

## Бис(гем-дигалогенциклопропаны): синтез и гетероциклизация под действием трифлата нитрония\*

К. Н. Седенкова,<sup>а,б,в</sup> Е. Б. Аверина,<sup>а,б,в\*</sup> Ю. К. Гришин,<sup>а</sup> Т. С. Кузнецова,<sup>а</sup> Н. С. Зефиров<sup>а,б</sup>

<sup>а</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,  
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1.

Факс: (495) 939 3969. E-mail: elaver@org.chem.msu.ru

<sup>б</sup>Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,  
Российская Федерация, 142432 Черноголовка, Московской обл., Северный пр-д, 1.

Факс: (496) 524 9508

<sup>в</sup>Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,  
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47.

Факс: (499) 135 5328

Взаимодействие окта-1,7- и дека-1,9-диенов с избытком бромфторкарбена протекает преимущественно с образованием моноаддукта, а для получения бис-аддукта необходимо повторное циклопропанирование. Реакцией [1+2]-циклоприсоединения дихлоркарбена к моноаддукту бромфторкарбена с дека-1,9-диеном впервые был получен бис(циклопропан), содержащий в одной молекуле гем-дихлор- и гем-бромфторциклопропановые фрагменты. Полученные бис-аддукты были изучены в реакции гетероциклизации под действием трифлата нитрония: в случае бис(гем-бромфторциклопропана) процесс протекает с сохранением одного дигалогенциклопропанового фрагмента и дает моноядерный пиримидин-*N*-оксид.

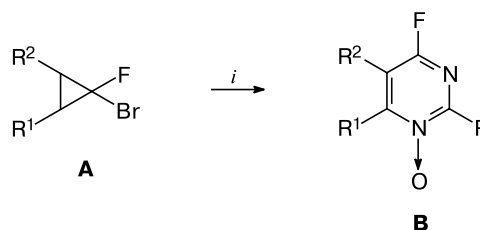
**Ключевые слова:** циклопропаны; бромфторкарбен; пиримидины; циклоприсоединение; гетероциклизация.

Поиск новых реакций гетероциклизации различных классов органических соединений с целью создания на их основе препаративных методов синтеза гетероциклов с полезными свойствами является актуальной задачей органической химии. Недавно в нашей лаборатории была найдена новая трехкомпонентная реакция гетероциклизации гем-бромфторциклопропанов **A** в присутствии органических нитрилов под действием нитрозирующих или нитрующих реагентов, приводящая к неизвестному ранее типу соединений — 4-фторпиримидин-*N*-оксидам **B** (схема 1)<sup>1,2</sup>. Отметим, что фторзамещенные пиримидины используются для создания молекул с широким спектром биологической активности, в том числе противораковой<sup>3</sup>, противовирусной<sup>4</sup>, противогрибковой<sup>5</sup> и гербицидной<sup>6</sup>. Нами были разработаны препаративные методы синтеза 4-фторпиримидинов<sup>7</sup> и 4-аминопиримидин-*N*-оксидов<sup>8</sup> на основе фторзамещенных гетероциклов **B** и получена большая серия 4-аминотетрагидрохиназолин-*N*-оксидов, проявляющих противовирусную активность по отношению к вирусу клешневого энцефалита<sup>8</sup>.

Для расширения синтетических возможностей трехкомпонентной гетероциклизации гем-бромфторциклопропанов представляло интерес использовать эту реакцию для получения биядерных производных

\* По материалам Международного конгресса «Heterocyclic Congress KOST-2015» (17–23 октября 2015 г., Москва).

Схема 1



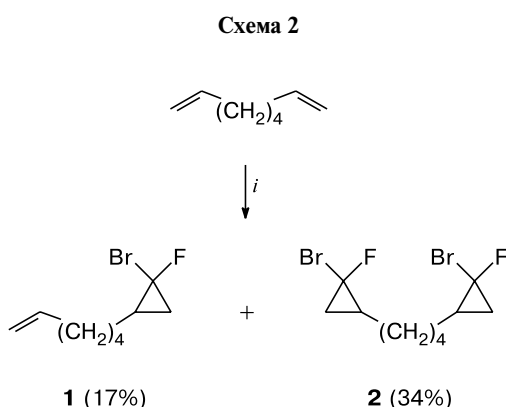
*i.* [NO<sup>+</sup>] или [NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], RCN.

пиримидина. В связи с этим цель нашей работы — синтез неизвестных ранее бис(гем-дигалогенциклопропанов) и их изучение в реакции с нитрующими реагентами.

До настоящего момента в литературе отсутствовали примеры синтеза ди- и полиаддуктов бромфторкарбена, за исключением недавно опубликованной нами работы по синтезу тетрааддукта бромфторкарбена с 1,3,5,7-тетракис(метилен)циклооктаном и бис-аддукта с 1-метил-3,7-бис(метилен)бицикло[3.3.1]нонаном, полиолефинов с высокореакционноспособными экзоциклическими двойными связями<sup>9</sup>. Во всех остальных известных примерах бромфторциклопропанирование кумулированных<sup>10–12</sup>, сопряженных<sup>13–15</sup> или изолированных<sup>16</sup> диенов протекает исключительно с образованием моноаддуктов. Вследствие этого изучение реакционной способнос-

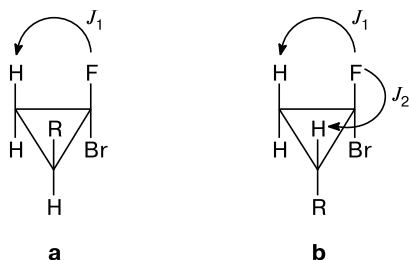
ти диенов по отношению к бромфторкарбену представляло собой отдельную задачу.

Ациклические диены с изолированными двойными связями — окта-1,7-диен и дека-1,9-диен — были выбраны в качестве модельных соединений для [1+2]-циклоприсоединения бромфторкарбена. Обработка окта-1,7-диена избытком бромфторкарбена, генерируемого из дибромфторметана под действием NaOH в присутствии катализатора межфазного переноса (хлорида триэтилбензиламмония; ТЕВАС), в течение 5 суток приводила преимущественно к продукту моноприсоединения **1**, при этом соотношение моно- (**1**) и бис-аддуктов (**2**) составляло 2 : 1 (схема 2). Повторная обработка полученной смеси бромфторкарбеном при увеличении продолжительности реакции до 20 суток и использовании значительного избытка дибромфторметана привела к существенному увеличению содержания в смеси бис-аддукта **2**. Бромфторциклопропаны **1** и **2** были разделены хроматографически и выделены в индивидуальном виде с выходами 17 и 34% соответственно (см. схему 2).



