НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

На правах рукопису

ДАВИДОВА ЮЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 547.7 + 547.27 + 547.221

ПОЛІ- І ПЕРФЛЮОРОАЛКОКСИЛЬНІ ПОХІДНІ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК В СИНТЕЗІ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

02.00.03 – Органічна хімія

Дисертація на здобуття
наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник –
доктор хім. наук, професор
Ягупольський Юрій Львович

Київ – 2016

ЗМІСТ

Перелік скорочень і умовних позначень 4

Вступ 5

Розділ 1. П'ятичленні гетероциклічні сполуки з флюороалкоксильними замісниками (Літературний огляд) 10

1.1. Методи одержання арилфлюороалкілових етерів 10

1.2. Особливості оксипохідних п'ятичленних гетероциклів 16

1.3. Флюороалкоксивмісні п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом 17

1.4. Флюороалкоксивмісні п'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами 24

1.4.1. Флюороалкоксивмісні 1,2-азоли 24

1.4.2. Флюороалкоксивмісні 1,3-азоли 28

1.5. Флюороалкоксивмісні п'ятичленні гетероцикли з трьома гетероатомами 30

1.6. Властивості флюороалкоксивмісних п'ятичленних гетероциклів 31

1.7. Застосування п'ятичленних флюороалкоксивмісних гетероциклів 46

Розділ 2. Синтез флюороалкоксизаміщених карбонільних сполук 48

2.1. Одержання поліфлюороетоксипохідних ацеталя малонового альдегіду 49

2.2. α-Флюороалкоксикетони в синтезі поліфункціональних карбонільних сполук з флюороалкоксигрупами 50

2.2.1. Одержання α-флюороалкоксикетонів 51

2.2.2. Одержання флюороалкоксивмісних β-єнамінонів 53

2.2.3. Одержання α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенонів 55

Експериментальна частина 56

Розділ 3. Синтез нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з флюоро-

алкоксигрупами 68
3.1. Поліфлюороетоксипохідні ацеталя малонового альдегіду в синтезі гетероциклічних сполук 69
3.2. Флюороалкоксизаміщені β-єнамінокетони в синтезі нітрогеновмісних гетероциклів 71
3.2.1. Взаємодія флюороалкоксиєнамінонів з гідразинами. Одержання піразолів 72
3.2.2. Одержання ізоксазолів 77
3.2.3. Одержання піримідинів 78
3.3. α-Бромо-α-флюороалкоксиацетофенони в синтезі нітрогеновмісних гетероциклів 79
Експериментальна частина 83
Розділ 4. Хімічні властивості похідних 4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу 101
4.1. Властивості 2-аміно-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу 102
4.2. Властивості 2-бромо-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу 107
Експериментальна частина 109
Висновки 122
Список використаних джерел 123

ПЕРЕЛІК ПОЗНАЧЕНЬ І УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

г	– грам	NOE	– ядерний ефект Оверхаузера
мл	– мілілітр	т.топл.	– температура топлення
Å	– Ангстрем	мм.рт.ст.	– міліметр ртутного стовпа
ІЧ	– інфрачервоний	ТШХ	– тонкошарова хроматографія
УФ	– ультрафіолетовий	РСА	– рентгеноструктурний аналіз
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс	DAST	– діетиламіносульфуртри-флюорид
δ	– хімічний зсув (в м.ч.)	PTSA	– *п*-толуенсульфокислота
м.ч.	– мільйонна частка	NBS	– *N*-бромосукцинімід
Гц	– Герц	ТГФ	– тетрагідрофуран
с	– синглет	МТБЕ	– метил-*трет*-бутиловий етер
д	– дублет	ДМАП	– 4-*N,N*-диметиламінопіридин
т	– триплет	ДМФА	– *N,N*-диметилформамід
кв	– квартет	ДМАА	– *N,N*-диметилацетамід
м уш	– мультиплет – уширений сигнал	ДМАДМФ	– диметилацеталь диметилформаміду

ВСТУП

Актуальність теми.

Сучасна хімія флюору суттєво впливає на темпи розвитку практичного втілення досягнень органічної хімії – як у галузях створення лікарських препаратів і агрохімікатів, так і у сфері матеріалознавства для конструювання рідких кристалів, барвників, ^{18}F-мічених сполук для радіофармацевтичної промисловості, компонентів хімічних джерел електроенергії. Особливість застосування атомів Флюору і флюоровмісних замісників для дизайну нових молекул базується на їх здатності змінювати кислотно-основні властивості, ліпофільність, метаболічну стабільність, конформаційні параметри і біодоступність молекул [1]. Трифлюорометоксигрупа за електронними властивостями подібна до атомів Хлору і Флюору, тому її та інші флюороалкоксильні замісники можна розглядати як псевдогалогени. В той же час встановлено, що, на відміну від галогенованих або нефлюорованих аналогів лікарських препаратів, OCF_3-вмісні сполуки часто характеризуються більшою ефективністю і меншою кількістю побічних ефектів.

Необхідно зазначити, що приблизно третину комерційних препаратів, які виробляються наразі в найбільших масштабах, становлять сполуки з атомами Флюору або флюорованими групами [1]. Серед них значне місце займають флюоровмісні гетероциклічні сполуки [2, 3], і хоча флюороалкоксильні замісники застосовуються рідше, приклади OR_F-вмісних успішних препаратів також наявні [3]. Так, Рилузол застосовується для лікування бокового аміотрофічного склерозу [3, 4], Пантопразол – як противиразковий агент, а Пірафлюфен-етил – як селективний контактний гербіцид [3].

Арилтрифлюорометилові етери вперше одержані в 1955 році Л.М. Ягупольським в ІОХ НАН України. З того часу α-флюоровані етери бензенового ряду детально вивчені і знаходять широке застосування в медицині, агрохімії та матеріалознавстві. Активно досліджувалися також

бензоанельовані гетероциклічні сполуки з флюороалкоксильними замісниками в бензеновому ядрі. Однак методи синтезу похідних з флюороалкоксигрупами в гетероциклічному ядрі вивчені значно менше. Таким чином, розробка методів синтезу флюороалкоксивмісних гетероциклічних сполук залишається актуальним завданням органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відділі флюороорганічних сполук Інституту органічної хімії НАН України в рамках бюджетних тем: «Розробка методів синтезу спряжених гетероатомних та гетероциклічних сполук з атомами фтору та фторовмісними угрупованнями для конструювання речовин з практично корисними властивостями» (№ держреєстрації 0107U012152, 2008–2012 рр.), «Цілеспрямований синтез органічних сполук, модифікованих фторовмісними замісниками з атомами кисню, сірки, азоту та фосфору для дизайну речовин з корисними властивостями» (№ держреєстрації 0112U007386, 2013–2017 рр.), «Дослідження нових фторовмісних реагентів для використання в синтезах біологічно активних речовин і компонентів в сучасних хімічних джерелах електроенергії» (№ держреєстрації 0112U000016, 2012–2016 рр.).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка методів синтезу нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з полі- і перфлюороалкоксильними замісниками в гетероциклічному кільці, виходячи з поліфункціональних карбонільних сполук, які вже містять такі групи, і дослідження хімічних властивостей синтезованих гетероциклів. Для цього необхідно було:

- Розробити зручні методи синтезу карбонільних сполук з флюороалкоксильними замісниками.
- Знайти зручні та ефективні методи одержання п’яти- і шестичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з флюороалкоксигрупами в гетероциклічному ядрі.
- Дослідити та вивчити умови класичних хімічних перетворень синтезованих гетероциклів зі збереженням флюороалкоксильного замісника.

Об'єкти дослідження – флюороалкоксивмісні похідні малонового діальдегіду, β-єнамінокетонів і α-бромокетонів; п'яти- і шестичленні нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки з полі- і перфлюороалкоксильними групами в гетероциклічному кільці.

Предмет дослідження – методи синтезу і хімічні властивості флюороалкоксизаміщених п'яти- і шестичленних гетероциклів.

Методи дослідження – органічний синтез, колонкова хроматографія, спектральні методи аналізу (ЯМР-спектроскопія на ядрах ^{1}H, ^{19}F, ^{13}C, 1D-NOE спектроскопія, ІЧ- та УФ спектроскопія), елементний аналіз, хромато-масспектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано зручний підхід до одержання п'яти- і шестичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з полі- і перфлюороалкоксильними групами в гетероциклічному ядрі, що полягає в циклізації флюороалкоксизаміщених поліфункціональних карбонільних сполук.

Розроблено методи синтезу таких карбонільних сполук – флюороалкоксильних похідних тетраетилацеталю малонового діальдегіду, 3,3-диметиламінопропен-2-онів і α-бромокетонів. Показано, що запропонована стратегія може бути застосована для синтезу поліфункціональних карбонільних сполук з полі- і перфлюороалкоксильними групами при використанні флюорованих олефінів, перфлюороацилфлюоридів або перфлюорованих кетонів.

Знайдено ефективні умови циклізації одержаних флюороалкоксивмісних карбонільних сполук з утворенням нітрогеновмісних гетероциклів – піразолів, ізоксазолів, тіазолів, піримідинів.

Встановлено умови, за яких утворення флюороалкоксивмісних *N*-метилпіразолів за реакцією єнамінонів з метилгідразином відбувається з високою селективністю.

Дослідженням хімічних властивостей похідних 4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу продемонстровано стійкість зв'язаної з гетероцикліч-

ним кільцем тетрафлюороетоксигрупи по відношенню до кислого і основного середовищ, каталітичного гідрування і дії магнійорганічних реагентів.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено зручні методи синтезу поліфункціональних карбонільних сполук з флюороалкоксильними групами – похідних малонового діальдегіду, β-єнамінокетонів і α-бромокетонів. Гетероциклізацією одержаних похідних синтезовано ряд нових п'яти- і шестичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з флюороалкоксильними замісниками в гетероциклічному ядрі: 4-флюороалкоксипіразоли, 4-флюороалкоксиізоксазоли, 5-флюороалкокситіазоли, 5-флюороалкоксипіримідини. Синтезовані 2-аміно-4-феніл-5-флюороалкокситіазоли є аналогами 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазолу (Рилузол), що робить їх перспективними сполуками для біологічних досліджень.

Особистий вклад здобувача. Експериментальна частина роботи, систематизація літературних даних за темою дисертації, інтерпретація спектральних даних для встановлення будови синтезованих речовин, узагальнення одержаних результатів та формулювання основних положень і висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів проведені разом з науковим керівником д.х.н., професором Ягупольським Ю.Л. та к.х.н. Соколенком Т.М. (ІОХ НАН України, м. Київ). Рентгеноструктурні дослідження виконані у співпраці з к.х.н. Власенком Ю.Г. (ІОХ НАН України, м. Київ).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідалися на конференціях:

1. III International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences ("Valencia Fluorine Days"), Valencia, May 20-24, 2012.

2. 17th European Symposium on Fluorine Chemistry, Paris (France), July 21-25, 2013.

3. XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, м. Дніпропетровськ, 3-5 червня 2013 р.

4. XXIII Українська конференція з органічної хімії, м. Чернівці, 16-20 вересня 2013 р.

5. 21st International Symposium on Fluorine Chemistry and the 6th International Symposium on Fluorous Technologies, Como (Italy), August 23-28, 2015.

Публікації. Результати дисертаційної роботи опубліковані в 5-ти статтях і тезах 5-ти конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 334 найменування. Робота викладена на 162 сторінках, містить 148 схем, 8 рисунків і 3 таблиці. У **першому розділі** систематизовано літературні дані про основні методи введення флюороалкоксильних груп в молекули ароматичних сполук і методи синтезу п'ятичленних гетероциклів з полі- і перфлюороалкоксильними замісниками в гетероциклічному кільці або в анельованому до нього бензеновому ядрі, розглянуто хімічні перетворення флюороалкоксивмісних п'ятичленних гетероциклів і розглянуто приклади їх практичного застосування. Результати власних досліджень представлені в розділах 2-4. **Другий розділ** присвячений синтезу флюороалкоксивмісних поліфункціональних карбонільних сполук, **третій** – одержанню п'яти- і шестичленних нітрогеновмісних гетероциклів циклізацією таких карбонільних сполук, а **четвертий** – дослідженню хімічних властивостей похідних 4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу.

РОЗДІЛ 1
П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ФЛЮОРОАЛКОКСИЛЬНИМИ ЗАМІСНИКАМИ (Літературний огляд)

В літературному огляді висвітлено методи синтезу і властивості п'ятичленних гетероциклів з флюороалкоксильними замісниками як в гетероциклічному кільці, так і в аннельованому до нього бензеновому ядрі.

Основні методи одержання і властивості α-флюорованих етерів бензенового ряду розглянуто в [3, 5-13], а їх застосування – в роботах [1-3, 6, 7, 11, 14]. Проте, огляди, які б всебічно охоплювали методи синтезу і властивості гетероциклів з полі- і перфлюороалкоксильними замісниками – як в гетероциклічному кільці, так і в аннельованому до нього бензеновому ядрі, – відсутні. Ми проаналізували публікації в наукових журналах і патентну літературу стосовно одержання і хімічних властивостей п'ятичленних гетероциклів, які містять флюороалкоксигрупи, до 2015 року.

Підрозділ 1.1 присвячено основним методам введення флюороалкоксильних груп в молекули ароматичних сполук, що в принципі можуть бути застосовані для одержання гетероциклів, підрозділ 1.2 – особливостям будови і властивостей оксипохідних п'ятичленних гетероциклічних сполук як потенційних вихідних речовин для конструювання молекул з флюороалкоксильними угрупованнями. В підрозділах 1.3-1.5 розглянуто методи одержання флюороалкоксильованих п'ятичленних гетероциклічних сполук з одним (1.3), двома (1.4) і трьома гетероатомами (1.5). В підрозділі 1.6 проаналізовано можливість модифікації цих сполук, а в 1.7 наведено приклади практичного застосування флюороалкоксивмісних п'ятичленних гетероциклів.

1.1. Методи одержання арилфлюороалкілових етерів

Реакції електрофільного флюороалкілування принципово відрізняються від звичайного електрофільного алкілування. В той час, як реакції бімоле-

кулярного нуклеофільного заміщення (S_N2) між нуклеофілом (Nu) і, наприклад, CH_3I протікають дуже легко (Схема 1.1, рівняння 1), аналогічна взаємодія між нуклеофілом і трифлюорометилйодидом не приводить до утворення трифлюорометилових похідних (Схема 1.1, рівняння 2) [6, 15]. Це обумовлено тим, що, на відміну від звичайних алкілгалогенідів, для перфлюороалкілгалогенідів (R_FX) електронегативності (χ) перфлюороалкільних груп (R_F) вищі, ніж атомів галогену (X) (Таблиця 1.1) [5-7, 16-18], тому атака атому Карбону перфлюороалкільної групи за S_N2-механізмом не відбувається [6, 7, 15, 19].

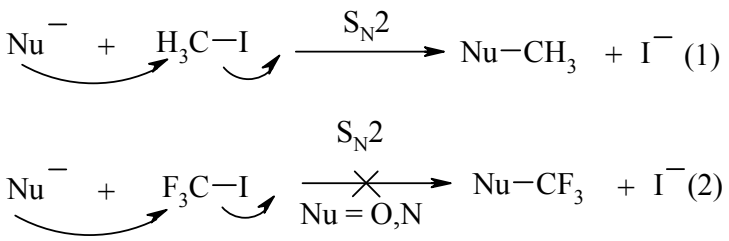


Схема 1.1

Таблиця 1.1

Атом або група	χ, еВ (за Полінгом) [16-18]	σ_I [5, 7]	π_p [7]
H	2.10	0	0
Cl	3.16	0.47	+0.71
Br	2.96	0.45	
I	2.66	0.39	
F	3.98	0.52	+0.14
CH_3	2.27	–0.08	+0.56
OCH_3	2.68	0.25	–0.04
CF_3	3.46	0.39	+0.88
$OCHF_2$		0.45	
OCF_3	3.74	0.55	+1.44

Для одержання α-монофлюорованих етерів використовують такі типи реакцій: а) флюорометилування гідроксипохідних; б) заміщення; в) флюородекарбоксилювання; г) окиснювальне флюорування гідроксипохідних.

З метою флюорометилування гідроксипохідних використовують флюорогалогенометани [15, 20-24], тетрафлюороборат *S*-(монофлюорометил)-

дибензотіосульфонію [25] або монофлюорометилсульфоксинієві солі [26] (Схема 1.2, пункт *а*). Для нуклеофільного заміщення використовують KF [3] або *н*-$Bu_4N^+F^-$ [27]. Оксиснювальне десульфофлюорування відбувається при дії XeF_2 [28] або комплексу IF_5–піридин–HF (IF_5+Py/HF) [29], десульфофлюорування α-алкоксисульфоксидів – при дії діетиламіносульфуртрифлюориду (DAST) [30] (Схема 1.2, пункт *б*).

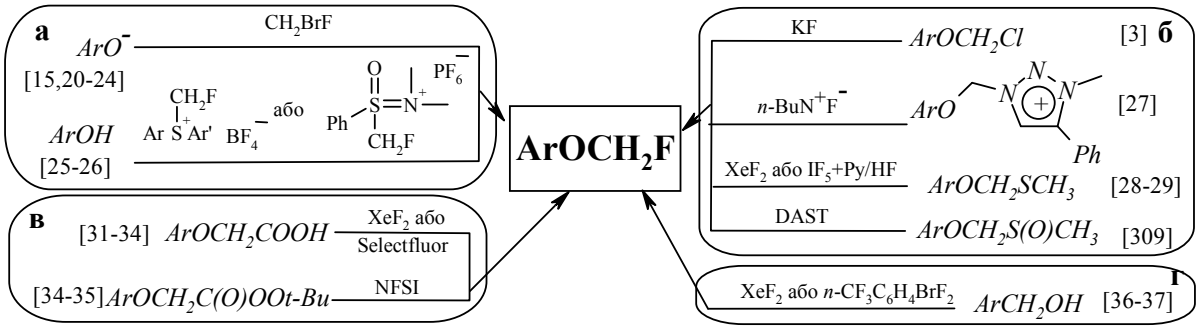


Схема 1.2

Для флюородекарбоксилювання α-арилоксиоцтових кислот застосовують XeF_2 [31, 32] або фотоліз в присутності 1-флюоро-4-хлорометил-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан дитетрафлюороборату (Selectfluor) [33, 34], а для пероксиддів $ArOCH_2C(O)OO$*t*-Bu – *N*-флюоробензенсульфонімід (NFSI) [34, 35] (Схема 1.2, пункт *в*). Окиснювальне флюорування бензилових спиртів відбувається при дії XeF_2 [36] або *п*-$CF_3C_6H_4BrF_2$ [37] (Схема 1.2, пункт *г*).

Для одержання арилдифлюорометилових етерів використовують: а) взаємодію фенолятів з дифлюорокарбеном; б) відновлення арилдифлюорогалогенометилових етерів; в) реакції обміну галогенів; г) флюорування арил форміатів; д) окиснювальне флюорування з перегрупуванням.

Зазвичай α-дифлюорометилові етери бензенового ряду одержують взаємодією фенолятів з дифлюорокарбеном [5-7, 38-42] (Схема 1.3, пункт *а*). Для генерації дифлюорокарбену для цієї мети найчастіше використовують: (i) дифлюорогалогенометани і флюороформ [38, 43-46]; (ii) дифлюорогалогено(триметилсиліл)метани [47, 48]; (iii) похідні дифлюорооцтової і бромодифлюорометилфосфорної кислот [49-63]; (iv) а також такі реагенти, як хлородифлюорометилсульфон [64, 65] і хлородифлюороацетофенон [65, 66];

(v) дифлюорометилтрифлат [67], трибутил(дифлюорометил)амоній хлорид [68], феніл(трифлюорометил)гідраргіум [69].

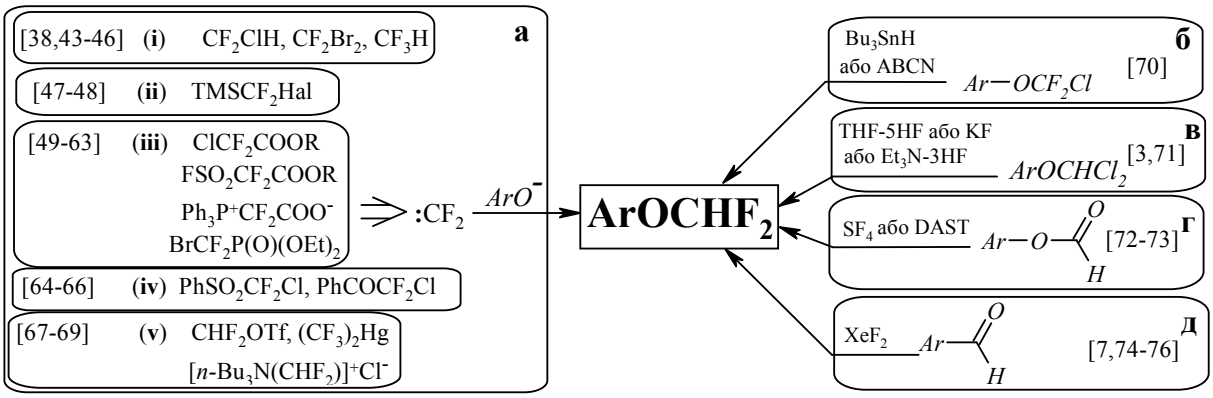


Схема 1.3

Відновлення арилдифлюорохлорометилових етерів відбувається при дії Bu_3SnH і 1,1′-азобіс(циклогексанкарбонітрилу) (ABCN) [70] (Схема 1.3, пункт *б*). Для реакцій обміну галогену використовують KF [3] або комплекс THF–5HF чи Et_3N–3HF [71] (Схема 1.3, пункт *в*). Для флюорування арилформіатів застосовують SF_4 [72] або DAST [73] (Схема 1.3, пункт *г*). При дії XeF_2 на альдегіди відбувається перегрупування з утворенням арилдифлюорометилових етерів [7, 74-76] (Схема 1.3, пункт *д*).

Для синтезу арилтрифлюорометилових етерів застосовують: а) реакцію обміну галогенів; б) окиснювальне десульфофлюорування; в) нуклеофільне перфлюороалкоксилювання; г) флюорування арил флюороформіатів; д) електрофільне перфлюороалкілування; е) взаємодію з перекисними сполуками або сульфуранами.

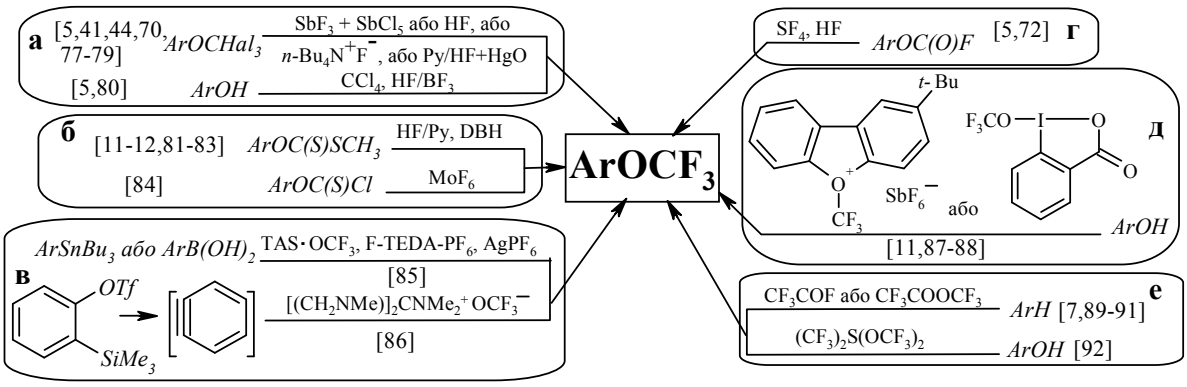


Схема 1.4

Для реакцій обміну атомів Хлору на Флюор (Схема 1.4, пункт *а*) використовують SbF_3 в присутності $SbCl_5$ [44, 77-79] – метод розроблений Л.М. Ягупольським, що дозволило вперше одержати арилтрифлюорометилові етери; також для цієї мети застосовують безводний HF [5], *н*-$Bu_4N^+F^-$ [70] або комплекс HF/Py з HgO [41]. Фейрінж запропонував нагрівання фенолу з CCl_4, безводним HF і каталітичною кількістю BF_3. Цей метод використовується в промислових масштабах [5, 80]. Окиснювальне десульфофлюорування дитіокарбонатів відбувається при дії комплексу піридину і гідрогенфлюориду (HF/Py) та 1,3-дибромо-5,5-диметилгідантоїну (DBH) [11, 12, 81-83], а арилхлоротіоноформіатів – MoF_6 [84] (Схема 1.4, пункт *б*). Нуклеофільне перфлюороалкілування відбувається в результаті заміщення арилстананів або арилборних кислот з трис(диметиламіно)сульфоній трифлюорометоксидом (TAS·OCF_3) в присутності 1-флюоро-4-хлорометил-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан дигексафлюорофосфат F-TEDA-PF_6 і $AgPF_6$ [85], а також в результаті приєднання трифлюорометоксид-аніону до бензинів або α-нафтинів, генерованих *in situ* з відповідних *о*-(триметилсиліл)феніл трифлатів [86] (Схема 1.4, пункт *в*). Взаємодія арилфлюороформільних естерів з SF_4 в присутності HF розроблена в 1964 році В. Шеппардом [5, 72] (Схема 1.4, пункт *г*). В якості трифлюорометилюючих агентів Умемото запропонував солі *О*-(трифлюорометил)дибензофурану [87], а Тогні – сполуки високовалентного Йоду [11, 88] (Схема 1.4, пункт *д*). Для введення OCF_3-групи в ароматичні сполуки застосовують взаємодію аренів з CF_3OF [7, 89, 90] або з CF_3OOCF_3 [91] і реакцію фенолів з біс(трифлюорометил)біс-(трифлюорометокси)сульфураном [92] (Схема 1.4, пункт *е*).

Взаємодія перфлюороалкілдигалогенідів з *О*-нуклеофілами відбувається за галогенофільним механізмом. Нуклеофіл атакує атом галогену, що має частково позитивний заряд, і утворюється флюорований карбаніон (Схема 1.5, пункти *1а*, *1б*). В залежності від природи перфлюороалкілгалогеніду, з флюорокарбаніону генерується дифлюорокарбен (як у випадку CF_2Br_2) (Схема 1.5, пункт *2а*) або флюорований олефін (наприклад, при використанні

$BrCF_2CF_2Br$) (Схема 1.5, пункт *2б*). При взаємодії *O*-нуклеофілу з дифлюорокарбеном або олефіном утворюється арилоксизаміщений флюорокарбаніон. Останній може відривати протон від розчинника або взаємодіяти з іншою молекулою перфлюороалкілгалогеніду, тому в результаті реакції зазвичай спостерігається утворення двох флюоровмісних продуктів [93, 94] (Схема 1.5, пункти *3а*, *3б*).

$$ArO^- + BrCF_2Br \longrightarrow ArOBr + CF_2Br^- \quad (1а)$$

$$CF_2Br^- \longrightarrow :CF_2 + Br^- \quad (2а)$$

$$ArO^- + :CF_2 \longrightarrow ArOCF_2^- \xrightarrow{BrCF_2Br} ArOCF_2Br + CF_2Br^-$$
$$ArO^- + :CF_2 \longrightarrow ArOCF_2^- \xrightarrow{H^+\ (\text{з розчинника})} ArOCF_2H \quad (3а)$$

$$ArO^- + BrCF_2CF_2Br \longrightarrow ArOBr + BrCF_2CF_2^- \quad (1б)$$

$$BrCF_2CF_2^- \longrightarrow CF_2{=}CF_2 + Br^- \quad (2б)$$

$$ArO^- + CF_2{=}CF_2 \longrightarrow ArOCF_2CF_2^- \xrightarrow{BrCF_2CF_2Br} ArOCF_2CF_2Br + BrCF_2CF_2^-$$
$$ArO^- + CF_2{=}CF_2 \longrightarrow ArOCF_2CF_2^- \xrightarrow{H^+\ (\text{з розчинника})} ArOCF_2CF_2H \quad (3б)$$

Схема 1.5

Іншим методом одержання арилполіфлюороалкілових етерів є приєднання фенолів до поліфлюорованих олефінів [3, 5-8, 95-99] (наприклад, Схема 1.6).

$$ArOH \xrightarrow[X = F,\ Cl]{CF_2{=}CFX} ArOCF_2CHFX$$

Схема 1.6

Для електрофільного перфлюороалкілування використовують арилперфлюороалкілйодоній трифлати (FITS-реагенти) [100] (Схема 1.7).

$$ArOH \xrightarrow[R_F = C_2F_5,\ C_3F_7]{PhI(OTf)R_F} ArOR_F$$

Схема 1.7

Флюорування перфлюороацилоксиаренів SF_4 дає можливість одержати широкий ряд перфлюороалкоксизаміщених аренів [73, 101] (Схема 1.8).

$$ArOC(O)R_F \xrightarrow{SF_4,\ HF} ArOCF_2R_F$$

Схема 1.8

При дії XeF_2 на ацильовані похідні відбувається перегрупування з утворенням α,α-дифлюороалкілових етерів [7, 74-76] (Схема 1.9).

$$ArC(O)R \xrightarrow{XeF_2,\ HF/Py} ArOCF_2R$$

Схема 1.9

Для отримання дифлюоробензодіоксолів і тетрафлюоробензодіоксанів застосовують реакції заміщення. Флюорування хлоропохідних відбувається при дії SbF_3 або HF [102-107] (Схема 1.10).

Схема 1.10

Для окиснювального десульфофлюорування тіокарбонатів використовують тетрабутиламоній дигідрогентрифлюорид $TBAH_2F_3$ в присутності *N*-галогеносукциніміду (NBS, NIS) або біс(2-метоксиетил)аміносульфур трифлюорид (Deoxofluor) при каталізі $SbCl_3$ чи Py/BrF_3 [12, 82, 108] (наприклад, Схема 1.11).

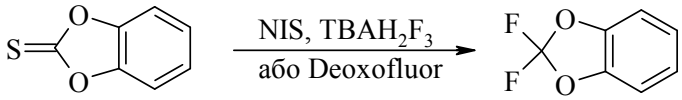


Схема 1.11

Тетрафлюоробензодіоксани утворюються при внутрішньомолекулярній циклізації *о*-(2-бромо-1,1,2,2-тетрафлюороетокси)фенолів [109] (Схема 1.12).

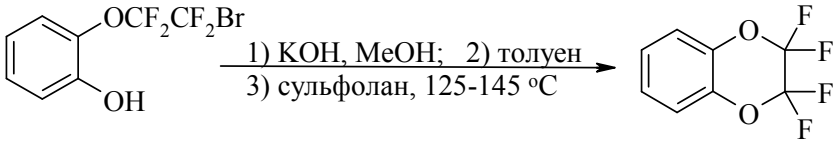


Схема 1.12

1.2. Особливості оксипохідних п’ятичленних гетероциклів

Зазвичай для синтезу α-флюорованих етерів бензенового ряду як вихідні сполуки використовують феноли [5-8]. Проте, серед п’ятичленних гетероциклів в якості сполук, що за своїми властивостями подібні до фенолу, можна розглядати тільки 4-гідрокси-1,2-азоли. Для більшості ж

оксипохідних п’ятичленних гетероциклічних сполук переважає карбонільна таутомерна форма (Схема 1.13), що пояснюється участю гетероатома в стабілізації резонансних структур. Однак, в залежності від природи інших замісників в гетероциклічному кільці, можливе існування помітної кількості гідрокси-таутомера. Так, наприклад, арильні замісники в гетероциклічному ядрі стабілізують гідрокси-таутомер завдяки ефекту спряження, а групи, здатні утворювати внутрішньомолекулярні водневі зв’язки, – за рахунок утворення такого зв’язку [110, 111].

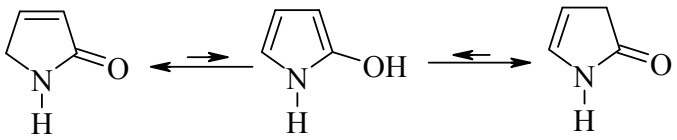


Схема 1.13

Такі особливості будови і властивостей гідроксильних похідних п’ятичленних гетероциклічних сполук не дозволяють прямо екстраполювати методи, які зазвичай використовують для одержання α-флюорованих етерів бензенового ряду, для синтезу флюороалкоксипохідних гетероциклів.

Для синтезу бензоанельованих п’ятичленних гетероциклічних сполук з флюороалкоксигрупами в бензеновому ядрі загалом можна застосовувати ті ж методи, що й для арилфлюороалкілових етерів. Крім того, для одержання таких флюороалкоксизаміщених гетероциклів використовують реакції циклізації похідних бензену, які вже містять флюороалкоксигрупи.

1.3. Флюороалкоксивмісні п’ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

Взаємодію 2-оксипохідних індолів з монофлюорометилсульфоксинієвими солями **1.2** досліджено в роботі [26]. Для *N*-заміщених індолів **1.1** спостерігається селективне *O*-монофлюорометилування з високими виходами (Схема 1.14). При введенні в реакцію *N*-незаміщених 3-ацил-2-оксиіндолів 2-флюорометоксиіндоли утворюються зі значно нижчим виходом, а при використанні 3-форміл-2-оксиіндолів відбувається монофлюорометилування альдегідного атома Оксигену.

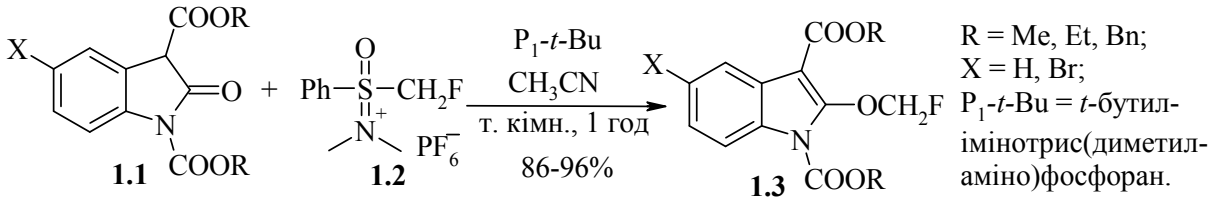


Схема 1.14

Дифлюорометилування п’ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом відомо на прикладі взаємодії оксипохідних тіофену з дифлюорокарбеном, генерованим з *трет*-бутилового естеру дифлюорохлорооцтової кислоти [112] або з фреону-22 [113] (наприклад, Схема 1.15). Успішному перебігу реакції у випадку тіофену **1.4** сприяє наявність у вихідній сполуці естерної групи, яка стабілізує таутомерну гідроксильну форму.

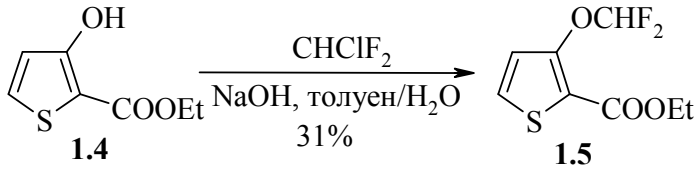


Схема 1.15

При взаємодії тіофенів **1.6** з CF_3OOCF_3 одержано трифлюорометокситіофени **1.7** [91] (Схема 1.16).

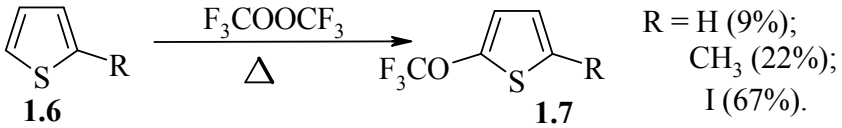


Схема 1.16

N-Заміщені індоли і бензофуран реагують з CF_3OF з утворенням продуктів приєднання **1.9**, які після відщеплення HF перетворюються на 3-трифлюорометоксипохідні **1.10** [90] (Схема 1.17). При цьому трифлюорометоксиіндол отримано з виходом 48%.

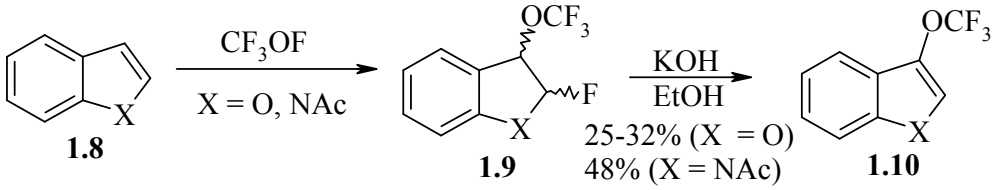


Схема 1.17

Індоли з $OCHF_2$-групою в бензеновому кільці одержують дифлюорометилуванням *N*-незаміщеного гідроксиіндолу **1.11** [114, 115] (Схема 1.18).

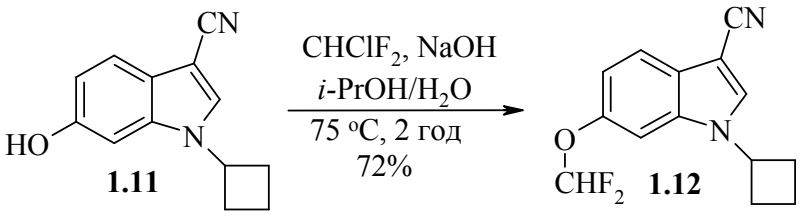


Схема 1.18

Іншим шляхом одержання дифлюорометоксиіндолів є циклізація єнаміну **1.13**, що вже містить дифлюорометоксигрупу в бензеновому кільці, за реакцією Леймгрубера–Бачо [115-117] (Схема 1.19).

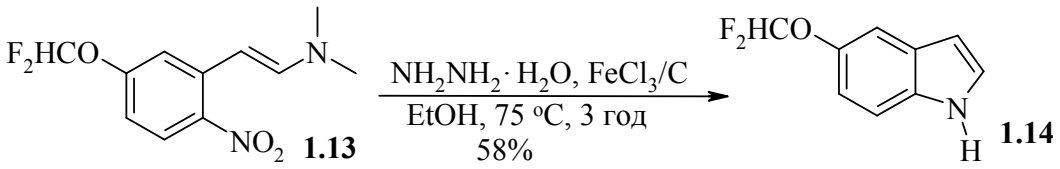


Схема 1.19

За реакцією індолілстанану **1.15** (Схема 1.20) або індолілборної кислоти **1.17** (Схема 1.21) з TAS·OCF_3 в присутності F-TEDA-PF_6 і $AgPF_6$ з високим виходом утворюється 5-трифлюорометоксиіндол **1.16** [85].

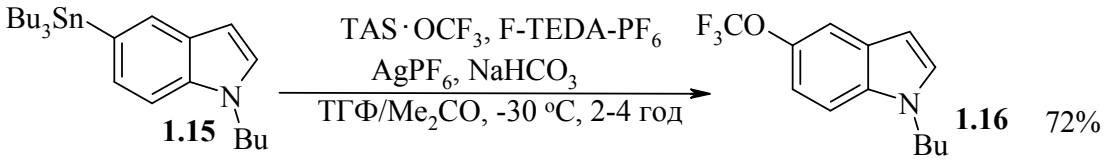


Схема 1.20

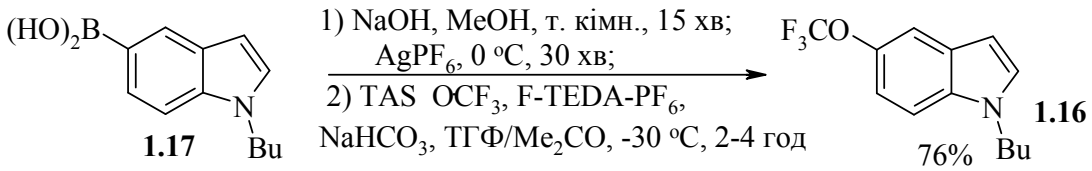


Схема 1.21

При взаємодії амідоксиму **1.18** з реактивом Тогні одержано трифлюорометоксиіндол **1.19**. Реакція відбувається у дві стадії: при трифлюорометилюванні гідроксиламіногрупи сполуки **1.18** спочатку утворюється трифлюорометиламідоксим, OCF_3-група якого зазнає міграції в *орто*-положення [118] (Схема 1.22).

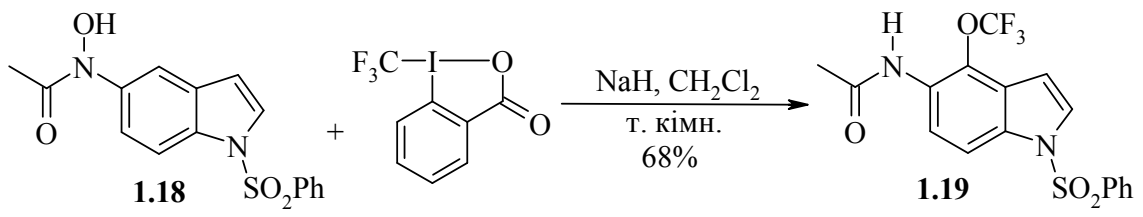


Схема 1.22

Іншим шляхом синтезу індолів з OCF_3-групою в бензеновому ядрі є взаємодія 3-трифлюорометоксианіліну **1.20** з 1-(метилтіо)пропан-2-оном [119] (Схема 1.23).

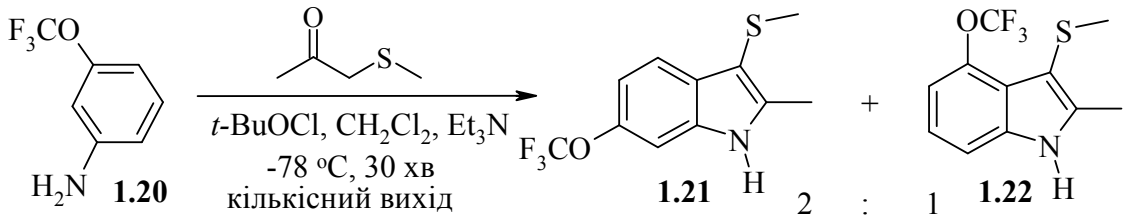


Схема 1.23

Трифлюорометоксиіндоли також можна одержати за реакцією 3-трифлюорометоксифенілгідразину **1.23** з 2-(2-оксопропілтіо)бензойною кислотою [120-122] (Схема 1.24).

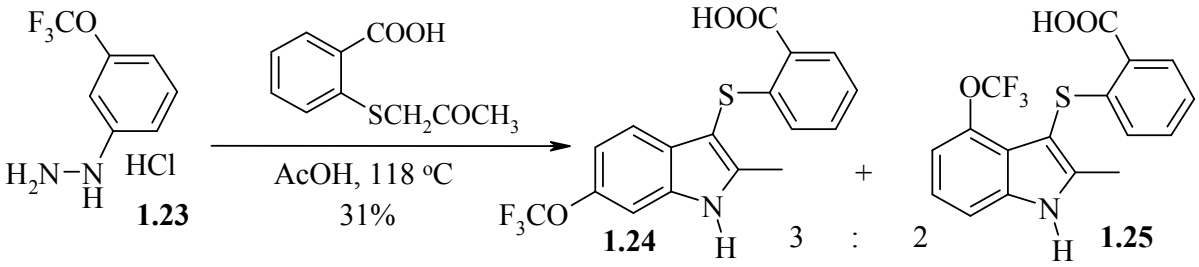


Схема 1.24

Слід підкреслити, що, незважаючи на зовнішню схожість і утворення в обох випадках (Схеми 1.23 і 1.24) суміші 4- і 6-трифлюорометоксиіндолів, ці реакції відрізняються за механізмом. Так, при використанні в якості вихідної сполуки аніліну **1.20** спочатку утворюється азасульфонієва сіль, яка з кількісним виходом перетворюється на продукти **1.21** і **1.22** (синтез Гассмана). У випадку гідразину **1.23** утворення індолів **1.24** і **1.25** відбувається за реакцією Фішера, а вихід продуктів становить лише 31%.

Трифлюорометоксизаміщені індоли отримують з високими виходами циклізацією похідних аніліну, що містять в *орто*-положенні ацетиленову

функцію, [123-125] (наприклад, Схема 1.25) або взаємодією OCF_3-вмісних анілінів з ацетиленами в присутності рутенієвих каталізаторів [126, 127].

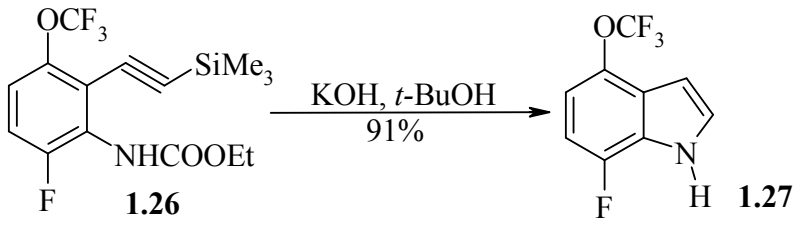


Схема 1.25

З трифлюорометоксивмісних *о*-аміностиренів утворюються відповідні індоліни, які легко перетворюються на індоли [128, 129] (наприклад, Схема 1.26).

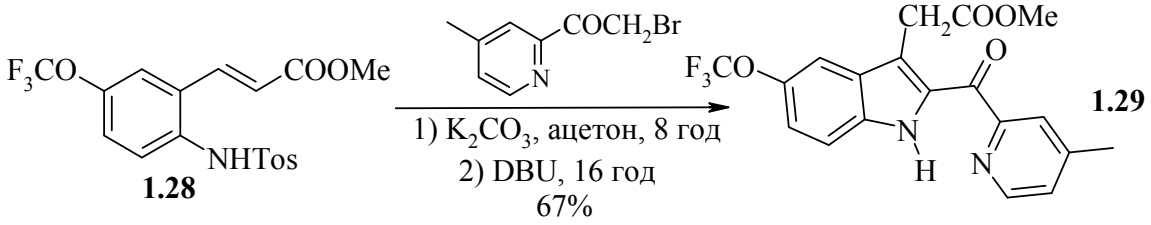


Схема 1.26

При взаємодії флюороалкоксивмісних *о*-галогеноанілінів з альдегідами або кетонами утворюються *N*-арилєнаміни, циклізація яких в присутності паладієвих каталізаторів приводить до трифлюорометоксиіндолів [130] або 2,2-дифлюородіоксолоіндолів [131] (наприклад, Схема 1.27).

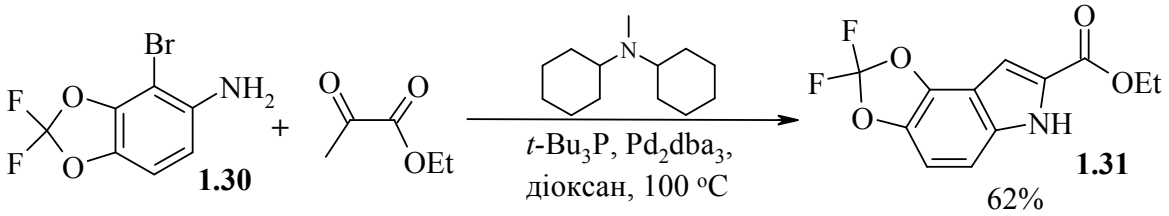


Схема 1.27

При дії *трет*-бутиллітію в присутності комплексу CuCN·2LiCl *N*-арилінамід **1.32** циклізується з утворенням індолу **1.33** [132] (Схема 1.28).

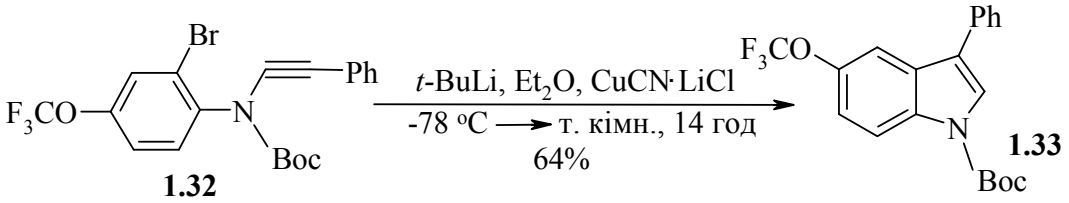


Схема 1.28

Обробкою альдегіду **1.34** водним розчином амоніаку в присутності Cu_2O одержано трифлюорометоксиіндол **1.35** [133] (Схема 1.29).

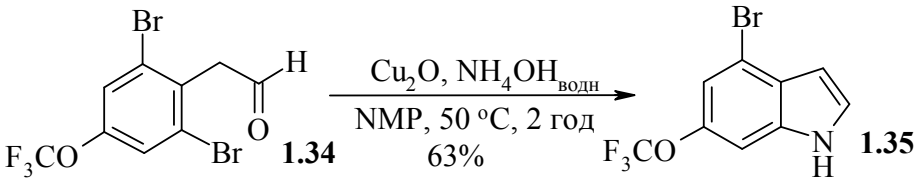


Схема 1.29

Взаємодією гідроксивмісних бензофуранів з дифлюорокарбеном з препаративними виходами одержано відповідні дифлюорометилові етери. Для генерації дифлюорокарбену в цих випадках використовують $CHClF_2$ [134-137] або $CClF_2COOH$ [138] (наприклад, Схема 1.30).

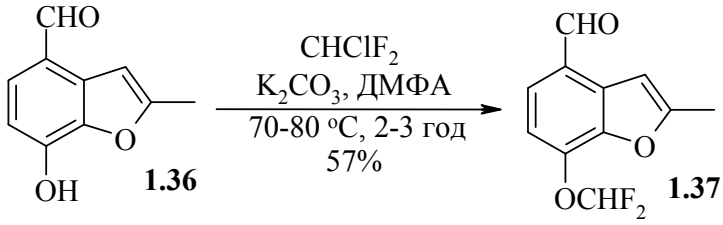


Схема 1.30

о-Дифлюорометоксизаміщені феноли реагують з *о*-бромофлюоробензенами з утворенням діарилових етерів, циклізація яких при каталізі паладій діацетатом приводить до дифлюорометоксивмісних дибензофуранів [139-141] (Схема 1.31).

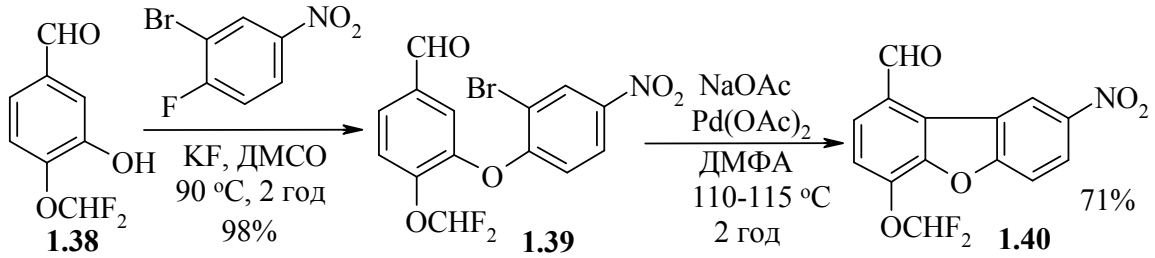


Схема 1.31

Для одержання бензофуранів з OCF_3-замісником в бензеновому кільці використовують циклізацію похідних α-бромооцтової кислоти з саліциловим альдегідом **1.41**, який у положенні 5 містить трифлюорометоксигрупу [142, 143] (наприклад, Схема 1.32), однак вихід сполуки **1.42** низький.

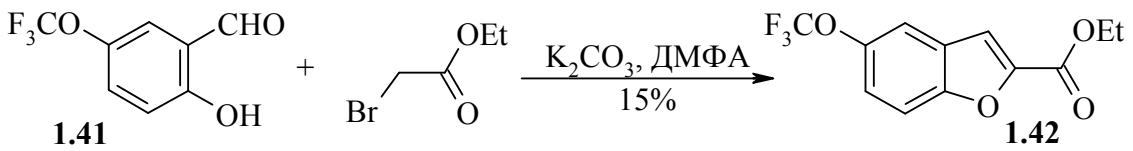


Схема 1.32

Взаємодію уснинової кислоти **1.43** з флюорованими олефінами досліджено в роботі [99] (Схема 1.33). В результаті приєднання дибензофурандіону **1.43** до флюорованих олефінів утворюються етери **1.44**, вихід яких зменшується в ряду $CF_2{=}CF_2$ > $CF_2{=}CFCl$ > $CF_2{=}CFCF_3$. Так, вихід тетрафлюороетоксипохідної **1.44а**, одержаної внаслідок приєднання уснинової кислоти **1.43** до тетрафлюороетилену, становить 94%. В той же час при взаємодії сполуки **1.43** з гексафлюоропропеном, крім гексафлюоропропоксивмісного продукту (**1.44в**), виділено також олефін **1.45в**.

