

УДК 547.512; 545;562;786

## 1,1-ДИГАЛОГЕН-2-БЕНЗИЛЦИКЛОПРОПАНЫ В РЕАКЦИИ С АЗОТИСТОЙ КИСЛОТОЙ

А.З. Каджаева, Е.В. Трофимова, Р.А. Газзаева, А.Н. Федотов, С.С. Мочалов

(кафедра органической химии; e-mail. fed@org.chem.msu.ru)

Изучено взаимодействие 1,1-дихлор- и 1,1-дибром-2-бензилциклопропанов с азотистой кислотой, образующейся *in situ*. Показано, что под действием этого реагента дигалогенбензилциклопропаны претерпевают как нитрование в ароматическое ядро, так и гетероциклизацию, которая инициируется раскрытием циклопропанового кольца нитрозил-катионом. Региоселективность реакций зависит от природы атомов галогена в циклопропановом фрагменте.

**Ключевые слова:** 1,1-дигалоген-2-бензилциклопропаны, 1,1-дигалоген-2-нитробензилциклопропаны, 3-бензил-5-хлоризоксазол, 3-нитробензил-5-галогенизоксазолы, нитрозил-катион – окислитель, азотистая кислота “*in situ*” – нитрозирующий реагент.

Ранее в ряду галогензамещенных циклопропанов в реакциях нитрозирования были изучены в основном сопряженные 1,1-дигалогензамещенные фенилциклопропаны, содержащие атомы галогена в циклопропановом фрагменте. Результатом нитрозирования таких циклопропанов азотистой кислотой, генерированной *in situ*, явилось образование продуктов сопряженного присоединения, вместе с которыми в небольших количествах были выделены продукты гетероциклизации – изоксазолы [1]. Если в качестве нитрозирующего реагента использовался борфторид нитрозония, то единственным направлением таких реакций явилась гетероциклизация с образованием изоксазолов [2]. Из алкилзамещенных 1,1-дихлорциклопропанов в реакции нитрозирования в присутствии борфторида нитрония был изучен только 2,2-дихлорбицикло[4,1,0]гептан. При этом реагент легко раскрывает малый цикл этого субстрата с образованием исключительно изоксазола [2].

С целью выяснения вопроса о влиянии сопряжения в молекулах исходных 1,1-дигалогенциклопропанов в данной работе было изучено взаимодействие 1,1-дигалоген-2-бензилциклопропанов с азотистой кислотой, полученной *in situ*. Эти субстраты представляют собой интересные модельные объекты, поскольку в них отсутствует сопряжение между малым и фенильным кольцами. Оказалось, что в отличие от 1,1-дигалогенфенилциклопропанов, в условиях, аналогичных приведенным в работе [1], как 1,1-дихлор-(1), так и 1,1-дибром-2-(2)-бензилциклопропаны в реакцию с азотистой кислотой не вступают. Лишь при соотношении субстрат:реагент 1:4, при более высокой температуре (20°C) и более длительном времени проведения реак-

ции наблюдается образование продуктов 4 и 5 для дихлорида 1 и 6, 7 для дибрида 2, а наибольшая степень превращения исходных дигалогенидов 1 и 2 в продукты реакции 4–7 достигается при увеличении количества азотистой кислоты до соотношения исходных реагентов 1:6. Вследствие значительных изменений условий осуществления реакций нитрозирования наблюдались принципиальные различия в направлениях превращений бензильных дигалогенидов 1 и 2 под действием азотистой кислоты по сравнению с их сопряженными аналогами [1]. Прежде всего при проведении реакции с соотношением исходных реагентов 1:6 не происходит образования продуктов сопряженного присоединения типа 3 (схема 1). После стандартной обработки реакционных смесей и их препаративного разделения были получены следующие продукты реакций с азотистой кислотой: из 1,1-дихлор-2-бензилциклопропана (1) – нитроароматическое производное 4 и соответствующий бензилзамещенный изоксазол 5 в качестве основного продукта реакции, а из 1,1-дибром-2-бензилциклопропана (2) – *o*- и *n*-нитрозамещенные бромизоксазолы 6, 7 в соотношении 1:2 с высоким общим выходом (схема 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в случае дихлорида 1 протекают два независимых и параллельных процесса – нитрование в ароматическое ядро с образованием дихлорциклопропана 4 и нитрозирование трехчленного цикла с последующим образованием изоксазола 5. В отличие от этого, дибромид 2 образует только нитрозамещенные бензилизоксазолы 6 и 7. Очевидно, что реакция их образования включает две последовательные стадии: 1) более

