НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

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

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії фтороорганічних сполук Інституту органічної хімії НАН України

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Ягупольський Юрій Львович,
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,
завідувач відділу хімії фтороорганічних сполук

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Комаров Ігор Володимирович,
Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ,
завідувач кафедрою супрамолекулярної хімії та біохімії

кандидат хімічних наук
Герус Ігор Іванович,
Інститут біоорганічної хімії
та нафтохімії НАН України, м. Київ,
старший науковий співробітник
відділу тонкого органічного синтезу

Захист дисертації відбудеться “ 24 ” березня 2016 року о 14^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України (02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5).

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України (02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5).

Автореферат розісланий “___” лютого 2016 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.217.01
доктор хімічних наук, професор Пашинник В.Ю.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 радіофармацевтичних досліджень, компонентів хімічних джерел електроенергії. Особливість застосування атомів Флюору і флюоровмісних замісників для молекулярного дизайну базується на їх здатності змінювати кислотно-основні властивості, ліпофільність, метаболічну стабільність, конформаційні параметри і біодоступність молекул. 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. Серед них значне місце займають флюоровмісні гетероциклічні сполуки, і хоча флюороалкоксильні замісники застосовуються рідше, приклади OR_F-вмісних успішних препаратів також наявні. Так, Рилузол застосовується для лікування бокового аміотрофічного склерозу, Пантопразол – як противиразковий агент, а Пірафлюфен-етил – як селективний контактний гербіцид.

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 фтороорганічних сполук ІОХ 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» (№ держреєстррації 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 гетероциклічних сполук. 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-масс-пектрометрія, 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 флюороалкоксизаміщених карбонільних сполук – похідних тетраетилацеталя малонового діальдегіда, 3,3-диметиламінопропен-2-онів і ацетофенонів. 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 селективно.

Дослідженням хімічних властивостей похідних 4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу продемонстровано стійкість зв'язаної з гетероциклічним 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. Гетеро-

циклізацією 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 (Spain), 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 доповідей на конференціях.

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 приклади практичного застосування таких гетероциклів. 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.

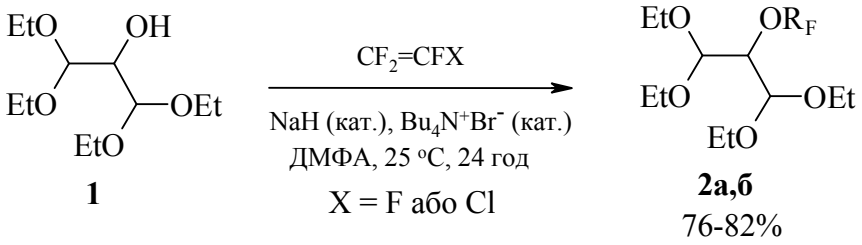
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Синтез флюороалкоксизаміщених карбонільних сполук

Одержання поліфлюороетоксипохідних ацеталя малонового діальдегіду

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 ($R_FO^-M^+$, де R_F = CF_3, C_2F_5 або *i*-C_3F_7, а M = K, Ag або Cs) на бромомалоновий діальдегід і біс(етилен)ацеталь бромомалонового діальдегіду і встановили, що бажані продукти перфлюороалкоксилювання не утворюються. Пряме трифлюорометилування гідроксигрупи тетраетоксипропан-2-ола **1** сполуками гіпервалентного Йоду (реагенттами Тогні) не відбувається.

Ключовими реагентами в одержанні флюороалкоксивмісних похідних малонового діальдегіду виявилися флюоровані олефіни. Показано, що тетраетоксипропан-2-ол **1** при атмосферному тиску і кімнатній температурі легко приєднується до флюорованих олефінів, що приводить до утворення з високими виходами поліфлюороалкоксильних похідних ацеталя малонового діальдегіда **2а,б** відповідно.

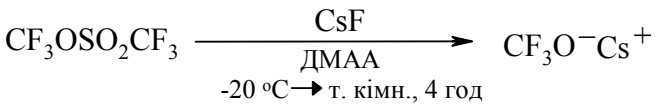


R_F = CF_2CHF_2 (**а**), CF_2CHClF (**б**).

Синтез α-флюороалкоксикетонів

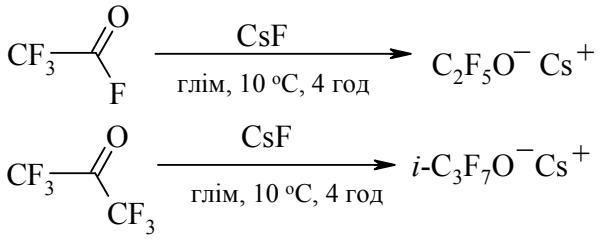
α-Флюороалкоксикетони обрані нами як зручні вихідні сполуки для одержання β-єнамінокетонів і α-галогенокарбонільних сполук, які є важливими білдинг-блоками для синтезу гетероциклічних сполук.

Одним з методів одержання аліфатичних флюороалкілових етерів є нуклеофільне заміщення атому галогену або трифлатної групи при дії перфлюороалкоголят-аніонів. Для генерації аніонів CF_3O^- було використано взаємодію трифлюорометилового естеру трифлюорометансульфокислоти і CsF.

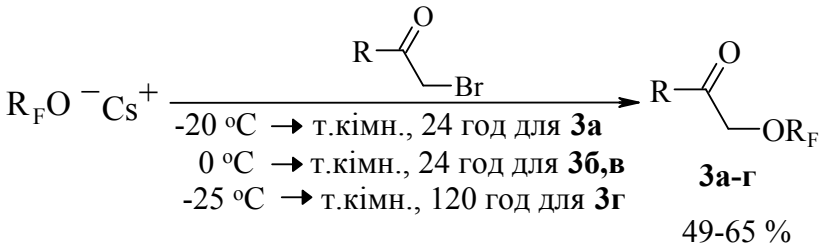


Пентафлюороетилові та гептафлюороізопропілові алкоголяти одержані при дії CsF на флюороангідрид трифлюорооцтової кислоти і гексафлюороацетон

відповідно. Перфлюороалкоголяти цезію використовували в реакціях нуклеофільного перфлюороалкоксилювання без виділення з реакційної суміші.

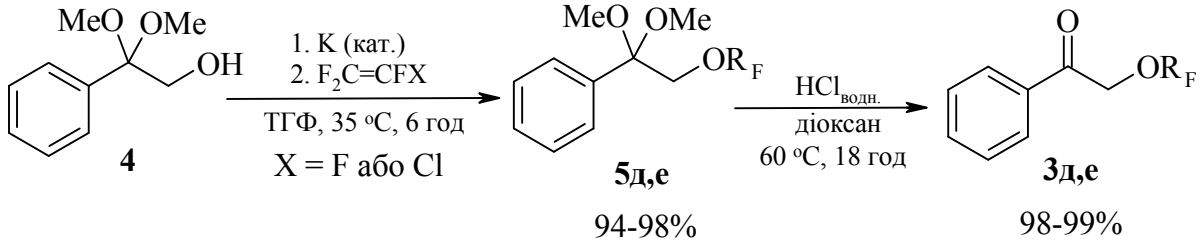


Нуклеофільним заміщення атому Брому в α-бромоацетофеноні й α-бромо-*трет*-бутилметилкетоні при дії перфлюороалкоголятів цезію одержано відповідні α-перфлюороалкоксикетони **3а-г**.



