

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Н. ВОРОЖЦОВА

Г.Г. ФУРИН

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ
СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ**

Ответственный редактор
академик РАН Г.А. Толстиков



НОВОСИБИРСК
"НАУКА"
2001

УДК 547.412
ББК 24.236
Ф 95

Фурин Г.Г. Фторсодержащие гетероциклические соединения: Синтез и применение. — Новосибирск: Наука, 2001. — 304 с.

ISBN 5-02-031922-8

В монографии освещены современные методы синтеза гетероциклических соединений с перфторалкильными группами, специфические особенности, вносимые атомами фтора в соединения, и возможности их применения для синтеза гетероциклов. Обсуждается методология построения гетероциклических систем с использованием реакций перфторолефинов и их производных с нуклеофильными реагентами. Приводятся примеры формирования гетероциклов из фторсодержащих структурных блоков, содержащих карбонильную группу, в частности гексафторацетон и β -дикетоны. Обсуждается новый подход к синтезу перфторированных кислородсодержащих гетероциклов с использованием пятифтористой сурьмы. Рассматриваются вопросы практического применения фторсодержащих гетероциклических соединений и перспективы целенаправленного синтеза биоактивных веществ.

Книга предназначена для научных сотрудников, преподавателей, студентов химических вузов, инженерно-технических работников, специализирующихся в области тонкого органического синтеза и создания новых материалов, лекарственных веществ и препаратов для сельского хозяйства.

Табл. 12. Ил. 8. Библиогр.: 657 назв.

Рецензенты

доктор химических наук, профессор В.А. Лопырев
доктор химических наук В.В. Бардин

Утверждено к печати Ученым советом
Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН



Издание осуществлено при поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований,
проект № 01-03-46005

ТП-02-I-№ 286

ISBN 5-02-031922-8

© Г.Г. Фурин, 2001
© Российская академия наук, 2001
© Оформление. "Наука". Сибирская
издательская фирма РАН, 2001

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ КАК ОСНОВА ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИЗВЕСТНЫХ ПЕСТИЦИДОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	5
Список литературы	10
Глава 1. МЕТОДЫ ПРЯМОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫХ ГРУПП В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ	12
1.1. Перфторалкилирование гетероциклических соединений с использованием пероксидов перфторкарбоновых кислот	13
1.2. Использование перфторалкилиодидов для проведения перфторалкилирования в присутствии окислительно-восстановительных систем	16
1.3. Применение элементоорганических соединений, содержащих перфторалкильные группы, для процессов перфторалкилирования ненасыщенных соединений	24
1.4. Метод алкилирования гетероциклических соединений с использованием перфторалкилиодидов	29
Список литературы	33
Глава 2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ КАК ОСНОВА ПОСТРОЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ ФРАГМЕНТАМИ	36
2.1. Действие бинуклеофильных реагентов на терминальные перфторолефины	41
2.2. Интернальные перфторолефины как интермедиаты в синтезе гетероциклических соединений	45
2.2.1. Синтез трехчленных гетероциклов, содержащих атомы азота, серы и кислорода	45
2.2.2. Четырехчленные гетероциклические соединения с атомами элементов V–VI групп	53
2.2.3. Методы получения пятичленных гетероциклических соединений	64
2.2.4. Шестичленные гетероциклы с одним или несколькими гетероатомами	89
2.2.5. Семичленные циклы с большим числом гетероатомов, получаемые на основе интернальных перфторолефинов	108
2.2.6. Применение производных перфторолефинов с ненасыщенными функциональными фрагментами для синтеза гетероциклических соединений, содержащих перфторалкильные группы	124
2.2.6.1. Реакции тиоцианатных и изотиоцианатных производных фторолефинов с N-нуклеофильными реагентами	125

2.2.6.2. Взаимодействие перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена с S-нуклеофильными реагентами	141
2.2.6.3. Реакции перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена с O-нуклеофильными реагентами	146
2.2.6.4. Реакции перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена с R-нуклеофилами	149
2.2.7. Использование фторсодержащих карбонильных производных для построения гетероциклических систем	153
2.2.8. Применение производных ацетилена, содержащих перфторалкильные заместители, в синтезе гетероциклических соединений	174
2.2.9. Окиси перфторолефинов в синтезе гетероциклических соединений	183
Список литературы	190
Глава 3. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ НА ОСНОВЕ ПРОЦЕССОВ КОНДЕНСАЦИИ С УЧАСТИЕМ СОЕДИНЕНИЙ С КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППОЙ	199
3.1. Применение гексафторацетона в синтезе гетероциклических соединений с трифторметильными группами	200
3.2. Применение β-дикетонов, содержащих перфторалкильные группы, в синтезе гетероциклических соединений	214
3.3. Использование некоторых карбонилсодержащих соединений с перфторалкильными группами в синтезе гетероциклических соединений	238
3.4. Методы синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений с использованием реакции внутримолекулярных циклизаций, осуществляемые в среде пятифтористой сурьмы	256
3.5. Новая стратегия в конструировании гетероциклов	263
3.6. Внутримолекулярные нуклеофильные циклизации как основа синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений с бензольными циклами	265
3.7. Новое в использовании перегруппировок для синтеза гетероциклических соединений	281
Список литературы	285
Глава 4. РОЛЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ В СОЗДАНИИ ПЕСТИЦИДОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ	294
4.1. Характеристика лекарственных препаратов, содержащих гетероциклы с перфторалкильными группами. Применение и тенденции	295
4.2. Новые пестициды и их роль в развитии сельского хозяйства	300
Список литературы	301
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	303

ВВЕДЕНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ КАК ОСНОВА ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИЗВЕСТНЫХ ПЕСТИЦИДОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Развитие методов получения органических соединений определенной структуры со специфическими свойствами является одной из центральных проблем органической химии. Решение этой проблемы позволит выявить взаимосвязи между структурой и свойствами органических веществ, что особенно важно применительно к новым классам органических веществ, где в настоящее время доступная информация относительно их свойств может быть ограничена или несущественна. По этой причине относительно новый класс органических веществ, содержащих атомы фтора, требует пристального внимания и проведения широких исследований в силу специфического влияния, которое оказывают атомы фтора на свойства таких соединений.

За прошедшие годы возросло понимание уникальности свойств соединений фтора и появились новые направления их использования [1–8]. Однако из-за того что во многих случаях значительно увеличивается биологическая активность уже существующего препарата, возникает вопрос о необходимости широких и обстоятельных исследований в области гетероциклических соединений [9, 10]. Фторорганические соединения, в результате эффекта маскировки ошибочно включенные организмом в обменные процессы, во многих случаях проявляют биологическую активность, заключающуюся в торможении различных стадий метаболизма. Например, укажем на высокую фармакологическую активность фторсодержащих стероидов (противовоспалительное действие) и 5-фторурацила (канцеролитическое действие). Причиной такой активности можно считать совместное действие эффекта маскировки и блокировочного эффекта. Введение трифторметильной группы сообщает молекуле липофильность. Этот эффект способствует усвоению биологически активных веществ организмом и ускоряет их миграцию через биомембраны. Причем в ряде случаев введение перфторалкильных групп приводит наряду с усилением фармакологического действия к подавлению побочных эффектов. По этим причинам в последнее время соединения, содержащие перфторалкильные группы, приобретают широкое распространение в качестве лекарственных препаратов и пестицидов [11, 12].

Признано, что региоселективная замена водорода в ароматической или гетероциклической системе на перфторалкильную группу может иметь глубокое влияние на физические и биологические свойства таких молекул [13, 14].

Важнейшей тенденцией последних лет стало введение фтора и перфторалкильных групп в известные биоактивные соединения. Это связано с тем, что подобная модификация оказывает глубокое влияние на физические и биологические свойства таких молекул. Биологическая активность подобных производных может быть объяснена совокупностью следующих факторов:

а. Наличие винильного атома фтора, который может замещаться нуклеофильными центрами природных субстратов при координации их электрофильных центров (например, катиона металла) с гетероатомами тиазолина и его заместителя в положении 2. Биологическая активность производных винилфторида, основанная на необратимом ингибировании ферментативных реакций, была установлена ранее [15, 16].

б. Присутствием суперлипофильных перфторированных групп, которые существенно улучшают проницаемость биологически активных веществ сразу по двум механизмам: 1) понижения точки плавления вещества за счет ослабления кристаллической решетки, что в свою очередь ведет к увеличению растворимости; 2) повышения сродства к липофильной и одновременно к водной фазе, что ведет к амфифильности и соответственно к повышению проницаемости.

Основное внимание уделяется препаратам с известным механизмом действия — препаратам, введение фтора в которые приводит к многократному усилению активности, и соединениям, нашедшим широкое применение в качестве лекарств. Использование специфических особенностей фтора открывает и другие возможности использования их в медицине, например применение меченых фтором соединений для исследования механизма появления физиологической активности, диагностики функционирования различных органов путем изучения распределения соединений, меченных изотопом ^{18}F , и др.

Гетероциклические соединения составляют существенную долю среди применяемых пестицидов [11] и лекарственных веществ [12]. Введение атомов фтора может значительно усилить биоактивность соединений, поэтому синтезируется большое число перфторалкилированных гетероциклов [6, 17, 18].

Внимание исследователей, работающих в области поиска потенциально биоактивных соединений, к гетероциклическим соединениям объясняется ключевой ролью гетероциклов в биохимических процессах. Основные задачи в данной области — моделирование, синтез, выделение из природных источников и идентификация соединений, которые действуют как селективные агонисты или антагонисты имеющихся *in vivo* лигандов.

Любой прогресс в фармацевтической науке вообще сопровождается также открытием новых реакций, подходящих для целенаправленного синтеза соединений определенной структуры, которые могут стать основой для разработки новых видов лекарств, обладающих соответствующим биологическим действием. Эффект фтора в этом отношении должен быть принят во внимание не только относительно изменения свойств органического субстрата с углеродным остовом, содержащим атомы фтора, но и относительно физиологических свойств молекулы в целом.

Весьма важно с практической стороны, чтобы методы синтеза нужных гетероциклических соединений с определенными функциональными фрагментами отличались простотой процесса как по реагентам, так и по технике проведения, хорошей воспроизводимостью, достаточно высокими выходами и региоселективностью. В этом залог открытия пути для изучения химических свойств новых синтезированных соединений и выявления перспектив применения последних. Именно синтез новых материалов, обладающих комплексом необычных свойств, усиливающих саму органическую систему, составляет наиболее важную и актуальную задачу для химиков-синтетиков. Разработка удобных

подходов и методов прямого перфторалкилирования является одной из перспективных задач, стоящих перед синтетической органической химией.

Развитию синтетических методологий получения гетероциклических соединений с перфторалкильными группами посвящено много работ, которые детально анализировались [19–29]. Значительное количество публикаций в этой области посвящено модификации природных соединений введением фтора или перфторалкильного заместителя.

Исследования в данном направлении значительно продвинули синтетическую химию фтора: было разработано множество новых реагентов и методов синтеза.

Свое внимание автор сосредоточил на относительно новом классе органических соединений — соединениях, содержащих атомы фтора, поскольку наряду с теоретическими вопросами, связанными с выявлением влияния атомов фтора на свойства органической молекулы и использованием их в качестве модельных объектов для решения фундаментальных вопросов теории органических реакций, многие материалы на базе этого класса соединений нашли широкое применение.

Ключевые методы синтеза разнообразных гетероциклических соединений с перфторалкильными группами базируются на двух типах химических превращений. Первый тип объединяет процессы, протекающие с уже готовой гетероциклической системой, в которую вводится перфторалкильная группа. Второй тип включает построение самой гетероциклической системы из блоков, содержащих перфторалкильные группы или их фрагменты. Каждый из этих типов имеет свои возможности, преимущества и недостатки.

Прямые методы введения перфторалкильных групп в гетероциклические соединения развиты еще недостаточно. Их объединяет генерация в качестве промежуточной и реакционной частиц перфторалкильных радикалов [28, 29]. Последняя может быть получена следующими путями:

1. Термолизом перфторалкилгалогенидов, элементоорганических соединений, перекисных соединений, содержащих перфторалкильные группы.
2. Фотолизом этих классов соединений.
3. Электрохимическим окислением перфторкарбоновых кислот, перфторалкилиодидов.
4. Проведением процессов, протекающих по механизму одноэлектронного переноса.
5. Действием свободных радикалов и сильных окислителей (фтор, дифторид ксенона) на ненасыщенные перфторированные соединения.
6. Замещением галоида в гетероцикле на перфторалкильные фрагменты (как правило, за счет нуклеофильного замещения подвижного атома фтора гетероцикла под действием синтонов). Синтоны на основе кремний- и фосфорорганических соединений с перфторалкильными группами в присутствии в качестве катализатора фторида-иона оказались весьма эффективными реагентами, и развита методология введения перфторалкильных групп в органические молекулы [30, 31]. Однако число доступных фторсодержащих синтонов, особенно полифункциональных, невелико. При наличии в гетероцикле атомов иода и хлора более эффективны металлоорганические синтоны, как правило, содержащие атомы меди, цинка и кадмия [32]. Для ускорения этих процессов эффективно использовать ультразвук. Наиболее продуктив-

ным является подход, основанный на использовании фторированных синтетических блоков и бинуклеофильных реагентов [33, 34].

Вторую наиболее интересную и интенсивно изучаемую группу методов составляют процессы, базирующиеся на реакциях внутримолекулярных циклизаций с затрагиванием атомов фтора бензольного кольца и кратной связи перфторолефинов под действием гетеро-нуклеофилов и процессах конденсации нескольких молекул, имеющих подходящие функциональные группы [35]. Заметим, что если конструирование гетероциклических систем конденсацией давно известно и достаточно хорошо изучено в органической химии, а введение атомов фтора лишь сказывается на количественной стороне и не является исключением, то применение реакций внутримолекулярной циклизации характерно именно для полифторированных ненасыщенных соединений. Этот метод стал заметным новым способом синтетической органической химии, используемым для получения разнообразных гетероциклических соединений. В данном случае используют бидентатные нуклеофильные реагенты. В книге представлен материал, отражающий лишь небольшую часть тех возможностей, которые заложены в синтетическом потенциале главных "строительных" блоков — перфторолефинах, и можно надеяться, что со временем этот потенциал будет раскрыт и реализован в большем объеме.

Автор, понимая, что охватить все направления синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений невозможно, сосредоточил внимание на гетероциклических системах, содержащих в качестве заместителей перфторалкильные группы.

В силу этого не затрагивались вопросы синтеза гетероциклов, где атомы фтора прямо связаны с атомами углерода кольца. В частности, опущено описание полифторированных пиридина, хинолина, фурана и других гетероциклических соединений (см., например, [33, 34]). Кроме того, не анализируется огромный массив информации по синтезу перфторалкильных, алкенильных и арильных производных 1,3,5-триазины, которые являются составной частью промышленно производимых продуктов и широко применяются в производстве полимерных материалов, фармакологии и в научных исследованиях (см., например, [36] по перфторалкенилтриазиновым эластомерам).

В то же время автор не ставил задачу дать исчерпывающий и всесторонний обзор химии фторсодержащих гетероциклических соединений, а сделал попытку анализа главных тенденций в развитии методов синтеза таких соединений с целью выявления новых подходов для формирования гетероциклической системы, показа возможности использования перфторолефинов и их производных в качестве синтонов для получения этого класса соединений и прогноза наиболее новых и выгодных путей синтеза гетероциклов с учетом специфических свойств фторсодержащих полупродуктов для открытия и разработки новых химических средств, жизненно необходимых в фармакологических исследованиях.

Поэтому множество подходов формирования гетероциклических систем, включая конденсацию подходящих функциональных групп или внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию с участием галоидсодержащей ненасыщенной молекулы, могут быть использованы для получения фторсодержащих производных. Кроме того, присутствие атомов фтора в стартовых материалах дает основу для развития новых методологий формирования новых двойных связей в молекуле, строительства гетероциклической системы непосредствен-

но, а также для поиска новых маршрутов введения фторсодержащих функциональных групп в кольца гетероцикла.

В недавние годы отмечен увеличивающийся интерес к синтезу лигандов на основе гетероциклических соединений. Эти лиганды могут быть использованы для извлечения и разделения металлических ионов, катализа межфазового переноса, создания составов, обладающих антикоррозионной стойкостью, и т.д.

Наряду с интересом к синтезу фторсодержащих гетероциклических соединений эти соединения начали применять и для технических целей. Это прежде всего жидкие диэлектрики, высокотемпературные теплоносители, смазки для прессформ формирования изделий из пластмасс и металлов, комплексоны и экстрагенты. Показана возможность создания на основе ряда гетероциклов, в частности перфтор-4-метил-1,3-диоксолана [37], нового класса высокотемпературных аморфных фторопластов, используемых для производства световодов.

Азотсодержащие гетероциклические соединения, содержащие N-F-фрагменты, оказались эффективными мягкими и стереоселективными фторирующими реагентами. Например, ряд производных N-фторпиперидинов [38].

Несмотря на значительное число работ в области химии фторсодержащих гетероциклических соединений, обобщение экспериментального материала и анализ тенденций развития направлений в синтезе гетероциклов проводятся недостаточно. В более ранних обзорах рассматривались только лекарственные аспекты и практическое использование гетероциклических соединений. Химические аспекты, методы для синтеза гетероциклических систем, содержащих фтор, анализировались не в полном объеме. В представленной книге на основе новой информации, появившейся в печати, рассмотрены пути и методы формирования гетероциклических остовов с перфторалкильными группами. Анализ накопившегося в течение последнего десятилетия материала, сбор новой информации воедино, решение проблем и задач могут привлечь определенное внимание химиков к этому интересному и быстро развивающемуся разделу органической химии, а также помочь специалистам, работающим в области синтеза новых веществ для производства, включая исследования в области агрохимии и ветеринарии.

В книге формулируются некоторые научные проблемы методологии синтеза гетероциклических соединений с одним или несколькими гетероатомами (N, O, S, P и т.д.) и перфторалкильными фрагментами. Эти аспекты увязываются с потребностью развития синтетических методов для создания определенных содержащих фтор гетероциклов, которые являются потенциальными объектами для получения веществ и материалов с набором новых свойств, а также с уверенностью, что введение именно атомов фтора в органические молекулы может приносить новые уникальные свойства, которые не достижимы с помощью других элементов.

Научная актуальность данной книги обусловлена в основном следующими обстоятельствами:

- необходимостью систематического обобщения и систематизации все возрастающего объема новой информации по данной тематике;
- целесообразностью анализа развиваемых методов синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений с точки зрения возможности их применения в технологии получения конкретных соединений;

— практической значимостью многих из них в производстве современных материалов, в фармакологии и агрохимии.

В настоящей книге автор предпринял попытку привлечения химиков к этому интересному и бурно развивающемуся разделу органической химии с целью помочь специалистам, работающим в области создания новых препаратов для медицины и сельского хозяйства, систематизировать накопленный фактический материал и рассмотреть некоторые аспекты практического использования. Собран и проанализирован материал по методам синтеза гетероциклических соединений с перфторалкильными группами, накопленный преимущественно за последнее десятилетие, что позволяет ознакомить химиков с новой методологией построения гетероциклов и самыми последними достижениями в синтезе гетероциклов, содержащих перфторалкильные группы. Богатый опыт, полученный при развитии химии фторорганических соединений, показывает, что большинство идей и прогнозов относительно методов синтеза неизвестных соединений были реализованы на практике. Кроме того, автор акцентировал внимание на специфике проблем, имеющих в химии гетероциклов, на известных способах их решения, на особенностях реакционной способности ряда соединений, содержащих атомы фтора.

Понимая главную задачу и предмет химии как изучение изменений химических веществ в ходе процессов, автор сосредоточил внимание в основном на новых превращениях, которые затрагивают химию двойной связи, сопряженные ненасыщенные системы кратных связей и кратной связи, в которую входит гетероатом, главным образом на примере кислорода и азота, свойствах углерод-галогид связи, модифицированной введением атомов фтора в молекулу. Выявление закономерностей влияния атомов фтора на свойства углеродного остова разной структуры — ключ к целенаправленному синтезу многих органических соединений, включая гетероциклические.

Автор уверен, что предлагаемая книга станет стимулом к более глубокому пониманию уникальных свойств фторсодержащих соединений и расширению применения их в самых различных областях.

Список литературы

1. **Fluorine compounds: Modern technology and applications** / Ed. N. Ishikawa. M.: Mir, 1984. 592 p.
2. **Новое в технологии соединений фтора** / Под ред. Н. Ишикава: Пер. с японск. М.: Мир, 1984. 592 с; Ishikawa N., Kobayashi Y. **Fluorine compounds: Chemistry and application**. M.: Mir, 1982. 280 p.
3. **McClinton M.A., McClinton D.A.** // *Tetrahedron*. 1992. Vol. 48, N 32. P. 6655–6666.
4. **Organofluorine chemistry, principles and commercial application** / Eds. R.E. Banks, B.E. Smart, J.C. Tatlow. N. Y.: Plenum, 1994. 177 p.
5. **Synthetic fluorine chemistry** / Eds. G.A. Olah, R.D. Chambers, G.K.S. Prakash. N. Y.: Wiley-Intersci. Publ., 1992.
6. **Welch J.T., Eswarakrishnan S.** **Fluorine in bioorganic chemistry** N. Y.: Wiley, 1991.
7. **Banks E.R.** // **Fluorine in agriculture fluorine technology**. Manchester: Fluorochem. Ltd., 1994; **Walker S.B.** // **Fluorine compounds as agrochemicals**. Old Glossop (U.K.): Fluorochem. Ltd., 1990.
8. **Welch J.T.** // *Tetrahedron*. 1987. Vol. 43, N 27. P. 3123–3126.
9. **Filler R., Kobayashi Y.** // **Biomedical aspects of fluorine chemistry**. Tokyo; N. Y.: Kodansha Elsevier Biomed. Press, 1982.

10. **Studies in organic chemistry. 48. Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical applications** / Eds. R. Filler, Y. Kobayashi, L.M. Yagupolskii. Amsterdam: Elsevier Sci. Publ., 1993. 386 p.
11. **Пестициды. Химия, технология и применение** / Под ред. Н.Н. Мельникова. М.: Химия, 1987. 712 с.
12. **Лекарственные средства** / Под ред. М.Д. Машковского. Харьков: Торсинг, 1998. Т. 1. С. 59; Т. 2. С. 592.
13. Tanaka K. // Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi. 1990. Vol. 48. P. 16; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 355077a.
14. Elguero J., Fruchier A., Jagerovic N., Werne A. // Org. Prep. Proc. Int. 1995. Vol. 27. P. 33–74.
15. Bey P., Fozard J., Lacoste J. et al. // J. Med. Chem. 1984. Vol. 27, N 1. P. 9–10.
16. McDonald I.A., Lacoste J.M., Bey P. et al. // J. Am. Chem. Soc. 1984. Vol. 106, N 11. P. 3354–3356.
17. Burger K., Wucherpfenning U., Brunner E. // Adv. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 60. P. 1–64.
18. Фурин Г.Г. // Журн. орган. химии. 1994. Т. 30, вып. 11. С. 1704–1758; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 339774u.
19. Dolbier W.D. // Chemistry of organic fluorine compound II. A critical review: ACS Monograph / Eds. M. Hudlicky, A.E. Pavlath. Washington: Am. Chem. Soc., 1995. Vol. 187. P. 797–839.
20. **Organofluorine chemistry in China** / Ed. W.-Y. Huang. Shanghai: Sci. and Technol. Press, 1996. P. 111.
21. **Methoden für organischen Chemiet.** Stuttgart: Houben Weyl, 1997. Vol. E 10a. P. 1074; **Gmelin Handbook of inorganic and organometallic chemistry** / Ed. A. Haas. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1986. Suppl. Vol. 2; 1988. Suppl. Vol. 4; 1997. 2nd Suppl. Vol. 3.
22. Ненайденко В.Г., Санин А.В., Баленкова Е.С. // Усп. химии. 1999. Т. 68, N 6. С. 483–504.
23. **Synthetic organofluorine chemistry: principles and applications** / Ed. T. Hiyama. Springer-Verlag, 2001.
24. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. Киев: Наук. думка, 1988.
25. **Chemistry of organic fluorine compounds II** / Ed. M. Hudlicky, A.E. Pavlath. Washington (DC): Amer. Chem. Soc., 1995. 1296 p. (ACS Monogr.; N 187).
26. Furin G.G. // Chemistry Rev. 1996. Vol. 20, pt 4. P. 1–92.
27. Chambers R.D., Sargent C.R. // Adv. Heterocyclic Chem. / Eds. A.R. Katritzky, A.J. Boulton. N. Y.: Academic Press, Inc., 1981. Vol. 28. P. 1–71.
28. Ritter S.K., Washington C. // Chem. Eng. News. 1995. Vol. 73. P. 39–44.
29. Burton D.J., Yang Zh.-Y. // Tetrahedron. 1992. Vol. 48, N 2. P. 189–275.
30. Фурин Г.Г. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 9. С. 1287–1319.
31. Якобсон Г.Г., Бардин В.В. Фторид-ион в органической химии. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1986. 313 с.
32. Burton D.J. // Synthetic fluorine chemistry / Eds. G.A. Olah, R.D. Chambers, G.K.S. Prakash. Ch. 9. N. Y.: Wiley-Intersci. Publ., 1992.
33. Yakobson G.G., Petrova T.D., Kobrina L.S. // Fluor. Chem. Revs. 1974. Vol. 7. P. 115–223.
34. Gerasimova T.N., Orlova N.A. // J. Fluorine Chem. 1985. Vol. 28. P. 361–380.
35. Furin G.G. // Targets in heterocyclic systems: Chemistry and Properties / Eds. O.A. Attanasi, D. Spinelli. Wiley-Intersci. Publ.: Italian Soc. Chem., 1998. Vol. 2. P. 355–441.
36. Янг Дж. // Фторполимеры: Пер. с англ. А.Ю. Алыбиной, С.П. Круковского / Под ред. И.Л. Кнунянца, В.А. Пономаренко. М.: Мир, 1975. С. 220–239.
37. Russo A., Navarrini W. // 12th Europ. Symp. on Fluorine Chemistry: Abstracts PI-32. Berlin, Aug. 29 — Sept. 2, 1998.
38. Banks R.E., Besheesh M.K., Lawrence N.J., Tovell D.J. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 97. P. 79–84.

МЕТОДЫ ПРЯМОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫХ ГРУПП В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

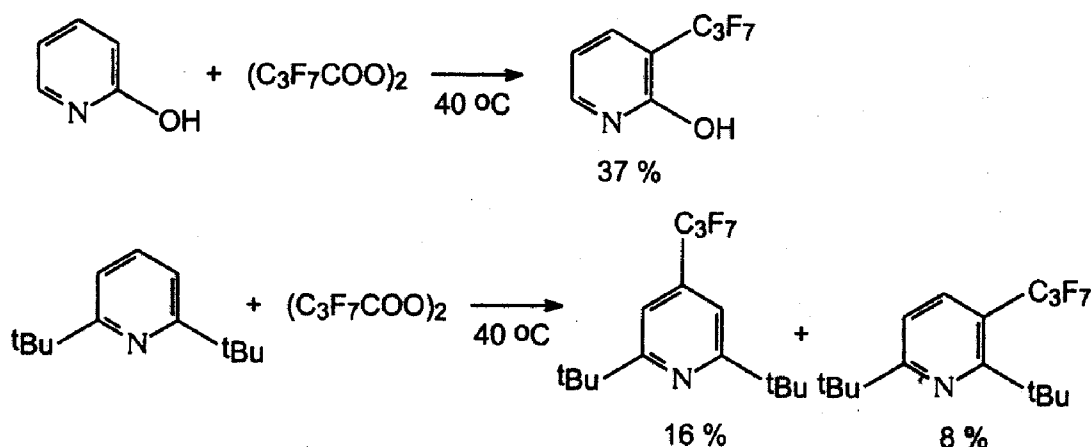
После успешного использования фторсодержащих стероидов и 5-фторурацила в качестве лекарственных средств стало понятно, что фтор в различных положениях молекулы может усиливать физиологическое действие препаратов на организм. Наилучшие результаты получены в исследованиях, в которых в молекулы биологически активных соединений вводили трифторметильную группу. Оказалось, что это одна из важнейших групп и ей было уделено значительное внимание. Автор рекомендует для вхождения в эту область прекрасный обзор по всем аспектам введения трифторметильной группы в органические молекулы прямым действием [1]. В общем виде перфторалкильная группа может быть введена в молекулу как радикал, нуклеофил и электрофил. Причем место введения и трансформация имеющихся функциональных групп могут оказать существенное влияние на реализацию процесса как в лабораторной практике, так и в промышленности. Наибольшие успехи были достигнуты в плане проведения перфторалкилирования, протекающего с участием короткоживущих перфторалкильных радикалов. Трифторметильный радикал по природе электрофилен [2], и его генерация может быть осуществлена несколькими способами [1]:

1. Термолизом и фотолизом элементоорганических соединений, содержащих перфторалкильные фрагменты при элементе.
2. Термическим разложением перекисных соединений, как правило, пероксидов перфторкарбоновых кислот.
3. Из перфторалкилгалогенидов в условиях присутствия окислительно-восстановительных систем, способствующих реализации механизма одноэлектронного переноса $S_{RN}1$.
4. Электрохимическим способом генерации перфторалкильного радикала из различных источников.
5. Действием сильных окислителей, таких как элементный фтор, дифторид ксенона.

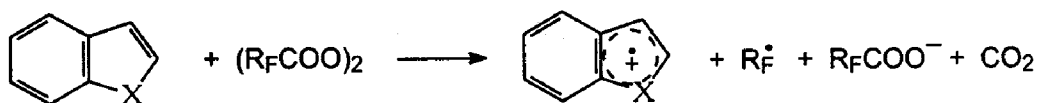
Что же касается нуклеофильных и электрофильных реагентов, то методы хорошо известны. Нет необходимости их подробного изложения, и они даются лишь для описания общей картины, иллюстрации их возможностей и недостатков. Основное внимание будет сосредоточено на радикальных процессах, поскольку именно в этой области получены новые интересные результаты и развиты новые подходы к осуществлению прямого введения перфторалкильных групп в органические молекулы, не характерные для углеводородного ряда.

1.1. Перфторалкилирование гетероциклических соединений с использованием пероксидов перфторкарбоновых кислот

Бис(перфторалкокси)пероксиды, получаемые действием перекиси водорода на ангидриды перфторкарбоновых кислот, представляют собой малостойкие вещества, которые при нагревании разлагаются с генерацией перфторалкильного радикала и выбросом диоксида углерода [3]. Скорость разложения, например $(\text{CF}_3\text{COO})_2$, была измерена в интервале температур 45–60 °C ($k \cdot 10^5$): 1.59 (45 °C), 3.08 (50 °C), 5.97 (55 °C), 10.38 (60 °C), $\Delta H^\ddagger = 108.1$ кДж/моль, $\Delta S^\ddagger = 2.8$ кДж/моль [4]. Время жизни $t_{1/2}$ при 0 °C составляет 498 дней. Вместе с тем бис(перфторалкокси)пероксиды могут быть прекрасными реагентами для проведения перфторалкилирования различных гетероциклических соединений. Однако для пиридина, у которого несвязующая электронная пара сосредоточена на атоме азота, при действии пероксидов перфторкарбоновых кислот наблюдается первоначальная атака по атому азота и в итоге продукты перфторалкилирования гетероцикла не образуются. В то же время перфторалкилирование действием 2-гидроксипиридина и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина, для которых азот не нуклеофил, может быть эффективным [5].



Нуклеофильность азота 2-гидроксипиридина определяется таутомеризацией между гидрокси- и амидной формами, а в случае 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина это обусловлено стерическими причинами. Для пятичленных гетероциклов идет нормальное перфторалкилирование. В связи с высокой реакционной способностью перфторалкильного радикала наблюдается невысокая региоселективность. Тем не менее для простейших гетероциклических соединений: пиррола, тиофена и фурана получают продукты замещения водорода в α -положении с высокими региоселективностью и выходом (табл. 1). Этим способом проведено перфторалкилирование фурана [9], тиофена [9], пиррола [10], бензотиофена [11], индола [10] и других гетероциклов [4, 12–14]. Высокая активность в этих процессах обусловлена низким ионизационным потенциалом: для пиррола он составляет 9.20 эВ, тиофена — 8.87 эВ, фурана — 8.89 эВ. Его возрастание ведет к снижению региоселективности и скорости реакции.



X = O, S, NH

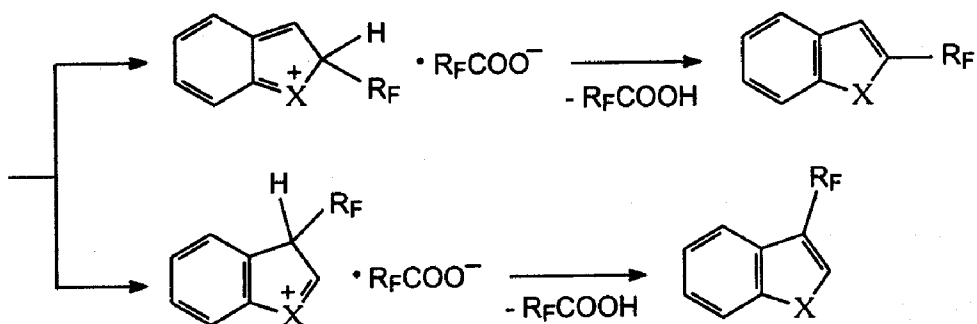
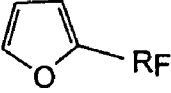
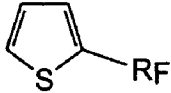
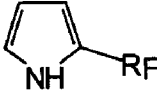
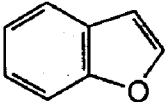
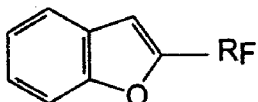
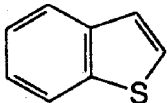
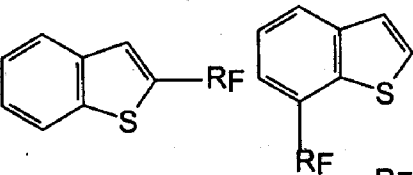
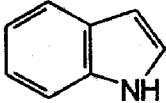
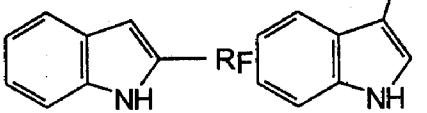
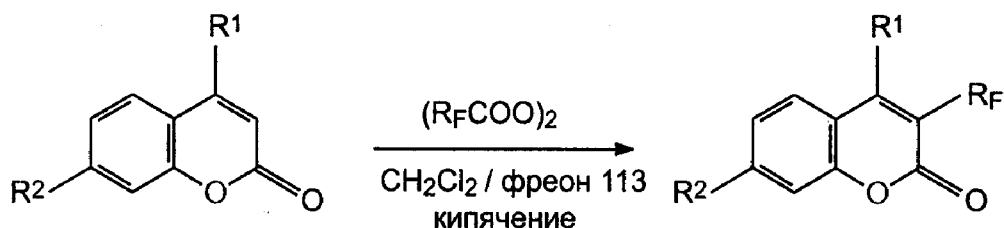


Таблица 1. Перфторалкилирование гетероароматических соединений действием пероксилами перфторкарбоновых кислот типа $(\text{R}_\text{F}\text{COO})_2$

Субстрат	R _F	T, °C	Продукт реакции	Выход, %	Лит.
	CF ₃	60		53	7
	C ₃ F ₇	40		98	7
	C ₇ F ₁₅	40		99	7
	CF ₃	60		72	7
	C ₃ F ₇	40		99	7
	C ₇ F ₁₅	40		98	7
	CF ₃	-30		72	7
	C ₃ F ₇	-30		100	7
	C ₇ F ₁₅	-30		77	7
	CF ₃	60		47	7
	CF ₃	60		10	9
	C ₃ F ₇	40		54	30
	CF ₃	-30		24	11
	C ₃ F ₇	-30		63	13

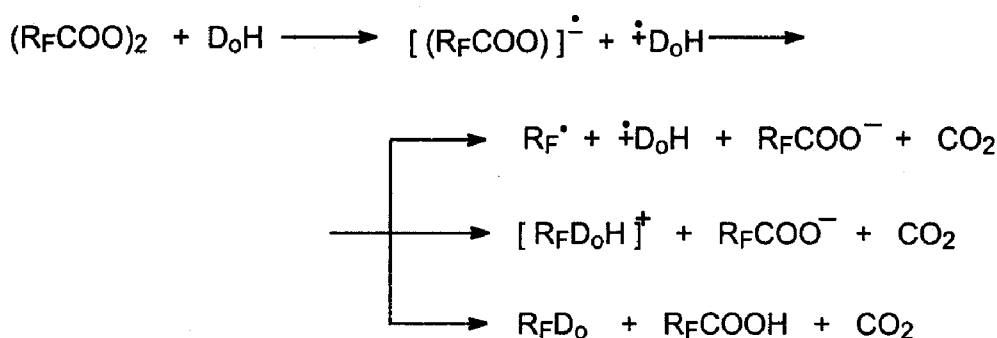
Кумарин также подвергается перфторалкилированию в 3-положение [9, 15–17].



R ¹	R ²	R _F	Выход, %	R ¹	R ²	R _F	Выход, %
H	H	C ₃ F ₇	33	CF ₃	OMe	C ₃ F ₇	43
Me	Me	C ₃ F ₇	33	CF ₃	Me	C ₃ F ₇	34
MeO	Me	C ₃ F ₇	57	CF ₃	NMe ₂	C ₃ F ₇	39
Me	NEt ₂	C ₃ F ₇	36	CF ₃	NEt ₂	C ₃ F ₇	24
Me	NEt ₂	CF ₃	21	CF ₃	NEt ₂	CF ₃	67
Me	NEt ₂	C ₇ F ₁₅	29	CF ₃	NEt ₂	C ₇ F ₁₅	57

Предполагается, что региоселективное перфторалкилирование кумарина протекает по механизму одноэлектронного переноса.

Введение перфторалкильных групп в гетероциклические соединения является составляющей многих исследований в химии фторорганических соединений. Наиболее успешно такой процесс идет при разложении бис(перфторалканоил)пероксидов в присутствии гетероциклических соединений, например тифена [4], фурана [9], пиррола [10]. Полагают, что этот процесс протекает по механизму, включающему одноэлектронный перенос электрона от субстрата к пероксиду с образованием соответственно катион-радикала субстрата и анион-радикала бис(перфторалканоил)пероксида. Анион-радикал пероксида разлагается на перфторалкильный радикал, перфторалканолят и диоксид углерода. Рекомбинация перфторалкильного радикала с катион-радикалом субстрата дает перфторалкилированный продукт в виде промежуточного катиона.

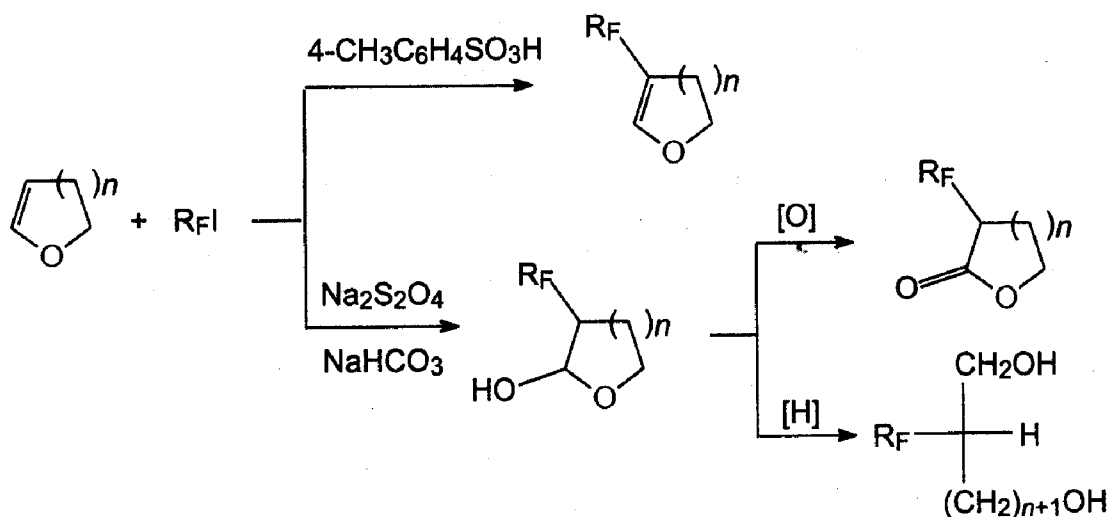


Отметим, что вследствие высокой реакционной способности перфторалкильного радикала контроль хемо- и региоселективности в этой радикальной реакции затруднен. Поскольку можно полагать, что процесс переноса электрона априори протекает через промежуточный катион, перфторалкилирование бис(перфторалканоил) пероксидами является эквивалентом катионного перфторалкилирования.

1.2. Использование перфторалкилиодидов для проведения перфторалкилирования в присутствии окислительно-восстановительных систем

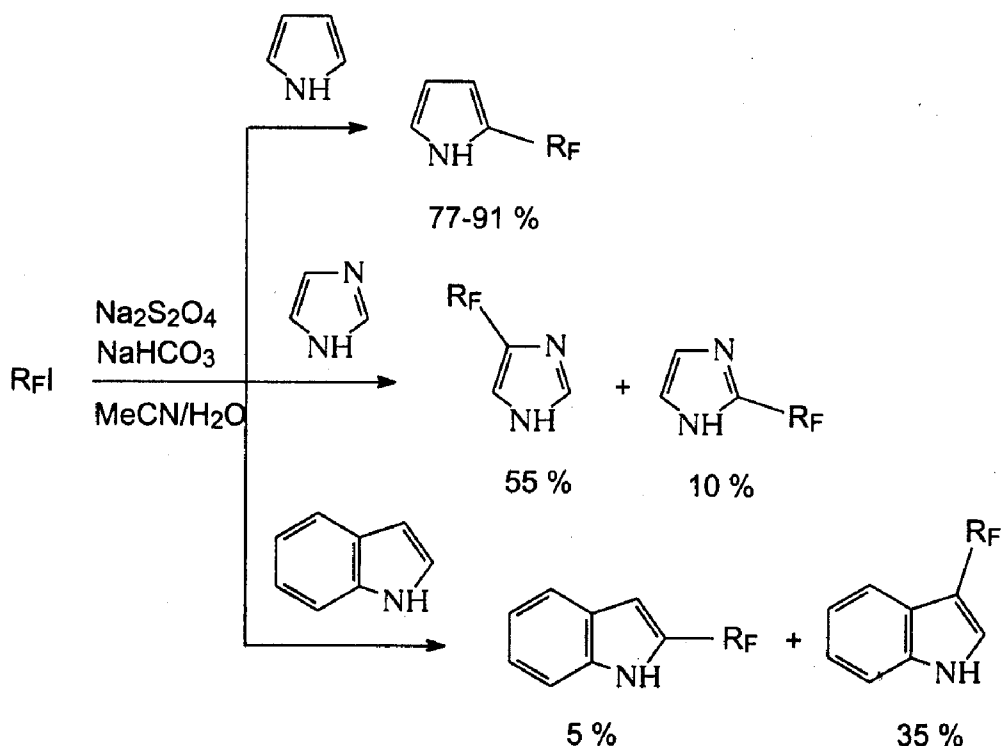
Одним из ключевых моментов активации перфторалкилгалогенидов и появления возможности промежуточной генерации перфторалкильных радикалов является применение подходящего восстановителя. Его функция — прежде всего в образовании из перфторалкилгалогенида соответствующего анион-радикала, разложение которого дает перфторалкильный радикал. В качестве таких систем использованы дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$), формальдегидсульфоксилат натрия ($\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{NaHSO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ронгалит) [18] и диоксид тиомочевины [5, 19]. В реакциях с гетероциклическими соединениями происходит их перфторалкилирование.

Циклические эфиры (2,3-дигидрофуран, 3,4-дигидро-2H-пиран) реагируют с перфторалкилиодидами ($\text{R}_\text{F}\text{I}$ { $\text{R}_\text{F} = \text{Cl}(\text{CF}_2)_n$ $n = 4, 6, 8$; $\text{F}(\text{CF}_2)_n$ $n = 6, 8$ }) в присутствии системы $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ — NaHCO_3 с образованием 2-полифторалкилгемиацеталей [7], которые были окислены и восстановлены [8, 20]. В то же время присутствие пара-толуолсульфокислоты приводит к продукту замещения водорода при кратной связи.

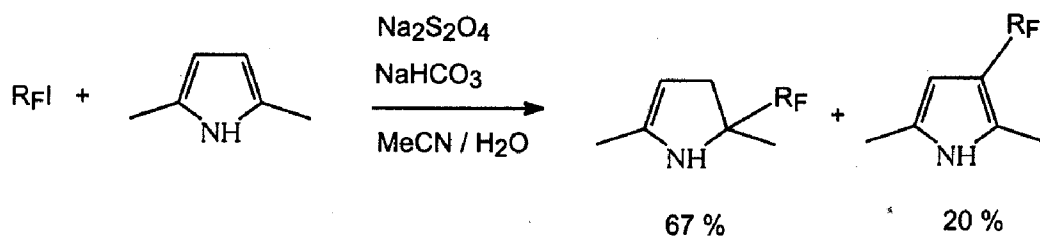


При действии перфторалкилиодидов на пиррол в присутствии системы $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ — NaHCO_3 с высоким выходом образуются α -перфторалкилзамещенные пиррола [21]. Однако следует иметь в виду высокую гидролитическую подвижность атомов фтора в CF_2 группе, расположенной в α -положении.

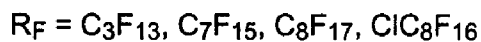
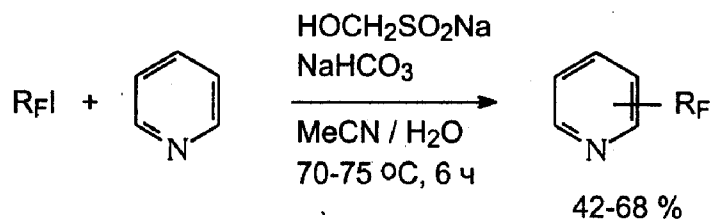
Возможно проведение перфторалкилирования и азотсодержащих гетероциклических соединений [21, 22].



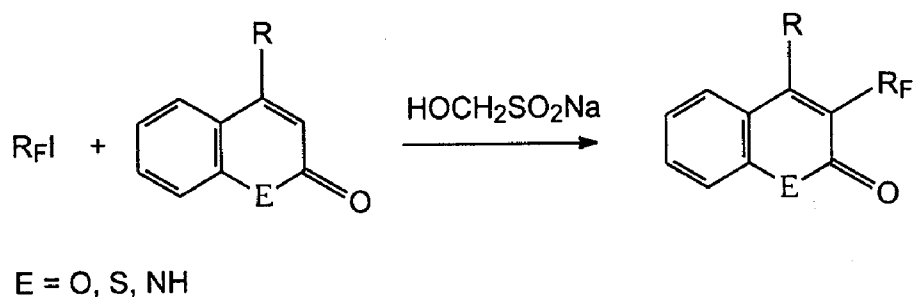
Интересно, что 2,5-диметилпиррол дает продукты как присоединения, так и замещения атома водорода пиррольного цикла [23–28].



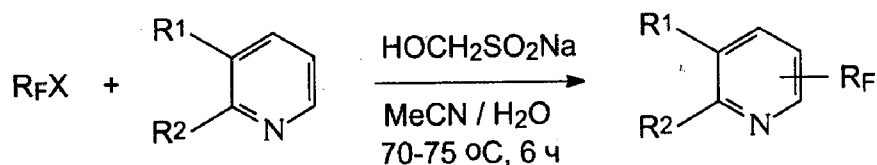
Перфторалкилиодиды в присутствии системы $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ – NaHCO_3 в реакции с пиридином не дают с достаточно приличным выходом продукт перфторалкилирования, тогда как при наличии $\text{HOCH}_2\text{SO}_2\text{Na}$ получается смесь α -, β - и γ -перфторалкилпиридинов с приемлемым выходом [29–33].



Также и в случае кумарина этот реагент дает с хорошим выходом 3-перфторалкилкумарин [16, 34, 35]. В присутствии системы $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ —СТМАВ имеет место низкий выход целевого продукта [36].



Применение ронгалита в реакции перфторалкилиодидов с производными пиридина приводит к реализации процесса перфторалкилирования [6, 33, 37].



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = 4\text{-Me}, \text{R}^2 = \text{H};$

$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = 3\text{-Me}, \text{R}^2 = 5\text{-Me};$

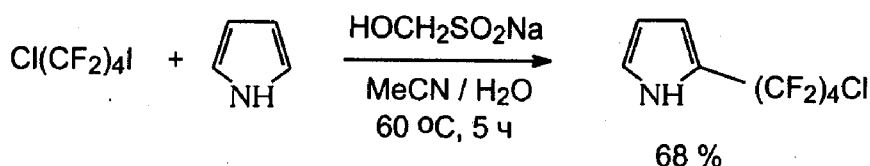
$\text{R}^1 = 4\text{-NH}_2, \text{R}^2 = \text{H}; \text{---R}^1, \text{R}^2\text{---} = \text{Ph}$

В табл. 2 суммированы результаты перфторалкилирования замещенных пиридина [38].

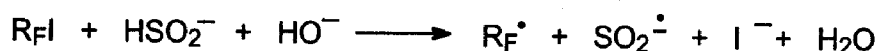
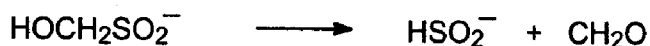
Таблица 2. Перфторалкилирование производных пиридина [38]

R_fX	Субстрат	Время реакции, ч	Выход, %	Изомерный состав, %		
				α -	β -	γ -
$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{I}$	а	5	57	46	47	7
$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{I}$	а	5	62	46	45	9
$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I}$	а	6	68	47	45	8
$\text{ClC}_8\text{F}_{16}\text{I}$	а	5	63	48	44	8
$\text{ClC}_4\text{F}_8\text{I}$	а	6	58	47	44	9
$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{Br}$	а	24	52	48	43	9
$\text{ClC}_6\text{F}_{12}\text{Br}$	а	25	48	45	45	10
$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{I}$	б	8	52	48	52	
$\text{ClC}_6\text{F}_{12}\text{I}$	б	8	42	44	56	
$\text{ClC}_6\text{F}_{12}\text{I}$	в	6	46	61	26	13
$\text{ClC}_4\text{F}_8\text{I}$	в	6	42	60	27	13
$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{I}$	г	6	28	100		
$\text{ClC}_6\text{F}_{12}\text{I}$	д	10	20			
$\text{ClC}_4\text{F}_8\text{I}$	е	10	44			
$\text{ClC}_4\text{F}_8\text{I}$	ж	8	57			

Аналогично перфторалкилирование в присутствии ронгалита осуществлено и для пиррола [33].

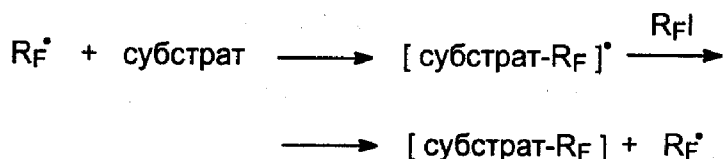
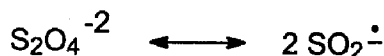


Реакцию в присутствии ронгалита можно представить по следующей схеме:



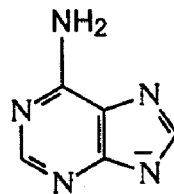
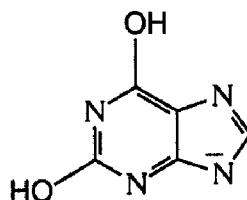
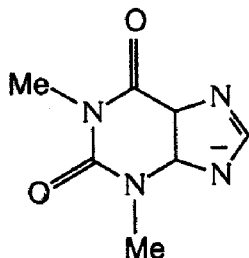
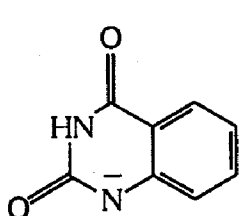
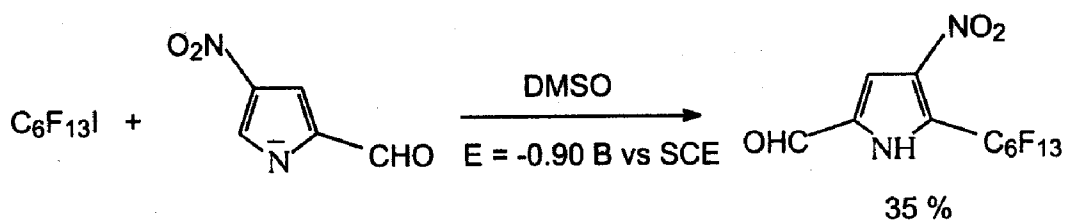
В присутствии дитионита натрия реализована реакция дифтордибромметана с 2,3-дигидрофураном (выход 78 %) и 3,4-дигидро-2H-пираном (выход 72 %) [37, 39].

Реакция инициирования анион-радикала, генерируемого из $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, имеет вид

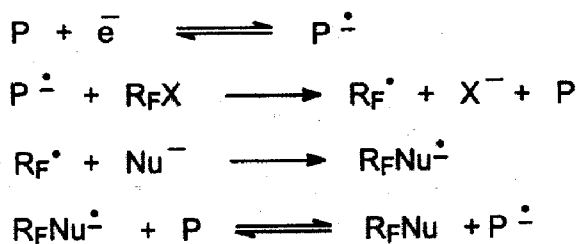


При действии нуклеофильного реагента на перфторалкилиодиды происходит одноэлектронный перенос электрона от нуклеофила на перфторалкилиодид с образованием анион-радикала $[\text{R}_f\text{I}]^{\bullet-}$. Последний диссоциирует на перфторалкильный радикал и иодид-ион. Таким образом, реализуется процесс по механизму $\text{S}_{\text{NR}}1$. Детали этих процессов см. в [40–42].

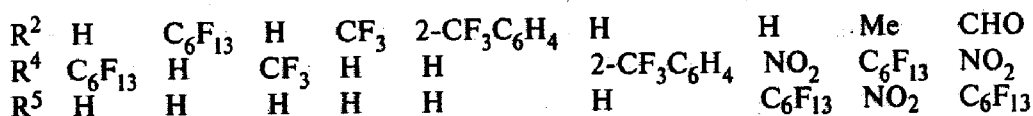
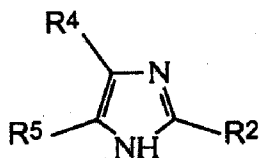
Можно полагать, что генерация перфторалкильного радикала из перфторалкилгалогенидов будет иметь место и при действии иных анион-радикалов, способных генерировать анион-радикал перфторалкилгалогенида. Действительно, авторы работ [43, 44] на примере восстановления CF_3Br , $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$, $n\text{-C}_6\text{F}_{13}\text{I}$, $\text{I}(\text{CF}_2)_4\text{I}$, используя посредники (катализаторы: тетрафталонитрил ($E^\circ = -1.60 \text{ В/СЭ}$), нитробензол ($E^\circ = -1.10 \text{ В/СЭ}$), N-окись 4-нитропиридина ($E^\circ = -0.79 \text{ В/СЭ}$)), показали эффективность перфторалкилирования промежуточно генерируемыми перфторалкильными радикалами N-анионов замещенных имидазола, аденина, 2,6-диоксипурина (ксантина), оксипурина (гипоксантина), урацила, цитозина, барбитуровой кислоты, ламазина, теофиллина.



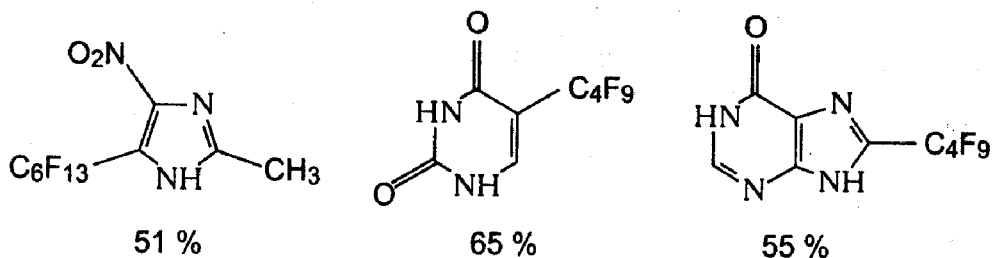
Реакция протекает следующим образом. Электрохимически генерируется анион-радикал N-окси 4-нитропиридина, который восстанавливает перфторалкилгалогенид, давая перфторалкильный радикал. Последний реагирует с N-анионом, приводя к образованию нового анион-радикала, который с имитатором дает продукт реакции и анион-радикал имитатора.



Этим способом были синтезированы различные производные имидазола [44].



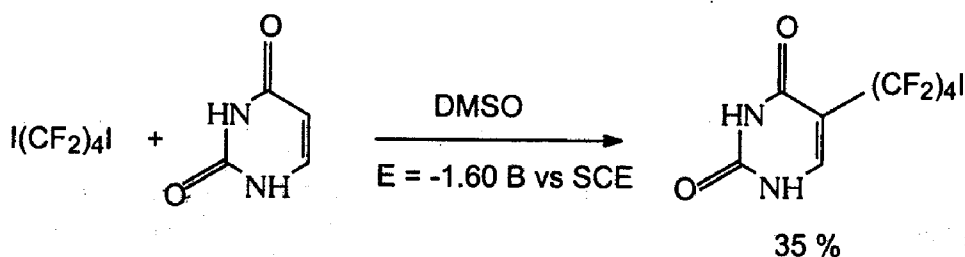
В некоторые производные гетероциклических соединений таким методом могут быть с успехом введены перфторалкильные группы, примеры которых приведены ниже [42, 45 – 47].



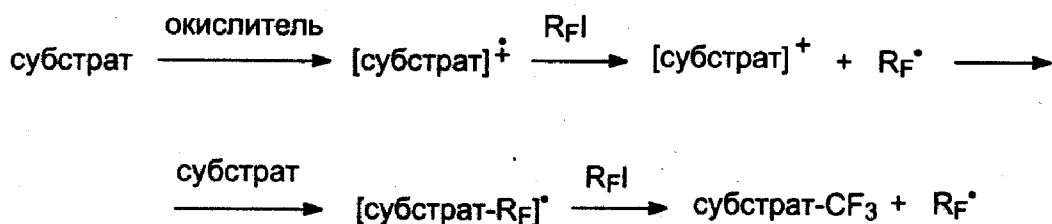
В случае перфторалкилгалогенидов реакция протекает по механизму, модифицирующему версию классического $S_{RN}1$ механизма, по которому перенос электрона осуществляется без промежуточного образования анион-радикала субстрата. Реакция затрагивает N-анион по гетероциклическому кольцу.

Эти результаты иллюстрируют возможности индуцируемой электрохимически $S_{RN}1$ реакции по введению перфторалкильной группы в различные гетероциклические соединения.

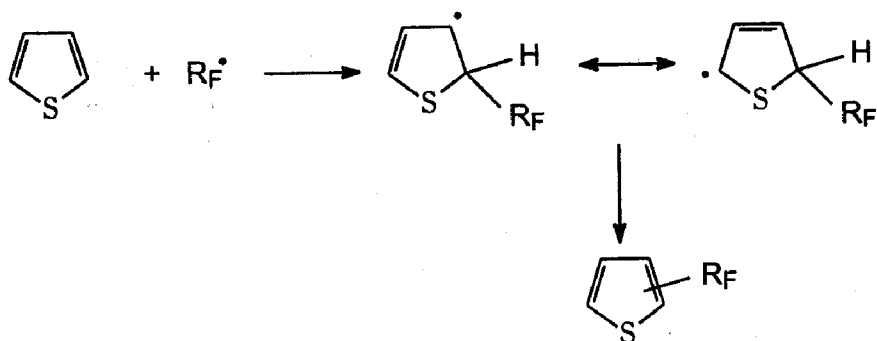
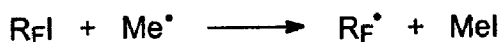
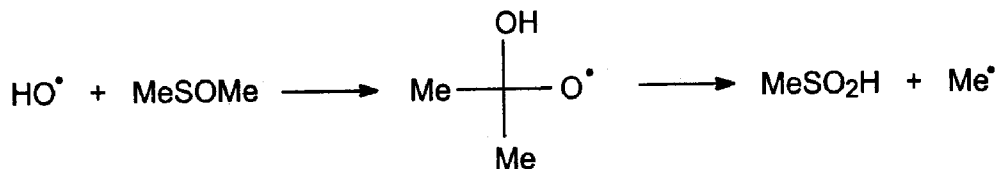
Методология (описывающая восстановительный катализ) перфторалкилирования действием перфторалкилгалогенидов в условиях присутствия катализаторов, например N-окиси 4-нитропиридина и терефталонитрила, реализована на многих примерах.



Другой подход связан с использованием для осуществления перфторалкилирования гетероциклических соединений действия перфторалкилгалогенидов, протекающего в присутствии окислительно-восстановительных систем. В этом случае данная окислительно-восстановительная система осуществляет окисление гетероциклического соединения до катион-радикала, который далее реагирует с перфторалкилиодидом, давая перфторалкильный радикал и соответствующий карбокатион гетероцикла. Перфторалкильный радикал ведет процесс перфторалкилирования гетероциклического соединения.

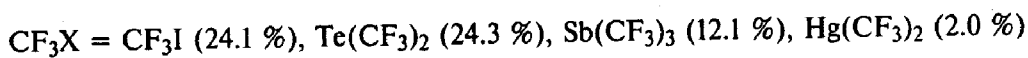
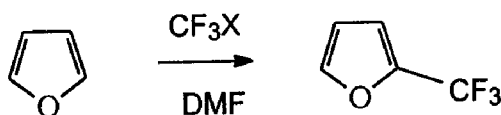


Например, пиррол и его производные подвергаются перфторалкилированию действием перфторалкилиодидов в присутствии системы $\text{H}_2\text{O}_2\text{—FeSO}_4$ в диметилсульфоксиде (табл. 3) [48]. Абсолютные константы скорости ($\text{к} \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) реакции радикала $\text{C}_4\text{F}_9^\bullet$ с тиофеном 10.1, с пирролом >100 .



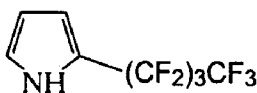
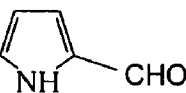
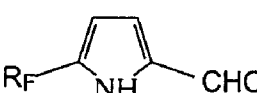
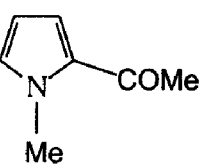
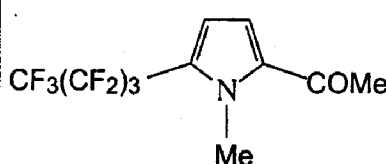
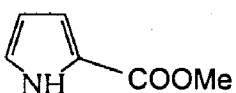
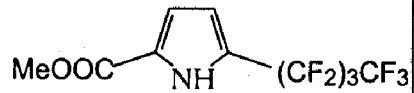
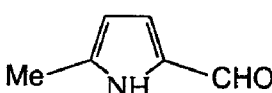
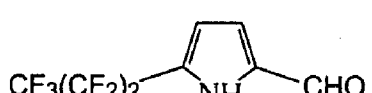
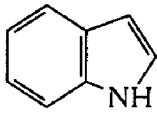
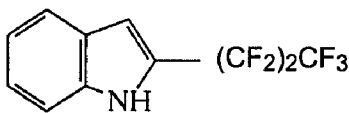
Перфторбутирование тиофена действием перфторбутилиодида в присутствии систем $(\text{PhCOO})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{HOAc}$ или $(\text{PhCOO})_2/\text{Fe}(\text{OAc})_2/\text{OH}$ дает смесь α - и β -изомерных продуктов в соотношении 86.5 : 13.1 (конверсия 89.4 %, выход 97.6 %).

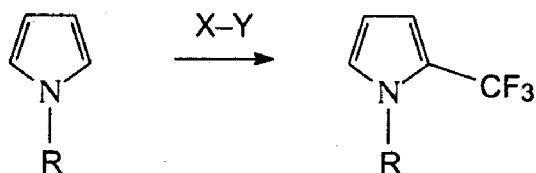
Источниками перфторалкильных радикалов служат металлоорганические соединения. Как правило, эти процессы протекают под действием ультрафиолетового света. В качестве исходных соединений использованы: иодтрифторметан [49, 50], бромтрифторметан [51], N-трифторметил-N-нитрозосульфонамиды [52, 53], diaзотрифторметан, бис(трифторметил)ртуть, трис(трифторметил)сурьма и бис(трифторметил)теллур [54]. Эти реагенты являются достаточно эффективными для осуществления трифторметилирования фурана [54–56].



Обращает на себя внимание достаточно низкий выход целевых продуктов, что характерно и для азотсодержащих гетероциклических соединений [57, 58].

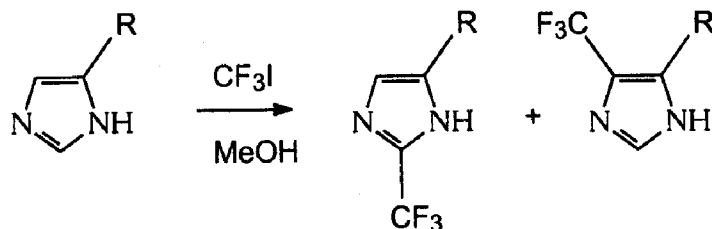
Таблица 3. Реакция гомолитического перфторалкилирования пиррола перфторалкилиодидами в присутствии перекиси водорода и FeSO₄ [48]

Субстрат	Перфторалкилиодид	Продукт реакции	Выход, %
	CF ₃ (CF ₂) ₃ I		78
	CF ₃ (CF ₂) ₃ I (CF ₃) ₂ CFI CF ₃ (CF ₂) ₂ I		55 73 64
	CF ₃ (CF ₂) ₃ I		71
	CF ₃ (CF ₂) ₃ I		73
	CF ₃ (CF ₂) ₂ I		36
	CF ₃ (CF ₂) ₂ I		30



X-Y : R = Me, CF₃Br, hv (6.5 %), ·CF₃I, hv (35 %), CF₃Br, Zn, SO₂ (52 %)

R = Bu, CF₃I, hv (60 %), (CF₃COO)₂ (56 %)



R = H	32 %	47 %
CH ₂ CH(NHCOCH ₃)COOCH ₃	21	34
CH ₂ CH(NHCOCF ₃)COOCH ₃	27	32
CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	13	23
CH ₂ CH ₂ NHCOCF ₃	23	31
CH=CHCOOCH ₃	—	4.7

Имидазол и N-ацилгистидин фотохимически перфторалкилируются перфторалкилиодидами при комнатной температуре [59]. Имидазольный цикл трипептида *Gep-His-Pro-NH₂* подвергается трифторметилированию в этих условиях с образованием 2- и 4-трифторметилированных соединений с общим выходом 20 % [60]. Перфторалкильный радикал, формируемый нагреванием перфторалкилиодида с магнием в диметилформамиде в присутствии пиррола, дает 2-перфторалкилпиррол (табл. 4) [61].

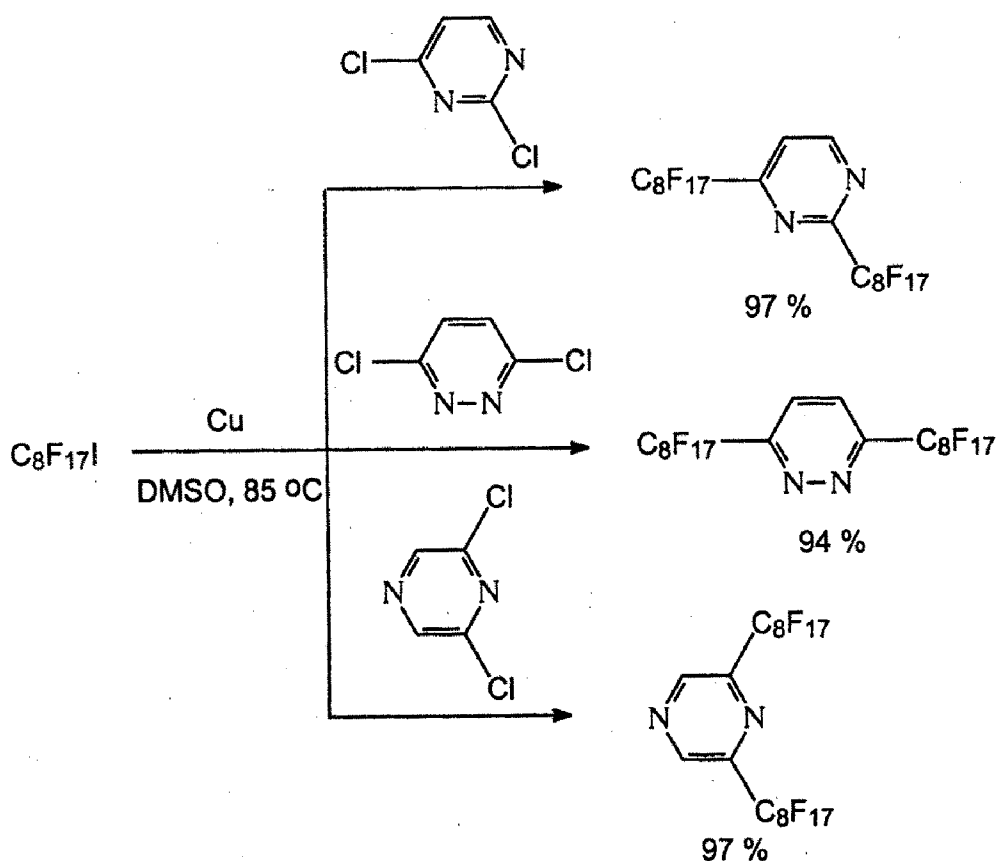
Таблица 4. Фототрифторметилирование гетероциклов действием CF₃Br (растворитель — ацетонитрил)

Гетероцикл	Время, ч	Конверсия, %	Положение CF ₃ в гетероцикле	Выход, %	Лит.
N-Метилпиррол	3	85	2	6.5	62
Бензо[b]тиофен	6	20	2	7.5	62
			3	2.5	
			4	7.0	
			7	14	
Изохинолин	6	18	1	1.5	62
			4	1.6	
			5	8.2	
			8	2.1	
Урацил	6	56	5	11	62
N-Метил-2-тиометоксиимидазол			4	2.6	59
			5	29.3	
N-Метил-2,5-ди(тиометокси)-имидазол			5	2.3	59
				48.3	

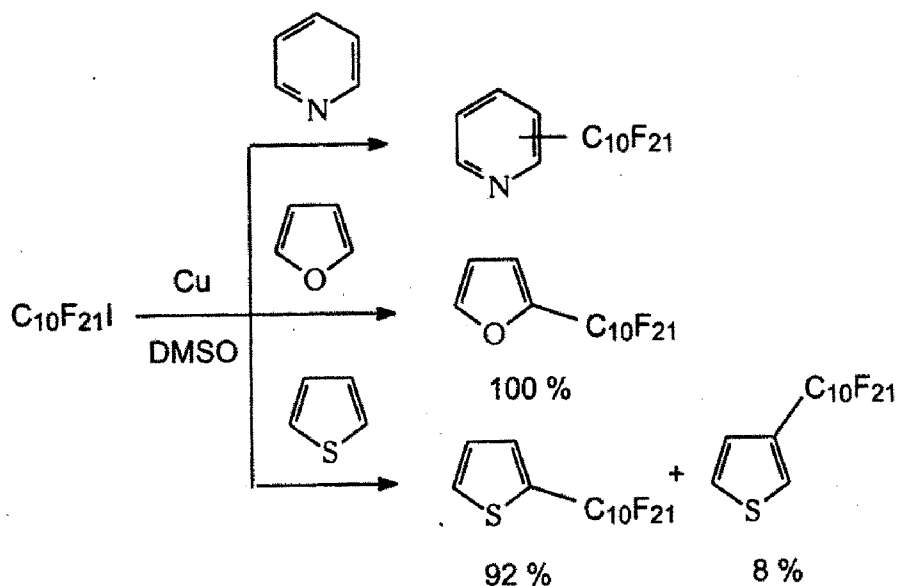
1.3. Применение элементоорганических соединений, содержащих перфторалкильные группы, для процессов перфторалкилирования ненасыщенных соединений

Перфторалкилиодиды в присутствии меди с высоким выходом замещают атомы хлора, находящиеся в гетероцикле, давая перфторалкильные производные [60–67]. Так, в работе [68] показано, что перфтороктилиодид в присутст-

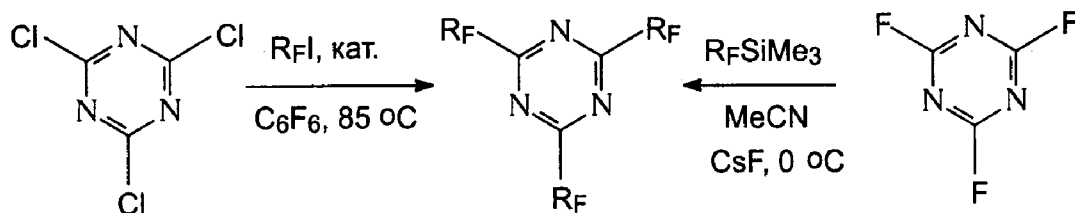
вии меди в диметилсульфоксиде замещает атомы хлора в азотсодержащих гетероциклах [65–69].



Осуществлено перфторалкилирование этим методом и других гетероциклических соединений [70]. В случае пиридина соотношение $\alpha:\beta:\gamma$ составляет 47–51 : 40–43 : 9–10.



При взаимодействии *s*-триазина с перфторалкилиодидами в присутствии меди и каталитического количества 2,2'-дипиридила в растворе гексафторбензола происходит замещение на перфторалкильную группу трех атомов хлора [71]. (Перфторалкил)триметилсилан также эффективен в подобных превращениях и при действии на трифтор-*s*-триазин дает тризамещенные продукты.



кат. = 2,2'-дипиридил

$R_F = n\text{-C}_8\text{F}_{17}$ (34 %)

$(\text{CF}_3)_2\text{CFO}(\text{CF}_2)_4$ (37 %)

$R_F = (\text{CF}_3)_2\text{CFO}(\text{CF}_2)_4$ (59 %)

$\text{C}_3\text{F}_7\text{OCF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{OCF}(\text{CF}_3)$ (70 %)

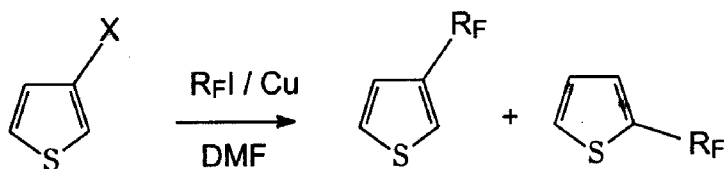
$\text{C}_3\text{F}_7\text{O}[\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{O}]_2\text{CF}(\text{CF}_3)$ (77 %)

$n\text{-C}_8\text{F}_{17}$ (57 %)

Перфторалкилтриметилсилан также эффективен и может быть использован в качестве нуклеофильного реагента в присутствии фторида цезия. В случае трифтор-*s*-триазина получается тризамещенный продукт.

По аналогии с этим разработан способ получения 5-трифторметилурацила, основанный на реакции галоидированного в положении 5 урацила с трифторбромметаном в присутствии меди в системе диметилформамид-пиридин или 4-метиламинопиридина при 20–200 °C в течение 10–30 ч [72].

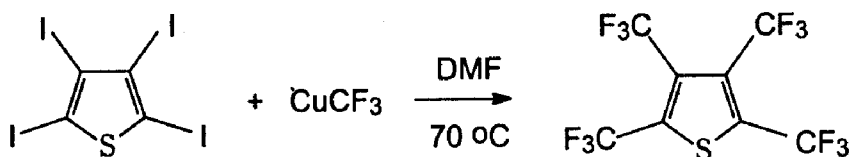
Реакция галотиофена с перфторалкилиодидом и медью дает смесь 2- и 3-перфторалкилированных тиофенов, причем 3-изомер является главным продуктом реакции [73].



$X = \text{Br}, \text{I}$

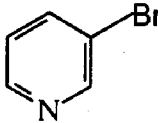
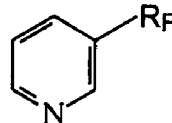
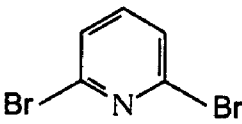
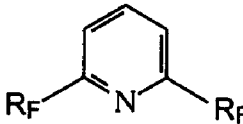
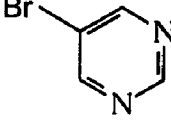
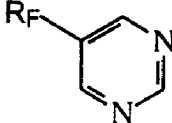
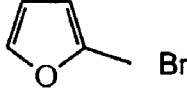
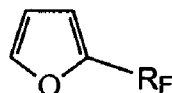
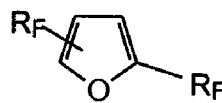
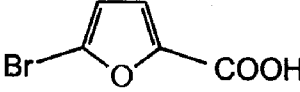
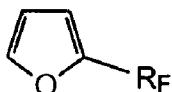
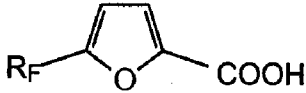
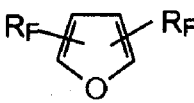
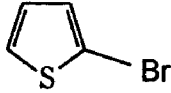
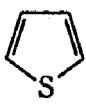
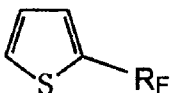
$R_F = \text{CF}_3, \text{C}_4\text{F}_9, \text{C}_8\text{F}_{17}$

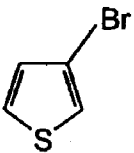
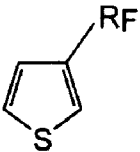
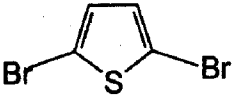
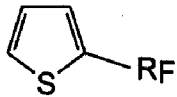
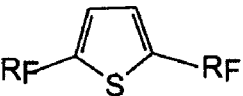
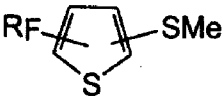
Также 2-перфторалкилзамещенные пирролы получают при реакции перфторалкилиодидов с пирролом в присутствии стехиометрического количества меди [73]. Отметим, что возможно и полизамещение, если в гетероцикле находятся несколько атомов галоида.



Реакция перфторгексилиодида с бромсодержащими гетероциклическими соединениями (пиридин, пиррол, тиофен, фуран, пиримидин) в присутствии меди в диметилсульфоксиде приводит к образованию перфторгексилзамещенных этих гетероциклов (табл. 5) [74]. Отметим, что в случае наличия двух атомов брома в кольце возможна и димеризация промежуточного медьорганического соединения.

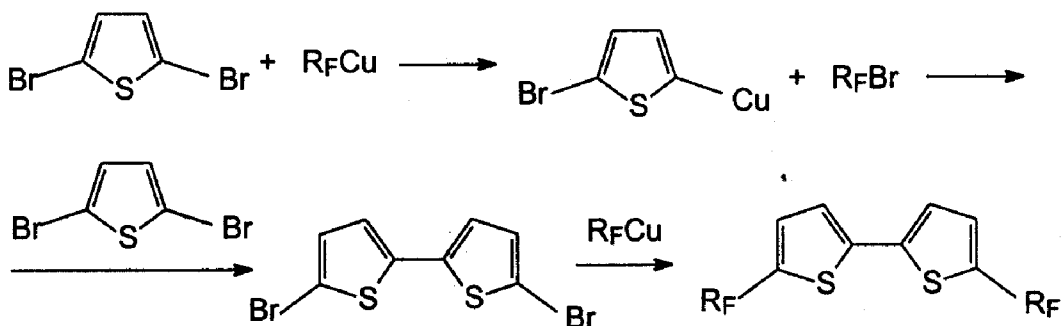
Таблица 5. Реакция бромсодержащих гетероциклов с $C_6F_{13}I$ и медью [74]

Гетероцикл	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %*
	1.5		98 (71)
	4		97 (82)
	1.5		97 (89)
	2		98 (71)
	22		76 (31)
			14 (-)
	4		53 (-)
			29 (23)
			13 (-)
	17		13 (-)
			60 (45)

Гетероцикл	Время, ч	Продукт реакции	Выход, %*
	19		8 (-)
			68 (42)
	3		10 (-)
			71 (55)
			4 (-)

* В скобках — выход выделенного продукта.

Однако только в диметилсульфоксиде выходы продуктов достаточно высоки.

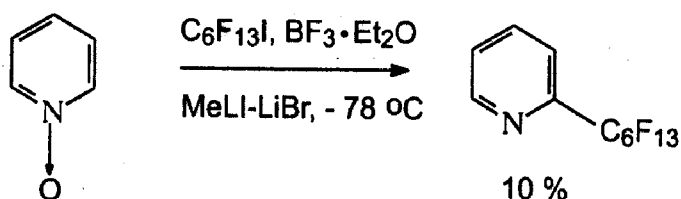


Авторы работы [62] показали, что реакция 3-бромбензофурана с трифторидметаном в присутствии меди в растворе пиридина дает 3-замещенный продукт.

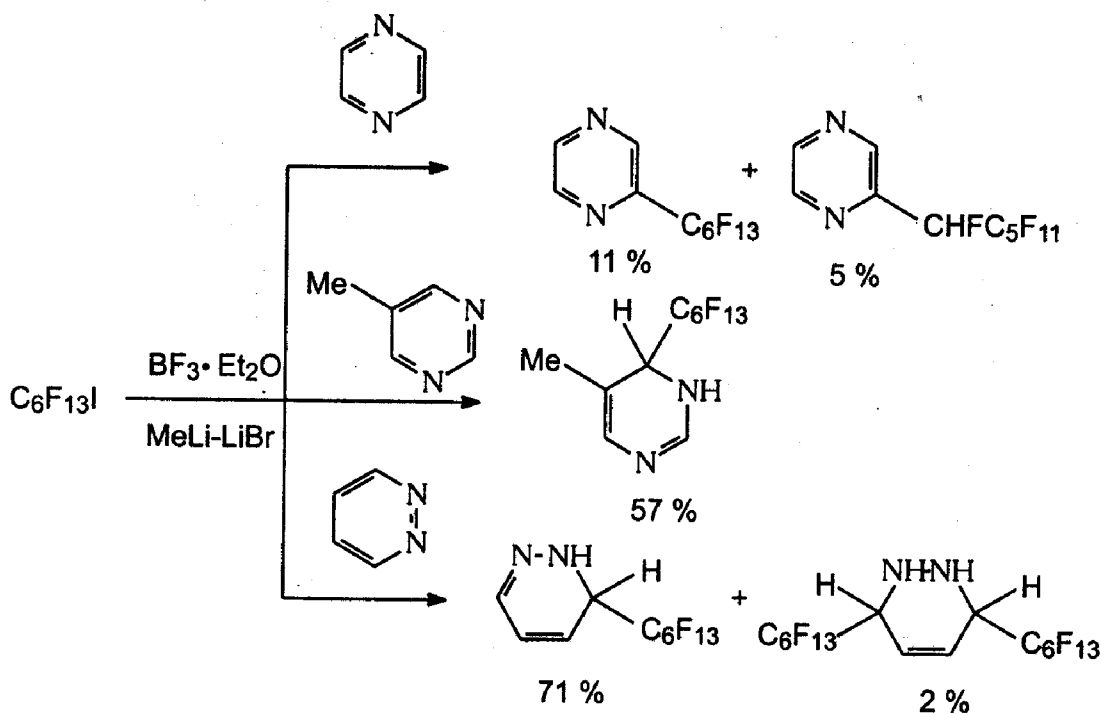
Ранее авторы [60] использовали 1,3-диметилгексафторпропан в реакции с 2-йодтиофеном, что дало с выходом 25 % 1,3-бис(тиенил)гексафторпропан, а с 3-йодпиридином — 1,3-бис(3-пиридил)гексафторпропан (52 %). В дальнейшем авторы [75] использовали диметилформамид в реакции 2- и 3-бром- и йодтиофенов с перфтороктилиодидом. Однако выход 2-перфтороктилтиофена был очень низок (6 %). 3-Перфторалкилтиофен получен с выходом всего 30 %, если использовать 3-бромтиофен, и 50 % при использовании 3-йодтиофена.

1.4. Метод алкилирования гетероциклических соединений с использованием перфторалкилиодидов

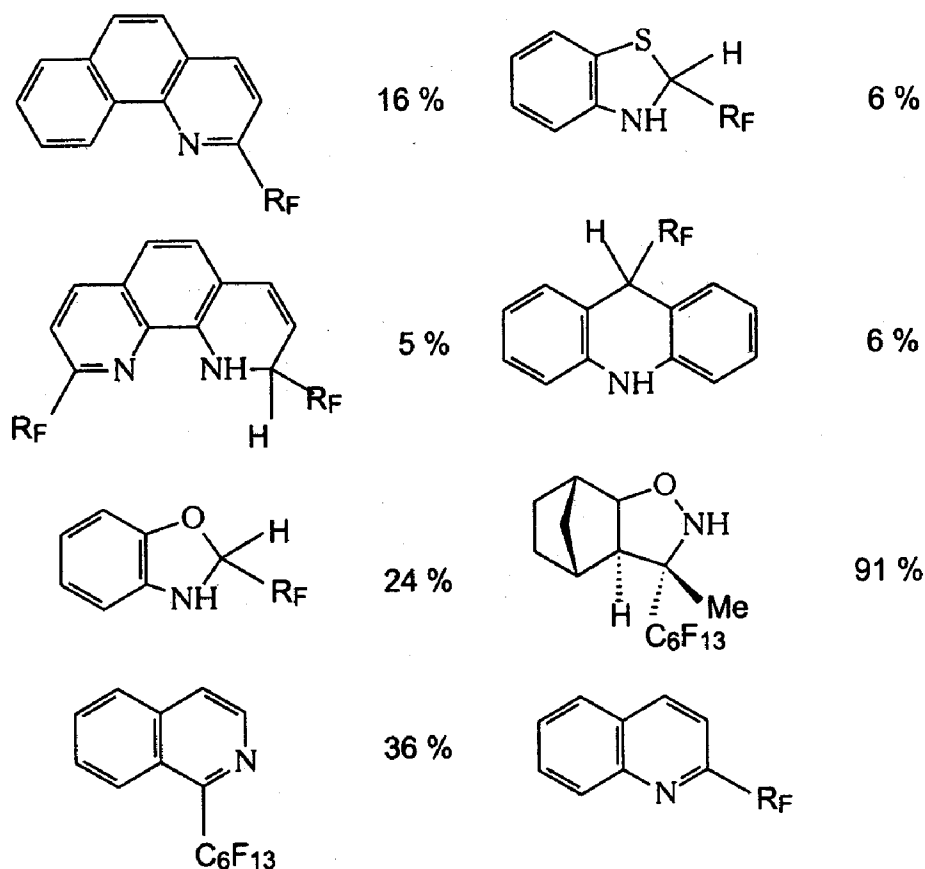
Прямое введение перфторалкильной группы в гетероциклическое кольцо часто не эффективно из-за низкой региоселективности. Применение металл-содержащих перфторированных соединений по типу реакции Ульмана в основном связывают с перфторалкилмедью. В то же время на примере азотсодержащих гетероциклов была разработана методология прямого введения перфторалкильной группы с использованием перфторалкилиодидов трехфтористого бора и системы MeLi—LiBr [76–78]. В качестве промежуточного реагента в ней образуется термически очень нестабильное перфторалкиллитиевое соединение. Тем не менее можно проводить эту реакцию с незамещенными галоидами азотсодержащими гетероциклическими соединениями. Так, N-окись пиридина реагирует с перфторгексалиодидом в присутствии этой системы с образованием α -перфторгексильного производного [76].