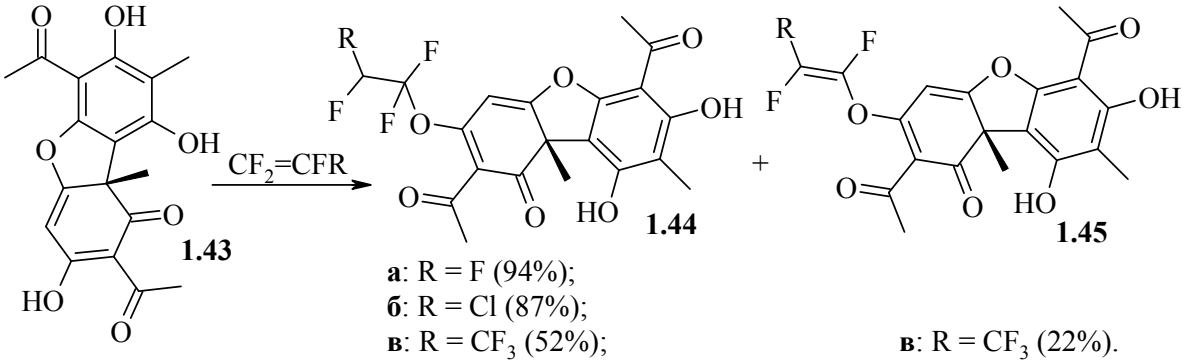


Схема 1.33

Флюороалкоксизаміщені дибензотіофени відомі на прикладі дифлюорометоксидибензотіофену **1.47**, який вдалося одержати взаємодією гідроксипохідної **1.46** з дифлюорокарбеном, генерованим з $CHClF_2$ [136] (Схема 1.34).

Схема 1.34

1.4. Флюороалкоксивмісні п’ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

1.4.1. Флюороалкоксильовані 1,2-азоли

Взаємодією 3-гідроксипохідних ізотіазолу **1.48** з фреоном-22 з високими виходами одержано дифлюорометилові етери **1.49** [144] (Схема 1.35).

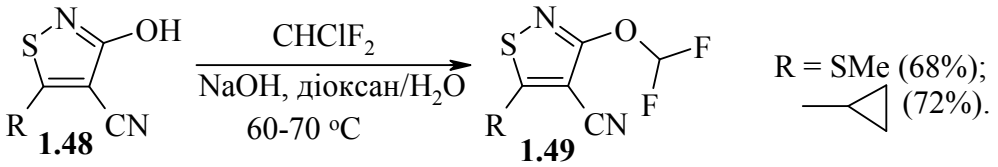


Схема 1.35

При дії на *N*-заміщені 3(5)- або 4-гідроксипіразоли дифлюорокарбену, генерованого з дифлюорохлорометану [145-164] або тригалогеноацетатів [165-168], утворюються відповідні дифлюорометоксипохідні (наприклад, Схема 1.36).

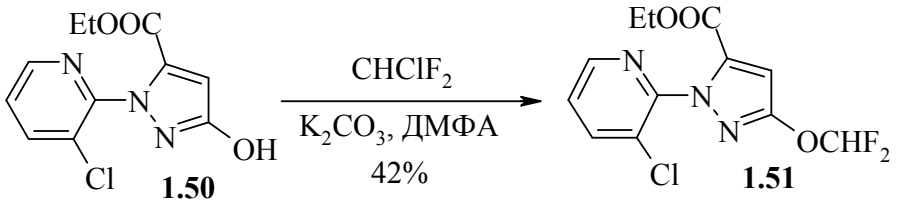


Схема 1.36

При використанні *N*-незаміщеного гідроксипіразолу **1.52** одночасно відбувається *O*- та *N*-алкілування з утворенням суміші продуктів **1.53** і **1.54** [146] (Схема 1.37).

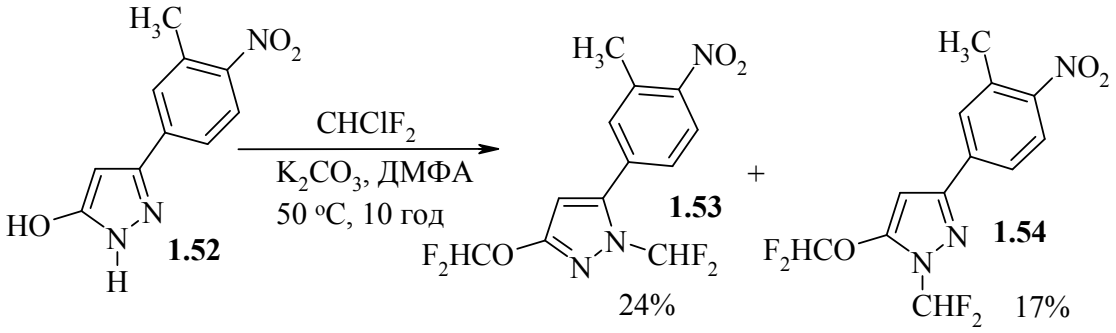


Схема 1.37

Індазоли з дифлюорометоксигрупою в гетероциклічному кільці утворюються при взаємодії *N*-бензиліндазололів з дифлюорокарбеном, генерованим з $CHClF_2$ [98] або з $CClF_2COOH$ [169] (наприклад, Схема 1.38).

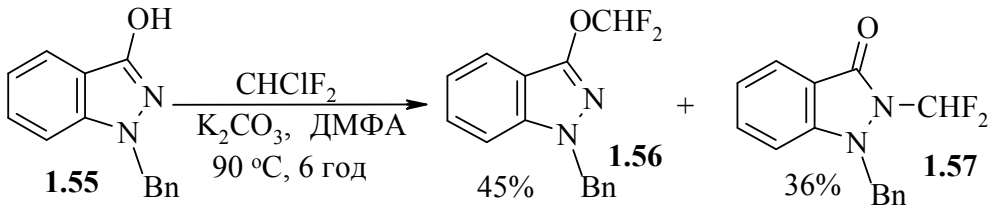


Схема 1.38

Внаслідок приєднання 3-гідроксипіразолів [170-172], 4-гідроксипіразолів [164] або індазололу **1.55** [98] до флюорованих олефінів з високими виходами утворюються відповідні флюороалкілові етери (наприклад, Схема 1.39).

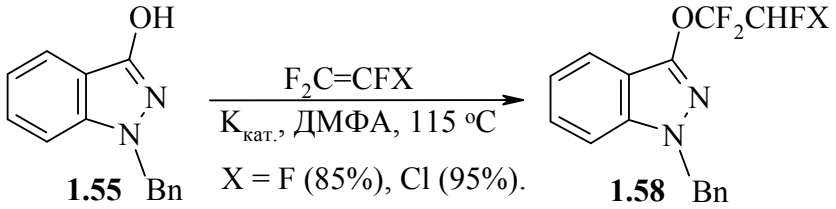


Схема 1.39

Взаємодія індазололу **1.55** з 1,1-дифлюороетиленом приводить до утворення, головним чином, α-флюоровінілового етеру, а також невеликої кількості продукту приєднання – 1,1-дифлюороетилового етеру. При використанні 1,2-дифлюородихлороетилену вихід індазолу **1.59** становить 89% [98] (Схема 1.40).

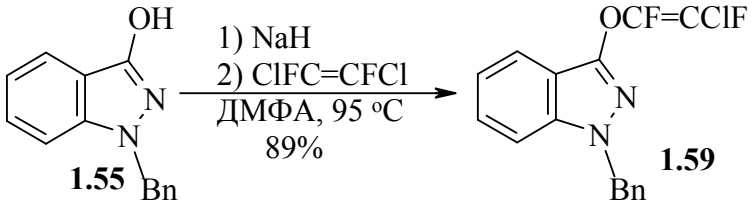


Схема 1.40

Індазолол **1.55** взаємодіє з поліфлюорогалогеноалканами за галогенофільним механізмом. У випадку CBr_2F_2 утворюється суміш продуктів *O*- та *N*-алкілування, а у випадку $CBrF_2CBrF_2$ або $CClF_2CCl_2F$ з високими виходами відбувається селективне *O*-алкілування [98] (наприклад, Схема 1.41).

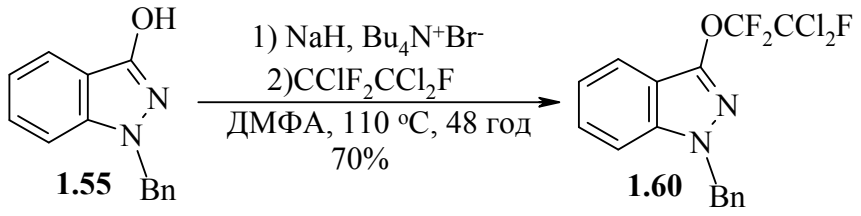


Схема 1.41

Незалежно від наших досліджень (див. Розділ 3, С. 68) одержання 4-трифлюорометоксипіразолу **1.62** циклізацією єнамінону **1.61** з гідразином (Схема 1.42) запропоновано в патенті компанії Bayer GmbH [173]. Однак, слід зазначити, що згідно одержаних нами результатів взаємодія флюороалкоксивмісних β-єнамінокетонів з гідразин гідратом або з гідразин ацетатом в зазначених умовах [173] не приводить до одержання відповідних піразолів.

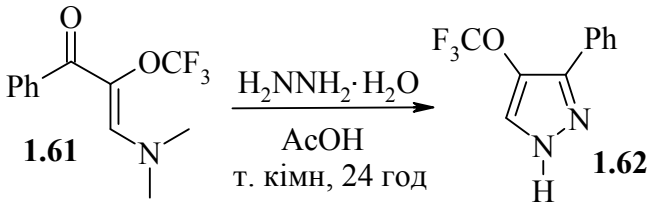


Схема 1.42

Індазоли з дифлюорометоксигрупою в бензеновому ядрі утворюються з препаративними виходами при дії тригалогеноацетатів [174, 175] або $CHBrF_2$ [176] на відповідні гідроксипохідні (наприклад, Схема 1.43).

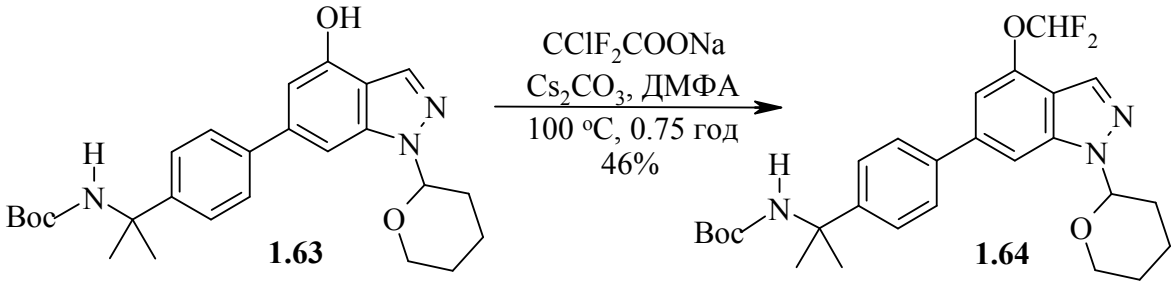


Схема 1.43

Для дифлюорометилювання 1,2-бензізоксазолу **1.65** використано фреон-22 [177] (Схема 1.44), однак сполука **1.66** утворюється з низьким виходом.

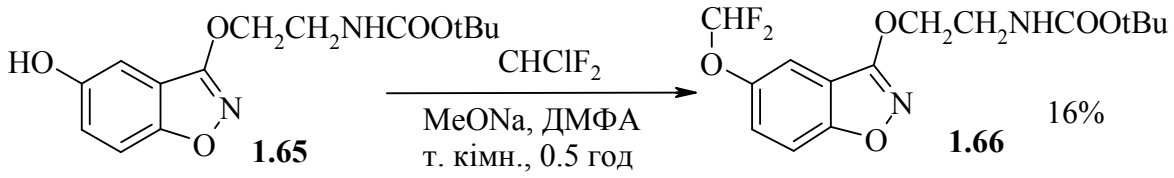


Схема 1.44

Конденсацією флюороалкоксивмісних *о*-флюорозаміщених бензонітрилів (наприклад, **1.67**) з гідразинами отримано ди- [178] і трифлюорометоксиіндазоли [179] (Схема 1.45).

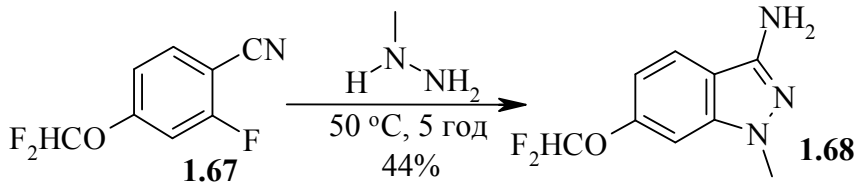


Схема 1.45

При відновленні солей діазонію, одержаних з трифлюорометоксивмісних *о*-ациланілінів або похідних антранілової кислоти, утворюються гідразини, циклізація яких приводить до відповідних трифлюорометоксиіндазолів [180-183] (наприклад, Схема 1.46).

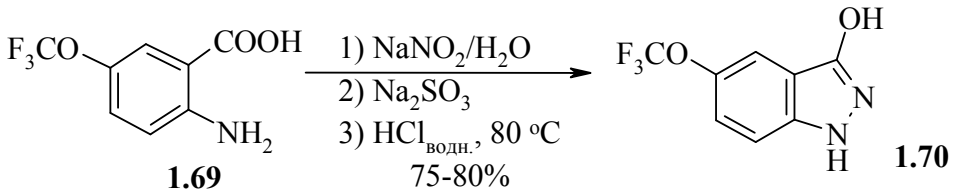


Схема 1.46

Циклізація солі діазонію, одержаної з аніліну **1.71**, який в *орто*-положенні містить ацетиленову групу, приводить до утворення 5-трифлюорометоксиіндазолу **1.72** [121] (Схема 1.47).

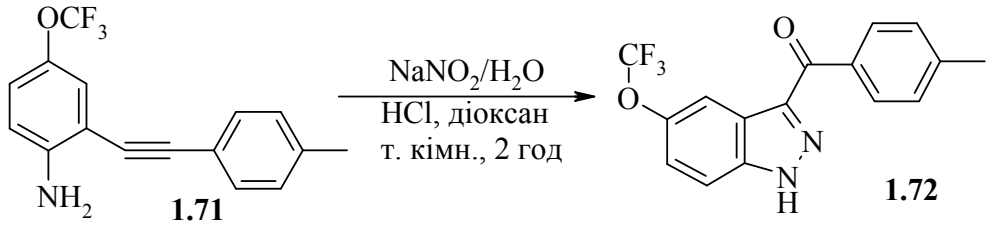


Схема 1.47

о-Флюорозаміщені нітрили реагують з оксимами [184] або з ацетогідроксамовими кислотами [185]. Так, при використанні оксиму ацетону

відбувається циклізація з утворенням 1,2-бензізоксазолу **1.74** [184] (Схема 1.48).

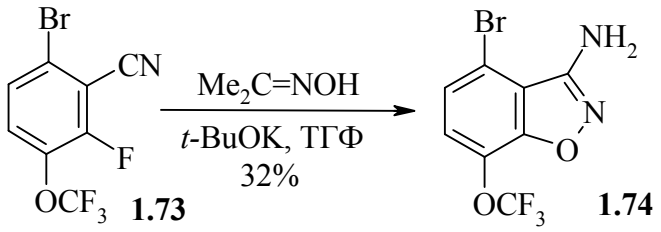


Схема 1.48

Ди- [186] і трифлюорометоксизаміщені [187] 2,1-бензізоксазоли одержано за реакцією нітробензену **1.75** і фенілацетонітрилу (Схема 1.49).

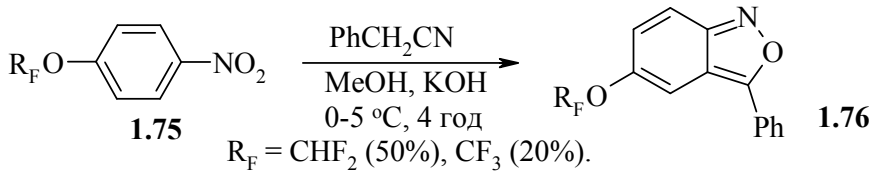


Схема 1.49

1.4.2. Флюороалкоксильовані 1,3-азоли

Тіазоли, бензотіазоли та бензімідазоли з α,α-дифлюороалкоксигрупами одержані при дії на ацильовані похідні XeF_2 і комплексу HF/піридин [74] (Схема 1.50).

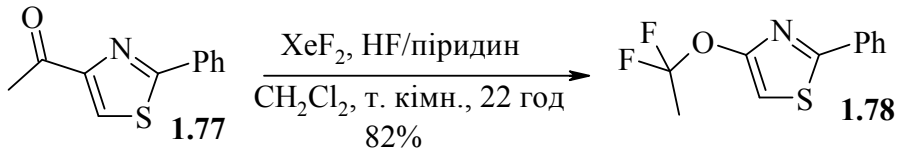


Схема 1.50

Монофлюорометоксивмісні бензоанельовані 1,3-азоли відомі на прикладі 6-монофлюорометоксибензотіазолу **1.80**, який утворюється при взаємодії бензотіазололу **1.79** з бромофлюорометаном [188] (Схема 1.51).

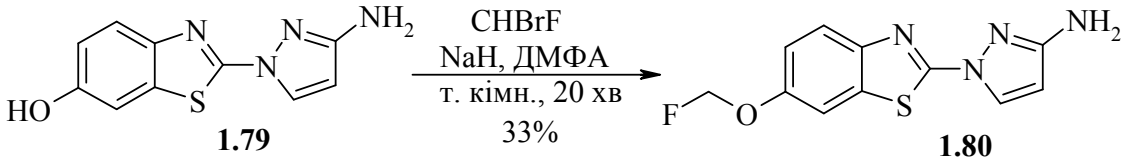


Схема 1.51

Дифлюорометилювання гідроксипохідних *N*-заміщених бензімідазолів дифлюорокарбеном, генерованим з фреону-22 [189] або $CClF_2COONa$ [190,

191], дозволяє одержати бензімідазоли з $OCHF_2$-групою в бензеновому ядрі (наприклад, Схема 1.52).

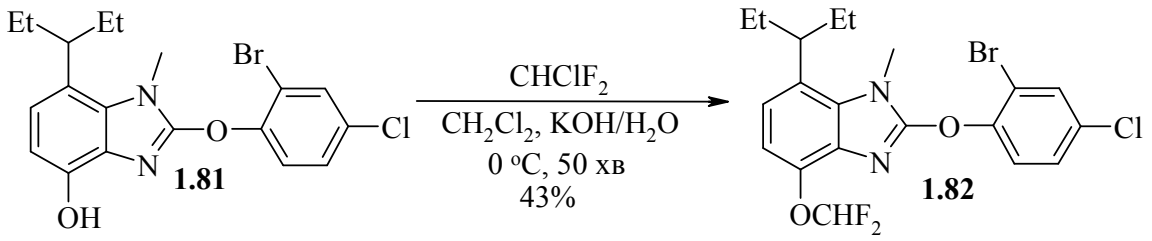


Схема 1.52

Для синтезу бензо-1,3-азолів з флюороалкоксигрупами в бензеновому ядрі використовують флюороалкоксивмісні *о*-фенілендіаміни, *о*-аміно-феноли або *о*-амінотіофеноли. Циклізація таких попередників відбувається при дії органічних кислот [192-201], їхніх похідних (ангідридів [103, 138, 192, 202-209], ортоетерів [210, 211], нітрилів [198, 212]) або альдегідів в присутності окисників [192, 213-215]. Також для цієї мети застосовують фосгени [190, 196, 216, 217], карбонілдіімідазол [196], (діімідазоліл)метан-імін [218], сечовини [219, 220]; калій ксантогенат [196, 216, 221, 222], сірко-вуглець [223-226], ізотіоціанопохідні [216, 227] або діетилазодикарбоксилат [228] (наприклад, Схема 1.53).

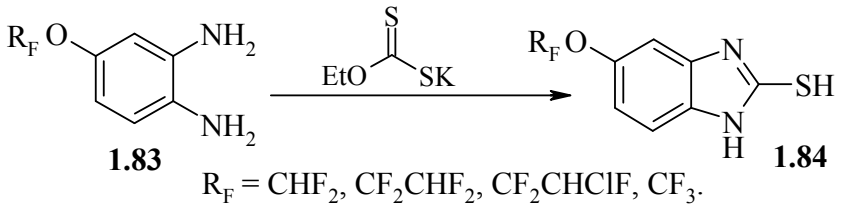


Схема 1.53

Зручним методом одержання флюороалкоксильованих 2-аміно-бензотіазолів є взаємодія флюоралкоксивмісних анілінів з роданідами [178, 220, 229-231]. При додаванні брому в оцтовій кислоті до реакційної суміші, яка містить анілінієву сіль і роданід, відбувається генерація родану, який атакує *орто*-положення по відношенню до аміногрупи. Циклізація *о*-тіо-ціаноаніліну, що утворився, приводить до 2-амінобензотіазолу. Ця реакція була використана для синтезу 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазолу **1.86** (Рилузол) [229] (Схема 1.54). Слід зазначити, що за аналогічною

реакцією одержано 2-амінобензотіазоли з $OCHF_2$-[178], OCF_2CHF_2- [220] і OC_2F_5- [220] групами, які проявляють антиглутаматні і нейропротекторні властивості [220].

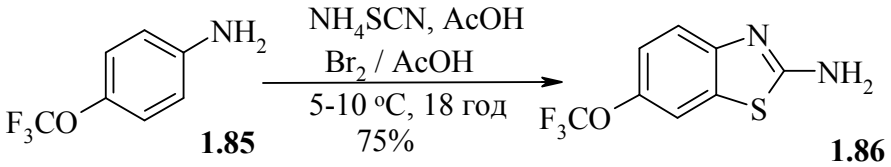


Схема 1.54

Для одержання бензотіазолів з флюороалкоксильними замісниками в бензеновому кільці використовують також окиснювальну циклізацію тіоамідів [204, 232-234] (наприклад, Схема 1.55).

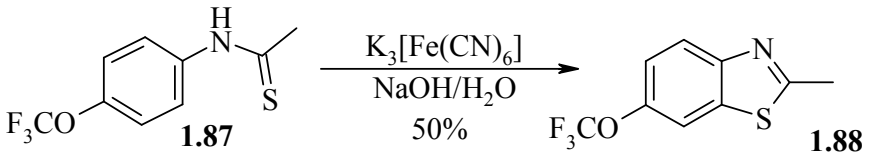


Схема 1.55

Біс(трифлюорометокси)фенілкарбодіімід **1.89** реагує з піперидином в присутності купрум(II) ацетату і кисню з утворенням бензімідазолу **1.90** [235] (Схема 1.56).

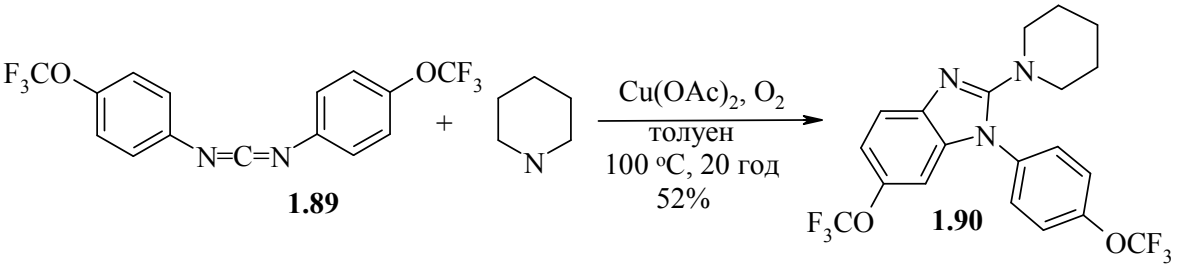


Схема 1.56

1.5. Флюороалкоксильовані п’ятичленні гетероцикли з трьома гетероатомами

Монофлюорометоксизаміщений 1,2,4-триазол **1.92** утворюється при алкілуванні 3-гідрокситриазолу **1.91** бромофлюорометаном [236] (Схема 1.57).

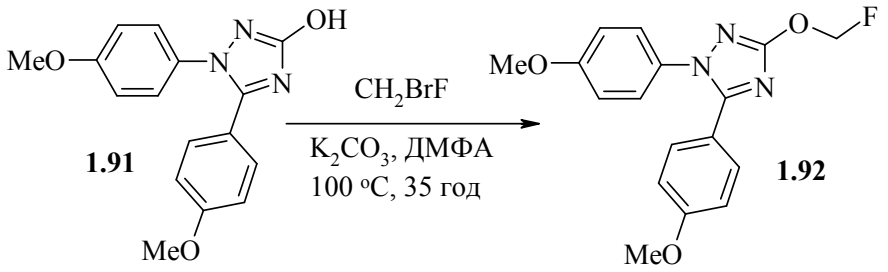


Схема 1.57

В результаті взаємодії *N*-заміщеного 5-гідрокситриазолу **1.93** з дифлюорокарбеном, генерованим з етилдифлюорохлороацетату, одержано дифлюорометиловий етер 1,2,3-триазолу **1.94** [237] (Схема 1.58).

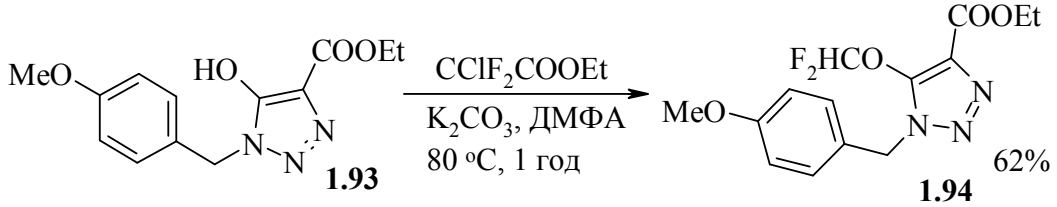


Схема 1.58

5-Трифлюорометоксибензотриазол **1.96** одержано з високим виходом з відповідного *о*-фенілендіаміну **1.95** [238] (Схема 1.59).

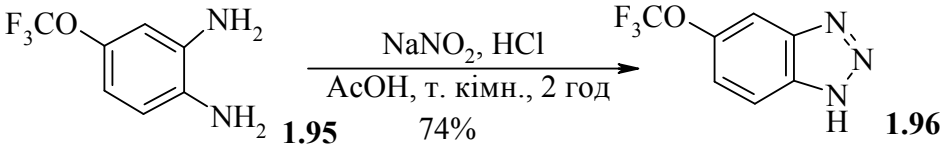


Схема 1.59

1.6. Властивості флюороалкоксильованих п’ятичленних гетероциклів

Ди- і трифлюорометоксивмісні *N*-незаміщені п’ятичленні гетероциклічні сполуки можна успішно алкілувати по ендоциклічному атому Нітрогену [119, 121, 124, 190, 237-240] (наприклад, Схема 1.60).

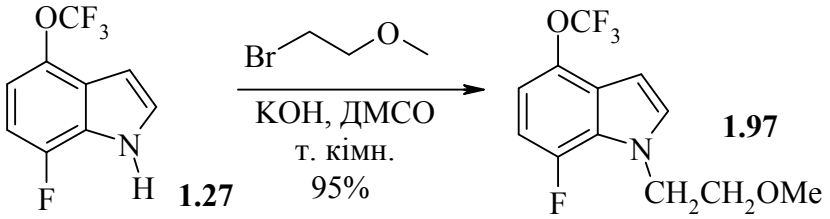


Схема 1.60

Флюороалкоксивмісні 2-заміщені бензотіазоли і *N*-етил-2-метилбензімідазоли вдається перетворити на четвертинні солі при нагріванні з етиловим естером *п*-толуенсульфокислоти [103, 204, 232, 241] або з метил трифлатом [242]. 2-Аміно-6-трифлюорометоксибензотіазоли в залежності від умов і реагентів можна алкілувати по ендо- [220] або екзоциклічному [243, 244] атому Нітрогену. Так, при взаємодії 2-метиламіно-6-трифлюороетоксибензотіазолу з алкіл галогенідами одержано продукти *N*-алкілування по положенню 3 [220] (наприклад, Схема 1.61).

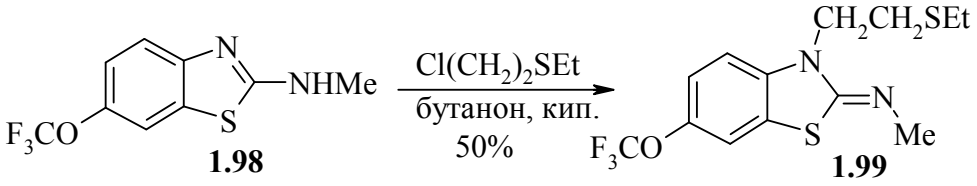


Схема 1.61

В той же час 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазол реагує в присутності NaOH з бензиловим спиртом при каталізі CuCl з утворенням продуктів заміщення по екзоциклічному атому Нітрогену [244] (наприклад, Схема 1.62).

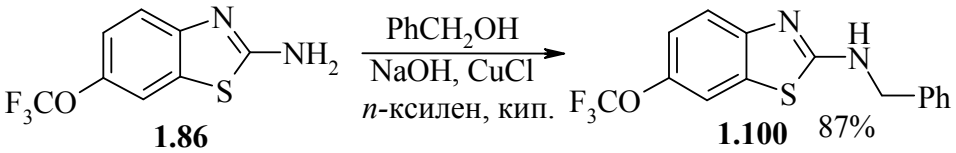


Схема 1.62

Алкілуванням флюороалкоксильованих 2-меркаптобензо-1,3-азолів по атому Сульфуру одержано відповідні сульфіди [217, 220, 221, 223, 226, 242, 245-250] (наприклад, Схема 1.63).

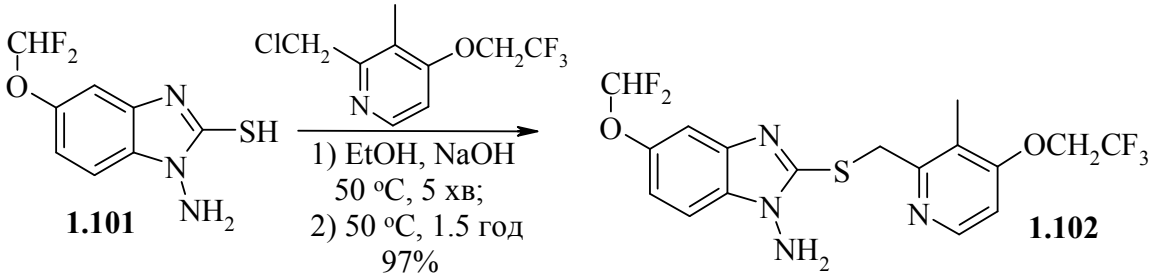


Схема 1.63

Метоксигрупа індолів і бензо-1,3-азолів може бути трансформована в гідроксильну при дії BBr_3 [119] або бромоводневої кислоти [231] зі збереженням OCF_3-замісника (наприклад, Схема 1.64).

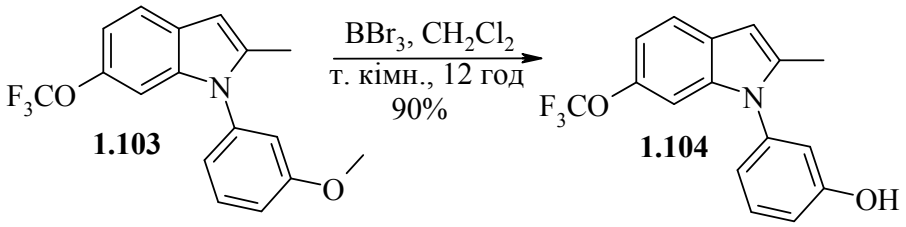


Схема 1.64

При обробці *N*-триметилсилілетоксиметил-5-трифлюорометокси-2-(піразол-1-іл)бензімідазолу соляною кислотою відбувається зняття захисної триметилсилілетоксиметильної (SEM) групи [240].

Зняття захисної *п*-метоксибензильної групи азолів, бензильованих по ендоциклічному атому Нітрогену, відбувається при дії CF_3COOH [98] або церій(IV) амоній нітрату [237]. В умовах каталітичного гідрування в присутності паладію успішно реалізується *O*-дебензилювання, а дифлюорометоксильна і *трет*-бутилоксикарбонільна групи зберігаються [169] (Схема 1.65).

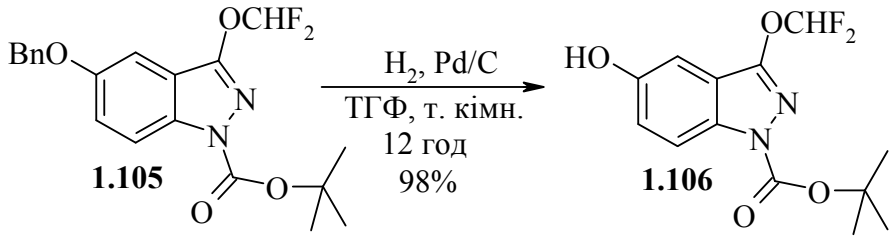


Схема 1.65

N-Незаміщені п’ятичленні гетероцикли з флюороалкоксигрупами можна ацилювати по ендоциклічному атому Нітрогену. Так, взаємодією етилового естеру 5-трифлюорометоксиіндазол-3-іл карбонової кислоти з хлороангідридами ароматичних кислот в присутності Et_3N одержано відповідні продукти *N*-ацилювання [181]. Амінопохідні флюороалкоксильованих бензотіазолів, бензоксазолів і *N*-заміщених індолів, індазолів та бензотриазолів можна ацилювати по екзоциклічному атому Нітрогену [178, 218, 230, 238, 251-257] (наприклад, Схема 1.66).

Схема 1.66

Деацилювання амідів відбувається без деструкції флюороалкоксигрупи при обробці бромоводневою або соляною кислотами [204, 207, 217, 223] (наприклад, Схема 1.67).

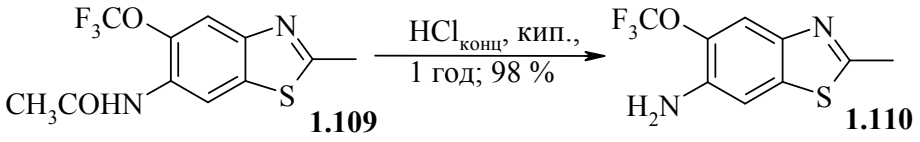


Схема 1.67

Зняття захисної *трет*-бутоксикарбонільної групи *N-трет*-бутоксикарбоніл-4-бромо-6-дифлюорометоксиіндазолу вдається здійснити при обробці субстрату трифлюорооцтовою кислотою [176].

Ацилюванням трифлюорометоксизаміщеного індолу **1.97** по положенню 3 трифлюорооцтовою кислотою з високими виходами одержано індол **1.111** [124] (Схема 1.68).

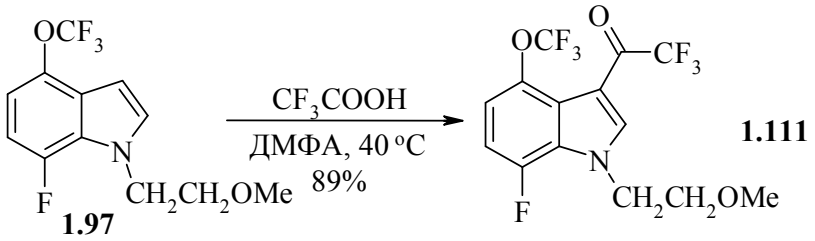


Схема 1.68

При взаємодії індолу **1.104** з хлороангідридом *п*-метоксибензойної кислоти при каталізі Et_2AlCl за реакцією Фріделя-Крафтса утворюється ацильований продукт **1.112** з виходом 64% [119] (Схема 1.69).

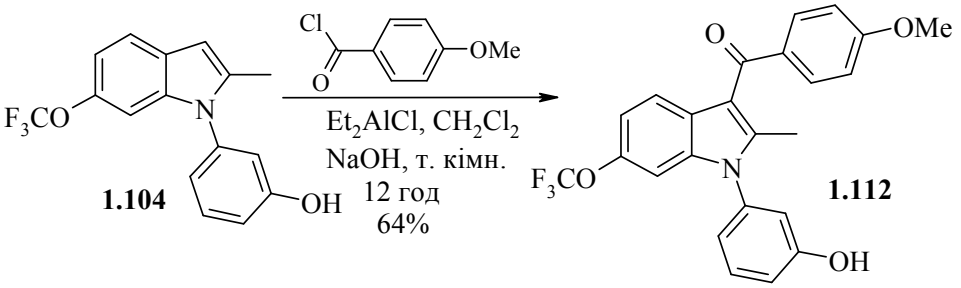


Схема 1.69

На основі індолу **1.112** створено протидіабетичний препарат **1.113**, який знаходиться на етапі доклінічних досліджень [119] (Схема 1.70).

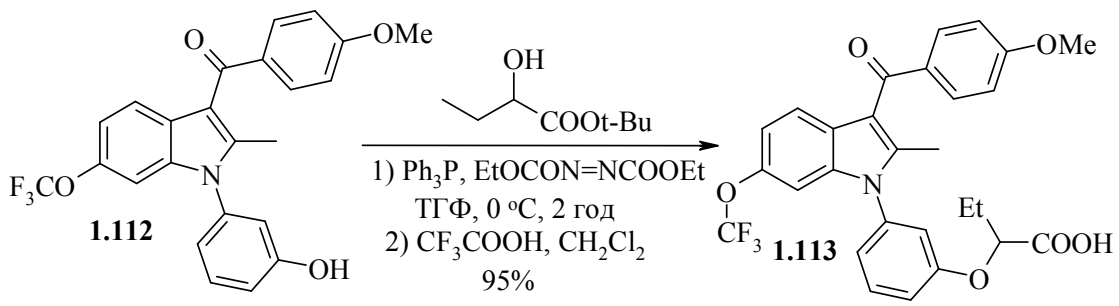


Схема 1.70

При конденсації флюороалкоксивмісних 1,3-діетил-2-метилбензімідазолій йодидів (**1.114**) з ортоетерами одержано карбоціанінові барвники (наприклад, **1.115**) [103] (Схема 1.71).

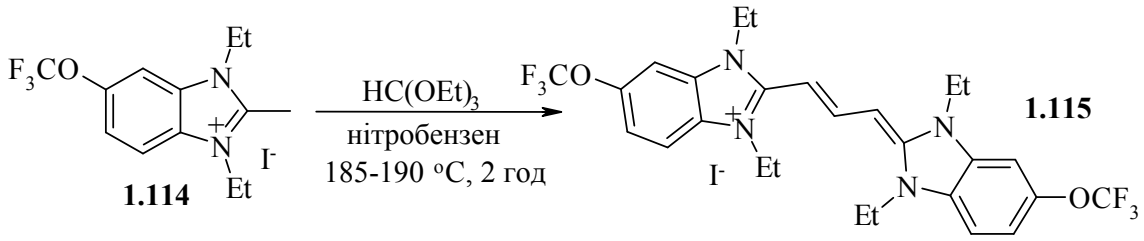


Схема 1.71

При взаємодії сполуки **1.114** з 3-етил-5-ацетанілідометиленроданіном утворюється відповідний мероціанін **1.116** [103] (Схема 1.72).

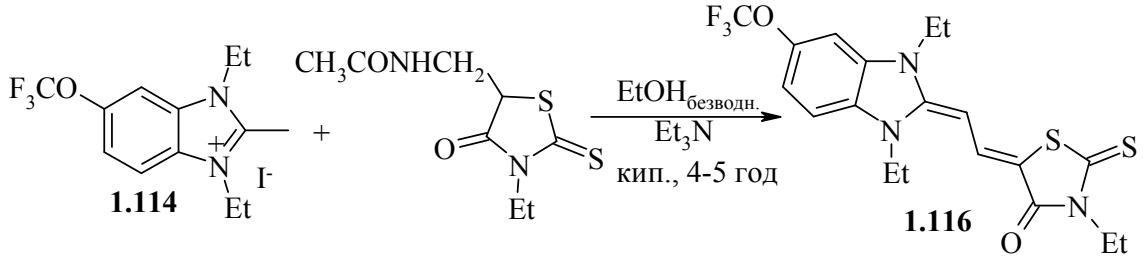


Схема 1.72

Для флюороалкоксильованих 2-метилбензотіазолій йодидів характерні аналогічні реакції [103, 204, 232, 241].

Для галогенування дифлюорометоксипіразолів по положенню 4 використовують сульфурил хлорид SO_2Cl_2 [153, 155], *N*-хлоросукцинімід (NCS) [258], Br_2 [258], I_2 в присутності церій(IV) амоній нітрату [258]

(наприклад, Схема 1.73). Слід зазначити, що галогенопохідні **1.118** проявляють гербіцидні властивості [153, 155, 185].

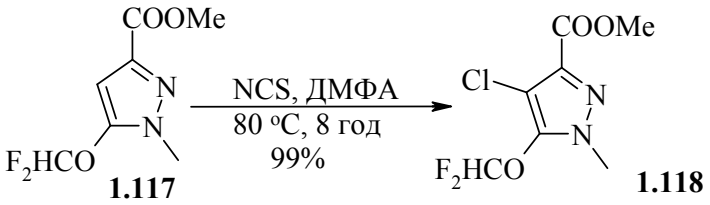


Схема 1.73

Бромуванням 6-трифлюорометоксибензотіазолу **1.86** [259] або похідної 6-дифлюорометоксиіндолу [114] бромом в оцтовій кислоті одержано відповідні продукти бромування анельованого бензенового кільця. При обробці бромом в присутності бензоїл пероксиду або NBS в присутності азобісізобутиронітрилу (AIBN) відбувається бромування метильної групи положення 4 піразольного циклу [148], а при дії на 5-дифлюорометокси-3-толілпіразол NBS при УФ-опроміненні – галогенування метильної групи толільного замісника з утворенням відповідної дибромометильної похідної [153, 155] (наприклад, Схема 1.74).

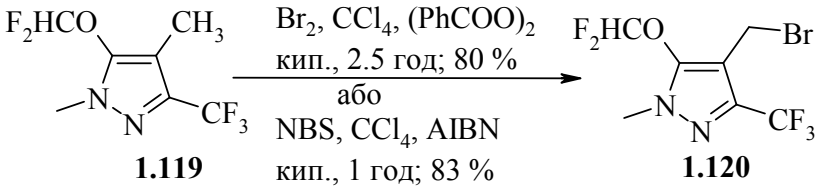


Схема 1.74

Нагріванням індазол-3-карбонової кислоти **1.121** в присутності NaI і I_2 за реакцією Хунсдікера-Бородіна одержано 3-йодоіндазол **1.122** [239] (Схема 1.75).

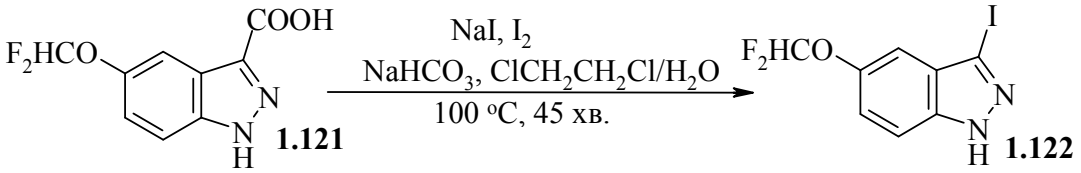


Схема 1.75

З високим виходом і зі збереженням OCF_3-замісника відбувається нітрування 6-трифлюорометоксибензотіазолів [259] (наприклад, Схема 1.76).

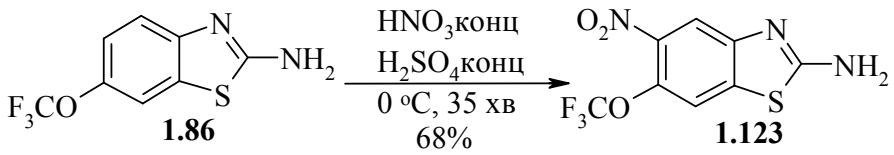


Схема 1.76

При діазотуванні 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазолу нітрозилсірчаною кислотою і подальшій взаємодії з похідними *N,N*-діалкіланіліну одержано азобарвники (λ_{max} = 515–530 нм), здатні забарвлювати ацетатне або поліакрилонітрильне волокно [229, 260] (Схема 1.77).

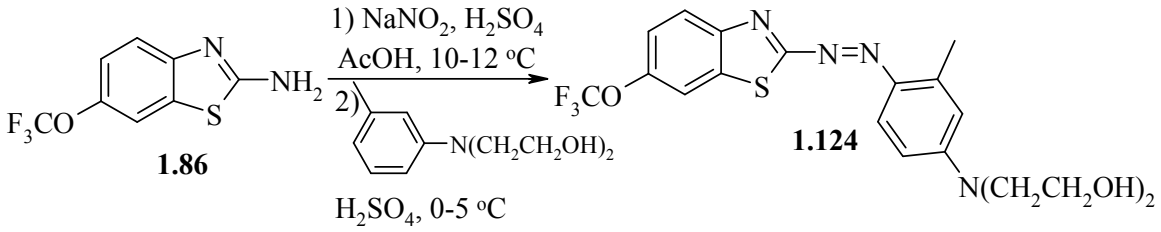


Схема 1.77

При дії нітриту натрію в соляній кислоті на трифлюорометоксивмісний 4-амінобензотіазол утворюється сіль діазонію, яка при подальшій обробці H_3PO_2 з високим виходом і без деструкції OCF_3-групи перетворюється на продукт дедіазотування [204].

За електронними властивостями трифлюорометоксигрупа подібна до атомів Хлору і Флюору, тому її та інші флюороалкоксильні замісники, можна розглядати як псевдогалогени [7, 11, 187, 261]. Проте, атом галогену в положенні 2 флюороалкоксизаміщених 1,3-азолів може бути заміщений *S*-[148] або *N*-нуклеофілами [216, 220, 240, 259, 262-264] зі збереженням флюороалкоксигрупи (наприклад, Схема 1.78).

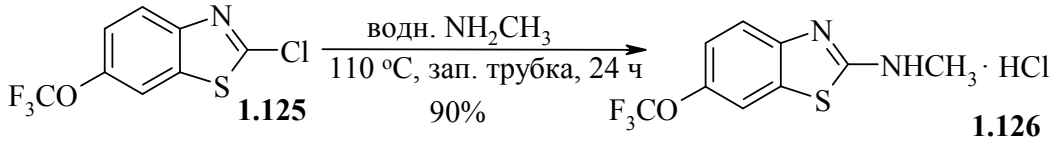


Схема 1.78

Атом Флюору піридинового циклу успішно заміщується на трифлюороетоксигрупу при дії натрій трифлюороетаноляту на бензодіоксол **1.127** [226] (Схема 1.79).

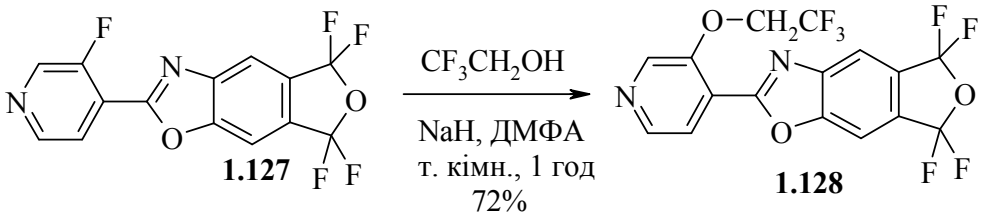


Схема 1.79

В той же час при взаємодії 2-хлоробензотіазолу **1.129** з 33%-вим водним розчином амоніаку утворюється суміш продуктів заміщення атому Хлору (сполука **1.130**) або OCF_3-групи (сполука **1.131**) [259] (Схема 1.80).

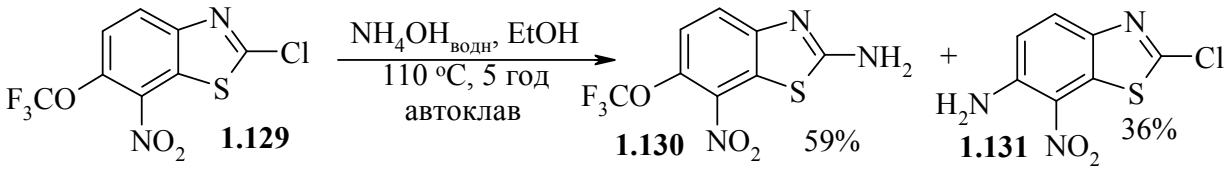


Схема 1.80

Трифлюорометоксибензоксазол **1.132** реагує з похідним 4-амінопіперидину при мікрохвильовому опроміненні з утворенням продукту **1.133** [217] (Схема 1.81).

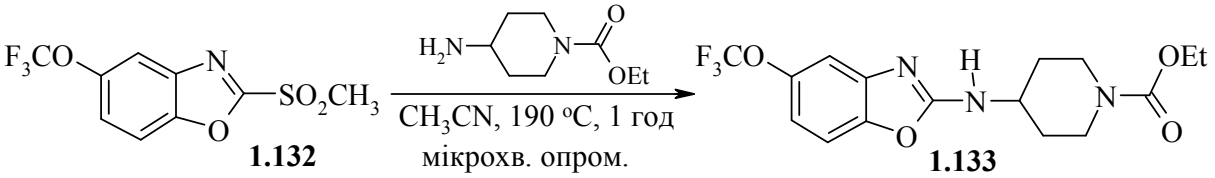


Схема 1.81

Обробка трифлюорометансульфонату, одержаного взаємодією 2-метилтіобензотіазолу **1.134** з метил трифлатом, розчином гідразину в етанолі в присутності Et_3N приводить до сполуки **1.135** [242] (Схема 1.82).

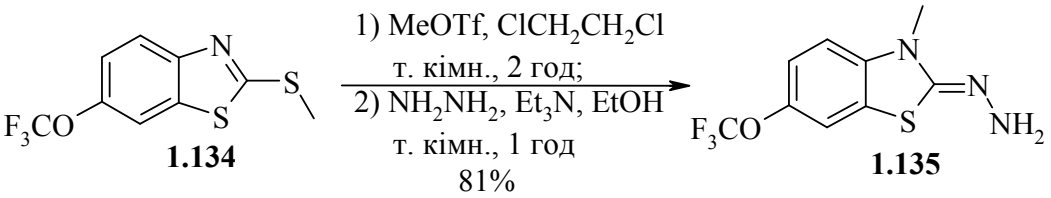


Схема 1.82

Тіосечовини **1.136** при дії метил йодиду і подальшій обробці етанольним розчином амоніаку перетворюються на гуанідини **1.137** [230] (Схема 1.83).

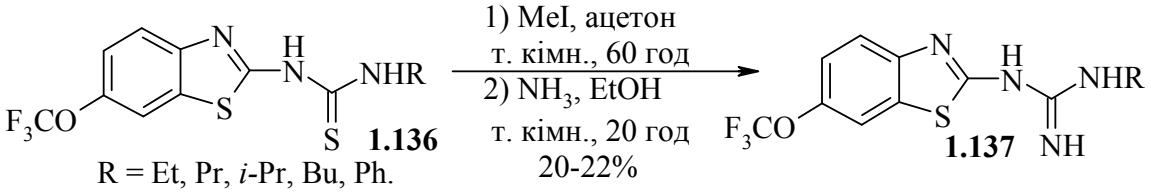


Схема 1.83

2-Амінобензотіазол **1.86** реагує з гідразином з утворенням похідної **1.138** [220, 259] (Схема 1.84).

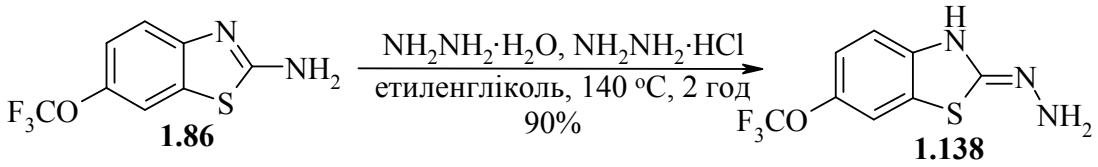


Схема 1.84

При дії тіоніл хлориду сполука **1.138** з кількісним виходом перетворюється на 2-хлоробензотіазол **1.139** [220, 259] (Схема 1.85).

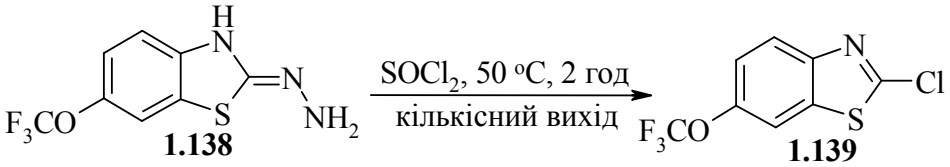


Схема 1.85

2-Хлоробензімідазол **1.141** утворюється при дії $POCl_3$ на сполуку **1.140** [216] (Схема 1.86).