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

Для одержання ацетофенонів з поліфлюороалкоксигрупами використали приєднання 2,2-диметокси-2-фенілетанолу **4** до флюорованих олефінів, яке відбувається при атмосферному тиску в присутності каталітичної кількості калієвої похідної спирту **4**. Кеталь **4** отримано при взаємодії ацетофенону з *о*-йодозобензойною кислотою в метанолі в присутності КОН. Подальше зняття захисної групи сполук **5д,е** відбувається при обробці 10%-вою соляною кислотою, і з високими виходами утворюються ацетофенони **3д,е**.

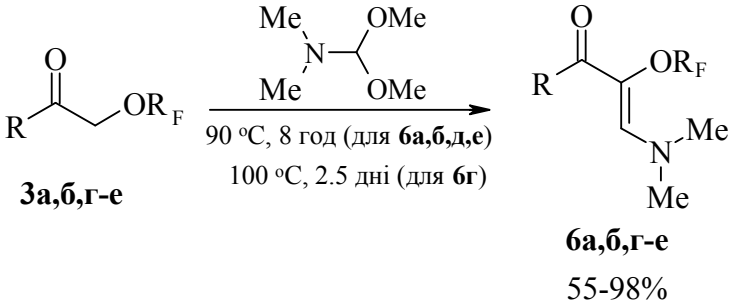


$R_F = CF_2CHF_2$ (**д**), CF_2CHClF (**е**).

Флюороалкоксизаміщені β-єнамінокетони

Зручним методом одержання єнамінонів є конденсація кетонів, які містять активовану метиленову групу, з диметилацеталем диметилформаміду (ДМАДМФ) в киплячому толуені, ДМФА або без розчинника. Зазначені умови одержання єнамінонів досліджені на прикладі α-тетрафлюороетоксиацетофенону **3д**. Найкращі результати були одержані у випадку проведення реакції без розчинника: при нагріванні (90 °C) впродовж 8 год конверсія за даними спектрів ЯМР ^{19}F реакційної суміші становила 100%, а вихід виділеного продукту – 98%. Враховуючи простоту проведення реакції і виділення продуктів, такі умови були застосовані до кетонів з іншими флюороалкоксильними замісниками і єнамінони **6а,б,д,е** синтезовані з

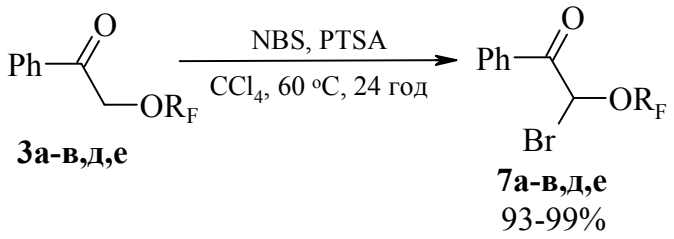
високими виходами. Взаємодія кетону **3г** з ДМАДМФ потребує більш тривалого нагрівання, а вихід виділеного β-єнамінокетону **6г** складає 55%.



R = Ph, $R_F = CF_3$ (**а**);
R = Ph, $R_F = C_2F_5$ (**б**);
R = *t*-Bu, $R_F = CF_3$ (**г**);
R = Ph, $R_F = CF_2CHF_2$ (**д**);
R = Ph, $R_F = CF_2CHClF$ (**е**).

Флюороалкоксизаміщені α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенони

Бромування ацетофенонів **3а-в,д,е** *N*-бромосукцинімідом (NBS) в присутності *п*-толуенсульфокислоти (PTSA) приводить до утворення α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенонів **7а-в,д,е**. Ступінь конверсії в цій реакції високий, а продукти легко виділити методом колонкової хроматографії.



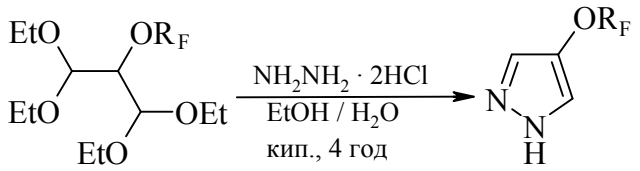
$R_F = CF_3$ (**а**), C_2F_5 (**б**), $CF(CF_3)_2$ (**в**), CF_2CHF_2 (**д**), CF_2CHClF (**е**).

Синтез нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з флюороалкоксигрупами

Поліфлюороетоксипохідні ацеталя малонового діальдегіду в синтезі гетероциклічних сполук

Як зазначалося, такі 1,3-дикарбонільні сполуки як малоновий діальдегід і його синтетичні еквіваленти є зручними вихідними речовинами для синтезу гетероциклів. З метою одержання 2-поліфлюороалкоксизаміщеного малонового діальдегіду ми спробували провести гідроліз ацеталя **2а** в кислому середовищі (нагрівання до температури 60 °C в 30%-вій соляній кислоті, нагрівання до 60 °C з надлишком 30%-вої соляної кислоти в діоксані, 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.

Введення ацеталів **2а,б** в реакцію гетероциклізації з гідразин гідрохлоридом в розчинах метанолу, етанолу або діоксану не приводить до утворення бажаних піразолів, а виділено вихідні ацеталі малонового діальдегіду. При використанні гідразин дигідрохлориду, який забезпечує більш кислі умови проведення реакції, 4-поліфлюороалкоксипіразоли **8а,б** одержані з високими виходами.

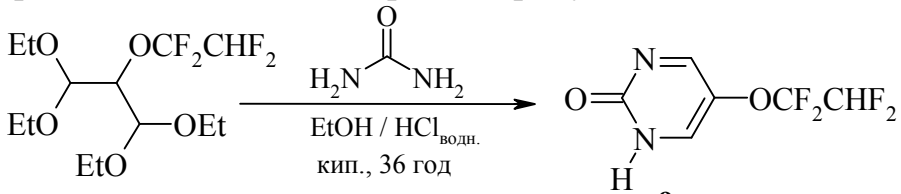


2а,б **8а,б**

76-85%

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

З метою одержання флюороалкоксипохідних піримідину досліджено взаємодію ацеталя **2а** з 1,3-бінуклеофільними сполуками (амідинами, сечовиною). При використанні амідинів у вигляді ацетатів або трифлюороацетатів, взаємодія не відбувається. При використанні гідрохлоридів амідинів спостерігається деструкція тетрафлюороетоксигрупи ацеталя **2а**. Однак, за реакцією ацеталя **2а** з сечовиною в присутності соляної кислоти вдається одержати тетрафлюороетоксипіримідинон **9**. Одержані результати можуть пояснюватися тим, що при використанні солей оцтової (pK_a 4.75) або трифлюорооцтової (pK_a 0.23) кислот кислотність реакційного середовища недостатня для активації ацетальної групи сполуки **2а**. 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). Разом з тим, активність бінуклеофільної системи сечовини (pK_{BH} 0.10) в сильнокислому середовищі зберігається і вдається одержати продукт циклізації.

