

Синтез 5-нитро-пиразол трифлюоридов через [3+2] циклоприсоединение и их применение для потенциальных инсектицидов

Pulakesh Das,¹ Hiroto Uno,¹ Etsuko Tokunaga,¹ Yuji Sumii¹ и Norio Shibata^{1,2*}

¹Department of Nanopharmaceutical Sciences, and Department of Life Science and Applied Chemistry,
Nagoya Institute of Technology, Gokiso, Showa-ku, Нагоя 466-8555, Япония

E-mail: nozshiba@nitech.ac.jp; TEL: +81-52-735-7543

²Institute of Advanced Fluorine-Containing Materials, Zhejiang Normal University, 688 Yingbin Avenue, 321004
Jinhua, China

Аннотация: Синтез 5-нитро-пиразол трифлюоридов **6** был осуществлен с помощью реакции [3+2] циклоприсоединения 2-диазо-1-фенил-2-((трифторметил)сульфонил)этан-1-она (**3**) и производных α -бромнитростирола **7** в основных условиях со средними и хорошими выходами. 5-Амино-N-пиримидинил-пиразол трифлюорид **2a**, представляющий интерес для агрохимии, был успешно получен в две стадии из 5-нитро-пиразол трифлюорида **6c**.

Ключевые слова: 5-нитро-пиразол трифлюориды, α -бромнитростирол, [3+2] циклоприсоединение

Введение: Пиразол-содержащие фрагменты часто встречаются в качестве составных частей биологически активных молекул [1]. В частности, пиразолы с арильными или гетероарильными заместителями в положении N-1 и свободной NH₂ группой в положении C-5 привлекли большое внимание ввиду их активности, необходимой для производства фармацевтических [2] и агрохимических [3] продуктов. Точнее, 1-арилпиразолы имеющие такие заместители как алкил, тиа-алкил, ацил или циано-группу в положении C-3 или C-4, проявляют потенциальные инсектицидные свойства [4]. Один из пиразолсодержащих пестицидов Фипронил® (5-амино-1-(2,6-дихлоро-4-трифторметилфенил)-4-трифлюорометансульфинил-1H-пиразол-3-карбонитрил) - является высокоэффективным широко применяемым инсектицидом, а также ветеринарным средством против блох и клещей [5] (Рисунок 1). Однако использование Фипронила® является предметом обсуждения из-за недавнего инцидента, связанного с безопасностью пищевых продуктов [6]. Таким образом, разработка более безопасных производных Фипронила® имеет большое значение. Компанией Bayer CropScience AG были получены патенты на серу содержащие производные пиримидинил-пиразол-5-аминов **1**, которые проявили сильные инсектицидные и/или антипаразитные свойства [3a,7]. Вдохновившись патентами Bayer CropScience AG, мы заинтересовались трифлил (трифторметансульфонил, SO₂CF₃) производными (трифлюоридами) **2** в качестве потенциальных пестицидов.

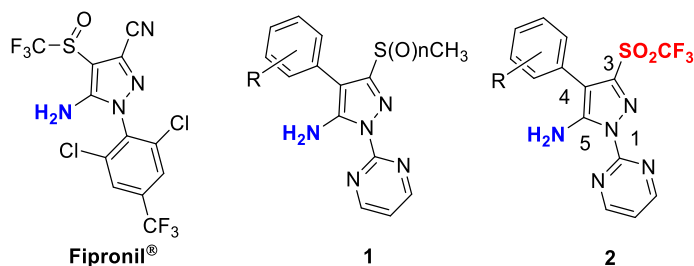


Рисунок 1. Фипронил® и его представляющие интерес с точки зрения биологической активности производные, содержащие арильный или гетероарильный заместитель в положении *N*-1 и свободную NH₂ - группу в положении C-5.

