

EDN: BUBZGG

УДК 547.773 + 547.778.4 + 547–304.1

Synthesis of Novel 4-Fluorophenyl-Substituted Carbocyclic and Heterocyclic Compounds

Pavel S. Bobrov*, **Daniil A. Olchev**,
Ekaterina E. Vishnyakova and **Georgii A. Suboch**
Reshetnev Siberian State University of Science and Technology
Krasnoyarsk, Russian Federation

Received 20.06.2024, received in revised form 31.01.2025, accepted 10.02.2025

Abstract. We demonstrated the first synthesis of 2-hydroxyimino-1-(4-fluorophenyl)butane-1,3-dione by nitrosation of 1-(4-fluorophenyl)butane-1,3-dione with sodium nitrite in acetic acid. The three-component reaction of 2-hydroxyamino-1-(4-fluorophenyl)butane-1,3-dione with acetone and aliphatic dialkylamines (diethylamine or diethanolamine) leads to new N, N-dialkyl-3-methyl-4-nitroso-5-(4-fluorophenyl)anilines. Cyclocondensation of 2-hydroxyimino-1-(4-fluorophenyl)butane-1,3-dione with hydrazine hydrate leads to 3-methyl-4-nitroso-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole. Reduction of nitrosopyrazole gives the corresponding fluoro-substituted aminopyrazole. The synthesized compounds were characterized by IR, NMR, UV–Vis, and MS.

Keywords: aminopyrazole, nitrosoaniline, nitrosopyrazole, cyclocondensation, fluorine-substituted, diketone.

Acknowledgements. NMR studies were conducted within the framework of the state assignment of the Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS (FWES-2021–0012) using equipment from the Krasnoyarsk Regional Center for Collective Use of the FITC KSC SB RAS.

Citation: Bobrov P. S., Olchev D. A., Vishnyakova E. E., Suboch G. A. Synthesis of Novel 4-Fluorophenyl-Substituted Carbocyclic and Heterocyclic Compounds. *J. Sib. Fed. Univ. Chem.*, 2025, 18(1), 34–40. EDN: BUBZGG



Синтез ранее неизвестных 4-фторфенилзамещённых карбо- и гетероциклических соединений

П. С. Бобров, Д. А. Ольчев,
Е. Е. Вишнякова, Г. А. Субоч

*Сибирский государственный университет науки и технологий
имени академика М. Ф. Решетнева
Российская Федерация, Красноярск*

Аннотация. Для изучения реакции циклоароматизации впервые был получен 2-гидроксиимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион нитрозированием 1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона нитритом натрия в уксусной кислоте. Трёхкомпонентное взаимодействие 2-гидроксиимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона с ацетоном и алифатическими диалкиламинами, такими как диэтиламин и диэтианоламин, приводит к ранее неизвестным N, N-диалкил-3-метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)анилинам. Циклоконденсация 2-гидроксиимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона с гидразингидратом позволила впервые получить 3-метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол, восстановление которого даёт соответствующий аминопиразол. Полученные соединения охарактеризованы с использованием методов ИК, ЯМР, электронной спектроскопии и хромато-масс спектрометрии.

Ключевые слова: аминопиразол, нитрозоанилин, нитрозопиразол, циклоконденсация, фторзамещённый, дикетон.

Благодарности. ЯМР-исследования проведены в рамках государственного задания Института химии и химической технологии СО РАН (FWES-2021–0012) с использованием оборудования Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

Цитирование: Бобров П. С., Ольчев Д. А., Вишнякова Е. Е., Субоч Г. А. Синтез ранее неизвестных 4-фторфенилзамещённых карбо- и гетероциклических соединений. Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2025, 18(1). С. 34–40. EDN: BUBZGG

Введение

Фторорганические соединения нашли широкое применение в современной науке и технике. В настоящее время активно разрабатываются новые методы введения фторсодержащих каркасов в ароматические и гетероароматические соединения [1–3], поскольку это приводит к усилению специфической биологической активности [4, 5] и созданию новых биологически активных соединений. Учитывая, что прямое введение фтора в органические соединения является нетривиальной задачей, зачастую синтез фторзамещённых биологически активных (гетеро)арилпроизводных осуществляют циклизацией алифатических предшественников [3, 5–7]. Среди таких алифатических предшественников особое место занимают 2-гидроксиимино-1,3-диоксопроизводные, которые нашли широкое применение для циклоконденсации с бинуклеофилами и получения функционализированных карбо- и гетероциклических нитрозосоединений [7–13]. Важно отметить, что C-нитрозопроизводные имеют большой синтетический потенциал для дальнейшей

модификации и могут быть использованы для получения amino-, нитро-, азо- и других важнейших производных [10, 14].