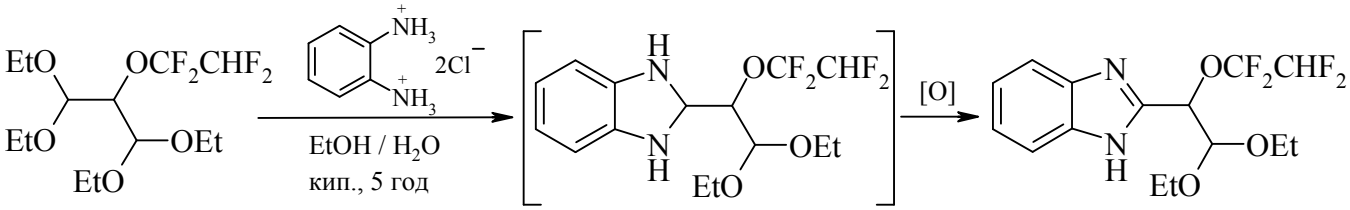


2а **9**

58%

Ацеталь **2а** взаємодіє з дигідрохлоридом *о*-фенілендіаміну з утворенням бензімідазолу **11**. Ми припускаємо, що спочатку утворюється бензімідазолін **10**, який в умовах реакції окиснюється киснем повітря до бензімідазолу **11**.

Бензімідазолін **10** є аміналем малонового діальдегіду, і стадія його утворення оборотна, однак загальна успішність перебігу реакції забезпечується, очевидно, необоротною стадією окиснення. Цікаво, що навіть при використанні п'яти еквівалентів *о*-фенілендіамін дигідрохлориду в реакції з ацеталем **2а** основним продуктом є бензімідазол **11**, а продукт реакції за участю двох ацетальних груп не виявлений.



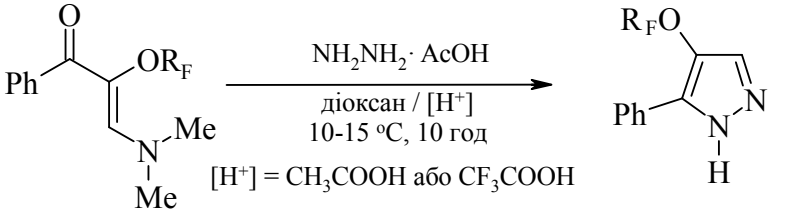
2а **10** **11**

60%

Зазвичай єнамінони легко реагують з гідразин гідратом з утворенням відповідних піразолів. Однак, взаємодія β-єнамінокетону **6д** 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. 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. Обробка β-єнамінокетону **6д** соляною кислотою в діоксані за кімнатної температури приводить до утворення вихідного ацетофенону **3д**.

Враховуючи вищезазначене, нами були використані солі гідразину зі слабкими органічними кислотами. Так, при введенні в реакцію єнамінонів **6д** і **6е** з гідразин ацетатом і оцтовою кислотою одержано піразоли **12д** і **12е** з виходами 85% і 78% відповідно. Проте, у випадку єнамінонів **6а** і **6б** в зазначених умовах спостерігається деструкція флюороалкоксильного замісника. Кращі результати отримано при використанні замість оцтової – трифлюорооцтової кислоти. У цьому випадку всі цільові піразоли, в тому числі **12а** і **12б**, утворюються з практично кількісними виходами.

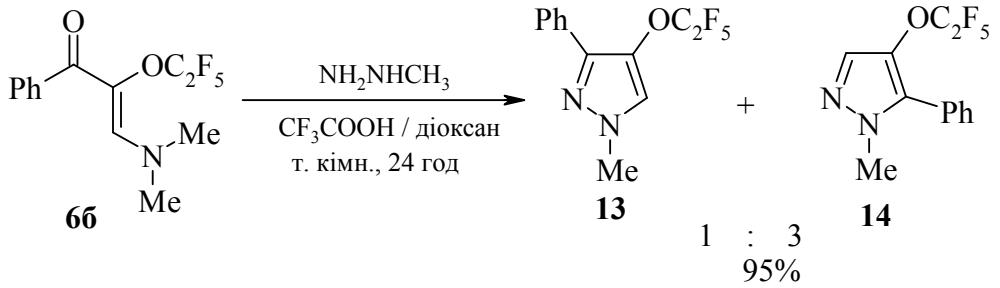


6а,б,д,е **12а,б,д,е**

[H⁺] = CH_3COOH, **12д-е**, 78-85%;
[H⁺] = CF_3COOH, **12а,б,д,е,** 92-98%.

R_F = CF_3 (**а**), C_2F_5 (**б**), CF_2CHF_2 (**д**), CF_2CHClF (**е**).

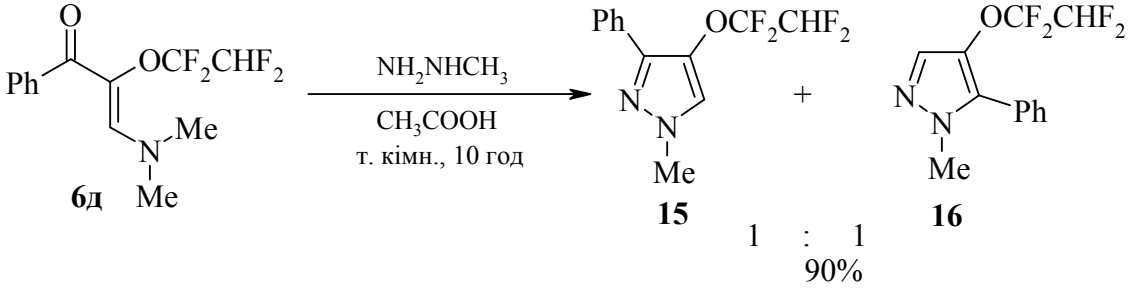
Ми дослідили взаємодію флюороалкоксиєнамінонів **6б** і **6д** з монозаміщеними гідразинами. Так, при використанні для реакції з β-єнамінокетоном **6б** метилгідразину в трифлюорооцтовій кислоті з практично кількісним виходом утворюється суміш ізомерів **13** і **14** у співвідношенні 1 : 3. Одержану суміш вдалося розділити методом колонкової хроматографії.



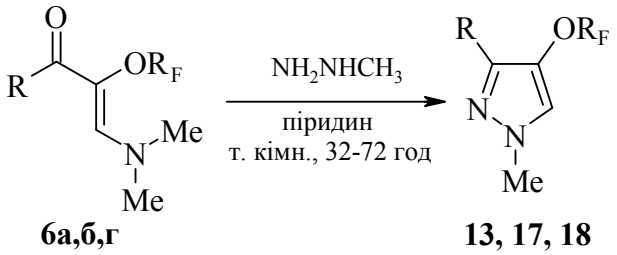
6б **13** **14**

Будову сполук **13** і **14** підтверджено за допомогою спектрів 1D-NOE, в яких спостерігається кореляція сигналів метильної групи і атому Гідрогену в положенні 5 піразольного кільця для сполуки **13** та метильної групи і атому Гідрогену фенільного кільця для піразолу **14**.

При циклізації β-єнамінокетону **6д** з метилгідразином в оцтовій кислоті з високим виходом утворюється суміш ізомерів **15** і **16** у співвідношенні 1 : 1. Одержану суміш вдалося розділити методом колонкової хроматографії. Віднесення сигналів у спектрах ЯМР ^{1}H до відповідних ізомерів **15** і **16** було здійснено на основі результатів, одержаних для ізомерів **13** і **14**.

