

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения РАН

*На правах рукописи*

**РОМАНОВ Алексей Радионович**

**$\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫЕ  $\text{CF}_3$ -КЕТОНЫ  
В СИНТЕЗЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук  
А. Ю. Рулёв

Иркутск – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
1. СИНТЕЗ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛКЕТОНОВ (обзор литературы) .....	7
1.1. РЕАКЦИИ ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ(АЛКЕНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ.....	8
1.1.1. Синтез пятичленных гетероциклов.....	8
а) Получение пирролов и $\alpha$ -карболинов .....	8
б) Получение пиразолов .....	9
в) Получение изоксазолов .....	24
1.1.2. Синтез шестичленных гетероциклов .....	28
а) Получение пиримидинов.....	28
б) Получение пиридинов и хинолинов .....	40
1.1.3. Синтез семичленных гетероциклов .....	41
1.2. РЕАКЦИИ ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ(АЛКИНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ ...	43
1.2.1. Синтез пятичленных гетероциклов.....	43
а) Получение пиразолов .....	43
б) Получение изоксазолов .....	44
1.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	45
2. $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫЕ ТРИФТОРМЕТИЛКЕТОНЫ В СИНТЕЗЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ (обсуждение результатов).....	46
2.1. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(АЛКИНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ.....	47
2.1.1. Реакции с первичными и вторичными аминами .....	47
2.1.2. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -инонов с гидразином и его производными.....	48
2.1.3. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -инонов с гидроксиламином и ацетамидином .....	55
2.1.4. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -инонов с 1,2-диаминами.....	56
2.1.5. Заключение по реакционной способности $\text{CF}_3$ -инонов .....	58
2.2. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(БРОМАЛКЕНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ.....	60
2.2.1. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с $\text{N,N}'$ -диалкилэтилендиаминами .....	60
2.2.2. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с $\text{N,N}'$ -дициклопропилэтилендиамином .....	67
2.2.3. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с этилендиамином и его производными .....	69
2.2.4. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с $\text{N}$ -метилэтилендиамином.....	72
2.2.5. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с аминспиртами.....	73
2.2.6. Заключение по реакционной способности $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -броменонов .....	79
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ .....	81

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	84
3.1. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(АЛКИНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ .....	85
3.1.1. Реакции с первичными и вторичными аминами .....	85
3.1.2. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -инонов с гидразином и его производными.....	86
3.1.3. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -инонов с гидроксиламином и ацетамидином .....	94
3.1.4. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -инонов с этилендиамином и его производными .....	96
3.2. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(БРОМАЛКЕНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ .....	100
3.2.1. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с $\text{N,N}'$ -диалкилэтилендиаминами .....	100
3.2.2. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с $\text{N,N}'$ -дициклопропилэтилендиамином.....	105
3.2.3. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с этилендиамином и его производными .....	108
3.2.4. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с аминспиртами.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	115

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Среди всего многообразия органических веществ особое место занимают азотсодержащие гетероциклы. Они являются компонентами многих природных и биологически активных соединений, а также лекарственных препаратов, обладающих широким спектром действия. В последние годы наблюдается стремительно растущее внимание к гетероциклам, в молекулу которых введён атом фтора или фторсодержащая функциональная группа (чаще всего, трифторметильная) [1-5]. Интерес к разработке простых и эффективных методов синтеза подобного рода соединений вызван потребностью в новых материалах, обладающих уникальными свойствами, в создании новых и усовершенствовании уже существующих лекарственных средств [6-8]. Сегодня около 25% всех продуктов фармацевтической промышленности содержат как минимум один атом фтора [8].

Существующие подходы к  $CF_3$ -содержащим азогетероциклам можно разделить на две группы. Первая группа предполагает введение атома фтора или перфторалкильной группы в уже созданный гетероциклический каркас. Однако известные в настоящее время методы прямого фторирования далеко не всегда позволяют ввести атом фтора в заданное положение молекулы. Более того, опасность и токсичность фторирующих реагентов, а также необходимость использования дорогого оборудования и трудоёмких методик значительно сужают спектр применения этого метода [9]. Вторая группа основана на использовании уже готовых фторсодержащих синтонов и обладает рядом преимуществ [10; 11]. Во-первых, синтонный подход лишён недостатков, характерных для методов прямого фторирования. Во-вторых, интенсивно развиваемая в последние десятилетия методология однореакторных домино-реакций позволяет не только существенно сократить число стадий, максимально ускоряя продвижение к целевым объектам, но и минимизировать количество затрат и отходов, тем самым находясь в русле современных тенденций «зелёной химии» [12; 13]. Такими синтонами, несомненно, являются трифторметилированные алкинил- и (бромалкенил)кетоны. Их взаимодействие с бидентатными нуклеофилами лежит в основе простого и эффективного метода однореакторного синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений [1; 2; 7]. Несмотря на то, что к настоящему времени известно немало методов сборки гетероциклического ядра, разработка оригинальных и модификация классических методов получения фторсодержащих азогетероциклов остаются актуальной задачей современного органического синтеза.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме: «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов

синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ государственной регистрации 01201281993). Работа была поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (13-03-00063).

**Цель работы** – разработать новые эффективные методы синтеза трифторметилированных азагетероциклов на основе реакции  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных  $\text{CF}_3$ -кетонов с N,N- и N,O-бинуклеофилами. Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. осуществить синтез трифторметилированных пиразолов, изоксазолов, пиримидинов и [1,4]-дiazепинов на основе реакции ацетиленовых  $\text{CF}_3$ -кетонов с гидразином, гидроксиламином, ацетамидином, этилендиамином и его производными.

2. изучить хемоселективность взаимодействия  $\text{CF}_3$ -инонов с монозамещёнными гидразинами, выявить факторы, влияющие на соотношение образующихся изомерных пиразолов, найти условия селективной сборки пиразольного остова.

3. Найти новые подходы к труднодоступным  $\text{CF}_3$ -содержащим морфолинам и пиперазинам, основанные на реакции  $\text{CF}_3$ -броменонов с аминспиртами, этилендиамином и его производными, соответственно. На основе реакции  $\text{CF}_3$ -броменонов с этилендиамином или аминоэтанолом и их производными разработать метод синтеза шестичленных гетероциклов – пиперазинов и морфолинов. Изучить влияние условий реакции и строения исходных реагентов на природу образующегося гетероциклического соединения.

4. Исследовать механизмы и общие закономерности сборки гетероциклов при помощи ЯМР-мониторинга, проведения модельных реакций и, где необходимо, квантово-химических расчётов.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Разработан общий метод получения  $\text{CF}_3$ -содержащих производных пиразола, изоксазола, пиримидина и [1,4]-diazепина на основе реакции ацетиленовых трифторметилкетонов с соответствующими N,N- и N,O-бинуклеофилами. Показано решающее влияние природы растворителя на результат реакции  $\text{CF}_3$ -инонов с несимметричными гидразинами, найдены условия селективного получения изомерных 3- $\text{CF}_3$ - и 5- $\text{CF}_3$ -1*H*-пиразолов.

Открыта необычная перегруппировка, наблюдаемая при взаимодействии  $\text{CF}_3$ -броменонов с симметрично замещёнными производными этилендиамина. На основе этой реакции создан эффективный метод синтеза труднодоступных  $\text{CF}_3$ -пиперазинов, показана уникальная роль трифторметильной группы в сборке полученных гетероциклов. Предложенный подход открывает путь к ранее труднодоступным  $\text{CF}_3$ -содержащим производным пиперазина – важного структурного компонента многих лекарственных препаратов.

Показано, что каскад превращений  $\text{CF}_3$ -броменонов при действии 1,2-диаминов, имеющих первичные аминогруппы, завершается образованием гетероциклических соединений, содержащих конденсированные азиридиновый и пиперазиновый фрагменты. Впервые предложена схема, объясняющая всю последовательность превращений, приводящих к фторсодержащим азагетероциклам.

Разработан общий подход к трифторметилированным морфолинам на основе реакции  $\text{CF}_3$ -броменонов с аминспиртами в мягких условиях. Показано влияние строения исходного аминспирта на структуру образующегося цикла. Разработанный метод открывает возможность синтеза потенциально биологически активных соединений, содержащих морфолиновое ядро и перфторалкильный заместитель.

**Достоверность и надёжность результатов** основана на использовании современных методов синтеза и анализа строения органических соединений – 1D и 2D спектроскопии ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализов.

**Личный вклад автора** заключается в непосредственном активном участии в выполнении всех этапов диссертационной работы – от постановки проблемы, поиска путей её решения и выполнения эксперимента до интерпретации полученных результатов, подготовки и написании статей.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты исследований обсуждались на следующих научных форумах: Всероссийская конференция «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» (Иркутск, 2013, 2014), III Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), XVI Молодёжная школа-конференция по органической химии (Пятигорск, 2013), III International Congress on Heterocyclic Chemistry “Kost-2015”. Отдельные разделы работы были представлены на конкурсе проектов молодых учёных ИрИХ СО РАН в рамках Чтений памяти академика А. Е. Фаворского (Иркутск, 2012 (поощрительная премия), 2013 (премия за второе место)). Результаты диссертации опубликованы в 6 статьях и тезисах 5 докладов.

**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 130 страницах. Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу данных по синтезу пяти-, шести- и семичленных гетероциклов на основе реакций  $\text{CF}_3$ -енонов и -инонов с различными N,N- и N,O-бинуклеофилами и сравнению их реакционной способности с нефторированными аналогами. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе. В третьей главе описаны проведённые эксперименты и спектральные данные полученных соединений. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (145 ссылок).

# 1. СИНТЕЗ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛКЕТОНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

$\alpha,\beta$ -Ненасыщенные тригалогенметилкетоны (чаще  $\text{CF}_3$ - и  $\text{CCl}_3$ -содержащие) имеют два электрофильных центра: атом углерода карбонильной группы и  $\beta$ -углеродный атом кратной связи.

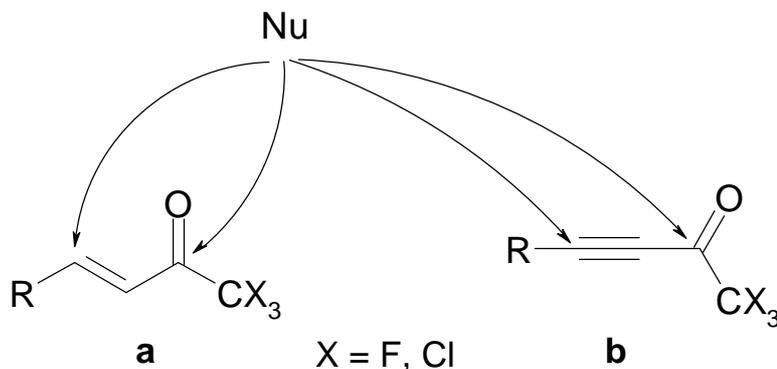


Рис. 1. Электрофильные центры в молекулах  $\text{CF}_3$ -енонов (a) и -инонов (b).

Очевидно, что наиболее характерными для таких соединений должны быть реакции нуклеофильного присоединения. Действительно, абсолютное большинство проведённых к настоящему времени исследований ненасыщенных  $\text{CF}_3$ -кетонов посвящены их нуклеофильным реакциям. Так, синтез и реакции  $\text{CF}_3$ -енонов и -инонов с различными нуклеофильными реагентами стали предметом вышедшей в 2007 году подробной обзорной статьи Дружинина с коллегами [1].

В настоящем обзоре обобщены результаты, опубликованные в период с 2007 по 2015 годы. В частности, рассмотрены методы синтеза гетероциклов на основе  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных  $\text{CF}_3$ -кетонов, проведено сравнение реакционной способности последних с их нефторированными ( $\text{CCl}_3$ -) и фторсодержащими ( $\text{CHF}_2$ -,  $\text{CClF}_2$ -,  $\text{CBrF}_2$ -) аналогами.

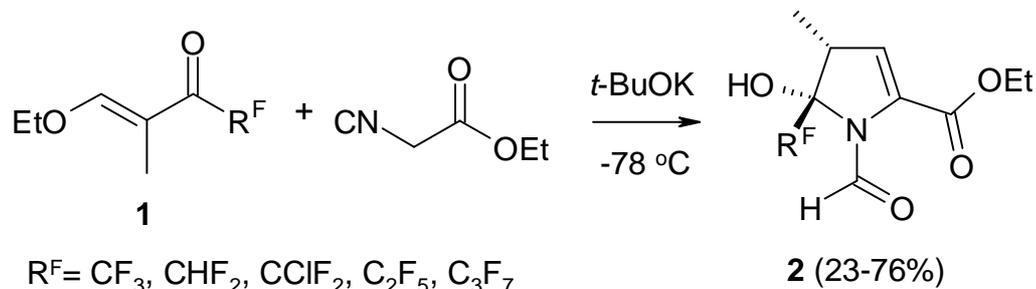
## 1.1. РЕАКЦИИ ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ(АЛКЕНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

Олефиновые  $\text{CF}_3$ -кетоны являются удобными строительными блоками и широко применяются в синтезе различных фторорганических соединений, особенно карбо- и гетероциклов, представляющих большой интерес для фармацевтической химии. Неудивительно, что химия трифторметилированных енонов хорошо изучена и описана в многочисленных публикациях. В последнее время в качестве исходных всё чаще применяются  $\beta$ -алкоксивинилкетоны, имеющие помимо двух электрофильных центров хорошую уходящую группу, легко замещаемую N-нуклеофилами.

### 1.1.1. Синтез пятичленных гетероциклов

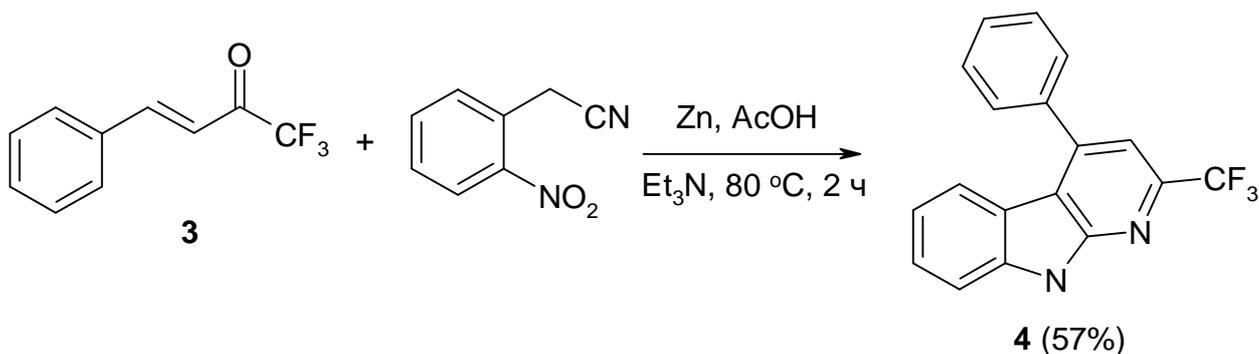
#### а) Получение пирролов и $\alpha$ -карболинов

Пирролы входят в состав природных биологически активных соединений, таких как порфирины (гемоглобин, хлорофилл), витамин  $\text{B}_{12}$ , а также противовоспалительных лекарственных средств, препаратов против гепатита С, гербицидов и инсектицидов [3; 14]. Известно множество способов получения производных пиррола, в которых в качестве субстрата используются соединения, содержащие либо активированную двойную (тройную) связь, либо активную метиленовую компоненту. Очевидно, что (перфторалкил)еноны являются идеальными субстратами для получения фторсодержащих пирролов. Так, в совместной работе немецких и украинских учёных изучена реакция  $\beta$ -алкоксиенонов **1** с изоцианоацетатами как C,N-нуклеофилами, приводящая к соответствующим пирролкарбоксилатам **2** [15].



Реакция очень чувствительна к строению исходных енонов. Так, в случае  $\text{CF}_3$ - и  $\text{CHF}_2$ -енонов наряду с целевыми гетероциклами образуются ациклические продукты присоединения к карбонильной группе. Последние превращаются в соответствующие пирролы при интенсивном перемешивании в присутствии  $\text{HCl}$ .

Производные пиррола –  $\alpha$ -карболины (пиридо[2,3-*b*]индолы) входят в состав различных природных (*Grossularine-1/2*, *Cryptotackieine*, *Perophoramidine*) и синтетических (*Implitapide*) лекарственных препаратов [16]. Недавно был предложен простой подход к  $\alpha$ -карболинам, позволяющий также получать  $\text{CF}_3$ -содержащие производные **4** [16].

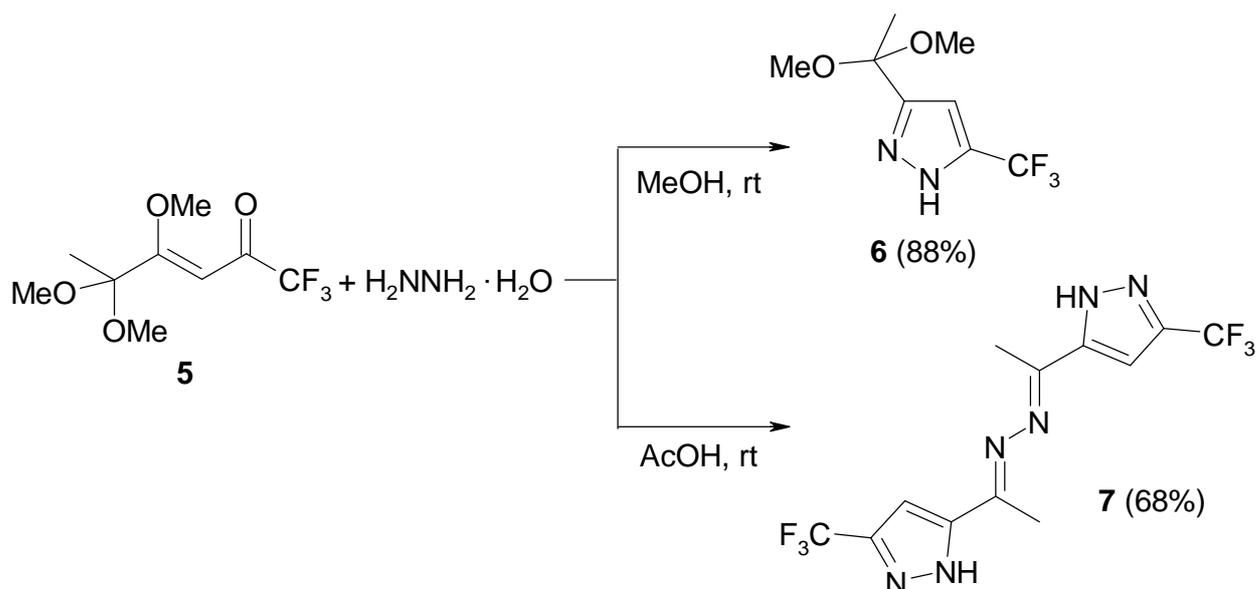


Полученные соединения проявили умеренную противовоспалительную активность.

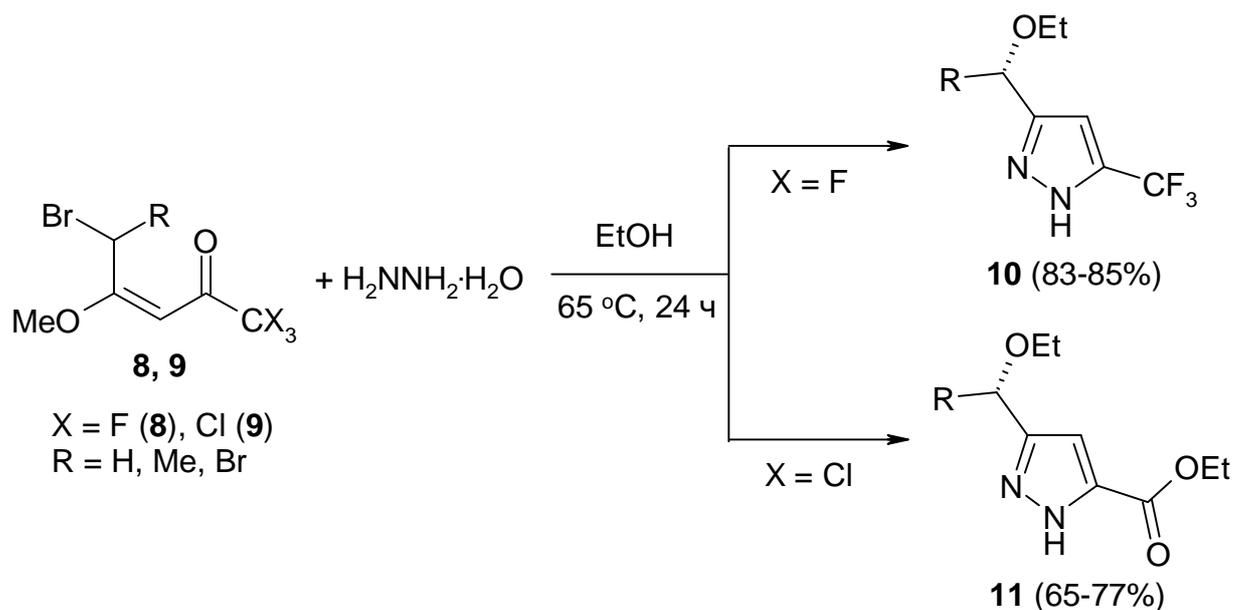
#### б) Получение пиразолов

Пиразольный цикл является важным структурным фрагментом многих биологически активных соединений, поэтому он представляет большой интерес для фармацевтической и агрохимии [17]. Более того, 3- $\text{CF}_3$ -1*H*-пиразол входит в состав многих лекарственных препаратов и пестицидов. Так, например, *Celecoxib* применяется как нестероидный противовоспалительный препарат [18], а его структурный аналог *Mavacoxib* используется в ветеринарии для лечения собак [19]. Очевидно, что разработка новых и совершенствование уже известных подходов к пиразолам является актуальной задачей органического синтеза. Реакция ненасыщенных кетонов с гидразином – наиболее простой и, как следствие, самый распространённый метод синтеза производных пиразола. Неудивительно, что большая часть обзора литературы посвящена именно успехам в синтезе  $\text{CF}_3$ -содержащих пиразолов. Незамещённый гидразин является «удобным» с синтетической точки зрения бинуклеофилом, который позволяет получать гетероароматические циклы в одну стадию.

При взаимодействии гидразингидрата с 1,1,1-трифтор-4,5,5-триметоксигексен-3-оном-2 **5** при комнатной температуре образуется соответствующий  $\text{CF}_3$ -пиразол **6** [20]. Примечательно, что в ледяной уксусной кислоте та же реакция приводит к образованию бис-пиразольного производного кетазина **7**.

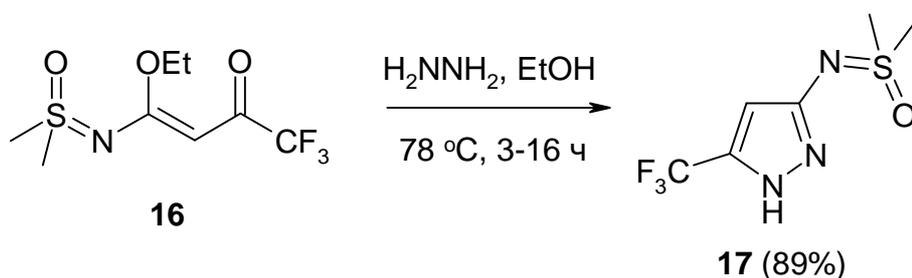
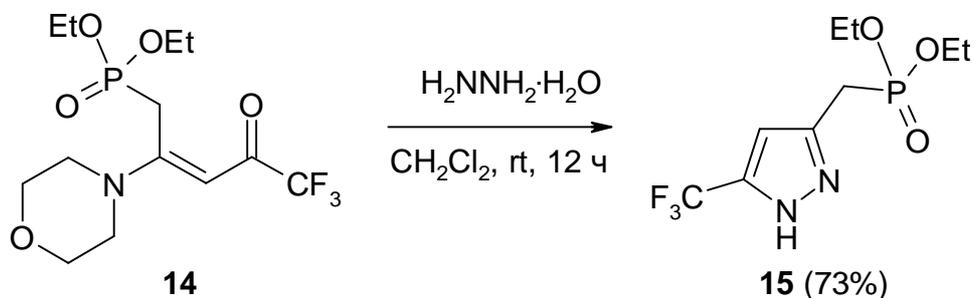
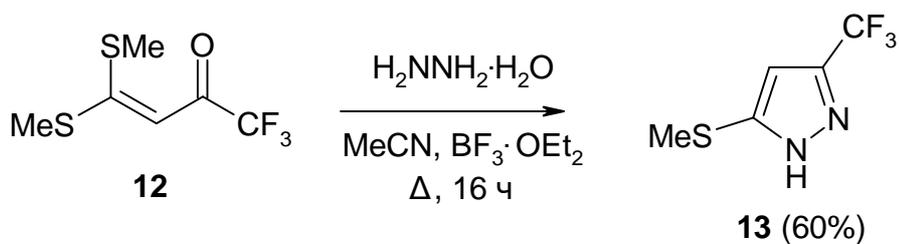


Образование пиразолов в реакции бромированных тригалогенметил(алкенил)кетонов с гидразингидратом сопровождается замещением брома на этокси группу [21]. Более того, в случае  $\text{CCl}_3$ -енонов **9** трихлорметильный фрагмент даже в мягких условиях превращается в этоксикарбонильную группу.

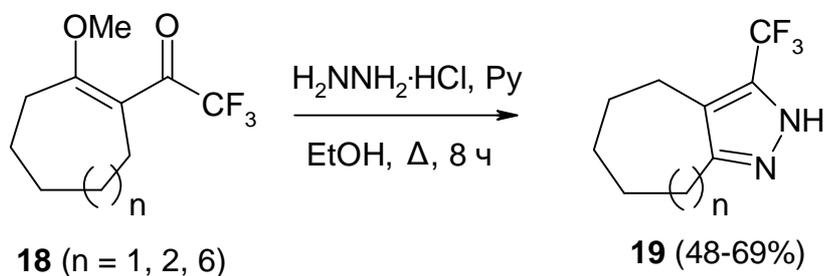


Помимо 2-алкоксизамещённых винилкетонов, в качестве субстратов используются еноны, содержащие в  $\beta$ -положении сульфанил-, амино-, гетарил- и другие заместители [22-26]. Это позволяет получать функционализированные производные пиразола, обладающие разнообразными свойствами.

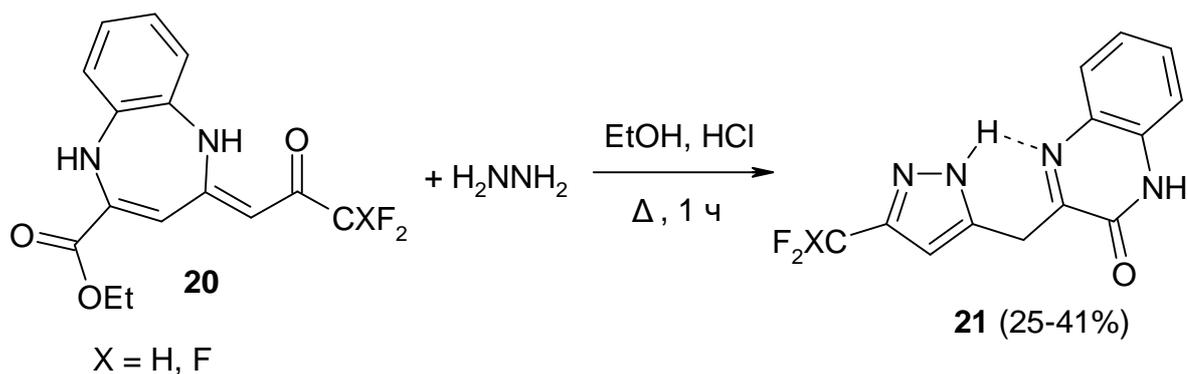
Так, взаимодействие 4,4-ди(метилсульфанил)-1,1,1-трифторбутен-3-она-2 **12** с гидразингидратом даёт метилсульфанилпиразол **13** [22], а аминоенон **14** – (пиразолил)метилфосфонат **15** [23]. 4-Этоксид-4-(*S,S*-диметилсульфоксимида)бутен-3-он-2 **16** реагирует аналогично, давая соответствующий пиразол **17** [24].



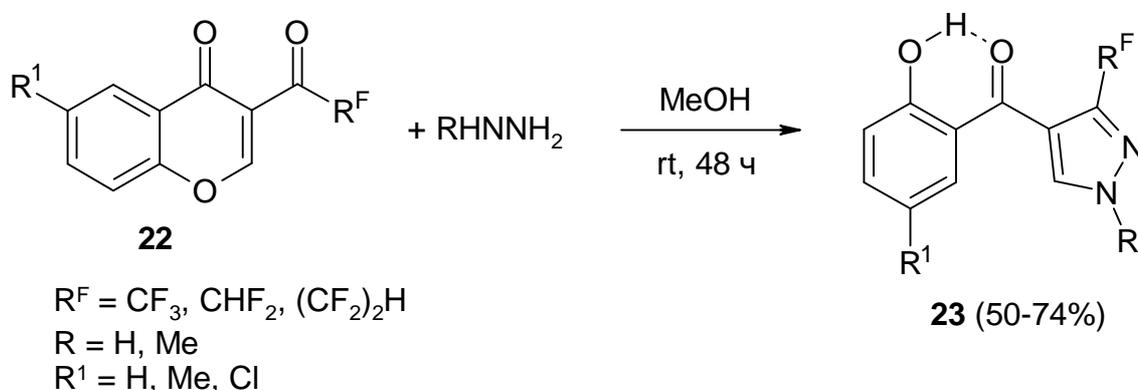
Трифторацетилциклооктены, -гептены и -додецены **18** в реакции с гидразином ведут себя подобно обычным енонам, образуя бициклические производные пиразола [25].



Интересные результаты были опубликованы недавно российскими коллегами [26]. Так, диазепинилсодержащие  $\text{CF}_3$ - и  $\text{CHF}_2$ -еноны реагируют с гидразином, давая полициклы, один из которых пиразольный. Каскад превращений включает первоначальное раскрытие диазепинового кольца и последующее замыкание пяти- и шестичленного гетероциклов.



Другой метод синтеза пиразолов, предусматривающий раскрытие гетероцикла, основан на реакции гидразинов с фторацелированными хромономми [27]. Последние в этом случае ведут себя как еноны, то есть реакционными центрами в субстрате являются карбонильный углерод полифторалкильной группы и  $\beta$ -углерод двойной связи. Реакция протекает с раскрытием пиранового цикла и завершается образованием пиразольного ядра.



Наиболее интригующей проблемой, возникающей при создании пиразольного кольца из  $\beta$ -функционально замещённых (полифторалкил)енонов и монозамещённых гидразинов, является селективность присоединения. Анализ полученных к настоящему времени данных свидетельствует, что, по сравнению с 1,3-дикетонами, циклоконденсация  $\beta$ -алкоксивинил(трифторметил)кетонс с алкил- и арилгидразинами – значительно более селективный процесс.

Как правило, основным (а иногда и единственным) продуктом реакции  $\beta$ -алкокси- или  $\beta$ -аминовинил(трифторметил)кетонс с монозамещёнными гидразинами является 5-трифторметил-1*H*-пиразолы. Образование изомерных 3-трифторметил-1*H*-пиразолов встречается значительно реже. Несмотря на обилие материала, далеко не всегда удаётся предсказать строение основного продукта реакции. Высказывалось предположение, что направление реакции зависит, прежде всего, от реакционной способности субстрата и в меньшей степени от природы заместителей в гидразине [28]. Однако этот вывод не всегда подтверждается на практике. Нередко незначительные, на первый взгляд, изменения в строении исходных реагентов и (что особенно важно) в экспериментальных условиях (наличие дополнительного основания, природа растворителя, способ активации) изменяют направление реакции. Результаты некоторых реакций образования 1,3- (**B**) и 1,5-пиразолов (**D**) и пиразолинов (**C**) из (перфторалкил)енонов в различных условиях приведены в Таблице 1.

Так, взаимодействие фенилгидразина с 2-ди(метилсульфанил)винилкетонс **12** протекает с низкой селективностью, давая смесь 1,5- и 1,3 изомеров в соотношении ~2:1 [22]. Кроме того, их суммарный выход не превышает 20% (Таблица 1, строка 1). В то же время, реакция  $\text{PhNHNH}_2$  с 4-(*S,S*-диметилсульфоксимидо)замещённым енонс **16** отличается высокой

региоселективностью, давая 1,5-пиразол (Таблица 1, строка 2) [24], а хромоны **22** реагируют с метилгидразином, давая исключительно 3-перфторалкил-1*H*-пиразол!

Региоселективный двухстадийный синтез 1,3-пиразолов был предложен недавно бразильскими учёными [28]. Исходные еноны сначала подвергались кислотному гидролизу до  $\beta$ -дикетонов, которые затем вводились в реакцию циклоконденсации. Интересно, что при прямом взаимодействии енонов с *tert*-бутилгидразином образуется исключительно 1,5-пиразол (Таблица 1, строка 3).

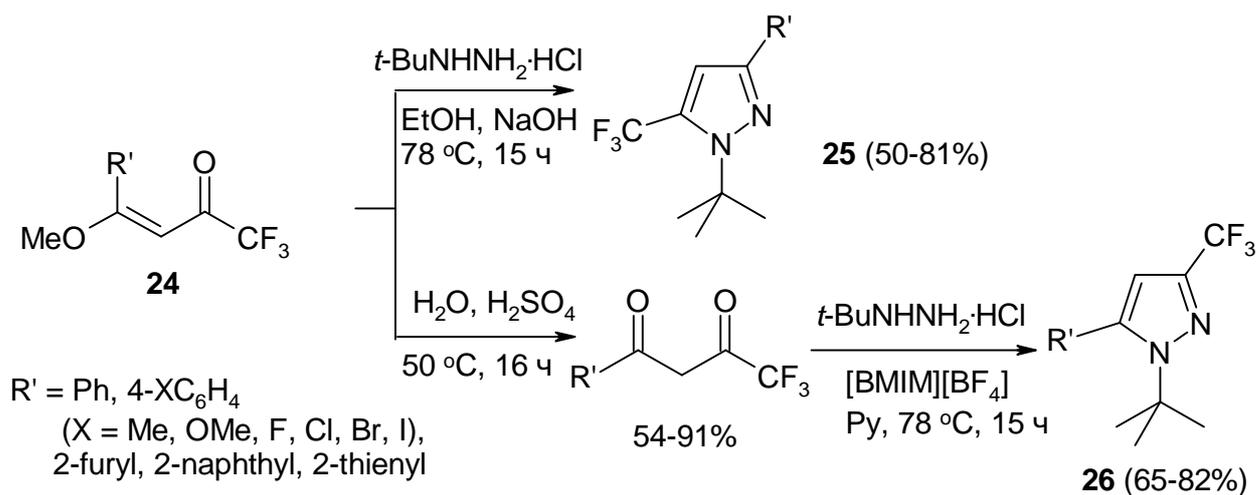
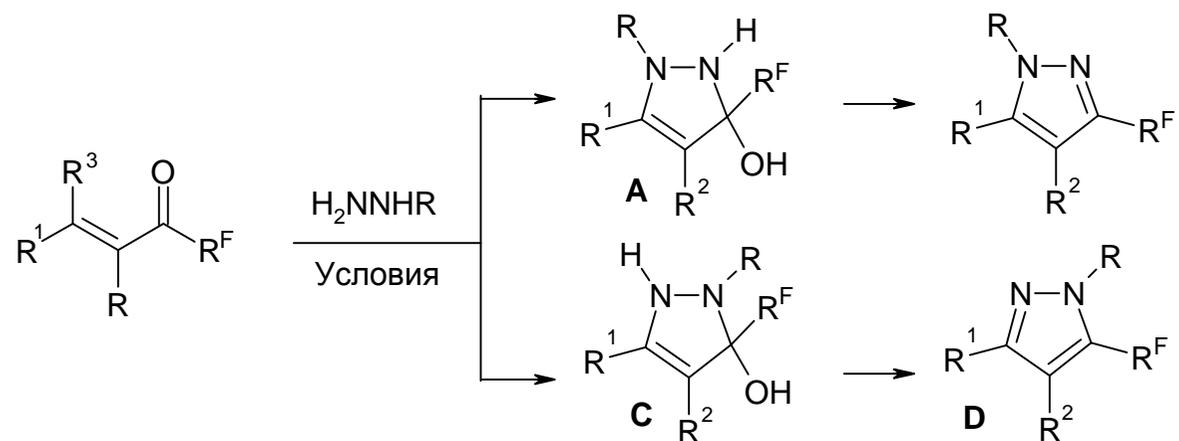


Таблица 1. Реакция (перфторалкил)енонов с монозамещёнными гидразинами



№	Исходный енон					R	Условия	Продукт (выход, %)	Ссылка
	енон	R <sup>F</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>				
1	<b>12</b>	CF <sub>3</sub>	MeS	H	MeS	Ph	EtOH, Δ, 2 ч	<b>B + D</b> (≤20) <sup>a</sup>	[22]
2	<b>16</b>	CF <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> S(O)N=	H	EtO	Ph	EtOH, Δ, 16 ч	<b>D</b> (78)	[24]
3	<b>24</b>	CF <sub>3</sub>	H, Me, Ph	H	MeO, EtO	<i>t</i> -Bu	(i) [BMIM][BF <sub>4</sub> ], Py, 78°C, 15 ч (ii) EtOH, Py, 78°C, 15 ч	<b>B + D</b> (70-93) <sup>b</sup>	[28]
4	<b>27</b>	CF <sub>3</sub>	H, Ph, 4-XC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (X = Me, MeO, F), 2-furyl	H, Me	MeO, EtO	Ph	MeCN, Δ, 24 ч	<b>B + D</b> (78-95) <sup>c</sup>	[29]
5	<b>31</b>	CF <sub>3</sub>	Cl, Br	H	Cl, Br	Et, Bn	EtOH, Et <sub>3</sub> N, Δ, 3 ч	<b>B</b> (49-74)	[30]
6	<b>32</b>	CClF <sub>2</sub>	H	H	EtO	Ph	AcOH, rt, 16 ч	<b>B</b> (94)	[31]
7	<b>41</b>	CF <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O, n = 1, 2		C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> Ph	EtOH, Δ, 20 ч	<b>C</b> (60-72) <b>D</b> (89-93)	[35]
8	<b>46</b>	CF <sub>3</sub>	(MeO) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	MeO	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> , 2-furyl	EtOH, Δ, 4-20 ч	<b>C</b> (90-97)	[36]
9	<b>47</b>	CF <sub>3</sub>	(MeO) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	MeO	Me, <i>t</i> -Bu, Ph	MeOH, Δ, 20 ч	<b>D</b> (89-98)	[37]

Продолжение Таблицы 1.

10	<b>48</b>	CF <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> Et	EtO	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, rt, 16 ч	<b>D</b> (77)	[38]
11	<b>49</b>	CF <sub>3</sub>	MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	MeO	Ph	MeOH, Δ, 8 ч	<b>D</b> (94)	[39]
12	<b>50</b>	CF <sub>3</sub> , CHF <sub>2</sub> , CClF <sub>2</sub>	Me	CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	MeNH	Me, Et, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	MeOH, -20°C → rt	<b>B + D</b> (63-95) <sup>d</sup>	[40]
13	<b>51</b>	CF <sub>3</sub> , (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H	H	CO <sub>2</sub> Et	EtO	thiazolyl	EtOH, Δ, 30-40 мин	<b>D</b> (62-88)	[41]
14	<b>54</b>	CF <sub>3</sub>	H, Me, Et, Pr, <i>i</i> -Pr, Bu, <i>i</i> -Bu, Ph	H	MeO, EtO	Ph	(i) Толуол, MW, 200W, 3 мин (ii) Толуол, MW, 300W, 10 мин	<b>C</b> (80-91) <b>D</b> (83-90)	[44]
15	<b>55</b>	CF <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> Et	EtO	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(i) EtOH, Δ, 16 ч; (ii) MW, 2 мин Solv., MW, 1.5-15 мин	<b>D</b> (82)	[45]
16	<b>55</b> , <b>56</b>	CF <sub>3</sub>	H, CF <sub>3</sub>	H, CO <sub>2</sub> Et	EtO	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Solv. = ROH (R = Me, Et, Pr) DMF	<b>D</b> (81-98)	[46]
17	<b>58</b>	CF <sub>3</sub>	H, Me, Ph	H	MeO, EtO	Ph, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Solvent free, MW, 1-12 мин	<b>B + C + D</b> (70-95) <sup>e</sup>	[47]
18	<b>59</b>	CF <sub>3</sub>	Me, Et, Pr, <i>i</i> -Pr, Ph, 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	MeO	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	(i) Solvent free, MW, 6 мин; (ii) [BMIM][BF <sub>4</sub> ], 80°C, 1 ч	<b>C</b> (75-94) <b>C</b> (43-82)	[48]
19	<b>60</b>	CF <sub>3</sub>	H, Me, Bu, <i>i</i> -Bu, Ph, 4-XC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (X = Me, F, Cl, Br, I), 2-furyl	H	MeO, EtO	Ph	(i) [BMIM][BF <sub>4</sub> ], 25-150°C, 3 ч; (ii) [BMIM][BF <sub>4</sub> ], MW, 6 мин	<b>D</b> (56-96) <sup>f</sup>	[49]
20	<b>61</b>	CF <sub>3</sub>	H, Me, Ph	H	MeO	Ph	sc-CO <sub>2</sub> , 60-120 бар, 65-80°C, 45 мин	<b>D</b> (45-89)	[50]

<sup>a</sup> Соотношение **B** : **D** составляет 35:65.

<sup>b</sup> Соотношение **B** : **D** меняется от 15:85 до 57:43; при использовании NaOH вместо пиридина, был получен только пиразол **D**.

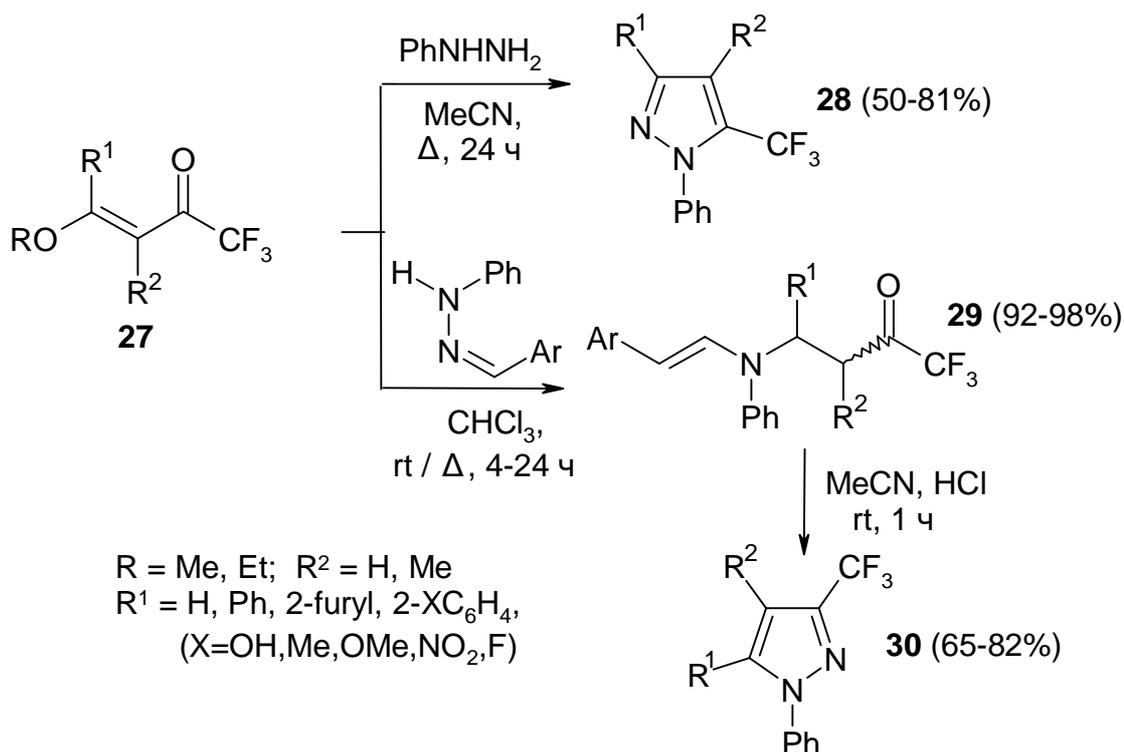
<sup>c</sup> Соотношение **B** : **D** меняется от 100:0 до 88:12.

<sup>d</sup> Соотношение **B** : **D** меняется от 50:50 до 80:20.

<sup>e</sup> Соотношение **B** : **D** меняется от 20:80 до 80:20.

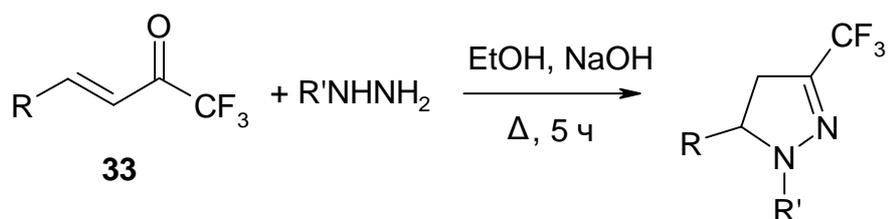
<sup>f</sup> В некоторых случаях наблюдалось образование смеси **B** и **D** в разных соотношениях (от 1:1 до 1:10).

Другой оригинальный метод селективной сборки 3-трифторметилированных пиразолов был предложен исследовательской группой во главе с Zanatta [29]. Используя в качестве нуклеофила гидразоны **29**, полученные из фенилгидразина и бензальдегида (или его замещённых аналогов), авторы получили  $\beta$ -аминоеноны, которые в условиях кислотного гидролиза претерпевали внутримолекулярную циклизацию в 1,3-пиразолы (Таблица 1, строка 4). Селективное образование 3- $\text{CF}_3$ -пиразолов выгодно отличает предложенный метод от классической прямой конденсации, при которой образуется 1,5-изомер.

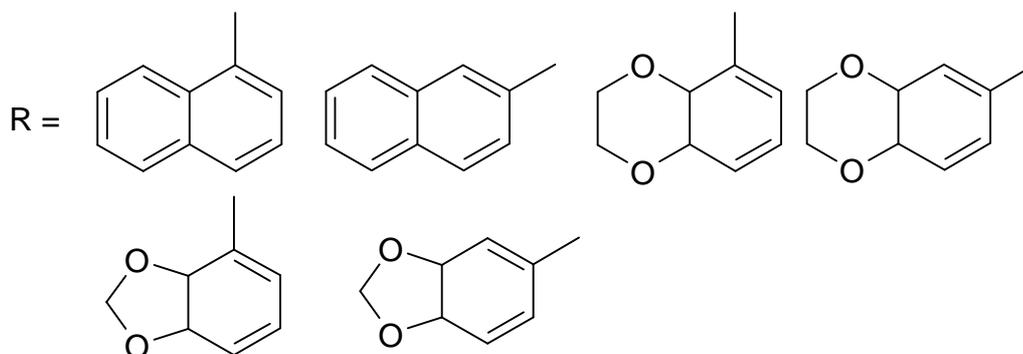


При изучении реакций 2-хлор(винил)кетонс с алкилгидразинами иркутскими учёными были получены смеси соответствующих 1,3- и 1,5-пиразолов с преобладанием первого [30]. Однако при переходе к 4,4-дигалогененонам (в том числе  $\text{CF}_3$ -содержащим) в ходе реакции был выделен единственный изомер – 3-трифторметил-1H-пиразол! Взаимодействие 4-этоксип-1-(хлордифторметил)алкенилкетона с фенилгидразином в уксусной кислоте при комнатной температуре приводит к соответствующему 1,3-пиразолу (Таблица 1, строки 5-6) [31].

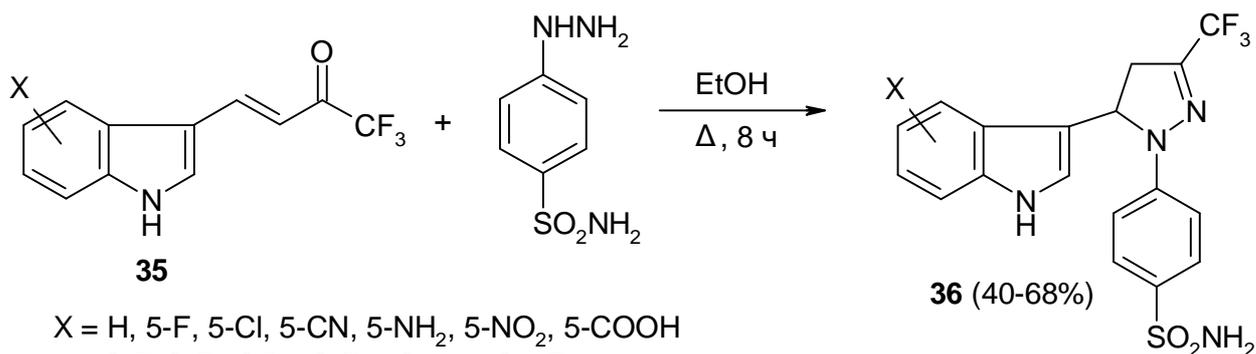
Целый ряд 1,3-производных дигидропиразолов **34** был синтезирован китайскими учёными по «стандартной» методике (нагревание в этаноле) [32]. Фармакологические исследования показали, что, по меньшей мере, четыре из 24 полученных пиразолинов проявили противовоспалительную активность, которая в некоторых случаях превосходит активность препарата *Celecoxib*.



R' = H, 4-MsC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



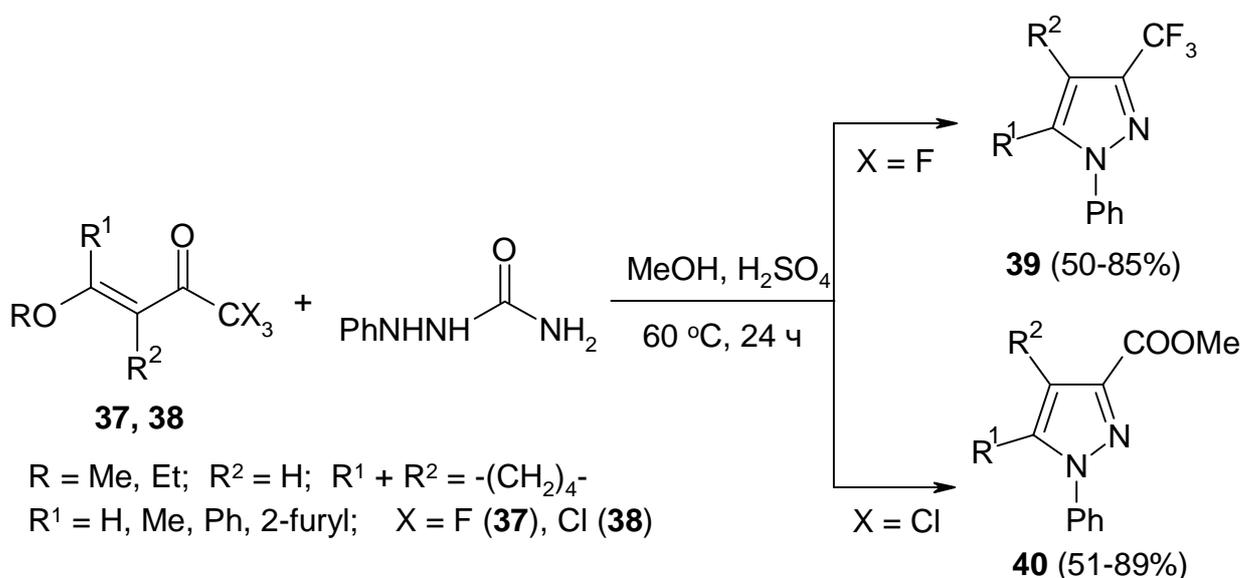
Аналогичный метод был использован Редди для получения 4,5-дигидропиразолов **36**, содержащих индольный заместитель в положении 5 [33].



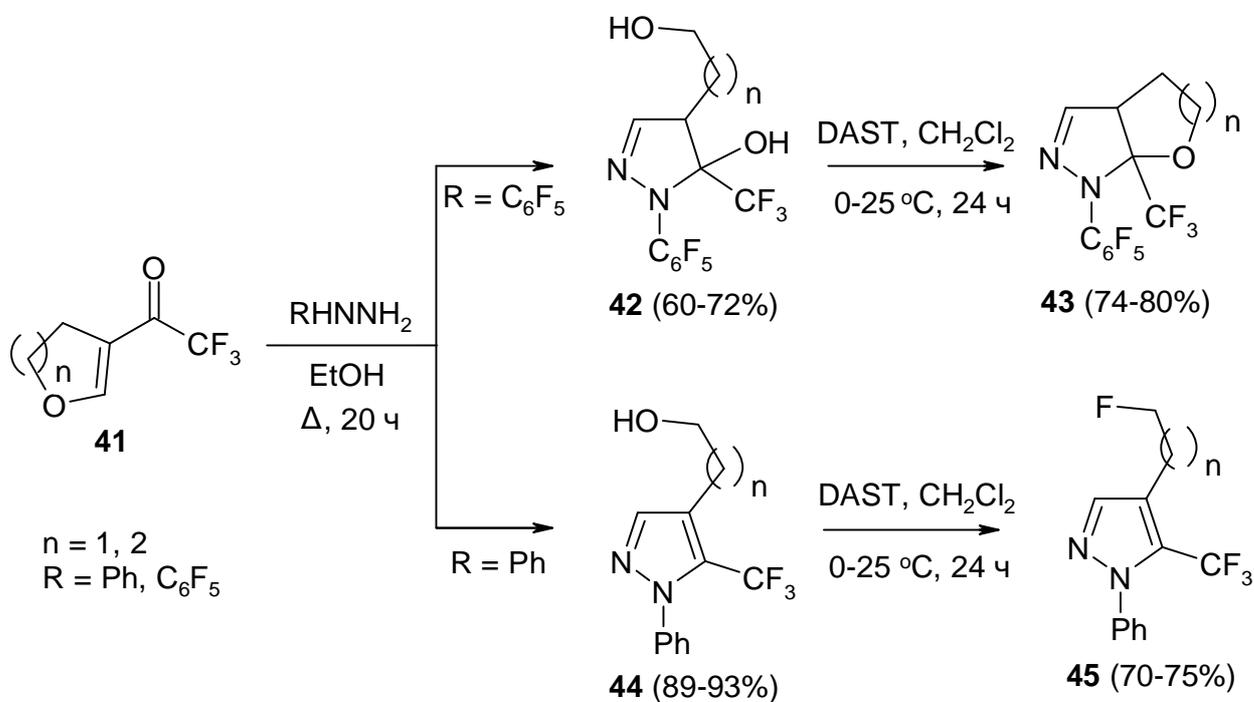
X = H, 5-F, 5-Cl, 5-CN, 5-NH<sub>2</sub>, 5-NO<sub>2</sub>, 5-COOH  
 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-CN, 6-NH<sub>2</sub>, 6-NO<sub>2</sub>,  
 7-Cl, 7-NO<sub>2</sub>, 7-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>, 4-OMe

Некоторые из полученных пиразолинов проявили хорошую противовоспалительную активность. Стоит также отметить, что при ароматизации пиразолинового кольца полученные пиразолы полностью теряли ингибирующую способность, что, по мнению авторов, указывает на важность наличия неплоской структуры пиразольного кольца в структуре препарата.

Использование 1-фенилсемикарбазида вместо гидразинов направляет реакцию в сторону селективного образования 1,3-изомера, а присутствие концентрированной серной кислоты способствует дегидратации пиразолина и его кислотному гидролизу с отщеплением карбамильного фрагмента [34]. В итоге авторами были выделены ароматические фенилпиразолы с высокими выходами. Трихлорметильная группа в условиях реакции подвергается кислотному гидролизу до метоксикарбонильной.

