



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112886** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07D 231/00

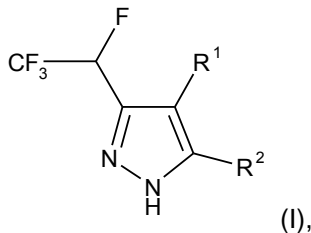
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 11154	(72) Винахідник(и): Толмачов Андрій Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.11.2016	(73) Власник(и): Толмачов Андрій Олексійович, вул. Остапа Вишні, 5, кв. 22, м. Київ, 01103 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2016	(74) Представник: Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр. №359
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	

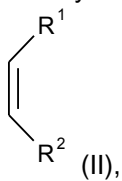
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ CF₃CHF-ЗАМІЩЕНИХ ПІРАЗОЛІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання CF₃CHF-заміщених піразолів загальної формули (I):



в якому алкени загальної формули (II):

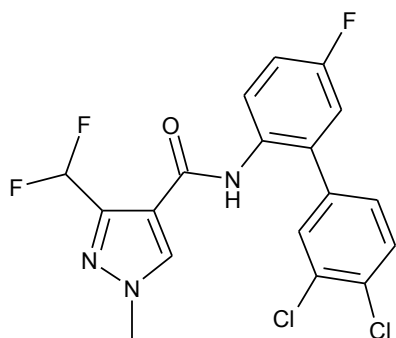


вводять в реакцію з C₂F₅CHN₂, що одержують in situ реакцією C₂F₅CH₂NH₂ з NaNO₂, з одержанням проміжних C₂F₅-заміщених піразолінів, які обробляють органічною основою з одержанням CF₃CHF-заміщених піразолів загальної формули (I).

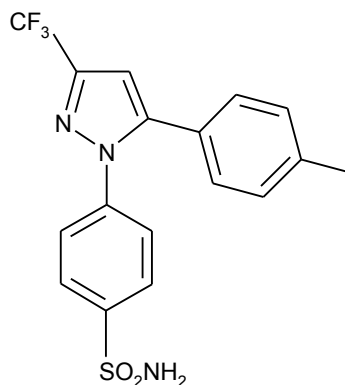
UA 112886 U

Корисна модель стосується галузі органічної хімії, а саме способу одержання CF_3CHF -заміщених піразолів, що можуть бути застосованими як цінні вихідні реагенти для синтезу різноманітних фторвмісних біологічно активних сполук.

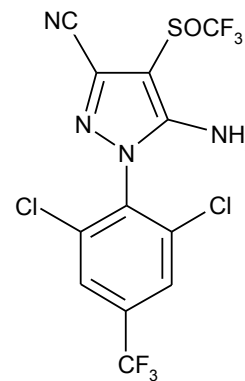
Включення фторованих фрагментів в органічні молекули може призвести до істотних змін в їхніх фізичних, хімічних та біологічних властивостях. Синтезовано велику кількість фторвмісних гетероциклічних сполук, що стали основою для нових біологічно активних продуктів. Піразоли, що мають замісники такі, як CHF_2 , CF_3 , C_2F_5 , HCF_2CF_2 , SOCF_3 і т.д., стають все більш популярними в області медичної хімії та агрохімії. У той же час, концептуально привабливі CF_3CHF -піразоли залишаються в тіні.



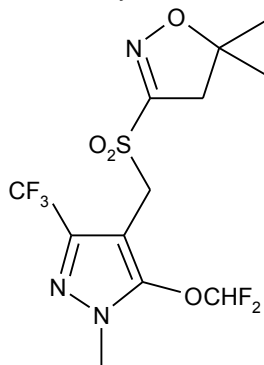
Біксафен
Фунгіцид
Bayer CS



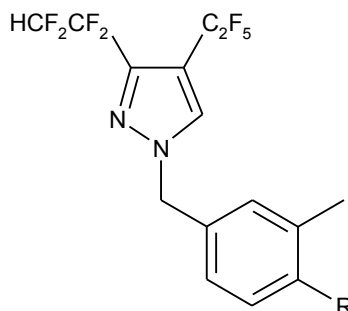
Целекоксиб
Протизапальний засіб
Pfizer



Фіпроніл
Інсектицид
BASF

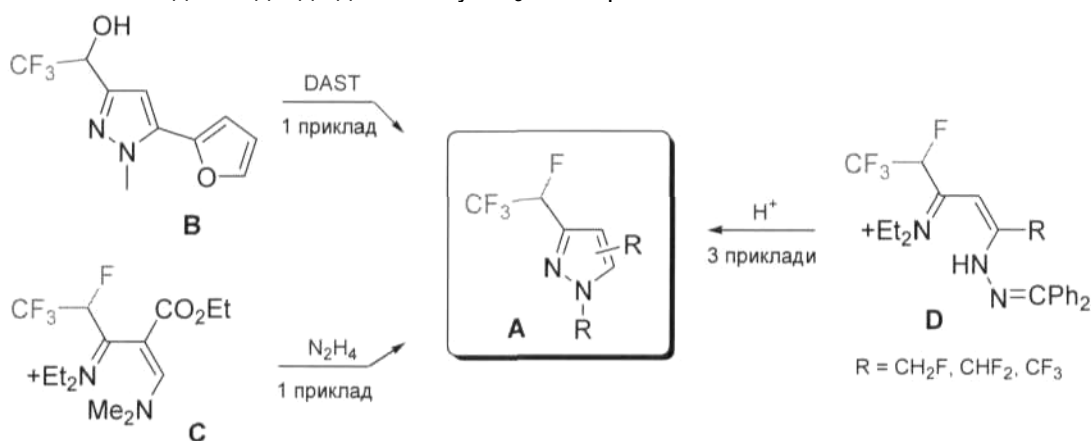


Піроксасульфен
Гербіцид
Kumiai Chem. Ind.