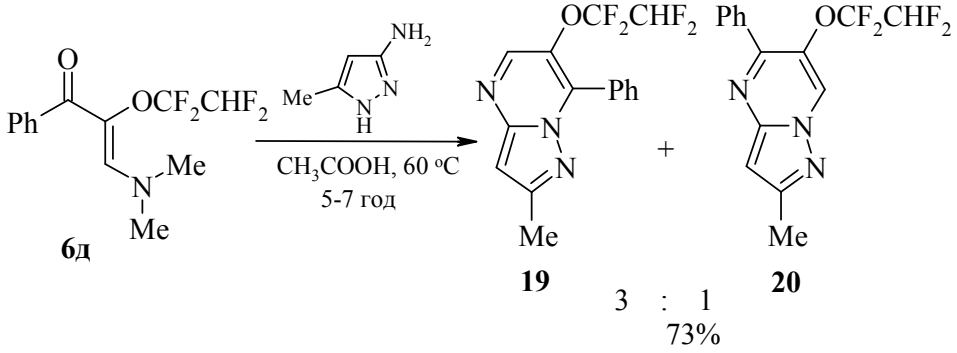


Ми встановили, що проведення реакції в піридині дозволяє одержати селективно лише один ізомер, хоча і вимагає більш тривалої взаємодії. Слід звернути увагу, що за даними спектрів ЯМР ^{19}F реакційних сумішей конверсія становить >90–95%. При цьому утворення другого ізомеру не спостерігається. Так, взаємодією єнамінокетонів **6а,б,г** з метилгідразином в розчині піридину отримано піразоли **13**, **17** і **18**, структура яких підтверджена за допомогою спектрів 1D-NOE, в яких спостерігається кореляція сигналів метильної групи і атому Гідрогену в положенні 5 піразольного кільця.



R = Ph, $R_F = C_2F_5$ (**6б**, **13**);
R = Ph, $R_F = CF_3$ (**6а**, **17**);
R = *t*-Bu, $R_F = CF_3$ (**6г**, **18**).

При проведенні реакції єнамінону **6д** з 3-аміно-5-метилпіразолом в оцтовій кислоті з виходом 73% також одержано суміш продуктів циклізації **19** і **20** у співвідношенні 3 : 1 (згідно спектрів ЯМР ^{19}F та ^{1}H), які не вдалося розділити кристалізацією, методом колонкової хроматографії та сублімацією.



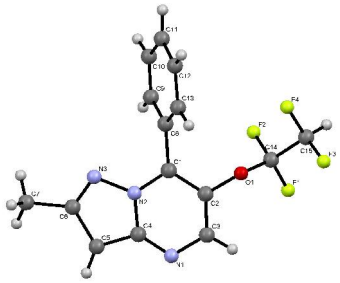
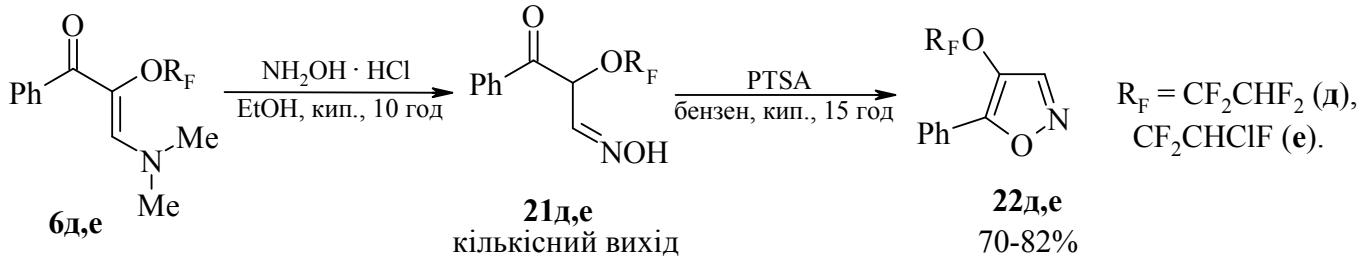


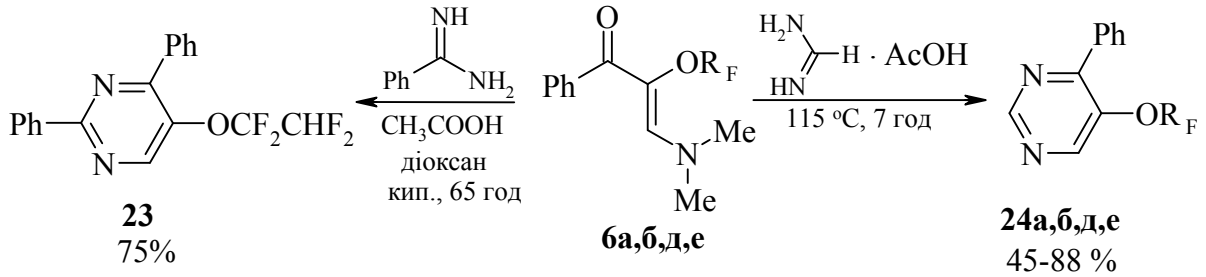
*Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки **19** за даними РСА*

Кип'ятіння розчину єнамінона **6д** і 3-аміно-5-метилпіразола в піридині впродовж 44 год дозволило селективно отримати піразолопіримідин **19** з виходом 58%. Особливості молекулярної і кристалічної структури сполуки **19** були досліджені методом РСА (рис. 1).

Флюороалкоксиєнамінони **6д,е** взаємодіють з гідроксиламін гідрохлоридом з утворенням відповідних оксимів **21д,е** з кількісним виходом. Поліфлюороалкоксивмісні оксими **21д,е** вдалося перетворити на ізоксазоли **22д,е** кип'ятінням в бензені в присутності PTSA. Необхідно зазначити, що використання флюороалкоксиєнамінонів **6д,е** для одержання ізоксазолів приводить до утворення тільки одного ізомеру.



Досліджено взаємодію єнамінону **6д** з бензамідином. При використанні бензамідин гідрохлориду в діоксані утворення піримідину **23** не відбувається. Замість цього єнамінон **9д** зазнає кислотного гідролізу і перетворюється на ацетофенон **3д**. Однак, 2,4-дифенілпіримідин **23** вдалося одержати з високим виходом взаємодією єнамінона **6д** з бензамідином при тривалому кип'ятінні в суміші діоксану з оцтовою кислотою. Нагрівання β-єнамінокетонів **6а,б,д,е** з формамідин ацетатом за відсутності розчинника приводить до флюороалкоксипіримідинів **24а,б,д,е** з виходами до 88%.

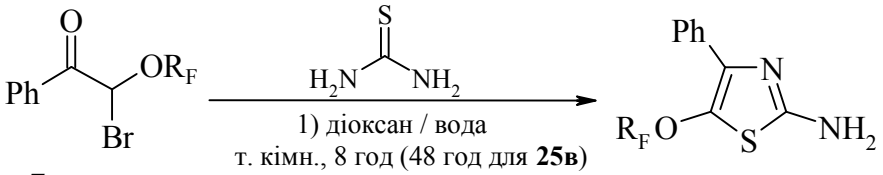


$R_F = CF_3$ (**а**), C_2F_5 (**б**), CF_2CHF_2 (**д**), CF_2CHClF (**е**).