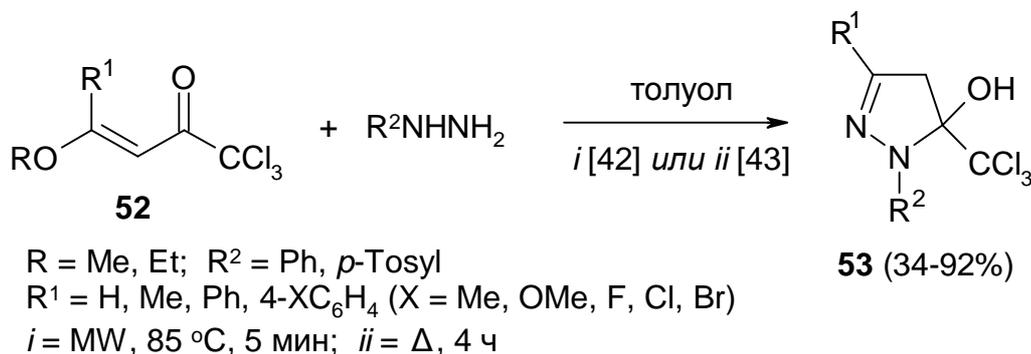


Авторы работы [35] ввели (трифторацетил)дигидрофуран(пиран) **41** в реакцию с гидразинами. Этот кетон ведёт себя как 1,3-биэлектрофил, реакция при этом протекает с раскрытием фуранового (пиранового) цикла и образованием пиразолинов **42** ( $\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$ ) или пиразолов **44** ( $\text{R} = \text{Ph}$ ) в виде 1,5-изомера (Таблица 1, строка 7). Стоит отметить, что в случае реакции с (пентафторфенил)гидразином последующая обработка продукта фторирующим агентом DAST (трифторидом диэтиламиносеры) не только не приводит к замещению гидроксильной группы на фтор, но и направляет реакцию в сторону повторного замыкания O-содержащего цикла с образованием конденсированной гетероциклической системы **43**.



Селективные синтезы 1,5-пиразолов из  $\text{CF}_3$ -енонов, содержащих ацетальный или алкоксикарбонильный фрагменты, описаны в работах [36-41] (Таблица 1, строки 8-13).

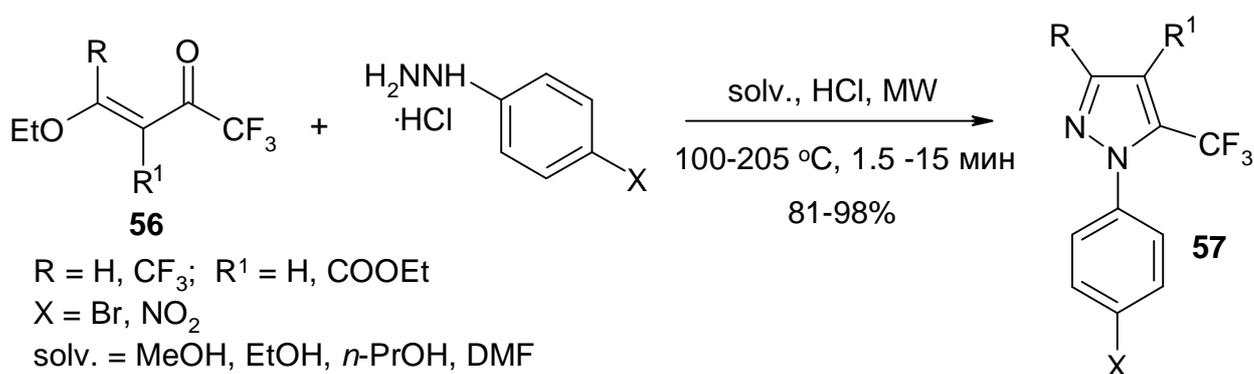
5-Трихлорметил-1*H*-дигидропиразолы **44** образуются в реакции арил(тозил)гидразинов с  $\beta$ -алкоксивинил(трихлорметил)енонами **43** с выходами от хороших до высоких [42; 43]. В этом случае гидролиз или галоформного расщепления  $\text{CCl}_3$ -группы не происходит.



Как видно из таблицы, чаще всего пиразолы получали кипячением исходных реагентов в спиртах. Однако, как правило, эти процессы весьма длительны и не всегда эффективны. В последнее время были предприняты небезуспешные попытки синтеза пиразолов в ионных жидкостях [28; 48; 49], в сочетании с микроволновым излучением [44-49] или в сверхкритическом  $\text{CO}_2$ , используемом в качестве заменителя органического растворителя [50].

Применение микроволнового излучения позволило не только существенно сократить продолжительность реакции по сравнению с классическим вариантом (иногда от почти суток до нескольких минут), но и повысить выходы целевых гетероциклов, получаемых, в том числе, и с участием нитрофенилзамещённых гидразинов (Таблица 1, строки 15, 16, 18). Строение гетероцикла зависело также от мощности облучения: дигидропиразолы получались при 200 Вт, тогда как увеличение мощности до 300 Вт приводит к исключительному образованию пиразолов (Таблица 1, строка 14).

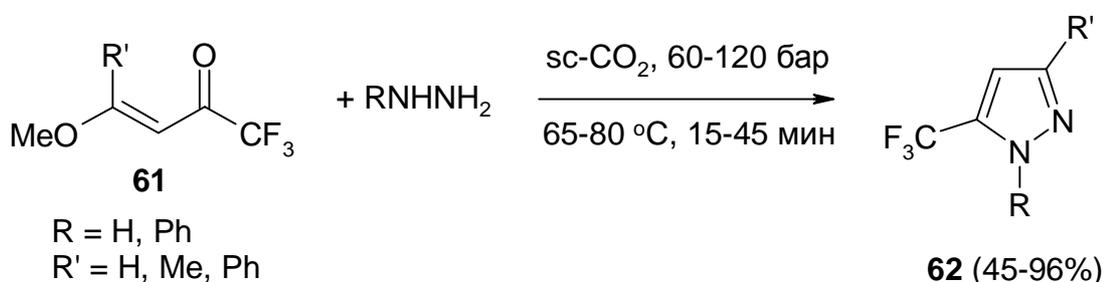
Работа [46] посвящена оптимизации синтеза 5-трифторметил-1*H*-пиразолов в непрерывном потоке и при микроволновом излучении. Реакции в непрерывном потоке позволяют работать с большими количествами веществ, что весьма удобно для промышленного синтеза. На следующих стадиях полученные 4-нитрофенилзамещённые пиразолы **57** подвергались восстановлению до производных анилина и амидированию.



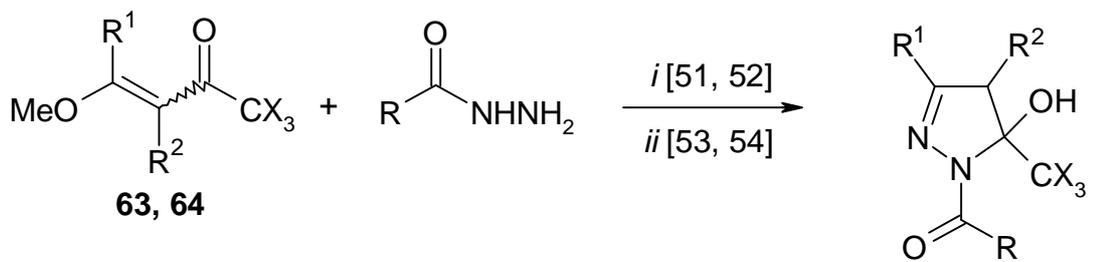
Синтез пиразолов успешно протекает и в ионных жидкостях. Негорючесть, нетоксичность и нелетучесть, смешиваемость с другими растворителями, термическая устойчивость, возможность повторного использования и каталитическая активность ионных жидкостей делают их использование многообещающим при оптимизации химического процесса [49].

Высокую каталитическую активность показал тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия [BMIM][BF<sub>4</sub>] (Таблица 1, строки 3, 18, 19). Синергический эффект ионной жидкости и микроволнового излучения позволил сократить время синтеза CF<sub>3</sub>-пиразолов до 6 минут, при этом целевые гетероциклы были выделены с высоким выходом (Таблица 1, строка 19) [49].

Недавно возникла идея и вовсе отказаться от растворителя при проведении реакции с замещёнными гидразинами [47; 48; 50]. Этот подход, привлекательный с экономической и экологической точек зрения, оказался весьма успешным. Например, монозамещённый β-метокси-CF<sub>3</sub>-енон **61** и его аналоги, содержащие как алкильный (Me), так и арильный (Ph) заместители, реагируют с фенилгидразином при нагревании в сверхкритическом оксиде углерода, образуя селективно 5-трифторметил-1*H*-пиразолы с хорошим выходом (Таблица 1, строка 20) [50]. Преимуществами такого синтеза являются абсолютная смешиваемость с любыми объёмами газа, мгновенный перенос реакционной массы, легкость выделения продукта из реакционной смеси и экологичность процесса.



Помимо гидразинов, для синтеза пиразолов часто применяются семикарбазид и гидразиды. При этом 5-тригалогенметил-1*H*-дигидропиразолы селективно образуются в различных условиях (в том числе и при микроволновом облучении) с выходами от хороших до высоких [51-54].



$R^1 = \text{H, Me, Et, Pr, } i\text{-Pr, Bu, } i\text{-Bu, } t\text{-Bu, Ph, 2\text{-thienyl, 2-furyl, } 4\text{-YC}_6\text{H}_4$   
( $Y = \text{Me, F, Cl, Br, NO}_2$ )

$R^2 = \text{H, Me;}$

$R = \text{NH}_2, 4\text{-Py, 2-OHC}_6\text{H}_4$

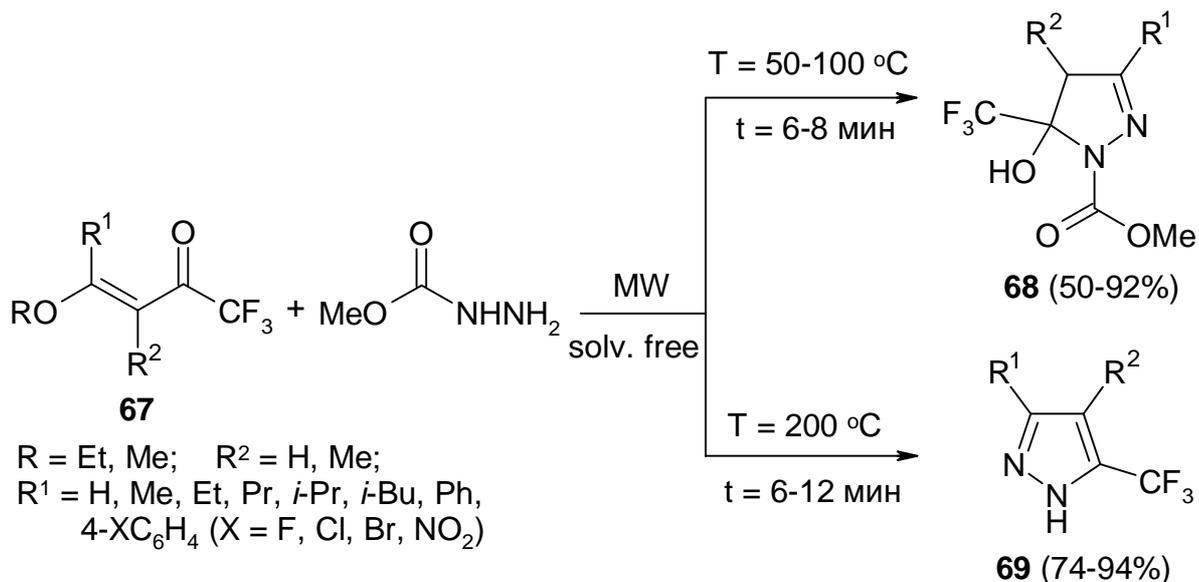
$X = \text{F (63, 65), Cl (64, 66);}$

*i* = MeOH,  $\Delta$ , 16 ч;

*ii* = MeOH,  $\text{H}_2\text{O, Py, MW, 100W, 70 }^\circ\text{C, 2.2 bar, 4 мин}$

**65, 66 (60-96%)**

Авторам работы [55] удалось получить ароматические циклы **69** при более высоких температурах без использования растворителя, при этом образование продукта сопровождается элиминированием карбоксилатного фрагмента.

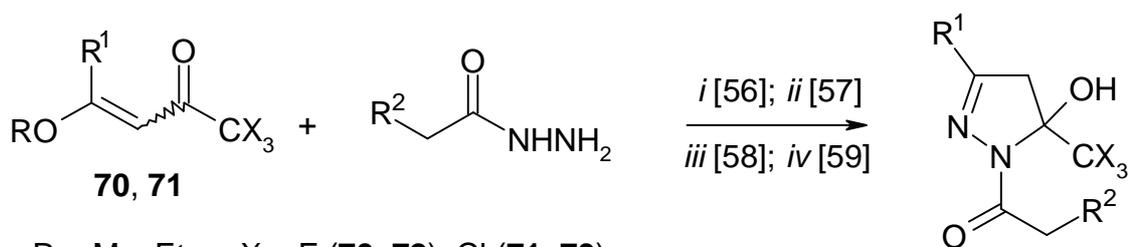


$R = \text{Et, Me; } R^2 = \text{H, Me;}$   
 $R^1 = \text{H, Me, Et, Pr, } i\text{-Pr, } i\text{-Bu, Ph, 4-XC}_6\text{H}_4$  ( $X = \text{F, Cl, Br, NO}_2$ )

**68 (50-92%)**

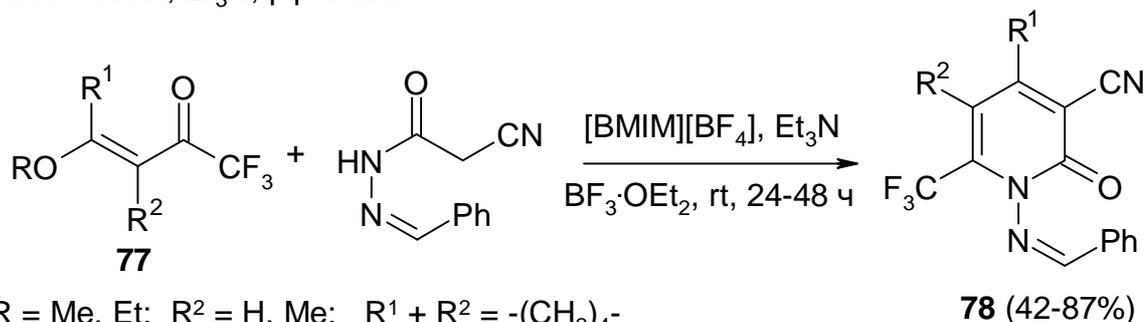
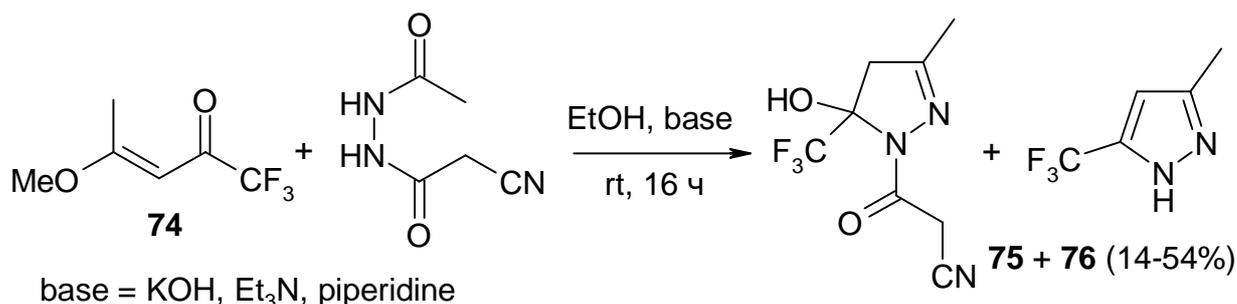
**69 (74-94%)**

Производные гидразидов дают разнообразные функционализированные дигидропиразолы, многие из которых обладают биологической активностью (главным образом, анальгезирующей и противомикробной) [56-59].



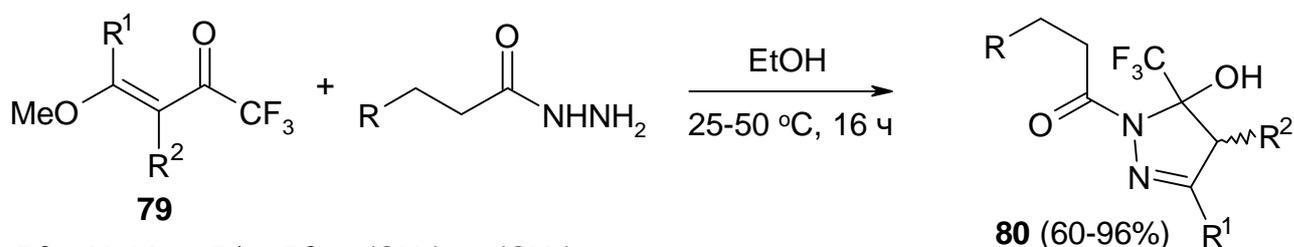
R = Me, Et; X = F (**70, 72**), Cl (**71, 73**)  
 R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Pr, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, Ph, 2-furyl, 1-naphthyl  
 R<sup>2</sup> = CN [56, 57], COOEt [58],  
 O-2-naphthyl, OPh, SPh, NHPPh [59]  
*i* = H<sub>2</sub>O, HCl, rt, 3-8 ч; *iii* = MW, EtOH/solvent free;  
*ii* = [BMIM][BF<sub>4</sub>], HCl, 50 °C, 10-180 мин;  
*iv* = MeOH, Δ, 16 ч

Недавно было показано, что комбинированное использование кислоты Льюиса и ионной жидкости способно влиять даже на направление реакции [60]. Так, в результате реакции CF<sub>3</sub>-енонов с N'-2-цианоацетгидразидом в обычных условиях образуется смесь цианоацетилдигидропиразола **75** и пиразола **76**, в то время как в ионной жидкости в присутствии кислоты Льюиса BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> был получен N-замещённый пиридон **78**!

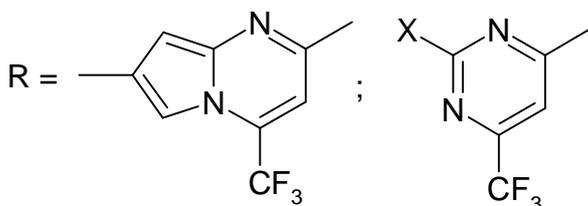


R = Me, Et; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
 R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Bu, Ph, 4-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = Me, OMe, F, Cl, Br)

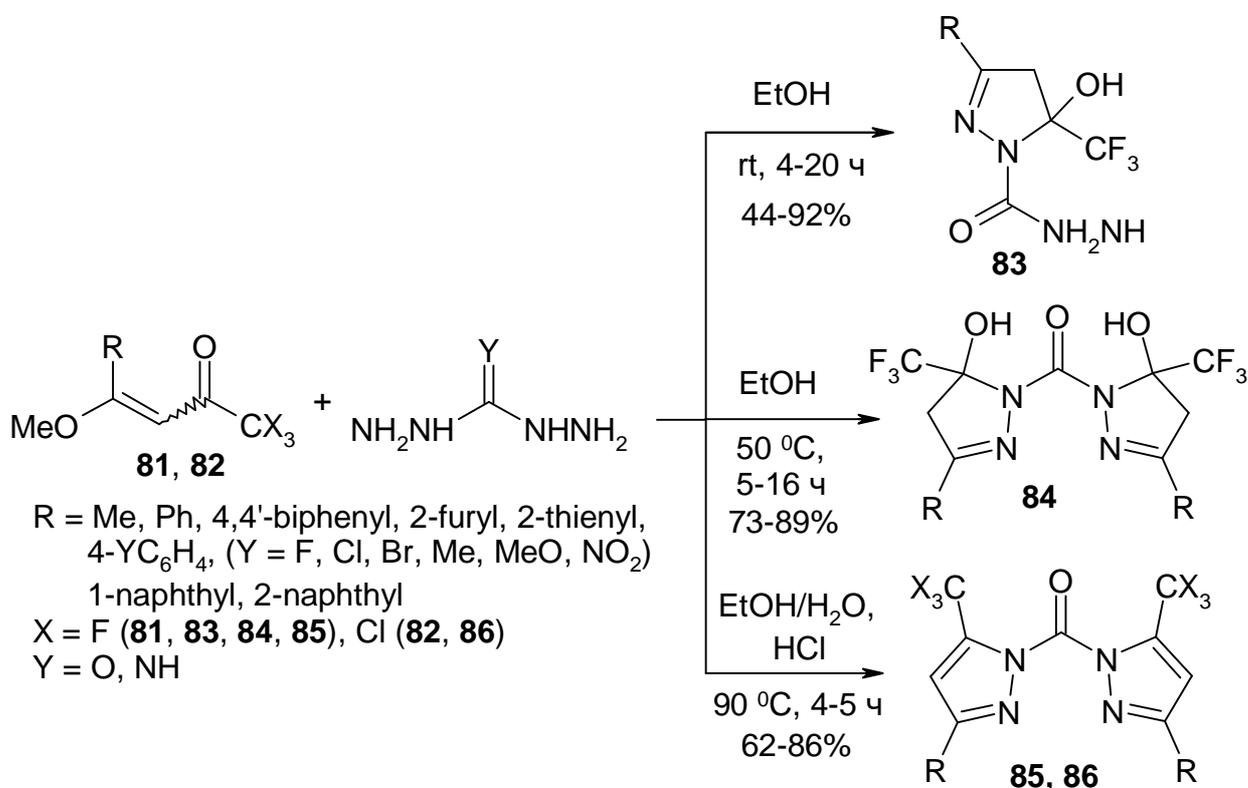
Введение в реакцию гидразидов, содержащих гетарильный фрагмент, приводит к образованию бис-гетероциклических систем. Так, недавно Флорес с сотрудниками синтезировали ряд пиразолил(пиримидинил)пропанонов **80**, являющихся структурными аналогами нейромедиаторов центральной нервной системы [61; 62].



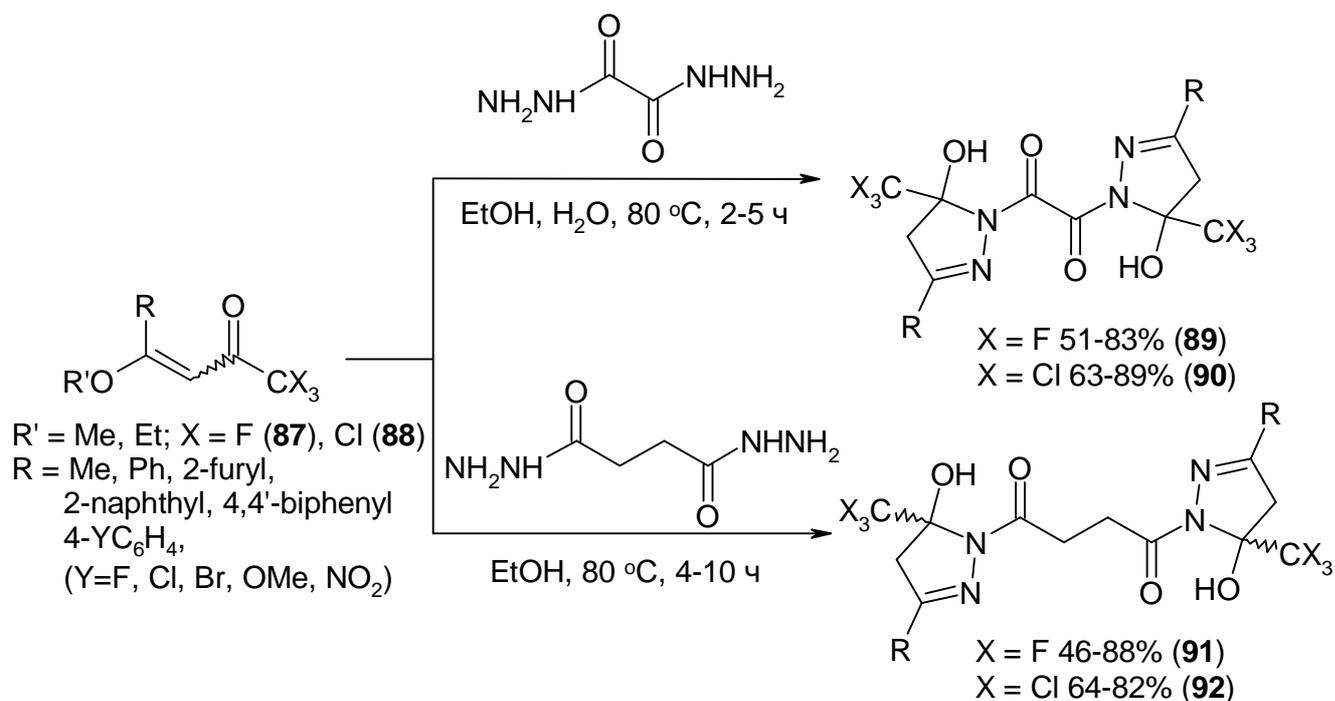
$\text{R}^2 = \text{H, Me}; \text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_4-, -(\text{CH}_2)_5-$   
 $\text{R}^1 = \text{H, Me, OEt, } -(\text{CH}_2)_2\text{Ph, } -(\text{CH}_2)_2\text{COOMe, 4-YC}_6\text{H}_4$  (Y = Me, OMe)  
 $\text{X} = \text{Ph, SMe};$



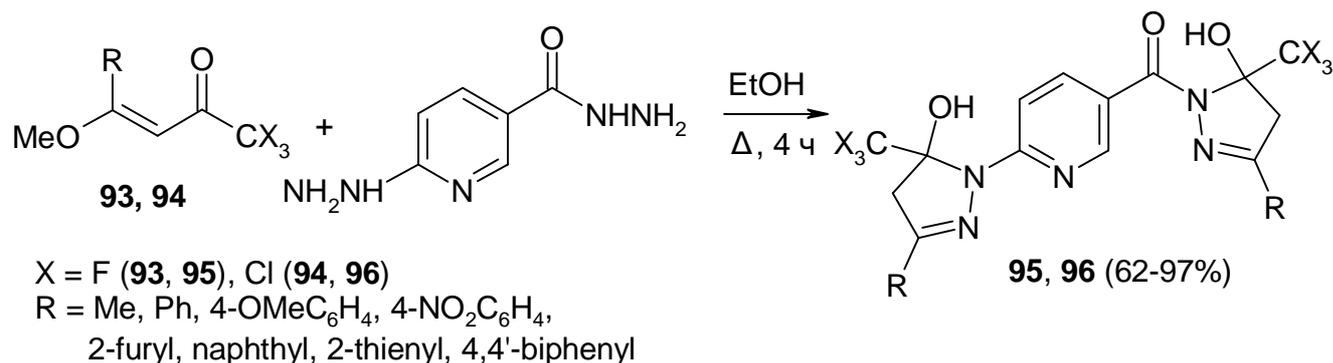
Использование нуклеофилов, содержащих два фрагмента  $\text{NHNH}_2$ , открывает возможность получения бис-пиразольных соединений. Например, карбогидразид даёт разные продукты в зависимости от температуры: при повышенной температуре образуются бис-(дигидропиразолил)метаноны **84-86**, а при комнатной температуре – (дигидропиразолил)карбогидразиды **83** [63-65]. Ароматические бис-пиразолилметаноны образуются в водно-этанольном растворе в присутствии соляной кислоты.



Введение в эту реакцию дигидразидов щавелевой и янтарной кислоты приводит к образованию соответствующих бис-дигидропиразольных соединений с хорошими выходами [66-68].



Синтез (бис-пиразолил)замещённых пиридинов осуществляется по аналогичной методике [69]. Продукты были выделены с высокими выходами и без дополнительной очистки.



### в) Получение изоксазолов

Изоксазолы получают главным образом циклоконденсацией  $\beta$ -дикарбонильных производных, инонов или  $\beta$ -алкоксивинилкетонов с гидросиламином, генерируемым *in situ* из его солей (чаще гидрохлорида) органическими (пиридин, алкоголяты щелочных металлов) или минеральными (гидроксиды и карбонаты щелочных металлов) основаниями [70]. Основная проблема, возникающая при синтезе этих гетероциклов, связана с контролем региоселективности реакции. Из анализа полученных к настоящему времени результатов следует, что селективность образования изоксазолов зависит от строения исходных реагентов, устойчивости образующегося цикла и условий проведения реакции.

В 2008 году бразильскими учёными был опубликован мини-обзор, посвящённый синтезу и спектральным характеристикам различных (тригалогенметил)содержащих изоксазолов [70]. В нём авторы постулируют, что взаимодействие ненасыщенных кетонов с

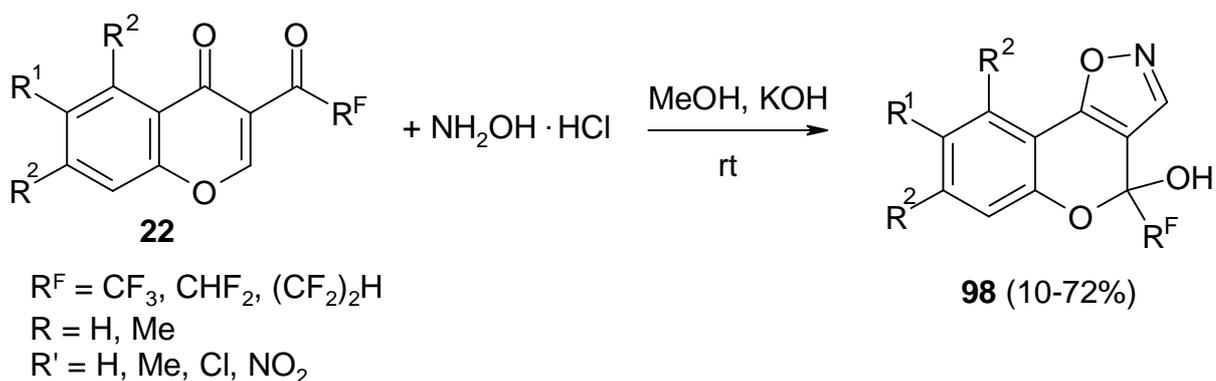
гидроксиламином является самым эффективным подходом к изоксазолам. Очевидное преимущество использования  $\beta$ -алкоксивинил(полигалогеналкил)кетонов – почти полное отсутствие зависимости региоселективности замыкания кольца от перечисленных факторов. Наличие в молекуле сильной электроноакцепторной группы и как следствие существенное различие в электрофильности  $\beta$ -олефинового атома углерода и группы C=O позволяет в абсолютном большинстве случаев контролировать направление присоединения нуклеофила. При этом нуклеофильный атом азота гидроксиламина присоединяется к  $C_\beta$  атому енона (азореакция Михаэля), тогда как атака кислородом направлена на углерод карбонильной группы.

5-Гидрокси-4,5-дигидроизоксазолы обычно малоустойчивы и, легко теряя воду, превращаются в изоксазолы. Если в положении 5 появляется сильный электроноакцепторный заместитель, то их стабильность возрастает настолько, что они могут быть выделены в индивидуальном состоянии колоночной хроматографией. Так, для дегидратации 5-гидрокси-5-полигалогеналкил-4,5-дигидроизоксазолов уже требуется продолжительное кипячение с сильным водоотнимающим реагентом (обычно, в качестве такого используется концентрированная  $H_2SO_4$ ). Некоторые примеры синтеза изоксазолов собраны в Таблице 2.

Так, научной группой из Бразилии был осуществлён синтез  $CF_3$ - и  $CCl_3$ -дигидроизоксазолов в условиях микроволнового излучения [71]. Помимо очевидных преимуществ MW-метода, таких как значительное сокращение времени реакции и более высокие выходы продуктов, он позволяет получать целевые изоксазолины с сохранением трихлорметильного заместителя (Таблица 2, строка 8).

В работе [39] продемонстрировано влияние условий на строение продукта реакции. Так, дигидроизоксазолы **A** образуются при проведении реакции в метаноле, в то время как использование воды как растворителя способствует ароматизации продуктов (Таблица 2). При этом трихлорметильный фрагмент в воде гидролизует до алкоксикарбонильной группы (Таблица 2, строки 6, 7).

Помимо (2-алкоксивинил)кетонов, для синтеза 5- $CF_3$ -изоксазолов и –изоксазолинов применяются различные 4-замещённые еноны и хромоны (Таблица 2, строки 1-4) [22-25]. Последние, как упоминалось в работе [27], способны реагировать с бинуклеофилами как еноны, давая соответствующие гетероциклы. Реакция с гидроксиламином протекает по типу 1,4-присоединения и приводит к аннелированным изоксазолам **98** [72].



Наконец, нитрилоксиды участвуют в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к  $\beta$ -этоксивинил(трифторметил)кетону **99**, образуя бис-гетероциклические системы, содержащие одновременно изоксазольный и диоксазольный фрагменты [73]. Принимая во внимание склонность нитрилоксида к димеризации, авторы работы генерировали его *in situ* из гидроксамилхлорида, который легко превращается в нитрилоксид под действием основных реагентов. Лучшие результаты были получены при проведении реакции с  $NaHCO_3$  в бензоле при комнатной температуре.

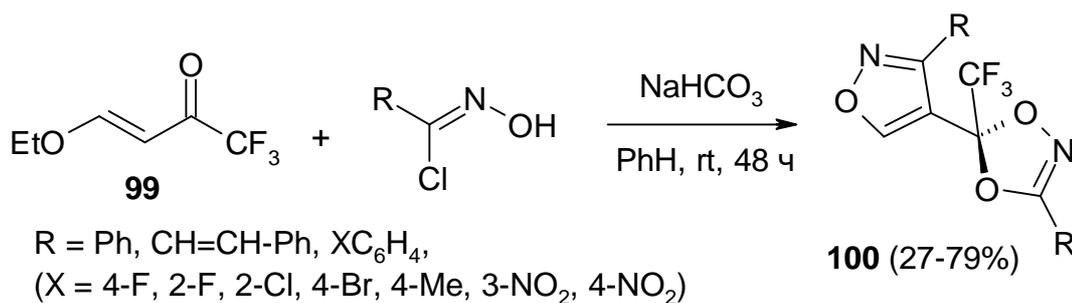
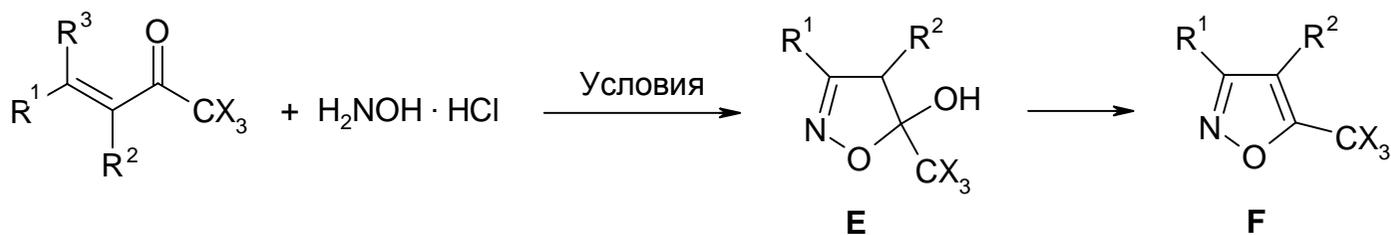


Таблица 2. Реакция (тригалогенметил)енонов с гидроксиламином



№	Исходный енон					Условия	Продукт, (выход, %)	Ссылка
	енон	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X			
1	<b>12</b>	MeS	H	MeS	F	MeOH, KOH, Δ, 4 ч	<b>E</b> (54%)	[22]
2	<b>14</b>	(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub>	H	morpholino	F	MeOH <sub>aq</sub> , NaHCO <sub>3</sub> , rt, 3 ч	<b>E</b> (27%)	[23]
3	<b>16</b>	Me <sub>2</sub> S(O)=N-	H	EtO	F	MeOH, Py, 65 °C, 16 ч	<b>E</b> (71%)	[24]
4	<b>18</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ; n = 5, 6, 10		MeO	F	H <sub>2</sub> O, Py, 45 °C, 24 ч	<b>E</b> (61-85%)	[25]
5	<b>47</b>	CH <sub>2</sub> CH(OMe) <sub>2</sub>	H	MeO	F	Py, 45 °C, 24 ч	<b>E</b> (73%)	[37]
6	<b>49</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	H	MeO	F, Cl	MeOH, Py, Δ, 8 ч	<b>E</b> (90-95%)	[39]
7	<b>49</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	H	MeO	F, Cl	H <sub>2</sub> O, Δ, 12 ч	<b>F</b> (68-75 %) <sup>a</sup>	[39]
8	<b>97</b>	Ar	H	MeO	F, Cl	(i) MeOH, Py, MW, 6 мин; (ii) H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (конц.), MW, 10 мин	<b>F</b> (78-90%)	[71]

<sup>a</sup> Для CCl<sub>3</sub>-енона наблюдается превращение фрагмента CCl<sub>3</sub> в группу COOH.

## 1.1.2. Синтез шестичленных гетероциклов

### а) Получение пиримидинов

Пиримидины входят в состав витамина В<sub>1</sub>, нуклеиновых кислот и синтетических лекарственных препаратов (например, *Piribedil*, *Risperidone* и др.). Несмотря на то, что к настоящему времени известно немало методов сборки пиримидинового ядра, разработка новых и модификация уже известных подходов остаются актуальной задачей современной органической химии. Взаимодействие трифтор(хлор)метил(алкенил)кетонов с мочевиной и её производными – наиболее эффективный метод синтеза CF<sub>3</sub>-содержащих производных пиримидина [74], особенно в сравнении с 1,3-дикарбонильными соединениями, которые плохо реагируют с (тио)мочевиной.

Реакция енонов с мочевиной в «классических» растворителях протекает, как правило, в жёстких условиях в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса или Бренстеда, приводя после длительного кипячения (20-480 ч) к целевым гетероциклам с умеренным выходом (чаще всего, 50-60%) (Таблица 3, строки 1-5) [25; 75-78]. Использование ионных жидкостей вместо классических растворителей позволило не только значительно сократить время (до 3-6 часов), но и увеличить почти до количественного выход конечного продукта реакции (Таблица 3, строка 6) [79]. Пуш-пульные аминоеноны при взаимодействии с мочевиной и тиомочевиной дают пиримидины с низкими выходами (Табл. 3, строка 7). 2-Этоксивинил(трихлорметил)кетон реагирует с мочевиной в «классических условиях, давая соответствующий пиримидинон с высоким выходом (Табл. 3, строка 8) [80].

Бразильскими учёными было проведено исследование селективности реакции метил- и аллилмочевины с различными (тригалогенметил)енонами [76]. Для CF<sub>3</sub>-енонов **102** была выявлена зависимость строения образующегося пиримидинона от концентрации соляной кислоты: 1-метил(аллил)пиримидинон **104** был получен при высокой концентрации HCl, тогда как при низкой единственным продуктом реакции оказался 3-метил(аллил)пиримидинон **106**.

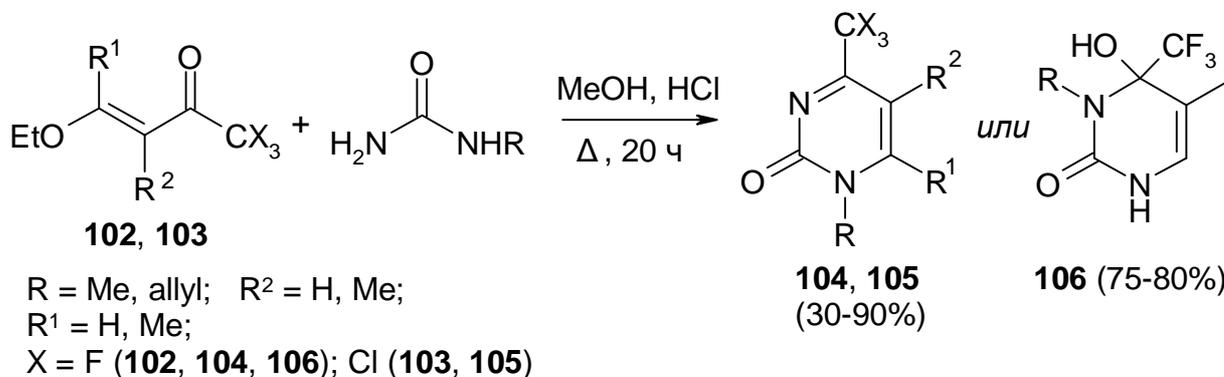
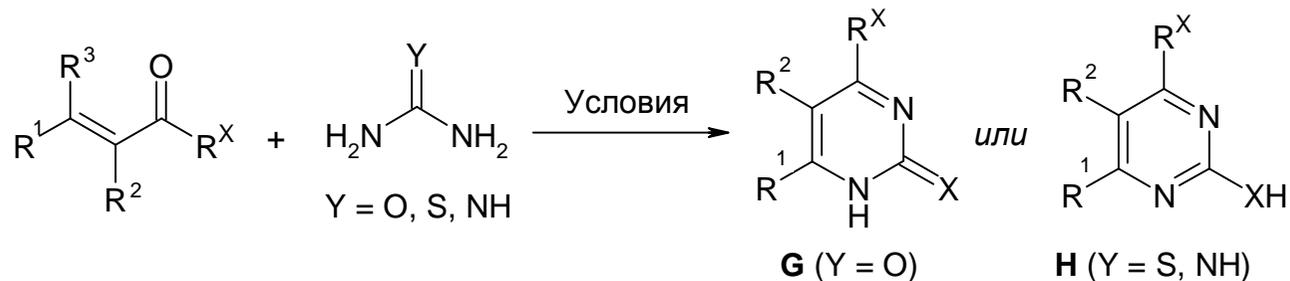
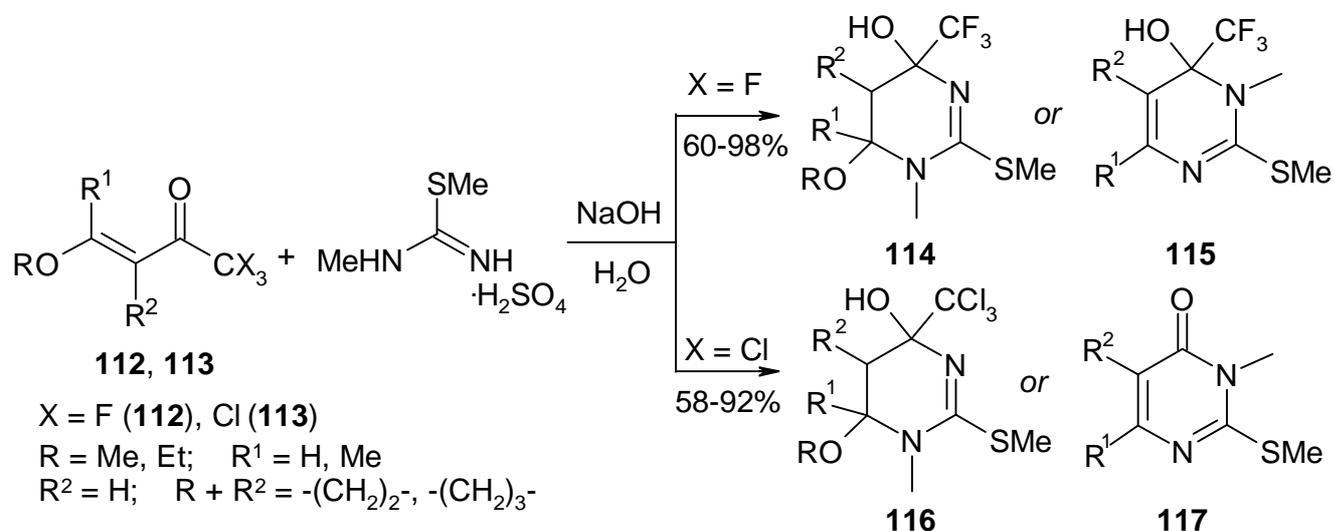


Таблица 3. Реакция полифторалкил- и (трихлорметил)енонов с мочевиной и её производными



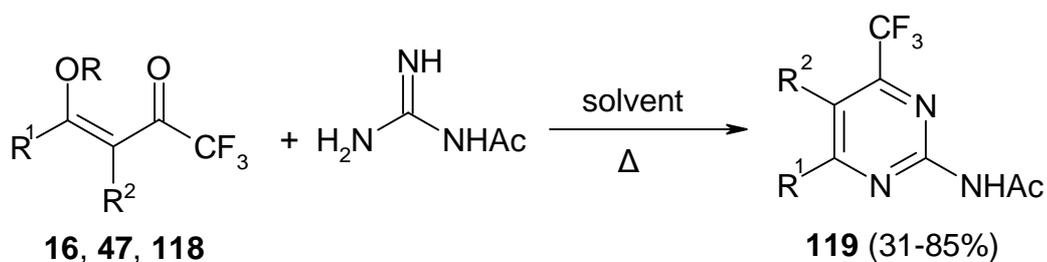
№	Исходный енон					Y	Условия	Продукт (выход, %)	Ссылка
	енон	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>X</sup>				
1	<b>18</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ; n = 5, 6, 10		MeO	CF <sub>3</sub>	O	<i>i</i> -PrOH, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, Δ, 20 ч	<b>G</b> (50-58)	[25]
2	<b>101</b>	H	COOEt	EtO	CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H, C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	O	DMF, 80°C, 6-8 суток; AcOH, Δ, 14 суток	<b>G</b> (56)	[75]
3	<b>102, 103</b>	H, Me	H, Me	MeO, EtO	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub>	O	MeOH, HCl, Δ, 20 ч	<b>G</b> (61-90)	[76]
4	<b>107</b>	2-furyl, 2-thienyl	H	MeO	CF <sub>3</sub>	O	<i>i</i> -PrOH, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 45-50°C, 20 ч	<b>G</b> (48-52)	[77]
5	<b>108, 109</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	H	MeO	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub>	O	MeOH, Δ, 20 ч	<b>G</b> (57-71)	[78]
6	<b>110</b>	Ph, 4-YC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (Y = MeO, Me, F, Cl, Br, I), 2-thienyl, 2-naphthyl	H, Me	MeO	CF <sub>3</sub>	O	[BMIM][BF <sub>4</sub> ], HCl, 100°C, 3-6 ч	<b>G</b> (70-97)	[79]
7	<b>14</b>	(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub>	H	morpholino	CF <sub>3</sub>	O, S	MeOH, H <sub>2</sub> O, HCl, rt, 144 ч	<b>H</b> (21-23)	[23]
8	<b>111</b>	H	H	EtO	CCl <sub>3</sub>	O	MeOH, rfx, 20 ч	<b>G</b> (90)	[80]
9	<b>107</b>	2-furyl, 2-thienyl	H	MeO	CF <sub>3</sub>	NH	MeOH, NaOH, 50°C, 1 ч	<b>H</b> (50-67)	[77]
10	<b>108</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	H	MeO	CF <sub>3</sub>	NH	NaOH, MeOH, Δ, 4 ч	<b>H</b> (52%)	[78]

1,2-Диметилизотиомочевина может использоваться как бинуклеофил в реакции с (тригалогенметил)енонами. Причём тип гетероциклического ядра зависит как от строения исходного енона, так и условий реакции [74; 81]. Так, 4-алкоксизамещённые еноны ( $R^1 = H$ ) взаимодействуют с 1,2-диметилизотиомочевинной при комнатной температуре, давая тетрагидропиримидины **114** и **116**. Если  $CCl_3$ -еноны ввести в эту реакцию при нагревании, то происходит элиминирование трихлорметильного заместителя, приводящее в итоге к пиримидинону **117**. Использование 4-метилзамещённых ( $R^1 = Me$ ) енонов в тех же условиях приводит к дигидропиримидинам **115**, **117** напрямую, которые, к тому же, образуются в виде исключительно  $N^3$ -метилзамещённого изомера. Такой результат реакции авторы связывают со стерическим взаимодействием метильных групп енона и нуклеофила.



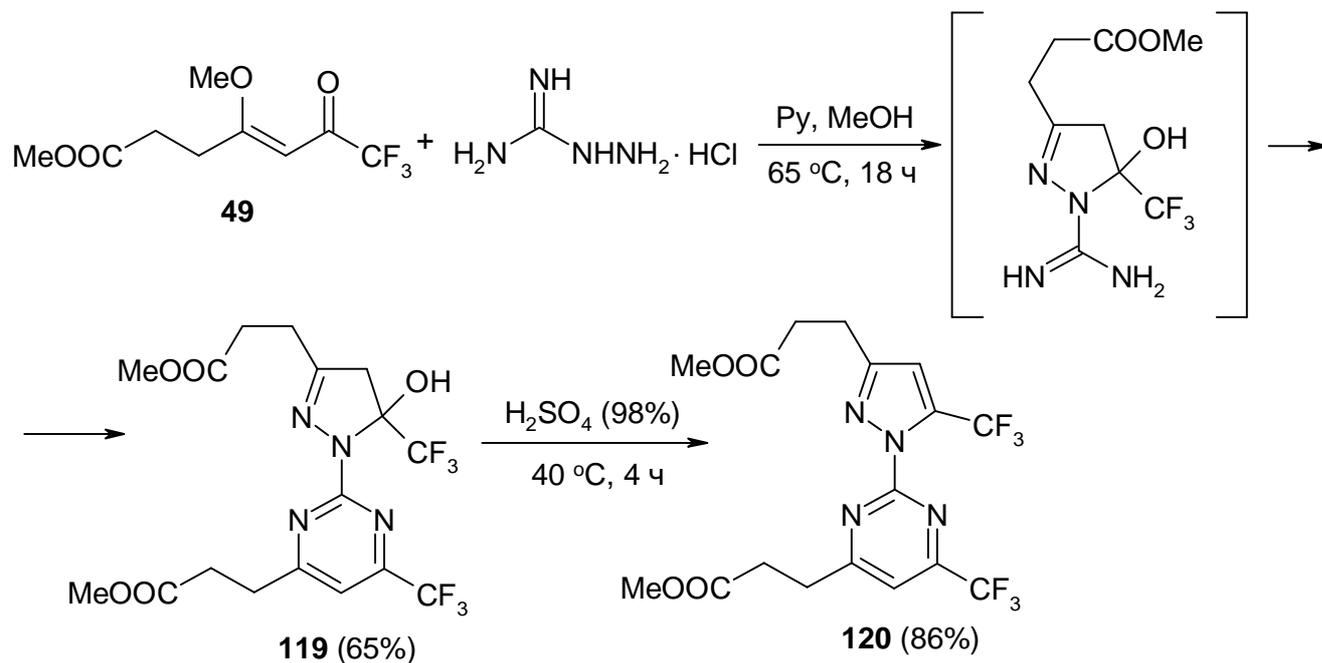
Гуанидин как производное мочевины также применяется в качестве бинуклеофила для синтеза пиримидинов. Так, незамещённый гуанидин, генерируемый *in situ* из его соли водным раствором щелочи, реагирует с 4-метокси-1,1,1-трифторметилбутен-3-онами **107**, **108**, образуя пиримидины с умеренным выходом (Табл. 3, строки 9, 10).

С целью изучения хемоселективности циклоприсоединения в реакцию с  $\beta$ -алкоксивинил(трифторметил)кетонами были вовлечены  $N$ -замещённые гуанидины [22, 24, 37, 82-85]. Например,  $N$ -ацетилгуанидин взаимодействует с  $\beta$ -алкоксиенонами при длительном кипячении в ацетонитриле или изопропанол, давая  $CF_3$ -пиримидины [24, 37, 82].

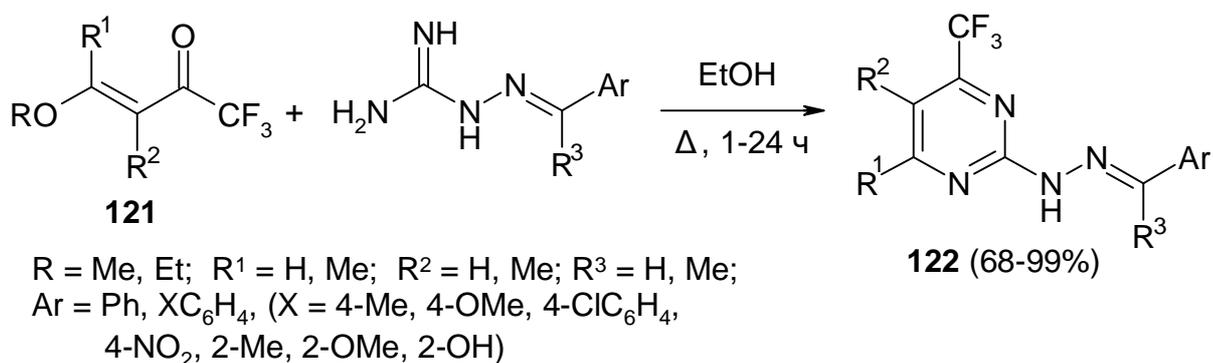


$\text{R}^1 = \text{Me, Ph, 4-XC}_6\text{H}_4 \text{ (X = Me, OMe, F, Cl, Br, NO}_2\text{)},$   
 $2\text{-furyl, 2-thienyl, 1-naphthyl, CH}_2\text{CH(OMe)}_2, \text{N=S(O)Me}_2$   
 $\text{R}^2 = \text{H, Me; R}^3 = \text{OMe, OEt;}$   
 $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-, -(CH}_2\text{)}_5\text{-;}$       solvent: *i*-PrOH, MeCN

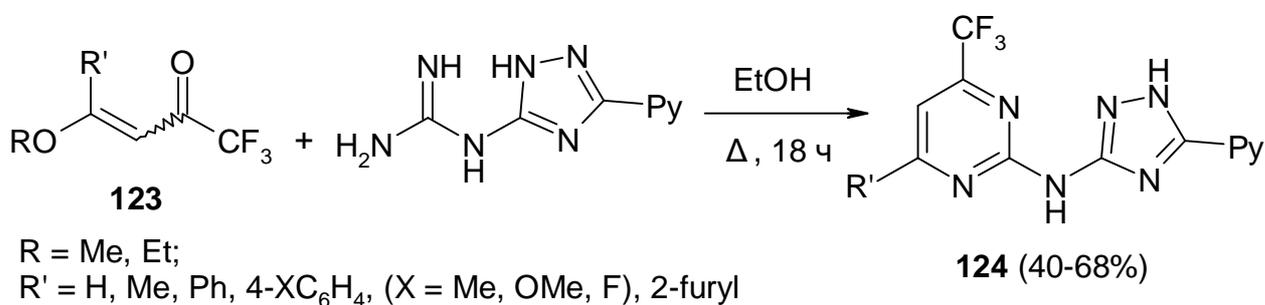
Интересно, что аминогуанидин реагирует с  $\beta$ -метоксивинил(трифторметил)кетонем, образуя бис-гетероциклическую систему, содержащую одновременно пиримидиновый и дигидропиразольный циклы **119** [39]. Последний при нагревании с концентрированной серной кислотой легко теряет воду, образуя (пиразолил)пиримидин **120** с высоким выходом. Попытки получить тем же способом его  $\text{CCl}_3$ -содержащий аналог оказались безуспешными, что указывает на уникальную роль трифторметильной группы [39]. Любопытно, что в отличие от аминогуанидина 1,3-диаминогуанидин реагирует с  $\beta$ -метоксивинил(трифторметил)кетонами исключительно как дигидразид, приводя к образованию бис-пиразольных производных **85** [65].



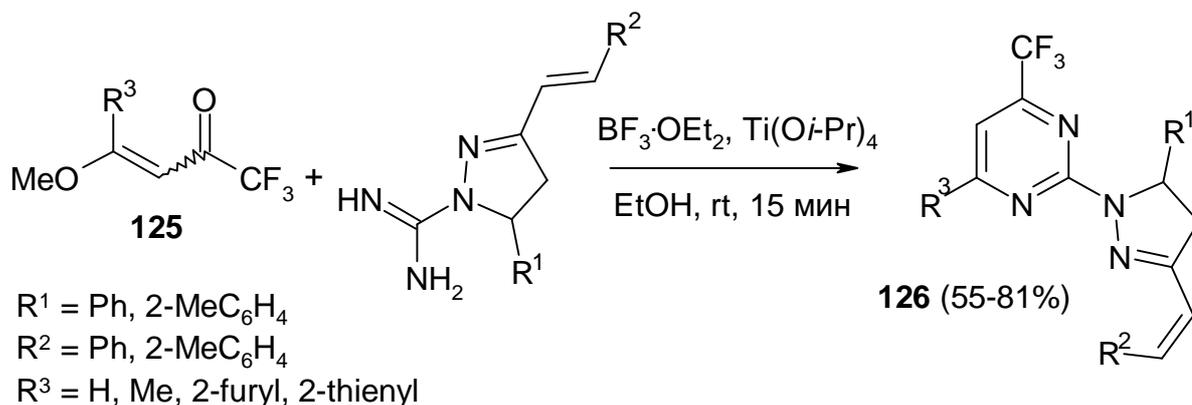
Другим необычным бинуклеофилом является N-гуанидинобензилимин и его производные, которые в реакции с енонами дают соответствующие пиримидины с хорошими выходами [83].