Схема 1

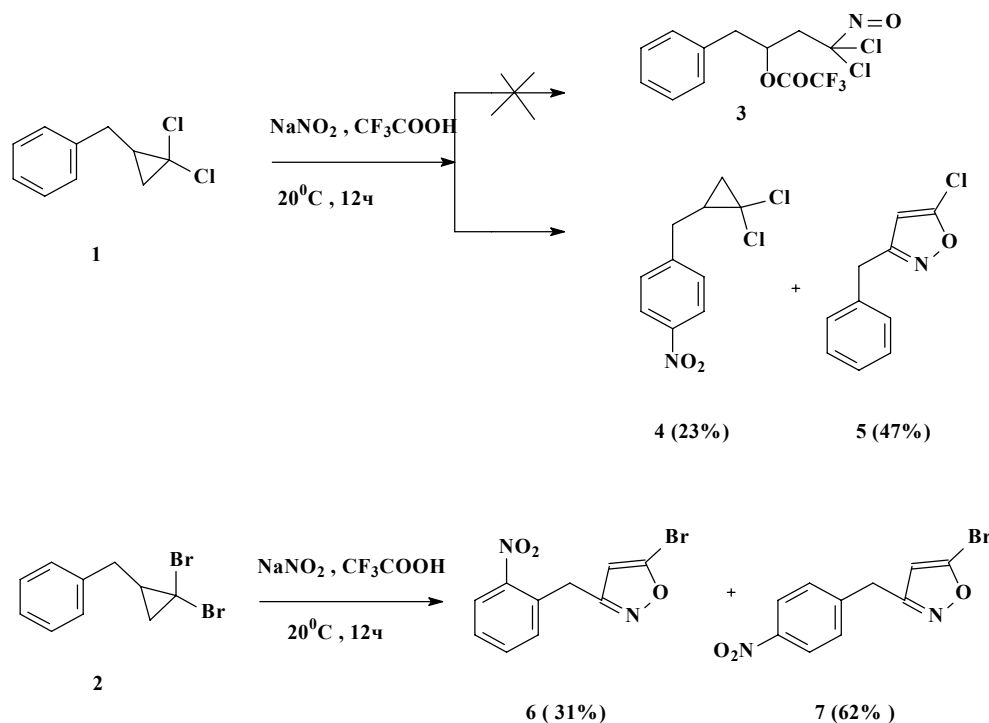
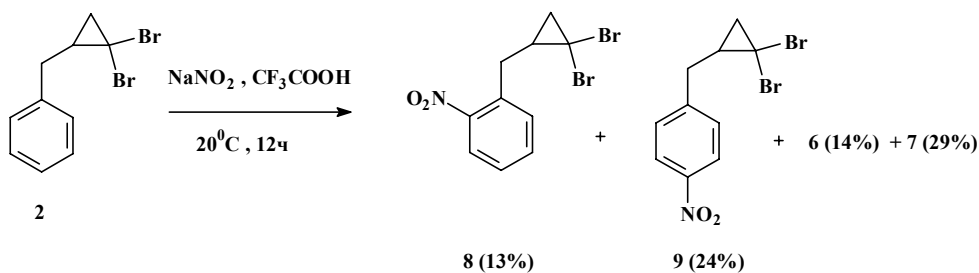


Схема 2



легко протекающее нитрование в ароматическое ядро с образованием нитрозамещенных дибромбензилциклопропанов **8**, **9** и **2**) превращение нитросоединений **8** и **9** в изоксазолы **6** и **7** под действием нитрозил-катиона. Для проверки этого предположения нами было изучено взаимодействие дибромидов **2** с азотистой кислотой при их соотношении 1:1 при температуре  $20^\circ\text{C}$ . В этих условиях нами были выделены нитросоединение **8** (~1%), нитробензилизоксазолы **6** (1,5%) и **7** (9%); при этом 88% исходного бензилциклопропана **2** возвращалось из реакции неизменным.