WO2005/95351
Інсектицид
Bayer CS

Вважається, що брак досліджень щодо CF_3CHF -піразолів в літературі має місце через відсутність загальних методів синтезу. Одиначні приклади, описані в літературі, це роботи Фустеро і співробітників (Схема 1), де CF_3CHF -піразоли були отримані шляхом обробки відповідного спирту за допомогою DAST^3 та Леру і Пазенок, які починали з солей CF_3CHF -вінамідиніуму. Проте, синтез CF_3CHF -піразолів з більш доступних реагентів залишається недослідженим.

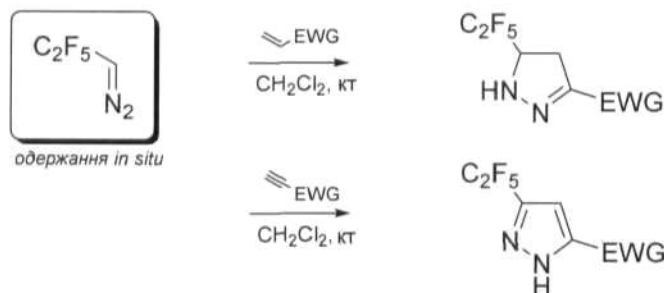
Схема 1. Відомі підходи до синтезу CF_3CHF -піразолів.

Відповідно, на сьогоднішній день існує потреба в новому способі синтезу CF_3CHF -заміщених піразолів, що можуть знайти застосування в одержанні різноманітних біологічно активних сполук.

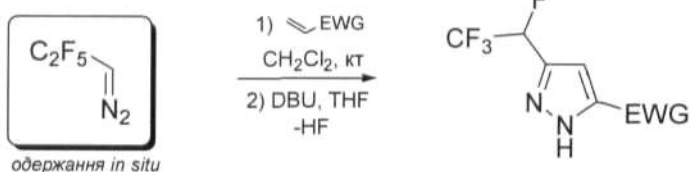
В 2014 автором був розроблений новий хімічний реагент, $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$, який було використано в [3+2]-циклоприєднанні до електронно-дефіцитних алкенів і алкінів (Схема 2) з одержанням C_2F_5 -заміщених піразолінів та C_2F_5 -заміщених піразолів (патент на корисну модель UA107358 та UA107357).

Схема 2

Рівень техніки

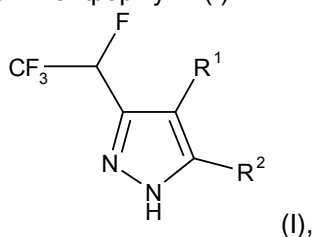


Ця корисна модель



Неочікувано, при синтезі C_2F_5 -заміщених піразолінів, було виявлено елімінування HF при обробці отриманих C_2F_5 -заміщених піразолінів основою з утворенням CF_3CHF -піразолів і тому було вирішено дослідити цей процес. Результатом цього стала розробка способу одержання CF_3CHF -заміщених піразолів.

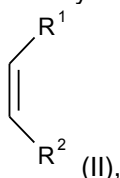
Відповідно, об'єктом корисної моделі є спосіб одержання CF_3CHF -заміщених піразолів загальної формули (I):



в якій R^1 являє собою H або COOR^3 ;
 R^2 являє собою H, $-\text{COOR}^3$, $-\text{COR}^4$ та $-\text{CN}$;
 R^3 являє собою H або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл₂;
 R^4 являє собою H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл або $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$;

або R^1 та R^2 можуть бути об'єднані разом утворюючи 5-членну циклічну систему, що містить N як елемент кільця, і де кільце який необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилу, де $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкільний та $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арильний фрагменти необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкілу, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилу, $-\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкілу;

в якому алкени загальної формули (II):



в якій R^1 , R^2 та R^3 є такими як визначено вище;

вводять в реакцію з $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$, що одержують in situ реакцією $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ з NaNO_2 , з одержанням проміжних C_2F_5 -заміщених піразолінів, які обробляють органічною основою з одержанням CF_3CHF -заміщених піразолів загальної формули (I).

В запропонованому способі $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ використовують у формі гідрохлориду і реакцію одержання $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ проводять у суміші метиленхлориду та води.

Як органічна основа переважно використовують DBU.

Термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл" стосується алкільного радикалу, що має від одного до шести атомів вуглецю, і має нерозгалужену або розгалужену будову. Прикладами алкільних груп є, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, 2-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, (R)-2-метилбутіл, (S)-2-метилбутіл, 3-метилбутіл, 2,3-диметилпропіл, 2,3-диметилбутіл, гексил і т.і.

Термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси", стосується алкокси радикала, що має від одного до шести атомів вуглецю, що мають нерозгалужену або розгалужену будову. Алкокси групами є, але не обмежується, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, гексилокси і т.і.

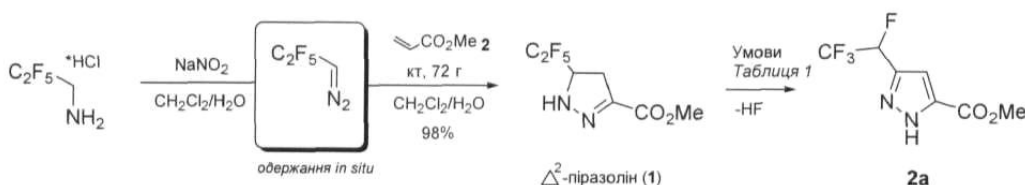
Термін " $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкіл", як тут використовується, стосується моно, конденсованих або місткованих біциклічних або трициклічних карбоциклічних кілець, що містять, в деяких втіленнях, від трьох до десяти атомів вуглецю. Як тут використовується, циклоалкільні кільця можуть необов'язково містити один або два подвійні зв'язки. Термін "циклоалкіл" також включає спіроциклоалкільні групи, включаючи поліциклічні системи, зв'язані через один атом. Циклоалкільними групами є, але не обмежується, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.2.1]октаніл, біцикло[5.2.0]нонаніл, адамантил і т.і.

Термін " $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил", як тут використовується, стосується групи, що походить від ароматичного вуглеводню, що містить від шести до десяти атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, феніл і нафтил. Термін "арил" також включає конденсовані поліциклічні ароматичні системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше кілець. Прикладами є, але не обмежується, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Також включеними в межі рамок терміну "арил", як тут використовується, є група, в якій ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше неароматичних кілець, таким як інданіл, фенантридиніл або тетрагідронафтил, де радикал або точка приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Термін " $\text{C}_2\text{-C}_9$ гетероарил, як тут використовується, стосується ароматичної моноциклічної або біциклічної гетероциклічної групи, що має загалом від 5 до 9 атомів в кільці, і що містить від 2 до 9 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні атоми кисню або два сусідні атоми сірки. Гетероарильні групи є бензо-конденсованими циклічними системами. Прикладами гетероарильних груп є, але не обмежується, фурил, тієніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тριαзоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл, тіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідил, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, фуоро[3,2-b]піридиніл, бензотіазоліл, бензофуразаніл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, фталазиніл, піридо[3,4-b]піримідил, птеридиніл і т.і.

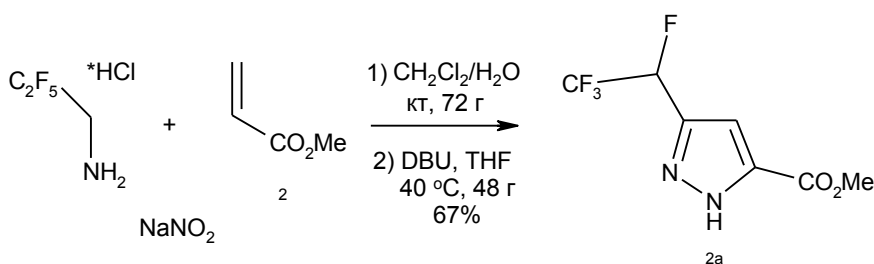
Найпростішим способом одержання C_2F_5 -заміщених піразолінів 1 є трикомпонентна реакцією між $C_2F_5CH_2NH_2 \cdot HCl$, $NaNO_2$ і метилакрилатом у воді/ CH_2Cl_2 при кімнатній температурі. Далі ми досліджували відщеплення HF в 1 (Таблиця 1). Слабкі основи, такі як піридин, NEt_3 , $iPrNEt_2$ або DMAP не працювали при різних температурах (Таблиця 1, рядки 1-10). Коли була використана більш сильна основа, така як DBU, відщеплення HF відбувалось навіть при кімнатній температурі. Проте, з 1 екв. DBU, реакція не завершувалась, навіть із зворотним холодильником (Таблиця 1, рядки 11-13), в той час як великий надлишок основи забезпечував одержання побічні продукти (Таблиця 1, рядки 18-19). 1,5-2,0 екв. DBU було досить, щоб м'яко відщепити HF при кімнатній температурі або при слабкому нагріванні (Таблиця 1, рядки 14-16). Реакція ефективно проходила в THF, $CHCl_3$ і навіть $CDCl_3$, що дозволяє її моніторинг за допомогою 1H ЯМР. Було вирішено проводити подальші дослідження в THF, щоб уникнути будь-яких побічних реакцій у зв'язку з можливим утворенням дихлоркарбену з $CHCl_3$ і DBU при нагріванні.