Помимо амингуанидинов, для синтеза бис-гетероциклических систем могут использоваться бинуклеофилы, уже имеющие в структуре гетероцикл. Так, N-[(5-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]гуанидин реагирует с CF<sub>3</sub>-енонами с образованием соответствующего (N-пиразолиламино)пиримидина **124** [84].



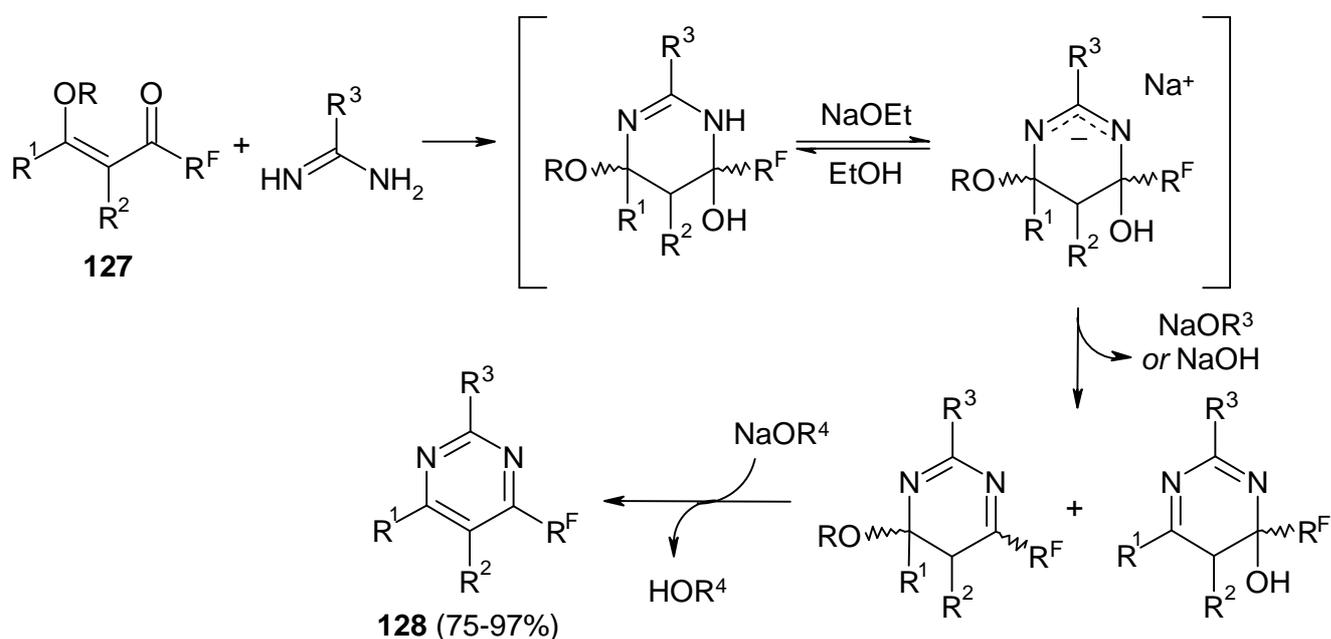
Похожий способ получения пиразолил-пиримидинов был представлен научной группой из Бразилии [85]. Соответствующие бис-гетероциклы **126** образуются в присутствии кислот Льюиса за короткое время с хорошими выходами.



Наряду с производными мочевины в реакции циклоконденсации в качестве бинуклеофилов используют также амидины [22; 31; 78; 86-88]. Результаты некоторых реакций перфторалкил- и (трихлорметил)енонов с амидинами представлены в таблице 4.

Поиск оптимальных условий универсального и эффективного синтеза пиримидинов из CF<sub>3</sub>-енонов и амидинов был предпринят недавно [86]. На примере конденсации ариламидинов с 2-этоксивинил(дифтор)кетонем **127** авторы показали решающую роль растворителя в лёгкости сборки пиримидинового ядра. Как и следовало ожидать, первому этапу – присоединению по

Михаэлю – благоприятствуют протонные растворители: в этаноле при температуре 5°C реакция протекает тотчас же после генерирования амидина из его соли после добавления этилата натрия. Последующий этап – ароматизация молекулы интермедиата – является скоростью-лимитирующей стадией всего каскада превращений. В спиртах, которые обычно используются для получения пиримидинов, ароматизация протекает медленно, и целевые гетероциклы образуются с умеренным выходом. Напротив, полярные апротонные растворители (DMSO, DMF, DMAc) оказывают промотирующее влияние, смещая равновесие между основанием и анионом амидина в направлении последнего, что в итоге приводит к увеличению скорости элиминирования алкоксигруппы и ароматизации цикла.



$R^F = CF_3, CHF_2$

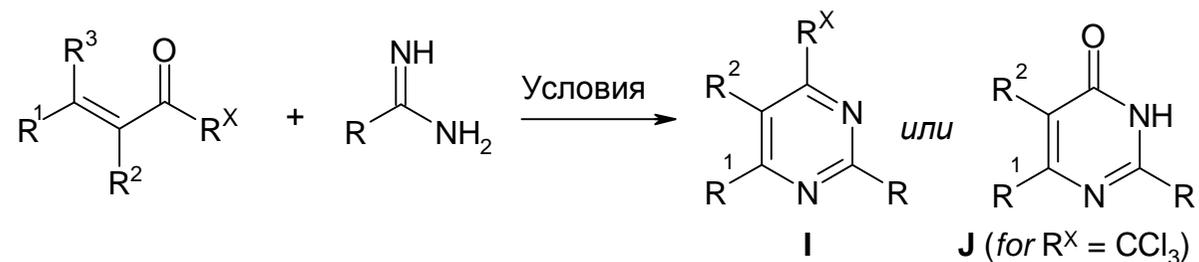
$R^3 = Ph, 4-XC_6H_4$  (X= MeO,  $BrC_6H_4$ ), 2-thienyl,

6-Br-2-Pyridinyl, 4-Pyridinyl, *cyclo*-Bu

R = Me, Et;  $R^1 = H, Me$ ;  $R^2 = H, COOMe, COOEt$

solvent = EtOH, PhMe, THF, DMF, DMAc, DMSO

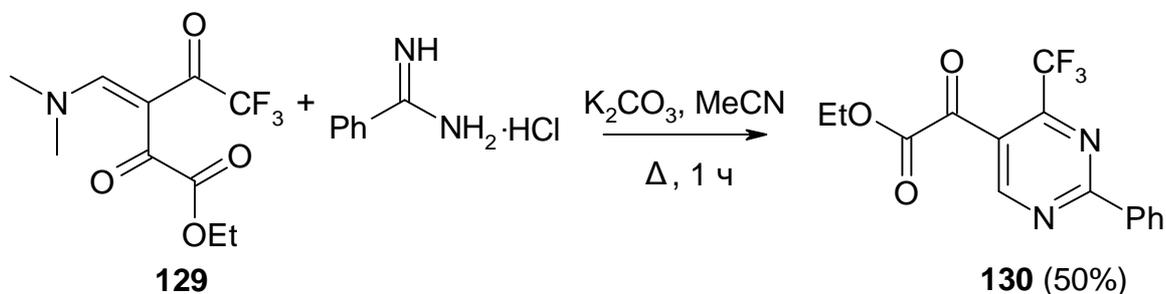
Таблица 4. Реакция перфторалкил- и (трихлорметил)енонов с амидинами и 2-метилтиоизоурейной



№	Исходный енон				Амидин	Условия	Продукт (выход, %)	Ссылка	
	енон	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>					R <sup>X</sup>
1	<b>12</b>	MeS	H	MeS	CF <sub>3</sub>	Me, MeS	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN, Δ, 16-40 ч	<b>I</b> (24-58)	[22]
2	<b>32</b>	H	H	EtO	CClF <sub>2</sub>	Ph	AcONa, ксилол, Δ, 7.5 ч	<b>I</b> (73)	[31]
3	<b>108, 109</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	H	MeO	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub>	H, Me, Ph, MeS, 1-pyrazolyl	MeOH, Δ, 20 ч	<b>I</b> (38-89)	[78]
4	<b>129</b>	NMe <sub>2</sub>	C(O)C(O)OEt	H	CF <sub>3</sub>	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN, Δ, 1 ч	<b>I</b> (50)	[87]
5	<b>131</b>	H, Me, MeO, <i>i</i> -Pr, Ph, 4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2-thienyl, 2-furyl, 2-naphthyl	H	Cl, MeO, EtO	CF <sub>3</sub> , CHF <sub>2</sub> , C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> , C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	1-β-D- ribofuranosyl	(i) DMF, 80°C, 6-8 суток; (ii) AcOH, Δ, 14 суток	<b>I</b> (38-73)	[88]
6	<b>132</b>	H, Me, Et, Pr, Bu, <i>i</i> -Bu, CH <sub>2</sub> Br, Ph, 4-XC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (X = Cl, Br, Me, OMe)	H	MeO, EtO	CCl <sub>3</sub>	Ph	NaOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 15 мин	<b>J</b> (55-90) <sup>a</sup>	[89]
7	<b>133</b>	1-BrX (X = Et, Pr, Bu, <i>i</i> -Bu, Bn)	H	MeO	CCl <sub>3</sub>	Ph	NaN, THF, Δ, 16 ч	<b>J</b> (60-97) <sup>a</sup>	[90]

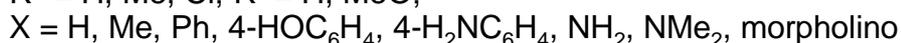
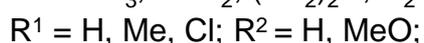
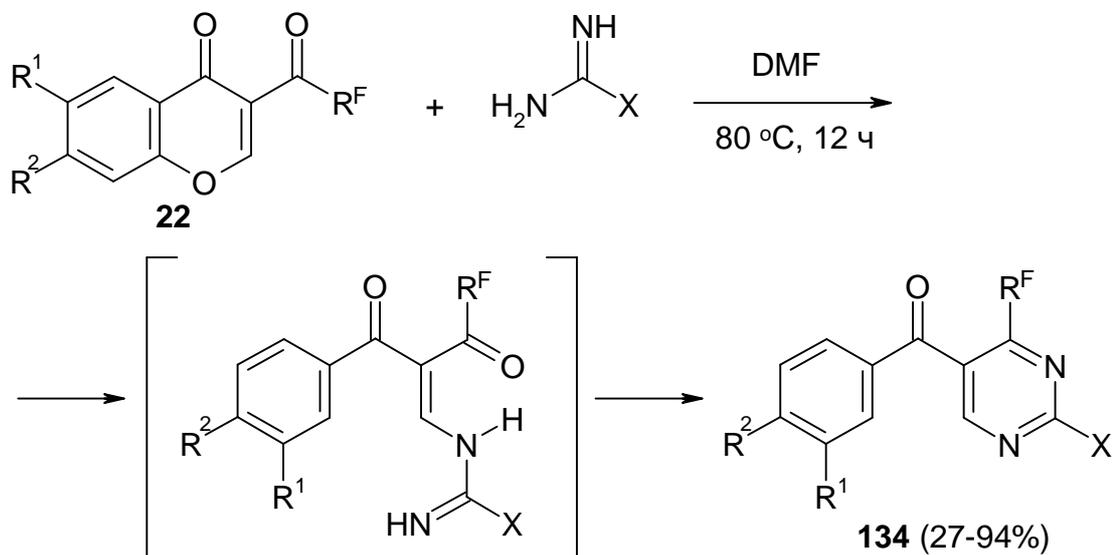
<sup>a</sup> Для CCl<sub>3</sub>-енона наблюдается галоформное расщепление фрагмента CCl<sub>3</sub>.

В статье [87] продемонстрирована уникальная роль группы  $\text{CF}_3$ : при её наличии реакция протекает по  $\beta$ -углероду двойной связи и карбонильному углероду трифторацетильной группы с образованием ароматического цикла **130** (Таблица 4, строка 4). Нефторированные заместители (преимущественно арильные и гетарильные) у карбонильной группы приводили к продукту циклоконденсации по  $\beta$ -карбонилу или смеси обоих продуктов реакции.



2-Метокси(винил)трихлорметилкетоны в реакции с бензамидином образуют пиримидиноны с высокими выходами (Таблица 4, строки 6, 7) [89; 90]. При этом  $\text{CCl}_3$ -группа подвергается галоформному расщеплению.

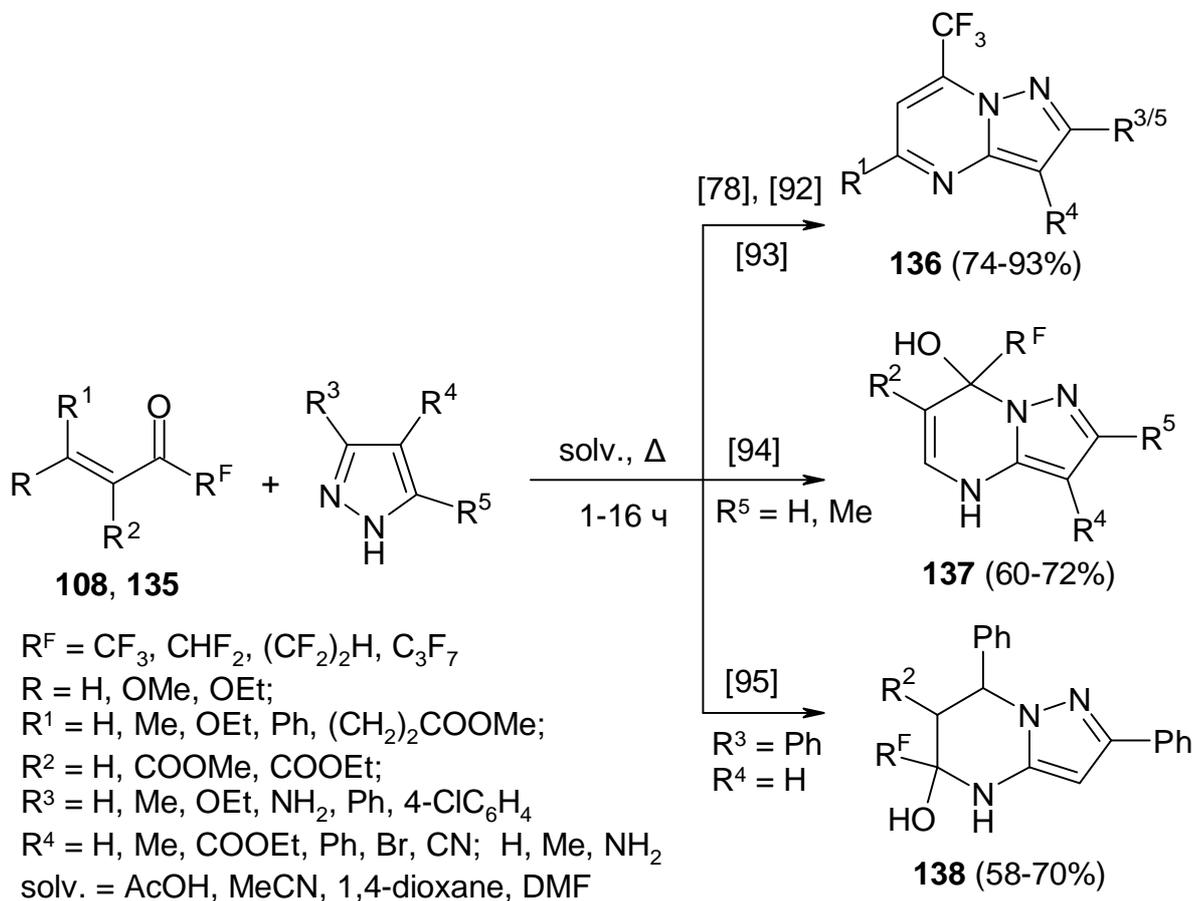
Наконец, полифторацетилхромоны **22** и их гетероаналоги также являются ценными субстратами в синтезе полифторалкилпиримидинов [91]. Реакция с амидами и гуанидинами сопровождается перераспределением исходного пиранового цикла, в результате образуются соответствующие пиримидины **134**.



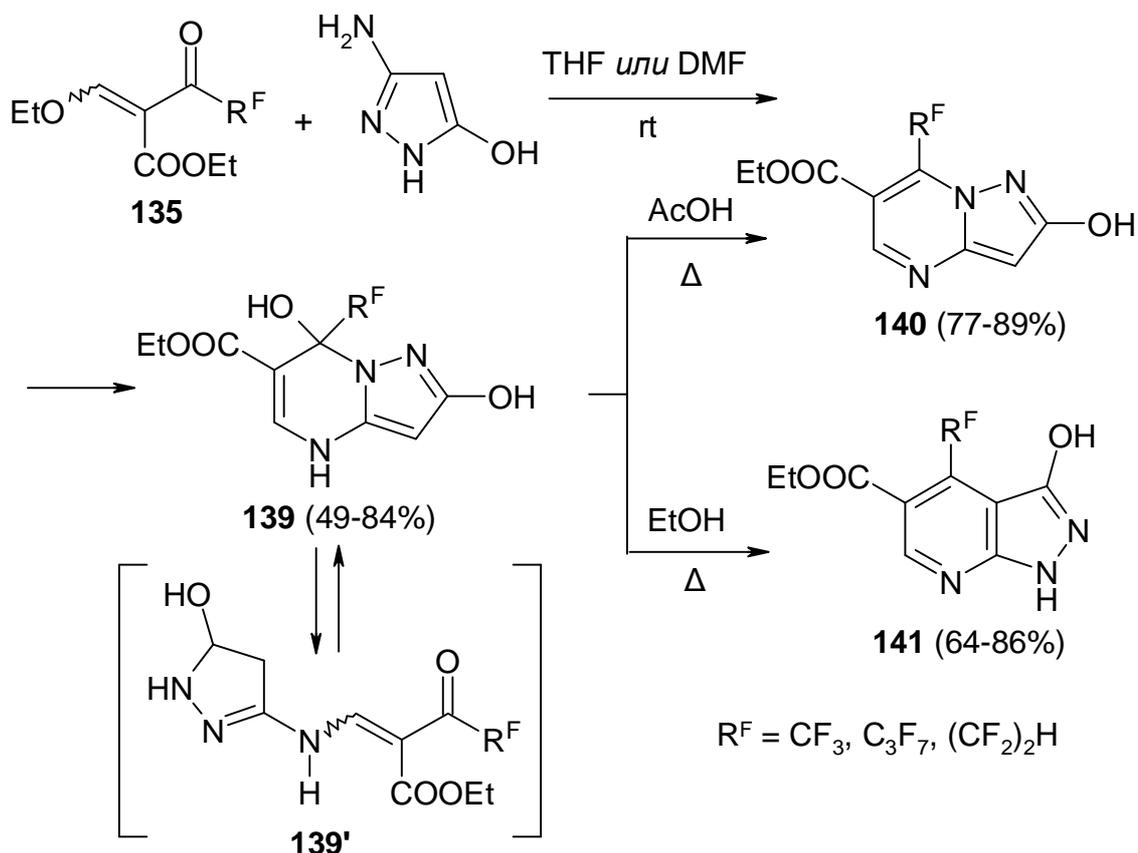
Ещё один важный класс бинуклеофилов, используемых для синтеза пиримидинов – это аминоазолы. Научными группами из России и Бразилии были проведены реакции  $\text{CF}_3$ - и  $\text{CCl}_3$ -

енонов с аминопроизводными пиразола [78; 92-97], триазола [95; 96; 98; 99], имидазола [96], бензимидазола [97; 100; 101] и тиазола [78].

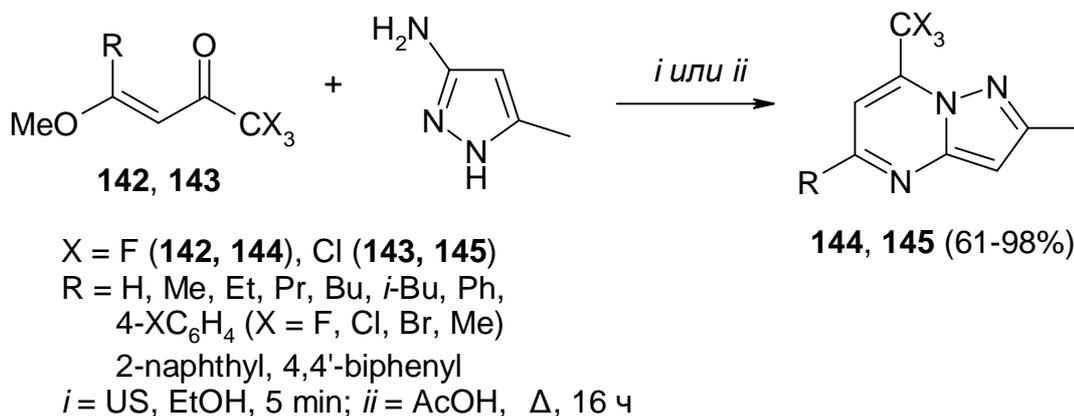
Так, аминопиразолы в реакции с различными енонами дают соответствующие пиразолопиримидины **136** или их ди- (**137**) и тетрагидроаналоги (**138**), в зависимости от условий [78; 92-95] и строения исходных реагентов.



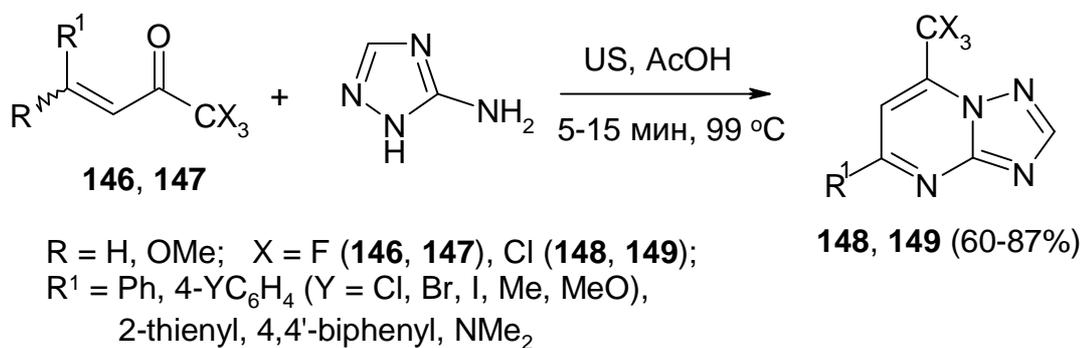
Как видно из схемы, результат взаимодействия существенно зависит от условий эксперимента. Так, Горяевой с коллегами было показано, что аминопиразолы как N,N-бинуклеофилы в реакции с енонами **135** легко образуют пиримидинкарбоксилаты **139** [96]. При длительном кипячении в ледяной уксусной кислоте эти производные претерпевали дегидратацию, превращаясь в пиразолопиримидины **140**. Напротив, изомерные им пиразолопиримидины **141** были неожиданно выделены при попытке их перекристаллизации из спирта. По мнению авторов, наблюдаемое превращение протекает через ациклический интермедиат **139'**, который выступает как C-нуклеофил. Такой тип рециклизации характерен только для полифторалкилсодержащих пиразолопиримидинов и не наблюдался для их нефторированных аналогов.



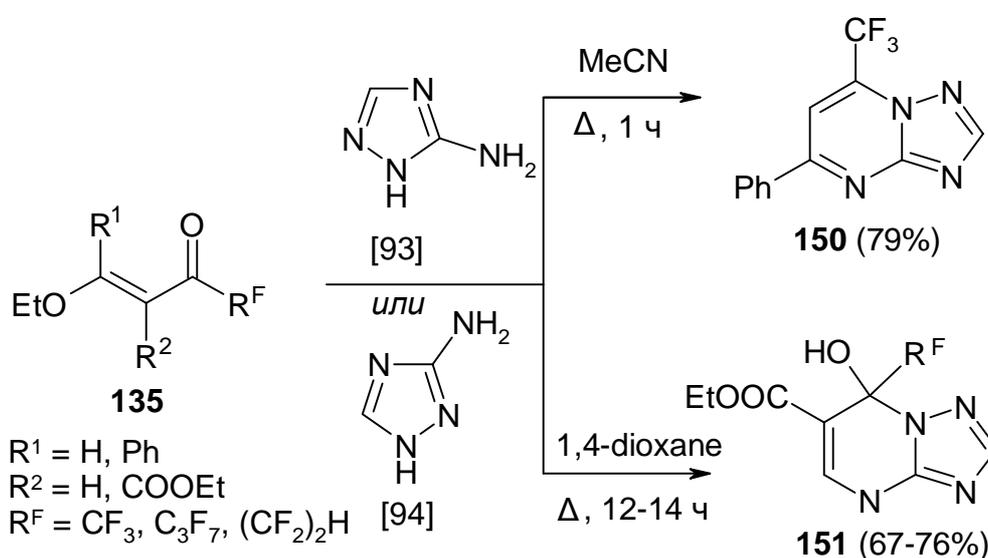
Ультразвуковое облучение (ultrasound / US) позволяет значительно сократить время реакции, а также способствует повышению выходов продуктов в сравнении с обычным нагреванием. Научная группа из Бразилии успешно применила метод US в синтезе пиразолопиримидинов [97], что позволило сократить время синтеза с 16 часов до 5 минут [98]!



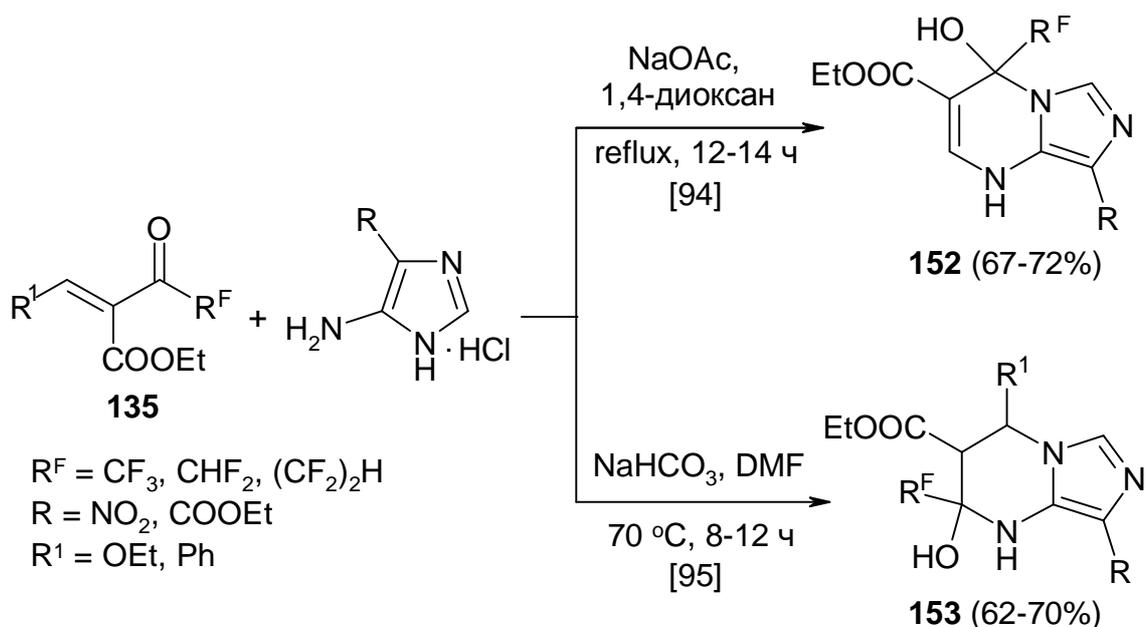
В этих же условиях 2H-3-амино[1,2,4]триазол реагирует с  $\beta$ -метоксивинил(тригалогенметил)кетонами **146** и **147** [99]. Авторы провели сравнение US метода и «классических» условий (при нагревании). Так, если при кипячении в уксусной кислоте реакция завершается через 6 часов, то использование ультразвукового облучения позволяет сократить время реакции до 5-15 минут.



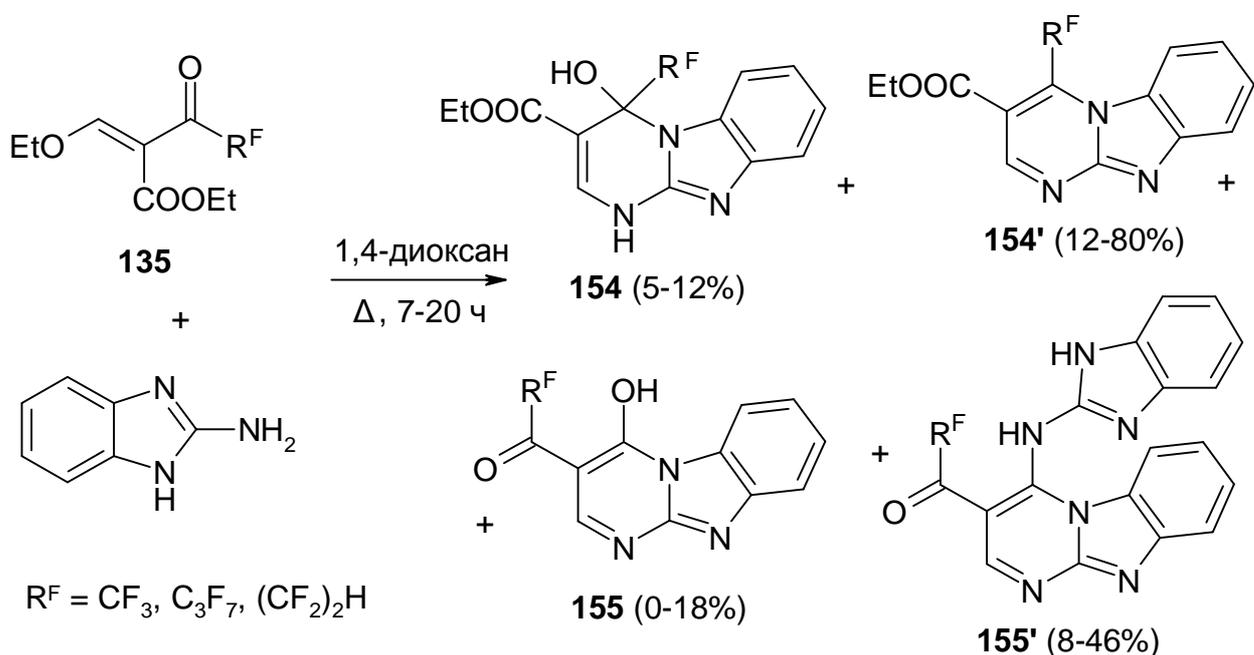
Другие примеры реакций енонов с аминотриазолами встречаются в работах [93; 94; 100]. Во всех случаях реакция протекает строго региоселективно с образованием соответствующих 7-полифторалкил(триазоло)пиримидинов.



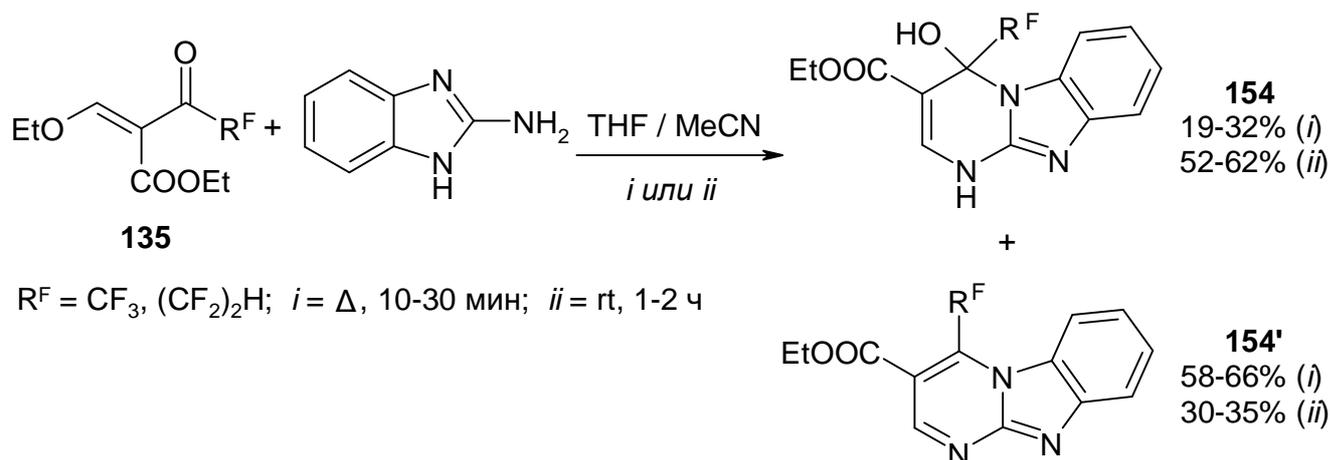
Авторы работ [94; 95] также ввели в эту реакцию аминиоимидазольный цикл. В результате, в зависимости от заместителя в положении 4 кетона **135**, селективно образуются либо 7-перфторалкил- (R<sup>1</sup> = OEt) (**152**), либо (R<sup>1</sup> = Ph) 5-перфторалкил(имидазоло)пиримидины (**153**).



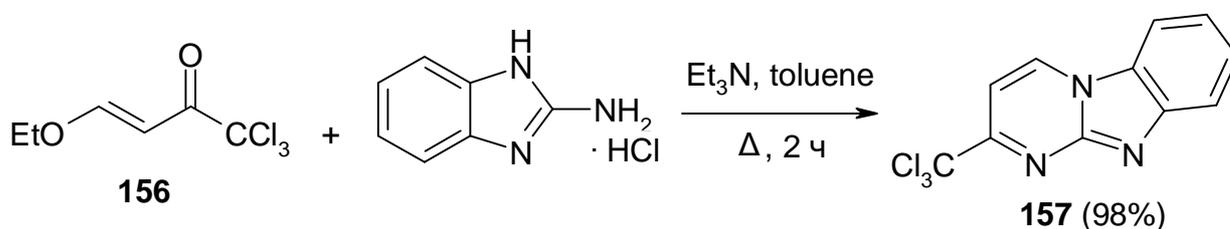
Ещё одна статья, посвящённая синтезу имидазопиримидинов, описывает взаимодействие фторированных енонов с 2-аминобензимидазолом [101]. Реакция в данном случае протекает неселективно: почти во всех случаях образуется смесь из продуктов конденсации по двойной связи и фторацильной группе (**154** и **154'**) и по двум карбонильным группам (**155** и **155'**) с невысокими выходами.



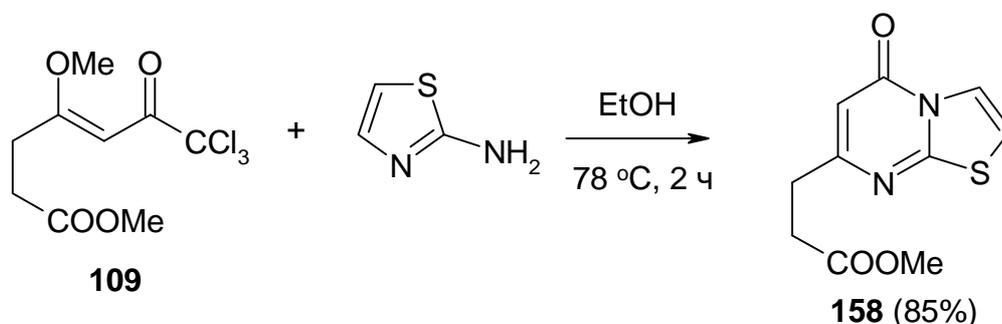
Такие неоднозначные результаты побудили авторов изучить влияние растворителя на направление реакции, и результаты были опубликованы в их следующей статье [102]. Так было найдено, что образованию продуктов **154** и **154'** благоприятствуют апротонные растворители. Исключением является ДМФА, кипячение в котором сопровождалось интенсивной полимеризацией исходных реагентов.



Любопытно, что 2-этоксивинил(трихлорметил)еноны **156** также способны реагировать с бензимидазолом, давая при этом 5- $CCl_3$ -имидазолпиримидины. Трихлорметильный фрагмент при этом сохраняется [103].

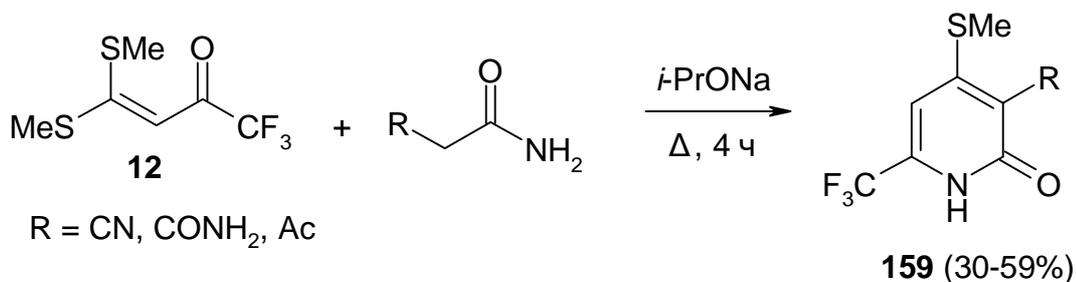


В то же время, в работе [78] в реакции  $CCl_3$ -енона с 2-аминотиазолом образуется тиазолпиримидин, однако при этом трихлорметильный фрагмент подвергается галоформному расщеплению.



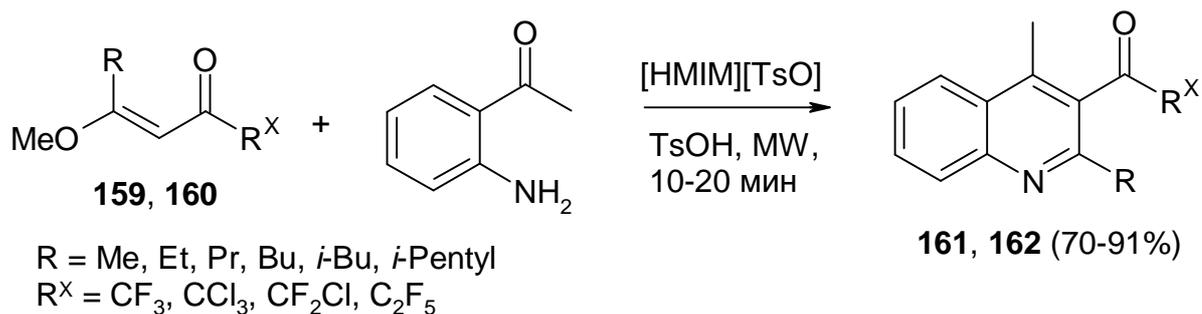
#### б) Получение пиридинов и хинолинов

Пиридин является важным структурным фрагментом природных биологически активных веществ, таких как алкалоиды (никотин и абазин) и витамины группы В, а также лекарственных препаратов (например, кордиамин). Для сборки пиридинового кольца могут применяться такие C,N-нуклеофилы, как амиды с активной  $\alpha$ -метиленовой компонентой. Например, взаимодействие ди(метилсульфанил)винил(трифторметил)кетона **12** с амидами завершается образованием пиридонов [22].



Другие примеры получения пиридинов из CF<sub>3</sub>-енонов уже были приведены в работах, посвящённых синтезу пиразолов [60] и пиримидинов [96] соответственно (см. Разделы 1.1.1 и 1.1.2)

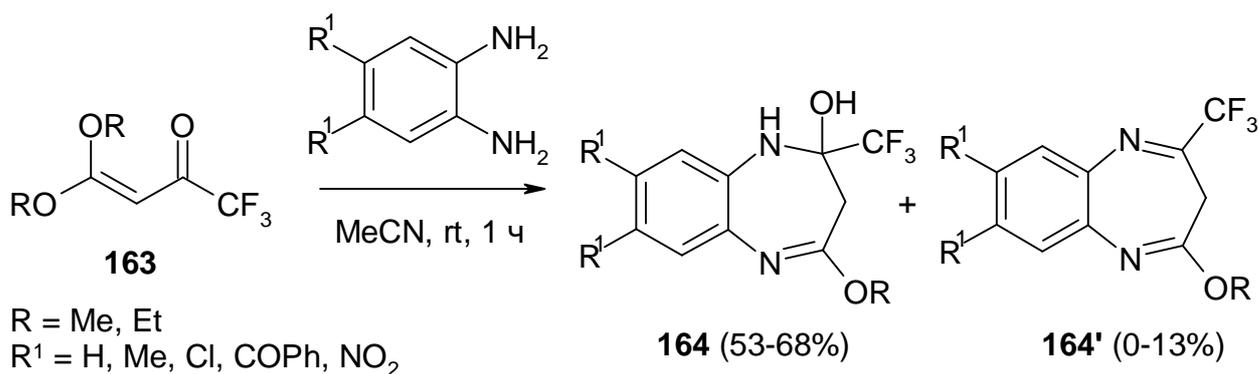
Хинолины как производные пиридинов являются очень важным структурным фрагментом, входящим в состав многих биологически активных соединений и лекарственных препаратов, проявляющих антималярийное действие [104]. Один из классических методов синтеза хинолинов основан на конденсации замещённых анилинов с карбонильными соединениями, содержащими активную  $\alpha$ -метиленовую компоненту (синтез Фридендера). Однако его применение для получения полифункциональных производных хинолина, несущих электроноакцепторную полигалогеналкильную группу в положении 3, было ограничено из-за труднодоступности исходных реагентов. Бонакорсо с сотрудниками предложили метод, основанный на использовании 2-аминоацетофенона и ставших уже доступными 2-алкоксивинил(полигалогеналкил)кетонов [104]. Подбирая оптимальные условия синтеза хинолинов, авторы нашли, что наилучшие результаты получаются, если реакцию проводить в ионных жидкостях при микроволновом облучении. В этом случае удаётся достичь высоких выходов (70 – 91%) целевых гетероциклов за короткое время (10-20 минут).



### 1.1.3. Синтез семичленных гетероциклов

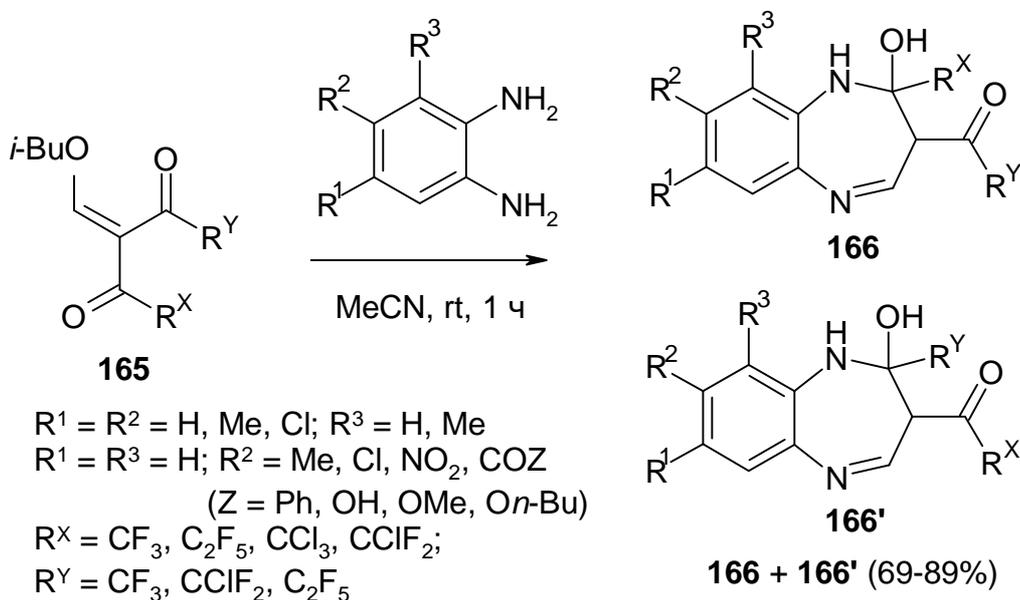
Бензо[*b*][1,4]дiazепины входят в состав многих биологически активных соединений, в первую очередь, успокоительных препаратов (например, *Diazepam*). Общая схема синтеза 1,4-бензодиазепинов включает взаимодействие *o*-фенилендиамина и его производных с различными акцепторами Михаэля. Так, научная группа из Японии ввела

2,2-диалкоксивинил(трифторметил)кетоны в реакцию с симметричными *o*-ариленаминами [105].



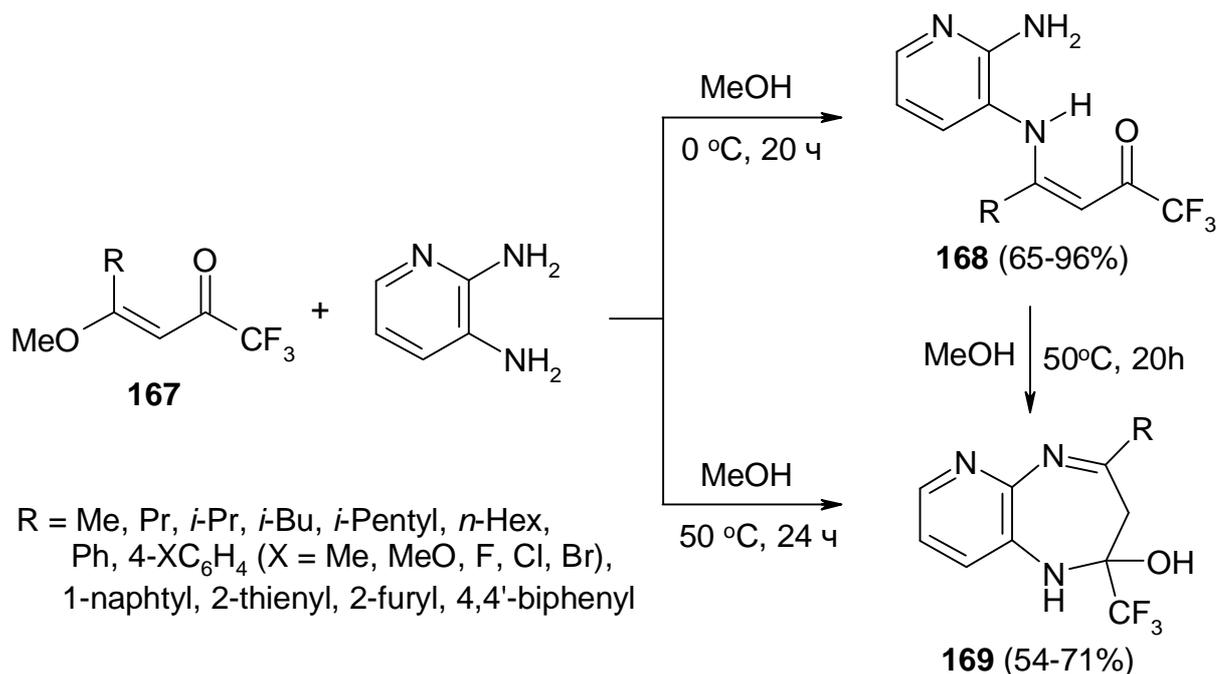
В результате в мягких условиях была получена смесь дигидродиазепинола **164** и 1,4-диазепина **164'**. Дегидратировать соединения **164** до Diazepin **164'** удалось при нагревании в вакууме.

В работе [106] авторы использовали в качестве субстратов более сложные системы –  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные (полигалогеналкил)дикетоны **165**. Последние реагируют неселективно, давая дигидродиазепинолы в виде смеси двух региоизомеров (**166** и **166'**). Дегидратировать полученные соединения до 1,4-бензодиазепинов не удалось. Стоит отметить, что трихлорметильный заместитель в ходе реакции сохраняется, что обусловлено, судя по всему, мягкими условиями синтеза.



Несколько иной подход к Diazepin с использованием 2,3-диаминопиридина в качестве бинуклеофила был предложен Бонакорсо и сотрудниками [107]. Так, на первой стадии образуются пуш-пульные аминоеноны **168**. Если проводить реакцию при охлаждении (MeOH, 0°C), то они могут быть выделены с высоким выходом. Последующее продолжительное нагревание в метаноле позволяет превратить интермедиаты в Diazepin **169**. Целевые

гетероциклы могут быть получены в одну стадию при нагревании реакционной смеси в метаноле.



В отличие от  $\text{CF}_3$ -енонов **167**, 2-алкоксивинил(трихлорметил)кетоны реагируют с 2,3-диаминопиридином в схожих условиях, образуя соответствующие диазепиноны [108] за счёт галоформного расщепления  $\text{CCl}_3$ -фрагмента.

## 1.2. РЕАКЦИИ ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ(АЛКИНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

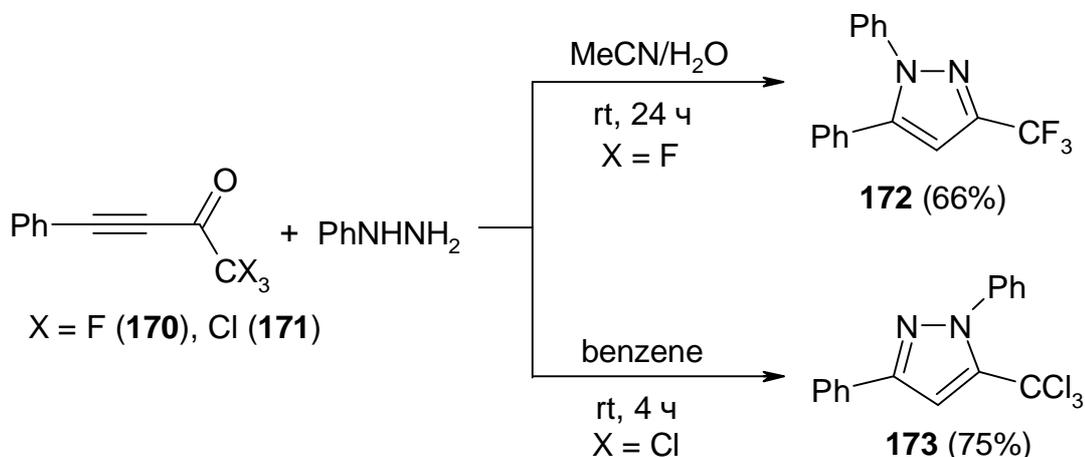
В отличие от трифторметил(алкенил)кетонов, их ацетиленовые аналоги изучены в гораздо меньшей степени. При этом полифторалкилсодержащие ацетиленовые кетоны как строительные блоки обладают рядом достоинств: высокая полярность тройной связи и различная природа электрофильных  $sp$ - и  $sp^2$ -центров полифторалкил(алкинил)кетонов – что делает их особенно ценными в синтезе фторсодержащих гетероциклов. К тому же реакции  $\text{CF}_3$ -инонов с несимметричными бинуклеофилами протекают зачастую с лучшей селективностью по сравнению с 1,3-дикарбонильными соединениями [109-111]. За рассматриваемый период было опубликовано немного работ, и почти все посвящены синтезу пиразолов.

### 1.2.1. Синтез пятичленных гетероциклов

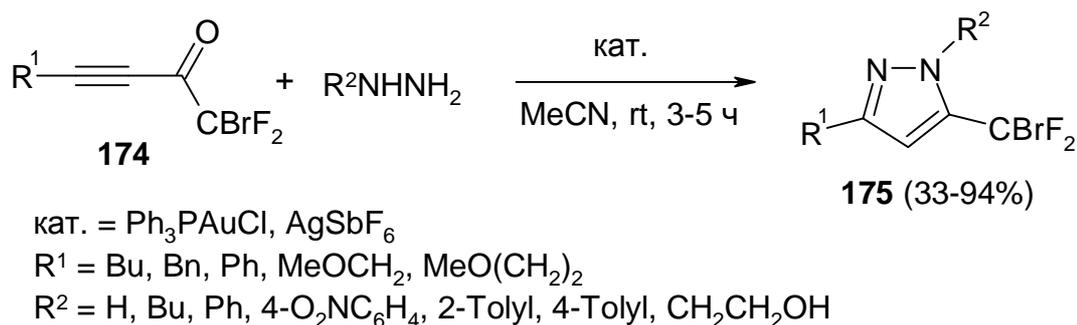
#### а) Получение пиразолов

Впервые  $\text{CF}_3$ -пиразолы были легко получены при взаимодействии трифторметилированных инонов **170** с незамещённым гидразином [112]. Как уже упоминалось в разделе 1.1.1, монозамещённые гидразины *a priori* могут давать смесь изомерных пиразолов. Направление реакции зависит от условия её осуществления и строения исходных реагентов.

Например, взаимодействие фенилгидразина с  $\text{CF}_3$ -инонами **170** в водном ацетонитриле при комнатной температуре завершается образованием исключительно 3-трифторметилпиразола **172** с хорошим выходом [113]. В другой работе [114]  $\text{CCl}_3$ -иноны **171** реагируют с фенилгидразином в бензоле, давая 1,5-пиразолы **173** [114].



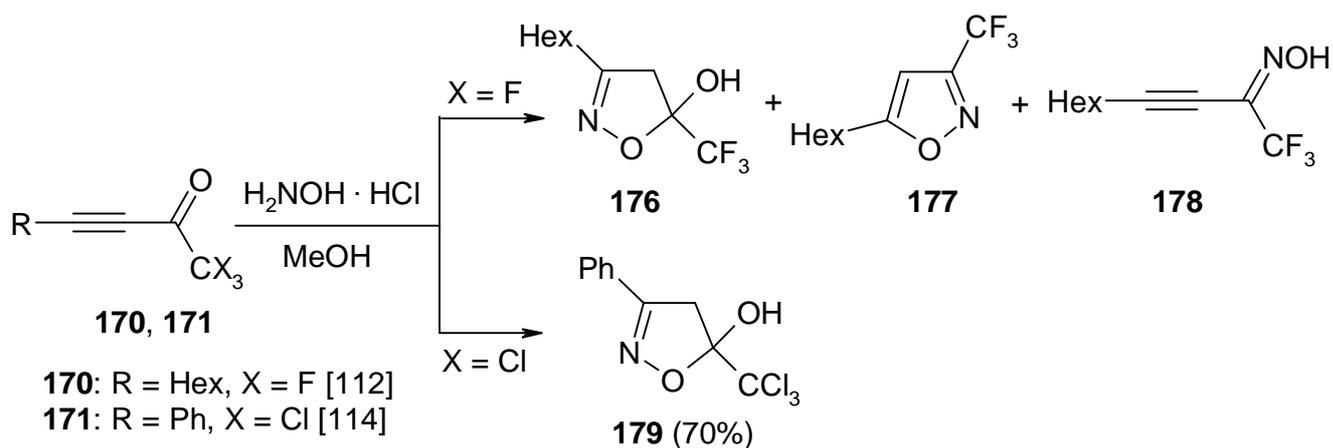
Селективный синтез 5-тригалогенметилпиразолов основан на реакции замещённых гидразинов с бромдифторметил(алкинил)кетонами **174**, катализируемой кислотами Льюиса [115].



Мягкие условия, широкий спектр использования замещённых гидразинов и ацетиленовых кетонов, а также региоспецифичность реакции – несомненные преимущества предложенного авторами подхода к  $\text{CBrF}_2$ -пиразолам.

#### б) Получение изоксазолов

В своей пионерской работе, посвящённой синтезу трифторметилированных гетероциклов, Линдерман отмечал образование сложной смеси изоксазола **176**, дигидроизоксазола **177** и оксима **178** в реакции гексил(трифторацетил)ацетилена **170** с гидроксиламином [112]. В аналогичной реакции фенилзамещённый  $\text{CCl}_3$ -инон **171** селективно был превращён в 5-трихлорметил-4,5-дигидроизоксазол **179** с выходом 70% [114].



Несмотря на достаточно жёсткие условия (длительное кипячение в метаноле в присутствии пиридина), трихлорметильная группа сохраняется в ходе реакции, что является несомненным преимуществом использования инонов по сравнению с енонами для синтеза  $\text{CCl}_3$ -содержащих гетероциклов.