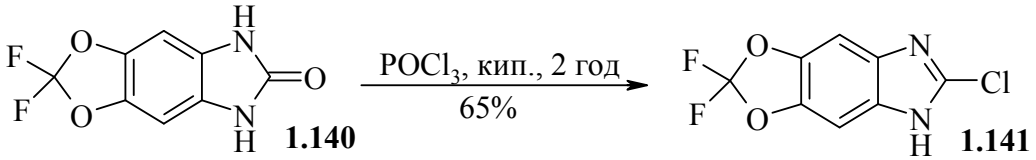


Схема 1.86

Встановлено, що нагрівання 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазолу **1.86** з розчином лугу приводить до розкриття тіазольного циклу з утворенням 2-аміно-5-трифлюорометокситіофенолу [255].

В присутності діізопропілетиламіну відбувається перегрупування аміду **1.142** з розкриттям тіазольного циклу і подальшим утворенням дисульфіду **1.143** [256] (Схема 1.87).

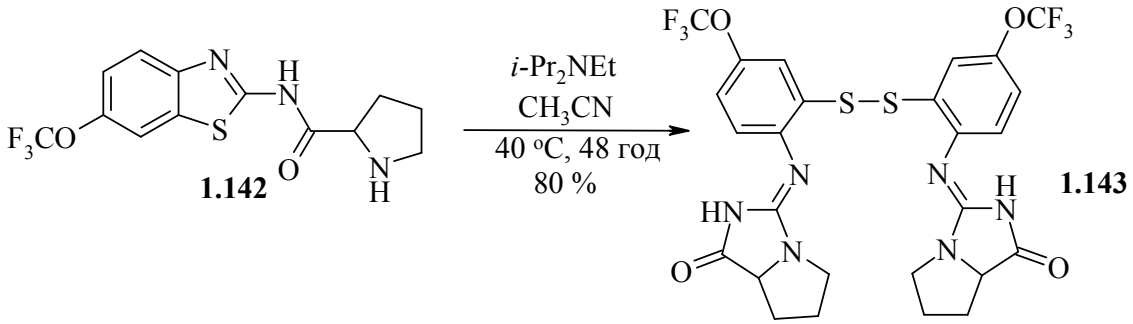


Схема 1.87

Показано, що трифлюорометоксигрупа зберігається при взаємодії альдегідів з (ціанометил)трифенілфосфоній бромідом [251] (Схема 1.88).

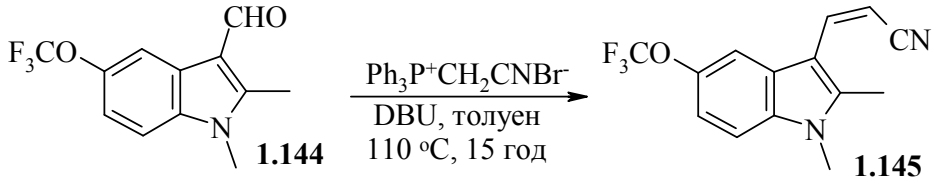


Схема 1.88

1-Метил-3-йодо-5-дифлюорометоксиіндазол [239] легко реагує з *i*-PrMgCl з утворенням відповідного реактиву Гриньяра, який може бути використаний для подальших перетворень (Схема 1.89). Слід звернути увагу, що деструкція групи $OCHF_2$ не відбувається, незважаючи на те, що цей замісник містить кислий атом Гідрогену.

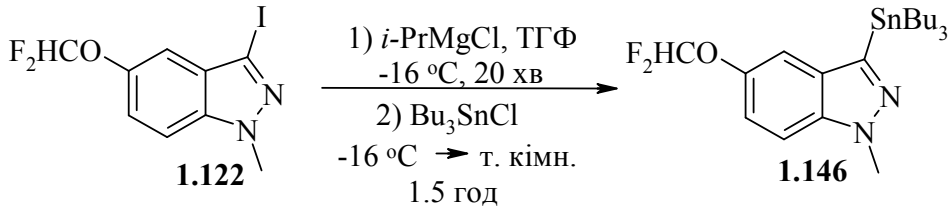


Схема 1.89

При дії літій діізопропіламіду на індол **1.12** відбувається *C*-депротонування. Одержана літієва похідна взаємодією з Bu_3SnI була перетворена на відповідний станан [114] (Схема 1.90).

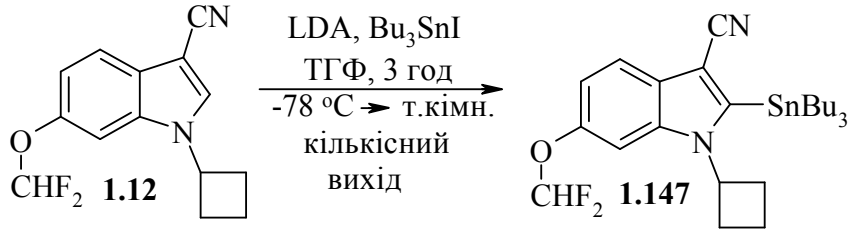


Схема 1.90

Сполука **1.147** вступає в реакцію кросс-сполучення за Стілле [114] (Схема 1.91).

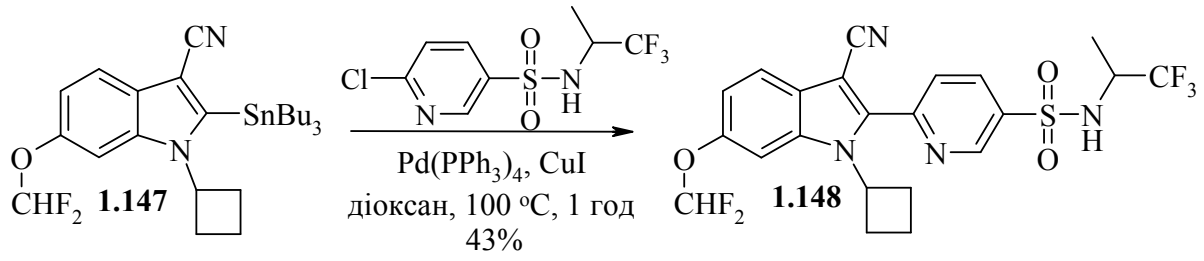


Схема 1.91

При взаємодії сполуки **1.148** з метиллітієм і *н*-бутиллітієм утворюється літієва похідна, яка при обробці тризопропілборатом перетворюється на борний етер. Подальше окиснення останнього калій пероксимоносульфатом приводить до 5-гідроксиіндолу **1.149** [114] (Схема 1.92).

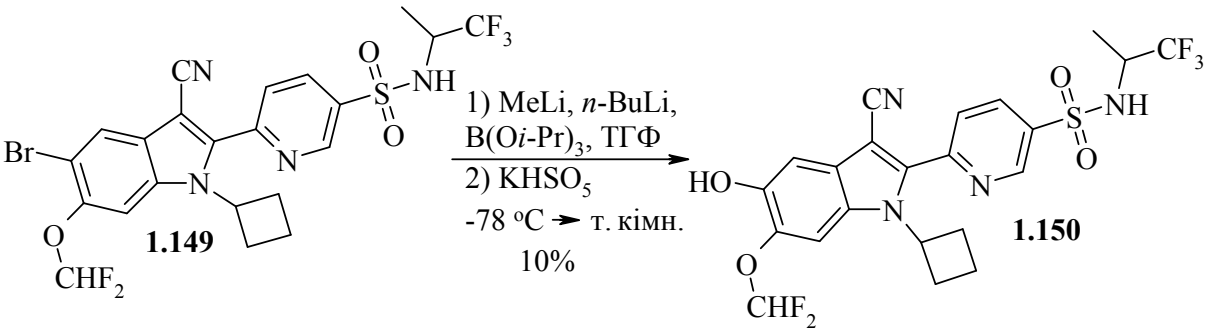


Схема 1.92

Взаємодією 5-бромоіндолу **1.148** з метилцинк хлоридом при каталізі $PdCl_2$·dppf за реакцією Негіші одержано 5-метиліндол **1.150** [114] (Схема 1.93). В роботі [114] досліджено противірусні властивості сполук **1.12**, **1.149** і **1.150**.

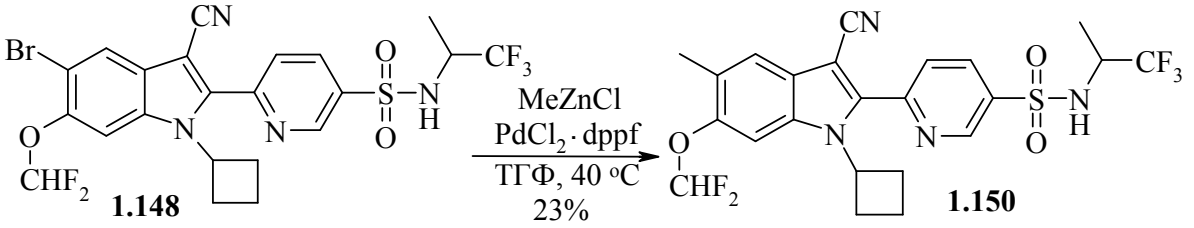


Схема 1.93

При обробці 4-бромобензотіазолу **1.151** *н*-бутиллітієм з подальшим додаванням Me_3SiCl отримано силілову похідну **1.152** [259] (Схема 1.94).

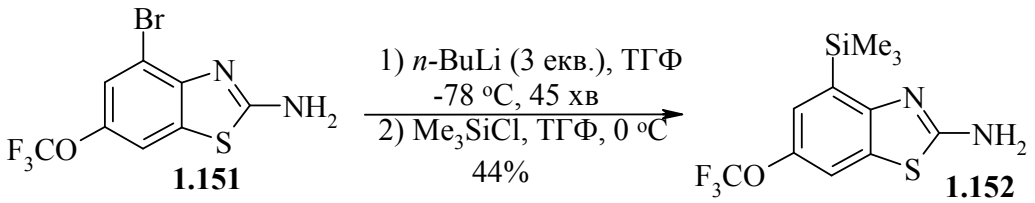


Схема 1.94

Сполука **1.152** перетворюється на 4-нітробензотіазол **1.153** при дії нітроній тетрафлюороборату [259] (Схема 1.95).

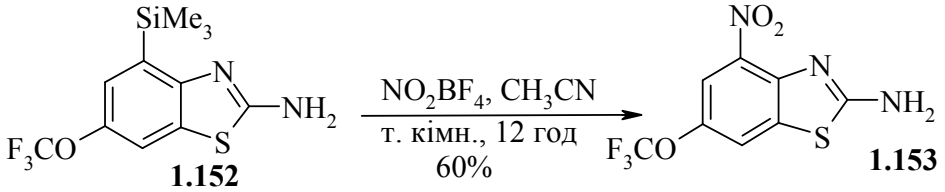


Схема 1.95

6-Трифлюорометоксиіндол **1.154** можна успішно арилувати по ендоциклічному атому Нітрогену при каталізі Pd_2dba_3 [119] (Схема 1.96).

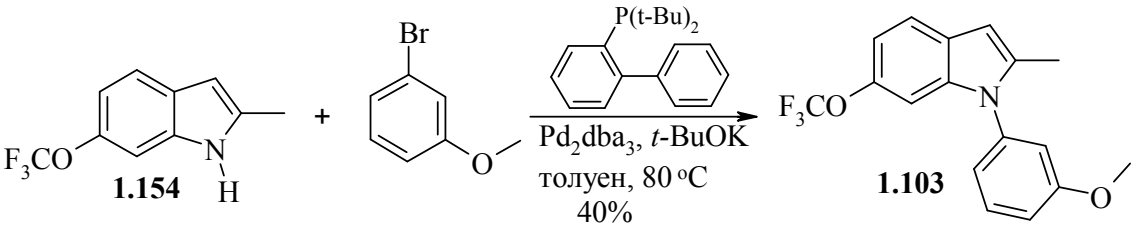


Схема 1.96

Дифлюорометоксигрупа 2-меркаптобензімідазолу **1.84** зберігається при *S*-арилуванні в присутності CuI [265] (Схема 1.97).

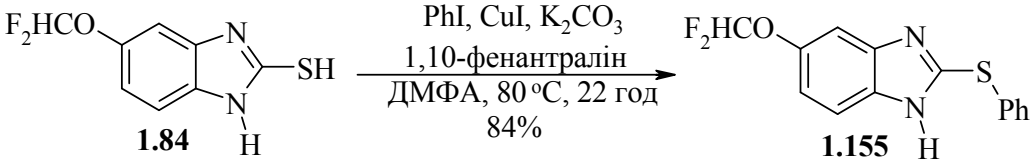


Схема 1.97

Група OCF_3 зберігається при арилуванні 4-бромо-1,2-бензізоксазолу **1.156** пінаколілборним естером **1.157** за реакцією Сузукі [185] (Схема 1.98).

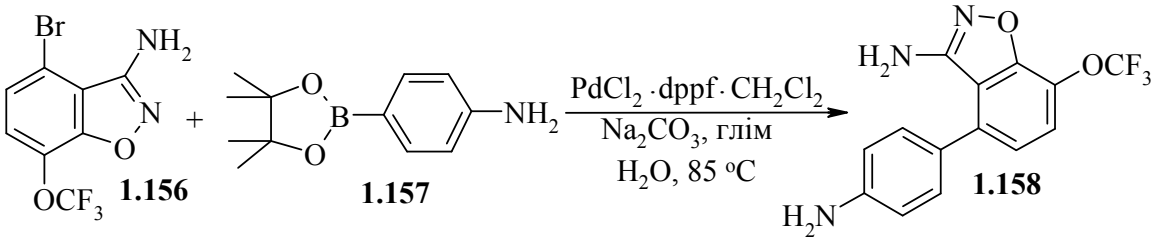


Схема 1.98

При взаємодії бензотіазолу **1.159** з 4,5-диметилтіазолом в присутності літій *трет*-бутилату і Ag_2CO_3 при каталізі CuI відбувається кросс-сполучення з дегідрогенізацією, і утворюється суміш продуктів **1.160** і **1.161** [266] (Схема 1.99).

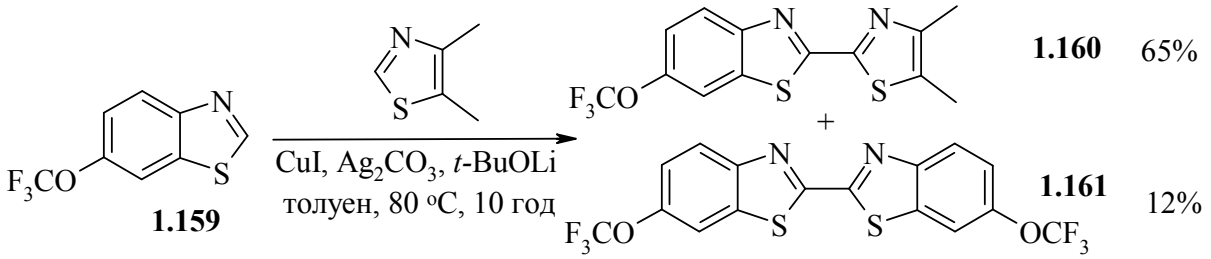


Схема 1.99

Флюороалкоксильні замісники стійкі по відношенню до відновлюючих агентів і зберігаються в умовах каталітичного гідрування. Так, при відновленні ди- і трифлюорометоксивмісних індолів натрій ціаноборгідридом утворюються відповідні індоліни [115, 267]. При дії диізобутилалюміній гідриду естерна функція етилового естеру *п*-(3-трифлюорометил-5-дифлюорометоксипіразол-1-іл)бензойної кислоти успішно перетворюється на гідроксиметильну групу [149]. Альдоксимна група оксимів (5-трифлюорометоксиіндол-3-іл)карбальдегідів відновлюється до аміно-функції при обробці нікелем Ренея [251]. При дії нікелю Ренея на (5-трифлюорометоксиіндол-3-іл)акрилонітрили (наприклад, на сполуку **1.145**) відбувається відновлення подвійного C=C зв'язку і ціаногрупи [251]. Нітрогрупа бензенового кільця 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазолу перетворюється на аміногрупу при відновленні залізом [268]. При каталітичному гідруванні в присутності нікелю Ренея нітрогрупа похідної 6-трифлюорометокси-1-(5-нітропіримідин-2-іл)бензімідазолу відновлюється до амінофункції [269]. При відновлювальному десульфуванні метилсульфіду **1.21** в присутності нікелю Ренея з хорошими виходами утворюється трифлюорометоксиіндол **1.162** [119] (Схема 1.100).

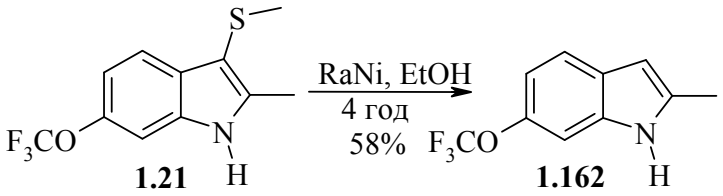


Схема 1.100

Сполука **1.162** також утворюється при дії тіосаліцилової кислоти на арилсульфід **1.24** [120] (Схема 1.101).

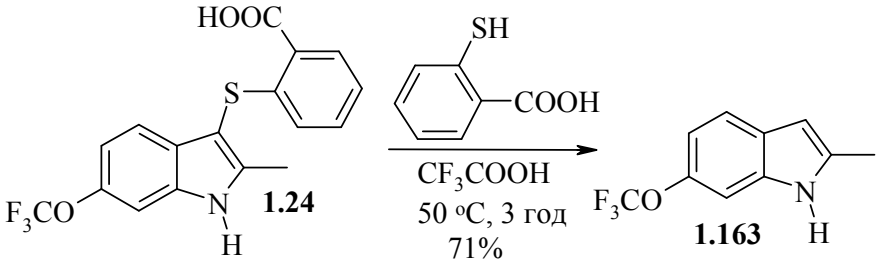


Схема 1.101

Гідроксиметильну групу *N*-(*п*-гідроксиметилфеніл)-3-трифлюорометил-5-дифлюорометоксипіразолу вдається окиснити до альдегідної функції дією MnO_2 [149]. Альдегідна група *N*-метил-3-(3-форміл-6-флюоро-4-хлорофеніл)-5-дифлюорометокси-4-хлоропіразолу перетворюється на карбоксильну при обробці сумішшю NaOCl і H_2O_2 [153, 155]. Флюороалкоксильні замісники зберігаються при окисненні атому Сульфуру сульфідів дією *м*-хлоронадбензойної кислоти (*м*-CPBA) [145, 148, 152, 160, 221, 223, 245], суміші NaOCl і H_2O_2 [221, 223, 245, 246], H_2O_2 [247] або натрій перкарбонату [216] (наприклад, Схема 1.102).

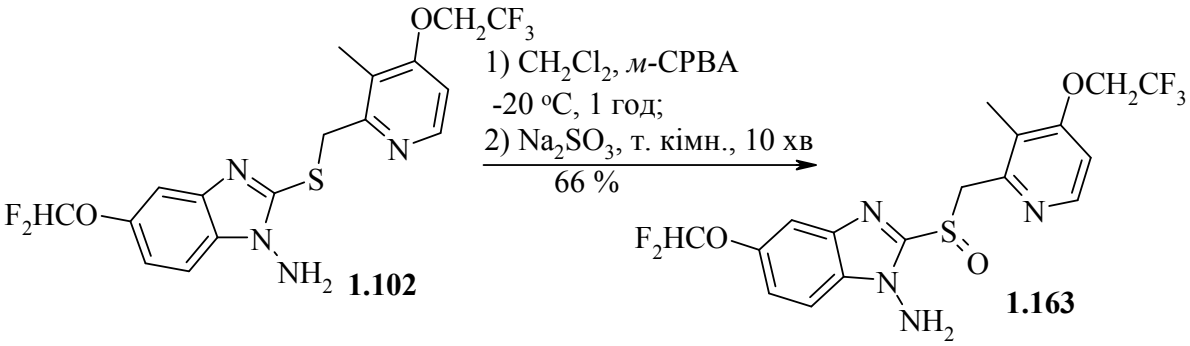


Схема 1.102

Для окиснення флюороалкоксивмісних сульфідів використовують також гідропероксид кумену [270] або *трет*-бутилгідропероксид [271] при каталізі комплексами титану.

При обробці кислоти **1.164** $SOCl_2$ утворюється хлорангідрид. Подальшою взаємодією його з циклопропіламіном одержано амід **1.165**, який проявляє протималярійні властивості [211] (Схема 1.103).

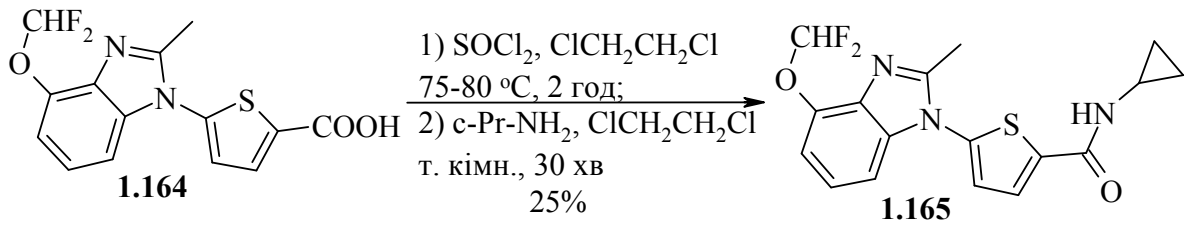


Схема 1.103

5-Трифлюорометоксиіндазол-3-карбонова кислота естерифікується в типових умовах зі збереженням замісника OCF_3 [181, 182].

Гідроліз естерів при дії LiOH [211, 240] або NaOH [128] відбувається успішно і без деструкції флюороалкоксигрупи. При обробці розчином NaOH відбувається гідроліз трифлюороацетильного фрагменту індолу **1.111** [124] (Схема 1.104).

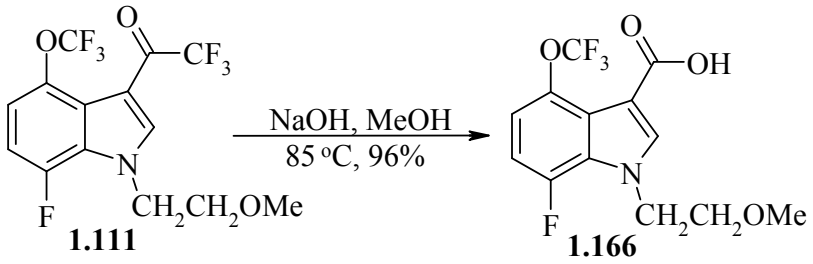


Схема 1.104

Трифлюорометоксигрупа зберігається при одержанні гідразонів взаємодією 6-трифлюорометоксибензотіазол-2-ілгідразинів з альдегідами [254].

Альдегідна група піразолу **1.167** може бути трансформована в дифлюорометильну (піразол **1.168**) при взаємодії з DAST [156, 158] (Схема 1.105).

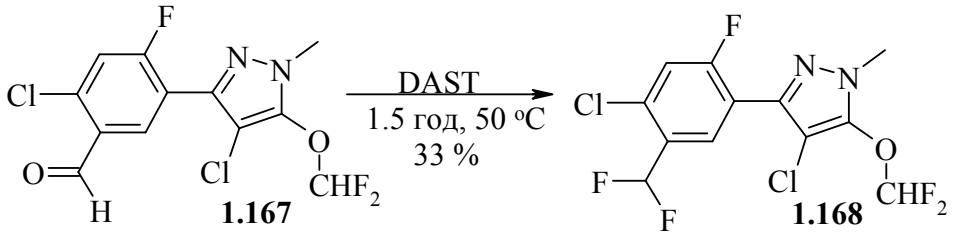


Схема 1.105

При дії гідроксиламіну на 5-трифлюорометокси-3-форміліндоли [251] або альдегід **1.167** [156, 158] утворюються оксими, які були використані для подальших перетворень, – наприклад, для одержання нітрилу **1.169** [156, 158] (Схема 1.106).

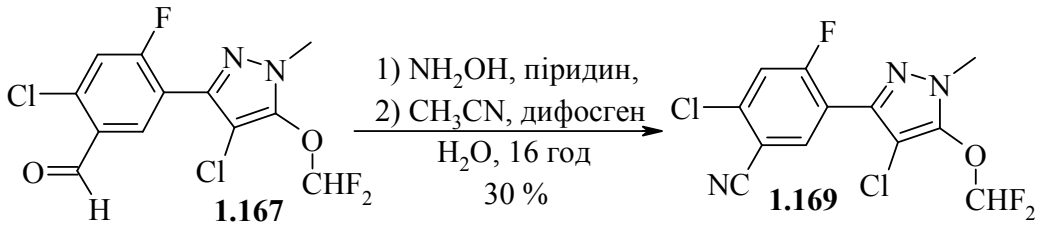
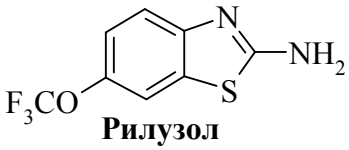


Схема 1.106

1.7. Застосування п’ятичленних флюороалкоксивмісних гетероциклів

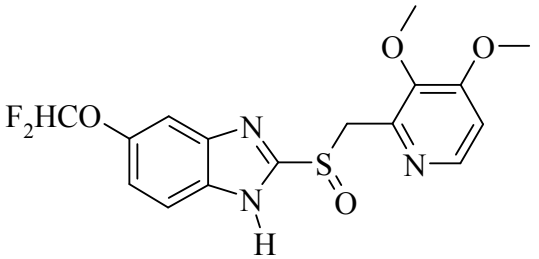
Флюороалкоксивмісні похідні п’ятичленних гетероциклічних сполук знаходять застосування як лікарські препарати і як засоби захисту рослин. Так, 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазол (Рилузол) вперше синтезовано Л.М. Ягупольським в Інституті органічної хімії НАН України в 1963 році [229]. Співробітниками відділу флюороорганічної хімії ІОХ НАН України у співпраці з ПАО НПЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» покращено технологію одержання 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазолу (Рилузолу) і заправаджено його у виробництво і клінічну практику під назвою «Боризол» [272, 273]. Цей препарат успішно використовується для лікування бокового аміотрофічного склерозу [4, 274].



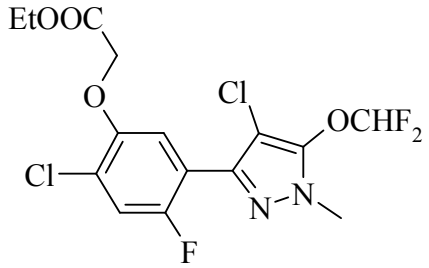
Рилузол

Пантопразол розроблений в 1992 році в Byk Gulden Pharmaceuticals у співпраці зі SmithKline Beecham Pharmaceuticals Ltd. [245]. Він є інгібітором активності (H^+/K^+)-АТФази, проявляє антибактеріальну активность по відношенню до *Helicobacter pylori* і використовується як противиразковий агент [3, 4]. У 2000 році цей препарат під назвою Protonix® був схвалений FDA (Food and Drug Administration) [275].

Пірафлюфен-етил розроблений в Nihon Nohyaku Company, Ltd. в 1991 році [276]. Він є інгібітором протопорфіриноген IX оксидази і застосовується як селективний контактний гербіцид для післясходового контролю широколистих бур'янів у посівах зернових і бавовника [3, 277].



Пантопразол



Пірафлюфен-етил

Таким чином, з літературного огляду видно, що взаємодія гідроксипохідних з дифлюорокарбеном і синтези бензоанельованих похідних з *п*-трифлюорометоксианіліну стали класичними методами одержання флюороалкілових етерів п'ятичленних гетероциклів. Поряд з цим розвиваються такі нові методи створення п'ятичленних гетероциклів з OCF_3-групою в анельованому бензеновому кільці як безпосереднє введення трифлюорометоксигрупи дією OCF_3-аніону або трифлюорометилування за допомогою реагенту Тогні. В той же час методи синтезу похідних з флюороалкоксигрупами в гетероциклічному ядрі вивчені набагато менше.

Дослідження хімічних властивостей гетероциклів з ди- і трифлюорометоксигрупами продемонструвало, що такі замісники характеризуються високою стійкістю в умовах широкого ряду реакцій, типових для хімії гетероциклічних сполук. Результати досліджень в галузі флюороалкоксильованих гетероциклів дозволяють очікувати появи на їх основі, поряд з вже існуючими, нових лікарських засобів та інших речовин з практично корисними властивостями.

РОЗДІЛ 2
СИНТЕЗ ФЛЮОРОАЛКОКСИЗАМІЩЕНИХ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК

Синтетичне значення сполук, які містять карбонільну функцію, в одержанні гетероциклів важко переоцінити [110]. З нашої точки зору, використання флюороалкоксивмісних дикарбонільних сполук для реакцій гетероциклізації вікриває шлях до широкого ряду гетероциклів з флюороалкоксильними замісниками.

До методів одержання поліфлюороалкілових етерів аліфатичного ряду належать: а) нуклеофільне перфлюороалкоксилювання [86, 278-282] (Схема 2.1, пункт *а*); б) приєднання аліфатичних спиртів до флюорованих олефінів [96, 283-287] (Схема 2.1, пункт *б*); в) трифлюорометилування спиртів трифлюорометилоксонієвими солями [87] або сполуками гіпервалентного Йоду [288](Схема 2.1, пункт *в*); г) флюорування алкілфлюороформіатів SF_4 [72] (Схема 2.1, пункт *г*); д) окиснювальне десульфофлюорування аліфатичних дитіокарбонатів [12, 81, 83, 289-293](Схема 2.1, пункт *д*); е) приєднання CF_3OF або CF_3OCl до олефінів, діазокетонів або азиридинів [11, 294-300] (Схема 2.1, пункт *е*).

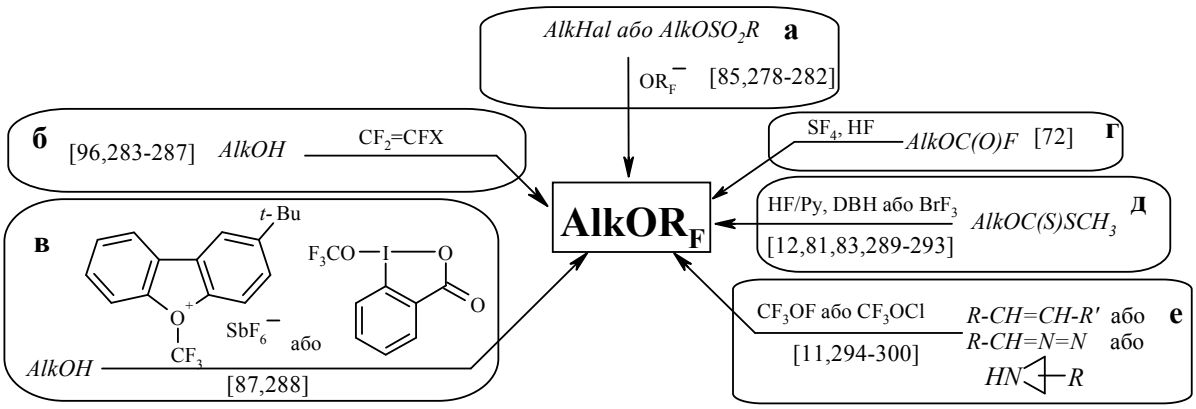


Схема 2.1

Одержання карбонільних сполук з флюороалкоксильними замісниками описано лише за допомогою нуклеофільного перфлюороалкоксилювання (Схема 2.1, пункт *а*) дає змогу. Тому пошук і подальша розробка методів

синтезу флюороалкоксивмісних поліфункціональних карбонільних сполук залишається наразі актуальним завданням.

2.1. Одержання поліфлюороетоксипохідних ацеталя малонового діальдегіду

Малоновий діальдегід є першим представником ряду 1,3-дикарбонільних сполук, і для одержання його *in situ* широко використовують його синтетичні еквіваленти – 1,1,3,3-тетраметоксипропан або 1,1,3,3-тетраетоксипропан [110, 301].

Одержання флюороалкоксивмісних похідних малонового діальдегіду відкриває можливість синтезу нітрогеновмісних п’яти- і шестичленних гетероциклічних сполук з флюороалкоксигрупами в гетероциклічному кільці. Зважаючи на це, ми дослідили можливість нуклеофільного заміщення атому Брому при дії перфлюороалкоксид-аніонів на бромомалоновий діальдегід **2.1** і біс(етилен)ацеталь малонового діальдегіду **2.2** і встановили, що бажані продукти перфлюороалкоксилювання не утворюються (Схема 2.2).

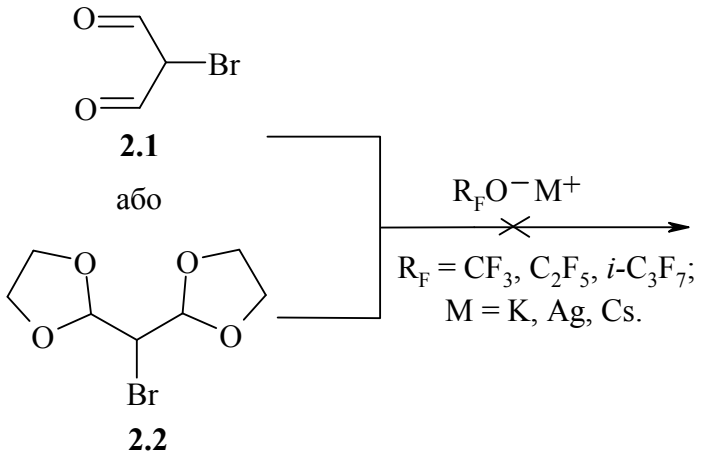


Схема 2.2

Відомо, що при дії сполук гіпервалентного Йоду на аліфатичні спирти утворюються відповідні трифлюорометилові етери [288]. Нами знайдено, що взаємодія ацеталя малонового діальдегіду **2.3** з реагентами Тогні (Схема 2.3) в присутності цинк бістрифлатаміду або цинк трифлату не приводить до

одержання трифлюорометоксипохідної **2.4**, незалежно від співвідношення реагентів.

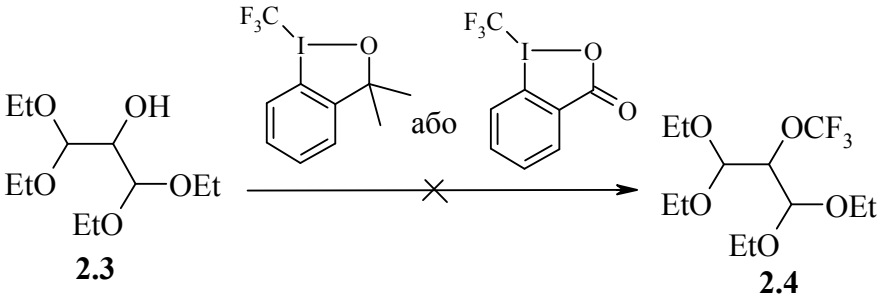


Схема 2.3

Нами знайдено, що тетраетоксипропан-2-ол **2.4** при атмосферному тиску і кімнатній температурі в розчині ДМФА легко приєднується до тетрафлюороетилену або трифлюорохлороетилену, що приводить до утворення з високими виходами поліфлюороалкоксильних похідних ацеталя малонового альдегіду **2.5а-б** відповідно [302] (Схема 2.4).

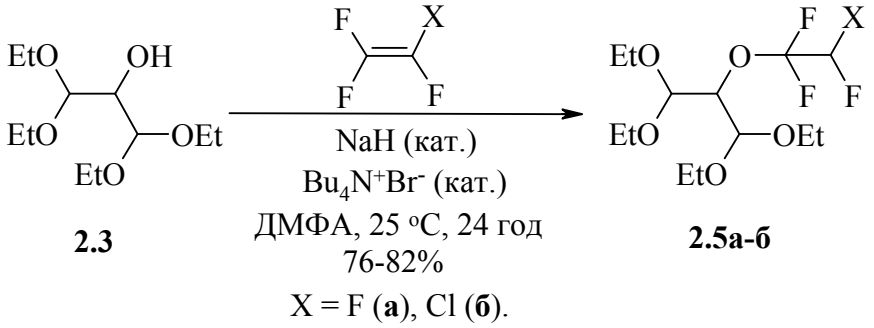


Схема 2.4

2.2. α-Флюороалкоксикетони в синтезі поліфункціональних карбонільних сполук з флюороалкоксигрупами

Зважаючи на те, що спроби одержання 1,3-дикарбонільних сполук з флюороалкоксильними замісниками нуклеофільним перфлюороалкоксилюванням і трифлюорометилуванням реагентами Тогні виявилися невдалими, ми вирішили використати відповідні α-флюороалкоксикетони для синтезу синтетичних еквівалентів таких карбонільних сполук. Крім того, α-флюороалкоксикетони є зручними вихідними сполуками для одержання α-

галогенокарбонільних сполук, які також є важливими білдинг-блоками для одержання гетероциклічних сполук.

2.2.1. Одержання α-флюороалкоксикетонів

Як зазначалося, зручним методом одержання аліфатичних етерів є нуклеофільне заміщення атому галогену або трифлатної групи при дії перфлюороалкоголят-аніонів [86, 278, 282].

Для генерації аніонів CF_3O^- було використано взаємодію трифлюорометилового естеру трифлюорометансульфокислоти і CsF (Схема 2.5). Пентафлюороетилові і гептафлюороізопропілові алкоголяти одержані при дії CsF на флюорангідрид трифлюорооцтової кислоти і гексафлюороацетон відповідно (Схема 2.5). Цезієві перфлюороалкоголяти використовували в реакціях нуклеофільного перфлюороалкілування без виділення з реакційної суміші.

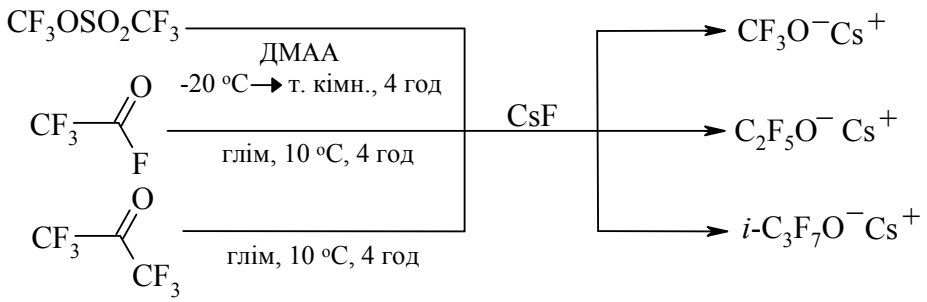


Схема 2.5

Нуклеофільним заміщення атому Брому в ацеталі бромооцтового альдегіду при дії перфлюороалкоголятів цезію одержати перфлюороалкокси-заміщений ацеталь не вдалося (Схема 2.6).

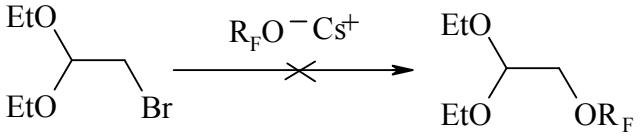
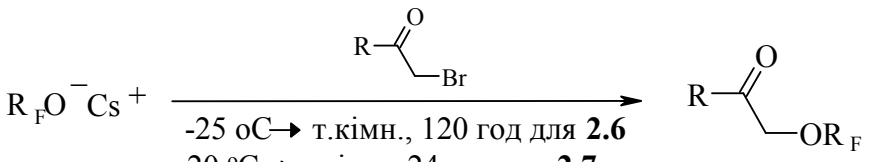


Схема 2.6

При дії перфлюороалкоголятів цезію на α-бромо-*трет*-бутилметилкетон і α-бромоацетофенони відбувається заміщення атому Брому і утворюються відповідні α-перфлюороалкоксикетони **2.6** і **2.7а-в** (Схема 2.7).



R = *t*-Bu, CF_3 (**2.6**);
R = Ph, R_F = CF_3 (**2.7а**); R = Ph, C_2F_5 (**2.7б**); R = Ph, $CF(CF_3)_2$ (**2.7в**).

Схема 2.7

Одним з методів одержання алкілполіфлюороалкілових етерів є приєднання спиртів до флюорованих олефінів [96, 283-287]. Однак ми встановили, що введення α-гідроксиацетофенону в реакцію з флюорованими олефінами не приводить до утворення продуктів приєднання. Тому для одержання ацетофенонів з поліфлюороалкоксигрупами ми використали як вихідну сполуку його диметилкеталь – 2,2-диметокси-2-фенілетанол **2.8**.

Відомо, що спирт **2.8** можна одержати взаємодією ацетофенону з *о*-йодозобензойною кислотою (Схема 2.8) або окисненням ацетофенону *п*-толілйододіацетатом [303]. Нами встановлено, що оскільки в останньому випадку утворюється *п*-йодотолуен, виділити цільовий продукт вдається лише методом колонкової хроматографії на алюміній(III) оксиді, тому що сполука **2.8** є чутливою навіть до слідових кількостей кислот. При окисненні ацетофенону *о*-йодозобензойною кислотою продукт **2.8** легко виділити шляхом екстрагування дихлорометаном і подальшою фракційною перегонкою.

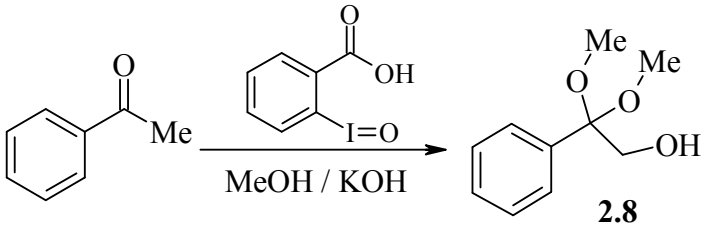
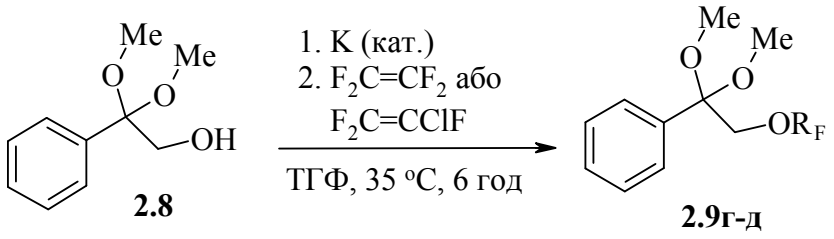


Схема 2.8

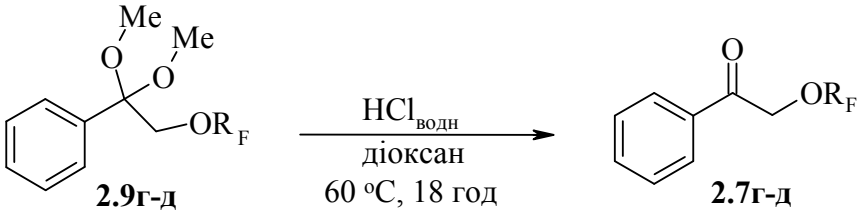
Приєднання 2,2-диметокси-2-фенілетанолу **2.8** до флюорованих олефінів відбувається при атмосферному тиску в присутності каталітичної кількості калієвої похідної вихідного спирту (Схема 2.9).



$R_F = CF_2CHF_2$ (**г**); CF_2CHClF (**д**). 94-98%

Схема 2.9

Подальше зняття захисної групи сполук **2.9г-д** відбувається легко при обробці 10%-вою соляною кислотою, і з високими виходами утворюються ацетофенони **2.7г-д** (Схема 2.10).



$R_F = CF_2CHF_2$ (**г**); CF_2CHClF (**д**). 98-99%

Схема 2.10

Одержані α-флюороалкоксикетони **2.6** і **2.7а-д** – це стійкі безбарвні олії або кристалічні речовини з приємним запахом.

2.2.2. Одержання флюороалкоксивмісних β-єнамінонів

Єнамінони, або β-єнамінокетони, – хімічні сполуки, які містять аміногрупу, з'єднану з карбонільною групою через подвійний C=C зв'язок. Їх можна розглядати як синтетичні еквіваленти 1,3-дикарбонільних сполук і використовувати в синтезі п'яти- і шестичленних нітрогеновмісних гетероциклів. [304, 305]

Зазвичай для одержання єнамінонів використовують конденсацію кетонів, які містять активовану метиленову групу, з ДМАДМФ в киплячому толуені, ДМФА або без розчинника [304]. Ми дослідили зазначені умови одержання єнамінонів на прикладі α-тетрафлюороетоксиацетофенону **2.7г** (Схема 2.11, Таблиця 2.1).

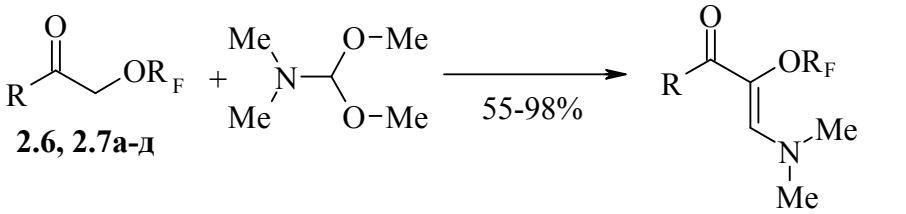
Таблиця 2.1. Умови синтезу флюороалкоксиєнамінона **2.11г**.

Розчинник	Температура, (^{o}C)	Час (год)	Вихід за ЯМР ^{19}F (%)[а]
толуен	90	8	~40
ДМФА	90	8	~60
без розчинника	90	8	100 (98)[б]

[а] вихід оцінювали за співвідношенням сигналів флюороалкоксильного замісника вихідного кетону і продукту;

[б] вихід виділеного продукту.

Найкращі результати були одержані у випадку проведення реакції без розчинника. Враховуючи це, обрані нами умови можна вважати найбільш зручними і доцільними. Ми застосували ці умови до кетонів з іншими флюороалкоксильними замісниками і з високими виходами одержали також єнамінони **2.11а,б** і **2.11д** [306] (Схема 2.11).



R = *t*-Bu, R_F = CF_3 (**2.6**, **2.10**);
R = Ph (**2.7**, **2.11**), R_F = CF_3 (**а**), C_2F_5 (**б**), CF_2CHF_2 (**г**), CF_2CHClF (**д**).

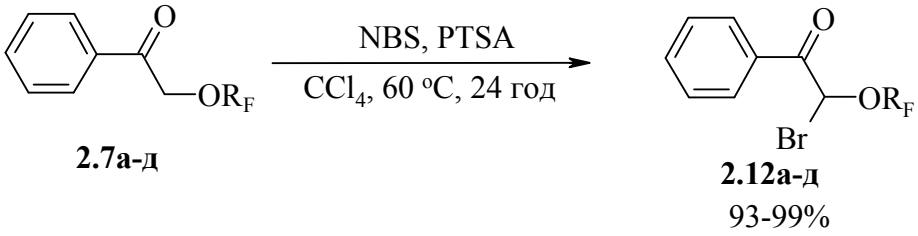
Схема 2.11

Взаємодія трифлюорометоксизаміщеного *трет*-бутилметилкетону **2.6** з ДМФДМА (Схема 2.11) потребує більш тривалого нагрівання, а вихід виділеного β-єнамінокетону **2.10** становить 55%.

Одержані єнамінокетони стійкі при зберіганні низькоплавкі кристалічні речовини червоно-бурого кольору (**2.11а,б,г,д**) або олії жовтого кольору (**2.10**).

2.2.3. Одержання α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенонів

Бромоацетофенони є зручними білдинг-блоками і широко застосовуються для одержання гетероциклічних сполук, в тому числі для синтезу тіазолів за реакцією циклізації Ганча [307]. Бромування ацетофенонів **2.7а-д** NBS в присутності *п*-толуенсульфокислоти (PTSA) приводить до утворення α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенонів **2.12а-д** (Схема 2.12). Ступінь конверсії цієї реакції високий, а продукти легко виділити методом колонкової хроматографії.



R_F = CF_3 (**а**), C_2F_5 (**б**), $CF(CF_3)_2$ (**в**), CF_2CHF_2 (**г**), CF_2CHClF (**д**).

Схема 2.12

α-Бромо-α-флюороалкоксиацетофенони **2.12а**, **2.12б**, **2.12г** і **2.12д** – безбарвні олії, а **2.12в** – безбарвна кристалічна речовина. Одержані бромоацетофенони є стійкими при зберіганні і не проявляють властивостей лакриматорів.

Таким чином, знайдено зручні та ефективні методи синтезу флюороалкоксивмісних поліфункціональних карбонільних сполук, які можуть бути використані як білдинг-блоки для синтезу гетероциклів з полі- і перфлюороалкоксильними замісниками в гетероциклічному ядрі. Одержано ряд флюороалкоксипохідних тетраетилацеталя малонового діальдегіду, α-флюороалкоксикетонів, флюороалкоксильованих β-єнамінокетонів і α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенонів. Запропонована стратегія може бути застосована для синтезу поліфункціональних карбонільних сполук з іншими полі- і перфлюороалкоксильними групами при використанні різних флюорованих олефінів, ацилфлюоридів або перфлюорованих кетонів.

Експериментальна частина

Реакції, чутливі до вологи, проводились в атмосфері аргону. В роботі використовувалися дистильована вода, безводні ТГФ, глім і діоксан (переганяли над сплавом Na/K), CCl_4 і CH_2Cl_2 (переганяли над P_2O_5), ДМФА і ДМАА (переганяли над BaO), діетиловий етер (переганяли над $LiAlH_4$), ацетон (переганяли над $K_2CO_3/KMnO_4$), метанол (переганяли над NaOMe).

1,1,3,3-Тетраэтоксипропан-2-ол одержано за методом [308]. 1-Бромо-3,3-диметилбутан-2-он одержаний згідно методики [309]. Трифлюорометилтрифлат одержували при дії SbF_5 на ангідрид трифлюорометансульфокислоти згідно методики [310].

Для колонкової хроматографії використовували силікагель Kieselgel silica gel 60 (Merck). Протікання реакцій контролювалося методом ТШХ на алюмінієвих пластинах з силікагелем Kieselgel 60 F254 (Merck).

Спектри ^{1}H ЯМР реєстрували на приладах Varian UNITY – Plus 400 (400 МГц) та Varian VRX-300 (300 МГц), ^{13}C ЯМР – на приладі Bruker Avance DRX-500 (125.75 МГц), ^{19}F ЯМР – на Varian Gemini-200 (188 МГц). Хімічні зсуви наведені в м.ч. відносно ТМС (для ^{1}H і ^{13}C ЯМР) і CCl_3F (для ^{19}F ЯМР) як внутрішніх стандартів. Хромато-масспектри реєстрували на приладах Hewlett–Packard HP GC/MS 5890/5972 (EI, 70 еВ) (GC/MS) та Agilent 1100 LC/MSD SL (XI, 200 еВ) (LC/MS). Температури топлення визначали на приладі Stuart Scientific MPA SMP3. Елементний аналіз виконано в Аналітичній лабораторії ІОХ НАН України, Київ.

Загальна методика синтезу поліфлюороалкоксильних похідних малонового альдегіду (2.5а,б). До розчину 15.00 г (63.50 ммоль) спирту **2.3** в 50 мл безводного ДМФА додають 0.25 г (6.25 ммоль) 60%-вого NaH і перемішують 2 год. Додають 0.10 г (0.30 ммоль) тетра(*н*-бутил)амоній броміду і відповідний етилен (тетрафлюороетилен для **2.5а** або трифлюорохлороетилен для **2.5б**) за температури 35–40 ˚С впродовж 24 год. Реакційну суміш виливають в 500 мл води. Продукт екстрагують метил-

трет-бутиловим етером (МТБЕ) (5×100 мл), органічний розчин промивають концентрованим водним розчином NaCl (8×50 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують, а залишок переганяють у вакуумі.

1,1,3,3-Тетраетокси-2-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)пропан (2.5а). Вихід 17.50 г (82%), безбарвна рідина, Т. кип. 70–71 ˚С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 1.20 (т, J_{HH} = 6.9 Гц, 12 H, 4 ($CH_2\underline{CH_3}$)), 3.45–3.60 (м, 4 H, 2 ($\underline{CH_2}CH_3$)), 3.65–3.80 (м, 4 H, 2 ($\underline{CH_2}CH_3$)), 4.23 (т, J_{HH} = 4.5 Гц, 1 H, $CHOCF_2$), 4.57 (д, J_{HH} = 4.5 Гц, 2 H, 2 ($CH(OEt)_2$), 5.79 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 14.7 (CH_2CH_3), 63.4 (CH_2CH_3), 64.2 (CH_2CH_3), 75.0 ($CHOCF_2$), 100.3 ($CH(OEt)_2$), 107.5 (т.т, J_{CF} = 249.5, 41.5 Гц, CHF_2), 116.4 (т.т, J_{CF} = 269.8, 28.0 Гц, CF_2). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –88.3 (с, 2 F, CF_2), –136.7 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 337.0 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 46.52; H 7.26. $C_{13}H_{24}F_4O_5$. Обчислено, %: C 46.43; H 7.19.