Таблиця 1

Оптимізація синтезу CF_3CHF -піразолу 2a.

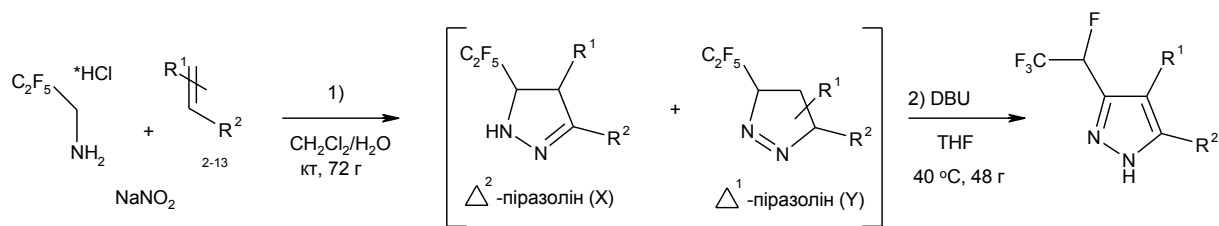
Вхід	Основа (екв)	pK _a	Розчинник	Темп. (°C)	Час (г)	Вихід (%)
1	-		$CHCl_3$	кип'ят.	1	0
2	Py (10)	5	$CHCl_3$	кт	1	0
3	Py (10)		$CHCl_3$	кип'ят.	1	0
4	DMAP (10)	9	$CHCl_3$	кт	1	0
5	DMAP (10)		$CHCl_3$	кип'ят.	1	0
6	NEt_3 (10)	11	$CHCl_3$	кт	1	0
7	NEt_3 (10)		$CHCl_3$	кип'ят.	1	0
8	NEt_3 (10)		$CHCl_3$	кип'ят.	10	0
9	$iPrNEt_2$ (10)	11	$CHCl_3$	кт	1	0
10	$iPrNEt_2$ (10)		$CHCl_3$	кип'ят.	1	0
11	DBU (1)	12	$CHCl_3$	кт	1	50
12	DBU (1)		$CHCl_3$	кт	2	60
13	DBU (1)		$CHCl_3$	кт	18	86
14	DBU (2)		$CHCl_3$	кт	48	100
15	DBU (2)		THF	кт	48	100
16	DBU (2)		THF	40	48	100
17	DBU (10)		$CHCl_3$	кт	0,1	100
18	DBU (10)		$CHCl_3$	кт	6	-20 % побічні продукти
19	DBU (10)		$CHCl_3$	кт	72	-50 % побічні продукти

Оптимізувавши процес [3+2]-циклоприєднання/HF-відщеплення, надалі проводили синтез в одній системі піразолу 2a, з 67 % виходом безпосередньо з алкену 2 без очищення проміжного C_2F_5 -піразоліну 1. Структура 2a була підтверджена рентгеноструктурним аналізом.



Використовуючи розроблену методику було синтезовано ряд CF₃CHF-заміщених піразолів.

Таблиця 2



№	Алкен	Продукт	Структура	Вихід (%)
2		2a		67
3		3a		71
4		4a		73
5		5a		[40 % перет.] ^a
6		6a		74

7		7a		46
8		8a		68
9		9a+9b (47/53)		66 (9a+9b)
10		10a		[100 % перет.] ^b NEt ₃ або DBU ^c
11		11a		[100 % перет.] ^b NEt ₃ або DBU ^c
12		12a+12b (60/40)		56 (12a+12b)
13		13a+13b (13/87)		71 (13a+13b)

^a Реакція конденсації: THF, DBU (5,0 екв.), нагрівання із зворотним холодильником 12 г.

^b Сполука розкладається при додаванні води або під час хроматографії на колонці SiO₂ або Al₂O₃. Реакція конденсації: кт, 24 г, NEt₃ (5 екв.), CDCl₃;

^d Реакція конденсації: кт, 72 г, NEt₃ (5 екв.), THF.

У більшості випадків спостерігалось утворення суміші X/Y-піразолінів (Схема 2). Потім до реакційної суміші додавали DBU. Дійсно, двостадійна процедура перетворювала алкени 3, 4, 6-8 в очікувані піразоли 3а, 4а, 6а-8а. Не вдалось завершити, однак, елімінування HF в стерично утрудненому піразоліні, отриманому з сумішею алкенів 5. Навіть з 5 екв. DBU при кип'ятінні протягом 12 годин конверсія досягла лише 40 %. Більший надлишок DBU та/або вищі

температури призводили до розкладання сполуки. Несподівано було виявлено, що інший стерично ускладнений алкен 9 дав майже рівну суміш необхідного піразолу 9A і продукт окиснення - C₂F₅-піразолу 9b.

Малеїнімід 10, 11 плавно реагує і легко відщеплює HF навіть в присутності слабкої основи, такої як NEt₃. На жаль, продукти 10a, 11a легко розкладаються при додаванні води, або під час очищення SiO₂ або Al₂O₃. На щастя, реакція HF-елімінування може бути здійснена в CDCl₃ дозволяє прямий моніторинг ходу за даними ¹H-ЯМР і ¹⁹F-ЯМР.