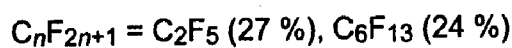
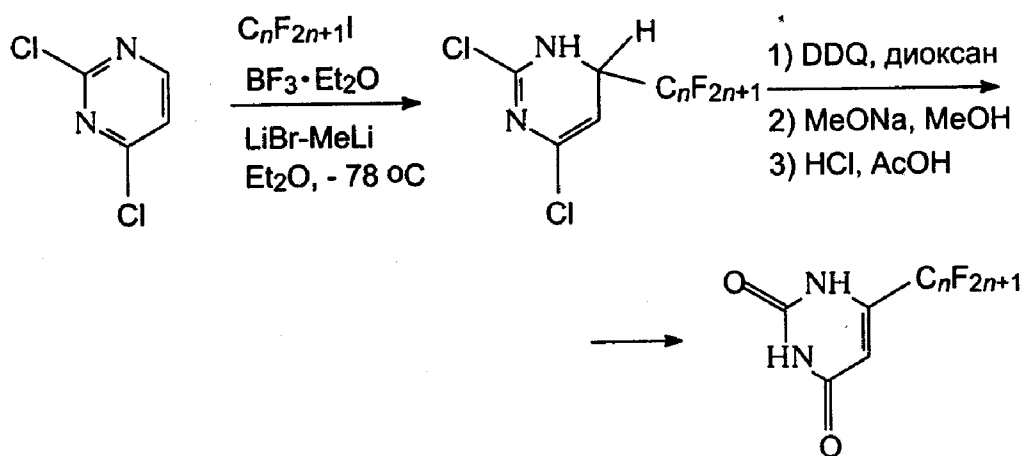
Диазины в реакциях с перфторгексалиодидом наряду с продуктами замещения водорода в α -положениях к атому азота гетероцикла дают продукты присоединения.



Оказалось, что азотсодержащие гетероциклы с несколькими кольцами дают продукты присоединения, затрагивая α -положение цикла, содержащего гетероатом. Однако выход продукта очень низкий [76].



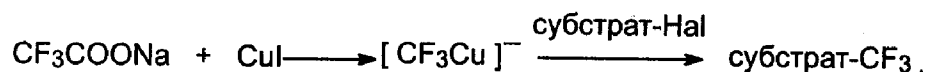
При наличии в гетероцикле подвижных атомов галоида реакция идет по пути присоединения по связи $C=N$, а не замещения галоида [71].



Интересно, что дальнейшее окисление действием DDQ приводит к 6-перфторалкилурацилам.

Можно полагать, что в присутствии комплекса $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ промежуточно генерируемый перфторалкиллиний атакует атом углерода связи $\text{C}=\text{N}$, давая продукты присоединения — перфторалкилированный дигидроазаарен и его ароматическое производное [76, 79]. Ароматизация дигидропроизводного протекает достаточно быстро в растворе в присутствии воздуха [80]. Акридин дает 9-перфторалкилированный продукт. В реакцию введены: пиридин, 2,2'-дипиридин, пиколлин, лутидин.

Следует отметить, что возможны и другие источники перфторалкильного радикала, например натриевая соль перфторкарбоновой кислоты [81–83]. В присутствии CuI происходит, вероятно, образование вначале соединения меди, которое и является перфторалкилирующим реагентом:



Результаты с некоторыми галоидсодержащими гетероциклическими соединениями приведены в табл. 6.

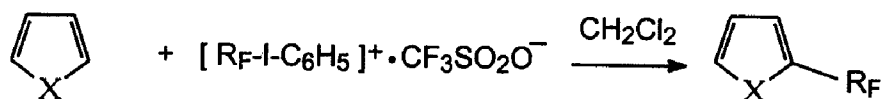
Таблица 6. Трифторметилирование гетероциклических соединений CF_3COONa в присутствии CuI [75]

Гетероцикл	Продукт реакции	Выход, %
2-Иодтиофен	2- C_2F_5 -Тиофен	28
	Тиофен	31
2-Хлор-5-иодпиридин	2-Хлор-5- C_2F_5 -пиридин	30
2-Хлор-5-иодпиридин	2-Хлор-5- CF_3 -пиридин	85
	2,5-(CF_3) ₂ -Пиридин	7
2-Иодтиофен	2- CF_3 -Тиофен	46
2-Бромпиридин	2- CF_3 -Пиримидин	34

Перфторалкилиодиды в растворе трифторметансульфокислоты реагируют с ароматическими соединениями (бензолом, толуолом и др.) с образованием весьма стабильных иодониевых солей [84–86].



Было показано, что такие соли проявляют свойства электрофилов и выступают как эффективные электрофильные реагенты [87, 88]. Их реакции с фураном, тиофеном и пирролом дают 2-перфторалкилзамещенные продукты этих гетероциклов [89, 90].

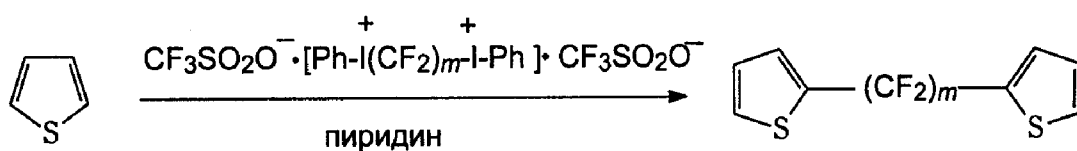


$\text{X} = \text{O}$, $\text{R}_\text{F} = \text{C}_8\text{F}_{17}$ (87 %)

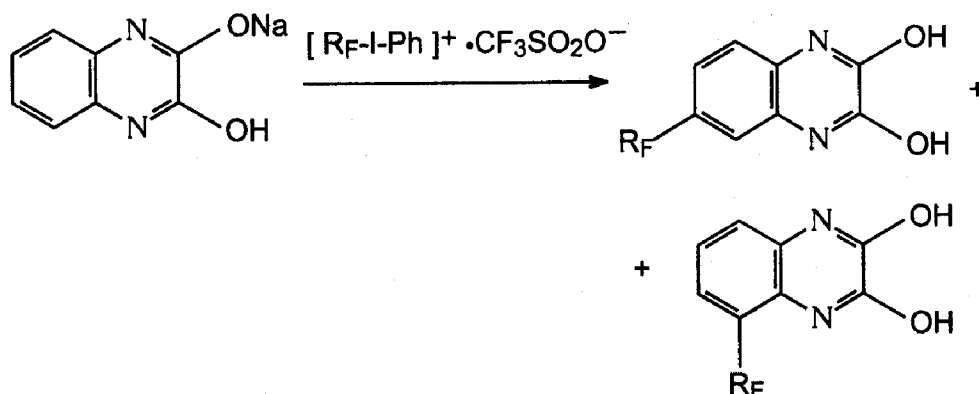
$\text{X} = \text{S}$, $\text{R}_\text{F} = \text{C}_8\text{F}_{17}$ (73 %)

$\text{X} = \text{NH}$, $\text{R}_\text{F} = \text{C}_8\text{F}_{17}$ (92 %)

В случае реакции перфторалкилбис(фенилиодоний)бистрифлата с тиофеном в присутствии пиридина образуются α , ω -диэтинилперфторалканы [91].

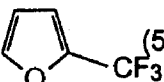
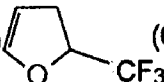
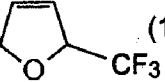
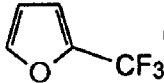
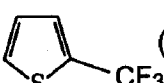
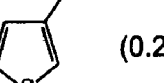
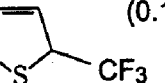
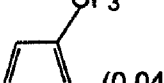


Натриевая соль 2,3-дигидроксихиноксалина реагирует с перфторалкилфенилиодонийтрифлатом с образованием 5- и 6-перфторалкил-2,3-дигидроксихиноксалина [89, 90].



Успешно используется бис(трифторметил)теллур для осуществления трифторметилирования ряда гетероциклических соединений (табл. 7) [50].

Таблица 7. Фотохимическое трифторметилирование действием ди(трифторметил)теллуrom [50]

Гетероцикл	Молярное соотношение исх.: $(\text{CF}_3)_2\text{Te}$	Время, ч	Выход продуктов реакции, %
	1 : 20	264	 (51.3)  (6.7)  (10)
	1 : 1.9	264	 (24.3)
	1 : 20	240	 (1)  (0.2)  (0.1)
	1 : 0.98	143	 (1)  (0.04)

Список литературы

1. McClinton M.A., McClinton D.A. // Tetrahedron. 1992. Vol. 48, N 32. P. 6655–6666.
2. Stefani A.P., Herk L., Szwarc M. // J. Am. Chem. Soc. 1961. Vol. 83, N 23. P. 4732–4736.
3. Yoshida M., Kamigata N. // J. Fluorine Chem. 1990. Vol. 49, N 1. P. 1–20.
4. Sawada H., Nakayama M., Yoshida M. et al. // J. Fluorine Chem. 1990. Vol. 46, N 3. P. 423–431.
5. Huang W.-Y., Zhuang J.-L. // Chin. J. Chem. 1991. Vol. 9, N 3. P. 270–274 (1991); Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 82912z.
6. Qiu Z.-M. // Kexue Tongbao. 1987. P. 593.
7. Пат. 2022955 Россия (1991) // Оpubл. Бюл. изобр. 1994. № 21.
8. Rong G., Keese R. // Tetrahedron Lett. 1990. Vol. 31, N 39. P. 5615–5616; 1990. Vol. 31, N 39. P. 5617–5618.
9. Sawada H., Yoshida M., Hagii H., Aoshima A., Kobayashi M. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1986. Vol. 59. P. 215.
10. Yoshida M., Yoshida T., Kobayashi M., Kamigata N. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1989. N 5. P. 909–914.
11. Yoshida M., Yoshida T., Kamigata N., Kobayashi M. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988. Vol. 61. P. 3549–3552.
12. Yoshida M., Amemya M., Kobayashi M. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985. P. 234.
13. Yoshida M., Moriya K., Sawada H., Kobayashi M. // Chem. Lett. 1985. P. 755.
14. Sawada H., Nakayama M. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 51, N 1. P. 117–129.
15. Matsui M., Shibata K., Muramatsu H. et al. // Chem. Ber. 1992. Vol. 125, N 2. P. 467–471.
16. Matsui M., Shibata K., Muramatsu H. et al. // Synlett. 1991. N 2. P. 113–114.
17. Matsui M. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 96, N 1. P. 65–69.
18. Huang B.-N., Liu J.-T. // Chin. J. Chem. 1990. N 4. P. 358–361; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 142604w.
19. Huang W.-Y., Zhuang J.-L. // Chin. Chem. Lett. 1990. Vol. 1, N 3. P. 191–192; Chem. Abstr. 1991. Vol. 115. 135468x.
20. Гринберг В.А., Полишук В.Р., Мысов Е.И. и др. // Изв. Акад. наук СССР. Сер. хим. 1979. № 5. С. 1056–1060.
21. Huang W.-Y., Zhang H.-Z., Zhuang J.-L. // Chin. J. Chem. 1990. N 6. P. 555–560; Chem. Abstr. 1991. Vol. 115. 8053h.
22. Huang W.-Y., Ma W.-K., Chen J.-H., Zhang B. // Youji Huaxue. 1990. Vol. 106, N 3. P. 244–246; Chem. Abstr. 1990. Vol. 113. 191083p.
23. Huang W.-Y., Xie Y. // Chin. J. Chem. 1990. N 4. P. 362–369; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 142626e.
24. Ding Y., Zhao G., Huang W.-Y. // Tetrahedron Lett. 1993. Vol. 34, N 8. P. 1321–1322.
25. Chen Q.-Y., Wu J.-P. // Chin. J. Chem. 1991. Vol. 9. P. 181; Chem. Abstr. 1991. Vol. 115. 134455z.
26. Brookes C.J., Coe P.L., Owen D.M. et al. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974. N 9. P. 323–324.
27. Huang W.-Y., Ma W.-K. // Chin. J. Chem. 1991. Vol. 2. P. 755.
28. Brookes C.J., Coe P.L., Pedler A.E., Tatlow J.C. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1978. N 3. P. 202–209.
29. Huang W.-Y., Huang B.-N., Hu C.-M. // J. Fluorine Chem. 1983. Vol. 23, N 3. P. 229–240.
30. Huang W.-Y., Lu L. // Zhongguo Youjifu Huaxue Yanjiu. 1996. P. 203–267; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 148750f.
31. Huang W.-Y., Zhang H.-Z. // Zhongguo Youjifu Huaxue Yanjiu. 1996. P. 269–303; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 148751g.
32. Huang B.-N., Liu J.-T. // Tetrahedron Lett. 1990. Vol. 31, N 19. P. 2711–2712.
33. Huang B.-N., Liu J.-T. // J. Fluorine Chem. 1993. Vol. 64, N 1. P. 37–46.
34. Kirazume T., Ishikawa N. // Chem. Lett. 1982. P. 1453–1454.
35. Hu C.-M., Qiu Y.-L. // Tetrahedron Lett. 1991. Vol. 32, N 28. P. 4001–4002.
36. Wu F.-H., Huang B.-N., Lu L., Huang W.-Y. // J. Fluorine Chem. 1996. Vol. 80, N 2. P. 91–94.

37. Huang B.-N., Liu J.-T. // *Tetrahedron Lett.* 1990. Vol. 31, N 19. P. 2711–2712.
38. Huang W.-Y., Ma W.-K. // *Chin. J. Chem.* 1992. Vol. 10, N 2. P. 180–185; *Chem. Abstr.* 1992. Vol. 117. 251010g.
39. Dalko P.I. // *Tetrahedron.* 1995. Vol. 51, N 28. P. 7579–7653.
40. Raasch M.S. // *J. Org. Chem.* 1962. Vol. 27, N 4. P. 1406–1409.
41. Cantacuzene D., Wakselman C., Dorme R. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1977. N 12. P. 1365–1371.
42. Medebielle M., Pinson J., Saveant J.-M. // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33, N 48. P. 7351–7354.
43. Medebielle M., Oturan M.A., Pinson J., Saveant J.-M. // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61, N 4. P. 1331–1340.
44. Medebielle M., Pinson J., Saveant J.-M. // *J. Fluorine Chem.* 1992. Vol. 58. P. 253.
45. Medebielle M., Pinson J., Saveant J.-M. // *Tetrahedron Lett.* 1990. Vol. 31, N 9. P. 1279–1282.
46. Medebielle M., Pinson J., Saveant J.-M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. Vol. 113, N 18. P. 6872–6879.
47. Baciocchi E., Muraglia E. // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 34, N 23. P. 3799–3800.
48. Girard Y., Atkinson J.G., Belanger P.C. et al. // *J. Org. Chem.* 1983. Vol. 48, N 19. P. 3220–3234.
49. Umemoto T., Ando A. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986. Vol. 59. P. 447.
50. Naumann D., Kischkewitz J. // *J. Fluorine Chem.* 1990. Vol. 46, N 2. P. 265–281.
51. Naumann D., Kischkewitz J. // *J. Fluorine Chem.* 1990. Vol. 47, N 2. P. 283–299.
52. Naumann D., Wilkes B., Kischkewitz J. // *J. Fluorine Chem.* 1985. Vol. 30, N 1. P. 73–87.
53. Kimoto H., Fujii S., Cohen L.A. // *J. Org. Chem.* 1984. Vol. 49, N 6. P. 1060–1064.
54. Kobayashi Y., Kumadaki I., Ohsawa A. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* 1978. Vol. 26. P. 1247–1249.
55. Kimoto H., Fujii S., Cohen L.A. // *J. Org. Chem.* 1984. Vol. 49, N 6. P. 1060–1064.
56. Labroo V.M., Labroo R.B., Cohen L.A. // *Tetrahedron Lett.* 1990. Vol. 31, N 40. P. 5705–5708.
57. Cowell A.B., Tamborski C. // *J. Fluorine Chem.* 1981. Vol. 17, N 4. P. 345–356.
58. Chen Q.-Y., Qiu Z.-M. // *J. Fluorine Chem.* 1988. Vol. 39, N 2. P. 289–292.
59. Kimoto H., Fujii S., Cohen L.A. // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47, N 15. P. 2867–2872; Nishida M., Kimoto H., Fujii S. et al. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991. Vol. 64. P. 2255–2259.
60. McLoughlin V.C.R., Thrower J. // *Tetrahedron.* 1969. Vol. 25, N 24. P. 5921–5940.
61. McLoughlin V.C.R., Thrower J. // *Pat.* 3408411 USA (1968); *Chem. Abstr.* 1969. Vol. 70. 57375.
62. Kobayashi Y., Kumadaki I. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1980. N 3. P. 661–664; Akiyama T., Kato K., Kajitani M. et al. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988. Vol. 61. P. 3531–3537.
63. Kobayashi Y., Yamamoto K., Asai T. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1980. N 12. P. 2755–2761.
64. Chen G.-J., Tamborski C. // *J. Fluorine Chem.* 1990. Vol. 46, N 1. P. 137–159.
65. Chen G.-J., Chen L.-S. // *J. Fluorine Chem.* 1995. Vol. 73, N 1. P. 113–119.
66. Wiemers D.M., Burton D.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. Vol. 108, N 4. P. 832–834.
67. Paratian J.M., Labbe E., Sibelle S., Perichon J. // *J. Organomet. Chem.* 1995. Vol. 489, N 1–2. P. 137–143.
68. Willert-Porada M.A., Burton D.J., Baenziger N.C. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989. N 21. P. 1633–1634.
69. Burton D.J., Yang Z.-Y. // *Tetrahedron.* 1992. Vol. 48, N 2. P. 189–275.
70. Ягупольский Л.М., Галушко А.Г., Ржавинская М.А. // *Журн. общей химии.* 1968. Т. 38, вып. 3. С. 668.
71. Chen G.-J., Chen L.-S. // *J. Fluorine Chem.* 1998. Vol. 89, N 2. P. 217–221.
72. *Pat.* 272190 Japan (1990); *РЖХим.* 1992, 3Н181П.
73. Chen Q.-Y., Qiu Z.-M. // *Youji Huaxue.* 1987. Vol. 1. P. 44.
74. Chen G.-J., Tamborski C. // *J. Fluorine Chem.* 1989. Vol. 43, N 2. P. 207–228.
75. Burton D.J. // *Synthetic Fluorine Chem.* / Eds. G.A. Olah, R.D. Chambers, G.K.S. Prakash. Ch. 9. N. Y.: Wiley, 1992.
76. Uno H., Okada S.-I., Suzuki H. // *Tetrahedron.* 1991. Vol. 47, N 32. P. 6231–6242.
77. Uno H., Suzuki H. // *Synlett.* 1993. N 2. P. 91–96.
78. Uno H., Terakawa T., Suzuki H. // *Synthesis.* 1989. N 5. P. 381–382.

79. Uno H., Okada S., Shiraishi Y. et al. // Chem. Lett. 1988. N 7. P. 1165–1168.
80. Uno H., Okada S.-I., Suzuki H. // J. Heterocyclic Chem. 1991. Vol. 28, N 2. P. 341–346.
81. Carr G.E., Chambers R.D., Holmes T.F. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1988. N 4. P. 921–926.
82. Matsui K., Tobita E., Ando M., Kondo K. // Chem. Lett. 1981. N 12. P. 1719–1720.
83. Suzuki H., Yoshida Y., Osuka A. // Chem. Lett. 1982. P. 135.
84. Umemoto T., Kuriu Y., Shuyama H. et al. // J. Fluorine Chem. 1986. Vol. 31, N 1. P. 37–56.
85. Umemoto T., Gotoh Y. // J. Fluorine Chem. 1985. Vol. 28, N 2. P. 235–239.
86. Umemoto T., Kuriu Y., Shuyama H. et al. // J. Fluorine Chem. 1982. Vol. 20, N 3. P. 695.
87. Umemoto T., Gotoh Y. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1986. Vol. 59, N 2. P. 439–445; Eur. Pat. Appl. EP 171205 (1986); Chem. Abstr. 1986. Vol. 105. 116553.
88. Umemoto T., Kuriu Y. // Chem. Lett. 1982. N 1. P. 65–66.
89. Umemoto T., Kuriu Y., Shuyama H. // Chem. Lett. 1981. N 12. P. 1663–1666.
90. Umemoto T., Nakamura T. // Chem. Lett. 1982. N 6. P. 983–984.
91. Ritter S.K., Hill B.K., Odian M.A. et al. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 93, N 1. P. 73–79.

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ КАК ОСНОВА ПОСТРОЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Региоселективное замещение водорода на фтор или перфторалкильную группу в гетероциклической системе существенным образом оказывает влияние на биологические и физические свойства молекулы. Как результат в последние годы возросло число работ, направленных на развитие методологии синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений с использованием методологии формирования гетероциклов за счет двойной связи перфторолефина и бинуклеофильного реагента. Фторолефины являются ключевыми соединениями, на основе которых строится все здание органической химии фтора. Они занимают центральное место в синтетической химии фторорганических соединений. Модификация свойств двойной связи при введении атомов фтора позволяет развить направление реакций, которые отсутствуют в углеводородном ряду, и поэтому создает превосходные возможности для синтеза определенных структур, в том числе и гетероциклических. Они существенно расширяют возможности синтеза гетероциклических соединений, которые могут представить значительный интерес для получения биоактивных соединений для медицины и эффективных препаратов для сельского хозяйства.

Способность фторолефинов вступать в реакции с нуклеофилами, коренным образом отличающая их от водородсодержащих аналогов, особенно ярко выражена в случае перфторолефинов, химия которых интенсивно развивается благодаря промышленному производству ключевых соединений. По этим свойствам перфторолефины становятся близкими к активированным олефинам типа α , β -ненасыщенных карбонильных соединений или полицианолефинам. Вместе с тем разнообразие реакций перфторолефинов определяется характерной для фторолефинов лабильностью атомов фтора в группе CF_2 и возможностью дальнейших превращений продуктов присоединения, связанной, в частности, с высокой CH -кислотностью группировки $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$. Все это наряду с доступностью позволяет широко использовать перфторолефины во фторорганическом синтезе.

Высокая электрофильность перфторолефинов вызвана сочетанием сильно-го электроноакцепторного действия атомов фтора и групп CF_3 , на которое накладывается способность винильных атомов фтора к эффективному сопряжению со связью $\text{C}=\text{C}$. Реакционная способность перфторолефинов определяется не столько статическим распределением электронной плотности, а у перфторолефинов — значительным положительным зарядом на атомах углерода $\text{C}=\text{C}$ связи, сколько динамическими свойствами этого распределения.

Известно, что увеличение числа атомов фтора в органической молекуле ведет к существенному увеличению положительного заряда на атомах углерода из-за различия в C и F электроотрицательности. Эффект, в свою очередь, уве-

личивает активность атомов фтора, связанных при $C=C$ связи или $C-F$ связи в ароматическом кольце. Это приводит к тому, что внутримолекулярная нуклеофильная циклизация за счет кратной связи перфторолефина и атома фтора, находящегося в *орто*-положении перфторированного бензольного кольца, позволяет получать гетероциклические системы. Процессы хорошо известны и были предметом многих исследований [1–6]. Реакции, упомянутые выше, обеспечивают один из наиболее важных и общих методов синтеза содержащих фтор бензогетероциклов. Причем используются как нуклеофильные реагенты с двумя нуклеофильными центрами, так и гетеронуклеофилы, в реакциях которых с перфторированными ненасыщенными соединениями генерируется новый нуклеофильный центр, вступающий во внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию. У этой методологии большие возможности получения новых циклических систем и развития новых подходов. Здесь открываются широкие перспективы как синтеза биологически активных соединений, так и теоретического рассмотрения природы связи углерод–фтор. В случае интернальных перфторолефинов и их производных за счет присутствия CF_2 фрагмента появляется принципиально новая возможность в формировании гетероциклического кольца. Так, промежуточный карбанион, генерируемый взаимодействием нуклеофила с кратной связью фторолефина, может стабилизироваться с образованием как первичной кратной связи, так и новой кратной связи. Если при этом в нуклеофильной части имеется второй нуклеофильный центр или он генерируется в условиях проведения процесса, то внутримолекулярная нуклеофильная циклизация может затрагивать обе кратные связи, что ведет к формированию различных по величине и структуре гетероциклов.

Важную роль в этих процессах играет природа гетероатома бинуклеофильного нуклеофила, поскольку он участвует в образовании и стабилизации промежуточного карбаниона и определяет направление атаки второго нуклеофильного центра по атому углерода как первичной, так и вторичной кратной связи. Направленность этих процессов определяется сочетанием нескольких факторов и позволяет целенаправленно контролировать фазу формирования гетероциклической системы. Именно поэтому такие процессы оказываются наиболее интересными и важными для перфторированных соединений в силу отсутствия таковых для олефинов углеводородного ряда и представляют возможность варьирования свойств в различных функциональных группировках за счет введения атомов фтора. Следует подчеркнуть, что при реакциях перфторолефинов с нуклеофильными реагентами не только происходит конструирование гетероциклического кольца, но и получают перфторалкильные группы при нем.

Синтез гетероциклических соединений с перфторированными боковыми цепями осуществляется в основном заместительным фторированием уже имеющихся фрагментов или непосредственным введением перфторалкильной группы в гетероцикл. Разработка удобных подходов и методов прямого перфторалкилирования является одной из важных задач, стоящих перед синтетической органической химией.

Этот подход синтеза перфторолефинов и их производных позволяет успешно получать различные гетероциклические соединения, включая биологически активные. Кроме того, они важны и для теоретического изучения природы $C-F$ связи, основанного на экспериментальных данных синтеза. Анализ накопленного информационного экспериментального материала до насто-

ящего времени кажется недостаточным [7]. Развитие новой и эффективной синтетической методологии для селективного введения перфторалкильной группы в органические молекулы представляется актуальной задачей, связанной с поиском новых объектов, обладающих биологической активностью, для создания медицинских препаратов, веществ для агрохимии, технических материалов и др.

У этой методологии большие возможности в получении новых циклических систем, что можно видеть по нижеприведенному материалу. Кроме того, в данном направлении возможно появление и новых подходов в использовании других полифункциональных модельных объектов. Естественно, здесь открываются широкие возможности синтеза новых биологически активных соединений и существенного усиления этой активности в уже известных препаратах за счет введения перфторалкильных групп. Накопление новой информации будет способствовать углубленному теоретическому рассмотрению природы связи C-F и влияния атомов фтора на реакционную способность органических систем, содержащих атомы фтора. Несомненно одно — эта методология для перфторолефинов стала заметным новым подходом синтетической органической химии, используемым для синтеза разнообразных перфторалкильных производных гетероциклических соединений.

Ключевые методы синтеза гетероциклических соединений с перфторалкильными группами базируются на двух типах химических превращений. Первый тип объединяет процессы, протекающие с гетероциклической системой, в которую необходимо ввести перфторалкильную группу, осуществляющие в основном заместительным фторированием уже имеющихся фрагментов или непосредственным введением перфторалкильной группы в гетероцикл.

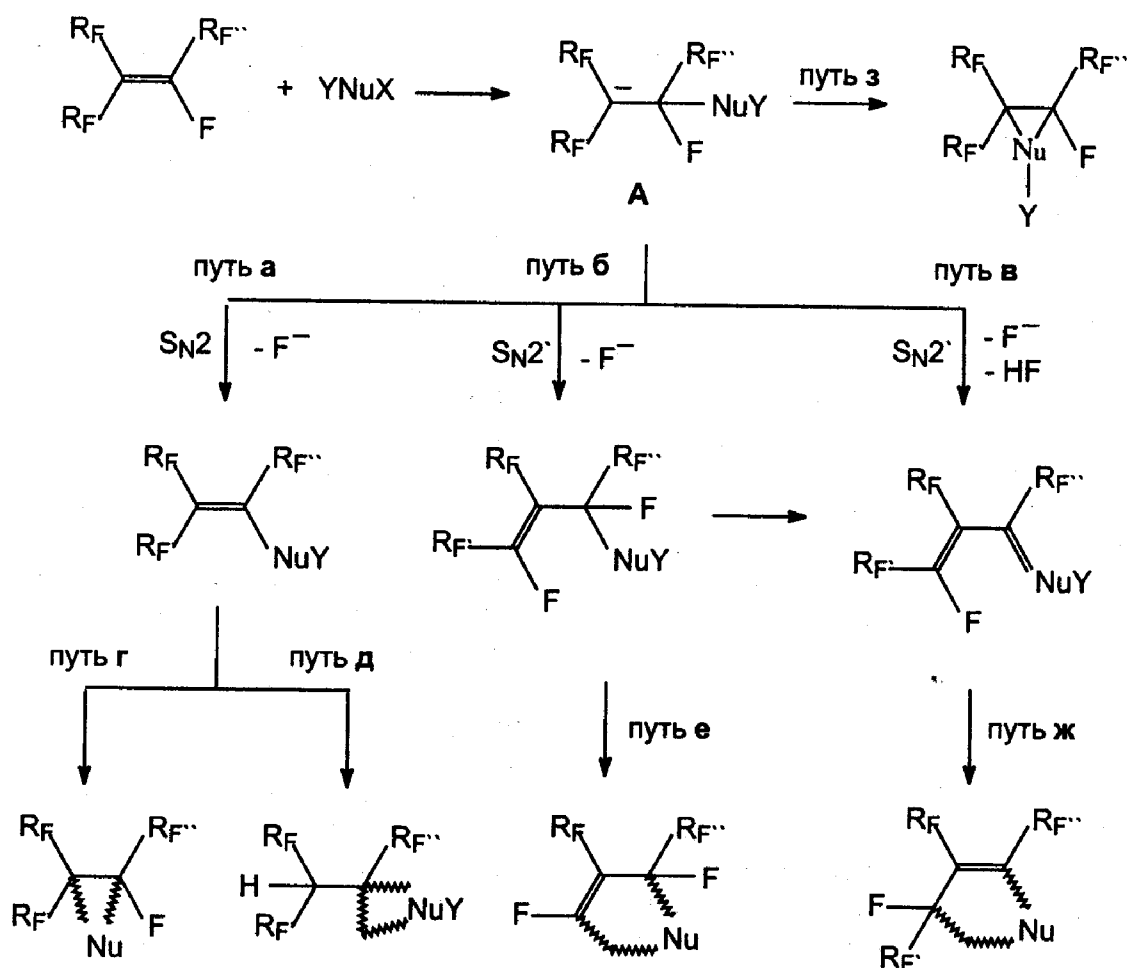
Второй тип включает процессы построения гетероциклической системы из блоков, содержащих перфторалкильные группы или их фрагменты. Каждый из этих типов имеет свои достоинства и недостатки. Так, если первый тип использует в качестве реакционных частиц перфторалкильные радикалы и карбокатионы с развитыми методами их генерации (термолиз, фотолиз, электролиз, одноэлектронное окисление и т.д.), то второй — процессы конденсации молекул с подходящими группами и нуклеофильные реакции перфторолефинов.

Другим наиболее интересным и важным методом могли явиться реакции перфторолефинов с нуклеофильными реагентами. Особенности химического поведения перфторолефинов заключаются в процессе первоначального присоединения по кратной связи и последующего элиминирования.

Первоначально происходит присоединение нуклеофила по кратной связи с образованием карбаниона А. Последующие трансформации карбаниона А протекают в соответствии с электронными и пространственными эффектами, в зависимости от условий реакции и наличия нуклеофильного катализа. При этом может реализоваться несколько возможных направлений, что ведет к различным продуктам реакции. Отметим, что применение нуклеофильного катализа имеет общее значение в химии соединений с электрофильными кратными связями и, в частности, широко используется для осуществления димеризации и тримеризации активированных олефинов, кетен-иминов и др.

Проблема изучения факторов, влияющих на процессы внутримолекулярной нуклеофильной циклизации и формирования циклов из систем с двойны-

ми связями, несущими подвижный атом фтора, иллюстрирована примером реакции интернальных перфторолефинов и перфтораалкенов с бинуклеофилами, содержащими азот, причем диапазон возможных структурных типов гетероциклических соединений оказывается достаточно широким. Гетероциклы с одним или несколькими гетероатомами и имеющие перфторалкильные заместители получают за счет вовлечения во внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию промежуточных соединений при наличии двойной связи и потенциального нуклеофильного центра на заместителе при ней. Реакции перфторолефинов с 1,3-бидентатными нуклеофилами в присутствии оснований приводят к образованию различных гетероциклов с 5-, 6-, 7- и 8-членными циклами и достаточно широко исследовались в последние годы.



В случае если заряд на атоме углерода стабилизирован в карбанионе **A** за счет перераспределения на соседних перфторалкильных группах и нуклеофильный реагент имеет большой объем, то образование двойной связи становится стерически выгодным. Когда у α -атома углерода находится атом фтора, то происходит реакция S_N2 -элиминирования фтора с генерацией кратной связи между α - и β -атомами углерода (путь а). Если же такового не имеется или энергетически это не выгодно, то генерируется кратная связь между β - и

γ -атомами углерода (реакция S_N2) (путь б). При наличии в α -положении нуклеофила подвижного атома водорода возможны отщепления фтористого водорода и образование производного бутадиена (путь в). При использовании бидентатного нуклеофильного реагента внутримолекулярная нуклеофильная циклизация может протекать в нескольких направлениях и приводить к образованию гетероциклической системы. Действительно, в зависимости от природы и структуры такого нуклеофильного реагента, электронных и пространственных факторов промежуточно образующихся карбанионов и влияния фторсодержащих группировок были получены 5–6-членные гетероциклические соединения с перфторалкильными заместителями (пути г и д) или 7–9-членные (пути е и ж).

Когда функциональная группа, имеющая нуклеофильный центр, находится при кратной связи и обладает электронодонорными свойствами, то атака нуклеофильного центра осуществляется по α -атому и образуются, как правило, пятичленные гетероциклы (путь д). Если же она обладает электроноакцепторными свойствами, то атака идет по β -атому углерода кратной связи (путь з). В случае ароматических *орто*-бинуклеофилов в силу стерических причин атака идет по β -атому углерода независимо от характера функционального заместителя при кратной связи. При наличии во введенном функциональном фрагменте в α -положении подвижного атома водорода возможны отщепление под действием оснований фтористого водорода и образование кратной связи между α -атомом углерода первоначальной кратной связи и α -атомом этого функционального фрагмента (путь в). Стабилизация карбаниона на β -атоме углерода будет протекать за счет отщепления атома фтора, находящегося у γ -атома углерода (путь ж). Если же в α -положениях функционального фрагмента нет подвижного атома водорода, то будет реализовываться лишь путь е, который также приводит при наличии второго нуклеофильного центра в функциональном фрагменте к образованию 7- и более многочленных гетероциклов. Ниже приведены конкретные примеры реакций перфторолефинов с нуклеофильными реагентами, позволившие выявить эти закономерности.

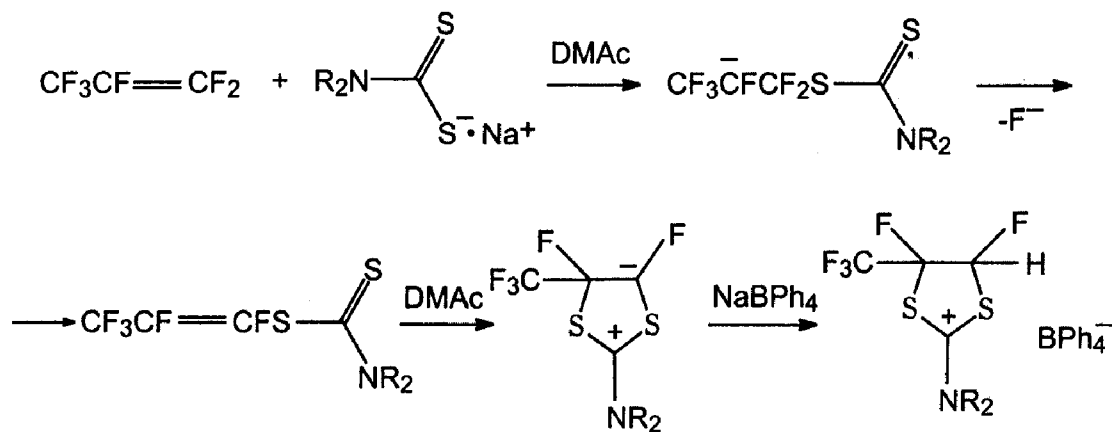
Таким образом, при условии присутствия во фторированной молекуле кратной связи и возможности генерации анионного центра (как по гетероатому, так и по атому углерода) по функциональной группе при ней за счет внутримолекулярной нуклеофильной циклизации возможен выход на гетероциклические соединения, имеющие один или несколько гетероатомов и содержащие перфторалкильные группы. Эти новые подходы указывают на специфическое влияние атомов фтора и важнейшее значение электронных факторов в углеводородном остове молекулы для определения направления атаки нуклеофильного центра и позволяют выявить новые, не характерные для углеводородных аналогов, реакции, обогащающие арсенал органической химии. Важность таких реакций обусловлена доступностью перфторолефинов, а полученные данные позволяют превратить их в мощный инструмент современного органического синтеза.

В основу систематизации экспериментального материала по синтезу гетероциклических соединений, содержащих перфторалкильные группы, на базе перфторолефинов положены реакции с различными 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-бинуклеофильными реагентами. Хотя основные закономерности реакций с нуклеофилами сохраняются, главным моментом дальнейших превращений первичных продуктов

(либо продуктов присоединения, либо продуктов замещения функциональных групп при интернальной кратной связи) является влияние вводимой функциональной группы, содержащей гетероатом. Именно здесь можно ожидать принципиальных различий во влиянии природы нуклеофильного реагента и реализации процессов циклизации за счет новых или имеющихся нуклеофильных центров в молекуле. Кроме того, важным аспектом является проблема изомеризации под действием нуклеофильного агента первичного интернального олефина в терминальный или интернальный иного строения. Это может оказать решающее влияние на строение сформированного гетероцикла.

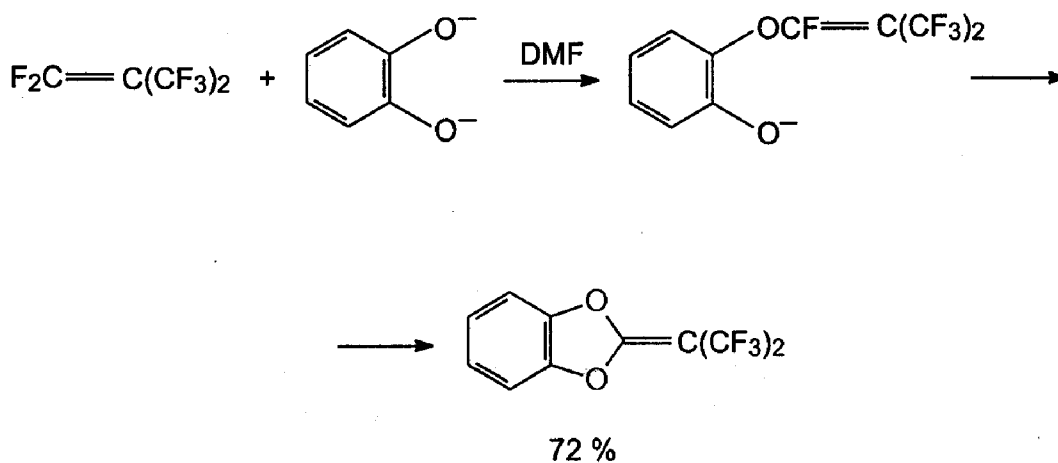
2.1. Действие бинуклеофильных реагентов на терминальные перфторолефины

Терминальные перфторолефины имеют два атома фтора при двойной связи. Углеродные атомы последней имеют существенный положительный заряд, и нуклеофильные агенты легко замещают атомы фтора при кратной связи. Действие бинуклеофильных реагентов на терминальные перфторолефины ведет к образованию гетероциклических систем. Первая стадия реакции включает атаку нуклеофила по атому углерода двойной связи с генерацией карбаниона. Стабилизация последнего происходит путем элиминирования фторид-иона и формирования новой двойной связи. Последующая циклизация за счет внутримолекулярной атаки нуклеофильного центра по двойной связи ведет к формированию гетероциклической системы. Например, когда реакцию смесь гексафторпропилена и диалкиламинодитиокарбамата натрия в диметилацетамиде нагревают с водным раствором тетрафенилбората натрия, получается тетрафенилборатная соль 2-диалкиламино-4-трифторметил-4,5-дифтор-1,3-дитиолан-2-ила [8]. Образование этого соединения является результатом внутримолекулярной циклизации S-нуклеофильного центра.

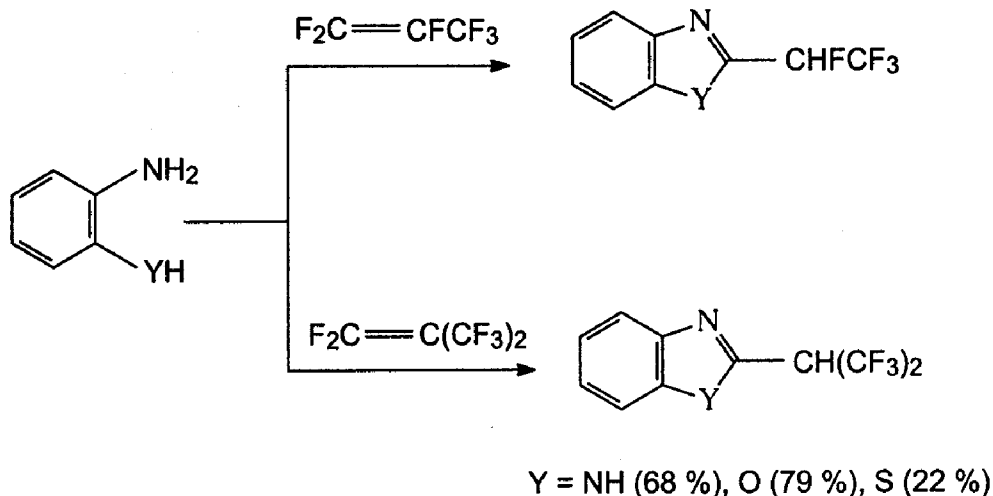


DMAc = диметилацетамид

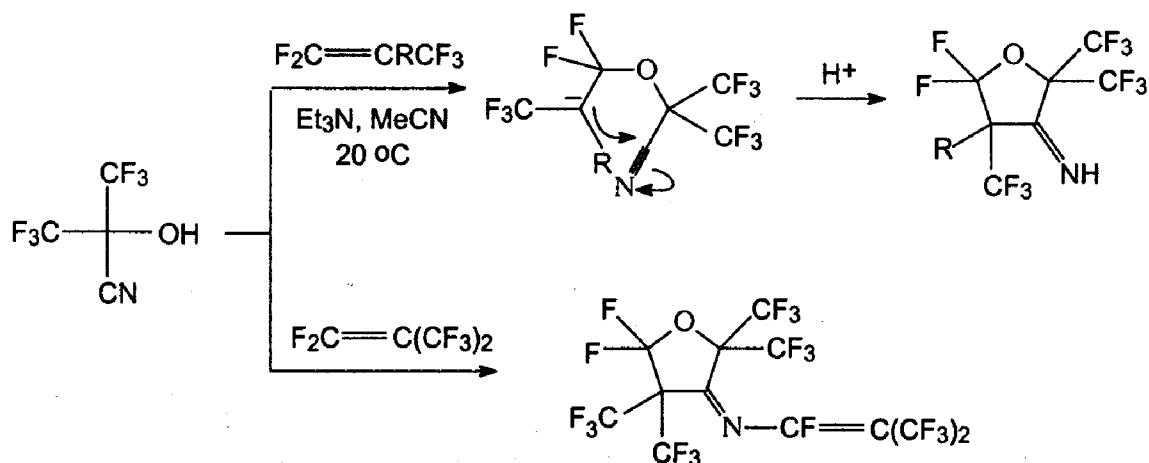
Реакция перфторизобутилена с динатриевой солью пирокатехина в диметилформамиде приводит к образованию 2-[2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)-этилиден]-1,3-бензо[d]диоксолана [9, 10].



Однако в случае нуклеофилов, содержащих группу NH_2 , предварительно образуется енамин. Далее второй нуклеофильный центр атакует атом углерода связи $\text{N}=\text{C}$, связанный с активным атомом фтора, и происходит формирование 5-членного бензогетероцикла. Таким же образом протекает реакция гексафторпропилена и перфторизобутилена с *орто*-фенилендиамином, 2-аминофенолом и 2-аминотиофенолом, приводящая к образованию производных бензимидазола, бензоксазола и бензтиазола соответственно.

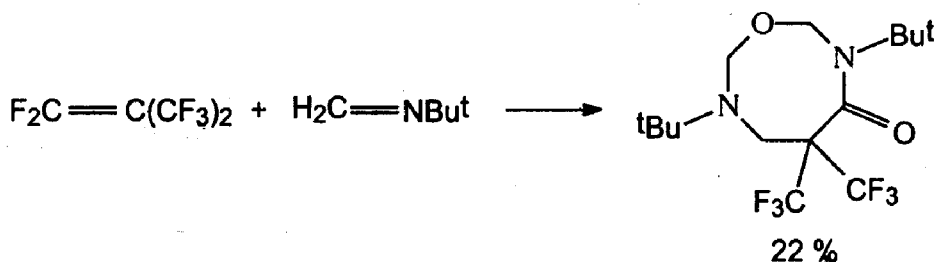


При взаимодействии перфторолефинов с циангидрином гексафторацетона в условиях нуклеофильного катализа образуется 3-иминотетрагидрофуран, который, по всей видимости, получается через промежуточный карбанион, вступающий во внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию [11]. Это — пример синтеза по маршруту е.

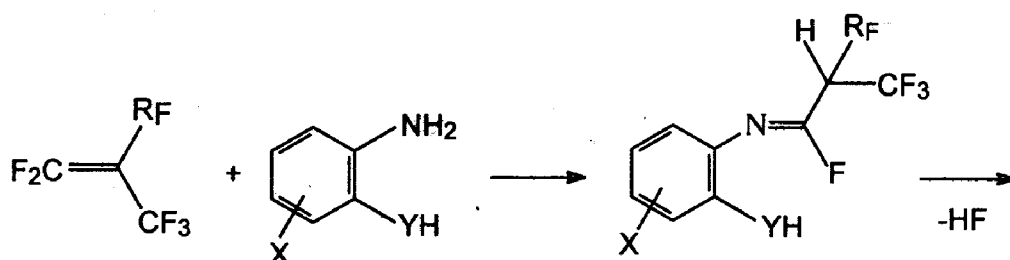


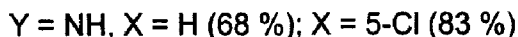
R = F, CF₃, COOMe

При реакции перфторпропилена с метилидом пиридина получается пирроло[1,2-а]-пиридин [12]. Азометинимиды, N-иминопиридиний и N-иминохинолиний илиды при реакции с перфторпропиленом, 2H-пентафторпропеном и перфторбут-2-еном образуют соответствующие пиазолы [13]. Реакция октафторизобутилена с N-метилеи-*трет*-бутиламином дает смесь продуктов, среди которых 3,7-ди-*трет*-бутил-5,5(трифторметил)-1-окса-3,7-дизааиклооктан-4-он [14].



Взаимодействие терминальных перфторолефинов с нуклеофильными реагентами — *орто*-расположенными бифункциональными бензолами — приводит к образованию 5-, 7- и 9-членных бензогетероциклов. В этом случае используются, как правило, апротонные биполярные растворители, а в качестве основания — триэтиламин. Так, при реакции *орто*-замещенных анилинов с терминальными перфторолефинами образуются пятичленные бензогетероциклические соединения.





Реакция октафторизобутилена с оксимом ацетона дает производное пирролона 1 через промежуточное образование соединения 2.



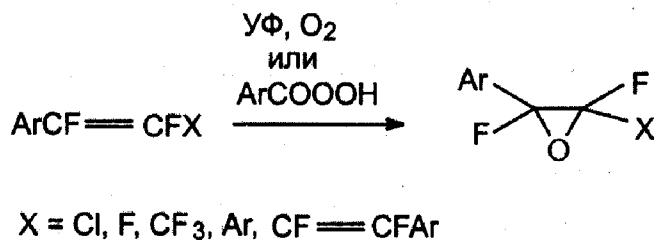
2.2. Интернальные перфторолефины как интермедиаты в синтезе гетероциклических соединений

2.2.1. Синтез трехчленных гетероциклов, содержащих атомы азота, серы и кислорода

Малые гетероциклы привлекают внимание в связи с их высокой реакционной способностью и ролью в биосинтезе. Кроме того, легкость раскрытия трехчленного цикла, содержащего атом кислорода, создает условия для осуществления поликонденсации и гетероциклизации. С одной стороны, получают перфторированные полиэфиры, находящие очень широкое практическое применение, связанное с новыми материалами для техники, а с другой — разнообразные гетероциклические соединения.

Окись гексафторпропилена является важным полупродуктом во фторорганическом синтезе, в частности, ее используют при получении поверхностно-активных веществ, перфторполиэфирных масел, растворителей, перфторированных алкилвиниловым эфиром, и в качестве других материалов.

Окисление перфторолефинов — один из путей получения соединений, содержащих трехчленный цикл с атомом кислорода. Различные окислители могут быть использованы для этих целей, хотя выход целевых продуктов не всегда удовлетворительный. Например, окисление фторсодержащих стильбенов кислородом при УФ-облучении в присутствии хлора или надбензойной кислоты приводит к продуктам эпоксидирования.

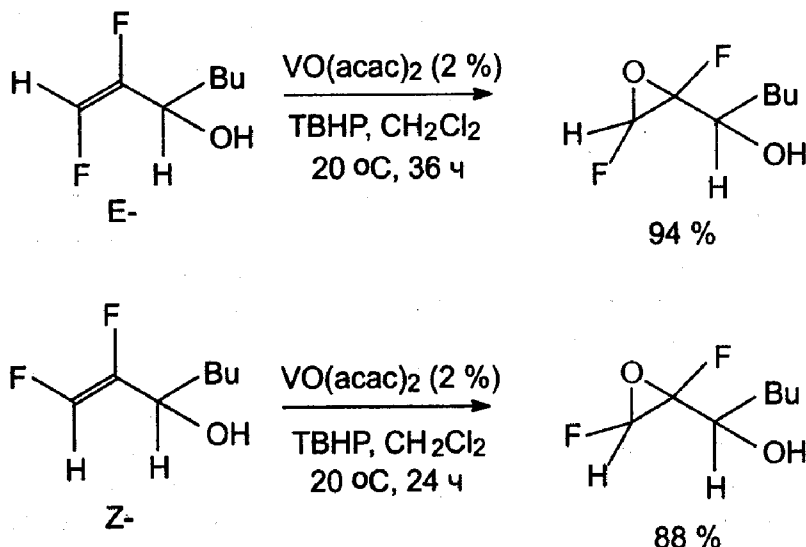


Одним из промышленных способов получения окиси гексафторпропилена является окисление гексафторпропилена кислородом в среде инертного растворителя при температуре порядка 150 °С и давлении 40 атм. Конверсия гексафторпропилена достигает 70 %, а выход окиси гексафторпропилена на прореагировавший олефин составляет 70 %. Низкая конверсия гексафторпропилена при окислении ведет к значительным потерям целевого продукта из-за близости температур кипения этих веществ. В то же время в среде 1,1,1-трифтортрихлорэтана (фреон 113) конверсия достигает 95 %, а выход целевой окиси составляет 85 % [15а].

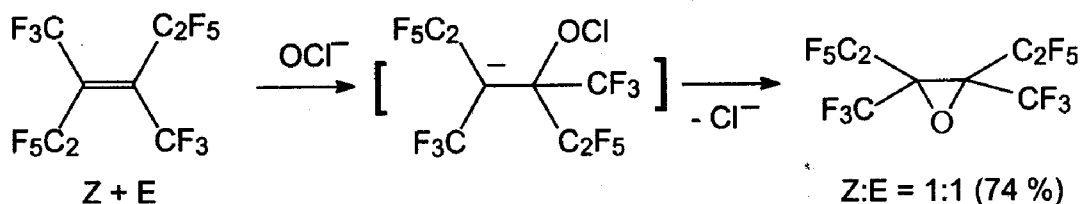
Окисление соответствующих олефинов кислородом в присутствии инициаторов в среде инертного растворителя при повышенной температуре приводит к образованию перфторированных эпоксидов [15б]. В качестве инициаторов используют галогены, трифторметилгипофторит, тетрафторэтилен в количестве 0.1–15.0 об. %.

Z и E α, β-дифтораллиловые спирты эпексидируются действием VO(асас)₂ в присутствии *трет*-бутилгипопероксида (ТВНР) с диастереоселективностью

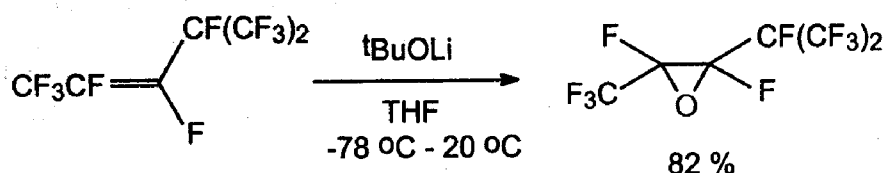
для *Z*-изомера (выход 83 %) [16]. При эпексидировании действием $\text{VO}(\text{acac})_2$ и $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ используют гипопероксиды [17].



Окисление интернальных перфторолефинов щелочным раствором перекиси водорода и гипогалогенидами щелочных и щелочно-земельных металлов приводит к образованию окисей олефинов с выходом целевого продукта 40–50 %. Реакция с гипохлоритом натрия в щелочной среде в присутствии ацетонитрила является примером эпексидирования, которое осуществляется нуклеофильной атакой OCl^- аниона кратной связи с последующим элиминированием аниона хлора действием промежуточного карбаниона [18–24].

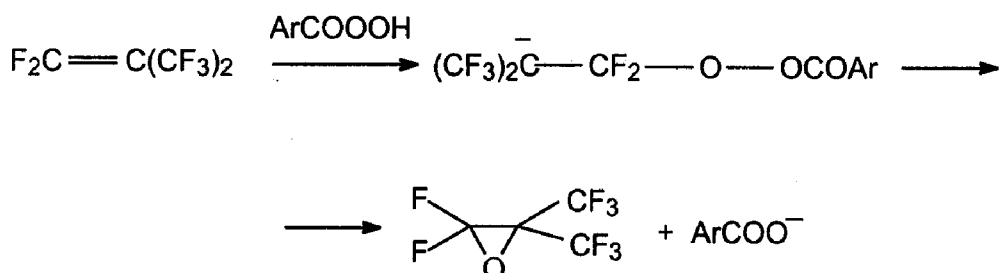


Аналогичными свойствами обладает и литий *трет*-бутоксид, который использован для эпексидирования электрононенасыщенных олефинов [25, 26].

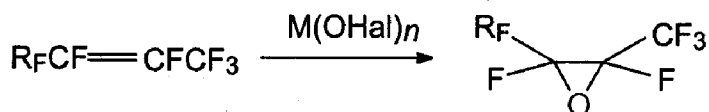


Применение этой методологии к системам, содержащим атомы фтора, существенно обогащает наши знания о свойствах олефиновой системы. При этом важна роль и самого реагента. Так, в ряде случаев гипохлорит кальция не эффективен для эпексидирования фторсодержащих олефинов, тогда как литий *трет*-бутоксид оказывается чрезвычайно эффективным [27, 28].

Щелочное эпоксидирование перфторолефинов наиболее широко вошло в практику органического синтеза [29–31]. Следует отметить, что и ароматические надкислоты оказываются эффективными реагентами, причем здесь надкислота выступает в качестве нуклеофила. Так, октафторизобутилен дает эпоксид при действии ароматических надкислот [32].



Эпоксидирование терминальных и интернальных перфторолефинов водными растворами гипогалогенидов щелочных и щелочно-земельных металлов в щелочной среде проводят в присутствии апротонных растворителей [18, 19].



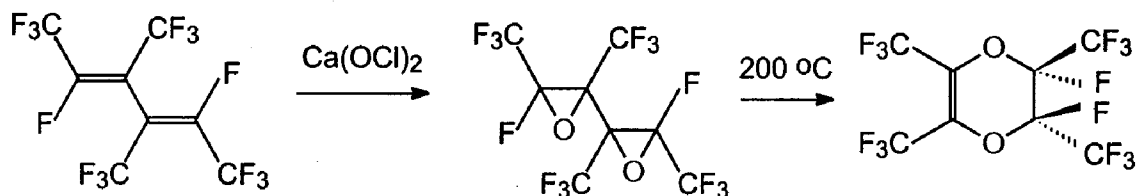
Hal = Cl, Br

$n = 1, 2$

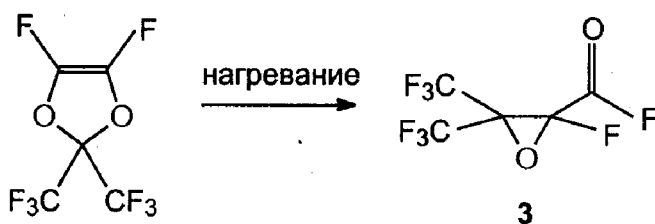
M = Na, K, Ba, Ca

R_f = CF₃ (80 %), C₂F₅ (72 %), C₃F₇ (94 %)

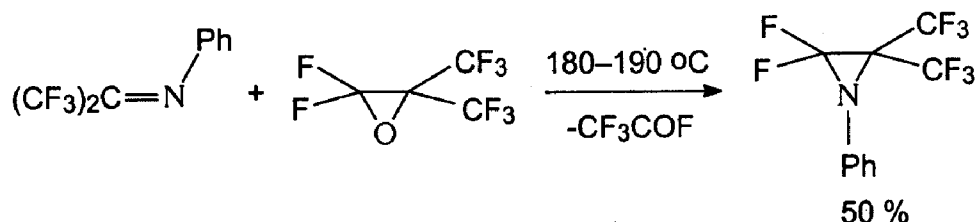
Действие на перфтор-3,4-диметилгекса-2,4-диен гипохлорита кальция приводит к образованию диэпоксида, который при 200 °С перегруппировывается в соответствующее производное 1,4-диоксана [28].



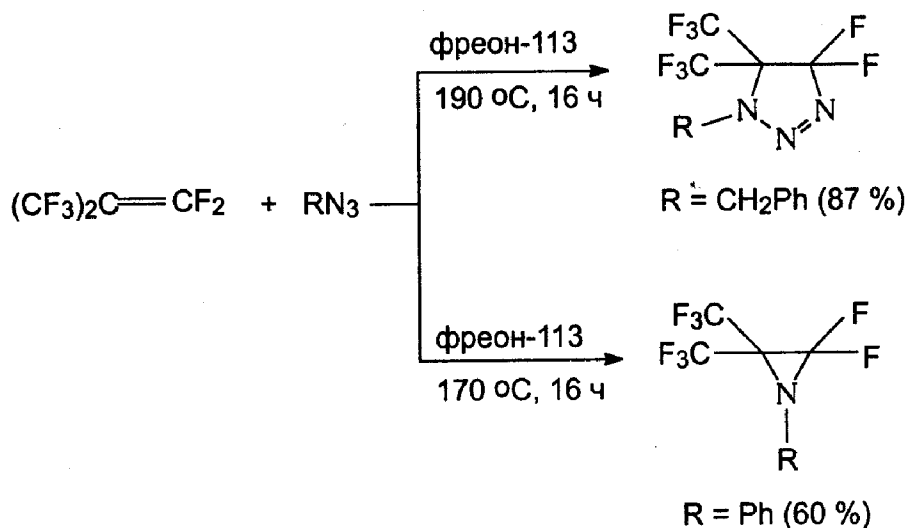
Другой метод основан на термической перегруппировке фторированных диоксоланов. Например, термолиз 2,2-бис(трифторметил)-4,5-дифтор-1,3-диоксолана дает соответствующий эпоксид **3** [33].



Общим методом синтеза галогенсодержащих азиридинов является циклоприсоединение галогенкарбенов к азаметинам [34]. Производные трехчленных гетероциклов с перфторалкильными группами в основном получают именно этим методом. В качестве источника дифторкарбена используют наиболее доступную окись гексафторпропилена. Так, взаимодействие анила гексафтор-ацетона с дифторкарбеном, генерируемым термолизом окиси гексафторпропилена при 180–190 °С, приводит к 1,4-циклоаддукту и соответствующему 1-фенил-2,2-дифтор-3,3-бис(трифторметил)азиридину [35].

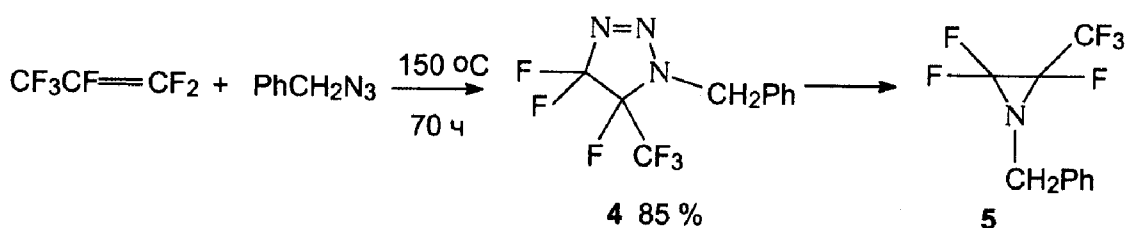


Взаимодействие октафторизобутилена [36] или перфторбут-2-ена [37] с бензилазидом приводит к устойчивым 1-бензил-4,4-дифтор-5,5-бис(трифторметил)-1,2,3-триазолу и 1-бензил-4,5-дифтор-4,5-бис(трифторметил)-1,2,3-триазолину соответственно. Однако реакция октафторизобутилена с фенилазидом дает 1-фенил-2,2-дифтор-3,3-бис(трифторметил)азиридин. Таким образом, важную роль в стабилизации 5-членного цикла играет природа заместителя при азоте.



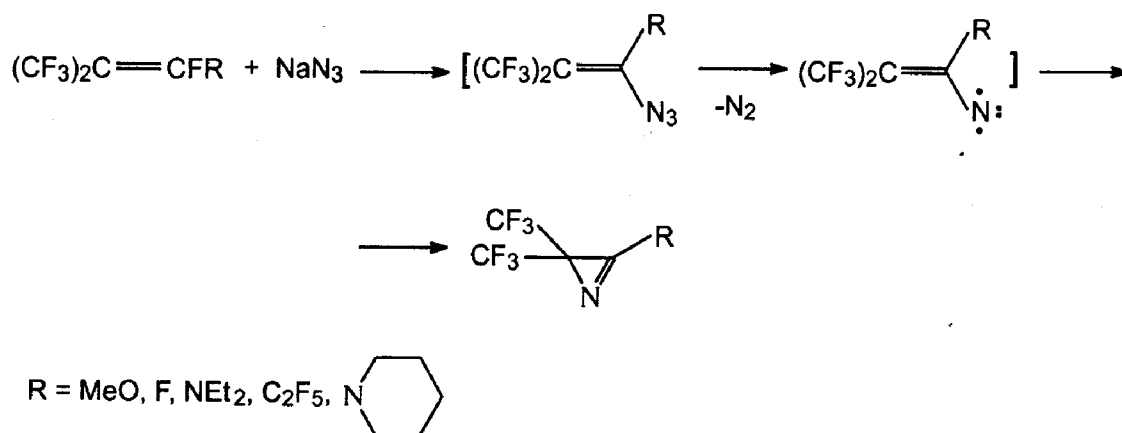
Образование при высокой температуре идет через отщепление молекулярного азота и генерацию нитрена [34].

Это характерно и для других перфторолефинов. Так, циклоприсоединение бензилазида к гексафторпропилену при 150 °С приводит к триазолину 4, который при пиролизе превращается с выделением азота в азиридин 5 [36].

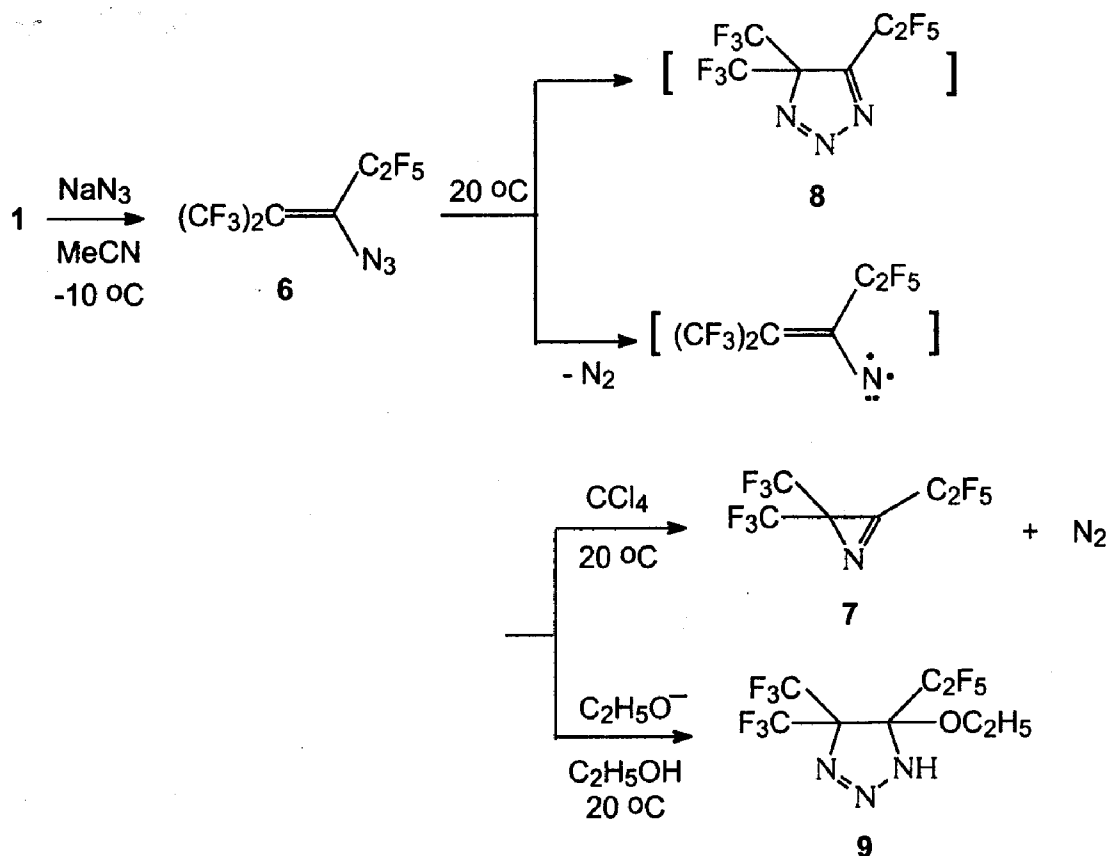


В основе другого подхода используется взаимодействие перфторолефинов с бифункциональными нуклеофилами, например производными азотистоводородной кислоты, в частности азидов натрия.

Метоксиазиридин синтезирован из метилперфторизобутиленового эфира (или диметиламино- и N-пиперидиноперфторизобутиленовых эфиров) и азидов натрия без выделения промежуточного ненасыщенного азидов [37, 38]. При взаимодействии перфторпропилена с солями азотистоводородной кислоты получен нестабильный перфторпропенилазид, при спонтанном разложении которого образуется 2,3-дифтор-2-трифторметилазиридин. Аналогичным путем не удается получить 2,2-бис(трифторметил)-3-фторазиридин из перфторизобутилена [39].



При реакции перфтор-2-метил-2-пентена **1** с азидом натрия при $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ получается устойчивое при такой температуре производное этого перфторолефина **6**, которое при комнатной температуре в четыреххлористом углероде или при облучении ультрафиолетовым светом превращается в производное азиридина **7** [39]. Однако выполнение реакции в смеси ацетонитрил-этиловый спирт приводит к образованию устойчивого 5-этоксиперфтор-4,4-диметил-5-этил-1,2,3-триазола **8** (строение подтверждено данными рентгеноструктурного анализа, рис. 1 [40]), которое формируется из неустойчивого промежуточного соединения **9** [39].



Пока неясен путь образования азиринов по этому методу. Можно предполагать по крайней мере два пути. Первый — через промежуточное образование нитрена, генерируемого из соответствующего неустойчивого азида, вступающего во внутримолекулярную радикальную циклизацию. Второй — вначале получается триазилиновый цикл, который термически неустоек и с выбросом азота дает соответствующий азирин.

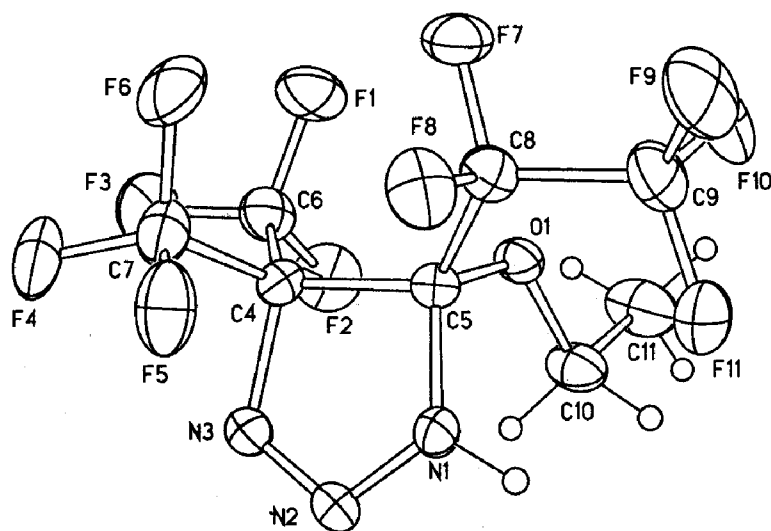
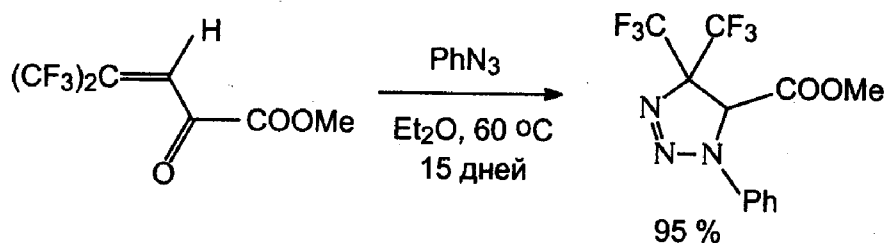
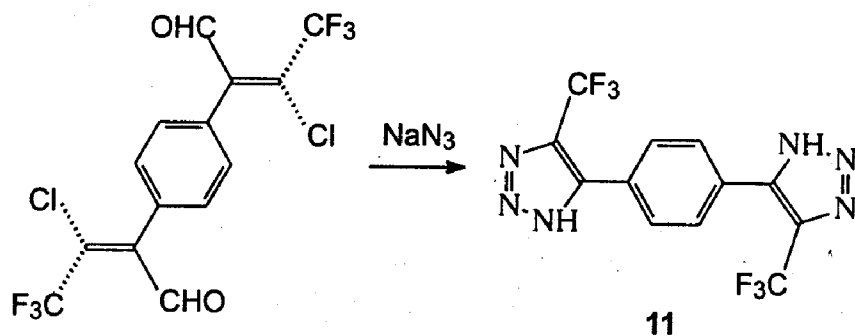
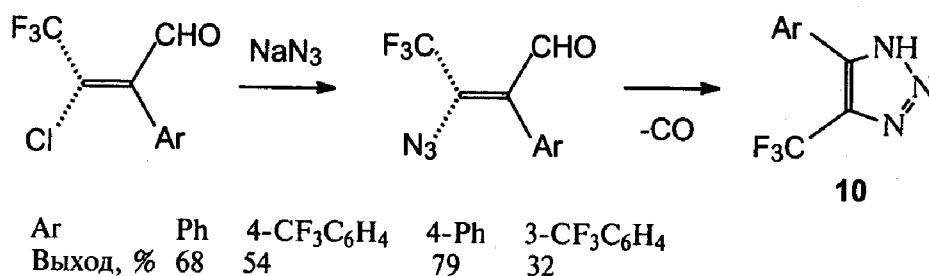


Рис. 1. Кристаллическая структура соединения **9** по данным рентгеноструктурного анализа [40].

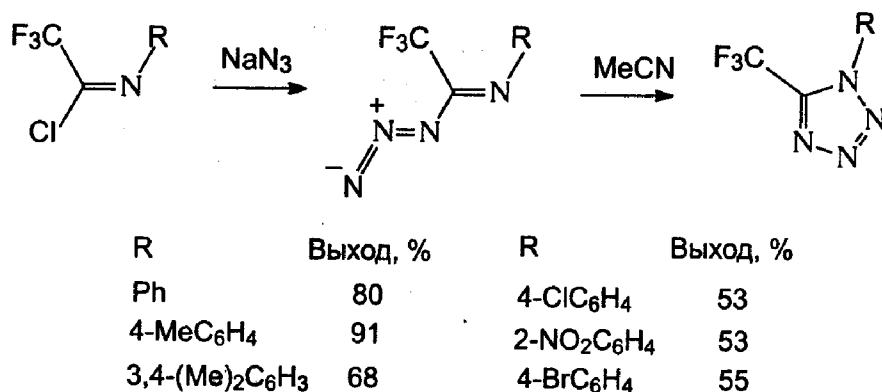
Замещенные перфторолефины при действии фенилазина дают пятичленный гетероцикл. Так, при взаимодействии фенилазида и метилового эфира 5,5,5-трифтор-2-оксо-4-трифторметилпент-3-еновой кислоты образуется с высоким выходом метиловый эфир 3-фенил-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-3Н[1.2.3]триазол-4-карбоновой кислоты [41].



В случае β-хлор-β-перфторалкилвинилацетальдегидов реакция с азидом натрия приводит к образованию 4-перфторалкилзамещенных триазолов **10** и **11**.

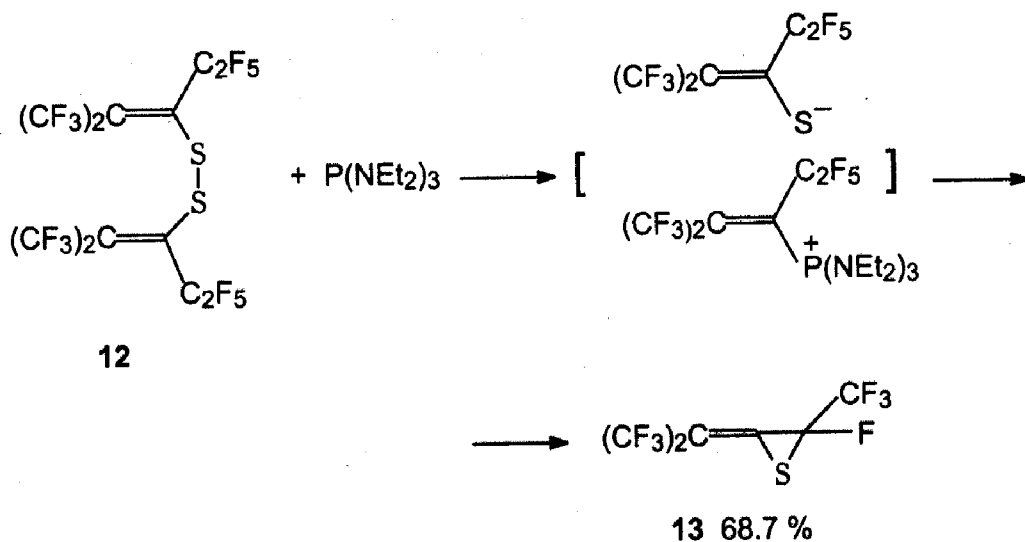


N-Замещенные трифторацетимидоилхлориды при действии азиды натрия дают 1-замещенные 5-трифторметилтетразолы [41].

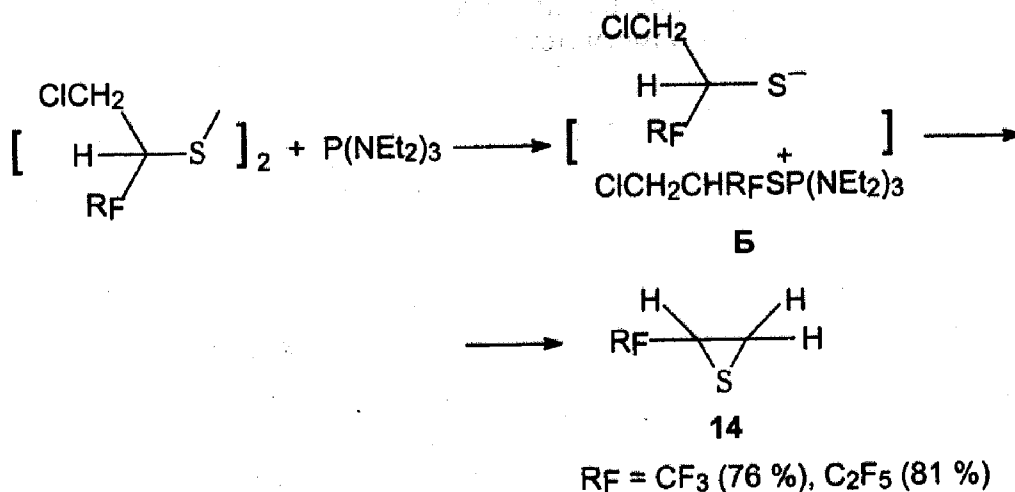


Имидоилхлориды являются важными строительными блоками для построения различных гетероциклических систем с CF_3 и перфторалкильной группами [42–44].

Оказалось, что новый подход к синтезу гетероциклических соединений, заключающийся в нуклеофильном замещении атома фтора во фрагментах CF_2 или CF , находящихся в α -положении к кратной связи, характерен для перфторированных ненасыщенных соединений. К настоящему времени выявлены примеры реализации этого процесса с образованием различных по величине гетероциклов и различных нуклеофильных центров. Так, возможность нуклеофильного замещения атома фтора в группе CF_2 , находящейся при кратной связи, показана в [45, 46] на примере реакции ди(перфторалкенил)дисульфидов **12** с $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$, приводящей к образованию 2-трифторметил-2-фтор-3-гексафторизопропилидентиирана **13**.



Известно, что симметрично замещенные диалкилсульфиды, имеющие в β -положении по отношению к атому серы атом галогена, взаимодействуют с $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ с образованием S-нуклеофила в интермедиате Б, который нуклеофильно замещает атом галогена, давая тиран **14**.



Первичным актом этой реакции, вероятно, является нуклеофильная атака фосфора по атому серы полифторалкил- или полифторалкенилдисульфидов с образованием интермедиата типа Б. Анион этого интермедиата вступает во внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию, ведущую к производным тирана.

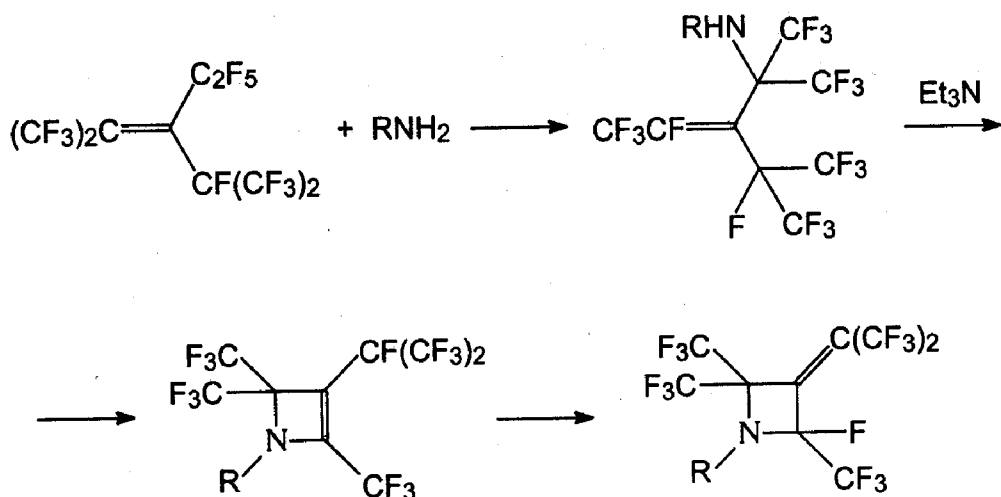
2.2.2. Четырехчленные гетероциклические соединения с атомами элементов V–VI групп

Если трехчленные гетероциклы с атомом кислорода получают окислением перфторолефинов, то четырехчленные, как правило, формируются за счет циклоприсоединения олефинов к карбонилсодержащим соединениям при фотоинициировании. Таким подходом получены многие оксетаны с перфторалкильными группами [47, 48]. Можно использовать и кислоты Льюиса или фторид и хлорид алюминия [49–51], или фтористый водород [52]. Примеры образования фтороксетанов [2+2] циклоприсоединением приведены в табл. 8.

Таблица 8. Фторированные оксетаны

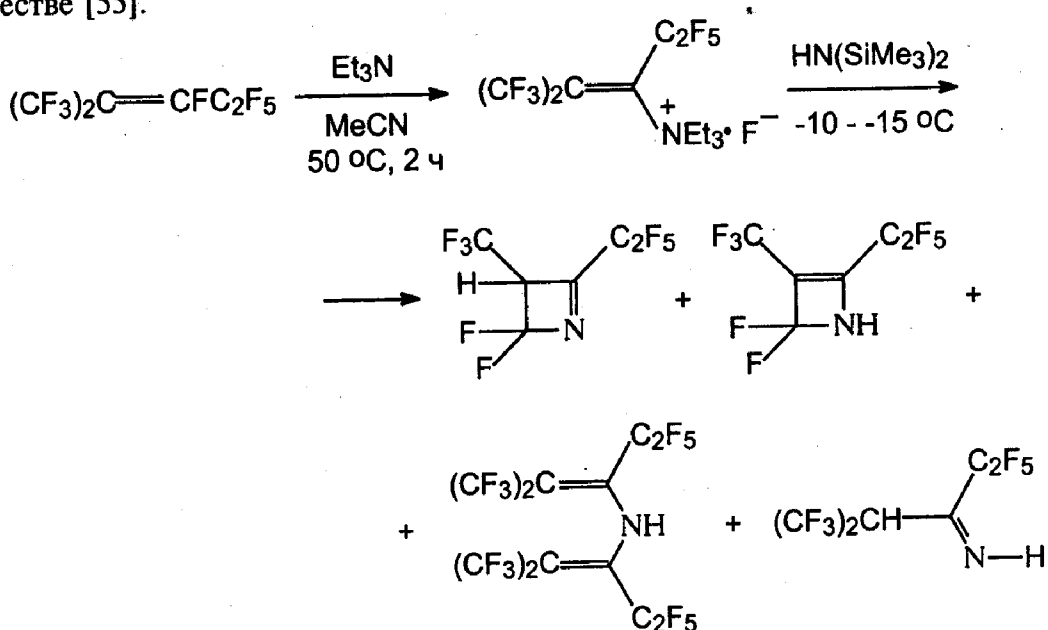
Фторалкен	Карбонильное соединение	Промотор	Продукт	Выход, %	Лит.
$\text{CF}_2=\text{CFCl}$	CF_3CHO	UV		14	47
$\text{CF}_2=\text{CFCF}_3$	$\text{H}(\text{CF}_2)_4\text{CHO}$	UV		59	47
$\text{CF}_2=\text{CFCF}_3$		UV		46	47
$\text{CH}_2=\text{CF}_2$		AlCl_xF_y		80	49
$\text{CHF}=\text{CF}_2$		AlCl_xF_y		98	49
$\text{CF}_2=\text{CFCF}_3$	$\text{C}_3\text{F}_7\text{COF}$	UV		73	47

Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация является основой получения и 4-членных гетероциклов. Первичные алкиламины являются бинуклеофилами и в реакциях с ненасыщенными соединениями затрагивают оба атома водорода группы NH_2 . Нагревание 4-алкиламиноперфтор-4-метил-3-изопропилпент-2-ена, полученного реакцией первичных алкиламинов с перфторолефинами, при 100°C или присутствие триэтиламина дает реализацию внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, приводящей к образованию N-алкилперфтор-2,4,4-триметил-3-изопропил-2-азетина. Последний может быть легко преобразован при действии Et_3N или безводного CsF в ацетонитриле в N-алкилперфтор-2,4,4-триметил-3-изопропилазетидин [53, 54].



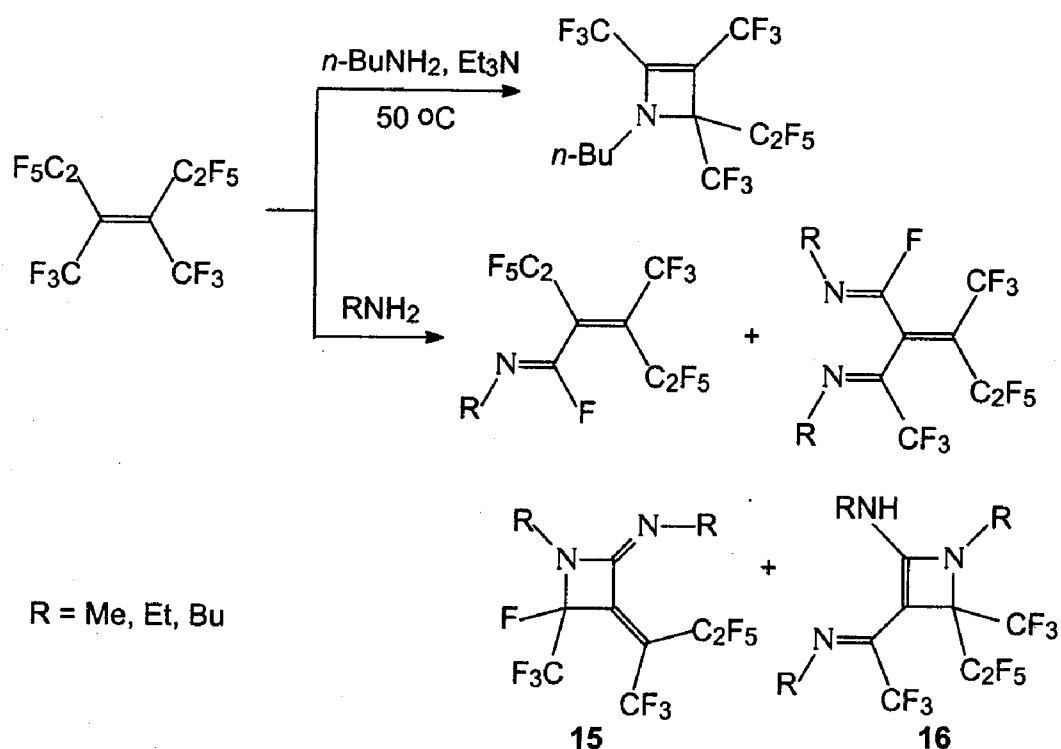
$\text{R} = \text{Me, Et, } n\text{-Bu}$

При взаимодействии гексаметилдисилазана с аддуктом перфтор-2-метил-2-пентена и триэтиламина образуются перфтор-3-метил-4-этилазет и перфтор-2-метил-3-этилазетин, причем первое соединение в преобладающем количестве [55].