Флюороалкоксизаміщені α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенони в синтезі нітрогеновмісних гетероциклів

Як зазначалося, α-бромоацетофенони є зручними білдинг-блоками для синтезу гетероциклічних сполук. У своїй роботі ми зосередили увагу на синтезі тіазолів з полі- і перфлюороалкоксильними замісниками за реакцією Ганча. α-Бромо-α-флюороалкоксиацетофенони **7а-в,д,е** легко реагують з тіосечовиною в водному діоксані за кімнатної температури з утворенням відповідних 2-амінотіазолів **25а-в,д,е** з майже кількісними виходами. Взаємодія α-бромо-α-перфлюороізопропілоксиацетофенона **7в** з тіосечовиною вимагає збільшення часу реакції, що, ймовірно,

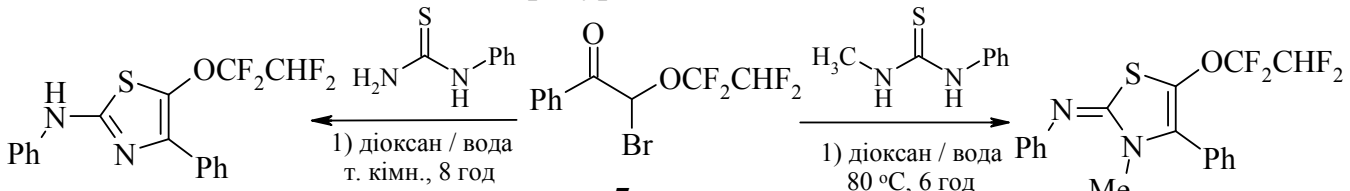
обумовлено зменшенням алкілуючої здатності цього субстрату внаслідок стеричних ускладнень, спричинених об’ємною перфлюороізопропоксильною групою.



7а-в,д,е **25а-в,д,е** 96-100%

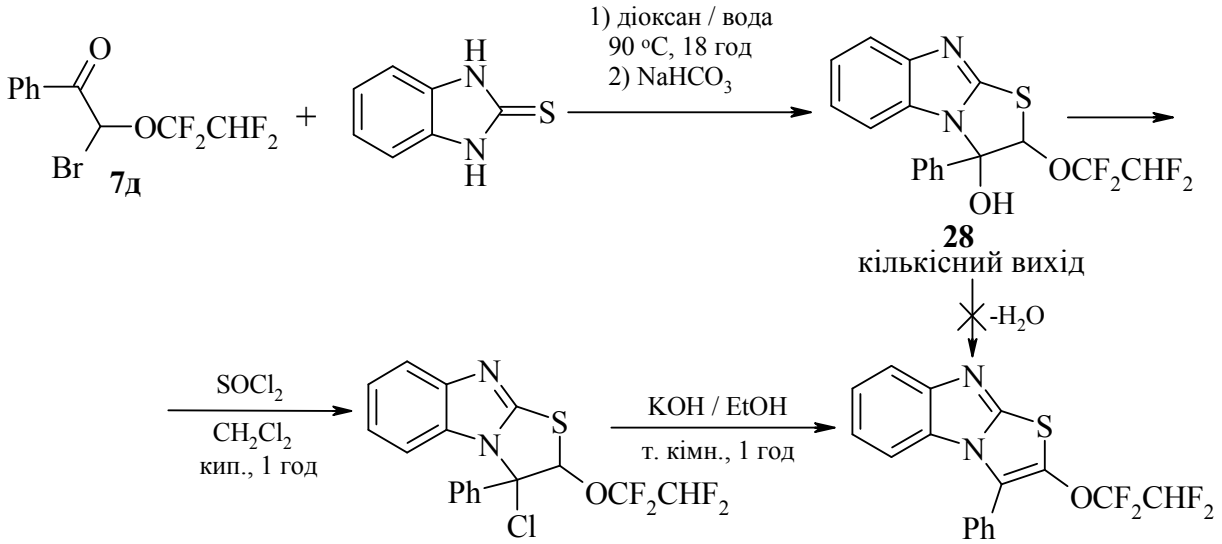
$R_F = CF_3$ (**а**), C_2F_5 (**б**), $CF(CF_3)_2$ (**в**), CF_2CHF_2 (**д**), CF_2CHClF (**е**).

Взаємодію бромоацетофенонів **7а-в,д,е** з *N*-монозаміщеними тіосечовинами досліджено на прикладі α-бромо-α-тетрафлюороетоксиацетофенона **7д** і *N*-фенілтіосечовини. Реакція відбувається за кімнатної температури з утворенням тіазолу **26** з високим виходом. При використанні *N,N′*-дизаміщеної тіосечовини з кількісним виходом утворюється імінотіазолін **27**. Слід зазначити, що успішний перебіг взаємодії α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенону **7д** з *N*-метил-*N′*-фенілтіосечовиною вимагає підвищеної температури.



26 96% **7д** **27** кількісний вихід

Взаємодією ацетофенону **7д** з 2-меркаптобензімідазолом, як аналогом тіосечовини, з кількісним виходом нами одержано 2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-b]тіазол-3-ол **28** у вигляді суміші діастереомерів.

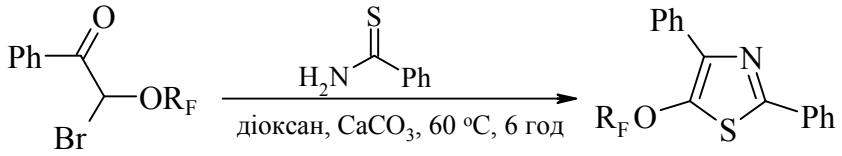


7д **28** кількісний вихід **29** кількісний вихід **30** 91%

Гідроксипохідна **28** є інтермедіатом реакції Ганча, що зазвичай постулюється, але не виділяється в індивідуальному стані. Одержати сполуку **30** дегідратуванням спирту **28** не вдалося. Однак гідроксигрупу сполуки **28** вдається замінити на атом

Хлору дією $SOCl_2$. Подальша обробка продукту **29** спиртовим розчином KOH приводить до бензо[4,5]імідазо[2,1-b]тіазолу **30** з високим виходом.

Взаємодія α-бромо-α-тетрафлюороетоксиацетофенону **7д** з тіобензамідом в діоксані або ДМФА при нагріванні до 60 ºС приводить до утворення тіазолу **31д** з низьким виходом (18-20%). При нижчих температурах реакція не відбувається, а при вищих – одержано суміш продуктів, точну структуру яких встановити не вдалося. Вірогідно, це пояснюється тим, що алкілуюча здатність ацетофенону **7д** нижча, у порівнянні з α-бромоацетофеноном. У зв'язку з цим взаємодія сполуки **7д** з тіобензамідом вимагає більш тривалого часу і більш жорстких умов проведення реакції. Низький вихід цільового продукту обумовлений тим, що в реакції також утворюється гідроген бромід, а вихідний тіобензамід нестійкий у кислому середовищі. При додаванні до реакційної суміші $CaCO_3$ вихід тіазолу **31д** збільшується до 56%. Тіазол **31е** був отриманий в аналогічних умовах.



7д,е **31д,е** 51-56%

$R_F = CF_2CHF_2$ (**д**), CF_2CHClF (**е**).

Хімічні властивості похідних 4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу

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

Важливою умовою застосування гетероциклічних сполук з флюоровмісними замісниками для цілеспрямованого практичного використання є визначення стійкості флюоровмісної групи при різноманітних хімічних трансформаціях. Дослідження хімічних властивостей деяких типів гетероциклів, наприклад, піразолів і піримідинів, з ди- і трифлюорометоксигрупами продемонструвало, що такі замісники характеризуються високою стійкістю в умовах широкого ряду хімічних перетворень. Однак вивчення реакцій тіазолів з флюороалкоксильними замісниками в літературних джерелах не відомі.