Був розроблений простий однореакторний спосіб одержання раніше не досліджуваних CF₃CHF-піразолів. [3+2]-циклоприєднання між in situ утворюваним в системі C₂F₅CHN₂ і електрон-дефіцитним алкеном забезпечило одержання C₂F₅ піразолінів. Подальше додавання DBU до реакційної суміші призвело до елімінування HF і забезпечило одержання CF₃CHF-піразолів.

З огляду на важливість фторованих гетероциклів в розробці ліків, в галузі агрохімії і координаційної хімії, ми вважаємо, що вчені незабаром використовуватимуть цю зручну реакцію отримання різноманітних фторвмісних піразолів.

Експериментальна частина

Дихлорметан очищали перегонкою. Всі реагенти були отримані від Enamine Ltd. Точки плавлення не виправляли. Спектри ¹H-, ¹⁹F-, ¹³C-ЯМР знімали при 499,9 МГц, 470,3 МГц і 124,9 МГц, відповідно. Хімічні зсуви отримані в м.ч., як внутрішні стандарти використовували дейтерований тетраметилсилан (H, C) або CFCl₃ (F). MS-аналіз проводили на приладі PXMC з хімічною іонізацією.

Загальна методика:

Синтез піразоліну: До перемішуваної суспензії C₂F₅CH₂NH₂ * HCl (225 мг, 1,2 ммоль, 3,0 екв.) в CH₂Cl₂ (10,0 мл) / вода (0,5 мл), додавали нітрит натрію і (135 мг, 2,0 ммоль, 5,0 екв.) алкен (0,40 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш енергійно перемішували протягом 72 год. при кімнатній температурі. Додавали воду (2,5 мл) і CH₂Cl₂ (10 мл). Органічний шар відокремлювали. Водний шар промивали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі з отриманням неочищеного піразоліну, який безпосередньо використовували на наступній стадії.

Елімінування HF: Додавали THF (3,0 мл) і HF (122 мг, 0,80 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 48 год. Розчинник обережно випарювали у вакуумі, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші пентан/ЕtОAc як елюенту, з одержанням чистих піразолів.

Метил-3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1H-піразол-5-карбоксилат (2a)

Сполука 2a була отримана як жовтувата тверда речовина (61 мг, 0,27 ммоль, 67 %) відповідно до методики з використанням пентан/ЕtОAc=2/1 як елюенту при хроматографії. R_f=0,5. Тпл.=91-92 °C.

¹H ЯМР (500 МГц; CDCl₃; Me₄Si), δ: 7,08 (с, 1H, CH), 5,83 (дк, 1H, ²J_{H-F}=55,5 Гц, ³J_{H-F}=7,5 Гц, CHF₂CF₃), 3,95 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (125 МГц; CDCl₃; Me₄Si), δ: 159,6 (с, CO), 143,8 (д, ²J_{C-F}=30,0 Гц, NCCHF), 135,6 (широкий с, C), 122,2 (кд, ¹J_{C-F}=279,0 Гц, ²J_{C-F}=29,2 Гц, CHF₂CF₃), 108,6 (с, CH), 84,1 (дк, ¹J_{C-F}=183,1 Гц, ²J_{C-F}=37,2 Гц, CFHCF₃), 52,7 (с, CH₃).

¹⁹F ЯМР (375 МГц; CDCl₃; CFCl₃), δ: -79,1 (дд, 3F, J=15,0, 7,5 Гц, CHF₂CF₃), -191,5 (дк, J=45,1, 11,3 Гц, 1F, CFHCF₃).

МС (XI): m/z (%) = 227 [M+1]⁺.

Елементний аналіз для C₇H₆F₄N₂O₂: C, 37,18; H, 2,67; N, 12,39. Визначено: C, 36,82; H, 3,02; N, 12,72.

Кристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу були отримані при повільному випаровуванні розведеного розчину 2a в CHCl₃ при кімнатній температурі.

Етил-3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1H-піразол-5-карбоксилат (3a)

Сполука 3a була отримана як жовтувата тверда речовина (68 мг, 0,28 ммоль, 71 %) згідно з методикою з використанням пентан/ЕtОAc=2/1 як елюенту при хроматографії. R_f=0,8. Тпл.=64-65 °C.

¹H ЯМР (500 МГц; CDCl₃; Me₄Si), δ: 7,07 (с, 1H, CH), 5,87 (дк, 1H, ²J_{H-F}=55,5 Гц, ³J_{H-F}=7,5 Гц, CHF₂CF₃), 4,43 (к, J=7,2 Гц, CH₂, 2H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, CH₃, 3H).

¹³C ЯМР (125 МГц; CDCl₃; Me₄Si), δ: 159,3 (с, CO), 143,6 (д, ²J_{C-F}=30,0 Гц, NCCHF), 135,7 (вільний s, C), 122,1 (кд, ¹J_{C-F}=279,0 Гц, ²J_{C-F}=29,1 Гц, CHF₂CF₃), 108,7 (с, CH), 84,3 (дк, ¹J_{C-F}=183,1 Гц, ²J_{C-F}=37,2 Гц, CFHCF₃), 62,2 (с, CH₂), 14,3 (с, CH₃).

