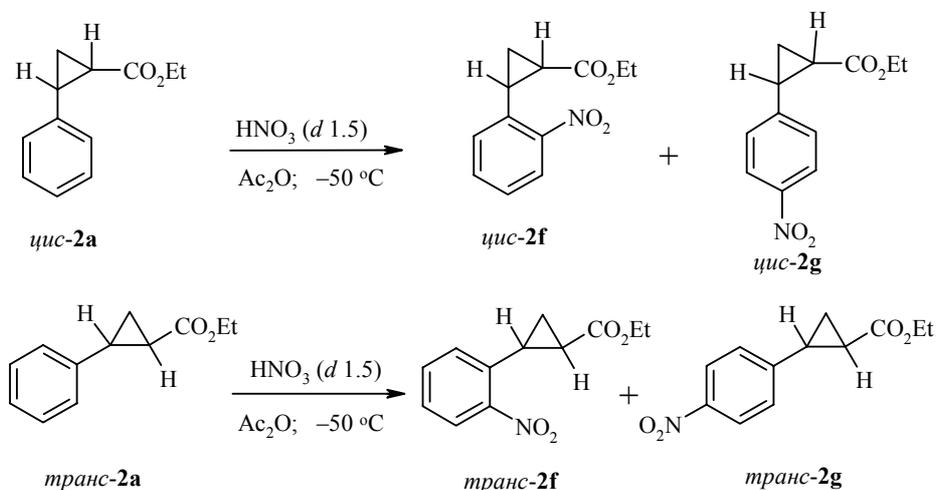
В настоящей работе мы предприняли попытку использовать найденный тип трансформации арилциклопропанов в синтезе функционально замещенных 4,5-дигидроизоксазолов и изоксазолов. С этой целью был

синтезирован ряд этиловых эфиров 2-арил-1-циклопропановых кислот и изучено их поведение в условиях нитроирования азотистой кислотой. Необходимые 2-арил-1-этоксикарбонилциклопропаны, в виде смесей *цис*- и *транс*-изомеров были синтезированы реакцией диазоуксусного эфира с соответствующими стиrolами.



a R = H, b R = F, c R = Cl, d R = Me, e R = OMe

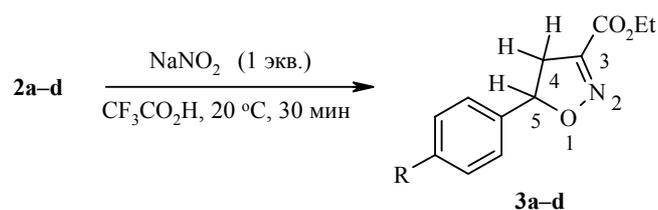
Для выяснения влияния *цис*- или *транс*-расположения заместителей в малом цикле на реакционную способность субстратов **2a-e** смесь изомерных 2-фенил-1-этоксикарбонилциклопропанов **2a** была разделена на индивидуальные *цис*-**2a** и *транс*-**2a** циклопропаны. Кроме этого полученные незамещенные в ароматическом ядре *цис*- и *транс*-2-фенил-1-этоксикарбонилциклопропаны использовались нами в синтезе (*o*- и *p*-нитрофенил)этоксикарбонилциклопропанов *цис*-**2f** и *цис*-**2g**, *транс*-**2f** и *транс*-**2g**.



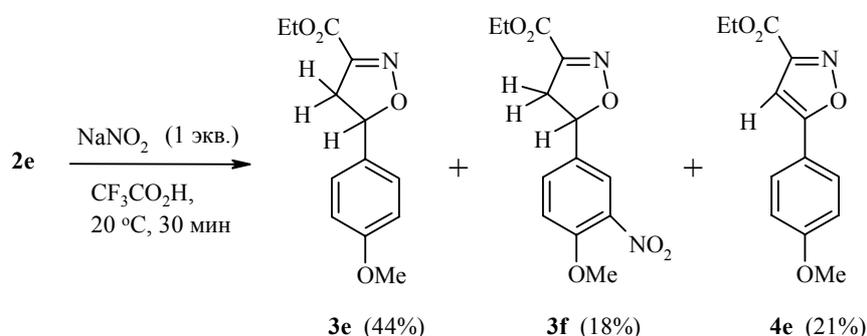
Следует отметить, что при нитровании индивидуальных изомеров *цис*-**2a** и *транс*-**2a** в принятых условиях пространственное расположение заместителей не оказывало существенного влияния на соотношение образующихся *орто*-/*пара*-нитроизомеров: в каждом случае смесь состояла практически из равных количеств нитросоединений *цис*-**2f**, *цис*-**2g** и *транс*-**2f**, *транс*-**2g** соответственно.

В принципе, полизамещенные, но не содержащие ароматических заме-

стителеей этоксикарбонилциклопропаны, относящиеся, согласно данным работ [15, 16], к донорно-акцепторным циклопропанам, успешно используются в синтезе этоксикарбонилдигидрофуранов [17, 18] и этоксикарбонилзамещенных пирролов [19]. Известны примеры, когда процессы, протекающие с участием указанных этоксикарбонилциклопропанов, осуществляются либо с внедрением реагента в циклопропановое кольцо и в конечном продукте реакции сохраняется этоксикарбонильный фрагмент, либо атака реагента направляется на какой-либо из заместителей в циклопропане и реакция завершается с внутримолекулярным участием этоксикарбонильной группы, при этом трехуглеродный цикл сохраняется [17, 18]. Как было показано в данной работе моноарилзамещенные этоксикарбонилциклопропаны вступают в реакцию с эквимолекулярным количеством азотистой кислоты, образующейся *in situ*, только с внедрением группы N=O в циклопропановый фрагмент и образованием в результате соответствующих 4,5-дигидро-3-этоксикарбонилизоксазолов. Реакция протекает практически без осложнений с этоксикарбонилциклопропанами **2a–d**, в фенильных ядрах которых либо нет заместителей **2a**, либо заместителями являются слабые электронодонорные группы или атомы галогенов **2b–d**. При этом на примере изомерных 2-фенил-1-этоксикарбонилциклопропанов (*цис*-**2a** и *транс*-**2a**) было установлено, что геометрическое строение субстратов и их стереохимия не влияют на процесс образования 5-фенил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазола (**3a**, табл. 1).