*i.* CHBr<sub>2</sub>F/NaOH<sub>aq</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ТЕВАС.

Аддукт **1** был выделен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении **1a** : **1b** = 1 : 0.7 (рис. 1). Стереохимическое отнесение было проведено на основании данных спектра ЯМР <sup>19</sup>F: основному изомеру **1a** соответствовал сигнал при δ<sub>F</sub> −149 м.д., для которого наблюдалась только одна большая вицинальная КССВ, соответствующая *цис*-расположению атомов фтора и водорода, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> = 17 Гц (см. рис. 1). Для минорного изомера **1b** сигнал атома фтора был смещен



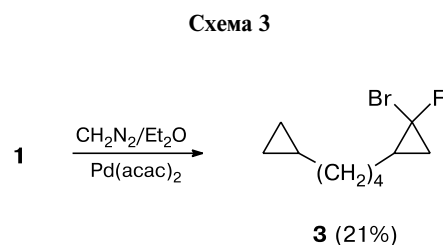
**Рис. 1.** Диастереомеры монозамещенных *гем*-бромфторциклопропанов. Значения КССВ <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> приведены для бромфторциклопропана **1**. J<sub>1</sub> = 17 Гц (**1a**, **1b**), J<sub>2</sub> = 16 Гц (**1b**).

в сильное поле (δ<sub>F</sub> −126 м.д.), и для него проявлялись две КССВ, равные 16 и 17 Гц (см. рис. 1).

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C моноаддукта **1** за счет различия в интегральных интенсивностях удалось однозначно отнести сигналы атомов углерода CBrF-, CH- и CH<sub>2</sub>-групп циклопропановых фрагментов к изомерам **1a** и **1b**, в которых атомы фтора находятся в *цис*- или в *транс*-положении по отношению к заместителю. Характеристичные сигналы циклопропановых фрагментов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F были использованы для дальнейшего стереохимического анализа бис-аддукта **2**.

Выделенный нами бис-аддукт **2** также представлял собою смесь диастереомеров (рис. 2). В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **2** наблюдали восемь наборов сигналов, относящихся к циклопропановым фрагментам, из них четыре набора отвечали *цис*-расположению атома фтора по отношению к заместителю (CBrF: δ<sub>C</sub> 82–83 м.д., <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 301 Гц; CH: δ<sub>C</sub> 28–29 м.д., <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 11; CH<sub>2</sub>: δ<sub>C</sub> 22–23 м.д., <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 10 Гц) и четыре набора — *транс*-расположению (CBrF: δ<sub>C</sub> 87–88 м.д., <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 298 Гц; CH: δ<sub>C</sub> 25–26 м.д., <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 9; CH<sub>2</sub>: δ<sub>C</sub> 22–23 м.д., <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 11 Гц). Такой состав находится в полном соответствии с пространственным строением рассматриваемого бис-аддукта **2**, который может существовать в виде шести диастереомеров: четырех энантиомерных пар и двух *мезо*-форм (см. рис. 2).

Алкен **1** был введен в реакцию циклопропанирования с diazometаном, что дало продукт **3** (схема 3). Циклопропанирование протекало с умеренным выходом, и соединение **3** было выделено с помощью колоночной хроматографии в виде смеси двух диастереомеров в соотношении **3a** : **3b** = 1 : 0.9 (ср. рис. 1).



Далее в реакции [1+2]-циклоприсоединения бромфторкарбена был изучен дека-1,9-диен. Как и в случае окта-1,7-диена, дигалоциклопропанирование приводило преимущественно к образованию моноаддукта **4** (схема 4). В отличие от предыдущего диена, образование бис-аддукта даже при повторном введении алкена **4** в реакцию с дибромфторметаном было зафиксировано лишь спектрально в незначительных количествах, и выделить его в индивидуальном состоянии не удалось.

Оказалось, что присоединение дихлоркарбена к двойной связи алкена **4** происходит гораздо более эффективно по сравнению с бромфторкарбеном. Полная конверсия моноаддукта **4** с образованием продукта **5**, содержащего два различных дигалоциклопропановых фрагмента, завершается за 12 ч в реакции дихлорциклопропанирования в условиях межфазного переноса (см. схему 4).