¹⁹F ЯМР (375 МГц; CDCl₃; CFCl₃), δ: -79,6 (дд, 3F, J=15,0, 7,5 Гц, CHF₂CF₃), -191,9 (дк, J=45,1, 11,3 Гц, 1F, CFHCF₃).

МС (XI): m/z (%) = 241 $[M+1]^+$.

Елементний аналіз для $C_8H_8F_4N_2O_2$: С, 40,01; Н, 3,36; N, 11,66. Визначено: С, 40,38; Н, 3,03; N, 11,29.

трет-бутил-3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1Н-піразол-5-карбоксилат (4а)

5 Сполука 4а була отримана у вигляді масла (78 мг, 0,29 ммоль, 73 % вихід) згідно з методикою з використанням пентан/ЕтОАс=3/1 як елюенту при хроматографії. $R_f=0,7$. Масло повільно кристалізується при кімнатній температурі при тривалому стоянні. Тпл.=51-52 °С.

1H ЯМР (500 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 6,98 (с, 1H, CH), 5,79 (дк, 1H, $^2J_{H-F}=55,5$ Гц, $^3J_{H-F}=7,5$ Гц, CHF_2CF_3), 1,60 (с, $OC(CH_3)_3$, 9H).

10 ^{13}C ЯМР (125 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 158,2 (с, CO), 143,7 (д, $^2J_{C-F}=30,2$ Гц, $NCCHF$), 137,0 (широкий с, C), 123,3 (кд, $^1J_{C-F}=279,0$ Гц, $^2J_{C-F}=29,1$ Гц, CHF_2CF_3), 108,0 (с, CH), 85,0 (дк, $^1J_{C-F}=183,1$ Гц, $^2J_{C-F}=37,2$ Гц, $CFHCF_3$), 83,7 (с, C), 21,1 (с, CH_3).

^{19}F ЯМР (375 МГц; $CDCl_3$; $CFCl_3$), δ : -78,9 (дд, 3F, $J=15,0$, 7,5 Гц, CHF_2CF_3), -192,1 (дк, $J=45,1$, 11,3 Гц, 1F, CHF_2CF_3).

15 МС (XI): m/z (%) - 269 $[M+1]^+$.

Елементний аналіз для $C_{10}H_{12}F_4N_2O_2$: С, 44,78; Н, 4,51; N, 10,44. Визначено: С, 44,51; Н, 4,27; N, 10,79.

Кристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу були отримані при повільному випаровуванні розведеного розчину 4а в $CHCl_3$ при кімнатній температурі.

20 N,N-диметил-3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1Н-піразол-5-карбоксамід (6а)

Сполука 6а була отримана як жовтувата тверда речовина (71 мг, 0,30 ммоль, 74 % вихід) згідно з методикою з використанням пентан/ЕтОАс=1/1 як елюенту при хроматографії. $R_f=0,5$. Тпл.=89-90 °С.

1H ЯМР (500 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 6,74 (с, 1H, CH), 5,75 (дк, 1H, $^2J_{H-F}=55,5$ Гц, $^3J_{H-F}=7,5$ Гц, CHF_2CF_3), 3,32 (с, 3H, CH_3), 3,18 (с, 3H, CH_3).

25 ^{13}C ЯМР (125 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 160,1 (с, CO), 143,1 (д, $^2J_{C-F}=30,0$ Гц, $NCCHF$), 135,6 (широкий с, C), 123,2 (кд, $^1J_{C-F}=279,0$ Гц, $^2J_{C-F}=29,2$ Гц, CHF_2CF_3), 106,4 (с, CH), 84,8 (дк, $^1J_{C-F}=183,1$ Гц, $^2J_{C-F}=37,2$ Гц, $CFHCF_3$), 38,9 (с, CH_3), 36,7 (с, CH_3).

^{19}F ЯМР (375 МГц; $CDCl_3$; $CFCl_3$), δ : -78,9 (дд, 3F, $J=15,0$, 7,5 Гц, CHF_2CF_3), -190,5 (дк, $J=45,1$, 11,3 Гц, 1F, CHF_2CF_3).

30 МС (XI): m/z (%) = 240 $[M+1]^+$.

Елементний аналіз для $C_8H_9F_4N_3O$: С, 40,18; Н, 3,79; N, 17,57. Визначено: С, 40,52; Н, 3,44; N, 17,81.

Кристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу були отримані при повільному випаровуванні розведеного розчину 6а в $CHCl_3$ при кімнатній температурі.

35 3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1Н-піразол-5-карбонітрил (7а)

Сполука 7а була отримана як масло (35 мг, 0,18 ммоль, 46 % вихід) згідно з методикою з використанням пентан/ЕтОАс=2/1 як елюенту при хроматографії. $R_f=0,8$. Масло повільно кристалізується при кімнатній температурі при тривалому стоянні. Тпл.=65-66 °С.