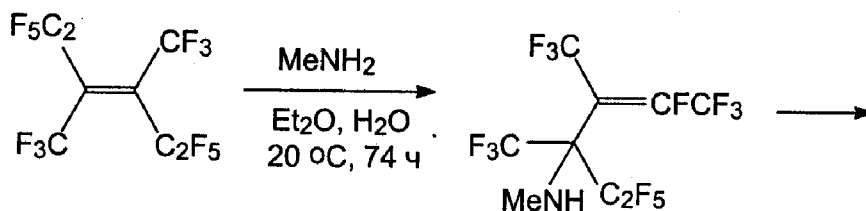


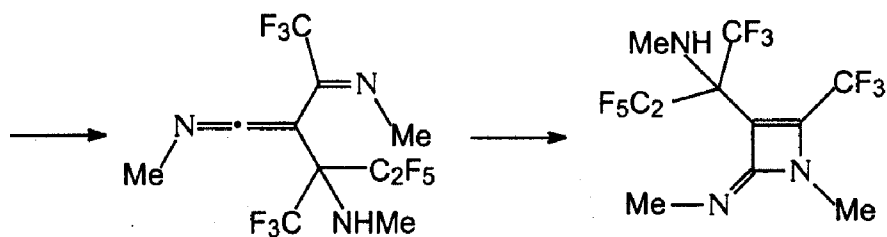
Образование этих соединений можно объяснить следующими превращениями. Вначале низконуклеофильный гексаметилдисилазан реагирует по атому углерода кратной связи, в новом цвиттер-ионе происходит элиминирование фторид-иона с образованием терминальной двойной связи. Дальнейший катализ фторид-ионом приводит к генерации активного N-нуклеофила, внутримолекулярная циклизация с участием которого дает 4-членный гетероцикл.

Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация является основой получения 4-членных гетероциклов. Этот путь оказался общим для реакций многих перфторолефинов с первичными аминами. Так, при взаимодействии перфтор-3,4-диметилгекс-3-ена с бутиламином в присутствии триэтиламина образуется N-бутил-перфтор-2,3,4-триметил-2-этил-1,2-дигидроазет [56]. В отсутствие триэтиламина получается смесь продуктов, среди которых имелись производные азетидина **15** и азета **16**.

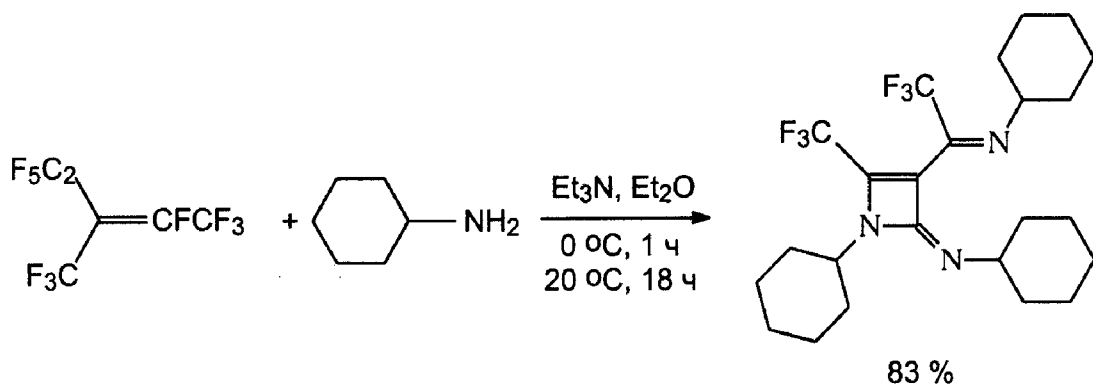


В случае реакции с метиламином образуется 3(1-метиламино)-1-(трифторметилперфторпропил)-4-метиимино-4-метил-2-трифторметил-2-азет [58].





Реакция тримера тетрафторэтилена с семью эквивалентами сухого триэтиламина и тремя эквивалентами циклогексиламина в сухом эфире дала 1-циклогексил-2-трифторметил-3-(2,2,2-трифторэтилиден)циклогексилимино-4-N-циклогексилимино-2-азет [57].



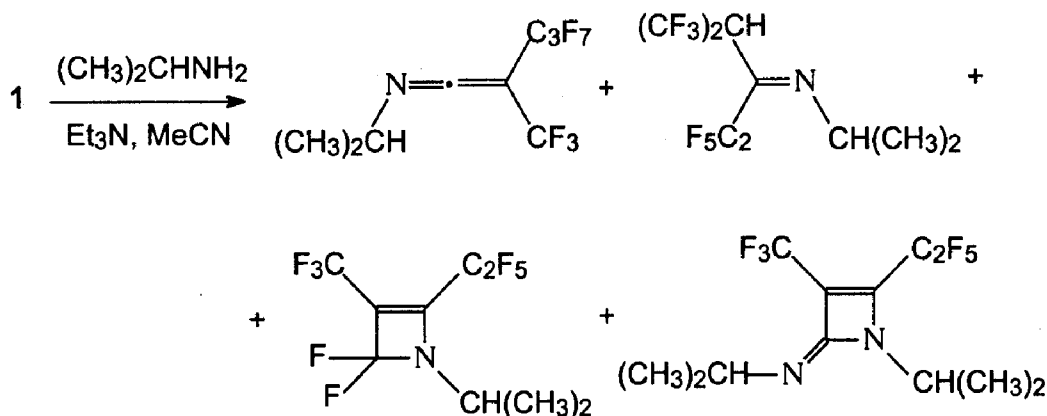
Когда первичный алкиламин реагировал с интернальным перфторолефином, имелось различие в зависимости от возможности внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, что дает гетероциклическое соединение, содержащее перфторалкильную группу. Первичный алкиламин представляется как бинуклеофильный реагент с нуклеофильными центрами на самом атоме азота. Такие соединения с NH_2 группой формируют четырехчленные гетероциклы и большое количество полициклических гетероциклов с одним атомом азота.

Первичные алкиламины являются бинуклеофильными реагентами, и в реакциях с ненасыщенными соединениями затрагиваются оба атома водорода аминогруппы. Однако следует иметь в виду, что первичные алкиламины — достаточно сильные основания, которые могут катализировать процесс изомеризации перфторолефинов. Так, изомеризация олефина 1 может дать перфтор-2-метил-1-пентен, терминальная кратная связь которого весьма лабильна по отношению к нуклеофильным реагентам. Это может привести к изменению направления формирования гетероцикла и дать большое количество полициклических гетероциклов с одним атомом азота. Действительно, взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена и *трет*-бутиламина приводит к образованию *трет*-бутил(пентафторэтил)-2-трифторметил-1-этилиденамин 17, который с избытком *трет*-бутиламина в присутствии Et_3N в ацетонитриле подвергся внутримолекулярной циклизации с образованием *трет*-бутил[1-*трет*-бутил-4-пентафторэтил-3-трифторметил-1Н-азет-2-илиден]амина 18 [58–60].

Вероятно, соединение 17 образуется за счет промежуточного формирования *трет*-бутил(октафтор-2-трифторметилпент-1-енил)амина 19 с последую-

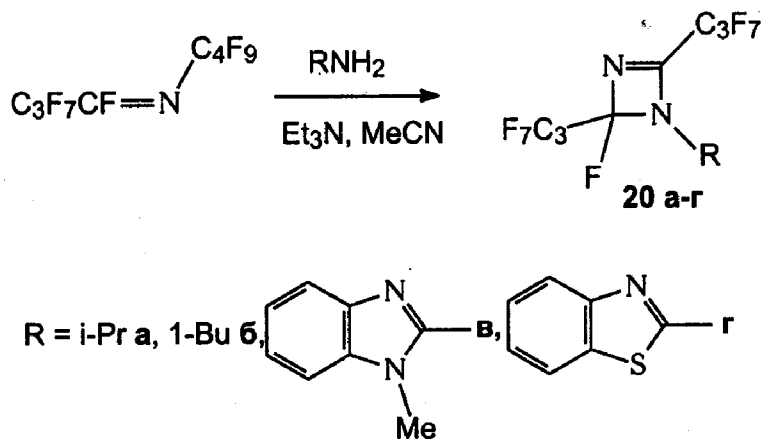
$$\begin{array}{c}
 \text{(CF}_3)_2\text{C}=\text{CFC}_2\text{F}_5 \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, MeCN}]{(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2} \left[\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{C}_3\text{F}_7 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_3)_3\text{CNH} \quad \text{CF}_3 \end{array} \right] \xrightarrow{-\text{HF}} \\
 \mathbf{1} \qquad \qquad \qquad \mathbf{19} \\
 \\
 \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{C}_3\text{F}_7 \\ \diagup \\ (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{N}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CF}_3 \end{array} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, MeCN}]{(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2} \begin{array}{c} \text{F}_3\text{C} \quad \text{C}_2\text{F}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{N} \quad \text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \\
 \mathbf{17} \qquad \qquad \qquad \mathbf{18} \\
 \\
 \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{C}_3\text{F}_7 \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{CN} \\ | \\ \text{CF}_3 \end{array} + (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R}-\text{N}=\text{C}(\text{C}_3\text{F}_7)_2 + \text{RNH}_2 \longrightarrow \left[\text{R}-\text{N}=\text{C}(\text{NHR})(\text{C}_3\text{F}_7)_2 \right] \xrightarrow{\text{Et}_3\text{N}} \\
 \longrightarrow \text{R}-\text{N}=\text{C}(\text{NHR})=\text{C}(\text{F}_3)(\text{C}_2\text{F}_5) \longrightarrow \left[\text{R}-\text{N}=\text{C}(\text{NHR})-\text{C}(\text{F}_3)(\text{C}_2\text{F}_5) \right] \xrightarrow{-\text{F}^-} \text{R}-\text{N}=\text{C}(\text{NHR})-\text{C}(\text{F}_3)(\text{C}_2\text{F}_5)
 \end{array}$$

57



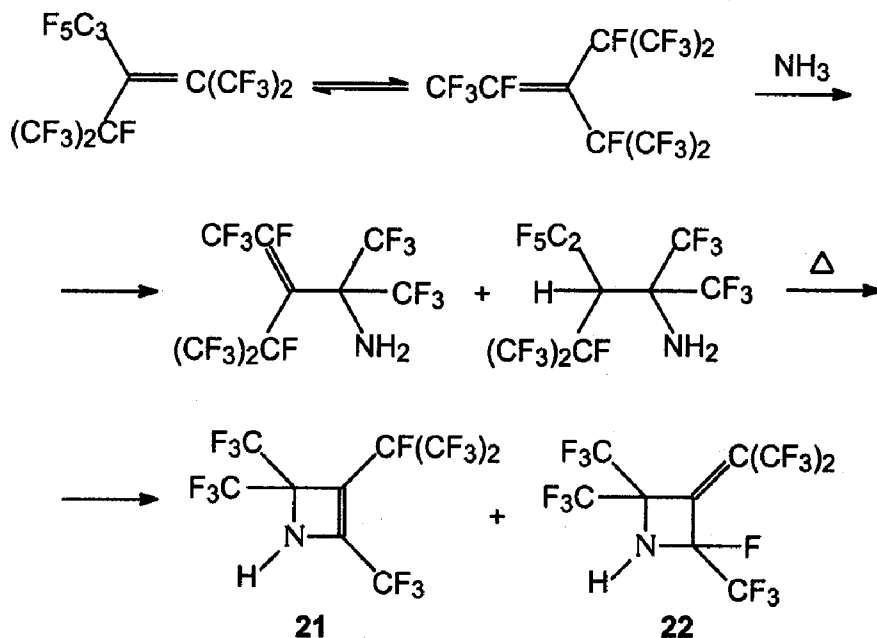
Однако в этом случае имеет место образование 1-изопропил-4,4-дифтор-2-гексафторэтил-3-трифторметил-1Н-азетина, что указывает на прямую реакцию олефина 1 с изопропиламином. Это свидетельствует о роли стерических факторов в данной реакции. Действительно, взаимодействием олефина 1 с этиламином реализуется исключительно второй путь реакции. Если такой изомеризации перфторолефина под действием исходного алкиламина не происходит или имеет место образование симметрично замещенной структуры, то получается исключительно одно гетероциклическое соединение. Это реализуется для перфтор-5-азанон-4-ена. Независимо от характера нуклеофильного реагента получается производное диазета 20.

Реакции двух эквивалентов 2-аминопроизводных N-метилбензимидазола и бензтиазола с перфтор-5-азанон-4-еном дают перфторпропильные производные диазета 20. Реакции изопропиламина и *tert*-бутиламина с этим перфторазаланом идут, возможно, тем же самым маршрутом, ведя к формированию диазетинового кольца. Образование этих соединений, вероятно, происходит за счет внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, при которой атом фтора при интернальной двойной связи замещается, и формируется гетероциклическое кольцо [61].

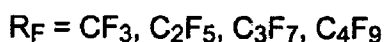
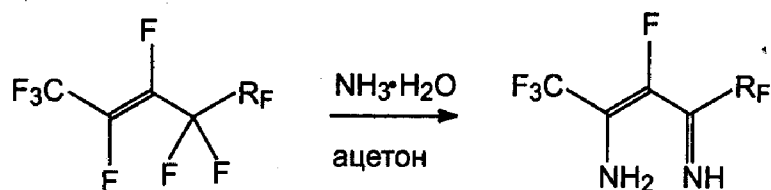


Реакция носит общий характер для бинуклеофильных реагентов, и в этом случае не обязательно присутствие специального катализатора, поскольку его роль выполняет сам алкиламин. Эти реакции ясно указывают на зависимость от реагента и его структуры.

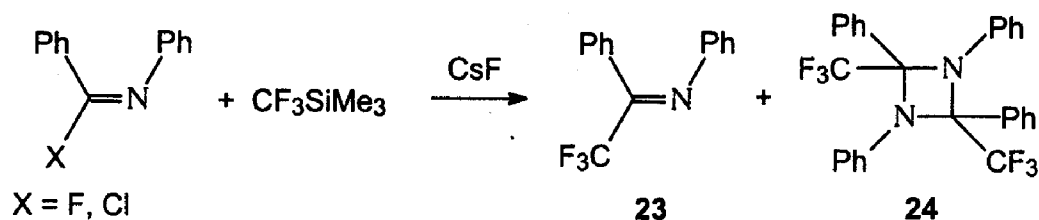
Внутримолекулярной циклизацией можно получать 4-членные гетероциклы, используя реакции перфторолефинов с аммиаком [62]. Так, при реакции смеси изомерных тримеров гексафторпропилена с аммиаком происходит замена атомов фтора в обоих изомерах при двойной связи. В результате реакции вначале получается смесь 2-аминоперфтор-2-метил-3-изопропил-3-гидроксипропана и 4-аминоперфтор-4-метил-3-изопропил-2-пентена. Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к образованию 3-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-2,2,4-трис(трифторметил)-1,2-дигидроазета **21** и 2-фтор-2,4,4-трис(трифторметил)-3(2,2,2-трифтор-1-трифторметил-этилиден)азетина **22**.



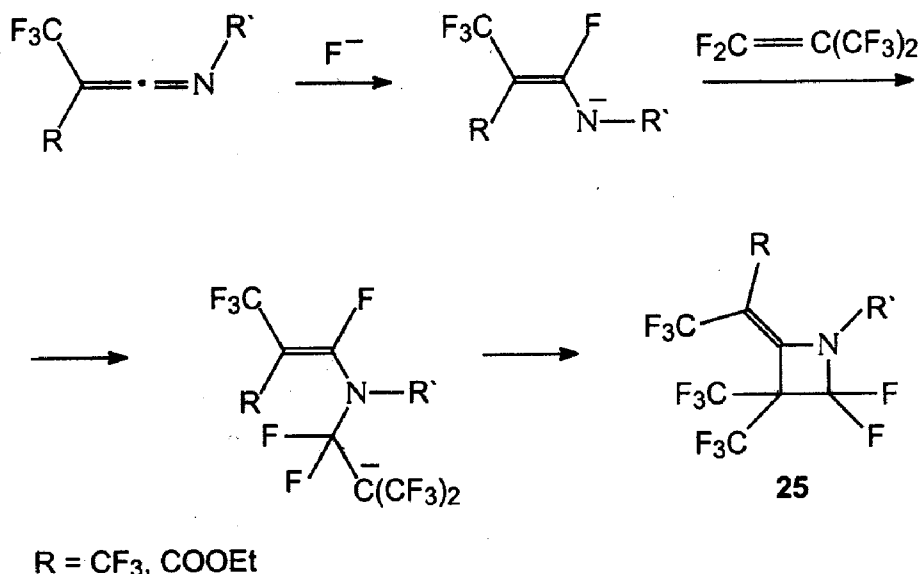
В то же время линейные интернальные перфторолефины при действии аммиака образуют исключительно фторсодержащие β-диамины [63].



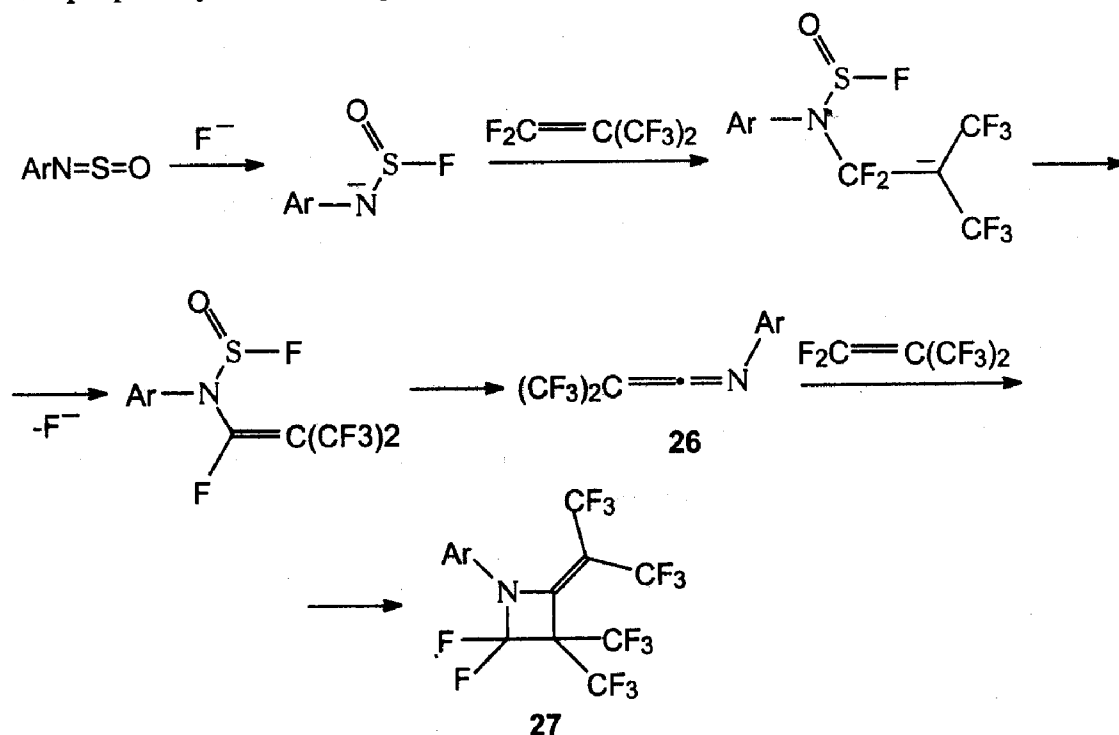
При взаимодействии (трифторметил)триметилсилана с N-(фенил)-бензимидаилхлоридом (или фторидом) в присутствии источника фторид-иона наряду с N-(фенил)иминотрифторацетофеноном **23** получается 2,4-ди(трифторметил)-2,4-дифенил-1,3-дiazетидин **24** [64].



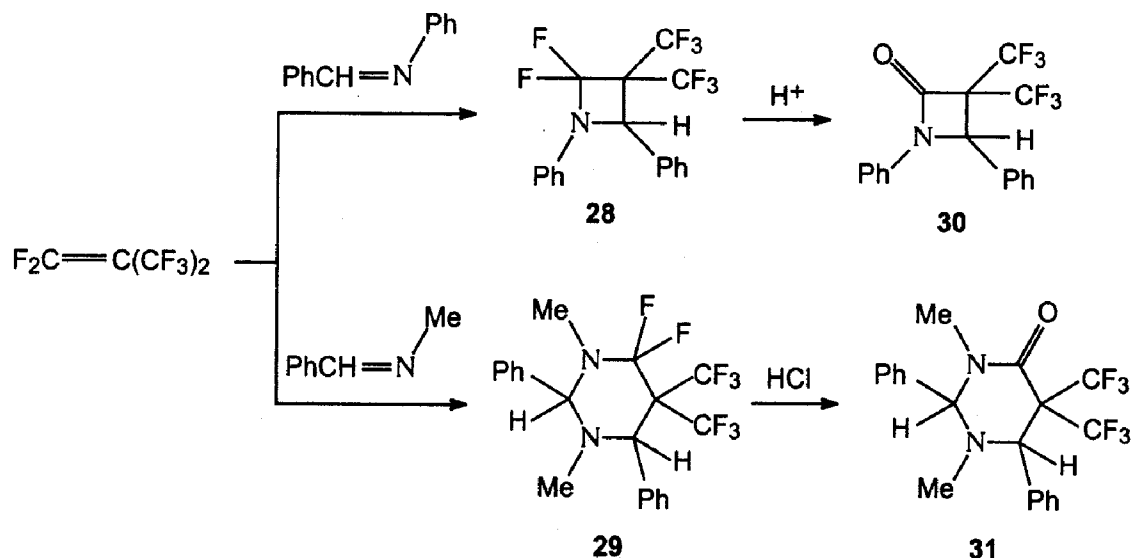
В присутствии фторидов щелочных металлов или третичных аминов перфторолефины с фторсодержащими кетениминами образуют в мягких условиях азетидины **25** [65]. Роль катализатора заключается, очевидно, в том, что он превращает электрофильный кетенимин в нуклеофильный мезомерный анион, способный присоединяться по кратной связи перфторолефина. Такое присоединение сопровождается циклизацией с генерацией катализатора.



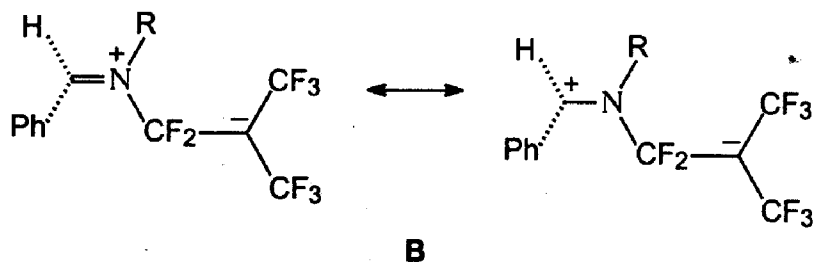
Азетидины образуются также при реакции октафторизобутилена с N-сульфинами в присутствии CsF [66]. Очевидно, в этой реакции вначале происходит не циклоприсоединение, а винильное замещение и β -элиминирование SOF_2 , образующийся при этом кетенимин **26** присоединяет еще одну молекулу октафторизобутилена с образованием азетидина **27**.



Перфторизобутилен реагирует с бензальанилином и бензальметиламином, давая 1,4-дифенил-2,2-дифтор-3,3-бис(трифторметил)азетидин **28** и 1,3-диметил-2,4-дифенил-5,5-бис(трифторметил)-6,6-дифторгексагидро-1,3-дiazин **29** соответственно [67]. В кислой среде происходит омыление группы CF_2 с образованием соединений **30** и **31** соответственно.

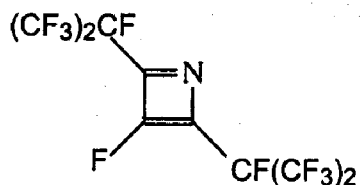


Циклоприсоединение можно представить через образование биполярного иона **B**, стабилизация которого определяется стерическими факторами и характером заместителя R . При $R = \text{Ph}$ образование **B** с циклизацией наблюдается только в жестких условиях (200°C), тогда как при $R = \text{Me}$, в связи с несравненно большей нуклеофильностью азота в соединении, реакция осуществляется без нагревания с атакой **B** второй молекулы азометина и образованием более выгодного шестичленного цикла.

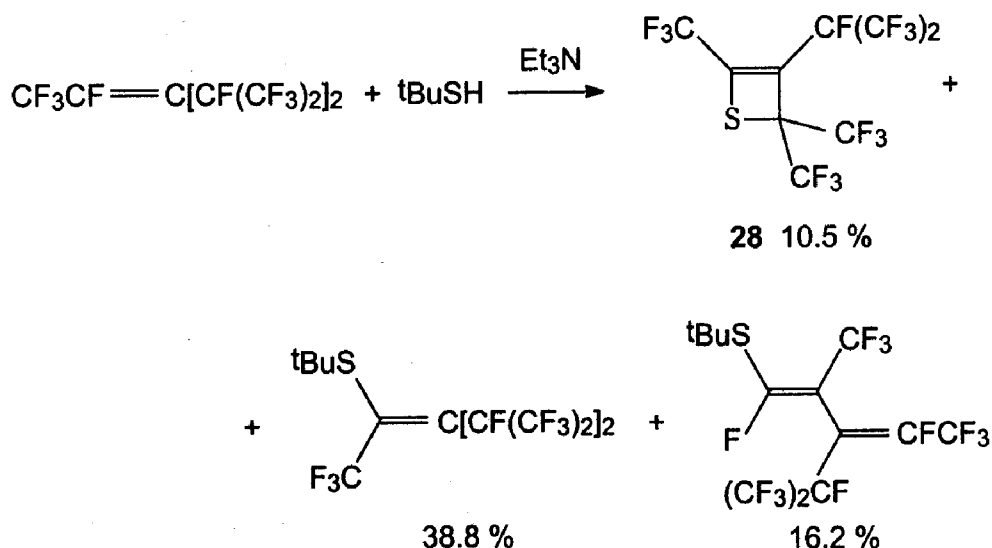


Эти результаты позволяют ясно понять важность стерических факторов в реакции перфтор-2-метил-2-пентена с первичными алкиламинами.

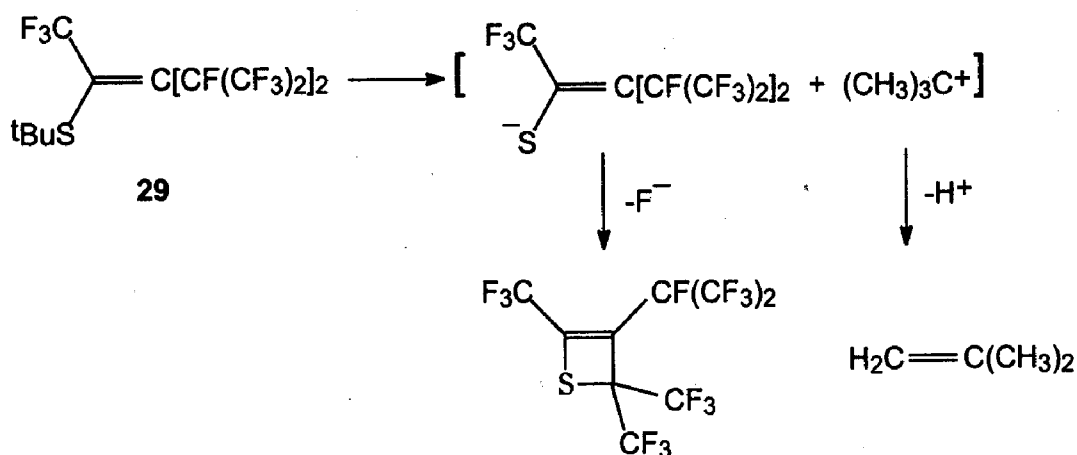
Фотолиз перфтор(4,6-диизопропил)-1,2,3-триазина при 77 К дает перфтор-2,4-диизопропилпиразет [68, 69].



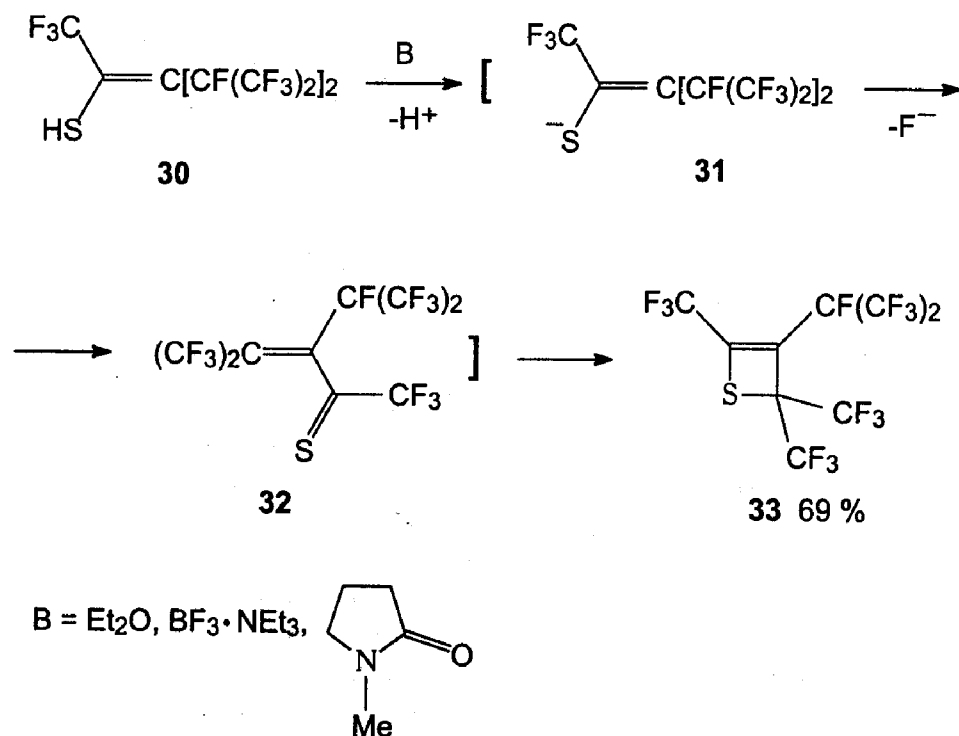
Предполагается [70, 71], что перфтор-2,4,4-триметил-3-изопропил-2-тиет **28** образуется при взаимодействии изомерных перфтор-3-изопропил-2-метил-2-пентена с *трет*-бутилмеркаптаном в присутствии триэтиламина также внутримолекулярной циклизацией S-нуклеофила по атому углерода фрагмента CF.



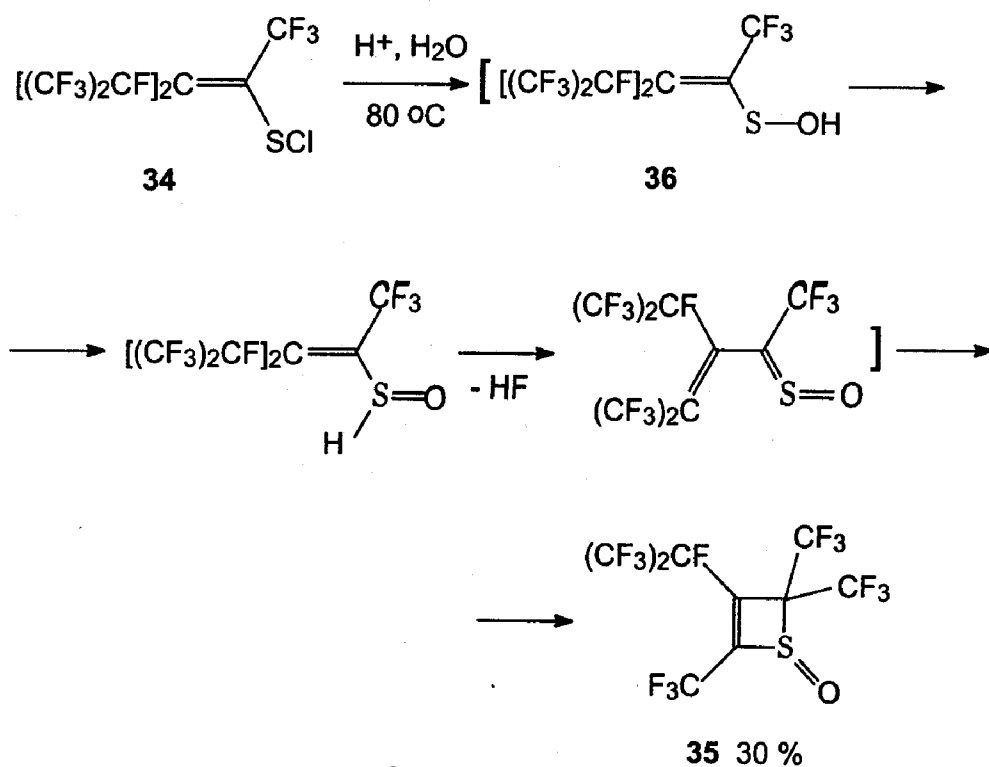
Трет-бутильный катион, который генерируется в результате расщепления связи C-S в соединении **29**, в условиях реакции дает изобутилен.



Действие оснований (Et_2O , BF_3NEt_3 , NEt_3) на перфтор-3-изопропил-4-метил-2-тиолпент-2-ен **30** приводит к депротонированию с образованием промежуточного аниона **31**. Стабилизация последнего может быть достигнута элиминированием фторид-иона из γ -положения, давая гетеро-1,3-диен **32**, возможно, термодинамически более устойчивый, чем 4-членная изомерная форма. Соединение **32** дает продукт реакции перфтор-3-изопропил-2,4,4-триметилтиет **33** (выход 69 %) [72, 73].



Гидролиз перфтор-3-изопропил-4-метилпентенил-2-сульфенилхлорида **34**, имеющего подвижный аллильный атом фтора, заканчивается формированием перфтор-2,4,4-триметил-3-изопропилтиета **35** (выход 30 %) [72]. Реакция протекает через промежуточное образование производного сульфеновой кислоты **36** за счет высокой подвижности аллильного атома фтора.

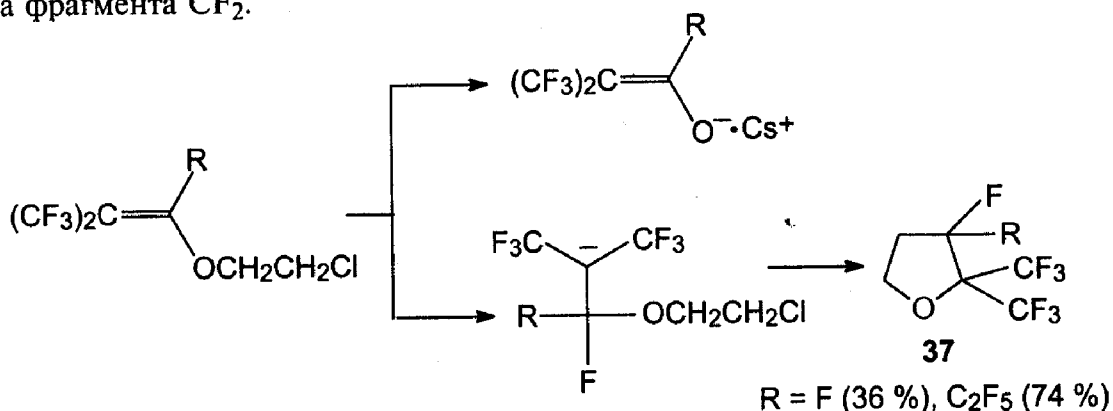


Эти примеры показывают эффективность активированных двойных связей с функциональными группами для получения различных гетероциклических соединений с перфторалкильными группами при использовании бинуклеофильных реагентов. При этом влияние фтора на свойства функциональных групп оказывается решающим.

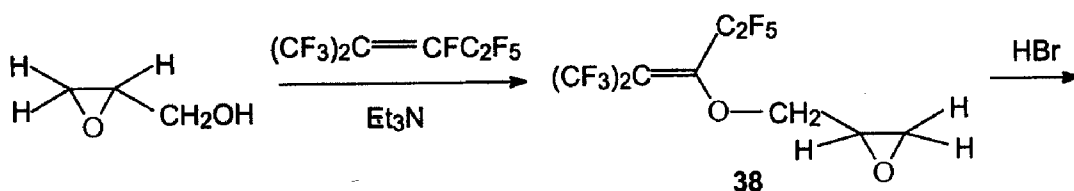
2.2.3. Методы получения пятичленных гетероциклических соединений

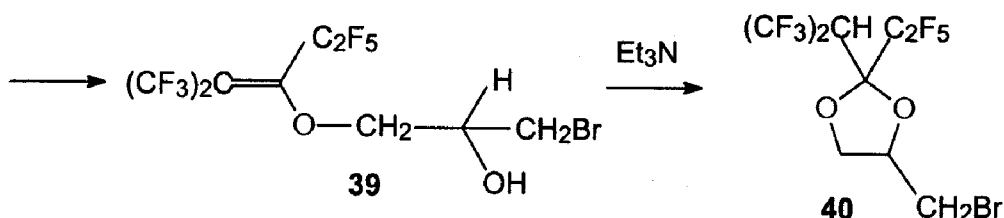
Алкилперфторалкиленовые эфиры легко расщепляются по связи кислород-углерод под действием различных нуклеофильных агентов, в том числе фторид-иона, с образованием соответствующих енолятов [74]. Помимо этого наблюдается конкурентная реакция, приводящая к фторсодержащим тетрагидрофуранам. Например, из 2-трифторметил-1-β-хлорэтокси-1,3,3,3-тетрафторпроп-1-ена при действии фторида цезия получен 1,1-дифтор-2,2-бис(трифторметил)тетрагидрофуран. Очевидно, в результате присоединения фторид-иона по двойной связи винилового эфира генерируется карбанион, который вступает в реакцию внутримолекулярной нуклеофильной циклизации с участием группы CH_2Cl .

В случае реакции перфтор-2-метил-2-пентена с эпихлоргидрином в присутствии CsF или триэтиламина в апротонных биполярных растворителях (диглим, ацетонитрил) образуется производное тетрагидрофурана **37** [75]. Здесь фторид-ион присоединяется по кратной связи с образованием C-нуклеофила, который реагирует с эпихлоргидрином, замещая хлор и расщепляя эпоксидное кольцо по связи $\text{O}-\text{CH}$. Промежуточно образующийся O-нуклеофил вступает в реакцию внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, замещая атом фтора фрагмента CF_2 .

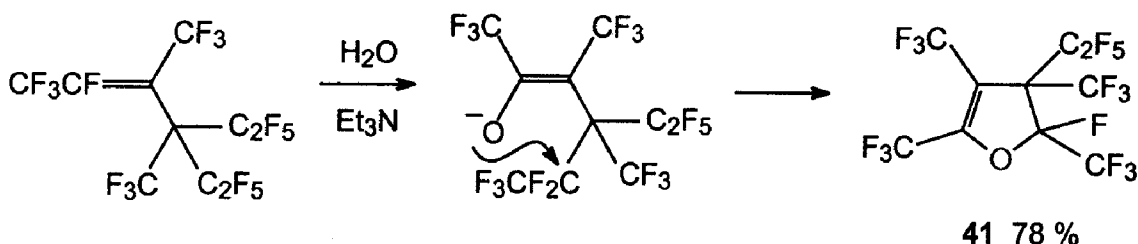


При взаимодействии перфтор-2-метил-2-пентена с глицидолом вначале получается виниловый эфир **38**, эпоксидный цикл которого расщепляется под действием минеральных кислот (8%-й HBr , 33%-й HCl). Образующийся при раскрытии эпоксидного цикла спирт **39** в присутствии каталитических количеств NEt_3 легко циклизуется в 1,3-диоксолан **40**.

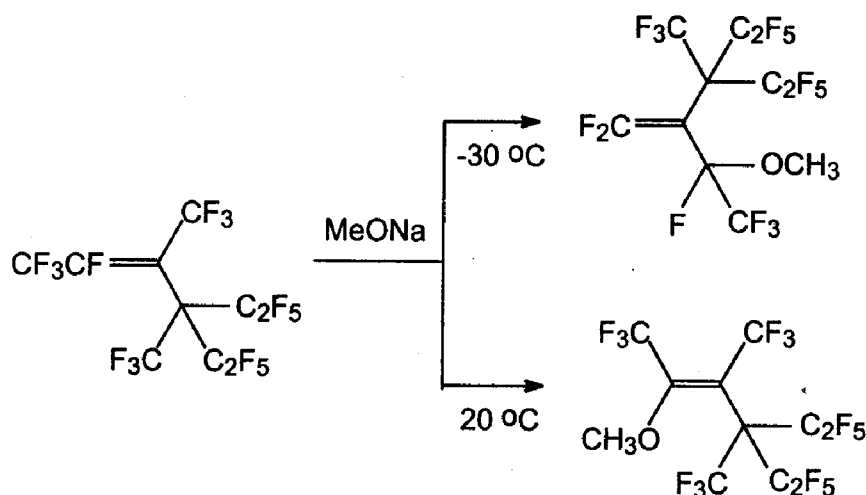




Пентамер тетрафторэтилена при реакции с водным триэтиламинем дает производное дигидрофурана **41** [76].

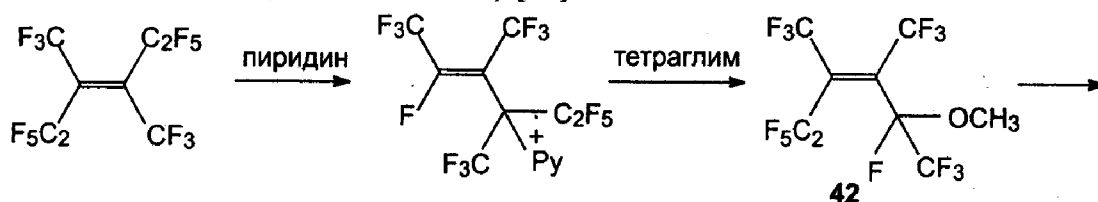


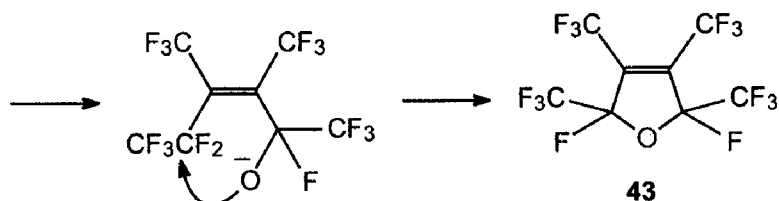
Отметим, что реакция пентамера тетрафторэтилена с алкоксидным анионом при низкой температуре ($-30 \div -40^\circ\text{C}$) дает кинетически контролируемый продукт, тогда как при высокой (20°C) — термодинамически контролируемый продукт [77, 78].



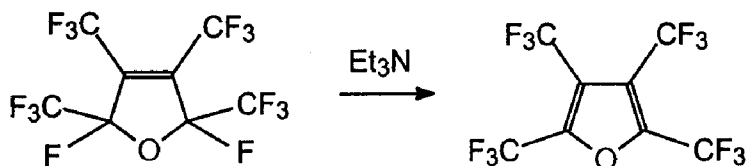
В случае реакций с аминами получается соответствующий гетероцикл [77, 78].

Реакция *транс*-перфтор-3,4-диметилгекс-3-ена с метиловым спиртом в тетраглиме в присутствии CsF начинается с атаки нуклеофила по кратной связи с образованием 2-метокси-4-диметилгекс-3-ена **42**. Далее происходят расщепление связи O—C и генерация O-нуклеофильного центра, ведущего внутримолекулярную циклизацию с образованием *транс*-перфтор-2,5-гидро-2,3,4,5-тетраметилфурана **43** (выход 34–43 %) [76].

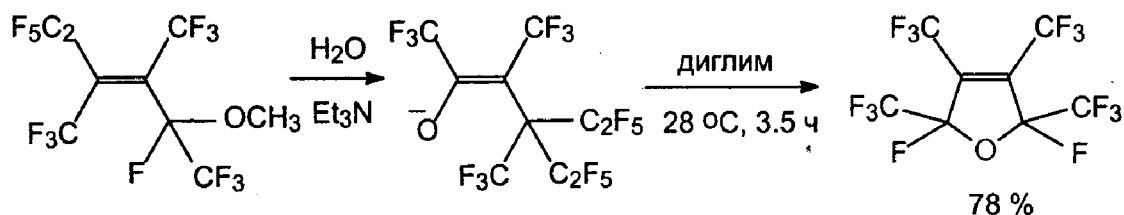




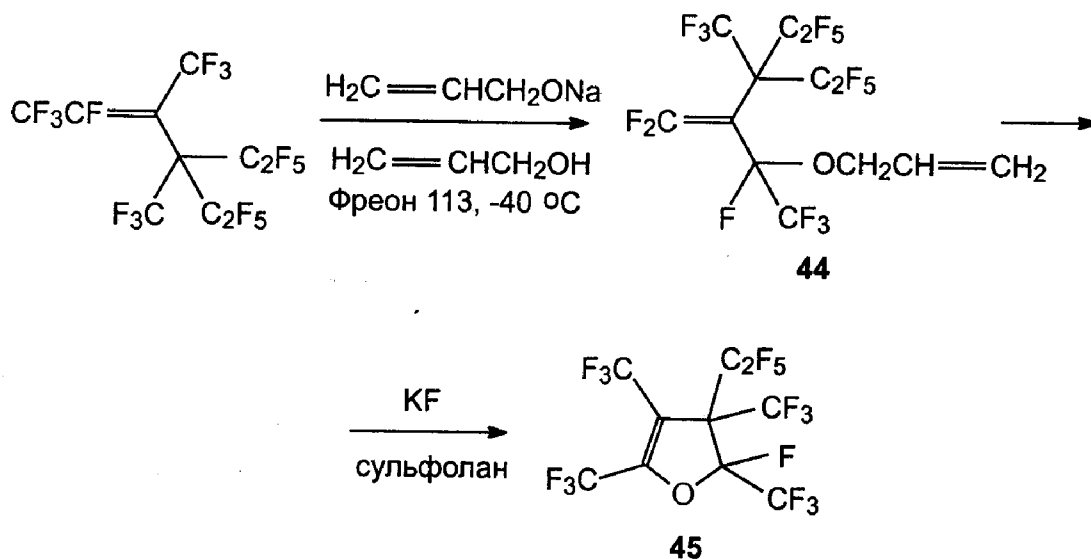
Очевидно, в процесс вовлекается промежуточный О-анион нуклеофила, генерируемый за счет расщепления связи С–О в эфире **42**, который реагирует далее по атому углерода CF_2 группы. Этой циклизации способствует триэтиламин, что приводит к образованию перфтортетраметилфурана (выход 41 %), который является труднодоступным обычными методами [76].



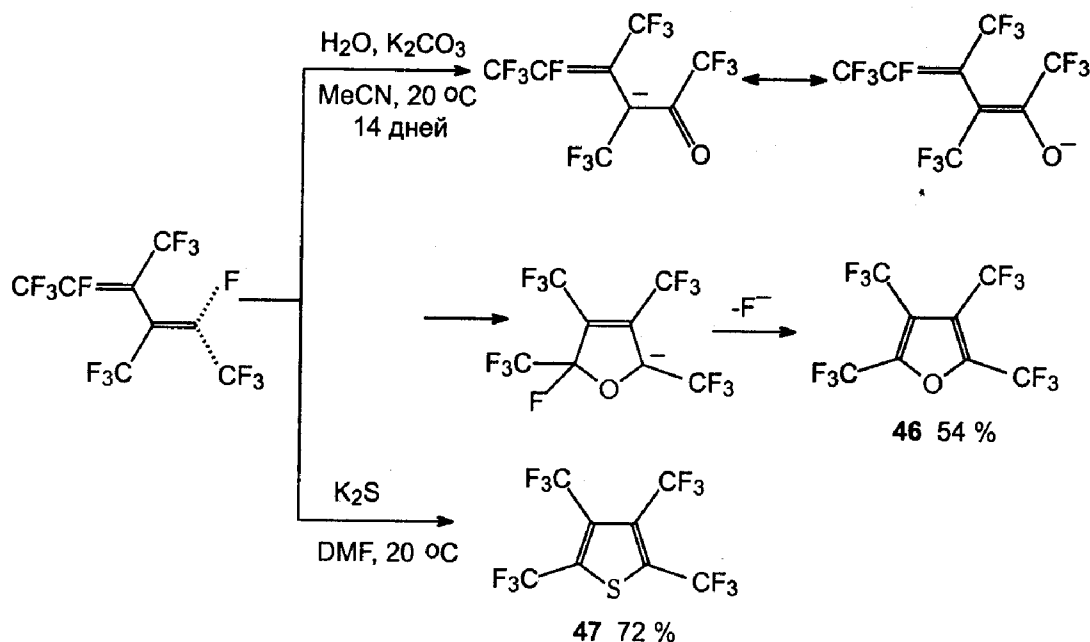
Другой пример — при действии на 2-метоксиперфтор-3,4-диметил-4-этилгекс-2-ен пиридина или CsF либо воды в присутствии триэтиламина образуются перфтор-2,5-дигидро-2,3,4,5-тетраметилфураны [79]. Реакция протекает через промежуточное образование О-аниона, который вступает в реакцию внутримолекулярной нуклеофильной атаки О-нуклеофильного центра по дифторметиленовой группе. Аналогично ведет себя перфтор-3,4-диметилгекс-2-ен при действии метилового спирта в присутствии пиридина (или триэтиламина, триметиламина).



В этом случае получается смесь *цис*- и *транс*-перфтор-4,5-дигидро-2,3,4,5-тетраметил-4-этилфуранов. Эта реакция носит общий характер, и в нее введены другие перфторолефины и спирты. Например, при реакции пентамера тетрафторэтилена с аллиловым спиртом в присутствии оснований вначале происходит нуклеофильное присоединение по кратной связи и образуется олефин **44**, а затем в присутствии KF получается перфтор-4-этил-2,3,4,5-тетраметил-4,5-дигидрофуран **45** [56].

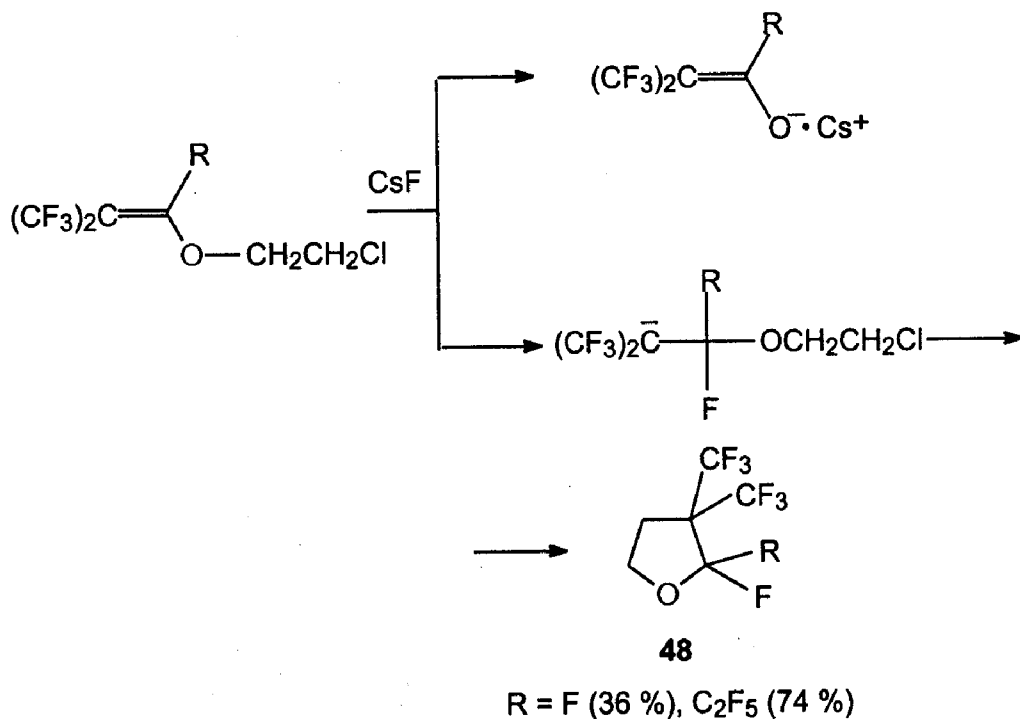


Гидролиз, вероятно, более сложный процесс, так как 3,4-бис(трифторметил)перфторгекса-2,4-диен дает циклический продукт перфтортетраметилфуран **46** [80, 81]. Реакция включает: начальное винильное замещение фтора и затем промежуточный карбанион подвергается быстрому процессу электроциклизации, сопровождаемому элиминированием фторид-иона. Аналогично формируется перфтортетраметилтиофен **47** при реакции 3,4-бис-(трифторметил)-перфторгекса-2,4-диена с сульфидом натрия или тиомочевинной [81].

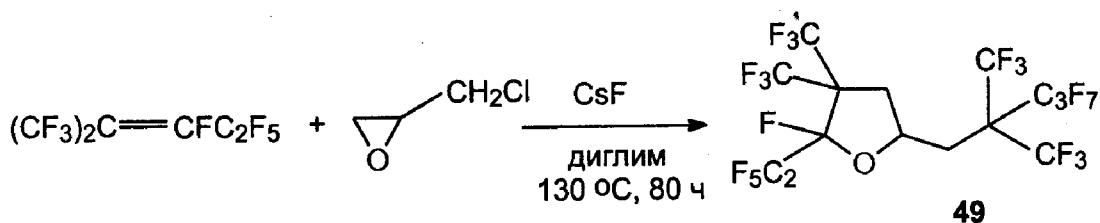


Если в молекуле имеются кратная связь и нуклеофильно подвижный атом хлора, то в присутствии фторид-иона, который атакует двойную связь с генерацией карбокатиона, стабилизированного двумя трифторметильными группами,

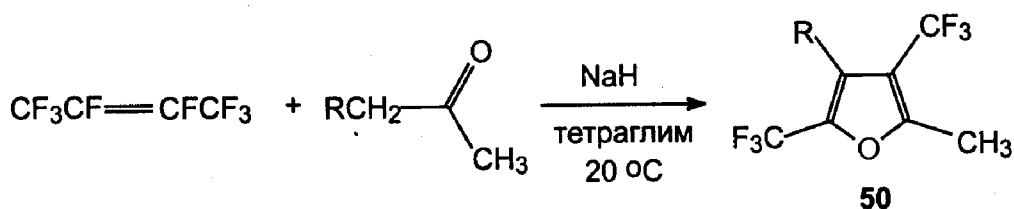
возможна внутримолекулярная нуклеофильная циклизация с образованием 5-членного гетероцикла **48**.



Взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена и эпихлоргидрина в присутствии CsF или триэтиламина в апротонных растворителях приводит к образованию тетрагидрофурана **49**. Реакция осуществляется за счет раскрытия эпоксидного кольца под действием фторид-иона с генерацией О-нуклеофильного центра, реагирующего по кратной связи перфторолефина. Последующая циклизация под действием карбокатиона и с участием новой терминальной двойной связи дает конечный продукт реакции.

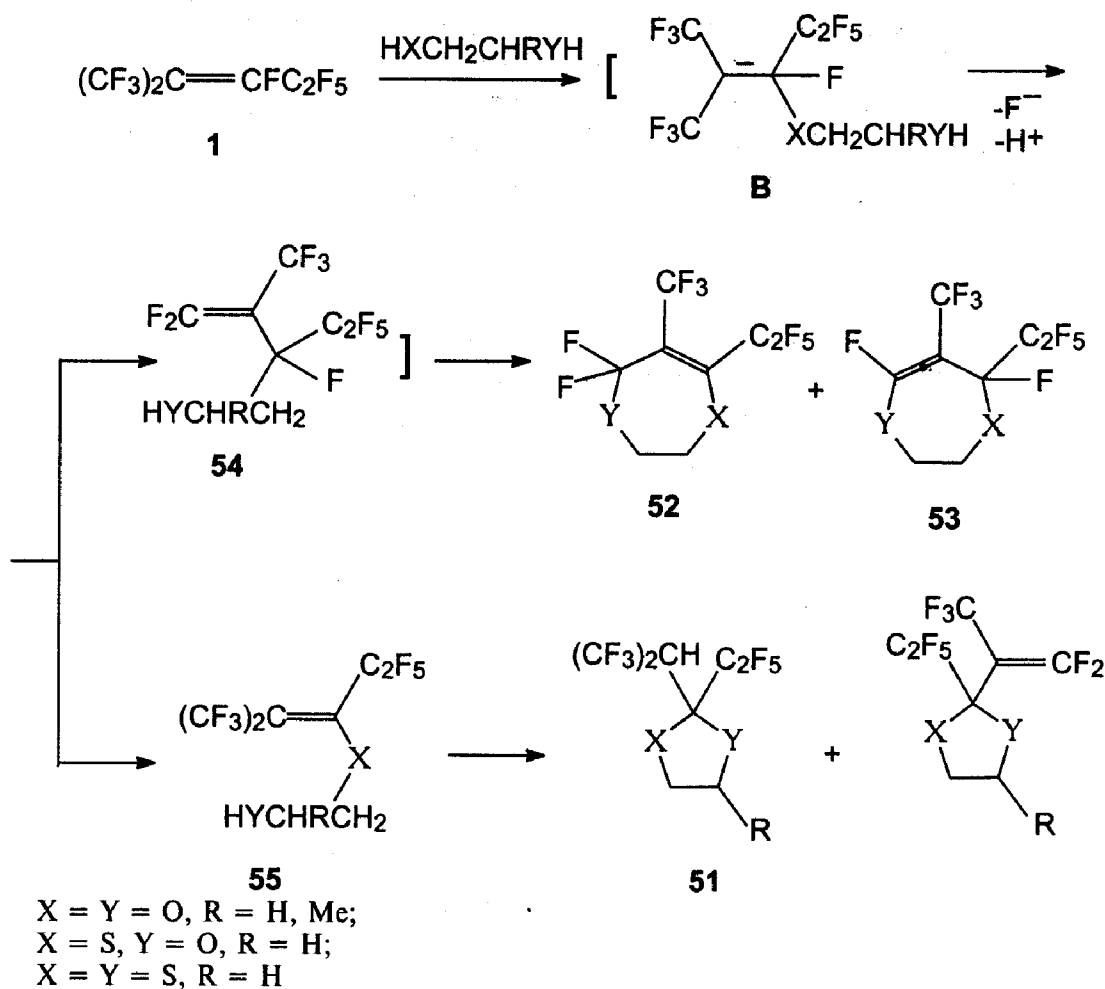


В качестве нуклеофила может выступать алкилацетоацеталь, который в присутствии гидроксида натрия при комнатной температуре реагирует с перфторбут-2-еном с образованием 2,3-бис(трифторметил)-4-метилфурана **50** [82].



Формирование этих соединений авторами объясняется следующим образом. Первоначально О-нуклеофил атакует С=С связь перфторолефина с образованием карбаниона. Последний может быть стабилизирован за счет элиминирования фторид-иона из γ-положения фрагмента CF₂, что дает кратную связь. В этом олефине содержится в аллильном положении подвижный атом фтора, что приводит к внутримолекулярной нуклеофильной циклизации за счет О- или N-нуклеофилов. Данный процесс может рассматриваться как пример важной роли промежуточного звена в высокоактивном перфторолефине, определяющем направление следующей атаки О- и N-нуклеофила.

Взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена с этиленгликолем в условиях нуклеофильного катализа основаниями (CsF, NEt₃, NaOH) приводит к образованию промежуточного карбаниона В, которое стабилизируется элиминированием фторид-иона с образованием продукта формального замещения атома фтора при кратной связи олефина 1 — соединения 51. При этом при кратной связи оказывается заместитель, обладающий электронодонорными свойствами. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная циклизация затрагивает α-атом углерода этой кратной связи, что ведет к образованию пятичленного гетероцикла — 2-пентафторэтил-2-гексафторизопропил-1,3-диоксолана 51 как главного продукта реакции [83, 84]. Помимо них получается и 5-пентафторэтил-5-перфтор-(2'-метил)этинил-1,3-диоксолан.



Элиминирование фторид-иона из CF_3 группы карбаниона **B** приводит к образованию олефина **54** с терминальной кратной связью. Внутримолекулярная циклизация олефина **54** дает в небольших количествах (до 5 %) 7-членные гетероциклы: 5-пентафторэтил-6-трифторметил-5,7-дифтор-1,4-диоксациклогептен-6 **52** и 5-пентафторэтил-6-трифторметил-7,7-дифтор-1,4-диоксациклогептен-5 **53**.

Та же самая ситуация наблюдается также для другого бинуклеофила, содержащего атомы О- и S- (2-меркаптоэтанол, дитиогликоль, глицидол, 1,2-пропилгликоль). Взаимодействие перфторолефинов с бифункциональными нуклеофилами приводит к образованию 1,3-диоксолана и 1,4-диоксипина [85], но формированию ароматических структур, использующих эту методологию, кажется, уделяется недостаточное внимание в литературе [86].

Первичным актом реакции является присоединение О-нуклеофильного центра (или S-, N-нуклеофила $\text{HXCH}_2\text{CH}_2\text{RYH}$) этиленгликоля по двойной связи с образованием карбаниона **B**, который может стабилизироваться элиминированием фторид-иона либо от группы $\alpha\text{-CF}$, либо от группы $\alpha\text{-CF}_3$. В первом случае получается соединение **54**, во втором — **55**. Затем внутримолекулярное взаимодействие группы НО или алкоксианиона с электрофильным центром молекул и приводит к 5-членному и 7-членному гетероциклам. Соотношение этих гетероциклов существенным образом зависит от природы используемого растворителя и нуклеофильного реагента. Чем выше нуклеофильность нуклеофила, тем больше выход соединения (табл. 9 и 10).

Образование перфторалкильных производных 1,3-диоксолана в реакции перфторолефинов с этиленгликолем носит общий характер. Так, в реакцию введены тример гексафторпропилена, ω -гидроперфторокт-2-ен, ω -гидроперфторнон-2-ен [87] и перфторбут-2-ен [88].

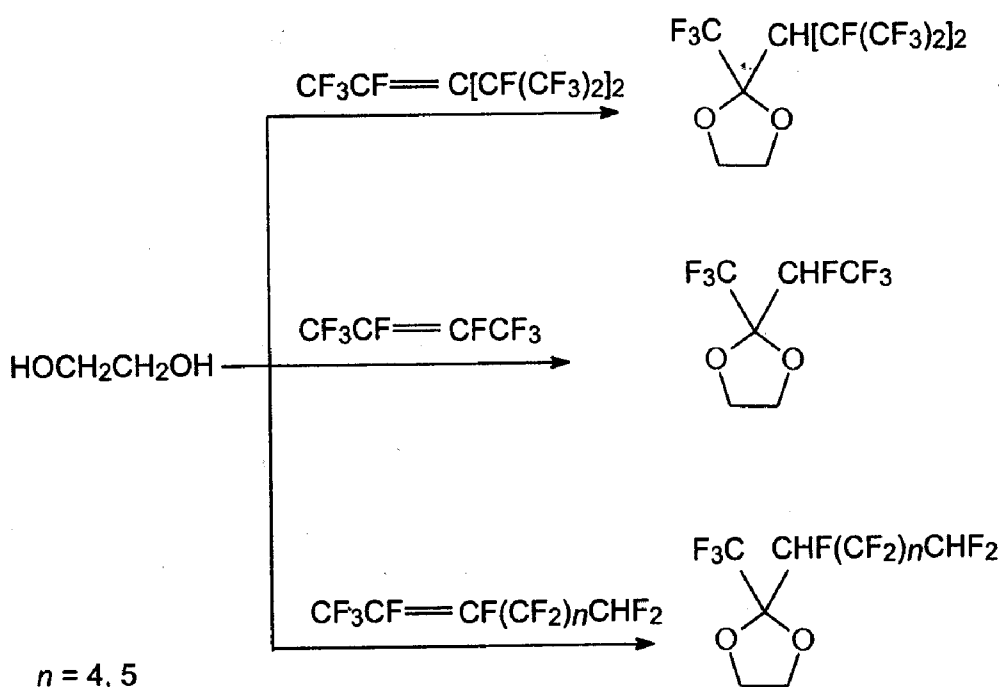


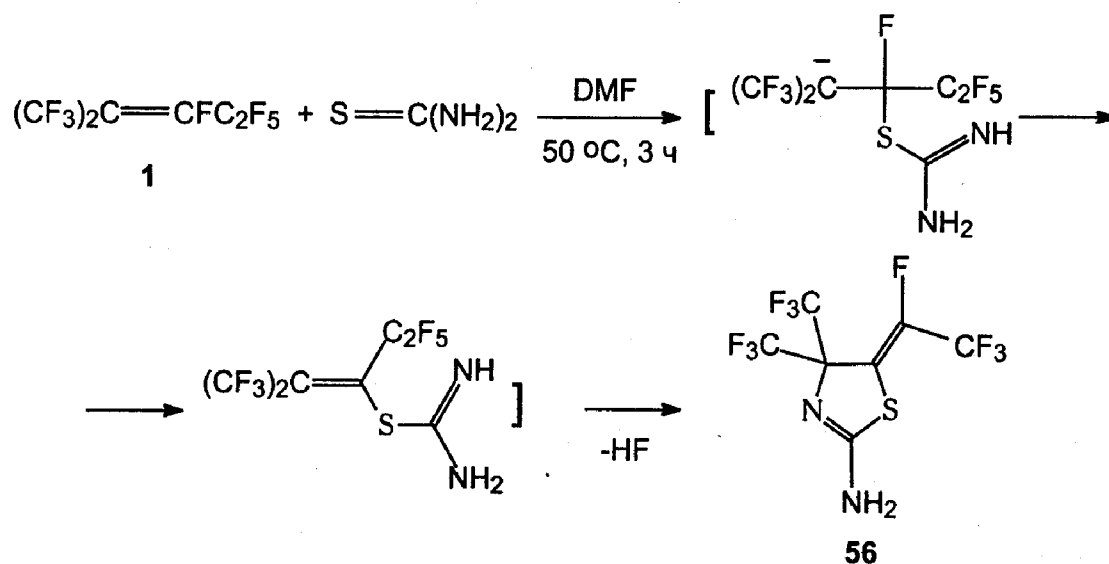
Таблица 9. Зависимость соотношения продуктов реакции перфтор-2-метил-2-пентена с этиленгликолем в различных растворителях NEt_3 [83]

Растворитель	Соотношение продуктов, %	
	51	52 + 53
Диметилформамид	81	19
Гексаметапол	77	23
Диметилсульфоксид	74	26
Этилацетат	53	47
Диглим	52	48
CH_3CN	72	28
Диэтиловый эфир	40	60
Диоксан	39	61

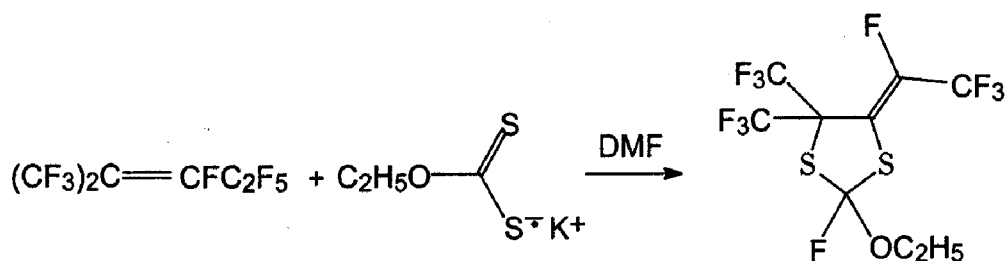
Таблица 10. Зависимость соотношения продуктов реакции перфтор-2-метил-2-пентена от типа нуклеофила (в диэтиловом эфире) [83]

Нуклеофил	Соотношение продуктов, %	
	51	52 + 53
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	40	60
$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$	48	52
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	83	17
$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	86	14

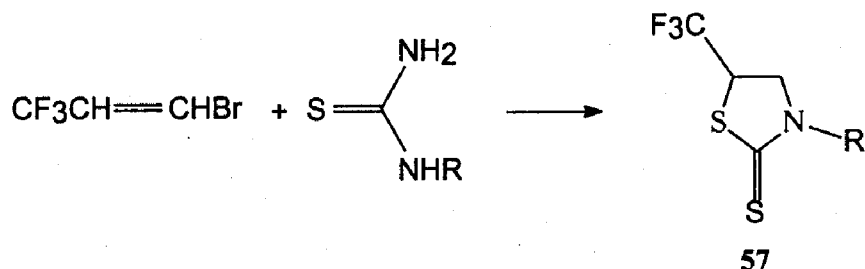
Реакция перфторолефинов с амбидентными нуклеофилами ведет к замещению атома фтора при двойной связи. Как уже отмечалось, стабилизация карбаниона А может протекать через олефин (путь б), получаемый за счет элиминирования фтора из фрагмента CF. Если вошедший функциональный фрагмент является электроноакцепторным заместителем по отношению к олефиновой части молекулы, то он будет создавать значительный положительный заряд на β -атоме углерода. Тогда наличие в этом функциональном фрагменте второго нуклеофильного центра приведет к реализации внутримолекулярной нуклеофильной циклизации с участием β -атома углерода кратной связи и к образованию 5-членного гетероцикла (путь г). Так, взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена с тиомочевинной в диметилформамиде (MeCN , ДМСО, сульфолан) при 50°C приводит к образованию промежуточного олефина, у которого при кратной связи находится группировка со слабыми электроноакцепторными свойствами. В силу этого внутримолекулярная циклизация протекает путем атаки свободной аминогруппой по β -атому углерода кратной связи, что дает 2-аминоперфтор-4,4-диметил-4,5-дигидро-5-этилиден-1,3-тиазол 56 в виде Е-конфигурации, структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [89–91].



Показано [92], что при действии на перфтор-2-метилпентен-2 этилдитиокарбамата калия в диметилформамиде получается 5,5-бис(трифторметил)-5-(тетрафторэтилиден)-2-фтор-2-этокси-1,3-дителиолан.



Аналогично этому при реакции 1,1,1-трифторметил-2-бромпроп-2-ена с тиомочевинной и ее N-замещенными получаются 5-трифторметил-2-тионтиазолидины 57 [93].



Примеры демонстрируют эффективность использования С=С двойной связи для формирования гетероциклов. В этом случае внутримолекулярная нуклеофильная циклизация происходит с участием нуклеофильного центра нуклеофила при двойной связи функционального фрагмента вместе с гетеронуклеофилом, генерируемым в процессе реакции при условиях нуклеофильного катализа фторид-ионом.

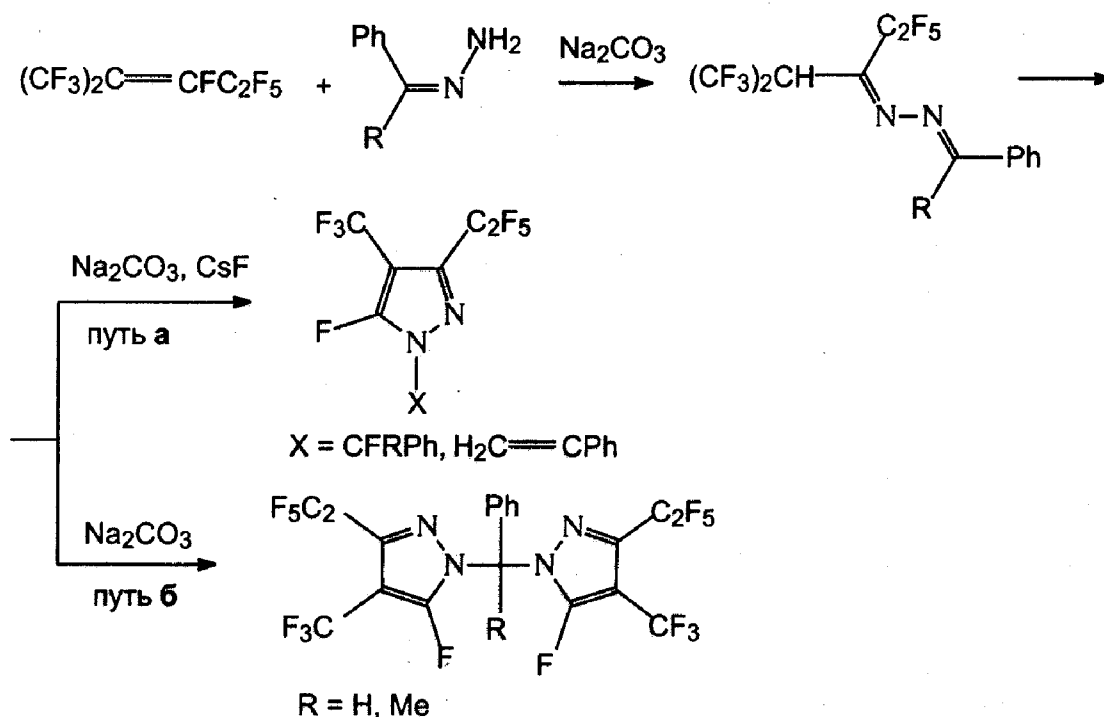
1-N-Арилпроизводные азолов, содержащих перфторалкильные группы, представляют интерес как полупродукты для синтеза потенциально биоактивных веществ, используемых при создании препаратов для медицины и сельского хозяйства [94–96]. Их синтез проводят, как правило, путем введения в гетероцикл различными способами перфторалкильных групп [97–99]. В последние годы развивается новый подход, основанный на реакции доступных и выпускаемых промышленностью перфторолефинов с бинуклеофильными реагентами [100–110]. Показано [106], что взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена с арилгидразинами в присутствии триэтиламина дает 1-арилпроизводные пиразола. Ключевым моментом этого процесса является промежуточное образование сопряженной системы связей С=С–С=N. В таком промежуточном соединении происходит внутримолекулярная нуклеофильная циклизация, приводящая к формированию 5-членного гетероцикла.

Реакции перфторолефинов с 1,3-бидентатными нуклеофилами в присутствии оснований приводят к образованию различных гетероциклов с пяти-, шести-, семи- и восьмичленными циклами. Они достаточно широко исследовались в последние годы.

1-Н-Пиразолы и их производные, содержащие небольшое число CF_3 групп, обладают повышенной биологической активностью и используются в медицине и в производстве препаратов агрохимии [111–119].

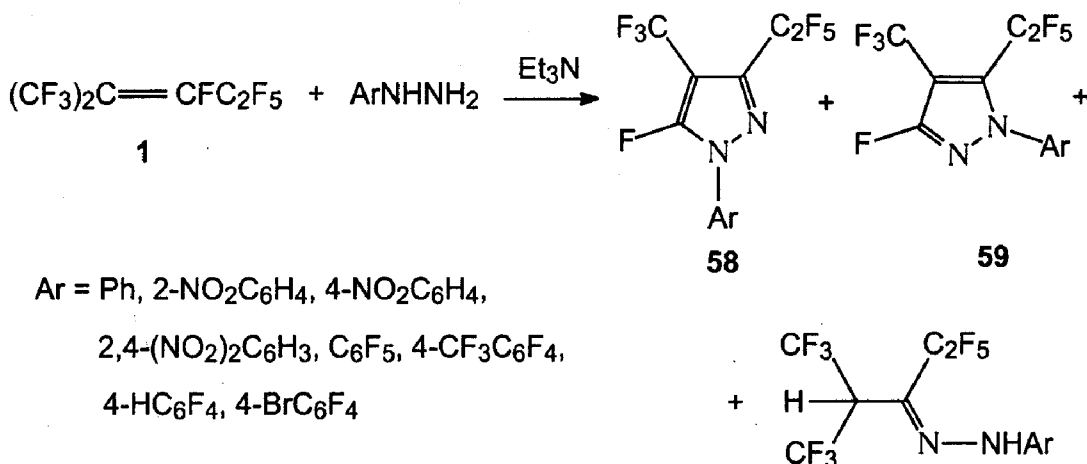
Региоселективное замещение водорода на фтор или перфторалкильную группу в гетероциклической системе оказывает существенное влияние на биологические и физические свойства молекулы [120, 121]. Как результат, в последние годы возросло число работ, направленных на развитие методологии синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений с использованием методологии формирования гетероциклов за счет двойной связи перфторолефина и бинуклеофильного реагента.

Так, перфтор-2-метил-2-пентен реагировал с гидразонами в присутствии оснований типа карбоната натрия в тетрагидрофуране при 0°C , давая азин с выходом 35 % [100–102]. Эти азины были преобразованы в пиразолы нагреванием со смесью карбоната натрия и фторида цезия в диоксане при 100°C . Циклизация в пиразолы может быть понята в терминах атаки фторид-иона на промежуточное соединение, содержащее систему сопряженных кратных связей (маршрут а). При нагревании азинов в присутствии карбоната натрия без фторида цезия реакция была медленной и вела к метанам, содержащим пиразольные кольца (маршрут б).



Основываясь на предполагаемом механизме реакции, можно предсказать, что этот метод имеет большой потенциал для дальнейшего применения к другим бинуклеофилам для получения перфторалкилированных гетероциклических соединений. Например, реакция арилгидразина с перфтор-2-метил-2-пентеном в присутствии триэтиламина привела к N-арилперфтор-3-этил-4-метилпиразолу **58** и N-арилперфтор-4-метил-5-этилпиразолу **59** в различных отношениях в зависимости от условий реакции [103–106]. Син- и анти-аминоимины являются

промежуточными продуктами при получении пиразолов и были выделены в индивидуальном виде. Показано их превращение при нагревании в присутствии триэтиламина в смеси соединений **58** и **59**.



Структура N-фенилперфтор-4-метил-5-этилпиразола **59** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 2).

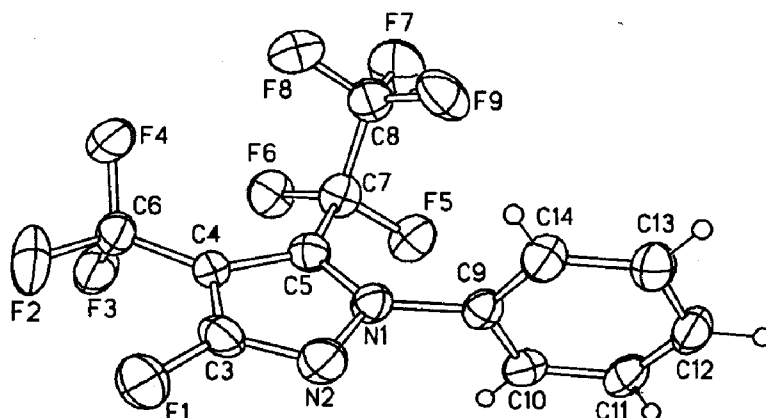
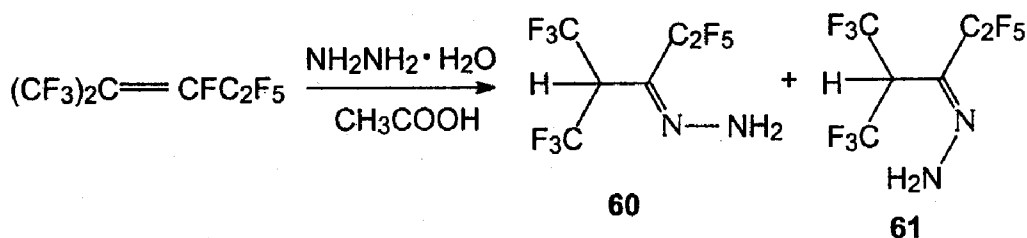
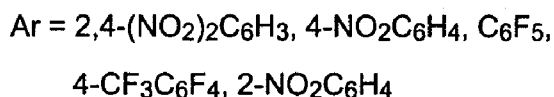


Рис. 2. Строение N-фенилперфтор-4-метил-5-этилпиразола **59** по данным рентгеноструктурного анализа.

Полифторированные арилгидразины оказались достаточно активными нуклеофильными реагентами для реализации реакции с перфтор-2-метил-2-пентеном, давая фторсодержащие пиразолы.

В то же время взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена с гидразингидратом в тех же условиях приводит к образованию только имина соответствующего кетона **60** и **61**.



$$\text{(CF}_3\text{)}_2\text{C}=\text{CFC}_2\text{F}_5 + \text{Et}_3\text{N} \xrightarrow[45^\circ\text{C, 2 h}]{\text{MeCN}} \text{(CF}_3\text{)}_2\text{C}=\text{C}(\text{C}_2\text{F}_5)\text{NEt}_3^+\text{F}^- \xrightarrow[0^\circ\text{C, 0.5 h}]{\text{ArNHNH}_2}$$


1 $\xrightarrow{\text{ArNHNH}_2}$

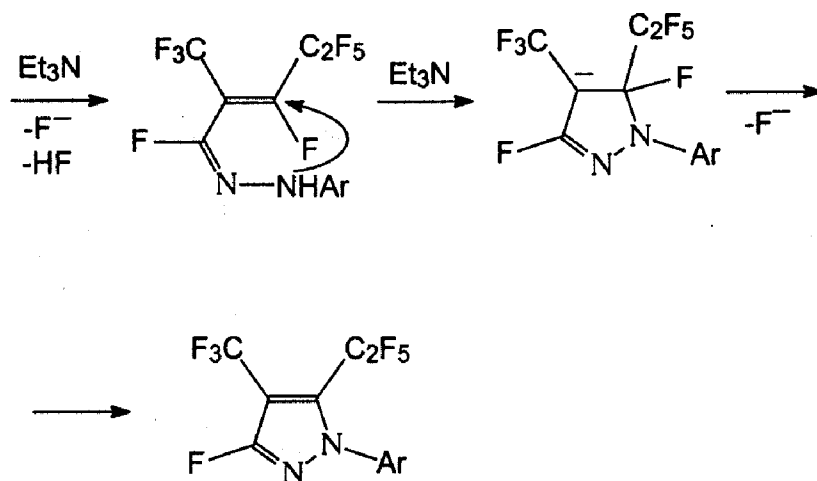
пути а

$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F})-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)-\text{NHNHAr} \xrightarrow{\text{Et}_3\text{N}} \text{F}_2\text{C}=\text{C}(\text{CF}_3)-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)=\text{N}-\text{NAr}$
-F⁻
-HF

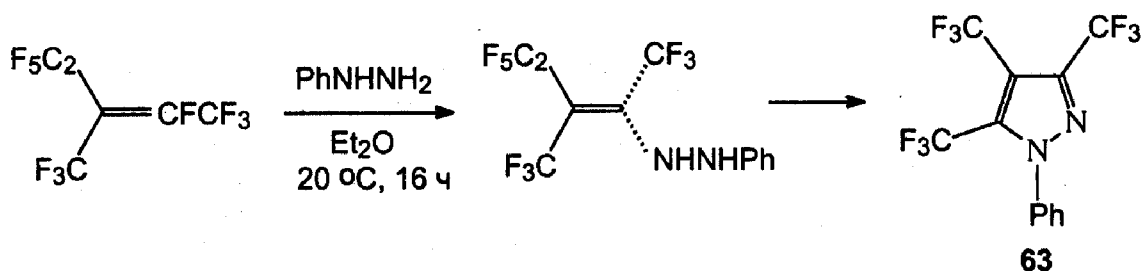
пути б

$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F})-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)-\text{NHNHAr} \rightarrow \text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F})-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)-\text{N}(\text{Ar})=\text{N} \xrightarrow{-\text{F}^-} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{F})-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)-\text{N}(\text{Ar})=\text{N}$

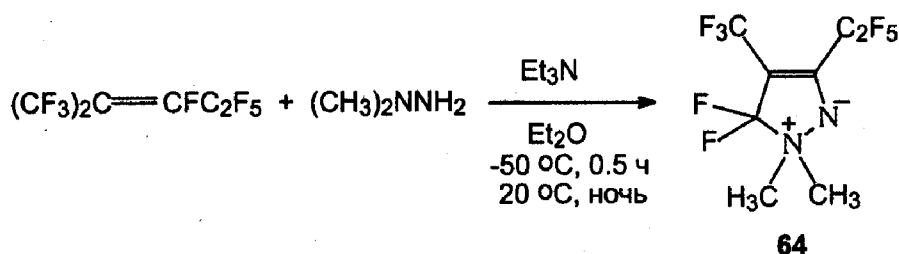
$\text{F}_2\text{C}=\text{C}(\text{CF}_3)-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)-\text{NHNHAr} \rightarrow \text{F}_2\text{C}=\text{C}(\text{CF}_3)-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)-\text{N}(\text{Ar})=\text{N} \rightarrow \text{F}_2\text{C}=\text{C}(\text{CF}_3)-\text{C}(\text{F}_2\text{F}_5)-\text{N}(\text{Ar})=\text{N}$



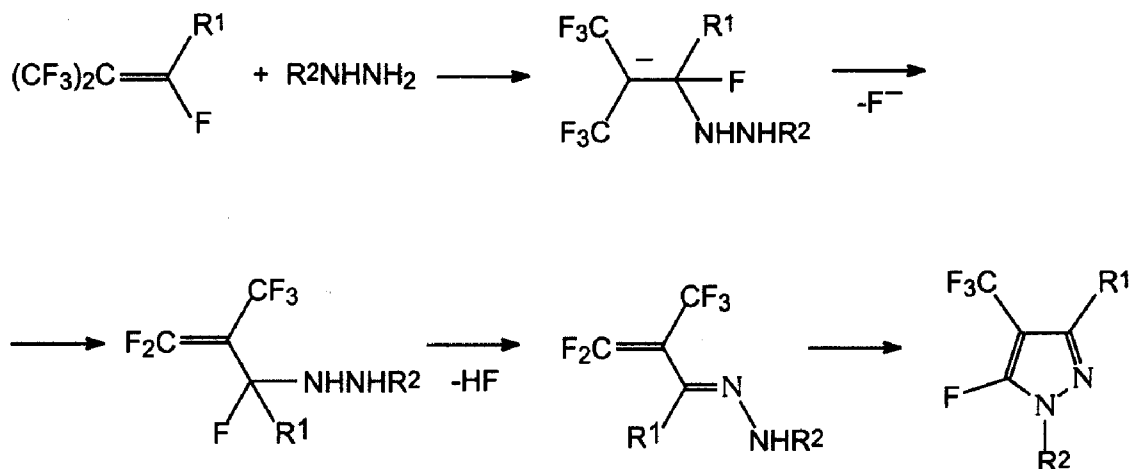
Реакция тримера тетрафторэтилена с фенилгидразином в присутствии трех эквивалентов триэтиламина приводит к образованию Е и Z октафтор-3-трифторметил-4-(N-фенилгидразино)пент-3-енов, которые далее претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием 3,4,5-трис(трифторметил)-1-фенилпиразола **63** [122].



