

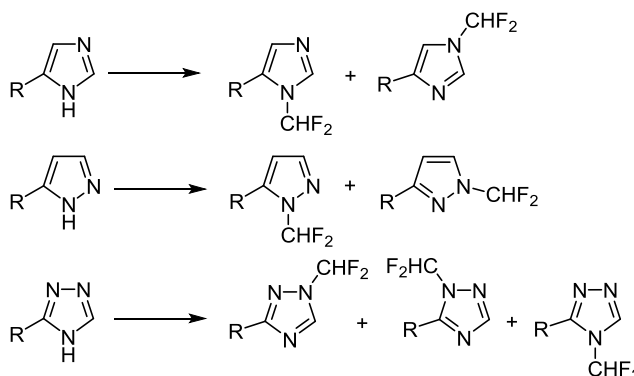
N-Дифторметилирование монозамещенных полиидентных азолов

Кирилл И. Петко^{1*}, Тарас М. Соколенко¹, Андрей А. Филатов¹,
Виталий В. Половинко², Эдуард Б. Русанов¹,
Вадим А. Дудко², Юрий Л. Ягупольский¹

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: kirpet@ukr.net

² НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина

Поступило 29.01.2019
Принято после доработки 6.03.2019



Исследовано *N*-дифторметилирование монозамещенных полиидентных азолов (имидазолов, пиразолов и 1,2,4-триазолов), имеющих два или три реакционных центра. Показано влияние заместителей и условий реакций на соотношение образующихся продуктов. В большинстве случаев разделены полученные смеси изомеров. Целевые продукты, содержащие в цикле атомы галогена, аминную или карбоксильную группу, могут служить ценными исходными соединениями в синтезе практически полезных веществ.

Ключевые слова: имидазолы, пиразолы, 1,2,4-триазолы, дифторметилирование, разделение изомеров.

Соединения, содержащие дифторметильную группу, являются одними из самых популярных в производстве лекарственных и используемых в сельском хозяйстве препаратов, а также других полезных продуктов.^{1,2} Дифторметильная группа обладает значительной липофильностью и при этом способна к образованию водородных связей.³ Препараты с дифторметокси- или дифторметилсульфанилгруппами часто обладают низкой токсичностью. Это во многом определяет возможность применения таких препаратов в медицине. В частности, в медицинской практике используются препараты, содержащие в молекуле дифторметильную группу: анестетик десфлюран, гипотензивный препарат форион (риосидин, риодипин), средство от язвы желудка пантопразол, средство от псориаза дифторант. На стадии медицинских исследований находится

препарат антагонист нейропептида Y, содержащий фрагмент NCHF₂.⁴ Ингибиторы энзимов – производные *N*-(дифторметил)пиридин-2(1*H*)-она – привлекают внимание исследователей как потенциальные лекарственные средства.⁵ В сельскохозяйственной химии уже давно зарекомендовали себя гербициды сульфентразон и карфентразон-этил, являющиеся *N*-дифторметильными производными 1,2,4-триазол-5-она. Высокую гербицидную активность проявляют и некоторые другие производные *N*-дифторметилазолов.^{6–8}

Дифторметилирование органических соединений может проводиться в многокилограммовых масштабах с использованием таких дешевых реагентов, как хлордифторметан (фреон-22) или фтороформ.⁹ Дифторметилированию фенолов, тиофенолов, азолов и других гетероциклических соединений посвящен ряд обзоров.^{10–12}

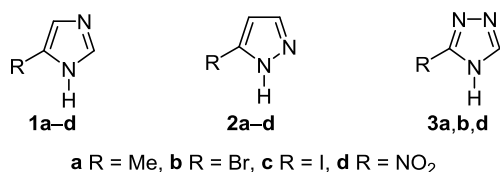


Рисунок 1. Исходные азолы в синтезе *N*-дифторметильных производных.

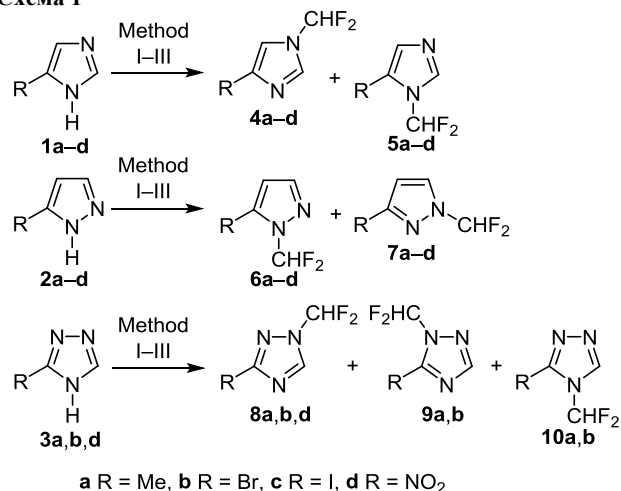
Дифторметилирование амбидентных (полиидентных) гетероциклических систем, как правило, приводит к смеси изомеров.^{13–16} Разделение таких смесей для получения практически полезных продуктов является принципиальной задачей и требует дополнительных исследований. Однако в случае простейших монозамещенных азолов такие исследования или вообще не проводились, или изомеры не удалось разделить. Так, продукты *N*-дифторметилирования 4(5)-метилимидазола описаны как неразделимая смесь.¹³

В настоящей работе мы провели систематическое исследование *N*-дифторметилирования монозамещенных полиидентных азолов. Исходными соединениями служили простейшие азолы: имидазолы **1a–d**, пиразолы **2a–d**, 1,2,4-триазолы **3a,b,d**, содержащие по одному заместителю (рис. 1). *N*-Дифторметильные производные таких гетероциклов могут служить важными прекурсорами в синтезе других практически полезных веществ.