40 1H ЯМР (500 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 7,01 (с, 1H, CH), 5,82 (дк, 1H, $^2J_{H-F}=55,5$ Гц, $^3J_{H-F}=7,5$ Гц, CHF_2CF_3).

^{13}C ЯМР (125 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 138,3 (д, $^2J_{C-F}=30,0$ Гц, $NCCHF$), 135,6 (вільний с, O), 122,2 (кд, $^1J_{C-F}=279,0$ Гц, $^2J_{C-F}=29,2$ Гц, CHF_2CF_3), 112,0 (с, CN), 109,6 (с, CH), 82,1 (дк, $^1J_{C-F}=183,1$ Гц, $^2J_{C-F}=37,2$ Гц, $CFHCF_3$).

45 ^{19}F ЯМР (375 МГц; $CDCl_3$; $CFCl_3$), δ : -79,0 (дд, 3F, $J=15,0$, 7,5 Гц, CHF_2CF_3), -194,2 (дк, $J=45,1$, МС (XI): m/z (%) = 194 $[M+1]^+$.

Елементний аналіз для $C_8H_9F_4N_3O$: С, 37,32; Н, 1,57; N, 21,76. Визначено: С, 37,64; Н, 1,21; N, 22,08.

Кристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу були отримані при повільному випаровуванні розведеного розчину 7а в $CHCl_3$ при кімнатній температурі.

50 1-[3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1Н-піразол-5-іл]-етанол (8а)

Сполука 8а була отримана як біла тверда речовина (57 мг, 0,27 ммоль, 68 % вихід) згідно з методикою з використанням пентан/ЕтОАс=2/1 як елюенту при хроматографії. $R_f=0,6$. Тпл.=85-86 °С.

55 1H ЯМР (500 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 7,00 (с, 1H, CH), 5,74 (дк, 1H, $^2J_{H-F}=55,5$ Гц, $^3J_{H-F}=7,5$ Гц, CHF_2CF_3), 2,52 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (125 МГц; $CDCl_3$; Me_4Si), δ : 188,6 (с, CO), 143,8 (широкий с, $NCCHF$), 135,6 (широкий с, C), 121,2 (кд, $^1J_{C-F}=279,0$ Гц, $^2J_{C-F}=29,2$ Гц, CHF_2CF_3), 108,6 (с, CH), 84,4 (дк, $^1J_{C-F}=183,1$ Гц, $^2J_{C-F}=37,2$ Гц, $CFHCF_3$), 29,7 (с, CH_3).

^{19}F ЯМР (375 МГц; CDCl_3 ; CFCl_3), δ : -79,1 (дд, 3F, $J=15,0$, 7,5 Гц, CHFCl_3), -191,8 (дк, $J=45,1$, 11,3 Гц, 1F, CHFCl_3).

МС (XI): m/z (%) = 211 $[\text{M}+1]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$: С, 40,01; Н, 2,88; N, 13,33. Визначено: С, 40,26; Н, 2,70; N, 13,02.

2-Метил-1-[3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1H-піразол-5-іл]-1-пропанон (9a) + 2-метил-1-[3-(пентафтороетил)-1H-піразол-5-іл]-1-пропанон (9b)

Суміш 9a/9b=47/53 отримували у вигляді масла жовтого кольору (66 мг, 0,26 ммоль, 66 % вихід) згідно з методикою (реакція з DBU протягом 120 год. замість 24 год.) з використанням пентан/ EtOAc =5/ як елюенту при хроматографії. $R_f=0,4$.

^1H ЯМР (500 МГц; CDCl_3 ; Me_4Si), δ : 7,06 (с, 0,6H, CH, 9b), 7,03 (с, 0,4H, CH, 9a), 5,87 (дк, 0,4H, $^2J_{\text{H-F}}=55,5$ Гц, $^3J_{\text{H-F}}=7,5$ Гц, CHFCl_3 , 9a), 3,26 (м, 1H, CH, 9a+9b), 1,27 (д, $J=7,5$ Гц, 6H, CH, 9a+9b).

^{19}F ЯМР (375 МГц; CDCl_3 ; CFCl_3), δ : -79,1 (дд, $J=15,0$, 7,5 Гц, CHFCl_3 , 9a), -85,0 (т, $J=3,7$ Гц, CF_2CF_3 , 9b), -113,6 (д, $J=3,7$ Гц, CF_2CF_3 , 9b), -191,8 (дк, $J=45,1$, 11,3 Гц, CHFCl_3 , 9a).

МС (XI): m/z (%) = 239 $[\text{M}(9a)+1]^+$, 257 $[\text{M}(9b)+1]^+$.

Отриманий *in situ* 5-(фенілметил)-3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-піроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (10a)

Відповідний піразолін синтезували за методикою, вказаною в літературі. Відщеплення HF проводили в CDCl_3 (замість THF) як елюент при хроматографії NEt_3 (10 екв., замість DBU). Елімінування закінчувалось протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ^1H ЯМР. Продукт, однак, розкладається при додаванні води або при очищенні за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 , або Al_2O_3 .