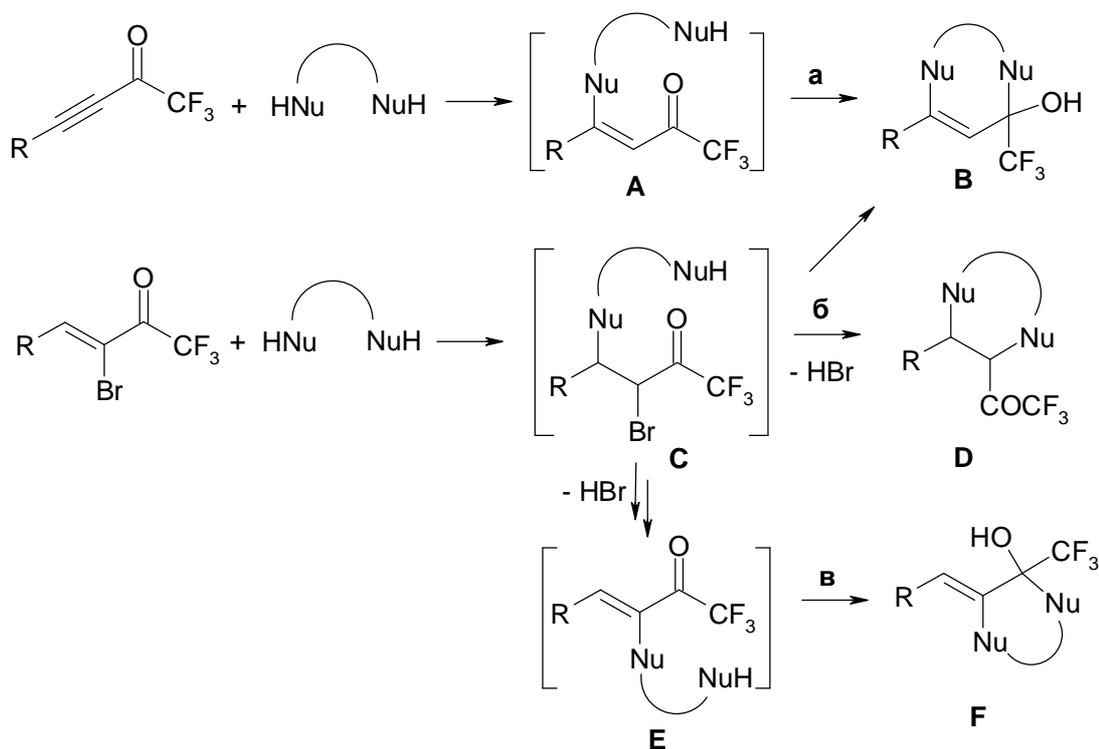
### 1.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог анализу способов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, имеющих полифторалкильный заместитель, следует отметить всё возрастающий интерес химиков-синтетиков к дальнейшему развитию синтонного подхода, основанного на использовании простых и легкодоступных непредельных полигалогеналкилсодержащих кетонов. Среди последних особое место занимают перфторалкильные производные (чаще всего,  $\text{CF}_3$ -еноны и иноны). Взаимодействие  $\text{CF}_3$ -(алкенил)- и (алкинил)кетон с различными бидентатными нуклеофилами позволяет получать разнообразные типы гетероциклов, природа которых нередко существенно зависит от строения исходных реагентов и условий проведения реакции. Вместе с тем, к сожалению, некоторые из предложенных в последнее десятилетие методов имеют те или иные ограничения и не могут рассматриваться как универсальные. Более того, иногда целевые соединения образуются с низкой селективностью, что значительно снижает ценность таких методов. Принимая во внимание важность фторированных азотсодержащих гетероциклических систем, дальнейшее совершенствование известных методов их синтеза и разработка новых подходов к построению целевых структур до сих пор остаётся актуальной проблемой.

## 2. $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫЕ ТРИФТОРМЕТИЛКЕТОНЫ В СИНТЕЗЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Взаимодействие  $\text{CF}_3$ -енонов и -инонов с азотцентрированными (N,N- и N,O) бинуклеофилами открывает возможность получения различных азагетероциклов, размер и природа которых определяются строением бинуклеофила и биелектрофила. Наличие в структуре субстратов двух различных по природе электрофильных центров ( $\beta$ -углерод кратной связи и атом углерода карбонильной группы) способствует селективному образованию одного изомера в реакции с несимметричными бинуклеофилами. Как правило, на первом этапе происходит присоединение по Михаэлю (Схема 1). Полученные аддукты **A** или **C** легко превращаются в циклические **B** или **D** за счёт атаки карбонильной группы вторым гетероатомом нуклеофила (пути **а** и **б**). В случае галогеноенонов после образования аза-аддукта **C** внутримолекулярная циклизация может протекать как классическая реакция нуклеофильного замещения, приводящая к созданию капто-дативной системы **E**. Циклизация последней завершается созданием гетероциклического остова **F** (путь **в**).

Схема 1.



Как видно из обзора литературы, ацетиленовые трифторметилкетоны изучены в гораздо меньшей степени, чем  $\text{CF}_3$ -еноны, хотя, согласно немногочисленным публикациям, они могут служить ценными исходными в синтезе гетероциклов. Химия же

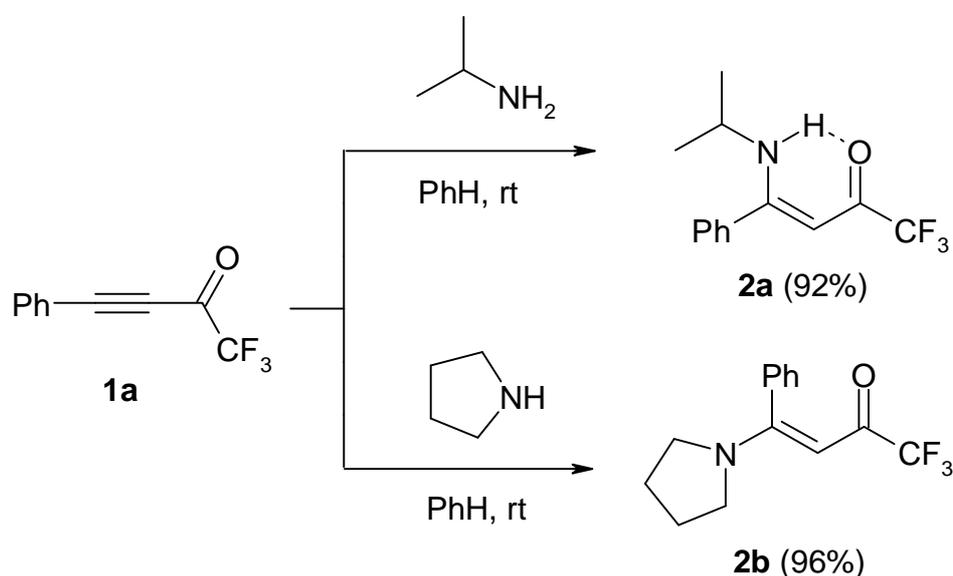
трифторметил(бромалкенил)кетонов до недавнего времени оставалась *terra incognita*. Разработка эффективных методов получения трифторметилованных пяти-, шести- и семичленных азгетероциклов на основе реакции  $\text{CF}_3$ -инонов и  $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -броменов с бинуклеофилами и составило предмет этой диссертационной работы.

## 2.1. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(АЛКИНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

### 2.1.1. Реакции с первичными и вторичными аминами

Трифторметил(алкинил)кетоны способны реагировать с нуклеофилами по типу 1,2- или 1,4-присоединения. Хемоселективность реакции изучалась на примере взаимодействия инона **1a** с эквимолярными количествами изопропиламина и пирролидина (Схема 2).

Схема 2.



Найдено, что в обоих случаях реакция протекает легко по типу 1,4-присоединения, приводя к аминокетонам с почти количественным выходом. Так, в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР обоих аддуктов наблюдается синглет олефинового протона, свидетельствующий о наличии двойной связи в структуре продукта. В то же время, в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР сохраняется квартет карбонильной группы в области 170-180 м.д., а также появляются два синглета, принадлежащие олефиновым атомам углерода в области 165-170 м.д. ( $\text{C}_\beta$ ) и 90 м.д. ( $\text{C}_\alpha$ ). Стереохимия полученных соединений была определена с помощью 2D ЯМР-спектроскопии (NOESY). Так, наличие кросс-пиков между олефиновым протоном и *орто*-протоном бензольного кольца однозначно подтверждает (*Z*)-конфигурацию аминокетона **2a**. Исключительное образование *Z*-изомера в этом случае легко объясняется возникновением внутримолекулярной водородной связи за счёт карбонильного кислорода и водорода вторичной аминогруппы. Напротив,

аминоенон **2b** представляет собой исключительно *E*-изомер, на что указывают проявляющиеся в спектре взаимодействия олефинового протона с пирролидиновым фрагментом.

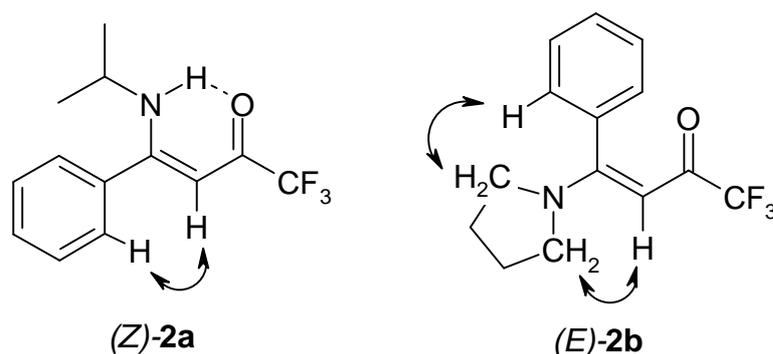


Рис. 1. Характеристичные взаимодействия в спектрах ЯМР NOESY  
аминоенонов **2a** и **2b**

Полученные результаты согласуются с данными квантово-химических расчётов методом B3LYP//6-311+G. Так, для аминоенона, содержащего третичную аминогруппу, *Z*- и *E*-изомеры одинаково устойчивы, тогда как для аминоенона, содержащего вторичную аминогруппу, структура с внутримолекулярной водородной связью (*Z*-изомер) на 6 ккал/моль энергетически выгоднее.

Таким образом, было установлено, что первичные и вторичные амины присоединяются к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи иона. Известно, что реакции нуклеофилов с ненасыщенными соединениями протекают по типу *транс*-присоединения, приводя к образованию *Z*-изомеров. В случае, когда полученный аминоенон не имеет возможности стабилизации за счёт образования внутримолекулярной водородной связи, возможна его геометрическая изомеризация. Это явление обусловлено существенным снижением энергетического барьера вращения вокруг двойной связи в пуш-пульных системах [116].

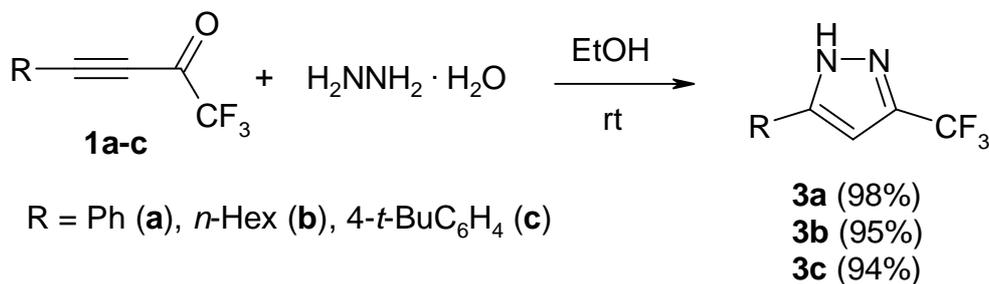
Введение бинуклеофилов в реакцию с ионами открывает возможность *one-pot* синтеза гетероциклических соединений внутримолекулярной циклизацией образующихся в качестве интермедиатов пуш-пульных *Z*-аминоенонов. Для синтеза CF<sub>3</sub>-содержащих азотных гетероциклов мы ввели в реакцию с CF<sub>3</sub>-ионами такие бинуклеофилы, как гидразин, гидроксилмин, ацетамидин, этилендиамин и его производные.

### 2.1.2. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-ионов с гидразином и его производными

В литературе описаны примеры реакций гидразина с ацетиленовыми кетонами, завершающихся сборкой пиразольного кольца [112-115]. Нами был осуществлён «зелёный» синтез трифторметилсодержащих пиразолов, основанный на взаимодействии ионов **1a-c** с эквимолярным количеством гидразингидрата при комнатной температуре в этаноле. Реакция

завершается менее чем за два часа, а образующиеся пиразолы выделены с почти количественным выходом (Схема 3).

Схема 3.



Предложенный метод синтеза производных пиразола удовлетворяет всем требованиям зелёной химии, а именно: реакция является атом-экономной и протекает в «зелёном» растворителе (этанол) без нагревания и катализатора, с выделением нетоксичного побочного продукта (воды). При этом целевые гетероциклы образуются с высоким выходом за короткое время.

Использование несимметричных 1,2-бинуклеофилов в реакции с 1,3-бизэлектрофилами предполагает образование двух изомерных гетероциклов. В случае монозамещённых гидразинов возможно образование как 1,3-, так и 1,5-пиразолов (где 3 и 5 – положение трифторметильной группы в цикле). Анализ литературных данных показал, что в подавляющем большинстве работ взаимодействие  $\beta$ -алкоксиалкенил(трифторметил)кетонов с монозамещёнными гидразинами завершается смесью изомеров с преобладанием 1,5-пиразола (см. раздел 1.1.1). Та же тенденция наблюдается и для ацетиленовых CCl<sub>3</sub>- [114] и CBrF<sub>2</sub>-кетонов [115], которые дают преимущественно 5-трифторметил-1*H*-пиразолы (см. раздел 1.2.1). Другие нефторированные иноны, как правило, дают смесь пиразолов и гидразонов. Лишь недавно появилось сообщение о селективном получении 3-трифторметилпиразолов [113].

Мы установили, что CF<sub>3</sub>-иноны **1** легко взаимодействуют с монозамещёнными алкил- и арилгидразинами уже при комнатной температуре: целевые пиразолы получают с высокими выходами и (что особенно ценно) с высокой селективностью.

Конфигурация каждого из изомеров была определена при помощи ЯМР-спектроскопии методами <sup>1</sup>H – <sup>1</sup>H 2D NOESY и <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C 2D HMBC (Рис. 1). В спектре преобладающего изомера **4e** присутствуют три интенсивных кросс-пика между группой NCH<sub>2</sub>, *орто*-протоном бензольного кольца и олефиновым протоном. Напротив, для изомера **5e** наблюдается интенсивный NOE пик между олефиновым и метиленовым протонами, а также отсутствуют какие-либо корреляции между протонами арильной и алкильной групп.

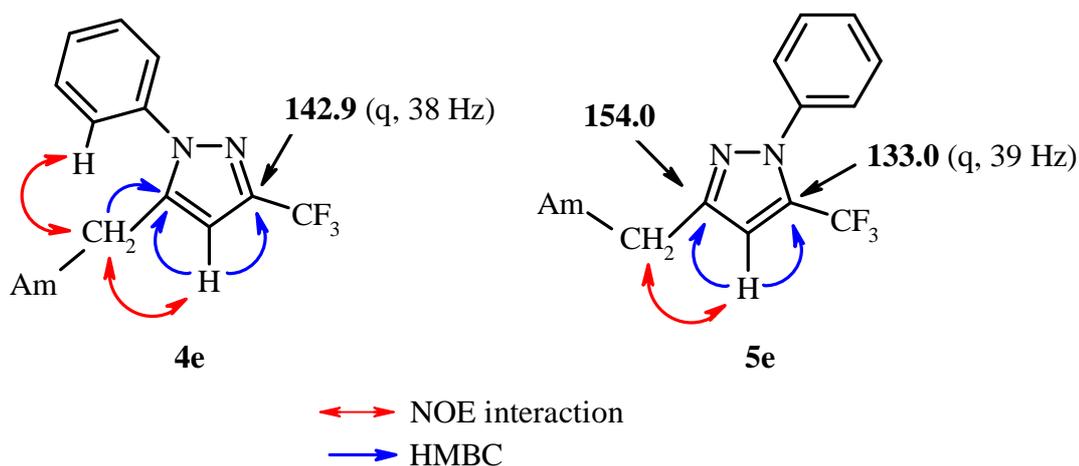
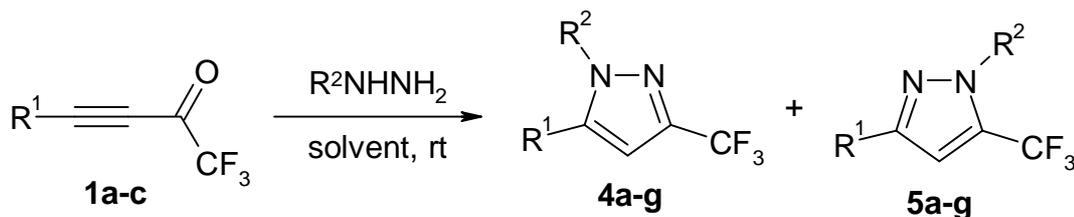


Рис. 1. Основные корреляции NOESY и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC для пиразолов **4e** и **5e**

Соотношение **4** : **5** зависит напрямую от строения исходного гидразина, а также используемого растворителя (Таблица 1).

Таблица 1. Влияние растворителя на соотношение изомерных пиразолов



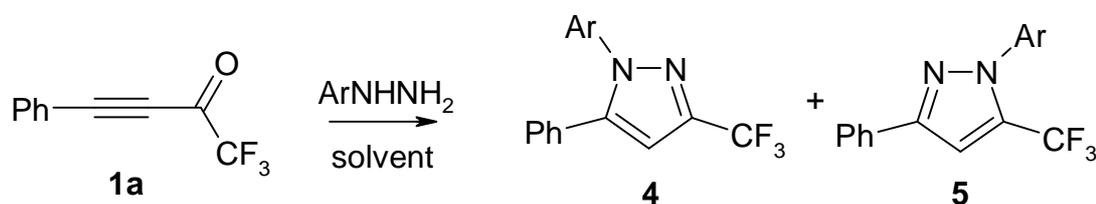
№	Продукты	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Растворитель	Выход (4 + 5), %	Соотношение 4 : 5 <sup>b</sup>
1	<b>4a</b> + <b>5a</b>	Ph	Et	EtOH	82 <sup>a</sup>	96 : 4
2	<b>4b</b> + <b>5b</b>	Hex	Et	EtOH	74 <sup>a</sup>	94 : 6
3	<b>4c</b> + <b>5c</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	EtOH	90 <sup>a</sup>	99 : 1
4	<b>4d</b> + <b>5d</b>	Ph	Ph	EtOH	71	88 : 12
5	<b>4d</b> + <b>5d</b>	Ph	Ph	HFIP	98 <sup>b</sup>	98 : 2
6	<b>4e</b> + <b>5e</b>	<i>n</i> -Hex	Ph	EtOH	93	78 : 22
7	<b>4e</b> + <b>5e</b>	<i>n</i> -Hex	Ph	TFE	98 <sup>b</sup>	94 : 6
8	<b>4e</b> + <b>5e</b>	<i>n</i> -Hex	Ph	HFIP	98 <sup>b</sup>	98 : 2
9	<b>4f</b> + <b>5f</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	EtOH	95	82 : 18
10	<b>4f</b> + <b>5f</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	HFIP	82 <sup>b</sup>	98 : 2
11	<b>4g</b> + <b>5g</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH	78	91 : 9

<sup>a</sup> Выход только продукта **4**. <sup>b</sup> Определено методом  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопии.

Наиболее высокая селективность (вплоть до 99 : 1) наблюдалась для реакции ионов **1a-c** с этилгидразином в этаноле (Таблица 1, строки 1-3), в то время как реакция с фенилгидразином в тех же условиях менее селективна (Таблица 1, строки 4, 6, 9). Повысить избирательность образования пиразолов в последнем случае удалось путём тщательного подбора растворителя. Так, в случае, когда синтез проводился в трифторэтанол (TFE) или гексафторизопропанол (HFIP), соотношение изомерных пиразолов увеличилось до 98:2 (Таблица 1, строки 5, 7, 8, 10). Недавно было показано похожее влияние HFIP и TFE на селективность образования пиразолов из 1,3-дикарбонильных соединений и метил- и фенилгидразинов [117].

Подбирая оптимальные условия, мы нашли, что результат реакции существенно зависит от природы растворителя. Так, если в протонных растворителях (EtOH, HFIP или TFE) доминантным остаётся 1,3-пиразол **4** (Таблица 2, строки 4-8), то в высокополярных апротонных растворителях (лучше всего ДМСО) соотношение региоизомеров **4** : **5** достигает 2 : 98 (Таблица 2, строки 1-3). Таким образом, изменяя лишь природу растворителя, мы научились с высокой селективностью получать тот или иной изомерный пиразол.

Таблица 2. Влияние растворителя на селективное образование пиразолов



№	Ar	solvent	условия	продукты	Выход (4 + 5), %	Соотношение 4 : 5 <sup>a</sup>
1	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	140 °C, <i>p</i> -TSA	<b>4h</b> + <b>5h</b>	100 <sup>a</sup>	2 : 98
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	140 °C, <i>p</i> -TSA	<b>4i</b> + <b>5i</b>	100 <sup>a</sup>	6 : 94
3	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	140 °C, <i>p</i> -TSA	<b>4j</b> + <b>5j</b>	38	2 : 98
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HFIP	rt	<b>4h</b> + <b>5h</b>	100 <sup>a</sup>	88 : 12
5	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HFIP	rt	<b>4i</b> + <b>5i</b>	100 <sup>a</sup>	94 : 6
6	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	HFIP	rt	<b>4j</b> + <b>5j</b>	90	98 : 2
7	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TFE	rt	<b>4k</b> + <b>5k</b>	80	100 : 0 <sup>b</sup>
8	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HFIP	rt	<b>4l</b> + <b>5l</b>	73	97 : 3

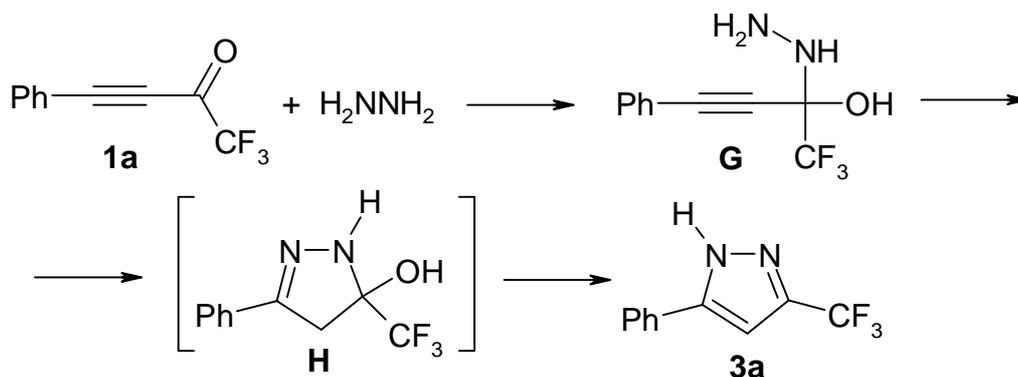
<sup>a</sup> Определено методом <sup>19</sup>F ЯМР-спектроскопии. <sup>b</sup> После колоночной хроматографии.

Таким образом, нами предложен эффективный метод селективного синтеза 3- и 5- $\text{CF}_3$ -пиразолов на основе реакции  $\text{CF}_3$ -инонов с монозамещёнными алкил- и арилгидразинами. Впервые показано, что, изменяя лишь природу растворителя, можно достичь полной инверсии соотношения изомерных  $\text{CF}_3$ -пиразолов. В литературе известна лишь одна работа [118], в которой при изучении реакции нефторированных циклических  $\beta$ -аминоенонов с метилгидразином авторы селективно получали в протонных полярных растворителях (MeOH, EtOH) 1-метил-5-ариламинопиразол, в апротонных полярных (DMF, DMSO) – 1-метил-3-ариламинопиразол.

Для изучения механизма мы провели мониторинг реакции кетона **1a** с гидразингидратом (Схема 4). Реакция протекает очень быстро, однако нам удалось зарегистрировать образование всех ключевых интермедиатов. Так, в спектре  $^{19}\text{F}$  ЯМР, записанном сразу после объединения реагентов, присутствует только один сигнал (-81.5 м.д.), принадлежащий интермедиату **G**. Сигналы ацетиленовых углеродов (82.0 и 86.7 м.д.) и кватер (83.1 м.д.,  $J = 30.5$  Гц) полуаминального атома углерода в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР, а также отсутствие пиков в области олефиновых протонов в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР подтверждают структуру полуаминала (интермедиат **G**). После выдерживания смеси при комнатной температуре в течение 20 минут в протонном спектре появляется сигнал пиразольного протона (6.68 м.д.).

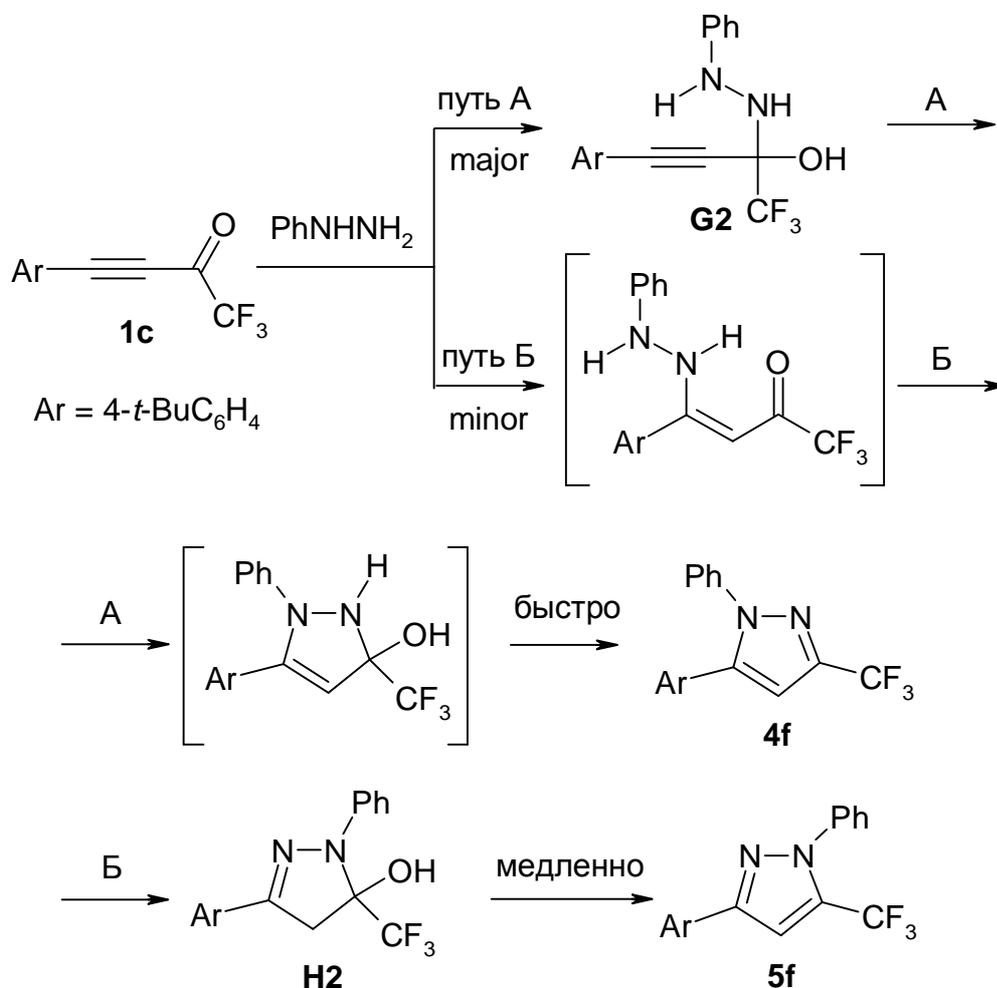
$^{19}\text{F}$  ЯМР спектр, записанный через 24 часа после смешивания реагентов, содержал сигналы двух соединений: целевой пиразол **3a** (-61.9 м.д.) и интермедиат **H** (-80.7 м.д.) в соотношении 5 : 1. Структура последнего была определена с помощью спектроскопии ЯМР. Так, в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР присутствуют два дублета метиленовой группы (3.20 м.д.,  $J = 17.6$  Гц и 3.35 м.д.,  $J = 17.6$  Гц). В то же время, в углеродном спектре наблюдаются сигналы метиленовой группы (41.8 м.д.), кватер четвертичного полуаминального углеродного атома (91.9 м.д.,  $J = 30.8$  Гц) и синглет азометинового углерода (150.1 м.д.), что не характерно для целевого пиразола **3a**, у которого азометиновый атом углерода является кватером (143.1 м.д.,  $J = 37.7$  Гц).

Схема 4.



Таким образом, данные мониторинга указывают на то, что ацетиленовые CF<sub>3</sub>-кетоны реагируют с гидразином по типу 1,2-присоединения. Для подтверждения этой схемы мы также провели мониторинг реакции ионов **1b,c** с фенилгидразином. В этом случае наблюдаемые превращения протекали по аналогичной схеме. Так, нуклеофильное присоединение гидразина к иону **1c** приводит к образованию интермедиата **G2** (Схема 5).

Схема 5.



Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, записанный через минуту после смешивания реагентов, содержит сигналы исходного иона **1c** и полуаминала **G2** (-82.0 м.д.) в соотношении 1 : 3. Структура последнего была однозначно подтверждена данными ИК и ЯМР-спектроскопии. Во-первых, сигнал -82.0 м.д. во фторном спектре близок к сигналу полуаминала **G** (см. Схему 4). Во-вторых, в протонном спектре этой же реакционной смеси присутствуют только синглеты *tert*-бутильных групп исходного иона и интермедиата в том же соотношении 1 : 3 и отсутствуют сигналы олефиновых протонов в области 4-7 м.д.. В то же время, в спектре ЯМР <sup>13</sup>C два новых синглета C<sub>sp</sub> атомов углерода в области 82 и 88 м.д., а также новый квартет четвертичного атома углерода в области 83 м.д. указывают на сохранение тройной связи и исчезновение карбонильной группы в структуре интермедиата **G2**. Наконец, в спектрах ИК наблюдаются две

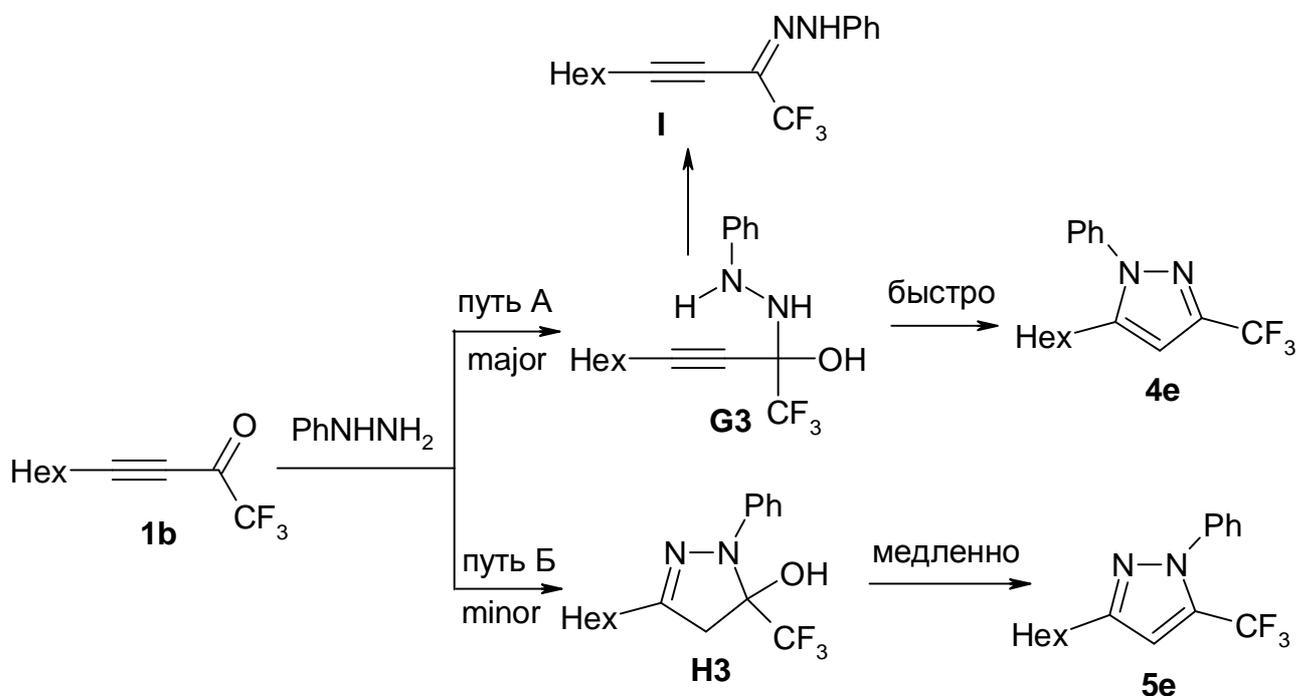
интенсивных полосы в области тройных связей 2201 (**1c**) и 2240 (**G2**)  $\text{cm}^{-1}$  соответственно, а также полосу колебаний ОН группы 3589  $\text{cm}^{-1}$  для полуаминала **G2**.

В ходе реакции интенсивность сигналов **G2** (-82.0 м.д.) уменьшается, в то время как интенсивность сигналов продукта **4f** (-62.4 м.д.) и интермедиата **H2** (-78.4 м.д.) увеличивается. Структура последнего была определена методом ЯМР-спектроскопии. Так, в протонном спектре наблюдаются сигналы АВ системы метиленовых протонов в области 3.59 и 3.73 м.д. ( $J = 17.8$  Гц). Через несколько часов наблюдалось их исчезновение и появление сигналов второго изомера **5f** (-57.9 м.д.), что подтверждает схему последней стадии всего каскада превращений.

Та же последовательность превращений была зарегистрирована при мониторинге реакции инона **1b** с фенилгидразином (Схема 6). В этом случае интермедиат **G3** (-82.5 м.д.), имеющий структуру полуаминала, в ходе реакции участвует в двух конкурирующих процессах – внутримолекулярной циклизации с образованием пиразола **4e** и дегидратации, ведущей к ациклическому гидразону **I**. Ранее сообщалось, что алкинильные гидразоны [30; 113; 119] и оксимы [120] способны циклизоваться в соответствующие пиразолы.

После 17 часов стояния при комнатной температуре содержание обоих соединений в смеси достигает 90% (по  $^{19}\text{F}$  ЯМР). Третьим продуктом реакции, по-видимому, является дигидропиразолол **H3**, который медленно отщепляет воду, давая пиразол **5e**.

Схема 6.



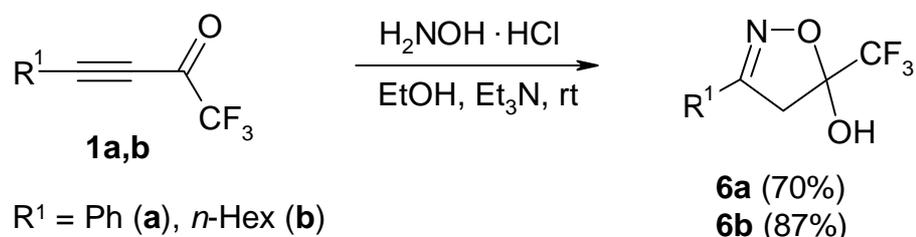
Полученные данные позволяют нам предположить, что селективность сборки пиразольного ядра зависит от строения исходных реагентов и экспериментальных условий.

Каскад превращений, приводящих к пиразолам, может начинаться либо с атаки на карбонильную группу, либо с аза-реакции Михаэля. Хорошо известно, что фторированные спирты – трифторэтанол TFE и особенно гексафторизопропанол HFIP – являются сильнейшими донорами водородной связи [121]. Они могут образовывать водородную связь с кислородом карбонильной группы исходного иона, тем самым повышая электрофильность карбонильного атома углерода. Поэтому в протонных полярных растворителях и в хлороформе взаимодействие CF<sub>3</sub>-(алкинил)кетонов с гидразинами включает стадию образования ацетиленового полуаминаля как ключевого интермедиата (см. Схемы 5 и 6, путь А). Последний далее претерпевает внутримолекулярную конденсацию, давая в итоге 3-трифторметил-1*H*-пиразол. Атака на β-атом углерода тройной связи при этом оказывается менее предпочтительной, в результате 5-трифторметил-1*H*-пиразол образуется в небольших количествах. Напротив, апротонные полярные растворители (DMSO, DMF, MeCN) направляют первичную атаку арилгидразина на β-углеродный атом (путь Б), а последующая внутримолекулярная конденсация образовавшегося аддукта Михаэля даёт целевой 5-трифторметил-1*H*-пиразол как основной продукт реакции.

### 2.1.3. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-ионов с гидроксиламином и ацетамидином

Гидроксиламин как 1,2-бинуклеофил реагирует в мягких условиях с ионами **1a,b**, давая дигидроизоксазолы **6a,b** за короткое время и с хорошим выходом (Схема 7). Реакция протекает с высокой хемоселективностью: во всех случаях образуется только один изомер. Как уже упоминалось в обзоре литературы (см. раздел 1.1.1), селективное образование одного изомера обусловлено различной природой электрофильных центров субстрата и нуклеофильных центров гидроксиламина. В отличие от реакций с участием гидразинов, первой стадией всего каскада превращений является аза-реакция Михаэля: более нуклеофильный азот атакует β-атом углерода, приводя к пуш-пульному аминoenону, который затем внутримолекулярно циклизуется за счёт атаки кислородом карбонильного атома углерода.

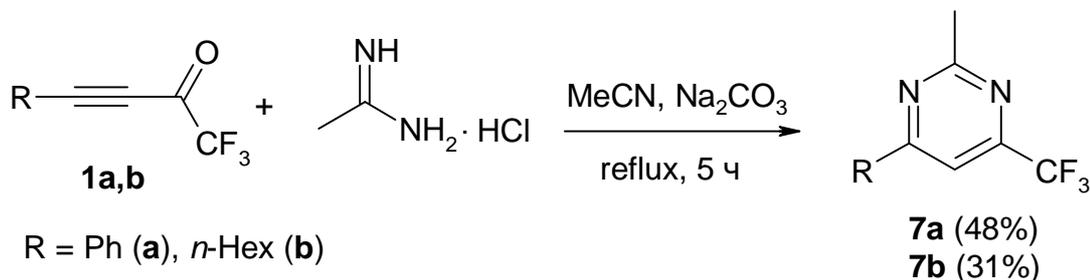
Схема 7.



Как известно, для сборки шестичленных гетероциклов в реакции с ацетиленовыми кетонами обычно используются N-C-N (или 1,3-) бинуклеофилы, а именно производные

мочевины и амидины. К сожалению, мочевины и её производные в реакции с инонами **1** оказались неактивны. Ацетамидин удалось вовлечь в эту реакцию только при кипячении в ацетонитриле (Схема 8). Целевые гетероциклы при этом были выделены с умеренным выходом.

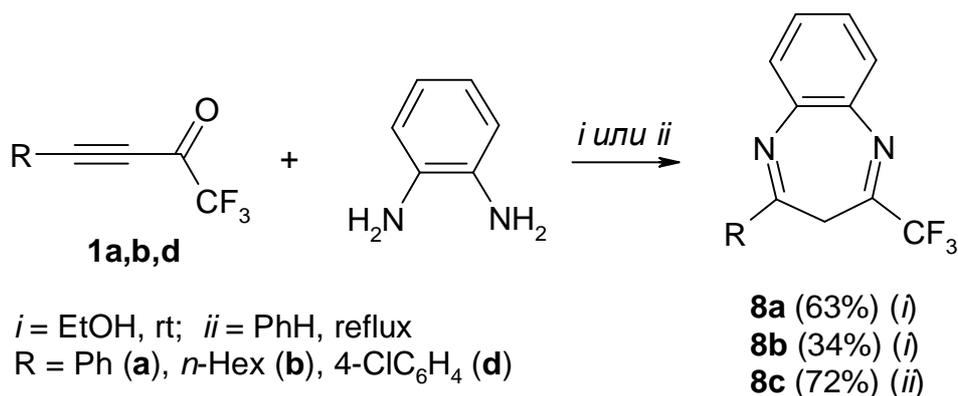
Схема 8.



#### 2.1.4. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-инонов с 1,2-диаминами

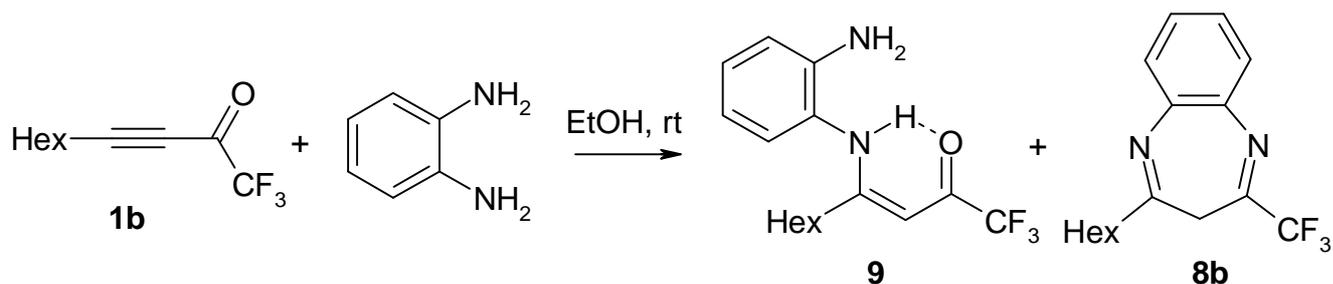
Для сборки семичленных циклов в качестве 1,4-бинуклеофила были использованы этилендиамин и его производные, содержащие первичные и/или вторичные аминогруппы. Так, реакция инонов **1a,b,d** с *орто*-фенилендиамином (*o*-PDA) завершается образованием 1,4-дiazепинов **8a-c** (Схема 9). Выделенные продукты имеют иминную таутомерную форму, что было доказано методом ЯМР-спектроскопии. Так, метиленовая группа резонирует в области 3.0-3.5 м.д. в спектре <sup>1</sup>H ЯМР и 32-36 м.д. в спектре <sup>13</sup>C ЯМР. Кроме того, в углеродном спектре присутствуют сигналы азометиновых атомов углерода в области ~144 м.д. (квартет) и 154-161 м.д. (синглет), что соответствует резонансу азометиновых атомов при -56 и -70 м.д. соответственно.

Схема 9.



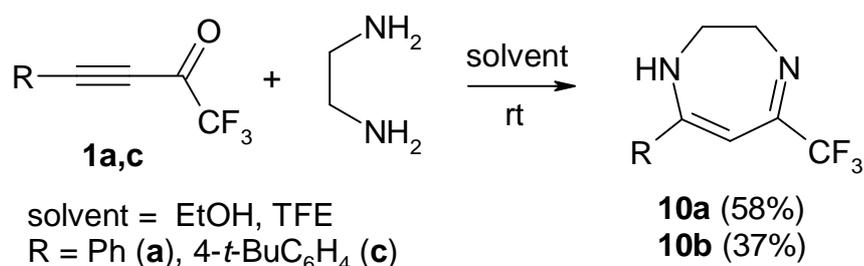
Умеренный выход в случае инона **1b** связан с медленной внутримолекулярной циклизацией моно-аддукта **9**, который, очевидно, является ключевым интермедиатом реакции циклоконденсации (Схема 10). Так, в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах выделенного с помощью колоночной хроматографии чистого пуш-пульного аминоенона **9** уже присутствуют сигналы циклического продукта **8b**, и с течением времени концентрация последнего увеличивается.

Схема 10.



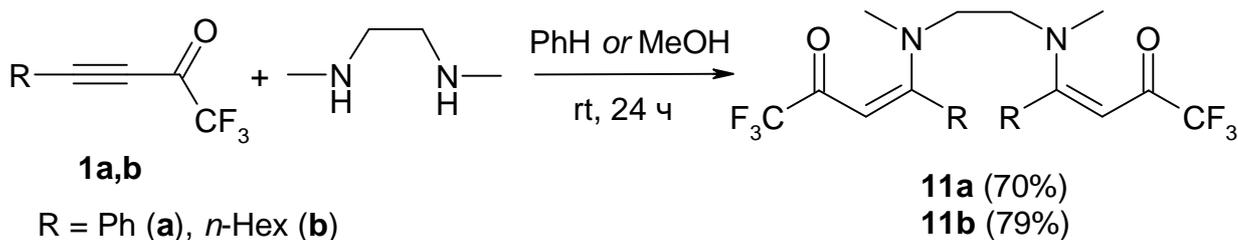
Незамещенный этилендиамин реагирует с инонами **1a,c** по аналогичной схеме с образованием диазепинов **10a,b** (Схема 11). Спектры <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР указывают на енаминную таутомерную форму гетероциклов. Так, в протонном спектре присутствует сигнал олефинового протона в области 5.3-6.0 м.д., а в углеродном – двух атомов углерода двойной связи (85-88 и 158-159 м.д.). Образование енаминной формы обусловлено, по-видимому, возникновением более длинной цепи сопряжения в молекуле гетероцикла.

Схема 11.



Введение в эту реакцию *N,N'*-диметилэтилендиамина (DMEDA) не приводит к сборке гетероциклов, в этом случае были получены бис-аддукты **11** с высокими выходами (Схема 12).

Схема 12.

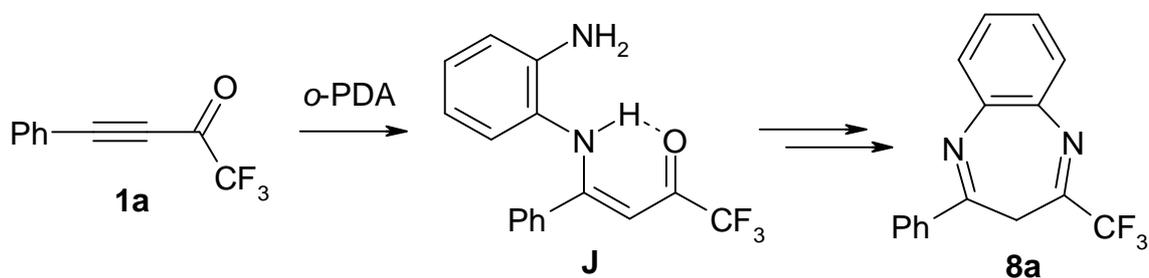


Полученные результаты позволяют сделать вывод о предпочтительности межмолекулярного присоединения к β-углероду тройной связи (а не внутримолекулярной циклизации) оставшейся вторичной аминогруппы диамина. Недавно сообщалось, что подобные соединения применялись как лиганды для образования металлomezоенов с катионами переходных металлов [122].

Для изучения механизма мы провели ЯМР-мониторинг реакции инона **1a** с *o*-фенилендиамином (Схема 13). В спектре ЯМР <sup>19</sup>F, записанном сразу после объединения реагентов, присутствуют сигналы исходного кетона **1a** (-77.8 м.д.) и двух интермедиатов (-76.5

и -83.6 м.д.) в соотношении 1 : 0.1 : 0.1. Через пять минут стояния при комнатной температуре второй интермедиат (-83.6 м.д.) полностью исчезает, и соотношение инон : интермедиат составляет 1 : 0.4, а через 30 минут – уже 1 : 1.25. Спектр  $^1\text{H}$ , записанный после исчезновения исходного кетона, содержит сигнал олефинового протона (5.80 м.д.). В то же время, в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР присутствуют квартеты карбонильной (177.5 м.д.,  $J = 33.0$  Гц) и трифторметильной (117.6 м.д.,  $J = 288.0$  Гц) групп, а также синглеты углеродов двойной связи (92.3 и 169.1 м.д.). Эти данные однозначно указывают на структуру пуш-пульного аминокетона **J**. Его *Z* конфигурация была доказана методом  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  2D NOESY: в спектре присутствует интенсивный кросс-пик между олефиновым протоном и *орто*-протонами фенильной группы. Образование только одного геометрического изомера обусловлено наличием внутримолекулярной водородной связи, увеличивающей его стабильность. После нескольких часов стояния при комнатной температуре сигнал интермедиата **J** постепенно исчезает и в то же время повышается интенсивность сигнала диазепина **8a** ( $\delta = -70.9$  м.д.). На основании полученных данных мы можем сделать вывод, что реакция диаминов с инонами протекает через образование аза-аддукта Михаэля **J** как ключевого интермедиата. Его последующая циклизация вторым нуклеофильным центром по карбонильной группе приводит к замыканию цикла, приводя в итоге к целевому гетероциклу **8a**.

Схема 13.



### 2.1.5. Заключение о реакционной способности $\text{CF}_3$ -инонов

Как показал мониторинг, взаимодействие этилендиамина и его производных с инонами протекает по схеме 1,4-присоединения с образованием на первой стадии интермедиата, имеющего структуру пуш-пульного аминокетона. Согласно опубликованным в литературе данным, та же схема характерна для реакций инонов с гидросиламином, амидинами, мочевиной и её производными. В то же время, гидразины ведут себя иначе и на первой стадии присоединяются к карбонильному атому углерода исходных  $\text{CF}_3$ -кетонов, давая ацетиленовые полуамины. Таким образом, механизм взаимодействия (место атаки электрофильного центра нуклеофилом) зависит от природы бинуклеофила, а селективность (природа нуклеофильного

центра, атакующего субстрат) – от его структуры и экспериментальных условий (главным образом, растворителя).

В итоге нами разработан простой метод синтеза пяти-, шести- и семичленных трифторметилсодержащих азаетероциклов, основанный на реакции циклоконденсации ацетиленовых  $\text{CF}_3$ -кетонов с бинуклеофилами в мягких условиях. Наличие двух различных по природе электрофильных центров в молекуле субстрата позволяет получать целевые гетероциклы с высокой селективностью. В случае  $\text{CF}_3$ -пиразолов существенное влияние на структуру продукта оказывает растворитель. Бинуклеофилы с двумя вторичными аминогруппами (например, DMEDA) не вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации, давая вместо этого бис- $\beta$ -аминоеноны.

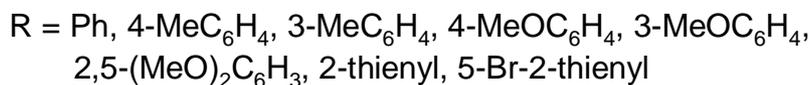
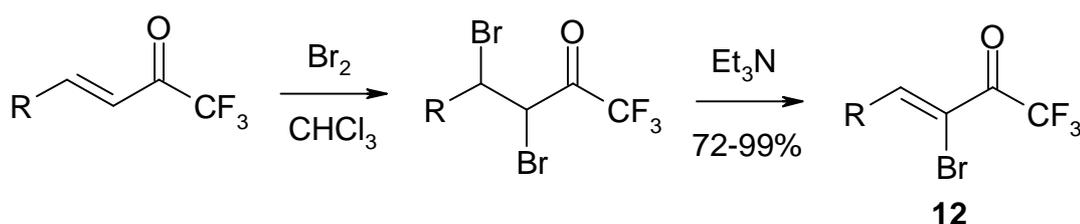
## 2.2. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(БРОМАЛКЕНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

### 2.2.1. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-броменонов с N,N'-диалкилэтилендиаминами

Анализ литературных данных показал, что CF<sub>3</sub>-еноны используются для синтеза гетероциклов в гораздо большей степени, чем их ацетиленовые аналоги. Однако большая часть работ посвящена химии (2-алкоксивинил)кетонов. Кроме того, реакция циклоконденсации CF<sub>3</sub>-енонов с бинуклеофилами позволяет получать лишь ограниченный круг гетероциклических соединений. Использование  $\alpha$ -бромзамещённых енонов в реакции с бинуклеофилами, содержащими аминный фрагмент, приводит к капто-дативным аминокетонам, которые являются потенциальными прекурсорами различных карбо- и гетероциклов. Так, в литературе известны работы, в которых капто-дативные аминокетоны, полученные из  $\alpha$ -бромалкенил(трифторметил)кетонов и вторичных аминов, легко циклизуются в трифторметиленные инденолы [123; 124]. Введение в эту реакцию бинуклеофилов открывает возможность сборки шестичленных гетероциклов, таких как пиперазин и морфолин. Следует подчеркнуть, что трифторметиленные пиперазины – очень редкий и труднодоступный тип гетероциклических соединений [125; 126].

Задавшись целью разработать метод синтеза трифторметиленовых или трифторацелированных пиперазинов, мы изучили реакцию CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -броменонов с симметрично замещёнными производными этилендиамина, рассматривая её как самый короткий путь к целевым гетероциклам. Исходные броменоны **11** были получены из соответствующих  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов по классической схеме бромирование – дегидробромирование без выделения промежуточных дибромпроизводных [123; 124] (Схема 14).

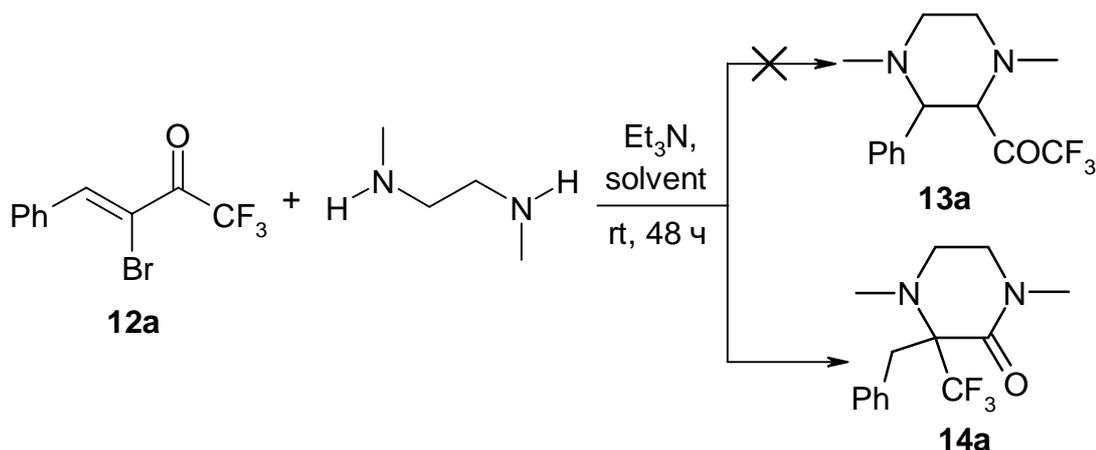
Схема 14.



При проведении реакции броменонона **12a** с N,N'-диметилэтилендиамином (DMEDA) мы предполагали, что ключевыми стадиями каскада превращений являются: присоединение по Михаэлю и внутримолекулярное замещение вторым нуклеофильным центром атома брома, завершающееся замыканием пиперазинового цикла **13a** (Таблица 3). Однако, к нашему удивлению, единственным продуктом реакции оказался его структурный изомер – пиперазин-2-он **14a**. Объяснить его образование можно лишь необычной молекулярной перегруппировкой,

сопровождается миграцией группы  $\text{CF}_3$  к соседнему атому углерода. Определяя оптимальные условия образования пиперазинов **14**, мы изучили влияние природы среды на выход целевых гетероциклов. Для этого в модельной реакции были использованы различные растворители (протонные и апротонные), имеющие существенно различающиеся значения диэлектрической проницаемости и  $\text{pK}_a$ .

Таблица 3. Влияние растворителя на выход пиперазин-2-она **14a**



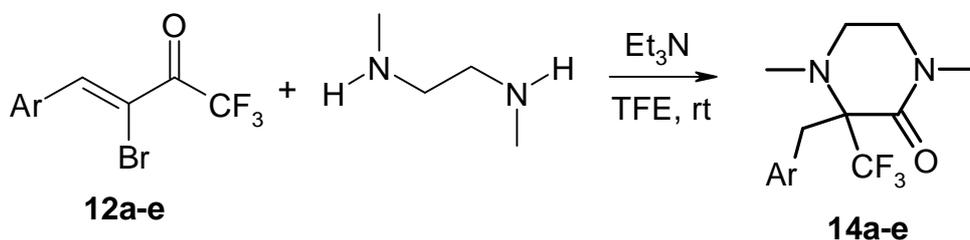
№	Solvent	Выход <b>14a</b> , % <sup>a</sup>
1	$\text{Et}_2\text{O}$	51
2	THF	59
3	benzene	24
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20
5	MeCN	50
6	DMSO	18
7	DMF	18
8	acetone	30
9	$\text{H}_2\text{O}$	0
10	EtOH	25
11	<b>TFE</b>	<b>84</b>
12	HFIP	19
13	$\text{Et}_3\text{N}$	6
14	pyrimidine	8

<sup>a</sup> Определено при помощи  $^1\text{H}$  и/или  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопии с использованием гексафторбензола или 3-фтортолуола в качестве внутреннего стандарта.

Как видно из таблицы, выход продукта реакции сильно зависит от природы используемого растворителя. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в трифторэтаноле (TFE) – протонном растворителе, имеющем достаточно подвижный атом водорода ( $\text{pK}_a(\text{H}_2\text{O}) = 12.4$ ) (Таблица 3, строка 11). Такая необычная перегруппировка также

наблюдалась в случае CF<sub>3</sub>-енонов **12b-e** (Таблица 4). Реакция протекает в мягких условиях без использования катализатора, а образующиеся 3-трифторметилпиперазин-2-оны были выделены с высокими выходами.