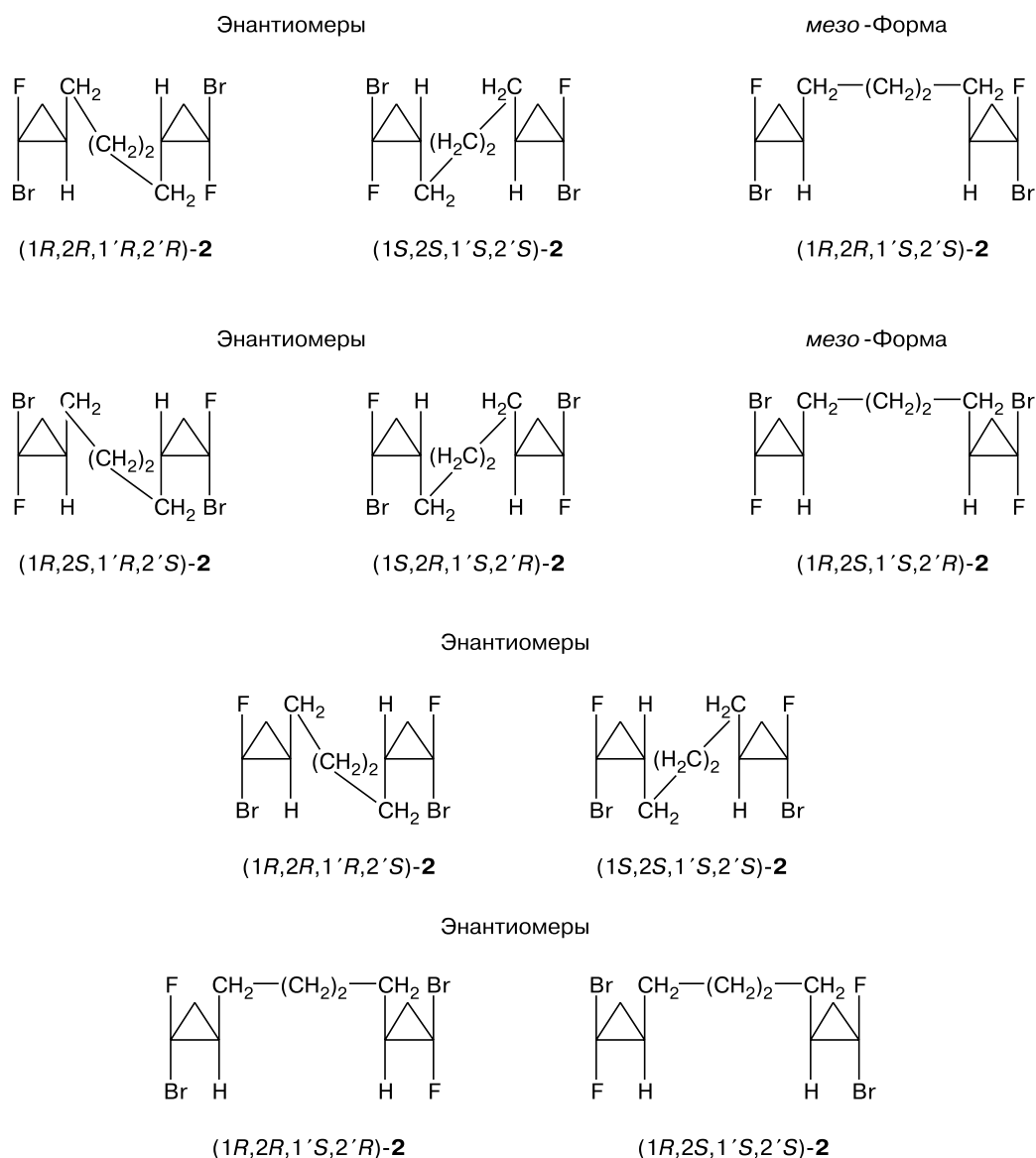
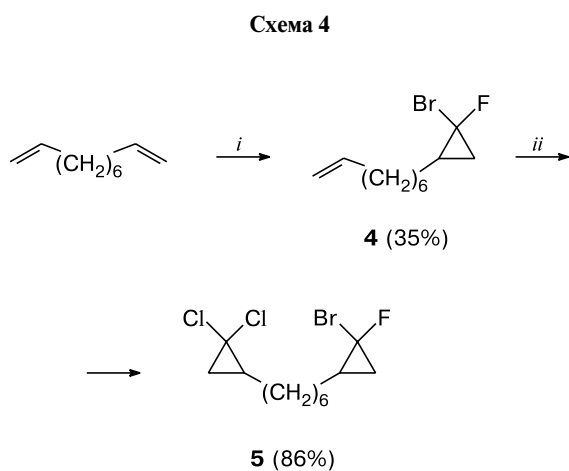


Рис. 2. Стереизомеры бис-аддукта 2.



*i.*  $\text{CHBr}_2\text{F}/\text{NaOH}_{\text{aq}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEBAC}$ ; *ii.*  $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}_{\text{aq}}$ ,  $\text{TEBAC}$

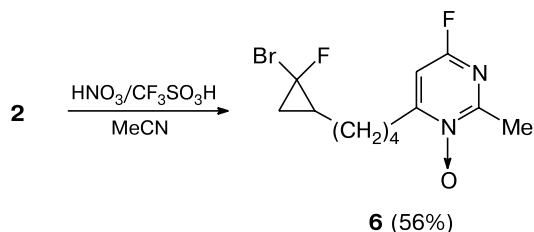
Согласно данным спектроскопии ЯМР, соединение 5 было выделено в виде смеси двух диастерео-

ров. В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  наблюдались два характеристических сигнала, принадлежащих атомам фтора бромфторциклопропанового фрагмента в *цис*- и *транс*-положении по отношению к заместителю ( $\delta = 148.5$  м.д. и  $-126.4$  м.д. соответственно).

Полученные *гем*-дигалогциклопропаны 2, 3, 5 были изучены в трехкомпонентной реакции гетероциклизации с целью получения соответствующих пиримидин-*N*-оксидов. Недавно мы нашли, что наиболее эффективным реагентом такой гетероциклизации циклопропанов с алифатическими заместителями является трифлат нитрония, используемый в индивидуальном виде или генерируемый *in situ* из азотной и трифторметансульфоновой кислот<sup>2</sup>. Обработка соединения 2 избытком смеси азотной и трифторметансульфоновой кислот в ацетонитриле привела к продукту гетероциклизации 6 с участием только одного из двух циклопропановых фрагментов (схема 5). Соединение 6 получали в виде смеси двух диастерео-

меров в соотношении **6a** : **6b** = 0.7 : 1 (см. рис. 1). Повторное введение соединения **6** в подобную гетероциклизацию не дало бис-пиримидинового продукта.

Схема 5



Взаимодействие соединения **3** с трифлатом нитрония, как предварительно выделенным, так и генерируемым *in situ*, привело к полной деструкции субстрата. По-видимому, это связано с лабильностью не содержащего атомы галогена циклопропанильного фрагмента в условиях реакции гетероциклизации. Для подтверждения этого предположения модельный незамещенный бицикло[4.1.0]гептан был введен в реакцию с трифлатом нитрония, и оказалось, что в этом случае также происходит исключительно разложение исходного циклопропана.