В настоящей работе мы впервые изучили взаимодействие ранее неизвестного 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона с различными компонентами с целью получения фторфенилзамещённых *n*-нитрозоанилинов и 4-нитрозопиразола. Поскольку нитрозо-группа в карбо- и гетероциклических соединениях легко поддаётся дальнейшей функционализации, демонстрация препаративных возможностей впервые полученных нитрозопроизводных показана на примере восстановления фторфенилзамещённого 4-нитрозо-1H-пиразола.

Результаты и обсуждение

Для синтеза фторсодержащих карбо- и гетероциклических соединений получен исходный 1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион конденсацией *n*-фторацетофенона и этилацетата с использованием металлического натрия по методу Кляйзена. Последующее нитрозирование дикетона проводили в ледяной уксусной кислоте нитритом натрия при 14–15 °С (рис. 1) с получением ранее неизвестного 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона **1**.

Для синтеза 4-фторфенилзамещённых нитрозобензолов и нитрозогетероциклических соединений был использован наш положительный опыт получения карбо- и гетероциклических

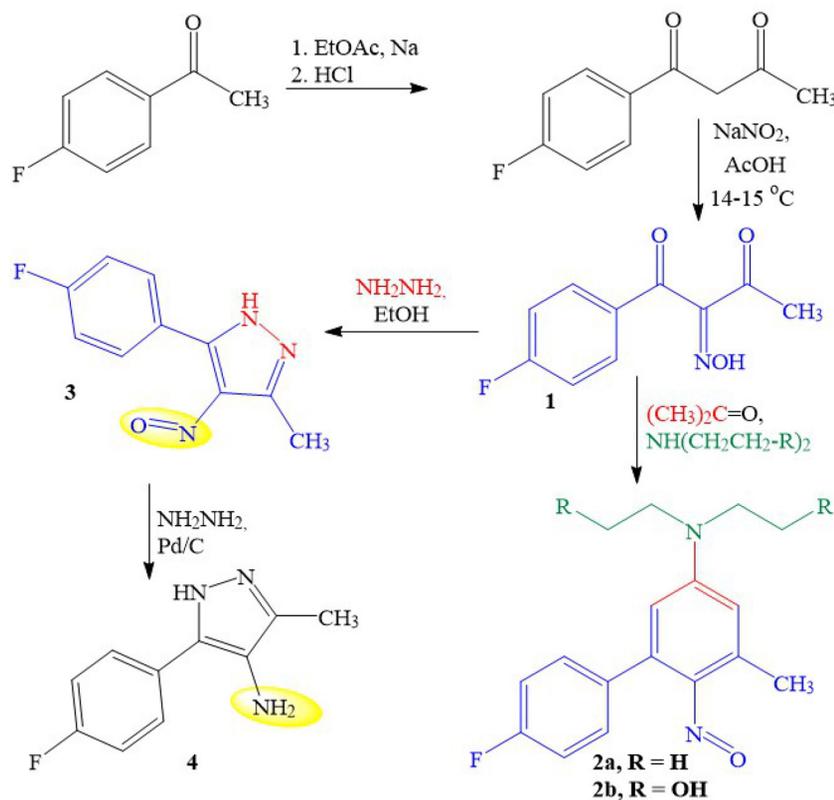


Рис. 1. Синтез ранее неизвестных 4-фторфенилзамещённых карбо- и гетероциклических нитрозо-соединений

Fig. 1. Synthesis of the novel 4-fluorophenyl-substituted carbo- and heterocyclic nitroso compounds

соединений циклоконденсацией изонитрозодикетонс с 1,2- и 1,3-бинуклеофилами [8, 11]. Для дальнейшего развития данного направления мы впервые осуществили трёхкомпонентную циклоконденсацию 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона **1** с ацетоном и диалкиламинами. Реакцию проводили при комнатной температуре в избытке ацетона с двукратным мольным избытком диалкиламинов по отношению к 4-фторфенилзамещенному изонитрозодикетону. Циклоконденсация с участием диэтиламина и диэтианоламина позволила получить ранее неизвестные фторзамещённые *n*-нитрозоанилины **2a** и **2b** с выходами 28–41 % (рис. 1). Впервые полученные кристаллические соединения **2a**, **2b** зелёного цвета в электронных спектрах имеют максимум поглощения в области 712–717 нм с характерной для нитрозоанилинов экстинкцией $\epsilon = 93\text{--}102$.