Таблица 4. Реакция енонов **12** с DMEDA с образованием пиперазин-2онов **14**



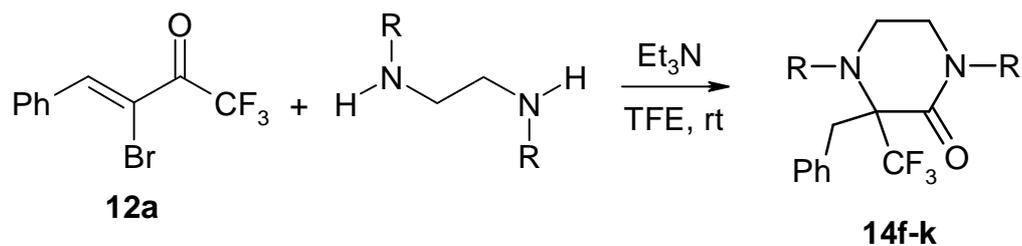
№	Ar	Выход <b>14</b> , % <sup>a</sup>
1	Ph	<b>14a</b> , 80
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14b</b> , 78
3	2,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>14c</b> , 58
4	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14d</b> , 75
5	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14e</b> , 73

<sup>a</sup> Выход выделенного продукта реакции.

Умеренный выход пиперазинона **14c**, полученного из 3-бром-4-(2,5-диметоксифенил)-1,1,1-трифторбутен-3-она-2 **12c**, связан, по-видимому, со стерическим влиянием заместителей в бензольном кольце, затрудняющим первую стадию каскада превращений – присоединение диамина по Михаэлю.

Для оценки границ применимости реакции мы обработали CF<sub>3</sub>-енон **12a** другими симметрично замещёнными производными этилендиамина (Таблица 5). В этом случае также были получены целевые пиперазины **14** с высокими выходами, что позволяет сделать вывод об общности и лёгкости протекания открытой нами реакции. Интересно, что лучшие выходы наблюдались в случае диаминов с наиболее «громоздкими» изопропильным и циклогексильным заместителями (Таблица 5, строки 2 и 4).

Таблица 5. Реакция енона **12a** с различными N,N'-диалкилэтилендиаминами



№	R	Выход <b>14</b> , % <sup>a</sup>
1	Et	<b>14f</b> , 75
2	<i>i</i> -Pr	<b>14g</b> , 87
3	Bn	<b>14h</b> , 79
4	cyclohexyl	<b>14i</b> , 85
5	allyl	<b>14j</b> , 83
6	MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>14k</b> , 79

<sup>a</sup> Выход выделенного продукта.

Структура необычных гетероциклов **14** была определена при помощи одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии. Так, в <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектрах отсутствуют сигналы олефиновых протонов и углеродов. В то же время, в протонном спектре наблюдаются протоны метиленовой группы при 3.00-3.55 м.д. в виде АВ-системы, что подтверждает присутствие фрагмента ArCH<sub>2</sub>, соединённого с асимметрическим атомом углерода. В углеродном спектре карбонильная группа резонирует в виде синглета (а не квартета, как это должно было бы наблюдаться для трифторацетилпиперазина **13**) в области 163-165 м.д., что характерно для амидного фрагмента. Квартет в районе 70 м.д. (*J* = 20 Гц) подтверждает наличие четвертичного углеродного атома в структуре, соединённого с CF<sub>3</sub>-группой. Кроме того, атомы азота существенно различаются по величине химического сдвига (-355 и -270 м.д.), резонируя в областях, характерных для достаточно основного аминного азота и менее основного азота амидной функции. Наконец, структура пиперазинона **14g** была однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 3).

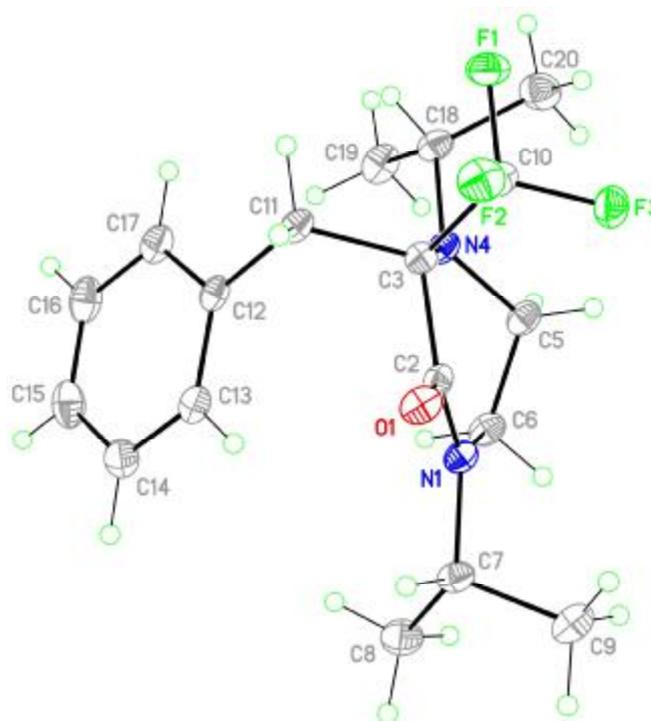
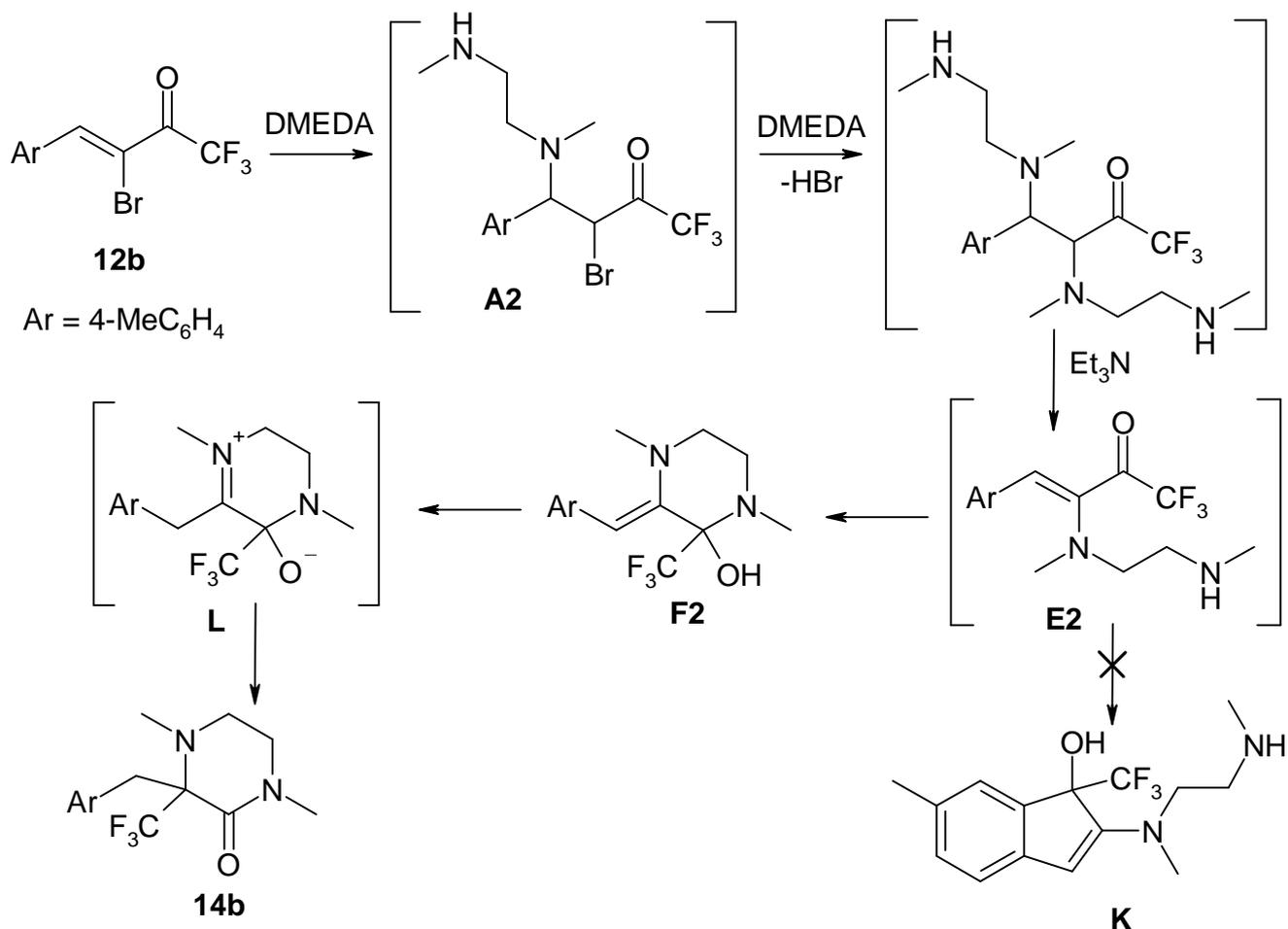


Рис. 3. Структура соединения **14g** по данным РСА

На основании данных проведённого ЯМР-мониторинга, а также литературных данных, касающихся химии капто-дативных алкенов, нами был предложен следующий механизм (Схема 15). На первой стадии образуется капто-дативная система **E2** по классической схеме: аза-реакция Михаэля, межмолекулярное нуклеофильное замещение атома брома (которое оказывается предпочтительнее внутримолекулярного замещения, приводящего к пиперазину **13**) и элиминирование молекулы DMEDA из  $\beta$ -положения аминокенона. Известно, что капто-дативные аминокеноны, образованные в реакции  $\text{CF}_3$ -енонов с вторичными аминами, самопроизвольно циклизуются в инденол **K** [123; 124], однако наличие второго нуклеофильного центра диамина направляет реакцию по иному пути. В итоге на второй стадии протекает внутримолекулярная циклизация капто-дативного аминокенона в принципиально другой интермедиат – пиперазинол **F2**. Ввиду того, что гидроксильная группа находится рядом с сильной электроноакцепторной  $\text{CF}_3$ -группой, она имеет достаточно «кислый» протон. В присутствии основного атома азота пиперазинового цикла происходит внутримолекулярный перенос протона с образованием соответствующей иминиевой соли **L**. Наконец, происходит 1,2-сдвиг трифторметильной группы как внутреннего нуклеофила к электрофильному иминиевому центру, давая в итоге целевой гетероцикл **14**.

Схема 15.



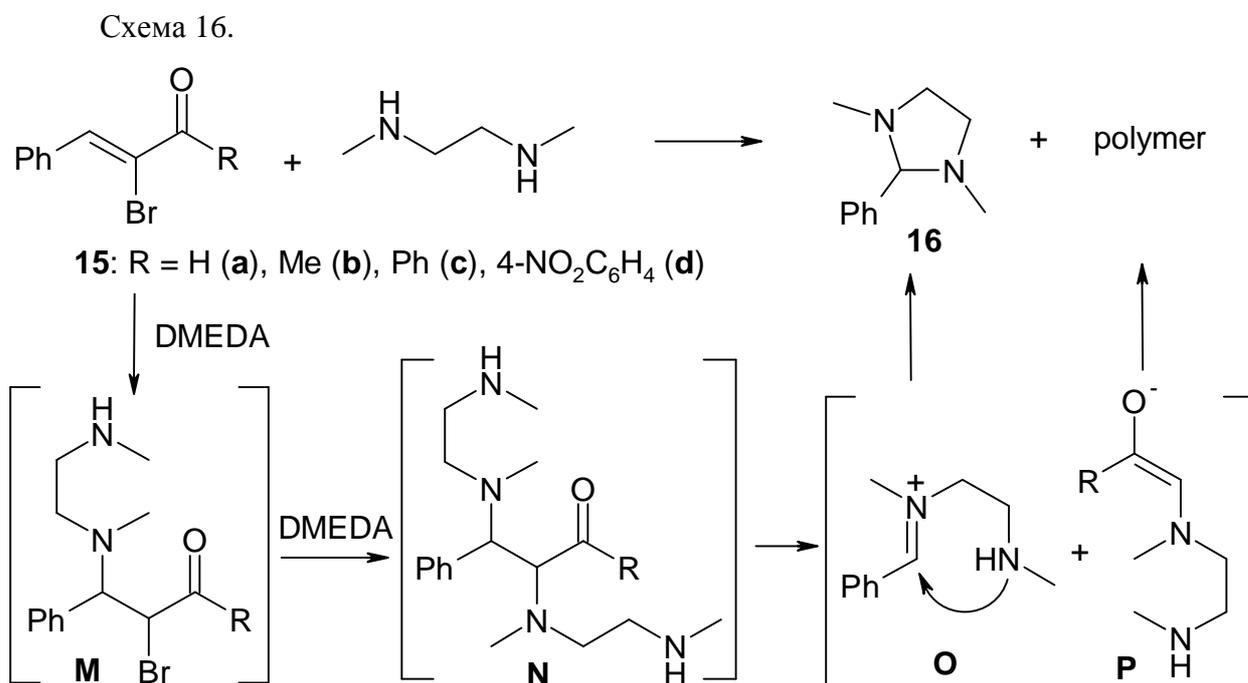
Согласно этой схеме, полярные протонные растворители должны способствовать этому процессу, что и наблюдается в случае трифторэтанола (TFE). Трифторэтанол, похоже, имеет идеальный для изучаемой реакции баланс между кислотностью (рКа 12.4 в воде, что примерно в 1000 раз выше, чем у нефторированных спиртов) и полярностью, приводя к образованию продуктов с наилучшими выходами [127]. В то же время, кислотность гексафторизопропанола (HFIP), по-видимому, слишком высока (рКа 9.3) и заметно снижает реакционную способность нуклеофила, что в итоге неблагоприятно сказывается на выходе продуктов (19% в модельной реакции).

Стоит отметить, что предложенный механизм требует присутствия карбонильной группы, соединённой с сильным электроноакцепторным заместителем. Чтобы оценить влияние заместителя у карбонильной группы на весь каскад превращений, мы ввели в реакцию с N,N'-димилэтилендиамином нефторированные кетоны и альдегиды.

Так, броменаль **15a** в этой реакции образует циклический аминаль **16** как единственный продукт реакции (по данным масс-спектрометрии) (Схема 16). Соединение **16** было выделено из реакционной смеси вместе с примесью бензальдегида вследствие его гидролиза на

силикагеле в ходе колоночной хроматографии. Данные его  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров полностью соответствуют литературным [128], на основании чего был сделан вывод о его структуре. В случае енонов **15b-d** наблюдается та же фрагментация по двойной связи. Похожая фрагментация известна в литературе: трифторметилированные алкины и галогеналкены превращаются при фрагментации в производные карбоновых кислот [129; 130].

Возможный механизм образования аминаля **16** показан на схеме 16. На первой стадии происходит присоединение по Михаэлю с образованием аддукта **M**, который при замещении атома брома вторым эквивалентом DMEDA превращается в диаминокетон **N**. Далее, в результате ретро-реакции Манниха образуется иминиевая соль **O** и производное аминокетона **P**. Именно соль **O**, циклизуясь, даёт аминаль **16**.



Анализ ЯМР спектров реакционных смесей CF<sub>3</sub>-броменоенов **12** с DMEDA показал, что фрагментация в этом случае также протекает как незначительный побочный процесс. Однако в субстратах **12** карбонильный атом углерода является намного более электрофильным центром, чем в енонах **15**, в результате атака диамина направлена именно по карбонильной группе. Таким образом, перфторалкильный фрагмент, соединённый с карбонильной группой, играет уникальную роль в образовании пиперазинонов **14**.

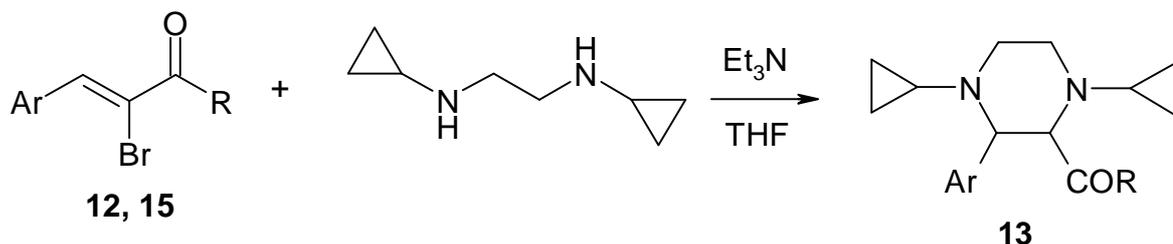
Насколько нам известно, это первый пример лёгкой миграции CF<sub>3</sub>-группы к соседнему атому углерода в гетероцикле. При анализе литературных данных, мы нашли несколько примеров похожей перегруппировки трифторметильного фрагмента [131; 132]. Например, пиперазин-замещённый полуминаль трифторацетальдегида может использоваться как трифторметилирующий агент, перенося CF<sub>3</sub>-фрагмент в присутствии *t*-BuOK. Эта методика

была использована для трифторметилирования карбонильных соединений, дисульфидов и диселенидов. В нашем случае внутримолекулярный перенос CF<sub>3</sub>-группы происходит в гораздо более мягких условиях (присутствие сильного основания *t*-BuOK не требуется), что обусловлено наличием внутреннего основного центра в молекуле.

### 2.2.2. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-броменонов с N,N'-дициклопропилэтилендиамином

Однако открытая нами перегруппировка наблюдается не для всех диаминов. Так, при взаимодействии CF<sub>3</sub>-броменонов **12** с N,N'-дициклопропилэтилендиамином в тетрагидрофуране были неожиданно получены 2-трифторацетилпиперазины **13** (Таблица 6)!

Таблица 6. Реакция енонов **12**, **15** с N,N'-дициклопропилэтилендиамином



№	Броменон	Ar	R	Продукт, выход, %
1	<b>12a</b>	Ph	CF <sub>3</sub>	<b>13a</b> , 60
2	<b>12b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>13b</b> , 63
3	<b>12d</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>13c</b> , 57
4	<b>12e</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>13d</b> , 69
5	<b>15b</b>	Ph	Me	<b>13e</b> , 62
6	<b>15c</b>	Ph	Ph	<b>13f</b> , 85
7	<b>15d</b>	Ph	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13g</b> , 89

Стоит также отметить, что, в отличие от других диаминов, N,N'-дициклопропилэтилендиамин реагирует как с фторированными (Таблица 6, строки 1-5), так и с нефторированными (Таблица 6, строки 6-8) енонами, давая соответствующие пиперазины **13**. Их структура была однозначно доказана методом ЯМР-спектроскопии. Так, два дублета в спектре <sup>1</sup>H ЯМР в районе 3.5 и 3.9 м.д., а также два синглета в области 69-70 м.д. в спектре <sup>13</sup>C ЯМР указывают на наличие фрагмента CHCH. Присутствие карбонильной группы в трифторацетильном фрагменте соответствует квартету в области ~190 м.д. (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34.5 Гц) в углеродном спектре, а синглет в области ~-79 м.д. во фторном спектре – группе CF<sub>3</sub>. В то же время, слабопольные сдвиги синглетов (200 и 208 м.д.) в спектре <sup>13</sup>C ЯМР указывают на наличие ацетильной и бензоильной групп в соединениях **13e-g**.

При проведении мониторинга реакции енона **12a** с N,N'-дициклопропилэтилендиамином нам не удалось зарегистрировать образование ни капто-дательной системы, ни пиперазина **F2** (см. Схему 15). В <sup>19</sup>F ЯМР-спектре, записанном через несколько минут после смешивания реагентов, присутствуют сигналы только исходного енона и уже образовавшегося пиперазина **13**. Очевидно, что взаимодействие енонов с дициклопропилэтилендиамином протекает по иному механизму.

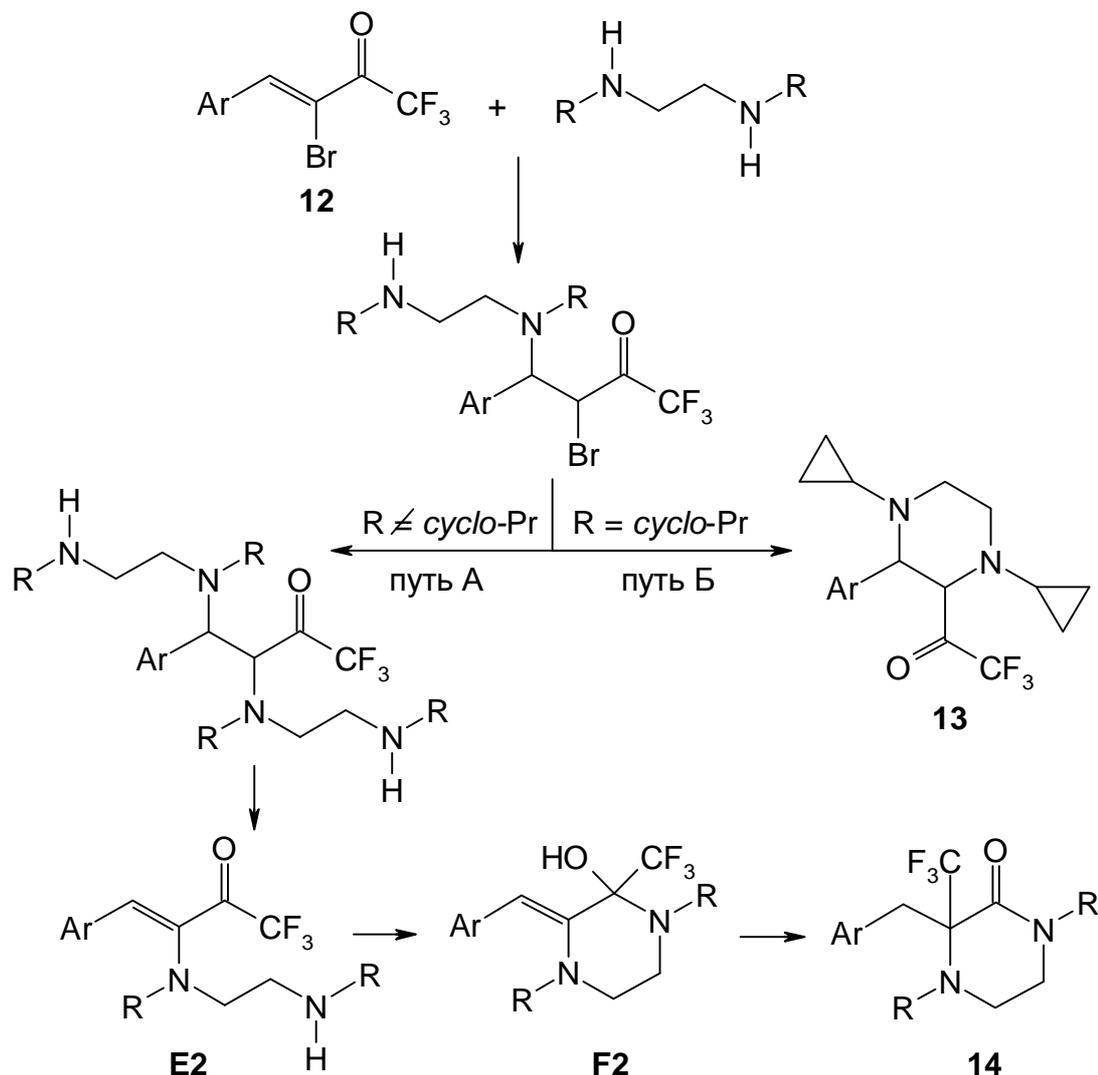
Особое поведение N,N'-дициклопропилэтилендиамина не связано со стерическим эффектом заместителя, так как изоструктурные ему циклогексил- и изопропилзамещённые диамины дают соответствующие пиперазин-2-оны. Второй аспект – нуклеофильность циклопропиламина – также имеет несущественное влияние: бензиламин и циклопропиламин имеют близкие по значению рK<sub>a</sub> (9.3 и 9.0 соответственно), однако первый дибензиламин даёт продукт перегруппировки **14**. Исходя из этого, мы можем сделать вывод, что циклопропильный фрагмент имеет куда более значительное влияние, которое не может быть связано только со стерическими эффектами или нуклеофильностью аминов.

Квантово-химические расчёты методом DFT (GGA PBE/TZ2p) показали, что различие в реакционной способности диметил- и дициклопропилэтилендиамина заключается в разнице свободной энергии Гиббса процессов внутри- и межмолекулярного замещения атома брома для обоих бинуклеофилов. Так, при межмолекулярном замещении атома брома более низкие значения энергии Гиббса наблюдаются для N,N'-диметилэтилендиамина, в то время как для циклопропилзамещённого диамина значения энергии Гиббса ниже при внутримолекулярном замещении. Более того, результаты расчётов, проведённых с учётом природы растворителя (в обоих случаях трифторэтанол), подтверждают эту тенденцию и характеризуются ещё большей разницей в значениях энергии Гиббса для обоих бинуклеофилов. Это связано, возможно, с различной степенью специфической сольватации переходных состояний в ходе превращений. То есть, направление реакции зависит от структуры субстратов и диаминов, а выход продукта – от природы растворителя.

Исходя из результатов квантово-химических расчётов и данных мониторинга реакций енонов с обоими диаминами, мы предложили общую схему каскада превращений (Схема 17). Так, в обоих случаях первой стадией является образование аза-аддукта Михаэля. Последний обладает высокой реакционной способностью и быстро расходуется в последующей реакции замещения, поэтому его образование ни разу не было зарегистрировано во время мониторинга. Тип замещения зависит сугубо от строения бинуклефила. Так, для N,N'-дициклопропилэтилендиамина реализуется внутримолекулярное замещение атома брома вторым нуклеофильным центром, приводящее к сборке пиперазина **13**. Это объясняет отсутствие сигналов каких-либо интермедиатов в ЯМР спектрах при мониторинге реакции. В то же время,

NHMe и другие алкилзамещённые аминогруппы, судя по всему, не способствуют внутримолекулярному замещению, поэтому атом брома замещается второй молекулой диамина.

Схема 17.



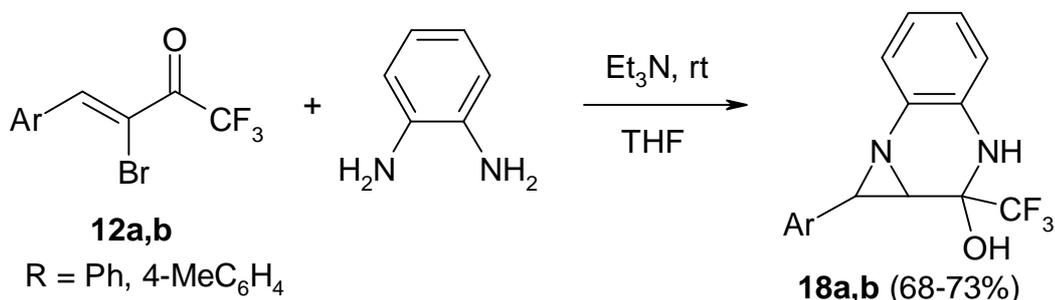
### 2.2.3. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-броменоенов с этилендиамином и его производными

Принимаясь за изучение реакции CF<sub>3</sub>-броменоенов с бинуклеофилами, содержащими две первичные аминогруппы, мы полагали, что она будет завершаться образованием пиперазинонов, аналогичных тем, что были получены в реакциях с симметрично замещёнными этилендиаминными. Однако незначительные, на первый взгляд, модификации в структуре бинуклеофила привели к существенным изменениям в ходе реакции. Так, незамещённый этилендиамин реагирует с броменоенами **12**, давая бициклические производные **17** в качестве единственного продукта реакции (Схема 18).



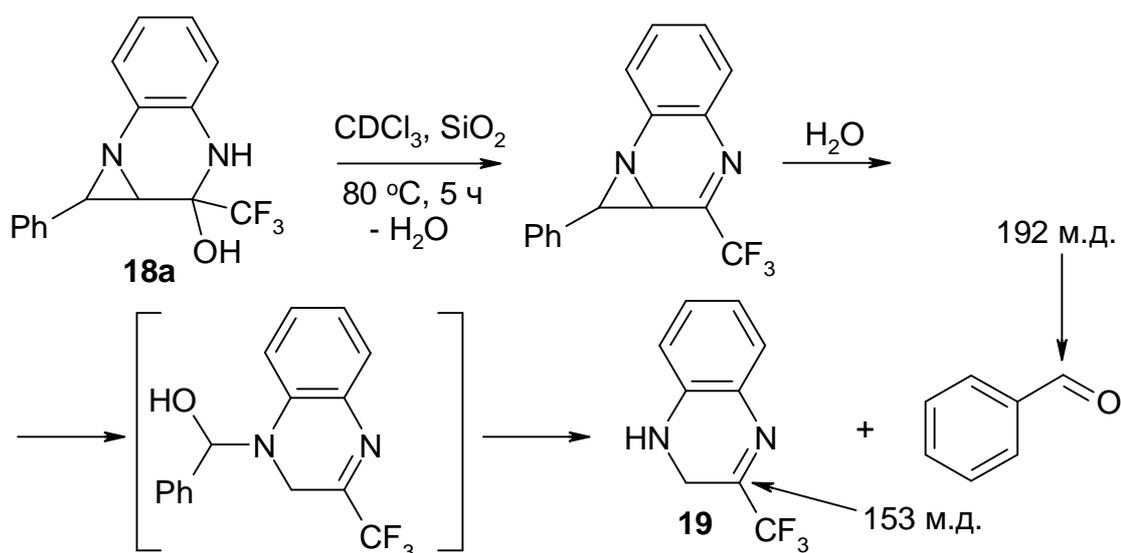
примерно -310 м.д. Эти данные чётко указывают на полуаминальное строение трициклических соединений **18**.

Схема 19.



Полученные гетероциклы были выделены с хорошими выходами. Высокая стабильность полуаминалей обусловлена присутствием сильной электроноакцепторной группы у полуаминального атома углерода [136]. Их стабильность настолько высока, что попытки дегидратировать гетероцикл **18a** при нагревании в CDCl<sub>3</sub> (2 часа при 80°C) не увенчались успехом. Более длительное нагревание (5 часов) в присутствии силикагеля приводит к лишь к частичной дегидратации полуаминала **18**, однако образующийся диазабиклопептен в условиях реакции гидролизуется с раскрытием азиридинового цикла и последующим разрывом связи C-N (Схема 20). Анализ <sup>13</sup>C ЯМР спектра реакционной смеси показал, что в спектре присутствуют карбонильный (синглет, 192 м.д.) и азометиновый (квартет, 153 м.д.) атомы углерода, соответствующие бензальдегиду и 3-трифторметил-1,2-дигидрохиноксалину **19**.

Схема 20.



Таким образом, результатом проведённого исследования реакции диаминов, содержащих только первичные аминогруппы, с CF<sub>3</sub>-броменоамидами стала разработка эффективного и простого метода синтеза конденсированных трифторметилированных гетероциклов. Полученные данные позволили заключить, что в этом случае реакция протекает

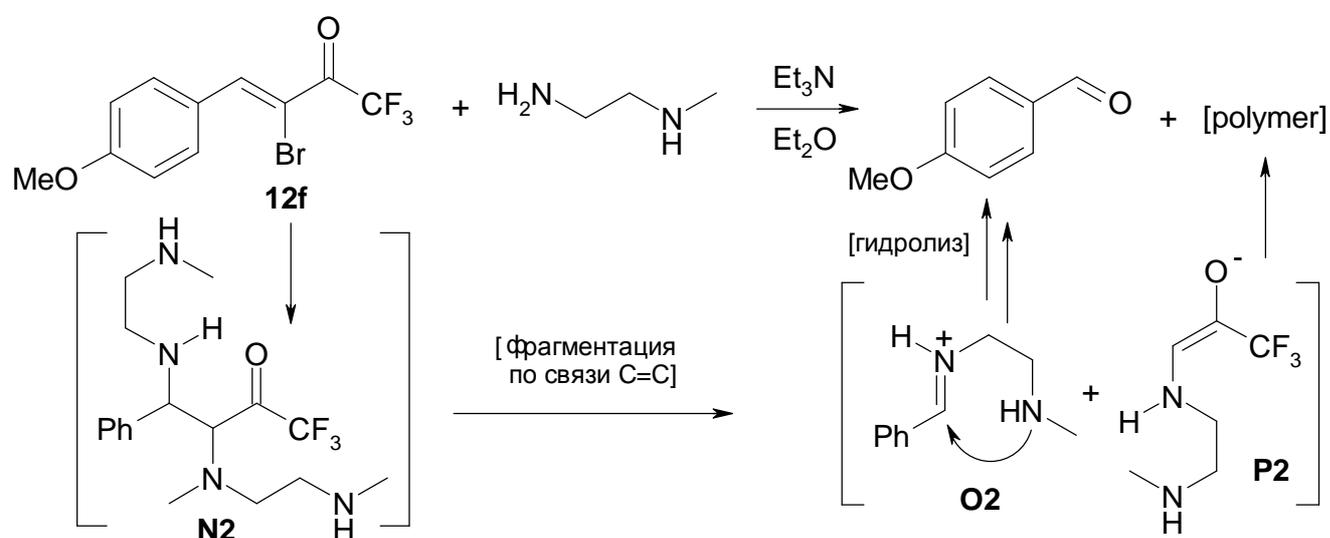
по классической схеме, ключевыми стадиями которой являются присоединение по Михаэлю, последующее внутримолекулярное замещение брома вновь созданной вторичной аминогруппой и, наконец, присоединение второго нуклеофильного центра к карбонильному углероду, приводящее к образованию пиперазинового ядра. Наблюдаемая последовательность направления превращений может быть интерпретирована способностью таких диаминов выступать как 1,1-бинуклеофилы, что отличает их от рассмотренных ранее симметрично замещённых этилендиаминов, выступающих как 1,4-бинуклеофилы в реакциях с теми же субстратами.

Однако, чтобы превратить открытые нами реакции в новый оригинальный метод синтеза фторсодержащих гетероциклов, необходимо изучить зависимость её хемоселективности от природы вводимого в реакцию бидентатного нуклеофила. С этой целью мы изучили реакции  $\text{CF}_3$ -броменононов с бинуклеофилами, содержащими разные нуклеофильные центры, а именно с N-метилэтилендиамином (содержащим одновременно первичную и вторичную аминогруппы) и аминспиртами (как N,O-бинуклеофилами).

#### 2.2.4. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменононов с N-метилэтилендиамином

Взаимодействие  $\text{CF}_3$ -броменононов с несимметричными 1,4-бинуклеофилами мы изучили на примере реакции  $\text{CF}_3$ -броменонона **12f** с N-метилэтилендиамином. В этом случае реакция протекает с фрагментацией исходного кетона, и после колоночной хроматографии был выделен 4-метоксибензальдегид как единственный продукт реакции (Схема 21). Его образование, по-видимому, протекает по схеме, аналогичной фрагментации в реакции нефторированных енонов с DMEDA (см. Схему 15). Выделение бензальдегида вместо аминаля **16** обусловлено гидролизом последнего в ходе колоночной хроматографии.

Схема 21.

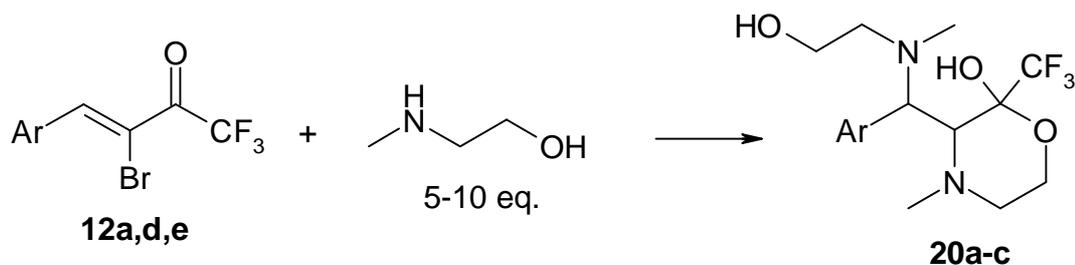


### 2.2.5. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-броменонов с аминоспиртами

Нетривиальные результаты, полученные при изучении химии CF<sub>3</sub>-енонов, побудили нас ввести аминоспирты в реакцию с теми же субстратами. Станет ли эта реакция основой оригинального синтеза морфолинонов, схожих с образующимися в реакциях с диаминами пиперазинонами **14**? Или существенное различие реакционной способности N- и O-нуклеофильных центров инициирует новый каскад превращений? Разумеется, учитывая полученные результаты в ряду диаминов, следовало сравнить аминоспирты, содержащие либо первичную, либо вторичную аминогруппы.

Оказалось, что взаимодействие изучаемых CF<sub>3</sub>-броменонов с избытком N-метиламиноэтанола как простейшего аминоспирта, содержащего вторичную аминогруппу, протекает при комнатной температуре в отсутствие катализатора и действительно позволяет собирать CF<sub>3</sub>-содержащие морфолиновые циклы **20**, образование которых происходит с участием двух эквивалентов аминоспирта (Таблица 7).

Таблица 7. Взаимодействие енонов **12** с избытком N-метиламиноэтанола



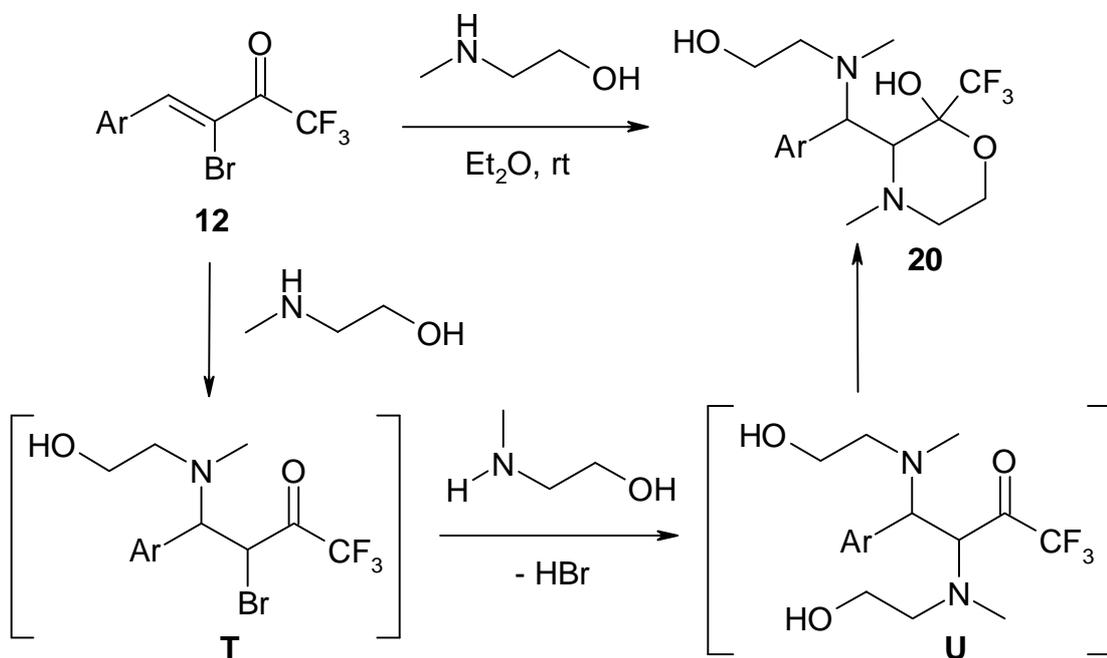
№	Енон	Ar	Кол-во аминоспирта	Условия	Продукт, (выход, %)
1	<b>12a</b>	Ph	5 экв.	Et <sub>2</sub> O, rt, 72 ч	<b>20a</b> (47)
2	<b>12d</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5 экв.	Et <sub>2</sub> O, rt, 24 ч	<b>20b</b> (30)
3	<b>12e</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10 экв.	Et <sub>2</sub> O, rt, 36 ч	<b>20c</b> (61)

Строение последних было надёжно установлено спектральными методами. Так, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР присутствуют мультиплеты неэквивалентных протонов четырёх CH<sub>2</sub> групп в области 2.2-3.0 (NCH<sub>2</sub> группы) и 3.6-4.1 м.д. (OCH<sub>2</sub> группы), а также дублеты протонов двух CH групп (~3.6 и 4.5 м.д.), находящихся в вицинальном положении. Интегральная интенсивность сигналов в низкочастотной области спектра (2.0 – 4.5 м.д.) соответствует предложенной структуре: на одну метиновую группу CH приходится два CH<sub>2</sub> фрагмента исходного аминоэтанола. В спектре <sup>13</sup>C ЯМР отсутствует резонансный сигнал карбонильной группы и, напротив, наблюдается квартет четвертичного атома углерода в низкочастотной области (~95 м.д.). Строение морфолина **20a** подтверждается и данными ИК спектроскопии. Так, в ИК спектре продукта реакции отсутствует полоса валентных колебаний карбонильной

группы в характерной для неё области и, напротив, наблюдается интенсивная широкая полоса поглощения при  $3432\text{--}3436\text{ см}^{-1}$ , обусловленная валентными колебаниями связи О-Н.

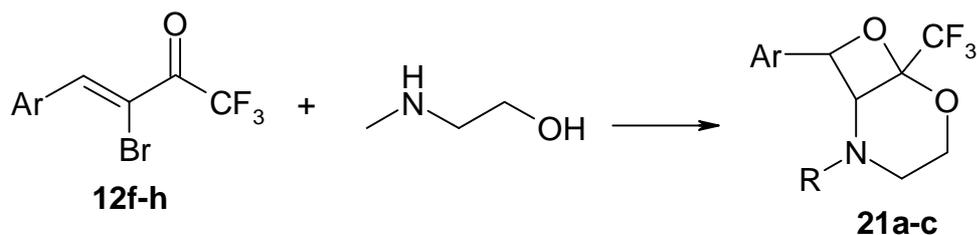
Опираясь на данные, полученные при изучении реакционной способности диалкилэтилендиаминов (см. Схему 15), мы предложили механизм сборки морфолинового ядра. Реакция начинается с сопряжённого нуклеофильного присоединения одного эквивалента аминспирта к молекуле исходного енона. Поскольку нуклеофильность N- и O-центров существенно различается, образовавшийся аддукт в условиях избытка бинуклеофила участвует исключительно в реакции межмолекулярного нуклеофильного замещения галогена, превращаясь в диаминопроизводное **U**. Последний далее легко циклизуется, образуя устойчивый циклический полуацеталь **20** (Схема 22).

Схема 22.



При проведении реакции с эквимольным количеством N-метиламиноэтанола в присутствии дополнительного основания были селективно получены диоксазабициклооктаны **21** (Таблица 8). Анализ ЯМР и масс-спектров позволил определить их структуру. Так, в протонном спектре продукта **21a** наблюдается тот же набор сигналов, что и для **20**, однако в низкочастотной области находятся всего две  $\text{CH}_2$  группы и один NMe фрагмент, то есть на одну СН группу приходится одна метиленовая группа. В углеродном спектре, как и для **20**, наблюдается квартет четвертичного атома углерода, указывающий на циклическую структуру продукта, при этом присутствуют только два сигнала метиленовых и один сигнал метильной групп. Масса молекулярного иона в масс-спектре также подтверждает наличие только одного фрагмента N,O-бинуклеофила в структуре продукта. Логично предположить, что морфолин **21** образуется из соответствующего морфолинола **20**.

Таблица 8. Реакция енонов **12** с эквимолярным количеством N-метиламиноэтанола

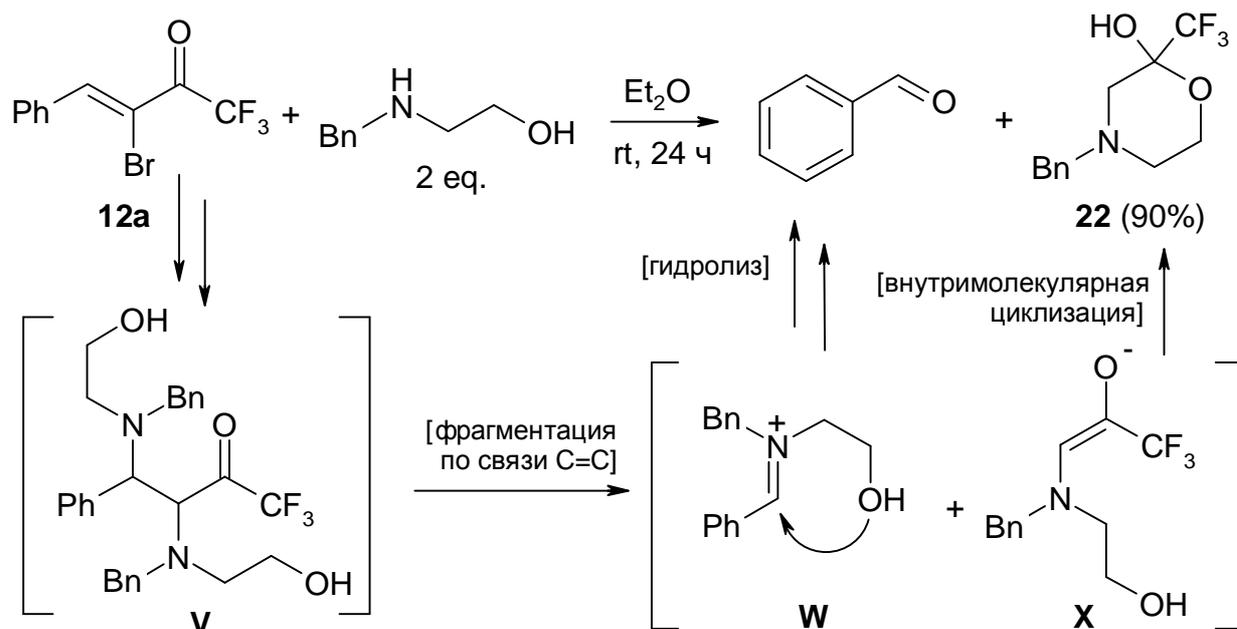


№	Енон	Ar	Условия	Продукт, (выход, %)
1	<b>12f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	THF, Et <sub>3</sub> N, rt, 120 ч	<b>21a</b> (22)
2	<b>12g</b>	2-thienyl	Et <sub>2</sub> O, rt, Et <sub>3</sub> N, 120 ч	<b>21b</b> (35)
3	<b>12h</b>	5-Br-2-thienyl	THF, rt, Et <sub>3</sub> N, 48 ч	<b>21c</b> (49)

Невысокий выход целевых гетероциклов, по-видимому, связан с конкурирующей реакцией фрагментации, аналогичной фрагментации интермедиата **N** для нефторированных енонов **15** (См. схему 16). Это косвенно подтверждается и тем, что в <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрах выделенных продуктов **21** наблюдались пики соответствующих альдегидов как примесей.

Для изучения границ применимости реакции мы также использовали N-бензиламиноэтанол. Так, при его взаимодействии с еноном **12a** был неожиданно получен морфолинол **22** с выходом 90%. Его структура была определена методом ЯМР-спектроскопии. Так, в протонном спектре отсутствуют сигналы фенильного (не бензильного!) фрагмента, и при этом наблюдаются сигналы четырёх метиленовых групп (одна из которых входит в бензильный заместитель, остальные – в морфолиновый цикл) в низкочастотной области спектра. В углеродном спектре, записанном без развязки от протонов, эти же группы резонируют как четыре триплета (в области 52-63 м.д.). Кроме того, в области 92 м.д. присутствует кватер четвертичного атома углерода у трифторметильной группы, при этом в области ароматических атомов углерода видны сигналы только бензильной группы, что указывает на отсутствие фенильного заместителя исходного кетона. Сопоставив схемы фрагментации нефторированных енонов **15** (см. Схему 16) и енона **12f** (см. Схему 21) с этой реакцией, мы сделали предположение, что морфолин **22** – это продукт фрагментации, который в условиях реакции подвергается внутримолекулярной циклизации (а не полимеризации, как это наблюдалось для диаминов) (Схема 23).

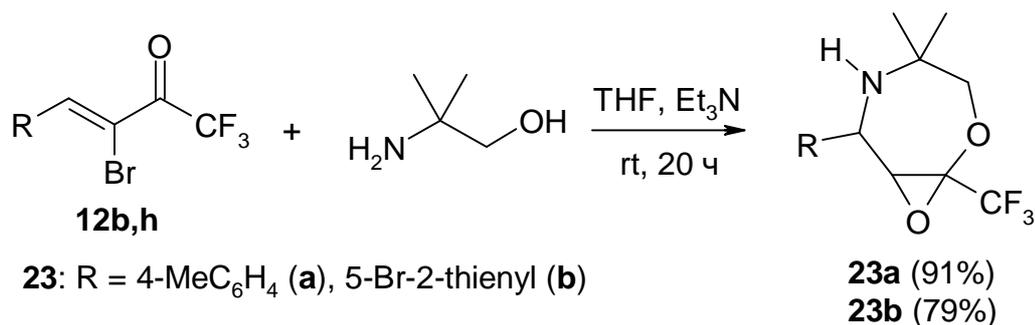
Схема 23.



Интермедиат **V** в результате ретро-реакции Манниха даёт иминиевую соль **W**, которая циклизуется в соответствующий оксазолидин. Последний, по-видимому, в ходе колоночной хроматографии превращается в бензальдегид. Второй фрагмент – производное аминокенола **X** – внутримолекулярно циклизуется с образованием морфолина **22**.

При введении в эту реакцию аминоспиртов, содержащих первичную аминогруппу, мы ожидали образования бициклических систем (морфолин + азиридин) по аналогии с реакциями енонов с этилендиамином (см. Схему 18). Однако вместо морфолинов в реакции енонов **12b,h** с 2-амино-2-метилпропанолом были неожиданно выделены совершенно другие по структуре продукты (Схема 24).

Схема 24.

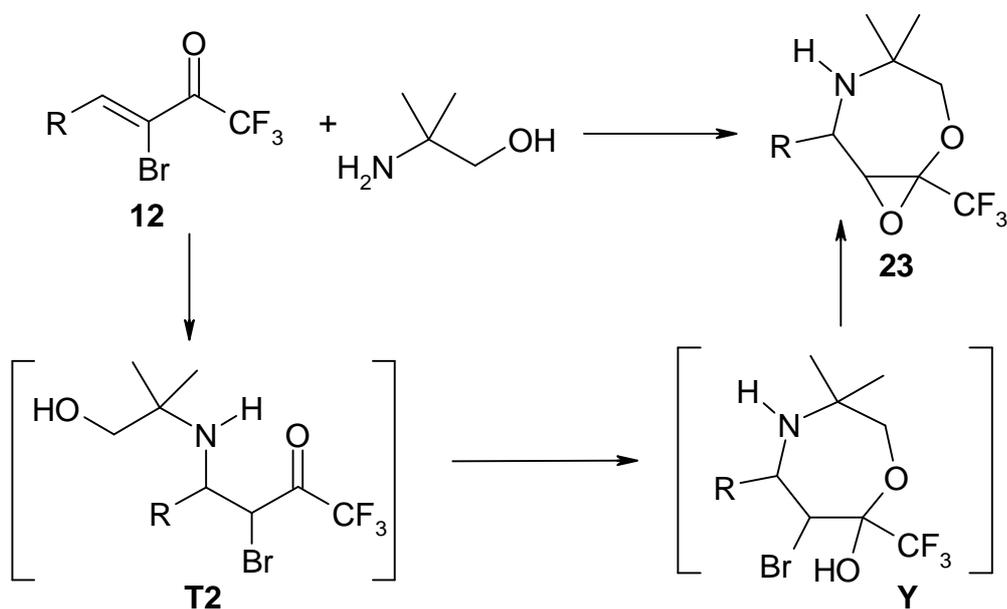


Данные ЯМР спектроскопии позволили нам сделать вывод, что продукты **23** имеют структуру оксазепана, конденсированного с оксирановым циклом. Так, в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР мультиплеты неэквивалентных протонов  $\text{NCH}_2$  группы резонируют в области 2.5 и 2.8 м.д.,  $\text{OCH}_2$  группы – в области 3.7 и 4.0 м.д. При этом в спектре присутствуют два дублета (3.6 и 4.4 м.д.,  $J < 1$  Гц), соответствующие фрагменту  $\text{CHCH}$  в кольце. В углеродном спектре

наблюдается кватерн четвѣртичного атома углерода (84.9 м.д.,  $J = 39.2$  Гц) у трифторметильной группы и сигналы фрагментов СНСН (62 и 64 м.д.) и NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O (53 и 66 м.д.), вместе составляющие насыщенный семичленный оксазепановый цикл. Во фторном спектре CF<sub>3</sub>-группа резонирует в области -80.3 м.д, а в спектре <sup>15</sup>N ЯМР атом азота резонирует в области -326 м.д., что характерно для алифатических аминов.

Мы предполагаем, что сборка оксазепанового цикла **Y** инициируется аза-реакцией Михаэля и последующей внутримолекулярной циклизацией с участием второго нуклеофильного центра и карбонильной группы (Схема 25). Свободная гидроксильная группа затем легко замещает атом брома с замыканием оксиранового цикла.

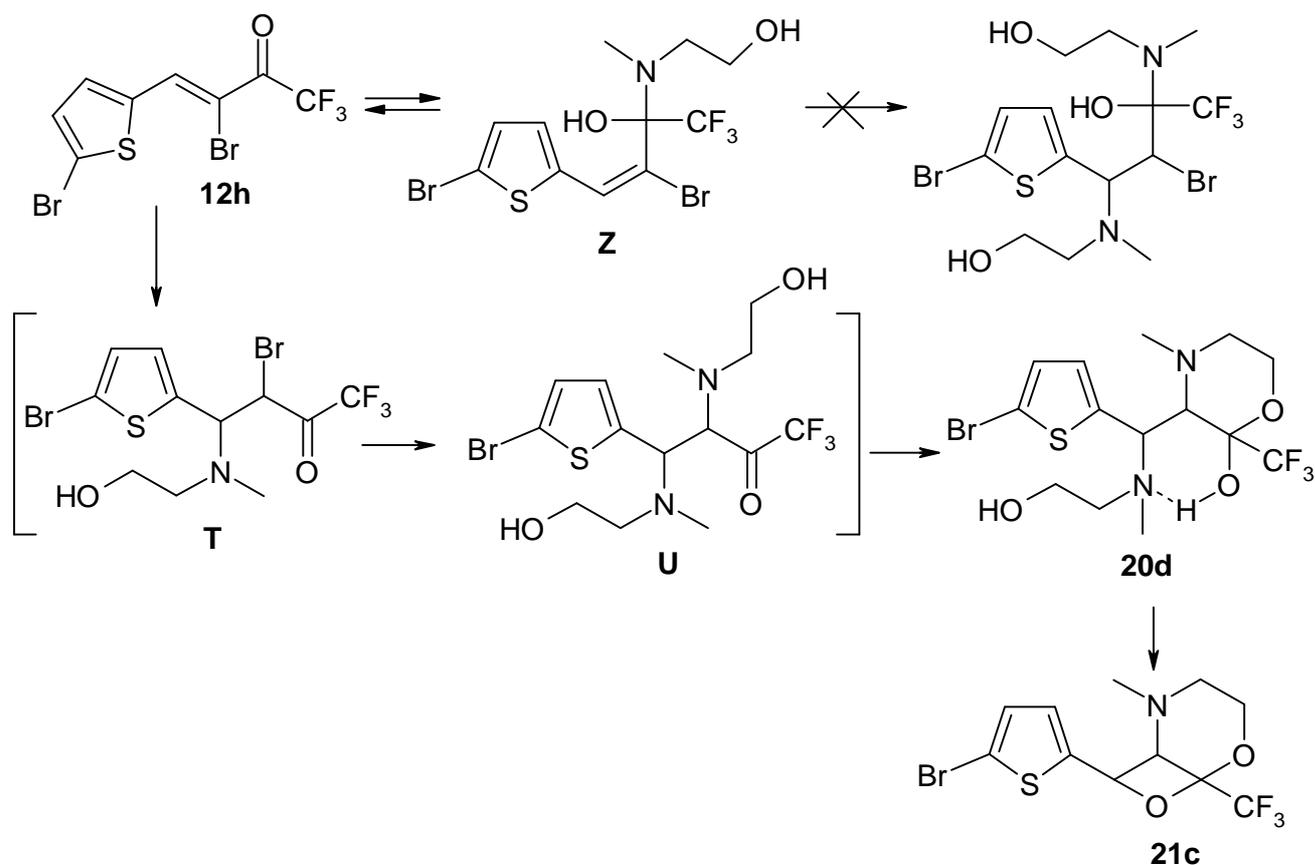
Схема 25.