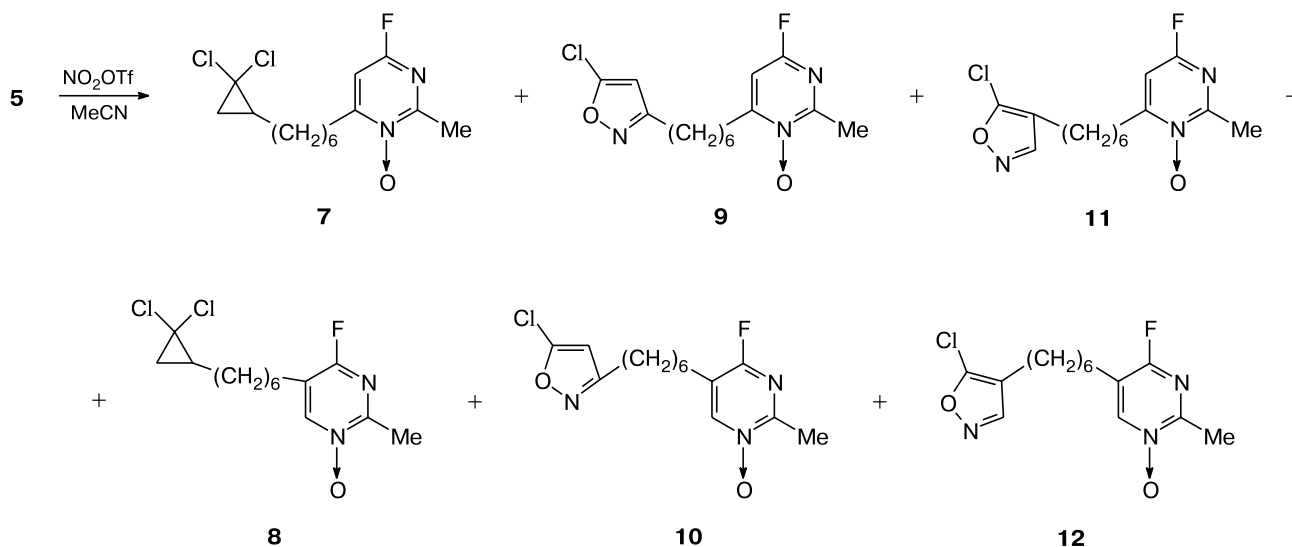
Учитывая, что гетероциклизация *гем*-дихлорциклопропанов под действием нитрозирующих<sup>17–19</sup> и нитрующих<sup>20</sup> реагентов протекает с образованием 5-хлоризоксазолов, в результате взаимодействия несимметричного бис(дигалогенциклопропана) **5** с трифлатом нитрония можно было ожидать образования продукта, содержащего пиримидиновый и изоксазольный фрагменты. Длительное (6 суток) выдерживание соединения **5** с избытком нитрующего реагента в ацетонитриле привело к сложной смеси продуктов

гетероциклизации, которые не удалось выделить в индивидуальном состоянии.

В гетероциклической области спектра ЯМР <sup>19</sup>F реакционной смеси наблюдались две группы сигналов: при  $\delta_F -69.0$ – $(-69.3)$  м.д. и при  $\delta_F -72.4$ – $(-72.5)$  м.д., принадлежащие фрагментам пиримидин-*N*-оксида, содержащим алкильный заместитель в положениях 6 и 5 соответственно. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси присутствовали характерные сигналы ароматических протонов 6- и 5-алкилзамещенных 4-фторпиримидин *N*-оксидов ( $\delta_H$  6.80–6.84 м.д. и 8.31–8.35 м.д. соответственно), а также 3- и 4-алкил-5-хлоризоксазолов ( $\delta_H$  6.10–6.13 м.д. и 8.13–8.15 м.д. соответственно). Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F полученной смеси, а также сопоставление результатов с данными литературы<sup>1,19</sup>, позволяют предположить наличие в смеси соединений **7–12**, содержащих фрагменты 5-хлоризоксазола и 4-фторпиримидин-*N*-оксида (схема 6). Приведенные результаты являются предварительными, и изучение данной реакции будет продолжено.

Таким образом, на примерах окта-1,7-диена и дека-1,9-диена было изучено взаимодействие линейных диенов с изолированными двойными связями с бромфторкарбеном и показано, что даже при использовании большого избытка дигалогенкарбена реакция протекает преимущественно с образованием моноаддуктов. Тем не менее, при использовании повторного дигалогенциклопропанирования нам удалось выделить не описанный ранее бис(бромфторциклопропан) **2**. Впервые получен бис(дигалогенциклопропан), содержащий в одной молекуле *гем*-дихлор- и *гем*-бромфторциклопропановые фрагменты. Было показано, что гетероциклизация бис-аддукта **2** под действием генерируемого *in situ* трифлата нитрония приводит исключительно к моноядерному пиримидин-*N*-оксиду **6**.

Схема 6



### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборах «Bruker Avance-400» и «Agilent 400-MR» (рабочая частота 400.0, 100.6 и 376.3 МГц для  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  соответственно) при 25 °С в  $\text{CDCl}_3$ . В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа ( $\delta_{\text{H}}$  7.24,  $\delta_{\text{C}}$  77.10 м.д.), в качестве внешнего стандарта для  $^{19}\text{F}$  использовали  $\text{CFCl}_3$ . Элементный анализ проводили на анализаторе «Vario MICRO Cube» («Elementar»). Масс-спектр высокого разрешения (HRMS) положительных ионов зарегистрирован на спектрометре «JEOL GCMSmate II» при энергии ионизации 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой химических веществ осуществляли методом ТСХ (Silufol-UV-254). Препаративную колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля (Macherey-Nagel, 40/60) или окиси алюминия (нейтральная, 50/200).

В работе использовали коммерческие образцы окта-1,7-диена и дека-1,9-диена. Трифлат нитрония<sup>2</sup>, дибромфторметан<sup>21</sup>, эфирный раствор диазометана<sup>22</sup> были получены по известным методикам.

**Синтез гем-бромфторциклопропанов 1, 2 и 4 (общая методика).** К смеси 30.0 ммоль алкена, 17.28 г (90.0 ммоль)  $\text{CHBr}_2\text{F}$  и 0.73 г (5.0 ммоль) ТЭБАХ в 30 мл хлористого метилена при перемешивании и охлаждении до 0 °С добавляли по каплям 30 мл 50%-ного водного раствора  $\text{NaOH}$  и одну каплю этанола. Затем реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14–20 суток, обрабатывали равным объемом ледяной воды, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×20 мл) и сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отгоняли, остаток очищали хроматографически ( $\text{SiO}_2$ ), используя в качестве элюента сначала петролейный эфир, а затем смесь петролейный эфир—этилацетат (5 : 1). Соединения **1** и **4** являются летучими фторсодержащими алкенами, которые не дают пиков молекулярных ионов в масс-спектрах высокого разрешения (HRMS-ESI), а также вследствие летучести дают большой разброс данных элементного анализа. Тем не менее строение и состав этих соединений не вызывают сомнений, поскольку для каждого из них был проведен тщательный анализ с использованием ЯМР-спектроскопии, а также для каждого из них получены продукты циклопропанирования двойной связи **2**, **3**, **5**, которые охарактеризованы спектрально и данными элементного анализа.