Для исследования зависимости между свойствами гетероцикла и условиями дифторметилирования нами были выбраны заместители различной электронной природы. Были проверены три различных метода проведения реакции (схема 1, табл. 1). Метод I: дифторметилирование действием фреона-22 с использованием 50% водного раствора KOH и ТГФ в качестве органического растворителя. Реакцию проводили в присутствии катализатора межфазного переноса (18-краун-6) при температуре 30–40 °С (без внешнего нагревания). Метод II: дифторметилирование действием фреона-22 в присутствии K₂CO₃ при более высокой температуре (90–100 °С) и в более полярном растворителе (ДМФА). Метод III: дифторметилирование действием хлордифторацетата натрия в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при 130–140 °С. Особенностью последнего метода, кроме более высокой температуры, является скорость протекания реакции – всего около 3–4 мин.

Оказалось, что производные имидазола с метильной группой и с атомами галогена **1a–c** являются в условиях дифторметилирования весьма чувствительными к высоким температурам и избытку щелочи. Получить *N*-дифторметильные производные этих гетероциклов с высокими выходами можно только используя условия метода I. При этом раствор щелочи необходимо добавлять постепенно и использовать не более 2.2 экв. основания. В противном случае, как и в случаях методов II и III, происходит значительное осмоление, и выходы целевых продуктов резко снижаются. Кроме того, в случае соединений **4a** и **5a** при использовании методов II и III целевые продукты очень сложно отделить от растворителя (ДМФА). Они имеют

Схема 1



Method I: CHClF₂, 50% aq KOH, THF/18-crown-6, 30–40 °С
 II: CHClF₂, K₂CO₃, DMF, 90–100 °С
 III: ClF₂CCOONa, K₂CO₃, DMF, 130–140 °С

близкую температуру кипения и заметную растворимость в воде. Соотношение изомеров **4** и **5** (определялось по спектрам ЯМР ¹⁹F после водной обработки и экстракции) во всех случаях было близко к 1:1, и лишь в случае иодопроизводных имидазола преобладал изомер **4c**, что объясняется стерическими факторами. Ранее соединения **4a** и **5a** были описаны как неразделимая смесь с температурой кипения 64–65 °С (10 торр).¹³ Нами найдено, что эти продукты могут быть разделены фракционной перегонкой в многограммовых количествах. Однако требуется использование очень эффективного дефлегматора вследствие близких температур кипения изомеров. Так, изомер **4a** имеет температуру кипения 61–62 °С (10 мм рт. ст.) и в чистом виде представляет собой кристаллы с т. пл. 27–29 °С, а изомер **5a** имеет температуру кипения 67–68 °С (10 мм рт. ст.). В спектрах ЯМР изомера **5a** сигнал метильной группы смещен в более слабое поле, по сравнению с аналогичным сигналом изомера **4a**, из-за соседства акцепторной дифторметильной группы. Окончательно строение изомера **5a** было подтверждено экспериментом SELNOESY. Был обнаружен эффект Оверхаузера при насыщении сигнала метильной группы на сигналах протона группы CHF₂.

Имидазолы **1b,c**, содержащие атомы галогена, при дифторметилировании образуют смеси изомеров с большей разницей в температурах кипения. Их разделение уже не вызывает затруднений при фракционной разгонке с обычным дефлегматором. Более легкокипящими изомерами, в отличие от метильных производных (более летучий изомер **4a**), оказались соединения **5b,c** – продукты другой конфигурации. В случае иодопроизводных более летучий изомер **5c** имеет температуру плавления 65 °С и может быть разделен с более высококипящим изомером **4c** возгонкой с дефлегматором. Доказательство строения изомеров **5b,c** было проведено экспериментами ЯМР ¹H–¹³C HМВС, при которых обнаружилась корреляция между сигналом протона

Таблица 1. Продукты *N*-дифторметилирования монозамещенных азолов, выходы и соотношения изомеров

Исходный азол	Продукты реакции (метод разделения)	Метод I		Метод II		Метод III	
		Выход смеси изомеров, %	Соотношение изомеров, %	Выход смеси изомеров, %	Соотношение изомеров, %	Выход смеси изомеров, %	Соотношение изомеров, %
1a	4a + 5a (*)	48	50:50	22* ⁴	50:50	Осмоление	–
1b	4b + 5b (*)	80	50:50	24	60:40	15	65:35
1c	4c + 5c (*)	56	55:45	15	70:30	Осмоление	–
1d	4d + 5d (**)	0	–	12	85:15	54	100:0
2a	6a + 7a (***)	60	50:50	25* ⁴	50:50	30* ⁴	50:50
2b	6b + 7b (**)	90	50:50	55	45:55	50	40:60
2c	6c + 7c (**)	92	50:50	48	40:60	45	35:65
2d	6d + 7d (*)	93	5:95	80	10:90	75	15:85
3a	8a + 9a + 10a (***)	12	45:35:20	25* ⁴	50:40:10	42* ⁴	55:40:5
3b	8b + 9b + 10b (*)	14	50:40:10	26	55:35:10	32	75:20:5
3d	8d	0	–	0	–	69	100:0:0

* Изомеры разделены фракционной разгонкой.

** Изомеры разделены хроматографически.

*** Изомеры не разделены.

*⁴ Продукт содержит примесь растворителя (ДМФА).

группы CHF₂ и самым сильнополюсным сигналом атома углерода C-5, связанного с атомом галогена.