В случае реакции перфтор-2-метил-2-пентена с 1,1-диметилгидразином в присутствии триэтиламина образуется 5,5-дифтор-1,1-диметил-3-пентафтор-этил-4-трифторметил-1-пиразолин-2-ил **64** [104].

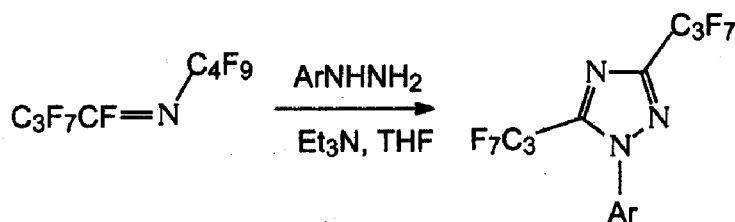


Реакция 1,1-бис(трифторметил)-2-фторэтилена с соединениями, имеющими два нуклеофильных центра, приводит к образованию 5-членного гетероцикла [104, 123].



Здесь в исходном олефине в ходе реакции генерируется вторая кратная связь и соединение как бы выступает в виде 1,3-дieleктрофила.

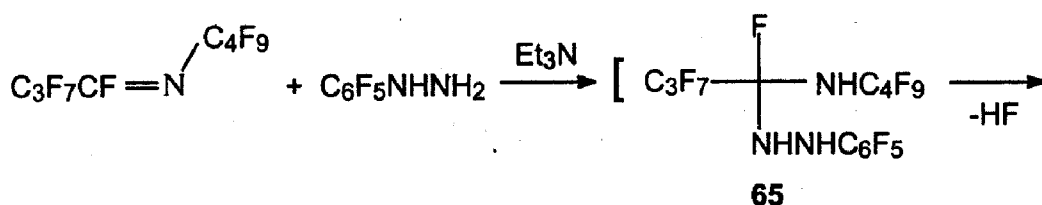
Взаимодействие перфтор-5-азанон-4-ена и арилгидразинов в присутствии триэтиламина в тетрагидрофуране в очень мягких условиях приводит к образованию 1-арил-3,5-бис(гептафторпропил)-1H-[1.2.4]триазолов [110, 124–126].

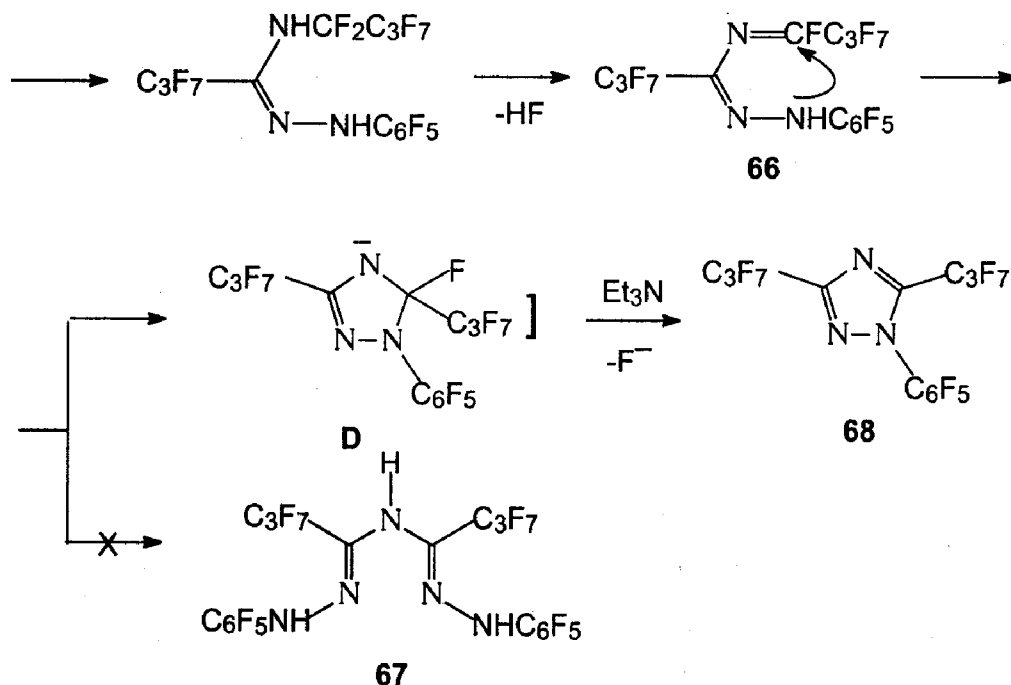


Ar = Ph, 2-NO₂C₆H₄, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, C₆F₅,

4-HC₆F₄, 4-BrC₆F₄, 4-CF₃C₆F₄, 4,4'-H₂C₁₂F₈

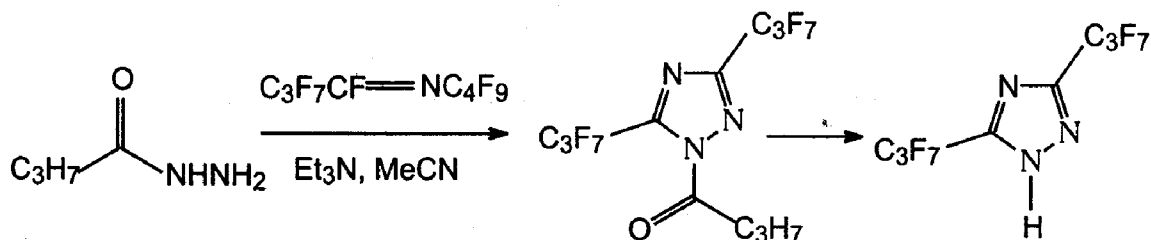
Образование [1.2.4]триазолов, вероятно, протекает по следующей схеме. Например, пентафторфенилгидразин атакует N-нуклеофильным центром, расположенным на фрагменте NH₂ гидразиновой группы, с образованием соединения **65**. В присутствии триэтиламина может происходить элиминирование молекулы фтористого водорода с образованием соединения **66**. В дальнейшем могут протекать два процесса: либо замещение фтора при C=N связи на гидразиновую группу и трансформация этого соединения в дигидразон **67**, либо внутримолекулярная нуклеофильная циклизация с образованием соединения **68**.



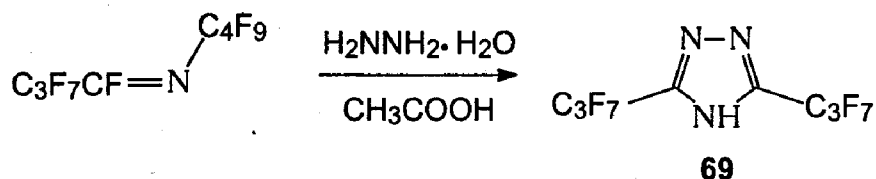


Природа арила в данных условиях синтеза оказывает слабое влияние на протекание процесса. В случае 4,4'-дигидразинооктафтордифенила формируются триазольные циклы за счет двух гидразиновых групп.

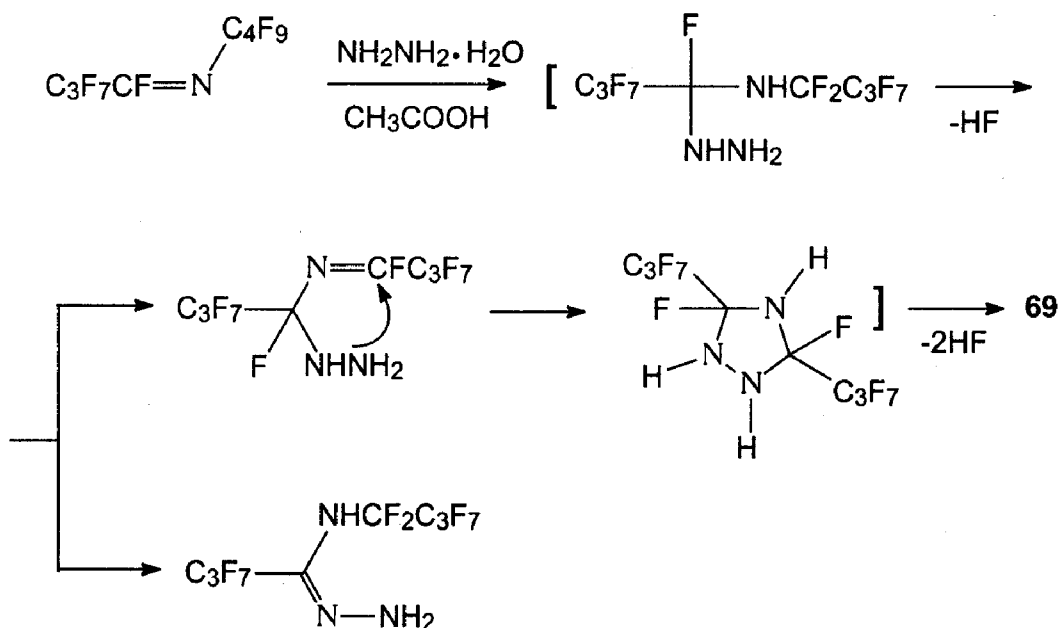
Гидразид бутановой кислоты в присутствии триэтиламина в ацетонитриле взаимодействует с перфтор-5-азанон-4-еном с образованием бис(гептафторпропил)-1H-[1.2.4]триазола.



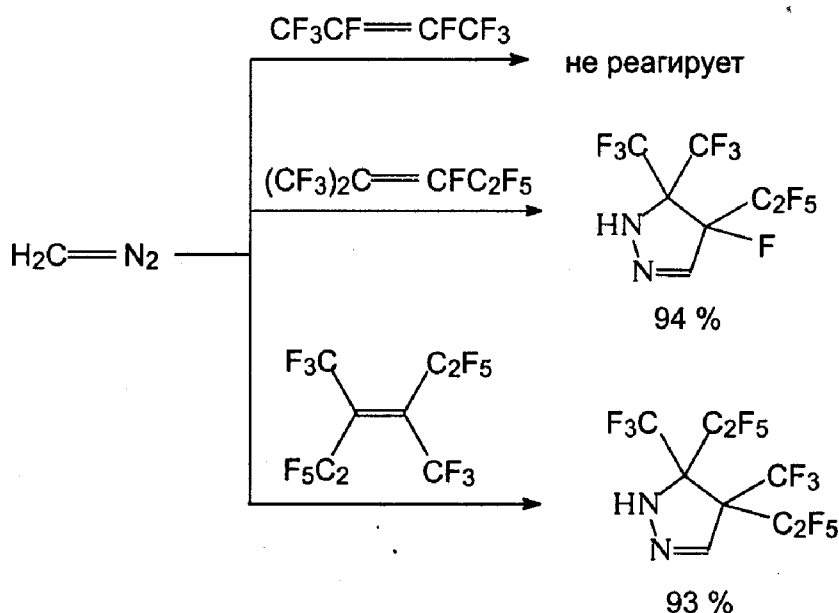
При взаимодействии гидразингидрата с перфтор-5-азанон-4-еном в уксусной кислоте с выходом 42 % образуется продукт циклизации — триазол[1.3.4] 69. Вероятно, формирование триазольного цикла более предпочтительно по термодинамическим причинам по сравнению с образованием производного [1.2.4]триазола.



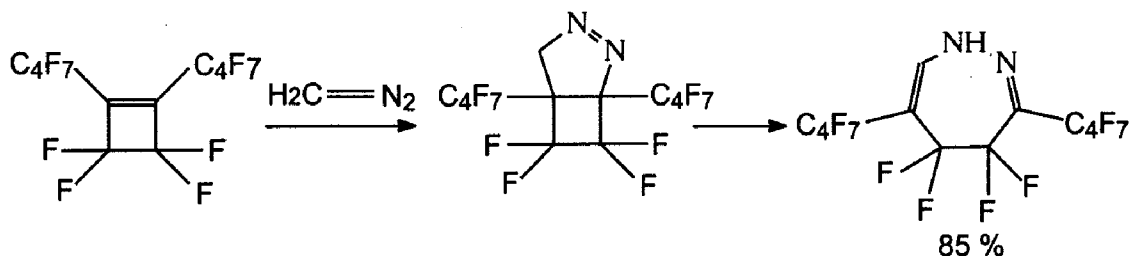
Реакция протекает, вероятно, по следующей схеме:



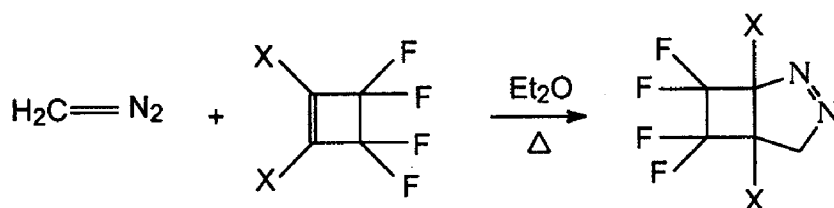
Электронодефицитные ненасыщенные соединения представляют собой прекрасные дипольофилы. Особенно это относится к фторированным алкенам, у которых перфторалкильная группа находится у кратной связи. Они реагируют с диазометаном с образованием гетероциклических соединений. Однако здесь важную роль играет характер перфторалкильной группы. Так, перфторбут-2-ен не вступает в реакцию с диазометаном, тогда как перфторолефины с пространственно затрудненными перфторалкильными группами дают продукты циклоприсоединения с высоким выходом [127].



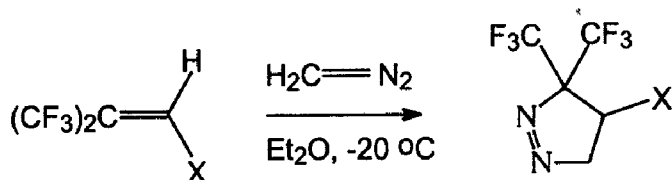
Семичленный гетероцикл получается из первоначально образующегося в результате взаимодействия фторсодержащего циклобутена и диазометана бициклического гетероцикла за счет перегруппировки с высоким выходом [127].



Следует отметить, что природа заместителя, отличного от фтора, у кратной связи существенным образом влияет на скорость взаимодействия замещенных полифторциклобутена с диазометаном. Так, при $X=H$ реакция протекает за 5 мин (выход 71 %) [128, 129], тогда как замена водорода на фтор ($X=F$) существенно замедляет ее и сопоставимый выход (55 %) наблюдается при выдерживании реакционной смеси в течение 14 дней [130].



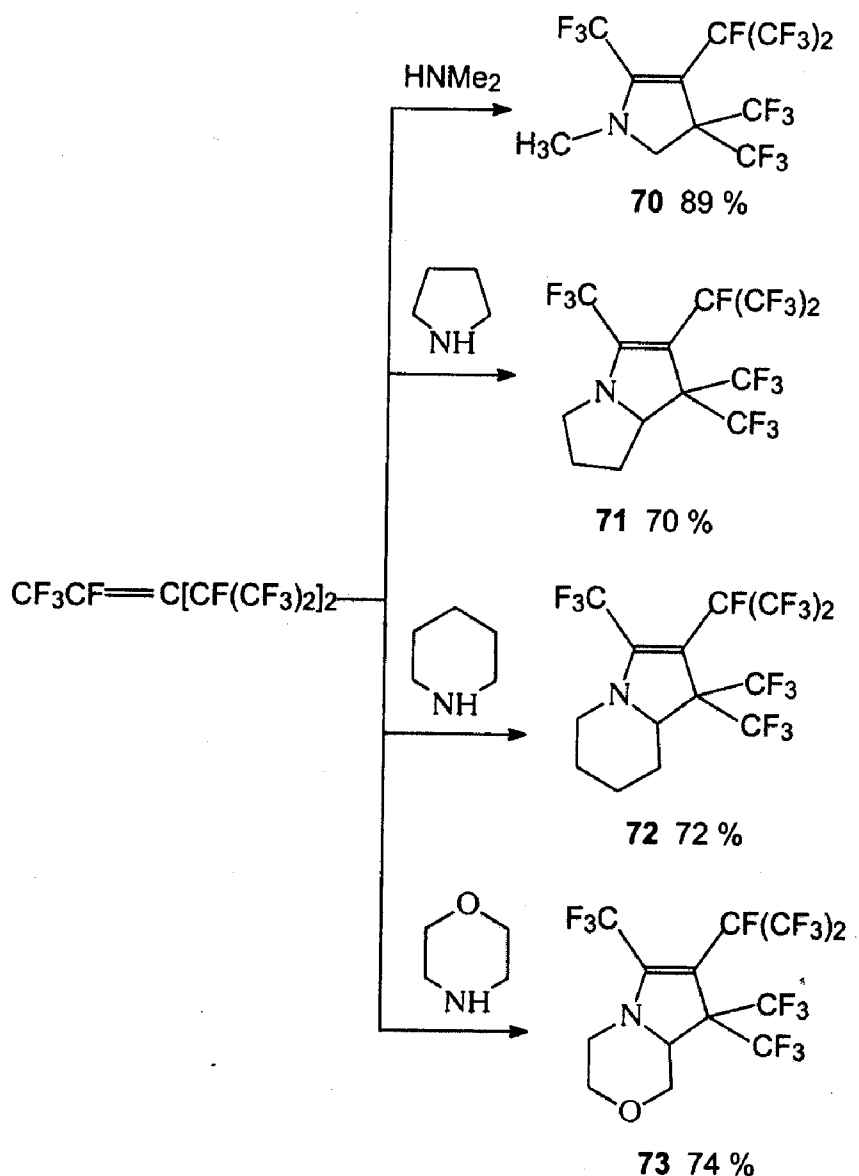
Фторированные α , β -ненасыщенные карбонильные соединения, выступая как дипольофилы, реагируют с диазометаном, давая продукты 1,3-дипольного циклоприсоединения с высокой региоселективностью [131, 132].



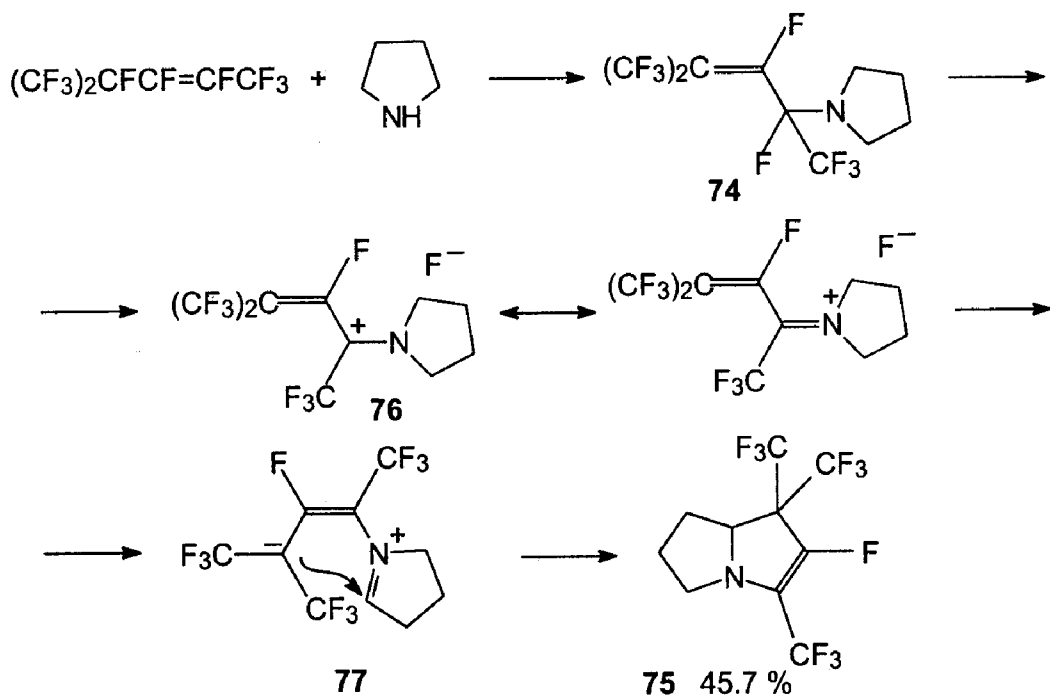
$X = \text{COOMe}$ (100 %), COPh (100 %), CN (70 %)

Интересный подход к синтезу азотсодержащих гетероциклов с двумя кольцами со стерическими затруднениями у атома азота был развит авторами работ [133–136]. Так, реакция между перфтор-3-изопропил-4-метил-2-пентеном и вторичными аминами (диметиламином, пирролидином и т.д.) дает следующие гетероциклические соединения: 1-метил-4(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-3,3,5-трис(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол **70**, 6(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-5,7,7-трис(трифторметил)-2,3,7,7а-тетрагидро-1Н-пирролизин **71**, 2-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-1,1,3-трис(три-

фторметил)-1,5,6,7,8,8а-гексагидроиндолизин **72** и 7-(1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметил-этил)-6,8,8-трис(трифторметил)-3,4,8,8а-тетрафтор-1Н-пирроло [2.1-с]оксазин **73**.



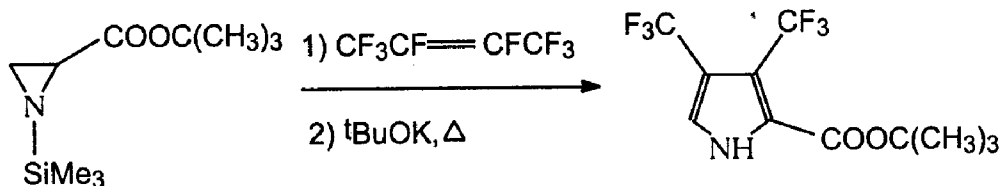
Авторы [134] обнаружили, что при взаимодействии перфтор-4-метил-2-пентена с пирролидином образуется 4-пирролидинперфтор-2-метил-2-пентен **74**, который в отсутствие оснований при хранении превращается в 2,4,4-трис(трифторметил)-3-фтор-1-азабицикло[3.3.0]окт-2-ен **75**. Образование соединения **75** можно объяснить следующим образом. Подвижный атом фтора при углероде, связанном с атомом азота, в соединении отщепляется в виде аниона, давая соль **76**. Стабилизация катиона соли **76** протекает за счет отщепления протона от α -углеродного атома пирролидинового кольца под действием фторид-иона и приводит к цвиттер-иону **77**, внутримолекулярная нуклеофильная циклизация которого ведет к продукту реакции **75**.



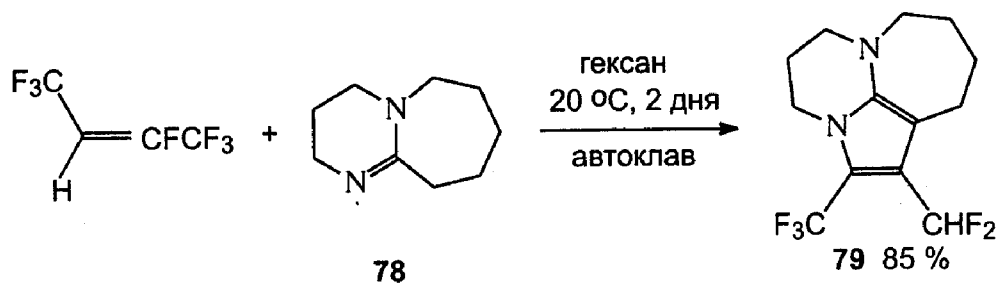
Таким образом, важнейшим условием протекания таких реакций является вторичное образование кратной связи, причем не обязательно она должна быть терминальной.

Эта методология позволяет получать различные гетероциклические соединения с использованием в качестве предшественников интернальных перфторолефинов или систем с сопряженными кратными связями. Можно надеяться, что число примеров использования этого подхода будет возрастать и новая информация позволит сделать более глубокие обобщения.

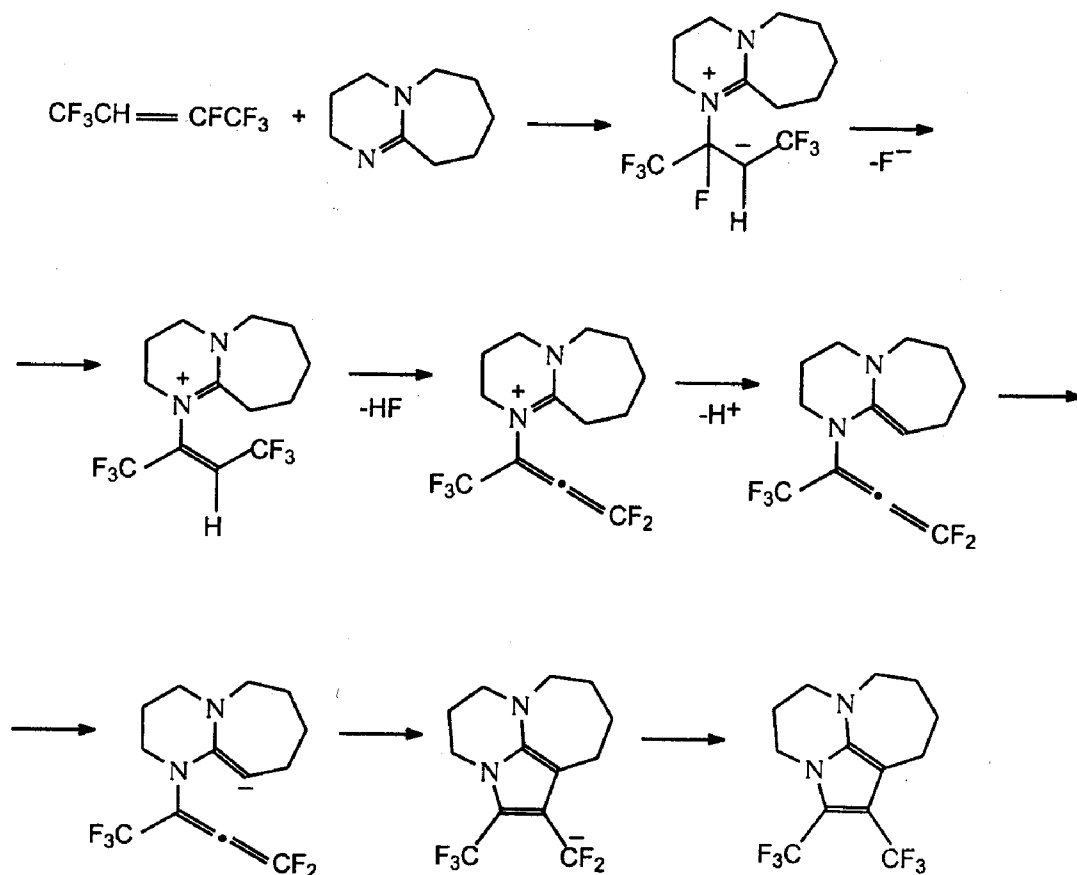
Азиридины при термолизе или фотолизе превращаются в илиды азометина, которые при действии перфторолефинов (например, гексафторпропилена и перфторбут-2-ена) (автоклав, 160 °C) дают производные пиррола [137].



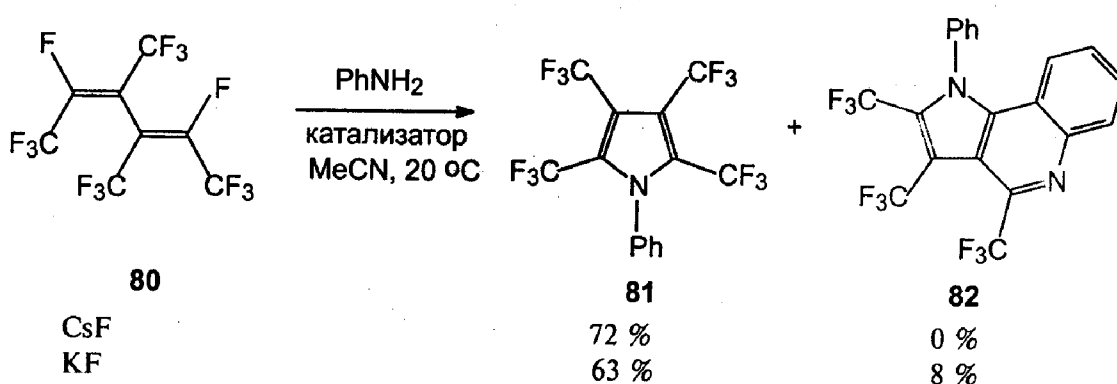
Реакция 2Н-гептафторбут-2-ана с 1,8-диазабикло[5.4.0]-ундекан-7-еном **78** при соотношении реагентов 1 : 4 приводит к трициклическому пирролу-1,9-дизабикло[5.4.0]ундекано-[a,b-2]-дифторметил-3-трифторметилпирролу **79** [138, 139].



Реакция, вероятно, протекает по следующему пути:



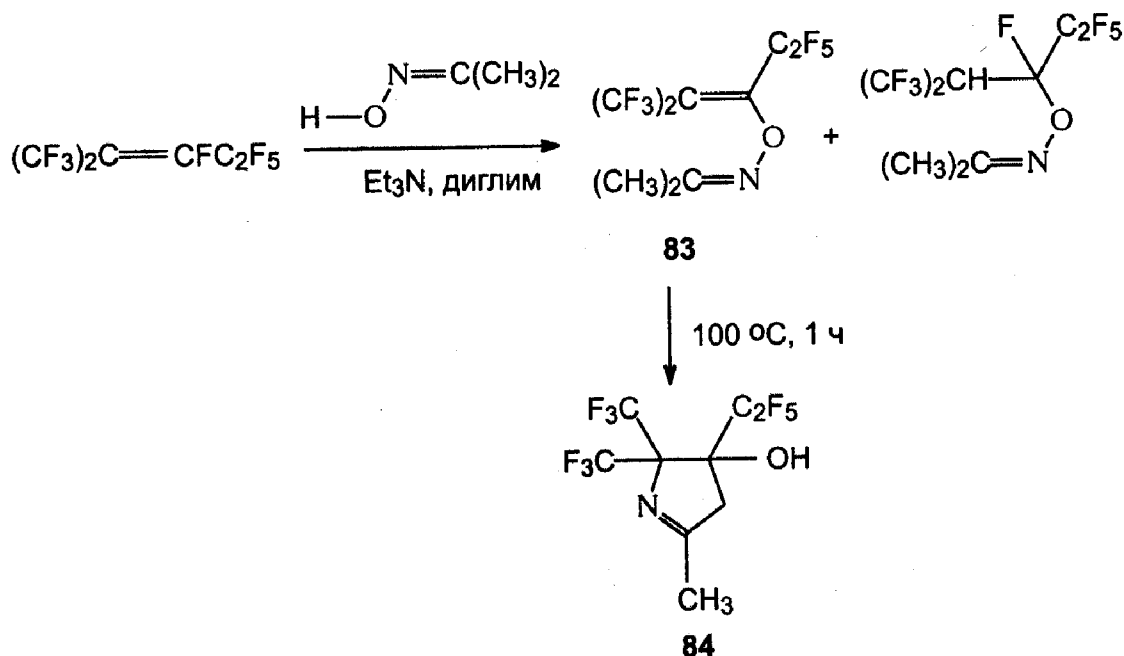
В случае использования перфтордиена **80** в реакции с анилином образуется производное пиррола **81** в присутствии CsF , тогда как при KF в небольших количествах получается производное пирролохинолина **82**, сочетающее 5- и 6-членные кольца [80, 140].



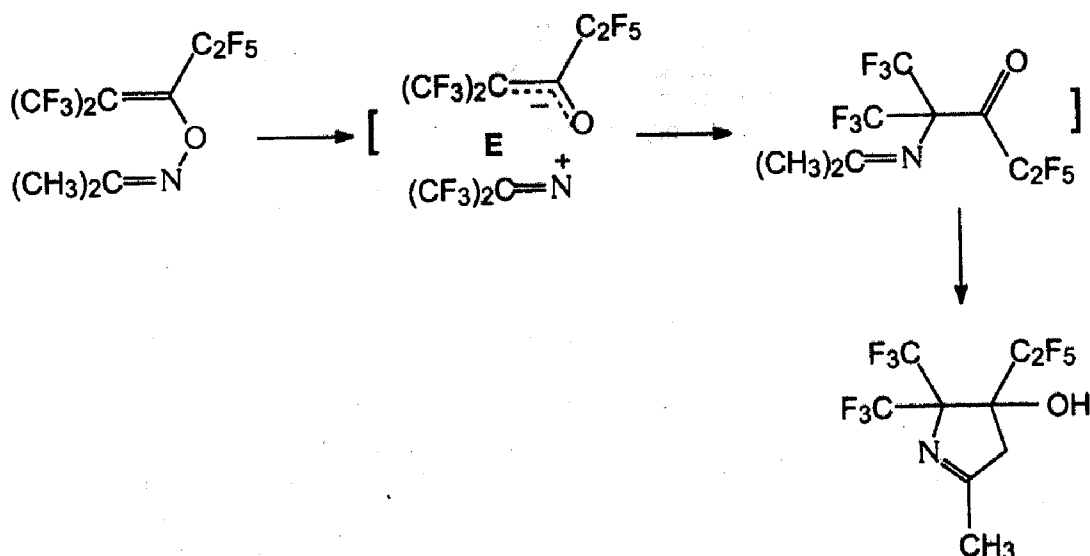
Соотношение соединений **81** и **82** зависит от используемого фторида щелочного металла. Так, в случае применения фторида цезия получается только соединение **81**, тогда как для фторида калия имеет место образование двух соединений **81** и **82**, соотношение которых зависит от природы заместителя в бензольном кольце $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$: при KF (в скобках выход соединений **81** и **82**), 20°C ,

MeCN : X = H (62; 27 %), 4-Me₂N (81; -%), 4-MeO (73; 21 %), 2-MeO (37; 37 %), 3-MeO (50; 19 %), 4-F (45; 52 %), 4-Cl (18; -%), NO₂ (79; -%).

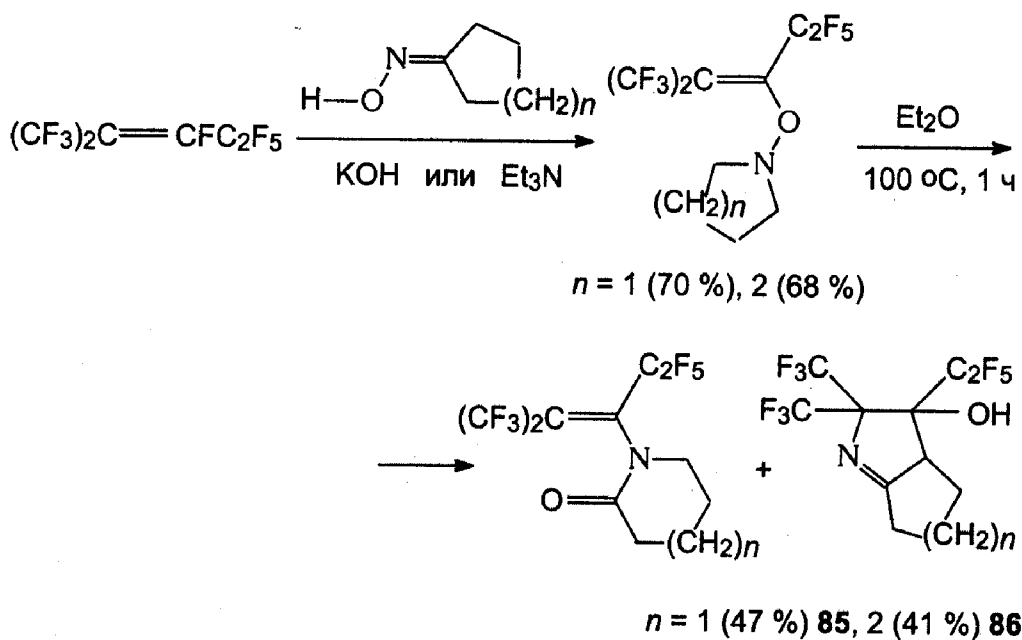
Другой интересный процесс был обнаружен авторами работ [141–143]. Исследование реакции перфтор-2-метил-2-пентена с оксимом ацетона показало, что первоначально сформированный эфир оксима ацетона 3-перфтор-2-метилпентен-2-ил **83** при 100 °C за 1 ч количественно дает 4-гидрокси-3-метил-5,5-бис(трифторметил)-4-пентафторэтилпирролон-1 **84**, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом.



По мнению авторов [141–143], после гетеролитического разрыва связи N–O катионоидная частица мигрирует (без каких-либо структурных изменений) от атома кислорода к атому углерода мезомерного аниона E. Стабилизация этой тесной ионной пары идет за счет образования связи C–N.

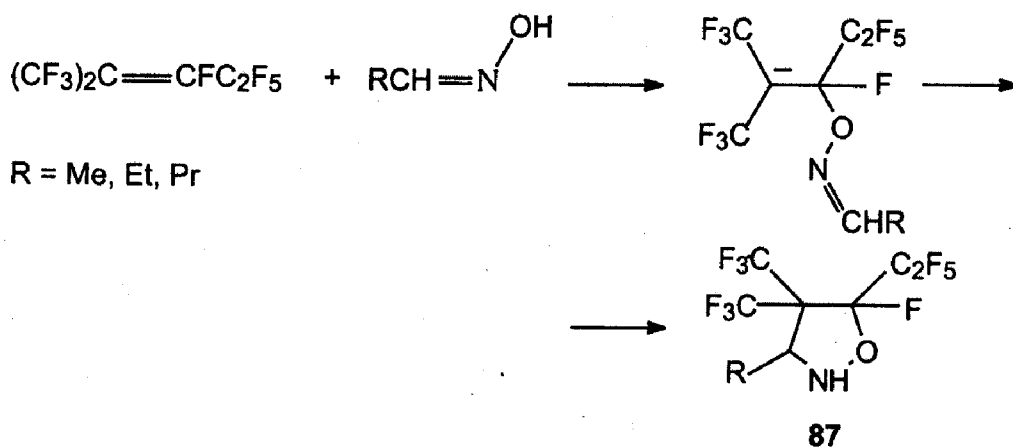


Эта реакция, вероятно, имеет общий характер. Так, реакция оксимов циклопентанона и циклогексанона с перфтор-2-метил-2-пентеном дает перфторалкениловые эфиры, термолитиз которых приводит к образованию двух типов соединений: 4-гидрокси-5,5-бис(трифторметил)-4-пентафторэтил-2,3-триметил-пирролин-1 **85** (выход 47 %) и 4-гидрокси-5,5-бис(трифторметил)-4-пентафторэтил-2,3-тетраметил-пирролин **86** (выход 41 %) [141].

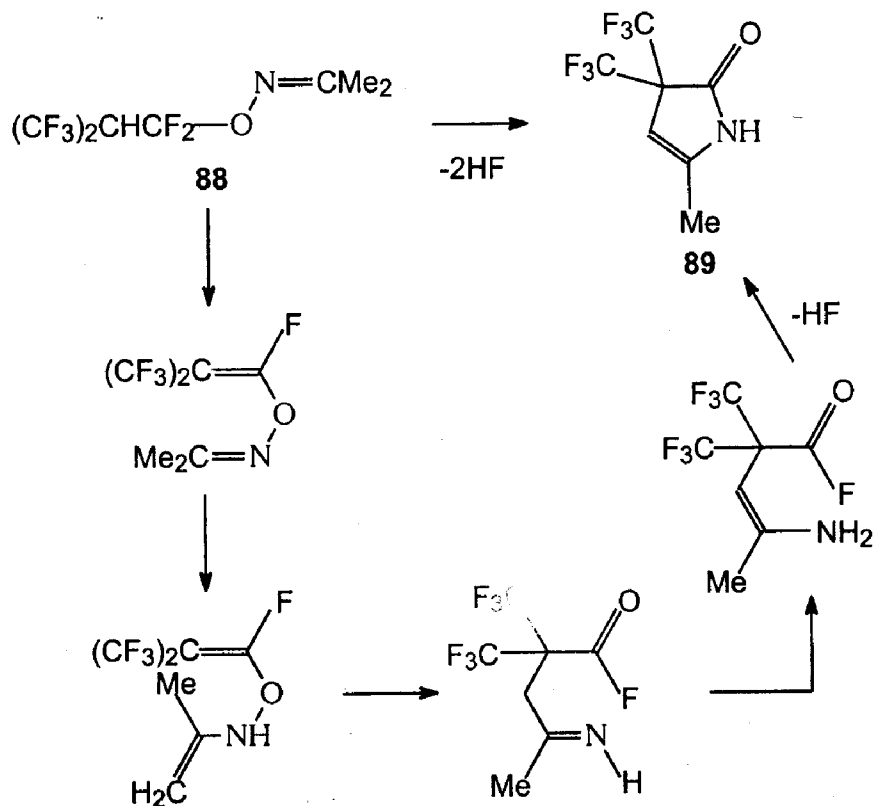


Движущая сила этой термолитической реакции — очевидно, высокая реакционная способность группы N—O и возможность его гетеролитического расщепления. Промежуточный катион мигрирует от атома кислорода к атому углерода в мезомерном анионе, и стабилизация ионов происходит путем формирования C—N связи в течение последующей циклизации с участием карбанионного центра, генерируемого в положении к кратной связи N=C.

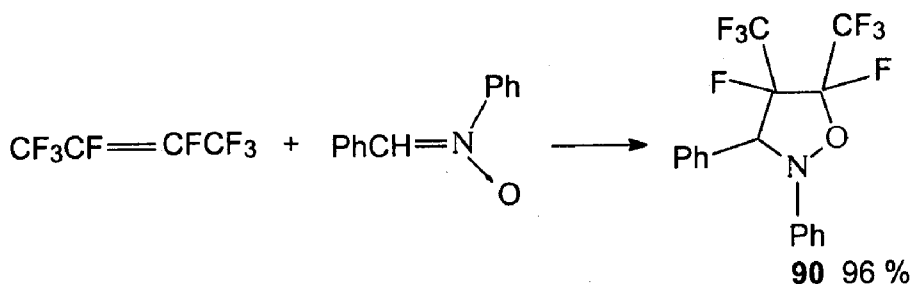
Реакция перфторолефинов с оксимами алифатических альдегидов приводит к продукту **87** циклизации без перестройки углеродного остова.



При дегидрофторировании О-(β-гидроперфторизобутил)-ацетоноксима **88** получается гетероциклическое соединение, структуру которого первоначально определили как 3,3-бис(трифторметил)-5-метил-Δ⁴-пирролинон-2-он [144]. Позднее авторы [145] на основании данных рентгеноструктурного анализа установили его строение как 2,2-бис(трифторметил)-5-метил-Δ⁴-пирролинон-3 **89**. Они же предложили следующий путь протекания этой реакции:

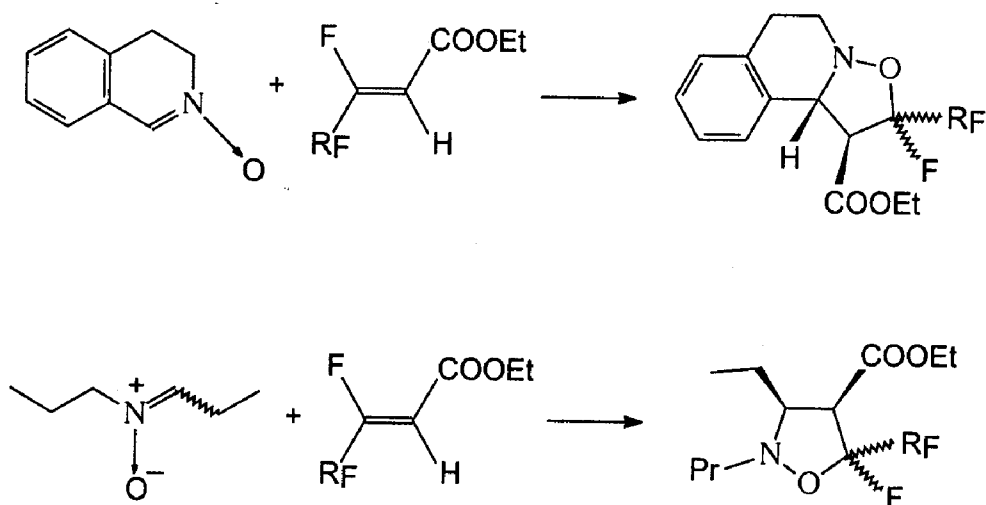


Реакция C,N-дифенилнитрона с октафторбут-2-еном при комнатной температуре приводит к образованию 4,5-дифтор-2,3-дифенил-4,5-бис-(трифторметил)-изоксазолидина **90** [146].

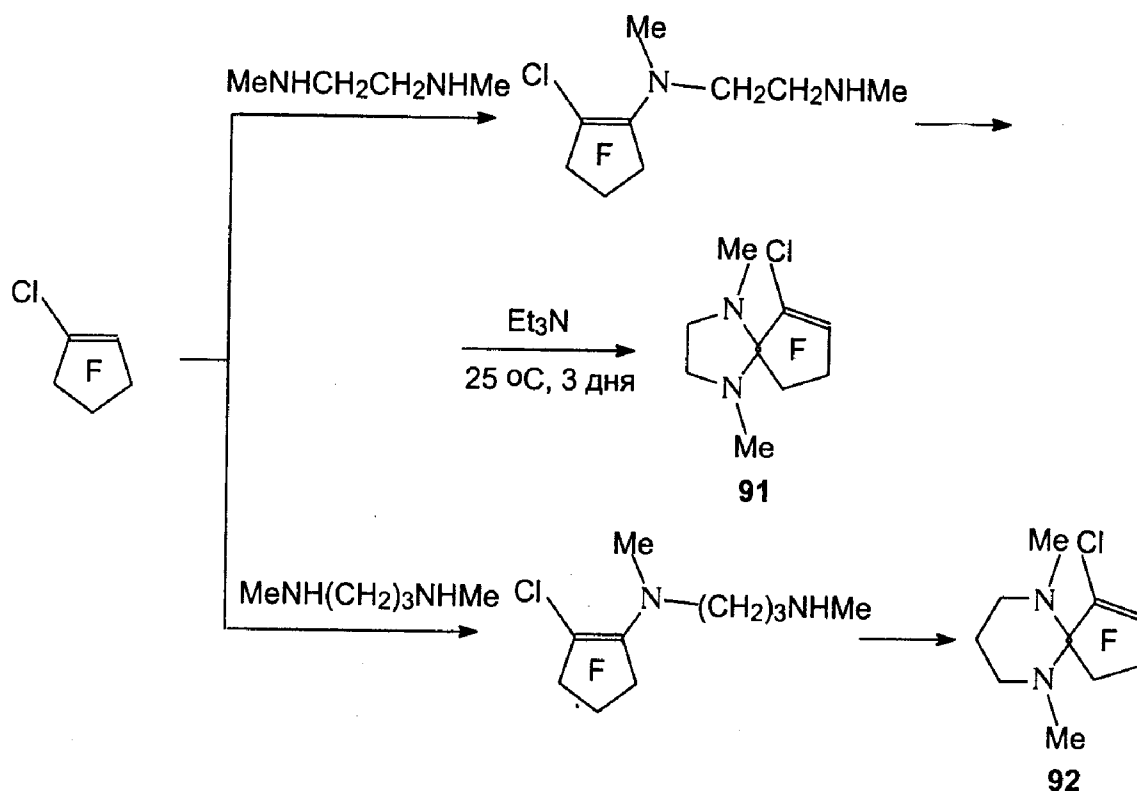


Нитроны взаимодействуют с замещенными перфторолефинами по 1,3-циклоприсоединению. Например, с этиловым эфиром 2-гидроксиполифто-

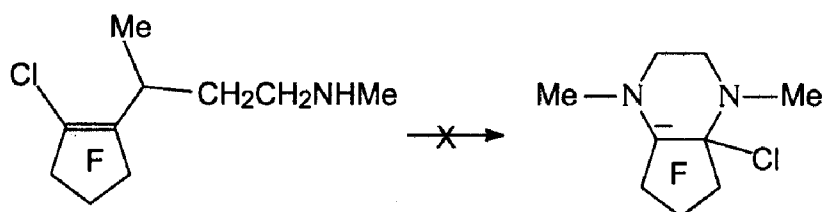
ралк-2-еновой кислоты образуется 5-фторалкилизоксазолидин в виде смеси двух эпимеров (*цис* и *транс*) [147].



В случае реакции N,N'-диметилэтилидендиамина с 1-хлорперфторциклопентеном образуется 5-членный гетероцикл (6-хлор-7,8,8,9,9-пентафтор-1,4-диметил-1,4-дiazаспиро[4,4]нон-6-ен) **91**, тогда как N,N'-диметил-1,3-пропилидендиамин дает 6-членный цикл(2-хлор-2,3,3,4,4-пентафтор-6,10-диметил-6,10-diazаспиро[4,5]-дец-1-ен) **92** [148]. Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация затрагивает α -атом углерода кратной связи.

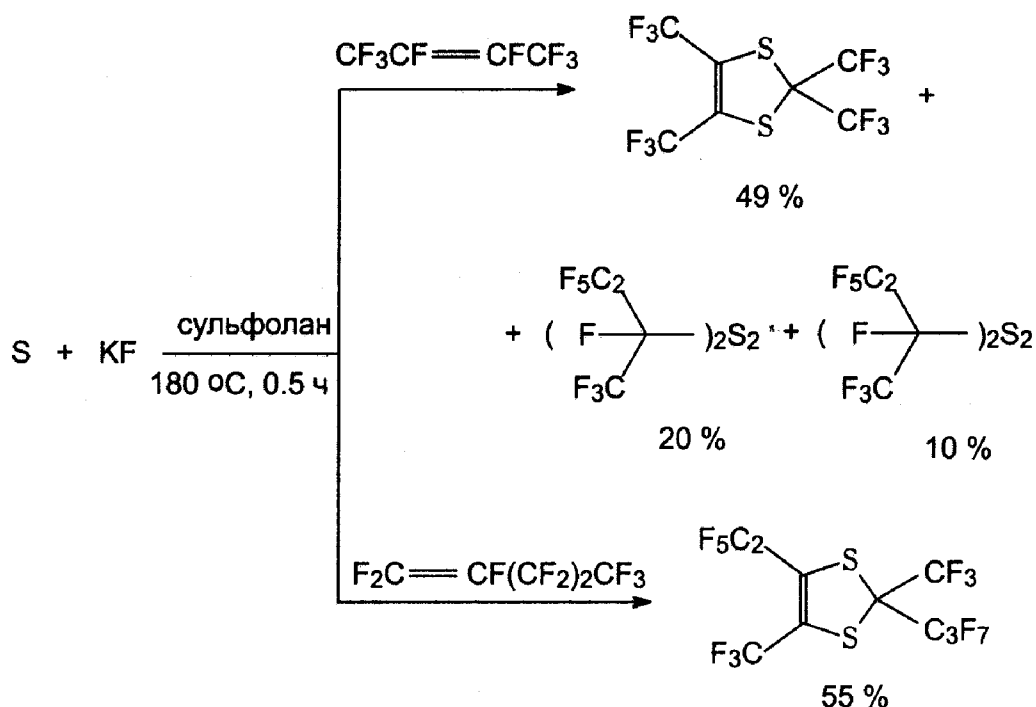


Такой результат можно объяснить с дестабилизацией карбаниона атомом азота в случае шестичленного гетероцикла, образованного атакой нуклеофила по β -атому углерода кратной связи.

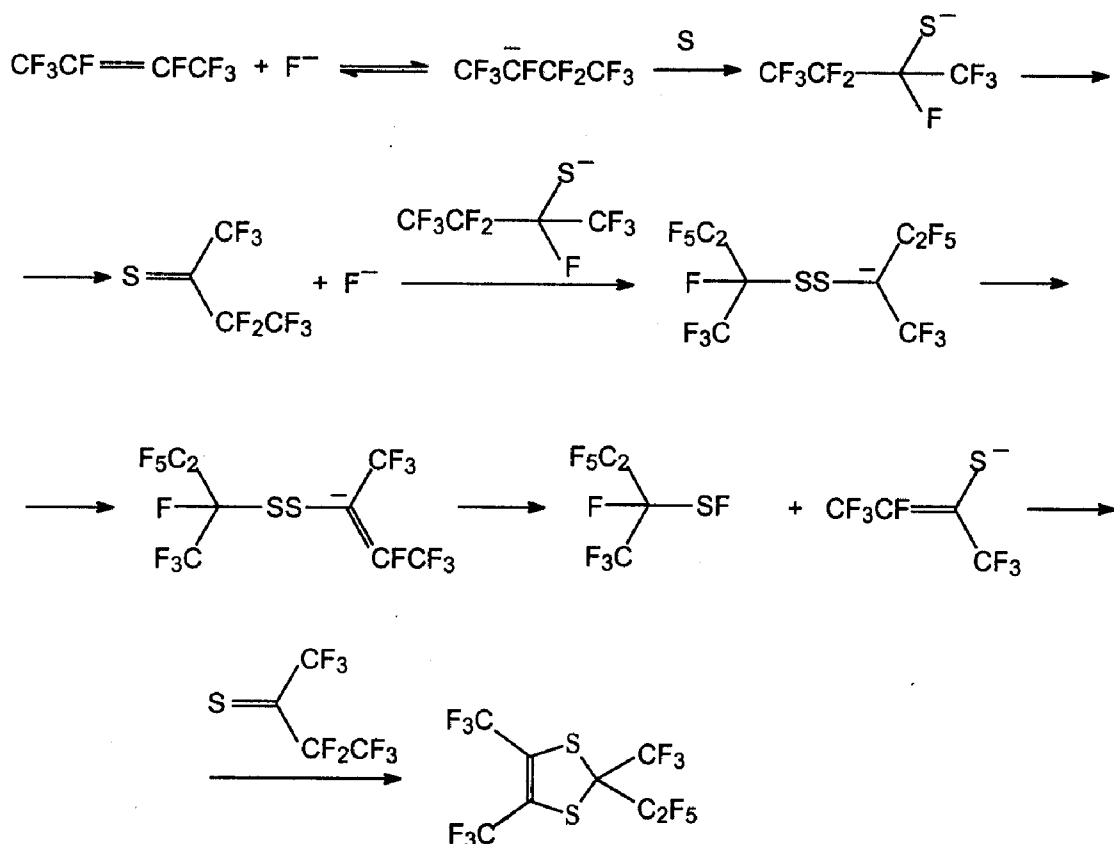


Эти примеры указывают на перспективность получения различных гетероциклических соединений с перфторалкильными заместителями с использованием бифункциональных нуклеофилов в реакции перфторолефинов, имеющих интернальную кратную связь.

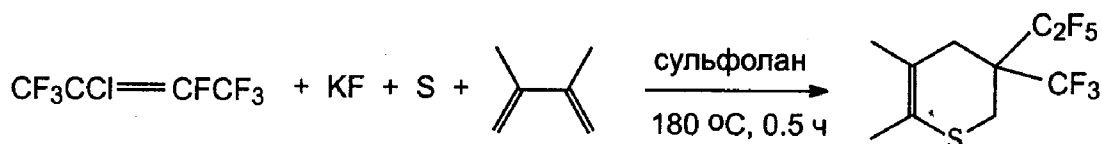
Реакции некоторых интернальных перфторолефинов (перфторбут-2-ена, перфторпент-1-ена и перфторпент-2-ена) с системой S-KF-сульфоан приводят к образованию пятичленного гетероцикла — производного [1,3]дитиола — [149]. Так, в реакции с перфторбут-2-еном получается перфтор-2-этил-2,4,5-трис(трифторметил)-[1,3]дитиол.



Авторы [149] предложили следующую схему такой реакции, в которой ключевую роль играют генерация карбаниона, генерируемого действием фторид-иона на перфторолефин; и промежуточное образование перфтордиалкилтиокетона:



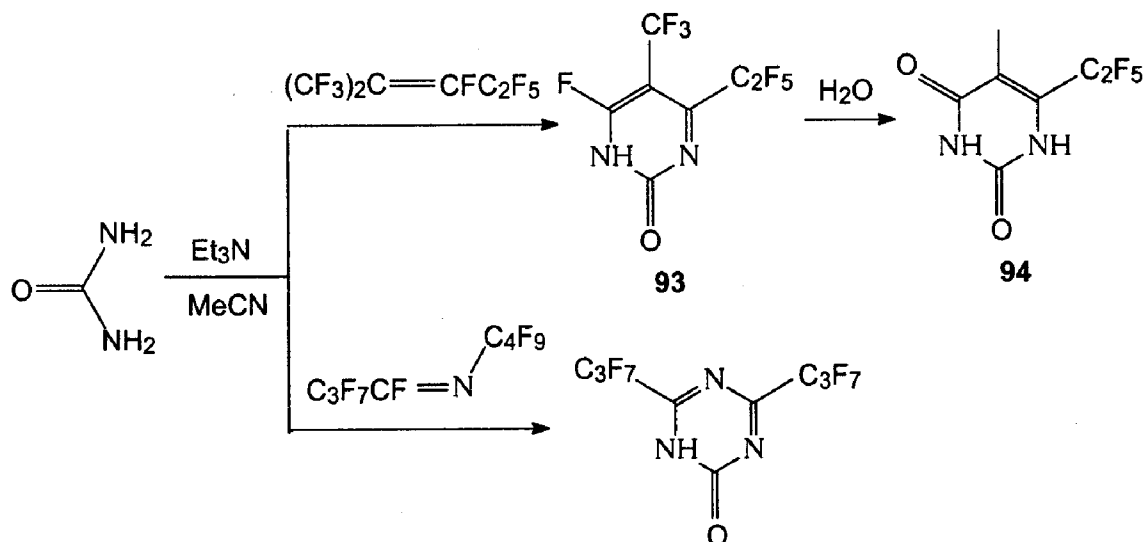
В результате процесса в присутствии 2,3-диметил-1,3-бутадиена образуется продукт присоединения Дильса—Альдера — 4,5-диметил-2-пентафторэтил-2-трифторметил-3,6-дигидро-2Н-тиопирана [149].



2.2.4. Шестичленные гетероциклы с одним или несколькими гетероатомами

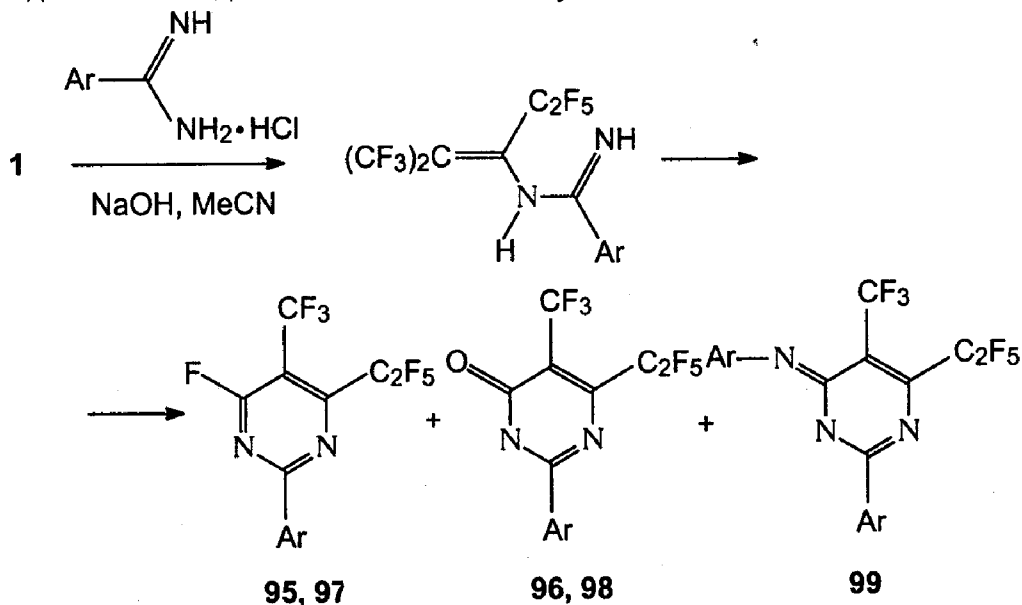
Проблема изучения факторов, влияющих на процессы внутримолекулярной нуклеофильной циклизации и формирования циклов из систем с двойными связями, несущих подвижный атом фтора, иллюстрирована примером реакции интернальных перфторолефинов и перфтораалкенов с бинуклеофилами, содержащими азот, причем диапазон возможных структурных типов гетероциклических соединений оказывается достаточно широким. Гетероциклы с одним или несколькими гетероатомами и имеющие перфторалкильные заместители получают за счет вовлечения во внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию промежуточных соединений при наличии двойной связи и потенциального нуклеофильного центра на заместителе при ней. Реакции перфторолефинов с 1,3-бидентатными нуклеофилами в присутствии оснований приводят к образованию различных гетероциклов с 5-, 6-, 7- и 8-членными циклами и достаточно широко исследовались в последние годы.

Так, реакция перфтор-2-метил-2-пентена и перфтор-5-азанон-4-ена с мочевиной в присутствии триэтиламина в биполярных апротонных растворителях (MeCN, DMF) протекает с формированием 6-фтор-4-пентафторэтил-5-трифторметил-1H-пиримидин-2-она **93** и производного s-триазина соответственно [150, 151].



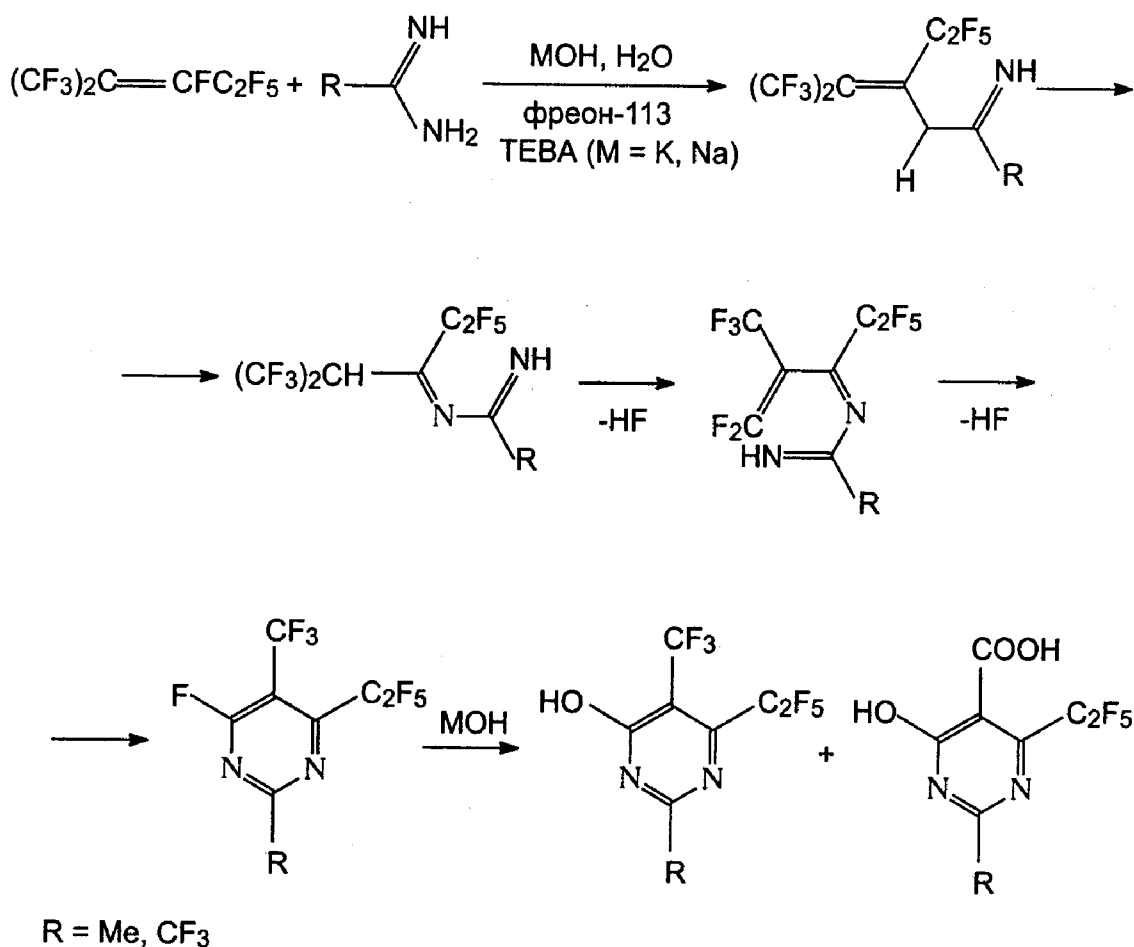
На основании высокой подвижности атома фтора в положении 5 из соединения **93** получен и 6-пентафторэтил-5-трифторметил-1H-пиримидин-2,4-дион **94**.

Реакция перфтор-2-метил-2-пентена с бензамидами в присутствии гидроокиси натрия дает 4-фтор-2-фенил-6-пентафтор-этил-5-трифторметилпиримидин **95** [150]. В соединении **95** атом фтора в положении 5 обладает высокой подвижностью и во влажной атмосфере превращается в 6-пентафторэтил-2-фенил-5-трифторметил-3H-пиримидин-4-он **96**. В случае реакции перфтор-2-метилпент-2-ена с 4-нитробензамидином в присутствии щелочи наряду с ожидаемыми соединениями **97** и **98** получено соединение **99** [150].

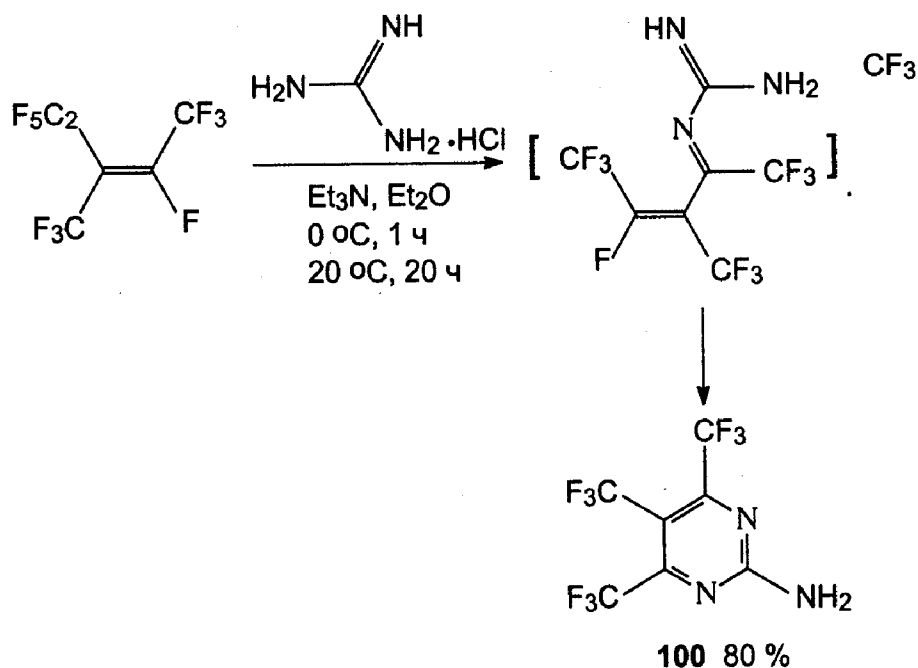


Ar = Ph **95**, **96**, 4-NO₂C₆H₄ **97**, **98**, **99**

Когда перфтор-2-метил-2-пентен реагирует с амидином, в зависимости от реакционной способности последнего, присутствия катализатора и продолжительности процесса могут получаться виниламидин, фторпиримидин или гидроксипиримидин. Установлено, что в довольно полярной среде типа диэтилового эфира вначале образуется виниламидин, который способствует последующим процессам: циклизации и дегидрофторированию, при этом продукты этих превращений возможно изолировать и характеризовать. В то же время другие преобразования происходят с сопоставимыми скоростями, и это не дает возможности использовать реакцию в диэтиловом эфире для синтеза фторпиримидинов. Однако гидроксипиримидин может быть получен в этих условиях с выходом до 60 %. Подобные результаты получены, если реакцию проводить во фреоне-113 [152].



Реакция тримера тетрафторэтилена с гидрохлоридом гуанидина в сухом эфире приводит к образованию светочувствительного 2-амино-4,5,6-трис(трифторметил)пиримидина **100** с высоким выходом [122].



Установлено [126], что продуктами реакции перфтор-2-метил-2-пентена и перфтор-5-азанон-4-ена с солянокислым гуанидином в присутствии триэтиламина являются 4-фтор-6-пентафторэтил-5-трифторметилпиримидин-2-иламин **101**, строение которого подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 3), и соединение **102** соответственно.

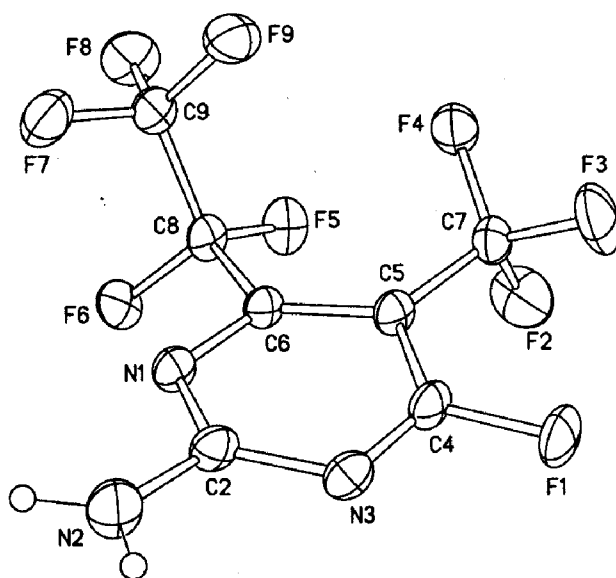
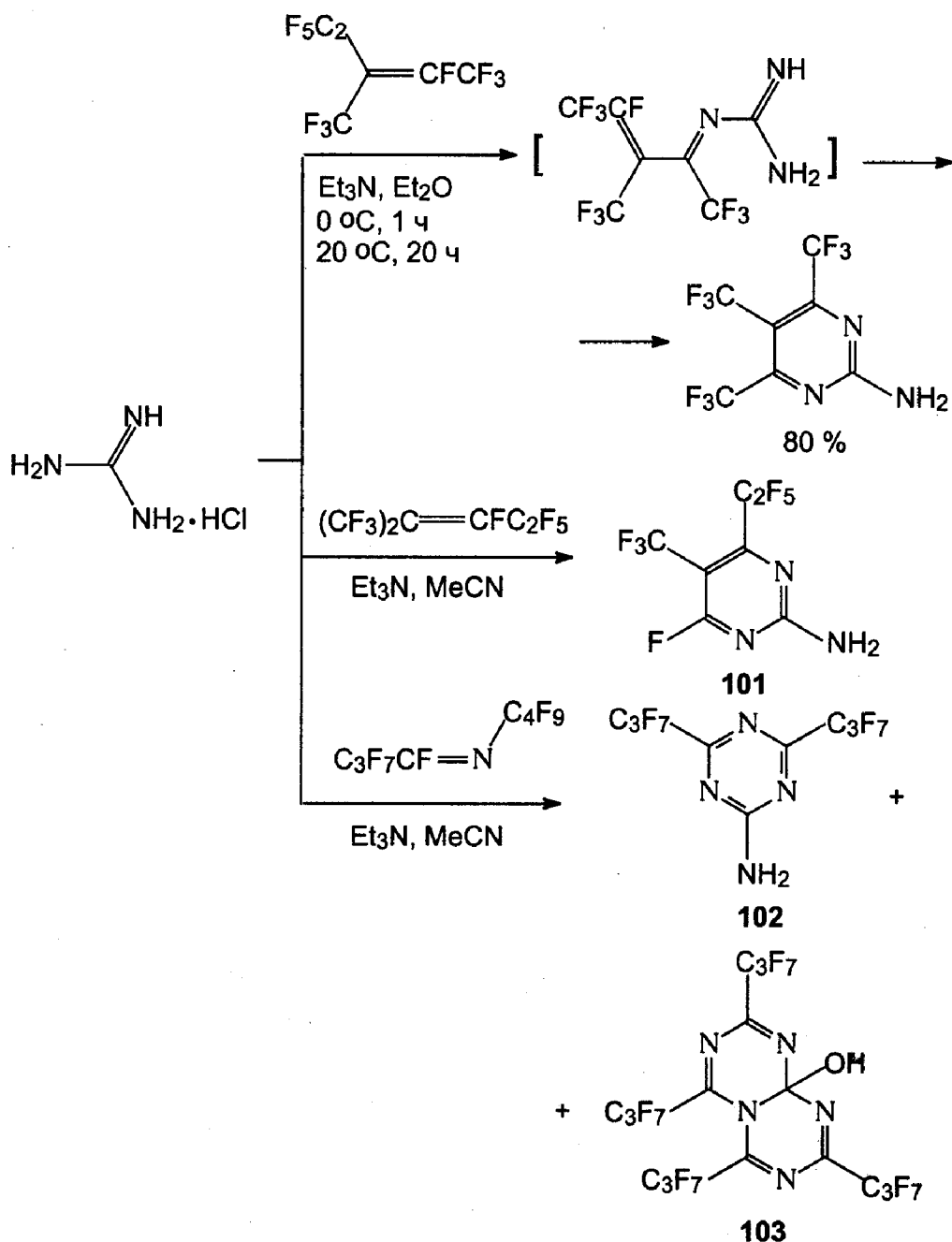
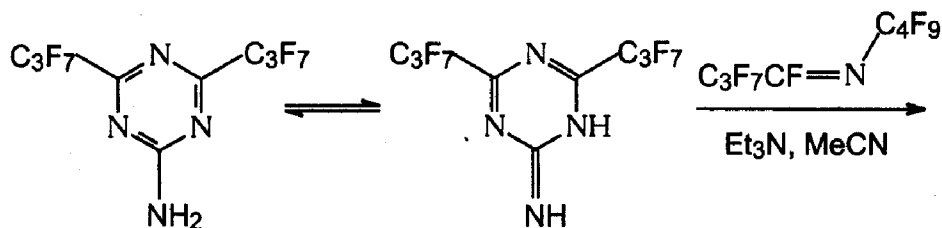
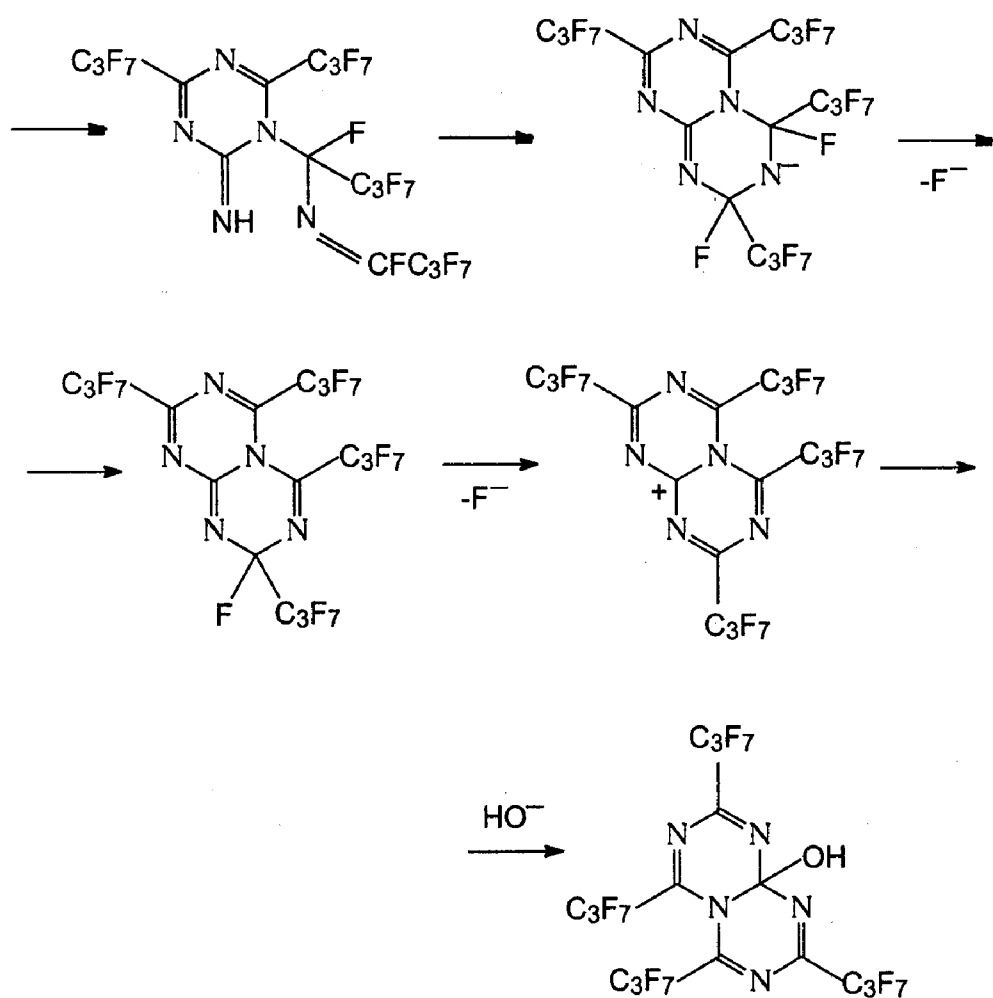


Рис. 3. Кристаллическая структура 4-фтор-6-пентафторэтил-5-трифторметилпиримидин-2-иламина **101** по данным рентгеноструктурного анализа.



Отметим, что в случае реакции солянокислого гуанидина с перфтор-5-азанон-4-еном получается смесь продуктов **102** и **103**. Соединение **103** является продуктом дальнейшей реакции перфтор-5-азанон-4-ена с соединением **102**. Можно предполагать, что соединение **103** образуется по следующей схеме:

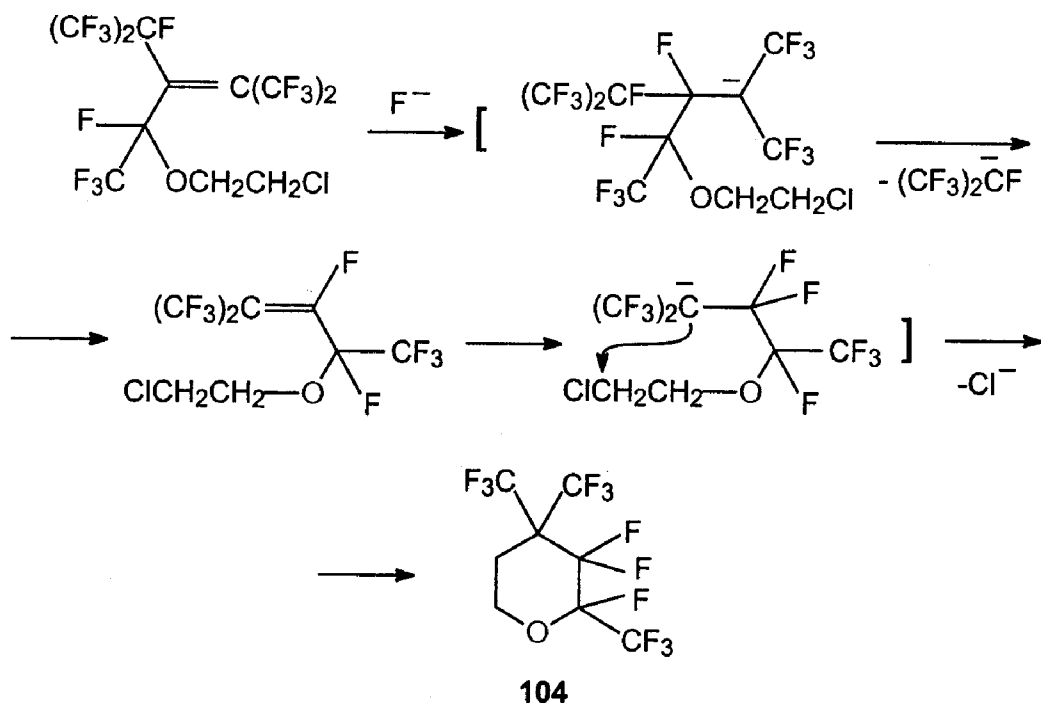




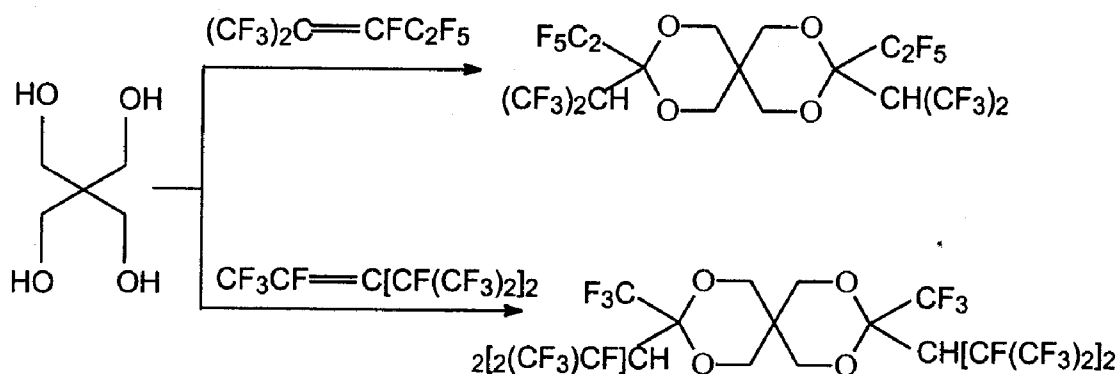
По-видимому, первоначально происходит атака аминным атомом s-триазинового цикла по атому углерода кратной связи второй молекулы перфтор-5-азанон-4-ена с образованием соединения, которое за счет внутримолекулярной циклизации с участием кратной связи $\text{C}=\text{N}$ и NH -фрагмента дает N-анион. Элиминирование аниона F^- из группы CFC_3F_7 приводит под действием основания к соединению, которое за счет элиминирования аниона фтора приводит к продукту **103**.

Таким образом, реализована возможность дальнейших взаимодействий с активным перфтораалкеном продукта реакции, в структуре которого имеется триада $\text{N}-\text{C}-\text{NH}$, что открывает возможность построения бициклических азотсодержащих гетероциклов с перфторалкильными группами.

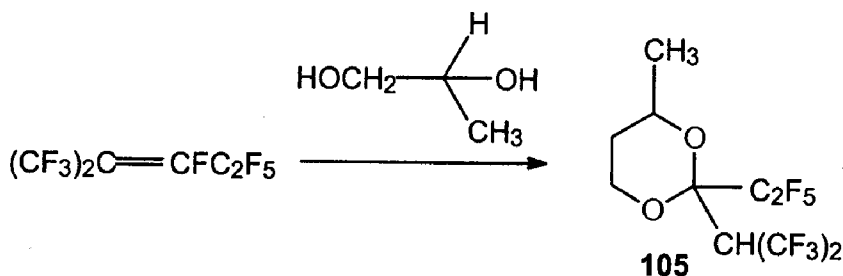
Для β -хлорэтилового эфира также наблюдаются две конкурирующие реакции: наряду с алкилированием фторид-иона получается замещенный тетрагидропиран. В этом случае карбанион стабилизируется отщеплением перфторизопропил-аниона и образованием кратной связи, а далее ненасыщенный эфир под действием фторид-иона дает C-нуклеофил, который внутримолекулярно замещает хлор, давая 2,2,2-трифтор-1,3,3-трис(трифторметил)тетрагидропиран **104**.



Использование в качестве нуклеофильных агентов пентаэритрита и 1,3-бутандиола в условиях основного катализа в реакции с перфторолефинами приводит к образованию шестичленных гетероциклов (в частности, спиропроизводных 1,3-диоксана).

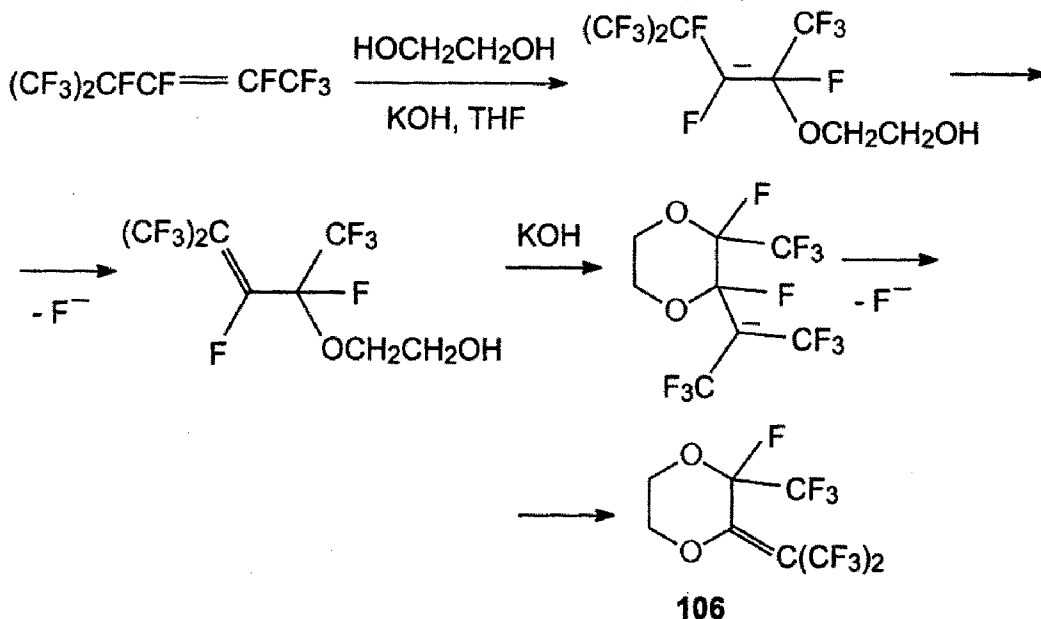


С 1,3-бутандиолом образуется 4-метил-2-пентафторэтил-2(2,2,2-трифтор-1-трифторметил-этил)-[1,3]диоксан **105** [153].