Введение одного или нескольких атомов фтора или фторированных функциональных групп в органические соединения является одним из эффективных способов улучшения/изменения биологической активности, а также повышает устойчивость исходных молекул к инактивации в процессе метаболизма [8]. В случае целевых продуктов 5-амино-пиразол трифлюонов **2** введение липофильной трифлильной группы ($\pi = 0.55$) в C-3 положение соединения **2** может изменить химические, физические и биологические свойства исходных гетероциклических 5-амино-пиразолов. Кроме того, предполагается, что разновидности трифлюонов **2** также имеют пониженную основность аминогруппы ввиду сильного электроноакцепторного влияния трифлильной группы ($\sigma_m = 0.79$, $\sigma_p = 0.93$) [9]. На протяжении длительного времени наша научная группа занималась разработкой новых, имеющих длительный срок хранения реагентов для реакций фтор-функционализации [10,11]. Одно из таких уникальных соединений — 2-диазо-1-фенил-2-((трифторметил)-сульфонил)этан-1-он (**3**) [12]. Соединение **3** изначально было нами разработано в качестве реагента для реакций электрофильного трифторметилирования. Многие нуклеофилы, такие как енамины, индолы, β -кетозфиры и пирролы хорошо трифторметируются в мягких условиях соединением **3** в присутствии медного катализатора [12a]. С использованием соединения **3** также возможно проведение трифторметилирования ароматических соединений. С другой стороны, соединение **3** также может быть эффективным строительным блоком для получения множества трифлюонов, например, β -лактамов трифлюонов [12c]. Недавно нами был описан синтез пиразол трифлюонов **4** через [3+2] циклоприсоединение **3** к нитростиролам **5** (Схема 1a) [12d]. В присутствии NaOMe реагент **3** *in situ* генерирует реакционноспособные трифлил-диазометановые анионы **A**, реагирующие с нитростиролами **5**. Для расширения нашей научной работы по гетероциклическим трифлюонам [12], мы описали новый метод получения 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлюонов **2**. Важными прекурсорами для получения соединений **2** являются 5-нитро-пиразол трифлюоны **6**, которые могут быть синтезированы реакцией диазосоединения **3** с α -бромнитростиролами **7** в основных условиях (Схема 1b). Селективное элиминирование брома вместо нитро-группы в **7** на стадии реакции замыкания цикла блокирует образование 5-бром-пиразол трифлюонов **8** и является ключом к успеху [13]. Был исследован ряд α -бромнитростиролов **7** в реакциях получения соединений типа **6**. В дальнейшем 5-нитро-пиразол трифлон **6c** в две стадии был успешно превращен в желаемый 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлон **2a** с хорошим выходом (Схема 1b).

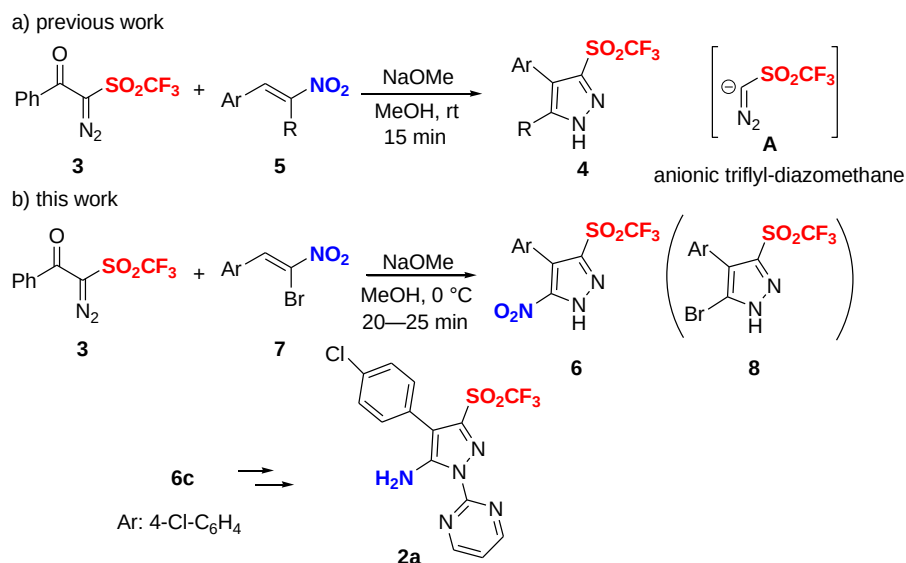


Схема 1. а) Синтез пиразол трифлонов **4** реакцией [3+2] циклоприсоединения **3** с нитростиролами **5** (предыдущая работа); б) Селективный синтез 5-нитро-пиразол трифлонов **6** и превращение **6c** в 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлон **2a** (настоящая статья).