Этот факт свидетельствует о том, что нитрование в ядро действительно является первичным процессом. Таким образом, отсутствие нитросоединений **8** и **9** в продуктах реакции дибромциклопропана **2** с азотистой кислотой при соотношении реагентов 1:6 (схема 1) указывает на то, что, образовавшись на ранней стадии, они далее легко претерпевают

трансформацию в соответствующие изоксазолы **6** и **7** под действием нитрозил-катиона. Для проверки этого предположения нами было изучено взаимодействие дибромидов **2** с азотистой кислотой при их соотношении 1:1 при температуре  $20^\circ\text{C}$ . В этих условиях нами были выделены нитросоединение **8** (~1%), нитробензилизоксазолы **6** (1,5%) и **7** (9%); при этом 88% исходного бензилциклопропана **2** возвращалось из реакции неизменным.

Интересно отметить, что взаимодействие 2-(4-нитробензил)-1,1-дихлорциклопропана (**4**), полученного в реакции с азотистой кислотой при соотношении 1:6 (схема 1), при повторной реакции с  $\text{HNO}_2$  при том же соотношении реагентов превращается в 3-(4-нитробензил)-5-хлоризоксазол (**10**) с высоким выходом (схема 3).

Схема 3

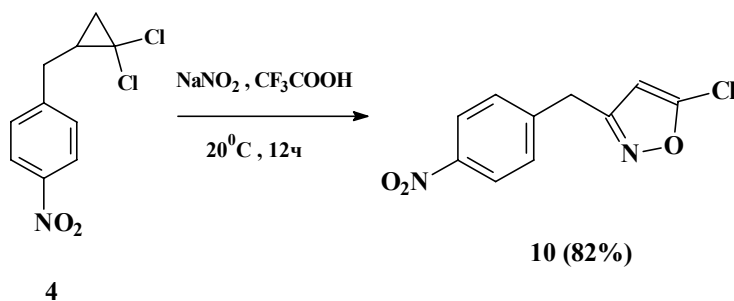
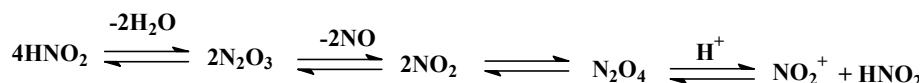


Схема 4



Этот результат показывает, что образовавшийся в ходе реакции 1,1-дихлор-2-(4-нитробензил)-циклопропан (**4**) (схема 1) далее в условиях снижения концентрации азотистой кислоты в изоксазол **10** не превращается и в продуктах реакции отсутствует, очевидно, из-за меньшей реакционной способности по сравнению с соответствующими нитробензилдихлорциклопропанами **8** и **9**.

Необходимо отметить также тот факт, что в изученных условиях из дихлорбензилциклопропана **1** ароматическое нитрование происходит только в *para*-положение с образованием нитробензильного производного **4**, тогда как из соответствующего дибромид **2** образуются *ortho*- и *para*-нитрозамещенные изомеры **8** и **9**. Очевидно, что 1,1-дихлорциклопропилметильный заместитель в меньшей степени дезактивирует ароматическое ядро исходного субстрата по отношению к нитрованию, чем 1,1-дихлорциклопропилметильный, и активность 1,1-дихлор-2-бензилциклопропана **2** в ароматическом нитровании становится сравнимой с активностью незамещенного бензилциклопропана, для которого также отмечается относительно высокое *ortho*-/*para*-соотношение нитроароматических производных [6].

Объяснение образования продуктов нитрования в ароматическое ядро 1,1-дигалоген-2-бензилциклопропанов **1**, **2** в условиях реакции нитрозирования может быть найдено из анализа данных работ [7, 8]. В первой из них [7] авторы предлагают схему равновесных превращений азотистой кислоты, возникающей *in situ*, в системе нитрит натрия – трифторуксусная кислота,

где на одной из стадий возникает нитроний-катион, участвующий в электрофильном нитровании бензольного кольца (схема 4).