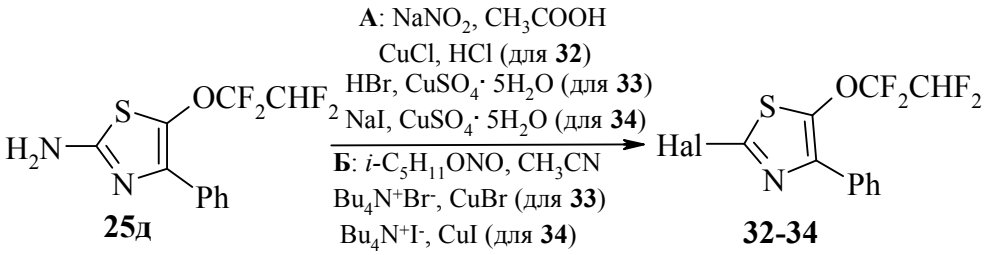
В ряду поліфлюороалкоксильних замісників значний інтерес представляє тетрафлюороетоксильна група. Сполуки з таким замісником, здатні інгібувати активність (H^+/K^+)-АТФази, можуть застосовуватися як інсектициди (Гекса-флюмурон), пестициди, фунгіциди (Тетраконазол), а також мають властивості антиатеросклеротичних і «антиглутаматних» 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 ^1H, 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.

У зв'язку з цим як модельний об'єкт для вивчення можливості модифікації флюороалкоксивмісних тіазолів зі збереженням флюороалкоксильного замісника ми обрали синтезований нами 2-аміно-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазол **25д**.

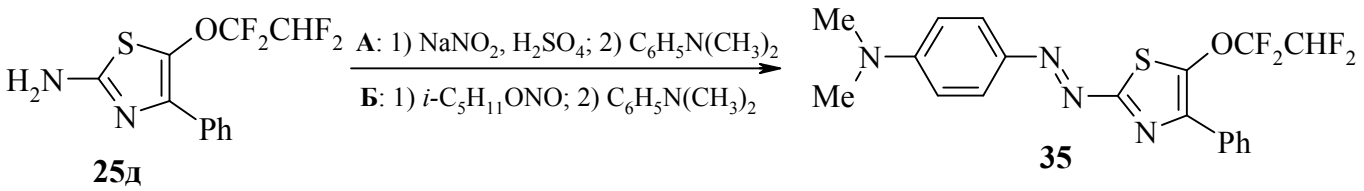
В роботі досліджено можливість утворення солей діазонію з 2-амінотіазола **25д** при дії натрій нітриту в оцтовій кислоті (метод А) та ізоамілового естеру нітритної кислоти в безводному ацетонітрилі (метод Б). Генеровані таким чином солі діазонію були використані для одержання 2-галогенотіазолів і в реакції азосполучення.

Показано, що при діазотуванні тіазолу **25д** натрій нітритом в оцтовій кислоті в присутності солей Купруму і відповідних джерел галогенід-аніонів (метод А) виходи 2-хлоро- (**32**) і 2-йодопохідних (**34**) невисокі – 28% і 20% відповідно. В той же час 2-бромотіазол **33** вдається одержати зі значно кращим виходом (56%). Використання ізоамілнітриту в безводному ацетонітрилі і відповідних галогенідів тетра(*н*-бутил)амонію (метод Б) приводить до збільшення виходу йодозаміщеного продукту **34** до 51%, однак вихід бромопохідного тіазолу **33** знижується до 37%.



	Hal	А	Б
32	Cl	28%	
33	Br	56%	37%
34	I	20%	51%

При діазотуванні 2-амінотіазолу **25д** ізоамілнітритом і подальшій взаємодії з *N,N*-диметиланіліном утворюється складна суміш продуктів, а вихід азобарвника **35** складає 11%. Проведення реакції з використанням нітрозилсірчаної кислоти дозволило одержати сполуку **35** з виходом 36%, при цьому цільовий продукт легко виділити з реакційної суміші. Слід звернути увагу, що, незважаючи на значне осмолення, в усіх випадках деструкція флюороалкоксильного замісника, згідно даних спектрів ЯМР ^{19}F реакційних сумішей, не спостерігається.



Відомо, що при взаємодії 2-амінотіазолів з ацил- або сульфонілгалогенідами можливе утворення продуктів заміщення як по екзо-, так і по ендоциклічному атому Нітрогену. Сполука **25д** легко взаємодіє з бензоїл хлоридом в присутності Et_3N і ДМАП з утворенням з високим виходом продукту ацилювання по екзоциклічному атому Нітрогену (**36**). Важливо підкреслити, що, незважаючи на основність реакційного середовища, флюороалкоксильна група зберігається. Особливості молекулярної і кристалічної структури сполуки **36** досліджені методом РСА (рис. 2).

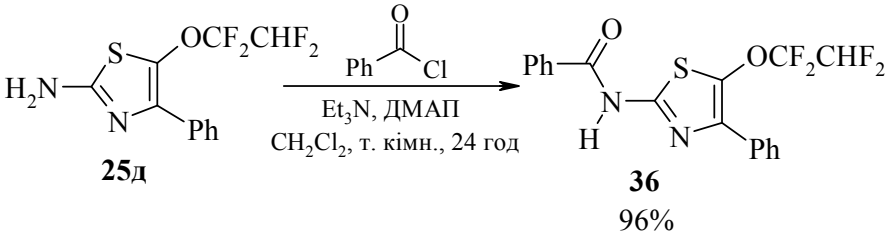
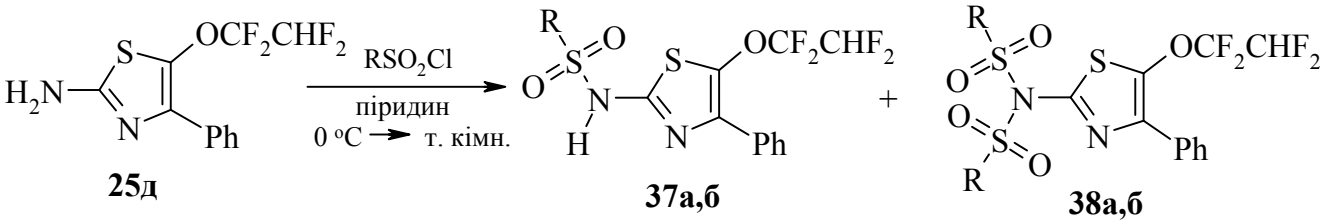


*Рис. 2. Загальний вигляд молекули сполуки **36** за даними РСА*

Взаємодією тетрафлюороетокситіазолу **25д** з сульфонілгалогенідами в еквімолярному співвідношенні в піридині одержані відповідні *N*-моносульфонілтіазоли (**37**) з виходом 76–80%. При дії подвійного надлишку RSO_2Cl утворюється суміш *N*-моно- (**37**) та *N,N*-дисульфонілпохідних (**38**) тіазолу з загальним виходом 76–91%. Особливості молекулярної і кристалічної структури сполук **38а** і **38б** були досліджені методом РСА (рис. 3 і 4). 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.