Основываясь на нашей предыдущей работе [12d], мы постарались оптимизировать температуру для реакций **3** с α-бромнитростиролом **7a** в присутствии 10 эквивалентов NaOMe в MeOH (Таблица 1). Требуемый 5-нитро-пиразол трифлон **6a** был получен с 62% выходом наряду с 5-бром-пиразол трифлоном **8a** с 17% выходом при температуре 0 °C в течение 20 минут (entry 1). Понижение температуры реакции до –10 °C не повлияло на выход и распределение продуктов (entry 2). При увеличении количества вещества **3** с 1.2 до 1.5 эквивалентов наблюдалось увеличение выхода **6a** до 64%, а **8a** – до 19% (entry 3), в то время как понижение температуры с 1.5 эквивалентами вещества **3** не оказало влияния на получение нитро продукта **6a** при наличии небольшого увеличения - до 21% выхода бромпроизводного **8a** (entry 4). Таким образом, оптимальным было признано проведение реакции вещества **3** (1.5 эквивалентов) и α-бромнитростиролов **7** (1.0 эквивалентов) в присутствии NaOMe (10.0 эквивалентов) в MeOH при температуре 0 °C в течение 20 минут (entry 3).

Таблица 1. Оптимизация реакции циклоприсоединения [3+2]^a

entry	3 (эквив)	7a (эквив)	температура (°C)	выход (%)	
				6a	8a
1	1.2	1.0	0	62	17
2	1.2	1.0	-10	63	20
3	1.5	1.0	0	64	19
4	1.5	1.0	-10	64	21

^aУсловия реакции: Исследования проводились с веществами **3** (1.2 или 1.5 эквивалента), **7a** (1.0 эквивалент), NaOMe (10 эквивалентов), MeOH (1.0 мл) при указанной температуре в течение 20 минут.

Оптимизировав условия реакции, мы исследовали ряд субстратов в реакциях [3+2] циклоприсоединения, как показано в Таблице 2. Все реакции прошли гладко и в качестве основных продуктов были получены желаемые 5-нитро-пиразол трифлыны **6b-e** с хорошими выходами и с селективностью, похожей на результаты реакции с веществом **7a**. Использование субстрата **7b** с электронодонорным заместителем 4-Ме-С₆H₄ приводит к получению продуктов с похожим выходом и избирательностью (**6b**: 67%, **8b**: 23%). Реакция галогензамещённых α-бромнитростирола (**7c**: 4-Cl-С₆H₄; **7d**: 3-Br-С₆H₄; **7e**: 4-F-С₆H₄) привели к получению 5-нитро-пиразол трифлынов **6** с более высокими выходами (**6c**: 77%; **6d**: 76%; **6e**: 69%) наряду с соответствующими побочными бром-содержащими продуктами **8** (**8c**: 15%; **8d**: 18%; **8e**: 17%) (Таблица 2).

Далее нами был проанализирован синтез 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлора **2a**. Восстановление нитро-группы в **6c** путем гидрогенизации в присутствии Pd-C в MeOH позволило получить 5-амино-пиразол трифлон **9**, последующее нуклеофильное присоединение к 2-хлорпиримидину в присутствии NaNH при нагревании приводит к получению потенциально биологически активного 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлора **2a** с выходом 35% (Схема 2).