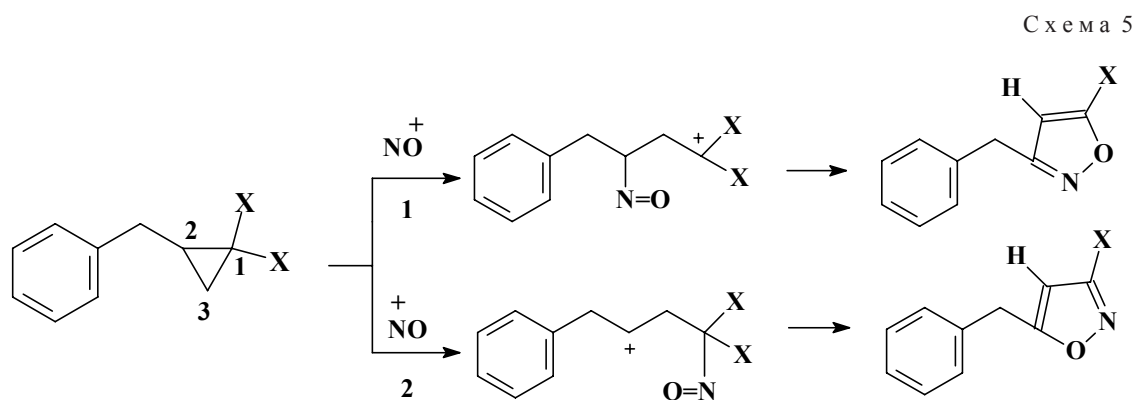
Но, как видно из приведенной схемы, предшественником нитроний-катиона является диазоттетраоксид, который, согласно данным работы [8], также может быть ответствен за формирование продуктов ароматического нитрования по SET-механизму.

Принимая во внимание тот факт, что значение первого потенциала ионизации (ППИ) 1,1-дихлорбензилциклопропана\* (**1**) находится в границах, обуславливающих его одноэлектронное окисление нитрозил-катионом, мы полагаем, что нитрование 1,1-дигалоген-2-бензилциклопропанов **1** и **2** осуществляется по SET-механизму [8].

Если обратиться к структурам 1,1-дигалоген-2-бензилциклопропанов, то нетрудно видеть, что их превращения, инициируемые нитрозил-катионом, теоретически могут приводить к образованию соответствующих изоксазолов двух типов (схема 5).

Поскольку сделать строгий вывод о строении изоксазолов **5–7** и **10** на основании данных ЯМР-спектроскопии затруднительно, мы относим их к типу 3-бензил-5-галогензамещенных изоксазолов, образующихся по пути **1** (схема 4) по следующим причинам. Поскольку в ходе превращений 1,1-дигалоген-2-бензилциклопропанов (**1**, **2**) не происходит образования продуктов сопряженного присоединения типа **3** (схема 1), нам представляется достоверным тот факт, что атака нитрозил-катионом осуществляется по положению **2** циклопропанового фрагмента, следствием

\*Рассчитанное значение  $E_{\text{взмо}} = 9,01$  (метод HF/6-31G).



которой и является формирование 3-бензил-5-галогенизоксазолов (**5–7** и **10**). С другой стороны, дигалогенбензилциклопропаны (**1**, **2**) могут быть отнесены к группе донорно-акцепторных циклопропанов, трансформации которых под действием электрофильных реагентов инициируются атакой электрофила по наименее дезактивированному атому углерода [9].

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе “*Varian BXR-400*” в  $\text{CDCl}_3$  и в смеси  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$  с использованием остаточного  $\text{CHCl}_3$  в дейтерорастворителе в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры получены на масс-спектрометре “*Finnigan SSQ-7000*” (типа GC-MS) с использованием колонки (30 м, жидкая фаза DB-1, газ-носитель – гелий) и программированием температуры от 50 до 300°C (10 град/мин). Энергия ионизации 70 эВ. Препаративное разделение реакционных смесей проводили на пластинках с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (II ст. активности по Брокману), используя в качестве элюента смесь хлороформ-гексан в соотношении 1:2 (по объему).