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

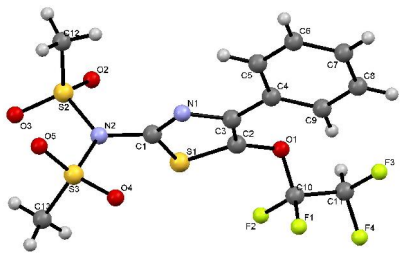


*Рис. 3. Загальний вигляд молекули сполуки **38а** за даними РСА*

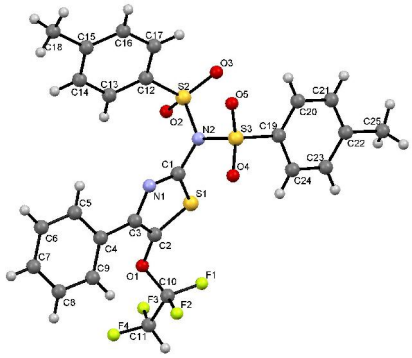
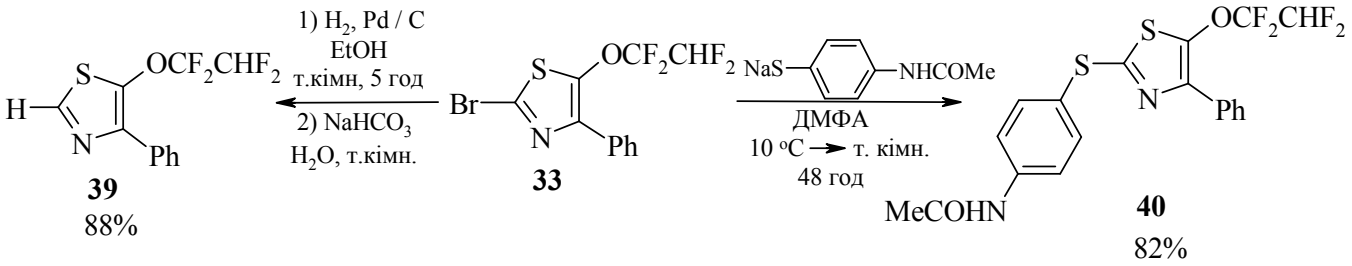


*Рис. 4. Загальний вигляд молекули сполуки **38б** за даними РСА*

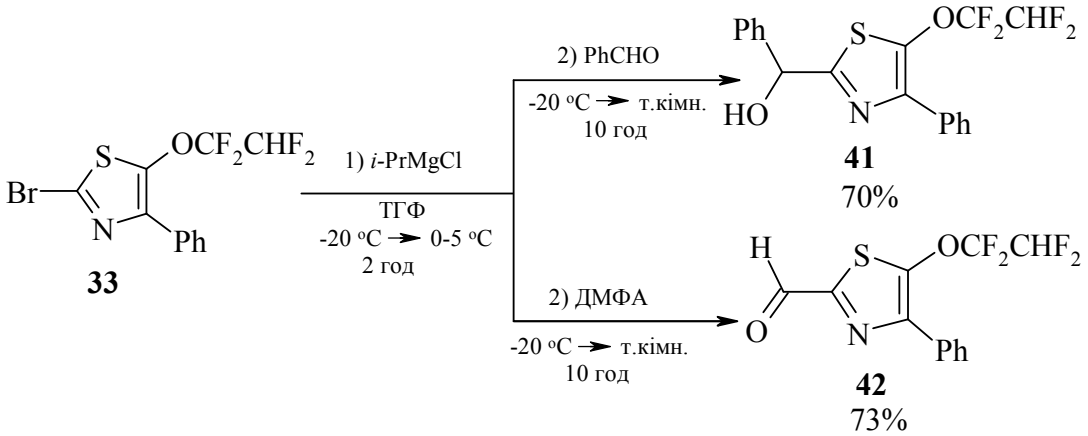
Властивості 2-бромо-4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазолу

2-Галогенозаміщені похідні тіазолу є зручними вихідними сполуками для подальшої модифікації тіазольного кільця по другому положенню. Нами показано, що при відновленні 2-бромотіазолу **33** воднем в присутності Pd/C з високим виходом утворюється 2-Н-тіазол **39**, а флюороалкоксигрупа при цьому зберігається.

При введенні тіазолу **33** в реакцію з натрій *п*-ацетиламінотіофенолятом одержано сульфід **40**.



Досліджено можливість утворення магнійорганічних сполук, виходячи з 2-бромотіазолу **33** та *i*-PrMgCl. Показано, що реакція відбувається легко в розчині ТГФ, а після додавання електрофільного реагента – бензальдегіду – з високим виходом був виділений спирт **41**. При використанні в цій реакції в якості електрофільного реагента ДМФА утворюється альдегід **42**.



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 ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 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. – V. 136. – P. 20–25. (*Особистий внесок автора: літературний пошук, синтетична частина роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови одержаних сполук*)

2. 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. – V. 157. – P. 58–62. (*Особистий внесок автора: літературний пошук, синтетична частина роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови одержаних сполук, підготовка первинного варіанту статті*)

3. 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. (*Особистий внесок автора: літературний пошук, синтетична частина роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови одержаних сполук, підготовка первинного варіанту статті*)

4. 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. (*Особистий внесок автора: літературний пошук, синтетична частина роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови одержаних сполук, обговорення отриманих результатів*)

5. 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. (*Особистий внесок автора: літературний пошук, обговорення даних, підготовка первинного варіанту статті*)

6. Davydova Yu.A. Polyfluoroalkoxy substituted indazoles and thiazoles. Abstracts of III International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences “Valencia Fluorine Days”, May 20-24, 2012 / Yu.L. Yagupolskii, T.M. Sokolenko, **Yu.A**. **Davydova** / Valencia, Spain, 2012. – Paper PO-54.

7. Davydova Yu. Synthesis of the heterocyclic rings with per- and polyfluoroalkoxy groups from an aliphatic precursors. Abstracts of 17th European Symposium on Fluorine Chemistry, July 21-25, 2013 / **Davydova Yu.**, Sokolenko T., Yagupolskii Yu. / Paris, France, 2013. – Paper P1.27.

8. Давидова Ю.А. Синтез 5′-флюороалкокситіазолів з α-бромо-α-флюороалкоксіацетофенонів за реакцією Ганча. Тези XI Всеукраїнської конференції

молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, 3-5 червня 2013 р. / **Давидова Ю.А.**, Соколенко Т.М. // Дніпропетровськ, Україна, 2013. – С. 70.

9. Давидова Ю.А. Синтез нітрогеновмісних гетероциклів з полі- та перфлюороалкоксильними групами. Тези XXIII Української конференції з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. / **Давидова Ю.А.**, Соколенко Т.М., Ягупольський Ю.Л. // Чернівці, Україна, 2013. – Д-39.

10. Davydova Yu.A. Poly- and perfluoroalkoxy substituted aliphatic precursors in nitrogen-containing heterocyclic compounds synthesis. Abstracts of 21st International Symposium on Fluorine Chemistry and the 6th International Symposium on Fluorous Technologies, August 23-28, 2015 / **Davydova Yu.A.**, Sokolenko T.M., Yagupolskii Yu.L. // Como, Italy, 2015. – Paper MS11 IL2. – P. 154.