В отличие от имидазолов **1a–c**, 5-нитроимидазол (**1d**) не вступает в реакцию дифторметилирования в условиях метода I. Калиевая соль нитроимидазола **1d** низконуклеофильна и не реагирует с фреон-22 без нагревания при использовании 50% водного раствора щелочи. Применение более высоких температур (метод II) приводит к образованию продуктов дифторметилирования с невысокой конверсией. В результате с низким выходом была получена смесь изомеров **4d** и **5d** со значительным преобладанием изомера **4d**, которая была разделена хроматографически. Однако использование метода III привело к получению только одного целевого продукта **4d** с выходом 54%. Данное соединение было получено ранее действием (трифторметил)-триметилсилана на имидазол **1d** в присутствии LiI при 170 °C. Физические константы и данные спектров ЯМР соединения **4d** соответствуют литературным данным.¹⁷

По сравнению с имидазолами **1a–c**, производные пиразолов **2a–c**, содержащие метильную группу и атомы галогенов, более стабильны в щелочных условиях. Проведение их *N*-дифторметилирования может проходить как в мягких, так и в жестких условиях. Во всех случаях осмоление наблюдается в значительно меньшей степени. В результате реакции дифторметилирования метилпиразола **2a** (по методам I–III) во всех случаях образуется смесь изомеров **6a** и **7a** в соотношении 1:1. В случае галогенпиразолов **6b,c** и **7b,c** соотношение несколько изменяется при более жестких условиях реакции: наблюдается тенденция увеличения содержания менее стерически затрудненных изомеров **7b,c**. Продукты *N*-дифторметилирования 3-метилпиразола (соединения **6a** и **7a**) весьма летучи и нам не удалось эффективно отделить их от растворителя (ДМФА) при использовании методов II и III. Использование метода I позволяет отделить полученные продукты от ТГФ (хотя и с некоторыми потерями), однако сами изомеры **6a** и **7a**, как и содержащие атомы

галогенов изомеры **6b,c** и **7b,c**, имеют очень близкие температуры кипения. Нам не удалось выделить соединения **6a–c** и **7a–c** в индивидуальном состоянии методом фракционной перегонки. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии не позволяет разделить изомеры **6a** и **7a**, вследствие высокой летучести продуктов, однако соединения **6b**, **7b**, **6c** и **7c** были выделены из смесей изомеров в индивидуальном состоянии.

Строение соединений **6b** и **7c** было подтверждено экспериментами ¹H–¹³C НМВС, где обнаруживалась корреляция между сигналом протона группы CHF₂ и самым сильнополюсным сигналом углерода C-5 (связанным с атомом брома) – в случае соединения **6b**, и самым слабополюсным сигналом СН (C-5) – в случае соединения **7c**.

3-Нитропиразол (**2d**), в отличие от 5-нитроимидазола (**1d**), легко вступает в реакцию дифторметилирования под действием фреона-22 по методу I. При этом с высоким выходом образуется в основном более стабильный изомер **7d** и лишь 5–6% примеси другого изомера **6d**. При использовании более жестких условий (методы II и III), в отличие от 5-нитроимидазола (**1d**), выходы целевых продуктов несколько снижаются, а в смеси изомеров увеличивается содержание изомера **6d** до 10% в случае метода II, и до 15% в случае метода III. *N*-Дифторметилпиразолы **6d** и **7d**, содержащие нитрогруппу, в отличие от упомянутых выше соединений **6a–c** и **7a–c**, могут быть разделены фракционной перегонкой. Строение соединения **7d** подтверждено экспериментом SELNOESY. При насыщении сигнала протона у атома C-5 проявляется эффект Оверхаузера на сигналах группы CHF₂, а при насыщении сигнала при атоме C-4 ЯЭО не проявляется. В случае альтернативного изомера эффект не проявлялся бы в обоих случаях.

Дифторметилирование монозамещенных производных 1,2,4-триазола **3a,b**, содержащих метильную группу или атом брома, в условиях метода I проходит с низкими выходами из-за низкой нуклеофильности

гетероцикла. Более полная конверсия происходит при применении методов II и III. Во всех случаях реакция приводит к смесям, содержащим все три возможных изомера, а выделение целевых продуктов осложняется их значительной летучестью и заметной растворимостью в воде. В результате нам не удалось выделить в индивидуальном состоянии продукты *N*-дифторметилирования метил-1,2,4-триазола (**3a**). Смесь соединений **8a**, **9a** и **10a** имеет температуру кипения 127–135 °С.

После фракционной перегонки и двух кристаллизаций из трех изомерных продуктов дифторметилирования бромтриазола **3b** были выделены в незначительных количествах в индивидуальном состоянии соединения **8b** и **9b**. Соединение **8b** оказалось единственным среди полученных нами *N*-дифторметилазолов, для которого удалось вырастить подходящие для РСА кристаллы, поэтому его строение было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Распределение длин связей и валентных углов в триазольном цикле типично для подобных систем и не имеет особенностей, а сам цикл планарен (средне-квадратичное отклонение атомов, лежащих в плоскости цикла, не превышает 0.0052(28) Å). Длина связи N(2)–C(3) 1.440(6) Å близка к стандартному значению одинарной связи C–N, которое составляет 1.45 Å.

Строение соединения **9b** подтверждено двумя экспериментами ^1H - ^{13}C НМВС и ^1H - ^{15}N НМВС. В спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **9b** видна корреляция между сигналом протона дифторметильной группы и самым сильнопольным сигналом атома углерода (связанного с атомом брома). Это указывает на расположение группы CHF₂ около одного из двух атомов азота, соседствующих с положением, в котором находится атом брома. В эксперименте ^1H - ^{15}N НМВС присутствует корреляция между сигналом протона группы CHF₂ и двумя сигналами атомов азота, что указывает на ее расположение около одного из двух соседствующих атомов азота.