Для понимания механизма сборки полученных гетероциклических соединений мы провели ЯМР мониторинг реакции броменона **12h** с N-метиламиноэтанолом в MeCN-*d*<sub>3</sub> (Схема 26). Нам удалось зарегистрировать интермедиат, образующийся сразу же после объединения растворов одного эквивалента енона и двух эквивалентов аминспирта в ацетонитриле. Действительно, в спектре ЯМР <sup>19</sup>F, записанном сразу после объединения реагентов, наряду с сигналами исходного кетона **12h** (-68.9 м.д.) присутствуют сигналы и нового соединения (-81.6 м.д.) в соотношении 1:10. На основании данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C этому соединению была приписана структура полуаминаля **Z**. Это подтверждается сохранением в спектре <sup>1</sup>H ЯМР синглета олефинового протона и его смещением в низкочастотную часть на 0.5 м.д. (до 7.99 м.д.). В спектре <sup>13</sup>C ЯМР отсутствует резонанс карбонильного углерода при 175.8 м.д. и появляется кватерн при 98.8 м.д. ( $J = 36$  Гц), характерный для полуацетального четвертичного атома углерода, связанного с группой CF<sub>3</sub>. С течением времени интенсивность сигналов интермедиата **Z** снижается (в два раза за 10 минут) и одновременно появляются

дублеты, характерные для конечных продуктов реакции **20** и **21**, интенсивность которых со временем увеличивается. Причём эти изменения происходят строго разнонаправлено: уменьшение интенсивности синглета олефинового протона интермедиата **Z** пропорционально увеличению интенсивностей сигналов продуктов реакции. К сожалению, совокупность полученных данных не позволяет представить полную картину всего каскада превращений. Однако мы можем высказать гипотезу об образовании гетероциклов, которая не противоречит предложенной нами ранее схеме сборки карбо- и гетероциклов на основе реакций  $\text{CF}_3$ -броменонон **12** с моно- и бидентатными нуклеофилами (см. Схему 1) [123; 124].

Схема 26.



Исходный енон как биелектрофил способен реагировать с нуклеофилами по типу 1,2- или 1,4-присоединения. Вследствие высокой чувствительности аза-реакции Михаэля к стерической доступности  $\beta$ -атома углерода двойной связи [137] образование продукта присоединения к карбонильной группе происходит быстрее, и именно он накапливается в реакционной смеси в первые минуты реакции. Таким образом, полуамираль **Z** является продуктом кинетического контроля. Эта стадия обратима, и вновь регенерируемый енон **12** участвует в аза-реакции Михаэля, давая аддукт **T**. Как и при взаимодействии с диаминами, последующее нуклеофильное замещение брома, элиминирование амина и внутримолекулярная циклизация протекают быстро, приводя в итоге к морфолинолу **20**. Через 30 минут после начала

реакции в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР отсутствует синглет олефинового протона полуаминала **Z** и появляются сигналы, характерные для морфолинового цикла, а в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрируется новый квартет четвертичного углерода, связанного с группой  $\text{CF}_3$  (95 м.д.). При выдерживании образца при комнатной температуре сигнал морфолинола **20** постепенно исчезает, в то же время повышается интенсивность сигналов бициклического производного **21** (98.1 м.д., квартет,  $J = 36$  Гц).

Внутримолекулярная водородная связь в молекуле морфолинола **20** с одной стороны оказывает стабилизирующее влияние на всю систему, а с другой облегчает нуклеофильную атаку на углерод, связанный с азотом, участвующим в её образовании. Как было показано, образованию бициклического производного **21c** благоприятствует сильное основание ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). Этот результат хорошо согласуется с известным фактом увеличения нуклеофильности спиртов в присутствии аминов [138; 139]. Именно поэтому выход гетероцикла **21** возрастает, если проводить реакцию в присутствии дополнительного основания.

Таким образом, мы разработали простой подход к насыщенным шестичленным гетероциклам, а именно редким  $\text{CF}_3$ -производным пиперазина и морфолина. Все превращения протекают в мягких условиях (комнатная температура, отсутствие катализатора), а продукты легко выделяются методом колоночной хроматографии.

Схемы нуклеофильного присоединения аминоспиртов к броменонам имеют много общего с химией диаминов, однако наличие отличного по природе нуклеофильного центра (гидроксильной группы) обуславливает свои особенности. Очевидно, что открытой нами перегруппировки, связанной с миграцией трифторметильной группы, в реакциях енонов **12** с вторичными аминоспиртами не наблюдается, но при этом их реакции сопровождаются не менее интересными превращениями. Структура конечного продукта, как и в случае диаминов, главным образом зависит от строения бинуклеофила, при этом немалую роль играют и условия реакции (наличие дополнительного основания, соотношение исходных реагентов).

#### 2.2.6. Заключение о реакционной способности $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -броменонов

Как уже неоднократно упоминалось в обзоре литературы, химия  $\text{CF}_3$ -енонов изучена достаточно подробно, однако данные об использовании  $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -галогененонов в синтезе гетероциклов в литературе не встречались вообще. Изучив их реакции с различными N,N- и N,O-бинуклеофилами, мы предложили простой и эффективный способ получения редких  $\text{CF}_3$ -производных пиперазина и морфолина в мягких условиях.

В отличие от инонов,  $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -броменоны, как правило, на первой стадии образуют с азотцентрированными бинуклеофилами капто-дативные аминокеноны, которые способны затем внутримолекулярно циклизироваться в соответствующие гетероциклы. Структура циклического

продукта в первую очередь зависит от строения исходного бинуклеофила, а также от условий (растворитель, наличие дополнительного основания). В случае  $\text{CF}_3$ -пиперазин-2-онов мы впервые наблюдали лёгкую миграцию трифторметильной группы (при комнатной температуре без использования катализатора) к соседнему атому углерода. Кроме того, мы показали, что  $\alpha$ -бромоены не являются синтетическими эквивалентами ацетиленовых кетонов. Наличие атома брома в  $\alpha$ -положении к трифторацильной группе значительно расширяет спектр их реакционной способности.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Изучена специфика трифторметил(бромалкенил)- и трифторметил(алкинил)кетонов как ценных исходных в одnoreакторном каскадном синтезе разнообразных пяти-, шести- и семичленных трифторметилованных азаетероциклов. Показано, что CF<sub>3</sub>-броменоны не являются синтетическими эквивалентами CF<sub>3</sub>-инонов.
2. Систематически изучены закономерности реакции CF<sub>3</sub>-броменонов с симметрично замещёнными этилендиаминами и на её основе разработан оригинальный метод получения CF<sub>3</sub>-пиперазинонов.
3. Открыта необычная перегруппировка трифторметилованных пиперазинолов, предполагающая 1,2-миграцию группы CF<sub>3</sub>.
4. Найдено, что взаимодействие CF<sub>3</sub>-броменонов с 1,2-диаминами, имеющими только первичные аминогруппы, завершается образованием бициклических производных, содержащих конденсированные пиперазиновый и азиридиновый фрагменты.
5. Разработан эффективный и простой метод синтеза CF<sub>3</sub>-производных морфолина (в том числе, бициклических) в мягких условиях на основе взаимодействия аминоспиртов с CF<sub>3</sub>-броменонами.
6. Осуществлён селективный синтез CF<sub>3</sub>-пиразолов на основе реакций инонов с моноалкил- или арилзамещёнными гидразинами. Определены параметры, контролирующие селективность сборки гетероцикла, впервые показано решающее влияние растворителя на направление реакции.
7. Проведён анализ альтернативных схем каскадной сборки пяти- и шестичленных азаетероциклов – пиразолов, пиперазинов и морфолинов. Экспериментально полученные данные, подтверждающие предложенные схемы превращений, хорошо согласуются с результатами квантово-химических расчётов.

### **Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:**

1. Rulev, A. Yu. Reaction of *a*-bromoenones with 1,2-diamines. Cascade assembly of 3-CF<sub>3</sub>-piperazine-2-ones *via* rearrangement / A. Yu. Rulev, M. V. Muzalevskiy, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. R. Romanov, V. N. Khrustalev, V. G. Nenajdenko // *Organic Letters* – 2013. – Vol. 15, № 11. – P. 2726-2729.
2. Chipanina, N. N. Intramolecular hydrogen bond in the push–pull CF<sub>3</sub>-aminoenones: DFT and FTIR study, NBO analysis / N. N. Chipanina, L. P. Oznobikhina, T. N. Aksamentova, A. R. Romanov, A. Yu. Rulev // *Tetrahedron* – 2014. – Vol. 70, № 6. – P. 1207-1213.

3. Romanov, A. R. Synthesis of trifluoromethylated [1,4]diazepines from 1,1,1-trifluoroalk-3-yn-2-ones / A. R. Romanov, A. Yu. Rulev, I. A. Ushakov, V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko // *Mendeleev Communications* – 2014. – Vol. 24, № 5. – P. 269-271.
4. Romanov, A. R. Reactions of acetylenic CF<sub>3</sub>-ketones with mono- and bidentate N-nucleophiles / A. R. Romanov, I. A. Ushakov, A. Yu. Rulev // *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 4* – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 398-404.
5. Muzalevskiy, V. M. Experimental and theoretical study of an intramolecular CF<sub>3</sub>-group shift in the reactions of  $\alpha$ -bromoenones with 1,2-diamines / V. M. Muzalevskiy, Yu. A. Ustynyuk, I. P. Gloriosov, V. A. Chertkov, A. Yu. Rulev, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. R. Romanov, V. G. Nenajdenko // *Chemistry – A European Journal* – 2015. – Vol. 21, № 47. – P. 16982-16989.
6. Rulev, A. Yu. Unsaturated polyfluoroalkyl ketones in the synthesis of nitrogen-bearing heterocycles / A. Yu. Rulev, A. R. Romanov // *RSC Advances* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 1984-1998.
7. Рулёв, А. Ю. Реакции  $\alpha$ -галогененонов с N-нуклеофилами. Материалы Всероссийской конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» / А. Ю. Рулёв, А. Р. Романов. – Иркутск, Россия. – 2014. – С. 9-10.
8. Рулёв, А. Ю. Неожиданная сборка трифторметилированных пиперазинов на основе реакции трифторметил(алкинил)кетонов с вторичными диаминами. Материалы III Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» / А. Ю. Рулёв, А. Р. Романов, В. М. Музалевский, В. Г. Ненайденко. – Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 101.
9. Романов, А. Р. Синтез трифторметилированных азотсодержащих гетероциклов. Материалы XVI Молодёжной школы-конференции по органической химии / А. Р. Романов. – Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 60.
10. Романов, А. Р. Реакции трифторметил(алкинил)кетонов с бинуклеофилами. Материалы Всероссийской конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» / А. Р. Романов. – Иркутск, Россия. – 2013. – С. 133-134.
11. Rulev, A. Yu. Aza-MIRC reaction: an efficient cascade assembly of N-heterocycles. Материалы III Международного конгресса «Химия гетероциклических соединений», посвящённого 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки и техники РСФСР, профессора Алексея Николаевича Коста / A. Yu. Rulev, A. R. Romanov. – Москва, 2015. – С. 120.

## **Благодарность**

*Автор выражает глубокую благодарность к.ф.-м.н. Нине Николаевне Чипаниной и к.х.н. Евгению Владимировичу Кондрашову (ИрИХ им. А. Е. Фаворского СО РАН) за помощь в проведении квантово-химических расчётов, д.х.н., а также проф. Валентину Георгиевичу Ненайденко и к.х.н. Василию Михайловичу Музалевскому (МГУ им. М. В. Ломоносова) за плодотворное сотрудничество. Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

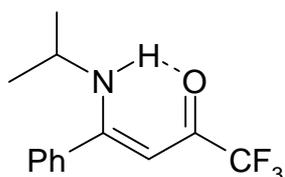
$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектры записаны на спектрометрах Bruker ARX 300, Bruker AMX 400 и Bruker AVANCE 400 MHz. Химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в м.д. с использованием остаточных сигналов растворителей  $\text{CDCl}_3$  (7.24 м.д. для  $^1\text{H}$  и 77.2 м.д. для  $^{13}\text{C}$ ),  $\text{DMSO-}d_6$  (2.50 м.д. для  $^1\text{H}$  и 39.5 м.д. для  $^{13}\text{C}$ ),  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (2.09 м.д. для  $^1\text{H}$ ; 29.9 м.д. и 206.7 м.д. для  $^{13}\text{C}$  ЯМР) как внутренних стандартов. Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) даны в Герцах (Гц). ЯМР-мониторинг реакций осуществлён на спектрометре Bruker AVANCE 400 MHz. ИК спектры записаны на спектрометрах Bruker Vertex 70 FT-IR и portable Varian 3100 diamond ATR/FT-IR. Анализы GC/MS выполнены на спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A instrument (EI, 70 eV). Масс-спектры высокого разрешения ESI-MS записаны на спектрометре MicroTof Bruker Daltonics.

Для колоночной хроматографии были использованы сорбенты силикагель и оксид алюминия (нейтральный) (коммерческие продукты Merck, Alfa Aesar) с размером частиц 230-400 меш.

Использованные в работе диамины, гидразины, аминспирты, гидрохлорид гидроксилamina, а также растворители (THF, TFE, HFIP) – коммерческие продукты различных химических компаний (Aldrich, Alfa Aesar, Реакор). Растворители были высушены по стандартным методикам и перегнаны перед использованием.  $\text{CF}_3$ -еноны и иноны были любезно предоставлены профессором В. Г. Ненайденко (МГУ им. М. В. Ломоносова).  $\text{CF}_3$ -броменоны **12** получены бромированием соответствующих енонов и последующим дегидробромированием дибромпроизводных по общей методике [123, 124]. Ацетамидин синтезирован по методике [140].

### 3.1. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(АЛКИНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

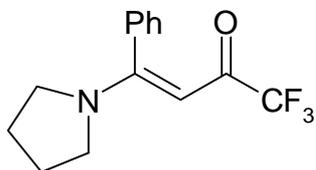
#### 3.1.1. Реакции с первичными и вторичными аминами



**(Z)-1,1,1-Трифтор-4-изопропиламино-4-фенилбутен-3-он-2**  
**(2a)**

К раствору изопропиламина (0.060 г, 1 ммоль) в бензоле (1 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор иона **1a** (0.198 г, 1 ммоль) в бензоле (1 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов растворитель упаривали в вакууме. Получили 0.236 г (92%) аминокетона **2a**.

Оранжевые кристаллы (т. пл. 33 °С), выход 0.236 г (92%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.19, 1.21 (с, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.60-3.78 (м, 1H, NCH), 5.31 (с, 1H, C<sup>3</sup>H), 7.22-7.50 (м, 5H, Ph), 11.11 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 23.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.2 (NCH), 90.0 (C<sup>3</sup>), 116.4 (к, J = 292.6 Гц, CF<sub>3</sub>), 127.1, 128.9, 130.4, 134.3 (Ph), 169.7 (C<sup>4</sup>), 175.8 (к, J = 32.6 Гц, C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -76.7. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -235.7. ИК (CDCl<sub>3</sub>, см<sup>-1</sup>): 1142, 1195, 1216 (C-F), 1571, 1583, 1607 (C=C, Ph, C=O), 3205 (N-H). Масс-спектр, m/z (%): 257 (48, M<sup>+</sup>), 188 (100), 146 (70), 104 (73). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO: C 60.70; H 5.49; N 5.44. Найдено: C 60.81; H 5.68; N 5.27.



**(E)-1,1,1-Трифтор-4-пирролидин-1-ил-4-фенилбутен-3-он-2**  
**(2b)**

К раствору пирролидина (0.071 г, 1 ммоль) в бензоле (1 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор иона **1a** (0.198 г, 1 ммоль) в бензоле (1 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов растворитель упаривали в вакууме. Получено 0.259 г (96%) аминокетона **2b**.

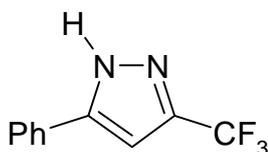
Светло-коричневые кристаллы (т. пл. 52 °С), выход 0.259 г (96%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.80-1.95 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05-2.15 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.15-3.25 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.45-3.55 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.34 (с, 1H, C<sup>3</sup>H), 7.25-7.55 (м, 5H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 24.7, 25.0 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 49.1, 50.6 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 87.4 (C<sup>3</sup>), 117.9 (к, J = 293.0 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.5, 128.2, 128.7, 136.4 (Ph), 165.5 (C<sup>4</sup>), 173.9 (к, J = 32.4 Гц, C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -76.9. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -249.3. ИК (CDCl<sub>3</sub>, см<sup>-1</sup>): 1139, 1150, 1192 (C-F), 1530 (C=C), 1579 (Ph), 1657 (C=O). Масс-спектр, m/z (%): 270 (48, M<sup>+</sup>+1), 200 (100). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO: C 62.45; H 5.24; N 5.20; F 21.17. Найдено: C 62.81; H 4.96; N 5.26; F 20.98.

### 3.1.2. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-инонов с гидразином и его производными

а) Общая методика получения производных пиразола **3** на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (**1a**) с гидразингидратом.

К раствору гидразингидрата (0.054 г, 1.1 ммоль) в этаноле (1 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор инона **1a** (0.198 г, 1 ммоль) в этаноле (1.5 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов растворитель упаривали в вакууме. Получили 0.207 г (98%) 5-фенил-3-трифторметил-1*H*-пиразола (**3a**), дополнительной очистки не потребовалось. Спектральные данные пиразолов **3a,b** совпадают с опубликованными в литературе [141; 112].

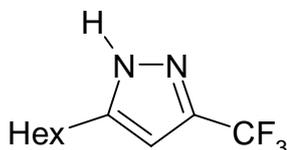
Пиразолы **3b,c** были получены по аналогичной методике.



**5-Фенил-3-трифторметил-1*H*-пиразол**

(**3a**)

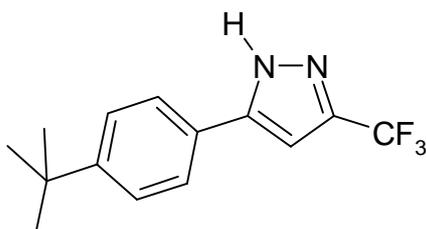
Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 121 °С), выход 0.207 г (98%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 6.68 (с, 1H, C<sup>4</sup>H), 7.30-7.65 (м, 5H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 101.2 (C<sup>4</sup>), 121.3 (к, *J* = 268.7 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.9, 128.2, 129.4, 129.5 (Ph), 145.5 (C<sup>5</sup>), 143.7 (к, *J* = 38.3 Гц, C<sup>3</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -62.0. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -96.0, -178.0. ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 1119, 1153, 1167 (C-F), 1590 (C=C), 1613 (Ph), 2846-3193 (N-H). Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: С 56.61; Н 3.33; N 13.20. Найдено: С 56.56; Н 3.68; N 13.46. Масс-спектр, *m/z* (%): 212 (100, M<sup>+</sup>), 164 (20), 143 (19).



**5-н-Гексил-3-трифторметил-1*H*-пиразол**

(**3b**)

Бледно-жёлтое масло, выход 0.210 г (95%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (м, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.57 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.28 (с, 1H, C<sup>4</sup>H), 12.45 (NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>, Hex), 22.6, 25.4, 28.9, 29.0, 31.5 (CH<sub>2</sub>, Hex), 102.0 (C<sup>4</sup>), 121.7 (к, *J* = 268.0 Гц, CF<sub>3</sub>), 143.0 (к, *J* = 37.5 Гц, C<sup>3</sup>), 146.6 (C<sup>5</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -62.0. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -97.6, -174.4. ИК (микрослой, см<sup>-1</sup>): 1135, 1150, 1181 (C-F), 1503 (C=C), 3033-3194 (N-H). Масс-спектр, *m/z* (%): 220 (10, M<sup>+</sup>), 178 (17), 163 (35), 150 (100), 130 (20). Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: С 54.54; Н 6.87; N 12.72. Найдено: С 54.55; Н 6.79; N 12.78.



**5-(4-*tert*-Бутилфенил-3-трифторметил-1*H*-пиразол**

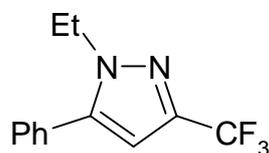
(**3c**)

Бледно-жёлтые кристаллы (т. пл. 130 °С), выход 0.234 г (94%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (с, 9H, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 6.69 (с, 1H, C<sup>4</sup>H), 7.44-7.52 (дд, 4H, *J*<sub>1</sub> = 8 Гц, *J*<sub>2</sub> = 39 Гц, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 31.3 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 34.9 (C, *t*-Bu), 100.7 (C<sup>4</sup>), 120.0 (к, *J* = 269 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.2, 125.5, 126.3 (Ar), 143.5 (к, *J* = 38 Гц, C<sup>3</sup>), 145.4 (Ar), 152.8 (C<sup>5</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -62.2. ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 1135, 1160 (C-F), 1567, 1586 (C=C, C=N), 3254 (N-H). Масс-спектр (E/I), m/z (%): 268 (30, M<sup>+</sup>), 253 (100), 225 (26). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C 62.68; H 5.64; N 10.44. Найдено: C 62.84; H 5.84; N 10.10.

б) *Общая методика получения производных пиразола 4 и 5 на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с этилгидразином.*

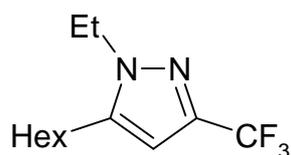
К раствору этилгидразина (0.062 г, 1.03 ммоль) в этаноле (1 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор инона **1a** (0.198 г, 1 ммоль) в этаноле (1.2 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – Et<sub>2</sub>O : гексан = 1 : 3). Получили 0.196 г (82%) 3-трифторметил-5-фенил-1-этил-1*H*-пиразола (**4a**). 5-Трифторметил-3-фенил-1-этил-1*H*-пиразол (**5a**) выделен не был. Его содержание (и соотношение изомеров **4a** : **5a**) определяли из интегральных интенсивностей пиков (-57 м.д. для **5** и -62 м.д. для **4**) <sup>19</sup>F ЯМР-спектра реакционной смеси известной массы.

Пиразолы **4b,c** были получены таким способом, соотношение пиразолов **4b** : **5b** и **4c** : **5c** определено аналогичным способом.



**3-Трифторметил-5-фенил-  
1-этил-1*H*-пиразол  
(4a)**

Бледно-жёлтое масло, выход 0.196 г (82%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (т, *J* = 7 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.18 (к, *J* = 7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.50 (с, 1H, C<sup>4</sup>H), 7.35-7.55 (м, 5H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 15.7 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 104.5 (C<sup>4</sup>), 121.7 (к, *J* = 268 Гц, CF<sub>3</sub>), 129.1, 129.4, 129.7 (Ph), 141.7 (к, *J* = 38 Гц, C<sup>3</sup>), 144.7 (C<sup>5</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -62.26. ИК (плёнка, см<sup>-1</sup>): 1128, 1167 (C-F), 1506, 1608 (C=C, C=N). Масс-спектр (EI), m/z (%): 240 (76, M<sup>+</sup>), 212 (100), 205 (18), 164 (18), 143 (17). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C, 60.00; H, 4.62; N, 11.66. Найдено: C, 60.99; H, 4.20; N, 11.54.

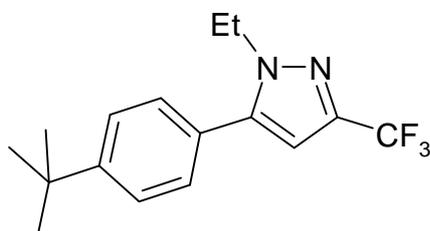


**5-н-Гексил-3-трифторметил-  
1-этил-1*H*-пиразол  
(4b)**

Светло-жёлтое масло, выход 0.275 г (75%).\* <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (т, *J* = 6.8 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>, Hex), 1.25-1.40 (м, 6H, CH<sub>2</sub>, Hex), 1.40 (т, *J* = 7 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>, Et), 1.57-1.67 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, Hex), 2.52-2.60 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, Hex), 4.08 (к, *J* = 7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>, Et), 6.23 (с, 1H, C<sup>4</sup>H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>, Et), 15.5 (CH<sub>3</sub>, Hex), 22.7, 25.5, 28.5, 29.0, 31.6 (CH<sub>2</sub>, Hex), 44.6 (CH<sub>2</sub>, Et), 102.6 (C<sup>4</sup>), 121.8 (к,

$J = 268$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 141.2 (к,  $J = 37$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 144.3 ( $\text{C}^5$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -61.75. ИК (плёнка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1111, 1128, 1169 (C-F), 1550 (C=C), 1584 (C=N). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 248 (16,  $\text{M}^+$ ), 191 (27), 178 (100), 163 (17), 149 (22). Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2$ : C, 58.05; H, 7.71; N, 11.28. Найдено: C, 58.00; H, 7.89; N, 11.40.

\*Количество вещества исходного кетона – 1.5 ммоль.



**5-(4-*tert*-Бутилфенил)-  
3-трифторметил-1-этил-1*H*-пиразол  
(4с)**

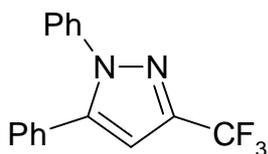
Светло-коричневые кристаллы, выход 0.279 г (90%).\*  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.36 (с, 9H,  $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 1.43 (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ , Et), 4.14 (к,  $J = 7.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.47 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.30 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, Ar), 7.49 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 15.8 ( $\text{CH}_3$ , Et), 31.4 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 34.9 (C, *t*-Bu), 45.3 ( $\text{CH}_2$ , Et), 104.3 ( $\text{C}^4$ ), 121.7 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 126.0, 126.8, 128.8 (Ar), 141.7 (к,  $J = 38$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 144.8 ( $\text{C}^5$ ), 152.7 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -62.2. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1131, 1167 (C-F), 1553, 1618 (C=C, C=N). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 296 (34,  $\text{M}^+$ ), 281 (100), 253 (20). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2$ : C 64.85; H 6.46; N 9.45. Найдено: C 64.43; H 6.57; N 9.18.

\*Количество вещества исходного кетона – 1.05 ммоль.

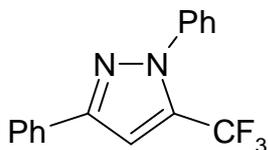
в) *Общая методика получения производных пиразола 4 и 5 на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с фенилгидразином.*

К раствору фенилгидразина (0.057 г, 0.53 ммоль) в этаноле (1 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор иона **1a** (0.100 г, 0.51 ммоль) в этаноле (1 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 20 часов растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $\text{Et}_2\text{O}$  : гексан = 1 : 2). Получили 0.103 г (71%) смеси 3-трифторметил-5-фенил-1-этил-1*H*-пиразола (**4d**) и 5-трифторметил-3-фенил-1-этил-1*H*-пиразола (**5d**). Соотношение изомеров **4d** : **5d** определяли из интегральных интенсивностей пиков (-58 м.д. для **5** и -63 м.д. для **4**)  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектра выделенной смеси.

Пиразолы **4e,f,g** и **5e,f** были получены по аналогичной методике, во всех случаях количества исходных реагентов были 0.5 ммоль. Спектральные данные пиразолов **4d,e**, **5d,e** совпадают с опубликованными в литературе [142; 143].



**1,5-Дифенил-3-трифторметил-  
1H-пиразол**  
(**4d**) (major)



**1,3-Дифенил-5-трифторметил-  
1H-пиразол**  
(**5d**) (minor)

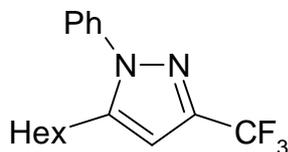
Светло-оранжевые кристаллы, смесь изомерных пиразолов, суммарный выход 0.103 г (71%).

**4d.**  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.75 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.15-7.40 (м, 10H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 105.7 (к,  $J = 2$  Гц,  $\text{C}^4$ ), 121.5 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.7, 128.6, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 139.4 (2Ph), 143.4 (к,  $J = 38$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 144.9 ( $\text{C}^5$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -62.5.

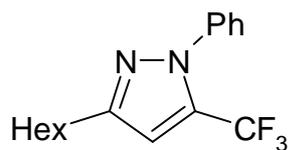
**5d.**  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.11 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.25-7.90 (м, 10H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 106.2 (к,  $J = 2$  Гц,  $\text{C}^4$ ), 119.9 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 131.9, 132.1\* (2Ph), 134.0 (к,  $J = 39$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 151.8 ( $\text{C}^5$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -58.0.

ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1154, 1165 (C-F), 1557, 1596, 1645 (C=C, C=N, Ph). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 288 ( $\text{M}^+$ , 100), 287 (60), 267 (62), 134 (9). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$ : С 66.67; Н 3.85; N 9.72. Найдено: С 64.56; Н 4.08; N 9.60.

\*Сигналы атомов углерода фенильных заместителей в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР продукта **5d** неразличимы на фоне пиков продукта **4d**.



**5-н-Гексил-3-трифторметил-  
1-фенил-1H-пиразол**  
(**4e**) (major)



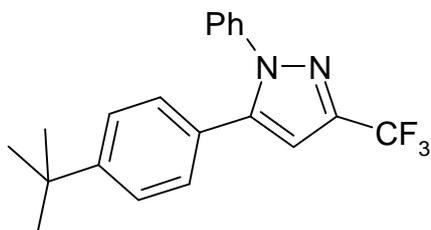
**3-н-Гексил-5-трифторметил-  
1-фенил-1H-пиразол**  
(**5e**) (minor)

Светло-жёлтое масло, смесь изомерных пиразолов, суммарный выход 0.138 г (93%).

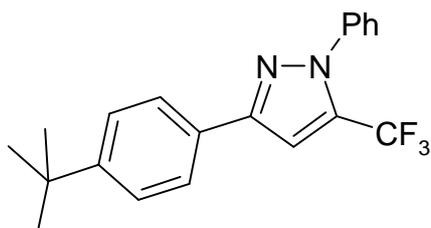
**4e.**  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80-0.90 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20-1.35 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50-1.65 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.61 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.45 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.35-7.55 (м, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.1 ( $\text{CH}_3$ , Hex), 22.6, 26.3, 28.7, 28.9, 31.5 ( $\text{CH}_2$ , Hex), 103.6 (к,  $J = 2$  Гц,  $\text{C}^4$ ), 122.8 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.9, 129.0, 129.4, 139.2 (Ph), 142.9 (к,  $J = 38$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 146.0 ( $\text{C}^5$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -62.5.

**5e.**  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85-0.95 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20-1.45 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65-1.75 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.59 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.35-7.55 (м, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.2 ( $\text{CH}_3$ , Hex), 22.7, 28.2, 29.2, 29.5, 31.8 ( $\text{CH}_2$ , Hex), 107.8 (к,  $J = 2$  Гц,  $\text{C}^4$ ), 120.1 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.8, 129.1, 129.2, 139.5 (Ph), 133.0 (к,  $J = 39$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 154.0 ( $\text{C}^5$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -57.8.

ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1134, 1179 (C-F), 1559, 1599 (C=C, C=N). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 296 (17,  $\text{M}^+$ ), 239 (52), 226 (100). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2$ : C 64.85; H 6.46; N 9.45. Найдено: C 64.79; H 6.80; N 9.39.



**5-(4-*tert*-Бутилфенил)-  
3-трифторметил-1-фенил-1*H*-пиразол  
(4f) (major)**



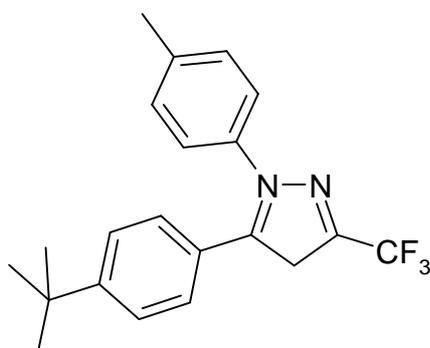
**3-(4-*tert*-Бутилфенил)-  
5-трифторметил-1-фенил-1*H*-пиразол  
(5f) (minor)**

Оранжево-красные кристаллы, смесь изомерных пиразолов, суммарный выход 0.164 г (95%).

**4f.**  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.32 (с, 9H,  $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 6.74 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.15-7.40 (м, 9H, Ph, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 31.3 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 34.8 (C, *t*-Bu), 105.5 ( $\text{C}^4$ ), 121.5 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.7, 125.8, 126.3, 128.5, 129.2, 139.5 (Ar, Ph), 143.2 (к,  $J = 38$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 144.9 ( $\text{C}^5$ ), 152.4 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -62.4.  $^{15}\text{N}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -165.1, -74.4.

**5f.**  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (с, 9H,  $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 7.10 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.15-7.90 (м, 9H, Ph, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 31.3 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 34.8 (C, *t*-Bu), 105.9 ( $\text{C}^4$ ), 120.0 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.0, 125.5, 125.6, 126.3, 128.5, 129.2 (Ar, Ph), 133.8 (к,  $J = 39$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 139.4 ( $\text{C}^5$ ), 151.8 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -57.8.  $^{15}\text{N}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -169.5, -68.6.

ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1132, 1161 (C-F), 1596, 1620 (C=C, C=N). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 362 (38,  $\text{M}^+$ ), 347 (100), 319 (15), 160 (13). Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2$ : C 69.75; H 5.56; N 8.13. Найдено: C 69.89; H 5.52; N 8.43.



**5-(4-*tert*-Бутилфенил)-1-*p*-толил-  
3-трифторметил-1*H*-пиразол  
(4g)**

Бледно-жёлтое масло, выход 0.070 г (39%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.30 (с, 9H,  $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 2.36 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.70 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.10-7.22 (м, 6H, Ar), 7.28-7.36 (м, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.4 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 34.9 (C, *t*-Bu), 105.3 ( $\text{C}^4$ ), 120.3 (к,  $J = 269$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.5, 125.7, 126.5, 128.5,

129.8, 137.2, 138.6 (2Ar), 143.1 (к,  $J = 38$  Гц,  $C^3$ ), 144.8 ( $C^5$ ), 152.3 (Ar).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): -62.4. ИК (плёнка,  $cm^{-1}$ ): 1133, 1141 (C-F), 1510, 1518, 1616, 1653 (C=C, C=N, Ar). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 358 (40,  $M^+$ ), 344 (22), 343 (100), 315 (7). Вычислено для  $C_{21}H_{21}F_3N_2$ : C 70.38; H 5.91; N 7.82. Найдено: C 69.52; H 5.93; N 7.38.

5-Трифторметил-3-фенил-1-этил-1*H*-пиразол (**5g**) выделен не был. Его содержание (и соотношение изомеров **4g** : **5g**) определяли из интегральных интенсивностей пиков (-57 м.д. для **5** и -62 м.д. для **4**)  $^1H$  и  $^{19}F$  ЯМР-спектров выделенной смеси массой 0.143 г (суммарный выход 78%).

г) *Общая методика определения соотношения изомерных пиразолов 4 и 5 в трифторэтанолe (TFE) и гексафторизопропанолe (HFIP) на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с фенилгидразином.*

К раствору фенилгидразина (0.012 г, 0.11 ммоль) в HFIP (1 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор инона **1a** (0.019 г, 0.1 ммоль) в этаноле (1 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 24 часов растворитель упаривали в вакууме. Соотношение изомеров **4d** : **5d** и суммарный выход определяли из интегральных интенсивностей пиков (-58 м.д. для **5** и -63 м.д. для **4**)  $^{19}F$  ЯМР-спектра реакционной смеси известной массы.

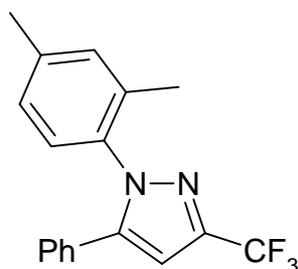
Соотношение пиразолов **4e,f** и **5e,f** и их суммарный выход определялись по аналогичной методике, во всех случаях количества исходных реагентов были 0.1 ммоль, объём фторированного спирта (TFE или HFIP) составлял 2 мл.

д) *Взаимодействие 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с 2,4-диметилфенилгидразином в DMSO- $d_6$ .*

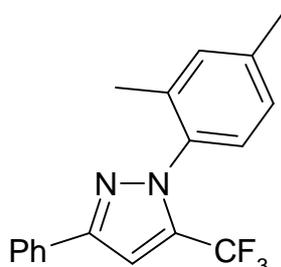
К раствору 2,4-диметилфенилгидразина (0.125 г, 0.91 ммоль) в  $DMSO-d_6$  (2 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор инона **1a** (0.182 г, 0.91 ммоль) в  $DMSO-d_6$  (2 мл). Смесь нагревали до температуры  $\sim 140^\circ C$  и выдерживали при заданной температуре в течение 8 часов. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – хлороформ). Получили 0.109 г (38%) смеси 3-трифторметил-5-фенил-1-этил-1*H*-пиразола (**4j**) и 5-трифторметил-3-фенил-1-этил-1*H*-пиразола (**5j**).

Соотношение изомеров **4j** : **5j** определяли из интегральных интенсивностей пиков (-59.7 м.д. для **5j** и -63.4 м.д. для **4j**)  $^{19}F$  ЯМР-спектра выделенной смеси.

Пиразолы **4h,i** и **5h,i** были получены по аналогичной методике с использованием соответствующих арилгидразинов в виде оснований. Выход и соотношение пиразолов **4h,i** и **5h,i** определялись по спектрам  $^{19}F$  ЯМР с использованием гексафторбензола как внутреннего стандарта. Другие спектры и анализы для них не проводились.



**1-(2,4-Диметилфенил)-  
3-трифторметил-5-фенил-1H-пиразол  
(4j) (minor)**



**1-(2,4-Диметилфенил)-  
5-трифторметил-3-фенил-1H-пиразол  
(5j) (major)**

Бледно-жёлтые кристаллы, смесь изомерных пиразолов, суммарный выход 0.109 г (38%).

**4j.** \*  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.77 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.99-7.04 (м, 2H, Ar), 7.10-7.27 (м, 6H, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 104.0 ( $\text{C}^4$ ), 121.5 (к,  $J = 269.0$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.8, 128.9, 129.2, 131.9 (Ar), 135.1 ( $\text{C}^5$ ), 136.2, 139.8 (Ar), 143.0 (к,  $J = 38.3$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 145.8 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -62.4. ИК (плёнка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1132, 1163 (C-F), 1569, 1608, 1614 (C=C, C=N, Ph). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 316 (100,  $\text{M}^+$ ), 301 (33), 247 (21), 239 (13), 220 (14), 77 (16).

\*Описание **4j** приведено для выделенной смеси изомеров из реакции в HFIP, где **4j** является доминантным изомером (см. ниже).

**5j.**  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.04 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.05-7.15 (м, 3H, Ar), 7.22 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.32-7.44 (м, 3H, Ar), 8.84 (д, 2H,  $J = 7.4$  Гц, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 104.7 ( $\text{C}^4$ ), 119.8 (к,  $J = 269.0$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.9, 127.1, 127.7, 128.7, 128.9, 129.0, 131.7, 132.1 (Ar), 134.7 (к,  $J = 38.8$  Гц,  $\text{C}^5$ ), 135.5 ( $\text{C}^3$ ), 136.3, 140.4, 151.5 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -59.7. ИК (плёнка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1133, 1162 (C-F), 1508, 1517, 1558 (C=C, C=N, Ph). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 316 (31,  $\text{M}^+$ ), 247 (100), 220 (7), 144 (7), 77 (10).

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2$ : C 68.35; H 4.78; N 8.86. Найдено: C 68.26; H 4.83; N 8.74.

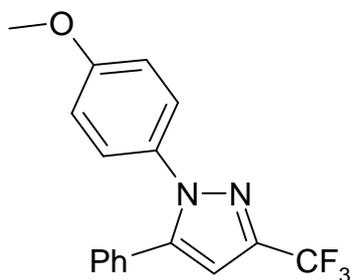
*е) Общая методика получения производных пиразола 4 и 5 на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с 2,4-диметилфенилгидразина гидрохлоридом в HFIP.*

К охлаждённому раствору инона **1a** (0.100 г, 0.51 ммоль) в HFIP (1.5 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор смеси 2,4-диметилфенилгидразина гидрохлорида (0.087 г, 0.51 ммоль) и DBU (0.088 г, 0.58 ммоль) в HFIP (2.2 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – хлороформ). Получили 0.145 г (90%) смеси

3-трифторметил-5-фенил-1-этил-1*H*-пиразола (**4j**) и 5-трифторметил-3-фенил-1-этил-1*H*-пиразола (**5j**). Соотношение изомеров **4j** : **5j** определяли из интегральных интенсивностей пиков (-59.7 м.д. для **5j** и -63.4 м.д. для **4j**) <sup>19</sup>F ЯМР-спектра выделенной смеси.

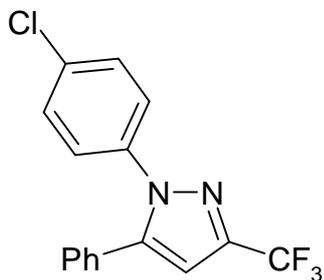
Пиразолы **4h,i,k,l** и **5h,i,l** были получены по аналогичной методике с использованием соответствующих арилгидразинов в виде оснований (без использования DBU). Выход и соотношение пиразолов **4h,i** и **5h,i** определялись по спектрам <sup>19</sup>F ЯМР с использованием гексафторбензола как внутреннего стандарта. Другие спектральные данные для них мы не получали.

В реакции инона **1a** с 4-метоксифенилгидразином образуется исключительно 3-трифторметил-1*H*-пиразол **4k**, поэтому спектральные данные его 1,5-изомера (**5k**) отсутствуют. Спектральные данные (**4k**) совпадают с опубликованными в литературе [142].

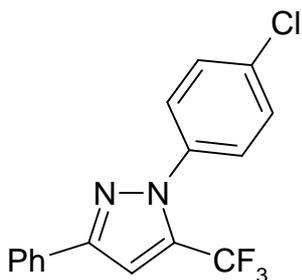


**1-(4-Метоксифенил)-3-трифторметил-  
5-фенил-1*H*-пиразол  
(4k)**

Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 78-79 °С), выход 0.213 г (80%).\* <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.76 (с, 1H, C<sup>4</sup>H), 6.80-6.95 (м, 2H, Ar), 7.20-7.40 (м, 7H, Ar, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 105.3 (C<sup>4</sup>), 121.6 (к, *J* = 269.0 Гц, CF<sub>3</sub>), 114.4, 127.0, 128.8, 128.9, 129.0, 129.4 (Ar), 132.6 (C<sup>5</sup>), 143.0 (к, *J* = 38.3 Гц, C<sup>3</sup>), 144.8, 159.7 (Ar). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -62.4. ИК (плёнка, см<sup>-1</sup>): 1132, 1162 (C-F), 1569, 1589, 1610 (C=C, C=N, Ph). Масс-спектр (EI), *m/z* (%): 318 (100, M<sup>+</sup>), 303 (12), 297 (14), 275 (10), 77 (11). Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C 64.15; H 4.12; N 8.80. Найдено: C 63.96; H 4.11; N 8.87. \*Количество вещества исходного кетона – 0.84 ммоль.



**3-Трифторметил-  
5-фенил-1-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразол  
(4l) (major)**



**5-Трифторметил-  
3-фенил-1-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразол  
(5l) (minor)**

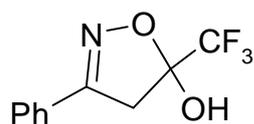
Пиразол **5l** выделен не был. Соотношение изомеров **4l** : **5l** определяли из интегральных интенсивностей пиков (-57.9 м.д. для **5l** и -62.6 м.д. для **4l**)  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектра реакционной смеси. **4j**. Оранжевые легкоплавкие кристаллы, выход 0.235 г (73%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.77 (с, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.20-7.50 (м, 9H, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 106.1 ( $\text{C}^4$ ), 121.4 (к,  $J = 269.0$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 126.7, 129.0, 129.0, 129.4, 129.4, 134.1, 134.5 (Ar), 137.9 ( $\text{C}^5$ ), 143.7 (к,  $J = 38.3$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 145.0 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -62.6. ИК (плёнка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1135, 1163 (C-F), 1572, 1596, 1650 (C=C, C=N, Ph). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2$ : C 59.55; H 3.12; N 8.68. Найдено: C 59.33; H 3.18; N 8.42.

### 3.1.3. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -инонов с гидроксиламином и ацетиамидином

*a) Общая методика получения производных изоксазола **6** на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (**1a**) с гидрохлоридом гидроксиламина.*

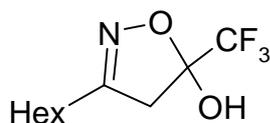
К раствору смеси гидрохлорида гидроксиламина (0.071 г, 1 ммоль) и триэтиламина (0.118 г, 1.2 ммоль) в этаноле (2.8 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор инона **1a** (0.198 г, 1 ммоль) в этаноле (1 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 часов растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $\text{Et}_2\text{O}$  : гексан = 1 : 2). Получили 0.161 г (70%) 3-фенил-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-5 (**6a**), дополнительной очистки не потребовалось. Спектральные данные дигидроизоксазола **6a** совпадают с опубликованными в литературе [144].

Дигидроизоксазол **6b** был получен по аналогичной методике.



**3-Фенил-5-трифторметил-  
4,5-дигидроизоксазол-5  
(6a)**

Белые кристаллы (т. пл. 142 °C), выход 0.161 г (70%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.51, 3.71 (дд, 2H,  $J_1 = 17.8$  Гц,  $J_2 = 77.6$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (с, 1H, OH), 7.30-7.70 (м, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{acetone-}d_6$ ): 43.4 ( $\text{C}^4$ ), 104.7 (к,  $J = 34.8$  Гц,  $\text{C}^5$ ), 123.5 (к,  $J = 283.6$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.7, 129.4, 129.7, 131.6 (Ph), 157.7 ( $\text{C}^3$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -82.2.  $^{15}\text{N}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -14.3. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1188 (C-F), 1610 (C=N), 3030-3500 (OH), 3424 (O-H). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 231 (79,  $\text{M}^+$ ), 162 (40), 120 (45), 77 (100). Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ : C 51.96; H 3.49; N 6.06. Найдено: C 51.89; H 3.25; N 5.80.



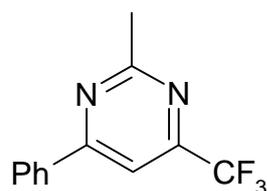
**3-н-Гексил-5-трифторметил-4,5-  
дигидроизоксазол-5  
(6b)**

Бледно-жёлтое масло, выход 0.207 г (87%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80-0.95 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25-1.40 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50-1.65 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.45 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (ш.с., 1H, OH), 3.04, 3.28 (дд, 2H,  $J_1 = 18$  Гц,  $J_2 = 98$  Гц,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.3, 27.5, 28.9, 31.5 ( $(\text{CH}_2)_5$ ), 45.0 ( $\text{C}^4$ ), 102.7 (к,  $J = 34$  Гц,  $\text{C}^5$ ), 122.3 (к,  $J = 284$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 160.3 ( $\text{C}^3$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -83.4. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  1181 (C-F), 1632 (C=N), 3246 (OH). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 239 (4,  $\text{M}^+$ ), 196 (11), 182 (39), 169 (100), 100 (54). Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C 50.21; H 6.74; N 5.85. Найдено: C 50.09; H 6.72; N 5.83.

б) *Общая методика получения производных пириимидина 7 на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с гидрохлоридом ацетамидина.*

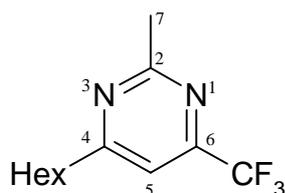
К раствору смеси гидрохлорида ацетамидина (0.125 г, 1.25 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.258 г, 2.43 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор инона **1a** (0.199 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 4 часов. Осадок отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель,  $\text{Et}_2\text{O}$ : гексан = 1 : 3). Получили 0.115 г (48%) 2-метил-4-фенил-6-трифторметилпириимидина (**7a**). Спектральные данные пириимидина **7a** совпадают с опубликованными в литературе [145].

Пириимидин **7b** был получен по аналогичной методике.



**2-Метил-4-фенил-6-трифторметилпириимидин**  
(**7a**)

Бледно-жёлтые прозрачные легкоплавкие кристаллы, выход 0.115 г (48%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.85 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.45-7.55, 8.05-8.15 (м, 5H, Ph), 7.78 (с, 1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 109.5 ( $\text{C}^5$ ), 120.8 (к,  $J = 275.5$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.5, 129.2, 131.8, 135.8 (Ph), 156.2 (к,  $J = 35.2$  Гц,  $\text{C}^6$ ), 166.6 ( $\text{C}^4$ ), 169.6 ( $\text{C}^2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -69.8.  $^{15}\text{N}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -87.5, -104.5. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  1142, 1174 (C-F), 1554 ( $\text{C}^2=\text{N}-\text{C}^4=\text{C}^5$ ), 1577 (Ph), 1595 ( $\text{C}^6=\text{N}$ ). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 238 (100,  $\text{M}^+$ ), 197 (38), 177 (15), 128 (72), 102 (21). Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ : C 60.51; H 3.81; N 11.76. Найдено: C 60.17; H 3.83; N 11.46.



**4-н-Гексил-2-метил-6-трифторметилпириимидин**  
(**7b**)

Жёлтое масло, выход 0.115 г (31%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80-0.95 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ , Hex), 1.25-1.40, 1.65-1.75 (м, 11H,  $(\text{CH}_2)_4$ , Hex), 2.76 (с, 3H,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 2.77-2.83 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.27 (с, 1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$

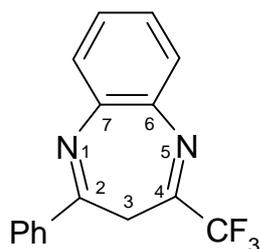
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 14.2, 22.7, 26.2, 29.0, 29.2, 31.7, 38.5 (Hex, C<sup>7</sup>H<sub>3</sub>), 112.7 (C<sup>5</sup>), 120.9 (к, *J* = 275.1 Гц, CF<sub>3</sub>), 155.6 (к, *J* = 35.3 Гц, C<sup>6</sup>), 169.2 (C<sup>4</sup>), 174.1 (C<sup>2</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -70.0. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -81.1, 106.1. ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 1152, 1181 (C-F), 1563 (C<sup>2</sup>=N-C<sup>4</sup>=C<sup>5</sup>), 1596 (C<sup>6</sup>=N). Масс-спектр (EI), m/z (%): 246 (2, M<sup>+</sup>), 203 (15), 189 (26), 176 (100). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: С 58.52; Н 6.96; N 11.37. Найдено: С 58.53; Н 6.87; N 11.10.

### 3.1.4. Взаимодействие SF<sub>3</sub>-ионов с этилендиамином и его производными

а) *Общая методика получения производных [1,4]дiazепина 8 на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с о-фенилендиамином.*

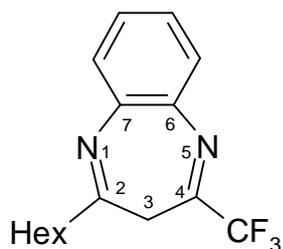
К раствору *o*-фенилендиамина (0.108 г, 1 ммоль) в этаноле (1.8 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор иона **1a** (0.196 г, 1 ммоль) в этаноле (0.8 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 18 ч растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 95 : 5). Получили 0.182 г (63%) 2-фенил-4-трифторметил-3*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепина (**8a**).

Дiazепины **8b,c** были получены по аналогичной методике.



**2-Фенил-4-трифторметил-3*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепин (8a)**

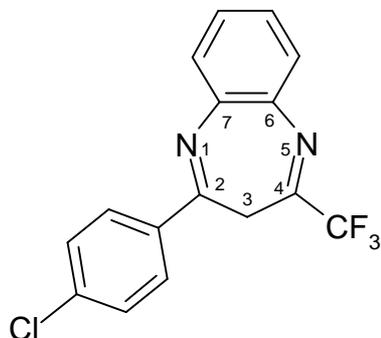
Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 75-76 °С), выход 0.182 г (63%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.47 (с, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 7.3-8.08 (м, 9H, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 32.2 (C<sup>3</sup>), 121.9 (к, *J* = 266.0 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.1, 127.9, 128.8, 129.0, 131.5, 136.2, 137.3 (Ar), 144.7 (к, *J* = 35.5 Гц, C<sup>4</sup>), 153.7 (C<sup>2</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -70.9. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -69.2, -54.6. ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 1170, 1183, 1194 (C-F), 1590 (Ar), 1611 (Ph), 1640 (C=N). Масс-спектр (EI), m/z (%): 288 (100, M<sup>+</sup>), 219 (78), 89 (10). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: С 66.67; Н 3.85; N 9.72. Найдено: С 66.20; Н 4.14; N 9.57.



**2-н-Гексил-4-трифторметил-3*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепин (8b)**

Жёлтое масло, выход 0.100 г (34%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20-1.45 (м, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.76 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (с, 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 7.31, 7.38, 7.45, 7.53 (м, 4H, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.2, 29.0, 31.7, 40.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 35.7 (C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 119.2 (к, *J* = 276.8 Гц, CF<sub>3</sub>), 125.6, 127.6, 128.3, 129.1, 137.2, 141.2 (Ar), 144.3 (к, *J* = 35.7 Гц, C<sup>4</sup>), 161.3 (C<sup>2</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -70.9. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -71.0, -56.4. ИК (плёнка, см<sup>-1</sup>) 1116, 1130, 1143 (C-F), 1598 (Ar), 1640 (C=N). Масс-спектр (EI), *m/z* (%): 296 (2, M<sup>+</sup>), 239 (19), 226 (100). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C 64.85; H 6.46; N 9.45. Найдено: C 64.71; H 6.11; N 9.04.



**2-(4-Хлорфенил)-4-трифторметил-  
3H-бензо[*b*][1,4]дiazепин**  
(8с)

Светло-жёлтые кристаллы, выход 0.232 г (72%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.41 (ш.с., 2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 7.25-7.70 (м, 6H, Ar), 7.90-8.10 (м, 2H, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 32.0 (C<sup>3</sup>), 119.2 (к, *J* = 277 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.3, 128.0, 129.1, 129.3, 130.0, 134.6, 137.3, 137.9, 141.2 (Ar), 144.4 (к, *J* = 35.5 Гц, C<sup>2</sup>), 152.2 (C<sup>4</sup>). ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 1117, 1141 (C-F), 1565 (C=C, C=N<sup>1</sup>), 1586, 1609 (Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 1644 (C=N<sup>5</sup>). Масс-спектр (EI), *m/z* (%): 322 (49, M<sup>+</sup>), 239 (100). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C 59.55; H 3.12; N 8.68. Найдено: C 59.39; H 3.08; N 8.46.

*б) Реакция 1,1,1-трифтордецин-3-она-2 (1b) с о-фенилендиамином.*

К раствору *o*-фенилендиамина (0.116 г, 1.07 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор инона **1b** (0.206 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 24 ч растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, Et<sub>2</sub>O : гексан = 2 : 1). Получили 0.254 г (81%) β-аминоенона (**9**).



**4-(2-аминофениламино)-1,1,1-трифтордецен-3-он-2**  
(9)

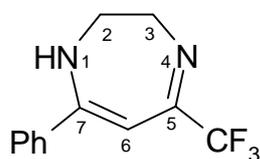
Светло-жёлтые кристаллы (т пл. 73 °C), выход 0.254 г (81%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0.81 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05-1.25 (м, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.40-1.55 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.25-2.35 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (ш.с., 2H, NH<sub>2</sub>), 5.56 (с, 1H, C<sup>3</sup>H), 6.70-7.15 (м, 4H, Ar), 12.07 (ш.с., 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.4, 27.8, 28.9, 31.2, 32.4 (CH<sub>2</sub>, Hex), 89.5 (C<sup>3</sup>), 116.4 (к, *J* = 288.4 Гц, CF<sub>3</sub>), 116.3, 118.7, 128.0, 129.5 (Ar), 122.4 (C-NH, Ar), 142.5 (C-NH<sub>2</sub>, Ar), 175.1 (C<sup>4</sup>), 177.0 (к, *J* = 33.0 Гц, C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -76.4. ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 1124, 1136, 1182 (C-F), 1587, 1609, 1629 (C=C, Ar, C=O),

3356, 3456 (N-H). Масс-спектр,  $m/z$  (%): 239 (15,  $M^+ - CF_3$ ), 226 (100). Вычислено для  $C_{16}H_{21}F_3N_2O$ : С 61.13; Н 6.73; N 8.91. Найдено: С 60.82; Н 6.89; N 8.73.