Оказалось далее, что, если в *para*-положении бензольного кольца 2-арилэтоксикарбонилциклопропана находится заместитель, способный эффективно стабилизировать развивающийся карбениевый ион бензильного типа (соединение **2e**), реакция в принятых условиях осуществляется неоднозначно, хотя все образовавшиеся соединения отвечают внедрению фрагмента N=O в циклопропановое кольцо.



Получающиеся при взаимодействии этоксикарбонилциклопропана **2e**

с азотистой кислотой, на первый взгляд, аномальные продукты реакции **3f** и **4e** в принципе могли образоваться в результате нитрования и окисления формирующегося на ранней стадии 3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазола **3e** азотистой кислотой, способной быть источником как радикала O_2N^{\cdot} , так и катиона ON^+ [20]. С целью проверить высказанное предположение мы ввели в реакцию 5-(4-метоксифенил)-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазол (**3e**) с еще 1 экв. HNO_2 .

Т а б л и ц а 1

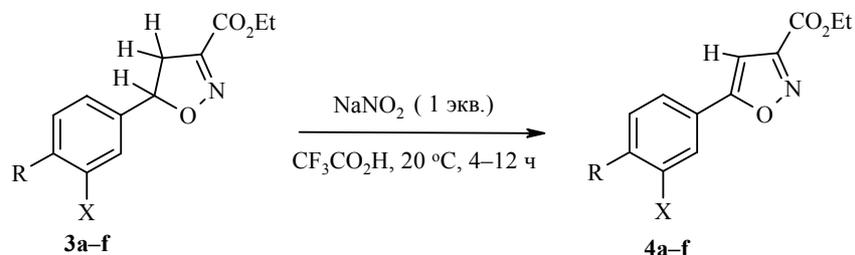
Характеристики соединений **3a–h** и **4a–g**

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С* | Выход, % (метод) |
|------------|----------------------|----------------------------|-------------|--------------|-------------|---------------------|
| | | С | Н | N | | |
| 3a | $C_{12}H_{13}NO_3$ | <u>65.62</u> | <u>6.05</u> | <u>6.18</u> | Масло | 94 (А) |
| | | 65.75 | 5.94 | 6.39 | | |
| 3b | $C_{12}H_{12}FNO_3$ | <u>60.73</u> | <u>5.10</u> | <u>5.91</u> | Масло | 83 (А) |
| | | 60.76 | 5.06 | 5.91 | | |
| 3c | $C_{12}H_{12}ClNO_3$ | <u>56.71</u> | <u>4.83</u> | <u>5.82</u> | Масло | 81 (А) |
| | | 56.80 | 4.73 | 5.51 | | |
| 3d | $C_{13}H_{15}NO_3$ | <u>66.65</u> | <u>6.08</u> | <u>6.18</u> | Масло | 79 (А) |
| | | 66.95 | 6.44 | 6.01 | | |
| 3e | $C_{13}H_{15}NO_4$ | <u>62.50</u> | <u>6.17</u> | <u>5.48</u> | 68–69 | 51 (А) |
| | | 62.65 | 6.02 | 5.62 | | |
| 3f | $C_{13}H_{14}N_2O_6$ | <u>52.91</u> | <u>4.58</u> | <u>9.56</u> | 117–118 | 24 (А) |
| | | 53.06 | 4.76 | 9.52 | | |
| 3g | $C_{12}H_{12}N_2O_5$ | <u>54.59</u> | <u>4.74</u> | <u>10.91</u> | Масло | 72 (А) |
| | | 54.54 | 4.54 | 10.61 | | |
| 3h | $C_{12}H_{12}N_2O_5$ | <u>54.48</u> | <u>4.84</u> | <u>10.57</u> | Масло | 54 (А) |
| | | 54.54 | 4.54 | 10.61 | | |
| 4a | $C_{12}H_{11}NO_3$ | <u>66.11</u> | <u>5.08</u> | <u>6.26</u> | 43–44 | 88 (А), 71 (Б) |
| | | 66.36 | 5.07 | 6.47 | | |
| 4b | $C_{12}H_{10}FNO_3$ | <u>61.03</u> | <u>4.36</u> | <u>5.76</u> | 98–99 | 81 (А), 69 (Б) |
| | | 61.28 | 4.26 | 5.96 | | |
| 4c | $C_{12}H_{10}ClNO_3$ | <u>56.92</u> | <u>4.22</u> | <u>5.68</u> | 127–128 | 78 (А), 74 (Б) |
| | | 57.26 | 3.98 | 5.57 | | |
| 4d | $C_{13}H_{13}NO_3$ | <u>67.28</u> | <u>5.51</u> | <u>5.86</u> | 52–53 | 94 (А), 68 (Б) |
| | | 67.53 | 5.63 | 6.06 | | |
| 4e | $C_{13}H_{13}NO_4$ | <u>62.93</u> | <u>5.12</u> | <u>5.28</u> | 86–87 | 86 (А), 34 (Б) |
| | | 63.16 | 5.26 | 5.67 | | |
| 4f | $C_{13}H_{12}N_2O_6$ | <u>53.15</u> | <u>4.05</u> | <u>9.75</u> | 161–162 | 79 (А), 16 (Б) |
| | | 53.42 | 4.11 | 9.59 | | |
| 4g | $C_{12}H_{10}N_2O_5$ | <u>54.94</u> | <u>3.71</u> | <u>10.57</u> | 178–179 | 87 (А), 65 (Б) |
| | | 54.96 | 3.82 | 10.69 | | |

* Растворитель для перекристаллизации: хлороформ–гексан (соединение **3e**) и спирт (соединения **3f** и **4a–g**).