**1-Бром-1-фтор-2-(гекс-5-ен-1-ил)циклопропан (1).** Реакцию проводили в течение 20 суток. Бесцветная жидкость, выход 17% (1.13 г),  $R_f = 0.4$  (петролейный эфир—этилацетат, 5 : 1), смесь двух диастереомеров **1a** : **1b** = 1 : 0.7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.83–0.90 (м, 1 H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ , **1b**); 1.03–1.14 (м, 1 H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ , **1a**); 1.31–1.64 (м, по 8 H от **1a** и **1b**); 2.01–2.11 (м, по 2 H от **1a** и **1b**); 4.90–5.03 (м,

по 2 H,  $\text{C}(9)\text{H}_2$  от **1a** и **1b**); 5.73–5.85 (м, по 1 H,  $\text{C}(8)\text{H}$  от **1a** и **1b**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ) для **1a**: 22.2 (д,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 11$ ,  $J_{\text{C,H}} = 163$ ); 27.0 (д,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 5$ ); 28.3 (с,  $\text{CH}_2$ ); 28.4 (с,  $\text{CH}_2$ ); 29.0 (д,  $\text{C}(2)\text{H}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 11$ ,  $J_{\text{C,H}} = 163$ ); 33.5 (с,  $\text{C}(7)\text{H}_2$ ); 82.5 (д,  $\text{CBrF}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 302$ ); 114.5 (с,  $\text{C}(9)\text{H}_2$ ); 138.6 (с,  $\text{C}(8)\text{H}$ ); для **1b**: 22.6 (д,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 11$ ,  $J_{\text{C,H}} = 162$ ); 25.6 (д,  $\text{C}(2)\text{H}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 8$ ,  $J_{\text{C,H}} = 163$ ); 27.7 (д,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 1$ ); 28.4 (с,  $\text{C}(6)\text{H}_2$ ); 31.5 (д,  $\text{C}(5)\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 1$ ); 33.6 (с,  $\text{C}(7)\text{H}_2$ ); 87.7 (д,  $\text{CBrF}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 298$ ); 114.5 (с,  $\text{C}(9)\text{H}_2$ ); 138.6 (с,  $\text{C}(8)\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ) для **1a**: –148.75–(–148.60) (м,  $J_{\text{H,F}} = 18$ ,  $J_{\text{H,F}} = 7$ ); для **1b**: –126.52–(–126.34) (м,  $J_{\text{H,F}} = 16$ ,  $J_{\text{H,F}} = 17$ ).

### 1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис(2-бром-2-фторциклопропан) (2).

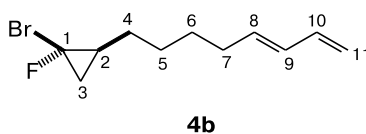
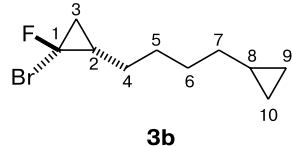
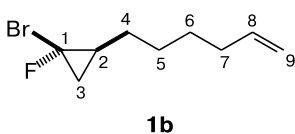
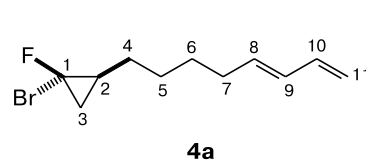
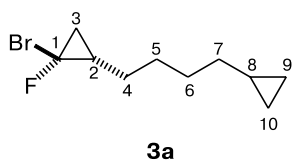
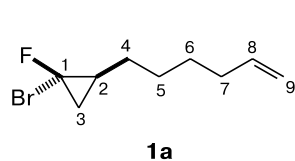
Реакцию проводили в течение 20 суток. Бесцветная жидкость, выход 34% (3.39 г),  $R_f = 0.3$  (петролейный эфир—этилацетат, 5 : 1), смесь шести диастереомеров. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) для смеси изомеров: 0.84–0.91 (м, по 1 H от 6  $\text{CH}_2$ ); 1.05–1.15 (м, по 1 H от 6  $\text{CH}_2$ ); 1.33–1.66 (м, 72 H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ) для смеси изомеров: 22.20, 22.21, 22.22, 22.23 (все д, 4  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 10$ ); 22.59, 22.60, 22.61, 22.62 (все д, 4  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 11$ ); 25.50, 25.51, 25.52, 25.53 (все д, 4  $\text{CH}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 9$ ); 26.97, 27.04, 27.06, 27.09 (все д, 4  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 5$ ); 27.78, 27.83, 27.86, 27.89 (все д, 4  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 1$ ); 28.32, 28.38, 28.41, 28.45 (все с, 4  $\text{CH}_2$ ); 28.89, 28.90, 28.91, 28.92 (все д, 4  $\text{CH}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 11$ ); 31.41, 31.45, 31.47, 31.48 (все д, 4  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 1$ ); 82.37, 82.38, 82.39, 83.41 (все д, 4  $\text{CBrF}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 301$ ); 87.65, 87.65, 87.66, 87.67 (все д, 4  $\text{CBrF}$ ,  $J_{\text{C,F}} = 298$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ) для смеси изомеров: –148.78–(–148.45) (м, 4 F); –126.67–(–126.32) (м, 4 F). Найденно (%): C, 36.25; H, 4.30.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{F}_2$ . Вычислено (%): C, 36.17; H, 4.25.

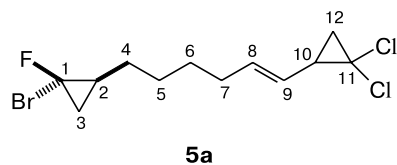
### 1-Бром-1-фтор-2-(окт-7-ен-1-ил)циклопропан (4).