1,1,3,3-Тетраетокси-2-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)пропан (2.5б). Вихід 17.0 г (76%), безбарвна рідина, Т. кип. 72–74 ˚С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 1.12 (т, J_{HH} = 6.9 Гц, 12 H, 4 ($CH_2\underline{CH_3}$)), 3.40–3.57 (м, 4 H, 2 ($\underline{CH_2}CH_3$)), 3.65–3.84 (м, 4 H, 2 ($\underline{CH_2}CH_3$)), 4.26 (т, J_{HH} = 4.5 Гц, 1 H, $CHOCF_2$), 4.60 (д, J_{HH} = 4.5 Гц, 2 H, 2 ($CH(OEt)_2$)), 6.10 (д.т, J_{HF} = 48.2, 4.8 Гц, 1 H, CHClF). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 15.0 (CH_2CH_3), 63.8 (CH_2CH_3), 63.9 (CH_2CH_3), 75.8 ($CHOCF_2$), 95.4 (д.т, J_{CF} = 249.8, 41.5 Гц, CHClF), 101.7 ($CH(OEt)_2$), 118.5 (т.д, J_{CF} = 268.4, 25.3 Гц, CF_2). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –88.43 ÷ –88.5 (м, 2 F, CF_2), –154.0 (д, J_{FH} = 48.2 Гц, 1 F, CHClF). LC-MS: *m/z* = 355.0 [M (^{37}Cl)+H]$^+$, 353.0 [M (^{35}Cl)+H]$^+$. Знайдено, %: C 44.20; H 6.92; Cl 10.01. $C_{13}H_{24}ClF_3O_5$. Обчислено, %: C 44.26; H 6.86; Cl 10.05.

3,3-Диметил-1-(трифлюорометокси)бутан-2-он (2.6). До суспензії 19.75 г (0.13 моль) CsF в ДМФА (100 мл) в атмосфері аргону при температурі -25 ÷ –30 ^{o}C додають по краплям 30.5 г (0.14 моль) трифлюорометилтрифлату і перемішують 5 год, поступово підвищуючи температуру реакційної суміші до кімнатної. Підтвердженням утворення аніону CF_3O^{-} слугує сигнал у вигляді уширеного синглету в області –22 м.ч. в спектрі ^{19}F ЯМР реакційної суміші. Після цього суміш знову охолоджують до –25 ^{o}C і додають по краплям розчин 17.9 г (0.1 моль) α-бромо-*трет*-бутилметилкетону в ДМФА (20 мл). Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують 96–120 год (хід реакції контролюють за допомогою ^{19}F ЯМР спектроскопії). Реакційну суміш виливають у 600 мл води, продукт екстрагують пентаном (5×150 мл). Органічний екстракт помивають насиченим розчином NaCl, сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють при атмосферному тиску, залишок переганяють у вакуумі водоструминного насосу. Вихід 12 г (65%), Т. кип. 97–99 ^{o}C / 105 мм рт. ст. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 1.13 (с, 9 H, 3 CH_3), 4.67 (с, 2 H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 25.6 (CH_3), 42.6, 66.1, 121.2 (кв, J_{CF} = 256.0 Гц, CF_3), 205.0 (CO). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –61.2 (с, CF_3). GC-MS: *m/z* = 184 $[M]^{+}$.

Феніл(трифлюорометоксиметил)кетон (2.7а). До суспензії CsF (4.56 г, 30 ммоль) в сухому диметилацетаміді (ДМАА) (20 мл) за температури –20 ºC по краплям додають трифлюорометилтрифлат (6.8 г, 31 ммоль). Підвищують температуру реакційної суміші до кімнатної (30 хв) і перемішують за цієї ж температури 4 год. Підтвердженням утворення аніону CF_3O^{-} слугує сигнал у вигляді уширеного синглету в області –22 м.ч. в спектрі ^{19}F ЯМР реакційної суміші. Реакційну суміш охолоджують до температури –20 ºC і додають по краплям розчин α-бромоацетофенону (4.78 г, 24 ммоль) в ДМАА (5 мл). Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної, перемішують при такій температурі 24 год і виливають у воду (200

мл). Продукт екстрагують Et_2O (3×50 мл). Органічний розчин промивають водою (3×25 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують, а залишок переганяють у вакуумі. Вихід 2.4 г (49%), безбарвна олія, Т. кип. 47–48 ºС (0.075 мм рт. ст.) [278, 279, 289]. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.17 (с, 2 H, CH_2), 7.50 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.63 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 7.89 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –63.0 (с, CF_3).

Загальна методика синтезу ацетофенонів (2.7б,в). Трифлюороацетилфлюорид (флюороангідрид трифлюорооцтової кислоти) (3.48 г, 30 ммоль) або гексафлюороацетон (4.98 г, 30 ммоль) барботують в суспензію CsF (4.56 г, 30 ммоль) в сухому глімі (25 мл) за температури 10 ºС впродовж 4 год і одержують прозорий безбарвний розчин. Утворення відповідного алкоголяту контролюють за допомогою спектрів ^{19}F ЯМР реакційної суміші. Реакційну суміш охолоджують до температури 0 ºС і додають по краплям розчин α-бромоацетофенону (4.78 г, 24 ммоль) в глімі (5 мл). Підвищують температуру реакційної суміші до кімнатної і перемішують при цій температурі 24 год. Осад CsBr відфільтровують, розчинник випаровують у вакуумі (75 мм рт. ст.), залишок розчиняють в Et_2O (100 мл). Органічний розчин промивають водою (3×50 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують, залишок хроматографують на колонці з SiO_2.

Цезій пентафлюороетанолят: Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, глім) δ, м.ч.: -37.8 (уш. с, 2 F, CF_2), –84.39 (с, 3 F, CF_3).

Цезій гептафлюороізопропанолят: Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, глім) δ, м.ч.: –77.5 (уш. с, 1 F, CF), –81.73 (с, 6 F, 2 CF_3).

Феніл(пентафлюороетоксиметил)кетон (2.7б). Вихід 2.99 г (49%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 47–48 ºС, Т. кип. 58–59 ºС (0.075 мм рт. ст.). R_f = 0.3 (гексан / CH_2Cl_2 = 3/1). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.20 (с, 2 H, CH_2), 7.51 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.63 (т, J_{HH} = 7.6 Гц,

1 H, ArH), 7.89 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 65.4 (т, J_{CF} = 4.2 Гц, CH_2), 115.2 (т.кв, J_{CF} = 276.0, 42.2 Гц, CF_3), 116.6 (кв.т, J_{CF} = 284.4, 44.4 Гц, CF_2), 127.9, 129.0, 133.8, 134.3, 190.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –86.7 (с, 3 F, CF_3), –91.7 (с, 2 F, CF_2). GC-MS: *m/z* = 254 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 47.42; H, 2.65. $C_{10}H_7F_5O_2$. Обчислено, %: C, 47.26; H, 2.78.

Феніл(гептафлюороізопропілоксиметил)кетон (2.7в). Вихід 3.79 г (52%), безбарвна олія, Т. кип. 66–67 ºC (0.075 мм рт. ст.). R_f = 0.5 (гексан / CH_2Cl_2 = 1/1). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.19 (с, 2 H, CH_2), 7.50 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.63 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 7.88 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –80.6 (с, 6 F, 2 CF_3), –145.1 (с, 1 F, CF).

***o*-Йодозобензойна кислота** (відповідно до методики [303]). До концентрованої сульфатної кислоти (ω = 93%, 200 мл) при температурі 0–2 ^oC та інтенсивному перемішуванні додають порціями *o*-йодобензойну кислоту (50 г, 0.2 моль). Реакційну суміш перемішують при такій же температурі впродовж 2 год. Після цього, підтримуючи температуру реакційної суміші не вище 0–5 ^oC, порціями додають калій персульфат (72.9 г, 0.27 моль) і перемішують ще 2 год. Реакційну суміш виливають у лід (300 г). Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і сушать на повітрі. Вихід 51.77 г (98%). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 7.18 (т, J_{HH} = 7.4 Гц, 1 H, ArH), 7.45 (т, J_{HH} = 7.4 Гц, 1 H, ArH), 7.76 (д, J_{HH} = 7.4 Гц, 1 H, ArH), 7.95 (д, J_{HH} = 7.4 Гц, 1 H, ArH).

2,2-Диметокси-2-фенілетанол 2.8 (відповідно до методики [303]). До розчину KOH (21.84 г, 0.39 моль) в метанолі (210 мл) при температурі 2 ^oC додають по краплям розчин ацетофенону (12 г, 0.1 моль) в метанолі (50 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж 10 хв і при такій же температурі порціями додають *o*-йодозобензойну кислоту (28.75 г, 0.11 моль). Темпе-

ратуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують впродовж 17 год. Розчинник відганяють у вакуумі водоструминного насосу, залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (500 мл). Органічний розчин промивають водою (5×50 мл), сушать сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі водоструминного насосу, залишок переганяють у вакуумі (0.5 мм рт. ст.). Вихід 13.65 г (75%). Т. кип. 90–92 °C (1 мм рт. ст.). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 3.10 (с, 6 H, 2 OCH_3), 3.59 (д, J_{HH} = 6 Гц, 2 H, $\underline{CH_2}OH$), 4.64 (т, J_{HH} = 6 Гц, 1 H, $CH_2\underline{OH}$), 7.2–7.4 (м, 5 H, 5 ArH).

Загальна методика приєдання 2,2-диметокси-2-фенілетанолу (2.8) до флюорованих олефінів. До розчину 2,2-диметокси-2-фенілетанолу **2.8** (5.00 г, 27 ммоль) в ТГФ (100 мл) додають калій (0.05 г, 1.3 ммоль) і перемішують суміш 2 год за кімнатної температури. Тетрафлюороетилен або трифлюорохлороетилен барботують в реакційну суміш 6 год за температури 35 °C (до припинення поглиння газу). Розчинник відганяють у вакуумі (75 мм рт. ст.), залишок розчиняють в Et_2O (100 мл). Органічний розчин промивають водою (3×30 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють. Одержаний продукт у вигляді безбарвної олії використовують без додаткової очистки.

1-Феніл-1,1-диметокси-2-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)етан (2.9г). Вихід 7.28 г (94%). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 3.14 (с, 6 H, 2 OCH_3), 4.18 (с, 2 H, CH_2), 6.37 (т.т, J_{HF} = 52.2, 3.2 Гц, 1 H, CHF_2), 7.34–7.52 (м, 5 H, 5 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 48.9 (CH_3), 64.9 (т, J_{CF} = 4.8 Гц, CH_2), 100.5 ($\underline{C}(OCH_3)_2$), 107.5 (т.т, J_{CF} = 249.4, 40.9 Гц, CHF_2), 117.0 (т.т, J_{CF} = 267.6, 28.3 Гц, CF_2), 127.2, 128.0, 128.4, 138.1. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.:–90.5 (с, 2 F, OCF_2), –137.5 (д, J_{FH} = 52.2 Гц, 2 F, CHF_2). Знайдено, %: C, 51.13; H, 5.18. $C_{12}H_{14}F_4O_3$. Обчислено, %: C, 51.07; H, 5.00.

1-Феніл-1,1-диметокси-2-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)етан (2.9д). Вихід 8.02 г (98%). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.25 (с, 3

H, OCH_3), 3.26 (с, 3 H, OCH_3), 4.10 (д, J_{HH} = 10.8 Гц, 1 H, CH_2), 4.13 (с, J_{HH} = 10.8 Гц, 1 H, CH_2), 5.91 (д.д.д, J_{HF} = 48.2, 4.8, 3.6 Гц, 1 H, CHClF), 7.33–7.36 (м, 3 H, 3 ArH), 7.48 (м, J_{HH} = 6.8 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 49.0 (CH_3), 65.3 (т, J_{CF} = 4.8 Гц, CH_2), 94.9 (д.т, J_{CF} = 250.0, 41.5 Гц, CHClF), 100.5 ($\underline{C}(OCH_3)_2$), 118.8 (т.д, J_{CF} = 266.9, 25.6 Гц, CF_2), 127.2, 128.0, 128.3, 138.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –89.7 (д, J_{FF} = 139.6 Гц, 1 F, CF), –91.1 (д, J_{FF} = 139.6 Гц, 1 F, CF), –156.2 (д, J_{FH} = 48.2 Гц, 1 F, CHClF). Знайдено, %: C, 48.38; H, 4.85. $C_{12}H_{14}ClF_3O_3$: Обчислено, %: C, 48.26; H, 4.72.

Загальна методика гідролізу кеталів 2.9г,д. Розчин відповідного кеталю **2.9г** або **2.9д** (10 ммоль) в суміші 10%-вої водної HCl (3 мл) і діоксану (10 мл) перемішують 18 год за температури 60 ºC (за ходом реакції слідкують за допомогою спектроскопії ^{19}F ЯМР). Розчинник відганяють у вакуумі (75 мм. рт.ст.), залишок розчиняють в Et_2O (50 мл). Органічний розчин промивають 5%-вим водним розчином $NaHCO_3$ (25 мл), водою (3×10 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник випарюють і одержують продукт у вигляді безбарвної кристалічної речовини (**2.7г**) або безбарвної олії (**2.7д**).

Феніл[(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)метил]кетон (2.7г). Вихід 2.34 г (99%), Т. топл. 29–31 ºC. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.18 (с, 2 H, CH_2), 5.86 (т.т, J_{HF} = 52.4, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.49 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.62 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 7.90 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 65.8 (т, J_{CF} = 3.9 Гц, CH_2), 107.7 (т.т, J_{CF} = 251.5, 40.2 Гц, CHF_2), 117.4 (т.т, J_{CF} = 277.9, 21.4 Гц, CF_2), 127.9, 129.0, 134.0, 134.2, 190.9. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –94.3 (с, 2 F, CF_2), –138.6 (д, J_{FH} = 52.4 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 236 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 50.68; H, 3.55. $C_{10}H_8F_4O_2$. Обчислено, %: C, 50.86; H, 3.41.

Феніл[(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)метил]кетон (2.7д). Вихід 2.47 г (98%). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.19 (с, 2 H, CH_2), 6.23

(д.т, J_{HF} = 48.0, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 7.50 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.63 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 7.93 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 66.2 (т, J_{CF} = 4.4 Гц, CH_2), 94.9 (д.т, J_{CF} = 251.6, 41.0 Гц, CHClF), 119.1 (т.д, J_{CF} = 269.7, 25.2 Гц, CF_2), 127.9, 128.9, 134.0, 134.2, 191.1. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –89.0 (д, J_{FF} = 12.0 Гц, 2 F, CF_2), –154.7 (д.т, J_{FH} = 48.8, J_{FF} = 12.0 Гц, 1 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 254 [M (^{37}Cl)]$^+$, 252 [M (^{35}Cl)]$^+$. Знайдено, %: C, 47.40; H, 3.25; Cl, 13.98. $C_{10}H_8ClF_3O_2$. Обчислено, %: C, 47.55; H, 3.19; Cl, 14.03.

Загальна методика синтезу єнамінонів (2.10, 2.11а,б,в,г) без розчинника. Суміш відповідного кетону **2.6** або **2.7а,б,в,г** (10 ммоль) і ДМАДМФ (1.45 мл, 11 ммоль) перемішують при нагріванні до 80–90 ^{o}C впродовж 7 год (для трифлюорометоксиметил-*трет*-бутилкетону **2.6** – 60 год). Метанол, який утворюється в результаті реакції, і надлишок ДМАДМФ відганяють у вакуумі водоструминного насосу, а потім у вакуумі масляного насосу при температурі 40–45 ^{o}C. Залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (50 мл), органічний розчин промивають водою (3×25 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують і одержують єнамінони **2.11а,б,в,г** у вигляді червоно-бурої низькоплавкої кристалічної речовини (у випадку єнамінону **2.10** залишок переганяють у глибокому вакуумі).

***N,N*-Диметиламіно-4,4-диметил-2-(трифлюорометокси)пент-1-ен-3-он 2.10.** Вихід 1.33 г (55%), Т. кип. 65 ^{o}C (1 мм рт. ст.). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 1.21 (с, 9 H, 3 CH_3), 3.04 (с, 6 H, 2 CH_3), 7.04 (с, 1 H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 28.3 (3 CH_3), 41.9 (<u>C</u>$(CH_3)_3$), 42.4, 120.8 (кв, J_{CF} = 255.4 Гц, CF_3), 121.4, 141.8, 198.5. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –58.2 (с, CF_3).

3-Диметиламіно-1-феніл-2-трифлюорометоксипропен-2-он-1 (2.11а). Вихід 2.48 г (96%), Т. топл. 32 ^{o}C. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.06 (с, 6 H, 2 CH_3), 6.95 (уш.с, 1 H, CH), 7.32–7.41 (м, 3 H, 3 ArH),

7.55 (д, J_{HH} = 7.5 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 42.0 (уш.с, 2 CH_3), 121.2 (кв, J_{CF} = 259.4 Гц, CF_3), 122.8, 128.1, 128.3, 130.5, 139.3, 145.4, 188.4. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –59.32 (с, CF_3) [173]. GC-MS: *m/z* = 259 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 55.46; H, 4.47; N, 5.59. $C_{12}H_{12}F_3N_2O$. Обчислено, %: C, 55.60; H, 4.63; N, 5.41.

3-Диметиламіно-2-пентафлюороетилокси-1-фенілпропен-2-он-1 (2.11б). Вихід 2.9 г (94%), Т. топл. 28 °C. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.07 (с, 6 H, 2 CH_3), 7.11 (уш.с, 1 H, CH), 7.34–7.45 (м, 3 H, 3 ArH), 7.59 (д, J_{HH} = 7.5 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 41.9 (уш.с, 2 CH_3), 114.6 (т.кв, J_{CF} = 276.7, 41.0 Гц, CF_2), 116.8 (кв.т, J_{CF} = 284.8, 44.6 Гц, CF_3), 118.0, 128.0, 128.3, 130.6, 139.1, 145.3, 188.6. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –85.89 (с, 3 F, CF_3), –88.71 (с, 2 F, CF_2). GC-MS: *m/z* = 309 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 50.41; H, 3.77; N, 4.68. $C_{13}H_{12}F_5N_2O$. Обчислено, %: C, 50.49; H, 3.88; N, 4.53.

3-Диметиламіно-1-феніл-2-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)пропен-2-он-1 (2.11г). Вихід 2.85 г (98%), Т. топл. 25 °C. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.07 (с, 6 H, 2 CH_3), 6.01 (т.т, J_{HF} = 52.4, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 6.97 (уш. с, 1 H, CH), 7.33–7.45 (м, 3 H, 3 ArH), 7.55 (д, J_{HH} = 7.5 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 43.3 (уш.с, 2 CH_3), 108.1 (т.т, J_{CF} = 251.4, 41.0 Гц, CHF_2), 116.9 (т.т, J_{CF} = 272.9, 27.5 Гц, CF_2), 121.7, 128.1, 128.2, 130.4, 139.5, 146.2, 189.1. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.14 (с, 2 F, CF_2), -137.22 (д, J_{FH} = 52.4 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 291 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 53.46; H, 4.35; N, 4.93. $C_{13}H_{13}F_4N_2O$. Обчислено, %: C, 53.61; H, 4.47; N, 4.81.

3-Диметиламіно-1-феніл-2-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)пропен-2-он-1 (2.11д). Вихід 2.95 г (96%), Т. топл. 23 °C. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.09 (с, 6 H, 2 CH_3), 6.40 (д.т, J_{HF} = 48.2, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 6.97 (уш.с, 1 H, CH), 7.34–7.45 (м, 3 H, 3 ArH), 7.55 (д, J_{HH} = 7.3 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 43.8 (уш.с, 2 CH_3), 95.4 (д.т, J_{CF} = 251.5, 41.6 Гц, CHClF), 118.5 (т.д, J_{CF} = 270.4, 25.3 Гц, CF_2),

122.1, 128.1, 128.3, 130.4, 139.5, 146.0, 189.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –85.40 (д, J_{FF} = 139.8 Гц, 1 F, CF), –86.80 (д, J_{FF} = 139.8 Гц, 1 F, CF), –153.92 (д, J_{FH} = 48.2 Гц, 1 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 309 [M (^{37}Cl)]$^+$, 307 [M (^{35}Cl)]$^+$. Знайдено, %: C, 50.60; H, 4.05; N, 4.67; Cl, 11.51. $C_{13}H_{13}F_3N_2OCl$. Обчислено, %: C, 50.73; H, 4.23; N, 4.55; Cl, 11.54.

Загальна методика бромування ацетофенонів 2.7а-д. Суміш відповідного ацетофенону **2.7а-д** (10 ммоль), NBS (1.96 г, 11 ммоль) і PTSA (1.72 г, 10 ммоль) в CCl_4 (10 мл) перемішують за температури 60 ºС впродовж 24 год. Осад відфільтровують і промивають тетрахлорометаном. Розчинник відганяють у вакуумі, залишок хроматографують на колонці з SiO_2.

(1-Бромо-1-трифлюорометоксиметил)фенілкетон (2.12а) [289]. Вихід 2.66 г (94%), безбарвна олія. R_f = 0.4 (гексан / CH_2Cl_2 = 3/1). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.92 (с, 1 H, CBrH), 7.52 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.66 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 8.07 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 69.5 (кв, J_{CF} = 3.5 Гц, CBrH), 120.9 (кв, J_{CF} = 262.8 Гц, CF_3), 128.9, 129.7, 131.0, 134.7, 185.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –62.5 (с, CF_3). GC-MS: *m/z* = 283 [M]$^+$. Знайдено, %: C, 38.22; H, 2.18; Br, 28.19. $C_9H_6BrF_3O_2$. Обчислено, %: C, 38.19; H, 2.14; Br, 28.23.

(1-Бромо-1-пентафлюороетилоксиметил)фенілкетон (2.12б). Вихід 3.13 г (94%), безбарвна олія. R_f = 0.6 (гексан / CH_2Cl_2 = 3/1). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 7.03 (с, 1 H, CBrH), 7.52 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.65 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 8.06 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 69.7–69.8 (м, CBrH), 114.9 (д.д.кв, J_{CF} = 278.0, 277.0, 42.7 Гц, CF_2), 116.1 (кв.т, J_{CF} = 284.2, 42.7 Гц, CF_3), 128.9, 129.6, 131.0, 134.7, 185.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –87.0 (с, 3 F, CF_3), –92.1 (д, J_{FF} = 145.4 Гц, 1 F, CF_2), –93.3 (д, J_{FF} = 145.4 Гц, 1 F, CF_2). GC-

MS: *m/z* = 333 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 36.12; H, 1.88; Br, 24.00. $C_{10}H_6BrF_5O_2$. Обчислено, %: C, 36.06; H, 1.82; Br, 23.99.

(1-Бромо-1-гептафлюороізопропілоксиметил)фенілкетон (2.12в). Вихід 3.56 г (93%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 37–38 ºС. R_f = 0.4 (гексан / CH_2Cl_2 = 3/1). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.98 (с, 1 H, CBrH), 7.52 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.65 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 8.07 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 72.1 (д, J_{CF} = 8.6 Гц, CBrH), 101.7 (д. септ, J_{CF} = 257.8, 37.7 Гц, CF), 118.0 (кв.д, J_{CF} = 254.1, 34.2 Гц, CF_3), 118.2 (кв.д, J_{CF} = 254.1, 34.2 Гц, CF_3), 128.9, 129.7, 130.9, 134.6, 185.5. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –81.4 (с, 3 F, CF_3), –81.6 (с, 3 F, CF_3), –148.5 (с, 1 F, CF). GC-MS: *m/z* = 383 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 34.64; H, 1.71; Br, 20.72. $C_{11}H_6BrF_7O_2$. Обчислено, %: C, 34.49; H, 1.58; Br, 20.86.

[1-Бромо-1-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)метил]фенілкетон (2.12г). Вихід 3.12 г (99%), безбарвна олія. R_f = 0.7 (гексан / CH_2Cl_2 = 1/1). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.86 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.07 (с, 1 H, CBrH), 7.52 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.65 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 8.06 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 69.5 (т, J_{CF} = 5.0 Гц, CBrH), 107.1 (т.т, J_{CF} = 252.1, 39.0 Гц, CHF_2), 117.1 (т.т, J_{CF} = 276.7, 30.1 Гц, CF_2), 128.9, 129.6, 131.1, 134.6, 185.7. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –93.1 (д, J_{FF} = 145.5 Гц, 1 F, CF_2), –94.26 (д, J_{FF} = 145.5 Гц, 1 F, CF_2), -138.3 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 315 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 38.07; H, 2.35; Br, 25.28. $C_{10}H_7BrF_4O_2$. Обчислено, %: C, 38.12; H, 2.24; Br, 25.36.

[1-Бромо-1-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)метил]фенілкетон (2.12д). Вихід 3.22 г (97%), безбарвна олія. R_f = 0.8 (гексан / CH_2Cl_2 = 1/1). Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.20 (д.д.д, J_{HF} = 48.2, 8.0, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 7.06 (с, 1 H, CBrH), 7.51 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.65 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 8.08 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 70.1–70.2 (м, CBrH), 94.4 (д.т, J_{CF} = 252.4, 39.4

Гц, CHClF), 118.9 (т.д, J_{CF} = 275.4, 26.4 Гц, CF_2), 128.9, 129.7, 131.1, 134.6, 185.8. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –88.3 (д, J_{FF} = 143.4 Гц, 1 F, CF_2), -89.6 (д.д, J_{FF} = 141.6, 37.6 Гц, 1 F, CF_2), –155.0 ÷ –155.7 (м, 1 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 332 [M (^{37}Cl)]$^+$, 330 [M (^{35}Cl)]$^+$. Знайдено, %: C, 36.36; H, 2.15. $C_{10}H_7BrClF_3O_2$. Обчислено, %:C, 36.23; H, 2.13.

РОЗДІЛ 3
СИНТЕЗ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ФЛЮОРОАЛКОКСИГРУПАМИ

Гетероцикличні сполуки широко розповсюджені в природі, а використання природних і синтетичних гетероциклів у багатьох економічно важливих сферах величезне: вони превалюють серед лікарських препаратів, а також мають ряд корисних властивостей, наприклад, використовуються як органічні напівпровідники, фотоактивні матеріали, антиоксиданти, технічні і харчові барвники. Одна з причин такого широкого використання гетероциклічних сполук – можливість тонко маніпулювати їхньою структурою для досягнення необхідних модифікацій властивостей [110, 111]. Також слід зазначити, що флюоровмісні гетероциклічні сполуки є комерційно успішними фармацевтичними препаратами (наприклад, превацид, целекоксиб) [2] або агрохімікатами (наприклад, тетрафлюфен-етил, сульфентразол) [3].

Незважаючи на те, що як і α-флюоровані етери бензеного ряду, бензоанельовані гетероциклічні сполуки з флюороалкоксильними замісниками в бензеновому ядрі також активно досліджувалися [311], гетероциклічні сполуки з флюороалкоксильними групами в гетероциклічному ядрі досліджені порівняно мало [2, 3, 11, 14]. З літературного огляду (див. Розділ 1) видно, що методи синтезу похідних з флюороалкоксигрупами в гетероциклічному ядрі мають ряд обмежень, оскільки методи одержання α-флюорованих етерів бензенового ряду, як правило, не вдається прямо екстраполювати на конструювання флюороалкілових етерів гетероциклів. Таким чином, пошук і розробка методів синтезу гетероциклічних сполук з флюороалкоксильними замісниками, залишається актуальним завданням флюороорганічної хімії. Ми пропонуємо новий підхід до вирішення цього завдання, який полягає у використанні для побудови гетероциклічних систем поліфункціональних карбонільних сполук, які вже містять полі- або перфлюороалкоксильні групи.

3.1. Поліфлюороетоксипохідні ацеталя малонового альдегіду в синтезі гетероциклічних сполук

Як зазначалося в попередньому розділі, такі 1,3-дикарбонільні сполуки як малоновий діальдегід і його синтетичні еквіваленти є зручними вихідними сполуками для синтезу гетероциклів.

З метою одержання поліфлюороалкоксизаміщеного малонового діальдегіду ми спробували провести гідроліз ацеталя **3.1а** в кислому середовищі (нагрівання до температури 60 ^{o}C в 30%-вій соляній кислоті, нагрівання до 60 ^{o}C з надлишком 30%-вої соляної кислоти в діоксані (діоксан необхідний, оскільки вихідний ацеталь нерозчинний у воді), кип'ятіння в діоксані з надлишком PTSA). Однак, одержати бажаний продукт не вдалося через деструкцію флюоровмісної групи. Про це свідчать сигнали в області –130 ÷ –135 м.ч. в спектрах ЯМР ^{19}F реакційної суміші. Точну структуру продуктів деградації встановити не вдалося.

Зазвичай 1,3-дикарбонільні компоненти реагують з гідразином з утворенням відповідних піразолів [110]. Однак, введення ацеталів **3.1а,б** в реакцію гетероциклізації з гідразин гідрохлоридом в розчинах метанолу, етанолу або діоксану не привело до утворення бажаних піразолів.

Ми встановили, що з гідразин дигідрохлоридом, який забезпечує більш кислі умови проведення реакції, поліфлюороетоксипохідні ацеталя малонового діальдегіду **3.1а,б** взаємодіють, і 4-поліфлюороалкоксипіразоли **3.2а,б** одержані з високими виходами у вигляді стійких при зберіганні блідо-жовтих оліїстих рідин [302] (Схема 3.1).

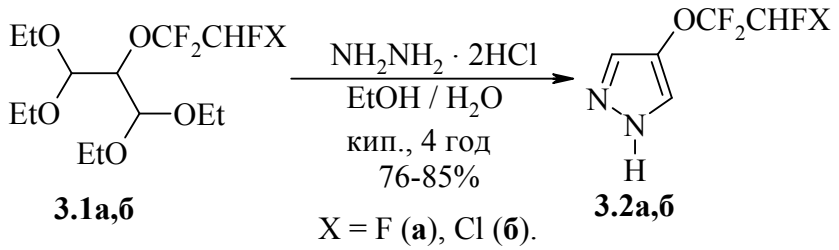


Схема 3.1

Використання заміщених гідразинів – метил- або фенілгідразину у вигляді як моно-, так і дигідрохлоридів – не приводить до одержання піразолів. У випадку моногідрохлоридів виділені вихідні речовини, а у випадку дигідрохлоридів спостерігається деструкція флюоровмісного замісника.

З метою одержання флюороалкоксипохідних піримідину було досліджено взаємодію ацеталя **3.1a** з 1,3-бінуклеофільними сполуками. При використанні амідинів (формамідину, ацетамідину і бензамідину) у вигляді ацетатів або трифлюороацетатів, взаємодія не відбувається. При використанні гідрохлоридів спостерігається деструкція тетрафлюороетоксигрупи ацеталя **3.1a**. Однак, за реакцією ацеталя **3.1a** з сечовиною в присутності соляної кислоти вдається одержати тетрафлюороетоксипіримідин-2-он **3.3** – блідо-жовту кристалічну речовину з Т. топл. 115–116 ^{o}C [302] (Схема 3.2). Одержані результати можуть пояснюватися тим, що при використанні солей оцтової (pK_a 4.75) або трифлюорооцтової (pK_a 0.23) кислот [312] кислотність реакційного середовища недостатня для активації ацетальної групи малонового альдегіду **3.1a**. В той же час при використанні солей більш сильної соляної кислоти (pK_a –7) кислотність реакційного середовища достатня для активації ацетальної групи, однак відбувається дезактивація амідинової функції (pK_a ацетамідину 12.40, бензамідину 11.23) [313]. Разом з тим, активність бінуклеофільної системи сечовини (pK_{BH} 0.10) [312] в сильнокислому середовищі зберігається і вдається одержати продукт циклизації.

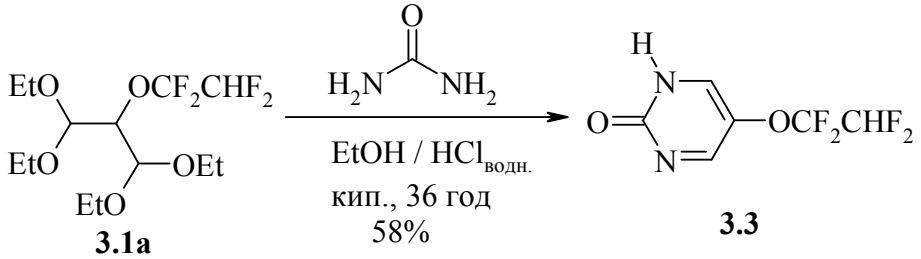


Схема 3.2

За реакцією ацеталя **3.1a** з дигідрохлоридом *о*-фенілендіаміну одержано бензімідазол **3.5** [302] (Схема 3.3).

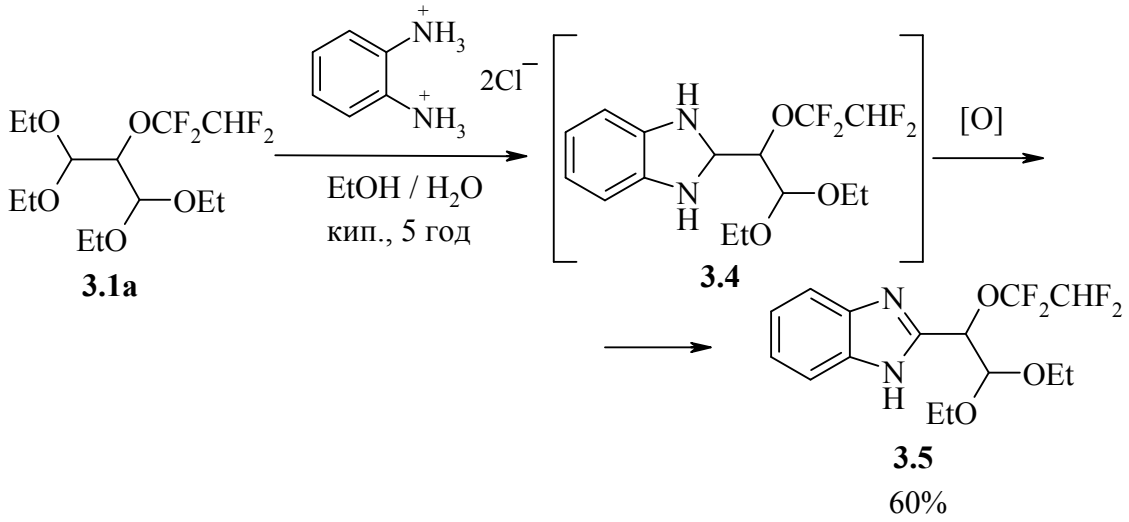


Схема 3.3

Ми припускаємо, що спочатку утворюється бензімідазолін **3.4**, який в умовах реакції окиснюється [314, 315] киснем повітря до бензімідазолу **3.5**. Бензімідазолін **3.4** є аміналем малонового діальдегіду, і стадія його утворення оборотна, однак загальна успішність перебігу реакції забезпечується, ймовірно, необоротною стадією окиснення.

Цікаво, що навіть при використанні п’яти еквівалентів *о*-фенілендіамін дигідрохлориду в реакції з ацеталем **3.1a** основним продуктом є бензімідазол **3.5**, а продукт реакції за участю двох ацетальних груп не виявлений.

3.2. Флюороалкоксизаміщені β-єнамінокетони в синтезі нітрогеновмісних гетероциклів

Як зазначалося в попередньому розділі, β-єнамінокетони можна використовувати як синтетичні еквіваленти 1,3-дикарбонільних сполук в синтезі гетероциклів [304, 305]. Одержання β-єнамінокетонів з флюороалкоксильними замісниками забезпечує можливість синтезу флюороалкоксильованих п’яти- і шестичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук.

3.2.1. Взаємодія флюороалкоксиєнамінонів з гідразинами. Одержання піразолів

Зазвичай єнамінони легко реагують з гідразин гідратом з утворенням відповідних піразолів [316]. Однак, взаємодія тетрафлюороетоксизаміщеного β-єнамінокетону **3.6а** з гідразин гідратом не приводить до одержання тетрафлюороетоксипіразолу, а в спектрі ЯМР ^{19}F реакційної суміші спостерігаються сигнали, які свідчать про деструкцію тетрафлюороетоксигрупи. В області -128.1 м.ч. наявний найбільший за інтенсивністю сигнал у вигляді дублету ($^2J_{FH}$ = 52.4 Гц) – сигнал CHF_2-групи, однак сигнал відповідної OCF_2-групи відсутній. Імовірно, деградація відбувається навіть до похідних дифлюорооцтової кислоти, однак точну структуру продуктів деградації встановити не вдалося. При використанні гідразин ацетату в діоксані одержано такий самий результат.

З іншого боку, відомо, що в кислому середовищі відбувається деструкція подвійного C=C зв'язку єнамінонів [317, 318]. Ми показали, що обробка β-єнамінокетону **3.6а** соляною кислотою в діоксані за кімнатної температури приводить до утворення вихідного ацетофенону **3.7** [306] (Схема 3.4).

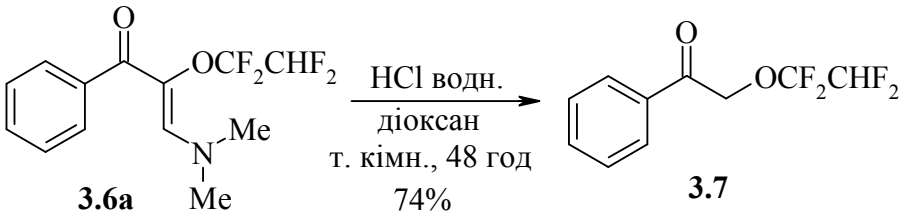
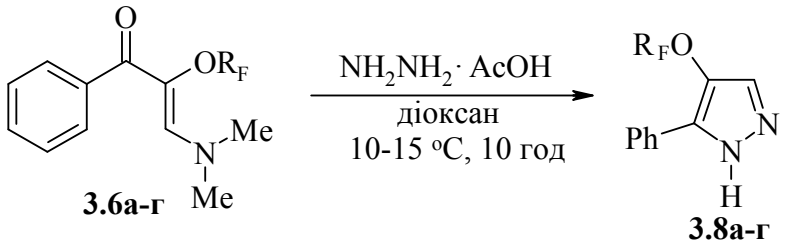


Схема 3.4

Враховуючи вищезазначене, ми використали солі гідразину зі слабкими органічними кислотами. Так, при введенні в реакцію єнамінонів **3.6а** і **3.6б** з гідразин ацетатом в присутності оцтової кислоти нами одержано піразоли **3.8а** і **3.8б** з виходами 85% і 78% відповідно (Метод А). Проте, у випадку єнамінонів **3.6в** і **3.6г** в зазначених умовах відбувається деструкція флюороалкоксильного замісника. Кращі результати спостерігаються при використанні замість оцтової кислоти – трифлюорооцтової кислоти (Метод Б).

У цьому випадку всі цільові піразоли, в тому числі **3.8в** і **3.8г**, утворюються з практично кількісними виходами [306] (Схема 3.5).



Метод А: **3.8а**, **3.8б**; 78-85%. Метод Б: **3.8а-г**; 92-98%.

$R_F = CF_2CHF_2$ (**а**), CF_2CHClF (**б**), CF_3 (**в**), C_2F_5 (**г**).

Схема 3.5

4-Флюороалкоксизаміщені піразоли **3.8а-г** представляють собою безбарвні кристалічні речовини і є стійкими при зберіганні.

Зазвичай введення дикарбонільних компонент в реакцію з метилгідразином приводить до утворення суміші ізомерних піразолів [110, 111, 304, 305]. Ми дослідили взаємодію флюороалкоксиєнамінонів **3.6а** і **3.6в** із заміщеними гідразинами. Так, при використанні для реакції з β-єнамінокетоном **3.6в** метилгідразину в трифлюорооцтовій кислоті з практично кількісним виходом утворюється суміш ізомерів **3.9** і **3.10** у співвідношенні 1 : 3 (Схема 3.6).

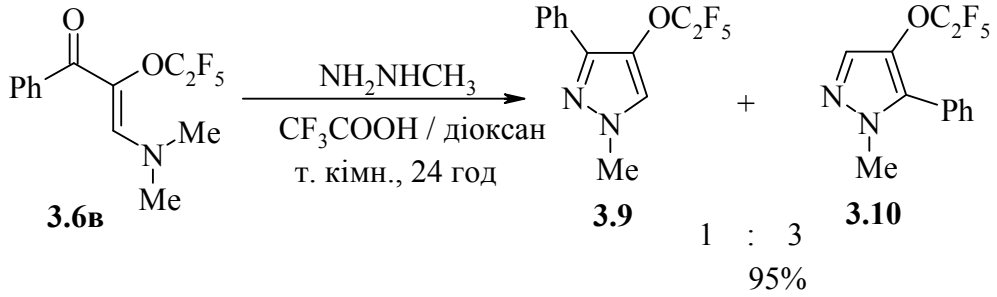


Схема 3.6

Одержану суміш вдалося розділити методом колонкової хроматографії. Будову сполук **3.9** і **3.10** встановлено за допомогою спектрів 1D-NOE (Рисунки 3.1-3.2): спостерігається кореляція сигналів метильної групи і атому Гідрогену в положенні 5 піразольного кільця для сполуки **3.9** (Рисунок 3.1) та метильної групи і атому Гідрогену фенільного кільця для піразолу **3.10** (Рисунок 3.2).

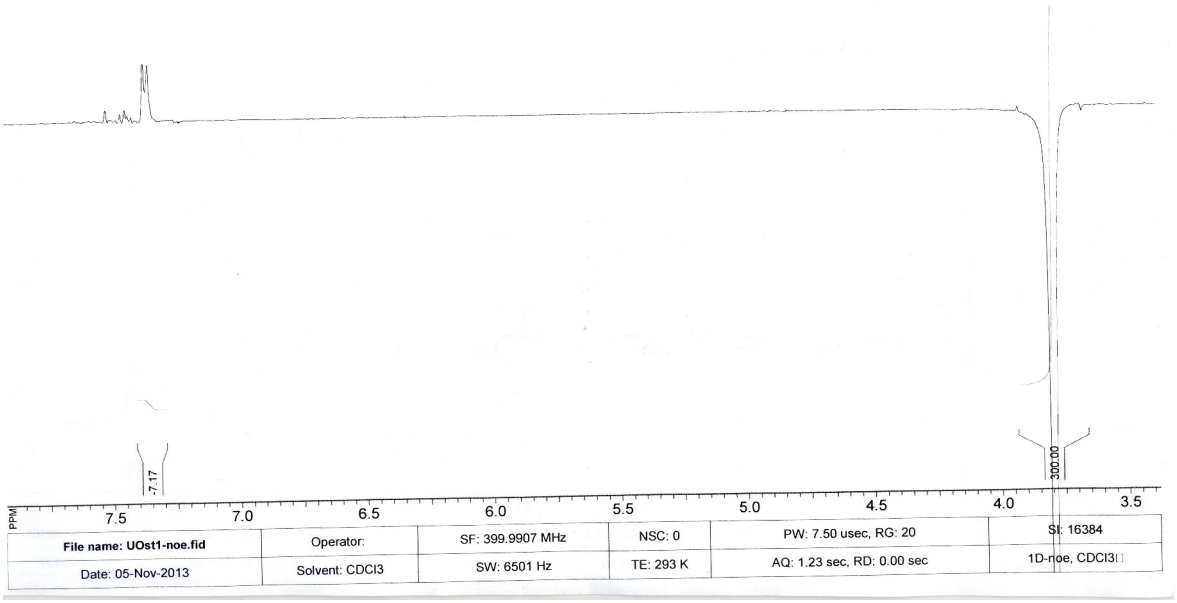


Рис. 3.1. Спектр 1D-NOE для сполуки **3.9**

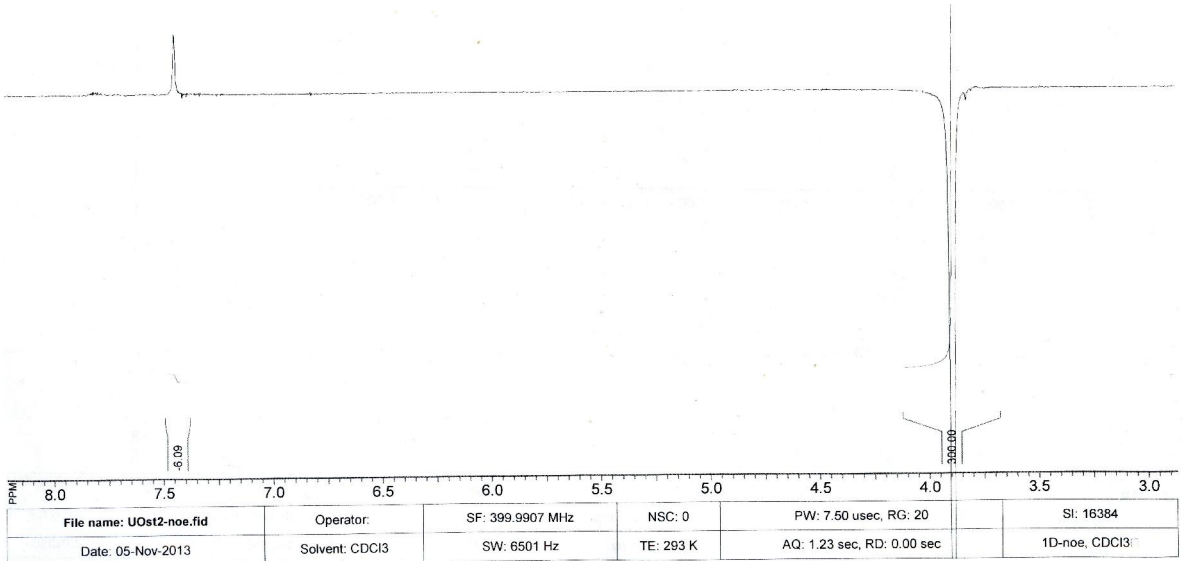


Рис. 3.2. Спектр 1D-NOE для сполуки **3.10**

При циклізації β-єнамінокетону **3.6a** з метилгідразином в оцтовій кислоті з високим виходом утворюється суміш ізомерів **3.11** і **3.12** у співвідношенні 1 : 1 (Схема 3.7). Одержану суміш вдалося розділити методом колонкової хроматографії.

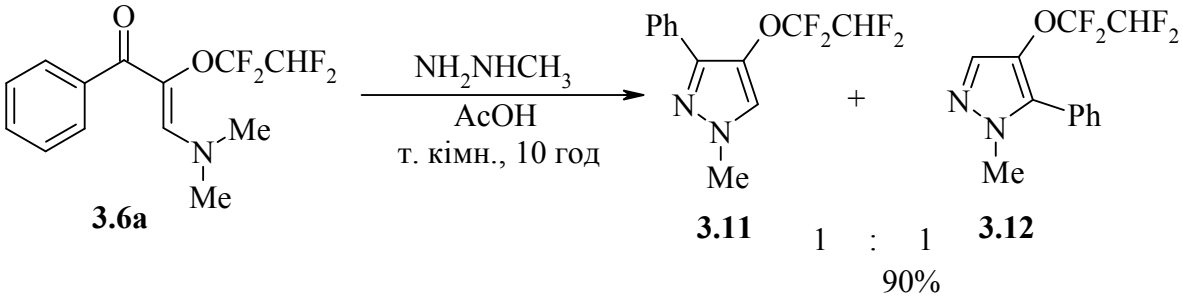
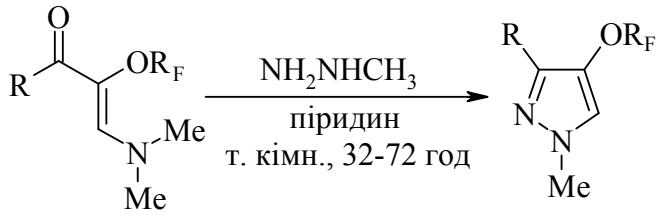


Схема 3.7

Віднесення сигналів у спектрах ЯМР ^{1}H до відповідних ізомерів **3.11** і **3.12** було здійснено на основі результатів, одержаних для ізомерів **3.9** і **3.10**.

Введення β-єнамінокетону **3.6а** в реакцію з фенілгідразином не привело до отримання бажаних флюороалкоксивмісних *N*-фенілпіразолів, а спостерігалася деструкція флюороалкоксильного замісника.

Ми встановили, що проведення реакції в піридині дозволяє одержати селективно лише один ізомер, хоча і вимагає більш тривалої взаємодії. Слід звернути увагу, що за даними спектрів ЯМР ^{19}F конверсія становить >90-95%. При цьому утворенення другого ізомеру не спостерігається. Так, взаємодією єнамінонів **3.6в,г** і **3.13** з метилгідразином в розчині піридину з високими виходами піразоли одержані **3.9, 3.14** і **3.15** (Схема 3.8).



3.6в,г, 3.13 **3.9, 3.14, 3.15**
63-80%

R = Ph, R_F = CF_3 (**3.6в**, **3.14**); R = Ph, R_F = C_2F_5 (**3.6г**, **3.9**); R = *t*-Bu, R_F = CF_3 (**3.13**, **3.15**).

Схема 3.8

Структура сполук **3.14** і **3.15** встановлена за допомогою спектрів 1D-NOE (рисунки 3.3 і 3.4 відповідно): спостерігається кореляція сигналів метильної групи і атому Гідрогену в положенні 5 піразольного кільця.

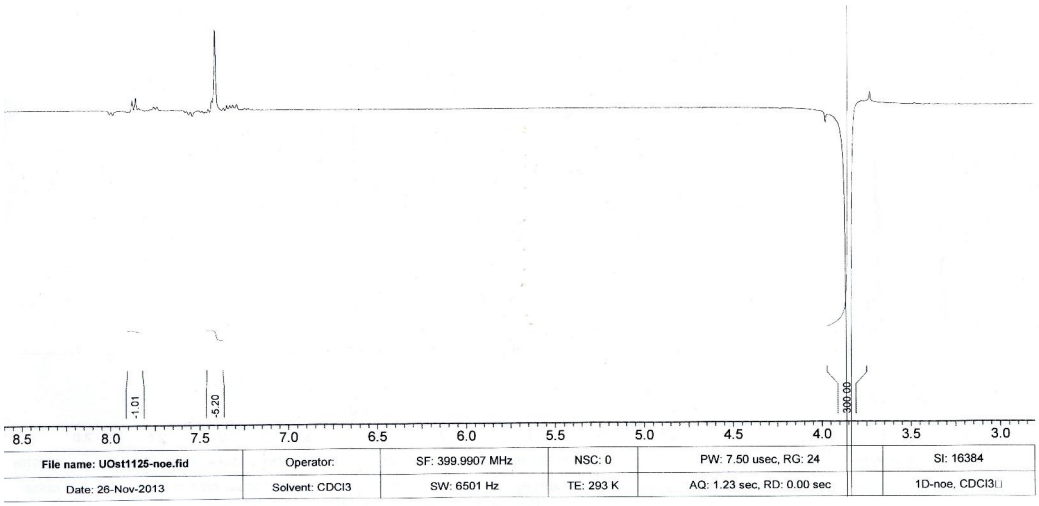


Рис. 3.3. Спектр 1D-NOE для сполуки **3.14**

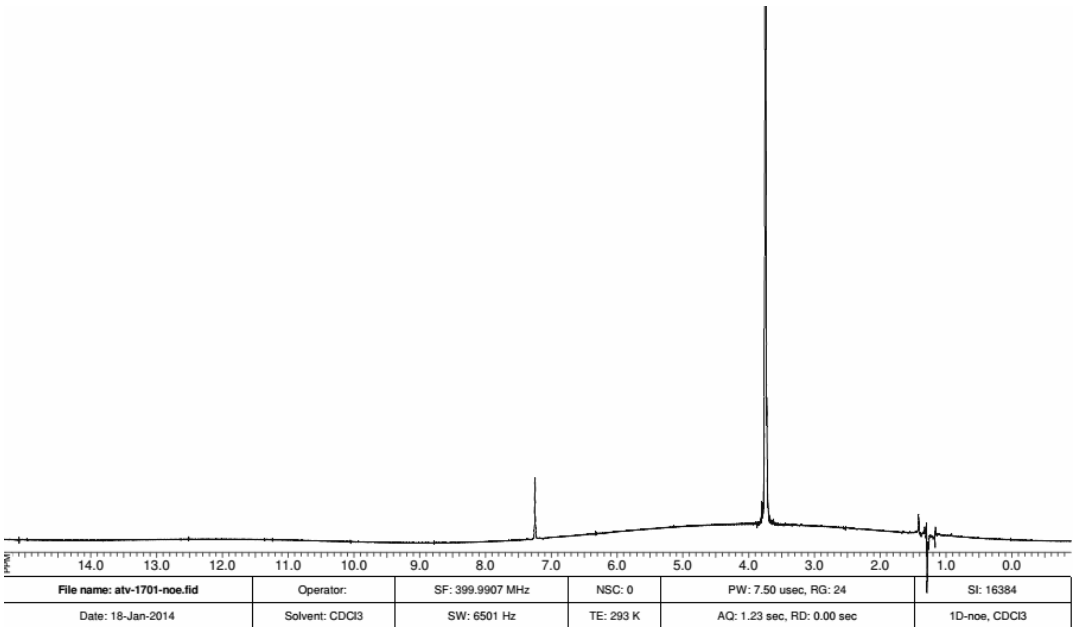


Рис. 3.4. Спектр 1D-NOE для сполуки **3.15**

Всі одержані флюороалкоксивмісні *N*-метилпіразоли **3.9-3.12**, **3.14** і **3.15** – оліїсті речовини світло-жовтого кольору.