в) *Общая методика получения производных [1,4]дiazепина 10 на примере реакции 4-(трет-бутилфенил)-1,1,1-трифторбутин-3-она-2 (1с) с этилендиамином.*

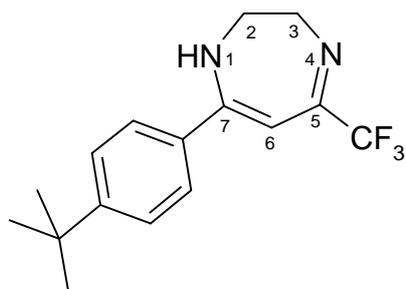
К раствору этилендиамина (0.062 г, 1 ммоль) в трифторэтанолe (1 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор иона **1с** (0.127 г, 0.5 ммоль) в этаноле (1 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 24 ч растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель,  $CHCl_3 : MeOH = 9 : 1$ ). Получили 0.055 г (37%) 7-(4-трет-бутилфенил)-5-трифторметил-2,3-дигидро-1H-[1,4]дiazепина (**10b**).

Дiazепин **10a** был получен по аналогичной методике.



**7-Фенил-5-трифторметил-  
2,3-дигидро-1H-[1,4]дiazепин  
(10a)**

Коричневое вязкое масло, выход 0.139 г (58%).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 3.53 (м, 2H,  $C^2H_2$ ), 4.00 (м, 2H,  $C^3H_2$ ), 4.96 (ш.с., 1H, NH), 5.33 (с, 1H,  $C^6H$ ), 7.40-7.65 (м, 5H, Ph).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 48.7, 56.0 ( $C^2, C^3$ ), 87.5 ( $C^6$ ), 121.3 (к,  $J = 279.8$  Гц,  $CF_3$ ), 127.4, 129.0, 130.7, 138.0 (Ph), 156.6 (к,  $J = 31.0$  Гц,  $C^5$ ), 158.7 ( $C^7$ ).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): -71.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для  $C_{12}H_{11}F_3N_2Na^+ [M+Na^+]$ ,  $m/z$ : 263.0767; найдено: 263.0774. Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 240 (100,  $M^+$ ), 212 (33), 192 (26), 172 (26), 143 (50), 115 (31).

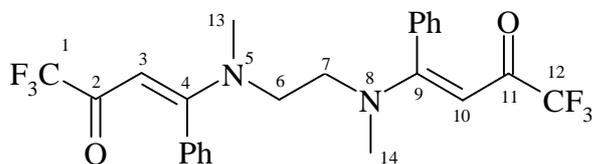


**7-(4-трет-бутилфенил)-5-трифторметил-  
2,3-дигидро-1H-[1,4]дiazепин  
(10b)**

Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 178-179 °C), выход 0.055 г (37%).  $^1H$  ЯМР ( $acetone-d_6$ ): 2.81 (с, 9H, *t*-Bu), 4.28 (м, 2H,  $C^2H_2$ ), 4.75 (м, 2H,  $C^3H_2$ ), 5.98 (с, 1H,  $C^6H$ ), 8.00-8.35 (м, 4H, Ar).  $^{13}C$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ ): 30.9 ( $CH_3, t$ -Bu), 34.5 (C, *t*-Bu), 47.8, 56.1 ( $C^2, C^3$ ), 84.5 ( $C^6$ ), 121.4 (к,  $J = 279.3$  Гц,  $CF_3$ ), 125.4, 127.1, 134.7, 153.0 (Ar), 154.8 (к,  $J = 26.7$  Гц,  $C^5$ ), 157.8 ( $C^7$ ). ИК (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1185 (C-F), 1531, 1567, 1613 (Ar, C=C, C=N). Масс-спектр,  $m/z$  (%): 296 (50,  $M^+$ ), 295 (100), 239 (27), 57 (16). Вычислено для  $C_{16}H_{19}F_3N_2$ : С 64.85, Н 6.46, N 9.45. Найдено: С 64.64; Н 6.33; N 9.27.

г) *Общая методика получения бис-β-аминоенонов II на примере реакции 1,1,1-трифтор-4-фенилбутин-3-она-2 (1a) с N,N'-диметилэтилендиамином.*

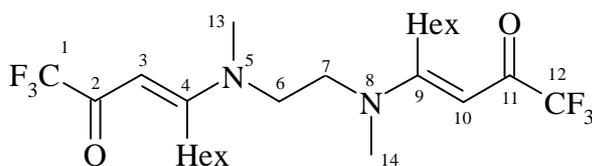
К иному **1a** (0.204 г, 1.3 ммоль) по каплям при перемешивании прибавили раствор N,N'-диметилендиамин (0.090 г, 1.3 ммоль) в бензоле (1 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов растворитель упаривали в вакууме. Получили 0.163 г (70%) бис-β-аминоенона **11**.



**1,1,1-Трифтор-4-[метил-(2-{метил-[4,4,4-трифтор-3-оксо-1-фенилбут-1-енил]-амино}-этил)-амино]-4-фенилбут-3-ен-2-он (11a)\***

\*При описании спектров приведена своя нумерация атомов для удобства отнесения.

Белые кристаллы (т. пл. 212 °С), выход 0.163 г (67%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2.69 (с, 6H, NCH<sub>3</sub>), 3.11 (м, 4H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 5.29 (с, 2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>10</sup>H), 7.02-7.45 (м, 10H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 38.5 (C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>), 50.8 (C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>), 88.9 (C<sup>3</sup>, C<sup>10</sup>), 117.6 (к, J = 292.9 Гц, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.4, 129.4, 129.8, 134.6 (2Ph), 167.3 (C<sup>4</sup>, C<sup>9</sup>), 175.6 (к, J = 30.8 Гц, C<sup>2</sup>, C<sup>11</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -75.1. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -267.1. ИК (см<sup>-1</sup>): 1131, 1151, 1177 (C-F), 1524 (C=C), 1605 (Ph), 1657 (C=O). Масс-спектр (EI), m/z (%): 242 (100, M<sup>+</sup>/2), 172 (17), 158 (71), 149 (36). Вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 59.50; H 4.58; N 5.78; F 23.53. Найдено: C 59.40; H 4.48; N 5.85; F 23.67.



**1,1,1-Трифтор-4-[метил-(2-{метил-[1-(3,3,3-трифтор-2-оксопропилиден)-гептил]-амино}-этил)-амино]-децен-3-он-2 (11b)\***

\*При описании спектров приведена своя нумерация атомов для удобства отнесения.

Бесцветное масло, выход 0.197 г (79%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (с, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.55 (м, 10H, CH<sub>2</sub>), 2.70-3.25 (м, 6H, NCH<sub>3</sub>), 3.40-3.75 (м, 4H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 5.15 (с, 2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>10</sup>H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 14.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.6, 27.4, 28.2, 29.6, 30.2, 31.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 39.3 (C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>), 50.3 (C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>), 86.8 (C<sup>3</sup>, C<sup>10</sup>), 117.9 (к, J = 292.8 Гц, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 171.8 (C<sup>4</sup>, C<sup>9</sup>), 175.3 (к, J = 28.0 Гц, C<sup>2</sup>, C<sup>11</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -76.8. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -255.1. ИК (CCl<sub>4</sub>, см<sup>-1</sup>): 1104, 1137, 1191 (C-F), 1543 (C=C), 1667 (C=O). Масс-спектр (EI), m/z (%): 261 (30), 250 (100, M<sup>+</sup>/2), 192 (44), 190 (55). Вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 57.59; H 7.65; N 5.60. Найдено: C 57.62; H 7.28; N 5.94.

## 3.2. РЕАКЦИИ ТРИФТОРМЕТИЛ(БРОМАЛКЕНИЛ)КЕТОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

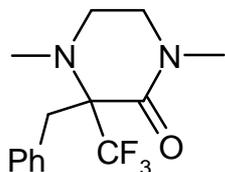
### 3.2.1. Взаимодействие SF<sub>3</sub>-броменононов с N,N'-диалкилэтилендиаминами

#### а) Общая методика получения пиперазинонов **14**.

Смесь N,N'-диалкилэтилендиамин (1.1 ммоль), триэтиламина (1.2 ммоль) и броменонона **12** (**15**, **16**) в соответствующем растворителе (2 мл, TFE, THF или Et<sub>2</sub>O) выдерживалась при комнатной температуре в течение 24-48 часов. Растворитель упаривали в вакууме, остаток

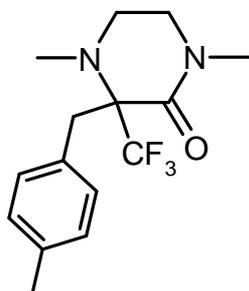
очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : пентан = 2 : 1 или  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  = 9 : 1) с выделением целевых гетероциклов.

Пиперазины **14a-1** были выделены по этой методике.



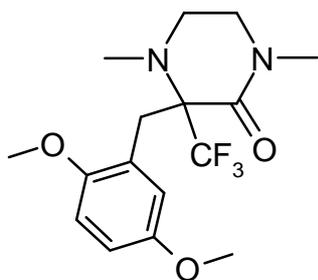
**3-Бензил-1,4-диметил-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14a)**

Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 48-49 °С), выход 0.229 г (80%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.50-2.57 (м, 1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 2.65 (к,  $J_{\text{FH}} = 2.8$  Гц, 3H,  $\text{C}^8\text{H}_3$ ), 2.78 (с, 3H,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 2.85-2.95 (м, 2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.03 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.12-3.22 (м, 1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 3.54 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 7.11-7.24 (м, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 35.5 ( $\text{C}^7$ ), 35.7 ( $\text{ArCH}_2$ ), 39.2 (к,  $J_{\text{FC}} = 2.3$  Гц,  $\text{C}^8$ ), 46.4 ( $\text{C}^5$ ), 48.1 ( $\text{C}^6$ ), 70.9 (к,  $J_{\text{FC}} = 20.6$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 126.8 ( $\text{C}^p$ , Ph), 127.1 (к,  $J_{\text{FC}} = 299.2$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.8 ( $\text{C}^m$ , Ph), 130.6 ( $\text{C}^o$ , Ph), 135.4 ( $\text{C}^i$ , Ph), 163.6 ( $\text{C}^2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -66.3.  $^{15}\text{N}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -358.4 ( $\text{N}^4$ ), -268.3 ( $\text{N}^1$ ). ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1216, 1231, 1251 (C-F), 1662 (C=O). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 286 ( $\text{M}^+$ , 4), 195 (100), 167 (45), 91 (15). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ],  $m/z$ : 309.1175; найдено: 309.1185. Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : C 58.73; H 5.99; N 9.78. Найдено: C 58.77; H 5.83; N 9.54.



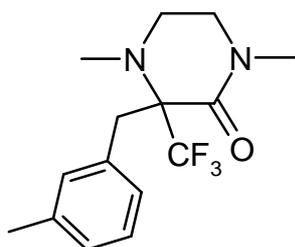
**1,4-Диметил-3-(4-метилбензил)-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14b)**

Жёлтые кристаллы (т. пл. 43-44 °С), выход 0.234 г, (78%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.28 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50-2.60 (м, 1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 2.66 (к,  $J_{\text{FH}} = 2.8$  Гц, 3H,  $\text{N}^4\text{CH}_3$ ), 2.82 (с, 3H,  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ), 2.85-3.00 (м, 2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.01 (д,  $J = 13.9$  Гц, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.12-3.22 (м, 1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 3.53 (д,  $J = 13.9$  Гц, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.95-7.05 (м, 2H,  $\text{H}^{3,5}\text{Ar}$ ), 7.07-7.15 (м, 2H,  $\text{H}^{2,6}\text{Ar}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 35.3 ( $\text{N}^1\text{CH}_3$ ), 35.7 ( $\text{ArCH}_2$ ), 39.3 (к,  $J_{\text{FC}} = 2.3$  Гц,  $\text{N}^4\text{CH}_3$ ), 46.5 ( $\text{C}^5$ ), 48.3 ( $\text{C}^6$ ), 71.0 (к,  $J_{\text{FC}} = 20.1$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 126.9 (к,  $J_{\text{FC}} = 299.2$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 128.6 ( $\text{C}^{3,5}\text{Ar}$ ), 130.5 ( $\text{C}^{2,6}\text{Ar}$ ), 132.3 ( $\text{C}^1\text{Ar}$ ), 136.3 ( $\text{C}^4\text{Ar}$ ), 163.8 ( $\text{C}^2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -66.4. ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1200, 1211, 1226 (C-F), 1662 (C=O). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 300 ( $\text{M}^+$ , 3), 195 (100), 167 (34), 105 (20). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : C 59.99; H 6.38; N 9.33. Найдено: C 60.11; H 6.25; N 9.48.



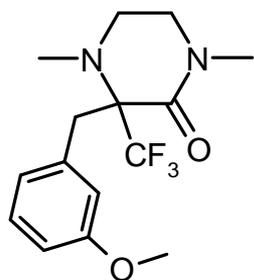
**3-(2,5-Диметоксибензил)-1,4-диметил-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14c)**

Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 66-67 °С), выход 0.201 г, (58%). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2.55 (к,  $J_{FH} = 2.8$  Гц, 3H, N<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), (м, 1H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 2.98 (с, 3H, N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 3.03-3.07 (м, 1H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.16-3.19 (м, 2H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.46 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 6.65-6.78 (м, 2H, H<sup>3,4</sup>Ar), 6.79-6.82 (м, 1H, H<sup>6</sup>Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 28.5 (ArCH<sub>2</sub>), 35.9 (N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 39.7 (к,  $J_{FC} = 2.3$  Гц, N<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 46.6 (C<sup>5</sup>), 48.3 (C<sup>6</sup>), 55.8 (5-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (2-OCH<sub>3</sub>), 70.9 (к,  $J_{FC} = 20.3$  Гц, C<sup>3</sup>), 111.6 (C<sup>4</sup>Ar), 112.8 (C<sup>3</sup>Ar), 116.2 (C<sup>6</sup>Ar), 125.5 (C<sup>1</sup>Ar), 127.2 (к,  $J_{FC} = 299.9$  Гц, CF<sub>3</sub>), 152.5 (C<sup>2</sup>Ar), 153.4 (C<sup>5</sup>Ar), 164.6 (C<sup>2</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -66.2. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -355.4 (N<sup>4</sup>), -268.9 (N<sup>1</sup>). ИК (см<sup>-1</sup>): 1045, 1145, 1212, 1500, 1657, 2919. Масс-спектр (EI), m/z: 346 (M<sup>+</sup>, 15), 195 (100), 167 (33), 151 (30), 121 (14), 91 (8). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С 55.49; Н 6.11; N 8.09. Найдено: С 55.12; Н 6.31; N 7.82.



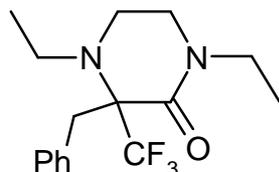
**1,4-Диметил-3-(3-метилбензил)-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14d)**

Светло-жёлтое масло, выход 0.225 г, (75%). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55-2.58 (м, 1H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 2.67 (к,  $J_{FH} = 2.8$  Гц, 3H, N<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 2.83 (с, 3H, N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 2.90-2.97 (м, 2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 3.02 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.16-3.23 (м, 1H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 3.55 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 6.97-7.03 (м, 3H, H<sup>2,4,6</sup>Ar), 7.08-7.11 (м, 1H, H<sup>5</sup>Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 21.5 (ArCH<sub>3</sub>), 35.6 (N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 35.7 (ArCH<sub>2</sub>), 39.2 (к,  $J_{FC} = 2.5$  Гц, N<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>), 46.4 (C<sup>5</sup>), 48.2 (C<sup>6</sup>), 70.9 (к,  $J_{FC} = 20.5$  Гц, C<sup>3</sup>), 127.0 (к,  $J_{FC} = 299.2$  Гц, CF<sub>3</sub>), 127.5 (C<sup>4</sup>Ar), 127.6 (C<sup>6</sup>Ar), 127.7 (C<sup>5</sup>Ar), 131.4 (C<sup>2</sup>Ar), 135.4 (C<sup>1</sup>Ar), 137.3 (C<sup>3</sup>Ar), 163.8 (C<sup>2</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -66.3. <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -357.3 (N<sup>4</sup>), -268.9 (N<sup>1</sup>). ИК (см<sup>-1</sup>): 1215, 1230, 1249 (C-F), 1663 (C=O). Масс-спектр (EI), m/z (%): 301 ([M+1]<sup>+</sup>, 9), 231 (8), 195 (100), 167 (50), 152 (8), 105 (14). Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: С 59.99; Н 6.38; N 9.33. Найдено: С 60.11; Н 6.47; N 9.08.



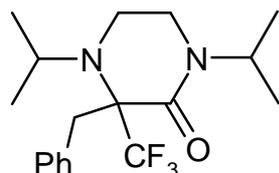
**1,4-Диметил-3-(3-метоксибензил)-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14e)**

Светло-жёлтое масло, выход 0.231 г (73 % yield).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.57-2.61 (м, 1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 2.67 (к,  $J_{\text{FH}} = 2.4$  Гц, 3H,  $\text{N}^4\text{CH}_3$ ), 2.85 (с, 3H,  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ), 2.93-3.05 (м, 2H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ), 3.09 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.18-3.22 (м, 1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 3.57 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.75 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.73-6.79 (м, 3H,  $\text{H}^{2,4,6}\text{Ar}$ ), 7.13-7.14 (м, 1H,  $\text{H}^5\text{Ar}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 35.7 ( $\text{N}^1\text{CH}_3$ ,  $\text{ArCH}_2$ ), 39.3 (к,  $J_{\text{FC}} = 2.3$  Гц,  $\text{N}^4\text{CH}_3$ ), 46.4 ( $\text{C}^5$ ), 48.2 ( $\text{C}^6$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.9 (к,  $J_{\text{FC}} = 20.5$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 112.4 ( $\text{C}^4\text{Ar}$ ), 116.1 ( $\text{C}^2\text{Ar}$ ), 123.1 ( $\text{C}^6\text{Ar}$ ), 126.9 (к,  $J_{\text{FC}} = 299.2$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 128.7 ( $\text{C}^5\text{Ar}$ ), 137.0 ( $\text{C}^1\text{Ar}$ ), 159.2 ( $\text{C}^3\text{Ar}$ ), 163.6 ( $\text{C}^2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -66.3. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1215, 1230, 1264 (C-F), 1662 (C=O). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 316 ( $\text{M}^+$ , 4), 195 (100), 167 (42), 121 (7). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C 56.96; H 6.05; N 8.86. Найдено: C 56.96; H 6.15; N 8.88.



**3-Бензил-1,4-диэтил-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14f)**

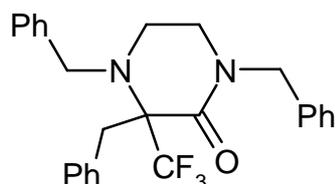
Бледно-жёлтые кристаллы (т. пл. 64-65 °C), выход 0.236 г (75%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (т,  $J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ , Et), 0.99 (т,  $J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ , Et), 2.62.50-2.70 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75.50-2.84 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.93-3.06 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ , Et), 3.08 (д,  $J = 14.1$  Гц, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.16-3.25 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.50-3.59 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (д,  $J = 14.1$  Гц, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.21 (ш. с. 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.5 ( $\text{CH}_3$ , Et), 13.7 ( $\text{CH}_3$ , Et), 35.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 71.4 (к,  $J_{\text{CF}} = 20.6$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 126.6 (Ph), 126.8 (к,  $J_{\text{CF}} = 298.5$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.7, 130.6, 135.3 (Ph), 163.2 ( $\text{C}^2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -68.2. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1651 (C=O). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 314 ( $\text{M}^+$ , 7), 223 (100), 167 (46), 91 (44). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{ONa}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ],  $m/z$ : 337.1498; найдено: 337.1490.



**3-Бензил-3-(трифторметил)-  
1,4-диизопропилпиперазин-2-он  
(14g)**

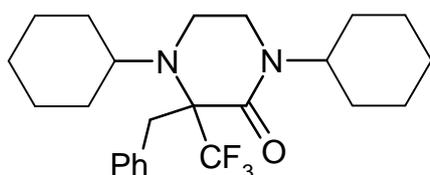
Белые кристаллы (75-77 °C), выход 0.298 г (87%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (д,  $J_{\text{HH}} = 6.5$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 0.89 (д,  $J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 1.05 (д,  $J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 1.07 (д,  $J_{\text{HH}} = 6.5$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ , *i*-Pr), 2.75-2.81 (м, 2H, CH, *i*-Pr,  $\text{CH}_2$ ), 2.94-3.01 (м, 2H, CH, *i*-Pr,  $\text{CH}_2$ ), 3.09 (д,  $J$

= 14.3 Гц, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.53 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (д,  $J = 14.1$  Гц, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.77 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.15-7.24 (м, 5H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 18.3 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (квинтет,  $J = 3.0$  Гц, CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH), 46.6 (CH), 71.3 (к,  $J_{CF} = 20.3$  Гц, C<sup>3</sup>), 126.5 (Ph), 127.0 (к,  $J_{CF} = 298.9$  Гц, CF<sub>3</sub>), 127.6, 130.3, 135.4 (Ph), 163.2 (N-C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -69.0. ИК (см<sup>-1</sup>): 1655 (C=O). Масс-спектр (EI), m/z (%): 342 (M<sup>+</sup>, 3), 327 (9), 273 (22), 251 (100), 209 (99), 167 (51), 91 (45), 43 (30). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>ONa<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>], m/z: 365.1811; найдено: 365.1806.



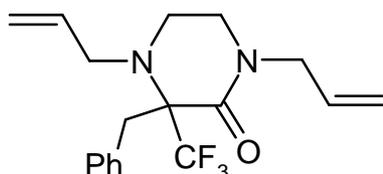
**1,3,4-Трибензил-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14h)**

Коричневое масло, выход 0.346 г, (79%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2.45-2.51 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.92-3.09 (м, 3H, CH<sub>2</sub>), 3.24 (д,  $J_{HH} = 14.6$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.95 (дд,  $J_{HH} = 14.8$  Гц,  $J_{HH} = 2.3$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.12 (д,  $J = 14.4$  Гц, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.29 (д,  $J = 14.9$  Гц, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.68 (д,  $J = 14.6$  Гц, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.74 (д,  $J = 14.4$  Гц, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 6.83-6.87 (м, 2H, Ph), 7.15-7.22 (м, 6H, Ph), 7.23-7.28 (м, 3H, Ph) 7.33-7.39 (м, 4H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 36.1 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 54.0 (CH<sub>2</sub>), 71.5 (к,  $J_{CF} = 20.6$  Гц, C<sup>3</sup>), 126.8 (Ph), 127.0 (к,  $J_{CF} = 299.3$  Гц, CF<sub>3</sub>), 127.0, 127.7, 127.8, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 130.5, 135.1, 135.8, 138.4 (3Ph), 164.1 (C<sup>2</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) -67.5. ИК (см<sup>-1</sup>): 1667 (C=O). Масс-спектр (EI), m/z (%): 438 (M<sup>+</sup>, 2), 369 (15), 347 (99), 256 (7), 181 (15), 91 (100), 65 (25). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OH<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>], m/z: 461.1811; найдено: 461.1802.



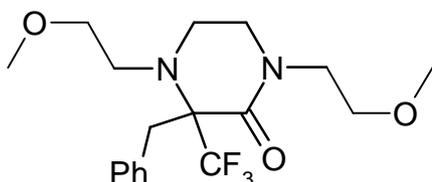
**3-Бензил-1,4-дициклогексил-  
3-(трифторметил) пиперазин-2-он  
(14i)**

Коричневое масло, выход 0.359 г (85%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-1.08 (м, 4H), 1.12-1.42 (м, 8H), 1.52-1.64 (м, 4H), 1.72-1.79 (м, 3H), 1.91-1.98 (м, 1H), 2.75-2.2.94 (м, 3H), 2.95-3.04 (м, 2H), 3.08 (д,  $J_{HH} = 14.5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.76 (д,  $J = 14.5$  Гц, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.34-4.40 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.18 (м, 5H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (к,  $J_{CF} = 2.6$  Гц, CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH), 56.2 (CH), 71.3 (к,  $J_{CF} = 21.0$  Гц, C<sup>3</sup>), 126.5 (Ph), 127.1 (к,  $J_{CF} = 298.9$  Гц, CF<sub>3</sub>), 127.7, 130.1, 135.8 (Ph), 163.5 (C<sup>2</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -69.7. ИК (см<sup>-1</sup>): 1651 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>ONa<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>], m/z: 445.2437; найдено: 445.2428.



**1,4-Диаллил-3-бензил-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14j)**

Коричневое масло, выход 0.281 г (83%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.67-2.75 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90-3.00 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 3.11 (д,  $J_{\text{HH}} = 14.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.25-3.36 (м, 1H), 3.70-3.74 (м, 1H), 3.77 (д,  $J = 14.1$  Гц, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.91 (дд,  $J_1 = 15.0$  Гц,  $J_2 = 5.9$  Гц, 1H, allyl), 4.01 (дд,  $J_1 = 15.0$  Гц,  $J_2 = 5.9$  Гц, 1H, allyl), 5.04-5.14 (м, 4H, allyl), 5.48-5.63 (м, 2H, allyl), 7.16-7.28 (м, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 50.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_2$ ), 71.3 (к,  $J_{\text{CF}} = 20.6$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 117.6 ( $=\text{CH}_2$ , allyl), 117.9 ( $=\text{CH}_2$ , allyl), 126.7 (Ph), 126.8 (к,  $J_{\text{CF}} = 298.5$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.8, 130.7 (Ph), 131.7 ( $\text{CH}=\text{, allyl}$ ), 135.0 ( $\text{CH}=\text{, allyl}$ ), 135.8 (Ph), 163.4 ( $\text{C}^2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -67.8. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{ONa}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], m/z: 361.1498; найдено: 361.1496.

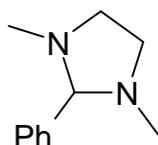


**3-Бензил-1,4-бис(2-метоксиэтил)-  
3-(трифторметил)пиперазин-2-он  
(14k)**

Коричневое масло, выход 0.295 г (79%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.67-2.74 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97-3.09 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.17-3.31 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ , MeO), 3.33-3.49 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63-3.68 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (д,  $J = 14.4$  Гц, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.15-7.32 (м, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.6 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 58.6 (MeO), 58.7 (MeO), 70.4 ( $\text{OCH}_2$ , allyl), 72.4 ( $\text{OCH}_2$ , allyl), 71.4 (к,  $J_{\text{CF}} = 21.0$  Гц,  $\text{C}^3$ ), 126.5 (к,  $J_{\text{CF}} = 296.7$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 126.7, 127.9, 130.4, 135.3 (Ph), 163.8 ( $\text{C}^2$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -69.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], m/z: 397.1709; найдено: 397.1704.

б) Реакция нефторированных броменонов **15** с DMEDA.

Смесь DMEDA (1.1 ммоль), триэтиламина (1.2 ммоль) и броменонона **15** в соответствующем растворителе (2 мл, THF или  $\text{Et}_2\text{O}$ ) выдерживалась при комнатной температуре в течение 24-48 часов. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 95 : 5) с выделением аминаля **16**, содержащего бензальдегид как примесь.



**1,3-Диметил-2-фенилимидазолидин  
(16)**

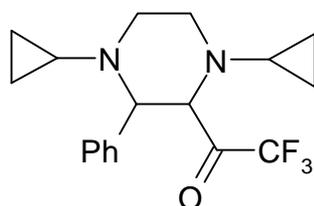
Жёлтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.17 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.53-2.58 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (с, 1H, CH), 3.38-3.41 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.29-7.36 (м, 3H, Ph), 7.41-7.45 (м, 2H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 39.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 92.3 (CH), 128.2, 128.4, 128.7, 139.6 (Ph).

### 3.2.2. Взаимодействие $\text{CF}_3$ -броменонов с $\text{N,N}'$ -дициклопропилэтилендиамином

*Общая методика получения пиперазинов 13.*

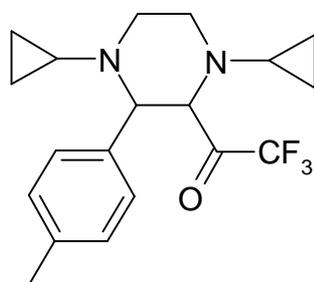
Смесь  $\text{N,N}'$ -дициклопропилэтилендиамина (1.1 ммоль), триэтиламина (1.2 ммоль) и броменонона **12** (**15**) в THF (2 мл) выдерживалась при комнатной температуре в течение 24-48 часов. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 30 : 1) с выделением целевых гетероциклов.

Пиперазины **13a-h** были получены по этой методике.



**1-(1,4-Дициклопропил-3-фенил-  
2-пиперазинил)-2,2,2-трифторэтанон  
(13a)**

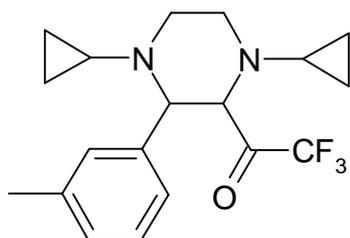
Светло-коричневое порошкообразное вещество (т. пл. 79-80 °C), выход 0.204 г, (60%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -0.05-0.04 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 0.20-0.34 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 0.41-0.55 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 1.39-1.46 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.83-1.92 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 2.53-2.73 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.96-3.05 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.14-3.22 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (д,  $J_{\text{HH}} = 8.0$  Гц, 1H, CH), 3.96 (д,  $J_{\text{HH}} = 8.0$  Гц, 1H, CH), 7.22-7.36 (м, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.8 ( $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 5.6 ( $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 9.1 ( $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 9.5 ( $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 37.3 (CH, *cyclo*-Pr), 37.5 (CH, *cyclo*-Pr), 51.9 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 ( $\text{CH}_2$ ), 69.3 ( $\text{C}^2$ ), 70.6 ( $\text{C}^3$ ), 114.6 (к,  $J_{\text{CF}} = 293.4$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 128.0, 128.2, 130.0, 136.7 (Ph), 192.5 (к,  $J_{\text{CF}} = 34.7$  Гц, C=O).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -79.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{ONa}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ],  $m/z$ : 361.1498; найдено: 361.1491.



**1-(1,4-Дициклопропил-3-*p*-толил-  
2-пиперазинил)-2,2,2-трифторэтанон  
(13b)**

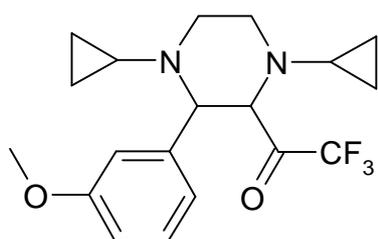
Светло-коричневое масло, выход 0.221 г (63%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -0.04-0.07 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 0.18-0.35 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 0.41-0.53 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ , *cyclo*-Pr), 1.37-1.44 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.83-1.91 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 2.31 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52-2.60 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62-2.70 (м, 1H,

CH<sub>2</sub>), 2.96-3.04 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.14-3.21 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (д,  $J_{HH} = 8.0$  Гц, 1H, CH), 3.94 (д,  $J_{HH} = 8.0$  Гц, 1H, CH), 7.06 (д,  $J_{HH} = 7.7$  Гц, 1H, CH), 7.19 (д,  $J_{HH} = 7.7$  Гц, 1H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.8 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 5.5 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.0 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.4 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 37.1 (CH, *cyclo*-Pr), 37.4 (CH, *cyclo*-Pr), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 68.8 (C<sup>2</sup>), 70.5 (C<sup>3</sup>), 114.5 (к,  $J_{CF} = 293.0$  Гц, CF<sub>3</sub>), 128.6, 129.7, 133.5, 137.8 (Ar), 192.5 (к,  $J_{CF} = 33.9$  Гц, C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -79.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OH<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>], m/z: 353.1835; найдено: 353.1802.



**1-(1,4-Дициклопропил-3-*м*-толил-  
2-пиперазинил)-2,2,2-трифторэтанон  
(13с)**

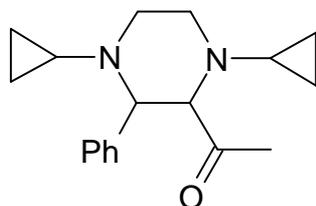
Жёлтое порошкообразное вещество (т. пл. 82-83 °С), выход 0.200 г (57%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -0.04-0.04 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.19-0.33 (м, 3H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.40-0.54 (м, 3H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 1.39-1.45 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.82-1.89 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 2.30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54-2.69 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.98-3.05 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.13-3.20 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (д,  $J_{HH} = 8.3$  Гц, 1H, CH), 3.95 (д,  $J_{HH} = 8.3$  Гц, 1H, CH), 7.04-7.16 (м, 4H, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.7 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 5.5 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.0 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.4 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 37.2 (CH, *cyclo*-Pr), 37.6 (CH, *cyclo*-Pr), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 69.4 (C<sup>2</sup>), 70.6 (C<sup>3</sup>), 114.6 (к,  $J_{CF} = 293.0$  Гц, CF<sub>3</sub>), 127.0, 127.8, 128.9, 130.4, 136.4, 137.5 (Ar), 192.6 (к,  $J_{CF} = 34.3$  Гц, C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -78.3. ИК (см<sup>-1</sup>): 1761 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OH<sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>], m/z: 353.1835; найдено: 353.1833.



**1-(1,4-Дициклопропил-3-(3-метоксифенил)-  
2-пиперазинил)-2,2,2-трифторэтанон  
(13d)**

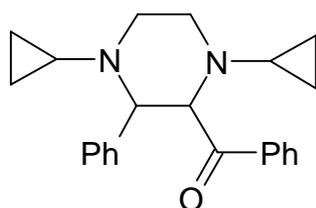
Светло-коричневое масло, выход 0.252 г, (69%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -0.02-0.09 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.20-0.34 (м, 3H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.40-0.54 (м, 3H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 1.41-1.45 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.84-1.91 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 2.53-2.70 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.95-3.03 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.14-3.22 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.61 (д,  $J_{HH} = 7.9$  Гц, 1H, CH), 3.76 (с, 3H, MeO), 3.95 (д,  $J_{HH} = 7.9$  Гц, 1H, CH), 6.80 (ддд,  $J_{HH} = 8.2$  Гц,  $J_{HH} = 2.3$  Гц,  $J_{HH} = 0.8$  Гц, 1H, Ar), 6.87-6.92 (м, 2H, Ar), 7.16 (т,  $J_{HH} = 7.9$  Гц, 1H, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.9 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 5.7 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.0 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.5 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 37.2 (CH, *cyclo*-Pr), 37.4 (CH, *cyclo*-Pr), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (MeO), 68.8 (C<sup>2</sup>),

70.4 (C<sup>3</sup>), 113.8 (Ar), 114.7 (к,  $J_{CF} = 293.0$  Гц, CF<sub>3</sub>), 115.3, 122.5, 129.0, 138.2, 159.3 (Ar), 192.1 (к,  $J_{CF} = 34.3$  Гц, C=O). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -78.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H<sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>], m/z: 369.1784; найдено: 369.1767.



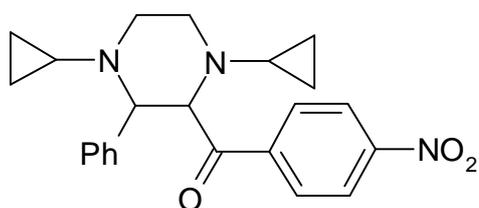
**1-(1,4-Дициклопропил-  
3-фенил-2-пиперазинил)-этанон  
(13e)**

Светло-коричневое масло, выход 0.176 г (62%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -0.26...-0.14 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.09-0.21 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.32-0.43 (м, 4H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 1.31-1.37 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.55-1.61 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.66 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44-2.55 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96-3.03 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (с, 2H, CH), 7.16-7.25 (м, 5H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.2 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 4.5 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 8.5 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.0 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 37.7 (CH, *cyclo*-Pr), 38.2 (CH, *cyclo*-Pr), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 70.6 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 127.7, 127.8, 129.5, 138.0 (Ph), 208.8 (C=O). ИК (см<sup>-1</sup>): 1720 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OH<sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>], m/z: 285.1961; найдено: 285.1968.



**(1,4-Дициклопропил-  
3-фенил-2-пиперазинил)(фенил)метанон  
(13f)**

Жёлтое порошкообразное вещество (т. пл. 124-125 °C), выход 0.296 г (85%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -0.18...-0.10 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.02-0.09 (м, 1H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.13-0.25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.32-0.39 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.40-0.47 (м, 1H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 1.38-1.45 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.64-1.71 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 2.62-2.70 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02-3.11 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.12-3.21 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (д,  $J = 9.1$  Гц, 1H, CH), 4.23 (д,  $J = 9.1$  Гц, 1H, CH), 6.94-7.04 (м, 3H, Ph), 7.12-7.22 (м, 4H, Ph), 7.29-7.35 (м, 1H, Ph), 7.62-7.69 (м, 2H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.2 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 5.2 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.1 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 37.7 (CH, *cyclo*-Pr), 38.3 (CH, *cyclo*-Pr), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 53.4 (CH<sub>2</sub>), 71.2 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 127.3, 127.4, 127.7, 127.8, 129.7, 132.2, 137.7, 138.3 (Ph), 200.5 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OH<sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>], m/z: 347.2118; найдено: 347.2114.



**(1,4-Дициклопропил-3-фенил-  
2-пиперазинил)(4-нитрофенил)метанон  
(13g)**

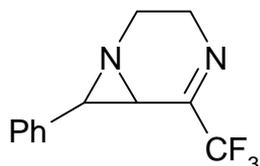
Жёлто-коричневое порошкообразное вещество (т. пл. 107-108 °С), выход 0.348 г, (89%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -0.19...-0.08 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.05-0.32 (м, 4H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 0.37-0.51 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 1.37-1.44 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 1.66-1.73 (м, 1H, CH, *cyclo*-Pr), 2.61-2.69 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.03-3.12 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.14-3.22 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H, CH), 4.17 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H, CH), 6.97-7.06 (м, 3H, Ph), 7.08-7.17 (м, 2H, Ph), 7.79 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 8.06 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.4 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 5.3 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.1 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 9.2 (CH<sub>2</sub>, *cyclo*-Pr), 37.6 (CH, *cyclo*-Pr), 38.5 (CH, *cyclo*-Pr), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 53.4 (CH<sub>2</sub>), 71.4 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>), 123.1, 127.2, 127.8, 128.8, 129.6, 137.3, 142.6, 149.5 (Ar), 199.5 (C=O). ИК (см<sup>-1</sup>): 1695 (C=O), 1527 (NO<sub>2</sub>), 1344 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>H<sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>], m/z: 392.1969; найдено: 392.1967.

### 3.2.3. Взаимодействие CF<sub>3</sub>-броменонов с этилендиамином и его производными

*Общая методика получения диазабициклогептенов 17 и хиноксалинов 18.*

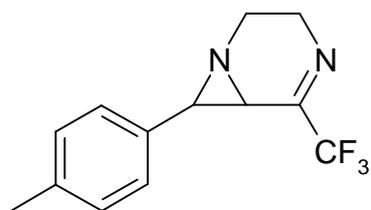
Смесь соответствующего диамина (1.1 ммоль), триэтиламина (1.2 ммоль) и броменонона **12** в THF или Et<sub>2</sub>O (2 мл) выдерживалась при комнатной температуре в течение 24-48 часов. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 30 : 1 или Et<sub>2</sub>O : гексан = 2 : 1) с выделением целевых гетероциклов.

Гетероциклы **17a,b**, **18a,b** были выделены по этой методике.



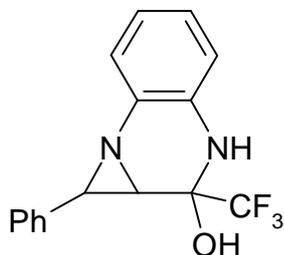
**7-Фенил-5-трифторметил-  
1,4-диазабицикло[4.1.0]гептен-4  
(17a)**

Светло-жёлтое масло, выход 0.117 г (49%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2.73-2.83 (м, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.79 (м, 1H, C<sup>6</sup>H), 3.37 (дд, *J* = 6.8 Гц, *J* = 13.7 Гц, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.48 (д, *J* = 1.6 Гц, 1H, C<sup>7</sup>H), 3.52-3.65 (м, 1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 4.04 (дд, *J* = 4.4 Гц, *J* = 17.6 Гц, 1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 7.28-7.41 (м, 5H, Ph). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 36.6 (C<sup>6</sup>), 39.6 (C<sup>2</sup>), 40.7 (C<sup>7</sup>), 43.6 (C<sup>3</sup>), 119.5 (к, *J*<sub>FC</sub> = 277.6 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.5 (C<sup>o</sup>, Ph), 128.3 (C<sup>p</sup>, Ph), 128.8 (C<sup>m</sup>, Ph), 136.8 (C<sup>i</sup>, Ph), 157.9 (к, *J*<sub>FC</sub> = 34.7 Гц, C<sup>5</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -73.2 (д, *J*<sub>FH</sub> = 2.6 Гц). <sup>15</sup>N ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -59.9 (N<sup>d</sup>), -345.8 (N<sup>l</sup>). ИК (см<sup>-1</sup>): 1091, 1135, 1195 (C-F), 1662 (C=N). Масс-спектр (EI), m/z (%): 240 (M<sup>+</sup>, 60), 117 (100), 91 (46). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C 60.00; H 4.62; N 11.66. Найдено: C 59.85; H 4.61; N 11.56.



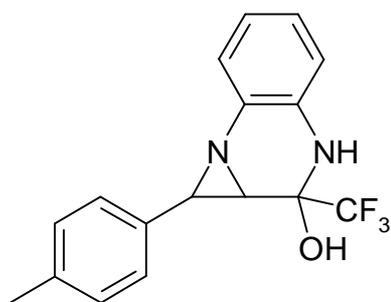
**7-*p*-Толил-5-трифторметил-  
1,4-диазацикло[4.1.0]гептен-4  
(17b)**

Светло-жёлтое масло, выход 0.134 г (53%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.59-2.68 (м, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 2.66 (м, 1H, C<sup>6</sup>H), 3.23 (дд, *J*<sub>1</sub> = 6.8 Гц, *J*<sub>2</sub> = 13.8 Гц, 1H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.33 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, C<sup>7</sup>H), 3.39-3.50 (м, 1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 3.93 (дд, *J* = 4.6 Гц, *J* = 17.8 Гц, 1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 7.02-7.11 (м, 4H, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 21.2 (CH<sub>3</sub>), 36.6 (C<sup>6</sup>), 39.6 (C<sup>2</sup>), 40.5 (C<sup>7</sup>), 43.6 (C<sup>3</sup>), 119.5 (к, *J*<sub>FC</sub> = 277.6 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.3 (C<sup>2,6</sup>, Ar), 129.5 (C<sup>3,5</sup>, Ar), 133.7 (C<sup>1</sup>, Ar), 138.1 (C<sup>4</sup>, Ar), 158.0 (к, *J*<sub>FC</sub> = 34.6 Гц, C<sup>5</sup>). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -73.4 (д, *J*<sub>FH</sub> = 2.5 Гц). ИК (см<sup>-1</sup>): 1089, 1135, 1195 (C-F), 1661 (C=N). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C 61.41; H 5.15; N 11.02. Найдено: C 60.95; H 5.17; N 10.68.



**1-Фенил-2-трифторметил-  
1,1a,2,3-тетрагидроазирено[1,2-*a*]хиноксалинол-2  
(18a)**

Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 135-136 °С), выход 0.208 г (68%). <sup>1</sup>H ЯМР (acetone-*d*<sub>6</sub>): 3.04 (м, 1H, C<sup>1a</sup>H), 3.57 (м, 1H, C<sup>1</sup>H), 5.90 (ш. с, 1H, NH), 6.45 (с, 1H, OH), 6.73-6.80 (м, 1H, H<sup>6</sup>), 6.87-6.92 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 6.96-7.02 (м, 1H, H<sup>5</sup>), 7.27-7.31 (м, 2H, H<sup>7</sup>, H<sup>4</sup>Ar), 7.34-7.40 (м, 4H, H<sup>2,6</sup>, H<sup>3,5</sup>, Ar). <sup>13</sup>C ЯМР (acetone-*d*<sub>6</sub>): 45.4 (C<sup>1a</sup>), 50.1 (C<sup>1</sup>), 79.7 (к, *J*<sub>FC</sub> = 30.8 Гц, C<sup>2</sup>), 117.2 (C<sup>4</sup>), 120.6 (C<sup>6</sup>), 125.1 (к, *J*<sub>FC</sub> = 285.3 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.4 (C<sup>5</sup>), 126.7 (C<sup>2,6</sup>, Ar), 127.0 (C<sup>7</sup>), 128.0 (C<sup>4</sup>, Ar), 128.9 (C<sup>3,5</sup>, Ar), 135.1 (C<sup>8</sup>), 135.6 (C<sup>9</sup>), 138.5 (C<sup>1</sup>, Ar). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): -84.2. ИК (KBr, см<sup>-1</sup>): 1113, 1132, 1151 (C-F), 3161 (N-H), 3407 (O-H). Масс-спектр (EI), *m/z* (%): 306 (M<sup>+</sup>, 35), 207 (100), 129 (22). Масс-спектр высокого разрешения (ESI): вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OH<sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>], *m/z*: 307.1053; найдено: 307.1047. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C 62.74; H 4.28; N 9.15. Найдено: C 62.86; H 4.57; N 8.75.



**1-*p*-Толил-2-трифторметил-  
1,1a,2,3-тетрагидроазирено[1,2-*a*]хиноксалинол-2  
(18b)**

Светло-жёлтые кристаллы (т. пл. 145-146 °С), выход 0.233 г, (73%). <sup>1</sup>H ЯМР (acetone-*d*<sub>6</sub>): 2.30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.97 (м, 1H, C<sup>1a</sup>H), 3.49 (м, 1H, C<sup>1</sup>H), 5.90 (ш. с, 1H, NH), 6.49 (с, 1H, OH), 6.74-6.79 (м, 1H, H<sup>6</sup>), 6.88-6.92 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 6.96-7.02 (м, 1H, H<sup>5</sup>), 7.14-7.19 (м, 2H, H<sup>3,5</sup>, Ar), 7.23-7.27 (м, 3H,

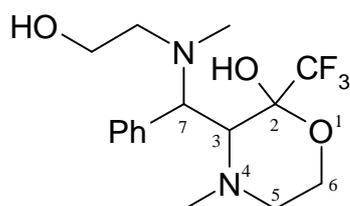
$H^7$ ,  $H^{2,6}$ , Ar).  $^{13}C$  ЯМР (acetone- $d_6$ ): 20.8 ( $CH_3$ ), 45.3 ( $C^1$ ), 50.0 ( $C^{1a}$ ), 79.7 (к,  $J_{FC} = 30.9$  Гц,  $C^2$ ), 117.1 ( $C^4$ ), 120.5 ( $C^6$ ), 125.3 (к,  $J_{FC} = 285.1$  Гц,  $CF_3$ ), 126.3 ( $C^5$ ), 126.6 ( $C^{2,6}$ , Ar), 126.9 ( $C^7$ ), 129.6 ( $C^{3,5}$ , Ar), 135.1 ( $C^8$ ), 135.4 ( $C^1$ , Ar), 135.6 ( $C^9$ ), 137.6 ( $C^4$ , Ar).  $^{19}F$  ЯМР (acetone- $d_6$ ): -84.1.  $^{15}N$  ЯМР (acetone- $d_6$ ): -310.1 ( $N^4$ ), -333.9 ( $N^1$ ). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 198 (100), 129 (46). ИК (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1182, 1195, 1221 (C-F), 3326 (O-H). Вычислено для  $C_{17}H_{15}F_3N_2O$ : C 63.75; H 4.72; N 8.75. Найдено: C 63.76; H 4.75; N 8.54.

### 3.2.4. Взаимодействие $CF_3$ -броменонов с аминоспиртами

а) *Общая методика синтеза морфолинолов 20 на примере реакции 3-бром-1,1,1-трифтор-4-фенил-бутен-3-она-2 (12a) с N-метиламиноэтанолом.*

К раствору N-метиламиноэтанола (0.375 г, 5 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор броменола **12a** (0.279 г, 1 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 22 часов растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $CHCl_3$  : MeOH = 95 : 5). Получили 0.164 г (47%) морфолинола **20a**.

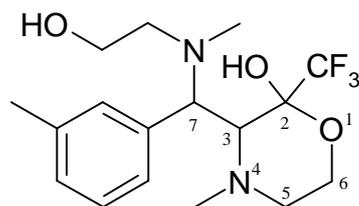
Морфолинолы **20b,c** были получены из енонов **12d,e** по аналогичной методике.



3{[(2-Гидроксиэтил)-метиламино]-фенилметил}  
-4-метил-2-трифторметилморфолинол-2  
(**20a**)\*

Жёлтое масло, выход 0.164 г (47%).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 2.21 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.26 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.25-2.32 (м, 1H,  $NCH_2$ ), 2.37-2.50 (м, 1H,  $NCH_2$ ), 2.55-2.66 (м, 1H,  $NCH_2$ ), 2.84-2.92 (м, 1H,  $NCH_2$ ), 3.58 (д,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $C^3H$ ), 3.65-3.81 (м, 2H,  $OCH_2$ ), 3.81-3.89 (м, 1H,  $OCH_2$ ), 4.02-4.11 (м, 1H,  $OCH_2$ ), 4.54 (д, 1H,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $C^7H$ ), 7.13-7.22 (м, 2H, Ph), 7.30-7.39 (м, 3H, Ph), 12.1 (ш.с., 1H, OH).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 36.6 ( $C^5$ ), 43.7 ( $NCH_3$ ), 45.2 ( $NCH_3$ ), 54.9 ( $NCH_2$ ), 56.5 ( $C^7$ ), 59.3 ( $CH_2OH$ ), 60.4 ( $C^6$ ), 66.9 ( $C^3$ ), 94.5 (к,  $J = 30.2$  Гц,  $C^2$ ), 123.9 (к,  $J = 290$  Гц,  $CF_3$ ), 128.1, 128.2, 130.0, 132.7 (Ph).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): -85.4. Вычислено для  $C_{16}H_{23}F_3N_2O_3$ : C 55.17; H 6.65; N 8.04. Найдено: C 55.52; H 6.48; N 8.01.

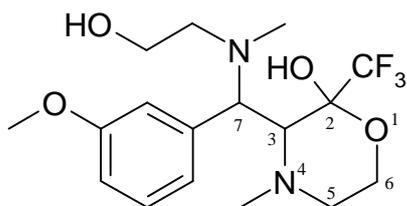
\* Для простоты отнесения атому углерода в  $PhCHN$  присвоен номер 7.



3{[(2-Гидроксиэтил)-метиламино]-*m*-толилметил}  
-4-метил-2-трифторметилморфолинол-2  
(**20b**)\*

Жёлтое масло, выход 0.109 г (30%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.24 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.29 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.29-2.50 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.59-2.73 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.87-2.99 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.60 (д,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 3.65-3.83 (м, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.83-3.92 (м, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.05-4.15 (м, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.51 (д, 1H,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 6.98-7.07 (с, 1H, Ar), 7.13-7.21 (м, 1H, Ar), 7.23-7.29 (м, 2H, Ar), 12.3 (ш.с., 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 36.3 ( $\text{C}^5$ ), 43.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 45.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 54.8 ( $\text{NCH}_2$ ), 57.2 ( $\text{C}^7$ ), 59.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 60.3 ( $\text{C}^6$ ), 66.8 ( $\text{C}^3$ ), 94.5 (к,  $J = 30.8$  Гц,  $\text{C}^2$ ), 123.9 (к,  $J = 290.8$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 126.9, 127.8, 128.9, 130.7, 132.5, 137.6 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -85.8.

\* Для простоты отнесения атому углерода в PhCHN присвоен номер 7.



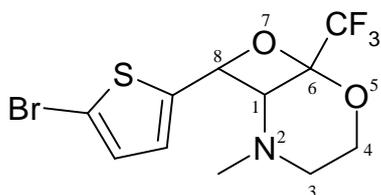
**3{[(2-Гидроксиэтил)-метиламино]-(3-метоксифенил)-метил}-4-метил-2-трифторметилморфолин-2 (20c)\***

Светло-жёлтое масло, выход 0.231 г (61%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.16 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.22 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.19-2.27 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.34-2.46 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.51-2.65 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.81-2.92 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.49 (д,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 3.62-3.83 (м, 3H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.78 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96-4.06 (м, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.43 (д, 1H,  $J = 11.4$  Гц, 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 6.65-6.84 (м, 3H, Ar), 7.17-7.27 (м, 1H, Ar), 12.0 (ш.с., 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 36.6 ( $\text{C}^5$ ), 43.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 45.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 54.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.4 ( $\text{C}^7$ ), 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.3 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 60.3 ( $\text{C}^6$ ), 66.8 ( $\text{C}^3$ ), 94.4 (к,  $J = 30.4$  Гц,  $\text{C}^2$ ), 112.8, 116.5, 122.3 (Ar), 123.9 (к,  $J = 290$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 129.0, 134.3, 159.4 (Ar). ИК (микрослой,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1170 (C-F), 1586, 1600 (Ar), 3446 (OH). \* Для простоты отнесения атому углерода в PhCHN присвоен номер 7.

б) *Общая методика синтеза морфолинов 21 на примере реакции 3-бром-4-(5-бром-2-тиенил)-1,1,1-трифторбутен-3-она-2 (12h) с N-метиламиноэтанолом.*

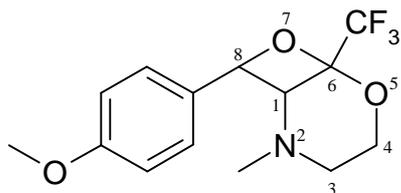
К раствору смеси N-метиламиноэтанола (0.119 г, 1.6 ммоль) и триэтиламина (0.134 г, 1.3 ммоль) в тетрагидрофуране (1.5 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор броменона **12h** (0.350 г, 0.98 ммоль) в тетрагидрофуране (1.5 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 48 часов растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $\text{Et}_2\text{O}$  : гексан = 1 : 1). Получили 0.171 г (49%) морфолина **21c**.

Морфолинолы **21a,b** были получены из енонов **12f,g** (1 ммоль) по аналогичной методике.



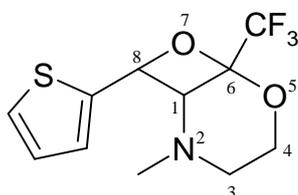
**8-(5-Бром-2-тиенил)-2-метил-6-трифторметил-5,7-диокса-2-аза-бицикло[4.2.0]октан (21c)**

Светло-коричневое масло, выход 0.171 г (49%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.37 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.65-2.75 (м, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.00-3.12 (м, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.94 (д,  $J = 6.2$  Гц, 1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.97-4.06 (м, 1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 4.12-4.21 (м, 1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 5.89 (д,  $J = 6.2$  Гц, 1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 6.86 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, CH, thienyl), 6.95 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, CH, thienyl).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 42.0 ( $\text{CH}_3$ ), 47.8 ( $\text{C}^3$ ), 63.7 ( $\text{C}^4$ ), 64.4 ( $\text{C}^8$ ), 76.7 ( $\text{C}^1$ ), 98.1 (к,  $J = 36.3$  Гц,  $\text{C}^6$ ), 121.3 (к,  $J = 284.4$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 114.0, 126.6, 130.1, 143.8 (thienyl).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -84.8. ИК (плёнка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1146, 1181 (C-F, C-O-C), 1541, 1591 (thienyl). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 359 (33,  $\text{M}^+ + 1$ ), 357 (30,  $\text{M}^+ - 1$ ), 232 (20), 230 (18), 167 (100), 150 (32), 98 (90). Вычислено  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : C 36.89; H 3.10; N 3.91. Найдено: C 36.42; H 3.10; N 3.84.



**8-(4-Метоксифенил)-2-метил-6-трифторметил  
-5,7-диокса-2-аза-бицикло[4.2.0]октан  
(21a)**

Жёлтое масло, выход 0.067 г (22%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.33 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.65-2.73 (м, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.07-3.18 (м, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.79 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (д,  $J = 6.5$  Гц, 1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.96-4.08 (м, 1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 4.12-4.22 (м, 1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 5.79 (д,  $J = 6.5$  Гц, 1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 6.90 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, CH, Ar), 7.34 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, CH, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 41.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 47.9 ( $\text{C}^3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.0 ( $\text{C}^4$ ), 64.4 ( $\text{C}^8$ ), 80.5 ( $\text{C}^1$ ), 98.0 (к,  $J = 35.9$  Гц,  $\text{C}^6$ ), 121.6 (к,  $J = 284.8$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 114.3, 127.5, 131.1, 160.1 (Ar).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -84.8. Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 303 (100,  $\text{M}^+$ ), 288 (12), 176 (60), 174 (13), 167 (57), 160 (14), 145 (17), 98 (52).