Реакцию проводили в течение 14 суток. Бесцветная жидкость, выход 35% (2.61 г),  $R_f = 0.5$  (петролейный эфир), смесь двух диастереомеров **4a** : **4b** = 1 : 0.9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) для смеси изомеров: 0.81–0.91 (м, 1 H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ , **4b**); 1.02–1.14 (м, 1 H,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ , **4a**); 1.24–1.63 (м, по 12 H от **4a** и **4b**); 1.98–2.08 (м, по 2 H от **4a** и **4b**); 4.88–5.02 (м, по 2 H,  $\text{C}(11)\text{H}_2$  от **4a** и **4b**); 5.73–5.85 (м, по 1 H,  $\text{C}(10)\text{H}$  от **4a** и **4b**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ) для смеси изомеров: 22.2 (д,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ , **4a**,  $J_{\text{C,F}} = 10$ ); 22.6 (д,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ , **4b**,  $J_{\text{C,F}} = 11$ ); 25.6 (д,  $\text{C}(2)\text{H}$ , **4b**,  $J_{\text{C,F}} = 9$ ); 27.2 (д,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ , **4a**,  $J_{\text{C,F}} = 5$ ); 28.2 (д,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ , **4b**,  $J_{\text{C,F}} = 1$ ); 28.7 (с,  $\text{CH}_2$ ); 28.8 (с,  $\text{CH}_2$ ); 28.9 (с,  $\text{CH}_2$ ); 28.94 (с, 2  $\text{CH}_2$ ); 28.98 (д,  $\text{C}(2)\text{H}$ , **4a**,  $J_{\text{C,F}} = 11$ ); 28.99 (с, 2  $\text{CH}_2$ ); 31.6 (с,  $\text{C}(5)\text{H}_2$ , **4b**); 33.7 ( $\text{C}(9)\text{H}_2$ , **4b**); 33.8 ( $\text{C}(9)\text{H}_2$ , **4a**); 82.5 (д,  $\text{CBrF}$ , **4a**,  $J_{\text{C,F}} = 301$ ); 87.7 (д,  $\text{CBrF}$ , **4b**,  $J_{\text{C,F}} = 298$ ); 114.1 (с,  $\text{C}(11)\text{H}_2$ , **4a**); 114.2 (с,  $\text{C}(11)\text{H}_2$ , **4b**); 139.0 (с,  $\text{C}(10)\text{H}$ , **4b**); 139.1 (с,  $\text{C}(10)\text{H}$ , **4a**). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ) для смеси изомеров: –148.75–(–148.54) (м, **4a**); –126.57–(–126.26) (м, **4b**).

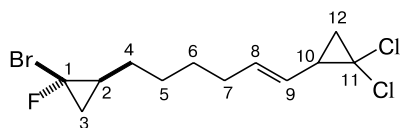
### 1-Бром-2-(4-циклопропилбутил)-1-фторциклопропан (3).

К раствору 1.1 г (5.0 ммоль) алкена **2** в 5 мл диэтилового эфира добавили при перемешивании 50 мг  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Смесь

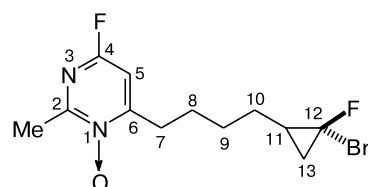




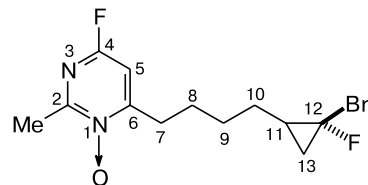
5a



5b



6a



6b

охладили до  $-4-0$  °C и при перемешивании добавляли 100 мл эфирного раствора диазометана в течение 30 мин. Образовавшийся осадок палладиевой черни отфильтровали, растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографически ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир). Бесцветная жидкость, выход 21% (0.25 г),  $R_f = 0.5$  (петролейный эфир), смесь двух диастереомеров **3a** : **3b** = 1 : 0.9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) для смеси изомеров:  $-0.08-(-0.05)$  (м, по 2 H, C(9) $\text{H}_2$ , C(10) $\text{H}_2$  от **3a** и **3b**);  $0.34-0.42$  (м, по 2 H, C(9) $\text{H}_2$ , C(10) $\text{H}_2$  от **3a** и **3b**);  $0.58-0.70$  (м, по 1 H, C(8)H от **3a** и **3b**);  $0.83-0.90$  (м, 1 H, C(3) $\text{H}_2$ , **3b**);  $1.03-1.14$  (м, 1 H, C(3) $\text{H}_2$ , **3a**);  $1.15-1.25$  (м, по 2 H от **3a** и **3b**);  $1.31-1.65$  (м, по 8 H от **3a** и **3b**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) для **3a**:  $4.34$  (с, C(9) $\text{H}_2$ , C(10) $\text{H}_2$ );  $10.8$  (с, C(8)H);  $22.2$  (д, C(3) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 10$ );  $27.2$  (д, C(4) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 5$ );  $28.7$  (с, C(5) $\text{H}_2$ );  $29.1$  (д, C(2)H,  $J_{\text{C,F}} = 11$ );  $29.2$  (с, C(6) $\text{H}_2$ );  $34.5$  (с, C(7) $\text{H}_2$ );  $82.6$  (д, CBrF,  $J_{\text{C,F}} = 302$ ); для **3b**:  $4.35$  (с, C(9) $\text{H}_2$ , C(10) $\text{H}_2$ );  $10.8$  (с, C(8)H);  $22.6$  (д, C(3) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 10$ );  $25.6$  (д, C(2)H,  $J_{\text{C,F}} = 9$ );  $28.1$  (д, C(4) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 1$ );  $29.2$  (с, C(6) $\text{H}_2$ );  $31.7$  (д, C(5) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 1$ );  $34.6$  (с, C(7) $\text{H}_2$ );  $87.9$  (д, CBrF,  $J_{\text{C,F}} = 298$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) для смеси изомеров:  $-148.63-(-148.52)$  (м, **3a**);  $-126.47-(-126.30)$  (м, **3b**). Найдено (%): C, 50.92; H, 6.64.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrF}$ . Вычислено (%): C, 51.08; H, 6.86.