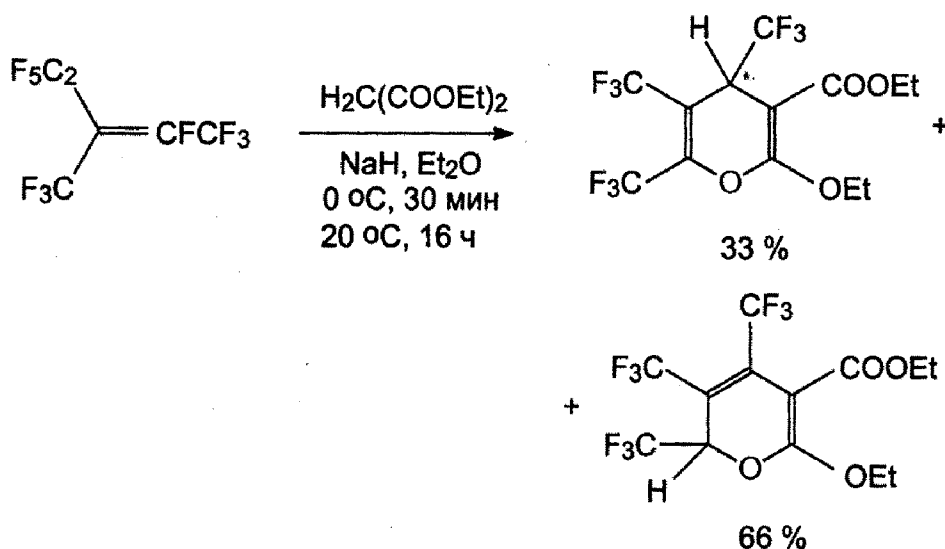


Реакция перфтор-4-метил-2-пентена с этиленгликолем также ведет к 2-фтор-2-трифторметил-3-(2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтилиден)-1,4-ди-

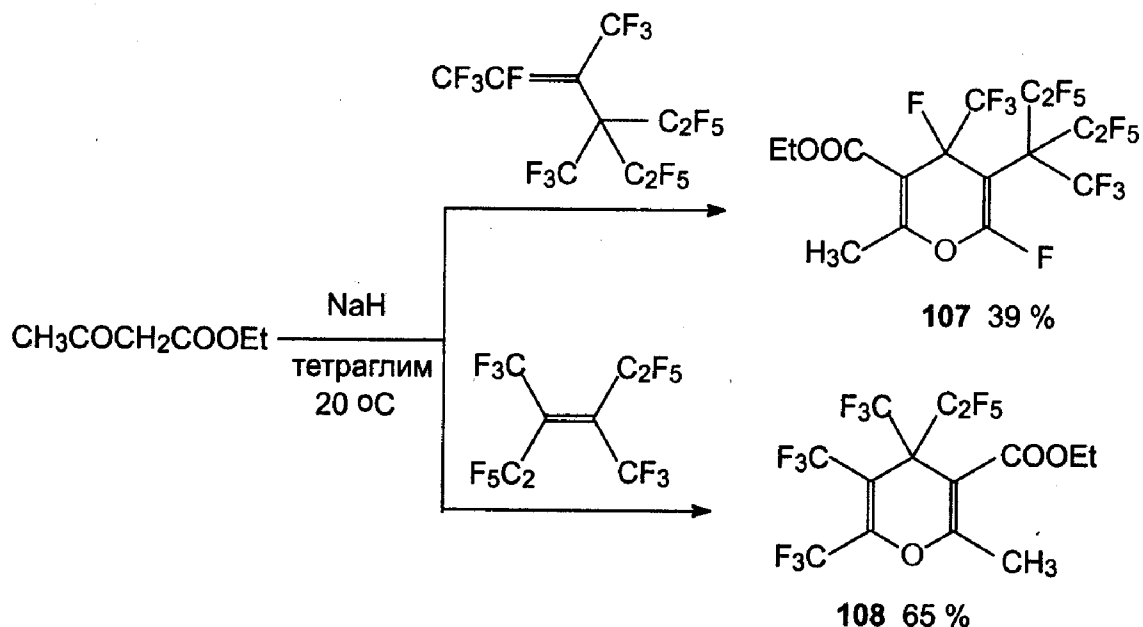
оксану **106** [84]. Формирование шестичленного гетероцикла протекает через генерацию промежуточного карбаниона и элиминирование фторид-иона из γ -положения. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная циклизация с участием О-нуклеофильного центра и интернальной двойной связи приводит к образованию производного 1,4-диоксана (маршрут д).



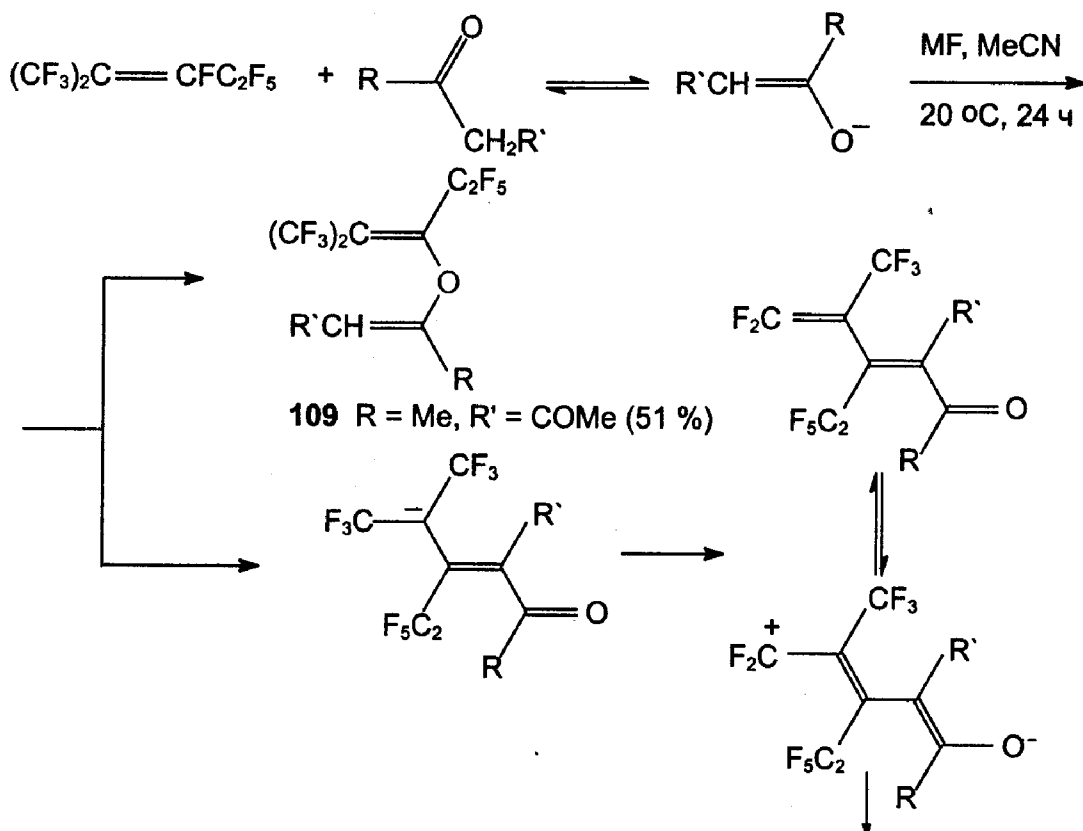
Реакция тримера тетрафторэтилена с одним эквивалентом диэтилмалоната и двух эквивалентов гидрида натрия в сухом эфире дает смесь 5-карбоэтоксиг-6-этоксиг-2,3,4-трис(трифторметил)-2-пирана и 5-карбоэтоксиг-6-этоксиг-2,3,4-трис(трифторметил)-4-пирана в соотношении 2:1 с общим выходом 71 % [122].



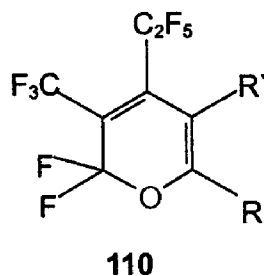
Реакция тетрамера и пентамера тетрафторэтилена с этилацетоацетатом дает производные пирана **107** и **108** соответственно [154, 155].



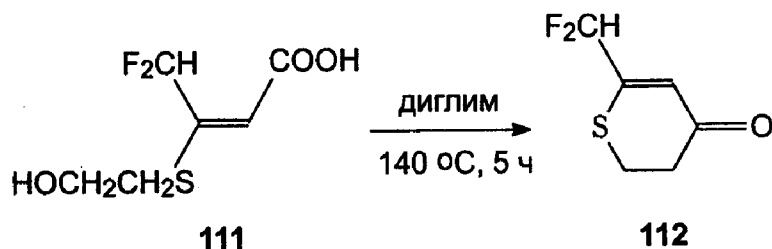
Второй нуклеофильный центр может возникать и за счет таутомеризации ненасыщенных связей под действием оснований, например фторид-иона. Так, при реакции перфтор-2-метил-2-пентена с активными метиленовыми соединениями, например ацетилацетоном, этилацетилацетатом, бензоилацетонитрилом, бензоилметилперфторалкилкетонами, в присутствии KF наряду с продуктами нуклеофильного замещения фтора при кратной связи (соединение **109**) получают и 5-производные 4-(пентафторэтил)-2,2-дифтор-3-(трифторметил)-6-метил-2H-пирана **110** [156].



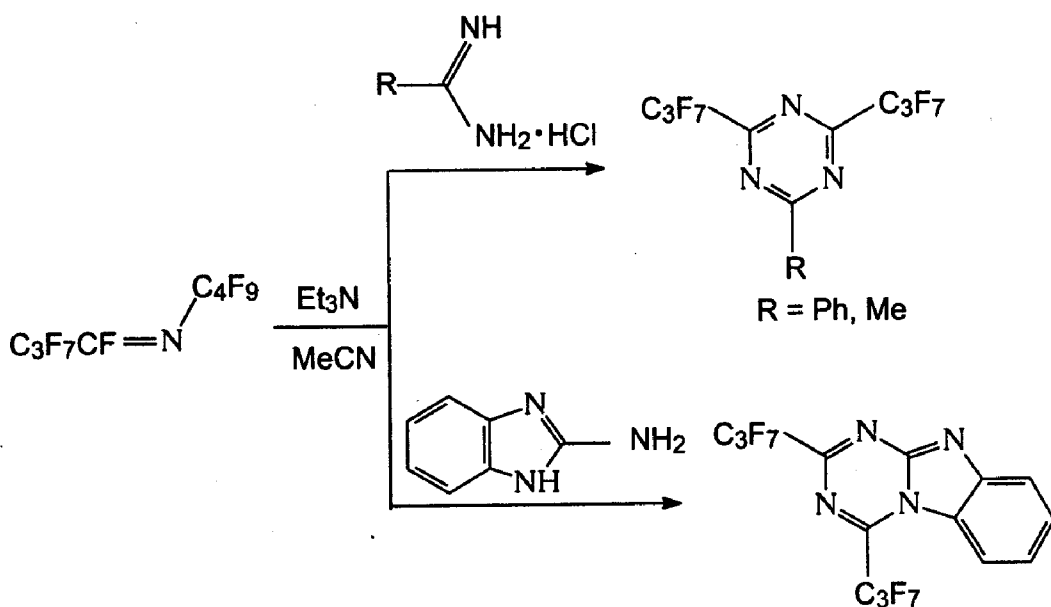
MF = KF-Al₂O₃, CsF-Al₂O₃, KF-цеолит



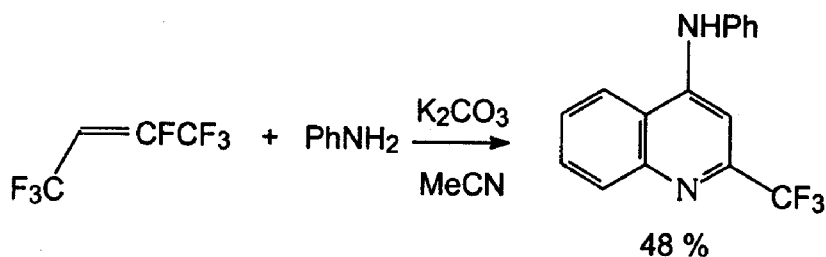
Другой путь для циклизации — это вовлечение во внутримолекулярную атаку О-нуклеофильного центра, который реагирует по С=О группе при повышенных температурах (140 °С). Так, Z-изомер 4,4,5,5,6,6-гексафтор-3-(3-меркаптопропилокси)-гекс-2-еновой кислоты **111** в диглиме при нагревании дает 6-дифторметил-2,3-дигидротиопиран-4-он **112**. Е-Изомер не подвергается такой реакции.



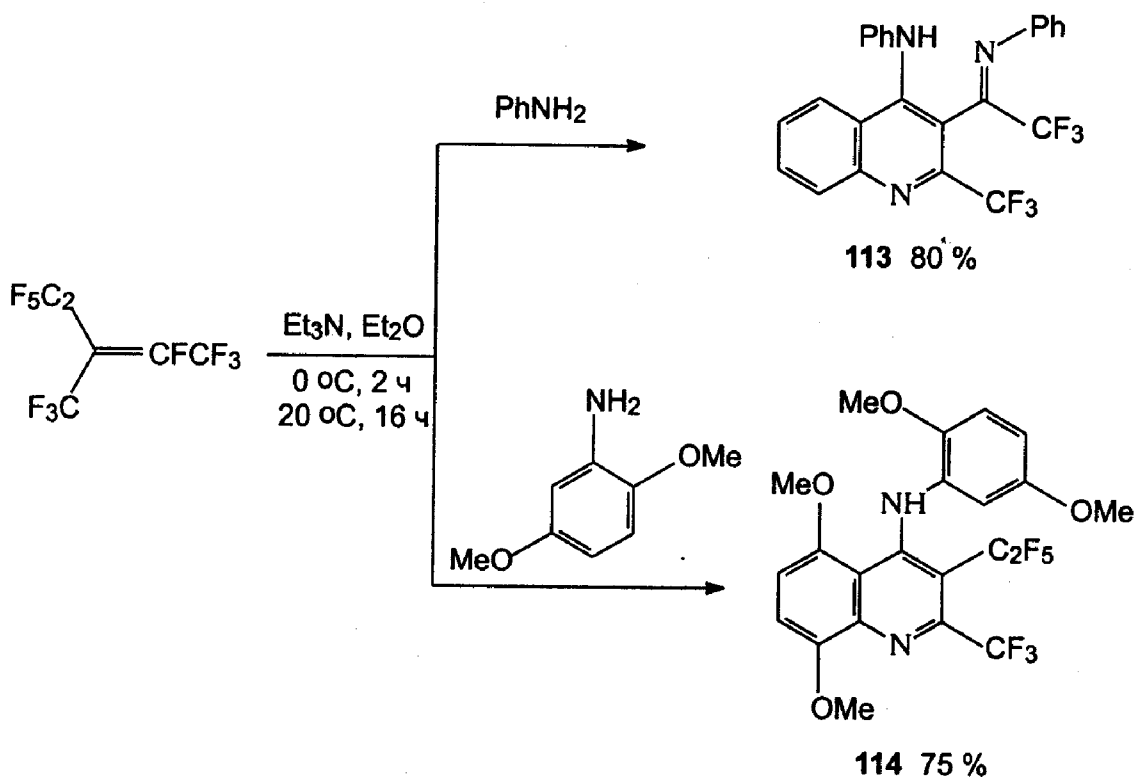
Взаимодействие перфтор-5-азанон-4-ена с амидинами и 2-аминобензимидазолом протекает с формированием шестичленного гетероцикла и получаются 2,4-бис(гептафторпропил)-6-фенил-[1,3,5]триазин, 2,4-бис-(гептафторпропил)-6-метил-[1,3,5]триазин и трициклическое соединение 2,4-бис(гептафторпропил)бенз-[4,5]имидазо[1.2-а][1,3,5]триазин [126].



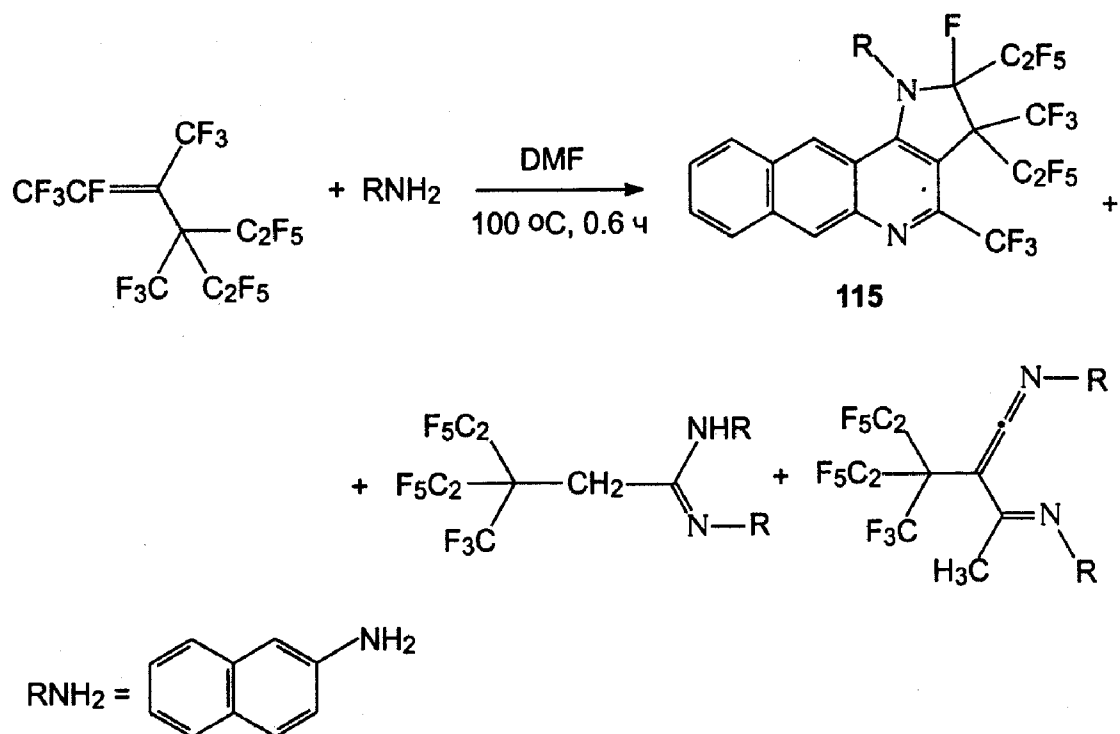
Ароматические первичные амины проявляют не только бинуклеофильные свойства, в соответствии с аминогруппой, но и свойства C,N-бинуклеофилов. Их реакции с интернальными перфторолефинами приводят к производным хинолина [122, 157, 158]. Так, взаимодействие анилина с 2Н-гептафторбут-2-еном дает фенил(2-трифторметилхинолин-4-ил)амин [58], а с тримером тетрафторэтилена — 2-трифторметил-3-(1-N-фенилимино-2,2,2-трифторэтил)-4-(N-фениламино)хинолин [122].



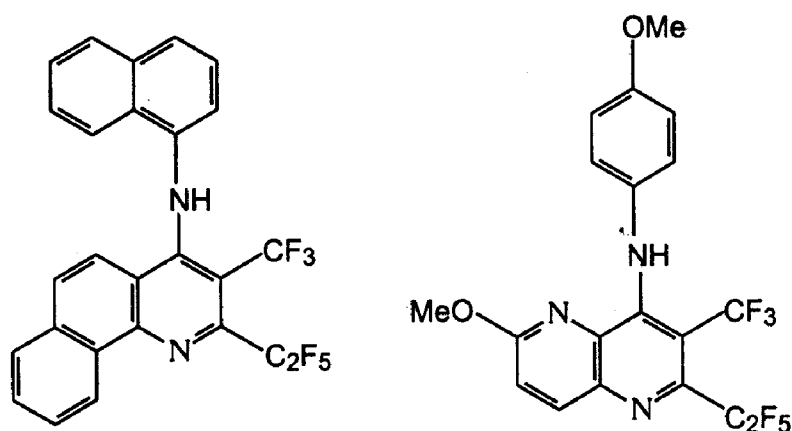
Реакция тримера тетрафторэтилена с анилином или 2,5-диметоксианилином приводит к образованию 2-трифторметил-3-(1-N-фенилимино-2,2,2-трифторэтил)-4-(N-фениламино)хинолина **113** (структура подтверждена рентгеноструктурным анализом) и 2-трифторметил-3-пентафторэтил-4-(N-2,5-диметоксифенил)амино-5,8-диметоксихинолина **114** с выходом 80 и 75 % соответственно [122].



Взаимодействие пентамера тетрафторэтилена и β-нафтиламина приводит к образованию соединения **115**.



Перфтор-2-метил-2-пентен в реакции с α -нафтиламином дает 1-азафенантрен, а с 2-метокси-5-аминопиридином — производное [1,5]нафтиридина [157].



Высказывалось предположение о том, что для ароматических аминов наличие в бензольном кольце электронодонорных заместителей способствует образованию производных хинолина. Действительно, установлено, что при реакции перфтор-2-метил-2-пентена с 2,4-диметоксианилином получается 4(2,4-диметоксианилино)-6,8-диметокси-2-пентафторэтил-3-трифторметилхинолин [157].

При реакции перфтор-2-метил-2-пентена с анилином в отсутствие основания или при наличии триэтиламина образуется [2-пентафторэтил-3-трифторметилхинолин-4-ил]фениламин 116, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 4) [159].

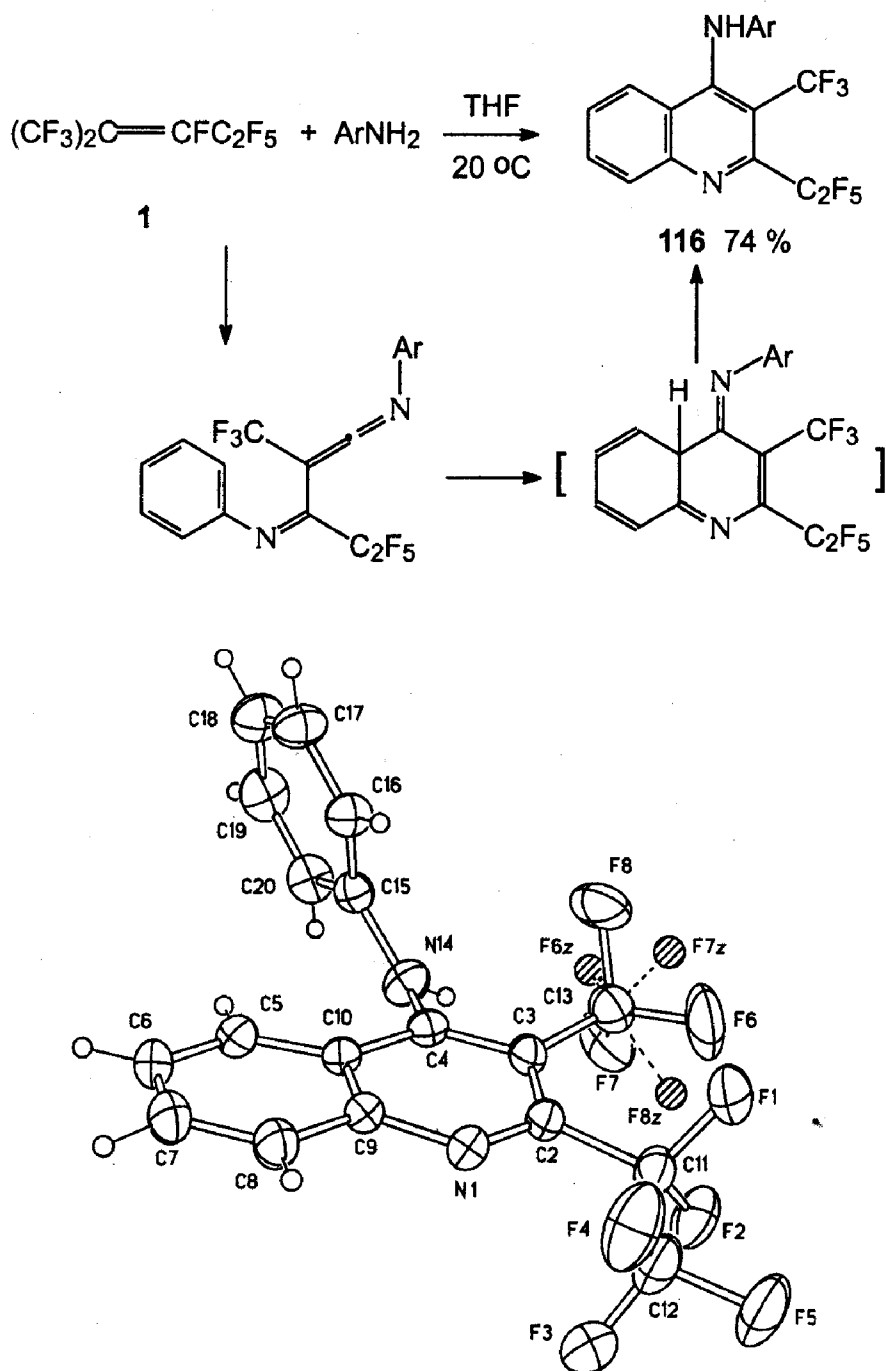
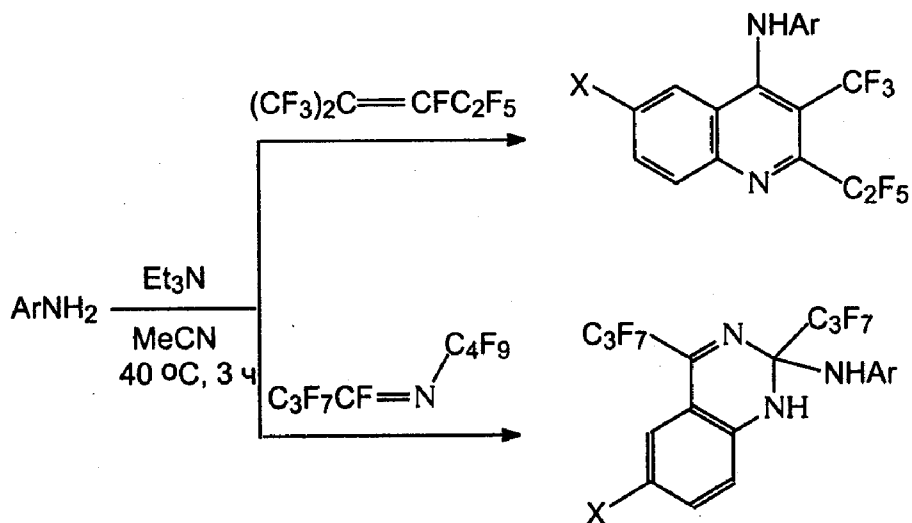


Рис. 4. Структура (2-пентафторэтил-3-трифторметилхинолин-4-илфенил)амин 116.

Однако ясность в этом вопросе отсутствует. Например, реакция октафтор-3,4-бис(трифторметил)-гекса-2,4-диена с анилином дает 1-фенилтетракис(трифторметил)-1Н-пиррол [80], а не ожидаемый 2,3,4,5-тетракис-(трифторметил)-1Н-бензо[*b*]азетин.

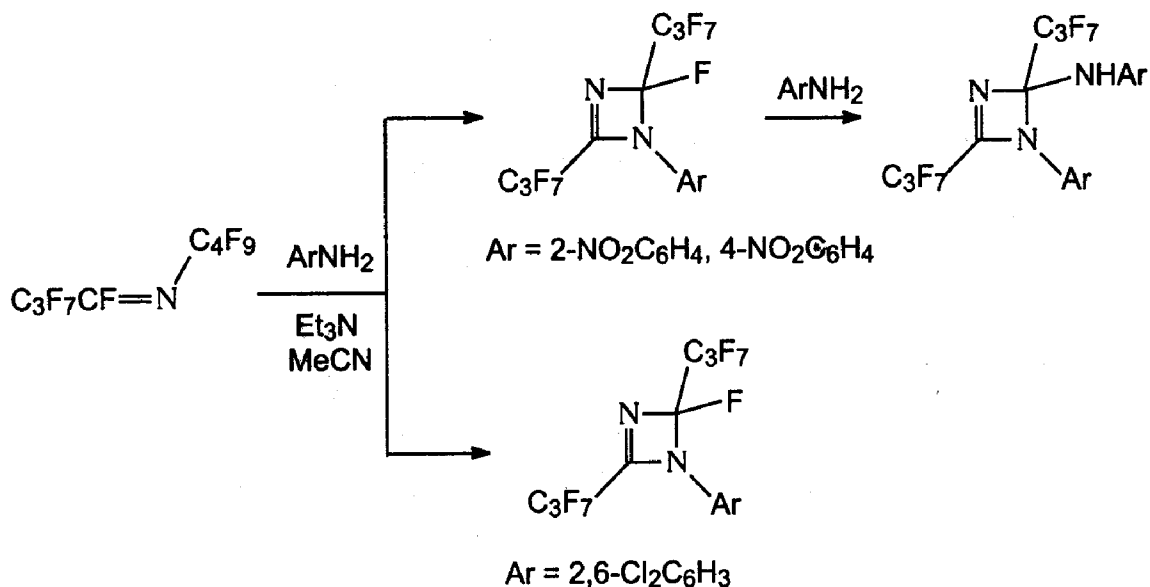
Показано [94], что перфтор-2-метил-2-пентен и перфтор-5-азанон-4-ен гладко реагируют с двумя молями анилина, 4-фторанилина и 4-метоксианилина в присутствии трех молей Et_3N в ацетонитриле с образованием производных

хинолина и пириимидина. Структура [2-пентафторэтил-3-трифторметилхиолин-4-ил]фениламина подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.



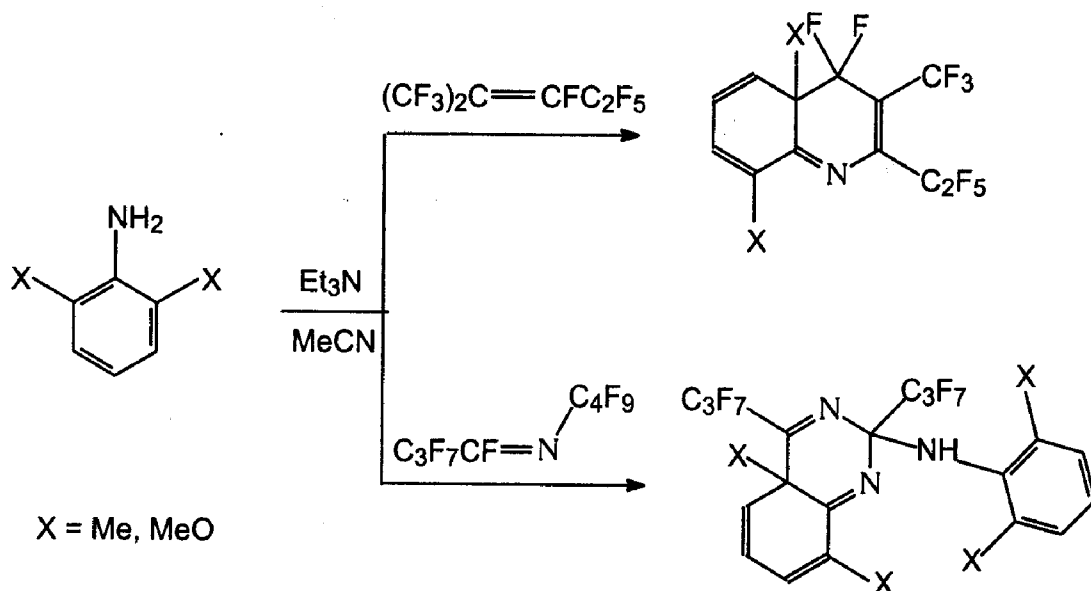
$\text{XAr} = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Введение нитрогруппы и атомов фтора в бензольное кольцо существенно понижает нуклеофильные свойства С-анионного центра по сравнению с N-анионом, и имеет место образование производных диазетина.



В случае реакций перфтор-5-азанон-4-ена с 2,6-диметиланилином имеет место атака по атому углерода новой связи $\text{N}=\text{C}$, приводящая к образованию 6-членного гетероцикла — производного дигидрохинолина. Если в 2,6-положениях бензольного кольца анилина находятся электронодонорные заместители (Me , MeO), то возможна циклизация С-анионным центром. Так, взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена и перфтор-5-азанон-4-ена с 2,6-димети-

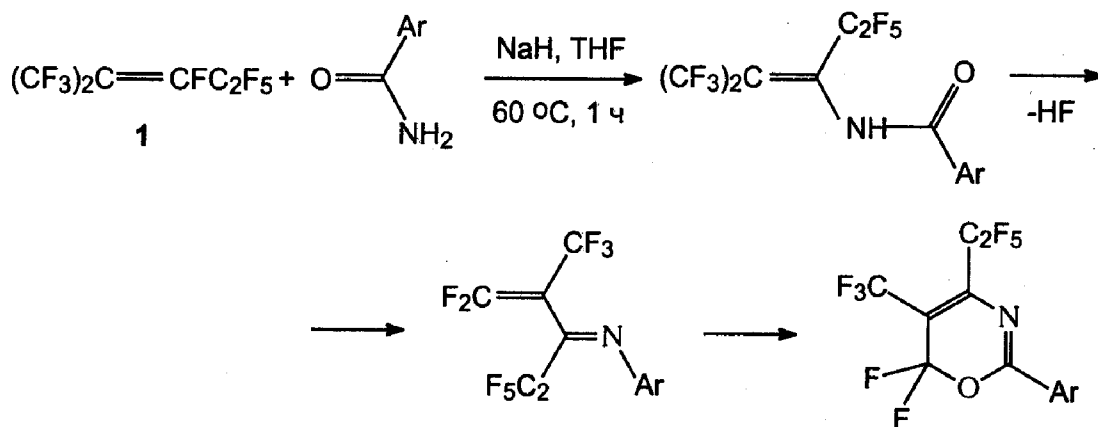
ланилином приводит к образованию производных дигидрохинолина и дигидрохинозалина соответственно.



Таким образом, анилины с электронодонорными заместителями в бензольном кольце дают производные хинолина, тогда как с электроноакцепторными или галоидами в *орто*-положениях способствуют образованию 4-членных гетероциклов.

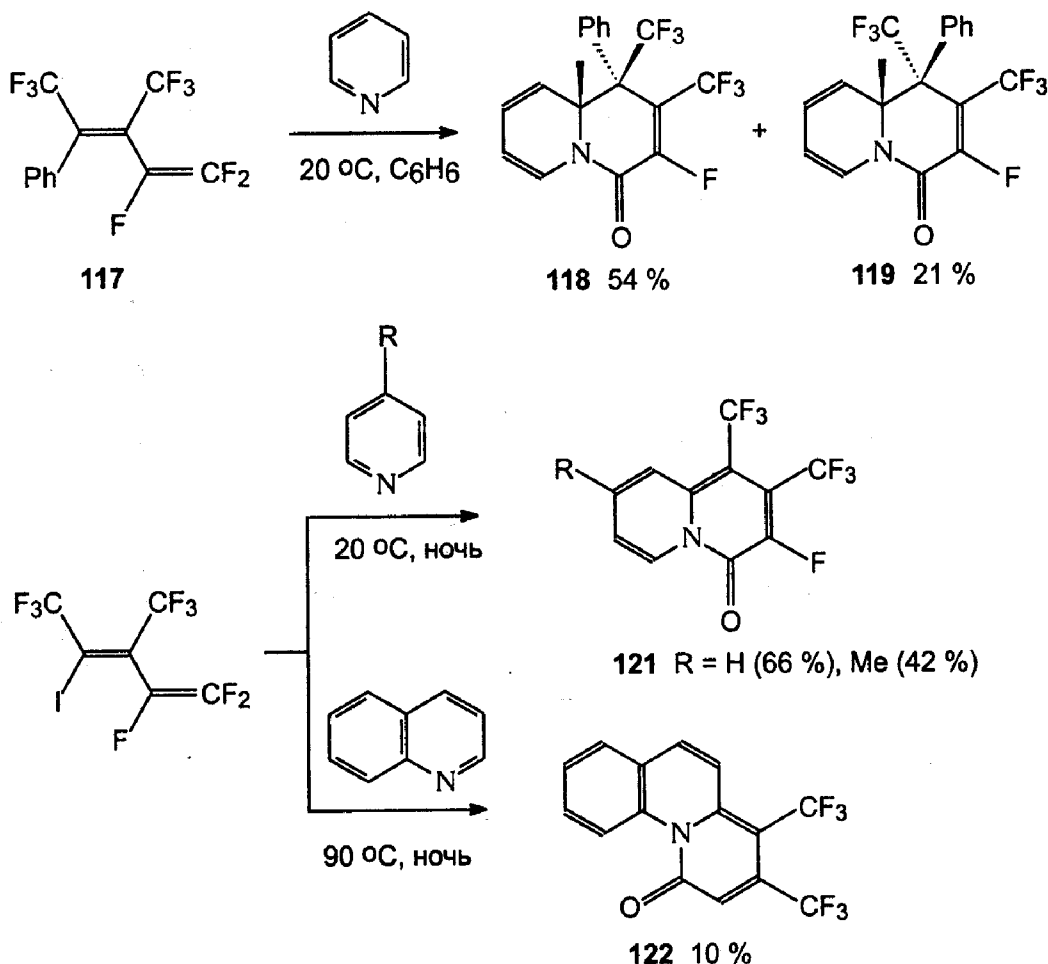
Кажется, возможно выяснить подходящие условия реакции, которые могут вести к формированию специфического соединения и с помощью различного вида нуклеофилов. Эти реакции могут представлять собой потенциально полезный путь к фторированным гетероциклическим соединениям.

Амиды производных бензойной кислоты являются эффективными N-нуклеофилами в присутствии гидроксида натрия в тетрагидрофуране. При реакции перфтор-2-метил-2-пентена с бидентатным нуклеофилом типа натриевой соли амида бензойной кислоты образуется 6,6-дифтор-4-пентафторэтил-2-арил-5-трифторметил-6Н-[1,3]-оксазин с умеренным выходом [160].

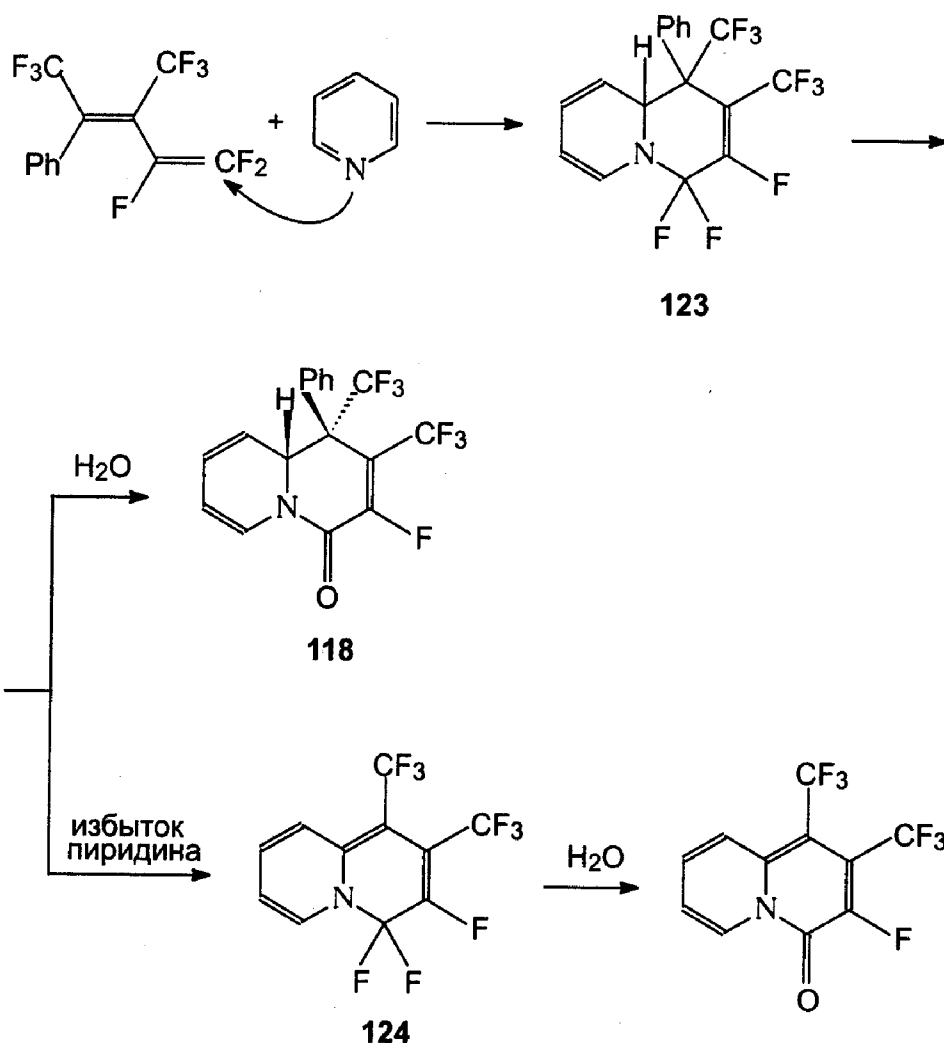


Ar = Ph (66 %), 4-NO₂C₆H₄ (37 %),
4-MeOC₆H₄ (30 %), MeC₆H₄ (21 %)

Пиридин и его производные реагируют с 1,3-пентадиенами с образованием циклических продуктов. Подобную циклизацию наблюдали авторы [161], которые показали, что при реакции (Z)-1,1,2,5,5,5-гексафтор-4-фенил-3-трифторметил-1,3-пентадиена **117** с пиридином получаются [1S,9aR]- и [1S,9aS]-3-фтор-9a-гидро-1,2-бис(трифторметил)-1-фенил-4H-хинолизин-4-оны **118** и **119** с выходами 54 и 21 % соответственно. Структура соединений подтверждена рентгеноструктурным анализом. Подобно этому реакция (Z)-1,1,2,5,5,5-гексафтор-4-иодо-3-трифторметил-1,3-пентадиена **120** с 4-замещенными пиридина дает производное 4H-хинолизин-4-она **121**, а с хинолином — производное **122**.

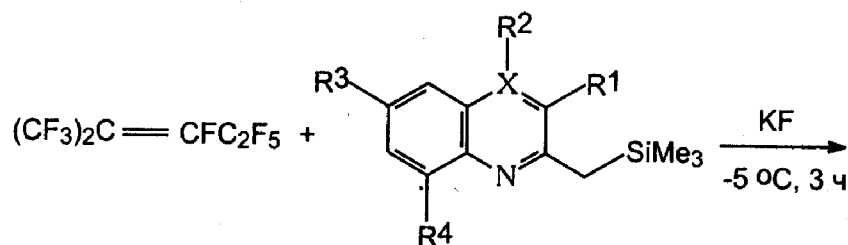


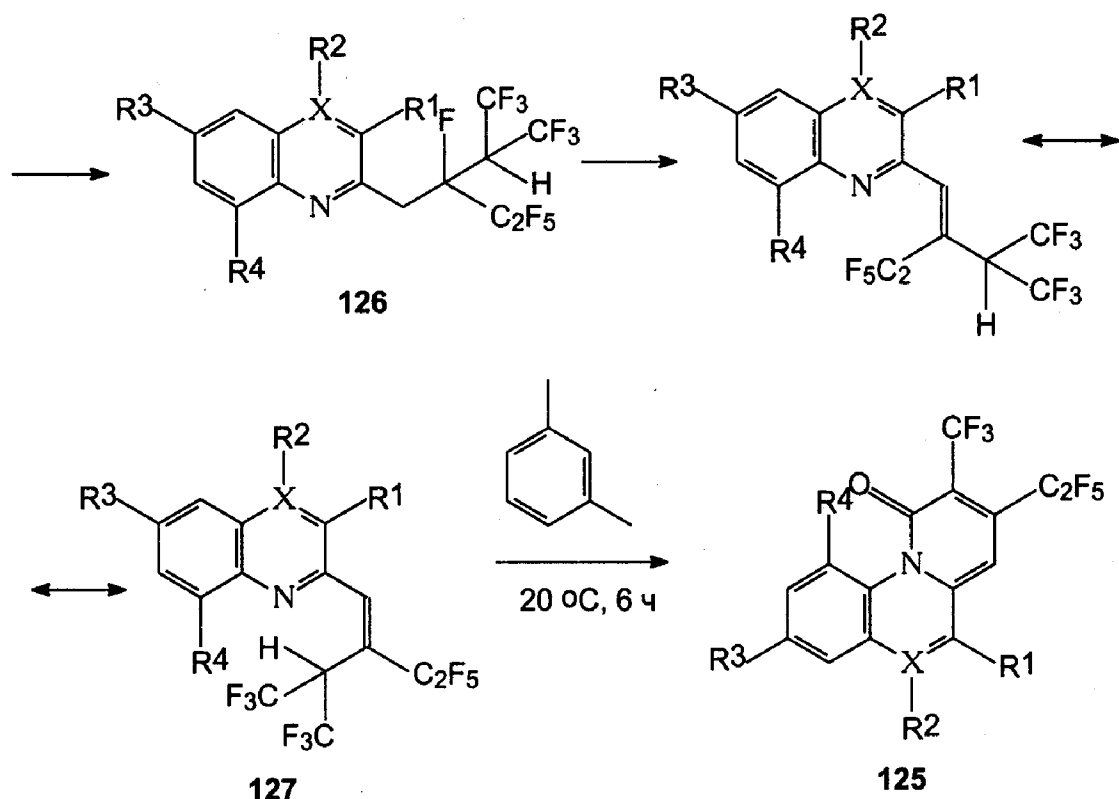
Нам представляется следующий путь протекания этого процесса. Первоначально происходит атака N-нуклеофила по атому углерода терминальной кратной связи с образованием внутренней соли, которая стабилизируется элиминированием аниона фтора из фрагмента α -CF₂, что приводит к соединению **123**, гидролиз которого дает соединения **118** и **119**. В случае избытка пиридина имеет место отщепление бензола с образованием соединения **124**, гидролиз последнего приводит к образованию соединения **121**.



Этот подход позволяет получать различные гетероциклические соединения с использованием в качестве предшественников интернальных перфторолефинов или систем с сопряженными двойными связями. Можно надеяться, что число примеров практического применения этого подхода будет возрастать и новая информация позволит сделать более глубокие обобщения.

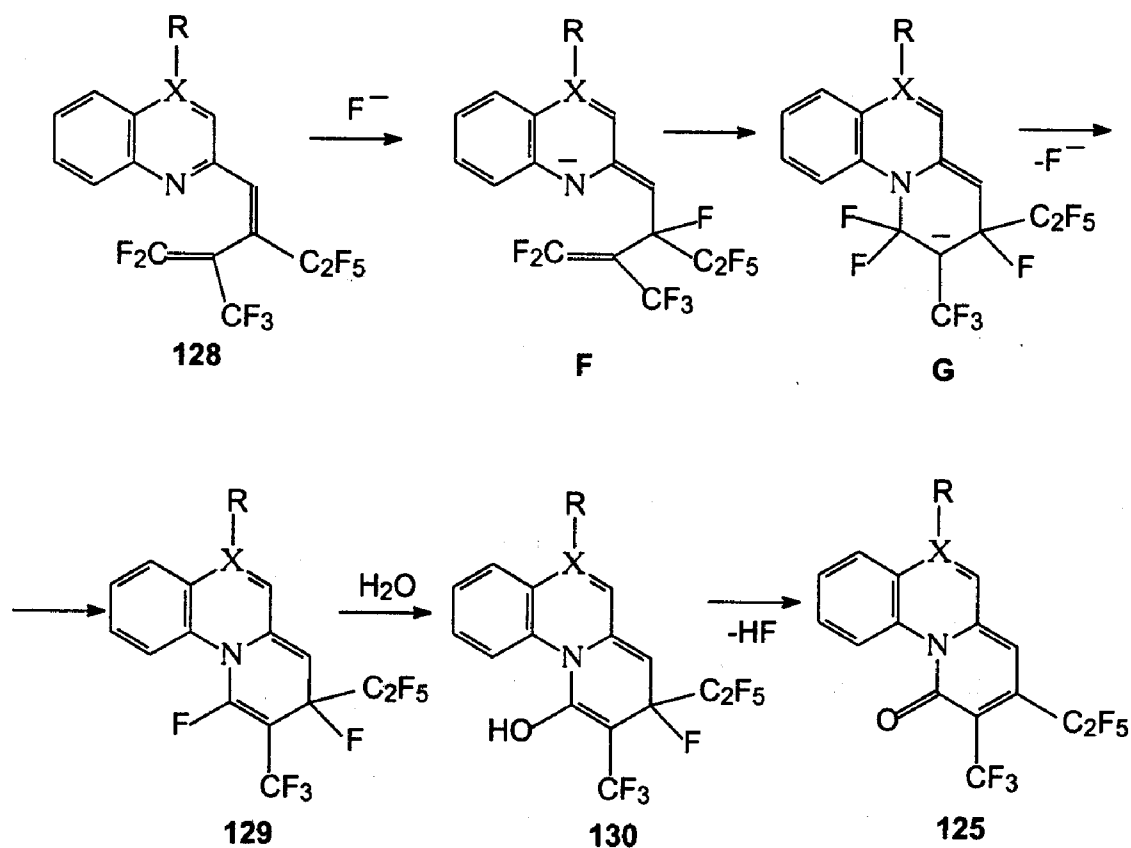
При взаимодействии перфтор-2-метил-2-пентена с 2-хинолинметильным анионом, генерируемым из 2-(триметилсилилметил)хинолина при действии каталитических количеств тетрабутиламмонийфторида или KF, с выходом 36 % (93 %) получается 3-пентафторэтил-2-трифторметил-пиридо[1,2-а]хинолин-1-он **125** [162].



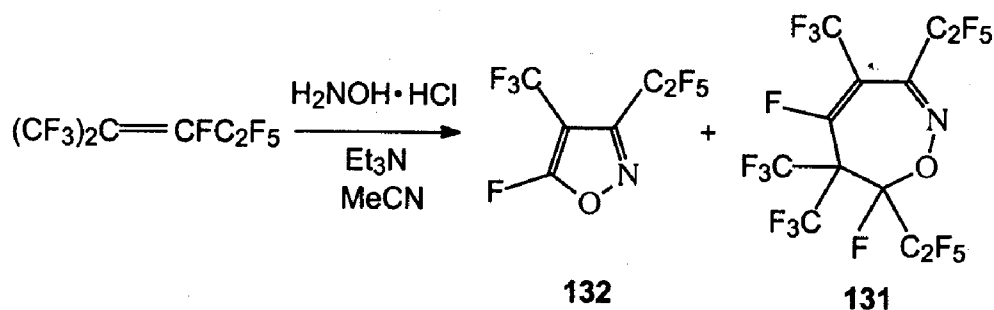


X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
C	H	H	H	H	93
C	H	Me	H	H	92
C	H	H	Me	H	83
C	H	H	Cl	H	90
C	H	H	H	Cl	86
N	Me	—	H	H	35

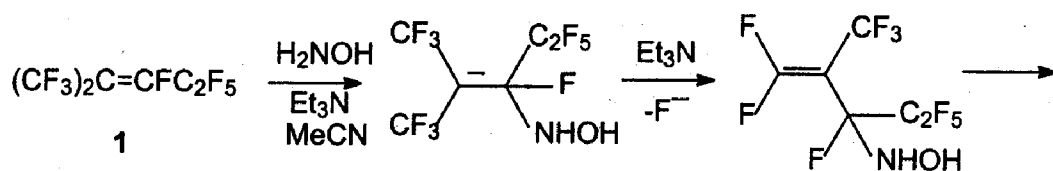
Реакция протекает через образование промежуточного аддукта **126** и смеси E/Z-изомерных алкенов **127** (для R¹=R²=R³=R⁴=H, выход 29 и 11 % соответственно). Олефины под действием оснований (вода, Na₂CO₃, NaOH) в тетрагидрофуране (ксилоле) за счет внутримолекулярной циклизации превращаются в продукт реакции. Авторы не дают трактовки пути протекания процесса. Можно полагать, что реакция протекает по следующей схеме: под действием оснований на олефины происходит элиминирование фтористого водорода и образование соединения **128**, содержащего терминальную двойную связь. Последующее присоединение аниона фтора по интернальной кратной связи приводит к генерации гетероаниона **F**, вступающего во внутримолекулярную циклизацию с затрагиванием активной терминальной двойной связи. Стабилизация карбаниона **G** протекает за счет элиминирования фторид-иона и образования соединения **129**, имеющего кратную связь с подвижным атомом фтора. При действии воды на соединение **129** происходит замещение этого атома фтора с образованием соединения **130**, которое при кипячении в ксилоле отщепляет фтористый водород, давая конечное соединение **125**.

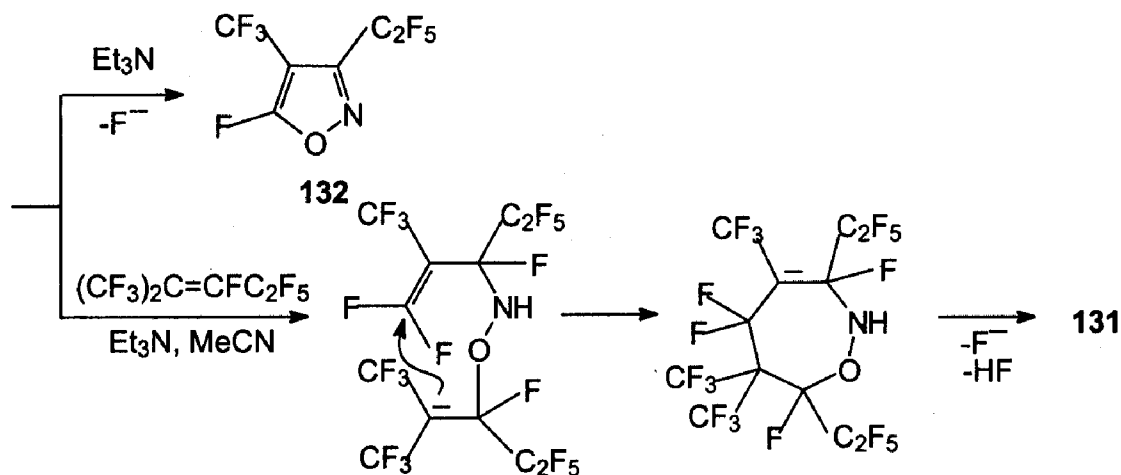


При взаимодействии перфтор-2-метил-2-пентена с гидроксиламином главным продуктом реакции является соединение **131**, тогда как ожидаемое соединение **132** получается с низким выходом [163].



Это можно объяснить участием в процессе двух нуклеофильных центров гидроксилamina.

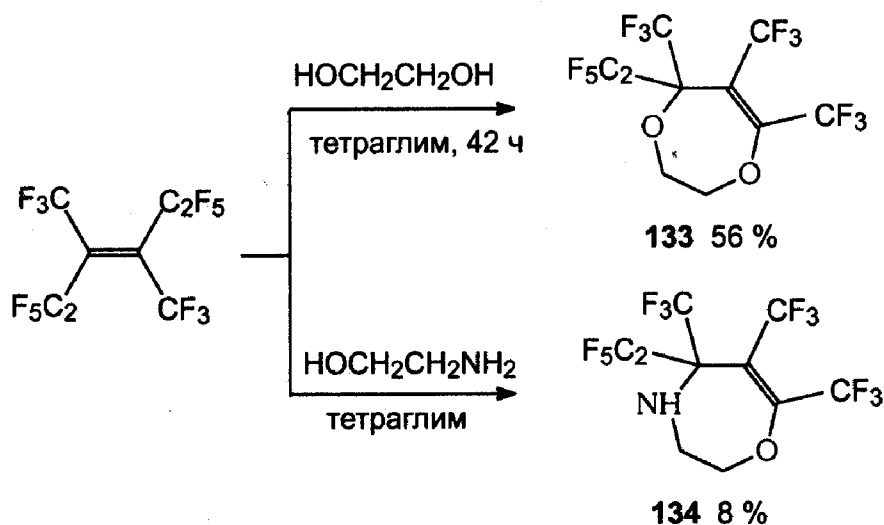




Приведенные примеры показывают возможности получения различных гетероциклических соединений с перфторалкильными группами при использовании бифункциональных нуклеофилов в реакциях перфторолефинов с участием их двойных связей.

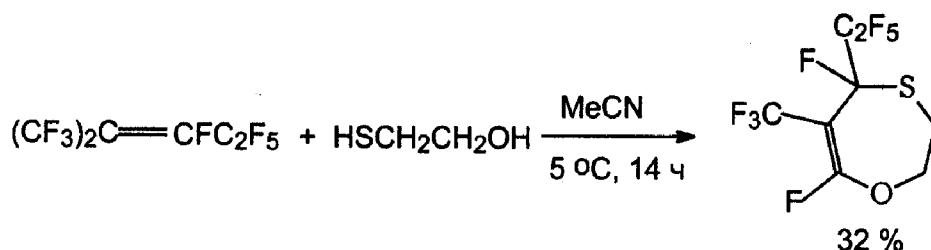
2.2.5. Семичленные циклы с большим числом гетероатомов, получаемые на основе интернальных перфторолефинов

Чемберс с сотрудниками [164] обнаружили, что при взаимодействии перфтор-3,4-диметилгекс-3-ена с этиленгликолем в тетраглиме образуется 7-членный гетероцикл 5-пентафторэтил-5,6,7-трис-(трифторметил)-1,4-диоксациклогепт-6-ен **133**, а с этаноламином — 5-пентафторэтил-5,6,7-трис(трифторметил)-1-окса-4-азациклогепт-6-ен **134**.



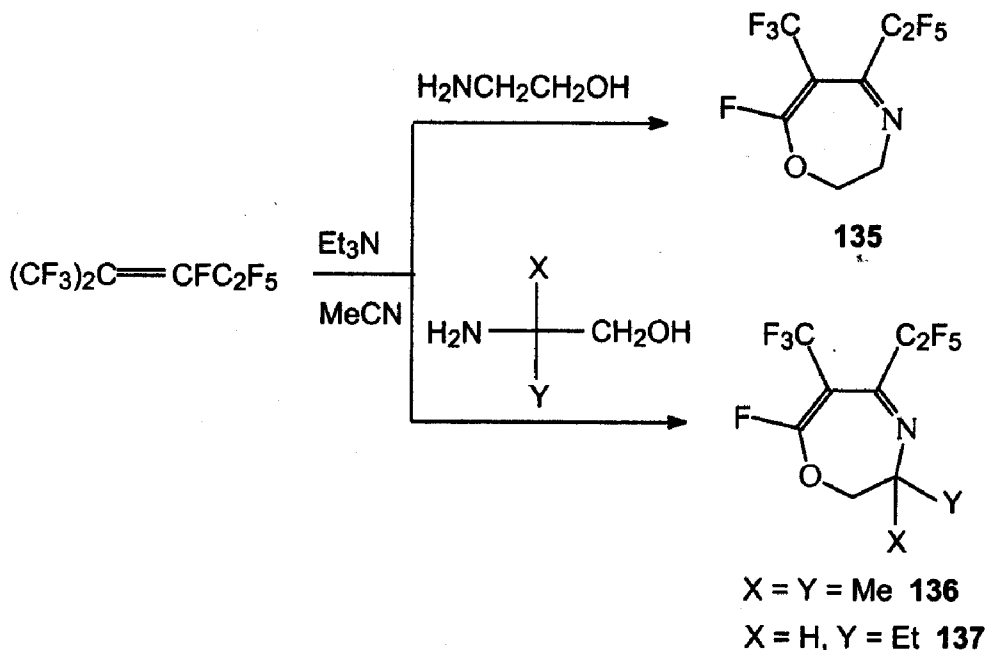
Подобная картина наблюдается и для других перфторолефинов. Так, обработка перфтор-2-метил-2-пентена 2-меркаптоэтанолом в ацетонитриле в присутствии поташа привела к образованию 5,7-дифтор-5-пентафторэтил-6-трифторметил-3,5-дигидро-2Н-[1,4]-оксатиепина [142, 165], а не изомерного ему 5,5-дифтор-6-трифторметил-6-(пентафторэтил)-1,4-оксатиенпина-6 [83]. Это связано, по-видимому, с тем, что при атаке S-нуклеофила анион в большей степени стабилизируется путем элиминирования винильного атома фтора, так

как образующийся при этом промежуточный анион энергетически более выгоден за счет сопряжения неподеленной электронной пары атома серы и двойной связи по сравнению с изомерным анионом. Полученное соединение представляет интерес для синтеза лекарственных средств и препаратов сельскохозяйственного назначения.



Подобная картина имеет место и для других бифункциональных O- и S-нуклеофилов (2-меркаптоэтанол, дитиогликоль, глицидол, 1,2-пропиленгликоль).

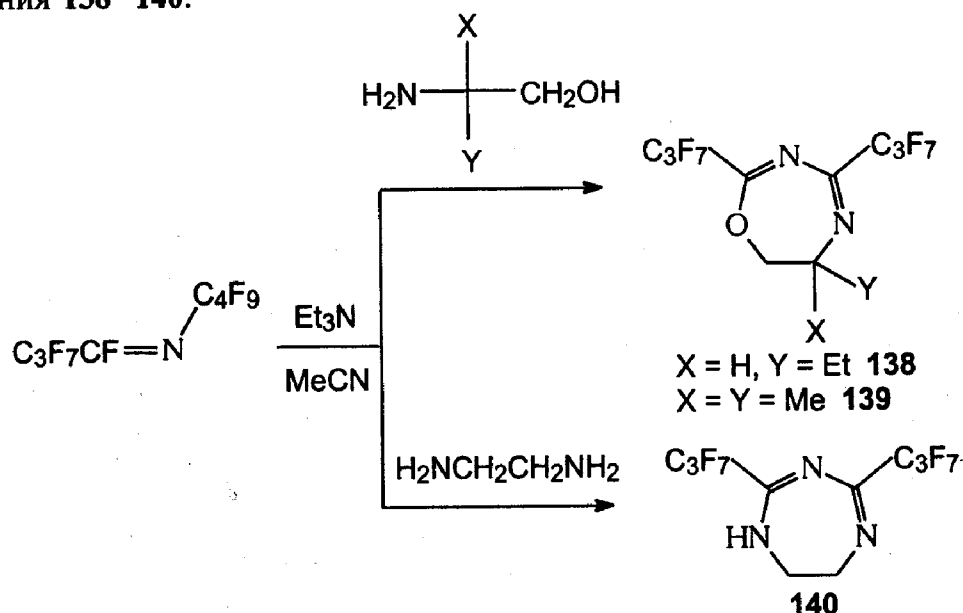
Моноэтаноламин реагирует с перфтор-2-метил-2-пентеном в присутствии триэтиламина с образованием 7-фтор-5-пентафтор-этил-6-трифторметил-2,3-дигидро[1,4]оксазепина **135** [163]. В случае наличия в β -положении к аминогруппе объемных заместителей атака по интернальной двойной связи затруднена по стерическим требованиям и происходит изомеризация интернального олефина под действием основания в терминальный олефин. Атака N-нуклеофильного центра моноэтаноламина протекает по атому углерода этой терминальной двойной связи и в качестве главного продукта образуется 5-фтор-3,3-диметил-7-пентафторэтил-6-трифторметил-2,3-дигидро[1,4]-оксазепин **136** и **137**.



Образование этих соединений можно объяснить следующим образом. Первоначальное присоединение O-нуклеофила по двойной связи ведет к генерации карбаниона, который стабилизируется путем отщепления фторид-иона из γ -положения фрагмента CF_2 и образования олефина, содержащего кратную связь в аллильном положении по отношению к первоначальному центру нуклеофильно-

го присоединения. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака вторым О- или N-нуклеофильным центром, затрагивающая атом углерода этой кратной связи, приводит к продукту циклизации. Здесь прослеживается роль промежуточно генерируемого весьма реакционноспособного терминального перфторолефина в направлении последующей О- и N-нуклеофильной атаки.

В случае взаимодействия перфтор-5-азанон-4-ена с производными моноэтаноламина и этилендиамином образуются 7-членные гетероциклические соединения **138–140**.



Так, при действии на перфтор-5-азанон-4-ен этилендиамина в присутствии триэтиламина образуется соединение **140**, структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 5) [163].

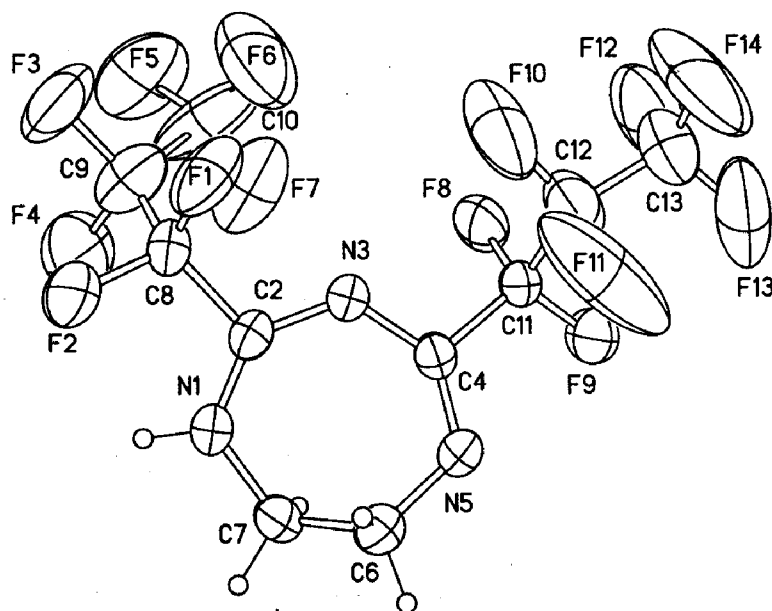
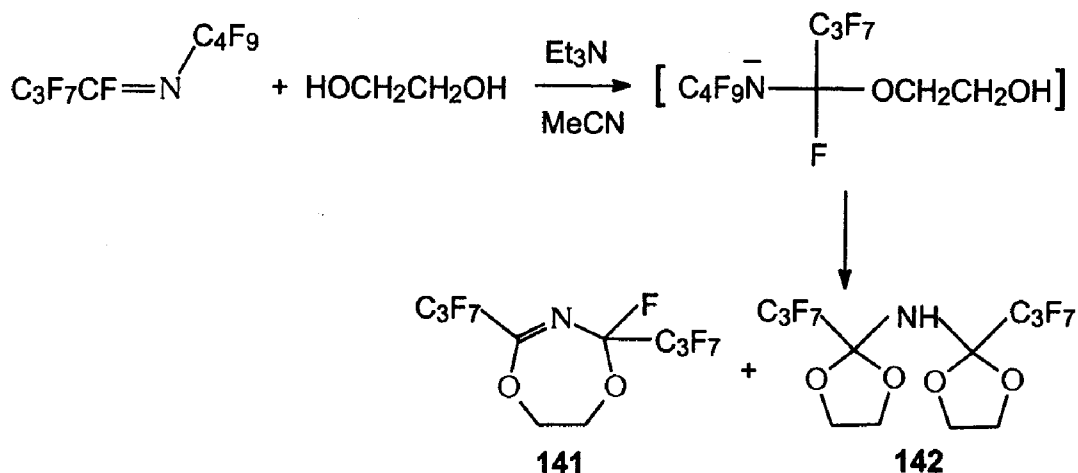
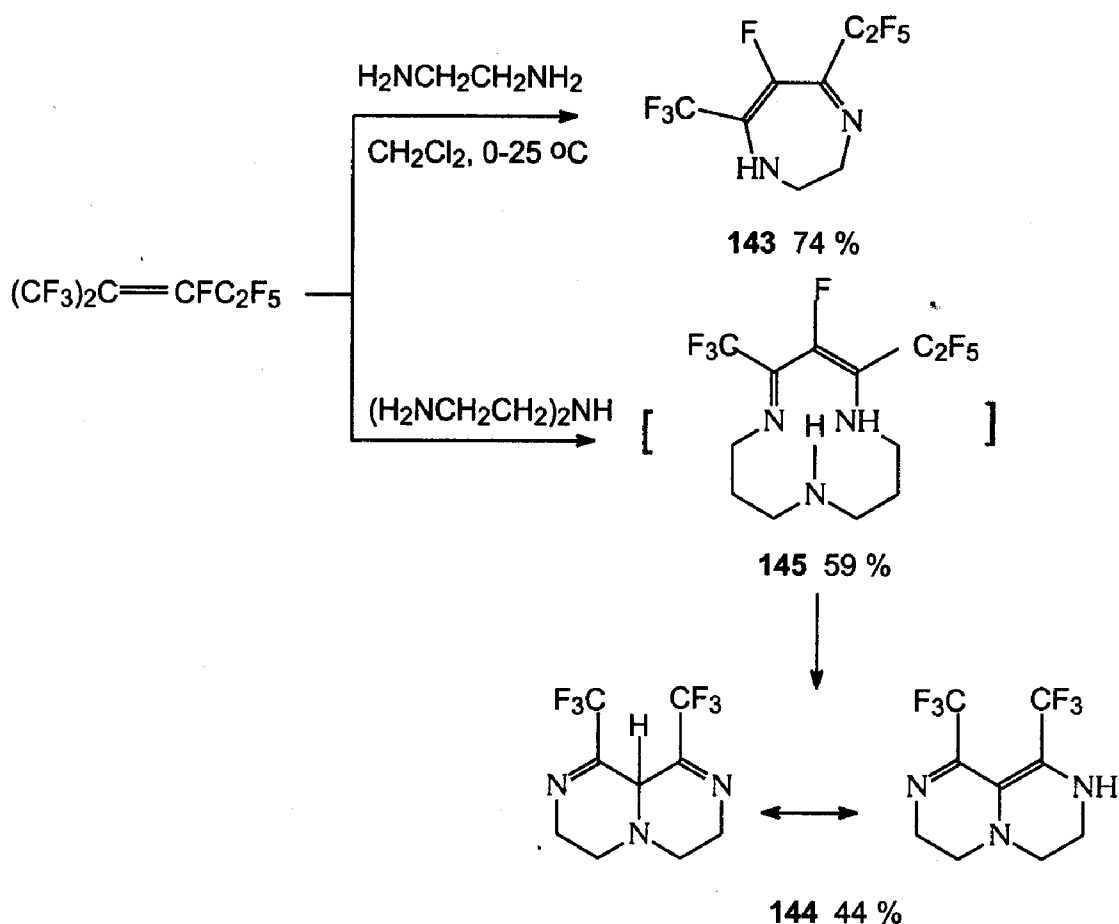


Рис. 5. Структура 2,4-бис(гептафторпропил)-6,7-дигидро-1H[1.3.5]тиазепин **140** по данным рентгеноструктурного анализа.

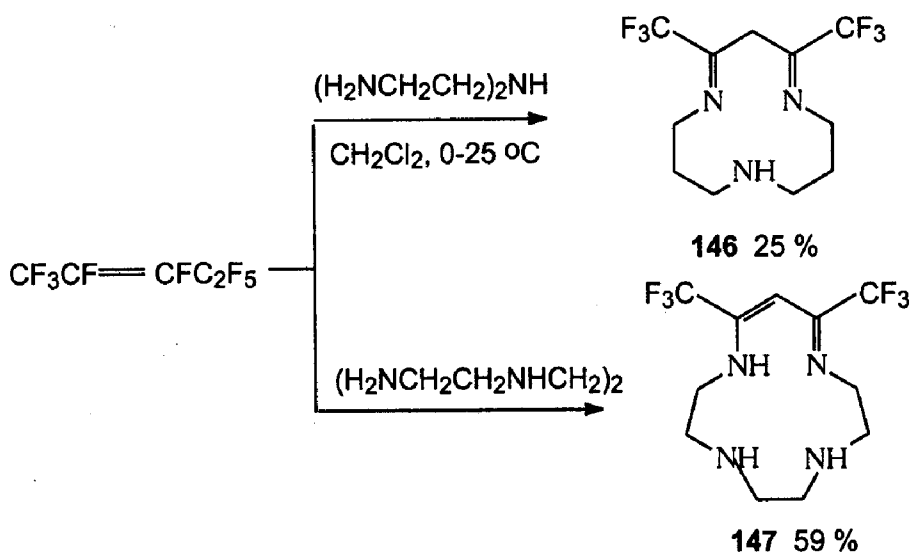
Более сложная картина имеет место при взаимодействии с этиленгликолем. В этом случае образуется смесь 5- **142** и 7-членных гетероциклов **141**.



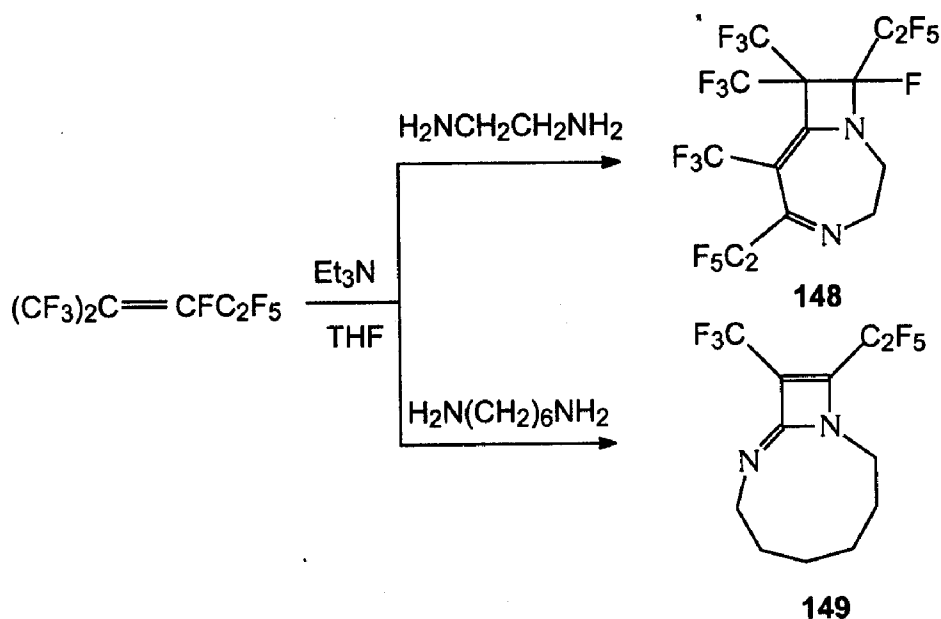
Подобным образом, вероятно, протекает реакция этилендиамина с перфтор-2-метил-2-пентеном, приводящая к образованию 5,7-бис(трифторметил)-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,4-дiazепина **143** [166, 167], а реакция диэтилен-триамина с ним дает неожиданно 1,9-бис(трифторметил)-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин **144**, строение которого подтверждено данными рентгеноструктурного анализа [168, 169].



Это соединение **144**, по-видимому, получается за счет внутримолекулярной реакции нуклеофильного замещения атома фтора аминогруппой этилендиаминового фрагмента в винилгалогенидной части молекулы первоначально образующегося макроциклического соединения **145**. В определенных условиях при реакции перфторпентена-2 с диэтилентриамином и триэтилентетраамином получают полиазагетероциклы — 2,4-трифторметил[10]-1,4-диен- N_3 **146** и 11,13-трифторметил-[13]-11,13-диен- N_4 **147** соответственно [167, 169, 170].



Взаимодействие перфтор-2-метил-2-пентена с этилендиамином в присутствии триэтиламина ведет к образованию 5,9-бис(пентафторэтил)-6,8-трис(трифторметил)-9-фтор-1,4-диазбицикло-[5.2.0]нона-4,6-диена **148**, а с гексан-1,6-диамином — 11-(пентафторэтил)-10-трифторметил-1,8-диазбицикло-[7.2.0]ундека-8,10-диена **149** [171]. Структура соединения **148** подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 6).



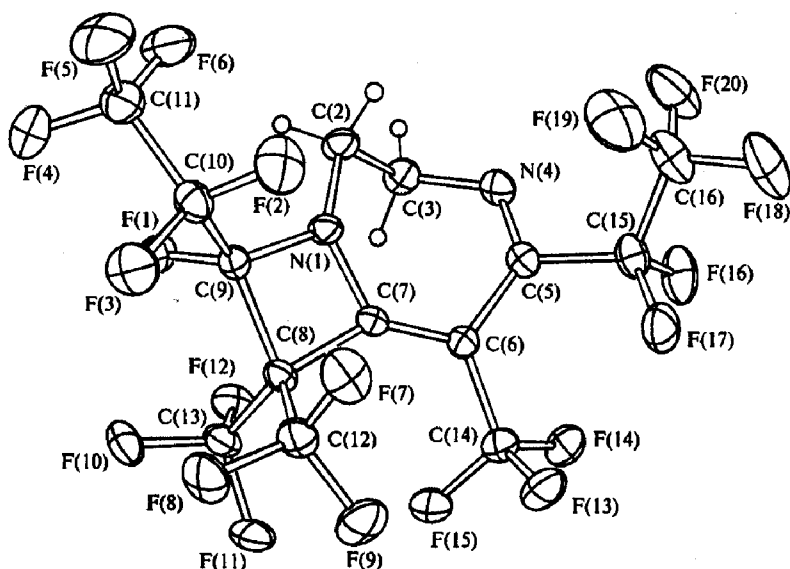
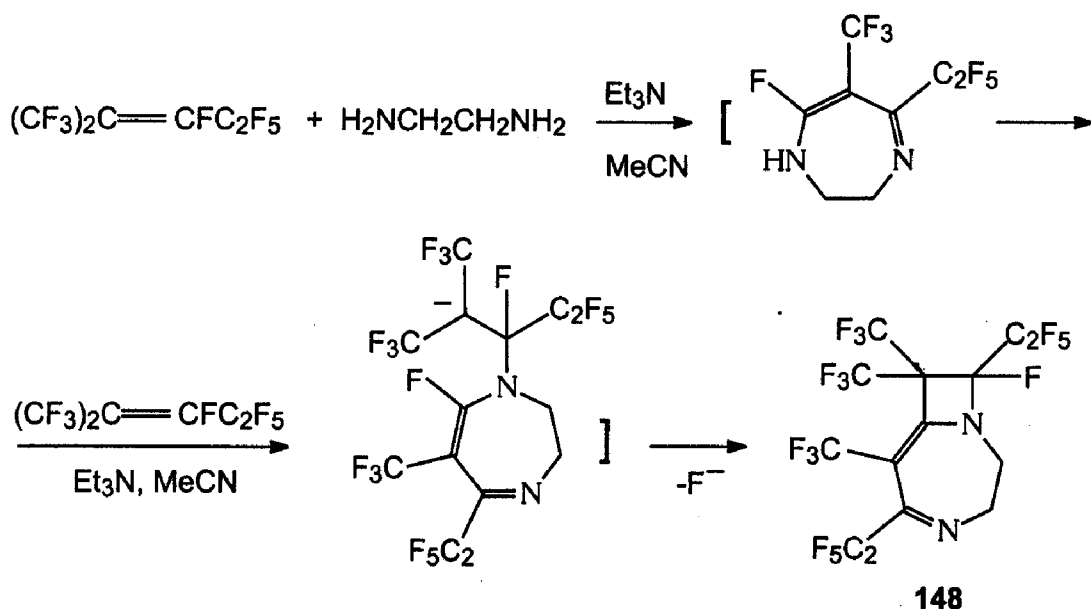


Рис. 6. Строение 9-фтор-5,9-бис(пентафторэтил)-6,8,8-трис(трифторметил)-1,4-диаза-бицикло[5.2.0]нона-4,6-диена **148**.

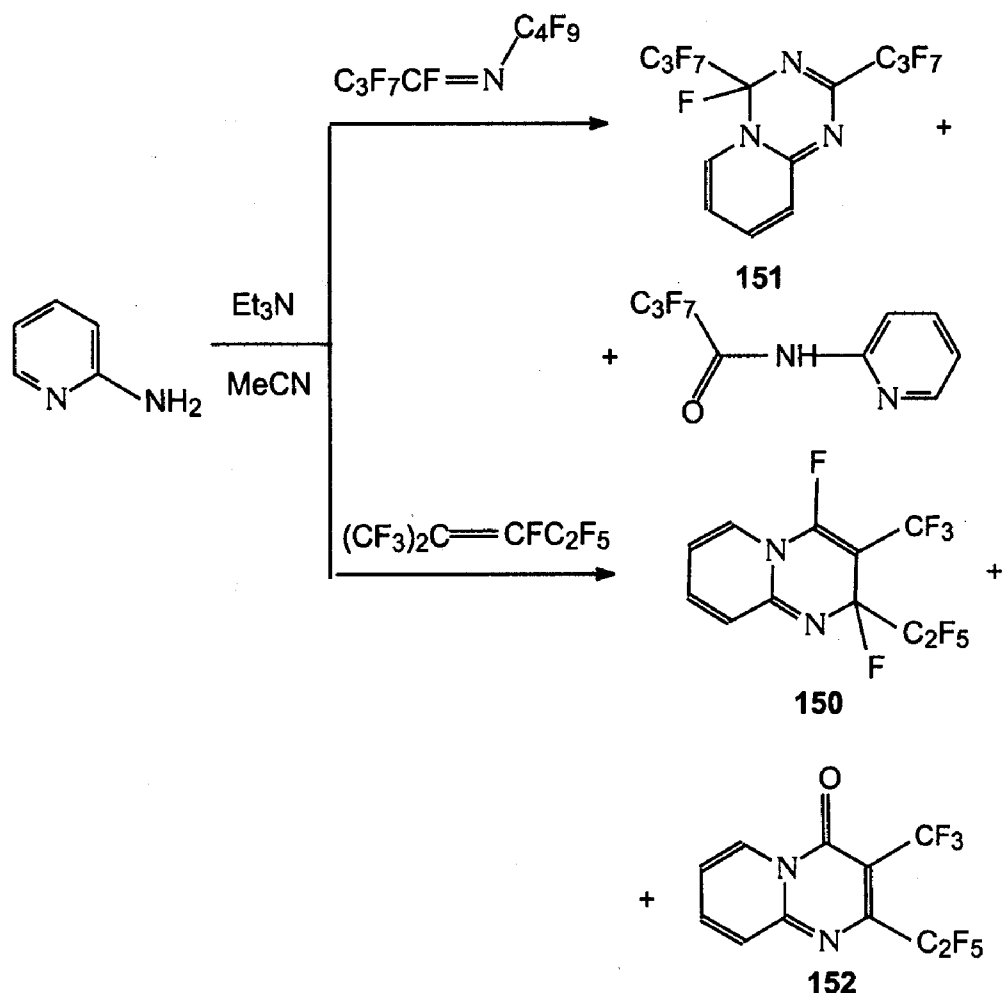
Образование соединения **148**, вероятно, протекает по следующей схеме:



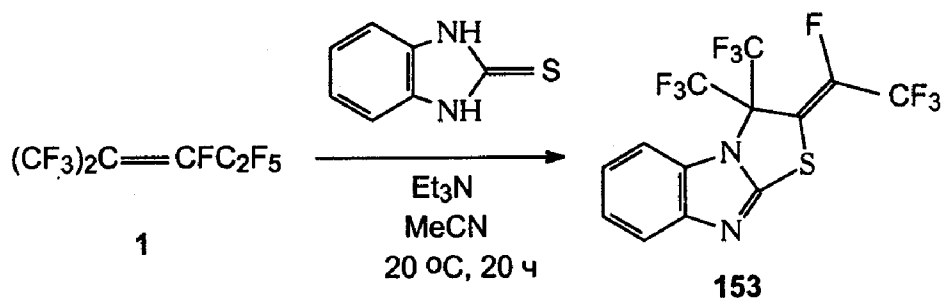
Обычно для построения пиридопиримидинового цикла используют реакции конденсации на основе амидинового фрагмента 2-аминопиридина и его производных с различными ацилирующими и алкилирующими агентами.

Реакции 2-аминопиридина с перфтор-2-метил-2-пентеном и перфтор-5-азанон-4-еном в присутствии триэтиламина приводят к образованию 2,4-дифтор-2-пентафторэтил-3-трифторметил-2Н-пиридо[1.2-а]пиримидина **150** и 2-фтор-2,4-бис(гептафторпропил)-2Н-пиридо[1,2-а][1.3.5.]триазина **151** соответственно. В соединении **150** атом фтора в положении 4 легко замещается на гидроксигруппу при стоянии во влажном воздухе с образованием 2-пента-

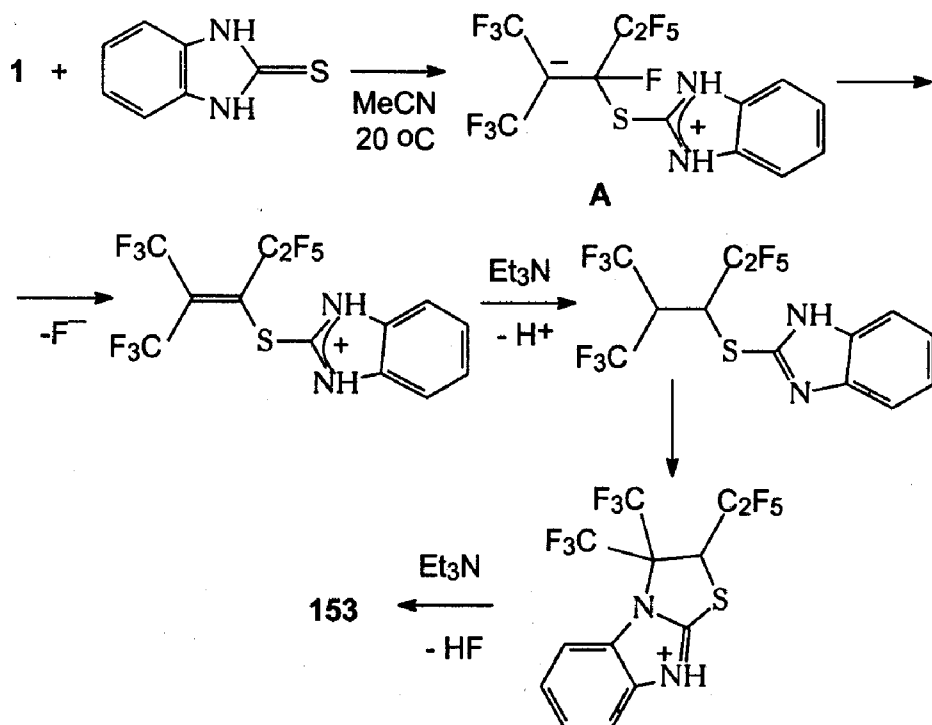
фторэтил-3-трифторметилпиридо[1.2-а]пиримидин-4-она **152**, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом [125].



При взаимодействии перфтор-2-метил-2-пентена и бензимидазолин-2-тиона в присутствии триэтиламина образуется (2E)-2-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-3,3-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло-[3,2-а]бензоимидазол **153**, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом [172, 173].