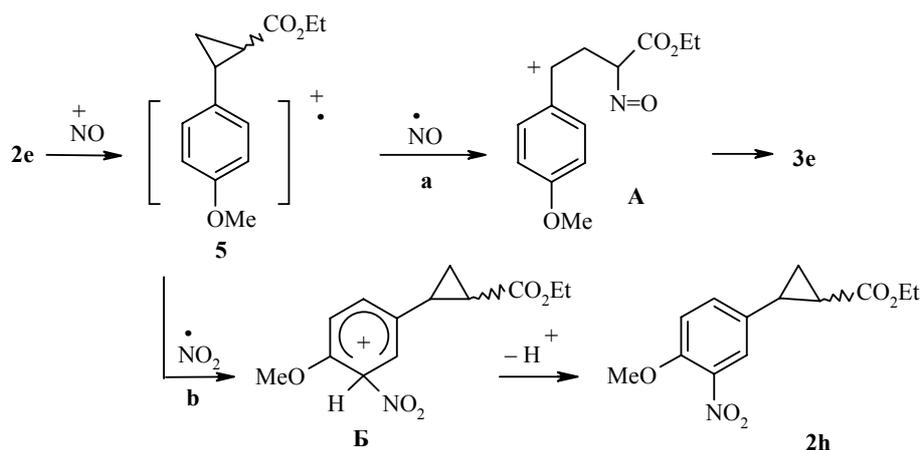
Оказалось, что в этом случае образуется только 5-(4-метоксифенил)-

3-этоксикарбонилизоксазол (4e). Интересно, что при подобной обработке как 4,5-дигидроизоксазол 3f, так и 4,5-дигидроизоксазолы 3a-d также с высокими выходами превращаются в соответствующие 5-арил-3-этоксикарбонилизоксазолы 4a-f (табл. 1).



4 a-e X = H; a R = H, b R = F, c R = Cl, d R = Me, e R = OMe,
f X = NO₂, R = OMe

Согласно этим данным, во-первых, 5-арил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазолы 3a-f могут легко окисляться в условиях нитрозирования и, во-вторых, 5-(3-нитро-4-метоксифенил)-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазол (3f) не образуется путем нитрования 4,5-дигидроизоксазола 3e. Последнее дает основание полагать, что в реакции субстрата 2e с азотистой кислотой параллельно, но с разной скоростью, идут два процесса: внедрение фрагмента NO в циклопропановое кольцо и нитрование в активированное метоксигруппой фенильное ядро. Поскольку образование нитроний-катиона (NO₂⁺), необходимого для электрофильного нитрования ароматического ядра, в принятых условиях реакции представляется маловероятным, можно предположить, что оба процесса в нашем случае осуществляются через стадию одноэлектронного окисления субстрата 2e с последующим взаимодействием формирующегося катион-радикала 5 с радикалами ON[•], или O₂N[•].



a – эфир–гексан, 1:4, b – эфир–хлороформ–петролейный эфир (40–70 °C), 1:1:3

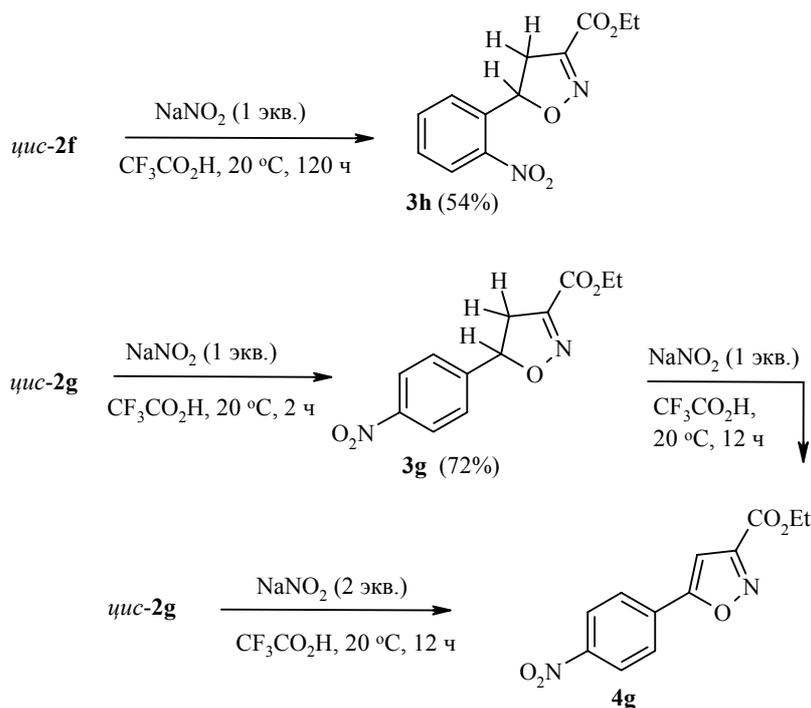
Важно отметить, что предполагаемая схема превращения этокси-карбонилциклопропана 2e, включающая стадию его одноэлектронного

окисления, коррелирует как со схемой, предложенной авторами работы [11] для описания реакции внедрения оксида азота в циклопропановое кольцо 1,2-диарилциклопропанов, первый потенциал ионизации которых допускает окисление исходных субстратов нитрозил-катионом до соответствующих катион-радикалов, так и со схемой нитрования арилциклопропанов тетраоксидом диазота по SET-механизму [8]. Образующееся нитроароматическое соединение **2h** за счет компенсирующего действия электронодонорного и электроноакцепторного заместителей по реакционной способности, очевидно, может быть сравнимо с незамещенным 2-фенил-1-этоксикарбонилциклопропаном (**2a**), что и обуславливает его дальнейшую трансформацию в нитрозамещенный 3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазол (**3f**), причем, насколько можно оценить по выходу продуктов реакции **3e** и **3f**, со скоростью, лишь в 2.5 раза уступающей скорости превращения этоксикарбонилциклопропана **2e**.