Взаимодействие 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона **1** с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре привело к ранее неизвестному 4-фторфенилзамещённому нитрозопиразолу **3** (рис. 1) с выходом 68 %. Поскольку высокая химическая активность нитрозогруппы подразумевает широчайшие возможности для её дальнейшей трансформации, было проведено восстановление впервые полученного нитрозопиразола **3** гидразингидратом в CH_2Cl_2 в присутствии катализатора Pd/C. Важно отметить, что восстановление протекает в мягких условиях при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 1 ч и позволяет с выходом 94 % синтезировать ранее неизвестный 4-амино-5-(4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол **4** (рис. 1), который может использоваться для получения соединений с высокой биологической активностью.

Строение впервые полученных соединений подтверждено с использованием методов ИК, ЯМР, электронной спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

ЯМР ^1H спектр *n*-фторфенилзамещенного *N*, *N*-диэтил-4-нитрозоанилина **2a** содержит характерный для этильных заместителей триплет 6 протонов CH_3 групп в области 1,19 м.д. и квадруплет 4 протонов этиленовых групп в области 3,60 м.д. Сигналы 8 протонов этиленовых групп ди(2-гидроксиэтил)замещенного нитрозоанилина **2b** зарегистрированы в области 3,64–3,67 м.д. в виде наложенного мультиплета, а химические сдвиги синглетов метильных групп в 3 положении нитрозоанилинов **2a** и **2b** имеют значения 2,28 и 2,31 м.д. Сигналы неэквивалентных протонов, расположенных во 2 и 6 положениях нитрозоанилинового кольца, имеют значения химических сдвигов 6,54, 6,65 м.д. для **2a** и 6,55, 6,72 м.д. для **2b**. Мультиплеты ароматических протонов *n*-фторфенильного заместителя нитрозоанилинов **2a** и **2b** расположены в области 7,21–7,50 м.д.

Экспериментальная часть

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ с использованием пластин Sorbfil ПТСХ-АФ-В (Россия), пятна детектировали в УФ-свете. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600 (600.13 МГц) в DMSO-d_6 . Химические сдвиги указаны относительно остаточного сигнала растворителя (DMSO-d_6 : $\delta = 2.50$ (H)). Электронные спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевой кювете 1 см при концентрации $0,5 \times 10^{-2}$ моль/л в EtOH. Масс-спектры регистрировали на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 (100). ИК-спектры регистрировали с помощью ИК-микроскопа SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК-Фурье спектрофотометра Impact 400.

2-Гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион (1). Нитрит натрия (2,51 г, 36,38 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона (5,467 г, 30,37 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) при перемешивании, поддерживая температуру реакционной смеси 14–15 °С. Через 2 ч после окончания введения нитрита натрия реакционную смесь выливали в холодную воду, отфильтровывали осадок 1-(4-фторфенил)-2(гидроксиимино)бутан-1,3-диона, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 5,41 г (85 %), белые кристаллы, т. пл. = 144–146 °С (EtOH).

***N, N*-Диэтил-3-метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)анилин (2a).** В раствор диэтиламина (0,146 г, 2 ммоль) в ацетоне (0,5 мл) добавляли 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион **1** (0,209 г, 1 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. Полученную смесь выдерживали 8 суток, затем растворяли в диэтиловом эфире (6 мл) и промывали 3 % водным раствором NaOH (6 мл), затем водой (2x6 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя в качестве подвижной фазы смесь гексан-этилацетат (25:1). Выход: 0,079 г (28 %), зеленые кристаллы, т.пл. = 102–104°C, R_f = 0,73 (PhMe-EtOAc, 5:1). Электронный спектр (EtOH), λ_{max}, нм (ε): 712 (102). Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 7.47–7.50 м (2H_{аром}), 7.21–7.25 м (2H_{аром}), 6.65 с (1H_{аром}), 6.54 с (1H_{аром}), 3.60 к (4H, CH₂, J = 6.9 Hz), 2.31 с (3H, CH₃), 1.19 т (6H, CH₂CH₃, J = 7.1 Hz). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z (Iотн,%): 287 (100 %) [M+1]⁺.