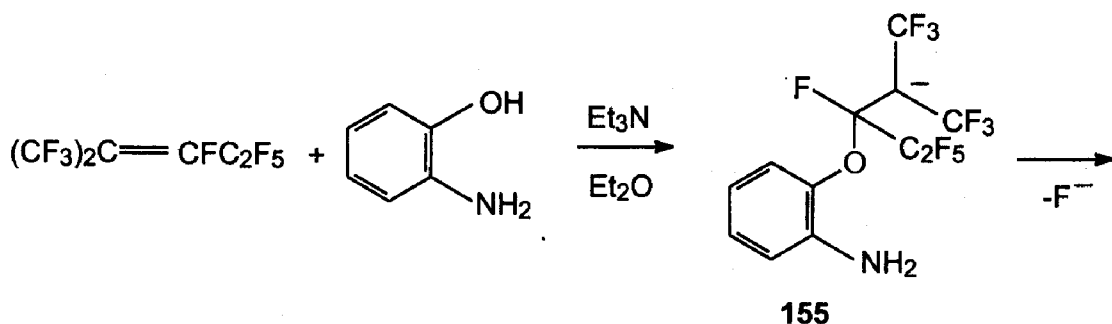
Реакция, вероятно, протекает по следующей схеме:

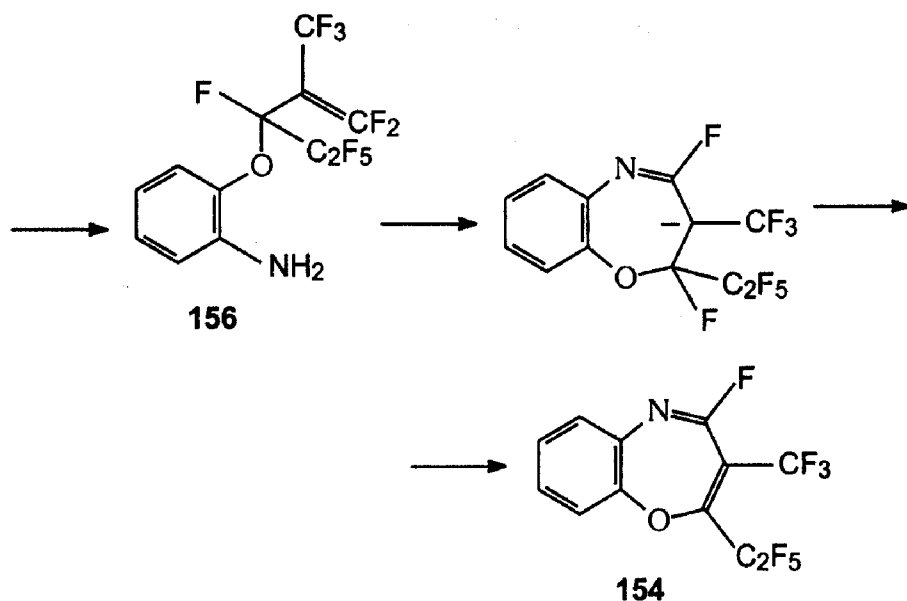


Можно полагать, что вначале, после добавления к соединению **1** бензимидазолин-2-тиона, образуется анион **A**, который депротонируется при добавлении триэтиламина к полученной суспензии, а возникший интермедиат претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию, приводящую к соединению **153**. Применение в качестве растворителя ацетонитрила также играет существенную роль из-за его малой склонности к переносу протона и низкой растворимости в нем бензимидазолин-2-тиона, что в совокупности позволяет получать сначала кинетический продукт **A**, а затем активировать второй нуклеофильный центр.

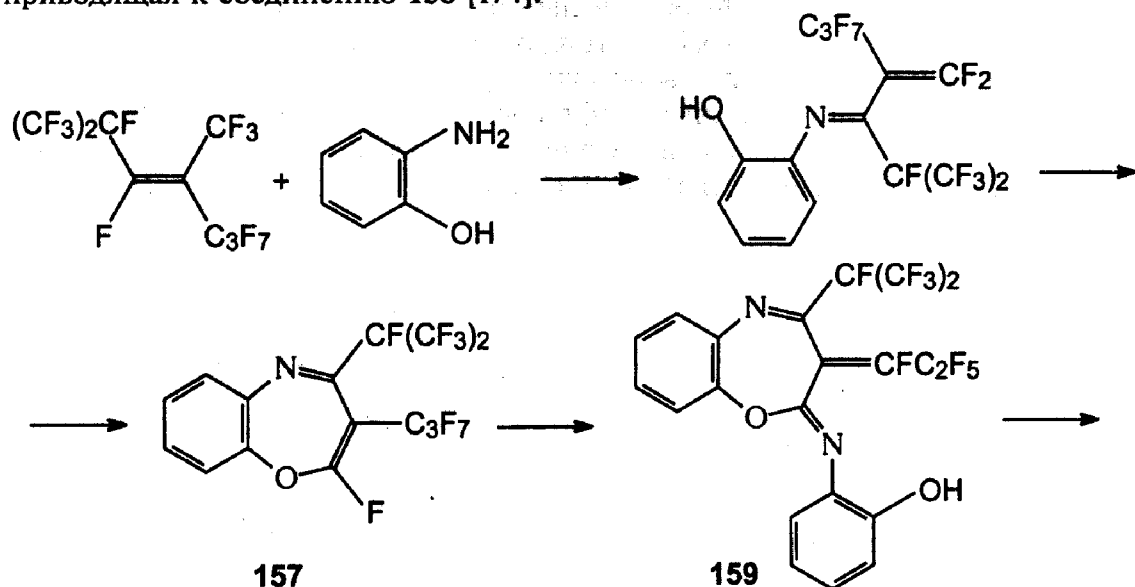
Взаимодействие интернальных перфторолефинов с такими нуклеофильными реагентами, как *орто*-дифункциональные бензолы ведет к формированию новых типов 5-, 7- и 9-членных бензогетероциклов. В этом случае используются апротонные биполярные растворители и триэтиламин.

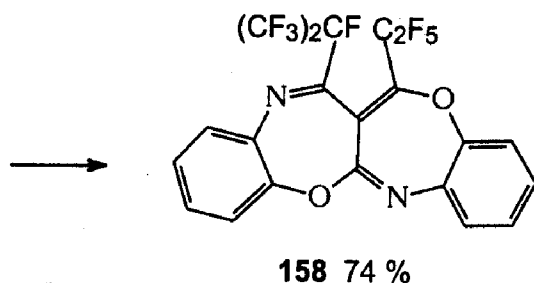
Взаимодействие интернальных перфторолефинов, например перфтор-2-метил-2-пентена с 2-аминофенолом в присутствии триэтиламина в диэтиловом эфире, дает 4-фтор-2-(пентафторэтил)-3-(трифторметил)-1,5-бензоазепин **154** [174].



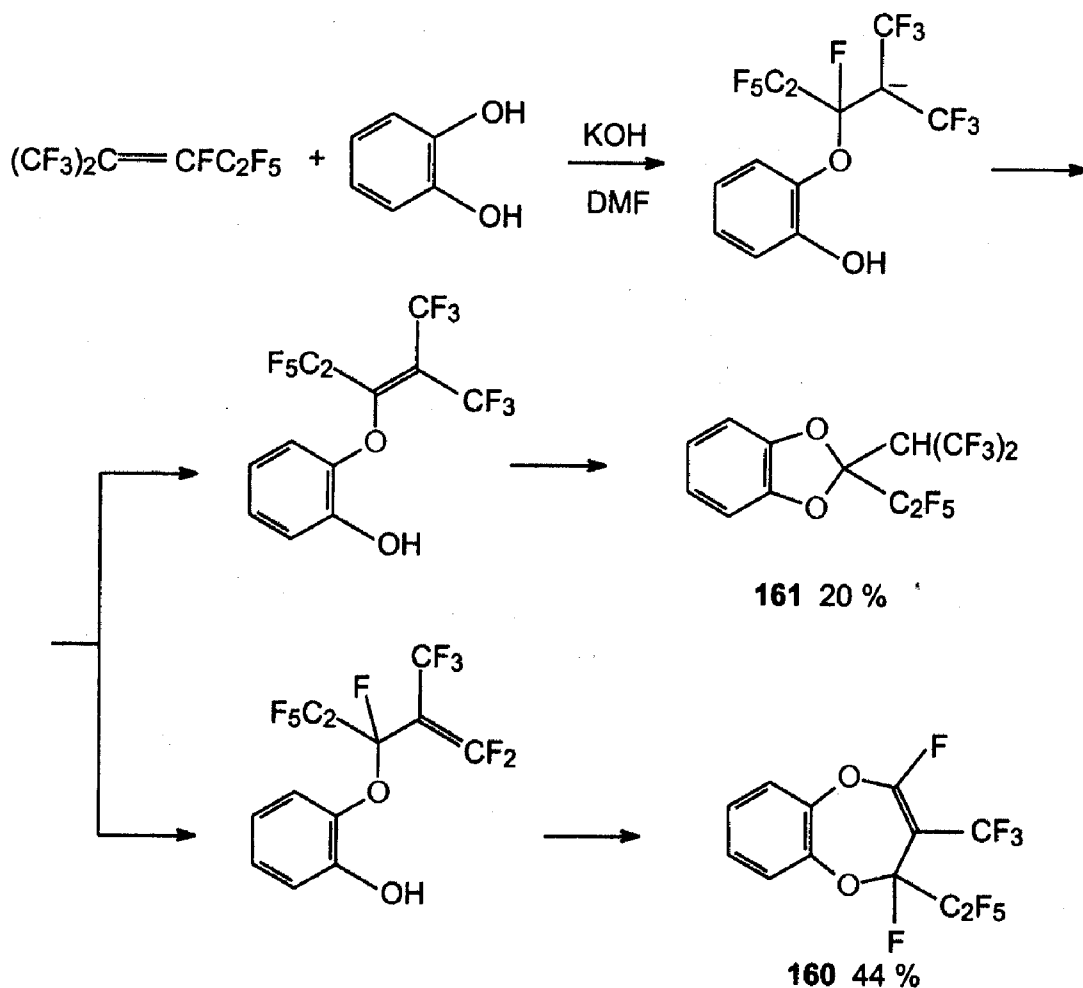


Авторы этой работы предлагают следующую схему превращений. На первой стадии реакции происходит О-нуклеофильная атака по атому углерода интернальной кратной связи с генерацией карбаниона **155**, стабилизация которого протекает за счет элиминирования аниона фтора из группы CF_3 и образования олефина **156**. Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация за счет действия N-нуклеофила по атому углерода терминальной кратной связи приводит к конечному продукту реакции **154**. Однако в случае перфтор-2,4-диметилгепт-3-ена при проведении реакции в отсутствие триэтиламина происходит образование не гетероцикла **157**, а 7-(перфторизопропил)-8-(пентафторэтил)-9,14-бензоазепин-[4,3-б]-1,6-бензоазепина **158**. Это обусловлено тем обстоятельством, что в получающемся первоначально соединении **157** содержится при кратной связи весьма подвижный атом фтора, который замещается под действием 2-аминофенола, давая соединение **159**. В нем происходит под действием О-нуклеофильного центра циклизация по интернальной кратной связи, приводящая к соединению **158** [174].



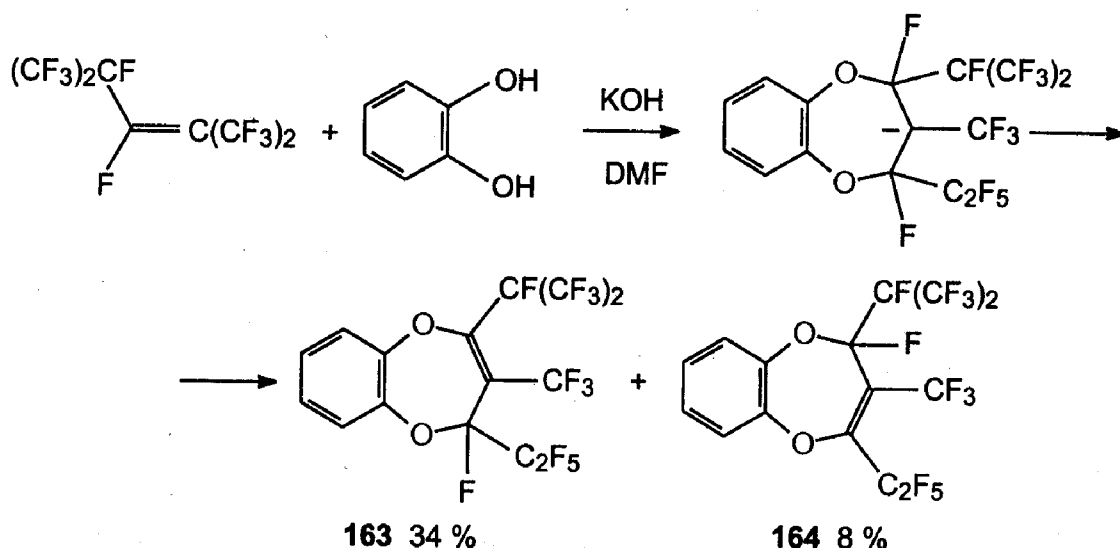


Природа нуклеофильного агента играет важную роль и определяет характер образующихся продуктов. Так, при взаимодействии перфтор-2-метил-2-пентена с динатриевой солью пирокатехина наряду с ожидаемым 2,4-дифтор-4-(пентафторэтил)-3-(трифторметил)-4Н-1,5-бензодиоксепином **160** получен 2-(пентафторэтил)-2-(1-трифторметил-2,2,2-трифторэтил)-бензодиоксолан **161** [174].

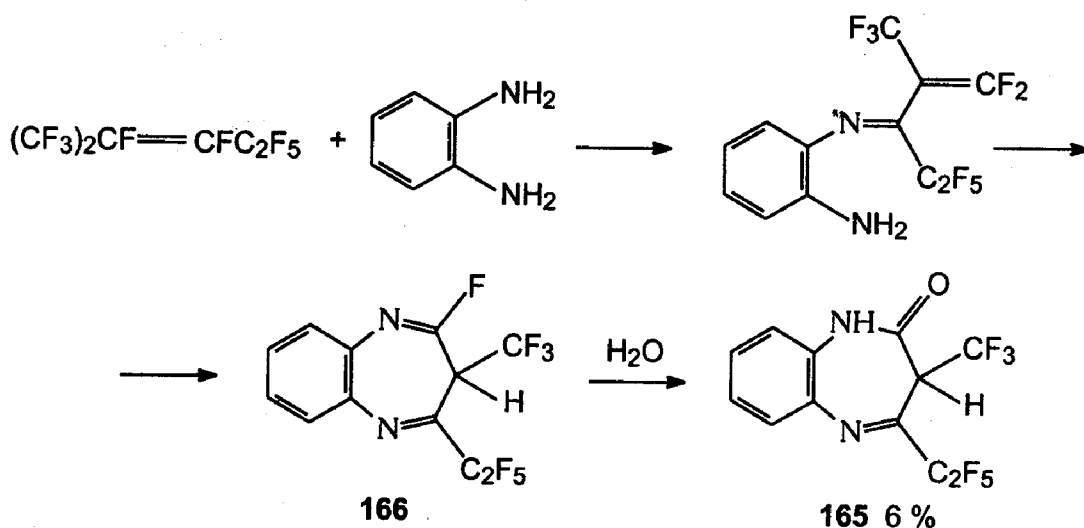


Добавление в систему ацетонитрила ведет к возрастанию выхода соединения **161** до 62 %. Таким образом, в этой реакции реализуется два процесса — атака О-нуклеофильного центра по атомам углерода интернальной и терминальной кратных связей. Вместе с тем реакция пирокатехина с перфтор-2,4-диметилгепт-3-еном в диметилформамиде в присутствии триэтиламина через

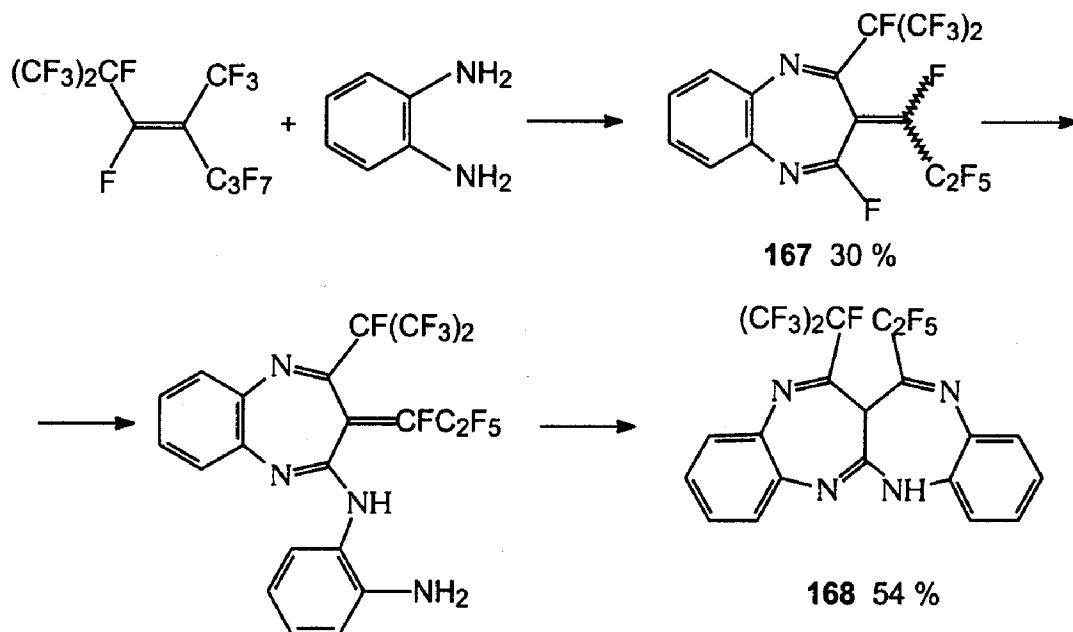
анион **162** дает смесь изомеров: 4-фтор-4-(пентафторэтил)-2-(перфтор-1-метилэтил)-3-(трифторметил)-4Н-1,5-дiazодиазетин **163** и 4-фтор-2-(пентафторэтил)-4-(перфтор-1-метилэтил)-3-(трифторметил)-4Н-1,5-бензодиазепин **164**.



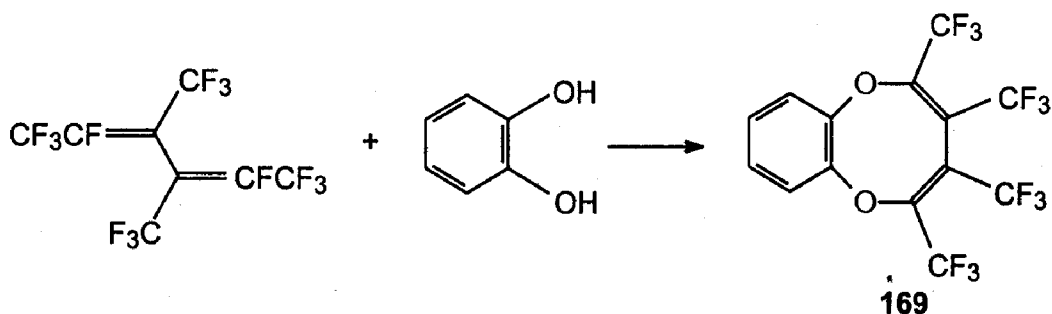
Отметим, что при взаимодействии перфтор-2-метил-2-пентена с *орто*-фенилендиамином получен с низким выходом (6 %) 4-(пентафторэтил)-3-(трифторметил)-1Н-1,5-бензодиазепин-2(3Н)-он **165**, а не соединение **166**. Это обусловлено тем, что внутримолекулярная циклизация соединения ведет к фторимидоильному производному, содержащему подвижный атом фтора. При действии воды происходит гидролиз, приводящий к соединению **165** [174].



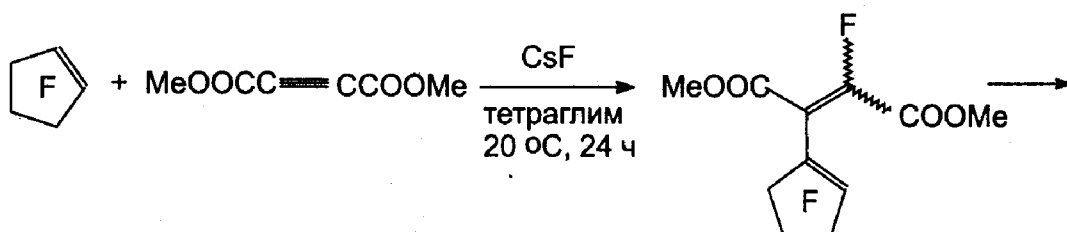
Когда же в качестве перфторолефина использовали перфтор-2,4-диметилгекс-3-ен в диметилформамида, то были получены как изомерные 2-(перфтор-1-метил-этил)-3-(перфторпропилиден)-1,5-бензодиазепины **167**, так и 1Н-1,7а-дигидро-7-(пентафторэтил)-8-(перфторметилэтил)-9,14-бензодиазепино[2,3-*b*]-1,6-бензодиазепин **168**.

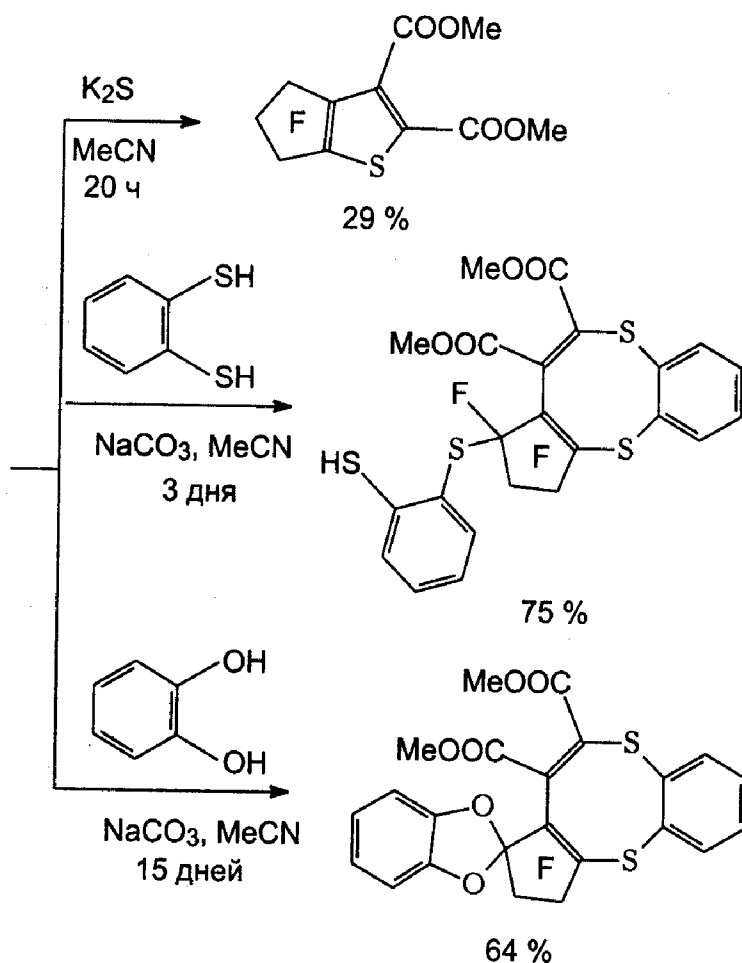


В случае реакции катехина с перфтор-3,4-диметилгекс-2,4-диеном с высоким выходом получается производное бензодиоксазина **169** [140].

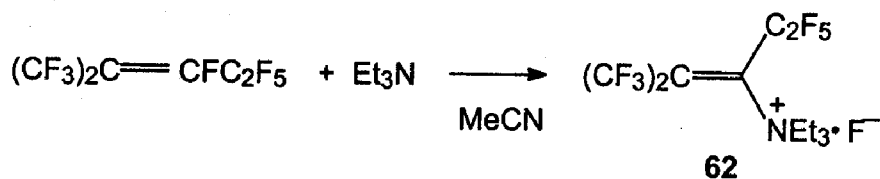


Смесь Е и Z изомеров метилового эфира 2-фтор-3(гептафторциклопент-1-енил)-4-метоксипента-2,4-диеноата, полученная взаимодействием гептафторциклопентена с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии фторида цезия в тетраглиме (выход 40 %), реагирует с K_2S , пирокатехином, 1,2-бензодитиолом с образованием гетероциклических соединений [175].



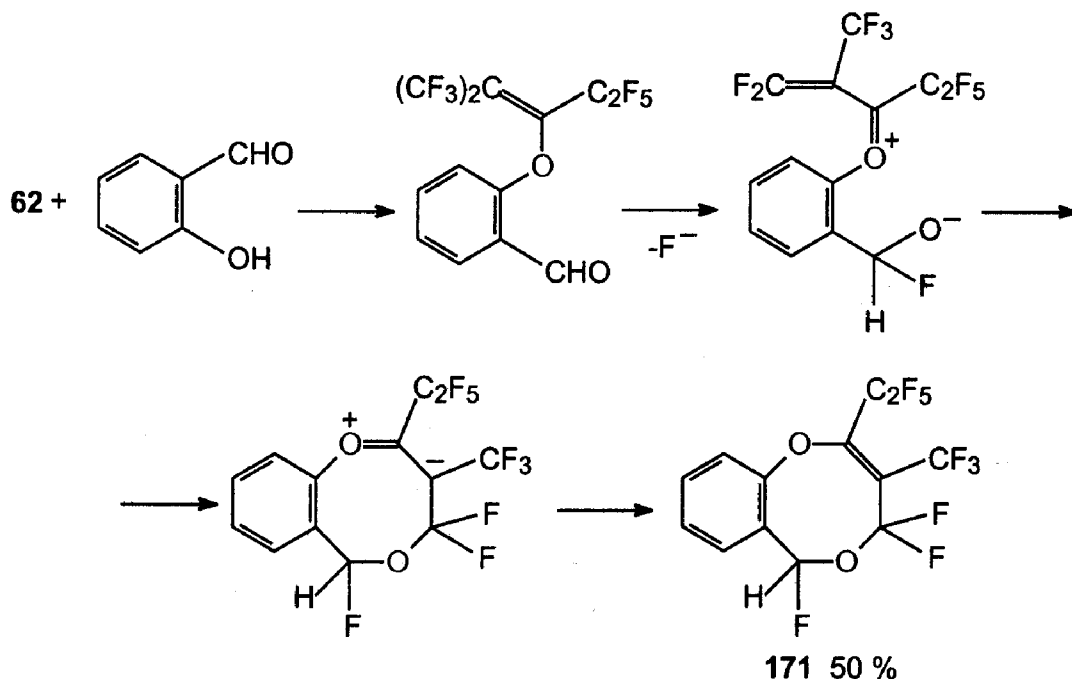
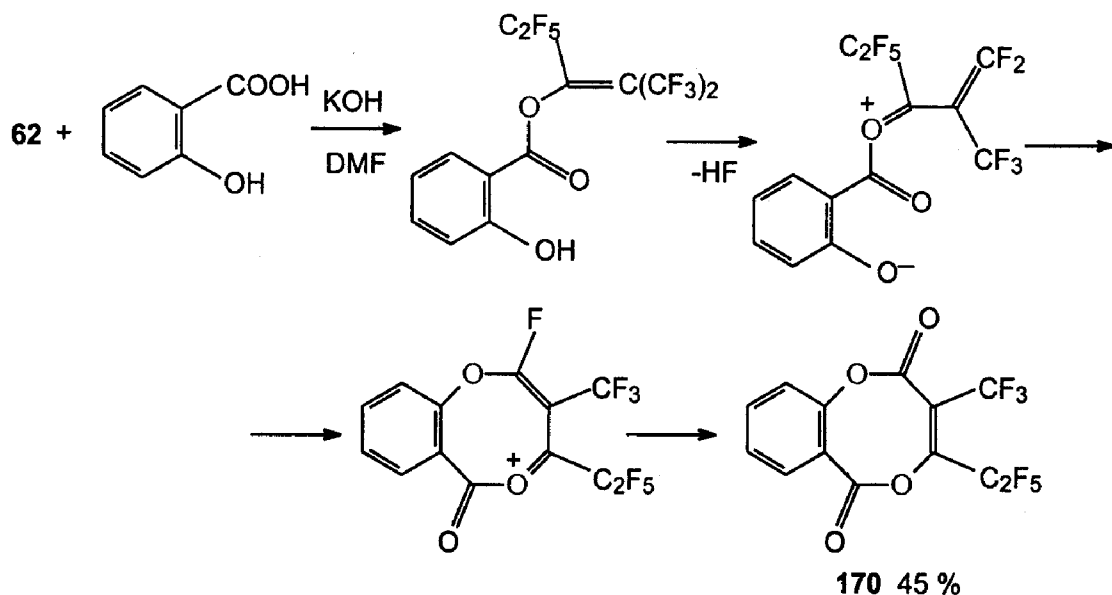


Салициловая кислота и салициловый альдегид обладают низкой нуклеофильностью и способны реагировать только с очень сильными электрофилами. Одним из путей использования этих соединений в качестве нуклеофилов в реакциях с перфторолефинами служит предварительная активация исходного олефина. Например, перевод его в соль перфторалкенилтриалкиламмониевого иона при действии триалкиламинами **62** [176]. В этой соли в α -положении к кратной связи имеется положительно заряженный центр, что повышает положительный заряд на α -атоме углерода и увеличивает эффективность атаки нуклеофила по углероду такой кратной связи.

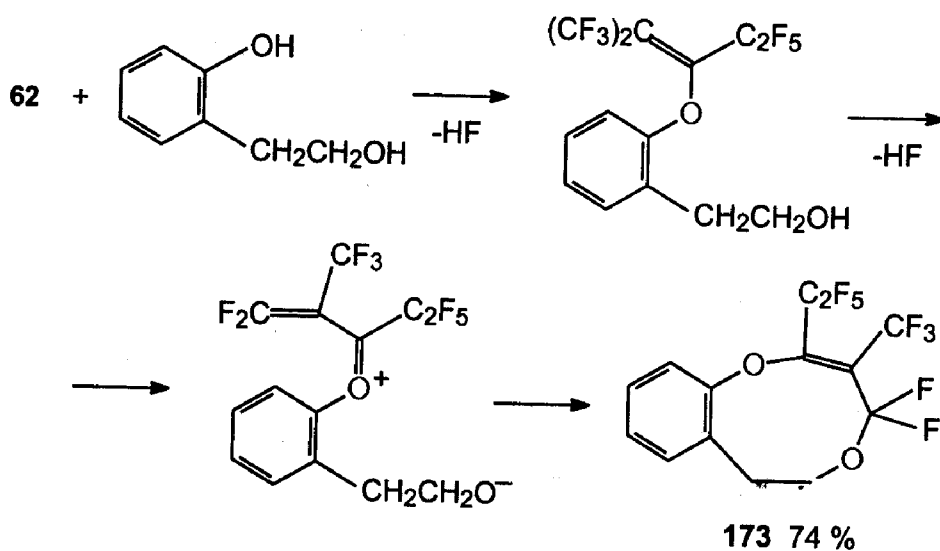
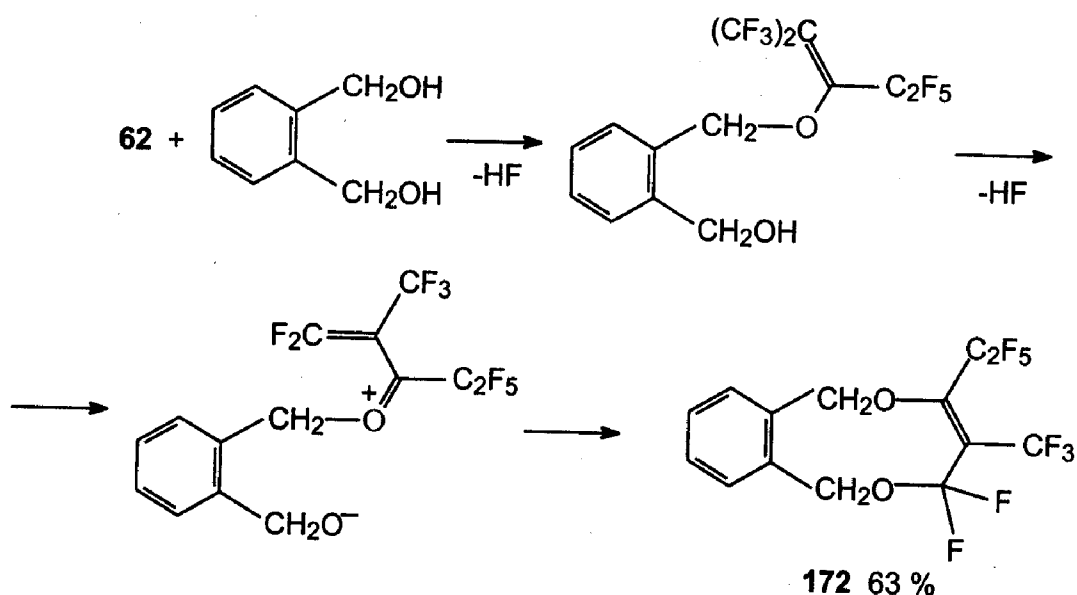


При реакции салициловой кислоты и салицилового альдегида с солью **62** получаются 4-(пентафторэтил)-3-(трифторметил)-2Н,6Н-1,5-бензодиоксин-2,6-дион **170** и 2-(пентафторэтил)-4,4,6-трифтор-3-(трифторметил)-4Н,6Н-1,5-бензодиоксосан **171** соответственно [176]. Авторы этой работы предлагают следующий путь реакции. Вначале О-нуклеофил взаимодействует с солью с

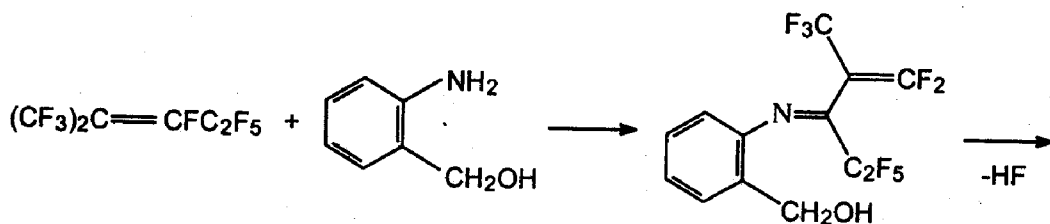
образованием соединения, содержащего терминальную кратную связь и кратную связь C=O с положительно заряженным атомом кислорода. В нем внутри-молекулярная циклизация приводит к циклическому продукту, в котором имеют место замещение атома фтора О-нуклеофилом по терминальной кратной связи на гидрокси-группу и последующее образование продукта реакции — соединения **170**.

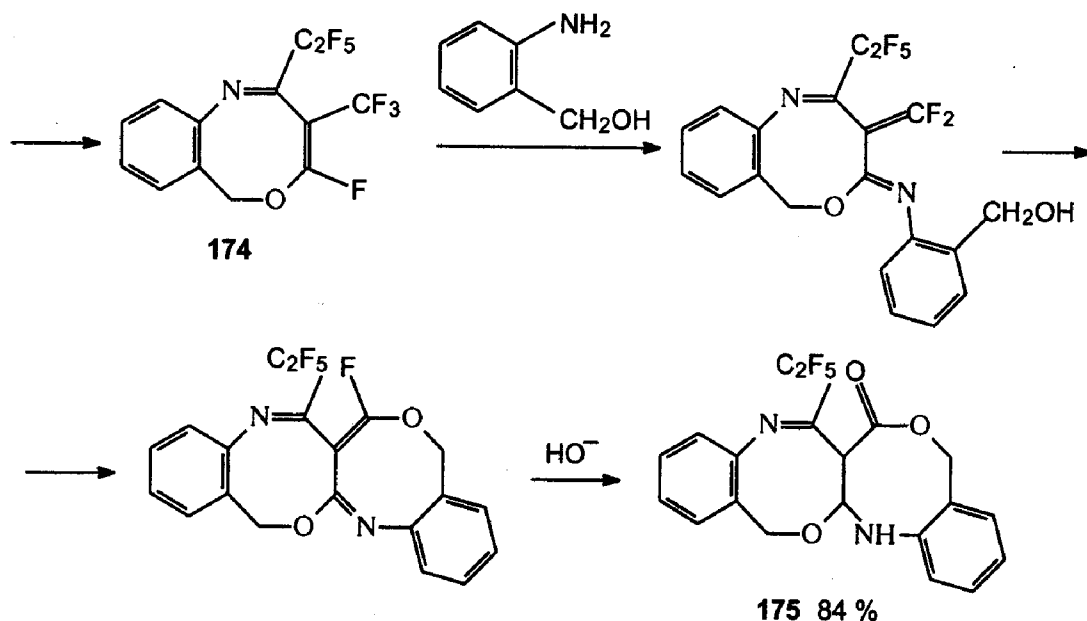


Этим методом могут быть получены и другие гетероциклы. Так, 9-членные бензогетероциклы образуются при реакции перфтор-2-метил-2-пентена с фталевым спиртом и *орто*-гидроксифталевым спиртом в системе триэтиламин-диэтиловый эфир. Получены 5-(пентафторэтил)-3,3-дифтор-4-(трифторметил)-1Н,3Н,7Н-2,6-бензодиоксонин **172** и 2-(пентафторэтил)-4,4-дифтор-3-(трифторметил)-4Н,6Н,7Н-1,5-бензодиоксонин **173** соответственно.

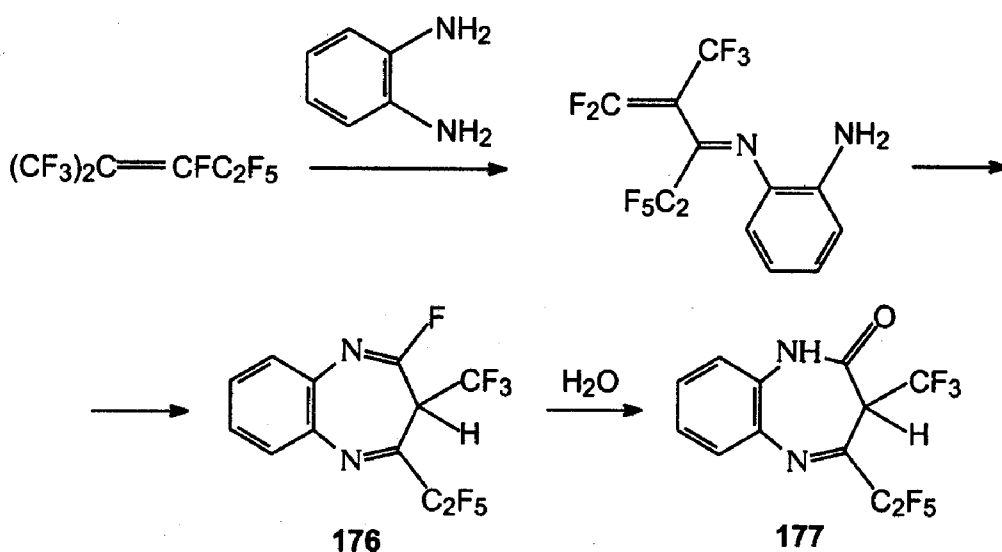


В случае *орто*-аминобензилового спирта реакция начинается через первичную атаку N-нуклеофила атома углерода кратной связи с образованием енамина, последующая внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию гетероцикла 174. В последнем при кратной связи оказывается подвижный атом фтора. Это ведет к замещению последнего избытком нуклеофильного реагента и образованию 8-(пентафторэтил)-7Н-15,9-бензоксазин [4,3-*b*]-6,16-бензоксазин-7-она 175 [177].

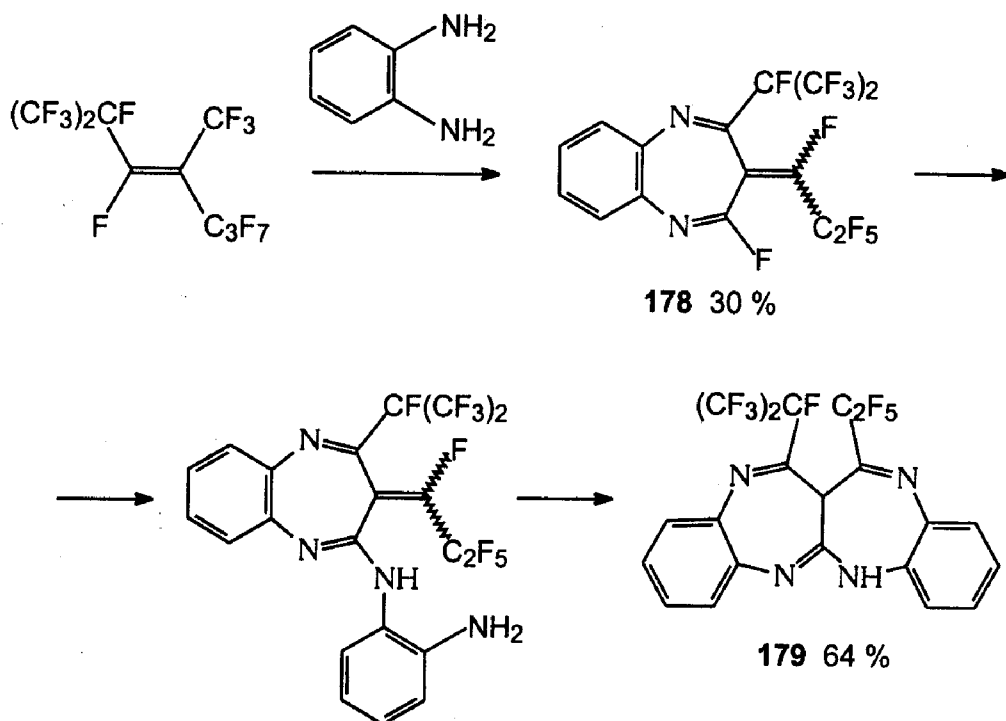




Взаимодействие между перфтор-2-метил-2-пентеном и *орто*-фениленди-амином ведет к 4-(пентафторэтил)-3-(трифторметил)-1Н-1,5-бенздиазепин-2(3Н)-ону **177** с низким выходом (6 %), а не к 1-фтор-4-пентафторэтил-3-трифторметил-3Н-бензо[*b*][1,4]дiazепину **176**. Это можно объяснить тем, что внутримолекулярная нуклеофильная циклизация промежуточного соединения ведет к фторимидаильному производному **176**, содержащему чрезвычайно активный атом фтора при связи C=N. Соединение **176** очень восприимчиво к гидролизу, который превращает его в соединение **177**.



Использование перфтор-2,4-диметилгепт-2-ена в диметилформамиде ведет к образованию изомерных 2-фтор-4-(перфтор-1-метилэтил)-3-(перфторпропи-лиден)-1,5-бензодиазепина **178** и 1Н-1,7а-дигидро-7-(пентафторэтил)-8-(пер-фтор-1-метилэтил)-9,14-бензодиазепино[2,3-*b*]-1,6-бензодиазепина **179** [174].



Полученные результаты демонстрируют возможность синтезировать новые типы гетероциклических систем. Подход, описанный на увеличении электрофильности исходного перфторолефина путем превращения его в соль действием триалкиламинов, позволяет вводить в реакцию низконуклеофильные реагенты за счет существенного повышения положительного заряда на атомах углерода двойной связи, увеличивая скорость реакции с этим нуклеофилом.

Таким образом, синтез конденсированных полициклических гетероциклов с использованием перфтор-2-метил-2-пентена и амбидентных нуклеофилов является одним из подходов, который, варьируя структурой перфторолефина, позволяет получать новые типы гетероциклов.

2.2.6. Применение производных перфторолефинов с ненасыщенными функциональными фрагментами для синтеза гетероциклических соединений, содержащих перфторалкильные группы

Основным звеном в реализации внутримолекулярной циклизации является генерация новой двойной связи в ходе протекания процесса, особенно при наличии в системе достаточно сильного основания. Эти процессы существенно расширили возможности синтеза фторированных гетероциклических соединений с перфторалкильными группами, которые могут иметь значение при получении биологически активных соединений для медицины и эффективных препаратов для сельского хозяйства. Развитие такого подхода к формированию гетероциклической системы и использование доступных и выпускаемых промышленностью перфторолефинов в качестве синтонов могут превратиться в наиболее новые и выгодные пути синтеза гетероциклов с учетом специфических

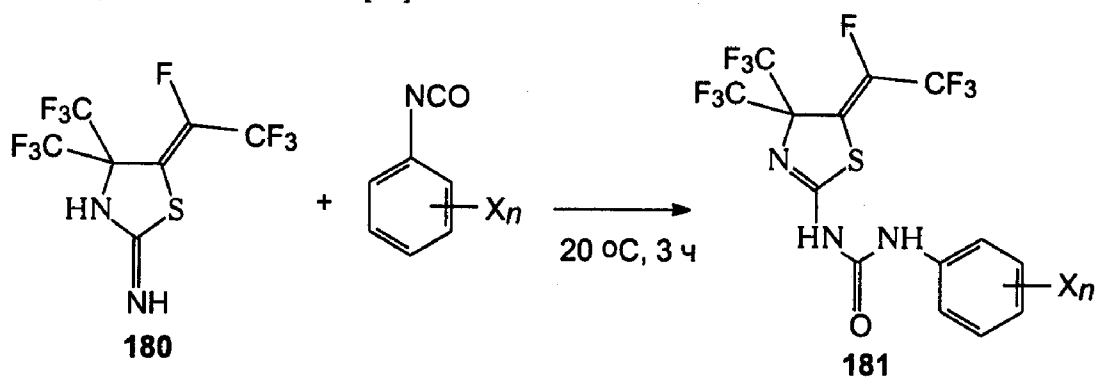
свойств фторсодержащих полупродуктов для открытия и разработки новых химических средств, жизненно необходимых в фармакологических исследованиях.

В то же время присутствие атомов фтора в стартовых материалах дает основу для развития новых методологий формирования новых кратных связей в молекуле, строительства гетероциклической системы непосредственно, а также поиска новых маршрутов для введения фторсодержащих функциональных групп в кольцо гетероцикла.

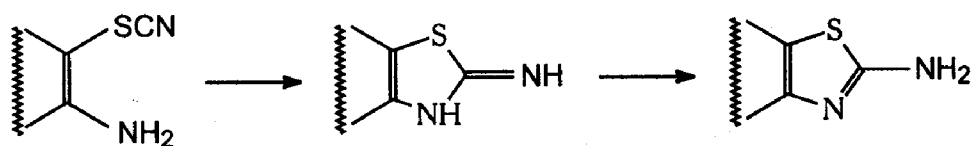
Одним из таких путей могло стать использование моноклеофильных реагентов в реакции с производными перфторолефинов, содержащих при кратной связи функциональные группы с кратными связями, по которым не только протекает процесс нуклеофильного присоединения, но и в результате которого возможна генерация нового нуклеофильного центра. Тогда формирование гетероциклического остова будет проходить за счет внутримолекулярной нуклеофильной циклизации с затрагиванием кратной связи олефина и нового нуклеофильного центра. Такими группами могли быть: SCN, N=C=S, C=O и др. при фторированной кратной связи. Причем наличие последней в исходном субстрате не является обязательным, главное, чтобы в ходе реакции полифторированного соединения с нуклеофильным реагентом генерировалась кратная связь в α -положении к функциональной группе, тогда наличие нуклеофильного центра во вводимом фрагменте и кратной связи будет определять протекание внутримолекулярной нуклеофильной циклизации. Реализация такого подхода с учетом перспективности выхода к препаратам, обладающим высокой биоактивностью, могла быть выполнена на тиоцианатных (группа SCN), изотиоцианатных (группа N=C=S) производных перфторолефинов. Наличие у двойной связи гетерокумуленового остатка этих групп позволяет при построении гетероциклической системы использовать моноклеофильные реагенты.

2.2.6.1. Реакции тиоцианатных и изотиоцианатных производных фторолефинов с N-нуклеофильными реагентами

При рассмотрении фактического материала мы обращали внимание на перспективные направления поиска препаратов, обладающих высокой биологической активностью, и синтез гетероциклических соединений, имеющих перфторалкильные группы. К таким исходным соединениям могут быть отнесены производные дитиоугольной кислоты и гетероциклические соединения на их основе. Среди последних уже найдены эффективные пестициды на основе N-(тиоэалин-2-ил)-N-2-фенилмочевины **181**, которые получают обработкой 2-имино-4,4-бис(трифторметил)-5(тетрафторэтилиден)-[1,3]-тиаэалина **180** арилиэалинатами [91].



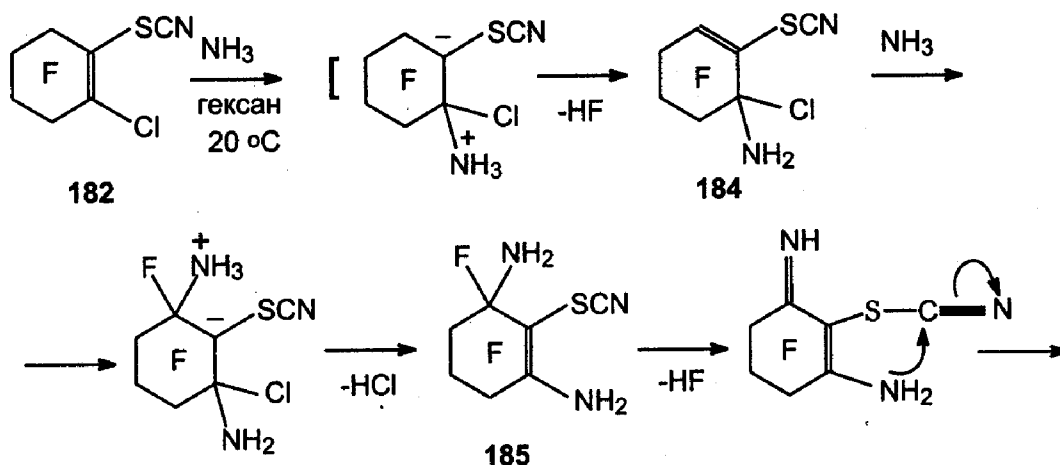
Отметим, что ароматические (α -аминотиоцианаты) и алифатические (ена-минотиоцианаты) соединения широко используются для синтеза тиазолов [178].

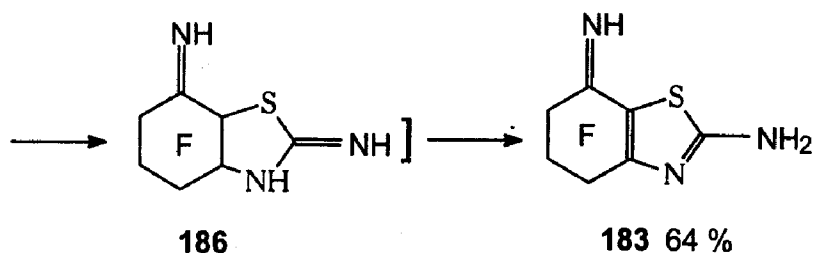


Подобные преобразования оказались характерными и для фторированных органических производных [178-181]. Создание гетероциклических систем путем реакций циклоприсоединения и циклоконденсации на основе α,β -непредельных изотиоцианатов хорошо известно. Реакции присоединения C- и N-нуклеофилов к этим соединениям проходят региоспецифично с образованием тиоамидов и производных тиомочевины. В случае фторзамещенных на основе α,β -непредельных изотиоцианатов имеются дополнительные функции, а именно высокоэлектрофильная двойная связь $C=C$, способная к нуклеофильной атаке, и подвижные атомы фтора в аллильном положении, что в значительной степени расширяет синтетические возможности этого класса соединений.

Рассмотрим применение тиоцианатных производных перфторолефинов в синтезе гетероциклических соединений.

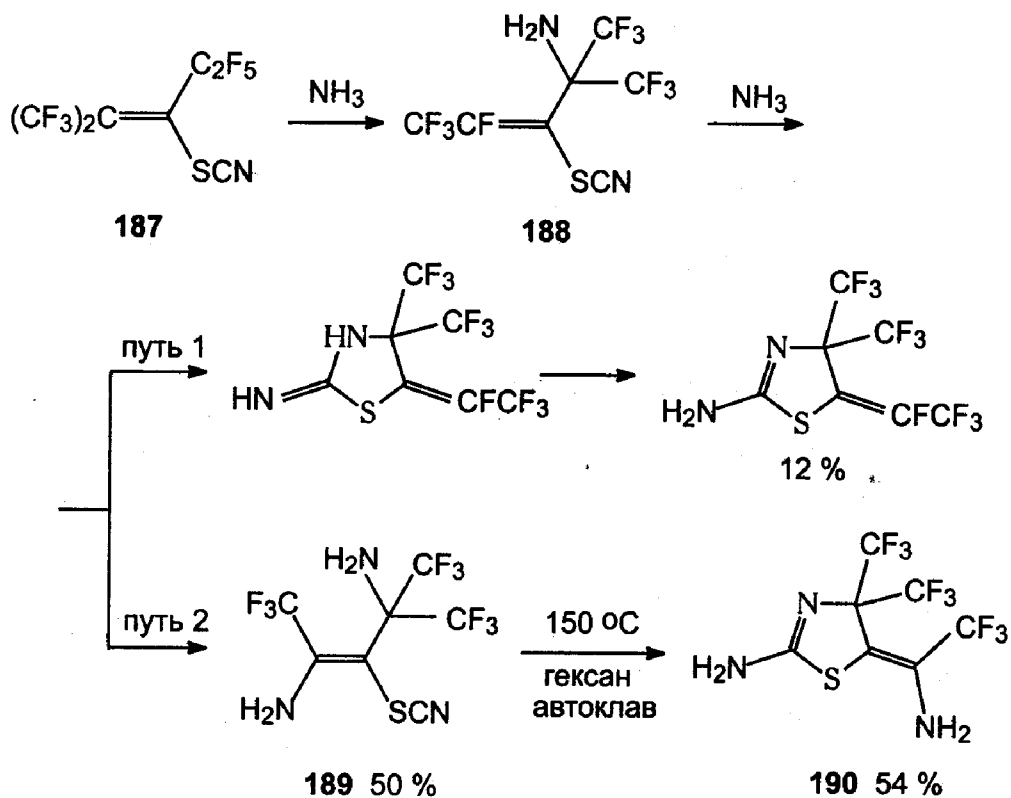
На примерах аммонолиза 2-хлорперфтор-1-циклогексентиоцианата **182** и перфтор-2-метилпент-2-ен-3-тиоцианата показана возможность внутримолекулярной циклизации по типу реакции Торна, приводящей к фторсодержащим тиазолам. Действительно, при взаимодействии 2-хлорперфтор-1-циклогексентиоцианата и перфтор-2-метилпент-2-ен-3-тиоцианата с газообразным аммиаком с хорошим выходом образуются 2-амино-7-иминоперфтор-4,5,6-тригидробензо-1,3-тиазол **183** и 2-амино-перфтор-4,4-диметил-4,5-дигидро-5-этилен-1,3-тиазол и 2,4-диамино-перфтор-4-метилпент-2-ен-тиоцианат-3 **189** [179].





Структура соединения **183** подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Последовательное присоединение аммиака по двойной связи сначала дает соединения **184**, затем интермедиат **185**, с последующим в каждом случае элиминированием галогенводорода (HF), приводит в конечном итоге к образованию диимина **186**. Сочетание в промежуточном соединении **185** аминогруппы с тиоцианатной в β-положении по отношению к ней приводит к внутримолекулярной [1+5]-циклизации с образованием гетероциклического диимина **186**, который стабилизируется в форме амина **183**. Процесс осуществляется спонтанно, и промежуточные продукты не были выделены авторами [179].



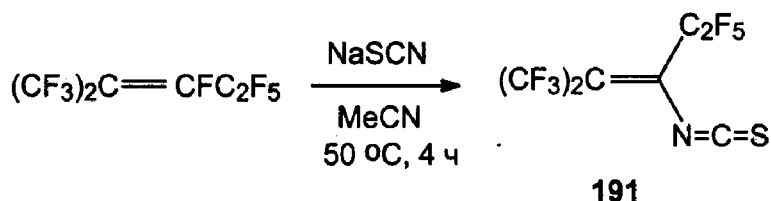
Нуклеофильная атака аммиака по атому углерода двойной связи соединения **187**, имеющей две группы CF_3 , приводит к образованию β-аминотиоцианата **188**. Дальнейшие превращения соединения могут протекать в двух направлениях. По пути *a* — внутримолекулярной циклизации за счет атаки N-нуклеофила по атому углерода тиоцианатной группы с образованием (E)-2-аминоперфтор-4,4-диметил-4,5-дигидро-5-этилиден-1,3-тиазола [155]. Реакция стереоспецифична и, по данным рентгеноструктурного анализа, полу-

чается исключительно Е-изомер [179, 180]. Второй путь *б* — включает присоединение аммиака по двойной связи C=C и последующее элиминирование фторид-иона, что приводит к образованию 2,4-диаминоперфтор-4-метилпент-2-ен-3-тиоцианата (строение его подтверждено рентгеноструктурным анализом). При нагревании соединения **189** в гексане при 150 °С (автоклав) 7 ч образуется (Е)-2-амино-4,4-бис-(трифторметил)-4,5-дигидро-5-(1-аминоперфторэтилиден)-1,3-тиазолин **190**, структура которого также подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [179].

Авторы [179] показали образование по этой схеме аминотиазолина при аммонолизе α,β-ненасыщенного тиоцианата (перфтор-2-метилпент-2-ен-3-изоцианата). Строение продуктов подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Оно термодинамически малостабильно и превращается в более термодинамически стабильный изомер.

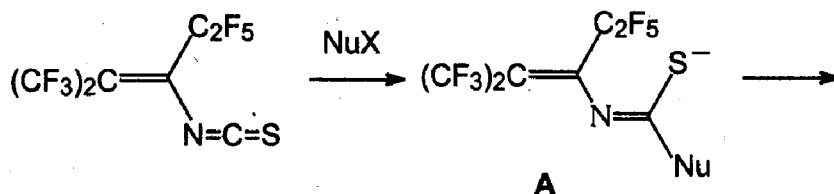
Рассмотрим использование изотиоцианатных производных перфторолефинов в синтезе гетероциклических соединений.

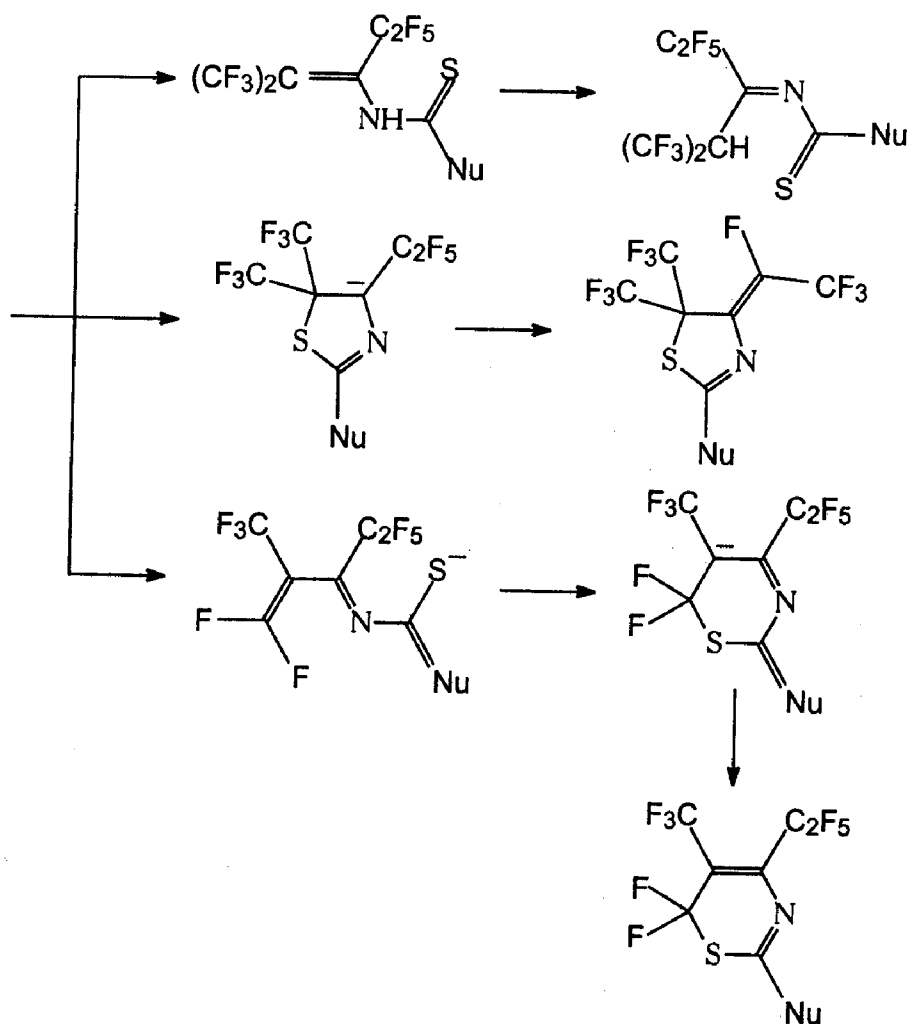
Перфтор-2-метил-3-изотиоциато-2-пентен **191** получен при взаимодействии перфтор-2-метилпент-2-ена и роданида натрия в ацетонитриле (ацетоне, тетрагидрофуране, сульфолане, моноглиме) при 50 °С (выход 80 %) или при 0 °С в бензонитриле (выход 93 %) [182].



Другой метод синтеза соединения **191** основан на изомеризации перфтор-2-метил-3-тиоцианато-2-пентена под действием оснований (термодинамически менее стабильного изомера **187** в термодинамически более стабильный изомер **191**).

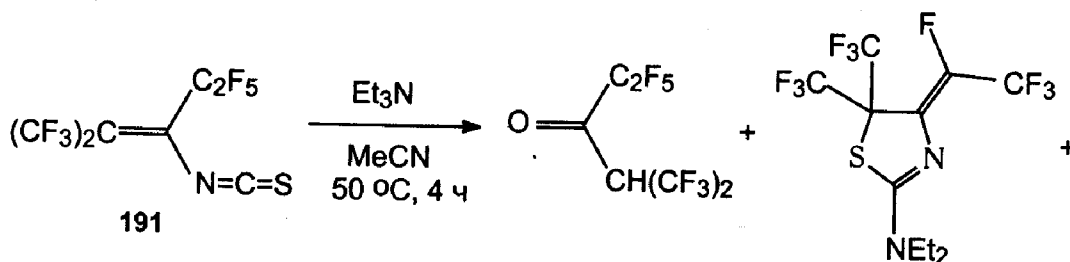
Присутствие в перфторолефине высокореактивной группы N=C=S, непосредственно связанной с кратной связью, ведет к первичной атаке нуклеофила по атому углерода связи N=C, что приводит к генерации S-нуклеофила А. Появление заряженного S-нуклеофила из тиокарбонильной группы вызывает образование сопряженной системы C=C-N=C-S вследствие дестабилизации положительного заряда на атомах кислорода и углерода. Здесь внутримолекулярная циклизация может вовлекать либо интернальную двойную связь, что ведет к формированию пятичленного кольца, либо терминальную двойную связь, что приводит к шестичленному гетероциклу. Если генерируемый S-нуклеофил недостаточно активен, то происходит образование производных дитиоугольной кислоты.

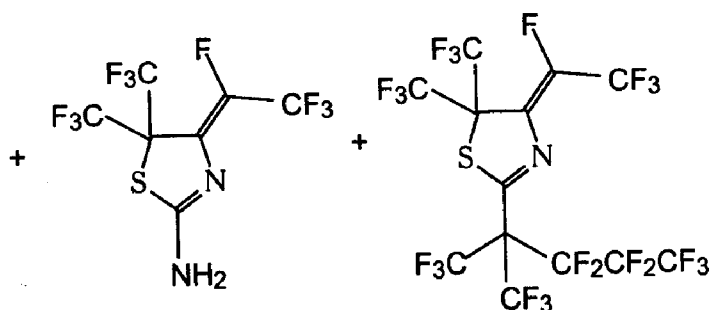




Можно было предполагать, что природа нуклеофильного реагента должна оказывать определяющую роль в направлении формирования гетероциклической системы. Для осуществления всего процесса необходимо присутствие основания, которое играет роль в элиминировании фторид-иона. В качестве таковых в работах в основном использованы триэтиламин (растворитель — ацетонитрил) и поташ (растворитель — диметилформамид).

Следует заметить, что триэтиламин является и активным нуклеофилом, способным реагировать по атому углерода группы $\text{N}=\text{C}=\text{S}$. Реакция должна приводить к образованию смеси продуктов взаимодействия перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена 191 с нуклеофильными реагентами. Действительно, в этом случае образуется смесь продуктов, среди которых главными являются производные 4,5-дигидротиазола. Однако такой процесс идет медленно и требуется повышенная температура.

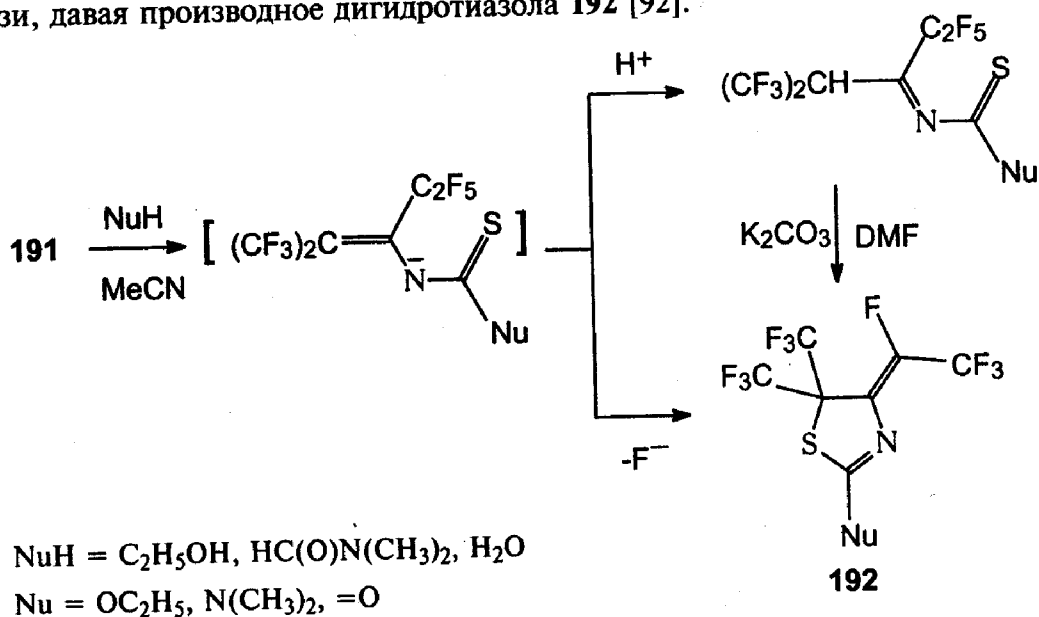




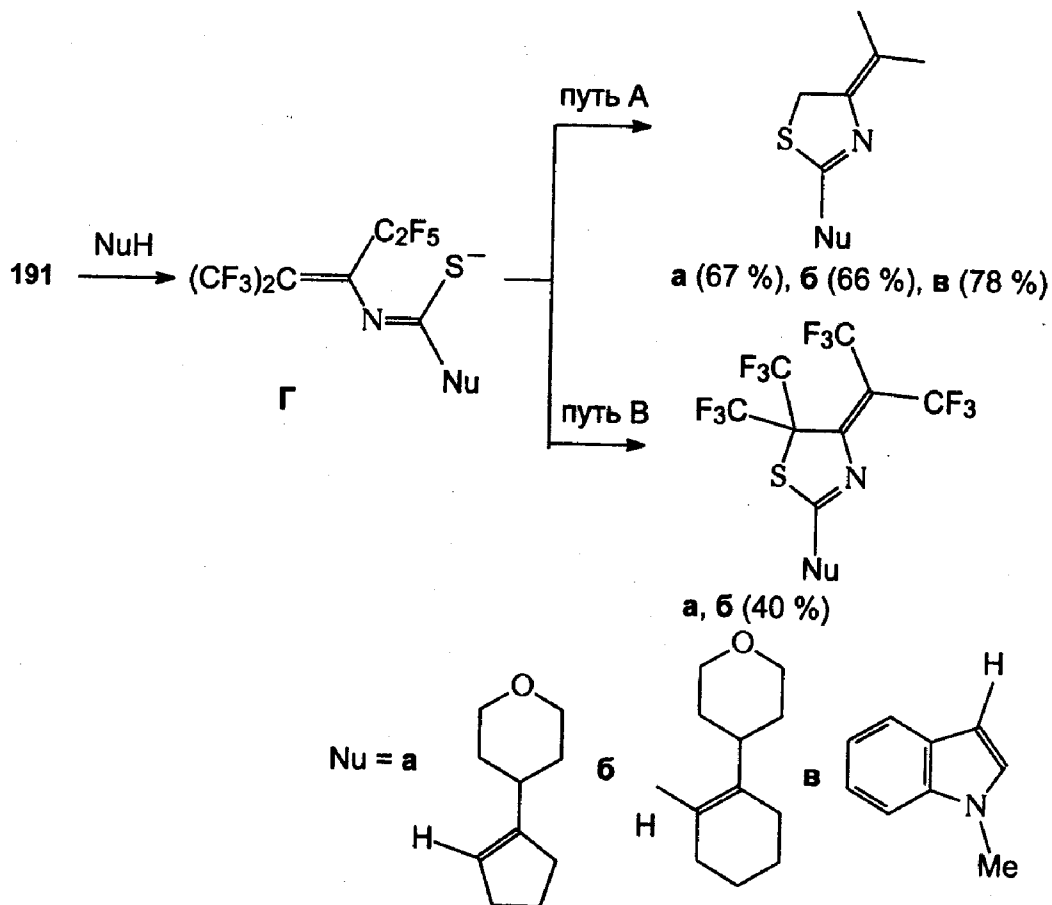
Изотиоцианатная группа весьма реакционноспособна и энергично вступает в реакцию с нуклеофильными реагентами, давая продукты присоединения по связи $N=C$. Даже весьма слабые нуклеофилы (например, вода, спирты) вступают с алкилизотиоцианатами в реакцию.

В случае реакции соединения **191** с водой в тетрагидрофуране при 50°C , вероятно, из-за влияния электроноакцепторной перфторалкенильной группы, происходит выделение газообразных продуктов (H_2S , CO_2 , COS) и образование изомерных перфтор(2H-изопропил)иминов (соотношение 1:1) [182]. Поэтому для проведения процессов взаимодействия соединения **191** с нуклеофильными реагентами следует использовать абсолютные растворители.

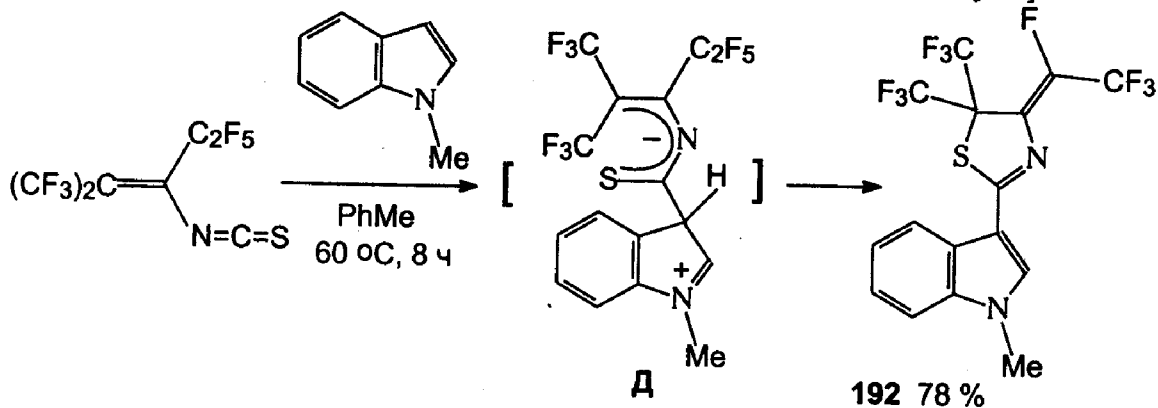
Присутствие в перфторолефине высокореактивной $N=C=S$ группы, непосредственно связанной с двойной связью, ведет к первичной атаке нуклеофила по связи $N=C$, что генерирует S-нуклеофил, последующее участие которого во внутримолекулярной нуклеофильной циклизации с затрагиванием кратной связи приводит к формированию 5-членной гетероциклической системы. Если генерируемый S-нуклеофил недостаточно активен, то происходит образование только производного дитиоугольной кислоты. Например, реакция перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с морфолином дала N-[1-пентафторэтил-2,2-бис(трифторметил)-пропилиден]-1-морфолин карботиоамид, кристаллическая структура которого была подтверждена рентгеноструктурным анализом. Такие соединения в щелочных условиях в биполярных апротонных растворителях генерируют S-нуклеофил, который присоединяется по кратной связи, давая производное дигидротиазола **192** [92].



Показано, что взаимодействие соединения **191** и С-нуклеофила, генерируемого из 1-метилендола, 1-морфолиноциклогексена-1, 1-морфолиноциклопентана-1 или 2-метил-1-морфолино-1-пропена, приводит к образованию изомерных производных 4,5-дигидротиазола [183].

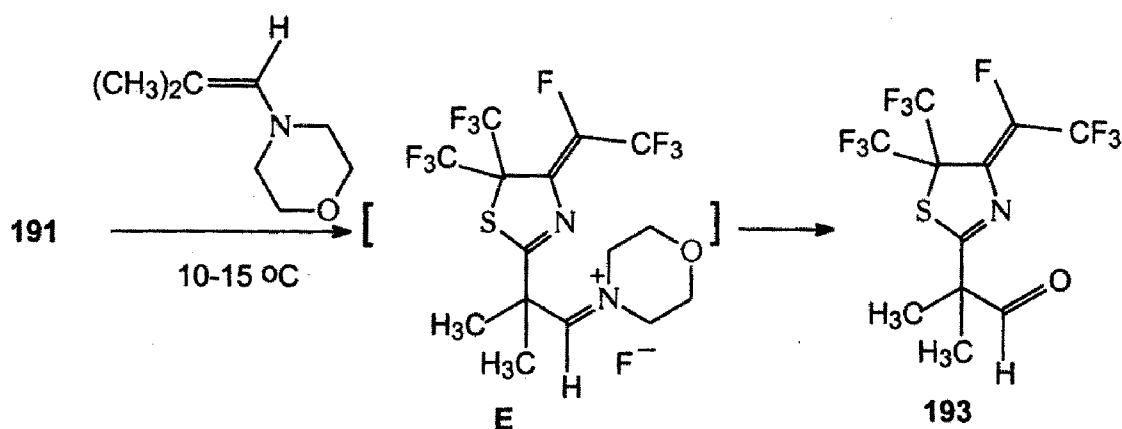


Е-Конфигурация группы CF_3 вокруг экзоциклической двойной связи установлена по спектру ЯМР ^{19}F . Реакция протекает через промежуточное образование за счет внутримолекулярной циклизации 1-тиа-3-азапентадиенильного аниона **Г**. Реакция соединения **191** с N-метилбензиндолом через **Д** дает менее стерически затрудненный за счет взаимодействия $(\text{CF}_3)_2\text{C}$ и CF_3 групп изомер с Е-конфигурацией (Е)-3-[5,5-бис(трифторметил)-4-(2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтилен)-4,5-дигидротиазол-2-ил]-1-метил-1Н-индола **192** [184].



При этом внутримолекулярная нуклеофильная циклизация может протекать по двум путям. По первому, S-нуклеофил атакует атом углерода кратной связи, давая дигидротиазол **192**; по второму — идет нуклеофильное замещение атома фтора группы CF_2 , находящейся при кратной связи, с образованием другого производного дигидротиазола. Второй путь представляется весьма интересным и необычным, поскольку нуклеофильное замещение фтора в алифатической цепи не является характерным. Здесь, вероятно, важную роль играет влияние на подвижность фтора во фрагменте CF_2 наличия в α -положении двойной связи [184].

Подобная реакция перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизоцианата **191** с 2-метил-1-морфолино-1-пропеном приводит к образованию иминиевой соли **E** как продукта [1+5]-циклоприсоединения [184]. Гидролиз соли **E** дает стабильный 2-[5,5-бис(трифторметил)-4(2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтилиден)-4,5-дигидротиазол-2-ил]-2-метилпропиональдегид **193**, который весьма интересен как фторсодержащий строительный блок для синтеза гетероциклических соединений за счет реакций альдегидной группы.

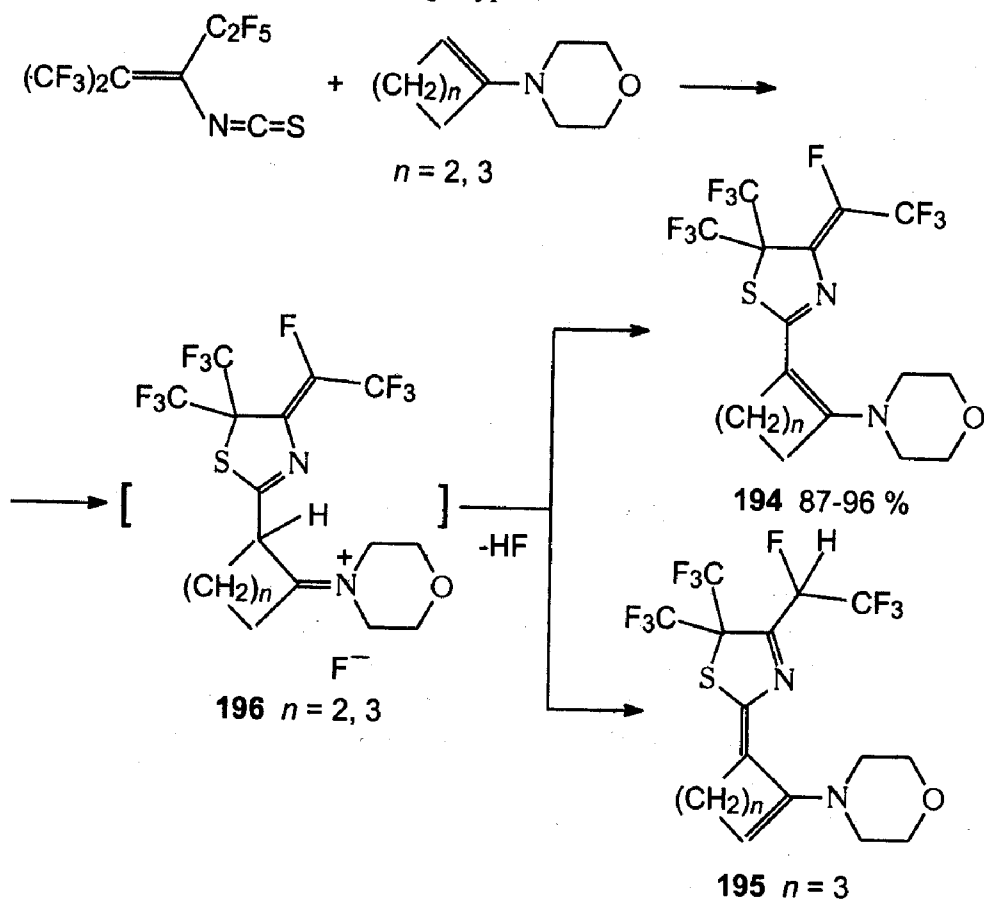


1-Морфолино-1-циклогексен и 1-морфолино-1-циклопентен с перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианатом дают или индивидуальные [1,3]-тиазолины **194**, или смеси изомеров **195**, в зависимости от условий реакции (табл. 11) [160]. Таким образом, при выполнении реакции в кислотных средах с эквимольным количеством реагентов формируются только тиазолины **194** с высоким выходом. В противоположность этому в основных средах соотношение реагентов 1 : 2 (при $-5 - 0^\circ\text{C}$) ведет к смеси изомеров **195** (13 и 87 % соответственно). Предполагается, что изомеры формируют через общее промежуточное звено иммониевую соль **196**, у которой имеется две возможности для стабилизации

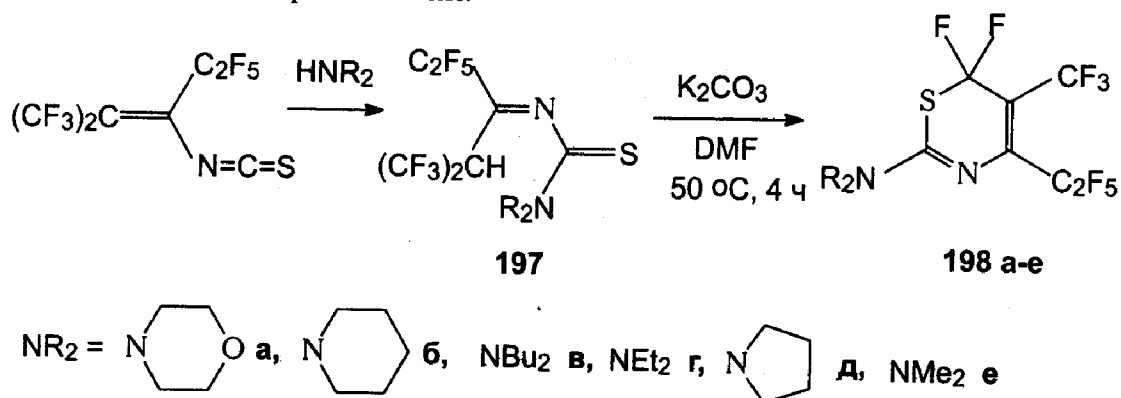
Таблица 11. Соотношение изомеров **194** и **195** в зависимости от условий реакции, %

Субстрат : енамин	Растворитель	Температура, °C	Содержание, %	
			194	195
1	—	2-20	92	8
1 : 2	Гексан	30-35	69	31
1 : 2	Ацетонитрил	0-2	84	16
1 : 2	Et_2O	-5-0	13	87
1 : 1	Et_2O	-5-0	100	—

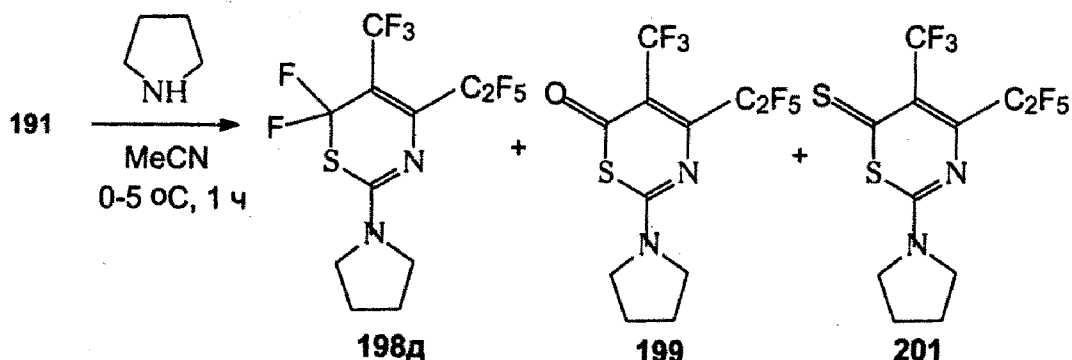
путем депротонирования (получаются соединения **194** и **195**). Строение соединений **194** и **195** было подтверждено рентгеноструктурным анализом [185], причем соединение **195** имеет Z-конфигурацию.



Вместе с тем отмечено необычное течение процесса с вторичными аминами, когда вместо пятичленного гетероцикла образуется шестичленный. В результате реакции соединения **191** с морфолином, пирролидином, пиперидином, бутиламино, диметиламином в ацетонитриле первоначально образуются продукты присоединения, причем более стабильными в этих условиях оказываются не пропенилтиомочевины, а пропилидентиомочевины **197**. При нагревании соединений **197** в диметилформамиде с поташем при 50 °C получают шестичленные 1,3-пиазины **198** [186–189]. Подобное влияние на процесс циклизации оказывает триэтиламин.



Например, реакции перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата **191** в присутствии триэтиламина с морфолином и диметиламином дают 6,6-дифтор-2-морфолино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]-тиазин **198а** [186] и 6,6-дифтор-2-диметиламино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]-тиазин **198е** [187–189] соответственно. Автор работы [72] также описал образование производного 2-изопропиламино-6Н[1,3]-тиазина при реакции соединения **191** с изопропиламином с выходом 98 %.



Интересно, что реакция соединения **191** с диэтиламином и пирролидином приводит к образованию и других производных 6Н-[1,3]тиазина, в частности за счет гидролиза образуются 2-диэтиламино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-он **199** и 2-пирролидино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-он, а также неожиданно — 2-диэтиламино-4-пентафтор-этил-5-трифторметил-6Н[1,3]-тиазин-6-тион **200** и 2-пирролидино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-тион **201**. Строение соединений **199** и **201** подтверждено рентгеноструктурным анализом (рис. 7) [187].