Эксперимент с последовательным превращением 2-арил-1-этоксикарбонилциклопропанов **2a–e** сначала под действием 1 экв. HNO_2 в соответствующие 5-арил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазолы **3a–e**, а затем окислением последних под действием еще 1 экв. азотистой кислоты в отвечающие им изоксазолы **4a–f** позволил предположить, что превращение арилэтоксикарбонилциклопропанов **2a–e** в замещенные 3-этоксикарбонилизоксазолы можно осуществить однократной обработкой исходных субстратов 2 экв. азотистой кислоты. Действительно оказалось, что при такой обработке соединения **2a–e** с высокими выходами превращаются в 5-арил-3-этоксикарбонилизоксазолы **4a–f** (табл. 1). При этом, как и ожидалось, этоксикарбонилциклопропан **2e** превращался в два изоксазола **4e** и **4f** в соотношении 2 : 1 соответственно.

Если 2-арил-1-этоксикарбонилциклопропаны с электронодонорными или слабыми электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце под действием соответствующего количества азотистой кислоты могут быть легко превращены либо в 4,5-дигидроизоксазолы **3a–f**, либо в изоксазолы **4a–f**, то поведение нитрофенилзамещенных этоксикарбонилциклопропанов **2f,g** в принятых условиях нитрозирования значительно отличается. Весьма неожиданным оказалось то, что *транс*-(*o*-нитрофенил)- и *транс*-(*n*-нитрофенил)этоксикарбонилциклопропаны (*транс-2f* и *транс-2g*) не взаимодействовали ни с эквимолекулярным количеством азотистой кислоты, ни с ее большим избытком в течение очень длительного времени реакции (240 ч). В отличие от этого, *цис*-нитрофенилциклопропаны (*цис-2f* и *цис-2g*) достаточно легко превращаются в соответствующие 4,5-дигидроизоксазолы **3g,h** под действием даже эквимолекулярных количеств азотистой кислоты. При этом реакция с участием *цис*-2-(*n*-нитрофенил)-1-этоксикарбонилциклопропана (*цис-2g*) протекает значительно быстрее, чем с соответствующим *орто*-изомером.

Окисление 4,5-дигидроизоксазола **3g** вторым эквивалентом HNO_2 , как и в случае реакции соединений **3a–f**, приводит к 5-(*n*-нитрофенил)-3-этоксикарбонилизоксазолу (**4g**), который может быть сразу получен из этоксикарбонилциклопропана (*цис-2g*) при использовании 2 экв. азотистой кислоты.



Интересно, что неспособность *транс*-нитрофенилэтоксикарбонилциклопропанов вообще превращаться в какие-либо продукты реакции в принятых условиях свидетельствует о том, что процесс образования 4,5-дигидроизоксазолов из *цис*-изомеров не включает стадию одноэлектронного окисления исходных субстратов нитрозил-катионом; последний, очевидно, непосредственно атакует атом углерода циклопропана, связанный с этоксикарбонильной группой.

В рамках выполненного исследования представляется важным обсудить следующее. На примере 2-арилэтоксикарбонилциклопропанов **2a–e** мы показали, что как индивидуальный *транс*-изомер **2a**, так и *транс*-изомеры соединений **2b–e**, находящиеся в составе исходных смесей, под действием HNO₂ с высоким выходом превращаются в соответствующие 4,5-дигидроизоксазолы **3a–f**. В отличие от этого *транс*-нитрофенилзамещенные этоксикарбонилциклопропаны *транс*-**2f,g** не изменяются в принятых условиях реакции, тогда как *цис*-изомеры *цис*-**2f,g**, хотя и медленнее, чем *цис*-соединения **2a–e**, все же превращаются в отвечающие им нитрофенилзамещенные 4,5-дигидроизоксазолы **3g,h**. Последнее, очевидно, дает основание считать, что *цис*-изомеры изученных этоксикарбонилциклопропанов в реакции с азотистой кислотой значительно реакционноспособнее соответствующих *транс*-изомеров. Мы предполагаем, что различие в поведении *транс*-этоксикарбонилциклопропанов (*транс*-**2a–e**) и нитрофенилзамещенных *транс*-изомеров (*транс*-**2f,g**), очевидно связано с разными механизмами их взаимодействия с HNO₂.

Таблица 2

ИК и масс-спектры соединений **3** и **4**

| Соединение | ИК спектр, ν , cm^{-1} | | Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) |
|------------|-------------------------------------|-----------------|---|
| | C=O | NO ₂ | |
| 3a | 1720 | | 219 [M] ⁺ (61.9) |
| 3b | 1725 | | 237 [M] ⁺ (52.4), 236 [M-1] (86.3) |
| 3c | 1725 | | 253 [M] ⁺ (56.5) |
| 3d | 1720 | | 233 [M] ⁺ (27.2) |
| 3e | 1720 | | |
| 3f | 1715 | 1535, 1365 | 294 [M] ⁺ (16.1) |
| 3g | 1725 | 1545, 1345 | |
| 3h | 1725 | 1535, 1375 | |
| 4a | 1740 | | 217 [M] ⁺ (36.1) |
| 4b | 1735 | | 235 [M] ⁺ (68.6) |
| 4c | 1730 | | 251 [M] ⁺ (25.2) |
| 4d | 1740 | | 231 [M] ⁺ (74.5) |
| 4e | 1745 | | 247 [M] ⁺ (28.6) |
| 4f | 1725 | 1535, 1360 | 292 [M] ⁺ (100) |
| 4g | 1745 | 1555, 1325 | 262 [M] ⁺ (37.8) |