При проведенні реакції тетрафлюороетоксиєнамінону **3.6a** з 3-аміно-5-метилпіразолом в оцтовій кислоті при температурі 60 ^{o}C з виходом 73% також одержано суміш продуктів циклізації **3.16** і **3.17** у співвідношенні 3 : 1 (згідно спектрів ЯМР ^{19}F та ^{1}H), які не вдалося розділити кристалізацією, методом колонкової хроматографії та сублімацією (Схема 3.9).

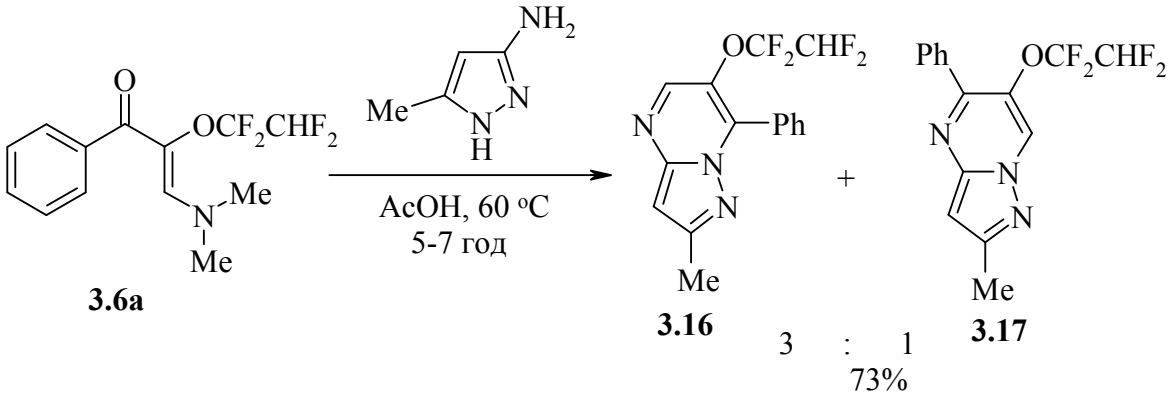


Схема 3.9

Кип’ятіння розчину тетрафлюороетоксиєнамінона **3.6a** і 3-аміно-5-метилпіразола в піридині впродовж 44 год дозволило селективно отримати піразолопіримідин **3.16** з виходом 58%. Особливості молекулярної і кристалічної структури сполуки **3.16** були досліджені методом РСА (Рисунок 3.5).

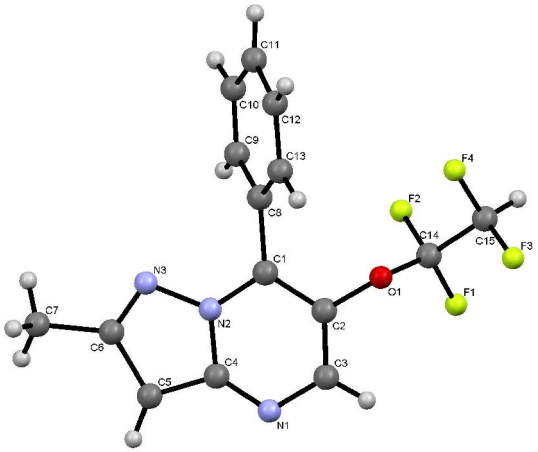
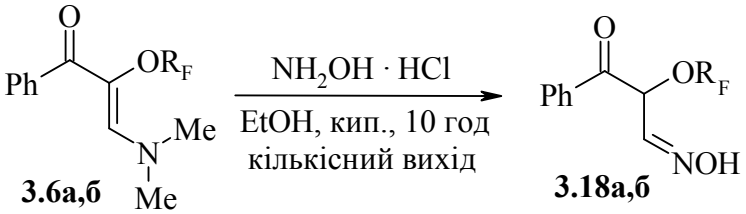


Рис. 3.5. Просторовий вигляд молекули сполуки **3.16**

3.2.2. Одержання ізоксазолів

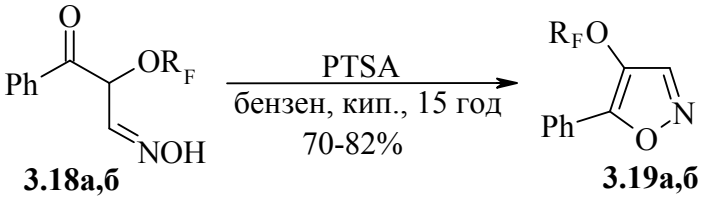
Зазвичай β-єнамінокетони взаємодіють з гідроксиламіном з утворенням ізоксазолів [317, 319]. Однак, кип'ятіння флюороалкоксиєнамінонів **3.6а-б** з гідроксиламін гідрохлоридом привело до утворення відповідних оксимів **3.18а,б** з кількісним виходом [306] (Схема 3.10).



$R_F = CF_2CHF_2$ (**а**); CF_2CHClF (**б**).

Схема 3.10

Поліфлюороалкоксивмісні оксими **3.18а,б** вдалося перетворити на ізоксазоли **3.19а,б** кип'ятінням в бензені в присутності PTSA [306] (Схема 3.11).



$R_F = CF_2CHF_2$ (**а**); CF_2CHClF (**б**).

Схема 3.11

Необхідно зазначити, що використання флюороалкоксиєнамінонів **3.6а,б** для одержання ізоксазолів приводить до утворення тільки одного ізомеру.

Ізоксазоли **3.19а,б** – стійкі оліїсті речовини світло-жовтого кольору.

3.2.3. Одержання піримідинів

Єнамінони, як синтетичні еквіваленти 1,3-дикарбонільних сполук, широко використовуються для синтезу піримідинів [316]. Ми дослідили взаємодію єнамінону **3.6а** з бензамідином. За реакцією єнамінокетона **3.6а** з бензамідин гідрохлориду в діоксані утворення піримідину **3.20** не відбувається. Замість цього єнамінон **3.6а** зазнає кислотного гідролізу і перетворюється на ацетонфенон **3.7** (Схема 3.4, С. 72). Однак, нам вдалося одержати 2,4-дифенілпіримідин **3.20** з високим виходом взаємодією єнамінону **3.6а** з бензамідином при тривалому кип'ятінні в суміші діоксану з оцтовою кислотою [306] (Схема 3.12).

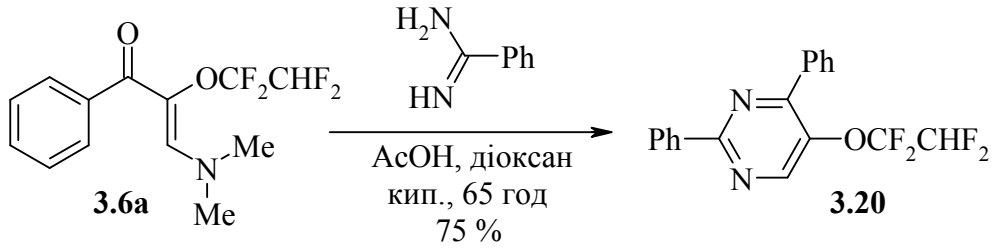
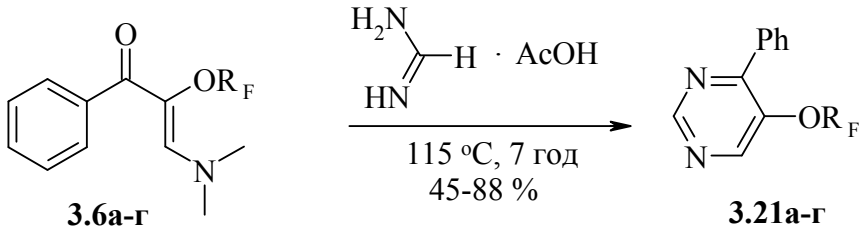


Схема 3.12

Нагрівання β-єнамінокетонів **3.6а-г** з формамідин ацетатом за відсутності розчинника приводить до флюороалкоксипіримідинів **3.21а-г** з виходами до 88% [306] (Схема 3.13).



R_F = CF_2CHF_2 (**а**), CF_2CHClF (**б**), CF_3 (**в**), C_2F_5 (**г**).

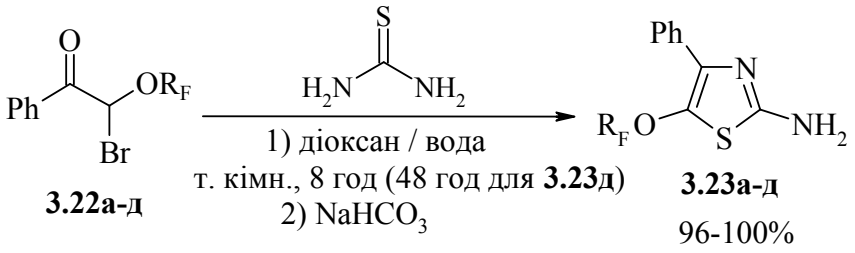
Схема 3.13

Одержані піримідини **3.21а-г** представляють собою оліїсті речовини світло-жовтого кольору, а дифенілпіримідин **3.20** – безбарвна кристалічна речовина.

3.3. α-Бромо-α-флюороалкоксиацетофенони в синтезі нітрогеновмісних гетероциклів

Як зазначалося в попередньому розділі, α-бромоацетофенони є зручними білдинг-блоками і широко використовуються для синтезу гетероциклічних сполук [307]. У своїй роботі ми зосередили увагу на синтезі тіазолів з полі- і перфлюороалкоксильними замісниками за реакцією Ганча. Цей зручний метод синтезу тіазолів з флюороалкоксильними замісниками у положенні 5 тіазольного циклу полягає в циклізації α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенонів з тіосечовинами або тіоамідами [320].

α-Бромо-α-флюороалкоксиацетофенони **3.22а-д** легко реагують з тіосечовиною в водному діоксані за кімнатної температури з утворенням відповідних 2-амінотіазолів **3.23а-д** з майже кількісними виходами (Схема 3.14).



R_F = CF_2CHF_2 (**а**); CF_2CHClF (**б**); CF_3 (**в**); C_2F_5 (**г**); $CF(CF_3)_2$ (**д**).

Схема 3.14

Взаємодія α-бромо-α-перфлюороізопропілоксиацетофенона **3.22д** з тіосечовиною вимагає збільшення часу реакції, що, ймовірно, обумовлено зменшенням алкілуючої здатності цього субстрату внаслідок стеричних ускладнень, спричинених об’ємною перфлюороізопропоксильною групою. Однак, незважаючи на це, тіазол **3.23д** одержано з високим виходом.

Взаємодію флюороалкоксильованих бромоацетофенонів з *N*-монозаміщеними тіосечовинами досліджено на прикладі α-бромо-α-тетрафлюороетоксиацетофенона **3.22a** і *N*-фенілтіосечовини. Реакція відбувається у розчині водного діоксану за кімнатної температури з утворенням тіазолу **3.24** з високим виходом (Схема 3.15).

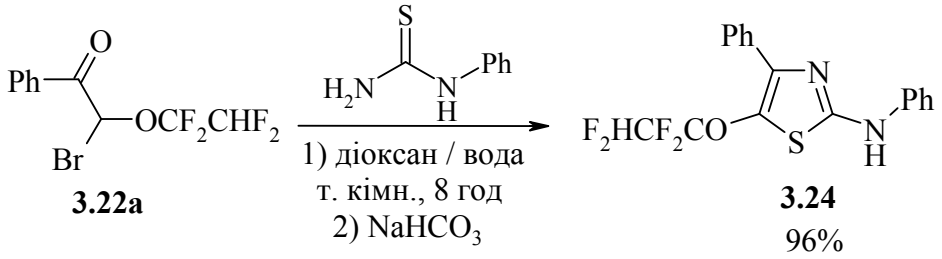


Схема 3.15

При використанні в цій реакції *N*,*N′*-дизаміщеної тіосечовини з кількісним виходом утворюється імінотіазолін **3.25** (Схема 3.16).

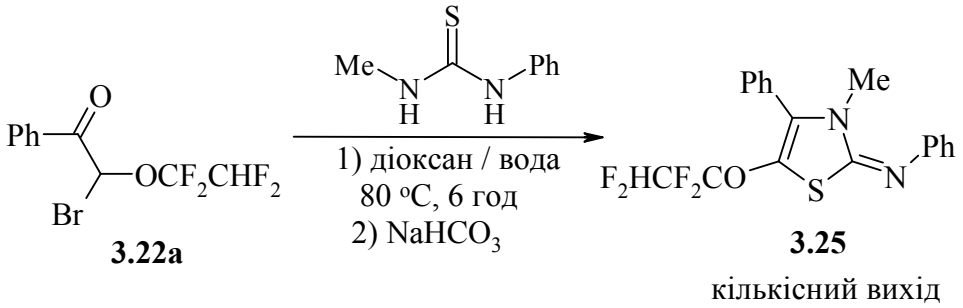


Схема 3.16

Необхідно зазначити, що на відміну від розглянутих вище реакцій, успішний перебіг взаємодії α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенону **3.22a** з *N*-метил-*N′*-фенілтіосечовиною вимагає підвищеної температури. Регіоселективність утворення імінотіазоліну **3.25** була припущена відповідно до робіт [321, 322].

Взаємодією ацетофенону **3.22a** з 2-меркаптобензімідазолом, як аналогом тіосечовини, з кількісним виходом нами одержано 2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-b]тіазол-3-ол **3.26** у вигляді суміші діастереомерів (Схема 3.17). Гідроксипохідна **3.26** є інтермедіатом реакції Ганча, що зазвичай постулюється, але не виділяється в індивідуальному стані [323].

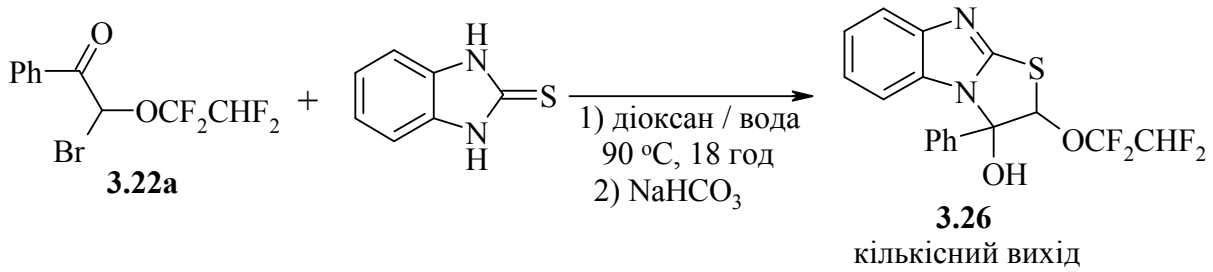


Схема 3.17

Дегідратувати спирт **3.26** нам не вдалося, однак гідроксигрупу сполуки **3.26** вдається замінити на атом Хлору дією $SOCl_2$ (Схема 3.18).

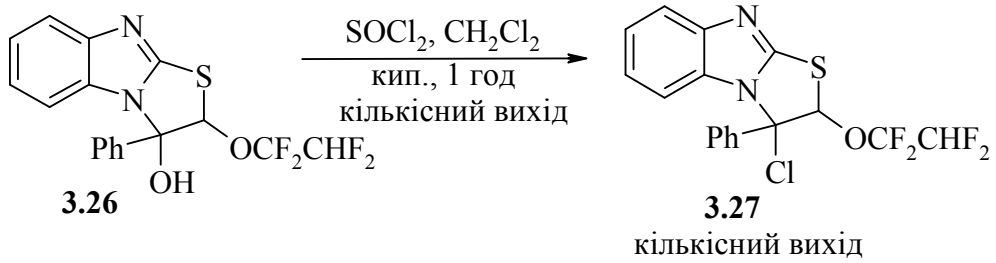


Схема 3.18

Подальша обробка продукту **3.27** спиртовим розчином KOH приводить до бензо[4,5]імідазо[2,1-b]тіазолу **3.28** з високим виходом (Схема 3.19).

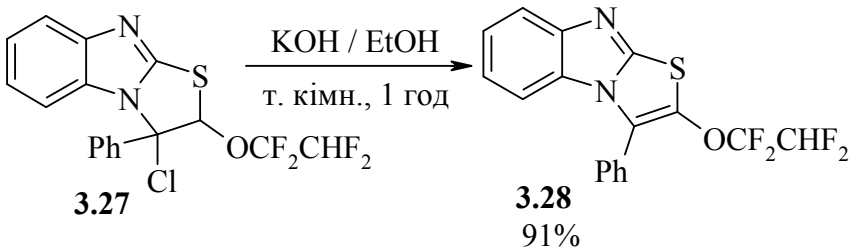
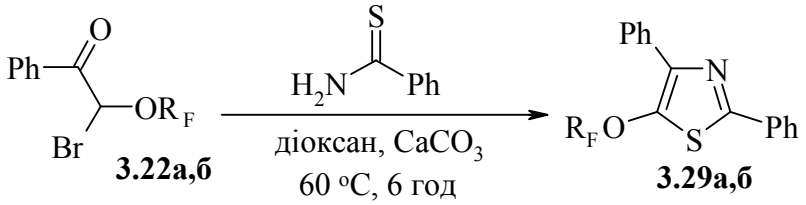


Схема 3.19

Взаємодія α-бромо-α-тетрафлюороетоксиацетофенону **3.22a** з тіобензамідом в діоксані або ДМФА при нагріванні до 60 ºС приводить до утворення тіазолу **3.29a** з низьким виходом (18–20%). При більш низьких температурах реакція не відбувається, а при більш високих – одержано суміш продуктів, точну структуру яких встановити не вдалося. Вірогідно, це пояснюється тим, що алкілуюча здатність ацетофенону **3.22a** нижча, у порівнянні з α-бромоацетофеноном. У зв'язку з цим взаємодія сполуки **3.22a** з тіобензамідом вимагає більш тривалого часу і більш жорстких умов проведення реакції. Низький вихід цільового продукту обумовлений тим, що утворюється також

гідроген бромід, а вихідний тіобензамід нестійкий у кислому середовищі. Одержані нами результати добре узгоджуються з результатами, отриманими при введенні в реакцію з тіобензамідом менш реакційноздатного α-хлороацетофенону замість α-бромоацетофенону [307]. При додаванні до реакційної суміші кальцій карбонату з метою звязування бромоводню, який утворюється в ході реакції, вихід тіазолу **3.29а** збільшується до 56%. 2,4-Дифеніл-5-(2-хлоро-1,1,2-трифлюороетокси)тіазол **3.29б** отриманий в аналогічних умовах (Схема 3.20).



$R_F = CF_2CHF_2$ (**а**), CF_2CHClF (**б**).

Схема 3.20

Одержані флюороалкоксивмісні тіазоли **3.23а-д**, **3.24**, **3.25** і **3.29а,б** – безбарвні кристалічні речовини, стійкі при зберіганні.

Таким чином, нами показано, що стратегія одержання флюороалкоксивмісних п’яти- і шестичленних гетероциклів з поліфункціональних карбонільних сполук, які вже містять флюороалкоксильні груп, є перспективною. Продемонстровано, що поліфлюороетоксипохідні ацеталя малонового діальдегіду успішно використані для одержання флюороалкоксильованих піразолів і піримідинонів. Встановлено, що флюороалкоксиєнамінони є зручними вихідними сполуками для синтезу піразолів, ізоксазолів та піримідинів з флюороалкоксигрупами в гетероциклічному кільці і знайдено умови, за яких утворення флюороалкоксивмісних *N*-метилпіразолів за реакцією єнамінонів з несиметричними гідразинами відбувається селективно. Показано, що α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенони взаємодіють з тіосечовинами та тіоамідами за реакцією циклізації Ганча з утворенням флюороалкоксильованих тіазолів.

Експериментальна частина

В роботі використовувалися дистильована вода, безводні діоксан (переганяли над сплавом Na/K), CH_2Cl_2 (переганяли над P_2O_5), діетиловий етер (переганяли над $LiAlH_4$), свіжоперегнаний піридин.

Для колонкової хроматографії використовували силікагель Kieselgel silica gel 60 (Merck). Протікання реакцій контролювалося методом ТШХ на алюмінієвих пластинах з силікагелем Kieselgel 60 F254 (Merck).

Спектри ^{1}H ЯМР реєстрували на приладах Varian UNITY – Plus 400 (400 МГц) та Varian VRX-300 (300 МГц), ^{13}C ЯМР – на приладі Bruker Avance DRX-500 (125.75 МГц), ^{19}F ЯМР – на Varian Gemini-200(188 МГц). Хімічні зсуви наведені в м.ч. відносно ТМС (для ^{1}H і ^{13}C ЯМР) і CCl_3F (для ^{19}F ЯМР) як внутрішніх стандартів. ІЧ-Спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках KBr. Хромато-масспектри реєстрували на приладах Hewlett–Packard HP GC/MS 5890/5972 (EI, 70 eB) (GC/MS) та Agilent 1100 LC/MSD SL (XI, 200 eB) (LC/MS). Температури топлення визначали на приладі Stuart Scientific MPA SMP3. Елементний аналіз виконано в Аналітичній лабораторії ІОХ НАН України, Київ.

Загальна методика синтезу піразолів (3.2а,б). До суспензії відповідного ацеталя **3.1а,б** (6 ммоль) в суміші EtOH (1 мл) і води (1.5 мл) додають 0.63 г (6 ммоль) гідразин дигідрохлориду і кип’ятять 4 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають воду (2 мл) і екстрагують продукт МТБЕ (3×30 мл). Органічний розчин промивають концентрованим розчином NaCl (3×20 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі, а залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент МТБЕ / гексан = 1/1.

4-(1,1,2,2-Тетрафлюороетокси)піразол (3.2а). Вихід 0.94 г (85%), блідо-жовта олія. R_f = 0.5. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.85 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.50 (с, 2 H, 2 CH), 10.80 (уш.с, 1 H, NH).

Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.1 (т.т, J_{CF} = 246.4, 40.6 Гц, CHF_2), 115.8 (т.т, J_{CF} = 270.0, 28.6 Гц, CF_2), 125.7 (3′,5'-C Py), 131.7 (4'C Py). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –91.0 (с, 2 F, CF_2), –137.3 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 184 $[M]^+$. Знайдено, %: C 32.55; H 2.20; N 15.21. $C_5H_4F_4N_2O$. Обчислено, %: C 32.62; H 2.19; N 15.22.

4-(1,1,2-Трифлюоро-2-хлороетокси)піразол (3.2б). Вихід 0.91 г (76%), блідо-жовта олія. R_f = 0.5. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.19 (д.т, J_{HF} = 48.2, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 7.51 (с, 2 H, 2 CH), 10.37 (уш. с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 94.2 (д.т, J_{CF} = 250.0, 40.7 Гц, CHClF), 118.0 (т.д, J_{CF} = 270.0, 28.3 Гц, CF_2), 126.1 (3′, 5′C Py), 133.1 (4′C Py). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –87.4 (с, 2 F, CF_2), –154.5 (д, J_{FH} = 48.2, 1 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 202 $[M\ (^{37}Cl)]^+$, 200 $[M\ (^{35}Cl)]^+$. Знайдено, %: C 29.95; H 2.12; Cl 17.72; N 14.10. $C_5H_4ClF_3N_2O$. Обчислено, %: C 29.95; H 2.01; Cl 17.68; N 13.98.

5-Тетрафлюороетоксипіримідин-2-он (3.3). Суміш 1.68 г (5 ммоль) ацеталя **3.1а**, 0.30 г (5 ммоль) сечовини, 30%-вої водної HCl (2 мл) і EtOH (5 мл) кип’ятять 36 год. Розчинник відганяють у вакуумі, до залишку додають воду (10 мл) і нейтралізують отриманий розчин концентрованим водним розчином $NaHCO_3$. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою (3×20 мл), сушать у вакуумі, промивають киплячим циклогексаном (3×50 мл) і сушать у вакуумі. Вихід 0.61 г (58%), блідо-жовта кристалічна речовина, Т. топл. 115–116 °C. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 6.82 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 8.45 (с, 2 H, 2 CH), 9.90 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 107.7 (т.т, J_{CF} = 247.6, 39.6 Гц, CHF_2), 116.3 (т.т, J_{CF} = 269.6, 28.6 Гц, CF_2), 131.0 (5'C Py), 152.5 (4′, 6'C Py), 157.5 (2′C Py). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –88.8 (с, 2 F, CF_2), –137.3 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 213.0 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 33.90; H 2.02; N 13.33. $C_6H_4F_4N_2O_2$. Обчислено, %: C 33.98; H 1.90; N 13.21.

2-[2,2-Діетокси-1-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-етил]-1Н-бензімідазол (3.5). До розчину 0.36 г (3.3 ммоль) *о*-фенілендіаміну в EtOH (10 мл) додають соляну кислоту (10 М, 0.66 мл) перемішують 10 хв, додають 1.00 г (3.0 ммоль) ацеталя **3.1а** і кип'ятять 5 год. Реакційну суміш охолоджують до комнатної температури, додають H_2O (25 мл), нейтралізують $NaHCO_3$ до pH ~7. Продукт екстрагують EtOAc (3×50 мл). Органічний розчин промивають концентрованим розчином NaCl (3×20 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі, залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент EtOAc / гексан = 1/1. Вихід 0.62 г (60%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 177–178 °C. R_f = 0.6. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 1.16 (т, J_{HH} = 6.9 Гц, 3 H, ($CH_2\underline{CH_3}$)), 1.22 (т, J_{HH} = 6.9 Гц, 3 H, ($CH_2\underline{CH_3}$)), 3.55–3.72 (м, 2 H, ($\underline{CH_2}CH_3$)), 3.75–3.90 (м, 2 H, ($\underline{CH_2}CH_3$)), 4.87 (д, J_{HH} = 3.3 Гц, 1 H, $CHOCF_2$), 5.55 (д, J_{HH} = 3.3 Гц, 1 H, $CH(OEt)_2$), 7.10–7.17 (м, 2 H, 2 ArH), 7.60 (уш.с, 2 H, 2 ArH), 9.98 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 14.7 (CH_2CH_3), 14.9 (CH_2CH_3), 64.1 (CH_2CH_3), 65.3 (CH_2CH_3), 71.1 ($CHOCF_2$), 101.9 ($CH(OEt)_2$), 106.7 (т.т, J_{CF} = 251.3, 41.5 Гц, CHF_2), 115.3 (6', 9'C Ar), 116.9 (т.т, J_{CF} = 270.9, 28.2 Гц, CF_2), 122.6 (7′, 8'C Ar), 137.7 (4', 5'C Ar), 147.9 (2′C Ar). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –88.3 (д, J_{FF} = 146.9 Гц, 1 F, CF_2), –90.8 (д, J_{FF} = 146.9 Гц, 1 F, CF_2), –137.3 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 351.0 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 51.40; H 5.22; N 7.99. $C_6H_4F_4N_2O_2$. Обчислено, %: C 51.42; H 5.18; N 8.00.

Загальна методика синтезу піразолів 3.8а,б в льодяній оцтовій кислоті (А). Суміш відповідного єнамінону **3.6а,б** (3 ммоль), гідразин ацетату (0.3 г, 3.3 ммоль) і оцтової кислоти (1.7 мл, 30 ммоль) в діоксані (5 мл) перемішують за температури 15 °C впродовж 10 год. Розчин виливають у воду (100 мл), нейтралізують $NaHCO_3$ і екстрагують продукт CH_2Cl_2 (3×25 мл). Органічний розчин промивають водою (3×15 мл) і сушать $MgSO_4$. Після

видалення розчинника продукт очищують сублімацією у вакуумі (**3.8а**) або кристалізацією з гексану (**3.8б**).

Загальна методика синтезу піразолів 3.8а-г в трифлюорооцтовій кислоті (Б). Суміш відповідного єнамінону **3.6а-г** (3 ммоль), гідразин ацетату (0.3 г, 3.3 ммоль) і трифлюорооцтової кислоти (2.3 мл, 30 ммоль) в діоксані (5 мл) перемішують за температури 15 ^{o}C впродовж 10 год. Розчин виливають у воду (100 мл), нейтралізують $NaHCO_3$ (3.05 г, 36.3 ммоль) і екстрагують продукт CH_2Cl_2 (3×25 мл). Органічний розчин промивають водою (3×15 мл) і сушать $MgSO_4$. Після видалення розчинника продукт очищують сублімацією у вакуумі (**3.8а,в,г**) або кристалізацією з гексану (**3.8б**).

5-Феніл-4-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-1Н-піразол (3.8а). Вихід: метод А – 0.66 г (85%), метод Б – 0.76 г (98%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 93–94 ^{o}C, Т. субл. 90–95 ^{o}C (0.2 мм рт. ст.). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.93 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.37–7.43 (м, 3 H, ArH), 7.59 (с, 1 H, 3′-CH), 7.70 (д, J_{HH} = 7.3 Гц, 2 H, ArH), 11.16 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.6 (т.т, J_{CF} = 252.0, 41.2 Гц, CHF_2), 116.5 (т.т, J_{CF} = 272.5, 28.7 Гц, CF_2), 126.7, 127.4, 128.7, 128.8, 129.7, 138.3. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.27 (с, 2 F, CF_2), –137.04 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 260 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 50.69; H, 3.26; N, 10.60. $C_{11}H_8F_4N_2O$. Обчислено, %: C, 50.77; H, 3.08; N, 10.77.

5-Феніл-4-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)-1Н-піразол (3.8б). Вихід: метод А – 0.65 г (78%), метод Б – 0.79 г (95%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 74-75 ^{o}C. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.29 (д.т, J_{HF} = 48.2, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 7.36–7.43 (м, 3 H, ArH), 7.60 (с, 1 H, 3′-CH), 7.73 (д, J_{HH} = 7.5 Гц, 2 H, ArH), 9.87 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 94.8 (д.т, J_{CF} = 251.8, 41.2 Гц, CHClF), 118.3 (т.д,

J_{CF} = 271.6, 26.0 Гц, CF_2), 126.8, 127.4, 128.7, 128.8, 128.9, 130.0. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –86.51 (с, 1 F, CF), –86.55 (с, 1 F, CF), –154.24 (д, J_{FH} = 48.0 Гц, 1 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 278 $[M(^{37}Cl)]^+$, 276 $[M\ (^{35}Cl)]^+$. Знайдено, %: C, 47.82; H, 2.92; N, 10.14; Cl, 12.98. $C_{11}H_8F_3N_2ClO$. Обчислено, %: C, 47.73; H, 2.89; N, 10.13; Cl, 12.84.

5-Феніл-4-трифлюорометокси-1Н-піразол (3.8в). Вихід: метод Б – 0.63 г (92%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 89–90 °C, Т. субл. 65–70 °C (0.4 мм рт. ст.). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 7.39–7.45 (м, 3 H, ArH), 7.59 (с, 1 H, 3′-CH), 7.71 (д, J_{HH} = 7.4 Гц, 2 H, ArH), 9.77 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 120.7 (кв, J_{CF} = 258.2 Гц, CF_3), 126.7, 127.1, 128.5, 128.9, 130.6, 138.0. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –60.9 (с, CF_3). GC-MS: *m/z* = 228 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 52.81; H, 3.10; N, 12.34. $C_{10}H_7F_3N_2O$. Обчислено, %: C, 52.63; H, 3.07; N, 12.28.

5-Феніл-4-пентафлюороетокси-1Н-піразол (3.8г). Вихід: метод Б – 0.78 г (94%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 93–94 °C, Т. субл. 80-85 °C (0.2 мм рт. ст.). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 7.38–7.44 (м, 3 H, ArH), 7.60 (с, 1 H, 3′-CH), 7.69 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, ArH), 10.16 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 114.3 (т.кв, J_{CF} = 274.4, 42.0 Гц, CF_2), 116.7 (кв.т, J_{CF} = 284.4, 43.4 Гц, CF_3), 126.6, 127.4, 128.6, 128.9, 129.2, 138.4. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –86.31 (с, 3 F, CF_3), –90.18 (с, 2 F, CF_2). GC-MS: *m/z* = 278 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 47.61; H, 2.48; N, 9.89. $C_{11}H_7F_5N_2O$. Обчислено, %: C, 47.48; H, 2.52; N, 10.07.

Взаємодія єнамінону 3.6в з метилгідразином в трифлюорооцтовій кислоті. До розчину єнамінону **3.6в** (3.09 г, 10 ммоль) в діоксані (15 мл) при кімнатній температурі додають по краплям суміш метилгідразину (0.5 г, 11 ммоль) і трифлюорооцтової кислоти (100 ммоль, 9.6 мл) в діоксані (20 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 год, після чого виливають у воду (250 мл) і нейтралізують $NaHCO_3$. Продукти екстрагують гексаном (5×75 мл). Органічний розчин промивають водою і сушать $MgSO_4$.

Розчинник відганяють у вакуумі водоструминного насосу. Одержують суміш двох ізомерів у співвідношенні 1 : 3, які розділяють методом хроматографії на колонці з SiO_2, елюент гексан / EtOAc = 10/1.

1-Метил-4-пентафлюороетилокси-3-феніл-1H-піразол 3.9. Вихід 0.69 г (24%). R_f = 0.15. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.91 (с, 3 H, CH_3), 7.30–7.45 (м, 4 H, 3 Ar H + 5′-CH), 7.80 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 39.5 (CH_3), 113.8 (т.кв, J_{CF} = 274.4, 41.6 Гц, CF_2), 116.3 (кв.т, J_{CF} = 284.4, 43.2 Гц, CF_3), 122.9, 126.1, 127.7, 128.2, 128.6, 130.5, 141.7. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –85.8 (с, 3 F, CF_3), –90.0 (с, 2 F, CF_2). GC-MS: *m/z* = 292 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 49.47; H, 3.19; N, 9.53. $C_{12}H_9F_5ON_2$. Обчислено, %: C, 49.33; H, 3.10; N, 9.59.

1-Метил-4-пентафлюороетилокси-5-феніл-1H-піразол 3.10. Вихід 2.08 г (71%). R_f = 0.2. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.82 (с, 3 H, CH_3), 7.35–7.52 (м, 6 H, 5 Ar H + 3′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 37.8 (CH_3), 113.7 (т.кв, J_{CF} = 276.7, 42.1 Гц, CF_2), 116.2 (кв.т, J_{CF} = 284.6, 43.8 Гц, CF_3), 126.6, 128.4, 128.8, 129.1, 130.5, 130.6, 134.7. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –86.4 (с, 3 F, CF_3), –89.7 (с, 2 F, CF_2). GC-MS: *m/z* = 292 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 49.44; H, 3.15; N, 9.55. $C_{12}H_9F_5ON_2$. Обчислено, %: C, 49.33; H, 3.10; N, 9.59.

Взаємодія єнамінону 3.6a з метилгідразином в льодяній оцтовій кислоті. Суміш єнамінону **3.6a** (0.87 г, 3 ммоль), метилгідразину (0.14 г, 3.3 ммоль) і оцтової кислоти (1.7 мл, 30 ммоль) перемішують за кімнатної температури впродовж 10 год. Розчин виливають у воду (100 мл), нейтралізують $NaHCO_3$ і екстрагують продукт CH_2Cl_2 (3×25 мл). Органічний розчин промивають водою (3×15 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник випарюють у вакуумі, залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент CH_2Cl_2.

1-Метил-4-тетрафлюороетилокси-3-феніл-1Н-піразол 3.11. Вихід 0.37 г (45%). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.91 (с, 3 H, CH_3), 5.92 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.31–7.51 (м, 6 H, ArH + CH Pyr). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.58 (с, 2 F, CF_2), –137.03 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 274 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 52.63; H, 3.56; N, 10.34. $C_{12}H_{10}F_4ON_2$. Обчислено, %: C, 52.56; H, 3.68; N, 10.22.

1-Метил-4-тетрафлюороетилокси-5-феніл-1Н-піразол 3.12. Вихід 0.37 г (45%). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.81 (с, 3 H, CH_3), 5.75 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.31–7.51 (м, 6 H, ArH + CH Pyr). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –89.98 (с, 2 F, CF_2), –137.03 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 274 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 52.69; H, 3.53; N, 10.31. $C_{12}H_{10}F_4ON_2$. Обчислено, %: C, 52.56; H, 3.68; N, 10.22.

Взаємодія єнамінону 3.6в з метилгідразином в піридині. 1-Метил-4-тетрафлюороетилокси-3-феніл-1Н-піразол 3.9. До розчину єнамінону **3.6в** (3.09 г, 10 ммоль) в піридині (12 мл) при температурі 5–10 ^oC по краплям додають розчин метилгідразину (0.5 г, 11 ммоль) в піридині (3 мл). Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують впродовж 24 год (за даними ЯМР ^{19}F спектроскопії конверсія становить приблизно 70%). Додають по краплям ще 0.17 г (3.71 ммоль) метилгідразину і перемішують при кімнатній температурі 24 год. Виливають реакційну суміш у воду (100 мл). Продукт екстрагують МТБЕ (5×30 мл). Органічний екстракт промивають водою (3×30 мл), 5%-вим розчином соляної кислоти (3×20 мл) і водою (2×30 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі водоструминного насосу, залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент гексан / EtOAc = 10/1. Вихід 2.34 г (80%).

1-Метил-4-трифлюорометокси-3-феніл-1Н-піразол (3.14). До розчину єнамінону **3.6в** (2.59 г, 10 ммоль) в піридині (12 мл) при температурі 5–10 ^oC по краплям додають розчин метилгідразину (0.55 г, 12 ммоль) в

піридині (3 мл). Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують впродовж 8 год. Додають по краплям ще 0.5 г (10 ммоль) метилгідразину і перемішують при кімнатній температурі 12 год. Виливають реакційну суміш у воду (100 мл). Продукт екстрагують гексаном (5×20 мл). Органічний екстракт промивають водою (2×15 мл), 3%-вим розчином соляної кислоти (2×10 мл) і водою (3×15 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі водоструминного насосу, залишок переганяють у глибокому вакуумі (0.05 мм рт. ст.). Продукт містить приблизно 10% домішок (за даними спектроскопії ЯМР ^{19}F і ^{1}H), від яких продукт відділяють хроматографією на колонці з SiO_2, елюент: спочатку гексан, потім гексан / EtOAc = 20/1. Вихід 1.48 г (61%). R_f = 0.2 (гексан), 0.5 (гексан / EtOAc = 10/1). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.85 (с, 3 H, CH_3), 7.32–7.46 (м, 4 H, 3 ArH + 5′-CH), 7.87 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, ArH). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –61.4 (с, CF_3). GC-MS: *m/z* =242 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 54.58; H, 3.83; N, 11.52. $C_{11}H_9F_3ON_2$. Обчислено, %: C, 54.55; H, 3.75; N, 11.57.

1-Метил-3-*трет*-бутил-4-трифлюорометокси-1H-піразол 3.15. До розчину єнамінону **3.13** (2.39 г, 10 ммоль) в піридині (10 мл) при температурі 0 °C по краплям додають метилгідразин (0.74 г, 16 ммоль). Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують впродовж 48 год. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C і додають по краплям ще 0.28 г (6 ммоль) метилгідразину. Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують впродовж 24 год. Виливають реакційну суміш у воду (10 мл). Продукт екстрагують пентаном (6×30 мл). Органічний екстракт промивають водою (3×15 мл), 3%-вим розчином соляної кислоти (3×10 мл) і водою (3×15 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють, залишок переганяють у вакуумі (20 мм рт. ст.). Вихід 1.40 г (63%). Т. кип. 60–65 °C (20 мм рт. ст.). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 1.31 (с, 9 H, 3 CH_3), 3.76 (с, 3 H, NCH_3), 7.28 (с, 1 H, CH). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –60.3

(с, CF_3). Знайдено, %: C, 48.72; H, 5.97; N, 12.54. $C_9H_{13}F_3ON_2$. Обчислено, %: C, 48.65; H, 5.90; N, 12.61.

Взаємодія єнамінону 3.6а з 3-аміно-5-метилпіразолом в льодяній оцтовій кислоті. До розчину єнамінону **3.6а** (2.91 г, 10 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (5 мл) при температурі 60 ^{o}C додають по краплям розчин 3-аміно-5-метилпіразолу (0.97 г, 10 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (2 мл) і перемішують впродовж 7 год. Реакційну суміш виливають у воду (50 мл) і нейтралізують $NaHCO_3$. Продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3×25 мл). Органічний розчин промивають водою і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі водоструминного насосу. Одержують 2.44 г (73%) суміші ізомерів **3.16** і **3.17** у співвідношенні 3 : 1 (за даними спектроскопії ЯМР ^{19}F і ^{1}H), які не вдалося розділити кристалізацією, сублімацією та колонковою хроматографією.

Взаємодія єнамінону 3.6а з 3-аміно-5-метилпіразолом в піридині. Суміш єнамінону **3.6а** (2.91 г, 10 ммоль) і 3-аміно-5-метилпіразолу (0.97 г, 10 ммоль) в піридині (150 мл) кип'ятять впродовж 44 год (хід реакції контролюють за допомогою спектроскопії ЯМР ^{19}F). Розчинник випаровують у вакуумі, залишок розчиняють в циклогексані (100 мл). Органічний розчин промивають водою (3×15 мл), 5%-вим розчином соляної кислоти (3×10 мл) і водою (3×15 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі водоструминного насосу, залишок кристалізують з гексану. Вихід 1.85 г (58%).

2-Метил-7-феніл-6-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)піразоло[1,5-а]піримідин (3.16). Вихід 1.83 г (55%). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 2.48 (с, 3 H, CH_3), 5.68 (т.т, J_{HF} = 52.4, 2.3 Гц, 1 H, CHF_2), 6.61 (с, 1 H, ArH), 7.52–7.57 (м, 3 H, ArH), 7.71–7.75 (м, 2 H, ArH), 8.51 (с, 1 H, ArH). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: -88.27 (с, 2 F, CF_2), –136.97 (д, J_{FH} = 52.6 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 325 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 55.53; H, 3.48; N, 12.84. $C_{15}H_{11}F_4N_3O$. Обчислено, %: C, 55.39; H, 3.41; N, 12.92.

2-Метил-5-феніл-6-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)піразоло[1,5-а]піримідин (3.17). Вихід 0.61 г (18%). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 2.54 (с, 3 H, CH_3), 5.78 (т.т, J_{HF} = 52.4, 2.3 Гц, 1 H, CHF_2), 6.55 (с, 1 H, ArH), 7.46–7.49 (м, 3 H, ArH), 7.81–7.84 (м, 2 H, ArH), 8.69 (с, 1 H, ArH). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –88.71 (с, 2 F, CF_2), –136.73 (д, J_{FH} = 52.6 Гц, 2 F, CHF_2).

Загальна методика синтезу ізоксазолів (3.19а,б). Суміш відповідного єнамінону **3.6а,б** (5 ммоль) і гідроксиламін гідрохлориду (0.7 г, 10 ммоль) в етанолі (20 мл) кип'ятять 10 год. Розчинник відганяють у вакуумі, залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (75 мл). Органічний розчин промивають водою (3×15 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник випарюють у вакуумі, до залишку додають бензен (60 мл) і PTSA (0.86 г, 5 ммоль). Суміш кип'ятять з насадкою Діна-Старка до припинення виділення води (приблизно 15 год). Розчинник відганяють у вакуумі, а залишок розчиняють в МТБЕ (150 мл). Органічний розчин промивають насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (3×10 мл) і водою (3×25 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують, залишок переганяють у вакуумі.

5-Феніл-4-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)ізоксазол (3.19а). Вихід 0.91 г (70%), світло-жовта олія, Т. кип. 73–75 ^{o}C (0.3 мм рт. ст.). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.97 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.48–7.50 (м, 3 H, ArH), 7.83–7.86 (м, 2 H, ArH), 8.56 (т, J_{HF} = 1.8 Гц, 1 H, 3′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.3 (т.т, J_{CF} = 252.5, 40.6 Гц, CHF_2), 116.4 (т.т, J_{CF} = 275.3, 29.2 Гц, CF_2), 126.5, 127.5, 128.9, 129.6, 130.5, 149.1, 155.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –91.13 (с, 2 F, CF_2), –137.17 (д, J_{FH} = 52.2 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 261 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 50.69; H, 2.70; N, 5.20. $C_{11}H_7F_4O_2N$. Обчислено, %: C, 50.57; H, 2.68; N, 5.36.

5-Феніл-4-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)ізоксазол (3.19б). Вихід 1.14 г (82%), світло-жовта олія, Т. кип. 78–80 ^{o}C (0.4 мбар). Спектр ^{1}H ЯМР

(300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.31 (д.т, J_{HF} = 48.2, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 7.47–7.49 (м, 3 H, ArH), 7.85–7.87 (м, 2 H, ArH), 8.58 (т, J_{HF} = 1.2 Гц, 1 H, 3′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 94.4 (д.т, J_{CF} = 252.1, 40.5 Гц, CHClF), 118.2 (т.д, J_{CF} = 274.3, 26.4 Гц, CF_2), 126.5, 127.6, 128.9, 129.9, 130.5, 149.0, 155.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –87.14 (с, 1 F, CF), –87.20 (с, 1 F, CF), –154.55 (д, J_{FH} = 48.2 Гц, 1 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 279 [M(^{37}Cl)]$^+$, 277 [M (^{35}Cl)]$^+$. Знайдено, %: C, 47.68; H, 2.61; N, 4.93; Cl, 12.72. $C_{11}H_7F_3O_2NCl$. Обчислено, %: C, 47.57; H, 2.52; N, 5.05; Cl, 12.79.

2,4-Дифеніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)піримідин (3.20). Суміш бензамідину (0.9 г, 7.5 ммоль), єнамінону **3.6а** (1.45 г, 5 ммоль) і льодяної оцтової кислоти (0.43 мл, 7.5 ммоль) в діоксані (5 мл) кип’ятять впродовж 65 год. Реакційну суміш охолоджують і додають 50 мл води. Продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органічний розчин промивають розчином 0.63 г (7.5 ммоль) $NaHCO_3$ в 15 мл води і водою (3×25 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент гексан / EtOAc = 50/1. Вихід 1.3 г (75%), біла кристалічна речовина, Т. топл. 64 ^{o}C. R_f = 0.3. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.89 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, CHF_2), 7.50–7.54 (м, 6 H, ArH), 8.05–8.08 (м, 2 H, ArH), 8.51–8.54 (м, 2 H, ArH), 8.80 (с, 1 H, 6′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.4 (т.т, J_{CF} = 252.5, 40.9 Гц, CHF_2), 116.6 (т.т, J_{CF} = 275.1, 29.3 Гц, CF_2), 128.4, 128.5, 128.7, 129.6, 130.8, 131.0, 134.5, 136.7, 140.2, 151.8, 158.4, 162.4. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –89.28 (с, 2 F, CF_2), –138.55 (д, J_{FH} = 52.4 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 348 [M]$^+$. Знайдено, %: C, 62.25; H, 3.56; N, 8.13. $C_{18}H_{12}F_4N_2O$. Обчислено, %: C, 62.07; H, 3.45; N, 8.05.

Загальна методика синтезу піримідинів (3.21а-г). Суміш відповідних єнамінонів **3.6а-г** (5 ммоль) і формамідин ацетату (0.78 г, 7.5 ммоль) перемішують за температури 115 ^{o}C впродовж 7 год. Реакційну суміш охо-

лоджують до кімнатної температури і додають 50 мл води. Продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органічний розчин промивають насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (2×20 мл) і водою (3×25 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент гексан / CH_2Cl_2 = 1/1.

4-Феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)піримідин (3.21а). Вихід 1.2 г (88%), світло-жовта олія. R_f = 0.2. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.87 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.48–7.51 (м, 3 H, ArH), 7.92–7.95 (м, 2 H, ArH), 8.76 (с, 1 H, 6′-CH), 9.17 (с, 1 H, 2′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.3 (т.т, J_{CF} = 252.6, 40.9 Гц, CHF_2), 116.5 (т.т, J_{CF} = 276.0, 29.4 Гц, CF_2), 128.5, 129.4, 130.9, 133.8, 141.8, 151.3, 156.4, 158.7. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –87.84 (с, 2 F, CF_2), –137.03 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 272 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 52.86; H, 3.06; N, 10.23. $C_{12}H_8F_4N_2O$. Обчислено, %: C, 52.94; H, 2.94; N, 10.29.

4-Феніл-5-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)піримідин (3.21б). Вихід 1.2 г (85%), світло-жовта олія. R_f = 0.1. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.21 (д.т, J_{HF} = 48.2, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 7.49–7.51 (м, 3 H, ArH), 7.92–7.95 (м, 2 H, ArH), 8.77 (с, 1 H, 6′-CH), 9.17 (с, 1 H, 2′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 94.6 (д.т, J_{CF} = 252.5, 40.7 Гц, CHClF), 118.4 (т.д, J_{CF} = 275.1, 26.5 Гц, CF_2), 128.5, 129.5, 130.8, 133.8, 142.1, 151.3, 156.3, 158.7. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –83.65 (д, J_{FH} = 4.8 Гц, 2 F, CF_2), –154.01 (д.т, J_{FH} = 48.2, 12.8 Гц, CHClF). GC-MS: *m/z* = 290 $[M(^{37}Cl)]^+$, 288 $[M(^{35}Cl)]^+$. Знайдено, %: C, 50.04; H, 2.85; N, 9.59; Cl, 12.37. $C_{12}H_8F_3N_2ClO$. Обчислено, %: C, 49.91; H, 2.77; N, 9.71; Cl, 12.31.

4-Феніл-5-трифлюорометоксипіримідин (3.21в). Вихід 0.62 г (52%), світло-жовта олія. R_f = 0.1. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 7.49–7.53 (м, 3 H, ArH), 7.97–8.00 (м, 2 H, ArH), 8.74 (с, 1 H, 6′-CH), 9.19 (с, 1 H, 2′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 120.3 (кв, J_{CF} = 261.2 Гц, CF_3), 128.7, 129.4, 131.1, 133.6, 142.0, 150.7, 156.7, 158.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188

МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –59.78 (с, CF_3). GC-MS: *m/z* = 240 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 55.12; H, 3.10; N, 11.61. $C_{11}H_7F_3N_2O$. Обчислено, %: C, 55.0; H, 2.92; N, 11.67.

5-Пентафлюороетокси-4-фенілпіримідин (3.21г). Вихід 0.65 г (45%), світло-жовта олія. R_f = 0.1. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 7.45–7.53 (м, 3 H, ArH), 7.92–7.94 (м, 2 H, ArH), 8.75 (с, 1 H, 6′-CH), 9.20 (с, 1 H, 2′-CH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 114.3 (т.кв, J_{CF} = 278.4, 42.8 Гц, CF_2), 116.4 (кв.т, J_{CF} = 284.9, 42.9 Гц, CF_3), 128.5, 129.4, 131.0, 133.5, 141.4, 151.4, 156.9, 158.9. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –86.23 (с, 3 F, CF_3), –87.76 (с, 2 F, CF_2). GC-MS: *m/z* = 290 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 49.74; H, 2.45; N, 9.51.$C_{12}H_7F_5N_2O$. Обчислено, %: C, 49.66; H, 2.41; N, 9.66.

Загальна методика циклізації бромоацетофенонів (3.22а-д) з тіосечовиною. Суміш відповідного ацетофенону **3.22а-д** (2 ммоль) і тіосечовини (0.17 г, 2.2 ммоль) перемішують за температури 25 ºС впродовж 8 год (48 год для **3.23д**) в суміші діоксану (15 мл) і води (5 мл). До реакційної суміші додають розчин $NaHCO_3$ (0.17 г, 2 ммоль) у воді (10 мл). Продукт у вигляді осаду відфільтровують, промивають водою і сушать у вакуумі.