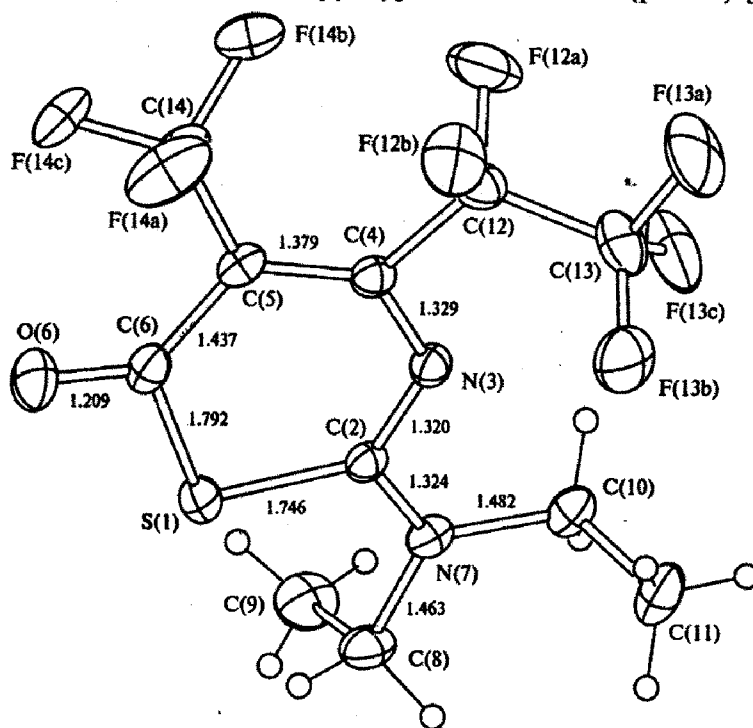
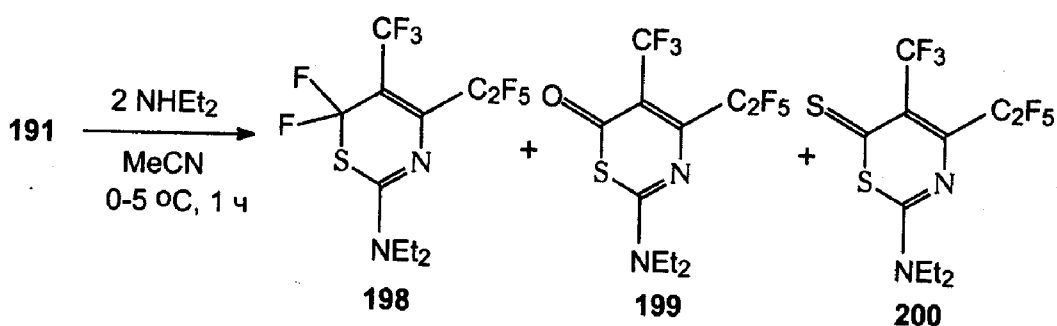
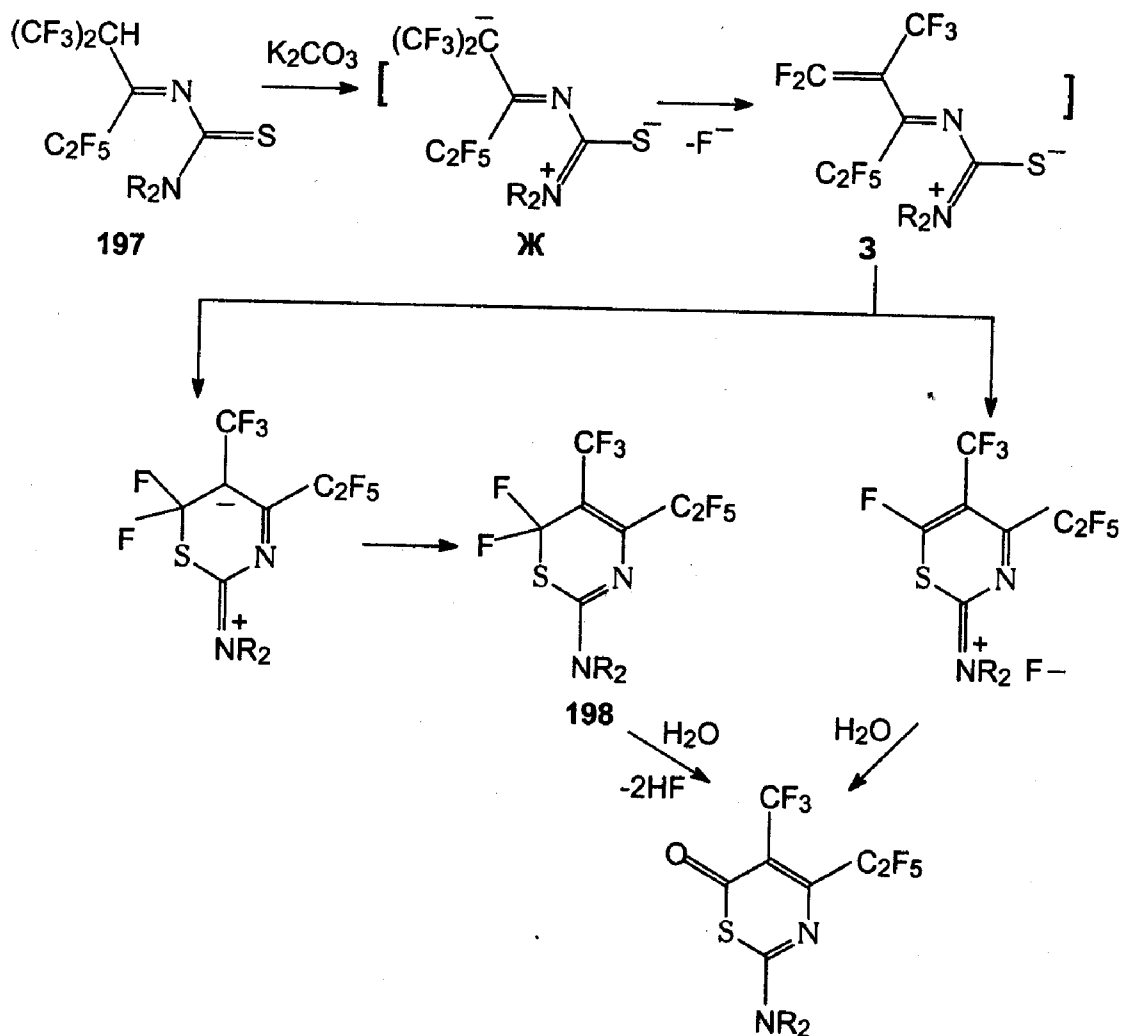


Рис. 7. Структура 2-диэтиламино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-она **199**.



С учетом этих данных можно полагать, что характер заместителя при тиокарбонильной группе оказывает определяющее влияние на направление внутримолекулярной нуклеофильной циклизации. Так, под действием основания на соединения **197** будут реализовываться система кратных связей $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ и генерироваться заряженный S-нуклеофил (интермедиаты **Ж** и **З**) в силу преимущественной стабилизации группами CH_2 заместителей R положительного заряда на атоме азота у связи $\text{C}=\text{NR}_2^+$. При этом в промежуточном соединении **З** образуется терминальная кратная связь. Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация действием S-нуклеофильного центра по терминальной кратной связи ведет к 6-членному гетероциклу **198**.



Реакция перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата **191** с избытком метиламина в диглиме приводит к образованию 3-метил-2-метиламино-6-пентафторэтил-5-трифторметил-3Н-пиримидин-4-тиона **202**, а не 2-метиламино-6-метилимино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]-тиазина **203** [190]. Структура соединения **202** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 8) [190].

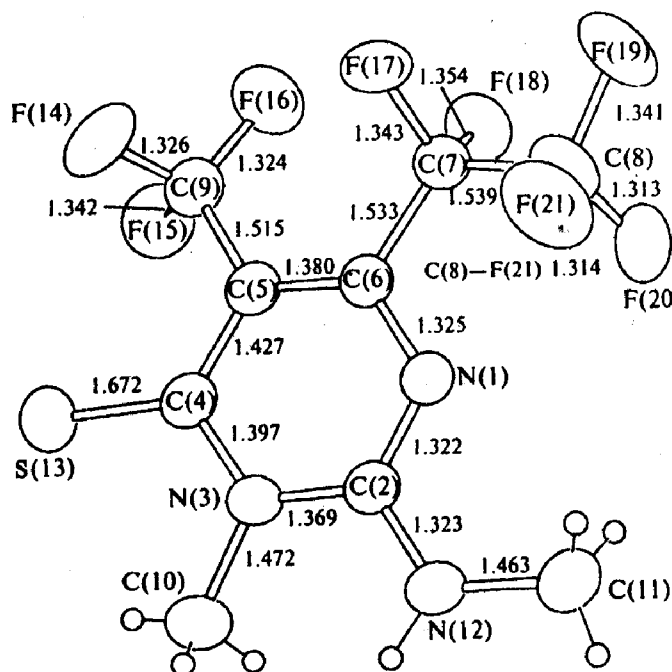
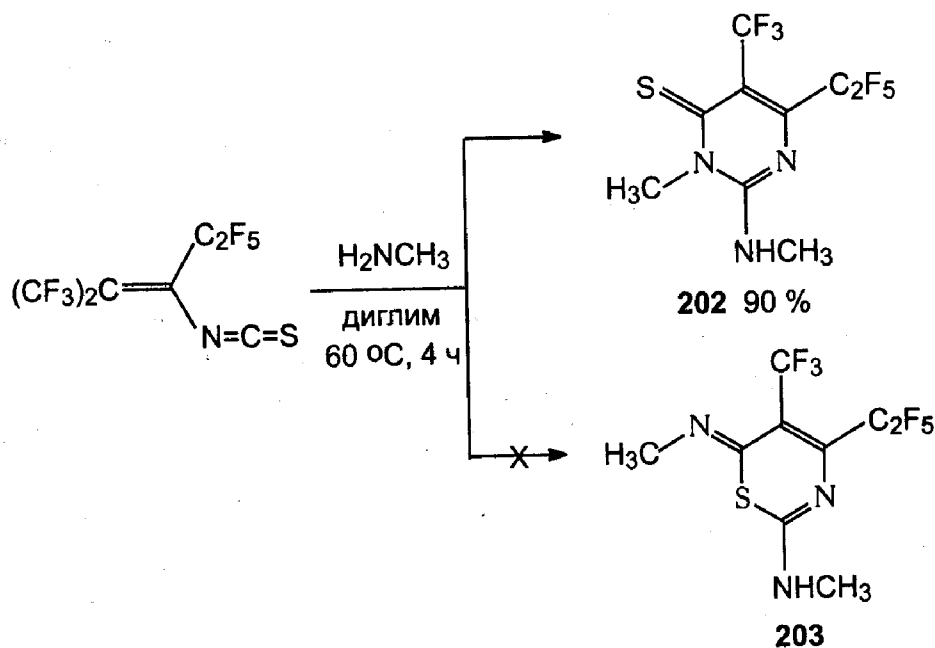
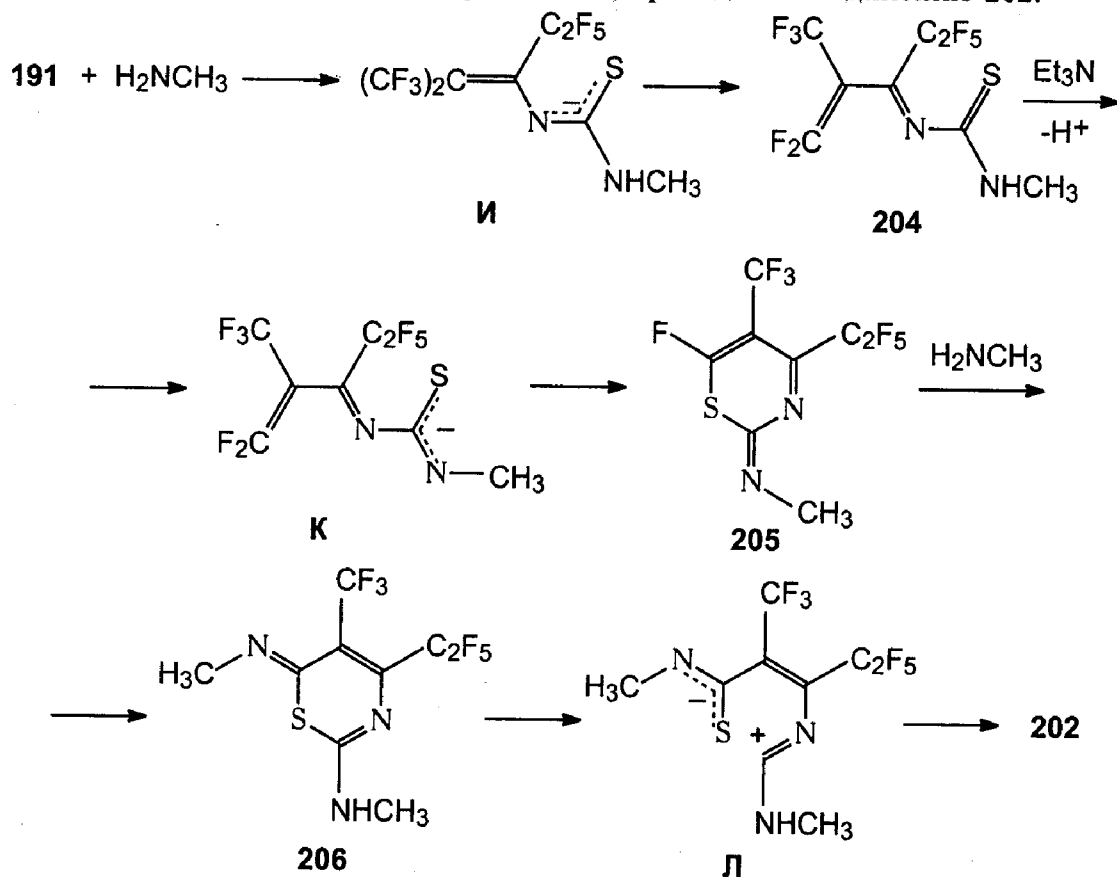


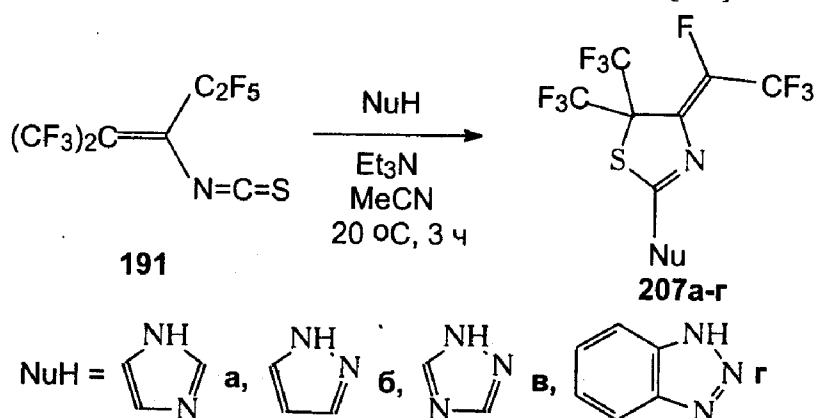
Рис. 8. Структура 3-метил-2-метиламино-6-пентафторэтил-5-трифторметил-3Н-пиримидин-4-тиона **202**.

Можно предположить следующий путь образования соединения **202**. Первоначально происходит атака метиламина по атому углерода группы $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ с образованием аниона **II**, который стабилизируется отщеплением иона фтора, пре-

вращаясь в соединение **204**. В условиях основного катализа (триэтиламино) из соединения **204** генерируется анион **К**, который претерпевает внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию, давая соединение **205**. В этом соединении при двойной связи находится очень подвижный атом фтора, и при действии метиламина получается соединение **206**. Рециклизация этого соединения, протекающая через промежуточный интермедиат **Л**, приводит к соединению **202**.

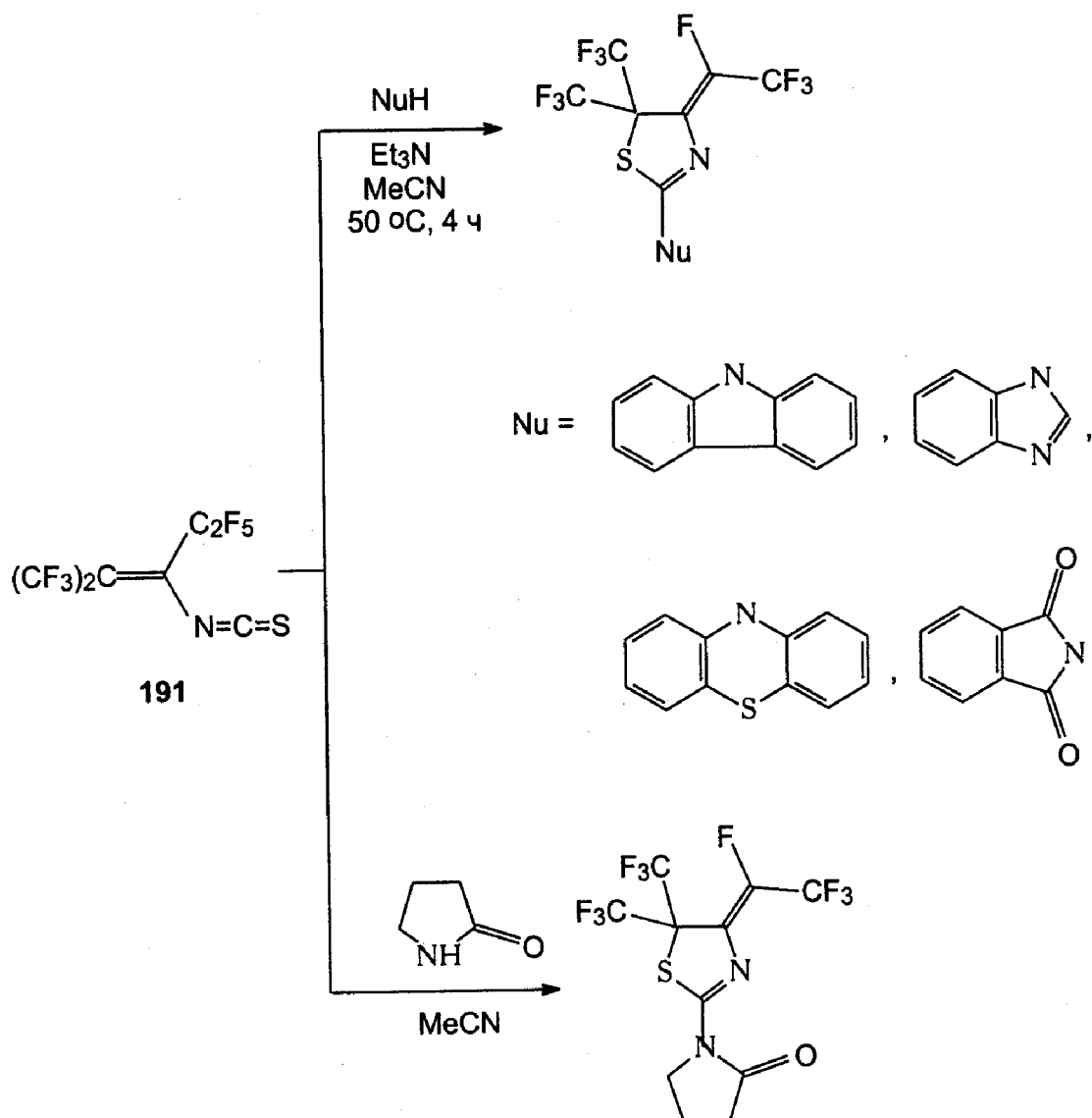


Реакция перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с азолами в ацетонитриле в присутствии эквимолярного количества триэтиламина приводит исключительно к пятичленному гетероциклу **207а-г** (производным 4,5-дигидротиазолу[1,3]) в отличие от подобных реакций со вторичными аминами, которые дают шестичленные [1,3]-тиазины [191]. Структура 1[4-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-2-ил]-1H[1.2.4]-тиазола **207в** подтверждена рентгеноструктурным анализом [191].

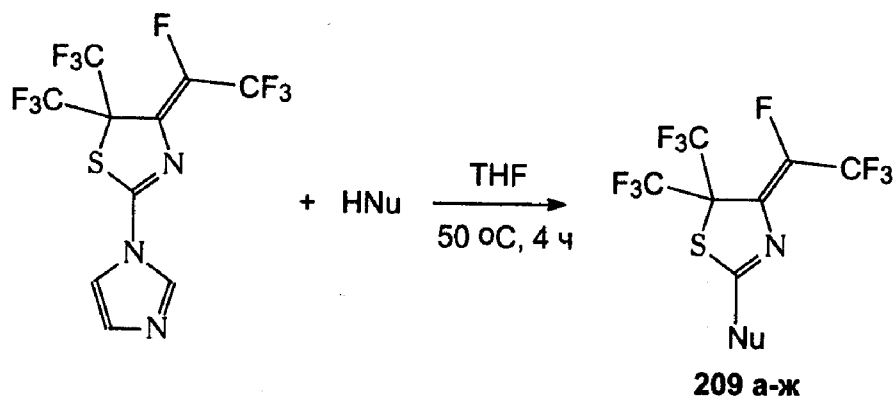


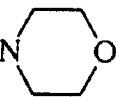
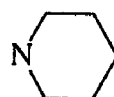
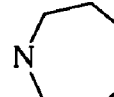
Реакция перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с пирролом приводит к образованию 1,2-бис[4-тетрафторэтилиден-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-2-ил]пиррола, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом [189].

Реакция перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с карбазолом, фенотиразином, 2-пирролидоном, аммиаком и метиламином позволяет получать различные 2-замещенные производные перфтор(4-этилиден-5,5-диметил-4,5-дигидротиазола), что открывает возможность широких исследований биологической активности этого класса соединений [189, 192].

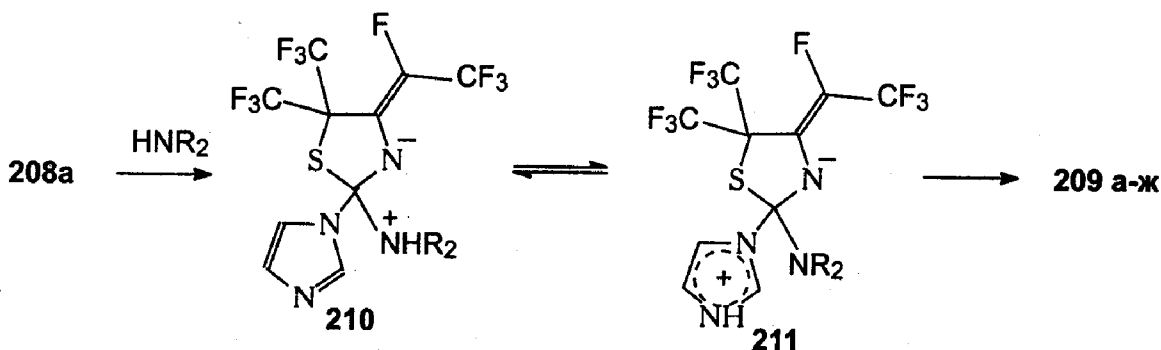


Реакция некоторых 2-замещенных 4,5-дигидротиазолов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами приводит к новым производным [193]. Так, из соединения **207a** действием нуклеофилов получены соединения **209a-ж**. Структура 2-амино-4(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазола **209в** подтверждена рентгеноструктурным анализом [189].



Nu = NEt₂ а, NBu₂ б, NH₂ в, NHCH₃ г, N  д, N  е, N  ж

По-видимому, первоначально происходит присоединение N-нуклеофила по связи C=N соединения **208а** с образованием цвиттер-иона **210**. Его превращение в цвиттер-ион **211** путем переноса протона ведет далее к получению продуктов реакции **209а-ж** за счет элиминирования имидазола.



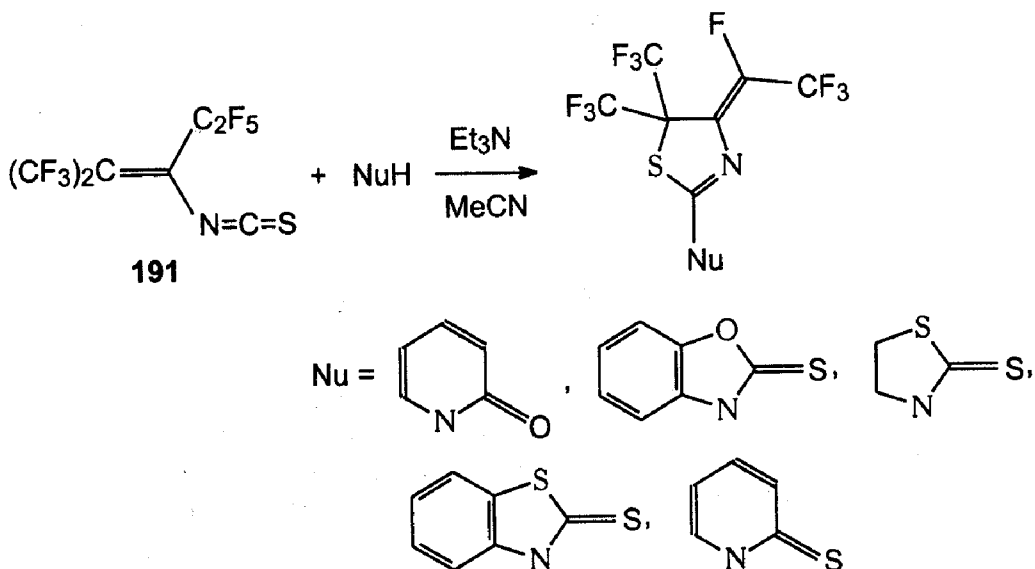
Возможно, в этой реакции триэтиламин действует как нуклеофил (так как 2-пирролидон — слабый нуклеофил) по атому углерода изотиоцианатной группы. Об этом можно судить по тому факту, что при реакции перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с 2-пирролидином в присутствии триэтиламина образуется в небольших количествах 4-тетрафторэтилиден-5,5-бис(трифторметил)тетрагидротиазол-2-он, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом. Кроме того, получаются 2-([1,2,4]-тиазол-1-ил)-4-тетрафторэтилиден-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол и 1,2-бис[4-тетрафторэтилиден-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-2-ил]пиррол [193].

Таким образом, можно заключить, что направление циклизации определяется типом углеродного остова и природой заместителей в нуклеофиле.

При использовании бинуклеофильных реагентов главное — правильно определить нуклеофильный центр, ответственный за первичное образование продукта, предшествующего внутримолекулярной нуклеофильной циклизации. В работе [192] это решалось для N,S- и N,O-бинуклеофилов в их реакциях с перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианатом — во всех случаях первичная атака осуществляется N-нуклеофильным центром.

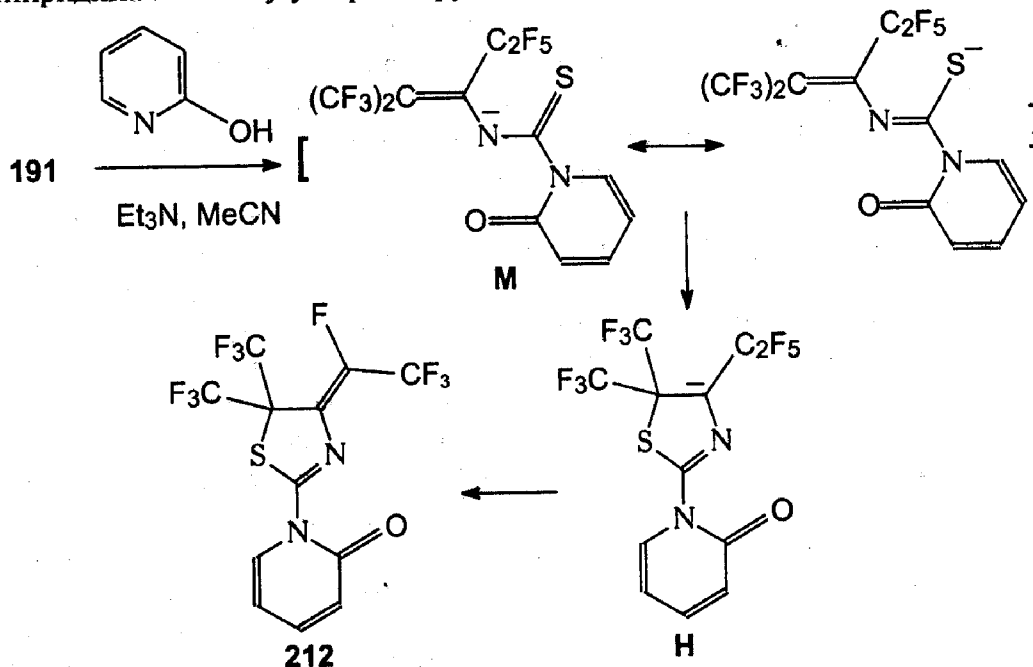
Показано, что при взаимодействии этого объекта с бинуклеофилами гетероциклического ряда первоначально происходит атака N-нуклеофильным центром

по атому углерода группы $N=C=S$ с образованием соответствующего аниона. Далее происходит внутримолекулярная нуклеофильная циклизация S-нуклеофильным центром, приводящая к 2-N-замещенным производным 4,5-дигидротиазола.



Установлено [192], что при взаимодействии перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с 2-гидроксипиридином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле получается N-замещенное производное тиазолина (E)-1-[4-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифтометил)-4,5-дигидротиазол-2-ил]- пиридин-2-он **212**, строение которого подтверждено рентгеноструктурным исследованием.

Можно предполагать, что это соединение образуется согласно схеме. По-видимому, первоначально происходит атака N-нуклеофильным центром 2-гидроксипиридина по атому углерода группы $N=C=S$ с образованием аниона М.

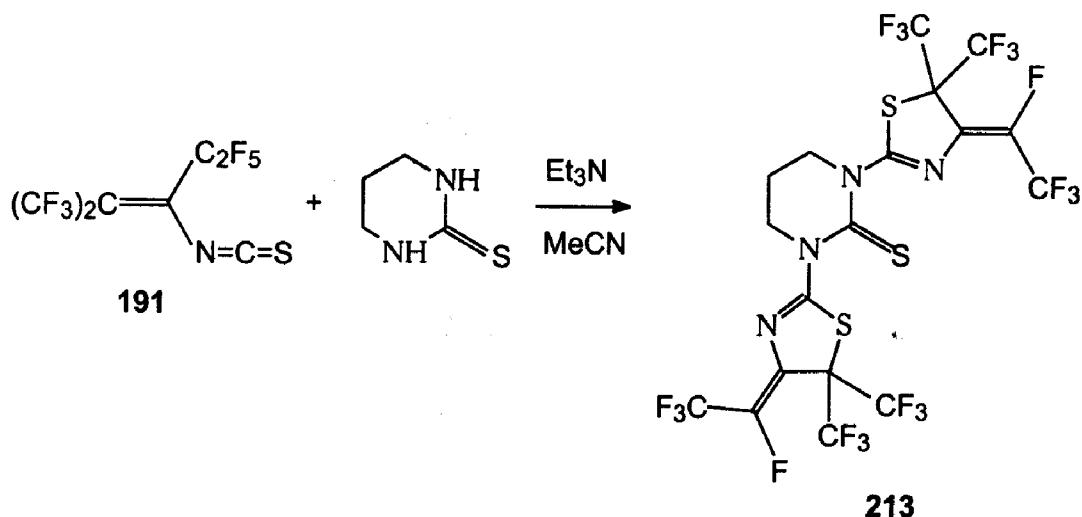


Далее происходит внутримолекулярная нуклеофильная циклизация, приводящая через карбанион **Н** к гетероциклическому соединению **212**.

При взаимодействии перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с 2-меркаптобензтиазолом и 2-меркаптобензоксазолом в присутствии триэтиламина в ацетонитриле образуются 3-[4(Е)-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-2-ил]-3Н-бензотиазол-2-тион и 1-[4(Е)-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-2-ил]-3Н-бензоксазол-2-тион соответственно, строение которых подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Установлено [192], что взаимодействие перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с 2-меркаптотиазолом и 2-меркаптопиридином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к образованию 3-[4(Е)-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-[2,3']]-дитиазол-2'-тиона и 1-[4(Е)-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазолил-2-ил]-1Н-пиридин-2-тиона соответственно.

В то же время при взаимодействии перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с 3,4,5,6-тетрагидро-2-меркаптопиримидином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ образуется 1,3-бис-[4(Е)-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-2-ил]-тетрагидропиримидин-2-тион **213**, что указывает на атаку перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата обоими N-нуклеофильными центрами.



Таким образом, в реакциях N,O- и N,S-амбидентных нуклеофилов с перфтор-2-метил-2-пентен-3-илизотиоцианатом получают исключительно 2-замещенные производные 4,5-дигидротиазола.

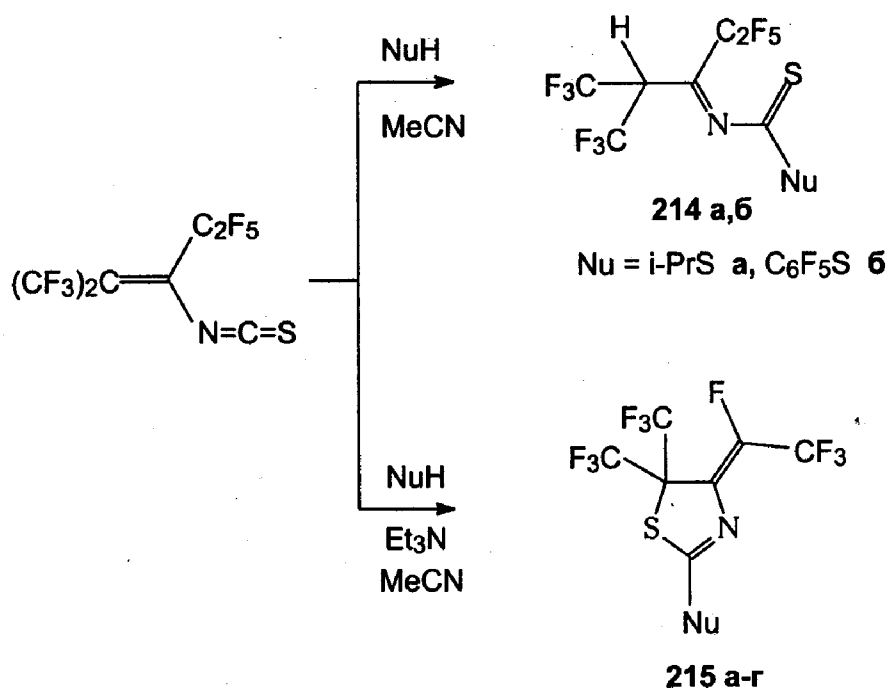
2.2.6.2. Взаимодействие перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена с S-нуклеофильными реагентами

В случае S-нуклеофилов появление заряженного центра S-нуклеофила из тиокарбонильной группы вызывает образование $\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{C}-\text{S}$ системы вследствие дестабилизации положительного заряда на атомах кислорода и углерода. Здесь внутримолекулярная циклизация может вовлекать или интернальную

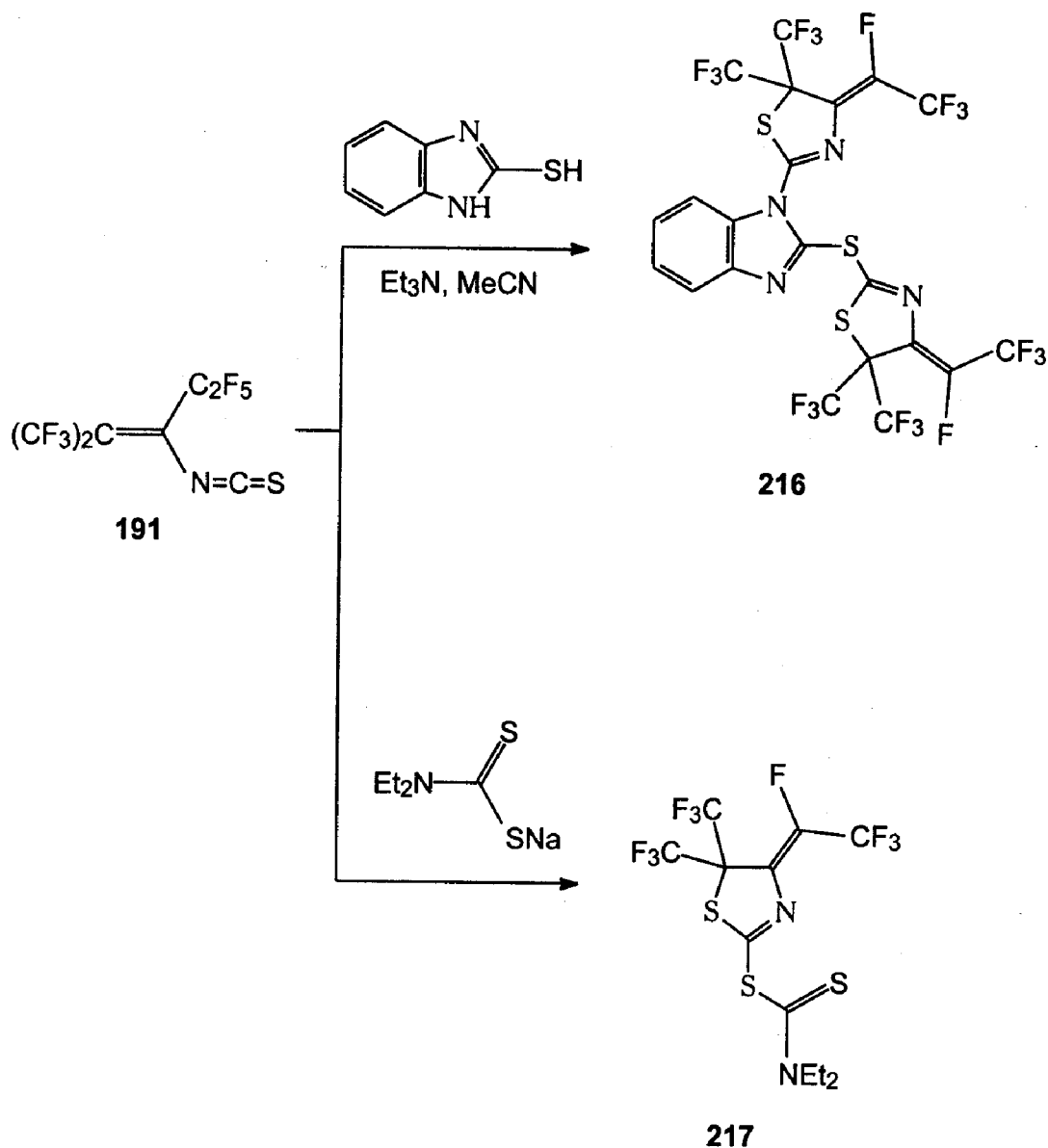
двойную связь, ведя к формированию пятичленного кольца, или терминальную двойную связь, ведя к образованию шестичленного кольца [186, 194].

Действие S-нуклеофильных реагентов на перфтор-2-метил-2-пентен-3-илизотиоцианат **191** гладко приводит к 2-замещенным производным 4,5-дигидро-[1,3]-тиазола независимо от природы нуклеофильного реагента. В реакцию введены S-нуклеофилы как в нейтральной форме (алкилмеркаптаны, пентафтортиофенол, 2-меркаптобензимидазол), так и в заряженной (N,N-диэтилдитиокарбамат натрия, этил- и метилксантогенаты калия), а также алкилмеркаптаны и пентафтортиофенол в присутствии оснований — триэтиламина и K_2CO_3 [195].

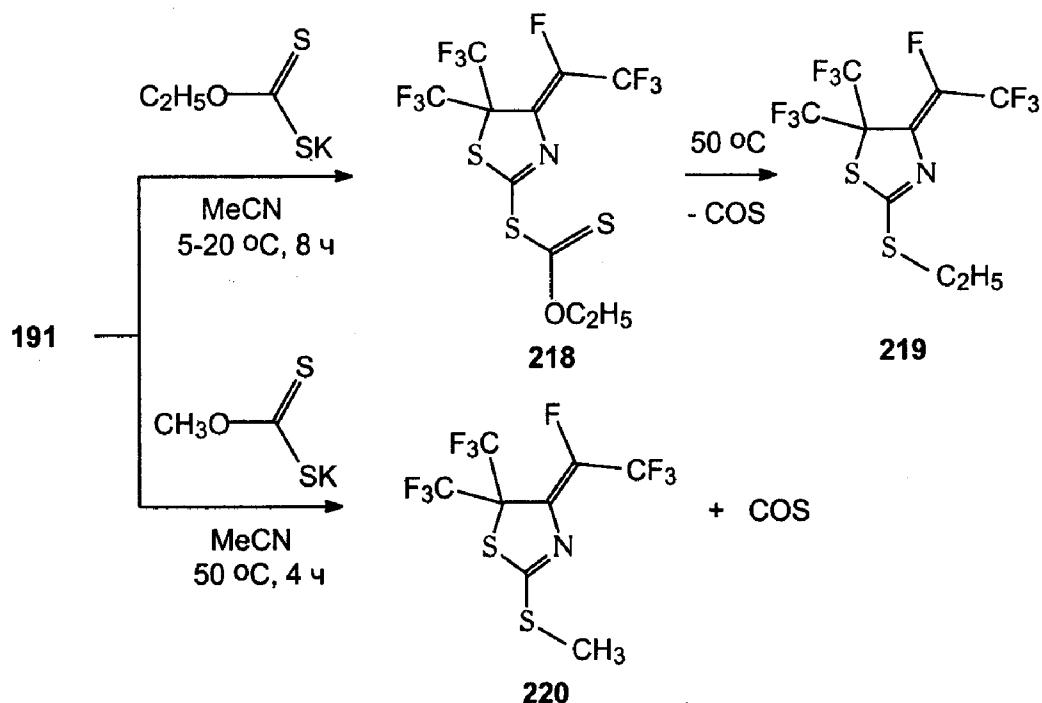
Перфтор-2-метил-2-пентен-3-илизотиоцианат **191** гладко реагирует с изопропилмеркаптаном и пентафтортиофенолом в среде ацетонитрила при 40–50 °С, образуя изопропиловый и пентафтортиофениловый эфиры N-(перфтор-2-метил-2Н-пент-3-илиден)-дитиокарбаминовой кислоты **214а,б**. В случае реакции соединения **191** с изопропил-(октил-, бутил-)меркаптаном в ацетонитриле в присутствии триэтиламина происходит образование 2-изопропил-(октил-, бутил-)тио-(перфтор-5,5-диметил-4-этилиден)-4,5-дигидро-1,3-тиазолов **215б-г** [195].



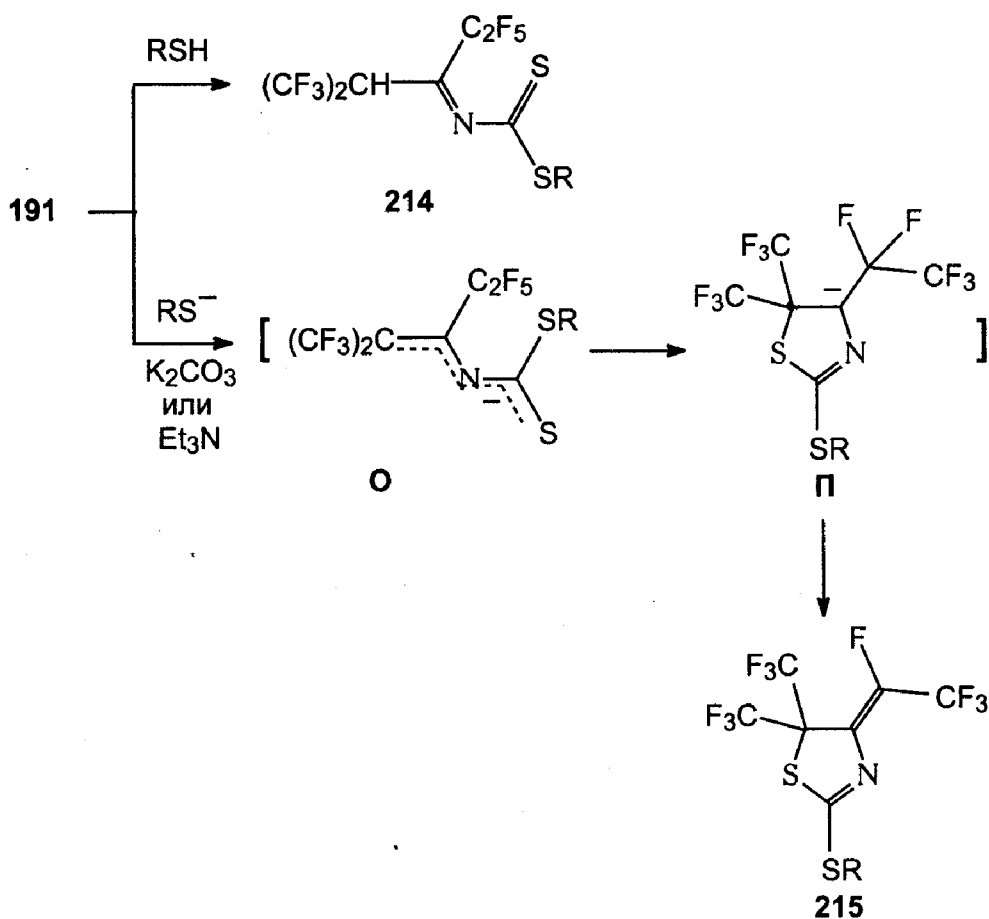
Реакция соединения **191** с 2-меркаптобензимидазолом в присутствии триэтиламина в ацетонитриле приводит к образованию 1(перфтор-5,5-диметил-4-этилиден-4,5-дигидротиазол-2-ил)-2(перфтор-5,5-диметил-4-этилиден-4,5-дигидротиазол-2-илтио)-бензимидазола **216**. 2-Меркаптобензимидазол является амбидентным нуклеофилом, что приводит к формированию двух дигидротиазольных циклов [195].



S-Нуклеофилы, в частности N,N-диэтилдитиокарбамат натрия и этилксантогенат калия, при взаимодействии с соединением **191** образуют 2-замещенные производные 4,5-дигидро-[1,3]-тиазола **217** и **218**. Соединение **218** термически неустойчиво. При повышенной температуре, например при нагревании реакционной смеси до 50 °С или при перегонке, оно превращается в соединение **219**. Оказалось, что на термическую стабильность дигидро-[1,3]-тиазола, содержащего в положении 2 группу S-C(S)OAlk, оказывает влияние строение алкоксильной группы. Например, в случае реакции соединения **191** с метилксантогенатом калия (Alk = OCH₃) не удастся в этих условиях выделить соответствующее производное 2-(О-метилксантогенато)-4,5-дигидро-[1,3]-тиазола, а получается исключительно соединение **220**.



Для реакций соединения **191** с S-нуклеофильными реагентами можно предположить следующий путь протекания процесса.



В отсутствие оснований алкилмеркаптан взаимодействует с соединением **191** с образованием продукта присоединения **214**. В присутствии оснований (триэтиламина или K_2CO_3) заряженный нуклеофил атакует атом углерода связи $N=C$ соединения **191** и образует анион **O**. Внутримолекулярная циклизация этого аниона приводит к карбаниону (**II**), который за счет элиминирования фторид-иона из фрагмента $CF(CF_3)$ превращается в производное 4,5-дигидро-1,3-тиазола **215**.

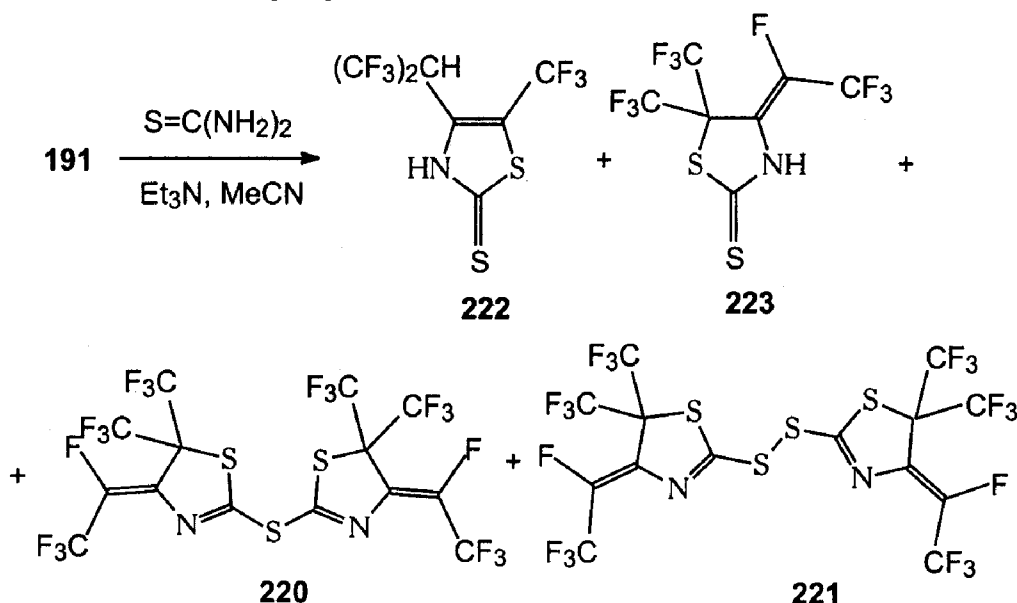
Таким образом, при изучении реакций соединения **191** с рядом *S*-нуклеофилов найдены следующие закономерности.

1. Взаимодействие с меркаптанами приводит к продуктам присоединения без образования гетероцикла.

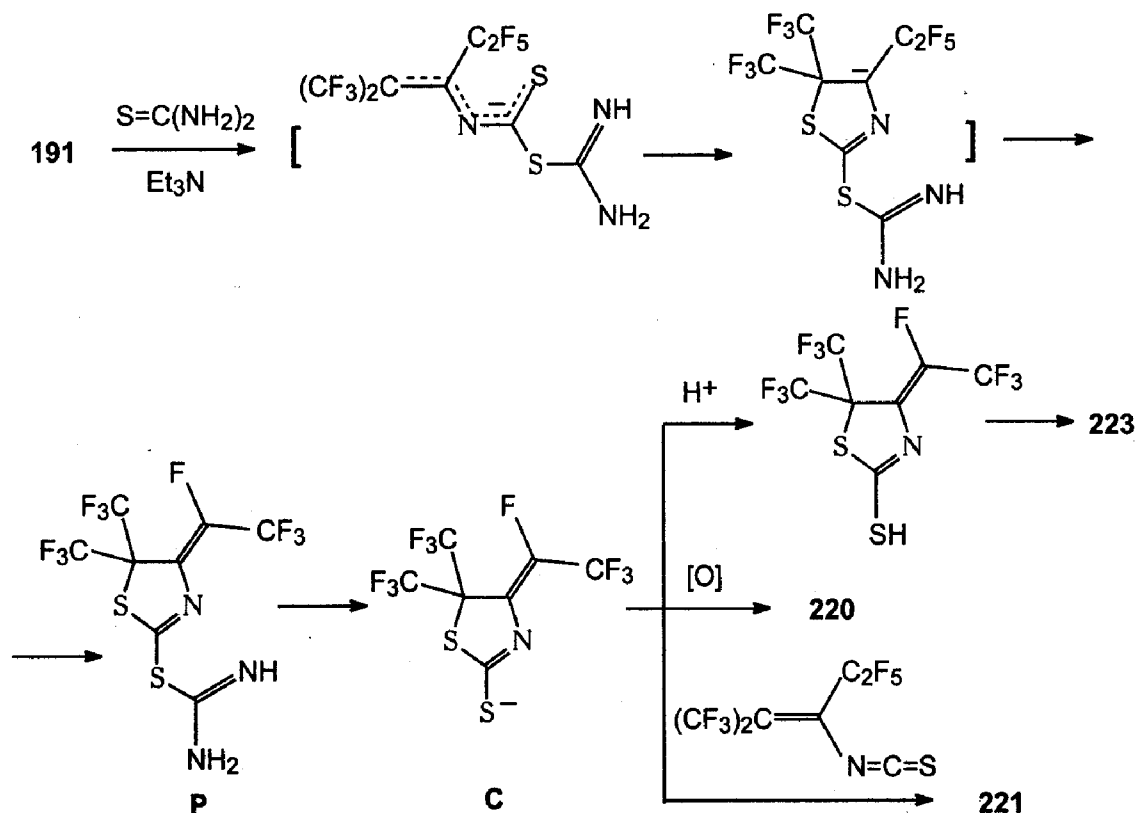
2. Взаимодействие заряженных нуклеофилов (*N,N*-диэтилдитиокарбамата натрия, этил- и метилксантогената калия) приводит к получению 2-замещенных 4,5-дигидро-1,3-тиазолов.

3. Реакции с меркаптанами и 2-меркаптобензимидазолом в присутствии оснований протекают различным образом в зависимости от природы основания: а) в присутствии триэтиламина получаются исключительно производные 2-замещенного 4,5-дигидро-[1,3]-тиазола; б) в присутствии K_2CO_3 в диметилформамиде, как показано на примере бутилмеркаптана, наряду с образованием 2-замещенного 4,5-дигидро-[1,3]-тиазола возможно образование продукта формального замещения изотиоцианатной группы в соединении **191** на алкилтио-группу.

При реакции перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с тиомочевинной в присутствии триэтиламина получается смесь продуктов реакции, содержащая как ожидаемые производные 4,5-дигидро-[1,3]-тиазола **220** и **221**, так и соединения **222** и **223** [196].

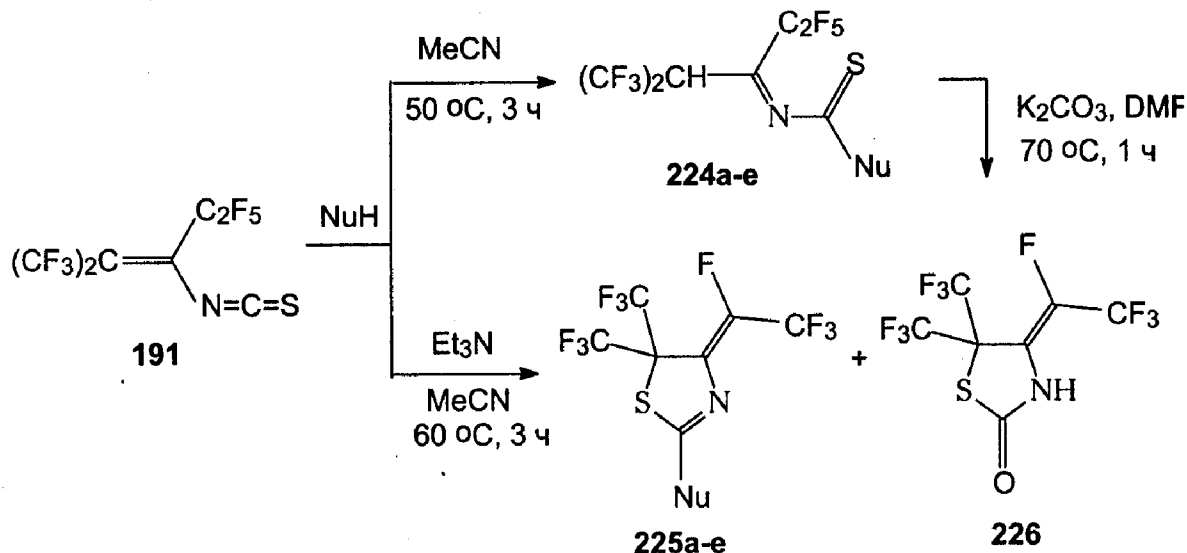


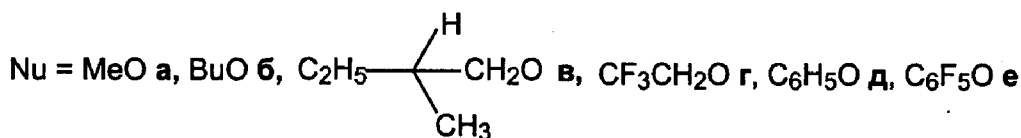
Для реакций соединения **191** с тиомочевинной можно предложить следующую схему. Первоначально получается 2-замещенное производное — тиоэфир **P**. Под действием оснований за счет расщепления связи $C-S$ генерируется *S*-анион **C**. Реакция этого *S*-аниона **C** с исходным соединением **191** приводит к сульфиду **220**, а с протоном системы дает тиол, который далее либо димеризуется до дисульфида **221**, либо изомеризуется в более устойчивый тион **223**.



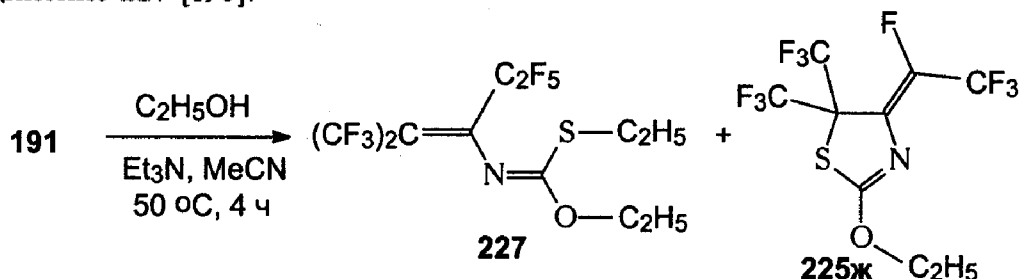
2.2.6.3. Реакции перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена с O-нуклеофильными реагентами

Реакция перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата со спиртами в отсутствие оснований приводит к продуктам присоединения **224**, тогда как в присутствии поташа или триэтиламина формируются 2-алкокси производные 5,5-бис(трифторметил)-4-(2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтилиден)-4,5-дигидро-[1,3]-тиазолы **225 а-е** [197]. Кроме того, в реакции образуются и 4-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-тиазолин-2-он **226**, структура которого подтверждена рентгеноструктурным анализом [197].

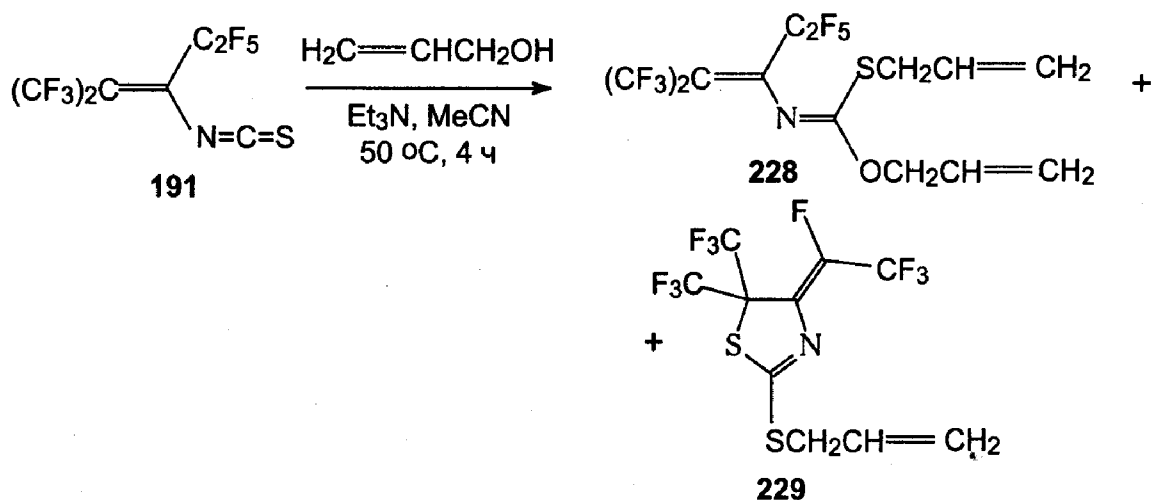




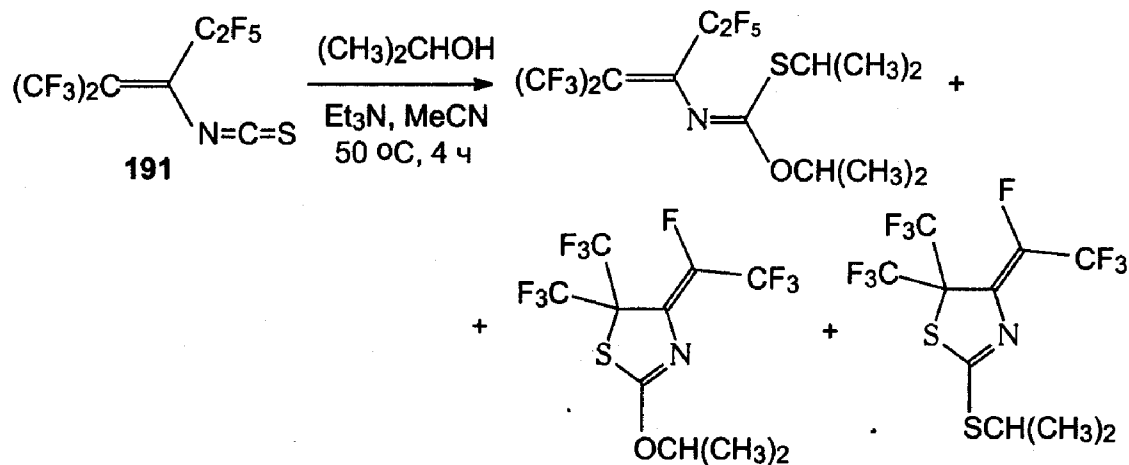
Обнаружено, что соединение **191** гладко реагирует с этиловым спиртом в присутствии триэтиламина в ацетонитриле, давая наряду с соединением **225ж** соединение **227** [198].



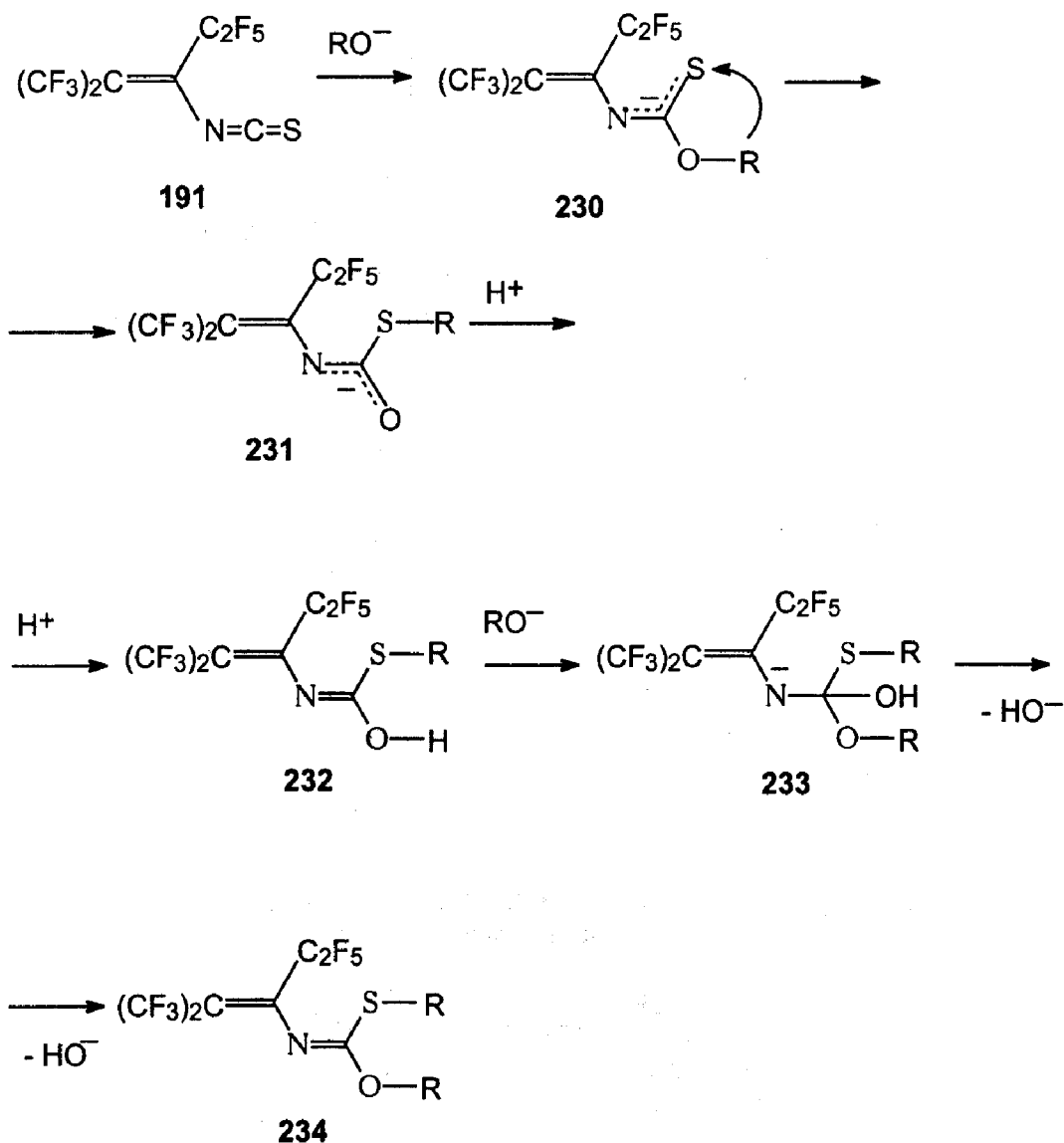
В случае реакции соединения **191** с аллиловым спиртом в ацетонитриле в присутствии триэтиламина образуется соединение **228** и неожиданно вместо О-замещенного — S-производное **229** [198].



При реакции соединения **191** с изопропиловым спиртом в присутствии триэтиламина получается более сложная смесь продуктов.

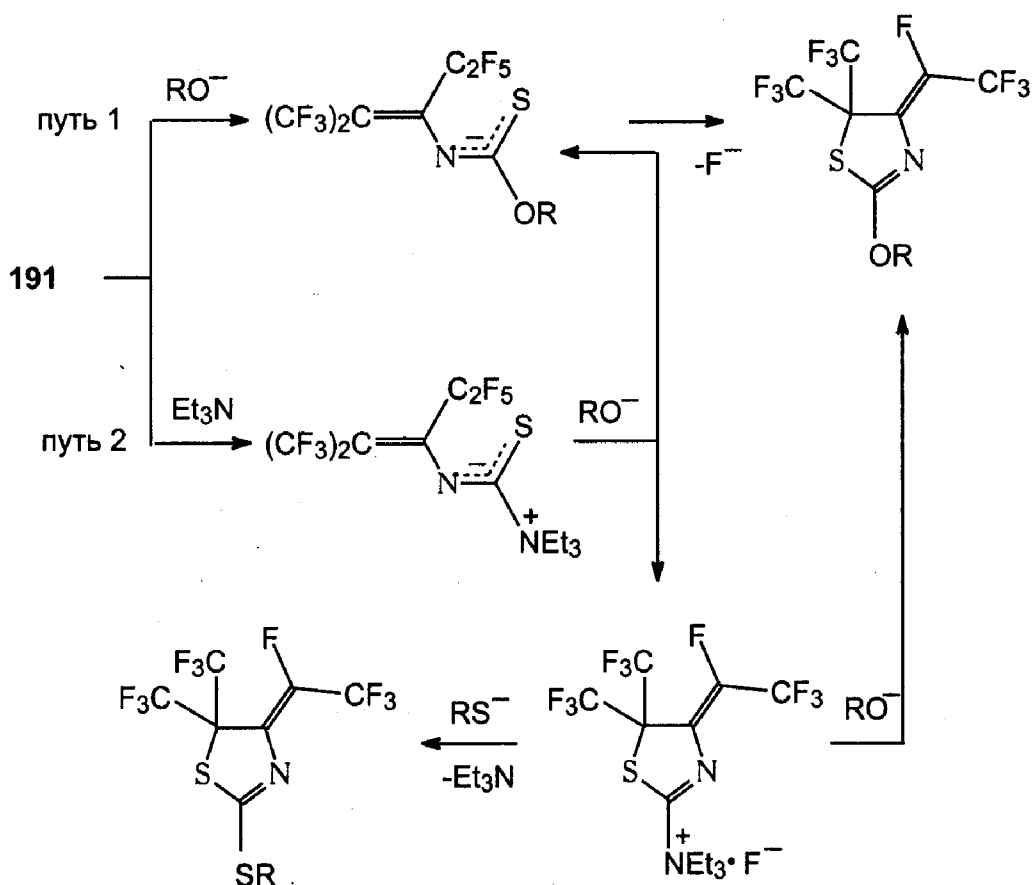


Образование соединений типа **227** и **228** можно представить по следующей схеме. Первоначально О-нуклеофил атакует атом углерода связи $C=N$ с образованием аниона **230**, в котором происходит перегруппировка с участием алкильного катиона (или перегруппировка в промежуточном комплексе). Это приводит к аниону **231**, который в реакции с протоном среды дает соединение **232**. Дальнейшее действие О-нуклеофила на этот анион по углероду связи $C=N$ приводит к аниону **233**, превращающемуся в продукт реакции **234**.



Формирование 2-замещенных производных 4,5-дигидро-[1,3]-тиазолов, вероятно, происходит тем же самым путем, что и S-нуклеофилов. Главным моментом является генерация S-нуклеофильного центра на фоне образования терминальной двойной связи с участием CF_3 группы.

Триэтиламин в этих процессах выступает как активный нуклеофил, который реагирует по атому углерода группы $N=C=S$ [197].

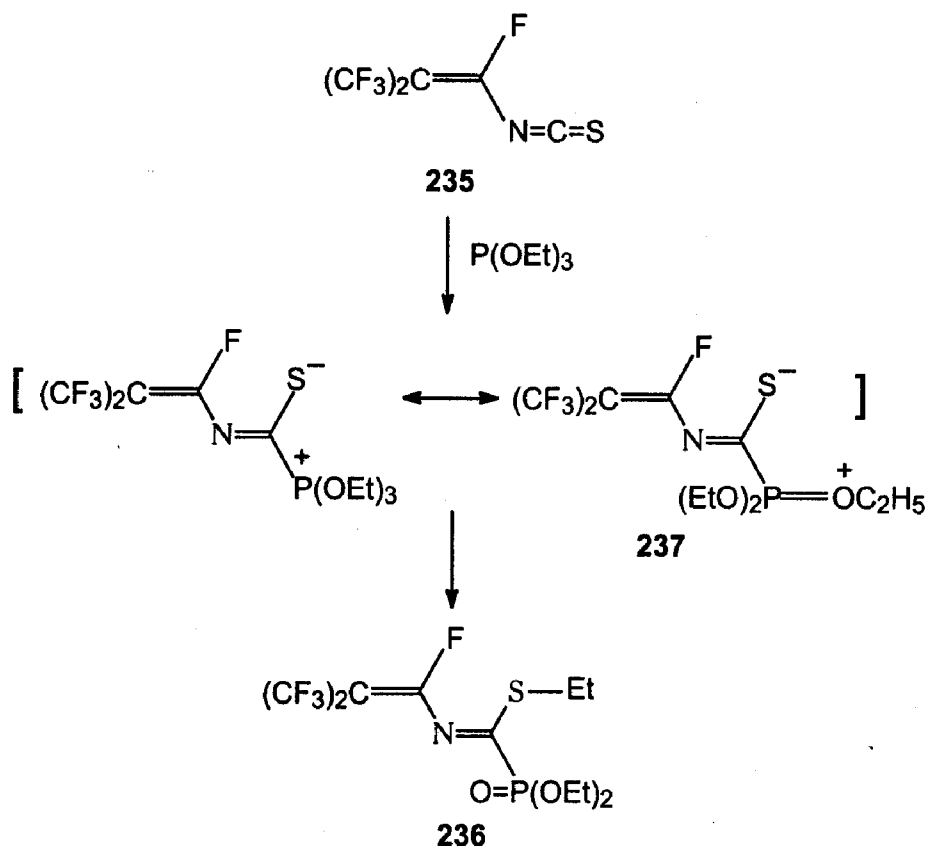


2.2.6.4. Реакции перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена с Р-нуклеофилами

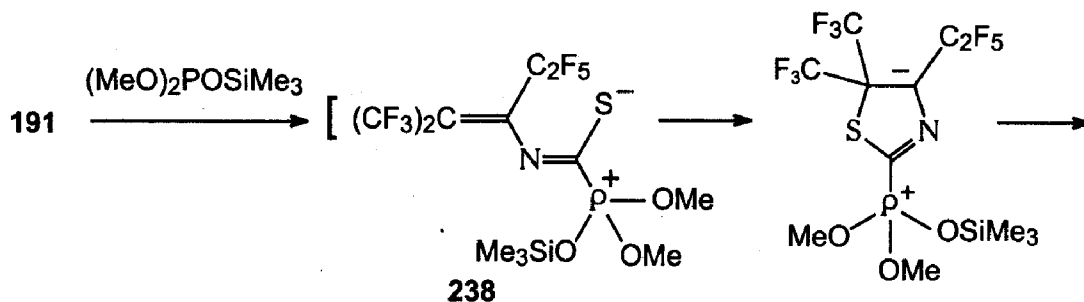
Получение 2-фосфорзамещенных фторированных тиазолинов путем взаимодействия перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена и производных трехвалентного фосфора с нуклеофильными свойствами по аналогии с изученными ранее реакциями с О-, S-, N-нуклеофилами весьма интересно, так как, с одной стороны, можно ожидать повышенной биоактивности таких соединений из-за наличия фрагмента $P-C=N-C=CF-$, а с другой — получаемые фосфониевые соли и фосфонаты из-за наличия суперлипофильных групп могли бы представлять собой хорошие экстрагенты и катализаторы межфазного переноса.

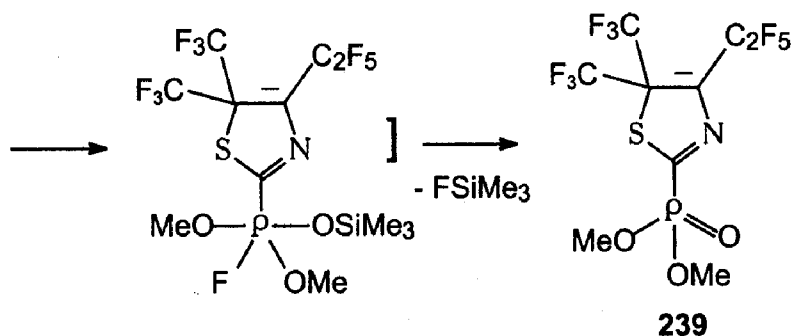
Следовало ожидать по крайней мере два препятствия при осуществлении такой синтетической схемы. Первое заключается в том, что наиболее типичной реакцией изотиоцианатов с соединениями трехвалентного фосфора является десульфирование изотиоцианатной группы [199-201]. Вторым, особенно для соединений со связями $P-O$, является очень высокая энергия связи $P-F$. По этой причине в реакциях, сопровождающихся выделением фторид-иона, получаются сложные смеси продуктов, в которых часть атомов кислорода замещена на атомы фтора ($P-F$ связи) [202]. Более того, авторами [203] показано, что обмен атомов кислорода на атомы фтора может идти вплоть до образования PF_6^- аниона. Тем не менее авторам [204] удалось показать, что взаимодействие перфтор-2-метил-1-изотиоцианато-1-пропена 235 с триэтилфосфитом может про-

текать без десульфирования. Образование гетероцикла в этом случае отмечено не было, а получение продукта **236** авторы объяснили внутримолекулярным алкилированием атома серы образующегося цвиттер-иона **237**.

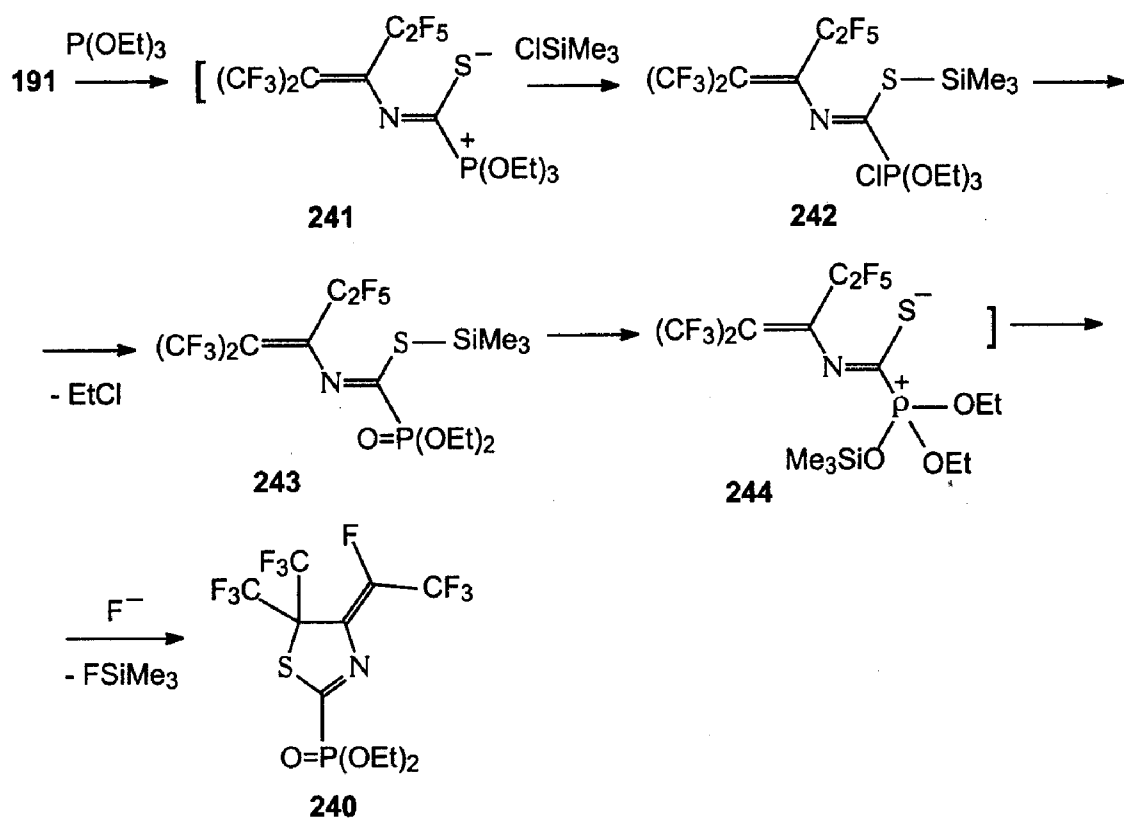


В случае реакции диметил(триметилсилил)фосфита с перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианатом можно ожидать уменьшения десульфирования, поскольку триметилсилильная группа стабилизирует положительный заряд на атоме кислорода в предполагаемом интермедиате **238** реакции лучше, чем алкильная группа [205]. В ней, чтобы избежать ван-дер-ваальсового отталкивания атома серы и пентафторэтильной группы фрагмент $=\text{C}-\text{N}=\text{C}-\text{S}$ предпочтительно находится в цисоидной конформации и это благоприятствует образованию гетероцикла. Из-за отталкивания SiMe_3 и C_2F_5 групп фрагменту $\text{S}-\text{C}-\text{P}-\text{OMe}$ выгоднее находиться в трансоидной конформации, что должно препятствовать десульфированию и внутримолекулярному алкилированию. После замыкания цикла из-за большой прочности $\text{Si}-\text{F}$ связи образуются триметилфторсилан и диметилфосфонат **239** с отличным выходом [205].





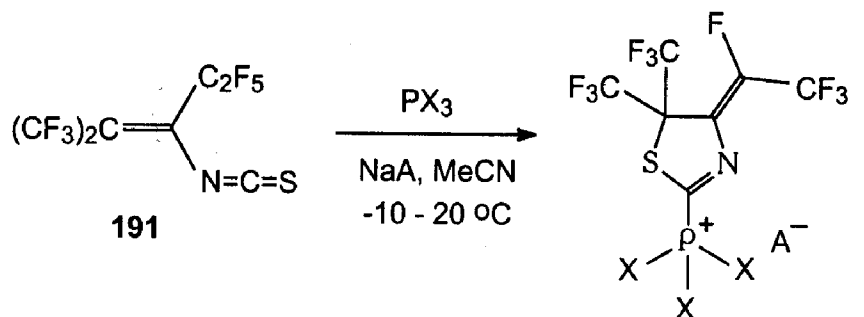
Если в реакцию с перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианатом ввести электрофильный триметилхлорсилан и триэтилфосфит (которые в условиях реакции не реагируют между собой), то триметилхлорсилан сможет временно блокировать S-нуклеофильный центр и служить акцептором фторид-иона. И действительно, данная реакция гладко протекает, давая практически с количественным выходом диэтилфосфонат **240**. Предполагаемый маршрут реакции показан на схеме.



Вначале образующийся цвиттер-ион **241** реагирует с триметилхлорсиланом, давая фосфоран **242**, который после разложения с выделением EtCl дает фосфонат **243**. Последний, весьма вероятно, по причине большей прочности связи Si–O изомеризуется в соединение **244**, которое совершенно аналогично интермедиату **238**. После атаки S-нуклеофила по двойной связи олефина и отщепления триметилфторсилана по данным ЯМР ^{19}F количественно образуется фосфонат **240**.

Другая тактика была избрана для получения фосфониевых солей действием трифенилфосфина и трис(диметиламино)фосфина. В данном случае выделяющийся фторид-ион из-за высокой растворимости фосфониевых солей в ацетонитриле делает реакцию обратимой.

Для стабилизации цвиттер-иона и связывания фторид-иона использованы относительно липофильные соли KI и NaBF₄, катионы которых образуют нерастворимые фториды. При этом соединение **191** гладко реагирует с трифенилфосфином и гексаэтилтриамидофосфитом [P(NEt₂)₃], образуя количественно соответствующие фосфониевые соли с заместителем перфторированным тиазолином (**245a, б**)—(**246a, б**). Эти соли выдерживают нагрев их растворов в ацетонитриле минимум до 50 °C [205].



245a (X = Ph, A = BF₄⁻)

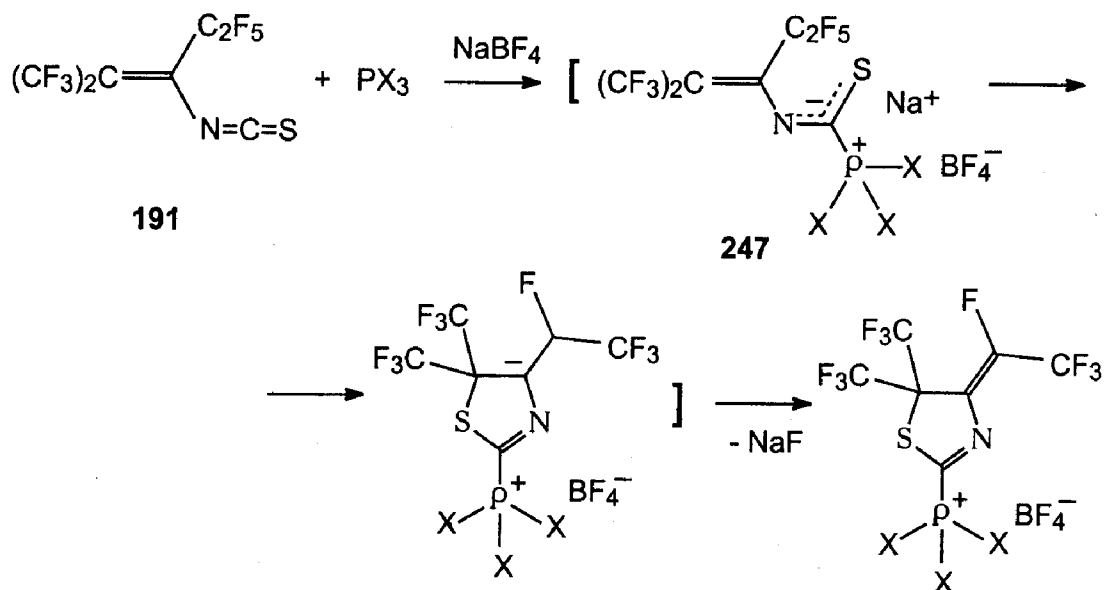
6 (X = Ph, A = BPh₄⁻)

246a (X = NEt₂, A = BF₄⁻)

б (X = NEt₂, A = I⁻)

В то же время реакция соединения **191** с трис(пентафторфенил)фосфином не дала соответствующей соли.

Реакция протекает следующим образом:



После атаки Р-нуклеофила по атому углерода группы $N=C=S$ образуется цвиттер-ион **247**, который стабилизирован соответствующими противоионами из солей $NaBF_4$, KI или $NaBPh_4$, препятствующими десульфированию и внутримолекулярному алкилированию. После замыкания гетероцикла фторид-ион выводится из реакции в виде NaF или KF .

Ввиду общности найденных методов можно ожидать их успешного применения как с другими Р-нуклеофильными реагентами, так и с иными электрофилами углеводородного и фторуглеродного рядов. Такие соединения могут представлять интерес с точки зрения их биологической активности.

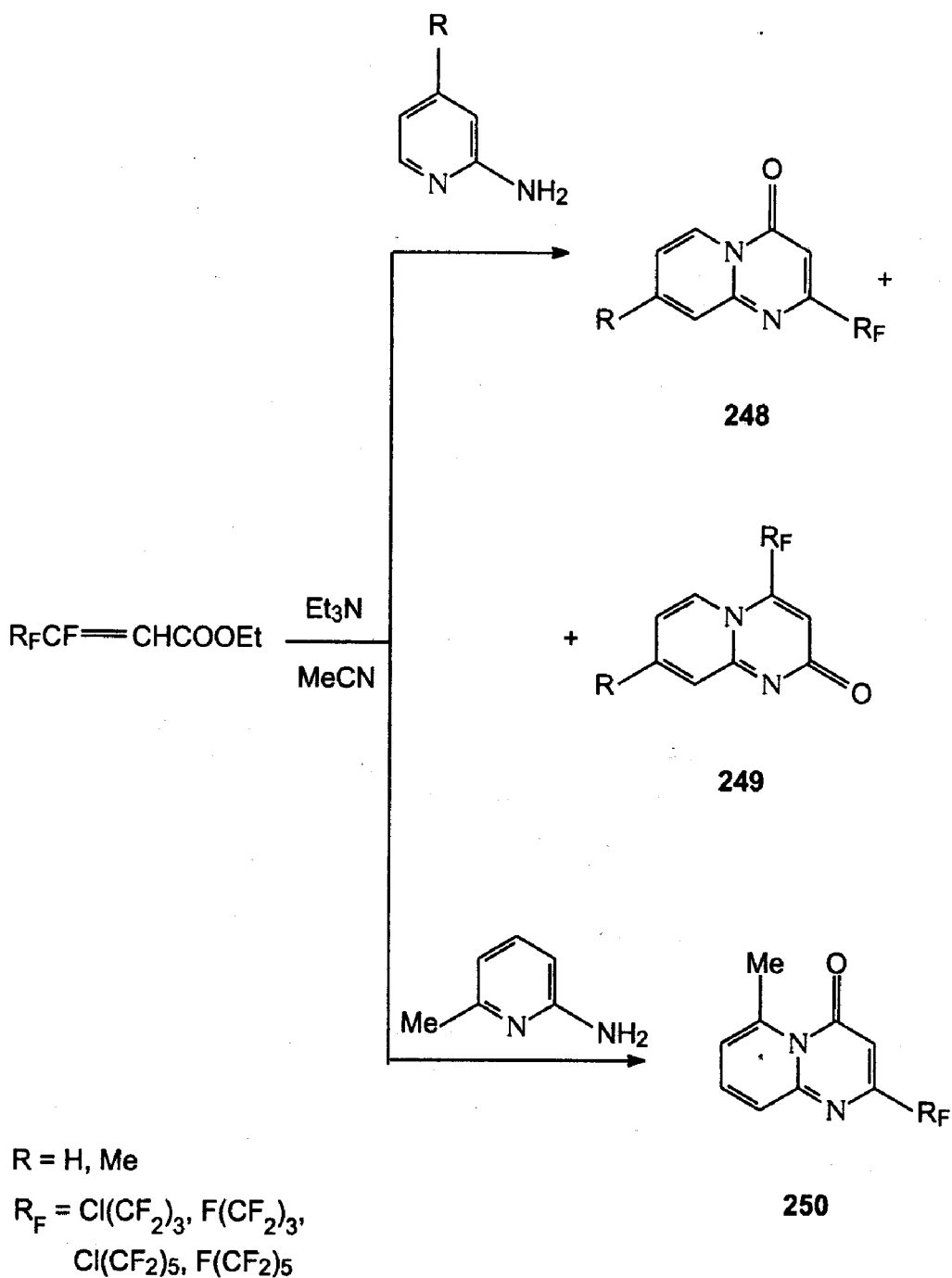
Представленные данные позволяют заключить, что α,β -ненасыщенные тиоцианаты и изотиоцианаты перфторолефинов обеспечивают возможности для синтеза различных замещенных, содержащих атомы фтора, гетероциклических соединений с N- и S-атомами. Среди них выявлены соединения с высокой биологической активностью, и можно ожидать новых соединений с такой активностью.