Ранее мы уже высказали предположение, что реакции 2-арил-1-этоксикарбонилциклопропанов **2a–e** с HNO₂ осуществляются по SET-механизму. Если это так и превращение циклопропанов **2a–e** в соответствующие 4,5-дигидроизоксазолы **3a–e** осуществляется через стадию генерирования катион-радикалов типа **5** аналоги которых, как показано в работе [12], могут отвечать за *цис-транс*-изомеризацию 1,2-дизамещенных циклопропанов, то правомерно допустить, что все превращения изомерных этоксикарбонилциклопропанов **2a–e** осуществляются либо через быстро реагирующие с HNO₂ *цис*-этоксикарбонилциклопропаны *цис-2a–e*, воспроизведение которых в реакционной среде происходит за счет изомеризации *транс*-изомеров (*транс-2a–e*) в соответствующие *цис*-структуры, либо образующиеся как из *цис*-, так и из *транс*-этоксикарбонилциклопропанов при одноэлектронном окислении нитрозил-катионом катион-радикалы типа **5** имеют идентичные структуры, способные в одинаковой степени претерпевать катион-радикальное сдвигание, образуя при этом интермедиаты типа **A**, ответственные за образование замещенных 4,5-дигидроизоксазолов **3a–e**. Что касается нитрофенилзамещенных этоксикарбонилциклопропанов **2f,g**, то они, по всей вероятности, не способны окисляться нитрозил-катионом и образовывать катион-радикалы типа **5***. Тогда реакция этих соединений должна инициироваться прямой атакой нитрозил-катиона на атом углерода циклопропанового кольца, связанный с этоксикарбонильной группой, что, в случае *транс*-измеров (*транс-2f,g*), очевидно, встречает стерические затруднения.

* Введение нитрогруппы в состав органической молекулы значительно повышает ее первый потенциал ионизации [22].

Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики соединений **3a–h** и **4a–g**

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц) |
|------------|---|
| 3a | 1.26 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 3.15 (1H, д. д, $J_1 = 18.2$, $J_2 = 8.2$, H-4); 3.68 (1H, д. д, $J_1 = 18.2$, $J_2 = 11.4$, H-4); 4.26 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 5.82 (1H, д. д, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 8.2$, H-5); 7.38 (5H, м, H аром.) |
| 3b | 1.35 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 3.16 (1H, д. д, $J_1 = 17.6$, $J_2 = 8.8$, H-4); 3.65 (1H, д. д, $J_1 = 17.6$, $J_2 = 12.2$, H-4); 4.35 (2H, к, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 5.75 (1H, д. д, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 8.8$, H-5); 7.05 (2H, м, H аром.); 7.28 (2H, м, H аром.) |
| 3c | 1.37 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 3.18 (1H, д. д, $J_1 = 18.8$, $J_2 = 8.2$, H-4); 3.65 (1H, д. д, $J_1 = 18.8$, $J_2 = 12.3$, H-4); 4.36 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 5.76 (1H, д. д, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 8.2$, H-5); 7.25 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.35 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.) |
| 3d | 1.37 (3H, т, $J = 7.8$, CH_2CH_3); 2.36 (3H, с, CH_3); 3.21 (1H, д. д, $J_1 = 18.2$, $J_2 = 8.8$, H-4); 3.62 (1H, д. д, $J_1 = 18.2$, $J_2 = 12.4$, H-4); 4.38 (2H, к, $J = 7.8$, CH_2CH_3); 5.75 (1H, д. д, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 8.8$, H-5); 7.19 (2H, д, $J = 8.0$, H аром.); 7.23 (2H, д, $J = 8.0$, H аром.) |
| 3e | 1.38 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 3.21 (1H, д. д, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 8.6$, H-4); 3.56 (1H, д. д, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 12.0$, H-4); 3.78 (3H, с, OCH_3); 4.35 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 5.73 (1H, д. д, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 8.6$, H-5); 6.88 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.); 7.24 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.) |
| 3f | 1.41 (3H, т, $J = 7.7$, CH_2CH_3); 3.21 (1H, д. д, $J_1 = 18.2$, $J_2 = 8.8$, H-4); 3.68 (1H, д. д, $J_1 = 18.2$, $J_2 = 12.2$, H-4); 3.95 (3H, с, OCH_3); 4.41 (2H, к, $J = 7.7$, CH_2CH_3); 5.18 (1H, д. д, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 8.5$, H-5); 7.11 (2H, д, $J = 8.4$, H-5 аром.); 7.51 (2H, д. д, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.4$, H-6 аром.); 7.81 (1H, д, $J_2 = 2.4$, H-2 аром.) |
| 3g | 1.28 (3H, т, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 3.15 (1H, д. д, $J_1 = 17.4$, $J_2 = 8.6$, H-4); 3.75 (1H, д. д, $J_1 = 17.4$, $J_2 = 12.4$, H-4); 3.95 (3H, с, OCH_3); 4.25 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 6.05 (1H, д. д, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 8.6$, H-5); 7.36 (2H, д, $J = 8.3$, H-2,6 аром.); 8.31 (2H, д, $J = 8.3$, H-3,5 аром.) |
| 3h | 1.31 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 3.16 (1H, д. д, $J_1 = 16.8$, $J_2 = 8.4$, H-4); 3.91 (1H, д. д, $J_1 = 16.8$, $J_2 = 12.2$, H-4); 4.52 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 6.31 (1H, д. д, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 8.4$, H-5); 7.61 (2H, м, H аром.); 7.79 (1H, м, H аром.); 8.15 (1H, д, $J = 8.2$, H аром.) |
| 4a | 1.45 (3H, т, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 4.49 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 6.95 (1H, с, H-4); 7.41 (5H, м, H аром.) |
| 4b | 1.47 (3H, т, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 4.48 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 6.88 (1H, с, H-4); 7.19 (2H, м, H аром.); 7.83 (2H, м, H аром.) |
| 4c | 1.45 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.47 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 6.94 (1H, с, H-4); 7.48 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.); 7.75 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.) |
| 4d | 1.47 (3H, т, $J = 6.6$, CH_2CH_3); 2.42 (3H, с, CH_3); 4.48 (2H, к, $J = 6.6$, CH_2CH_3); 6.87 (1H, с, H-4); 7.29 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.); 7.71 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.) |
| 4e | 1.44 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3); 4.46 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 6.77 (1H, с, H-4); 6.92 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 аром.); 7.71 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6 аром.) |
| 4f | 1.47 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.06 (3H, с, OCH_3); 4.49 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 6.94 (1H, с, H-4); 7.24 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 аром.); 8.01 (1H, д. д, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.2$, H-6 аром.); 8.29 (1H, д, $J = 2.2$, H-2 аром.) |
| 4g | 1.37 (3H, т, $J = 6.4$, CH_2CH_3); 4.41 (2H, к, $J = 6.4$, CH_2CH_3); 7.71 (1H, с, H-4); 8.27 (2H, д, $J = 8.3$, H аром.); 8.41 (2H, д, $J = 8.3$, H аром.) |