**1-Бром-2-[6-(2,2-дихлорциклопропил)гексил]-1-фторциклопропан (5).** К смеси 2.5 г (10.0 ммоль) алкена **4**, 5.18 г (43.5 ммоль) хлороформа и 35 мг (0.15 ммоль) ТЭБАХ в 5 мл петролейного эфира при перемешивании и охлаждении до  $-10$  °C добавили по каплям 5 мл 50%-ного водного раствора NaOH. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. После этого реакционную смесь обработали равным объемом ледяной воды, органический слой отделили, из водного слоя продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промыли водой ( $3 \times 20$  мл) и высушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали, остаток очищали хроматографически ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир). Бесцветная жидкость, выход 86% (2.86 г),  $R_f = 0.5$  (петролейный эфир), смесь двух диастереомеров **5a** : **5b** = 0.9 : 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) для смеси изомеров:  $0.83-0.90$  (м, 1 H, C(3) $\text{H}_2$ , **5b**);  $1.01-1.04$  (м, 1 H);  $1.02-1.14$  (м, 1 H, C(3) $\text{H}_2$ , **5a**);  $1.30-1.63$  (м, 33 H, от **5a** и **5b**). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) для смеси изомеров:  $22.2$  (д, C(3) $\text{H}_2$ , **5a**,  $J_{\text{C,F}} = 10$ );  $22.6$  (д, C(3) $\text{H}_2$ , **5b**,  $J_{\text{C,F}} = 11$ );  $25.6$  (д, C(2)H, **5b**,  $J_{\text{C,F}} = 9$ );  $26.7$  (с, C(12) $\text{H}_2$  от **5a** и **5b**);  $27.2$  (д, C(4) $\text{H}_2$ , **5a**,  $J_{\text{C,F}} = 5$ );  $28.1$  (д, C(4) $\text{H}_2$ , **5b**,  $J_{\text{C,F}} = 1$ );  $28.5$  (с, 2  $\text{CH}_2$ );  $28.7$  (с,  $\text{CH}_2$ );  $28.98$  (с,  $\text{CH}_2$ );  $29.03$  (д, C(2)H, **5a**,  $J_{\text{C,F}} = 11$ );  $29.04$  (с,  $\text{CH}_2$ );  $29.1$  (с, 2  $\text{CH}_2$ );  $30.3$  (с, 2  $\text{CH}_2$ );  $30.8$  (с, C(10)H, от **5a** и **5b**);  $31.6$  (д, C(5) $\text{H}_2$ , **5b**,  $J_{\text{C,F}} = 1$ );  $61.63$  (с,  $\text{CCl}_2$ , **5b**);  $61.64$  (с,  $\text{CCl}_2$ , **5a**);  $82.5$  (д, CBrF, **5a**,  $J_{\text{C,F}} = 302$ );  $87.8$  (д, CBrF, **5b**,  $J_{\text{C,F}} =$

$= 298$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) для смеси изомеров:  $-148.72-(-148.45)$  (м, **5a**);  $-126.49-(-126.23)$  (м, **5b**). Найдено (%): C, 43.21; H, 5.57.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrCl}_2\text{F}$ . Вычислено (%): C, 43.40; H, 5.46.

**6-[4-(2-Бром-2-фторциклопропил)бутил]-4-фтор-2-метилпиримидин-1-оксид (6).** К смеси безводных 94.5 мг (0.06 мл, 1.5 ммоль)  $\text{HNO}_3$  и 225 мг (0.13 мл, 1.5 ммоль)  $\text{HSO}_3\text{CF}_3$  добавили при  $10$  °C 166 мг (0.5 ммоль) *гем*-бромфторциклопропана **2** в растворе ацетонитрила (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, затем обработали равным объемом насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделили, из водного слоя продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промыли водой ( $4 \times 10$  мл) и высушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали, остаток очищали хроматографически ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Светло-желтое масло, выход 56% (90 мг),  $R_f = 0.2$  ( $\text{CHCl}_3$ ), смесь двух диастереомеров **6a** : **6b** = 0.7 : 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) для смеси изомеров:  $0.85-0.93$  (м, 1 H, C(13) $\text{H}_2$ , **6b**);  $1.07-1.16$  (м, 1 H, C(13) $\text{H}_2$ , **6a**);  $1.35-1.85$  (м, по 8 H от **6a** и **6b**);  $2.70$  (уш.с, по 3 H, C(2)Me от **6a** и **6b**);  $2.94$  (т, 2 H, C(7) $\text{H}_2$ , **6b**,  $J_{\text{H,H}} = 8$ );  $2.95$  (т, 2 H, C(7) $\text{H}_2$ , **6a**,  $J_{\text{H,H}} = 8$ );  $6.84$  (уш.д, по 1 H, C(5)H от **6a** и **6b**,  $J_{\text{H,F}} = 4.1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) для **6a**:  $20.1$  (с, C(2)Me);  $22.2$  (д, C(13) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 10$ );  $24.8$  (с,  $\text{CH}_2$ );  $26.8$  (д, C(10) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 5$ );  $28.5$  (с,  $\text{CH}_2$ );  $28.6$  (д, C(11)H,  $J_{\text{C,F}} = 11$ );  $30.8$  (д,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 2$ );  $82.1$  (д, CBrF,  $J_{\text{C,F}} = 300$ );  $104.2$  (д, C(5),  $J_{\text{C,F}} = 39$ );  $156.7$  (д, CF,  $J_{\text{C,F}} = 250$ );  $159.1$  (д, C(2),  $J_{\text{C,F}} = 17$ );  $163.2$  (д, C(6),  $J_{\text{C,F}} = 8$ ); для **6b**:  $20.1$  (с, C(2)Me);  $22.6$  (д, C(13) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 11$ );  $24.9$  (с,  $\text{CH}_2$ );  $25.3$  (д, C(11)H,  $J_{\text{C,F}} = 9$ );  $27.9$  (д, C(10) $\text{H}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 1$ );  $30.9$  (д,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{C,F}} = 2$ );  $31.2$  (с,  $\text{CH}_2$ );  $87.4$  (д, CBrF,  $J_{\text{C,F}} = 298$ );  $104.3$  (д, C(5)H,  $J_{\text{C,F}} = 38$ );  $156.7$  (д, CF,  $J_{\text{C,F}} = 250$ );  $159.1$  (д, C(2),  $J_{\text{C,F}} = 17$ );  $163.3$  (д, C(6),  $J_{\text{C,F}} = 8$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц) для смеси изомеров:  $-148.80-(-148.51)$  (м, 1 F, CBrF, **6a**,  $J_{\text{H,F}} = 17.9$ ,  $J_{\text{H,F}} = 7.6$ );  $-126.63-(-126.48)$  (м, 1 F, CBrF, **6b**);  $-69.43$  (д, по 1 F, CF, от **6a** и **6b**,  $J_{\text{H,F}} = 4.1$ ). Найдено,  $m/z$ :  $321.0410$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+ = 321.0409$ .