4-Феніл-5-трифлюорометокситіазол-2-іламін (3.23а). Вихід 0.50 г (96%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 80 ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 7.33 (уш. с, 2 H, NH_2), 7.35 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 7.45 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.75 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 120.9 (кв, J_{CF} = 259.0 Гц, CF_3), 127.6, 127.8, 128.6, 129.0, 132.6, 139.4, 161.8. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –61.2 (с, CF_3). GC-MS: *m/z* = 260 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 46.33; H, 2.88; N, 10.77; S, 12.29. $C_{10}H_7F_3N_2OS$. Обчислено, %: C, 46.15; H, 2.71; N, 10.76; S, 12.32.

4-Феніл-5-пентафлюороетокситіазол-2-іламін (3.23б). Вихід 0.62 г (100%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 90 ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 7.32–7.38 (м, 3 H, 2 ArH + NH_2), 7.43 (т, J_{HH} = 7.6 Гц,

2 H, 2 ArH), 7.70 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 113.9 (т.кв, J_{CF} = 275.4, 41.9 Гц, CF_2), 116.1 (кв.т, J_{CF} = 284.9, 43.3 Гц, CF_3), 125.6, 127.1, 128.2, 128.4, 132.1, 139.5, 161.7. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –85.6 (с, 3 F, CF_3), –90.5 (с, 2 F, CF_2). GC-MS: *m/z* = 310 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 42.65; H, 2.32; N, 9.02; S, 10.44. $C_{11}H_7F_5N_2OS$. Обчислено, %: C, 42.59; H, 2.27; N, 9.03; S, 10.33.

4-Феніл-5-гептафлюороізопропілокситіазол-2-іламін (3.23в). Вихід 0.71 г (99%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 98 ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 7.30 (уш. с, 2 H, NH_2), 7.34 (т, J_{HH} = 7.4 Гц, 1 H, ArH), 7.42 (т, J_{HH} = 7.4 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.71 (д, J_{HH} = 7.4 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 102.3 (д.септ, J_{CF} = 254.2, 36.4 Гц, CF), 118.2 (кв.д, J_{CF} = 290.0, 35.2 Гц, CF_3), 127.8, 128.4, 128.7, 129.5, 132.7, 138.7, 161.6. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –79.1 (с, 6 F, 2 CF_3), –139.1 (с, 1 F, CF). GC-MS: *m/z* = 360 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 40.03; H, 2.06; N, 7.77; S, 8.99. $C_{12}H_7F_7N_2OS$. Обчислено, %: C, 40.01; H, 1.96; N, 7.78; S, 8.90.

4-Феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол-2-іламін (3.23г). Вихід 0.56 г (96%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 57 ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 5.86 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.22 (уш.с, 2 H, NH_2), 7.32 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 1 H, ArH), 7.41 (т, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, ArH), 7.76 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 108.1 (т.т, J_{CF} = 250.2, 40.2 Гц, CHF_2), 117.1 (т.т, J_{CF} = 274.1, 28.9 Гц, CF_2), 127.3, 127.1, 128.3, 128.8, 132.8, 138.7, 161.8. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: -91.1 (с, 2 F, CF_2), –137.1 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 292 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 45.35; H, 2.92; N, 9.49; S, 11.10. $C_{11}H_8F_4N_2OS$. Обчислено, %: C, 45.21; H, 2.76; N, 9.59; S, 10.97.

4-Феніл-5-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)тіазол-2-іламін (3.23д). Вихід 0.61 г (99%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 64 ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 7.30–7.48 (м, 6 H, NH_2 + 3 ArH + CHClF), 7.78 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ,

м.ч.: 95.2 (д.т, J_{CF} = 247.9, 39.1 Гц, CHClF), 119.0 (т.д, J_{CF} = 273.5, 25.2 Гц, CF_2), 127.6, 127.8, 128.5, 128.8, 132.3, 138.2, 162.0. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –86.2 (с, 2 F, CF_2), –155.3 (д, J_{FH} = 48.2 Гц, 1 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 310 [M (^{37}Cl)]$^+$, 308 [M (^{35}Cl)]$^+$. Знайдено, %: C, 43.00; H, 2.80; Cl, 11.49; N, 9.22; S, 10.22. $C_{11}H_8ClF_3N_2OS$. Обчислено, %: C, 42.80; H, 2.61; Cl, 11.48; N, 9.07; S, 10.39.

Феніл-[4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол-2-іл]-амін (3.24). Суміш ацетофенону **3.22a** (0.50 г, 1.6 ммоль) і *N*-фенілтіосечовини (0.27 г, 1.8 ммоль) перемішують за температури 25 ºC впродовж 8 год в суміші діоксану (10 мл) і води (10 мл). До реакційної суміші додають розчин $NaHCO_3$ (0.13 г, 1.6 ммоль) в 10 мл води. Продукт у вигляді осаду відфільтровують, промивають водою і сушать у вакуумі. Вихід 0.56 г (96%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 107 ºC. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.87 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.04 (т, J_{HH} = 7.2 Гц, 1 H, ArH), 7.22–7.38 (м, 8 H, NH + 7 ArH), 7.78 (д, J_{HH} = 7.6 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 108.1 (т.т, J_{CF} = 249.2, 40.2 Гц, CHF_2), 117.1 (т.т, J_{CF} = 274.1, 28.9 Гц, CF_2), 117.9, 122.4, 127.7, 128.7, 128.9, 129.1, 129.6, 132.5, 139.2, 141.0, 156.8. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.9 (с, 2 F, CF_2), –137.1 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 368 [M]$^+$. Знайдено, %: C, 55.35; H, 3.35; N, 7.74; S, 8.57. $C_{17}H_{12}F_4N_2OS$. Обчислено, %: C, 55.43; H, 3.28; N, 7.60; S, 8.70.

[3-Метил-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-3H-тіазол-2-іліден]-феніламін (3.25). Суміш ацетофенону **3.22a** (0.50 г, 1.6 ммоль) і *N*-метил-*N′*-фенілтіосечовини (0.30 г, 1.8 ммоль) перемішують за температури 80 ºC впродовж 6 год в суміші діоксану (20 мл) і води (10 мл). До реакційної суміші додають розчин $NaHCO_3$ (0.13 г, 1.6 ммоль) у воді (10 мл). Продукт у вигляді осаду відфільтровують, промивають водою і сушать у вакуумі. Вихід 0.61 г (100%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 99 ºC. Спектр ^{1}H

ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 3.21 (с, 3 H, CH_3), 5.57 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.00–7.09 (м, 3 H, 3 ArH), 7.29–7.35 (м, 4 H, 4 ArH), 7.40–7.52 (м, 3 H, 3 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 33.3 (с, CH_3), 107.6 (т.т, J_{CF} = 249.2, 40.2 Гц, CHF_2), 117.2 (т.т, J_{CF} = 274.1, 28.9 Гц, CF_2), 118.9, 121.4, 123.9, 127.2, 129.3, 130.1, 130.2, 130.3, 132.6, 151.2 154.1. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.8 (с, 2 F, CF_2), –137.7 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 382 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 56.63; H, 3.75; N, 7.40; S, 8.39.$C_{18}H_{14}F_4N_2OS$. Обчислено, %: C, 56.54; H, 3.69; N, 7.33; S, 8.39.

Циклізація бромоацетофенону (3.22a) з 2-меркаптобензімідазолом. Суміш ацетофенону **3.22a** (0.50 г, 1.6 ммоль) і 2-меркаптобензімідазолу (0.24 г, 1.6 ммоль) в діоксані (20 мл) перемішують за температури 90 ºС впродовж 18 год. До реакційної суміші додають розчин $NaHCO_3$ (0.13 г, 1.6 ммоль) у воді (10 мл). Водний шар відокремлюють і промивають EtOAc (5×25 мл). Органічні розчини об'єднують, промивають насиченим розчином солі (25 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі досуха і одержують продукт **3.26** (0.61 г, 100%) у вигляді світложовтого порошка. Спирт **3.26** розчиняють в CH_2Cl_2 (15 мл) і додають до отриманого розчину $SOCl_2$ (0.21 г, 1.8 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять 1 год, охолоджують до кімнатної температури, промивають 5%-вим водним розчином $NaHCO_3$ (5 мл) і водою (2×5 мл). Органічний шар сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі досуха і одержують безбарвну кристалічну речовину – сполуку **3.27** (0.64 г, 100 %). До хлоротіазоліну **3.27** додають розчин KOH (0.1 г, 1.8 ммоль) в етанолі (10 мл) і перемішують суміш 1 год за температури 25 ºС. Розчинник випаровують у вакуумі досуха, до залишку додають Et_2O (20 мл). Органічний розчин промивають водою (2×5 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник випаровують у вакуумі досуха і одержують бензімідазол **3.28** (0.53 г, 91 %).

3-Феніл-2-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-2,3-дигідро-бензо[4,5]імідазо[2,1-b]тіазол-3-ол (3.26). Одержаний у вигляді суміші діастереомерів у співвідношенні 1 : 3, Т. топл. 130–135 ºС. ІЧ-Спектр (табл. KBr) ν, $см^{-1}$: 2700

(OH), 3000 (OH); смуга поглинання (C=O) відсутня. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 5.20 (уш.с, 1 H, OH), {6.24* (т, J_{HF} = 52.8 Гц) і 6.60 (т, J_{HF} = 52.8 Гц) 1H, CHF_2}, 6.65–8.20 (м, 10 H, CH + 9 ArH). Сигнали мінорного ізомеру позначені *. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –89.5÷–93.0 (м, 2 F, CF_2), –138.0÷–139.5 (м, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 385 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C, 53.30; H, 3.35. $C_{17}H_{12}F_4N_2O_2S$. Обчислено, %: C, 53.13; H, 3.15.

3-Феніл-2-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-3-хлоро-2,3-дигідро-бензо-[4,5]імідазо[2,1-b]тіазол (3.27). Одержаний у вигляді суміші діастереомерів у співвідношенні 1 : 3, Т. топл. 87–90 ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 6.83 (д, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-4′H), 6.86 (т, J_{HF} = 52.8, Гц, 1 H, CHF_2), 7.16 (т, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-6′H), 7.20 (уш.с, 1 H, CH), 7.38 (т, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-5′H), 7.70–7.80 (м, 5 H, 5 ArH), 7.82 (д, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-7′H). Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: {–89.9 (д, J_{FF} = 146.0 Гц) і –90.1* (д, J_{FF} = 142.2 Гц) 1F, CF_2}, {–92.8 (д, J_{FF} = 146.0) і –93.2* (д, J_{FF} = 142.2 Гц) 1F, CF_2}, {–138.3* (д, J_{FH} = 52.4 Гц) і –138.6 (д, J_{FH} = 52.8 Гц) 2F, CHF_2}. Сигнали мінорного ізомеру позначені *. LC-MS: *m/z* = 405 $[M\ (^{37}Cl)+H]^+$, 403 $[M\ (^{35}Cl)+H]^+$. Знайдено, %: Cl, 9.00. $C_{17}H_{11}ClF_4N_2OS$. Обчислено, %: Cl, 8.80.

3-Феніл-2-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-бензо[4,5]імідазо[2,1-b]тіазол (3.28). Безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 110 ºС. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.80 (т, J_{HF} = 52.8, Гц, 1 H, CHF_2), 6.96 (д, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-4′H), 7.04 (т, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-6′H), 7.32 (т, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-5′H), 7.55–7.65 (м, 5 H, 5 ArH), 7.78 (д, J_{HH} = 8.1 Гц, 1 H, BIm-7′H). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.0 (т.т, J_{CF} = 251.3, 38.8 Гц, CHF_2), 111.5, 116.7 (т.т, J_{CF} = 277.5, 28.8 Гц, CF_2), 119.4, 121.1, 123.6, 125.5, 126.6, 129.1, 129.7, 130.2, 130.3, 130.7, 146.7, 150.2. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.6 (с, 2 F, CF_2), –137.8 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 367 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C, 55.64; H, 2.70; N, 7.62; S, 8.79. $C_{17}H_{10}F_4N_2OS$. Обчислено, %: C, 55.74; H, 2.75; N, 7.65; S, 8.75.

Загальна методика циклізації бромоацетофенонів (3.22а,б) з тіобензамідом. Суміш відповідного ацетофенону **3.22а,б** (2 ммоль), тіобензаміду (0.30 г, 2.2 ммоль) і $CaCO_3$ (0.2 г, 2 ммоль) в діоксані (10 мл) перемішують за температури 60 ºС впродовж 6 год. Розчинник випаровують у вакуумі досуха. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент гексан / CH_2Cl_2 = 1/1.

2,4-Дифеніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (3.29а). Вихід 0.40 г (56%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 67 ºС. R_f = 0.6. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.98 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.38 (т, J_{HH} = 7.2 Гц, 1 H, ArH), 7.45–7.52 (м, 5 H, 5 ArH), 7.92–7.97 (м, 2 H, 2 ArH), 7.99 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.4 (т.т, J_{CF} = 252.8, 40.2 Гц, CHF_2), 116.5 (т.т, J_{CF} = 276.6, 28.9 Гц, CF_2), 126.2, 127.9, 128.5, 128.6, 129.0, 130.5, 132.3, 133.4, 139.3, 144.5, 160.6. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.9 (с, 2 F, CF_2), –137.1 (д, J_{FH} = 52.4 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 353 $[M]^+$. Знайдено, %: C, 57.80; H, 3.34; N, 3.84; S, 8.99. $C_{17}H_{11}F_4NOS$. Обчислено, %: C, 57.79; H, 3.14; N, 3.96; S, 9.07.

2,4-Дифеніл-5-(1,1,2-трифлюоро-2-хлороетокси)тіазол (3.29б). Вихід 0.38 г (51%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 43 ºС. R_f = 0.5. Спектр ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.30 (д.т, J_{HF} = 48.2, 4.8 Гц, 1 H, CHClF), 7.37 (т, J_{HH} = 7.2 Гц, 1 H, ArH), 7.45–7.52 (м, 5 H, 5 ArH), 7.90–7.98 (м, 2 H, 2 ArH), 8.01 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 94.5 (д.т, J_{CF} = 252.5, 40.1 Гц, CHClF), 118.4 (т.д, J_{CF} = 275.4, 27.7 Гц, CF_2), 126.2, 128.0, 128.5, 128.6, 129.0, 130.5, 132.3, 133.4, 139.8, 144.5, 160.5. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.9 (с, 2 F, CF_2), –137.1 (д, J_{FH} = 48.2 Гц, 2 F, CHClF). GC-MS: *m/z* = 371 $[M\ (^{37}Cl)]^+$, 369 $[M\ (^{35}Cl)]^+$. Знайдено, %: C, 55.37; H, 3.18; N, 3.84; S, 8.66. $C_{17}H_{11}ClF_3NOS$. Обчислено, %: C, 55.22; H, 3.00; N, 3.79; S, 8.67.

РОЗДІЛ 4
ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-ФЕНІЛ-5-ТЕТРАФЛЮОРОЕТОКСИТІАЗОЛУ

Завдяки успішному тандему хімії гетероциклічних сполук і флюороорганічної хімії вдається досягнути ефективного вирішення задач сучасної медичної хімії та матеріалознавства. Основою цього є, з одного боку, широке різноманіття об'єктів хімії гетероциклічних сполук і, з іншого боку, можливість змінювати кислотно-основні властивості, конформаційні параметри, ліпофільність і метаболічну стабільність молекул шляхом введення Флюора і флюоровмісних замісників [1]. Так, наприклад, 6-полі- і перфлюороалкоксипохідні 2-амінобензотіазолу мають властивості нейропротекторних агентів [220], а 2-аміно-6-трифлюорометоксибензотіазол (Riluzole) успішно застосовується для лікування бокового аміотрофічного склерозу [4].

Поліфлюороалкоксильовані гетероциклічні сполуки заданої структури, крім зазначених вище методів (див. Розділ 1), можна одержати також модифікацією флюороалкоксильованих гетероциклів, і вивчення хімічних властивостей, наприклад, піразолів [147, 159] або піримідинів [59, 324] з ди- і трифлюорометоксигрупами показали, що такі замісники є стійкими в умовах широкого ряду перетворень. В той же час аналогічні перетворення тіазолів з флюороалкоксильними замісниками не досліджені.

В ряду поліфлюороалкоксильних замісників значний інтерес представляє тетрафлюороетоксильна група. Сполуки з таким замісником, здатні інгібувати активність (H^+/K^+)-АТФази [245, 325], можуть застосовуватися як інсектициди (гексафлюмурон), пестициди, протигрибкові препарати (тетраконазол) [3], а також мають властивості антиатеросклеротичних [3] і «антиглутаматних» [220] агентів.

Необхідно зазначити, що, на відміну від перфлюорованих замісників, завдяки наявності атому Гідрогену в тетрафлюороетоксильному фрагменті можливо співвідносити флюороалкоксигрупу з іншою частиною молекули за

даними спектрів ЯМР ^{1}H, що значно полегшує встановлення структури продуктів реакції. Разом з тим, за електронним впливом на бензенове кільце і стеричними ефектами група OCF_2CHF_2 близька до таких перфлюороалкоксильних замісників, як OCF_3 і OC_2F_5 [5, 220].

Таблиця 4.1. Електронні властивості флюороалкоксильних замісників.

Група	σ_m	σ_p	σ_I	σ_R	c*log*P
OCF_3	0.38	0.32	0.55	0.18	3.41
OC_2F_5	0.48	0.28	0.52	0.25	5.15
OCF_2CHF_2	0.34	0.25	0.39	0.14	4.16

У зв’язку з цим як модельний об’єкт для вивчення можливості модифікації флюороалкоксивмісних тіазолів ми обрали синтезований нами 2-аміно-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазол.

4.1. Властивості 2-аміно-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу

Відомо, що наявність аміногрупи в положенні 2 тіазолу дозволяє одержувати солі діазонію, подальші перетворення яких відкривають шлях до широкого ряду 2-заміщених похідних [307]. Ми дослідили можливість утворення солей діазонію з 2-амінотіазола **4.1** при дії натрій нітриту в оцтовій кислоті (метод А) та ізоамілового естеру нітритної кислоти в безводному ацетонітрилі (метод Б) (Схема 4.1). Генеровані таким чином солі діазонію були використані для одержання 2-галогенотіазолів і в реакції азосполучення.

Нами показано, що при діазотуванні тіазолу **4.1** натрій нітритом в оцтовій кислоті в присутності солей Купруму і відповідних джерел галогенід-аніонів (метод А) виходи 2-хлоро- (**4.2**) і 2-йодопохідних (**4.4**) невисокі – 28% і 20% відповідно. В той же час 2-бромотіазол **4.3** вдається одержати зі значно кращим виходом (56%) [326] (Схема 4.1).

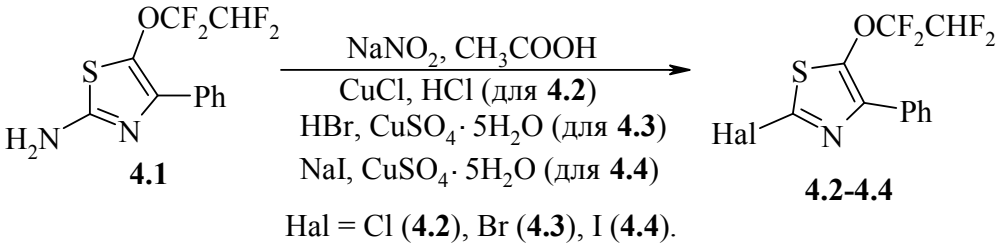


Схема 4.1

Використання ізоамілнітриту в безводному ацетонітрилі і відповідних галогенідів тетра(*н*-бутил)амонію (метод Б) приводить до збільшення виходу йодозаміщеного продукту **4.4** до 51%, однак вихід бромопохідної тіазолу **4.3** знижується до 37% [326] (Схема 4.2).

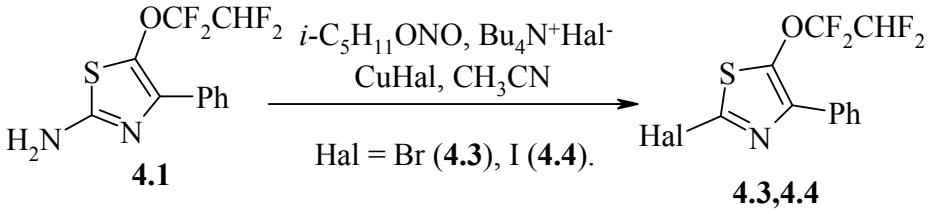


Схема 4.2

2-Галогенотіазоли **4.2** і **4.3** – прозорі безбарвні рідини, а 2-йодотіазол **4.4** – кристалічна речовина світло-жовтого кольору.

При діазотуванні 2-амінотіазолу **4.1** ізоамілнітритом і подальшій взаємодії з *N,N*-диметиланіліном утворюється складна суміш продуктів, а вихід азобарвника **4.5** складає 11%. Проведення реакції з використанням нітрозилсірчаної кислоти (по аналогії з методикою, наведеною в роботі [229]) дозволило одержати сполуку **4.5** з виходом 36%, при цьому цільовий продукт легко виділити з реакційної суміші (Схема 4.3) [326].

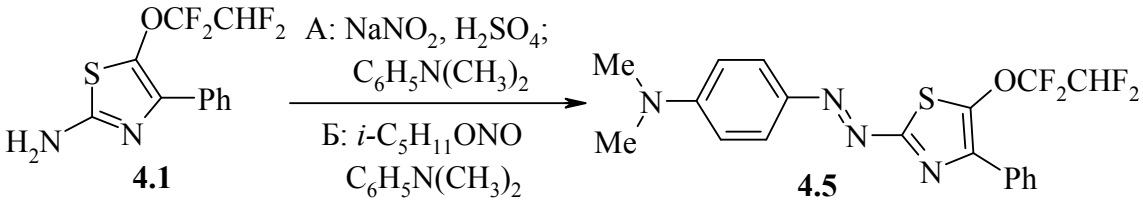


Схема 4.3

Одержаний азобарвник **4.5** представляє собою кристалічну речовину темно-червоного кольору, погано розчиняється у воді й багатьох органічних

розчинниках (діоксан, метанол, етанол, ацетон, ДМСО), добре розчинний в ацетонітрилі.

Слід звернути увагу, що, незважаючи на значне осмолення, в усіх випадках деструкція флюороалкоксильного замісника, згідно даних спектрів ЯМР ^{19}F реакційних сумішей, не спостерігається.

Ми дослідили можливість одержання амідів і сульфамідів з 2-аміно-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу і відповідних ацил- і сульфохлоридів. Відомо, що при взаємодії 2-амінотіазолів з ацил- або сульфонілгалогенідами можливе утворення продуктів заміщення як по екзо-, так і по ендоциклічному атому Нітрогену [307, 327-329].

Нами встановлено, що сполука **4.1** легко взаємодіє з бензоїл хлоридом в присутності Et_3N і ДМАП з утворенням з високим виходом продукту ацилювання по екзоциклічному атому Нітрогену (**4.6**) [326] (Схема 4.4). Важливо підкреслити, що, незважаючи на основність реакційного середовища, флюороалкоксильна група зберігається.

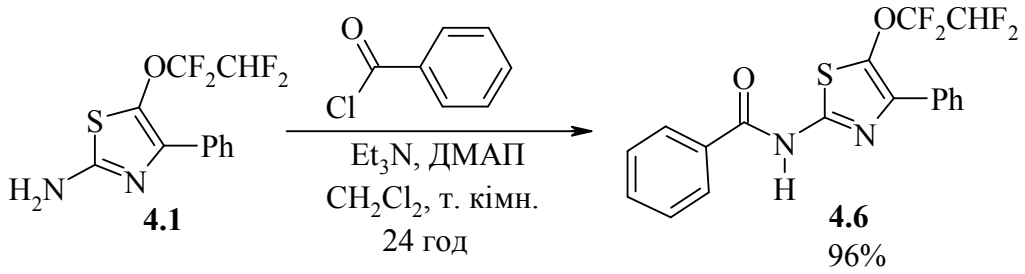


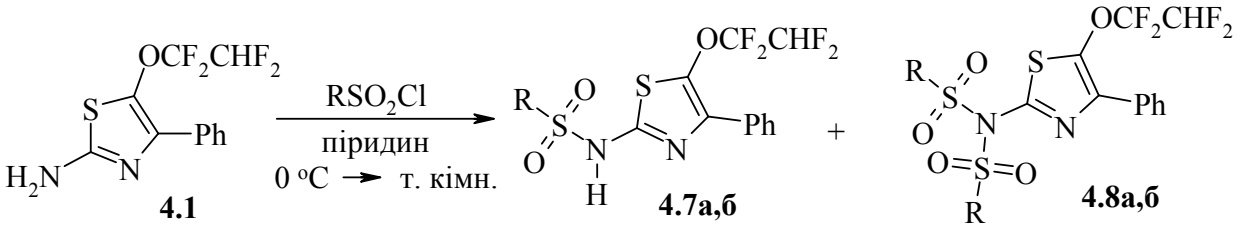
Схема 4.4

Особливості молекулярної і кристалічної структури сполуки **4.6** були досліджені методом РСА. Загальний вигляд молекули сполуки **4.6** представлено на рисунку 4.1.

В кристалі виявлено дві симетрично незалежні молекули **4.6A** і **4.6B**, які відрізняються за геометричними характеристиками. Так, діедральні кути між площинами центрального тіазольного циклу і фенільних замісників C(5–10) і C(11–16) становлять 32.32 і 21.50° для **4.6A** і 45.28 і 36.07° для **4.6B**. Атом N(2) для обох молекул має плоско-тригональну конфігурацію (суми валентних кутів становлять 360.0(7)° і 360.0(9)° для **4.6A** і **4.6B** відповідно).

Рис. 4.1. Просторовий вигляд молекули сполуки **4.6**.

Взаємодією тетрафлюороетокситіазолу **4.1** з сульфонілгалогенідами в еквімолярному співвідношенні в піридині нами одержані відповідні *N*-моносульфонілтіазоли (**4.7**) з виходом 76–80%. Однак при дії подвійного надлишку RSO_2Cl утворюється суміш *N*-моно- (**4.7**) та *N,N*-дисульфонілпохідних (**4.8**) тіазолу з загальним виходом 76–90.5% [326] (Схема 4.5).



R = CH_3 (**а**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**б**).

Схема 4.5

Необхідно наголосити, що утворюються продукти заміщення тільки по екзоциклічному атому Нітрогену. В усіх випадках продукти деструкції групи OCF_2CHF_2 не спостерігалися навіть в спектрах ЯМР ^{19}F реакційних сумішей.

Одержані сульфаміди **4.7а,б** і **4.8а,б** – стійкі при зберіганні безбарвні кристалічні речовини.

Особливості молекулярної і кристалічної структури сполук **4.8а** і **4.8б** були досліджені методом РСА. Загальний вигляд молекул сполук **4.8а** і **4.8б** представлено на рисунках 4.2 і 4.3.

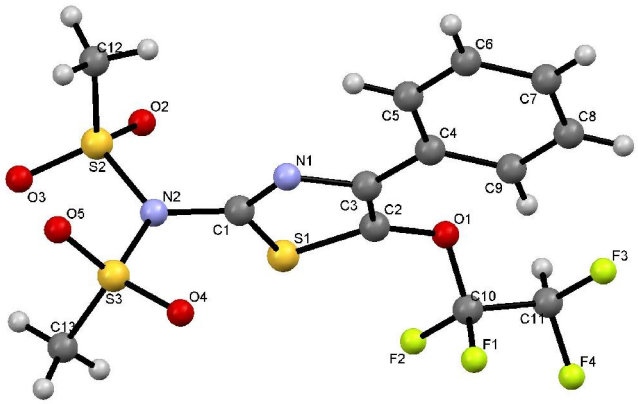


Рис. 4.2. Просторовий вигляд молекули сполуки **4.8а**.

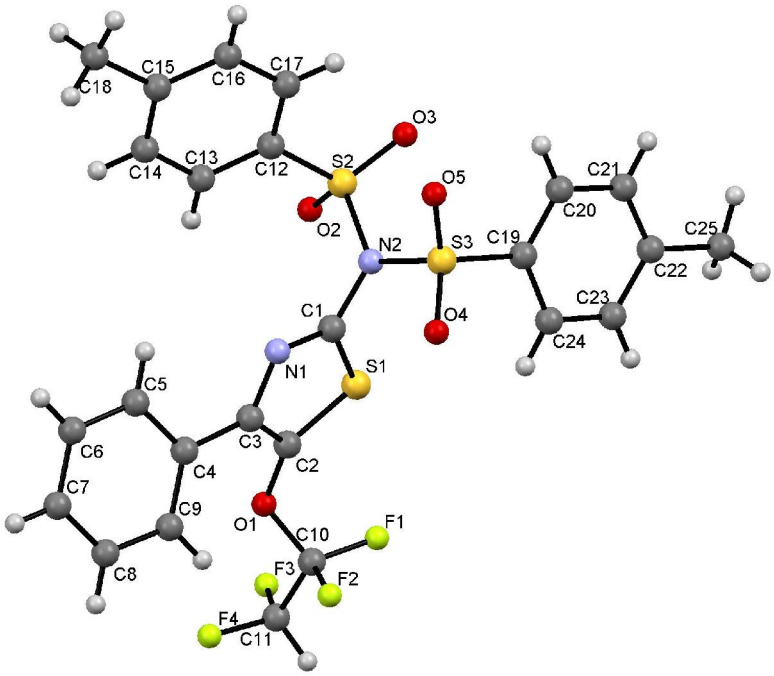


Рис. 4.3. Просторовий вигляд молекули сполуки **4.8б**.

В обох молекулах в силу стеричних умов тіазольний (плоский в межах 0.006 (**4.8а**) і 0.007 (**4.8б**) Å) і сполучений з ним фенільний цикли некопланарні – двогранні кути між їхніми площинами становлять 13.3° для **4.8а** і 27.3° для **4.8б**. Атом Нітрогену N(2) має плоско-тригональну конфігурацію (сума валентних кутів становить 359.4(8)° (**4.8а**) і 359.9(5)° (**4.8б**)). Діедральні кути між площинами центрального п’ятичленного циклу і

замісника C(12–17), тіазолу і C(19–24), кілець C(12–17) і C(19–24) в **4.8б** складають відповідно 25.5, 20.7 і 28.7°.

Нами встановлено, що в умовах реакції Ульмана [330] (кип'ятіння в діоксані в присутності CuI, K_2CO_3 і диметилетилендіаміну) взаємодія аміно-тіазола **4.1** з йодобензеном не приводить до утворення 4-феніл-2-феніламіно-5-тетрафлюороетокситіазолу (Схема 4.6).

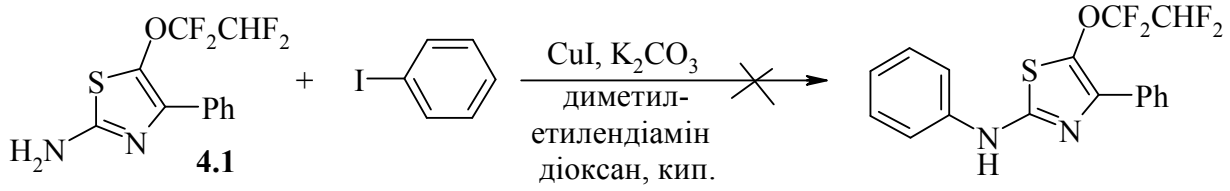


Схема 4.6

При цьому відбувається осмолення і спостерігається деструкція тетрафлюороетоксигрупи, про що свідчать сигнали в області –122.4 ÷ –124.8 м.ч. в спектрах ЯМР ^{19}F реакційної суміші.

4.2. Властивості 2-бромо-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу

2-Галогенозаміщені похідні тіазолу є зручними вихідними сполуками для подальшої модифікації тіазольного кільця по другому положенню [307]. Відомо, що атом галогену в положенні 2 може бути заміщений атомом Гідрогену [331]. Нами показано, що при відновленні 2-бромотіазолу **4.3** воднем в присутності Pd/C з високим виходом утворюється 2-H-тіазол **4.10**, а флюороалкоксильна група при цьому зберігається [326] (Схема 4.7).

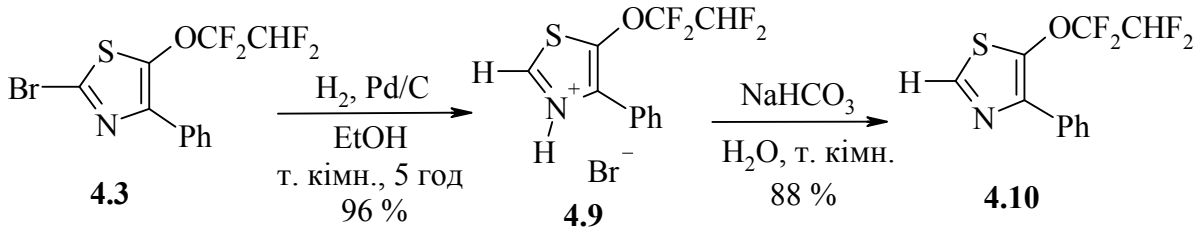


Схема 4.7

2-Галогенотіазоли здатні взаємодіяти з нуклеофільними реагентами з утворенням відповідних продуктів заміщення [307, 332]. При введенні тіазолу **4.3** в реакцію з натрій *п*-ацетиламінотіофенолятом з хорошим

виходом одержано безбарвну кристалічну речовину – сульфід **4.11**, при цьому деструкція флюороалкоксигрупи не спостерігається [326] (Схема 4.8).

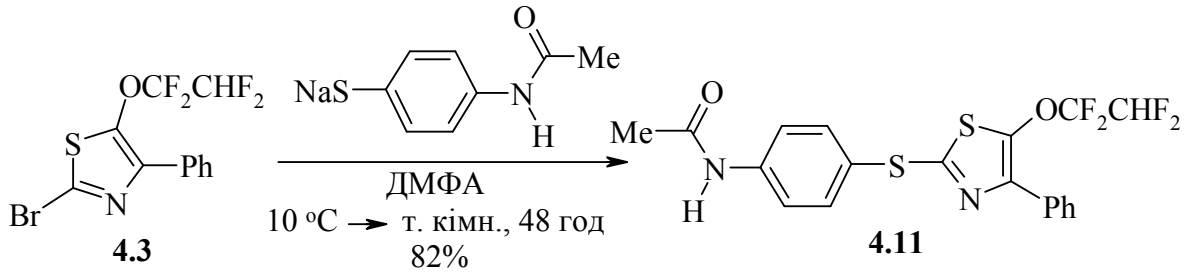


Схема 4.8

Одним з методів функціоналізації тіазольного циклу є використання металоорганічних сполук. Відомо, що з 2-галогенотіазолів можуть бути одержані і використані для подальших перетворень відповідні реактиви Гриньяра [307]. Ми дослідили можливість утворення магнійорганічних сполук, виходячи з 2-бромо-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу **4.3** та *i*-PrMgCl. Нами показано, що реакція відбувається легко в розчині ТГФ. Після додавання електрофільного реагента – бензальдегіду – з високим виходом виділено спирт **4.12** [326] (Схема 4.9).

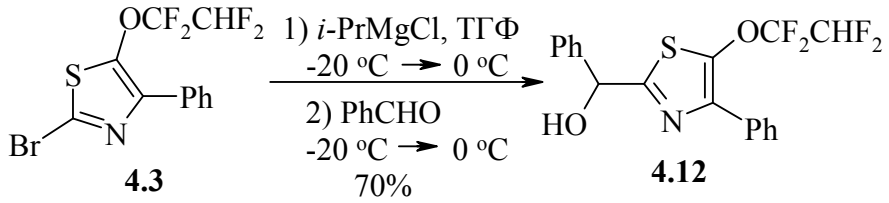


Схема 4.9

При використанні в цій реакції в якості електрофільного реагента ДМФА утворюється альдегід **4.13** [326] (Схема 4.10).

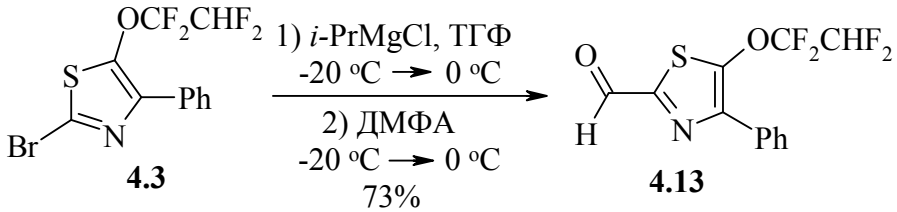


Схема 4.10

Слід зазначити, що продукти деструкції флюороалкоксильної групи не виявлені навіть в спектрах ЯМР ^{19}F реакційної суміші, незважаючи на те, що замісник OCF_2CHF_2 мість досить кислий атом Гідрогену.

Синтезовані флюороалкоксивмісні спирт **4.12** і альдегід **4.13** – кристалічні речовини світло-жовтого кольору, які є стійкими при зберіганні.

Таким чином, нами досліджено хімічні властивості 2-аміно-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу і можливість функціоналізації за участю аміногрупи. Одержано 2-галогенопохідні і здійснено їх подальшу модифікацію шляхом нуклеофільного заміщення або при дії реактивів Гриньяра. Показано стійкість замісника OCF_2CHF_2 по відношенню до кислого і основного середовища, каталітичного гідрування і до дії магнійорганічних реагентів.

Експериментальна частина

Реакції, чутливі до вологи, проводились в атмосфері аргону. В роботі використовувалися дистильована вода, безводні ТГФ, діоксан (переганяли над сплавом Na/K), CH_3CN і CH_2Cl_2 (переганяли над P_2O_5), ДМФА (переганяли над BaO), свіжоперегнаний піридин.

В роботі використаний *i*-PrMgCl (2.0 моль/л розчин в ТГФ, Sigma-Aldrich).

Для колонкової хроматографії використовували силікагель Kieselgel silica gel 60 (Merck). Протікання реакцій контролювалося методом ТШХ на алюмінієвих пластинах з силікагелем Kieselgel 60 F254 (Merck).

Спектри ^{1}H ЯМР реєстрували на приладі Varian VRX-300 (300 МГц), ^{13}C ЯМР – на приладі Bruker Avance DRX-500 (125.75 МГц), ^{19}F ЯМР – на Varian Gemini-200(188 МГц). Хімічні зсуви наведені в м.ч. відносно ТМС (для ^{1}H і ^{13}C ЯМР) і CCl_3F (для ^{19}F ЯМР) як внутрішніх стандартів. УФ-Спектри зареєстровані спектрофотометром Shimadzu UV-3100. Хромато-масспектри реєстрували на приладах Hewlett–Packard HP GC/MS 5890/5972 (EI, 70 eB) (GC/MS) та Agilent 1100 LC/MSD SL (XI, 200 eB) (LC/MS).

Температури топлення визначали на приладі Stuart Scientific MPA SMP3. Елементний аналіз виконано в Аналітичній лабораторії ІОХ НАНУ, Київ.

Одержання розчину CuCl (за методикою [333]). У воді (70 мл) розчиняють при нагріванні $Cu_2SO_4 \cdot 5H_2O$ (14 г, 56 ммоль), додають до одержаного розчину при перемішуванні NaCl (4.92 г, 84 ммоль) і по краплям розчин Na_2SO_3 (3.52 г, 28 ммоль) у воді (10 мл). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розчинник декантують. Осад промивають водою і декантують. Процедуру повторяюють три рази, після чого осад розчиняють в концентрованій соляній кислоті (22 мл).

4-Феніл-2-хлоро-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (4.2). До охолодженого до 0 ^{o}C розчину 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль) в суміші льодяної оцтової кислоти (30 мл) і концентрованої соляної кислоти (15 мл) додають по краплям розчин $NaNO_2$ (0.76 г, 11 ммоль) у воді (5 мл) впродовж 20 хв і потім 5.5 мл розчину свіжоприготованого CuCl в концентрованій соляній кислоті. Реакційну суміш перемішують впродовж 15 хв при 0–5 ^{o}C, підвищують температуру до кімнатної і перемішують ще 18 год. Нейтралізують розчином $NaHCO_3$ до pH~7, продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органічний розчин промивають водою (3×20 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент бензен / гексан = 1/1. Вихід 0.87 г (28%), безбарвна рідина. R_f = 0.6. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.96 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.34–7.46 (м, 3 H, 3 ArH), 7.85 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 106.7 (т.т, J_{CF} = 253.0, 40.0 Гц, CHF_2), 116.0 (т.т, J_{CF} = 277.7, 29.4 Гц, CF_2), 127.3, 128.3, 128.6, 130.6, 138.0, 142.7, 144.4. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.2 (с, 2 F, CF_2), –136.7 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 313 [M (^{37}Cl)]$^+$, 311 [M (^{35}Cl)]$^+$. Знайдено, %: C 42.54; H 2.01; Cl 11.34; N 4.45; S 10.18. $C_{11}H_6ClF_4NOS$. Обчислено, %: C 42.39; H 1.94; Cl 11.37; N 4.49; S 10.29.

2-Бромо-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (4.3). Метод А. До охолодженого до 10–15 °C розчину 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (30 мл) додають концентрований водний розчин HBr (4.5 мл) і $Cu_2SO_4 \cdot 5H_2O$ (0.15 г, 0.6 ммоль). До одержаної суміші за температури 0 °C додають по краплям впродовж 20 хв розчин $NaNO_2$ (0.76 г, 11 ммоль) у воді (5 мл). Реакційну суміш перемішують 2 год при 0–5 °C, продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органічний розчин промивають водою (2×20 мл), насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×20 мл), водою (2×20 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент бензен / гексан = 1/1.

Метод Б. До суміші 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль), *н*-$Bu_4N^+Br^-$ (9.66 г, 30 ммоль) і CuBr (0.72 г, 5 ммоль) в безводному CH_3CN (50 мл) при 0–5 °C додають по краплям впродовж 20 хв розчин ізоамілнітриту (1.40 г, 12 ммоль) в безводному CH_3CN (10 мл). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год, потім 2 год при 30 °C і 1 год при 45 °C. Розчинник випаровують у вакуумі водоструминного насосу, до залишку додають воду (20 мл), продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органічний розчин промивають водою (3×20 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці с SiO_2, елюент бензен / гексан = 1/1.

Вихід: метод А – 1.99 г (56%), метод Б – 1.32 г (37%), прозора безбарвна рідина. R_f = 0.6. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.96 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.34–7.46 (м, 3 H, 3 ArH), 7.83–7.87 (м, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.1 (т.т, J_{CF} = 252.8, 40.2, CHF_2), 116.4 (т.т, J_{CF} = 277.5, 29.2 Гц, CF_2), 127.7, 128.7, 129.0, 129.2, 130.9, 140.1, 144.3. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.8 (с, 2 F, CF_2), –137.3 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 357 [M (^{81}Br)]$^+$, 355 [M (^{79}Br)]$^+$. Знайдено, %: C 37.19; H 1.78; Br 22.58; N 3.96; S 8.92. $C_{11}H_6BrF_4NOS$. Обчислено, %: C 37.10; H 1.70; Br 22.44; N 3.93; S 9.00.

2-Йодо-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (4.4). Метод А. До охолодженої до 10–15 °C суміші 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль), NaI (3 г, 20 ммоль) і $Cu_2SO_4 \cdot 5H_2O$ (0.15 г, 0.6 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (30 мл) додають по краплям впродовж 20 хв розчин $NaNO_2$ (0.76 г, 11 ммоль) у воді (5 мл). Реакційну суміш перемішують 2 год при 0–5 °C, після чого екстрагують продукт CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органічний розчин промивають водою (2×20 мл), насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×20 мл) і водою (2×20 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент бензен / гексан = 1/1.

Метод Б. До суміші 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль), *н*-$Bu_4N^+I^-$ (11.07 г, 30 ммоль) і CuI (0.96 г, 5 ммоль) в безводному CH_3CN (50 мл) при 0 °C додають по краплям впродовж 20 хв розчин ізоамілнітриту (1.40 г, 12 ммоль) в безводному CH_3CN (10 мл). Одержану суміш перемішують при комнатній температурі 2 год, потім 2 год при 30 °C і 1 год при 45 °C. Розчинник відганяють у вакуумі водоструминного насосу, до залишку додають воду (20 мл), продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органічний розчин промивають водою (3×20 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент бензен / гексан = 1/1.

Вихід: метод А – 0.81 г (20%), метод Б – 2.05 г (51%), світло-жовта кристалічна речовина, Т. топл. 63–64 °C. R_f = 0.5. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.95 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2); 7.34–7.45 (м, 3 H, 3 ArH); 7.80 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 93.6, 107.1 (т.т, J_{CF} = 253.0, 40.0 Гц, CHF_2), 116.4 (т.т, J_{CF} = 277.9, 29.3 Гц, CF_2), 127.6, 128.6, 129.0, 130.8, 142.7, 145.9. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.9 (с, 2 F, CF_2); –137.4 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 403 $[M]^+$. Знайдено, %: I 31.49; S 7.92. $C_{11}H_6IF_4NOS$. Обчислено, %: I 31.48; S 7.95.

***N,N*-Диметил-{4-[4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-тіазол-2-іл-азо]феніл}-амін (4.5). Метод А.** До 14 мл охолодженої до 10–12 °C концентрованої H_2SO_4 (ω = 98%) при інтенсивному перемішуванні додають порціями $NaNO_2$ (0.93 г, 13 ммоль) і продовжують перемішувати до повного розчинення солі. До отриманої нітрозилсірчаної кислоти при 10–12 °C додають льодяну оцтову кислоту (14.5 мл) і розчин 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (10 мл). Реакційну суміш перемішують 1 год і виливають у лід (30 г). Одержаний розчин солі діазонію додають по краплям при 0–5 °C при інтенсивному перемішуванні до розчину *N,N*-диметиланіліну (1.45 г, 12 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (9.5 мл). Реакційну суміш перемішують при 0–5 °C впродовж 8 год, нейтралізують натрій ацетатом до pH~5 і додають воду (400 мл). Одержаний осад відфільтровують, промивають водою і сушать на повітрі.

Метод Б. До охолодженого до 0–5 °C розчину 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль) і *N,N*-диметиланіліну (2.42 г, 20 ммоль) в безводному CH_3CN (50 мл) додають по краплям розчин ізоамілнітриту (1.40 г, 12 ммоль) в безводному CH_3CN (10 мл). Реакційну суміш перемішують 2 год при 0–5 °C, підвищують температуру до кімнатної і перемішують ще 18 год. Розчинник випаровують у вакуумі водоструминного насосу. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент гексан / EtOAc = 20/1.

Вихід: метод А – 1.53 г (36%), метод Б – 0.47 г (11%), темно-червона кристалічна речовина, Т. топл. 152–153 °C. R_f = 0.2. УФ-спектр (MeOH), λ_{max} нм: 508.5. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 3.15 (с, 6 H, 2 CH_3), 6.90 (д, J_{HH} = 8.9 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.02 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.41–7.52 (м, 3 H, 3 ArH), 7.83 (д, J_{HH} = 8.9 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.93 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 39.7 (CH_3), 107.5 (т.т, J_{CF} = 250.1, 39.4 Гц, CHF_2), 112.2, 116.7 (т.т, J_{CF} = 275.8, 29.3 Гц, CF_2), 127.3, 127.4, 128.7, 128.8, 131.7, 138.9, 141.3, 142.7, 154.5, 169.9. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –89.8 (с, 2 F, CF_2), –137.9 (д, J_{FH} = 52.8 Гц,

2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 425 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 53.59; H 3.95; N 13.15; S 7.49. $C_{19}H_{16}F_4N_4OS$. Обчислено, %: C 53.77; H 3.80; N 13.20; S 7.55.

***N*-[4-Феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол-2-іл]бензамід (4.6).** До розчину 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль), Et_3N (2.02 г, 20 ммоль) і ДМАП (0.12 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) за кімнатної температури додають по краплям розчин бензоїл хлориду (1.97 г, 14 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) і перемішують впродовж 24 год. Реакційну суміш промивають водою (2×20 мл), насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×20 мл), водою (2×20 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (20 мл) і випаровують при кімнатній температурі в колбі з вентильовуваною пробкою до утворення безбарвних кристалів, які промивають CH_2Cl_2 (2 мл) і сушать на повітрі. Вихід 3.80 г (96%), Т. топл. 136–137 °C. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.96 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.28–7.44 (м, 5 H, 5 ArH), 7.54 (т, J_{HH} = 6.9 Гц, 1 H, ArH), 7.75 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.82 (д, J_{HH} = 7.8 Гц, 2 H, 2 ArH), 10.4 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 107.0 (т.т, J_{CF} = 252.6, 40.2 Гц, CHF_2), 116.1 (т.т, J_{CF} = 276.7, 28.9 Гц, CF_2), 127.0, 127.1, 128.0, 128.1, 128.4, 130.9, 131.2, 132.6, 134.7, 138.1, 151.9, 165.1. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –89.4 (с, 2 F, CF_2), –136.4 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 397 $[M+H]^+$, 296 $[M–CF_2CHF_2+H]^+$. Знайдено, %: C 54.36; H 3.14; N 7.11; S 8.01. $C_{18}H_{12}F_4N_2O_2S$. Обчислено, %: C 54.55; H 3.05; N 7.07; S 8.09.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів сполуки 4.6 проведено при температурі –100 ºC на дифрактометрі Bruker Apex II (λMoKα-випромінювання). Кристали триклинні, $C_{18}H_{12}F_4N_2O_2S$; a = 9.7244(3), b = 13.5190(3), c = 13.8280(4) Å; α = 96.609(1), β = 100.039(2), γ = 103.539(2); V = 1717.08(9) Å3; Z = 4, просторова група *P*-1; $d_{розр}$ = 1.53 г/см^3; μ = 2.46 см$^{-1}$; F(000) = 808. Кількість рефлексів: всього 27104, в тому числі незалежних 7051; в уточненні використані 4747 (I ≥ 3σ(I)). Структура сполуки розшифрована прямим методом і уточнена по F методу найменших

квадратів (МНК) в повноматричному анізотропному наближенні з використанням пакета програм CRYSTALS [334]. Кінцеві значення факторів розбіжності R_1 = 0.059, R_w = 0.062, GOF = 1.131 ($\Delta\rho_{min}/\Delta\rho_{max}$ = –0.72/1.43 е·см$^{-3}$). Всі атоми Гідрогену виявлені об'єктивно з різницевого ряду Фур'є і уточнені з фіксованими позиційними і температурними параметрами, лише атоми H(21) були уточнені ізотропно (для обох симетрично незалежних молекул). Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки **4.6** задепоновано в Кембріджському банку структурних даних (депонент CCDC 1027149).

Загальна методика взаємодії 2-аміно-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазолу 4.1 з сульфохлоридами. До охолодженого до 0 °C розчину 2-амінотіазолу **4.1** (2.92 г, 10 ммоль) в піридині (30 мл) додають 10 ммоль (метод А) або 20 ммоль (метод Б) відповідного сульфохлориду і перемішують при 0 °C впродовж 1 год. Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують 36 год (при використанні метансульфохлориду) або 18 год (при використанні *n*-толуенсульфохлориду). Розчинник випаровують у вакуумі водоструминного насосу, до залишку додають воду (20 мл), продукт екстрагують EtOAc (3×30 мл). Органічний розчин промивають водою (3×15 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюючи **4.8а** (**4.8б**) CH_2Cl_2, а потім **4.7а** (**4.7б**) EtOAc.

2-(*N*-Сульфометил)-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (4.7а). Метод А – вихід 2.81 г (76%), метод Б – 1.18 г (32%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 161–162 °C. R_f = 0.45 (EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 3.07 (с, 3 H, CH_3), 6.91 (т.т, J_{HF} = 52.48, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.46–7.53 (м, 3 H, 3 ArH), 7.65 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH), 12.91 (уш. с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 41.2 (CH_3), 107.4 (т.т, J_{CF} = 249.5, 39.0 Гц, CHF_2), 116.8 (т.т, J_{CF} = 276.1, 29.3 Гц, CF_2), 127.5, 127.6, 128.9, 129.0, 129.6, 144.3, 160.4. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц,

ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –89.5 (с, 2F, CF_2), –138.1 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 371 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 39.01; H 2.87; N 7.41; S 17.26. $C_{12}H_{10}F_4N_2O_3S_2$. Обчислено, %: C 38.92; H 2.72; N 7.56; S 17.32.