В отличие от метил- и бромтриазолов **3a,b**, 3-нитро-1,2,4-триазол (**3d**) практически не вступает в реакцию с фреоном-22 в условиях методов I и II, однако с высоким выходом реагирует по методу III, образуя только один изомер **8d**. Строение соединения **8d** подтверждено экспериментами ^1H - ^{15}N НМВС и SELNOESY. Обнаружена корреляция между сигналом протона группы CHF₂ и двумя сигналами атомов азота, что указывает на наличие дифторметильной группы у одного из соседствующих атомов азота. Регистрация эффекта Оверхаузера на сигналах протона группы CHF₂ при насыщении сигнала протона гетероцикла однозначно доказывает строение соединения **8d**.

Несмотря на наличие четырех атомов азота в молекуле, соединение **8d**, в отличие от недавно описанного нами 2-дифторметилтетразола,¹⁸ не является взрывоопасным, перегоняется при пониженном давлении и выдерживает нагревание до 150 °С без разложения. При более высоких температурах соединение **8d** разлагается без взрыва.

Полученные нами нитро- и галогензамещенные *N*-дифторметилазолы открывают возможности даль-

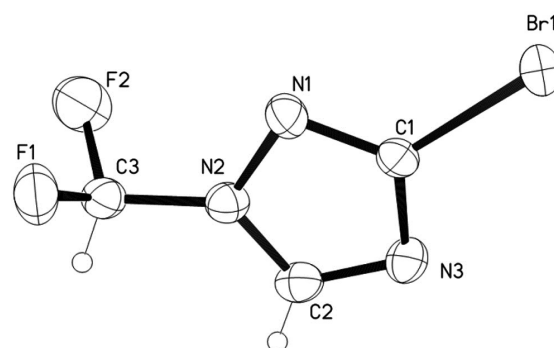
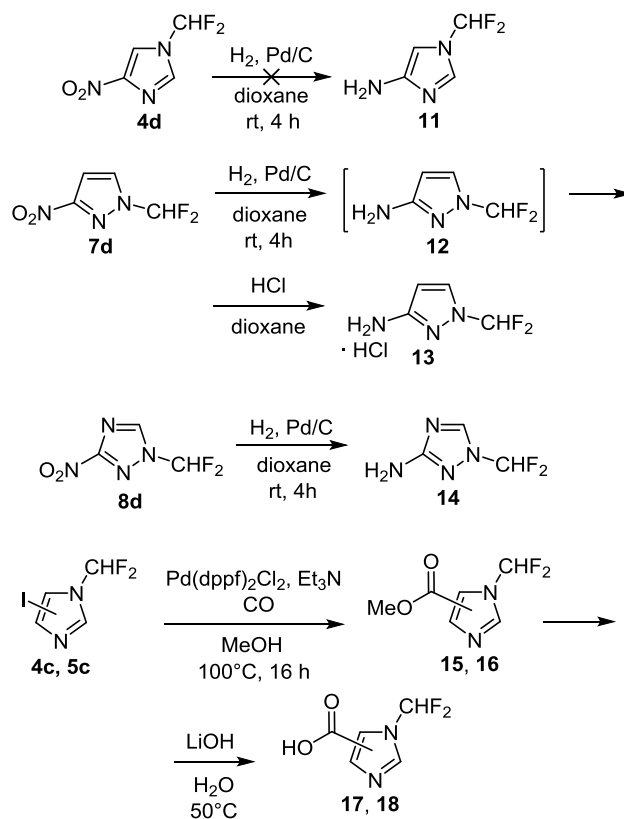


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **8b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

нейшей функционализации молекул, синтезу соответствующих аминов и карбоновых кислот.

N-Дифторметилазолы, содежащие аминогруппу в гетероцикле, практически не описаны. Введение в гетероцикл аминогруппы (сильного донорного заместителя) понижает гидролитическую устойчивость дифторметильной группы, в связи с чем такие аминокислотные производные, как правило, нестабильны. Нами была исследована возможность восстановления нитрогруппы в соединениях **4d**, **7d** и **8d** (схема 2). Восстановление проводили каталитическим гидрированием в присутствии палладия (10% Pd/C). Оказалось, что аминокислотное *N*-дифторметилимидазола **11** нестабильно уже в растворе и нам не удалось выделить амин ни в виде свободного основания, ни в виде гидрохлорида.

Схема 2



Аминопроизводное *N*-дифторметилпиразола **12** более устойчиво и может существовать в растворе, однако при выделении разлагается. Действием газообразного HCl был получен устойчивый гидрохлорид **13**. Наиболее устойчивым за счет более акцепторного триазольного цикла является 1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-амин (**14**). Конкретное соединение может быть выделено, очищено возгонкой при пониженном давлении и храниться длительное время без разложения.

Наличие в молекуле карбоксильной функции позволяет легко синтезировать большое количество производных, а именно солей, амидов и сложных эфиров. Нами была изучена возможность введения карбоксильной группы в исследуемые производные *N*-дифторметилазолов. Иодопроизводные имидазола **4с** и **5с** были введены в реакцию карбонилирования действием CO в MeOH в присутствии катализатора (Pd(dppf)₂Cl₂) при 100 °С. В результате были получены эфиры **15** и **16**, которые были гидролизованы в соответствующие карбоновые кислоты **17** и **18**.

Таким образом, нами исследованы некоторые зависимости *N*-дифторметилирования полидентных азолов, имеющих два или три реакционных центра. Полученные продукты, содержащие в цикле атомы галогена, аминную или карбоксильную группу, могут служить важными исходными соединениями в синтезе практически полезных веществ.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker Avance 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ¹⁹F зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DRX 500 (470 МГц для соединений **5d**, **13**, **14**, **16–18**, 376 МГц для остальных соединений), внутренний стандарт CCl₃F (δ 0 м. д.). Спектры ЯМР ¹³C (125 МГц) и двумерные спектры ¹H–¹³C НМВС (125 МГц) и ¹H–¹⁵N НМВС (41 МГц) зарегистрированы на приборе Bruker Avance DRX 500. Элементный анализ выполнен в лаборатории аналитической химии Института органической химии НАН Украины. Содержание галогенов определено по методу Шённера.¹⁹ Температуры плавления определены в открытом капилляре и не исправлены. Хроматографическое разделение изомеров проведено на приборе COMPANION, снабженным УФ детектором (λ 254 нм), с использованием колонки с силикагелем 70–230 меш (Aldrich), элюент гексан–МТБЭ, 20:1. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol 254 (визуализация в УФ свете при λ 254 нм).