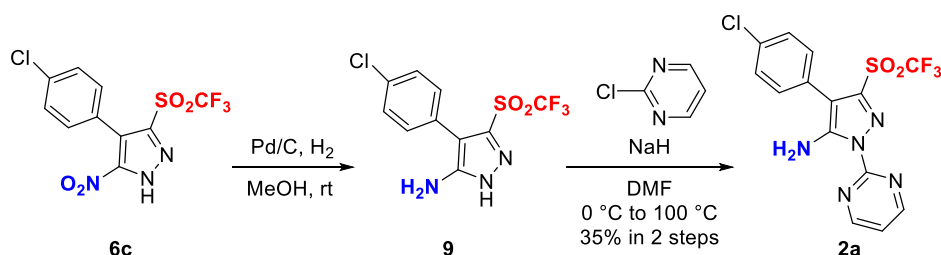
Таблица 2. Реакции диазотрифлора **3** с α-бромнитроалкенами **7a-e**^a

entry	7	Ar	Выход (%)	
			6	8

1	7a	Ph	6a : 64	8a : 19
2	7b	4-Me-C ₆ H ₄	6b : 67	8b : 23
3	7c	4-Cl-C ₆ H ₄	6c : 77	8c : 15
4	7d	3-Br-C ₆ H ₄	6d : 76	8d : 18
5	7e	4-F-C ₆ H ₄	6e : 69	8e : 17

^aИсследования проводились с веществами **3** (1.5 эквивалента), **7a-e** (1.0 эквивалент) и NaOMe (10 эквивалентов) в сухом MeOH при температуре 0 °C в течение 20–25 минут.

Схема 2. Синтез 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлона **2a**.



Таким образом, нами был описан синтез 5-нитро-пиразол трифлонов **6** через [3+2] циклоприсоединение 2-диазо-1-фенил-2-((трифторметил)сульфонил)этан-1-она **3** и производных α -бромнитростирола **7** в основных условиях с хорошими выходами. Было продемонстрировано успешное превращение в две стадии 5-нитро-пиразол трифлона **6** в представляющий интерес для агрохимии 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлон **2a**. Синтез ряда 5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлонов и исследование их инсектицидных свойств находятся в процессе разработки.

Экспериментальная часть

Все реакции проводились в высушенной в печи стеклянной посуде при избыточном давлении азота или аргона (кроме случаев, когда указано иное). Растворители подавались при помощи шприца и вводились в реактор через силиконовую прокладку. Все реакции контролировались с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), использовали силикагель (Merck) 0,25мм (60-F₂₅₄). Пластины ТСХ проявляли УФ-светом и KMnO₄ в воде/при нагревании. Хроматографическая колонка была наполнена силикагелем (60N размер частиц 40-50 μ m) для колоночной хроматографии. ¹H ЯМР (300 МГц), ¹⁹F ЯМР (282 МГц), и ¹³C ЯМР (126 МГц) спектры в растворе CDCl₃ и CD₃OD записывались на ЯМР спектрометрах Varian Mercury 300 и Bruker Avance 500. Химические сдвиги (δ) выражены в ppm, с использованием TMS (δ = 0.00) или C₆F₆ [δ = -162.2 (CDCl₃)] в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры записывались на SHIMAZU LCMS-2020 (ESI-MS). Масс-спектрометрические измерения с высоким разрешением записывались на Waters Synapt G2 HDMS (ESI-MS), Waters GCT premier (EI-MS). Растворители CH₃CN, CH₂Cl₂, ДМФА перед использованием сушили и перегоняли. 2-Диазо-1-фенил-2-((трифторметил)-сульфонил)этан-1-он (**3**) [12с] и (Z)- α -бромнитростирола **7a—e** [14] получены по литературным методикам.

Общая методика для синтеза 5-нитро-4-арил-пиразол трифлюонов (6) и 5-бром-4-арил-пиразол трифлюонов (8) из 3 и (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)бензолов (7) (Способ А)

В раствор (Z)- α -бромнитростирола **7** (0.1 моль, 1.0 эквив) и 2-диазо-1-фенил-2-((трифторметил)-сульфонил)этан-1-она (**3**) (0.15 моль, 1.5 эквив) в сухом MeOH (1.0 мл) при перемешивании и температуре 0 °C добавляли NaOMe (10.0 эквив), затем полученную смесь перемешивали в течение 20-25 минут в атмосфере аргона при той же температуре (процесс реакции контролировался с помощью ТСХ). По окончании реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду и нейтрализовали 5%-ным раствором HCl, экстрагировали этил ацетатом. Органический слой промывали раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄, смесь упаривали в вакууме. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) до получения желаемого замещенного 5-нитро-4-арил-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразола **6** и 5-бром-4-арил-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразола **8**.