***N, N*-Ди(2-гидроксиэтил)-3-метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)анилин (2b).** В раствор диэтианоламина (0,42 г, 4 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляли 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион **1** (0,418 г, 2 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. Полученную смесь выдерживали 8 суток, разбавляли диэтиловым эфиром (8 мл), добавляли 1 % водный раствор NaOH (6 мл) и перемешивали до выпадения осадка. Зелёный осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0,258 г (41 %), зеленые кристаллы, т.пл. = 148°C (разл.) (CH₃CN). Электронный спектр (EtOH), λ_{max}, нм (ε): 717 (93). Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 7.45–7.48 м (2H_{аром}), 7.21–7.24 м (2H_{аром}), 6.72 с (1H_{аром}), 6.55 с (1H_{аром}), 4.89 с (2H, OH), 3.64–3.67 м (8H, CH₂), 2.28 с (3H, CH₃).

3-Метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол (3). В насыщенный раствор 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона (0,51 г, 2,44 ммоль) в этаноле (20 мл) порционно в течение 10 минут вводили гидразингидрат (0,12 г, 2,44 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выливали в воду (100 мл), зелёный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход: 0,338 г (68 %), зеленые кристаллы, т.пл. = 159°C (разл.). Электронный спектр (EtOH), λ_{max}, нм (ε): 690 (53). Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 13.92 уш.с (NH), 8.22 уш.с (2H_{аром}), 7.41 уш.с (2H_{аром}), 2.27 уш.с (3H, CH₃).

4-Амино-5-(4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол (4). Нитрозопиразол **3** (0,2 г, 0,98 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (44 мл), добавляли измельченный Pd/C (0,1 г) и при перемешивании в течение 15 мин вводили по каплям гидразингидрат (0,1 г, 1,95 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, отфильтровывали катализатор и раствор упаривали. Остаток растворяли в диэтиловом эфире, раствор промывали 3 % H₂SO₄ (5,5 мл), водный слой отделяли и при эффективном перемешивании нейтрализовали 10 % водным раствором NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали минимальным количеством

воды (2x2 мл) и сушили. Выход: 0,175 г (94 %), белые кристаллы, т.пл. = 79–80°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH). Спектр ЯМР ^1H (600 MHz, DMSO- d_6), δ , м.д.: 7.78 уш.с (2H_{аром}), 7.19–7.22 м (2H_{аром}), 2.11 с (3H, CH₃). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z (Iотн,%): 192 (34) [M+1]⁺, 57 (100).

Заключение

Нитрозирование 1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона нитритом натрия в уксусной кислоте приводит к ранее неизвестному 2-гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диону **1**, который успешно выступает в роли алифатического предшественника для получения ранее неизвестных фторзамещённых нитрозоанилинов **2a**, **2b** и вступает в циклоконденсацию с гидразингидратом с образованием нового 5-(*n*-фторфенил)-4-нитрозо-1*H*-пиразола **3**. Впервые полученный нитрозопиразол **3** в мягких условиях и с высоким выходом восстанавливается до фторзамещённого аминопиразола **4**. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами ИК-, ЯМР, электронной спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Список литературы / References