Дифторметилирование азолов. Синтез *N*-дифторметилимидазолов (общая методика). Метод I. Через раствор 0.3 моль имидазола **1a–c** и 2.0 г (7.57 ммоль) 18-краун-6 в 400 мл ТГФ пропускают ток фреона-22 до насыщения, а затем при интенсивном перемешивании в токе фреона-22 по каплям добавляют раствор 40.0 г (0.7 моль) КОН в 40 мл H₂O с такой скоростью, чтобы температура в реакционной среде не поднималась выше 40 °С. Перемешивают до прекращения поглощения газа, добавляют 1 л H₂O и 500 мл МТБЭ, встряхи-

вают, органический слой отделяют, промывают H₂O (3 × 300 мл), сушат над K₂CO₃, растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток подвергают фракционной перегонке.

Синтез *N*-дифторметилпиразолов и *N*-дифторметил-1,2,4-триазолов (общая методика). Метод I. К перемешиваемому раствору 0.2 моль азота **2a–d** или **3a,b** и 1.0 г (3.78 ммоль) 18-краун-6 в 200 мл ТГФ в один прием добавляют раствор 60 г (1.0 моль) КОН в 60 мл H₂O. В случае нитропиразола образуется обильный осадок нитропиразолида калия, который постепенно растворяется по мере прохождения реакции. Через реакционную смесь барботируют фреон-22 при интенсивном перемешивании до прекращения поглощения газа при 40–45 °С (саморазогрев). Добавляют 300 мл H₂O и 200 мл МТБЭ, встряхивают, органический слой отделяют и промывают H₂O (3 × 300 мл), сушат над K₂CO₃, растворитель упаривают при пониженном давлении (в случае смесей соединений **6a** и **7a**, а также **8a**, **9a** и **10a** с дефлегматором), остаток перегоняют.

Дифторметилирование азолов (общая методика). Метод II. К раствору 0.2 моль соответствующего азота в 100 мл ДМФА при перемешивании присыпают 56.0 г (0.4 моль) свежeproкаленного K₂CO₃ и пропускают ток фреона-22 (при интенсивном перемешивании), постепенно поднимая температуру до 90–100 °С, и продолжают барботировать фреон при этой температуре до прекращения поглощения газа (около 2 ч). Добавляют 300 мл H₂O и 200 мл МТБЭ, встряхивают, органический слой отделяют, водный экстрагируют МТБЭ (2 × 300 мл), органические вытяжки объединяют и промывают H₂O (5 × 300 мл), сушат над K₂CO₃, растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток подвергают фракционной перегонке или разделяют хроматографически.

Дифторметилирование азолов (общая методика). Метод III. Смесь 0.2 моль азота, 60.8 г (0.4 моль) ClF₂CCO₂Na и 56.0 г (0.4 моль) прокаленного K₂CO₃ в 150 мл ДМФА (в колбе емкостью не менее 1 л) интенсивно перемешивают, постепенно поднимая температуру до 110–120 °С. При этой температуре начинается резкая экзотермическая реакция с интенсивным выделением газа, закипанием и вспениванием реакционной смеси. Температура реакционной смеси самопроизвольно поднимается до 130–140 °С. Через 2–3 мин выделение газа прекращается, реакционную смесь охлаждают, добавляют 350 мл H₂O. Целевой продукт экстрагируют МТБЭ (5 × 300 мл), органические вытяжки промывают 300 мл H₂O, сушат над K₂CO₃, растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют при пониженном давлении. При разделении смеси соединений **8b**, **9b** и **10b** проводят разгонку с дефлегматором при пониженном давлении (10 мм рт. ст.), отсекая сначала фракцию с т. кип. 55–57 °С (обогащенную изомером **9b** и содержащую небольшую примесь ДМФА), а затем фракцию с т. кип. 67–68 °С (обогащенную изомером **8b**). Обе фракции представляют собой полутвердую легкоплавкую массу. После двух кристаллизаций из смеси гексан–CH₂Cl₂, 5:1 из каждой

фракции получают 5–6 г чистого соединения **8b** (выход 12–15%) и 1–2 г чистого соединения **9b** (выход 2–5%).

1-Дифторметил-4-метил-1H-имидазол (4a). Бесцветные кристаллы, т. пл. 27–28 °С, т. кип. 61–62 °С (10 мм рт. ст.) (т. кип. 65–66 °С (10 торр)⁹). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 6.82 (1H, с, CH); 7.00 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.61 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 12.9 (CH₃); 107.7 (т, J = 245.0, CHF₂); 110.6; 133.3; 139.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –91.7 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 45.70; Н 4.60; N 21.33. C₅H₆F₂N₂. Вычислено, %: С 45.46; Н 4.58; N 21.20.

1-Дифторметил-5-метил-1H-имидазол (5a). Бесцветная жидкость, т. кип. 67–68 °С (10 мм рт. ст.) (т. кип. 65–66 °С (10 торр)⁹). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 6.80 (1H, с, CH); 7.01 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.67 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 8.7 (CH₃); 108.2 (т, J = 246.0, CHF₂); 125.8; 128.3; 134.2. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –93.5 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 45.65; Н 4.49; N 21.28. C₅H₆F₂N₂. Вычислено, %: С 45.46; Н 4.58; N 21.20.