Строение полученных соединений и региоселективность внедрения фрагмента N=O в трехуглеродный цикл арилзамещенных этоксикарбо-

нильциклопропанов в принятых условиях однозначно подтверждены не только данными спектров ИК, ЯМР ^1H , масс-спектров и сравнением данных этих спектров с данными спектров известных изомерных этоксикарбонил-4,5-изоксазолов [21], но и изучением структуры изоксазола, полученного реакцией 2-(*n*-толил)-1-этоксикарбонилциклопропана (**2d**) с азотистой кислотой, методом РСА; последний подтвердил, что гетероцикл **4d** имеет строение 5-(*n*-толил)-3-этоксикарбонилизоксазола*, т. е. внедрение фрагмента N=O в циклопропановое кольцо исходных эфиров инициируется атакой ON $^{\cdot}$ или ON $^+$ на атом углерода малого цикла, связанный с этоксикарбонильной группой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометрах Varian VXR-400 (400 МГц) и Bruker DRX-500 (500 МГц) в CDCl_3 (соединения **2a–e**, **3a–h** и **4a–f**) и DMCO-d_6 (соединение **4g**), стандарт – остаточные протоны дейтерированных растворителей. ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле и гексахлорбутadiене. Масс-спектры получены на приборе Finnigan SSQ-7000, тип GC-MS с использованием капиллярной колонки (30 м, неподвижная фаза ДВ-1, газ-носитель – гелий) и программированием температуры от 50 до 300 °С (10 град/мин). Энергия ионизации 70 эВ. Контроль за чистотой полученных соединений проводился на пластинках или колонках, носитель Silufol, Al_2O_3 II ст. акт. по Брокману.

Хроматографический контроль и очистку соединений **2a–h** проводили, применяя элюент эфир–гексан, 1:4; соединений **7a–h** и **8a–h** – элюент эфир–хлороформ–петролейный эфир (40–70 °С), 1:1:3.

Этиловые эфиры *цис*- и *транс*-2-арилциклопропановых кислот **2a–e** (общая методика). К 50 мл кипящего сухого *o*-ксилола при энергичном перемешивании добавляют смесь 0.17 моль соответствующего стирола и 19.4 г (0.17 моль) диазоуксусного эфира, перемешивают при 135–140 °С до прекращения выделения азота (~6 ч) и перегоняют в вакууме. Из 17.7 г (0.17 моль) стирола по приведенной методике получают 17 г (52%) смеси этиловых эфиров *цис*- и *транс*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (**2a**), т. кип. 126–127 °С (6 мм рт. ст.) [23]. Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров после перегонки – 0.74. Смесь *цис*- и *транс*-эфиров **2a** (17 г) растворяют в 50 мл метанола и выдерживают 2 ч при –50 °С. Выпавшие кристаллы этилового эфира *транс*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (*транс*-**2a**) отфильтровывают и промывают холодным метанолом. Получают 8.2 г (48% от смеси), т. пл. 36–37 °С [24, 25]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.19 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 1.34 (1H, м, H *c*-Pr); 1.47 (1H, м, H *c*-Pr); 1.91 (1H, м, H *c*-Pr) и 2.43 (1H, м, H *c*-Pr); 4.12 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 7.14 (3H, м, H аром.) и 7.25 (2H, м, H аром.). Удаляют метанол из маточного раствора, остаток (8.6 г) гидролизуют как описано в работе [23] и получают 7.3 г (78%) смеси *цис*- и *транс*-2-фенилциклопропановых кислот. Кристаллизацией из гептана этой смеси выделяют 3.5 г (48%) *цис*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты, т. пл. 105 °С [26]. Этерификацией *цис*-кислоты в абсолютном этаноле в присутствии конц. H_2SO_4 получают 3.4 г этилового эфира *цис*-2-фенилциклопропанкарбоновой

* Данные РСА этого соединения будут опубликованы отдельно.

кислоты, т. кип. 121–122 °С (8 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5172 [26]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.32 (1H, м, H *c*-Pr); 1.57 (1H, м, H *c*-Pr); 2.09

(1H, м, H *c*-Pr); 2.61 (1H, м, H *c*-Pr); 3.78 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 7.21 (5H, м, H аром.).