**1,1-Дихлор-2-бензилциклопропан (1)** (выход 84%,  $T_{\text{кип}} = 114\text{--}116^\circ\text{C} / 11 \text{ мм рт. ст.}$  [6]) и **1,1-дибром-2-бензилциклопропан (2)** (выход 71%,  $T_{\text{кип}} = 164\text{--}165^\circ\text{C} / 10 \text{ мм рт. ст.}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.51 (м., 1H); 1.89(м., 2H, CH, Cy-Pr); 2.75 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 9.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц) и 2.91 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 9.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  CHPh), 7.21–7.32 (м., 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Найдено(%): C 41.32; H 3.38;  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2$ . Вычислено (%): C 41.42; H 3.48. Оба продукта получены дигалогенкарбенилированием аллилбензола, как описано в [10].

**Взаимодействие 1,1-дигалоген-2-бензилциклопропанов с  $\text{HNO}_2$ , образующейся *in situ* (общая методика).** К раствору 0,01 моль дигалогенида (**1**, **2**, **4**) в 15 мл  $\text{CF}_3\text{COOH}$  при 20°C и перемешивании в течение 1 ч добавляли 0,06 моль  $\text{NaNO}_2$ . Ре-

акционную смесь перемешивали 12 ч, выливали в 120 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , продукты реакции экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (2×30 мл), экстракт промывали 2%-м  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водой и сушили  $\text{CaCl}_2$ . Упарив растворитель, остаток хроматографировали на пластинках с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

**1,1-Дихлор-2-(4-нитробензил)циклопропан (4).** Выход 23%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.23 (м., 1H); 1.62 (м., 1H) и 1.85(м., 1H, CH Cy-Pr); 2.87 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}}=7.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ ) и 2.96 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.4 (д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ ) и 8.16(д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Найдено (%): C 41.32; H 3.38.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2$ . Вычислено (%): C 41.42; H 3.48. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 246 (14)  $[\text{M}]^+$ , 200 (13), 186 (2), 164 (3), 157 (15), 136 (100), 128 (13), 116 (6), 106 (35), 89 (77), 78 (98), 63 (60), 51 (39), 39 (33). Найдено (%): C 48.85; H 3.57; N 5.66.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NCl}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): C 48.81; H 3.69; N 5.69. **3-Бензил-5-хлоризоксазол (5).** Выход 47%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.75 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 7.2 (д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ); 7.27 (м., 1H) и 7.35 (т., 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 8.12(с., 1H, 4H изоксазола). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 246 (14)  $[\text{M}]^+$ , 200 (13), 186 (2), 164 (3), 157 (15), 136 (100), 128 (13), 116 (6), 106 (35), 89 (77), 78 (98), 63 (60), 51 (39), 39 (33). Найдено (%): C 62.07; H 4.11; N 7.18.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NClO}$ . Вычислено (%): C 62.03; H 4.16; N 7.23. **3-(2-Нитробензил)-5-бромизоксазол (6).** Выход 31%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.85 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7,11-7.35 (м., 3H) и 7.61(д., 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 8.13 (с., 1H, 4-Н изоксазола). Найдено (%): C 42.40; H 2.50; N 9.81.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C 42.43; H 2.49; N 9.90. **3-(4-Нитробензил)-5-бромизоксазол (7).** Выход 62%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (д., м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.67 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7,05 (д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ ) и 7.45(д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 8.05 (с., 1H, 4-Н изоксазола). Найдено (%): C 42.33; H 2.38; N 9.74.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C 42.43; H 2.49; N 9.90. **3-(4-Нитробензил)-5-хлоризоксазол (10).** Выход 82%.  $T_{\text{пл}} = 54\text{--}55^\circ\text{C}$ . Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}_{\text{D-6}}$ ): 4.16 (с., 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.64 (д., 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 4.8$ , 4-Н изоксазола); 7.55 (д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ) и 8.15 (д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):  $[\text{M}]^+$  238 (7%); 157(5), 149(10.2), 136(100), 128(6.1), 102(9.4), 90(60.1), 78(8.2), 63(30.4), 51(16.6), 39(16.2). Найдено (%): С 50.39; Н 3.02; N 11.66.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{ClO}_3$ . Вычислено (%): С 50.33; Н 2.96; N 11.74.