5-нитро-4-фенил-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (6a) и

5-бром-4-фенил-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (8a):

Смесь (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил) бензола **7a** (0.1 моль, 0.023 г, 1.0 эквив), **3** (0.15 моль, 0.042 г, 1.5 эквив) и NaOMe (1.0 моль, 0.054 г, 10.0 эквив) в сухом MeOH (1.0 мл) перемешивают в течение 20 минут при температуре 0 °C и получают продукты **6a** (0.0205 г, 64 %) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета и **8a** (0.0068 г, 19 %) в виде твердого вещества коричневого цвета.

6a: Мр: 313–315 °C (метанол); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.56–7.44 (m, 3H), 7.40–7.31 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ : –77.96 (s, 3F); ¹³C NMR (CD₃OD, 126 MHz) δ : 151.51, 138.17, 131.37, 130.22, 128.86, 127.58, 125.48, 120.81 (q, J = 324.8 Hz); IR (KBr): 3581, 3334, 3066, 1963, 1673, 1560, 1506, 1378, 1232, 1110, 921 cm⁻¹; HRMS (ESI–TOF): вычислено для C₁₀H₅F₃N₃O₄S [M–H][–] 319.9953; найдено 319.9981.

8a: Мр: 152–155 °C (CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.49–7.43 (m, 3H), 7.41–7.36 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ : –78.30 (s, 3F); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ : 130.49, 129.92, 129.55, 129.28, 128.49, 127.82, 126.77, 119.51 (q, J = 326.0 Hz); IR (KBr): 3642, 3210, 3116, 2672, 1959, 1654, 1533, 1386, 1114, 987, 717 cm⁻¹; HRMS (ESI–TOF): вычислено для C₁₀H₆F₃N₂O₂SBrNa [M+Na]⁺ 376.9183; найдено 376.9177.

5-нитро-4-(*p*-толил)-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (6b) и

5-бром-4-(*p*-толил)-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (8b):

Смесь (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-метилбензола **7b** (0.3 моль, 0.0726 г, 1.0 эквив), **3** (0.45 моль, 0.125 г, 1.5 эквив) и NaOMe (3.0 моль, 0.162 г, 10.0 эквив) в сухом MeOH (3.0 мл) перемешивают в течение 20 минут при температуре 0 °C и получают продукты **6b** (0.0677 г, 67%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета и **8b** (0.0251 г, 23%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

6b: Мр: 305–308 °C (метанол); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.34–7.15 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ : –78.12 (s, 3F); ¹³C NMR (CD₃OD, 126 MHz) δ : 155.17, 139.39, 139.21, 131.23, 129.18, 126.95,

125.27, 121.20 (q, $J = 325.0$ Hz), 21.37; IR (KBr): 3596, 3210, 3035, 1720, 1670, 1529, 1371, 1224, 1110, 995 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 334.0109, обнаружено 334.0108.

8b: Мр: 133–134 °C (CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.29–7.25 (m, 4H), 2.41 (s, 3H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ : –78.33 (s, 3F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 139.55, 130.33, 129.72, 129.23, 127.77, 125.33, 123.79, 119.53 (q, $J = 325.7$ Hz), 21.56; IR (KBr): 3612, 3237, 3097, 2350, 1901, 1662, 1498, 1382, 1106, 975, 717 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 390.9340, обнаружено 390.9333.

4-(4-хлорфенил)-5-нитро-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (6с) и

5-бром-4-(4-хлорфенил)-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (8с):

Смесь (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-хлорбензола **7с** (0.3 моль, 0.0787 г, 1.0 эквив), **3** (0.45 моль, 0.125 г, 1.5 эквив) и NaOMe (3.0 моль, 0.162 г, 10.0 эквив) в сухом MeOH (3.0 мл) перемешивают в течение 20 минут при температуре 0 °C и получают продукты **6с** (0.0825 г, 77 %) в виде твердого вещества коричневатого-желтого цвета и **8с** (0.0177 г, 15 %) в виде твердого вещества коричневого цвета.