^1H ЯМР (500 МГц; $\text{NEt}_3+\text{CDCl}_3$; Me_4Si), δ : 7,41 (д, $J=7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,33 (д, $J=7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,21 (т, $J=7,4$ Гц, 1H, Ph), 5,88 (дк, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=55,5$ Гц, $^3J_{\text{H-F}}=7,5$ Гц, CHFCl_3), 4,67 (с, 2H, CH_2).

Отриманий *in situ* 5-(4-метоксифеніл)-3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-піроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (11a)

Експеримент проводили аналогічно 10a.

^1H ЯМР (500 МГц; $\text{NEt}_3+\text{CDCl}_3$; Me_4Si), δ : 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2H, Ar), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 2H, Ar), 5,87 (дк, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=55,2$ Гц, $^3J_{\text{H-F}}=7,6$ Гц, CHFCl_3), 3,78 (с, 3H, CH_3).

Диметил 3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (12a) + диметил 3-(1,2,2,2-пентафторетил)-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (12b)

Суміш 12a/12b = 60/40 отримали у вигляді масла жовтого кольору, (65 мг, 0,22 ммоль, 56 % вихід) згідно з методикою з використанням пентан/ EtOAc =2/1 як елюенту при хроматографії. $R_f=0,6$.

^1H ЯМР (500 МГц; CDCl_3 ; Me_4Si), δ : 6,39 (дк, 0,6H, $^2J_{\text{H-F}}=55,5$ Гц, $^3J_{\text{H-F}}=7,5$ Гц, CHFCl_3 , 12a), 3,96-3,91 (4 с, 6H, CH_3 , 12a+12b).

^{19}F ЯМР (375 МГц; CDCl_3 ; CFCl_3), δ : -77,1 (дц, $J=15,0$, 7,5 Гц, CHFCl_3 , 12a), -84,0 (т, $J=3,7$ Гц, CF_2CF_3 , 12b), -112,6 (д, $J=3,7$ Гц, CF_2CF_3 , 12b), -197,8 (да, $J=45,1$, 11,3 Гц, CHFCl_3 , 12a).

МС (XI): m/z (%) = 285 $[\text{M}(12a)+1]^+$, 303 $[\text{M}(12b)+1]^+$.

Диметил 3-(1,2,2,2-тетрафторетил)-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (13a)+диметил 3-(1,2,2,2-пентафторетил)-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (13b)

Суміш 13a/13b отримували у вигляді масла жовтого кольору (78 мг, 0,24 ммоль, 61 % вихід) згідно з методикою (3,0 екв. DBU). Використовуючи пентан/ EtOAc =2/1 як елюент при хроматографії. $R_f=0,6$.

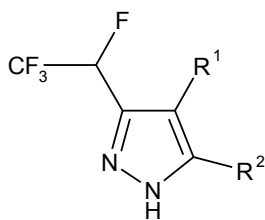
^1H ЯМР (500 МГц; CDCl_3 ; Me_4Si), δ : 6,35 (дк, 0,15H, $^2J_{\text{H-F}}=55,5$ Гц, $^3J_{\text{H-F}}=7,5$ Гц, CHFCl_3 , 13a), 4,40 (м, 4H, CH_2 , 13a+13b), 1,35 (т, $J=14,0$ Гц, 6H, CH_2 , 13a+13b).

^{19}F ЯМР (375 МГц; CDCl_3 ; CFCl_3), δ : -77,1 (дц, $J=15,0$, 7,5 Гц, CHFCl_3 , 13a), -84,0 (т, $J=3,7$ Гц, CF_2CF_3 , 13b), -112,6 (д, $J=3,7$ Гц, CF_2CF_3 , 13b), -197,8 (дк, $J=45,1$, 11,3 Гц, CHFCl_3 , 13a).

МС (XI): m/z (%) = 313 $[\text{M}(13a)+1]^+$, 331 $[\text{M}(13b)+1]^+$.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержання CF_3CHF -заміщених піразолів загальної формули (I):



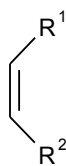
(I),

в якій R^1 являє собою H або COOR^3 ; R^2 являє собою H, $-\text{COOR}^3$, $-\text{COR}^4$ та $-\text{CN}$; R^3 являє собою H або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл₂;5 R^4 являє собою H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл або $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$;

або R^1 та R^2 можуть бути об'єднані разом утворюючи 5-членну циклічну систему, що містить N як елемент кільця, і де кільце необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилу, де $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкільний та $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арильний фрагмент необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних

10 з галогену, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкілу, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилу, $-\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкілу;

в якому алкени загальної формули (II):



(II),

в якій R^1 та R^2 є такими як визначено вище;

вводять в реакцію з $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$, що одержують in situ реакцією $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ з NaNO_2 , з одержанням проміжних C_2F_5 -заміщених піразолінів, які обробляють органічною основою з одержанням CF_3CHF -заміщених піразолів загальної формули (I).

15 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ використовують у формі гідрохлориду і реакцію одержання $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ проводять у суміші метиленхлориду та води.3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як органічну основу використовують DBU.

20

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601