2-(*N*-Сульфо-*n*-толіл)-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (4.7б). Метод А – вихід 3.57 г (80%), метод Б – 3.01 г (67.5%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 157–158 °C. R_f = 0.5 (EtOAc). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ,м.ч.: 2.38 (с, 3 H, CH_3), 6.91 (т, J_{HF} = 52.4 Гц, 1 H, CHF_2), 7.40 (д, J_{HH} = 7.8 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.45–7.50 (м, 3 H, 3 ArH), 7.60 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.76 (д, J_{HH} = 7.8 Гц, 2 H, 2 ArH), 12.25 (уш. с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 21.0 (CH_3), 107.4 (т.т, J_{CF} = 249.2, 38.4 Гц, CHF_2), 116.8 (т.т, J_{CF} = 276.0, 29.0, CF_2), 126.1, 126.7, 126.8, 127.6, 128.7, 129.5, 129.7, 138.9, 140.0, 144.3, 161.1. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –89.3 (с, 2 F, CF_2), -138.1 (д, J_{FH} = 52.4 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 447 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 48.25; H 3.28; N 6.18; S 14.25. $C_{18}H_{14}F_4N_2O_3S_2$. Обчислено, %: C 48.43; H 3.16; N 6.27; S 14.36.

2-(*N,N*-Дисульфометил)-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-тіазол (4.8а). Метод Б – вихід 1.97 г (44%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 153–154 °C. R_f = 0.55 (CH_2Cl_2). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 3.36 (с, 6 H, 2 CH_3); 7.07 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.44–7.55 (м, 3 H, 3 ArH), 7.88 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 43.5 (CH_3), 107.4 (т.т, J_{CF} = 249.6, 38.5 Гц, CHF_2), 116.6 (т.т, J_{CF} = 277.9, 29.6, CF_2), 127.6; 129.0, 129.4, 130.4, 141.1, 141.6, 146.9. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: -89.9 (с, 2 F, CF_2), –137.9 (д, J_{FH} = 52.4 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 449 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 34.93; H 2.82; N 6.15; S 21.31. $C_{13}H_{12}F_4N_2O_5S_3$. Обчислено, %: C 34.82; H 2.70; N 6.25; S 21.45.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів сполуки 4.8а проведено при температурі –100 ºC на дифрактометрі Bruker Apex II (λMoKα-випромінювання). Кристали триклинні, $C_{13}H_{12}F_4N_2O_5S_3$; a = 8.8626(5), b = 9.7886(5), c = 11.3291(6) Å; α = 76.282(3), β = 71.974(3), γ =

70.132(3); V = 869.33(8) Å3; Z = 2, просторова група *P*-1; $d_{розр}$ = 1.71 г/см^3; μ = 4.97 см$^{-1}$; F(000) = 456. Кількість рефлексів: всього 10424, в тому числі незалежних 7051; в уточненні використані 2618 (I ≥ 3σ(I)). Структура сполуки розшифрована прямим методом і уточнена по F методу найменших квадратів (МНК) в повноматричному анізотропному наближенні з використанням пакета програм CRYSTALS [334]. Кінцеві значення факторів розбіжності R_1 = 0.085, R_w = 0.063, GOF = 0.979 ($\Delta\rho_{min}/\Delta\rho_{max}$ = –0.93/1.35 е·см$^{-3}$). Всі атоми Гідрогену виявлені об'єктивно з різницевого ряду Фур'є і уточнені з фіксованими позиційними і температурними параметрами. Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки **4.8а** задепоновано в Кембріджському банку структурних даних (депонент CCDC 1023164).

2-(*N,N*-Дисульфо-*n*-толіл)-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-тіазол (4.8б). Метод Б – вихід 1.38 г (23%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 168–169 °С. R_f = 0.6 (CH_2Cl_2). Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 2.48 (с, 6 H, 2 CH_3), 5.99 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.35–7.44 (м, 7 H, 7 ArH), 7.75 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH), 7.93 (д, J_{HH} = 8.4 Гц, 4 H, 4 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 21.4 (CH_3), 106.7 (т.т, J_{CF} = 252.4, 39.7 Гц, CHF_2), 115.8 (т.т, J_{CF} = 277.9, 28.3 Гц, CF_2), 127.4, 128.2, 128.5, 128.8, 129.3, 130.9, 135.3, 140.9, 142.2, 145.5, 146.0. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.2 (с, 2 F, CF_2), –136.8 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 601 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 50.01; H 3.32; N 4.52; S 15.94. $C_{25}H_{20}F_4N_2O_5S_3$. Обчислено, %: C 49.99; H 3.36; N 4.66; S 16.02.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів сполуки 4.8б проведено при температурі –100 ºС на дифрактометрі Bruker Apex II (λMoKα-випромінювання). Кристали триклинні, $C_{25}H_{20}F_4N_2O_5S_3$; a = 10.4040(4), b = 11.1901(4), c = 12.4126(4) Å; α = 74.379(2), β = 76.796(2), γ = 68.886(2); V = 1284.32(8) Å3; Z = 2, просторова група *P*-1; $d_{розр}$ = 1.55 г/см^3; μ = 3.59 см$^{-1}$; F(000) = 616. Кількість рефлексів: всього 19619, в тому числі незалежних 5366; в уточненні використані 3356 (I ≥ 3σ(I)). Структура сполук розшифрована прямим методом і уточнена по F методу найменших квадратів

(МНК) в повноматричному анізотропному наближенні з використанням пакета програм CRYSTALS [334]. Кінцеві значення факторів розбіжності R_1 = 0.040, R_w = 0.033, GOF = 1.093 ($\Delta\rho_{min}/\Delta\rho_{max}$ = –0.48/0.48 е·см$^{-3}$). Всі атоми Гідрогену виявлені об'єктивно з різницевого ряду Фур'є і уточнені з фіксованими позиційними і температурними параметрами. Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки **4.8б** задепоновано в Кембріджському банку структурних даних (депонент CCDC 1023163).

Відновлення 2-бромо-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазола 4.3. Суміш 2-бромотіазола **4.3** (3.56 г, 10 ммоль) і 10%-го Pd/C (3.18 г, 3 ммоль) в EtOH (50 мл) перемішують в атмосфері водню при комнатній температурі впродовж 2 год. Додають ще 10%-го Pd/C (3.18 г, 3 ммоль) і продовжують перемішувати ще 3 год (контроль ТШХ в системі гексан / CH_2Cl_2 = 1/1). Після завершення реакції Pd/C відфільтровують, промивають EtOH (2×25 мл), розчинник випаровують у вакуумі, залишок сушать у вакуумі (0.5 мм рт. ст.). Одержують 3.43 г (9.58 ммоль) гідроброміду 4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазола **4.9**, який розчиняють у воді (20 мл) і нейтралізують концентрованим розчином $NaHCO_3$ до pH~7. Продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органічний екстракт промивають водою (3×15 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі.

Гідробромід 4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазолу (4.9). Вихід 3.43 г (96%), світло-жовта кристалічна речовина, Т. топл. 95–96 ^{o}C. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 7.02 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.34–7.51 (м, 3 H, 3 ArH), 7.88 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH), 9.05 (с, 1 H, H-2′Th), 11.87 (уш.с, 1 H, H^+). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 107.9 (т.т, J_{CF} = 249.6, 39.1 Гц, CHF_2), 116.9 (т.т, J_{CF} = 276.0, 29.0 Гц, CF_2), 127.6, 129.1, 129.2, 132.0, 140.4, 143.4, 150.0. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –90.3 (с, 2 F, CF_2), –138.1 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2).

Знайдено, %: C 36.77; H 2.32; Br 22.37; N 4.03; S 8.91. $C_{11}H_8BrF_4NOS$. Обчислено, %: C 36.89; H 2.25; Br 22.31; N 3.91; S 8.95.

4-Феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (4.10). Вихід 2.44 г (88%), прозора безбарвна рідина. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 5.96 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.34–7.47 (м, 3 H, 3 ArH), 7.91 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH), 8.61 (с, 1 H, H-2′Th). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 106.9 (т.т, J_{CF} = 252.6, 40.2 Гц, CHF_2), 116.0 (т.т, J_{CF} = 276.9, 29.2 Гц, CF_2), 127.3, 128.1, 128.2, 131.6, 139.7, 143.8, 146.1. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.7 (с, 2 F, CF_2), –136.8 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). GC-MS: *m/z* = 277 $[M]^+$. Знайдено, %: C 47.52; H 2.63; N 5.01; S 11.46. $C_{11}H_7F_4NOS$. Обчислено, %: C 47.66; H 2.54; N 5.05; S 11.57.

***N*-{4-[4-Феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-тіазол-2-ілсульфаніл]-феніл}ацетамід (4.11).** До розчину *n*-ацетиламінотіофенолу (3.51 г, 21 ммоль) в безводному ДМФА (50 мл) додають порціями при 10 °C 60%-го NaH (0.84 г, 21 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі до припинення виділення водню. Одержаний розчин додають по краплям при 10 °C впродовж 30 хв до розчину 2-бромотіазола **4.3** (3.56 г, 10 ммоль) в безводному ДМФА (30 мл) і перемішують 48 год при кімнатній температурі. Розчинник відганяють у вакуумі. До залишку додають воду (20 мл) і екстрагують продукт EtOAc (3×100 мл). Органічний розчин промивають водою (5×50 мл) і сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент EtOAc. Вихід 3.62 г (82%), безбарвна кристалічна речовина, Т. топл. 115–116 °C. R_f = 0.75. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 2.09 (с, 3 H, CH_3), 6.93 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.38–7.50 (м, 3 H, 3 ArH), 7.71–7.83 (м, 6 H, 6 ArH), 10.30 (с, 1 H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 24.6 (CH_3), 107.8 (т.т, J_{CF} = 249.2, 38.4 Гц, CHF_2), 116.8 (т.т, J_{CF} = 276.0, 29.0 Гц, CF_2), 120.8, 121.8, 127.7, 129.2, 129.3, 131.5, 136.6, 138.5, 142.5, 144.1, 163.3, 169.4. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –90.2 (с, 2 F, CF_2), –138.1 (д, J_{FH} = 52.8

Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 443 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 51.61; H 3.23; N 6.29; S 14.44. $C_{19}H_{14}F_4N_2O_2S_2$. Обчислено, %: C 51.58; H 3.19; N 6.33; S 14.49.

Загальна методика синтезу спирту 4.12 і альдегіду 4.13. До охолодженого до –20 °C розчину 2-бромотіазолу **4.3** (3.56 г, 10 ммоль) в ТГФ (100 мл) по краплям впродовж 30 хв додають 6 мл розчину ізопропілмагній хлориду в ТГФ (2 моль/л, 12 ммоль), підвищують температуру реакційної суміші до 0–5 °C і перемішують при такій температурі 2 год. Після цього суміш знову охолоджують до –20 °C і додають розчин бензальдегіду (1.27 г, 12 ммоль) в ТГФ (7 мл) (для сполуки **4.12**) або ДМФА (2.19 г, 30 ммоль) (для сполуки **4.13**). Температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної і перемішують 10 год, нейтралізують суміш насиченим розчином NH_4Cl, продукт реакції екстрагують CH_2Cl_2 (3×100 мл). Органічний екстракт промивають водою (3×50 мл), сушать $MgSO_4$. Розчинник відганяють у вакуумі, залишок хроматографують на колонці з SiO_2, елюент гексан / EtOAc = 10/1.

Феніл-[4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)-тіазол-2-іл]метанол (4.12). Вихід 2.68 г (70%), світло-жовта кристалічна речовина, Т. топл. 75–76 °C. R_f = 0.4. Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 5.94 (уш.с, 1 H, OH), 7.00 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.08 (с, 1 H, CH), 7.30–7.54 (м, 8 H, 8 ArH), 7.80 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: 72.7, 107.6 (т.т, J_{CF} = 249.6, 39.6 Гц, CHF_2), 116.5 (т.т, J_{CF} = 275.5, 29.4 Гц, CF_2), 126.6, 127.2, 127.9, 128.5, 128.6, 128.8, 131.7, 139.2, 141.9, 142.6, 170.5. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.ч.: –90.3 (с, 2 F, CF_2), –138.2 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 384 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 56.52; H 3.59; N 3.58; S 8.32. $C_{18}H_{13}F_4NO_2S$. Обчислено, %: C 56.40; H 3.42; N 3.65; S 8.36.

2-Форміл-4-феніл-5-(1,1,2,2-тетрафлюороетокси)тіазол (4.13). Вихід 2.22 г (73%), світло-жовта кристалічна речовина, Т. топл. 52–53 °C. R_f = 0.4.

Спектр ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 6.00 (т.т, J_{HF} = 52.8, 2.7 Гц, 1 H, CHF_2), 7.39–7.49 (м, 3 H, 3 ArH), 7.92 (д, J_{HH} = 7.2 Гц, 2 H, 2 ArH), 9.88 (с, 1 H, CHO). Спектр ^{13}C ЯМР (125.75 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: 105.8 (т.т, J_{CF} = 253.0, 39.7 Гц, CHF_2), 115.2 (т.т, J_{CF} = 278.8, 29.4 Гц, CF_2), 126.5, 127.5, 128.1, 129.8, 144.8, 145.6, 156.6, 182.8. Спектр ^{19}F ЯМР (188 МГц, $CDCl_3$) δ, м.ч.: –90.7 (с, 2 F, CF_2), –137.1 (д, J_{FH} = 52.8 Гц, 2 F, CHF_2). LC-MS: *m/z* = 306 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 47.34; H 2.44; N 4.55; S 10.42. $C_{12}H_7F_4NO_2S$. Обчислено, %: C 47.22; H 2.31; N 4.59; S 10.50.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні розроблена методологія конструювання флюороалкоксизаміщених п'яти- і шестичленних нітрогеновмісних гетероциклів з поліфункціональних карбонільних сполук, які вже містять такі групи.

1. Розроблено зручні та ефективні методи синтезу флюороалкоксивмісних білдинг-блоків – карбонільних сполук з полі- і перфлюороалкоксигрупами – похідних тетраетилацеталя малонового діальдегіду, ацетофенону і *трет*-бутилметилкетону, 3,3-диметиламінопропен-2-онів і α-бромоацетофенону.

2. Продемонстровано, що поліфлюороетоксипохідні ацеталя малонового діальдегіду можна успішно використовувати для одержання флюороалкоксивмісних гетероциклічних сполук – піразолів і піримідинонів.

3. Показано, що флюороалкоксивмісні єнамінони є зручними вихідними сполуками для синтезу піразолів, ізоксазолів та піримідинів з полі- і перфлюороалкоксигрупами в гетероциклічному кільці. Знайдено умови, за яких утворення флюороалкоксивмісних *N*-метилпіразолів за реакцією єнамінонів з метилгідразином відбувається з високою селективністю.

4. Встановлено, що α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенони взаємодіють з тіосечовинами та тіоамідами за реакцією циклізації Ганча з утворенням флюороалкоксильованих тіазолів з практично кількісними виходами.

5. Досліджено хімічні властивості 2-аміно-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу і можливість функціоналізації за участю аміногрупи. Одержано 2-галогенопохідні і здійснено їх подальшу модифікацію шляхом нуклеофільного заміщення, відновлення або трансформування в реактив Гриньяра. Показано стійкість замісника OCF_2CHF_2 по відношенню до кислого і основного середовища, каталітичного гідрування і до дії магнійорганічних реагентів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wang J. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001−2011) / J. Wang, M. aSánchez-Roselló, J. L. Aceña [et al.] // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, №4. – P. 2432–2506.

2. O'Hagan D. Fluorine in health care: Organofluorine containing block-buster drugs / D. O'Hagan // J. Fluorine Chem. – 2010. – Vol. 131, №11. – P. 1071–1081.

3. Leroux F. α-Fluorinated Ethers, Thioethers, and Amines: Anomerically Biased Species / F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser // Chem. Rev. – 2005. – Vol. 105, №3. – P. 827–856.

4. Компендиум 2004 – Лекарственные препараты [ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова]. – Киев: Морион, 2005. – 1920 с.

5. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. – Киев: Наукова думка, 1988. – 283 с.

6. Chambers R. D. Fluorine in Organic Chemistry / R. D. Chambers. – Boca Raton: Blackwell Publishing Ltd., CRC Press LLC, 2004. – 410 p.

7. Kirsch P. Modern Fluoroorganic Chemistry / P. Kirsch. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004. – 308 p.

8. Uneyama K. Organofluorine chemistry / K. Uneyama. – Oxford: Black-well Publishing Ltd., 2006. – 339 p.

9. Liang T. Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups / T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52, №32. – P. 8214–8264.

10. Ni C. Recent Advances in the Synthetic Application of Difluorocarbene / C. Ni, J. Hu // Synthesis. – 2014. – Vol. 46, №7. – P. 842–863.

11. Leroux F. R. Trifluoromethyl ethers – synthesis and properties of an unusual substituent / F. R. Leroux, B. Manteau, J.-P. Vors [et al.] // Beilstein J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 4, №13. – P. 1–15; doi:10.3762/bjoc.4.13.

12. Shimizu M. Modern Synthetic Methods for Fluorine-Substituted Target Molecules / M. Shimizu, T. Hiyama // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – Vol. 44, №2. – P. 214–231.

13. Röschenthaler G.-V. Fluorine in Heterocyclic Chemistry / G.-V. Röschenthaler, O. Kazakova [Ed. V. Nenajdenko]. – Cham: Springer, 2014. – Vol. 1. – P. 555–587.

14. Vovk M. V. Trifluoromethoxy Containing Azoles and Azines: Synthesis and Biological Activity / M. V. Vovk, O. M. Pinchuk, V. A. Sukach [et al.] [Ed A. A. Gakh, K. L. Kirk]. – Washington, DC: American Chemical Society, 2009. – Vol. 1003 (Fluorinated Heterocycles). – P. 307–345.

15. Zhang W. Electrophilic monofluoromethylation of O-, S-, and N-nucleophiles with chlorofluoromethane / W. Zhang, L. Zhu, J. Hu // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, №43. – P. 10569–10575.

16. Huheey J. E. The Electronegativity of Groups / J. E. Huheey // J. Phys. Chem. – 1965. – Vol. 69, №10. – P. 3284–3291.

17. Sen K. D. Electronegativity / K. D. Sen, C. K. Jørgensen. – New York: Springer, 1987. – 198 p.

18. Дей К. Теоретическая неоргагическая химия / К. Дей, Д. Селбин [ред. К. В. Астахова]. – Москва: Химия, 1976. – 568 с.

19. Hiyama T. Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications / T. Hiyama. – Berlin: Springer, 2000. – 272 p.

20. Hamill T. G. The synthesis of a benzamidine-containing NR2B selective NMDA receptor ligand labelled with tritium or fluorine-18 / T. G. Hamill, J. A. McCauley, H. D. Burns // J. Labelled Compd. Radiopharm. – 2005. – Vol. 48, №1. – P. 1–10.

21. Hamill T. The synthesis of tritium labelled neurokinin-1 receptor ligands / T. G. Hamill, H. D. Burns // J. Labelled Compd. Radiopharm. – 2004. – Vol. 47, №2. – P. 99–106.

22. Zhang M.-R. [^{18}F]Fluoromethyl iodide ([^{18}F]FCH_2I): preparation and reactions with phenol, thiophenol, amide and amine functional groups / M.-R. Zhang, M. Ogawa, K. Furutsuka [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2004. – Vol. 125, №12. – P. 1879–1886.

23. Donohue S. R. Synthesis and structure–activity relationships (SARs) of 1,5-diarylpyrazole cannabinoid type-1 (CB1) receptor ligands for potential use in molecular imaging / S. R. Donohue, C. Halldin, V. W. Pike // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, №11. – P. 3712–3720.

24. Chin F. T. Automated radiosynthesis of [^{18}F]SPA-RQ for imaging human brain NK1 receptors with PET / F. T. Chin, C. L. Morse, H. U. Shetty [et al.] // J. Labelled Compd. Radiop. – 2006. – Vol. 49, №1. – P. 17–31.

25. Prakash G. K. S. Direct Electrophilic Monofluoromethylation / G. K. S. Prakash, I. Ledneczki, S. Chacko [et al.] // Org. Lett. – 2008. – Vol. 10, №4. – P. 557–560.

26. Nomura Y. Inherent Oxygen Preference in Enolate Monofluoromethylation and a Synthetic Entry to Monofluoromethyl Ethers / Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – Vol. 50, №8. – P. 1885–1889.

27. Park C. High Efficiency Synthesis of F-18 Fluoromethyl Ethers: An Attractive Alternative for C-11 Methyl Groups in Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals / C. Park, B. S. Lee, D. Y. Chi // Org. Lett. – 2013. – Vol. 15, №17. – P. 4346–4349.

28. Lu Q. Synthesis of α-Fluoro Ethers by Cleavage of O,S-Acetals with Xenon Difluoride / Q. Lu, T. Benneche // Acta Chem. Scand. – 1996. – Vol. 50. – P. 850–852.

29. Kunigami M. Synthesis of fluoromethyl ethers and fluoromethyl esters by the reaction of the corresponding methylthiomethyl ethers and methylthio-

methyl esters with IF_5-pyridine-HF / M. Kunigami, S. Hara // J. Fluorine Chem. – 2014. – Vol. 167. – P. 101–104.

30. Ringom R. Synthesis and Nucleophilic Substitution Reactions of Mono α-Fluoro Ethers / R. Ringom, T. Benneche // Acta Chem. Scand. – 1999. – Vol. 53. – P. 41–47.

31. Patrick T. B. Replacement of the carboxylic acid function with fluorine / T. B. Patrick, K. K. Johri, D. H. White [et al.] // Can. J. Chem. – 1986. – Vol. 64, №1. – P. 138–141.

32. Taylor S. L. Fluorodecarboxylation with Xenon Difluoride / S. L. Taylor, D. Y. Lee, J. C. Martin // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48, №22. – P. 4158–4159.

33. Leung J. C. T. Photofluorodecarboxylation of 2-Aryloxy and 2-Aryl Carboxylic Acids / J. C. T. Leung, C. Chatalova-Sazepin, J. G. West [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51, №43. – P. 10804–10807.

34. Leung J. C. T. Radical Decarboxylative Fluorination of Aryloxyacetic Acids Using *N*-Fluorobenzenesulfonimide and a Photosensitizer / J. C. T. Leung, G. M. Sammis // Europ. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 2015, №10. – P. 2197–2204.

35. Rueda-Becerril M. Fluorine Transfer to Alkyl Radicals / M. Rueda-Becerril, C. Chatalova-Sazepin, J. C. T. Leung [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 134, №9. – P. 4026–4029.

36. Stavber S. Room Temperature Reactions of XeF_2 with Phenyl Substituted Alcohols / S. Stavber, M. Zupan // Tetrahedron Lett. – 1993. – Vol. 34, №27. – P. 4355–4356.

37. Ochiai M. Oxidation of benzyl alcohols with difluoro(aryl)-λ^3-bromane: formation of benzyl fluoromethyl ethers via oxidative rearrangement / M. Ochiai, A. Yoshimura, K. Miyamoto // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, №33. – P. 4792–4795.

38. Miller T. G. The Preparation of Aryl Difluoromethyl Ethers / T. G. Miller, J. W. Thanassi // J. Org. Chem. – 1960. – Vol. 25, №11. – P. 2009–2012.

39. Shen T. T. Chlorodifluoromethane as a difluoromethylating agent / T. T. Shen, S. Lucas, L. B. Sarett // Tetrahedron Lett. – 1961. – Vol. 2, №2. – P. 43–47.

40. Suds M. Preparation of bromodifluoromethyl sulfide and its conversion to trifluoromethyl sulfide / M. Suds, C. Hino // Tetrahedron Lett. – 1981. – Vol. 22, №21. – P. 1997–2000.

41. Morimoto K. Reaction of quinoxalin-2-ones with difluorocarbene / K. Morimoto, K. Makino, G. Sakata // J. Fluorine Chem. – 1992. – Vol. 59, №3. – P. 417–422.

42. Hine J. Methylene Derivatives as Intermediates in Polar Reactions. VIII. Difluoromethylene in the Reaction of Chlorodifluoromethane with Sodium Methoxide / J. Hine, J. J. Porter // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 79, №20. – P. 5493–5496.

43. Langlois B. R. Improvement of the synthesis of aryl difluoromethyl ethers and thioethers by using a solid-liquid phase-transfer technique / B. R. Langlois // J. Fluorine Chem. – 1988. – Vol. 41, №2. – P. 247–261.

44. Fuss A. Chemistry of 3-Hydroxypyridine Part 3: Synthesis of Substituted 3-[Fluoro(chloro)alkoxy]pyridines from Halo- or Amino-3-hydroxypyridines / A. Fuss, V. Koch // Synthesis – 1990. – №7. – P. 604–608.

45. Rico I. Reactivity of the perhaloalkanes CF_2BrX (X:Cl,Br) with nucleophiles. Part 5. Condensation with potassium 2-allyl phenoxide; evidence for difluorocarbene formation / I. Rico, C. Wakselman // J. Fluorine Chem. – 1982. – Vol. 20, №6. – P. 765–770.

46. Thomoson C. S. Use of Fluoroform as a Source of Difluorocarbene in the Synthesis of Difluoromethoxy- and Difluorothiomethoxyarenes / C. S. Thomoson, W. R. Dolbier, Jr. // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78, №17. – P. 8904–8908.

47. Wang F. Deoxygenative *gem*-difluoroolefination of carbonyl compounds with (chlorodifluoromethyl)trimethylsilane and triphenylphosphine / F. Wang, L. Li, C. Ni [et al.] // Beilstein J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 10. – P. 344–351.

48. Li L. Synthesis of *gem*-Difluorocyclopropa(e)nes and O-, S-, N-, and P-Difluoromethylated Compounds with $TMSCF_2Br$ / L. Li, F. Wang, C. Ni [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52, №47. – P. 12390–12394.

49. Fuchibe K. *N*-Heterocyclic Carbene-catalyzed Difluorocarbene Generation and its Application to Aryl Difluoromethyl Ether Synthesis / K. Fuchibe, Y. Koseki, H. Sasagawa [et al.] // Chem. Letters. – 2011. – Vol. 40, №10. – P. 1189–1191.

50. Huang H. Structure- and Property-Based Design of Aminooxazoline Xanthenes as Selective, Orally Efficacious, and CNS Penetrable BACE Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease / H. Huang, D. S. La, A. C. Cheng [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, №21. – P. 9156–9169.

51. Ho J. Z. Use of Dibuthyl[^{14}C]formamide as a formylating Reagent in the *Vilsmeier–Haack* Reaction and Synthesis of a ^{14}C-Labeled Novel Phosphodiesterase-4 (PDE-4) Inhibitor / J. Z. Ho, C. S. Elmore, M. A. Wallace [et al.] // Helv. Chim. Acta. – 2005. – Vol. 88, №5. – P. 1040–1047.

52. O'Shea P. D. Practical Asymmetric Synthesis of a Potent PDE4 Inhibitor via Stereoselective Enolate Alkylation of a Chiral Aryl-Heteroaryl Secondary Tosylate / P. D. O'Shea, C. Chen, W. Chen [et al.] // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, №8. – P. 3021–3030.

53. Sperry J. B. A Safe and Practical Procedure for the Difluoromethylation of Methyl 4-Hydroxy-3-iodobenzoate / J. B. Sperry, K. Sutherland // Org. Process Res. Dev. – 2011. – Vol. 15, №3. – P. 721–725.

54. Guay D. Discovery of L-791,943: A Potent, Selective, Non Emetic and Orally Active Phosphodiesterase-4 Inhibitor / D. Guay, P. Hamel, M. Blouin [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – Vol. 12, №11. – P. 1457–1461.

55. Williams S. J. 3′,4′-Bis-difluoromethoxycinnamoylanthranilate (FT061): An orally-active antifibrotic agent that reduces albuminuria in a rat model of progressive diabetic nephropathy / S. J. Williams, S. C. Zammit, A. J. Cox [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23, №24. – P. 6868–6873.

56. Zheng S. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship, Molecular Modeling, and NMR Studies of a Series of Phenyl Alkyl Ketones as Highly Potent and Selective Phosphodiesterase-4 Inhibitors/ S. Zheng, G. Kaur, H. Wang [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, №24. – P. 7673–7688.

57. Hartz R. A. In Vitro Intrinsic Clearance-Based Optimization of N^3-Phenylpyrazinones as Corticotropin-Releasing Factor-1 (CRF_1) Receptor Antagonists / R. A. Hartz, V. T. Ahuja, M. Rafalski [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, №14. – P. 4161–4172.

58. Chen Q.-Y. A simple convenient method for preparation of difluoromethyl ethers using fluorosulfonyldifluoroacetic acid as a difluorocarbene precursor / Q.-Y. Chen, S.-W. Wu // J. Fluorine Chem. – 1989. – Vol. 44, №3. – P. 433–440.

59. Hartz R. A. A Strategy to Minimize Reactive Metabolite Formation: Discovery of (S)-4-(1-Cyclopropyl-2-methoxyethyl)-6-[6-(difluoromethoxy)-2,5-dimethylpyridin-3-ylamino]-5-oxo-4,5-dihydropyrazine-2-carbonitrile as a Potent, Orally Bioavailable Corticotropin-Releasing Factor-1 Receptor Antagonist / R. A. Hartz, V. T. Ahuja, X. Zhuo [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, №23. – P. 7653–7668.

60. Ando M. Facile One-Pot Synthesis of N-Difluoromethyl-2-pyridone Derivatives / M. Ando, T. Wada, N. Sato // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8, №17. – P. 3805–3808.

61. Fuchibe K. NHC-catalyzed generation of difluorocarbene and its application to difluoromethylation of oxygen nucleophiles / K. Fuchibe, Y. Koseki, T. Aono [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2012. – Vol. 133. – P. 52–60.

62. Zheng J. Conversion between Difluorocarbene and Difluoromethylene Ylide / J. Zheng, J.-H. Lin, J. Cai [et al.] // Chem. Eur. J. – 2013. – Vol. 19, №45. – P. 15261–15266.

63. Zafrani Y. Diethyl bromodifluoromethylphosphonate: a highly efficient and environmentally benign difluorocarbene precursor / Y. Zafrani, G. Sod-Moriah, Y. Segall // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, №27. – P. 5278–5283.

64. Zheng J. Chlorodifluoromethyl phenyl sulfone: a novel non-ozone-depleting substance-based difluorocarbene reagent for *O*- and *N*-difluoromethylations / J. Zheng, Y. Li, L. Zhang, [et al.] // Chem. Comm. – 2007. – №48. – P. 5149–5151.

65. Wang F. Chlorodifluoromethyl aryl ketones and sulfones as difluorocarbene reagents: The substituent effect / F. Wang, L. Zhang, J. Zheng [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2011. – Vol. 132, №8. – P. 521–528.

66. Zhang L. 2-Chloro-2,2-difluoroacetophenone: A Non-ODS-Based Difluorocarbene Precursor and Its Use in the Difluoromethylation of Phenol Derivatives / L. Zhang, J. Zheng, J. Hu // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71, №26. – P. 9845–9848.

67. Fier P. S. Synthesis of Difluoromethyl Ethers with Difluoromethyltriflate / P. S. Fier, J. F. Hartwig // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52, №7. – P. 2092–2095.

68. Wang F. Difluoromethylation of *O*-, *S*-, *N*-, *C*-Nucleophiles Using Difluoromethyltri(*n*-butyl)ammonium Chloride as a New Difluorocarbene Source / F. Wang, W. Huang, J. Hu // Chin. J. Chem. – 2011. – Vol. 29. – P. 2717–2721.

69. Pein C.-D. Zur synthese von difluormethylethern verschieden substituierter pyrimidinnucleoside durch reaktion mit difluorcarben / C.-D. Pein, D. Cech // Tetrahedron Lett. – 1985. – Vol. 26, №40. – P. 4915–4918.

70. Rozen S. Selective Reactions of Bromine Trifluoride in Organic Chemistry / S. Rozen // Adv. Synth. Catal. – 2010. – Vol. 352, №16. – P. 2691–2707.

71. Dolbier W. R. Three step procedure for the preparation of aromatic and aliphatic difluoromethyl ethers from phenols and alcohols using a chlorine/ fluorine exchange methodology / W. R. Dolbier Jr., F. Wang, X. Tang [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2014. – Vol. 160. – P. 72–76.

72. Sheppard W. A. α-Fluorinated Ethers. I. Aryl Fluoroalkyl Ethers / W. A. Sheppard // J. Org. Chem. – 1964. – Vol. 29, №1. – P. 1–11.

73. Carter C. F. ReactIR Flow Cell: A New Analytical Tool for Continuous Flow Chemical Processing / C. F.Carter, H. Lange, S. V. Ley [et. al.] // Org. Process Res. Dev. – 2010. – Vol. 14, №2. – P. 393–404.

74. Horne D. B. Synthesis and conformational analysis of α,α-difluoroalkyl heteroaryl ethers / D. B. Horne, M. D. Bartberger, M. R. Kaller [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, №39. – P. 5452–5455.

75. Tamura M. Utility of silicon tetrafluoride as a catalyst of reactions with xenon difluoride: fluorinations of phenyl alkenes and benzaldehydes / M. Tamura, T. Takagi, H. Quan [et al.] // J. Fluorine Chem. – 1999. – Vol. 98, №2. – P. 163–166.

76. Tamura M. Reaction of carbonyl compounds with xenon difluoride in the presence of silicon tetrafluoride / M. Tamura, Y. Matsukawa, H. Quan [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2004. – Vol. 125, №5. – P. 705–709.

77. Ягупольский Л. М. Синтез производных фенилтрифторметилового эфира / Л. М. Ягупольский // Докл. АН СССР. – 1955. – Т. 105, №1. – С. 100–102.

78. Яровенко Н. Н. Новый способ введения тригалоидметильной группы в органические соединения / Н. Н. Яровенко, А. С. Васильева // Журн. общ. химии. – 1958. – Т. 28, №9. – С. 2502–2509.

79. Salomé J. Synthesis conditions and activity of various Lewis acids for the fluorination of trichloromethoxy-benzene by HF in liquid phase / J. Salomé, C. Mauger, S. Brunet [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2004. – Vol. 125, №12. – P. 1947–1950.

80. Feiring A. E. Chemistry in Hydrogen Fluoride. 7. A Novel Synthesis of Aryl Trifluoromethyl Ethers / A. E. Feiring // J. Org. Chem. – 1979. – Vol. 44, №16. – P. 2907–2910.

81. Kiyoshi K. A Convenient Synthesis of Trifluoromethyl Ethers by Oxidative Desulfurization–Fluorination of Dithiocarbonates / K. Kiyoshi, Y. Tanaka, K. Suzuki [et al.] // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 2000. – Vol. 73, №2. – P. 471–484.

82. Kuroboshi M. Oxidative Desulfurization-Fluorination: A Facile Entry to a Wide Variety of Organofluorine Compounds Leading to Novel Liquid-Crystalline Materials / M. Kuroboshi, K. Kanie, T. Hiyama // Adv. Synth. Catal. – 2001. – Vol. 343, №3. – P. 235–250.

83. Kuroboshi M. Oxidative Desulfurization-Fluorination of Xanthates. A Convenient Synthesis of Trifluoromethyl Ethers and Difluoro(methylthio)methyl Ethers / M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama // Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol. 33, №29. – P. 4173–4176.

84. Mathey F. Reaction de MoF_6 avec les crlorotaiopobniates d'aryle nouelle synthese des aryl trifluoromethylethers $ArOCF_3$ / F. Mathey, J. Bensoem // Tetrahedron Lett. – 1973. – Vol. 14, №25. – P. 2253–2256.

85. Huang C. Silver-Mediated Trifluoromethoxylation of Aryl Stannanes and Arylboronic Acids / C. Huang, T. Liang, S. Harada [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – Vol. 133, №34. – P. 13308–13310.

86. Kolomeitsev A. A. Versatile application of trifluoromethyl triflate / A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, №3. – P. 449–454.

87. Umemoto T. CF_3 Oxonium Salts, *O*-(Trifluoromethyl)dibenzofuranium Salts: In Situ Synthesis, Properties, and Application as a Real CF_3^+ Species Reagent / T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72, №18. – P. 6905–6917.

88. Kieltsch I. Mild Electrophilic Trifluoromethylation of Carbon- and Sulfur-Centered Nucleophiles by a Hypervalent Iodine(III)–CF_3 Reagent / I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni // Angew. Chem., Int. Ed. – 2007. – Vol. 46, №5. – P. 754–757.

89. Kollonitsch J. Photofluorination with Fluoroxytrifluoromethane, a General Method for the Synthesis of Organic Fluorine Compounds. Direct Fluorination of Bioactive Molecules / J. Kollonitsch, L. Barash, G. A. Doldouras // J. Am. Chem. Soc. – 1970. – Vol. 92, №25. – P. 7494–7495.

90. Barton D. H. R. Fluorination of Benzofuran and of *N*-Acylindoles with Trifluorofluorooxymethane / D. H. R. Barton, R. H. Hesse, G. P. Jackman [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1977. – №23. – P. 2604–2608.

91. Peláez W. J. Co-thermolysis: a one-pot synthetic method for novel 2-substituted-5-(trifluoromethoxy)thiophenes / W. J. Peláez, G. A. Argüello // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51, №40. – P. 5242–5245.

92. Kitazume T. Two Stable Sulfuranes, $(CF_3)_2S(OCF_3)_2$ and $(CF_3O)_2SCF_2S(OCF_3)_2CF_2$ / T. Kitazume, J. M. Shreeve // J. Am. Chem. Soc. – 1977. – Vol. 99, №12. – P. 4194–4196.

93. Organofluorine chemistry: principles and commercial applications [Ed. R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow]. – New York: Springer Science+Business Media, 1994. – 644 p.

94. Li X. Nucleophilic substitutions of perhalofluoroalkanes initiated by halophilic attacks / X. Li, X. Jiang, H. Pan [et al.] // Pure Appl. Chem., 1987. – 1977. – Vol. 59, №8. – P. 1015–1020.

95. Пат. US2409274 (A). МПК C07C43/12. Polyfluoro organic ethers and their preparation / Hanford W. E., Rigby G. W.; заявник і патентовласник DuPont, заявл. 23.04.1943; опубл. 15.10.1946.

96. England D. C. Nucleophilic Reactions of Fluoroolefins / D. C. England, L. R. Melby, M. A. Dietrich [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – Vol. 82, № 19. – P. 5116–5122.

97. Fuss A. Chemistry of 3-Hydroxypyridine Part 4: Synthesis of 2- and 2,3-Substituted 5-[Fluoro(chloro)alkoxy]pyridines via 5-Hydroxy-2-(4-nitrophenylazo)pyridines / A. Fuss, V. Koch // Synthesis. – 1990. – № 8. – P. 681–685.

98. Соколенко Т. М. Полифторалкилирование и алкенилирование 1-бензил-1Н-индазол-3-ола / Т. М. Соколенко, Л. М. Ягупольский // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – №11. – P. 1649–1658.

99. Фурин Г. Г. Химическая модификация усниновой кислоты. Сообщение 1. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты с перфторолефинами /

Г. Г. Фурин, О. А. Лузина, Р. И. Сокуев [и др.] // Изв. Акад. Наук, Сер. хим. – 2007. – Т. 56, №6. – Р. 1198–1202.

100. Umemoto T. O- and C-Perfluoroalkylations of Phenol System with (Perfluoroalkyl)phenyliodonium Triflates / T. Umemoto, O. Miyano // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1984. – Vol. 57, № 11. – P. 3361–3362.

101. Алексеева Л. А. Трис(пентафторэтокси)бензолы и их производные / Л. А. Алексеева, В. М. Белоус, Л. М.Ягупольский // Журн. орг. химии. – 1974. – Т. 10, №5. – С. 1053–1059.

102. Ягупольский Л. М. Фторсодержащие аналоги анисового альдегида и пипероналя / Л. М.Ягупольский, В. И. Троицкая // Журн. общ. химии. – 1960. – Т. 30, №9. – С. 3129–3132.

103. Ягупольский Л. М. Цианиновые красители, содержащие фтор. XI. Синтез цианиновых красителей из фторпроизводных 2-метилбензимидазола / Л. М. Ягупольский, Г. И. Клюшник, В. И. Троицкая // Журн. общ. химии. – 1964. – Т. 34, №1. – С. 307–317.

104. Stogryn E. L. A New Synthesis of 3,4-(Difluoromethylenedioxy)-benzaldehyde / E. L. Stogryn // J. Org. Chem. – 1972. – Vol. 37, №4. – P. 673.

105. Dallucker F. Zur Einfiihrung von Schwefel in Abkommlinge des Benzcatechinmethylenathers / F. Dallucker, H. Zegers // Liebigs Ann. Chem. – 1965. – Vol. 689, №1. – P. 156–162.

106. Ягупольский Л. М. Фторирование производных 1,1,3,3-тетрахлор-фталана / Л. М. Ягупольский, Р. В. Белинская // Журн. общ. химии. – 1963. – Т. 33, №7. – С. 2358–2364.

107. Пат. US5463088 (A). МПК C07B61/00. Process for preparing perfluoroalkoxy (alkylthio) benzenes / Lui N., Marhold A., Gassen K.-R.; заявник і патентовласник Bayer AG, заявл. 03.05.1993; опубл. 31.10.1995.

108. Hugenberg V. Fluoro-Pummerer rearrangement and analogous reactions / V. Hugenberg, G. Haufe // J. Fluorine Chem. – 2012. – Vol. 143. – P. 238–262.

109. Пат. US5936102 (A). МПК C07C41/26. Process for the preparation of 2,2,3,3-tetrafluoro-1,4-benzodioxanes, novel o-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)phenols, and novel 2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroethoxy-containing phenyl ethers / Popkova V. Y., Marhold A.; заявник і патентовласник Bayer AG, заявл. 24.07.1997; опубл. 10. 08.1999.

110. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс; пер. с англ. Ф. В. Зайцевой, А. В. Карчавы [ред. М. А. Юровская]. – Москва: Мир, 2004. – 728 с.

111. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист; пер. с англ. А. В. Карчавы, Ф. В. Зайцевой [ред. М. А. Юровская]. – Москва: Мир, 2004. – 728 с.

112. Пат. US2006/293343 (A1). МПК A61K31/505. Pyrimidine derivatives / Naganuma K., Yokoi H.; заявник і патентовласник Asahi Kasei Pharma Corp., заявл. 18.05.2005; опубл. 28.12.2006.

113. Пат. US6319940 (B1). МПК A01N37/22. Carbanilides used as pesticides / Elbe H.-L., Krueger B.-W., Markert R. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer AG, заявл. 24.07.1996; опубл. 20.11.2001.

114. Zhang N. Structure–Activity Relationship (SAR) Optimization of 6-(Indol-2-yl)pyridine-3-sulfonamides: Identification of Potent, Selective, and Orally Bioavailable Small Molecules Targeting Hepatitis C (HCV) NS4B / N. Zhang, X. Zhang, J. Zhu [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, №5. – P. 2121–2135.

115. Пат. US2013/274253 (A1). МПК C07D403/06. Novel pyrimidine derivatives, preparation thereof, and pharmaceutical use thereof as AKT (PKB) phosphorylation inhibitors / Brollo M., Carry J.-C., Certal V. [et al.]; заявник і патентовласник Brollo M., Carry J.-C., Certal V. [et al.]; заявл. 28.12.2010; опубл. 17.10.2013.

116. Тайдаков И. В. Удобная модификация метода синтеза индолов по Леймгруберу-Бачо: восстановление 2-нитро-бета-пирролидиностиролов системой $FeCl_3$-активированный уголь-$N_2H_4 \cdot H_2O$ / И. В. Тайдаков, Т. Я.

Дутова, Е. Н. Сидоренко [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – №4. – P. 521–531.

117. Chen G. Discovery of *N*-(4′-(indol-2-yl)phenyl)sulfonamides as novel inhibitors of HCV replication / G. Chen, H. Ren, A. Turpoff [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23, №13. – P. 3942–3946.

118. Hojczyk K. N. Trifluoromethoxylation of Arenes: Synthesis of *ortho*-Trifluoromethoxylated Aniline Derivatives by OCF_3 Migration / K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2014. – Vol. 53, №52. – P. 14559–14563.

119. Acton III J. J. Discovery of (2*R*)-2-(3-{3-[(4-Methoxyphenyl)-carbonyl]-2-methyl-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-1-yl}phenoxy)butanoic Acid (MK-0533): A Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor *γ* Modulator for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with a Reduced Potential to Increase Plasma and Extracellular Fluid Volume / J. J. Acton III, T. E. Akiyama, C. H. Chang [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, №13. – P. 3846–3854.

120. Liu W.Discovery of a Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (PPARγ) Modulator with Balanced PPARr Activity for the Treatment of Type 2 Diabetes and Dyslipidemia / W. Liu, K. Liu, H. B. Wood [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, №14. – P. 4443–4453.

121. Пат. EP1837329 (A1). МПК A61K31/40. Novel heteroaryl derivative / Takahashi Y., Nagata R., Ushioda K.; заявник і патентовласник Dainippon Sumitomo Pharma Co, заявл. 14.01.2005; опубл. 26.09.2007.

122. Пат. WO2004/20408 (A1). МПК A61K31/404. Indoles having anti-diabetic activity / Acton J. J. III, Debenham S. D., Liu K. [et al.]; заявник і патентовласник Merck & Co Inc, Acton J. J. III, Debenham S. D. [et al.]; заявл. 29.08.2002; опубл. 11.03.2004.

123. Wang H. Ready synthesis of free *N-H* 2-arylindoles *via* the copper-catalyzed amination of 2-bromo-arylacetylenes with aqueous ammonia and sequential intramolecular cyclization / H. Wang, Y. Li, L. Jiang [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2011. – Vol. 9, №13. – P. 4983–4986.

124. Пат. WO2010/22196 (A2). МПК A61K31/404. [4-(5-Aminomethyl-2-fluorophenyl)-piperidin-1-yl]-[7-fluoro-1-(2-methoxyethyl)-4-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]-methanone as an inhibitor of mast cell tryptase / Choi-Sledeski Y. M., Choy N., Poli G. B. [et al.]; заявник і патентовласник Sanofi Aventis, Choi-Sledeski Y. M., Choy N. [et al.]; заявл. 22.08.2008; опубл. 25.02.2010.

125. Пат. WO2008/47109 (A1). МПК A61K31/427. Thiazole derivatives as kinase inhibitors / Alexander R. P., Brown J. A., Crepy K. V. L. [et al.]; заявник і патентовласник UCB Pharma SA, Alexander R. P., Brown J. A. [et al.]; заявл. 19.10.2006; опубл. 24.04.2008.

126. Zhang G. Rh-Catalyzed oxidative C–H activation/annulation: converting anilines to indoles using molecular oxygen as the sole oxidant / G. Zhang, H. Yu, G. Qin [et al.] // Chem. Commun. – 2014. – Vol. 50, №33. – P. 4331–4334.

127. Zhang Z. Ruthenium-Catalyzed Redox-Neutral C−H Activation via N−N Cleavage: Synthesis of N-Substituted Indoles / Z. Zhang, H. Jiang, Y. Huang // Org. Lett. – 2014. – Vol. 16, №22. – P. 5976–5979.

128. Hayashi S. Novel acid-type cyclooxygenase-2 inhibitors: Design, synthesis, and structure–activity relationship for anti-inflammatory drug / S. Hayashi, N. Ueno, A. Murase [et al.] // Europ J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 88. – P. 179–195.

129. Fra L. Indole Synthesis Based On A Modified Koser Reagent / L. Fra, A. Millán, J. A. Souto [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2014. – Vol. 53, №28. – P. 7349–7353.

130. Karuvalam R. P. A facile access to substituted indoles utilizing palladium catalyzed annulation under microwave enhanced conditions / R. P. Karuvalam, K. R. Haridas, A. M. Sajith [et al.] // Tetrhedron Lett. – 2013. – Vol. 54, №37. – P. 5126–5129.

131. Пат. WO2008/82484 (A1). МПК A61K31/407. 4,5-Ring annulated indole derivatives for treating or preventing of HCV and related viral infections / Chen K. X., Venketraman S., Njoroge F. G. [et al.]; заявник і патентовласник

Schering Corp, Chen K. X., Venketraman S. [et al.]; заявл. 22.12.2006; опубл. 10.07.2008.

132. Gati W. Intramolecular Carbocupration of *N*-Aryl-ynamides: A Modular Indole Synthesis / W. Gati, F. Couty, T. Boubaker, M. M. Rammah [et al.] // Org. Lett. – 2013. – Vol. 15, №15. – P. 3122–3125.

133. Chernyak N. Continuous-Flow Synthesis of Monoarylated Acetaldehydes Using Aryldiazonium Salts / N. Chernyak, S. L. Buchwald // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 134, №43. – P. 18147.

134. Пат. WO2008/081282 (A2). МПК C07D307/86. Process for the synthesis of N9-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-6-difluoromethoxybenzo(4,5)furo(3,2-C)pyridine-9-carboxamide and salts thereof / Gharat L. A., Gajera J. M., Farande A. V. [et al.]; заявник і патентовласник Glenmark Pharmaceuticals SA, Gharat L. A., Gajera J. M. [et al.]; заявл. 20.12.2006; опубл. 10.07.2008.

135. Пат. EP1914229 (A1). МПК A61K31/343. Novel cercosporamide derivative / Furukawa A., Ohsumi J., Arita T. [et al.]; заявник і патентовласник Daiichi Sankyo Co LTD; заявл. 09.08.2005; опубл. 23.04.2008.

136. Пат. WO2004/037805 (A1). МПК A61P25/00. Novel tricyclic compounds useful for the treatment of inflammatory and allergic disorders: process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them / Gopalan B., Gharat L. A., Lakdawala A. D. [et al.]; заявник і патентовласник Glenmark Pharmaceuticals SA, Gopalan B., Gharat L. A. [et al.]; заявл. 23.10.2002; опубл. 06.05.2004.

137. Пат. WO2006/40652 (A2). МПК C07C201/12. Process for the preparation of N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-4-difluoromethoxy-8-methanesulfon-amidodibenzo[B,D]furan-1-carboxamide / Gopalan B., Gharat L. A., Chandrasekhar B. [et al.]; заявник і патентовласник Glenmark Pharmaceuticals SA, Gopalan B., Gharat L. A. [et al.]; заявл. 13.10.2004; опубл. 20.04.2006.

138. Пат. WO2013/163244 (A1). МПК A61K31/433. Imidazothiadiazole derivatives as protease activated receptor 4 (PAR4) inhibitors for treating platelet aggregation / Lawrence M. R., Miller M. M., Seiffert D. A. [et al.]; заявник і

патентовласник Squibb Bristol Myers Co, Univ Montreal; заявл. 26.04.2012; опубл. 31.10.2013.

139. Пат. US2008/9632 (A1). МПК C07C47/54. Synthesis of heterocyclic compounds / Araldi G.-L., Ronsheim M., Diep N. [et al.]; заявник і патентовласник Forest Lab Holdings LTD; заявл. 06.07.2006; опубл. 10.01.2008.

140. Пат. WO2008/142542 (A2). МПК C07D213/89. Novel process for preparing 6-difluoromethoxy [1]benzofuro[3,2-C]pyridine-9-carbaldehyde, a novel intermediate for the synthesis of PDE IV inhibitors / Gharat L. A., Gajera J. M., Patil S. D. [et al.]; заявник і патентовласник Glenmark Pharmaceuticals SA, Gharat L. A., Gajera J. M. [et al.]; заявл. 22.05.2007; опубл. 27.11.2008.

141. Пат. WO2010/84402 (A2). МПК C07D417/04. Heterocyclic compounds as phosphodiesterase inhibitors / Gopalan B., Narayanan S., Sharma G. V. R. [et al.]; заявник і патентовласник Orchid Res Lab LTD, Gharat L. A., Gajera J. M. [et al.]; заявл. 22.01.2009; опубл. 29.07.2010.

142. Gensini M. Modulation on C- and N-Terminal Moieties of a Series of Potent and Selective Linear Tachykinin NK2 Receptor Antagonists / M. Gensini, M. Altamura, T. Dimoulas [et al.] // Chem. Med. Chem. – 2010. – Vol. 15, №1. – P. 65–78.

143. Peschke B. Benzo[*b*]thiophene-2-carboxamides and benzo[*b*]furan-2-carboxamides are potent antagonists of the human H_3-receptor / B. Peschke, S. Bak, R. Hohlweg [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. –Vol. 16, №12. – P. 3162-3165.

144. Пат. EP578246 (A1). МПК A01N43/80. Isothiazole derivatives and processes for preparing the same as well as termite controlling agents comprising the same as active ingredient / Ikeda K., Abe N., Katoh C. [et al.]; заявник і патентовласник Nihon Nohyaku Co LTD; заявл. 10.07.1992; опубл. 12.01.1994.

145. Пат. WO2006/24820 (A1). МПК A01N43/80. Isoxazoline derivatives and their use as herbicides / Plant A., Boehmer J. E., Black J. [et al.]; заявник і

патентовласник Syngenta LTD, Plant A., Boehmer J. E. [et al.]; заявл. 03.09.2004; опубл. 09.03.2006.

146. Пат. WO2005/95351 (A1). МПК A01N43/36. N1-((Pyrazol-1-methyl)-2-methylphenyl)-phatalamide derivatives and related compounds insecticides / Wada K., Gomibuchi T., Yoneta Y. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer Cropscience AG, Wada K., Gomibuchi T. [et al.]; заявл. 12.03.2004; опубл. 13.10.2005.