**Гетероциклизация 1-бром-2-[6-(2,2-дихлорциклопропил)гексил]-1-фторциклопропана (5) под действием трифлата нитрония.** К раствору 190 мг (0.57 ммоль) соединения **5** в ацетонитриле (1 мл) добавили 440 мг (2.28 ммоль)  $\text{NO}_2\text{OTf}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 6 суток при комнатной температуре, затем обработали равным объемом насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделили, из водного слоя продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промыли водой ( $3 \times 10$  мл) и высушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали, остаток очищали хроматографически ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Была выделена фракция массой

50 мг,  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), содержащая смесь продуктов гетероциклизации 7–12. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ) для смеси: 1.02 (уш.с, по 1 H,  $\text{CH}_2$ (циклопропил) от 7, 8); 1.26–2.64 м; 2.66 с (3 H,  $\text{CH}_3$ ); 2.70 с (3 H,  $\text{CH}_3$ ); 2.91 (уш.т,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{H,H}} = 7$ ); 6.10–6.13 (м, по 1 H,  $\text{CH}$ (изоксазол) от 9, 10); 6.80–6.84 (м, по 1 H,  $\text{CH}$ (пиримидин) от 7, 9, 11); 8.13–8.15 (м, по 1 H,  $\text{CH}$ (изоксазол) от 11, 12); 8.33 (уш.д, по 1 H,  $\text{CH}$ (пиримидин) от 8, 10, 12,  $J_{\text{H,F}} = 8$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д.) для смеси:  $-72.37$ – $(-72.46)$  (м, по 1 F, CF от 8, 10, 12);  $-69.30$ ,  $-69.22$ ,  $-69.10$  (все уш.с, по 1 F, CF от 7, 9, 11).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-03-00469 а), Российской академии наук (программа № 8 Президиума РАН) с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского университета.

### Список литературы

1. K. N. Sedenkova, E. B. Averina, Y. K. Grishin, A. G. Kutateladze, V. B. Rybakov, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9893.
2. K. N. Sedenkova, E. B. Averina, Y. K. Grishin, A. B. Bacunov, S. I. Troyanov, I. V. Morozov, E. B. Deeva, A. V. Merkulova, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 4927.
3. P. V. Danenberg, *Front. Biosci.*, 2004, **9**, 2484.
4. N. E. Mealy, M. Bayés, *Drugs Future*, 2003, **28**, 829.
5. J. A. Sabo, S. M. Abdel-Rahman, *Ann. Pharmacother.*, 2000, **34**, 1032.
6. T. C. Johnson, T. P. Martin, R. K. Mann, M. A. Pobanz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 4230.
7. K. N. Sedenkova, E. B. Averina, Y. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 483.
8. K. N. Sedenkova, E. V. Dueva, E. B. Averina, Y. K. Grishin, D. I. Osolodkin, L. I. Kozlovskaya, V. A. Palyulin, E. N. Savelyev, B. S. Orlinson, I. A. Novakov, G. M. Butov, T. S. Kuznetsova, G. G. Karganova, N. S. Zefirov, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 3406.
9. E. B. Averina, K. N. Sedenkova, S. G. Bakhtin, Yu. K. Grishin, A. G. Kutateladze, V. A. Roznyatovsky, V. B. Rybakov, G. M. Butov, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 8163.
10. C. Santelli-Rouvier, L. Toupet, M. Santelli, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 9039.
11. А. П. Молчанов, Р. Р. Костиков, *Журн. орган. химии*, 2001, **37**, 832 [A. P. Molchanov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2001, **37**, 784].
12. А. П. Молчанов, Р. Р. Костиков, *Журн. орган. химии*, 1988, **24**, 949 [A. P. Molchanov, R. R. Kostikov, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 1988, **24**, 857].
13. C. Müller, F. Stier, P. Weyerstahl, *Chem. Ber.*, 1977, **110**, 124.
14. K. R. Gassen, B. Baasner, *J. Fluor. Chem.*, 1990, **49**, 127.
15. M. Christl, M. Braun, G. Mueller, *Angew. Chem.*, 1992, **104**, 471.
16. Ю. В. Савиных, В. С. Аксенов, Т. А. Богатырева, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, 1975, 111 [Yu. V. Sawynych, V. S. Aksenov, T. A. Bogatyreva, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk (Engl. Transl.)*, 1975, 111].
17. S.-T. Lin, S.-H. Kuo, F.-M. Yang, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 5229.
18. А. З. Каджаева, Е. В. Трофимова, Р. А. Газзаева, А. Н. Федотов, С. С. Мочалов, *Вестн. МГУ Сер. 2. хим.*, 2009, **51**, 35 [A. Z. Kadzaeva, E. V. Trofimova, R. A. Gazzaeva, A. N. Fedotov, S. S. Mochalov, *Moscow Univ. Chem. Bull.*, 2009, **64**, 28].
19. Н. В. Зык, О. Б. Бондаренко, А. Ю. Гаврилова, А. О. Чижов, Н. С. Зефилов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2011, 321 [N. V. Zyk, O. B. Bondarenko, A. Yu. Gavrilova, A. O. Chizhov, N. S. Zefirov, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2011, **60**, 328].
20. S.-T. Lin, L. H. Lin, Y. F. Yao, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **21**, 3155.
21. M. Schlosser, G. Heinz, *Chem. Ber.*, 1971, **104**, 1934.
22. Ю. В. Томилов, В. Г. Бордаков, И. Е. Долгий, О. М. Нefeldов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1984, 582 [Yu. V. Tomilov, V. G. Bordakov, I. E. Dolgii, O. M. Nefedov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, 1984, **33**, 533].

Поступила в редакцию 20 января 2016;  
после доработки — 19 апреля 2016