4-Бром-1-(дифторметил)-1H-имидазол (4b). Бесцветные кристаллы, т. пл. 31–32 °С, т. кип. 103–105 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.09 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.26 (1H, с, CH); 7.74 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 107.4 (т, J = 247.0, CHF₂); 114.1; 117.1; 134.0. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –92.7 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 24.61; Н 1.49; Br 40.78. C₄H₃BrF₂N₂. Вычислено, %: С 24.39; Н 1.54; Br 40.56.

5-Бром-1-(дифторметил)-1H-имидазол (5b). Бесцветная жидкость, т. кип. 69–71 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.05 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.07 (1H, с, CH); 7.95 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 99.5; 107.9 (т, J = 245.0, CHF₂); 130.7; 134.9. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –94.7 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 24.22; Н 1.69; Br 40.37. C₄H₃BrF₂N₂. Вычислено, %: С 24.39; Н 1.54; Br 40.56.

1-(Дифторметил)-4-иод-1H-имидазол (4c). Бесцветные кристаллы, т. пл. 34–35 °С, т. кип. 82–84 °С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.07 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.32 (1H, с, CH); 7.71 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 83.7; 107.2 (т, J = 246.0, CHF₂); 120.1; 135.6. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –92.4 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 19.61; Н 1.29; I 51.88. C₄H₃IF₂N₂. Вычислено, %: С 19.69; Н 1.24; I 52.01.

1-(Дифторметил)-5-иод-1H-имидазол (5c). Бесцветные кристаллы, т. пл. 64–65 °С (гексан), т. кип. 58–60 °С (0.5 мм рт. ст., возг.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.07 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.19 (1H, с, CH); 8.00 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 63.9; 109.4 (т, J = 247.0, CHF₂); 136.9; 137.9. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –94.0 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 19.55; Н 1.32; I 51.91. C₄H₃IF₂N₂. Вычислено, %: С 19.69; Н 1.24; I 52.01.

1-(Дифторметил)-5-нитро-1H-имидазол (5d). Желтая жидкость. Не перегнано (малое количество), после

хроматографического разделения очищено от растворителя (МТБЭ–гексан) выдерживанием в вакууме (0.5 мм рт. ст.) в течение 1 ч при 20 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.80 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 8.02 (1H, с, CH); 8.05 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 107.9 (т, J = 246.0, CHF₂); 133.7; 137.2; 138.1. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –94.9 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 29.70; Н 1.61; N 25.54. C₄H₃F₂N₃O₂. Вычислено, %: С 29.46; Н 1.85; N 25.77.

1-(Дифторметил)-5-метил-1H-пиразол (6a) и 1-(дифторметил)-3-метил-1H-пиразол (7a), неразделенная смесь. Бесцветная жидкость, т. кип. 113–114 °С (760 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.29 (3H, с, CH₃); 2.44 (3H, с, CH₃); 6.13 (1H, с, CH); 6.22 (1H, с, CH); 7.10 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.21 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.46 (1H, с, CH); 7.68 (1H, с, CH).

5-Бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол (6b). Бесцветная жидкость, т. кип. 90–92 °С (75 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 6.47 (1H, с, CH); 7.19 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.70 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 110.3 (т, J = 247.0, CHF₂); 111.4; 112.2; 143.2. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –95.3 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 24.27; Н 1.59; Br 40.44. C₄H₃BrF₂N₂. Вычислено, %: С 24.39; Н 1.54; Br 40.56.

3-Бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол (7b). Бесцветная жидкость, т. кип. 90–92 °С (75 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 6.44 (1H, с, CH); 7.11 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.69 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 110.3 (т, J = 247.0, CHF₂); 111.8; 128.5; 129.5. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –94.7 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 24.33; Н 1.48; Br 40.87. C₄H₃BrF₂N₂. Вычислено, %: С 24.39; Н 1.54; Br 40.56.

1-(Дифторметил)-5-иод-1H-пиразол (6c). Бесцветная жидкость, т. кип. 82–83 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 6.56 (1H, с, CH); 7.21 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 7.63 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 75.0; 111.3 (т, J = 245.0, CHF₂); 119.3; 143.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –93.5 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 19.61; Н 1.16; I 51.95. C₄H₃IF₂N₂. Вычислено, %: С 19.69; Н 1.24; I 52.01.

1-(Дифторметил)-3-иод-1H-пиразол (7c). Бесцветная жидкость, т. кип. 82–83 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 6.75 (1H, с, CH); 7.72 (1H, т, J = 60.0, CHF₂); 8.17 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 98.0; 109.3 (т, J = 246.0, CHF₂); 116.8; 127.0. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –94.7 (д, J = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 19.78; Н 1.51; I 52.11. C₄H₃IF₂N₂. Вычислено, %: С 19.69; Н 1.24; I 52.01.

1-(Дифторметил)-5-нитро-1H-пиразол (6d). Бледно-желтая жидкость, т. кип. 45–46 °С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.18 (1H, д, J = 2.0, CH); 7.75 (1H, д, J = 2.0, CH); 7.82 (1H, т, J = 60.0, CHF₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 108.5 (т, J = 247.0, CHF₂); 109.2; 141.2; 146.3. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): –96.9 (д, J = 60.0, CHF₂).

Найдено, %: С 29.37; Н 1.71; N 25.81. $C_4H_3F_2N_3O_2$. Вычислено, %: С 29.46; Н 1.85; N 25.77.