6с: Мр: 271–273 °C (метанол); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.04 (br s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ : –78.47 (s, 3F); ^{13}C NMR (CD_3OD , 126 MHz) δ : 156.09, 139.82, 135.04, 132.99, 129.66, 128.60, 123.65, 121.26 (q, $J = 325.2$ Hz); IR (KBr): 3507, 3241, 3073, 2609, 1897, 1635, 1529, 1367, 1220, 1106, 848 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 353.9563; найдено 353.9581.

8с: Мр: 136–138 °C (CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ : –78.32 (s, 3F); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 135.73, 133.76, 131.71, 130.22, 128.75, 126.43, 125.12, 119.34 (q, $J = 325.9$ Hz); IR (KBr): 3619, 3131, 2923, 2327, 1540, 1459, 1390, 1110, 987, 829, 717 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SClBr}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 386.8817; найдено 386.8824.

4-(3-Бромфенил)-5-нитро-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (6d) и

5-Бром-4-(3-бромфенил)-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (8d):

Смесь (Z)-1-бром-3-(2-бром-2-нитровинил)бензола **7d** (0.3 моль, 0.092 г, 1.0 эквив), **3** (0.45 моль, 0.125 г, 1.5 эквив) и NaOMe (3.0 моль, 0.162 г, 10.0 эквив) в сухом MeOH (3.0 mL) перемешивают в течение 20 минут при температуре 0 °C и получают продукты **6d** (0.0917 г, 76 %) в виде твердого вещества коричневатого-желтого цвета и **8d** (0.024 г, 18%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

6d: Мр: 266–268 °C (метанол); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36–7.26 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ : –78.54 (s, 3F); ^{13}C NMR (CD_3OD , 126 MHz) δ : 156.12, 139.87, 134.13, 133.27, 131.95, 130.31, 130.17, 123.17, 122.15, 121.26 (q, $J = 325.3$ Hz); IR (KBr): 3569, 3226, 3085, 2613, 1743, 1552, 1521, 1378, 1205, 1106, 840, 624 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{SBr}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 397.9058; найдено 397.9055.

8d: Мр: 115–116 °C (CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ: –78.27 (s, 3F); ¹³C NMR (CD₃OD, 126 MHz) δ: 134.51, 134.04, 133.04, 131.41, 130.96, 130.67, 129.47, 126.43, 122.86, 120.90 (q, *J* = 325.3 Hz); IR (KBr): 3667, 3139, 2938, 2373, 1556, 1459, 1375, 1106, 987, 871, 790, 655 cm^{–1}; HRMS (ESI–TOF): вычислено для C₁₀H₄F₃N₂O₂SBr₂ [M–H][–] 430.8312; найдено 430.8305.

**4-(4-фторфенил)-5-нитро-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (6e) и
5-бром-4-(4-фторфенил)-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол (8e):**

Смесь (Z)-1-(2-бром-2-нитровинил)-4-фторбензол **7e** (0.3 моль, 0.0738 г, 1.0 эквив), **3** (0.45 моль, 0.125 г, 1.5 эквив) и NaOMe (3.0 моль, 0.162 г, 10.0 эквив) в сухом MeOH (3.0 мл) перемешивают в течение 20 минут при температуре 0 °C и получают продукты **6e** (0.0706 г, 69 %) в виде твердого вещества коричневатого-желтого цвета и **8e** (0.0188 г, 17 %) в виде твердого вещества коричневого цвета.