АНОТАЦІЯ

Давидова Ю.А. Полі- і перфлюороалкоксильні похідні карбонільних сполук в синтезі нітрогеновмісних гетероциклів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена розробці методів синтезу нітрогеновмісних гетероциклів з полі- і перфлюороалкоксильними замісниками в гетероциклічному кільці, виходячи з поліфункціональних карбонільних сполук, які вже містять такі групи, і дослідженню хімічних властивостей синтезованих гетероциклічних сполук.

Показано, що поліфлюороетоксипохідні малонового діальдегіда утворюються в результаті приєднання 1,1,3,3-тетраетилоксипропан-2-олу до флюорованих олефінів.

Перфлюороалкоксикетони зручно одержувати взаємодією α-бромокетонів з перфлюороалкоголятами цезію, а поліфлюороалкоксиацетофенони – приєднанням диметилкеталя α-гідроксиацетофенона до флюорованих олефінів. Флюороалкоксизаміщені кетони були використані як вихідні сполуки для побудови відповідних єнамінонів і α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенонів.

Продемонстровано, що отримані поліфункціональні карбонільні сполуки є зручними білдинг-блоками для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів з флюороалкоксигрупами – піразолів, ізоксазолів, тіазолів і піримідинів. Знайдено умови, які забезпечують селективне утворення *N*-метил-4-флюороалкоксипіразолів з єнамінонів і метилгідразину.

Досліджено хімічні властивості похідних 4-феніл-5-тетрафлюороетокситіазола. Продемонстровано стійкість зв’язаної з гетероциклічним кільцем тетрафлюороетоксигрупи по відношенню до кислого і основного середовища, каталітичного гідрування і дії магнійорганічних реагентів.

Ключові слова: нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки, поліфлюороалкоксигрупа, малоновий діальдегід, єнамінокетони, ацетофенони, піразоли, ізоксазоли, піримідини, тіазоли.

АННОТАЦИЯ

Давыдова Ю.А. Поли- и перфторалкоксильные производные карбонильных соединений в синтезе азотсодержащих гетероциклов. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Институт органической химии НАН Украины, Киев, 2016.

Диссертация посвящена разработке методов синтеза азотсодержащих гетероциклов с поли- и перфторалкоксильными заместителями, исходя из полифункциональных карбонильных соединений, которые уже содержат такие группы, и исследованию химических свойств синтезированных тиазолов с тетрафторэтоксильным заместителем.

Найден эффективный подход к получению гетероциклических соединений с фторалкоксильными группами в гетероциклическом кольце, который состоит в циклизации фторалкоксисодержащих полифункциональных карбонильных соединений с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами. Разработаны удобные методы синтеза фторалкоксипроизводных тетраэтилацеталя малонового диальдегида, 3,3-диметиламинопропен-2-онов (енаминокетонов) и бромацетофенона.

Полифторалкоксипроизводные тетраэтилацеталя малонового диальдегида получены присоединением 1,1,3,3-тертаэтилоксипропан-2-ола к фторированным олефинам.

Перфторалкоксикетоны синтезированы нуклеофильным замещением атома брома в бромацетофеноне при действии соответствующих перфторалкоголятов цезия. Для генерации анионов CF_3O^- использованы трифторметиловый эфир трифторметансульфокислоты и CsF, а пентафторэтиловый и гептафторизопропиловый алкоголяты получены присоединением CsF к фторангидриду трифторуксусной кислоты и гексафторацетону соответственно. Присоединение диметилкеталя α-гидроксиацетофенона к фторированным олефинам с последующим кислотным гидролизом приводит к полифторалкоксиацетофенонам.

Пер- и полифторалкоксикетоны использованы для получения β-енаминокетонов и α-бром-α-фторалкоксиацетофенонов. Фторалкоксизамещенные енаминоны синтезированы конденсацией фторалкоксиацетофенонов с диметилацеталем диметилформамида. α-Бром-α-фторалкоксиацетофеноны получены бромированием соответствующих ацетофенонов *N*-бромсукцинимидом.

Найдены условия, при которых полифторэтоксипроизводные ацеталя малонового диальдегида взаимодействуют с гидразином с образованием 4-полифторэтоксипиразолов, а с мочевиной образуется 5-тетрафторэтоксипиримидин-2-он.

Показано, что α-фторалкоксиенаминоны – удобные исходные соединения для синтеза пиразолов, изоксазолов и пиримидинов. Найдены условия, при которых образование фторалкоксисодержащих *N*-метилпиразолов по реакции енаминонов с метилгидразином происходит с высокой селективностью.

α-Бром-α-фторалкоксиацетофеноны являются удобными билдинг-блоками в синтезе тиазолов по реакции циклизации Ганча. Получен ряд производных 2-

аминотиазола с поли- и перфторалкоксильными заместителями в положении 5 с практически количественными выходами. Найдены условия, при которых взаимодействие α-бром-α-фторалкоксиацетофенонов с тиобензамидом приводит к 2,4-дифенил-5-полифторалкокситиазолам с препаративными выходами.

Исследованы химические свойства 2-амино-4-фенил-5-тетрафторэтокситиазола и возможность функционализации при участии аминогруппы. Получены 2-галогенпроизводные и осуществлена их дальнейшая модификация. Продемонстрирована устойчивость связанной с гетероциклическим кольцом тетрафторэтоксигрупи по отношению к кислой и основной среде, каталитическому гидрированию и действию магнийорганических реагентов.

Ключевые слова: азотсодержащие гетероциклические соединения, полифторалкоксигрупа, малоновый диальдегид, енаминокетоны, ацетофеноны, пиразолы, изоксазолы, пиримидины, тиазолы.

SUMMARY

Davydova Yu.A. Poly- and Perfluoroalkoxy Derivatives of Carbonyl Compounds in Nitrogen-containing Heterocycles Syntheses. – Manuscript.

Thesis for a degree of Candidate of Chemical Sciences, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2016.

Dissertation is devoted to development of the fluoroalkoxy substituted nitrogen-containing heterocycles syntheses from fluoroalkoxylated polyfunctional carbonyl compounds and to investigation of chemical properties of synthesized heterocycles.

It was found that malonic dialdehyde polyfluoroethoxy derivatives are readily available from 1,1,3,3-tetraethyloxypropan-2-ol and fluoroolefins.

Perfluoroalkoxy acetophenones were obtained by reaction of bromoacetophenone with corresponding cesium perfluoroalcoholates. Addition of α-hydroxyacetohenone dimethylketal to fluoroolefins results in polyfluoroalkoxy acetophenones in almost quantitative yields.

Synthesized α-fluoroalkoxy acetophenones were used as starting compounds for fluoroalkoxy-containing enaminones and α-bromoacetophenones.

It was shown that such polyfunctional carbonyl compounds are convenient building-blocks for construction of pyrazoles, isoxazoles, thiazoles and pyrimidines with fluoroalkoxy groups. Reaction conditions, which provide selective fluoroalkoxylated *N*-methylpyrazoles formation starting from enaminones and methylhydrazine, are discovered.

Chemical properties of 4-phenyl-5-tetrafluoroethoxythiazole derivatives were investigated. It was found that tetrafluoroethoxy substituent, which is directly attached to heterocyclic ring, is resistant to acidic and alkaline media, catalytic hydrogenation and organomagnesium reagents action.

Key words: nitrogen-containing heterocyclic compounds, polyfluoroalkoxy group, malonic dialdehyde, enaminoketones, acetophenones, pyrazoles, isoxazoles, pyrimidines, thiazoles.