1-(Дифторметил)-3-нитро-1H-пиразол (7d). Бесцветные кристаллы, т. пл. 29–30 °С, т. кип. 58–59 °С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.04 (1H, д, $J = 2.0$, CH); 7.24 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 7.93 (1H, д, $J = 2.0$, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 104.6; 110.2 (т, $J = 245.0$, CHF_2); 129.9; 157.3. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): –96.1 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 29.62; Н 1.55; N 25.61. $C_4H_3F_2N_3O_2$. Вычислено, %: С 29.46; Н 1.85; N 25.77.

1-(Дифторметил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол (8a), 1-(дифторметил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол (9a), 4-(дифторметил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол (10a), неразделенная смесь. Бесцветная жидкость, т. кип. 127–135 °С (760 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.42 (3H, с, CH_3); 2.44 (3H, с, CH_3); 2.49 (3H, с, CH_3); 7.13 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 7.18 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 7.25 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 7.82 (1H, с, CH); 7.96 (1H, с, CH); 8.40 (1H, с, CH).

3-Бром-1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол (8b). Бесцветные кристаллы, т. пл. 53–54 °С, т. кип. 68–69 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.15 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 8.37 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 108.7 (т, $J = 247.0$, CHF_2); 142.3; 143.1. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): –97.2 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 17.97; Н 1.09; Br 40.24. $C_3H_2BrF_2N_3$. Вычислено, %: С 18.20; Н 1.02; Br 40.36.

5-Бром-1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол (9b). Бесцветные кристаллы, т. пл. 48–49 °С, т. кип. 55–57 °С (10 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.24 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 7.94 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 108.7 (т, $J = 247.0$, CHF_2); 128.1; 153.7. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): –97.3 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 17.91; Н 0.97; Br 40.57. $C_3H_2BrF_2N_3$. Вычислено, %: С 18.20; Н 1.02; Br 40.36.

1-(Дифторметил)-3-нитро-1H-1,2,4-триазол (8d). Бледно-желтая жидкость, т. кип. 82–83 °С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.39 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 8.68 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 108.7 (т, $J = 247.0$, CHF_2); 143.3; 162.6. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): –97.7 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 21.75; Н 1.11; N 34.24. $C_3H_2F_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 21.96; Н 1.23; N 34.15.

Синтез N-дифторметиламиноазолов 13, 14. К раствору 0.1 моль соединения **7d** или **8d** в 100 мл свободного от перекисей диоксана при перемешивании добавляют 1 г 10% Pd/C. Колбу вакуумируют, а затем заполняют H_2 . Перемешивают в атмосфере H_2 до прекращения поглощения газа (около 4 ч), катализатор отфильтровывают. В случае восстановления производного нитропиразола **7d** через раствор соответствующего амина **12** пропускают ток газообразного HCl до прекращения поглощения газа, выпавший осадок отфильтровывают, промывают МТБЭ, сушат при 80 °С на воздухе. В случае восстановления производного нитротриазола **8d** раствори-

тель упаривают при пониженном давлении, продукт возгоняют в вакууме (0.5 мм рт. ст.) при 100–120 °С.

1-(Дифторметил)-1H-пиразол-3-амин гидрохлорид (13). Выход 14.0 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 162–164 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 6.38 (1H, с, CH); 6.80–6.93 (3H, уш. с, NH_3^+); 7.78 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 8.24 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 102.0; 110.2 (т, $J = 247.0$, CHF_2); 132.6; 146.9. Спектр ЯМР ^{19}F ($DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): –94.5 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 27.95; Н 3.44; N 24.65. $C_4H_6ClF_2N_3$. Вычислено, %: С 28.33; Н 3.57; N 24.78.

1-(Дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин (14). Выход 12.0 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 90–91 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 5.85 (2H, с, NH_2); 7.61 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 8.49 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 108.7 (т, $J = 247.0$, CHF_2); 144.3; 165.7. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): –96.7 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 25.95; Н 3.04; N 41.55. $C_3H_4F_2N_4$. Вычислено, %: С 26.80; Н 3.01; N 41.78.

Синтез метиловых эфиров 1-(дифторметил)-1H-имидазол-4(или 5)-карбоновых кислот 15, 16 (общая методика). В 50 мл сухого MeOH растворяют 2 г (8.0 ммоль) соединения **4c** или **5c**, добавляют 1 г (9.6 ммоль) Et_3N , а затем 200 мг (3 моль. %) $Pd(dppf)Cl_2$ и герметично закрывают в реакторе высокого давления. В реактор нагнетают CO (40 атм) и нагревают при 100 °С при перемешивании в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыточное давление сбрасывают, реакционную смесь упаривают при пониженном давлении досуха, добавляют 50 мл H_2O и экстрагируют $EtOAc$ (2 \times 30 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Полученную смесь очищают методом флеш-хроматографии, элюент $EtOAc$ –гексан, 1:4.

Метилловый эфир 1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (15). Выход 0.74 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 91–92 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, OCH_3); 7.30 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 7.89 (1H, с, CH); 7.90 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 51.9 (CH_3); 108.4 (т, $J = 245.0$, CHF_2); 121.1; 134.9; 135.4; 162.4 (CO). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): –93.3 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 40.78; Н 3.55; N 15.72. $C_6H_6F_2N_2O_2$. Вычислено, %: С 40.92; Н 3.43; N 15.91.

Метилловый эфир 1-(дифторметил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (16). Выход 0.93 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 53–54 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 3.83 (3H, с, OCH_3); 7.70 (1H, с, CH); 7.87 (1H, т, $J = 60.0$, CHF_2); 8.05 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 52.2 (CH_3); 107.8 (т, $J = 245.0$, CHF_2); 121.1; 138.1; 138.4; 159.9 (CO). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): –94.4 (д, $J = 60.0$, CHF_2). Найдено, %: С 40.78; Н 3.55; N 15.72. $C_6H_6F_2N_2O_2$. Вычислено, %: С 40.92; Н 3.43; N 15.91.