Этиловые эфиры *цис*- и *транс*-2-(4-фторфенил)циклопропановой кислоты (2b). Аналогично из *n*-фторстирола получают 17.3 г (48%) смеси эфиров в соотношении 0.34, т. кип. 170–171 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер **2b** – 1.29 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 1.33 (1H, м, H *c*-Pr); 1.58 (1H, м, H *c*-Pr); 1.84 (1H, м, H *c*-Pr); 2.51 (1H, м, H *c*-Pr); 4.19 (2H, к, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 6.95 (2H, м, H аром.); 7.11 (2H, м, H аром.); *цис*-изомер **2b** – 1.01 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 1.25 (1H, м, H *c*-Pr); 1.67 (1H, м, H *c*-Pr); 2.12 (1H, м, H *c*-Pr); 2.53 (1H, м, H *c*-Pr); 3.89 (2H, к, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 6.98 (2H, м, H аром.); 7.24 (2H, м, H аром.).

Этиловые эфиры *цис*- и *транс*-2-(4-хлорфенил)циклопропановой кислоты (2c). По приведенной выше методике из 23.5 г *n*-хлорстирола получают смесь *цис*- и *транс*-изомеров, выход 19 г (49%) в соотношении 0.28, т. кип. 179–181 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер **2c** – 1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.32 (1H, м, H *c*-Pr); 1.47 (1H, м, H *c*-Pr); 1.87 (1H, м, H *c*-Pr); 2.42 (1H, м, H *c*-Pr); 4.11 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 7.11 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.24 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); *цис*-изомер **2c** – 0.99 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 1.28 (1H, м, H *c*-Pr); 1.56 (1H, м, H *c*-Pr); 2.03 (1H, м, H *c*-Pr); 2.51 (1H, м, H *c*-Pr); 4.15 (2H, к, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 7.27 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.24 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.).

Этиловые эфиры *цис*- и *транс*-2-(4-метилфенил)циклопропановой кислоты (2d) получают по стандартной методике из 20.1 г *n*-метилстирола в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Выход 17.7 г (51%) в соотношении 0.48, т. кип. 135–137 °С (11 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер **2d** – 1.32 (3H, т, $J = .6$, CH_2CH_3); 1.37 (1H, м, H *c*-Pr); 1.62 (1H, м, H *c*-Pr); 1.91 (1H, м, H *c*-Pr); 2.53 (1H, м, H *c*-Pr); 2.35 (3H, с, CH_3); 4.21 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 7.01 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.); 7.08 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.); *цис*-изомер **2d** – 1.06 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 1.35 (1H, м, H *c*-Pr); 1.72 (1H, м, H *c*-Pr); 2.07 (1H, м, H *c*-Pr); 2.56 (1H, м, H *c*-Pr); 3.92 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 7.16 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.); 7.19 (2H, д, $J = 8.4$, H аром.).

Этиловые эфиры *цис*- и *транс*-2-(4-метоксифенил)циклопропановой кислоты (2e). Аналогично получают из 23 г *n*-метоксистирола 20.9 г (56%) смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 0.36, т. кип. 179–181 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер **2e** – 1.32 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 1.27 (1H, м, H *c*-Pr); 1.62 (1H, м, H *c*-Pr); 1.85 (1H, м, H *c*-Pr); 2.51 (1H, м, H *c*-Pr); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.19 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 6.81 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.05 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); *цис*-изомер **2e** – 1.03 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 1.33 (1H, м, H *c*-Pr); 1.65 (1H, м, H *c*-Pr); 2.02 (1H, м, H *c*-Pr); 2.52 (1H, м, H *c*-Pr); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.92 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 6.87 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.); 7.21 (2H, д, $J = 8.2$, H аром.).

Этиловые эфиры *цис*-2-(*o*- и *n*-нитрофенил)циклопропановых кислот *цис*-2f,g получают нитрованием *цис*-изомера **2a** как описано в работе [27], выход 78%, соотношение *орто*- и *пара*-нитроизомеров 0.98 соответственно. Хроматографией на колонке 4.5 г смеси изомеров выделяют соединения *цис*-2f,g.

Этиловый эфир *цис*-2-(*o*-нитрофенил)циклопропанкарбоновой кислоты (*цис*-2f). Вязкое масло. Выход 2.3 г (51% от смеси). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (3H, т, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 1.48 (1H, м, H *c*-Pr); 1.65 (1H, м, H *c*-Pr); 2.52 (1H, м, H *c*-Pr); 2.93 (1H, м, H *c*-Pr); 3.91 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 7.37 (1H, т, $J = 8.2$, H-4 аром.); 7.48 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 аром.); 7.55 (1H, т, $J = 8.2$, H-5 аром.); 7.91 (1H, д, $J = 8.2$, H-3 аром.). M^+ 235. Найдено, %: С 61.19; Н 5.62; N 5.81. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 61.27; Н 5.57; N 5.96.

Этиловый эфир *цис*-2-(*n*-нитрофенил)циклопропанкарбоновой кислоты

ты (*цис*-2g). Вязкое масло. Выход 2.07 г (46% от смеси). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, т, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 1.48 (1H, м, H *c*-Pr); 1.75 (1H, м, H *c*-Pr); 2.21 (1H, м, H *c*-Pr); 2.61 (1H, м, H *c*-Pr); 3.90 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 7.45 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 аром.); 8.12 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 аром.). M^+ 235. Найдено, %: C 61.42; H 5.34; N 5.71. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 61.27; H 5.57; N 5.96.

Этиловые эфиры *транс*-2-(*о*- и *п*-нитрофенил)циклопропановых кислот *транс*-2f,g получают аналогично нитрованием *транс*-изомера 2a, выход 72%, соотношение *орто*- и *пара*-нитроизомеров 1.02 соответственно. Хроматографией на колонке с Al_2O_3 выделяют 3 г изомеров *транс*-2f,g.

Этиловый эфир *транс*-2-(*о*-нитрофенил)циклопропанкарбоновой кислоты (*транс*-2f). Вязкое масло. Выход 1.45 г (48% от смеси изомеров *транс*-2f,g). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 1.35 (1H, м, H *c*-Pr); 1.67 (1H, м, H *c*-Pr); 1.85 (1H, м, H *c*-Pr); 2.97 (1H, м, H *c*-Pr); 4.21 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 7.24 (1H, д, $J = 8.4$, H-6 аром.), 7.38 (1H, т, $J = 8.4$, H-4 аром.); 7.55 (1H, т, $J = 8.4$, H-5 аром.), 7.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-3 аром.). M^+ 235. Найдено, %: C 60.91; H 5.64; N 6.04. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 61.27; H 5.57; N 5.96.