По общей методике при соотношении субстрат-нитрит натрия, равном 1:4, из 2,9 г (0,01 моль) соединения (2) получали **2-(2-нитробензил)-1,1-дибромциклопропан (8)**. Выход 13%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.51 (м., 1H) и 2.01 (м., 2H,  $\text{CH}$  Су-Pr); 2.82 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 12.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ ) и 2.91 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 12.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,

$\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.19 (т., 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ); 7.21 (д., 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.41 (т., 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 (д., 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Найдено (%): С 35.82; Н 2.62; N 4.14.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$ . Вычислено (%): С 35.85; Н 2.71; N 4.18. **2-(4-Нитробензил)-1,1-дибромциклопропан (9)**. Выход 24%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.49 (м., 1H) и 1.93 (м., 2H,  $\text{CH}$  Су-Pr); 2.71 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ) и 2.82 (дд., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.25 (д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ) и 7.56 (д., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Найдено (%): С 35.82; Н 2.69; N 4.20.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$ . Вычислено (%): С 35.85; Н 2.71; N 4.18. **3-(2-Нитробензил)-5-бромизоксазол (6)**, выход 14% и **3-(4-нитробензил)-5-бромизоксазол (7)**, выход 29%.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альхамдан М., Сагинова Л.Г., Петросян В.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1994. **35**. С. 357.
2. Lin S-T, Kuo S-H, Yang F-M. // J. Org. Chem. 1997. **62**. P. 5229.
3. Левина Р.Я., Шабаров Ю.С., Шаназаров К.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1957. **5**. С. 145.
4. Алексанян В.Т., Стерин Х.Е., Лукина М.Ю., Сальникова И.П. // Материалы X Всесоюзного совещания по спектроскопии. Львов, 1957. Т. 1. С. 64.
5. Мочалов С.С., Кузьмин Я.И., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Газзаева Р.А., Шабаров Ю.С., Зефиоров Н.С. // ЖОрХ. 1998. **34**. С. 1379.
6. Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Мочалов С.С., Шабаров Ю.С. // ЖОрХ. 1988. **24**. С. 1413.
7. Crivello J.V. // J. Org. Chem. 1981. **46**. P. 3056.
8. Мочалов С.С., Газзаева Р.А., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Трушков И.В., Зефиоров Н.С. // ЖОрХ. 2004. **40**. С. 1146.
9. Reissig H-U., Zimmer R. // Chem. Rev. 2003. **103**. P. 1151.
10. Газзаева Р.А., Арчеггов Б.П., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Мочалов С.С., Шабаров Ю.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2005. **46**. С. 349.

Поступило в редакцию 22.04.08

## 1, 1-DIHALO-2-BENZYL CYCLOPROPANES IN REACTION WITH NITROUS ACID

A.Z. Kadzaeva, E.V. Trofimova, R.A. Gazzaeva, A.N. Fedotov, S.S. Mochalov

(Division of Organic Chemistry)

**Interaction of 1, 1-dichloro- and 1, 1-dibromo-2-benzylcyclopropanes with *in situ* formed nitrous acid was studied. It was shown that both a nitration of aromatic ring and a heterocyclization of 1, 1-dihalo-2-benzylcyclopropanes take place. The heterocyclization is initiated by an opening of cyclopropane ring in the reaction with nitrosyl cation. The nature of the halogen atom in the cyclopropane ring affects the regioselectivity of the reactions.**

**Key words:** 1,1-dibromo-2-benzylcyclopropanes, 1,1-dihalogen-2-nitrobenzylcyclopropanes, 3-benzyl-5-chloroisoxazole, 3-nitrobenzyl-5-halogenisoxazoles, nitrosyl cation as oxidant, nitrous acid "in situ" as nitrosating agent.

**Сведения об авторах:** Каджаева Анжела Заурбековна – аспирант Северо-Осетинского государственного университета им. К.Л. Хетагурова; Владикавказ, 362040, Северная Осетия (*kadzha@mail.ru*); Трофимова Елена Валентиновна – ст. преподаватель химического факультета МГУ, канд. хим. наук; Газзаева Римма Александровна – доцент Северо-Осетинского государственного университета им. К.Л. Хетагурова Владикавказ, 362040, Северная Осетия, канд. хим. наук (*gazzaev@mail.ru*); Федотов Александр Николаевич – ст. научный сотрудник химического факультета МГУ, канд. хим. наук (*fed@org.chem.msu.ru*); Мочалов Сергей Сергеевич – профессор химического факультета МГУ, докт. хим. наук (*ssmoch@org.chem.msu.ru*).