- [1] Zubkov M.O., Dilman A.D. Radical reactions enabled by polyfluoroaryl fragments: photocatalysis and beyond. *Chem. Soc. Rev.* 2024, 53, 4741–4785. DOI: 10.1039/D3CS00889D
- [2] Yerien D.E., Bonesi S., Postigo A. Fluorination methods in drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 8398–8427. DOI: 10.1039/C6OB00764C
- [3] Meyer F. Trifluoromethyl nitrogen heterocycles: synthetic aspects and potential biological targets. *Chem. Commun.* 2016, 52, 3077–3094. DOI: 10.1039/C6CC09414C
- [4] Siebeneicher H., Cleve A., Rehwinkel H., Neuhaus R., Heisler I., Müller T., Bauser M., Buchmann B. Identification and Optimization of the First Highly Selective GLUT1 Inhibitor BAY-876. *ChemMedChem* 2016, 11(20), 2261–2271. DOI: 10.1002/cmdc.201600276
- [5] Emmadi N.R., Bingi C., Kotapalli S. S., Ummanni R., Nanubolu J. B., Atmakur K. Synthesis and evaluation of novel fluorinated pyrazolo-1,2,3-triazole hybrids as antimycobacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25(15), 2918–2922. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.044
- [6] Penning T. D., Talley J.J., Bertenshaw S.R., Carter J.S., Collins P.W., Docter S., Graneto M.J., Lee L.F., Malecha J.W., Miyashiro J.M., Rogers R.S., Rogier D.J., Yu S.S., Anderson G.D., Burton E.G., Cogburn J.N., Gregory S.A., Koboldt C.M., Perkins W.E., Seibert K., Veenhuizen A.W., Zhang Y.Y., Isakson P.C. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *J. Med. Chem.* 1997, 40(9), 1347–1365. DOI: 10.1021/jm960803q
- [7] Burgart Y. V., Agafonova N.A., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Kushch S.O., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Maslova V.V., Triandafilova G.A., Solodnikov S. Yu., Ulitko M.V., Makhaeva G.F., Rudakova E.V., Borisevich S.S., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Multiple biological active 4-aminopyrazoles containing trifluoromethyl and their 4-nitroso-precursors: Synthesis and evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 208, 112768. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112768
- [8] Bobrov P. S., Kirik S. D., Peterson I. V., Suboch G. A. Regioselective synthesis of novel nitroso-pyrazolylquinoxalines via HOAc-mediated cyclocondensation of 2-hydroxyimino-1,3-diketones with hydrazinylquinoxalines. *Org. Biomol. Chem.* 2023, 21, 3604–3614. DOI: 10.1039/D3OB00356F

[9] Elgemeie G. H., Elzanate A.M. Reaction of Oxime Derivatives of β -Diketones and β -Ketoesters with Substituted Hydrazides: Novel Synthesis of Nitroso- N -sulfonyl- and Nitroso- N -substituted Amino Pyridones. *Synth Commun* 2003, 33(12), 2087–2094. DOI: 10.1081/SCC-120021034

[10] Бобров П. С., Аненко Д. С., Кодониди И. П., Абисалова И. Л., Сергеева Е. О., Саджая Л. А., Петерсон И. В., Субоч Г. А. Новые производные N-бензотиазолипиразола с выраженной антиоксидантной активностью. *Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия*. 2022, 15(4), 496–506.

[Bobrov P. S., Anenko D. S., Kodonidi I. P., Abisalova I. L., Sergeeva E. O., Sajaya L. A., Peterson I. V., Suboch G. A. Novel N-benzothiazolylpyrazole derivatives with pronounced antioxidant activity. *J. Sib. Fed. Univ. Chem.* 2022, 15(4), 496–506].

[11] Semichenko E. S., Gavrilova N. A., Suboch G. A. Synthesis and Properties of Substituted 2-Amino-5-nitrosobenzylamines. *Russ. J. Org. Chem.* 2005, 41, 54–56. DOI: 10.1007/s11178–005–0119–9

[12] Bobrov P. S., Kondrasenko A. A., Suboch G. A. Synthesis of N-Benzothiazolyl-4-Nitrosopyrazoles. *Russ. J. Org. Chem.* 2022, 58(11), 1637–1640. DOI: 10.1134/S 1070428022110112

[13] Alemasov Yu. A., Slaschinin D. G., Tovbis M. S., Kirik S. D. X-Ray diffraction and spectroscopic verification of dimerization in hexasubstituted para-nitrosophenols, *J. Mol. Struct.* 2011, 985(2–3), 184–190. DOI: 10.1016/j.molstruc.2010.10.040

[14] Bobrova A. V., Krasnov P. O., Povarov I. G., Bobrov P. S., Lyubyashkin A. V., Suboch G. A., Tovbis M. S. Facile synthesis and sulfonylation of 4-aminopyrazoles. *J. Mol. Struct.* 2021, 1230, 129912. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.129912