Этиловый эфир *транс*-2-(*п*-нитрофенил)циклопропанкарбоновой кислоты (*транс*-2g). Вязкое масло. Выход 1.32 г (44% от смеси). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 1.38 (1H, м, H *c*-Pr); 1.71 (1H, м, H *c*-Pr); 2.01 (1H, м, H *c*-Pr); 2.59 (1H, м, H *c*-Pr); 4.18 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 7.19 (2H, д, $J = 9.6$, H-2,6 аром.); 8.12 (2H, д, $J = 9.6$, H-3,5 аром.). M^+ 235. Найдено, %: C 61.06; H 5.71; N 6.08. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 61.27; H 5.57; N 5.96.

Взаимодействие эфиров 2-арилциклопропанкарбоновых кислот 2a-h с HNO_2 (стандартная методика). При 20 °C к раствору 0.01 моль этилового эфира 2-арилциклопропанкарбоновой кислоты в 8 мл (0.1 моль) трифторуксусной кислоты при перемешивании порциями в течение 10 мин добавляют NaNO_2 (метод А – 0.01 моль, перемешивают 30 мин; метод Б – 0.02 моль, перемешивают 6–12 ч), выливают в 60 мл воды, экстрагируют хлороформом (2 × 15 мл), вытяжки промывают 2 н. раствором Na_2CO_3 , сушат CaCl_2 , отгоняют растворитель и остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 . Получают 5-арил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидроизоксазолы 3a-h или 5-арил-3-этоксикарбонил-4,5-изоксазолы 4a-h (табл. 1 и 2).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта "Ведущая научная школа академика Н. С. Зефирова".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Tatee, S. Kurashige, A. Shiozawa, K. Narita, M. Takei, S. Ito, H. Migazaki, H. Yamanaka, M. Mirugaki, T. Sakamado, H. Fukada, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1634 (1986).
2. V. Venkateshwarlu, A. Krishnamurthy, C. J. Rao, *Indian J. Chem.*, **27B**, 565 (1989).
3. B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.*, **86**, 795 (1986).
4. P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, D. Simoni, *Synthesis*, 857 (1987).
5. P. A. Wade, J. F. Beremak, *J. Org. Chem.*, **52**, 2973 (1987).
6. D. P. Curran, S. A. Scanga, C. J. Fenk, *J. Org. Chem.*, **49**, 3474 (1984).
7. Ю. С. Шабаров, Л. Г. Сагинова, Р. А. Газзаева, *ХТС*, 738 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 589 (1983)].
8. С. С. Мочалов, Я. И. Кузьмин, А. Н. Федотов, Е. В. Трофимова, Р. А.

- Газзаева, Ю. С. Шабаров, Н. С. Зефилов, *ЖОрХ*, **34**, 1379 (1998).
9. О. Б. Бондаренко, А. Ю. Гаврилова, Л. Г. Сагинова, Н. В. Зык, Н. С. Зефилов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 741 (2003).
 10. Р. А. Газзаева, С. С. Мочалов, Б. П. Арчegov, Н. С. Зефилов, *ХГС*, 302 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 272 (2005)].
 11. N. Ichinose, K. Mizuno, T. Tamai, Y. Otsuji, *Chem. Lett.*, 233 (1988).
 12. K. Mizuno, N. Ichinose, T. Tamai, Y. Otsuji, *J. Org. Chem.*, **57**, 4669 (1992).
 13. S.-T. Lin, S.-H. Kuo, F.-M. Yang, *J. Org. Chem.*, **62**, 5229 (1997).
 14. А. З. Каджаева, Е. В. Трофимова, Р. А. Газзаева, А. Н. Федотов, С. С. Мочалов, *Вестн. МГУ, Сер. 2, Химия*, **50**, 35 (2009).
 15. H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.*, **103**, 1151 (2003).
 16. M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron*, **61**, 321 (2005).
 17. A. M. Bernard, A. Frongia, P. P. Piras, F. Secci, M. Spiga, *Org. Lett.*, **7**, 4565 (2005).
 18. A. M. Bernard, A. Frongia, F. Secci, G. Delogu, J. Ollivier, P. P. Piras, J. Salaün, *Tetrahedron*, **59**, 9433 (2003).
 19. M. Yu., B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.*, **5**, 5099 (2003).
 20. J. V. Grivello, *J. Org. Chem.*, **46**, 3056 (1981).
 21. M. A. Weidner-Wells, S. A. Fraga-Spano, I. J. Turchi, *J. Org. Chem.*, **63**, 6319 (1998).
 22. С. С. Мочалов, Р. А. Газзаева, А. Н. Федотов, Е. В. Трофимова, И. В. Трушков, Н. С. Зефилов, *ЖОрХ*, **40**, 1146 (2004).
 23. A. Burger, W. L. Yost, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2198 (1948).
 24. В. Я. Гринштейн, М. Я. Андерсон, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 106 (1963).
 25. A. Nakamura, A. Konishi, R. Tsujitani, M. Kudo, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3449 (1978).
 26. C. Dupin, R. Fraisse-Jullien, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1993 (1964).
 27. А. Н. Федотов, Е. В. Трофимова, С. С. Мочалов, Ю. С. Шабаров, *ЖОрХ*, **24**, 1413 (1988).

Северо-Осетинский государственный
университет им. К. Л. Хетагурова,
Владикавказ 362040, Северная Осетия
e-mail: kad_alania@mail.ru

Поступило 06.10.2008

^aМосковский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: fed@org.chem.msu.ru