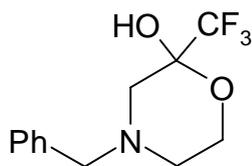
**2-Метил-8-(2-тиенил)-6-трифторметил  
-5,7-диокса-2-аза-бицикло[4.2.0]октан  
(21b)**

Светло-коричневое масло, выход 0.098 г (35%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.37 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64-2.75 (м, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.04-3.15 (м, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.97-4.08 (м, 1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 4.03 (д,  $J = 6.2$  Гц, 1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 4.13-4.23 (м, 1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 6.03 (д,  $J = 6.2$  Гц, 1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 7.02 (т,  $J = 3.7$  Гц, 1H, CH, thienyl), 6.95 (д,  $J = 3.2$  Гц, 1H, CH, thienyl), 7.36 (д,  $J = 4.9$  Гц, 1H, CH, thienyl).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 42.0 ( $\text{CH}_3$ ), 47.9 ( $\text{C}^3$ ), 63.8 ( $\text{C}^4$ ), 64.4 ( $\text{C}^8$ ), 76.5 ( $\text{C}^1$ ), 98.0 (к,  $J = 36.3$  Гц,  $\text{C}^6$ ), 121.4 (к,  $J = 284.4$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 126.4, 126.9, 127.4, 142.0 (thienyl). ИК (плёнка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1145, 1176 (C-F, C-O-C), 1535, 1590 (thienyl). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 279 (100,  $\text{M}^+$ ), 167 (43), 152 (39), 119 (10), 98 (35). Вычислено  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ : C 47.31; H 4.33; N 5.02; S 11.48. Найдено: C 47.52; H 4.21; N 5.04; S 11.39.

*в) Взаимодействие броменаона 12a с N-бензиламиноэтанолом.*

К раствору N-бензиламиноэтанола (0.453 г, 3 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор броменаона **12a** (0.279 г, 1 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 24

часов растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент –  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  = 95 : 5). Получили 0.235 г (90%) морфолинола **22**.



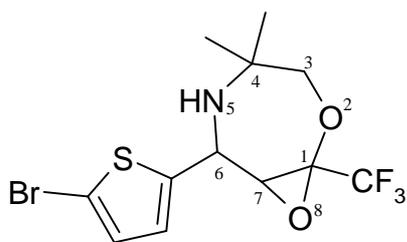
**4-Бензил-2-трифторметилморфолинол-2**  
(22)

Светло-жёлтое масло, выход 0.235 г (90%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.33 (тд,  $J = 11.8$  Гц,  $J = 3.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.39 (д,  $J = 10.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 (д,  $J = 11.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88 (д,  $J = 11.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.58 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (дд,  $J = 11.7$  Гц,  $J = 3.4$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (тд,  $J = 12.0$  Гц,  $J = 3.0$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 7.27-7.38 (м, 5H, CH, Ph).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 52.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 92.6 (к,  $J = 32.4$  Гц,  $\text{C}^2$ ), 121.3 (к,  $J = 283.5$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 128.0, 128.8, 129.3, 136.3 (Ph).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -85.4.

г) *Общая методика синтеза оксазепанов 23 на примере реакции 3-бром-4-(5-бром-2-тиенил)-1,1,1-трифторбутен-3-она-2 (12h) с 2-амино-2-метилпропанолом.*

К раствору смеси 2-амино-2-метилпропанола (0.132 г, 1.48 ммоль) и триэтиламина (0.156 г, 1.54 ммоль) в тетрагидрофуране (1.5 мл) по каплям при перемешивании прибавили раствор броменона **12h** (0.350 г, 0.98 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). После выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 20 часов растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – хлороформ). Получили 0.288 г (79%) производного оксазепана **23b**.

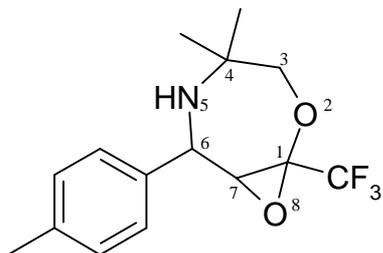
Оксазепан **23a** был получен из енона **12b** (1 ммоль) по аналогичной методике.



**6-(5-Бром-2-тиенил)-4,4-диметил-1-трифторметил**  
**-2,8-диокса-5-азабицикло[5.1.0]октан**  
(23b)

Жёлтые кристаллы, т. пл. 85-86°C, выход 0.288 г (79%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.02, 1.11 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 1.93 (ш.с., 1H, NH), 3.63 (д,  $J = 12.5$  Гц, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.71 (д,  $J < 1$  Гц, 1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 3.83 (д,  $J = 12.5$  Гц, 1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 4.48 (д,  $J < 1$  Гц, 1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 6.77 (д,  $J < 1$  Гц, 1H, thienyl), 6.91 (д,  $J < 1$  Гц, 1H, thienyl).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 21.8, 27.2 (2 $\text{CH}_3$ ), 49.7 ( $\text{C}^7$ ), 53.6 ( $\text{C}^4$ ), 61.7 ( $\text{C}^6$ ), 79.3 ( $\text{C}^3$ ), 85.2 (к,  $J = 40.4$  Гц,  $\text{C}^1$ ), 112.4 (C-Br), 121.2 (к,  $J = 279.7$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 124.2, 129.9, 147.0 (thienyl).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -80.3.  $^{15}\text{N}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): -326.0. ИК (плёнка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1171, 1197 (C-F, C-O-C), 1539, 1590 (thienyl), 3329 (NH). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 373 (17,  $\text{M}^+ + 1$ ), 371 (14,  $\text{M}^+ - 1$ ), 358 (19), 356 (19), 304 (39), 302 (36), 272 (88), 270 (78), 247 (40), 245 (42), 217 (47), 215 (50), 205 (69), 196 (24), 192 (24), 191 (88), 190 (79), 189 (100), 188 (64), 187 (19), 177 (23), 175 (22), 166 (54), 136 (21), 124

(16), 123 (19), 122 (22), 110 (73), 109 (26), 108 (86), 96 (22), 95 (25), 84 (38), 83 (15), 82 (29), 73 (17), 70 (18), 69 (43), 63 (16), 58 (68), 55 (35). Вычислено для  $C_{12}H_{13}BrF_3NO_2S$ : С 38.72; Н 3.52; N 3.76. Найдено: С 38.82; Н 3.57; N 3.95.



**4,4-Диметил-6-(*p*-толил)-1-трифторметил  
-2,8-диокса-5-азабицикло[5.1.0]октан  
(23a)**

Светло-коричневое масло, выход 0.274 г (91%).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.06, 1.12 (с, 6H, 2 $CH_3$ ), 2.33 (с, 3H,  $ArCH_3$ ), 3.58 (д,  $J < 1$  Гц, 1H,  $C^6H$ ), 3.73 (д,  $J = 12.5$  Гц, 1H,  $C^3H_2$ ), 3.84 (д,  $J = 12.5$  Гц, 1H,  $C^3H_2$ ), 4.26 (д,  $J < 1$  Гц, 1H,  $C^7H$ ), 7.14-7.30 (м, 4H, Ar).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 21.2, 21.9 (2 $CH_3$ ), 27.3 ( $ArCH_3$ ), 53.2 ( $C^7$ ), 53.4 ( $C^4$ ), 63.0 ( $C^6$ ), 79.0 ( $C^3$ ), 84.7 (к,  $J = 40.3$  Гц,  $C^1$ ), 121.5 (к,  $J = 279.5$  Гц,  $CF_3$ ), 127.1, 129.8, 137.7, 138.5 (Ar).  $^{19}F$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): -80.3.  $^{15}N$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): -327.6. ИК (плёнка,  $cm^{-1}$ ): 1168, 1195 (C-F, C-O-C), 1606 (Ar), 3336 (NH). Масс-спектр (EI),  $m/z$  (%): 301 (8,  $M^+$ ), 286 (27), 232 (58), 200 (100), 199 (28), 175 (36), 160 (68), 145 (71), 120 (76), 119 (82), 118 (100), 117 (56), 115 (53), 105 (33), 91 (49), 84 (20), 58 (44). Вычислено для  $C_{15}H_{18}F_3NO_2$ : С 59.79; Н 6.02; N 4.65. Найдено: С 59.61; Н 5.97; N 4.66.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Druzhinin, S. V. Recent Advances in the Chemistry of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Trifluoromethylketones / S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko // *Tetrahedron* – 2007. – Vol. 63, № 33. – P. 7753-7808.
2. Nenajdenko, V. G. Preparation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated trifluoromethylketones and their application in the synthesis of heterocycles / V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova // *ARKIVOC* – 2011. – Vol. 2011, № 1 – P. 246-328.
3. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry* / Ed. V. G. Nenajdenko. – Springer, 2014, Vol. 1. – 681 p.; Vol. 2. – 760 p.
4. *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications* / Ed. V. A. Petrov. – Wiley: New Jersey, 2009. – 515 p.
5. *Fluorinated Heterocycles* / Eds. A. A. Gakh, K. L. Kirk. – ACS Symposium Series, Oxford University Press // American Chemical Society, Washington, DC, 2009. – 360 p.
6. Gouverneur, V. Introduction: fluorine chemistry / V. Gouverneur, K. Seppelt // *Chemical Reviews* – 2015. – Vol. 115, № 2. – P. 563-565.
7. Shimizu, M. Modern Synthetic Methods for Fluorine-Substituted Target Molecules / M. Shimizu, T. Hiyama // *Angewandte Chemie Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44, № 5. – P. 214-231.
8. Purser, S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P. R. Moore, S. Swallowb, V. Gouverneur // *Chemical Society Reviews* – 2008. – Vol. 37, № 2. – P. 320-330.
9. Dinoiu, V. Chemical Fluorination of Organic Compounds / V. Dinoiu // *Revue Roumaine de Chimie* – 2007. – Vol. 52, № 2. – P. 219–234.
10. Uneyama, K. Chemistries of trifluoroacetimidoyl halides: preparation, reactions, and applications for the synthesis of fluorinated heterocycles / K. Uneyama // *Journal of Fluorine Chemistry* – 1999. – Vol. 97, № 1-2. – P. 11-25.
11. Martins, M. A. P. Regiospecific allylic mono- and dibromination of 4-methoxy-1,1,1-trihalo-3-alken-2-ones and 5-methoxy-1,1,1,2,2-pentafluoro-4-hexen-2-one, and their applications to the synthesis of heterocycles / M. A. P. Martins A. P. Sinhorin, A. Rosa, A. F. C. Flores, A. D. Wastowski, C. M. P. Pereira, D. C. Flores, P. Beck, R. A. Freitag, S. Brondani, W. Cunico, H. G. Bonacorso, N. Zanatta // *Synthesis* – 2002. – №16. – P. 2353-2358.
12. Tietze, L. F. Sequential transformations in organic chemistry: a synthesis strategy with a future / L. F. Tietze, U. Beifuss // *Angewandte Chemie Int. Ed.* – 1993. – Vol. 32, № 2. – P. 131-163.
13. Parsons, P. J. Tandem Reactions in Organic Synthesis: Novel Strategies for Natural Product Elaboration and the Development of New Synthetic Methodology / P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell // *Chemical Reviews* – 1996. – Vol. 96, № 1. – P. 195-206.

14. Shaitanova, E. N. A new synthetic route to 3-polyfluoroalkyl-containing pyrroles / E. N. Shaitanova, I. I. Gerus, V. P. Kukhar // *Tetrahedron Letters* – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 1184-1187
15. Kondratov, I. S. Reactions of  $\beta$ -alkoxyvinyl polyfluoroalkyl ketones with ethyl isocyanoacetate and its use for the synthesis of new polyfluoroalkyl pyrroles and pyrrolidines / I. S. Kondratov, V. G. Dolovanyuk, N. A. Tolmachova, I. I. Gerus, K. Bergander, R. Fröhlich, G. Haufe // *Organic & Biomolecular Chemistry* – 2012. – Vol. 10, № 44. – P. 8778-8785.
16. Zhang, X. Rapid access to  $\alpha$ -carboline *via* a one-pot tandem reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with 2-nitrophenylacetonitrile and the anti-proliferative activities of the products / X. Zhang, Q. He, H. Xiang, S. Song, Z. Miao, C. Yang // *Organic & Biomolecular Chemistry* – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 355-361.
17. Fustero, S. From 2000 to Mid-2010: A Fruitful Decade for the Synthesis of Pyrazoles / S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes // *Chemical Reviews*. – 2011. – Vol. 111, № 11. – P. 6984-7034.
18. Penning, T. D. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib) / T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Greveto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, S. A. Gregory, C. M. Icoboldt, W. E. Perkus, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson // *Journal of Medicinal Chemistry* – 1997. – Vol. 40, № 9. – P. 1347-1365.
19. Cox, S. R. The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs / S. R. Cox, S. P. Lesman, J. F. Boucher, M. J. Krautmann, B. D. Hummel, M. Savides, S. Marsh, A. Fielder, M. R. Stegemann // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 461-470.
20. Bazhin, D. N. A concise approach to CF<sub>3</sub>-containing furan-3-ones, (bis)pyrazoles from novel fluorinated building blocks based on 2,3-butanedione / D. N. Bazhin, D. L. Chizov, G.-V. Rösenthaller, Yu. S. Kudyakova, Ya. V. Bugart, P. A. Slepukhin, V. I. Saloutin, V. N. Charushin // *Tetrahedron Letters* – 2012. – Vol. 55, № 42. – P. 5714-5717.
21. Martins, M. A. P. Brominated Trihalomethylenones as Versatile Precursors to 3-Ethoxy, -Formyl, -Azidomethyl, -Triazolyl, and 3-Aminomethyl Pyrazoles / M. A. P. Martins, A. P. Sinhorin, C. P. Frizzo, L. Buriol, E. Scapin, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2010. – Vol. 50, № 1. – P. 71-77.

22. Барабанов, М. А. Синтез 2-пиридонов, пиримидинов и пиразолов на основе 4,4-бис(метилтио)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-она / М. А. Барабанов, Д. В. Севенард, В. Я. Сосновских // Известия АН, Серия химическая – 2012. – №8. – С. 1629-1632.
23. Tarasenko, K. V. Synthesis of new polyhalogenoalkyl-containing phosphonates with an enaminone core and their use in the preparation of fluorinated heterocycles / K. V. Tarasenko, O. V. Manoylenko, V. P. Kukhar, G.-V. Rösenthaller, I. I. Gerus // Tetrahedron Letters – 2010. – Vol. 51, № 35. – P. 4623-4626.
24. Bonacorso, H. G. Preparation of Novel Trifluoroacetylketene O,N-Acetals and Trifluoromethyl-Containing S,S-Sulfoximido N-Substituted Heterocycles / H. G. Bonacorso, R. P. Vezzosi, I. R. Rodrigues, R. L. Drekenner, L. M. F. Porte, A. F. C. Flores, N. Zanatta, M. A. P. Martins // Journal of Brazilian Chemical Society – 2009. – Vol. 20, № 7. – P. 1370-1378.
25. Bonacorso, H. G. 2-Trifluoroacetyl-1-methoxycycloalkenes: A Convenient Precursor for the Synthesis of Geminated Polymethylene Trifluoromethyl Substituted Heterocycles / H. G. Bonacorso, M. B. Costa, C. A. Cechinel, R. C. Sehnem, M. A. P. Martins, N. Zanatta // Journal of Heterocyclic Chemistry – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 158-163.
26. Obydenov, D. L. Reactions of 6-(tri- and 6-(difluoromethyl))comanic acids and their ethyl esters with aniline and its 2-substituted derivatives / D. L. Obydenov, B. I. Usachev // Journal of Fluorine Chemistry – 2012. – Vol. 141. – P. 41-48.
27. Сосновских, В. Я. Взаимодействие 3-полифторацетилхромонс с гидразинами: новый региоселективный синтез R<sup>F</sup>-содержащих пиразолов / В. Я. Сосновских, Р. А. Иргашев, В. С. Мошкин, М. И. Кодесс // Известия АН, серия химическая – 2008. – № 10. – С. 2107-2115.
28. Martins, M. A. P. Comparative Study of the Regioselectivity and Reaction Media for the Synthesis of 1-*tert*-Butyl-3(5)-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles / M. A. P. Martins, M. R. B. Marzari, C. P. Frizzo, M. Zanatta, L. Buriol, V. P. Andrade, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // European Journal of Organic Chemistry – 2012. – Vol. 2012, № 36. – P. 7112-7119.
29. Zanatta, N. New strategy for the regioselective synthesis of 1-phenyl-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles / N. Zanatta, S. S. Amaral, J. M. dos Santos, A. M. P. W. da Silva, J. M. F. M. Schneider, L. da S. Fernandes, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // Tetrahedron Letters – 2013. – Vol. 54, № 31. – P. 4076-4079.
30. Боженков, Г. В. Особенности реакций 2-хлор- и 2,2-дихлор(бром)винилкетонс с алкил- и арилгидразинами / Г. В. Боженков, В. А. Савосик, Л. И. Ларина, Л. В. Клыба, Е. Р. Жанчипова, А. Н. Мирскова, Г. Г. Левковская // Журнал органической химии – 2008. – Т. 44, №7. – С. 1024–1033.

31. Iaroshenko, V. O. A general strategy for the synthesis of difluoromethyl-containing pyrazoles, pyridines and pyrimidines / V. O. Iaroshenko, V. Specowius, K. Vlach, M. Vilches-Herrera, D. Ostrovskiy, S. Mkrtchyan, A. Villinger, P. Langer // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 67, № 31. – P. 5663-5677.
32. Yu, M. Novel pyrazoline derivatives as bi-inhibitor of COX-2 and B-Raf in treating cervical carcinoma / M. Yu, H. Yang, K. Wu, Y. Ji, L. Ju, X. Lu // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2014. – Vol. 22, № 15. – P. 4109-4118.
33. Reddy, M. V. R. Design, synthesis, and biological evaluation of 1-(4-sulfamylphenyl)-3-trifluoromethyl-5-indolyl pyrazolines as cyclooxygenase-2 (COX-2) and lipoxygenase (LOX) inhibitors / M. V. R. Reddy, V. K. Billa, V. R. Pallela, M. R. Mallireddigari, R. Boominathan, J. L. Gabriel, E. P. Reddy // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2008. – Vol. 16, № 7. – P. 3907-3916.
34. Bonacorso, H. G. New one-pot, efficient, and regioselective method for the synthesis of 3-Trifluoromethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles and alkyl 3-carboxylate analogs / H. G. Bonacorso, M. S. Correa, L. M. F. Porte, E. P. Pittaluga, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Tetrahedron Letters* – 2012. – Vol. 53, № 41. – P. 5488-5491.
35. Bonacorso, H. G. General method for dehydration, intramolecular cyclization, and fluorination of trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles using DAST / H. G. Bonacorso, L. M. F. Porte, G. R. Paim, F. M. Luz, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Tetrahedron Letters* – 2010. – Vol. 51, № 29. – P. 3759-3761.
36. Bonacorso, H. G. DAST promotes the synthesis of new 5-(trifluoromethyl)-3-(1,1-difluoroethan-2-yl)-1*H*-pyrazoles / H. G. Bonacorso, L. M. F. Porte, C. A. Cechinel, G. R. Paim, E. D. Deon, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Tetrahedron Letters* – 2009. – Vol. 50, № 13. – P. 1392-1394.
37. Bonacorso, H. G. Easy and regioselective access to dimethyl acetal-protected heterocycles and their efficient allylation reactions mediated by allylaluminum reagent / H. G. Bonacorso, C. W. Wiethan, L. M. F. Porte, M. C. Moraes, J. Navarini, C. R. Belo, F. M. Luz, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *ARKIVOC* – 2013. – Vol. 2013, № 4. – P. 291-305.
38. Scott, J. S. Novel Acidic 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 $\beta$ -HSD1) Inhibitor with Reduced Acyl Glucuronide Liability: The Discovery of 4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-*tert*-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic Acid (AZD8329) / J. S. Scott, J. deSchoolmeester, E. Kilgour, R. M. Mayers, M. J. Packer, D. Hargreaves, S. Gerhardt, D. J. Ogg, A. Rees, N. Selmi, A. Stocker, J. G. Swales, P. R. O. Whittamore // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2012. – Vol. 55, № 22. – P. 10136-10147.

39. Flores, A. F. C. From Renewable Levulinic Acid to a Diversity of 3-(Azol-3-yl) Propanoates / A. F. C. Flores, L. A. Piovesan, L. Pizzuti, D. C. Flores, J. L. Malavolta, M. A. P. Martins // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2014. – Vol. 51, № 3. – P. 733-740.
40. Iminov, R. T. Multigram Synthesis of Fluoroalkyl-Substituted Pyrazole-4-carboxylic Acids / R. T. Iminov, A. V. Mashkov, I. I. Vyzir, B. A. Chalyk, A. V. Tverdokhlebov, P. K. Mykhailiuk, L. N. Babichenko, A. A. Tolmachev, Yu. M. Volovenko, A. Biitseva, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina // *European Journal of Organic Chemistry* – 2015. – Vol. 2015, № 4. – P. 886-891.
41. Прядейна, М. В. Региоселективная циклоконденсация этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионатом с тиазолилгидразинами / М. В. Прядейна, А. Б. Денисова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // *Журнал органической химии* – 2008. – Т. 44, №12. – С. 1838–1842.
42. Puhorit, M. K. Structure–activity relationships of pyrazole derivatives as potential therapeutics for immune thrombocytopenias / M. K. Puhorit, S. K. Chakka, I. Scovell, A. Neschadim, A. M. Bello, N. Salum, Yu. Katsman, M. C. Bateau, D. R. Branch, L. P. Kotra // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2014. – Vol. 22, № 9. – P. 2739-2752.
43. Bonacorso, H. G. Regiospecific Synthesis of Trichloromethyl Substituted 4,5-Dihydro-1H-1-tosylpyrazoles / H. G. Bonacorso, A. P. Wentz, R. V. Lourega, C. A. Cechinel, T. S. Moraes, A. F. C. Flores, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2007. – Vol. 44, № 1. – P. 233-236.
44. Martins, M. A. P. Microwave Assisted Regiospecific Synthesis of 5-Trifluoromethyl-4,5-Dihydropyrazoles and – Pyrazoles / M. A. P. Martins, C. M. P. Pereira, S. Moura, C. P. Frizzo, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, A. F. C. Flores // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 1195-1199.
45. Glasnov, T. N. High-Speed Microwave-Assisted Synthesis of the Trifluoromethylpyrazol-Derived Canonical Transient Receptor Potential (TRPC) Channel Inhibitor Pyr3 / T. N. Glasnov, K. Groschner, C. O. Kappe // *ChemMedChem* – 2009. – Vol. 4, № 11. – P. 1816-1818.
46. Obermayer, D. Microwave-Assisted and Continuous Flow Multistep Synthesis of 4-(Pyrazol-1-yl)carboxanilides / D. Obermayer, T. N. Glasnov, C. O. Kappe // *The Journal of Organic Chemistry* – 2011. – Vol. 76, № 16. – P. 6657-6669.
47. Buriol, L. Pyrazole Synthesis under Microwave Irradiation and Solvent-free Conditions / L. Buriol, C. P. Frizzo, M. R. B. Marzari, D. N. Moreira, L. D. T. Prola, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 1037-1044.

48. Bonacorso, H. G. Evaluation of the synthesis of 1-(pentafluorophenyl)-4, 5-dihydro-1*H*-pyrazoles using green metrics / H. G. Bonacorso, C. A. Cechinel, J. Navarini, R. Andrighetto, M. A. P. Martins, N. Zanatta // Monatshefte für Chemie – 2013. – Vol. 144, № 7. – P. 1043-1050.
49. Buriol, L. Synergic Effects of Ionic Liquid and Microwave Irradiation in Promoting Trifluoromethylpyrazole Synthesis / L. Buriol, C. P. Frizzo, L. D. T. Prola, D. N. Moreira, E. Scapin, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // Catalysis Letters – 2011. – Vol. 141, № 8. – P. 1130-1135.
50. Rossatto, M. The effect of pressurized carbon dioxide on the cyclocondensation reaction between 4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones and hydrazines / M. Rossatto, C. Casanova, A. P. Lima, D. J. Emmerich, V. Oliveira, R. M. Dallago, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, L. Buriol, S. Brondani, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // ARKIVOC – 2014. – Vol. 2014, № 2. – P. 224-232.
51. Almeida da Silva, P. E. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 3-substituted 5-hydroxy-5-trifluoro[chloro]methyl-4,5-dihydro-1*H*-1-(isonicotinoyl) pyrazoles / P. E. Almeida da Silva, D. F. Ramos, H. G. Bonacorso, A. I. de la Iglesia, M. R. Oliveira, T. Coelho, J. Navarini, H. R. Morbidoni, N. Zanatta, M. A. P. Martins // International Journal of Antimicrobial Agents – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 139-144.
52. Machado, P. Synthesis and structure of novel 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles: salicylic acid based analgesic agents / P. Machado, F. A. Rosa, M. Rossatto, G. da S. Sant'Anna, P. D. Sauzem, R. M. Siqueira da Silva, M. A. Rubin, J. Ferreira, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins // ARKIVOC – 2007. – Vol. 2007, № 16. – P. 281-297.
53. Sauzem, P. D. Design and microwave-assisted synthesis of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles: Novel agents with analgesic and anti-inflammatory properties / P. D. Sauzem, P. Machado, M. A. Rubin, G. da S. Sant'Anna, H. B. Faber, A. H. de Souza, C. F. Mello, P. Beck, R. A. Burrow, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins // European Journal of Medicinal Chemistry – 2008. – Vol. 43, № 6. – P. 1237-1247.
54. Martins, M. A. P. Simplified Approach to the Regiospecific Synthesis of Trichloromethylpyrazolines Using Microwave Irradiation / M. A. P. Martins, P. Muraro, P. Beck, P. Machado, C. P. Frizzo, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // Synthetic Communications – 2008. – Vol. 38, № 20. – P. 3465-3476.
55. Martins, M. A. P. Straightforward microwave-assisted synthesis of 1-carboxymethyl-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles under solvent-free conditions / M. A. P. Martins, P. H. Beck, D. N. Moreira, L. Buriol, C. P. Frizzo, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // Journal of Heterocyclic Chemistry – 2010. – Vol. 47, № 2. – P. 301-308.

56. Martins, M. A. P. Reaction of  $\beta$ -Alkoxyvinyl Halomethyl Ketones with Cyanoacetohydrazide / M. A. P. Martins, D. N. Moreira, C. P. Frizzo, K. Longhi, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // Journal of Brazilian Chemical Society – 2008. – Vol. 19, № 7. – P. 1361-1368.
57. Moreira, D. N. An efficient synthesis of 1-cyanoacetyl-5-halomethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles in ionic liquid / D. N. Moreira, C. P. Frizzo, K. Longhi, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // Monatshefte für Chemie – 2008. – Vol. 139, № 9. – P. 1049-1054.
58. Moreira, D. N. An E-factor minimized solvent-free protocol for the preparation of 4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazoles / D. N. Moreira, C. P. Frizzo, K. Longhi, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // Monatshefte für Chemie – 2011. – Vol. 142, № 5. – P. 515-520.
59. Bonacorso, H. G. Regioselective synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-aryloxyacetyl-, 1-thiophenoxyacetyl- and 1-phenylaminoacetylsubstituted 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles / H. G. Bonacorso, E. P. Pittaluga, S. H. Alves, L. F. Schaffer, S. Cavinatto, L. M. F. Porte, G. R. Paim, M. A. P. Martins, N. Zanatta // ARKIVOC – 2012. – Vol. 2012, № 8. – P. 62-75.
60. Moreira, D. N. Ionic liquid and Lewis acid combination in the synthesis of novel (*E*)-1-(benzylideneamino)-3-cyano-6-(trifluoromethyl)-1*H*-2-pyridones / D. N. Moreira, C. P. Frizzo, K. Longhi, A. B. Soares, M. R. B. Marzari, L. Buriol, S. Brondani, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // Monatshefte für Chemie – 2011. – Vol. 142, № 12. – P. 1265-1270.
61. Flores, A. F. C. Efficient Synthesis of New Biheterocyclic 5-[(5-Trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-propan-1-one-3-yl]-2-methyl-7-trifluoromethylpyrazolo-[1,5-*a*]pyrimidines / A. F. C. Flores, P. F. Rosales, J. I. Malavolta, D. C. Flores // Journal of Brazilian Chemical Society – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 1439-1445.
62. Malavolta, J. L. Efficient synthesis of new biheterocyclic 1-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-3-(6-trifluoromethylpyrimidin-4-yl)-propan-1-ones / J. L. Malavolta, A. A. Souto, D. L. de Mello, D. C. Flores, A. F. C. Flores // Journal of Fluorine Chemistry – 2014. – Vol. 158. – P. 16-20.
63. Bonacorso, H. G.  $\beta$ -Alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones as efficient precursors for the one-pot synthesis of bis-(4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)methanones and 1*H*-pyrazolyl-1-carbohydrazides / H. G. Bonacorso, C. A. Cechinel, E. D. Deon, R. C. Sehnem, F. M. Luz, M. A. P. Martins, N. Zanatta // ARKIVOC – 2009. – Vol. 2009, № 2. – P. 174-182.
64. Bonacorso, H. G. New trifluoromethyl-containing (*E*)-*N'*-arylidene-[3-alkyl(aryl/heteroaryl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]carbohydrazides: Synthesis, crystal structure and antimicrobial/antioxidant activity / H. G. Bonacorso, S. Cavinatto, P. T. Campos, L. M. F. Porte,

- J. Navarini, G. R. Paim, M. A. P. Martins, N. Zanatta, C. Z. Stuker // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2012. – Vol. 125. – P. 303-314.
65. Bonacorso, H. G. Synthesis of New 1,1'-Carbonyl-bis[3-aryl(heteroaryl)-5-(trihalomethyl)-1*H*-pyrazoles] and Trifluoromethyl through Ring-Opening Reactions Derivatives / H. G. Bonacorso, C. A. Cechinel, L. M. F. Porte, J. Navarini, S. Cavinatto, R. C. Sehnem, D. B. Martins, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2010. – Vol. 47, № 5. – P. 1073-1078.
66. Bonacorso, H. G. Succinic Acid Dihydrazide: a Convenient N,N-Double Block for the Synthesis of Symmetrical and non-Symmetrical Succinyl-bis[5-trifluoro(chloro)methyl-1*H*-pyrazoles] / H. G. Bonacorso, C. A. Cechinel, E. P. Pittaluga, A. Ferla, L. M. F. Porte, M. A. P. Martins, N. Zanatta // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2010. – Vol. 21, № 9. – P. 1656-1663.
67. Bonacorso, H. G. An efficient and regioselective synthesis of 1,10-oxalylbis[3-(alkyl/aryl/heteroaryl)-5-(trihalomethyl)-1*H*-pyrazoles] from 4-alkoxy-1,1,1-trihaloalk-3-en-2-ones / H. G. Bonacorso, C. A. Cechinel, J. Navarini, R. Andrighetto, M. A. P. Martins, N. Zanatta // *Monatshefte für Chemie* – 2011. – Vol. 142, № 3. – P. 277-285.
68. Bonacorso, H. G. New Succinyl-spaced Pyrazoles: Regioselective Synthesis of 1,4-Bis[5-(trichloromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]butane-1,4-diones / H. G. Bonacorso, C. A. Cechinel, G. R. Paim, M. A. P. Martins, N. Zanatta, A. F. C. Flores // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2011. – Vol. 48, № 1. – P. 113-117.
69. Bonacorso, H. G. Synthesis of New Trihalomethylated and Non-symmetrical Substituted 2-(1*H*-Pyrazolyl)-5-(1*H*-pyrazolylcarbonyl)pyridines / H. G. Bonacorso, G. R. Paim, C. Z. Guerra, R. C. Sehnem, C. A. Cechinel, L. M. F. Porte, M. A. P. Martins, N. Zanatta // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 509-517.
70. Martins, M. A. P. 5-halomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydroisoxazoles: Synthesis and <sup>13</sup>C, <sup>17</sup>O, <sup>15</sup>N, <sup>19</sup>F NMR spectroscopy / M. A. P. Martins, P. Machado, F. A. Rosa, W. Cunico, H. G. Bonacorso, N. Zanatta // *Mini-Reviews in Organic Chemistry* – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 53-76.
71. Martins, M. A. P. Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of 5-trihalomethyl-3-arylisoxazoles / M. A. P. Martins, P. Machado, L. A. Piovesan, A. F. C. Flores, M. M. A. de Campos, C. Scheidt, H. G. Bonacorso, N. Zanatta // *Monatshefte für Chemie* – 2008. – Vol. 139, № 8. – P. 985-990.
72. Sosnovskikh, V. Ya. Reactions of 3-(polyfluoroacyl)chromones with hydroxylamine: synthesis of novel R<sup>F</sup>-containing isoxazole and chromone derivatives / V. Ya. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. I. Kodess // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64, № 34. – P. 7877-7889.

73. Jiang, H. Study on the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one with nitrile oxides / H. Jiang, W. Yue, H. Xiao, S. Zhu // *Tetrahedron* – 2007. – Vol. 63, № 10. – P. 2315-2319.
74. Zanatta, N. Synthesis and Structural Study of N-Methyl-2-methylthiopyrimidine Derivatives from Trihalomethylated Enones / N. Zanatta, C. C. Madruga, P. C. Marisco, L. S. da Rosa, F. M. da Silva, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2010. – Vol. 47, № 5. – P. 1234-1239.
75. Горяева, М. В. Синтез производных пиримидина на основе этил-2-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионатом и мочевины / М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // *Известия АН, Серия химическая* – 2009. – №6. – С. 1224-1228.
76. Zanatta, N. Comparative Study of the Chemoselectivity and Yields of the Synthesis of N-Alkyl-4-(trihalomethyl)-1*H*-pyrimidin-2-ones / N. Zanatta, D. Faoro, L. da S. Fernandes, P. B. Brondani, D. C. Flores, A. F. C. Flores, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // *European Journal of Organic Chemistry* – 2008. – Vol. 2008, № 34. – P. 5832-5838.
77. Flores, A. F. C. Synthesis of 6-(2-Furyl) and 6-(2-Thienyl)-4-trifluoromethylpyrimidinones and pyrimidines from 4-(2-Heteroaryl)-4-methoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ones / A. F. C. Flores, L. Pizzuti, S. Brondani, M. Rossato, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2007. – Vol. 18, № 7. – P. 1316-1321.
78. Flores, A. F. C. A Straightforward and Efficient Synthesis of 3-(Pyrimidinyl)propanoates from Levulinic Acid / A. F. C. Flores, J. L. Malavolta, A. A. Souto, R. B. Goularte, D. C. Flores, L. A. Piovesan // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 580-584.
79. Frizzo, C. P. Ionic liquid/HCl catalyzed synthesis of 4-(trifluoromethyl)-2(1*H*)-pyrimidinones / C. P. Frizzo, M. R. B. Marzari, C. R. Bender, I. M. Grindi, J. Trindade, L. Buriol, G. S. Caleffi, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Monatshefte für Chemie* – 2014. – Vol. 145, № 5. – P. 797-801.
80. Winter, E. Antitumoral Activity of a Trichloromethyl Pyrimidine Analogue: Molecular Cross-Talk between Intrinsic and Extrinsic Apoptosis / E. Winter, C. D. Pizzol, F. B. Filippin-Monteiro, P. Brondani, A. M. P. W. Silva, A. H. Silva, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, N. Zanatta, T. B. Creczynski-Pasa // *Chemical Research in Toxicology* – 2014. – Vol. 27, № 6. – P. 1040-1049.
81. Zanatta, N. Synthesis and Structural Study of a New Series of 2-Methylsulfanyl-Tetrahydropyrimidines from  $\beta$ -Alkoxyvinyl Trihalomethyl Ketones / N. Zanatta, C. C. Madruga, P. C. Marisco, L. S. da Rosa, L. da S. Fernandes, D. C. Flores, A. F. C. Flores, R. A. Burrow, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 221-227.

82. Bonacorso, H. G. One-pot Synthesis of N<sup>2</sup>-Aminoprotected 6-Substituted and Cycloalka[*d*] 4-Trifluoromethyl-2-acetylaminopyrimidines / H. G. Bonacorso, A. Ferla, C. A. Cechinel, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2008. – Vol. 45, № 2. – P. 483-487.
83. Zanatta, N. Convergent synthesis and cruzain inhibitory activity of novel 2-(N'-benzylidenehydrazino)-4-trifluoromethyl-pyrimidines / N. Zanatta, S. S. Amaral, J. M. dos Santos, D. L. de Mello, L. da S. Fernandes, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, A. D. Andricopulo, D. M. Borchardt // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2008. – Vol. 16, № 24. – P. 10236-10243.
84. Bonacorso, H. G. Convergent procedure for the synthesis of trifluoromethyl-containing N-(pyridinyl-triazolyl)pyrimidin-2-amines / H. G. Bonacorso, G. P. Bortolotto, J. Navarini, L. M. F. Porte, C. W. Wiethan, N. Zanatta, M. A. P. Martins, A. F. C. Flores // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2010. – Vol. 131. – P. 1297-1301.
85. Gressler, V. Antioxidant and Antimicrobial Properties of 2-(4,5-Dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-pyrimidine and 1-Carboxamidino-1*H*-pyrazole Derivatives / V. Gressler, S. Moura, A. F. C. Flores, D. C. Flores, P. Colepicolo, E. Pinto // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 1477-1483.
86. Fandrlick, D. R. General and Rapid Pyrimidine Condensation by Addressing the Rate Limiting Aromatization / D. R. Fandrlick, D. Reinhardt, J.-N. Desrosiers, S. Sanyal, K. R. Fandrlick, S. Ma, N. Grinberg, H. Lee, J. J. Song, C. H. Senanayake // *Organic Letters* – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 2834-2837.
87. Rosa, F. A. Synthesis of Ethyl Pyrimidine-4-carboxylates from Unsymmetrical Enamino Diketones and Their Application in the First Synthesis of Pyrimido[4,5-*d*]pyridazin-8(7*H*)-ones / F. A. Rosa, P. Machado, G. F. Fiss, P. S. Vargas, T. S. Fernandes, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Synthesis* – 2008. – № 22. – P. 3639-3648.
88. Iaroshenko, V. O. ( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)formamidine in the Design and Synthesis of 2-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)pyrimidines, Including R<sup>F</sup>-Containing Derivatives / V. O. Iaroshenko, S. Dudkin, V. Ya. Sosnovskikh, A. Villinger, P. Langer // *European Journal of Organic Chemistry* – 2013. – Vol. 2013, № 15. – P. 3166-3173.
89. Zanatta, N. A Convenient Synthesis of 5- and 6-Substituted 2-Phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones / N. Zanatta, L. Fantinel, R. V. Lourega, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // *Synthesis* – 2008. – № 3. – P. 358-362.
90. Zanatta, N. Regiospecific Bromination of 2-Phenyl-3*H*-pyrimidin-4-ones / N. Zanatta, L. Fantinel, L. da S. Fernandes, A. D. Wouters, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // *Synthesis* – 2008. – № 21. – P. 3492-3496.

91. Kotljarov, A. 3-(Polyfluoroacyl)chromones and Their Hetero Analogues as Valuable Substrates for Syntheses of 4-(Polyfluoroalkyl)pyrimidines / A. Kotljarov, R. A. Irgashev, V. O. Iaroshenko, D. V. Sevenard, V. Ya. Sosnovskikh // *Synthesis* – 2009. – № 19. – P. 3233-3242.
92. Flores, A. F. C. Efficient Synthesis of New 1-[Alkyl(aryl)]-5-(3,3,3-trihalo-2-oxopropylidene)pyrrolidin-2-ones / A. F. C. Flores, D. C. Flores, G. Oliveira, L. Pizzuti, R. M. S. da Silva, M. A. P. Martins, H. G. Bonacorso // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 184-193.
93. Емелина, Е. Е.  $\alpha$ -Аминоазолы в синтезе гетероциклов. V.  $\beta$ -Трифторацетилвиниловые эфиры и  $\beta$ -трифторацетилкетен диэтилацеталь в синтезе азоло[1,5-а]пиримидинов / Е. Е. Емелина, А. А. Петров // *Журнал органической химии* – 2009. – Т. 45, №3. – С. 427–430.
94. Goryaeva, M. V. Synthesis of fluoroalkylated dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their ring-chain isomerism / M. V. Goryaeva, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, E. V. Sadchikova, E. N. Ulomskii // *Heterocycles* – 2009. – Vol. 78, № 2. – P. 435-447.
95. Прядейна, М. В. Синтез производных пиразоло[1,5-а]пиримидинов и имидазо[1,5-а]пиримидинов на основе алкил-2-бензилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов. / М. В. Прядейна, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, П. А. Слепухин, Е. В. Садчикова, Е. Н. Уломский // *Журнал органической химии* – 2009. – Т. 45, №2. – С. 254–259.
96. Goryaeva, M. V. Peculiarities of cyclization of ethyl 2-ethoxymethylene-3-oxo-3-(polyfluoroalkyl)propionates with 3-amino-5-hydroxypyrazole / M. V. Goryaeva, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2013. – Vol. 147. – P. 15-21.
97. Buriol, L. Resourceful synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines under ultrasound irradiation / L. Buriol, T. S. München, C. P. Frizzo, M.R. B. Marzari, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins // *Ultrasonics Sonochemistry* – 2013 – Vol. 20, № 5 – P. 1139-1143.
98. Martins, M. A. P. 2-Methyl-7-Substituted Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Highly Regioselective Synthesis and Bromination / M. A. P. Martins, E. Scapin, C. P. Frizzo, F. A. Rosa, H. G. Bonacorso, N. Zanatta // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2009 – Vol. 20, № 2 – P. 205-213.
99. Frizzo, C. P. Ultrasound irradiation promotes the synthesis of new 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / C. P. Frizzo, E. Scapin, M. R. B. Marzari, T. S. München, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, L. Buriol, M. A. P. Martins // *Ultrasonics Sonochemistry* – 2014 – Vol. 21, № 3 – P. 958-962.
100. Pryadeina, M. V. Ring-chain isomerism of ethyl 7-polyfluoroalkyl-7-hydroxy-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxylates / M. V. Pryadeina, Ya. V. Burgart,

- V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin // *Mendeleev Communications* – 2008 – Vol. 18, № 5. – P. 276-277.
101. Горяева, М. В. Синтез бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов на основе этил-3-оксо-3-(полифторалкил)-2-этоксиметил-иденпропионатов / М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // *Журнал органической химии* – 2010. – Т. 46, №3. – С. 437–443.
102. Горяева, М. В. Регионаправленный синтез полифторалкилированных пиримидо[1,2-а]бензимидазолов / М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин // *Химия Гетероциклических Соединений* – 2012. – Т. 2, № 536. – С. 395-399.
103. Gao, M. Concise and high-yield synthesis of T808 and T808P for radiosynthesis of [<sup>18</sup>F]-T808, a PET tau tracer for Alzheimer's disease / M. Gao, M. Wang, Q.-H. Zheng // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 254-257.
104. Prola, L. D. T. Efficient Synthesis of New 1-[Alkyl(aryl)]-5-(3,3,3-trihalo-2-охопропилдене)пирролидин-2-оны / L. D. T. Prola, L. Buriol, C. P. Frizzo, G. S. Caleffi, M. R. B. Marzari, D. N. Moreira, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Journal of Brazilian Chemical Society* – 2012. – Vol. 23, № 9. – P. 1663-1668.
105. Ota, N. A Convenient Synthtic Method for Fluorine-Containing 4-Alkoxydihydrobenzo[*b*][1,4]Diazepinols and 3*H*-Benzo[*b*][1,4]Diazepines by the Reaction of  $\beta$ -Trifluoroacetylketene Acetals with 1,2-Phenylene-Diamines / N. Ota, E. Okada, N. Terai, T. Miyamura, D. Shibata, T. Sakata // *Heterocycles* – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 983-990.
106. Ota, N. A Convenient Synthesis of Fluorine-Containing Dihydrobenzo[*b*][1,4]Diazepinols and Its Application to a Synthesis of Novel N-Sulfinylanilines / N. Ota, T. Tomoda, N. Terai, Y. Kamitori, D. Shibata, M. Médebielle, E. Okada // *Heterocycles* – 2008. – Vol. 76, № 2. – P. 1205-1217.
107. Bonacorso, H. G. Preparation of New 2-Amino- and 2,3-Diamino-pyridine Trifluoroacetyl Enamine Derivatives and Their Application to the Synthesis of Trifluoromethyl-containing 3*H*-Pyrido[2,3-*b*][1,4] diazepinols / H. G. Bonacorso, R. V. Lourega, F. J. Righi, E. D. Deon, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2008. – Vol. 45, № 6. – P. 1679-1686.
108. Bonacorso, H. G. The first synthesis of dihydro-3*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]diazepinols and a new alternative approach for diazepinone analogues / H. G. Bonacorso, R. V. Lourega, E. D. Deon, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Tetrahedron Letters* – 2007. – Vol. 48, № 28. – P. 4835-4838.
109. Kumar, V. Reaction of hydrazines and hydroxylamine with trifluoromethyl- $\beta$ -diketones: synthesis of trifluoromethylpyrazole and isoxazole derivatives / V. Kumar, R. Aggarwal, S. P. Singh – *Heterocycles* – 2008. – Vol. 75, № 12. – P. 2893-2929.

110. Narsaiah, M. Studies on the reaction of unsymmetrical trifluoromethyl 1,2-phenylenediamine with various ketones leading to novel fluorinated heterocycles / M. Narsaiah, R. Rao, R. Reddy, S. Rao, V. R. Yadla // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2003. – Vol. 124. – P. 203-209.
111. Charushin, V. Trialkyl borate assisted amination of fluorinated 1,3-diketones for synthesis of *N,N'*-1,2-phenylen-*bis*( $\beta$ -aminoenones) and their Ni(II), Cu(II) and Pd(II) complexes / V. Charushin, D. Chizhov, V. Filyakova, E. Khmara, M. Pervova, V. Saloutin, M. Samorukova // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2011. – Vol. 132. – P. 394-401.
112. Linderman, R. J. An Efficient Method for the Synthesis of Trifluoromethyl Substituted Heterocycles / R. J. Linderman, K. S. Kirolos // *Tetrahedron Letters* – 1989. – Vol. 30, № 16. – P. 2049-2052.
113. Ji, G. Synthesis of 3-trifluoromethylpyrazoles *via* trifluoromethylation/cyclization of  $\alpha,\beta$ -alkynic hydrazones using a hypervalent iodine reagent / G. Ji, X. Wang, S. Zhang, Y. Xu, Y. Ye, M. Li, Y. Zhang, J. Wang // *Chemical Communications* – 2014. – Vol. 50, № 33. – P. 4361-4363.
114. Martins, M. A. P. Synthesis of new halo-containing acetylenes and their application to the synthesis of azoles / M. A. P. Martins, D. J. Emmerich, C. M. P. Pereira, W. Cunico, M. Rossato, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // *Tetrahedron Letters* – 2004. – Vol. 45, № 25. – P. 4935-4938.
115. Li, S. Au(I)-Catalyzed Synthesis of 5-Bromodifluoromethyl Pyrazoles from Fluorinated Alkynyl Ketones and Hydrazine / S. Li, Z. Li, D. Peng, Y. Li, J. Zhu, H. Xie, Y. Yuan, Z. Chen, Y. Wu // *Chinese Journal of Chemistry* – 2011. – Vol. 29, № 12. – P. 2695-2701.
116. Якимович, С. И. Конфигурационная и конформационная изомерия енаминокарбонильных соединений / С. И. Якимович, И. В. Зерова // *Вопросы физической органической химии.* – ЛГУ, 1980. – Вып. 1. – С. 45-70.
117. Fustero, S. Improved Regioselectivity in Pyrazole Formation through the Use of Fluorinated Alcohols as Solvents: Synthesis and Biological Activity of Fluorinated Tebufenpyrad Analogs / S. Fustero, R. Román, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A. C. Cuñat, S. Villanova, M. Murguía // *The Journal of Organic Chemistry* – 2008, – Vol. 73, № 9. – P. 3523-3529.
118. Xiang, D. Solvent-controlled, regio-switchable formation of 3-/5-arylamino pyrazole isomer in cyclocondensation of  $\beta$ -aminoenones with hydrazides: intermolecular hydrogen bonding plays a role / D. Xiang, X. Bi, P. Liao, G. Fang, Z. Wang, X. Xina, D. Dong // *RSC Advances* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 386-389.
119. Zora, M. Synthesis of pyrazoles *via* electrophilic cyclization / M. Zora, A. Kivrak, C. Yazici // *The Journal of Organic Chemistry* – 2011. – Vol. 76, № 16. – P. 6726-6742.
120. Ненайденко, В. Г. Синтез и стереохимические особенности трифторметилсодержащих изоксазолидинов / В. Г. Ненайденко, А. В. Санин, О. Л. Ток, У. С. Баленкова // *Химия Гетероциклических Соединений* – 1999. – Т.3, № 381. – С. 395-406.

121. Shuklov, I. Fluorinated Alcohols as Solvents, Cosolvents and Additives in Homogeneous Catalysis / I. Shuklov, N. Dubrovina, A. Börner // *Synthesis* – 2007. – Vol. 2007, № 19. – P. 2925-2943.
122. Chopin, N. Bidentate and Tetradentate  $\beta$ -Aminovinyl Trifluoromethylated Ketones and Their Copper(II) Complexes: Synthesis, Characterization and Redox Chemistry / N. Chopin, M. Médebielle, G. Pilet // *European Journal of Inorganic Chemistry* – 2012. – Vol. 2012, № 7. – P. 1093-1103.
123. Rulev, A. Yu. Domino transformations of gem-trifluoroacetyl(bromo)alkenes under the action of secondary amines. / A. Yu. Rulev, I. A. Ushakov, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, M. G. Voronkov // *European Journal of Organic Chemistry* – 2007. – Vol. 2007, № 36. – P. 6039-6045.
124. Rulev, A. Yu. One-pot synthesis of functionalized indenols from 2-bromoalkenyl trifluoromethyl ketones / A. Yu. Rulev, I. A. Ushakov, V. G. Nenajdenko // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64, № 35. – P. 8073-8077.
125. Horton, D. A. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures / D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe // *Chemical Reviews* – 2003. – Vol. 103, № 3. – P. 893-930.
126. González, J. F. Privileged scaffolds in synthesis. 2, 5-Piperazinediones as templates for the preparation of structurally diverse heterocycles / J. F. González, I. Ortín, E. De la Cuesta, J. C. Menéndez // *Chemical Society Reviews* – 2012. – Vol. 41, № 21. – P. 6902-6915.
127. Zhdanko, A. G. One-step synthesis of N-acetylcysteine and glutathione derivatives using the Ugi reaction / A. G. Zhdanko, A. V. Gulevich, V. G. Nenajdenko // *Tetrahedron* – 2009. – Vol. 65, № 24. – P. 4692-4702.
128. Pijper, D. The unexpected role of pyridine-2-carboxylic acid in manganese based oxidation catalysis with pyridin-2-yl based ligands / D. Pijper, P. Saisaha, J. W. de Boer, R. Hoen, C. Smit, A. Meetsma, R. Hage, R. P. van Summeren, P. L. Alsters, B. L. Feringa, W. R. Browne // *Dalton Transactions* – 2010. – Vol. 39, № 43. – P. 10375–10381.
129. Muzalevskiy, V. M.  $\alpha$ -Trifluoromethyl- $\beta$ -aryl enamines in the synthesis of trifluoromethylated heterocycles by the Fischer and the Pictet-Spengler reactions / V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, A. Yu. Rulev, I. A. Ushakov, G. V. Romanenko, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe // *Tetrahedron* – 2009. – Vol. 65, № 36. – P. 6991–7000.
130. Rulev, A. Yu. A Cascade Approach to Captodative Trifluoromethylated Enamines or Vinylogous Guanidinium Salts: Aromatic Substituents as Switches of Reaction Direction / A. Yu. Rulev, V. M. Muzalevskiy, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe,

- V. G. Nenajdenko // *European Journal of Organic Chemistry* – 2010. – Vol. 2010, № 2. – P. 300-310.
131. Blond, G. New stable reagents for the nucleophilic trifluoromethylation. Part 4. Trifluoromethylation of disulfides and diselenides with hemiaminals of trifluoroacetaldehyde / G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois // *Tetrahedron Letters* – 2001. – Vol. 42, № 13. – P. 2473-2475.
132. Billard, T. New stable reagents for nucleophilic trifluoromethylation, 3. Trifluoromethylation of nonenolizable carbonyl compounds with a stable piperazino hemiaminal of trifluoroacetaldehyde / T. Billard, B. R. Langlois, G. Blond // *European Journal of Organic Chemistry* – 2001. – Vol. 2001, № 8. – P. 1467–1471.
133. Gundermann, K. D. Verbesserte Synthese von 2-cyan-aziridinen und Untersuchungen zu ihrer Isomerisierung / K. D. Gundermann, K. Burzin, F. J. Sprenger, H. Schulze // *Chemische Berichte* – 1972. – Vol. 105, № 1. – P. 312-324.
134. Пашкевич, К. И. Новые полифункциональные фторалкилсодержащие реагенты / К. И. Пашкевич, В. И. Филякова, В. Г. Ратнер, О. Г. Хомутов // *Башкирский химический журнал* – 1996. – Т. 3, № 1-2. – С. 93-106.
135. Moureu, H. Sur la formation d'un dérivé du diaza-1,4-norcarane / H. Moureu, P. Chovin, L. Petit // *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* – 1956. – Vol. 243, № 13. – P. 910-912.
136. Фокин, А. В. Фторсодержащие имины / А. В. Фокин, А. Ф. Коломиец, Н. В. Васильев // *Успехи химии* – 1984. – Т. 53, № 3. – С. 398-430.
137. Рулёв, А. Ю. Аза-реакция Михаэля: достижения и перспективы / А. Ю. Рулёв // *Успехи химии*. – 2011. – Т. 80, № 3. – С. 211-232.
138. Dumas, F. Investigating the  $\pi$ -Facial Discrimination Phenomenon in the Conjugate Addition of Amines to Chiral Crotonates: A Convenient Basis for the Rational Design of Chiral Auxiliaries / F. Dumas, B. Mezrhab, J. d'Angelo, C. Riche, A. Chiaroni // *The Journal Organic Chemistry* – 1996. – Vol. 61, №7. – P. 2293-2304.
139. Rulev, A. High Pressure vs Thermal Activation in the Conjugate Addition of Amines: a New Access to Spirocyclamines / A. Rulev, J. Maddaluno, G. Plé, J.-C. Plaquevent, L. Duhamel // *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1* – 1998. – № 8. – P. 1397-1401.
140. Синтезы органических препаратов. Сборник 1. / пер. с англ. А. Ф. Платэ; под ред. Б. А. Казанского – Москва: ИЛ, 1949. – С. 66-68.
141. Wang, Y. An efficient route to 3-trifluoromethylpyrazole *via* cyclization/1,5-H-shift and its applications in the synthesis of bioactive compounds / Y. Wang, J. Han, J. Chen, W. Cao // *Tetrahedron* – 2015. – Vol. 71, № 43. – P. 8256-8262.

142. Hsieh, M.-T. Solvent- and transition metal catalyst-dependent regioselectivity in the [3+2]cyclocondensation of trifluoromethyl- $\alpha,\beta$ -ynones with hydrazines: switchable access to 3- and 5-trifluoromethylpyrazoles / M.-T. Hsieh, S.-C. Kuo, H.-C. Lin // *Advanced Synthesis and Catalysis* – 2015. – Vol. 357, № 4. – P. 683-689.
143. Sloopa, J. C. Synthesis of fluorinated heterocycles / J. C. Sloopa, C. L. Bumgardnerb, W. D. Loehlea // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2002. – Vol. 118, № 1-2. – P. 135-147.
144. Xiong, H-Y. Copper-catalyzed one-pot denitrogenative-dehydrogenative-decarboxylative coupling of  $\beta$ -ketoacids with trifluorodiazaoethane: Facile access to trifluoromethylated aldol products / H-Y. Xiong, Z.-Y. Yang, Z. Chen, J.-L. Zeng, J. Nie, J.-A. Ma // *Chemistry – A European Journal* – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 8325 – 8329.
145. Saijo, R. Fluorinated  $\beta$ -diketo phosphorus ylides: Their cyclocondensation with amidines affording 4-trifluoromethyl- and 4-perfluoroalkyl-substituted pyrimidines / R. Saijo, G. Watanabe, K.-I. Kurihara, M. Kawase // *Heterocycles* – 2014. – Vol. 89, № 10. – P. 2334 – 2345.