6e: Мр: 352–354 °C (метанол); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.26–7.23 (m, 2H), 7.18–7.07 (m, 2H), 2.20 (br s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ: –78.65 (s, 3F), –111.50 (s, 1F); ¹³C NMR (CD₃OD, 126 MHz) δ: 162.65 (d, *J* = 245.3 Hz), 155.03, 138.54, 131.98 (d, *J* = 8.6 Hz), 125.71 (d, *J* = 3.8 Hz), 122.47, 119.91 (q, *J* = 325.2 Hz), 113.82 (d, *J* = 22.0 Hz); IR (KBr): 3519, 3318, 3097, 2562, 1654, 1521, 1375, 1224, 1106, 991 cm^{–1}; HRMS (ESI–TOF): вычислено для C₁₀H₄F₄N₃O₄S [M–H][–] 337.9859; найдено 337.9861.

8e: Мр: 116–118 °C (CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.40–7.33 (m, 2H), 7.19–7.12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ: –78.35 (s, 3F), –111.67– –111.86 (m, 1F); ¹³C NMR (CD₃OD, 126 MHz) δ: 164.57 (d, *J* = 247.0 Hz), 133.89 (d, *J* = 8.7 Hz), 130.72, 129.47, 127.02, 125.31 (d, *J* = 3.6 Hz), 120.92 (q, *J* = 325.1 Hz), 116.10 (d, *J* = 22.1 Hz); IR (KBr): 3679, 3127, 2931, 2377, 1548, 1475, 1382, 1228, 1114, 983, 755, 640 cm^{–1}; HRMS (ESI–TOF): вычислено для C₁₀H₄F₄N₂O₂SBr [M–H][–] 370.9113; найдено 370.9113.

Синтез 4-(4-хлорфенил)-1-(пиримидин-2-ил)-3-((трифторметил)сульфонил)-1H-пиразол-5-амин (2a)

В раствор 4-(4-хлорфенил)-5-нитро-3-((трифторметил)сульфонило)-1H-пиразол **6c** (0.0355 г, 0.1 моль) в MeOH добавляли Pd/C (0.006 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон) в течение 2.5 часов. Смесь фильтровали через Celite® для получения амина **9**. Полученный сырой продукт использовался для следующей реакции без последующей очистки.

Неочищенный амин **9** растворяли в ДМФА (1.0 мл), добавляли при температуре 0 °C NaH (60% w/w в минеральном масле, 0.0024 г, 0.1 моль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли 2-хлорпиримидин (0.0115 г, 0.1 моль) и перемешивали реакционную массу при температуре 100 °C в течение 12 часов. В полученную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали раствором NaCl и сушили Na₂SO₄, смесь упаривали в вакууме. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (элюент: MeOH = 20:1, перед использованием силикагель нейтрализовали 1%-ным раствором аммония в CH₂Cl₂), получали

5-амино-*N*-пиримидинил-пиразол трифлон **2a** (0.014 г, 35% выход), в виде твердого вещества белого цвета.

Мр (CH₂Cl₂): 150–151 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.48–7.41 (m, 3H), 7.40–7.34 (m, 2H), 6.09 (br s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ: –78.18 (s, 3F); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 158.96, 157.28, 148.99, 143.03, 130.72, 129.02, 128.75, 128.20, 119.74, 119.68 (q, *J* = 326.3 Hz), 106.98; IR (KBr): 3411, 3255, 3060, 1600, 1567, 1511, 1428, 1376, 1297, 1213, 1120, 979, 838, 794, 701, 657 cm^{–1}; HRMS (ESI–TOF): вычислено для C₁₄H₈F₃N₅O₂SCl [M–H][–] 402.0039; найдено 402.0029.

Благодарности

Данное исследование выполнено при поддержке JSPS KAKENHI grants JP 16H01142 (Middle Molecular Strategy) и JP16H01017 (Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding), и ACT-C из JST (JPMJCR12Z7). ET благодарит the Pesticide Science Society of Japan за поддержку.