Синтез карбоновых кислот 17, 18 (общая методика). В 20 мл H_2O суспендируют 0.93 г (5.2 ммоль) соединения **15** или **16**, добавляют 0.24 г (5.7 ммоль) LiOH и

нагревают при 50 °С до полного растворения. После охлаждения раствор подкисляют 10% раствором HCl до pH 1–2. Полученный осадок фильтруют, промывают H₂O (2 × 20 мл) и сушат на воздухе при 80 °С. Применение NaOH в качестве основания также приводит к целевым продуктам, однако с более низкими выходами (60–65%).

1-(Дифторметил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота (17). Выход 0.72 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 235–236 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.82 (1H, т, *J* = 60.0, CHF₂); 8.19 (1H, с, CH); 8.24 (1H, с, CH); 10.0–11.0 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 109.1 (т, *J* = 245.0, CHF₂); 122.3; 135.5; 136.8; 163.5 (CO). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): –92.7 (д, *J* = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 36.84; Н 2.52; N 17.42. C₅H₄F₂N₂O₂. Вычислено, %: С 37.05; Н 2.49; N 17.28.

1-(Дифторметил)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота (18). Выход 0.59 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–146 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.73 (1H, с, CH); 8.06 (1H, т, *J* = 60.0, CHF₂); 8.45 (1H, с, CH); 10.0–11.0 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 108.9 (т, *J* = 245.0, CHF₂); 123.3; 137.8; 139.4; 162.9 (CO). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): –94.4 (д, *J* = 60.0, CHF₂). Найдено, %: С 36.84; Н 2.52; N 17.42. C₅H₄F₂N₂O₂. Вычислено, %: С 37.05; Н 2.49; N 17.28.

Рентгеноструктурное исследование соединения 8b. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения **8b** в смеси CH₂Cl₂–гексан. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **8b** с линейными размерами 0.21 × 0.30 × 0.39 мм проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λMoKα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{макс} 8.3°, сегмент сферы: 10 ≤ *h* ≤ 10, –10 ≤ *k* ≤ 11, –12 ≤ *l* ≤ 11). Всего собрано 4942 отражения, из которых 1448 являются независимыми (R-фактор усреднения 0.0482). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.²⁰ Положения всех атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". В уточнении использовано 1448 независимых отражений, из них 1219 с *I* > 2σ(*I*) (82 параметра в уточнении), использована весовая схема ω = 1/[σ²(*F*o²) + (0.0392*P*)²], где *P* = (*F*o² + 2*F*c²)/3, отношение максимального(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.004(0.001). Окончательные значения факторов расходимости *R*₁(*F*) 0.0310, *wR*(*F*²) 0.0679 по отражениям с *I* > 2σ(*I*), *R*₁(*F*) 0.0412, *wR*₂(*F*²) 0.0711, *GOF* 0.88 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.42 и –0.60 е/Å³. Основные геометрические параметры молекулы: N(1)–C(1) 1.306(6) Å, N(1)–N(2)

1.362(5) Å, N(2)–C(2) 1.327(6) Å, N(3)–C(2) 1.308(7) Å, N(3)–C(1) 1.360(7) Å, BR(1)–C(1) 1.859(5) Å; C(1)–N(1)–N(2) 100.6(4)°, C(2)–N(2)–N(1) 110.7(4)°, C(2)–N(3)–C(1) 101.8(4)°, N(1)–C(1)–N(3) 116.5(4)°, N(3)–C(2)–N(2) 110.5(5)°. Рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1892635).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ¹H, ¹³C, ¹⁹F синтезированных соединений, а также спектры SELNOESY соединений **5a**, **7d**, **8d**, ¹H–¹³C HMBC соединений **5**, **6**, **9b**, **5c**, **7c** и ¹H–¹⁵N HMBC соединений **8d**, **9b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы выражают благодарность стеклодуву 5-го разряда Валерию Ильичу Лазареву за разработку и изготовление эксклюзивного "вихревого" дефлегматора, позволившего разделить близкок кипящие жидкости при небольших нагрузках.

Список литературы

- Kirk, K. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 305.
- Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry and application*; Petrov, V. A., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2009, p. 100, 138, 141.
- Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626.
- Sato, N.; Ando, M.; Ishikawa, S.; Nagase, T.; Nagai, K.; Kanatani, A. WO Patent 2004/031175.
- Yu, G.; Rao, P. N. P.; Chowdhury, M. A.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Das, D.; Velazquez, C. A.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2168.
- Dayan, B. E.; Armstrong, B. M.; Weete, G. D. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2024.
- Elmarakby, S. A.; Supplee, D.; Cook, R. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 5285.
- Kobayashi, O.; Takatsuna, R.; Niikura, N.; Matsukawa, T.; Nakamura, S.; Hirai, K.; Koshi, S.; Kawanishi, N.; Yamada, O. JP Patent 201656157 A.
- Thomson, C. S.; Wang, L.; Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 34.
- Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, 842.
- Lu, Y.; Liu, C.; Chen Q.-Y. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 1638.
- Yierien, D. E.; Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 14676.
- Joncryk, A.; Nawrot, E.; Kisielewski, M. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1587.
- Li, L.; Wang, F.; Ni, C.; Hu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12390.
- Petko, K. I.; Yagupolskii, L. M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 211.
- Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Aono, T.; Sasagawa, H.; Ishikawa, S. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *153*, 52.
- Prakash, G. K. S.; Krishnamoorthy S.; Ganesh, S. K.; Kulkarni, A.; Haiges, R.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 54.
- Petko, K. I. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *205*, 5.
- Методы количественного элементного анализа*; Гельман, Н. Э., Ред.; Химия: Москва, 1987.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.