147. Lahm G. P. Rynaxypyre™: A new insecticidal anthranilic diamide that acts as a potent and selective ryanodine receptor activator / G. P. Lahm, T. M. Stevenson, T. P. Selby [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, №22. – P. 6274–6279.

148. Пат. EP1541561 (A1). МПК C07D231/20. Pyrazole derivatives and process for the production thereof / Nakatani M., Ito M., Miyazaki M.; заявник і патентовласник Ihara Chemical Ind Co, Kumiai Chemical Industry Co; заявл. 01.08.2002; опубл. 15.06.2005.

149. Пат. US2005/272699 (A1). МПК A61K31/415. Acrylonitrile derivatives for inflammation and immune-related uses / Chen S., Ying W., Jiang J. [et al.]; заявник і патентовласник Synta Pharmaceuticals Corp; заявл. 25.03.2004; опубл. 08.12.2005.

150. Пат. EP1990336 (A1). МПК C07D231/20. Process for production of 5-alkoxy-4-hydroxymethylpyrazole compound / Uchida Y., Atsumi N.; заявник і патентовласник Ihara Chemical Ind Co; заявл. 14.02.2006; опубл. 12.11.2008.

151. Пат. WO2004/35563 (A1). МПК C07D401/04. 3-Heterocyclylpyridine derivatives useful as herbicides / Nebel K., Wenger J., Luethy C. [et al.]; заявник і патентовласник Syngenta Participations AG, Nebel K., Wenger J. [et al.]; заявл. 17.10.2002; опубл. 29.04.2004.

152. Пат. US2005/256004 (A1). МПК A01N43/80. Herbicide compositions / Takahashi S., Ueno R., Yamaji Y. [et al.]; заявник і патентовласник Kumiai Chemical Industry Co., LTD; заявл. 07.08.2002; опубл. 17.11.2005.

153. Пат. US5962694 (A). МПК A01N43/56. Substituted 1-methyl-3-phenylpyrazoles and the use thereof as herbicides and for the desiccation or defoliation of plants / Zagar C., Harreus A., von dem Bussche-Huennefeld C.-S. [et al.]; заявник і патентовласник BASF AG; заявл. 15.11.1995; опубл. 05.10.1999.

154. Пат. US6204221 (B1). МПК A01N43/56. Herbicides / Nebel K., Brunner H.-G., Schulter R.; заявник і патентовласник Syngenta Crop Prot Inc; заявл. 12.11.1996; опубл. 20.03.2001.

155. Пат. US5744426 (A). МПК A01N43/56. Substituted 3-phenylpyrazoles / von dem Bussche-Huennefeld C.-S., Klintz R., Hamprecht G. [et al.]; заявник і патентовласник BASF AG; заявл. 03.06.1994; опубл. 28.04.1998.

156. Пат. EP1074551 (A2). МПК A01N43/56. Phenylpyrazoles with a herbicidal activity / La Porta P., Bettarini F., Meazza G. [et al.]; заявник і патентовласник Isagro Ricerca SRL; заявл. 05.08.1999; опубл. 07.02.2001.

157. Пат. US6096689 (A). МПК A01N43/56. 5-Pyrazolylbenzoic acid derivatives as herbicides / Zagar C., von dem Bussche-Huennefeld C.-S., Heistracher E. [et al.]; заявник і патентовласник BASF AG; заявл. 06.07.1995; опубл. 01.08.2000.

158. Пат. US6265351 (B1). МПК A01N43/56. Phenylpyrazoles with a herbicidal activity / La Porta P., Bettarini F., Meazza G. [et al.]; заявник і патентовласник Isagro Ricerca SRL; заявл. 05.08.1999; опубл. 24.07.2001.

159. Djuric S. W. 3,5-Bis(trifluoromethyl)pyrazoles: A Novel Class of NFAT Transcription Factor Regulator / S. W. Djuric, N. Y. BaMaung, A. Basha [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, №16. – P. 2975–2981.

160. Пат. US2012/264947 (A1). МПК C07D261/04. Method for Producing 5,5-Disubstituted 4,5-Dihydroisoxazol-3-Thiocarboxamidine Salts / Frasetto T.; заявник і патентовласник Frasetto T., BASF SE; заявл. 26.11.2009; опубл. 18.10.2012.

161. Пат. US2001/44445 (A1). МПК C07D231/12. Azole inhibitors of cytokine production / BaMaung N. Y., Basha A., Djuric S. W. [et al.]; заявник і

патентовласник BaMaung N. Y., Basha A., Djuric S. W. [et al.]; заявл. 08.04.1999; опубл. 22.11.2001.

162. Пат. EP2006288 (A1). МПК A01N43/54. Aminopyridine derivative and plant disease control agent for agricultural or horticultural use / Bessho J., Nakatani M., Hirano Y. [et al.]; заявник і патентовласник Kumiai Chemical Industry Co, Ihara Chemical Ind Co; заявл. 23.01.2006; опубл. 24.12.2008.

163. Пат. WO2010/12442 (A2). МПК A01N43/54. Insecticidal benzenedicarboxamide derivative / Wada K., Yoneta Y., Gomibuchi T. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer Cropscience AG, Wada K., Yoneta Y. [et al.]; заявл. 31.07.2008; опубл. 04.02.2010.

164. Pat. US5055482 (A). МПК A61K 31/415. N-Phenylpyrazol-4-yl ether derivatives / Hatton L. R., Hawkins D. W., Pennicard R. G. [et al.]; заявник і патентовласник MAY & BAKER LTD; заявл. 06.07.1988; опубл. 08.10.1991.

165. Пат. WO2007/71900 (A1). МПК A01N43/80. Novel herbicides / Black J., Boehmer J. E., Chrystal E. J. T. [et al.]; заявник і патентовласник Syngenta LTD, Black J., Boehmer J. E. [et al.]; заявл. 21.12.2005; опубл. 28.06.2007.

166. Пат. US2005/165005 (A1). МПК A61K31/41. Pyrazolyl derivatives, preparation process and intermediates of this process as medicinal products and pharmaceutical compositions containing them / Genevois-Borella A., Malleron J.-L., Bouquerel J. [et al.]; заявник і патентовласник Aventis Pharma SA; заявл. 25.11.2003; опубл. 28.07.2005.

167. Пат. US2010/197651 (A1). МПК A61K31/501. Pyridazinone compounds / Taniguchi T., Kawada A., Kondo M. [et al.]; заявник і патентовласник Taniguchi T., Kawada A., Kondo M. [et al.]; заявл. 05.02.2009; опубл. 05.08.2010.

168. Пат. US2011/183978 (A1). МПК A01N43/40. Phenylpyri(mi)dinylazoles / Sudau A., Es-Sayed M., Braun C. A. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer Cropscience AG; заявл. 09.10.2009; опубл. 28.07.2011.

169. Пат. US2010/152265 (A1). МПК A61K31/415. Indazole derivatives / Nakano S., Morimoto A., Wada Y.; заявник і патентовласник Asahi Kasei Pharma Corp; заявл. 09.10.2008; опубл. 17.06.2010.

170. Пат. WO2006/23783 (A1). МПК A01N43/56. Novel anthranilamides useful for controlling invertebrate pests / Lahm G. P.; заявник і патентовласник Lahm G. P., Du Pont; заявл. 17.08.2004; опубл. 02.03.2006.

171. Пат. US2011/71291 (A1). МПК C07D207/34. Hydrazide compound and pesticidal use of the same / Ikegami H., Jachmann M., Nokura Y. [et al.]; заявник і патентовласник Sumitomo Chemical Company, LTD; заявл. 14.10.2005; опубл. 24.03.2011.

172. Пат. EP2202226 (A1). МПК A01N43/56. 3-Alkoxy-1-phenylpyrazole derivative and pest control agent / Ohata S., Kato K., Toriyabe K. [et al.]; заявник і патентовласник Kumiai Chemical Industry CO, Ihara Chemical Ind Co; заявл. 18.10.2007; опубл. 30.06.2010.

173. Пат. WO2013/120876 (A1). МПК C07C225/16. CF3O-containing enaminoketones and their utilization for the preparation of CF3O-containing pyrazoles / Pazenok S., Langlois B., Billard T. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer IP Gmbh, Centre NAT RECH SCIENT; заявл. 16.02.2012; опубл. 22.08.2013.

174. Пат. EP1679308 (A1). МПК A61K31/416. Novel indazole derivative / Hagihara M., Komori K.-I., Sunamoto H. [et al.]; заявник і патентовласник Ube Industries, Santen Pharma Co LTD; заявл. 15.10.2003; опубл. 12.07.2006.

175. Пат. EP1870099 (A1). МПК A61K31/422. Protective agent for retinal neuronal cell comprising indazole derivative as active ingredient / Atsushi S., Takeshi M., Hisayuki S.; заявник і патентовласник Ube Industries, Santen Pharma Co LTD; заявл. 13.04.2005; опубл. 26.12.2007.

176. Пат. US2009/286800 (A1). МПК A61K31/4439 Glucokinase activators / Cheruvallath Z., Gwaltney S. L., Jennings A. J. [et al.]; заявник і патентовласник Takeda San Diego Inc; заявл. 16.05.2008; опубл. 19.11.2009.

177. Пат. US5965591 (A). МПК A61K31/42. Isoxazole derivatives / Kojima K., Sakai J., Aizawa Y. [et al.]; заявник і патентовласник Sankyo Co; заявл. 30.08.1994; опубл. 12.10.1999.

178. Пат. US2009/270405 (A1). МПК A61K31/439. Quinuclidine compounds as alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor ligands / Cook II J. H., McDonald I. M., King D. [et al.]; заявник і патентовласник Squibb Bristol Myers Co; заявл. 23.04.2008; опубл. 29.10.2009.

179. Пат. US2011/306592 (A1). МПК A61K31/4178. Cyclohexyl-azetidinyl antagonists of CCR2 / Zhang X., Sui Z., Lanter J.; заявник і патентовласник Zhang X., Sui Z., Lanter J.; заявл. 09.06.2010; опубл. 15.12.2011.

180. Stiff C. Bacterial translation inhibitors, 1-acylindazol-3-ols as anthranilic acid mimics / C. Stiff, D. R. Graber, A. Thorarensen [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, №23. – P. 6293–6297.

181. Crocetti L. Optimization of *N*-Benzoylindazole Derivatives as Inhibitors of Human Neutrophil Elastase / L. Crocetti, I. A. Schepetkin, A. Cilibrizzi [et al.] // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56, №15. – P. 6259–6272.

182. Пат. WO2007/36727 (A1). МПК A61K31/437. Condensed pyrazole derivatives as PPAR agonists II / Ayscough A., Thompson S., Taylor S. [et al.]; заявник і патентовласник Inpharmatica LTD, Ayscough A., Thompson S. [et al.]; заявл. 29.09.2005; опубл. 05.04.2007.

183. Пат. US2006/142247 (A1). МПК A61K31/675. Tricyclic heterocycles / Georges G., Goller B., Kuenkele K.-P. [et al.]; заявл. 17.12.2004; опубл. 29.06.2006.

184. Пат. US2010/267703 (A1). МПК A01N43/88. 4-Amino-1,2,3-benz-oxathiazine-Derivatives as Pesticides / Alig B., Mueller K.-H., Franken E.-M. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer Cropscience AG; заявл. 15.12.2008; опубл. 21.10.2010.

185. Ji Z. 3-Amino-benzo[*d*]isoxazoles as Novel Multitargeted Inhibitors of Receptor Tyrosine Kinases / Z. Ji, A. A. Ahmed, D. H. Albert [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, №5. – P. 1231–1241.

186. Андронати С. А. 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XX. Синтез и свойства 1,4-бенздиазепинов со фторсодержащими заместителями / С. А. Андронати, А. В. Богатский, Г. Н. Гордийчук [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 1975. – №2. – С. 268–272.

187. McEvoy F. J. 7-Trifluoromethoxy and 7-Trifluoromethylthio Derivatives of 1,4-Benzodiazepines / F. J. McEvoy, E. N. Greenblatt, A. C. Osterberg [et al.] // J. Med. Chem. – 1968. – Vol. 11, №6. – P. 1248–1250.

188. Пат. WO2012/7510 (A1). МПК A61K31/428. Compounds for binding and imaging amyloid plaques and their use α-Amino-1,2,3-benzoxathiazine-Derivatives as Pesticides / Roehn U., Schmitt-Willich H., Heinrich T. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer Pharma AG, Roehn U., Schmitt-Willich H. [et al.]; заявл. 14.07.2010; опубл. 19.01.2012.

189. Пат. WO2006/116412 (A2). МПК C07D487/02. Fused heterocyclic compounds / Gyorkos A., Corrette C., Cho S. [et al.]; заявник і патентовласник Takeda Pharmaceutical, Gyorkos A., Corrette C. [et al.]; заявл. 27.04.2005; опубл. 02.11.2006.

190. Пат. WO2011/97491 (A1). МПК A01N43/50. Benzimidazole antiviral agents / Banka A., Catalano J. G., Fang J. [et al.]; заявник і патентовласник Glaxosmithkline LLC, Banka A., Catalano J. G. [et al.]; заявл. 04.02.2010; опубл. 11.08.2011.

191. Rewcastle G. W. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Analogues of the Pan Class I Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitor 2-(Difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474) / G. W. Rewcastle, S. A. Gamage, J. U. Flanagan [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 7105–7126.

192. Пат. US8242284 (B1). МПК C07D235/18. Anti-cancer agents based on 6-trifluoromethoxybenzimidazole derivatives and method of making / Gakh A.

A., Vovk M. V., Melnychenko N. V. [et al.]; заявник і патентовласник Gakh A. A., Vovk M. V., Melnychenko N. V. [et al.]; заявл. 21.09.2009; опубл. 14.08.2012.

193. Пат. WO2008/75109 (A1). МПК A61K31/437. Substituted piperidines having protein kinase inhibiting activity / Woodhead S. J., Frederickson M., Hamlett C. [et al.]; заявник і патентовласник Astex Therapeutics LTD, Cancer Res Inst Royal, Cancer Rec Tech LTD [et al.]; заявл. 21.12.2006; опубл. 26.06.2008.

194. Пат. EP2565185 (A1). МПК A61K31/4184. [5,6]Heterocyclic compound / Aoki K., Matsui S., Yoshikawa K. [et al.]; заявник і патентовласник Daiichi Sankyo Co LTD; заявл. 28.04.2010; опубл. 06.03.2013.

195. Пат. US6387939 (B1). МПК A01N43/52. Halobenzimidazoles and their use as microbicides / Assmann L., Marhold A., Tiemann R. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer AG; заявл. 10.08.1995; опубл. 14.05.2002.

196. Пат. US6028200 (A). МПК B01J27/06. Process for preparing 2-chlorobenzimidazole derivatives / Conrad M., Assmann L., Wroblowsky H.-J. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer AG; заявл. 24.07.1997; опубл. 22.02.2000.

197. Пат. WO2008/56150 (A1). МПК C07D235/14. Heterocyclic sulfonamides having Edg-I antagonistic activity / Grewal G., Hennessy E., Kamhi V. [et al.]; заявник і патентовласник Astrazeneca AB, Astrazeneca UK LTD, Grewal G. [et al.]; заявл. 10.11.2006; опубл. 15.05.2008.

198. Пат. WO2007/75872 (A2). МПК A61K31/519. Nitroimidazole compounds / Jiricek J., Patel S., Keller T. H. [et al.]; заявник і патентовласник Novartis AG, Novartis Pharma GMBH, US Health [et al.]; заявл. 23.12.2005; опубл. 05.07.2007.

199. Пат. US8026235 (B1). МПК A61K31/538. Pyridyl benzoxazine derivatives, pharmaceutical composition comprising the same, and use thereof / Kim J. D., Yoon H.-C., Kim I. W. [et al.]; заявник і патентовласник Dae Woong Pharma; заявл. 13.10.2010; опубл. 27.09.2011.

200. Пат. WO2008/129280 (A1). МПК A61K31/41. Pyrazoles useful in the treatment of inflammation / No K., Sanin A., Kromann H.; заявник і патентовласник Biolipox AB, No K., Sanin A. [et al.]; заявл. 20.04.2007; опубл. 30.10.2008.

201. Пат. US2014/31391 (A1). МПК A61K31/4706. Novel 5-aminotetra-hydroquinoline-2-carboxylic acids and their use / Hahn M., Follmann M., Huebsch W. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer Pharma AG; заявл. 20.07.2012; опубл. 30.01.2014.

202. Ягупольский Л. М. Синтез производных фенилтрифторметилового эфира / Л. М. Ягупольский, В. И. Троицкая // Журн. общ. химии. – 1961. – Т. 31, №3. – С. 915–924.

203. Пат. EP2436683 (A1). МПК A61K31/4184. Agent for treatment or prevention of diseases associated with activity of neurotrophic factors / Ishikawa J., Saito K., Ohe N. [et al.]; заявник і патентовласник Sumitomo Chemical Co; заявл. 29.05.2009; опубл. 04.04.2012.

204. Ягупольский Л. М. Цианиновые красители, содержащие фтор. V. Синтез цианиновых красителей из 5- и 6-трифторметоксибензтиазолов / Л. М. Ягупольский, В. И. Троицкая // Журн. общ. химии. – 1957. – Т. 27, №2. – С. 518–526.

205. Zheng N. A Palladium-Catalyzed Regiospecific Synthesis of *N*-Aryl Benzimidazoles / N. Zheng, K. W. Anderson, X. Huang [et al.] // Angew. Chemie Int. Ed. – 2007. – Vol. 46, №39. – P. 7509–7512.

206. Пат. WO2007/36711 (A1). МПК A61K31/454. Benzimidazolones which have activity at ML receptor / Budzik B., Cooper D. G., Forbes I. T. [et al.]; заявник і патентовласник Glaxo Group LTD, Budzik B., Cooper D. G. [et al.]; заявл. 30.09.2005; опубл. 05.04.2007.

207. Пат. WO2007/107565 (A1). МПК A61K31/4184. Benzimidazoles which have activity at M1 receptor and their uses in medicine / Cooper D. G., Forbes I. T., Garzya V. [et al.]; заявник і патентовласник Glaxo Group LTD, Cooper D. G., Forbes I. T. [et al.]; заявл. 22.03.2006; опубл. 27.09.2007.

208. Пат. WO2007/142585 (A1). МПК A61K31/439. Muscarinic receptor agonists that are effective in the treatment of pain, Alzheimer's disease and schizophrenia / Cheng Y.-X., Jin S., Pourashraf M. [et al.]; заявник і патентовласник Astrazeneca AB, Cheng Y.-X., Jin S. [et al.]; заявл. 09.06.2006; опубл. 13.12.2007.

209. Barbero N. Copper-catalysed intramolecular O-arylation of aryl chlorides and bromides: a straightforward approach to benzo[*d*]oxazoles in water / N. Barbero, M. Carril, R. SanMartin [et al.] // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, № 42. – P. 10425–10432.

210. He W. Benzimidazoles and Isosteric Compounds as Potent and Selective Factor Xa Inhibitors / W. He, B. Hanney, M. R. Myers [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – Vol. 12. – P. 919–922.

211. Skerlj R. T. Optimization of Potent Inhibitors of *P. falciparum* Dihydroorotate Dehydrogenase for the Treatment of Malaria / R. T. Skerlj, C. M. Bastos, M. L. Booker [et al.] // ACS Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 2, №9. – P. 708–713.

212. Richter J. Difluoro-dioxolo-benzoimidazol-benzamides As Potent Inhibitors of CK1δ and ε with Nanomolar Inhibitory Activity on Cancer Cell Proliferation / J. Richter, J. Bischof, M. Zaja [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, №19. – P. 7933–7946.

213. Пат. US2005/70550 (A1). МПК A61K31/454. Benzoimidazole compounds / Arienti K. L., Breitenbucher J. G., Buzard D. J. [et al.]; заявник і патентовласник Arienti K. L., Breitenbucher J. G., Buzard D. J. [et al.]; заявл. 30.09.2003; опубл. 31.03.2005.

214. Пат. WO2008/141731 (A2). МПК A61K31/4245. Heteroaryl substituted pyrazole derivatives useful for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis / Boyer S., Haerter M., Wickens P. [et al.]; заявник і патентовласник Bayer Healthcare AG, Bayer Schering Pharma AG, Boyer S. [et al.]; заявл. 18.05.2007; опубл. 27.11.2008.

215. He S. Potent DGAT1 Inhibitors in the Benzimidazole Class with a Pyridyloxycyclohexanecarboxylic Acid Moiety / S. He, Q. Hong, Z. Lai [et al.] // ACS Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 4, №8. – P. 773–778.

216. Пат. WO2006/50148 (A2). МПК A61K31/00. Propargyl trifluoromethoxy aminobenzimidazole derivatives / Herzig Y., Miskolczi I., Ulanenko K. [et al.]; заявник і патентовласник Teva Pharma (IL), Teva Pharma (US), Herzig Y. [et al.]; заявл. 29.10.2004; опубл. 11.05.2006.

217. Пат. US2006/205718 (A1). МПК A61K31/4741. Benzothiazole, thiazolopyridine, benzooxazole and oxazolopyridine derivatives / Binggeli A., Christ A. D., Green L. G. G. [et al.]; заявник і патентовласник Hoffmann-La Roche Inc; заявл. 09.03.2005; опубл. 14.09.2006.

218. Calabro M. L. Synthesis and biological evaluation of new 2-amino-6-(trifluoromethoxy)benzoxazole derivatives, analogues of riluzole / M. L. Calabro, R. Caputo, R. Ettari [et al.] // Med. Chem. Research. – 2013. – Vol. 22, №12. – P. 6089–6095.

219. Пат. WO2006/22954 (A2). МПК A61K31/17. Benzoureas having anti-diabetic activity / Liu W., Wood H. B., Lau-Phua F. W.-Y.; заявник і патентовласник Merck & Co Inc, Liu W., Wood H. B. [et al.]; заявл. 28.05.2004; опубл. 02.03.2006.

220. Jimonet P. Riluzole Series. Synthesis and in Vivo “Antiglutamate” Activity of 6-Substituted-2-benzothiazolamines and 3-Substituted-2-imino-benzothiazolines / P. Jimonet, F. Audiau, M. Barreau [et al.] // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42, №15. – P. 2828–2843.

221. Пат. US4555518 (A). МПК A61K31/44. Fluoroalkoxy substituted benzimidazoles useful as gastric acid secretion inhibitors / Rainer G.; заявник і патентовласник Byk Gulden Lomberg Chem Fab; заявл. 03.05.1983; опубл. 26.11.1985.

222. Пат. US2010/298334 (A1). МПК A61K31/519. *N*-(Hetero)aryl-pyrrolidine derivatives of pyrazol-4-yl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines and pyrrol-3-yl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Janus Kinase inhibitors / Rodgers J. D., Shepard S.,

Arvanitis A. G. [et al.]; заявник і патентовласник Rodgers J. D., Shepard S., Arvanitis A. G. [et al.]; заявл. 22.05.2009; опубл. 25.11.2010.

223. Пат. EP1491539 (A1). МПК A61P1/04. 1-*N*-Aminobenzimidazole derivatives / Nagasawa M., Nishioka H., Asami K. [et al.]; заявник і патентовласник Zeria Pharm Co LTD; заявл. 29.03.2002; опубл. 29.12.2004.

224. Cai S. Synthesis of 2-Mercaptobenzothiazoles via DBU-Promoted Tandem Reaction of *o*-Haloanilines and Carbon Disulfide / S. Cai, F. Wang, Z. Wang [et al.] // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, №12. – P. 3202–3205.

225. Vora J. J. An improved synthesis of 2-mercapto-5-difluoromethoxy-*1H*benzimidazole: An important medicinal intermediate / J. J. Vora, K. P. Trivedi, R. S. Kshatriya // Adv. Appl. Sci. Res. – 2011. – Vol. 2, №3. – P. 89–93.

226. Sharada N. Diversified Synthesis of Novel Quinoline and Dibenzo Thiazepine Derivatives Using Known Active Intermediates / N. Sharada, G. S. S. Reddy, B. Sammaiah [et al.] // Asian J. Chem. – 2013. – Vol. 25, №14. – P. 7959–7966.

227. Пат. US2012/214786 (A1). МПК A61K31/4184. New compounds / Priepke H., Doods H., Kuelzer R. [et al.]; заявник і патентовласник Priepke H., Doods H., Kuelzer R. [et al.]; заявл. 20.08.2010; опубл. 23.08.2012.

228. Пат. EP2274983 (A1). МПК A01N43/76. Harmful arthropod control composition, and fused heterocyclic compound / Iwakoshi M., Uemura I.; заявник і патентовласник Sumitomo Chemical Co; заявл. 21.04.2008; опубл. 19.01.2011.

229. Ягупольский Л. М. Диазастирилы с заместителями, содержащими фтор / Л. М. Ягупольский, Л. З. Гандельсман // Журн. общ. химии. – 1963. – Т. 33, №7. – С. 2301–2307.

230. Anzini M. Synthesis and Biological Evaluation of Amidine, Guanidine, and Thiourea Derivatives of 2-Amino-(6-trifluoromethoxy)benzothiazole as Neuro protective Agents Potentially Useful in Brain Diseases / M. Anzini, A. Chelini, A. Mancini [et al.] // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53, №2. – P. 734–744.

231. Пат. US5795903 (A). МПК A61K31/425. 6-Polyfluoroalkoxy- and 6-polyfluoroalkyl-2-aminobenzothiazole derivatives / Chapelle P., Gaillard C.,

Jimonet P. [et al.]; заявник і патентовласник Rhone Poulenc Rorer SA; заявл. 26.10.1994; опубл. 18.08.1998.

232. Ягупольский Л. М. Цианиновые красители, содержащие фтор. IX. Цианиновые красители из производных 5,6-(дифторметилен)диоксибензтиазола / Л. М. Ягупольский, В. И. Троицкая // Журн. общ. химии. – 1961. – Т. 31, №2. – С. 628–632.

233. Jordan A. D. Efficient Conversion of Substituted Aryl Thioureas to 2-Aminobenzothiazoles Using Benzyltrimethylammonium Tribromide / A. D. Jordan, C. Luo, A. B. Reitz // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68, №22. –P. 8693–8696.

234. Пат. WO2011/43404 (A1). МПК A01N43/78. Heterocyclic compound and its use for control of an arthropod pest / Iwakoshi M.; заявник і патентовласник Sumitomo Chemical Co, Iwakoshi M.; заявл. 07.10.2009; опубл. 14.04.2011.

235. He H.-F. Copper(II) Acetate/Oxygen-Mediated Nucleophilic Addition and Intramolecular C–H Activation/C–N or C–C Bond Formation: One-Pot Synthesis of Benzimidazoles or Quinazolines / H.-F. He, Z.-J. Wang, W. Bao // Adv. Synthesis and Cat. – 2010. – Vol. 352, №11–12. – P. 2905–2912.

236. Пат. US2003/191155 (A1). МПК A61K31/4196. Triazole derivatives / Aoki S., Nakagawa T., Konishi N. [et al.]; заявник і патентовласник Aoki S., Nakagawa T., Konishi N. [et al.]; заявл. 09.11.2001; опубл. 09.10.2003.

237. Пат. WO2007/96576 (A1). МПК A01N43/80. Herbicidal isoxazoline compounds / Boehmer J. E., Mclachlan M. M. W.; заявник і патентовласник Syngenta LTD, Boehmer J. E., Mclachlan M. M. W.; заявл. 27.02.2006; опубл. 30.08.2007.

238. Пат. WO2008/144275 (A1). МПК A01N37/34. Arylazol-2-yl cyanoethylamino compounds, method of making and method of using thereof / Soll M. D., Le Hir De Fallois L. P., Huber S. K. [et al.]; заявник і патентовласник Merial LTD, Aventis Agriculture, Soll M. D., Le Hir De Fallois L. P. [et al.]; заявл. 15.05.2007; опубл. 27.11.2008.

239. Padilla F. Pyrrolopyrazines as Selective Spleen Tyrosine Kinase Inhibitors / F. Padilla, N. Bhagirath, S. Chen [et al.] // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56, №4. – P. 1677–1692.

240. Пат. WO2009/134750 (A1). МПК A61K31/4184. Benzoimidazoles as prolyl hydroxylase inhibitors Pharmaceutical / Hocutt F. M., Leonard B. E., Peltier H. M. [et al.]; заявник і патентовласник Janssen Pharmaceutica NV, Hocutt F. M., Leonard B. E. [et al.]; заявл. 28.04.2008; опубл. 05.11.2009.

241. Ягупольский Л. М. Цианиновые красители, содержащие фтор. VI. Синтез цианиновых красителей из 5-трифторметокси-6-ацетиламинобенз-тиазола / Л. М. Ягупольский // Журн. общ. химии. – 1959. – Т. 29, №4. – С. 1312–1315.

242. Fritch P. C. Novel KCNQ2/Q3 Agonists as Potential Therapeutics for Epilepsy and Neuropathic Pain / P. C. Fritch, G. McNaughton-Smith, G. S. Amato [et al.] // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53, №2. – P. 887–896.

243. Li F. Direct *N*-alkylation of amino-azoles with alcohols catalyzed by an iridium complex/base system / F. Li, H. Shan, L. Chen [et al.] // Chem. Commun. – 2012. – Vol. 48, №4. – P. 603–605.

244. Li F. Regioselective *N*-alkylation of 2-aminobenzothiazoles with benzylic alcohols / F. Li, H. Shan, Q. Kang [et al.] // Chem. Commun. – 2011. – Vol. 47, №3. – P. 5058–5060.

245. Kohl B. (H^+, K^+)-ATPase Inhibiting 2-[(2-Pyridylmethyl)sulfinyl]benz-imidazoles. 4.[1] A Novel Series of Dimethoxypyridyl-Substituted Inhibitors with Enhanced Selectivity. The Selection of Pantoprazole as a Clinical Candidate / B. Kohl, E. Sturm, J. Senn-Bilfinger [et al.] // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35, №6 – P. 1049–1057.

246. Reddy G. S. Application of Continuous Flow Micromixing Reactor Technology for Synthesis of Benzimidazole Drugs / G. S. Reddy, N. S. Reddy, K. Manudhane [et al.] // Org. Proc. Res. Dev. – 2013. – Vol. 17, №10. – P. 1272–1276.

247. Guravaiah N. Stereoselective synthesis of substituted 2-(Z-styryl-sulfonyl)-1H-imidazoles and benzothiazole / N. Guravaiah, V. R. Rao // Synth. Communications. – 2010. – Vol. 40, №6. – P. 808–813.

248. Foti R. S. Ligand-Based Design of a Potent and Selective Inhibitor of Cytochrome P450 2C19 / R. S. Foti, D. A. Rock, X. Han [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, №3. – P. 1205–1214.

249. Sonar S. S. Synthesis and Antibacterial Screening of New 4-((5-(Di-fluoromethoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-ylthio)methyl)tetrazolo[1,5-a]quinoline Derivatives / S. S. Sonar, S. A. Sadaphal, R. U. Pokalwar [et al.] // J. Heterocyclic Chem. – 2010. – Vol. 47, №2. – P. 441–445.

250. Mir N. A. One pot synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles and benzo[*d*]-thiazolo[3,2-*a*]imidazoles / N. A. Mir, T. A. Shah, S. Ahmed [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55, №10. – P. 1706–1710.

251. Karuvalam R. P. Synthesis, characterization, and SAR studies of new (1H-indol-3-yl)alkyl-3-(1H-indol-3-yl)propanamide derivatives as possible antimicrobial and antitubercular agents // R. P. Karuvalam, R. Pakkath, K. R. Haridas [et al.] // Med. Chem. Res. – 2013. –Vol. 22, №9. – P. 4437–4454.

252. Harikrishnan L. S. 2-Arylbenzoxazoles as novel cholesteryl ester transfer protein inhibitors: Optimization via array synthesis / L. S. Harikrishnan, M. G. Kamau, T. F. Herpin [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, №8. – P. 2640–2644.

253. Salado I. G. Protein Kinase CK-1 Inhibitors As New Potential Drugs for Amyotrophic Lateral Sclerosis / I. G. Salado, M. Redondo, M. L. Bello [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, №6. – P. 2755–2772.

254. Пат. US2012/95021 (A1). МПК A61K31/428. Synthsis of new benzo-thiazole derivatives as potential anti-tubercular agents / Kamal A., Shetti R. V., Swapna P. [et al.]; заявник і патентовласник Kamal A., Shetti R. V., Swapna P. [et al.]; заявл. 14.09.2010; опубл. 19.04.2012.

255. Calabrò M. L. Synthesis and biological evaluation of new 2-amino-6-(trifluoromethoxy)benzoxazole derivatives, analogues of riluzole / M. L. Calabrò,

R. Caputo, R. Ettari [et al.] // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21, №9. – P. 2644–2651.

256. Pelletier J. C. Intramolecular rearrangement of α-amino acid amide derivatives of 2-aminobenzothiazoles / J. C. Pelletier, V. Velvadapu, M. E. McDonnell [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55, №30. – P. 4193–4195.

257. Kamal A. Synthesis and biological evaluation of combretastatin-amido-benzothiazole conjugates as potential anticancer agents / A. Kamal, A. Mallareddy, M. J. Ramaiah [et al.] // Eur J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 56. – P. 166–178.

258. Пат. US2011/301181 (A1). МПК A01N43/40. Halogen-substituted compounds / Maue M., Adelt I., Giencke W. [et al.]; заявник і патентовласник Maue M., Adelt I., Giencke W. [et al.]; заявл. 05.11.2008; опубл. 08.12.2011.

259. Mignani S. Versatile Methods for the Synthesis of 2-Amino-6-trifluoro-methoxy-(nitro)benzothiazoles / S. Mignani, F. Audiau, J. Le Blevec [et al.] // Synthetic Comm. – 1992. – Vol. 22, №19. – P. 2769–2780.

260. Ягупольский Л. М. О влиянии заместителей на окраску N,N-диалкиламиноазокрасителей и их солей / Л. М. Ягупольский, Л. З. Гандельсман // Журн. общ. химии. – 1965. – Т. 35, №7. – С. 1252–1260.

261. Sheppard W. A. The Effect of Fluorine Substitution on the Electronic Properties of Alkoxy, Alkylthio and Alkylsulfonyl Groups / W. A. Sheppard // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 85, №20. – P. 1314–1318.

262. Пат. WO2013/12827 (A1). МПК A61K31/454. Diaminocyclohexane compounds and uses thereof / Ewing W. R., Zhu Y., Sun C. [et al.]; заявник і патентовласник Squibb Bristol Myers Co, Ewing W. R., Zhu Y. [et al.]; заявл. 18.07.2011; опубл. 24.01.2013.

263. Clark R. B. Discovery of Novel 2-((Pyridin-3-yloxy)methyl)piperazines as α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators for the Treatment of Inflammatory Disorders / R. B. Clark, D. Lamppu, L. Libertine [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, №10. – P. 3966–3983.

264. Matsufuji T. Discovery and optimization of novel fatty acid transport protein 1 (FATP1) inhibitors / T. Matsufuji, M. Ikeda, A. Naito [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22, №15. – P. 5067–5070.

265. Sekar R. S-arylation of mercaptobenzimidazoles using Cu(I) catalysts – experimental and theoretical observations / R. Sekar, M. Srinivasan, A. T. M. Marcelis [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, №26. – P. 3347–3352.

266. Fan S. Copper-Catalyzed Dehydrogenative Cross-Coupling of Benzothiazoles with Thiazoles and Polyfluoroarene / S. Fan, Z. Chen, X. Zhang // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14, №18. – P. 4950–4953.

267. Certal V. Discovery and Optimization of Pyrimidone Indoline Amide PI3K*β* Inhibitors for the Treatment of Phosphatase and Tensin Homologue (PTEN)-Deficient Cancers / V. Certal, J.-C. Carry, F. Halley [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. –Vol. 57, №3. – P. 903–920.

268. Пат. US5236940 (A). МПК C07D277/82. Pharmaceutical compositions, 2-benzothiazolamine derivatives, and their preparation / Audiau F., James C.; заявник і патентовласник Rhone Poulenc Sante; заявл. 15.12.1988; опубл. 17.08.1993.

269. Пат. US2008/85898 (A1). МПК A61K31/52. 8-Substituted 2-(benzimidazolyl)purine derivatives for immunosuppression / Lu Y., Kingsbury C., Bohnstedt A. [et al.]; заявник і патентовласник Pharmacopeia Inc; заявл. 04.10.2006; опубл. 10.04.2008.

270. Che G. Catalytic asymmetric oxidation of 1H-benzimidazolyl pyridinylmethyl sulfides with cumene hydroperoxide catalyzed by a titanium complex with (*S*,*S*)-*N*,*N*′-dibenzyl tartramide ligand / G. Che, J. Xiang, T. Tian [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2012. – Vol. 23, №6–7. – P. 457–460.

271. Jiang B. Catalytic Asymmetric Oxidation of Heteroaromatic Sulfides with *tert*-Butyl Hydroperoxide Catalyzed by a Titanium Complex with a New Chiral 1,2-Diphenylethane-1,2-diol Ligand / B. Jiang, X.-L. Zhao, J.-J. Dong [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 2009, №7. – P. 987–991.

272. Пат. України №75465 (С2). МПК C07D 277/62, A61K 31/425. Спосіб одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу / Ягупольський Л. М., Макітрук В. Л., Орлов В. В. [та ін.]; заявник і патентовласник ЗАТ Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». – №2004042545; заявл. 06.04.2004; опубл. 17.04.2006, Бюл. № 4.

273. Макітрук В. Л. 2-Аміно-6-трифторометоксибензотіазол (препарат «Боризол») та супутні йому домішки / В. Л. Макітрук, Ю. О. Нужа, К. І. Петко [та ін.] // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2007. – Т. 5, №3. – С. 28–33.

274. Режим доступу до електронного ресурсу: http://compendium.com.ua/info/200177/borizol//borizol

275. Режим доступу до електронного ресурсу: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=Pantoprazole&SearchType=BasicSearch

276. Пат. EP0443059 (A1). МПК C07D 231/18. 3-(Substituted phenyl)-pyrazole derivatives, salts thereof, herbicides therefrom, and process for producing said derivatives or salts / Miura Y., Mabuchi T., Kajioka M. [et al.]; заявник і патентовласник Nihon Nohyaku CO LTD; заявл. 28.08.1991; опубл. 28.08.1991.

277. Режим доступу до електронного ресурсу: http://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCQQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.cdpr.ca.gov%2Fdocs%2Fregistration%2Fais%2Fpublicreports%2F5865.pdf&ei=pQ06VY26Mo3isATPr4HYCw&usg=AFQjCNELjdSfe9gcCftHAdlnpJ_Ryn0uCQ&bvm=bv.91427555,d.cWc

278. Marrec O. A deeper insight into direct trifluoromethoxylation with trifluoromethyl triflate / O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2010. – Vol. 131, №2. – P. 200–207.

279. Пат. US4628094 (A). МПК C07D 145/02. Tris(disubstituted amino)-sulfonium perfluoroalkoxides and perfluoroalkylmercaptides and process for their preparation / Farnham W. B., Middleton W. J.; заявник і патентовласник DU PONT; заявл. 08.06.1984; опубл. 09.12.1986.

280. Farnham W.B. Crystal and Molecular Structure of $[(CH_3)_2N]_3S^+CF_3O^-$. Evidence for Negative Fluorine Hyperconjugation / W. B. Farnham, B. E. Smart, W. J. Middleton [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – Vol. 107, №15. – P. 4565–4567.

281. Trainor G. L. J. The Preparation of O-Trifluoromethyl Carbohydrates / G. L. J. Trainor // J. Carbohydr. Chem. – 1985. – Vol. 4, № 4. – P. 545–563.

282. Wakselman C. Condensation du complexe hexafluoroacetone – fluorure de potassium sur les cetones alpha – halogenees / C. Wakselman, J. Leroy // J. Fluorine Chem. – 1978. – Vol. 12, №2. – P. 101–109.

283. Crawford J. W. C. Preparation of Alkyl 1,1,2,2-Tetrafluoroethyl Ethers / J. W. C. Crawford // J. Chem. Soc. (C). – 1967. – P. 2395–2396.

284. Park J. D. The Action of Alkanols on Tetrafluoroethylene / J. D. Park, M. L. Sharrah, W. H. Breen [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73, №4. – P. 1329–1330.

285. Coffman D. Addition reactions of tetrafluoroethylene / D. Coffman, M. S. Raasch, G. W. Rigby [et al.] // J. Org. Chem. – 1949. – Vol. 14, №5. – P. 747–753.

286. Miller W. T., Jr. The Addition of Methyl Alcohol to Fluoroethylenes / W. T. Miller, Jr., E. W. Fager, P. H. Griswold // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70, №1. – P. 431–432.

287. Okuhara K. Preparation and Properties of Alkyl Trifluorovinyl Ethers and Related Compounds / K. Okuhara, H. Baba, R. Kojima // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1962. – Vol. 35, №4. – P. 532–535.

288. Koller R. Zinc-Mediated Formation of Trifluoromethyl Ethers from Alcohols and Hypervalent Iodine Trifluoromethylation Reagents / R. Koller, K. Stanek, D. Stolz [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – Vol. 48, №24. – P. 4332 –4336.

289. Zriba R. Preparation and Reactivity of some New Keto- and Styrene-Based Trifluoromethoxylated Synthons / R. Zriba, E. Magnier, J.-C. Blazejewski // Synlett. – 2009. – Vol. 2009, №7. – P. 1131–1135.

290. Пат. WO2006/072401 (A1). МПК C07C381/00. Fluorosufractants / Kirsch P., Franz K.-D., Ruhl A.; заявник і патентовласник Merck Patent Gmbh, Kirsch P., Franz K.-D. [et al.]; заявл. 05.01.2005; опубл. 13.07.2006.

291. Blazejewski J.-C. 2-Trifluoromethoxyethyl Triflate: A Versatile Trifluoromethoxyethyl Carrier / J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, C. Wakselman // J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 66, №3. – P. 1061–1063.

292. Kanie K. Oxidative desulfurization–fluorination of alkanol xanthates. Control of the reaction pathway to fluorination or trifluoromethoxylation / K. Kanie, Y. Tanaka, M. Shimizu [et al.] // Chem. Commun. – 1997. – №3. – P. 309–310.

293. Ben-David I. A novel synthesis of trifluoromethyl ethers via xanthates, utilizing BrF_3 / I. Ben-David, D. Rechavi, E. Mishani [et al.] // J. Fluorine Chem. – 1999. – Vol. 97, №1. – P. 75–78.

294. Johri K. K. Comparison of the Reactivity of CF_3OX (X = Cl, F) with Some Simple Alkenes / K. K. Johri, D. D. DesMarteau // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48, №2. – P. 242–250.

295. Sekiya A. Synthesis of Perfluoroethylmethylether by Direct Fluorination / A. Sekiya, K. Ueda // Chem. Letters. – 1990. – Vol. 19, №4. – P. 609 – 612.

296. Allison J. A. S. Reactions of Trifluoromethyl Hypofluorite with Organic Compounds / J. A. S. Allison, G. H. Cady // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – Vol.81, №5. – P. 1089–1091.

297. Kamil W. A. Synthesis and Reactions of Substituted Alkyl Trifluoromethyl Ethers / W. A. Kamil, F. Haspel-Hentrich, J. M. Shreeve // Inorg. Chem. – 1986. – Vol. 25, №3. – P. 376–380.

298. Anderson L. R. Perhaloalkyl Hypochlorites and Pentafluorosulfur Hypochlorite. IV. Reactions with Olefins / L. R. Anderson, D. E. Young, D. E. Gould [et al.] // J. Org. Chem. – 1970. – Vol. 35, №11. – P. 3730 – 3733.

299. Leroy J. Electrophilic Fluorination of Diazoketones / Leroy J., Wakselman C. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1978. – №10. – P. 1224–1227.

300. Seguin M. Action de CF_3OF sur des aziridines N-substituees / M. Seguin, J. C. Adenis, C. Michaud [et al.] // J. Fluorine Chem. – 1980. – Vol. 15, №3. – P. 201–211.

301. Физер Л. Реагенты для органического синтеза / Л. Физер, М. Физер; пер. с англ. З. Е. Самойловой [ред. И. Л. Кнунянц, Р. Г. Костяновский]. – Москва: Мир, 1971. – Т. 5. – С. 261.

302. Соколенко Т. М. Полифторэтоксипроизводные ацеталя малонового альдегида в синтезе гетероциклических соединений / Т. М. Соколенко, *Ю. А. Давыдова*, Ю. Л. Ягупольский // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – Т. 51, №4. – С. 324–326.

303. Moriarty R. M. α-Hydroxylation of ketones using o-iodosylbenzoic acid / R. M. Moriarty, K.-C. Hou // Tetrahedron Letters. – 1984. – Vol. 25, №7. – P. 691–694.

304. Elassar A.-Z. A. Recent developments in the chemistry of enaminones / A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, №43. – P. 8463–8480.

305. Kascheres C. M. The Chemistry of Enaminones, Diazocarbonyls and Small Rings: Our Contribution / C. M. Kascheres // J. Braz. Chem. Soc. – 2003. – Vol. 14, №6. – P. 945–969.

306. Davydova Yu. A. Polyfluoro- and perfluoroalkoxyenaminones in syntheses of nitrogen containing heterocycles / *Yu. A. Davydova*, T. M. Sokolenko, Yu. L. Yagupolskii // J. Fluorine Chem. – 2014. – Vol. 157. – P. 58–62.

307. Metzger J. V. Thiazole and its derivatives / Metzger J. V. [Ed. J. V. Metzger]. – New York: John Wiley & Sons Inc., 1979. – Pt. 1–3.

308. Кузнецов Н. В. Тартроновый альдегид и его ацетали / Н. В. Кузнецов, И. И. Красавцев // Укр. хим. журн. – 1976. – №4. – С. 404–406.

309. Zhdanko A. G. One-step synthesis of N-acetylcysteine and glutathione derivatives using the Ugi reaction / A. G. Zhdanko, A. V. Gulevich, V. G. Nenajdenko // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, №24. – P. 4692–4702.

310. Taylor S. L. Trifluoromethyl Triflate: Synthesis and Reactions / S. L. Taylor, J. C. Martin // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52, №19. – P. 4147–4156.

311. Давидова Ю. А. П'ятичленні гетероциклічні сполуки з фтороалкоксильними замісниками / *Ю. А. Давидова*, Т. М. Соколенко, Ю. Л. Ягупольський // Укр. хім. журн. – 2015. – Т. 81, №7. – С. 3–24.

312. Гордон А. Спутник Химика / Гордон А., Форд Р.; [пер. с англ. Е. А. Розенберг, С. И. Коппель]. – Москва: Мир, 1976. – 529 с.

313. Hafelinger G. The Chemistry of Amidines and Imidates / Hafelinger G. [Ed. S. Patai]. – Bristol: John Wiley & Sons, 1975. – Vol. 1. – P. 1–84.

314. Vojtech M. One-pot synthesis of 2-C-glycosylated benzimidazoles from the corresponding methanal dimethyl acetals / M. Vojtech, M. Petrušová, E. Sláviková [et al.] // Carbohydrate Research. – 2007. – Vol. 342. – P. 119–123.

315. Panda S. S. Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles in Water / S. S. Panda, S. C. Jain // Synth. Commun. – 2011. – Vol. 41, №5. – P. 729–735.

316. Bredereck H. Synthesen heterocyclischer Aldehyde. Pyrimidinaldehyd-(4) / H. Bredereck, R. Sell, F. Effenberg // Chem. Berr. – 1964 – Vol. 97, №12. – P. 3407–3417.

317. Olivera R. A Convenient Strategy for the Synthesis of 4,5-Bis(*o*-haloaryl)isoxazoles / R. Olivera, R. SanMartin, E. Domínguez [et al.] // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, №20. – P. 6398–6411.

318. Martin L. L. (±)-4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines. 2. Nuclear substituted analogs of (±)-4,5-dihydro-2,3-dimethyl-4-phenyl-3H-1,3-benzodiazepine and (±)-4,5-dihydro-2-ethyl-3-methyl-4-phenyl-3H-1,3-benzodiazepine as potential antidepressant agents / L. L. Martin, L. L. Setescak, M. Worm [et al.] // J. Med. Chem. – 1982. – Vol. 25, №4. – P. 346–351.

319. Rosa F. A. Reaction of β-Dimethylaminovinyl Ketones with Hyrdoxylamine: a Simple and Useful Method for Synthesis of 3- and 5-Substituted Isoxazoles / F. A. Rosa, P. Machado, H. G. Bonacorso [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2008. – Vol. 45, №3. – P. 879–885.

320. Sokolenko T. M. Efficient synthesis of 5′-fluoroalkoxythiazoles via α-bromo-α-fluoroalkoxyacetophenones Hantzsch type cyclization with thioureas or thioamides / T. M. Sokolenko, *Yu. A. Davydova*, Yu. L. Yagupolskii // J. Fluorine Chem. – 2012. – Vol. 136. – P. 20–25

321. Korohoda M. J. Introduction of selenium to heterocyclic compounds. Part IV. Structure of 2-imino-4-thiazoline derivatives / M. J. Korohoda, A. B. Bojarska // Pol. J. Chem. – 1984. – Vol. 58. – P. 447–453.

322. Balalaie S. Aqueous-Phase Synthesis of 2-Aminothiazole and 2-Imino-thiazolidine Derivatives catalyzed by Diammonium Hydrogen Phosphate and DABCO / S. Balalaie, S. Nikoo, S. Haddadi // Synth. Commun. – 2008. – Vol. 38, №15. – P. 2521–2528.

323. De Kimpe N. The Chemistry of α-haloketones, α-haloaldehydes and α-haloimines / N. De Kimpe, R. Verhé [Ed. S. Patai, Z. Rappoport]. – Chichester: John Wiley & Sons, 1988. – P. 74–75.

324. Manteau B. A General Approach to (Trifluoromethoxy)pyridines: First X-ray Structure Determinations and Quantum Chemistry Studies / B. Manteau, P. Genix, L. Brelot [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 2010, №31. – P. 6043–6066.

325. Weidmann K. 2-[(2-Pyridylmethyl)sulfinyl]-li/-thieno[3,4-d]imidazoles. A Novel Class of Gastric H+/K+-ATPase Inhibitors / K. Weidmann, A. W. Herling, H. J. Lang [et al.] // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35, №3. – P. 438–450.

326. Давыдова Ю. А. Химические свойства производных 4-фенил-5-тетрафторэтокситиазола / *Ю. А. Давыдова*, Т. М. Соколенко, Ю. Г. Власенко, Ю. Л. Ягупольский // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – Т. 51, №1. – С. 80–87.

327. Chattopadhyay G. Brine-Mediated Efficient Benzoylation of Primary Amines and Amino Acids / G. Chattopadhyay, S. Chakraborty, C. Saha // Synth. Commun. – 2008. – Vol. 38, №23. – P. 4068–4075.

328. Kaye I. A. Acylated 2-iminothiazolines / I. A. Kaye, C. L. Parris // J. Org. Chem. – 1952. – Vol. 17, №5. – P. 737–741.

329. Dorn H. Applications of Proton Resonance Spectroscopy to Structural Problems. Part XVI.* The Structure of Dialkanesulphonyl Derivatives of 2-Aminothiazole. / H. Dorn, G. R. Bedford, G. Hilgetag [et al.] // J. Chem. Soc. – 1965. – P. 1219–1224.

330. Liu Y. Optimization of the Conditions for Copper-Mediated *N*-Arylation of Heteroarylamines / Y. Liu, Y. Bai, J. Zhang [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 2007, №36. – P. 6084–6088.

331. Пат. WO2010/004507 (A1). МПК A61K31/427. Thiazolidine compounds as orexin receptor antagonists / Aissaoui H., Boss C., Hazemann J., [et al.]; заявник і патентовласник Actelion Pharmaceuticals LTD, Aissaoui H., Boss C. [et al.]; заявл. 07.07.2008; опубл. 14.01.2010.

332. van Zwieten P. A. Synthesis and physiological properties of some heterocyclic-aromatic sulphides and sulphones II*. Synthesis of some aryl-pyrimidyl, aryl-thiazolyl and aryl-thienyl sulphides / P. A. van Zwieten, H. O. Huisman // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. – 1962. – Vol. 81, №7. – P. 554–564.

333. Беккер Х. Органикум / Х. Беккер, Р. Беккерт, В. Бергер. – Москва: Мир, 2004. – Ч. 2. – 488 с.

334. Watkin D. J., Prout C. K., Carruthers J. R., Betteridge P. W. Crystals; Chemical Crystallography Laboratory. – University of Oxford, 1996. – Issue 10.