Литература

1. (a) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737–6740. (b) Elgemeie, G. H.; Zagahary, W. A.; Amin, K. M.; Nasr, T. M. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1227–1247. (c) McDonald, E.; Jones, K.; Brough, P. A.; Drysdale, M. J.; Workman, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1193–2003. (d) Lamberth, C. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1467–1502. (e) Dolzhenko, A. V.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1575–1622. (f) Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J.-F.; Simón-Fuentes, A.; Cunāt, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523–3529. (g) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Román, R.; Catalán, S.; Murguía, M. *ACS Symp. Ser.* **2009**, *1003*, 182–209.
2. (a) Kane, J. L.; Hirth, B. H.; Liang, B.; Gourlie, B. B.; Nahill, S.; Barsomian, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4463–4466. (b) Kumar, V.; Aggarwal, R.; Tyagi, P.; Singh, S. P. *Europ. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 922–927. (c) Aggarwal, R.; Kumar, V.; Tyagi, P.; Singh, S. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1785–1791.
3. (a) Frackenpohl, J.; Gebauer, O.; Cerezo-Galvez, S.; Es-Sayed, M.; Gorgens, U.; Franken, E.-M.; Malsam, O.; Schnatterer, S.; Arnold, C.; Lummen, P.; Schwarz, H.-G.; Hense, S.; Werner, S. PCT Int. Appl. WO 2008077483 A1, 2008. (b) Kudo, N.; Furuta, S.; Taniguchi, M.; Endo, T.; Sato, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 857–868.
4. (a) Banks, B. J. Eur. Pat. Appl. EP 846686 A1, 1998. (b) Banks, B. J. U.S. Patent 6,069,157A, 2000.
5. Meegalla, S. K.; Doller, D.; Sha, D.-Y.; Soll, R.; Wisniewski, N.; Silver, G. M.; Dhanoa, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4949–4953.
6. (a) Food Standards Agency: Update on Fipronil in eggs, <https://www.food.gov.uk/news-updates/news/2017/16427/update-on-fipronil-in-eggs-10-august>; (b) Health assessment of individual measurements of Fipronil levels detected in foods of animal origin in Belgium, DOI 10.17590/20170802-140011
7. Schwarz, H.-G.; Schenke, T.; Hense, A.; Velten, R.; Maechling, S.; Werner, S.; Franken, E.-M.; Gorgens, U.; Lummen, P.; E.-Kiintscher, U.; Voerste, A. PCT Int. Appl. WO 2009156090 A2, 2009.

8. (a) Filler, R.; Kobayashi, Y. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*; Elsevier Biomedical Press and Kodansha Ltd.: Amsterdam, Tokyo, 1982. (b) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M. (Ed) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Elsevier: Amsterdam, New York, 1993.
9. Xu, X.-H.; Shibata, N. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2013**, *71*, 1195–1201.
10. (a) Xu, X.-H.; Taniguchi, M.; Azuma, A.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 686–689. (b) Xu, X.-H.; Taniguchi, M.; Wang, X.; Tokunaga, E.; Ozawa, T.; Masuda, H.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12628–12631. (c) Kawai, H.; Sugita, Y.; Tokunaga, E.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *ChemistryOpen* **2014**, *3*, 14–18. (d) Das, P.; Shibata, N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11915–11924.
11. (a) Shibata, N.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 469–483. (b) Shibata, N.; Mizuta, S.; Kawai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2633–2644. (c) Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 65. (d) Kawai, H.; Shibata, N. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 1024–1040. (e) Shibata, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 1307–1320.
12. (a) Huang, Z.; Okuyama, K.; Wang, C.; Tokunaga, E.; Li, X.; Shibata, N. *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 188–191. (b) Huang, Z.; Jia, S.; Wang, C.; Tokunaga, E.; Sumii, Y.; Shibata, N. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *198*, 61–66. (c) Huang, Z.; Wang, C.; Tokunaga, E.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5610–5613. (d) Das, P.; Gondo, S.; Tokunaga, E.; Sumi, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 558–561.
13. (a) Muruganantham, R.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1125–1128. (b) Xie, J.-W.; Wang, Z.; Yang, W.-J.; Konga, L.-C.; Xu, D.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4352–4354. (c) Muruganantham, R.; Namboothiri, I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2197–2205.
14. Huang, K.; Ma, Q.; Shen, X.; Gong, L.; Meggers, E. *Asian J. Org. Chem.* **2016**,