2.2.7. Использование фторсодержащих карбонильных производных для построения гетероциклических систем

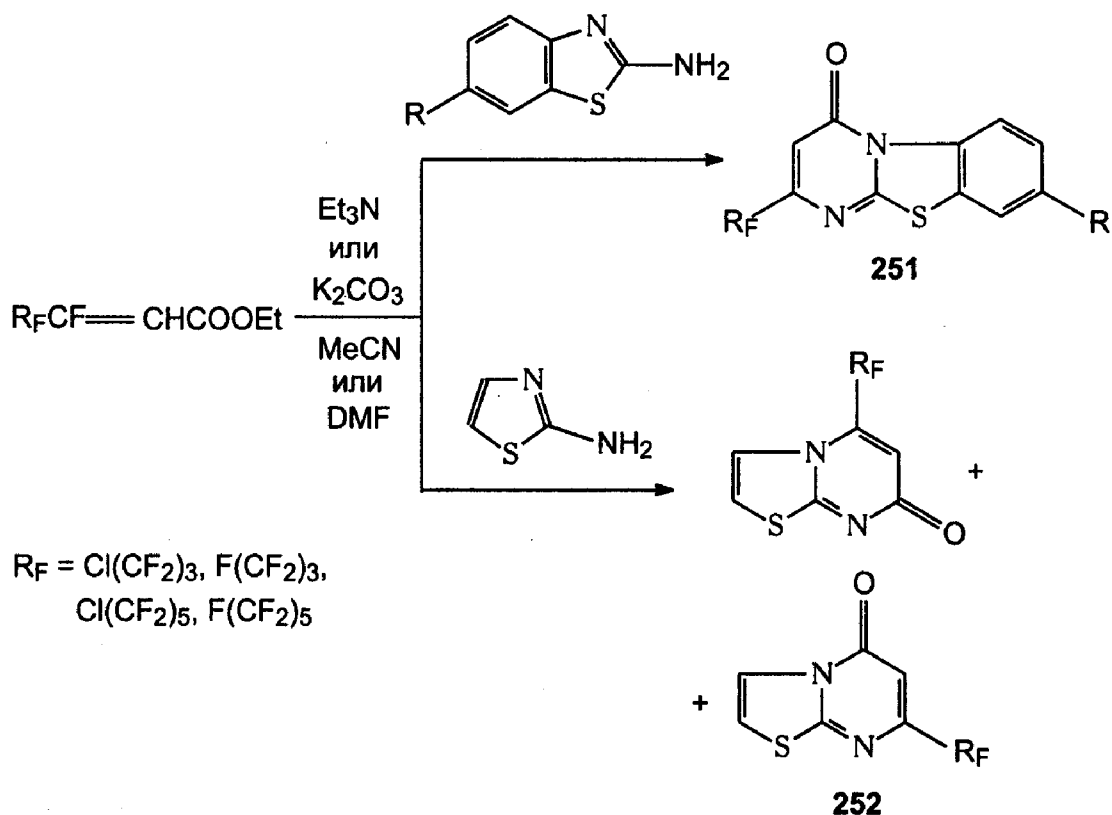
Помимо случая нахождения при двойной связи SCN - и $N=C=S$ -групп некоторые исследователи использовали и другие производные перфторолефинов (в частности, содержащие карбонильную группу) для формирования гетероциклической системы. При этом следует иметь в виду, что такая двойная связь необязательно должна быть в исходном субстрате, а может быть генерирована в ходе протекания самого процесса взаимодействия с нуклеофильным реагентом. Главное здесь, чтобы такая связь образовывалась и чтобы нуклеофильный реагент представлял собой бинуклеофил. Кроме того, определяющей должна быть реакционная способность новой двойной связи. При этом может быть два случая, когда при кратной связи будет находиться либо атом фтора или легкоходящая в виде аниона группа, либо электроноакцепторная группа, например перфторалкильная. Ниже приведены некоторые примеры таких субстратов. В этих условиях возможна $[3+2]$ циклизация с образованием сопряженной системы связей $CF=CR(CO)-$.

Так, в присутствии Et_3N этил 2-гидрополифторалк-2-еноаты преобразованы в полифторалкилированные пиридо[1,2-а]пиримидины **248** и **249** действием производных 2-аминопиридина в ацетонитриле при $90^\circ C$ в течение 50 ч [206].

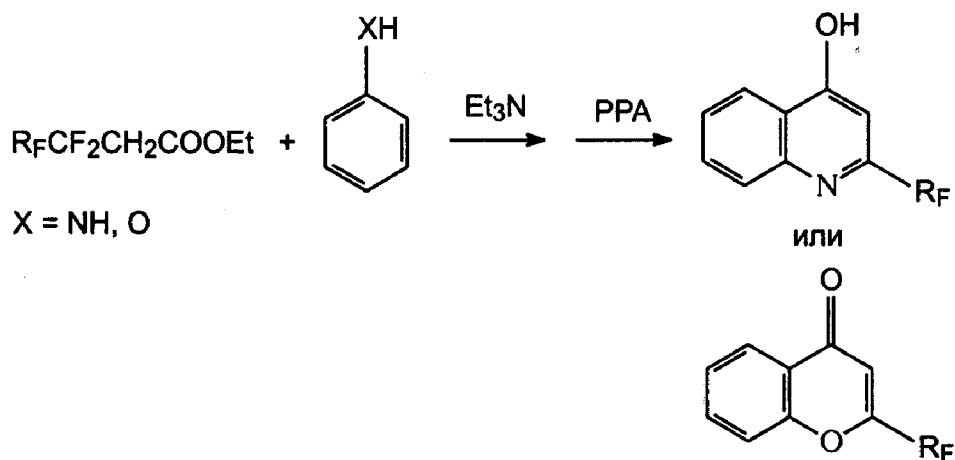
Для синтеза полифторалкенилимидазо[1,2-а]пиридина реакция может быть ускорена сопровождением ультразвука. В присутствии K_2CO_3 смесь одного эквивалента 2-гидрополифторалк-2-еноата и трех эквивалентов 2-аминопиридина в ацетонитриле при сопровождении ультразвука (125 Вт) в течение 2 ч дает продукт с выходом 33–59 % [206]. Аналогично 2-амино-6-метилпиридин реагировал с этил 2-гидрополифторалк-2-еноатом **250**, давая гетероциклическое соединение с умеренным выходом.



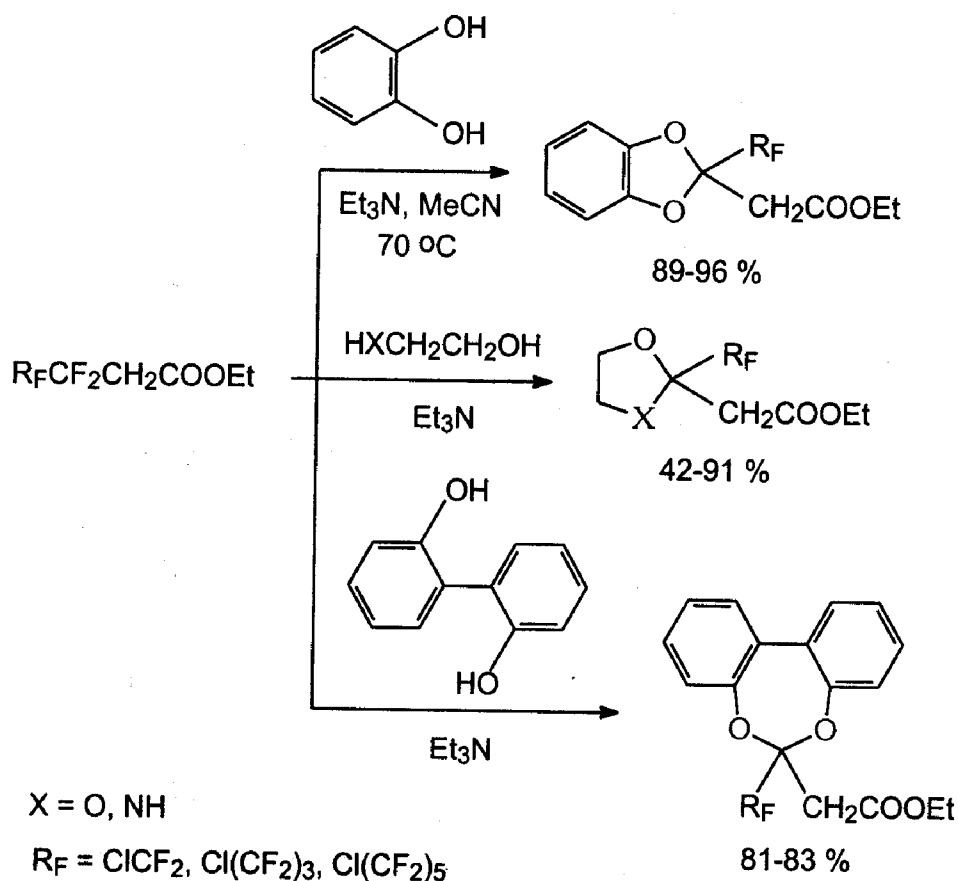
2-Аминобензтиазол и 2-аминотиазол были использованы для получения этим способом 2-перфторалкил-4Н-пиримидо[2,1-в]вензотиазол-4-она **251** и смеси 7-фторалкил-5Н-1,4-тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она и 5-фторалкил-7Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-7-она **252** соответственно [206].



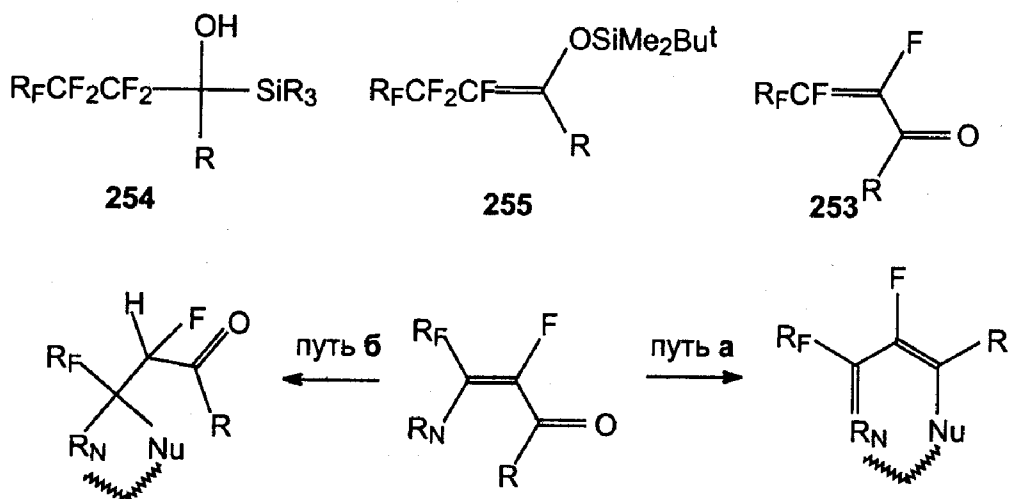
Показано, что необязательно наличие кратной связи у $C=O$ группы, а в условиях реакции под действием оснований такая связь генерировалась. Так, в присутствии Et_3N 2,2-дигидрополифторалконоляты реагируют с нуклеофильными реагентами типа ароматического амина и фенолы дают промежуточные соединения, которые в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) циклизуются в хинолины или хромоны [207].



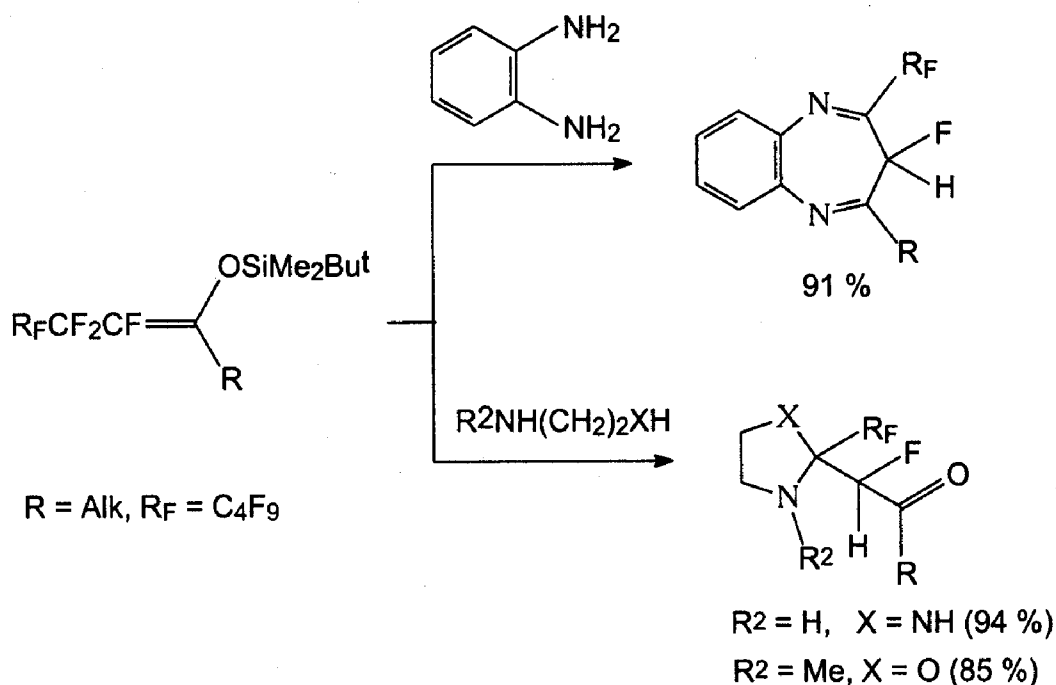
При подобных условиях в эту реакцию введены и другие нуклеофильные реагенты, такие как катехин, 2,2-дигидроксидифенил, салициловый спирт, этиленгликоль, этаноламин. При этом образуются 5 и 7-членные гетероциклы [208].



Такие синтетические эквиваленты систем, содержащих сопряженную систему $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, как перфторалканоны **253** [209, 210], 1-триалкилсилилперфторалканолы **254** [211] и соединение **255** [212] реагируют с бинуклеофилами, давая гетероциклические соединения.

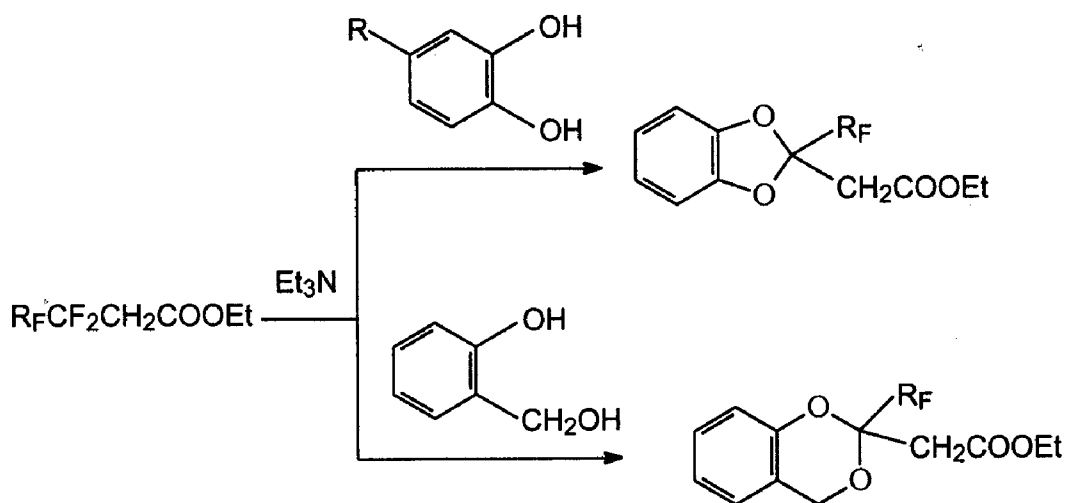


Так, соединение **255** реагирует с *орто*-фенилендиамином, этилендиамином и N-метил-этанол амином с образованием гетероциклических соединений.



Эти реакции протекают по пути присоединения-элиминирования. В данном случае региоспецифическая циклизация протекает либо по атому углерода карбонильной группы, либо по β -атому углерода кратной связи.

В такие процессы могут вступать и эфиры карбоновых кислот, если в α -положении к карбоксильной группе имеется CF-фрагмент.

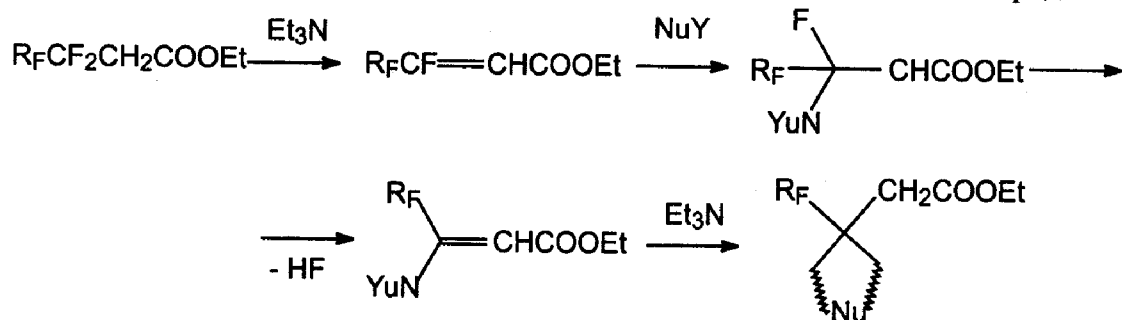


$\text{R} = \text{H}, \text{CHO}$

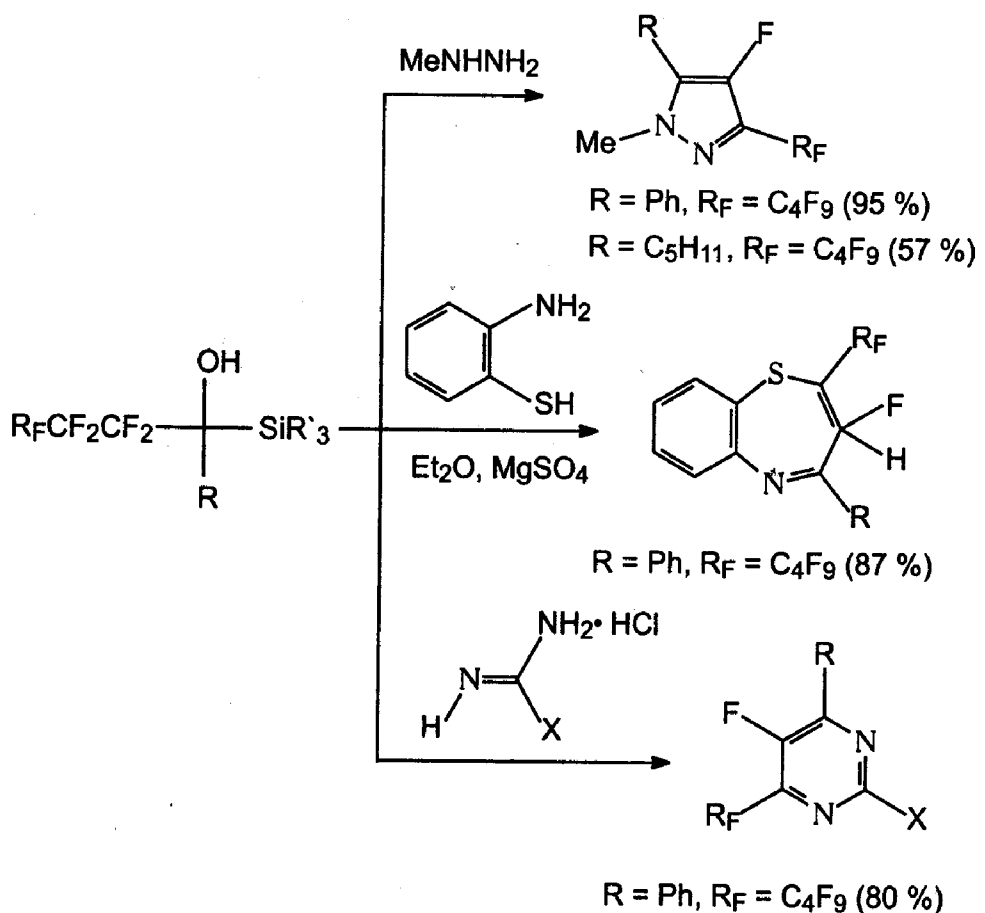
$\text{X} = \text{O}, \text{NH}$

$\text{R}_\text{F} = \text{ClCF}_2, \text{Cl}(\text{CF}_2)_3, \text{Cl}(\text{CF}_2)_5$

В этом случае центром для нуклеофильной атаки бинуклеофила является CF_2 фрагмент, находящийся в α -положении к группе CH . Можно полагать, что реакция протекает через предварительное образование под действием основания двойной связи $\text{CF}=\text{CH}$, присоединение к которой нуклеофильного реагента идет по атому углерода, несущему наибольший положительный заряд.

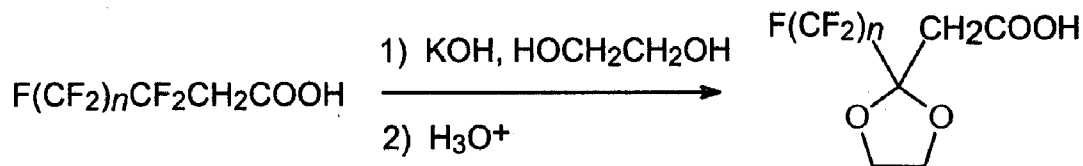


Пяти- (имидазолины, оксазолины), шести- (пиримидины) и семи- (диазепины, тиазепины) членные гетероциклы получают в мягких условиях и с высокими выходами исходя из соединения **254**.



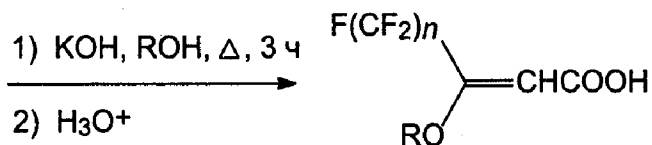
Действительно, эти предпосылки реализованы рядом авторов. Рассматриваемый материал лучше разделить на две группы: 1. Соединения, содержащие ненасыщенную функциональную группу при кратной связи. 2. Соединения, имеющие легко уходящую группу и кратную связь.

При нагревании частичнофторированной карбоновой кислоты в этиленгликоле в присутствии КОН образуются циклические продукты [213].



$n = 5$ (77 %), 7 (86 %), 9 (84 %)

Такая реакция протекает через промежуточное образование ненасыщенной кислоты $\text{F}(\text{CF}_2)_n\text{CF}=\text{CHCOOH}$ под действием основания. Это показано на примере реакций кислоты со спиртами.



$n = 5$, $\text{R} = \text{Et}$ (65 %, $\text{Z/E} = 95/5$);

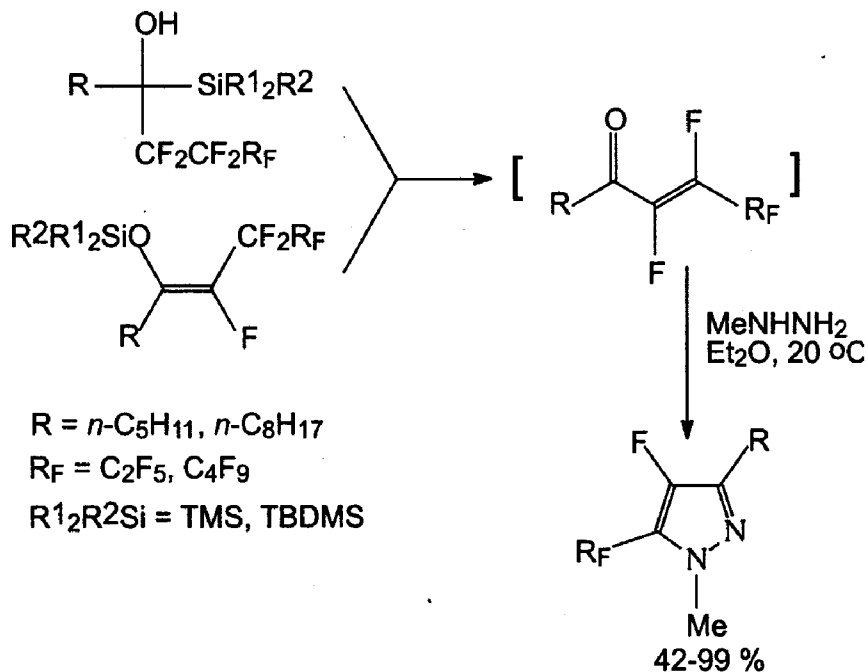
$n = 7$, $\text{R} = \text{Et}$ (86 %, $\text{Z/E} = 92/8$);

$n = 9$, $\text{R} = \text{Et}$ (95 %, $\text{Z/E} = 100/0$);

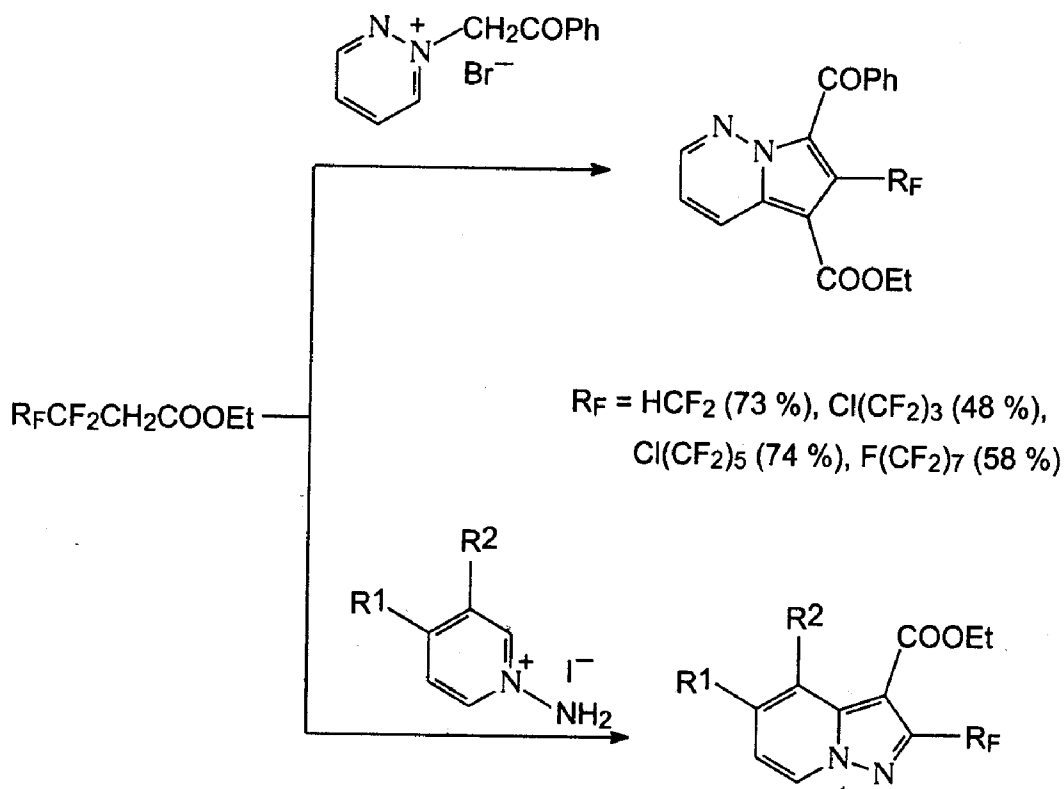
$n = 7$, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_4\text{OH}$ (98 %, $\text{Z/E} = 100/0$)

Действие мочевины на α -(перфторалкил)акриловую кислоту в ангидриде уксусной кислоты приводит к образованию 5-(перфторалкил)-5,6-дигидроурацила [214].

Синтез различных 4-фтор-1-метил-5-перфторалкилпиразолов можно осуществить взаимодействием метилгидразина с ацилсиланами по двухступенчатому пути [212]. Вначале образуется промежуточный олефин, который далее реагирует с метилгидразином с образованием производного пиразола.

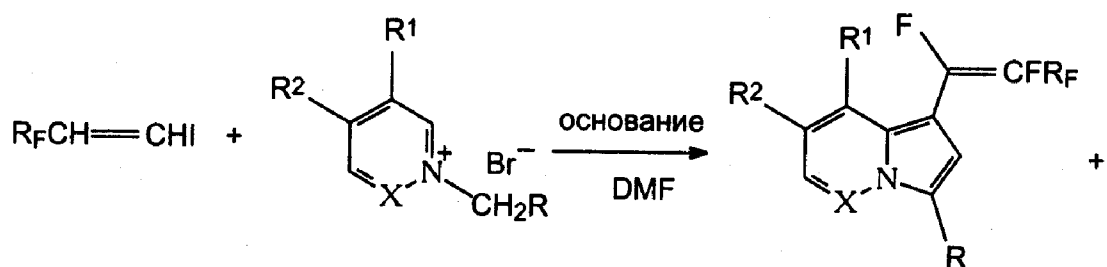


В присутствии оснований этиловый эфир 2,2-дигидрополифторалканкарбоновой кислоты реагирует с N-аминопиридиниййодидом, N-амино-γ-пикониййодидом, N-фенацилпиридазинийбромидом, N-фенацилпиридинийбромидом и N-фенацилизохинолинийбромидом в диметилформамиде при 50 °С с образованием полифторалкилзамещенных пирозоло[1,5-a]пиридина, пирроло-[1,2-a]пиридазина и производных индолизина соответственно [215].



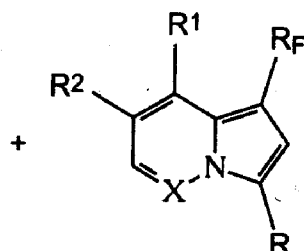
$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}; \text{R}_\text{F} = \text{HCF}_2 \text{ (80 \%), CF}_3 \text{ (70 \%), Cl(CF}_2\text{)}_3 \text{ (80 \%), F(CF}_2\text{)}_7 \text{ (95 \%);}$
 $\text{R}_1 = \text{Me, R}_2 = \text{H}; \text{R}_\text{F} = \text{HCF}_2 \text{ (65 \%), CF}_3 \text{ (70 \%), Cl(CF}_2\text{)}_3 \text{ (54 \%), F(CF}_2\text{)}_7 \text{ (75 \%);}$
 $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}; \text{R}_\text{F} = \text{HCF}_2 \text{ (77 \%), Cl(CF}_2\text{)}_5 \text{ (65 \%), F(CF}_2\text{)}_7 \text{ (77 \%)}$

Можно использовать и соединение с двойной связью, не содержащей при ней атомов фтора, но имеющей перфторалкильный заместитель [213]. Например, 1-иодо-2(полифторалкил)этилены реагируют с N-идами изохинолиния, давая пирроло[2,1-a]-изохинолины.



$X = CH, R = CN, R^1, R^2 = -(CH_2)_4-$

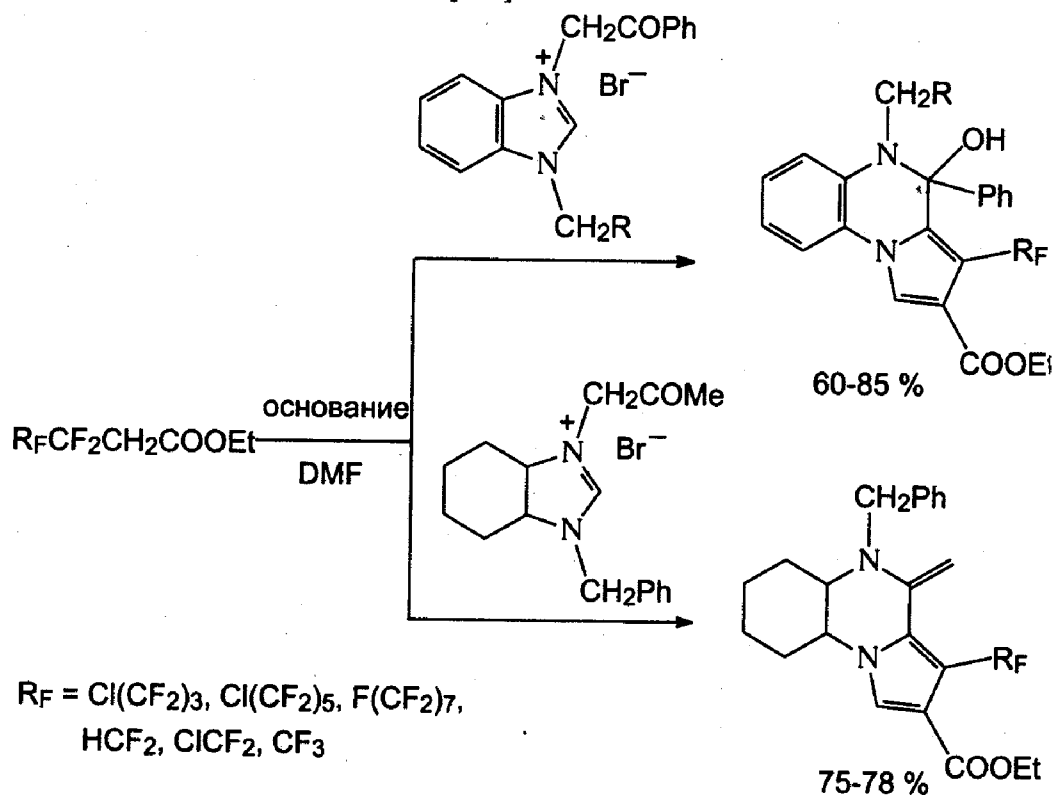
$R_F = Cl(CF_2)_2$ (81 %), $Cl(CF_2)_4$ (70 %),
 $Cl(CF_2)_6$ (60 %)



$X = CH, R = CN, R^1, R^2 = -(CH_2)_4-$

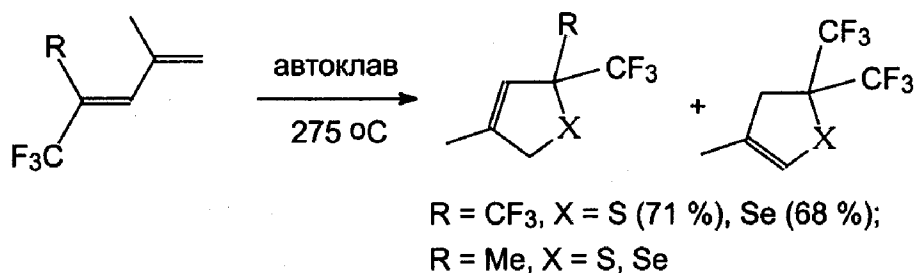
$R_F = Cl(CF_2)_2$ (55 %), $Cl(CF_2)_4$ (33 %),
 $Cl(CF_2)_6$ (50 %)

При взаимодействии этиловых эфиров 2,2-дигидрополифторалкановых кислот с 1-алкилбензимидазоль-3-идами получают трициклические гетероциклы с двумя атомами азота [216].

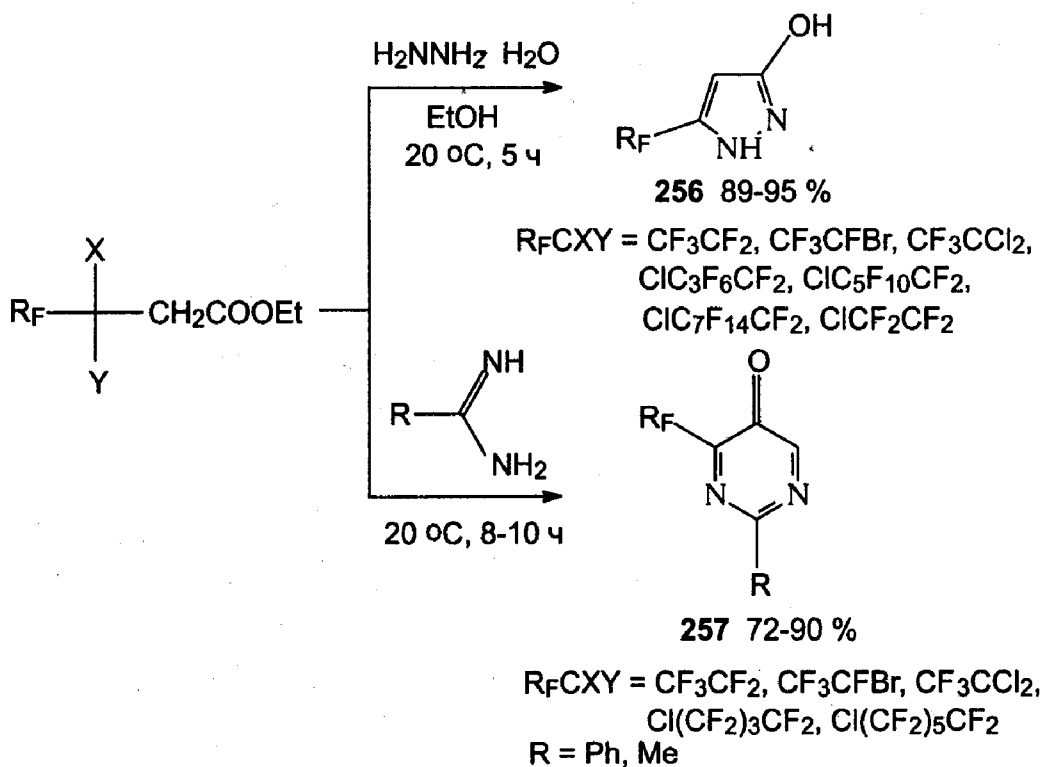


$R_F = Cl(CF_2)_3, Cl(CF_2)_5, F(CF_2)_7,$
 $HCF_2, ClCF_2, CF_3$

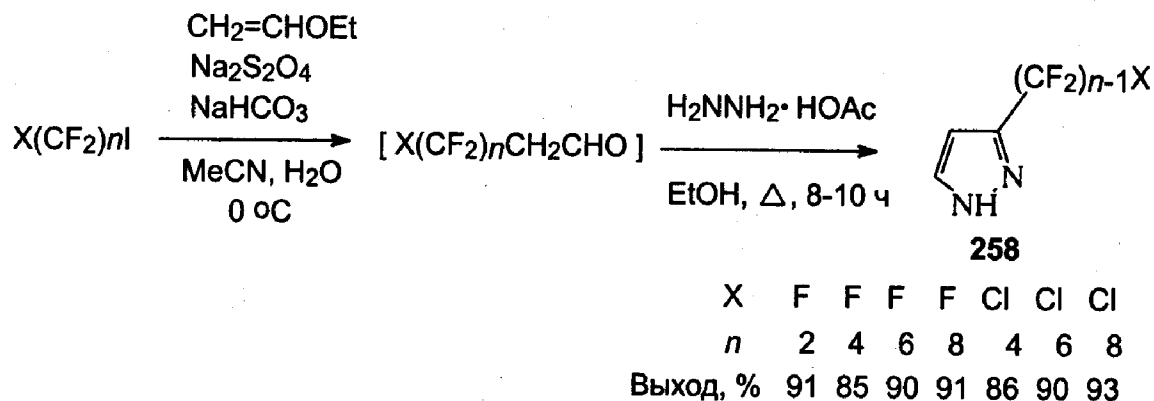
5,5,5-Трифтор-4-трифторметил-2-метилпента-1,3-диен и 5,5,5-трифтор-2,4-диметилпента-1,3-диен реагируют с элементарной серой или селеном с образованием 2,2-бис(трифторметил)-4-метил-2,5-дигидротиофена, 2,2-бис(трифторметил)-4-метил-2,5-дигидроселенофена, 2-трифторметил-2,4-диметил-2,5-дигидротиофена и 2-трифторметил-2,4-диметил-2,5-дигидроселенофена [217].



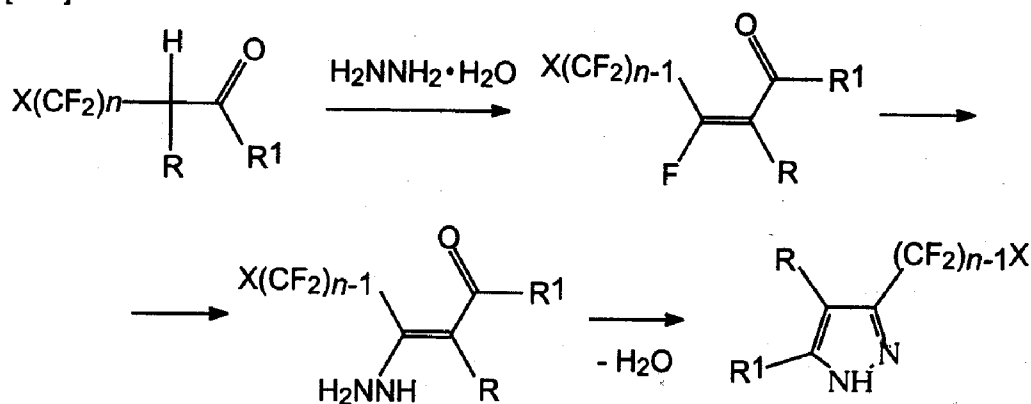
Пиазолы и их замещенные с перфторалкильными группами — среди важных гетероциклических соединений широко используются в промышленности и сельском хозяйстве как биостатики, инсектициды, психофармакологические агенты. В недавние годы были разработаны несколько методов для получения производных пиазола. Так, этил α -перфторалкилацетаты реагируют с гидразином в этиловом спирте с образованием 3-гидрокси-5-перфторалкилпиазолов **256** с превосходными выходами [215]. Растворители и температура, как и длина перфторалкильной цепи, не оказывают существенного влияния на реакцию. Простая экспериментальная процедура и высокие выходы продуктов делают такой подход очень привлекательным. В присутствии карбоната натрия этиловый эфир α -перфторалкилацетатов реагирует с амидинами с образованием 2-замещенных 6-фторалкилпиазиминонов **257** с высоким выходом [219], природа фторалкильной группы оказывает мало влияния на эту реакцию.



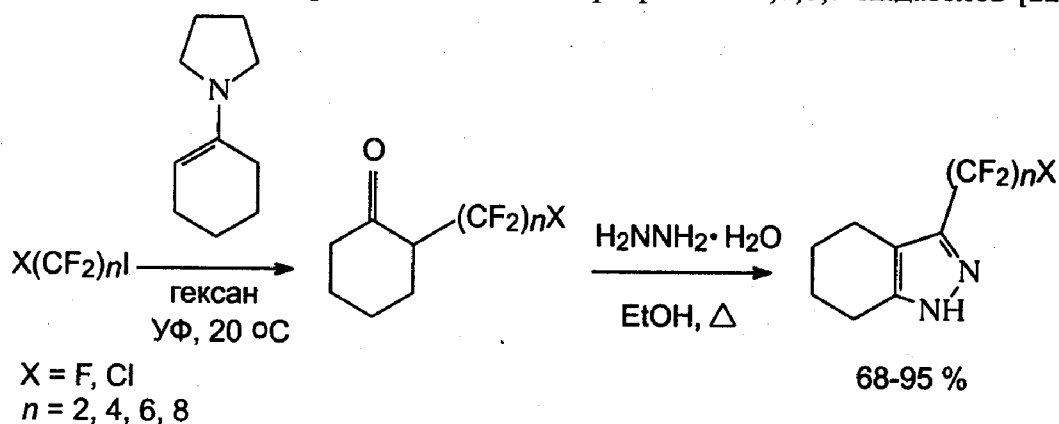
α -Перфторалкилальдегиды являются важными строительными блоками, содержащими атомы фтора, получаемые из достаточно простых и доступных исходных материалов [220, 221], и находящими применение в синтезе разнообразных ароматических гетероциклов [222]. В присутствии дитионита натрия и карбоната натрия фторалкилиодиды действием этилвинилового эфира превращаются во фторалкилальдегиды с высоким выходом. Они взаимодействуют с гидразином в уксусной кислоте с образованием 3-(фторалкил)пиразолов **258** [222].



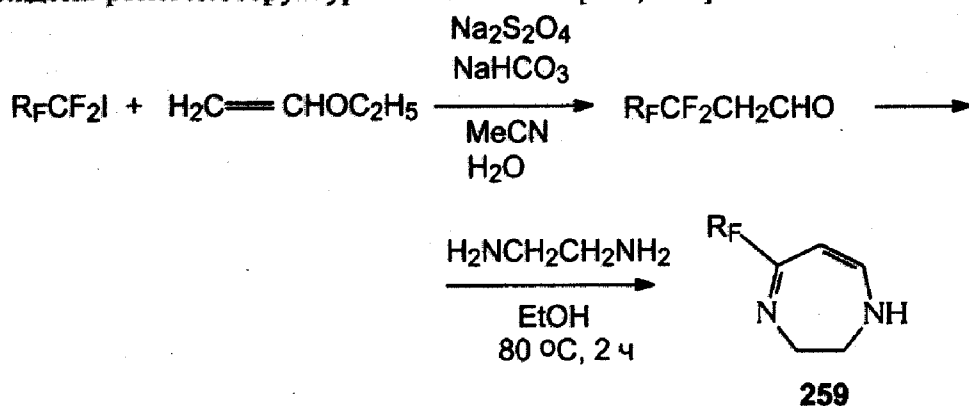
Взаимодействие α -полифторалкилкетонов и гидразин-моногоидрата приводит к образованию 3-(полифторалкил)пиразолов, вероятно, по следующей схеме [207]:



2-Полифторалкилциклогексаноны, получаемые реакцией полифторалкил иодидов и 1-пирролидин-1-илциклогекс-1-ена, реагируют подобным образом с гидразин-гидратом с образованием 3-полифторалкил-4,5,6,7-индазолов [222].

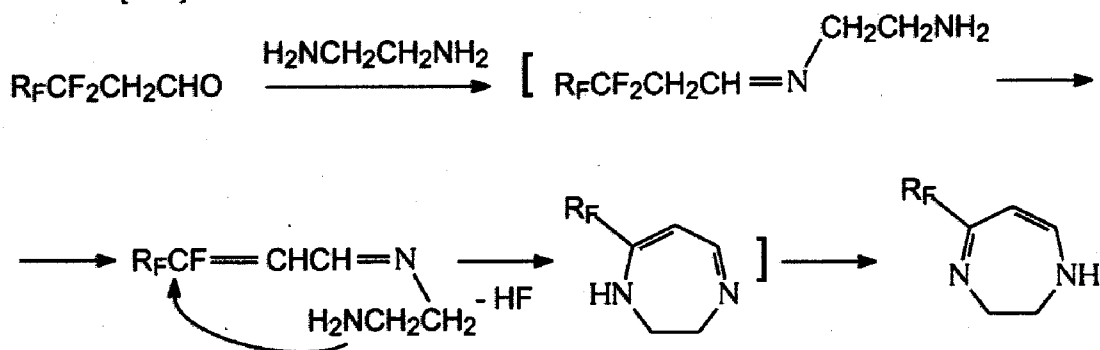


Реакция этого альдегида с этилендиамином приводит к 5-перфторалкил-2,3-дигидро-1,4-дiazепинам **259**, структура соединения с $R_F = CF_3$ подтверждена рентгеноструктурным анализом [223, 224].

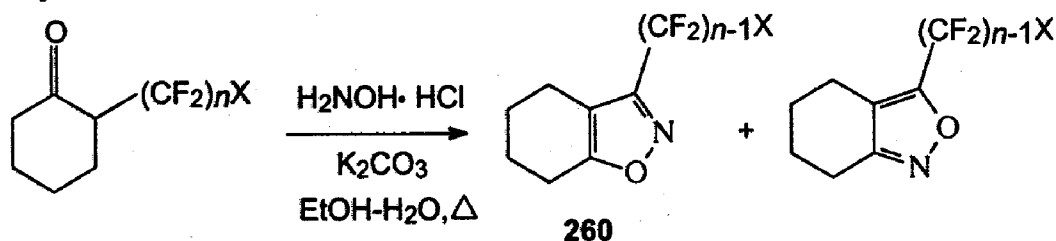


$R_F = CF_3$ (90 %), $ClCF_2$ (88 %), $BrCF_2$ (86 %),
 $Cl(CF_2)_4$ (92 %), $CF_3(CF_2)_4$ (94 %)

Реакция, вероятно, протекает по схеме через промежуточное образование енамина [223].



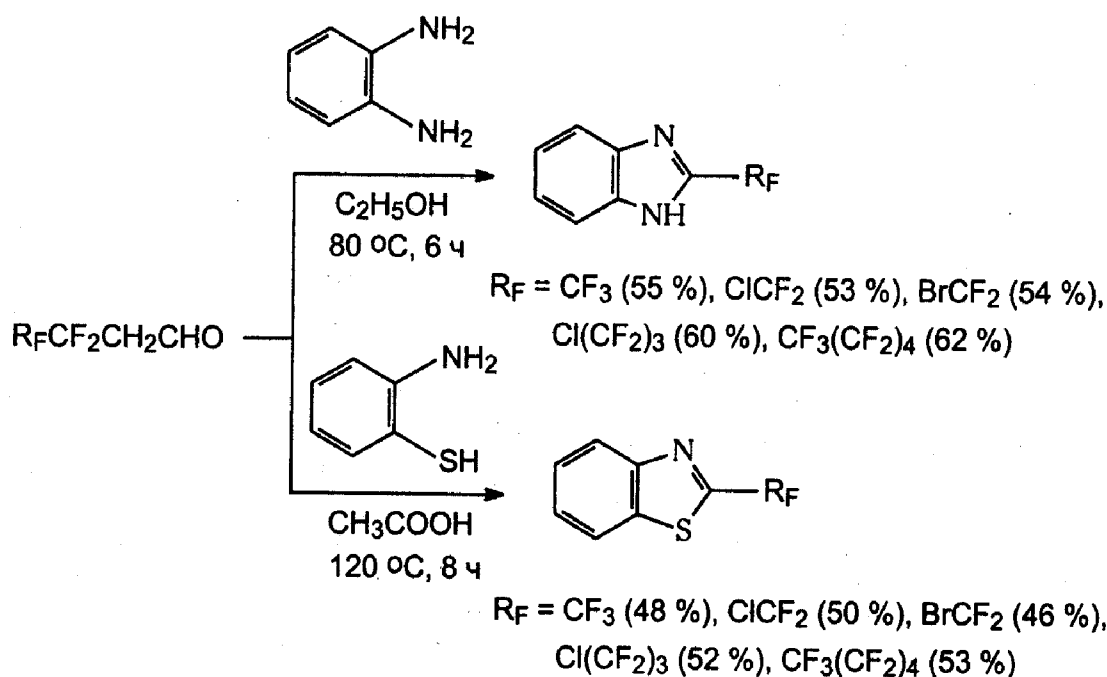
В то же время реакция гидроксиламина с α -перфторалкилциклогексанонами приводит к 4,5-(1,4-бутилен)-3-перфторалкилизоксазолинам **260** [225].



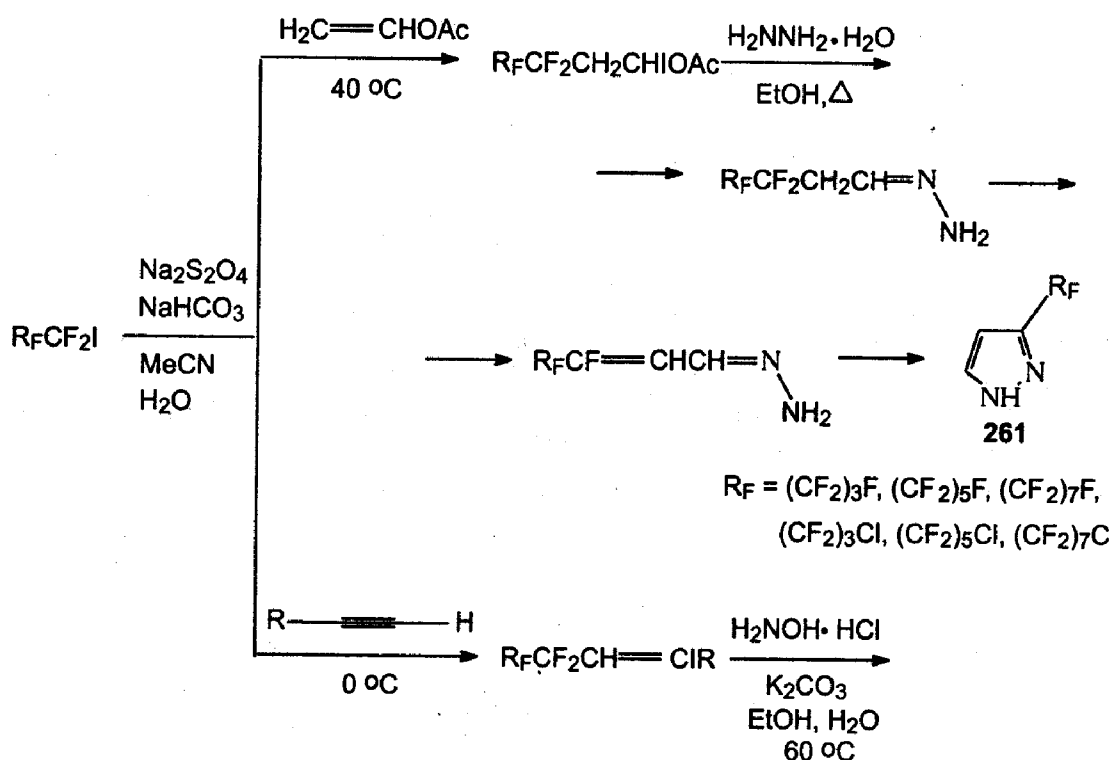
$X = F, n = 2$ (90 %), 4 (80 %), 6 (79 %), 8 (75 %);
 $X = Cl, n = 4$ (82 %), 6 (81 %), 8 (85 %)

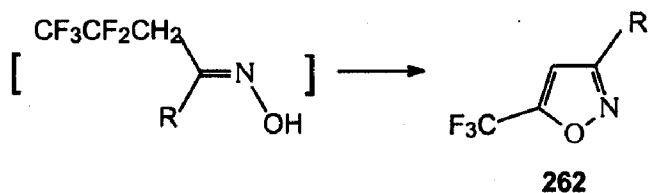
Изомерные 5-перфторалкилизоксазолы также образуются. Реакция протекает через образование соответствующих оксимов с количественным выходом.

Реакция *орто*-фенилендиамина с α -перфторалкилальдегидами дает 2-перфторалкил-1Н-бензимидазол [226]. В качестве растворителя можно использовать ацетонитрил, диоксан, тетрагидрофуран. В случае реакции с 2-аминотиофенолом получают 2-перфторалкилбензтиазолы.



Аddituctы перфторалкилиодилов с алкинами 1 : 1 [227] или с винилацетатом [228] реагируют гладко с гидразин-гидратом или с гидроксиламином, давая 3-перфторалкилпиразолы **261** и 5-трифторметилизоксазолы **262** соответственно. Синтез 3-трифторметилированных пиразолов основан на последовательности двух процессов: 1) свободно-радикальная реакция пентафторэтилиодида с алкином, приводящая к 1 : 1 аддукту; 2) нуклеофильная реакция гидразина с этим аддуктом, формирующая цикл пиразола.





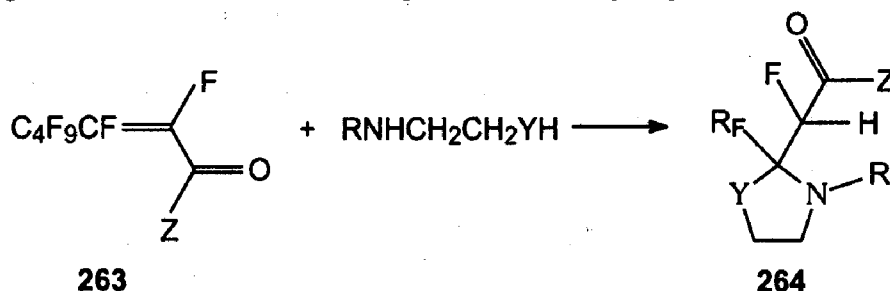
$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$

$\text{R} = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}(\text{OH})\text{Me}_2,$

$\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}, \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$

Однако присутствие двойной связи $\text{C}=\text{C}$ в структуре молекулы не необходимо для реализации внутримолекулярной нуклеофильной циклизации. Его роль могут сыграть другие группы, например карбонильная группа $\text{C}=\text{O}$ [211]. Таким образом, синтетические эквиваленты перфторенонов [210], 1-триалкилсилилперфторалканолов [209] и перфтореноксисиланов [210], как известно, реагируют с бинуклеофилами, формируя гетероциклическую систему. Фактически 5-(имидазолины, оксазолины), 6-(пиримидины) и 7-(дiazепины, тиаазепины) членные гетероциклы можно получать при умеренных условиях с высоким выходом [211].

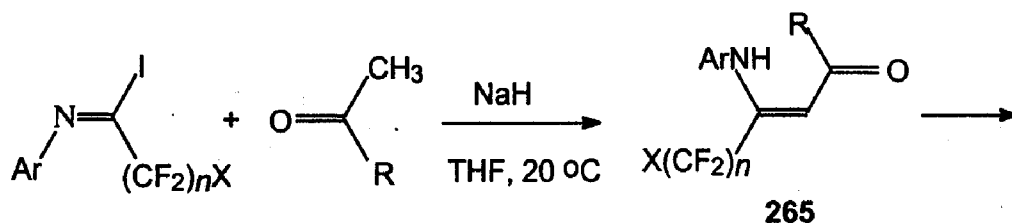
Например, реакция соединения **263** с бинуклеофильными реагентами протекает по схеме: "присоединение по Михаэлису-элиминирование" / циклизация с образованием 5-членных гетероциклов **264** [229].

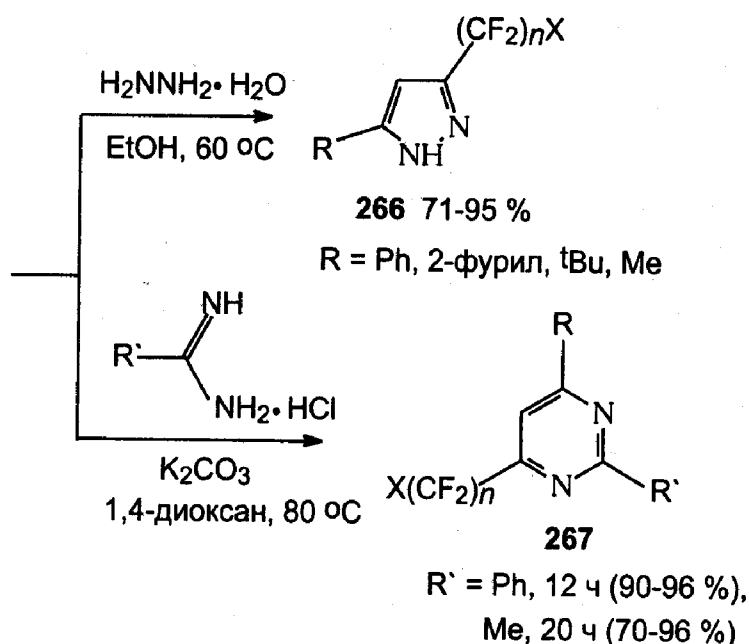


$\text{R} = \text{Me}, \text{Y} = \text{NH}; \text{R} = \text{Me}, \text{Y} = \text{O}; \text{R} = \text{Me}, \text{Y} = \text{O}; \text{R} = \text{H}, \text{Y} = \text{NH};$

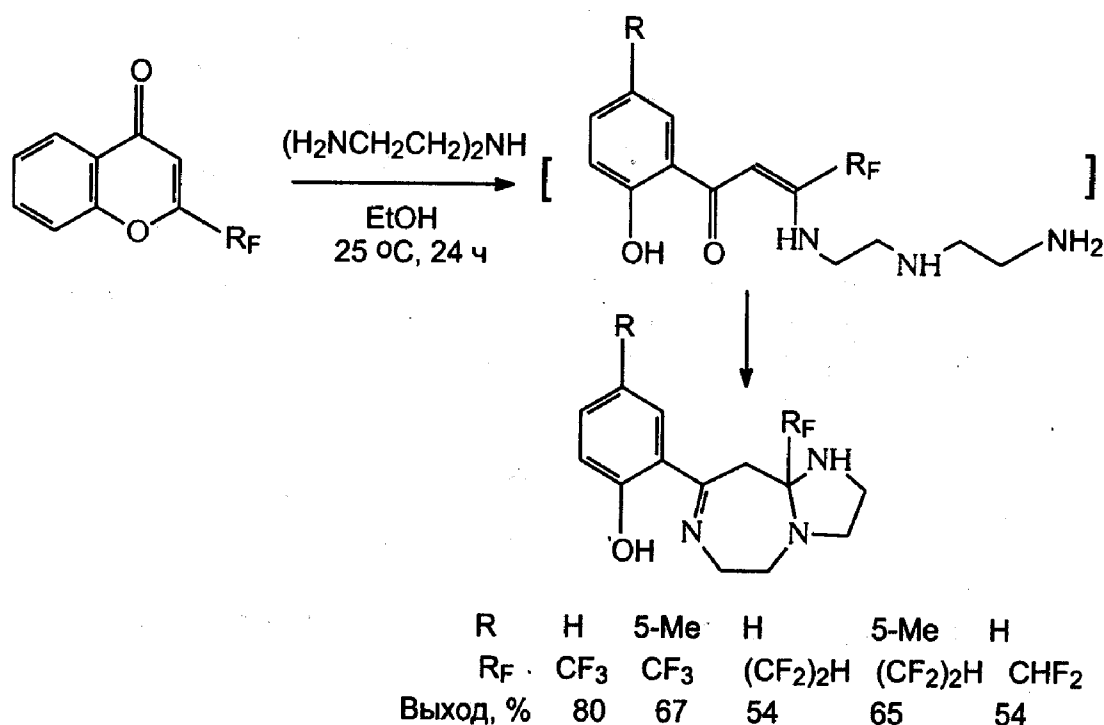
$\text{Z} = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

β -Полифторалкиленамины **265**, получаемые нуклеофильным замещением N-арилполифторалкилимидоилиодидов карбанионом, генерируемым из α -метилкетонов, могут выполнять важную синтетическую роль в синтезе гетероциклических соединений. Так, в реакции соединения **265** с гидразином получают 3-полифторалкил-5-замещенные пиразолы **266**, а с бензамидином — 2-фенил-4-замещенные 6-полифторалкилпиримидины **267** [230].



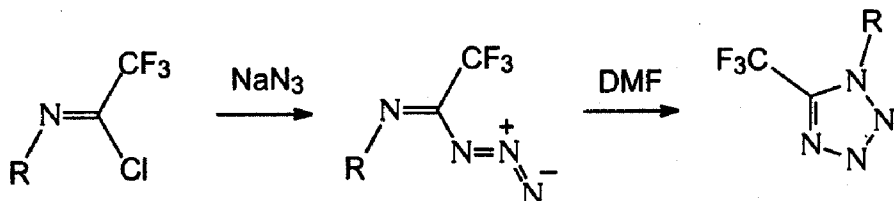


Можно полагать, что и циклические системы, содержащие активированную перфторалкильным заместителем и карбонильной группой двойную связь, могут вступать в реакцию с бинуклеофильными реагентами с образованием гетероциклических соединений. Действительно, показано [231], что взаимодействие 2-полифторалкилхромонов с диэтилентриамином в этиловом спирте при 25 °С приводит к 2-гидроксиарильным производным 1,4,8-триазабицикло[5.3.0]-дец-4-ена.



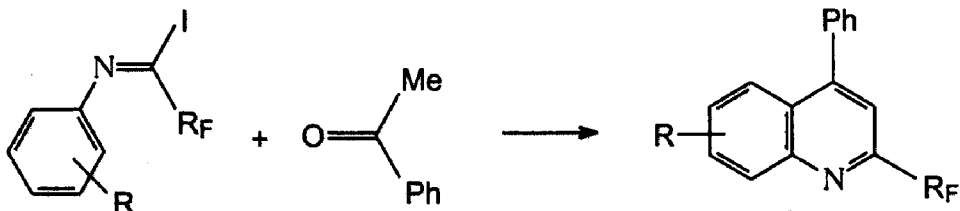
На первой стадии реакции, по-видимому, имеет место нуклеофильная атака первичной аминогруппы по атому С(2) пиранового кольца, сопровождающаяся раскрытием цикла хромонов с образованием N-замещенных аминоенов, которые далее циклизируются с участием обоих электрофильных центров и выделением воды в триазабициклы [231].

Следует отметить, что N-замещенные трифторацетимидоилхлориды используются достаточно часто в качестве строительного блока при получении гетероциклических соединений с трифторметильными группами [232–234]. Например, осуществлен синтез 1-замещенных 5-трифторметилтетразолов [235].



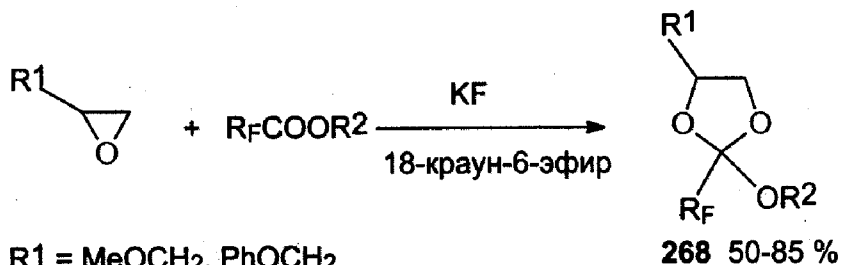
R = Ph (80 %), 4-MeC₆H₄ (91 %),
3,4-Me₂C₆H₃ (68 %), 4-ClC₆H₄ (53 %),
3,4-Cl₂C₆H₃ (50 %), 4-BrC₆H₄ (55 %),
4-NO₂C₆H₄ (70 %), 2-NO₂C₆H₄ (53 %),
4-MeOC₆H₄ (94 %), PhCH₂CH₂CH₂ (61 %)

Реакция N-арилполифторалкилимидоилиодидов с ацетофеноном дает 2-полифторалкилхинолины [236].



R = 4-Me, 2-Cl, 4-Cl, 4-I
R_F = C₂F₄Cl, C₄F₈Cl

Конденсация перфторкарбоксилатов с оксиранами в присутствии катализаторов тетрабутилфосфоний бромида (ТБПВ) или KBr/18-краун-6-эфира дает гетероциклическое соединение 268 [237].

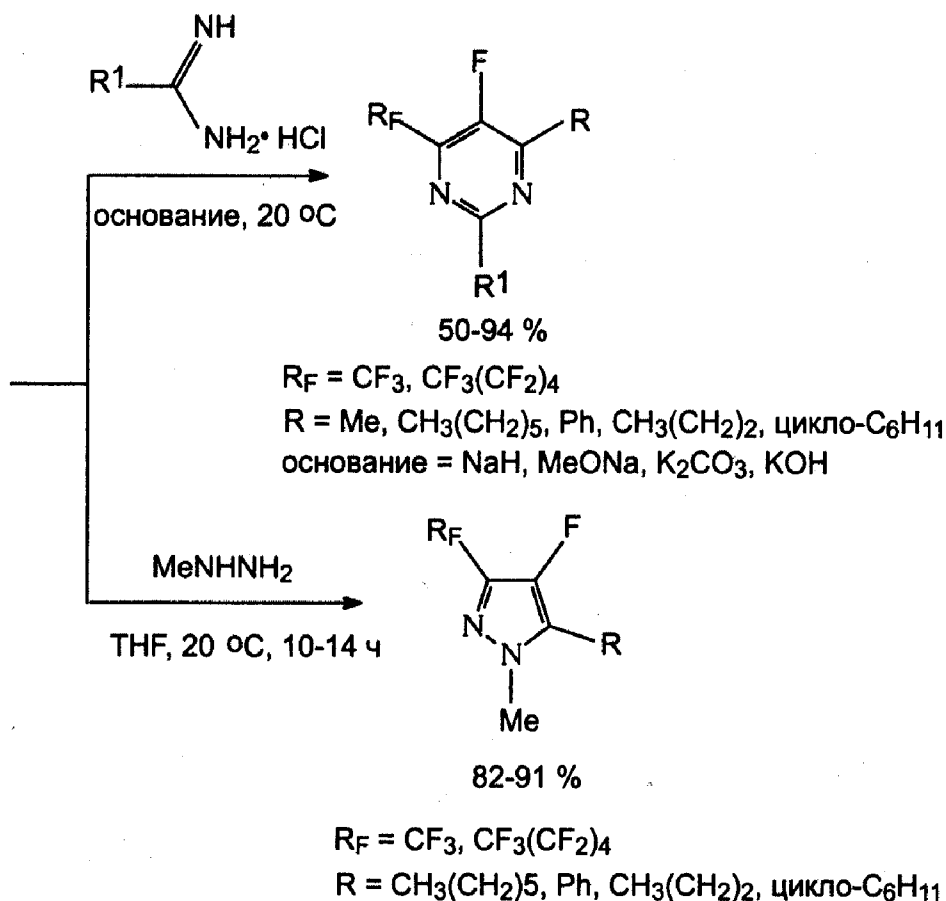
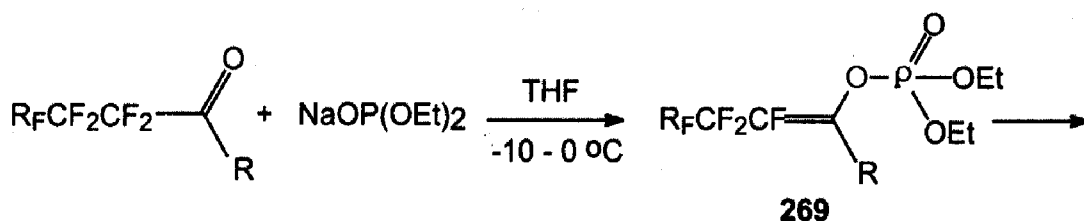


R₁ = MeOCH₂, PhOCH₂
R₂ = Et, iPr, PhCH₂, Me
R_F = CF₃, C₂F₅

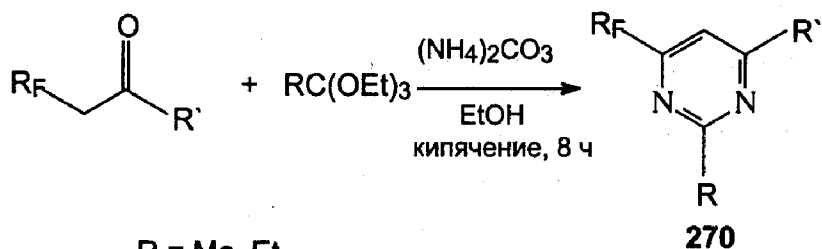
268 50-85 %

Амиды перфторкарбоновых кислот при реакции с замещенными олефинами в присутствии минеральных кислот дают производные пиррола [238].

Исихара с сотрудниками [105, 239] обнаружили, что 1-замещенные перфтор-1-алкенилфосфаты **269**, получаемые из перфторалкилкетонов [240], могут использоваться как мощные предшественники для синтеза разнообразных фторсодержащих пиримидинов и пиразолов. Например, енолфосфат **269** реагирует с солянокислыми амидинами в присутствии основания в тетрагидрофуране за 3–12 ч при комнатной температуре с образованием 4-алкил-6-перфторалкил-5-фторпиримидинов, а с метилгидразином — производных пиразола.



α -Фторалкилзамещенные карбонильные соединения вступают в реакцию с триэтилортоацетальми в присутствии карбоната аммония с образованием фторалкилпиримидинов **270**, а с циклическими кетонами дают сочлененные пиримидины **271** [241].

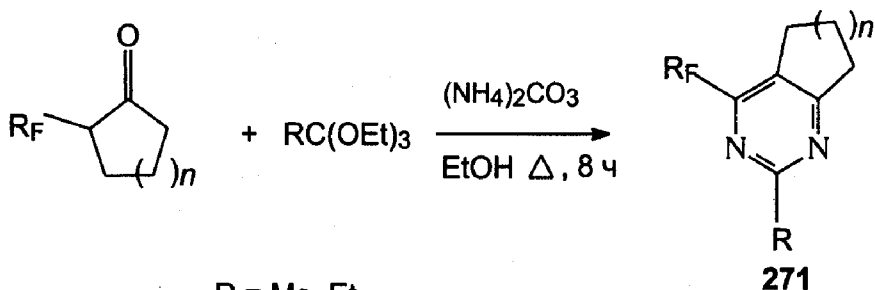


$\text{R} = \text{Me, Et}$

$\text{R}_\text{F} = \text{Cl}(\text{CF}_2)_4, \text{R}' = \text{tBu} (90 \ %); \text{R}_\text{F} = \text{Cl}(\text{CF}_2)_4, \text{R}' = \text{Me} (85 \ %);$

$\text{R}_\text{F} = \text{Cl}(\text{CF}_2)_4, \text{R}' = \text{H} (71 \ %); \text{R}_\text{F} = \text{BrCF}_2\text{CF}_2, \text{R}' = \text{H} (70 \ %);$

$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3(\text{CF}_2)_5, \text{R}' = \text{tBu} (40 \ %)$

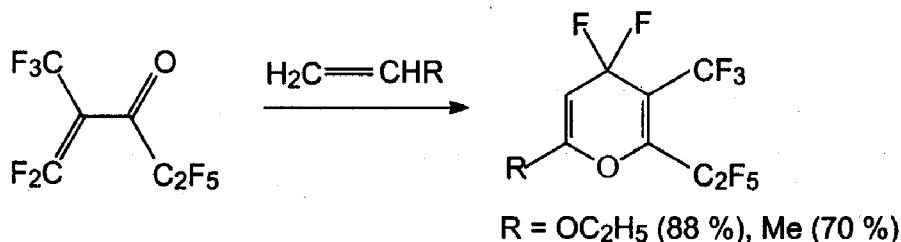
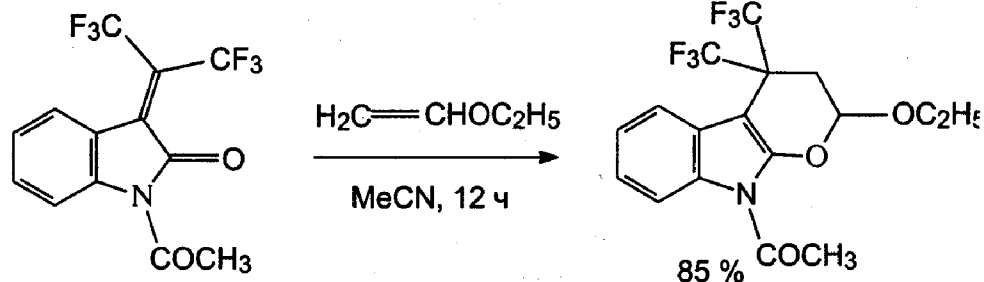
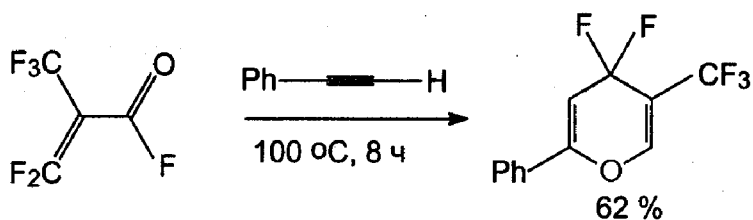


$\text{R} = \text{Me, Et}$

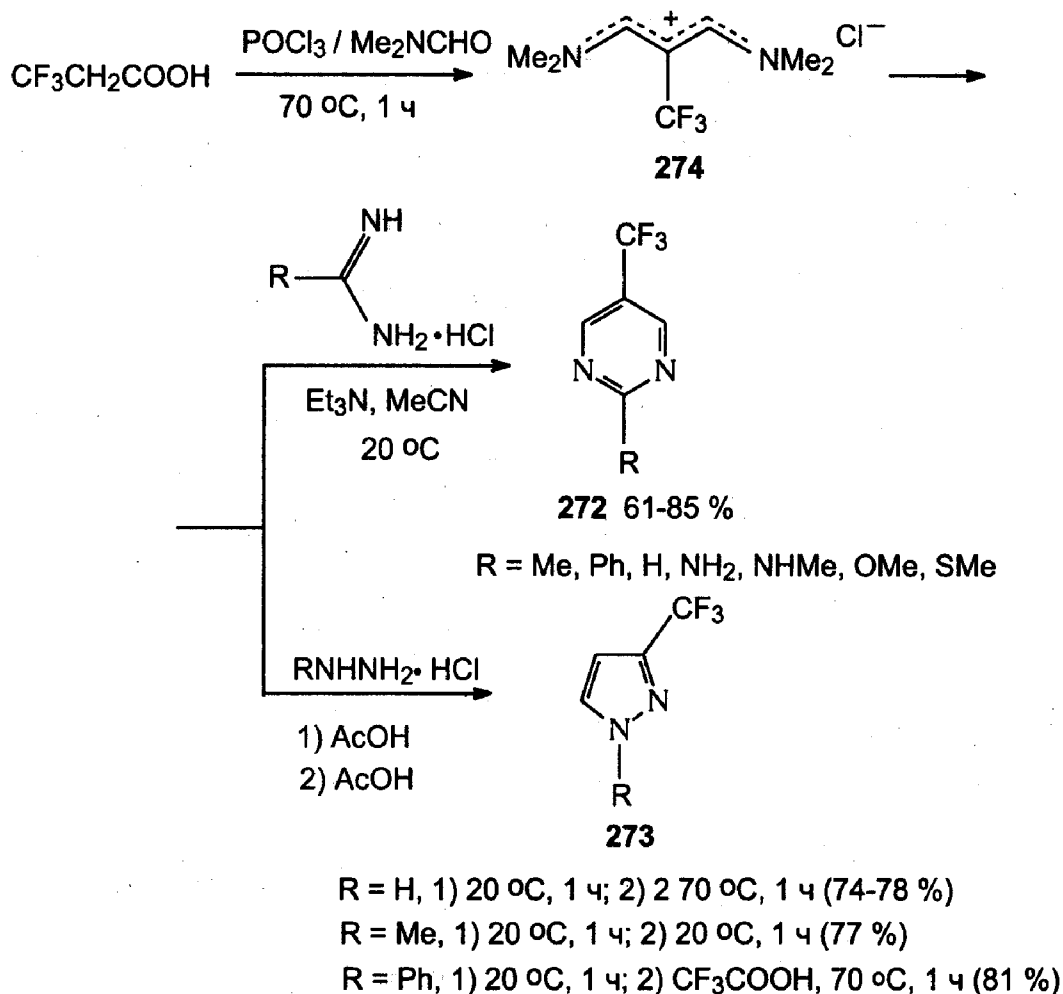
$\text{R}_\text{F} = \text{Cl}(\text{CF}_2)_4, n = 2 (85 \ %); \text{R}_\text{F} = \text{C}_2\text{F}_5, n = 1 (82 \ %);$

$\text{R}_\text{F} = \text{ClCF}_2\text{CF}_2, n = 2 (85 \ %)$

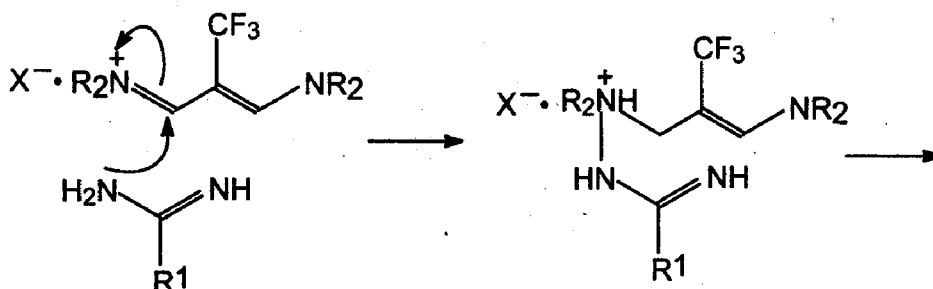
Фторзамещенные гетеродиены вступают в реакцию Дильса—Альдера с диенофилами, что приводит к образованию, как правило, шестичленных гетероциклов, например производных пиррола [242–244].

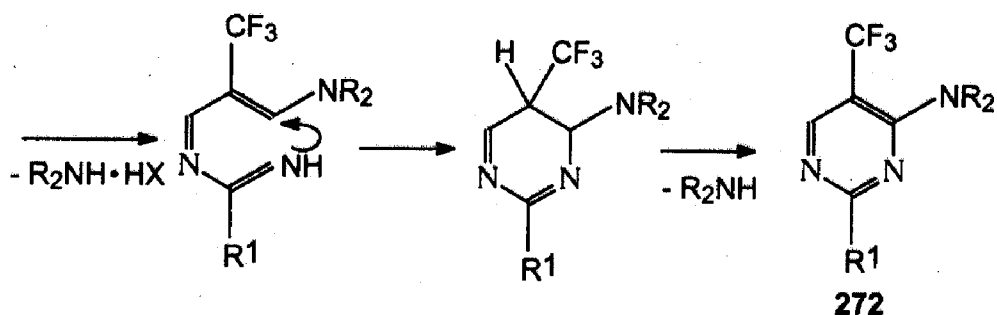


Интересный метод описан с использованием солей 1,5-дизапентадиениума **274** (подробно методы получения см. в обзоре [245a]). Эти соли обладают высокой реакционной способностью и при взаимодействии с бифункциональными гетеронуклеофилами образуют 5- и 6-членные гетероциклические соединения. Так, при взаимодействии 3,3,3-трифторпропионовой кислоты с амидинами и производными гидразина в присутствии системы $\text{POCl}_3 / \text{Me}_2\text{NCHO}$ образуются трифтометильные производные пириимидина **272** и пиразола **273** соответственно [245б].



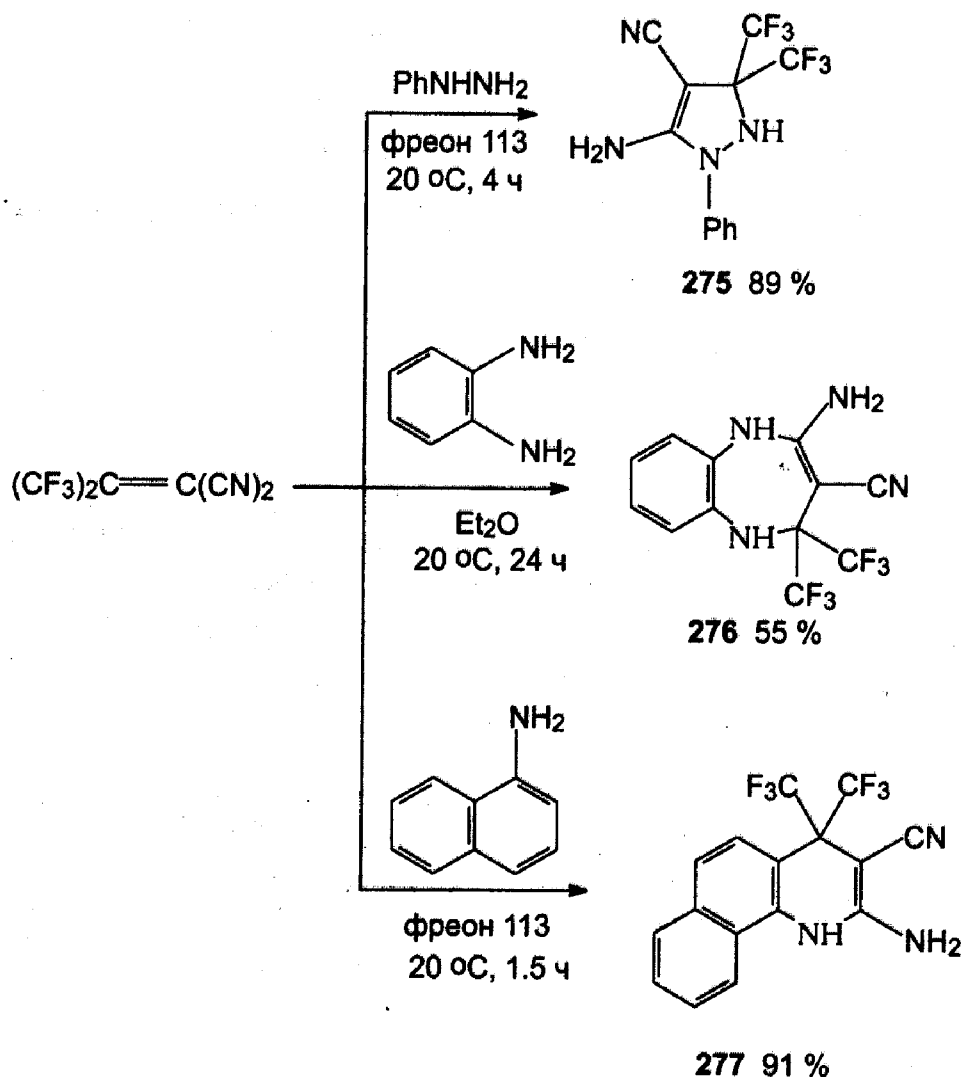
Реакция протекает по следующей схеме:





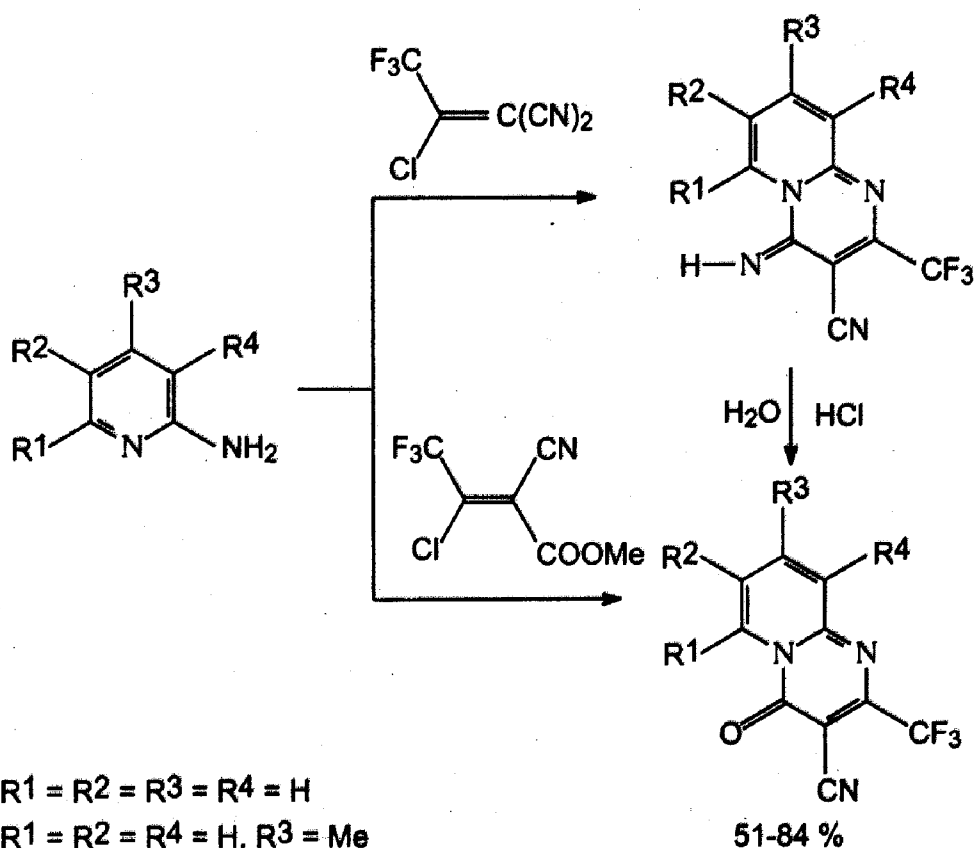
Свободная аминогруппа амида атакует атом углерода соли **274**, чему способствует диалкиламиногруппа. Промежуточный имин внутримолекулярно циклизуется с образованием производных дигидропиримидина, которые при элиминировании диалкиламина дают производные пиридина **272**.

5-Амино-3,3-бис(трифторметил)-1-фенил-4-циано-4-пирозол **275** получен при реакции 2,2-бис(трифторметил)-1,1-дицианэтилена с фенилгидразином [246]. Структура подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

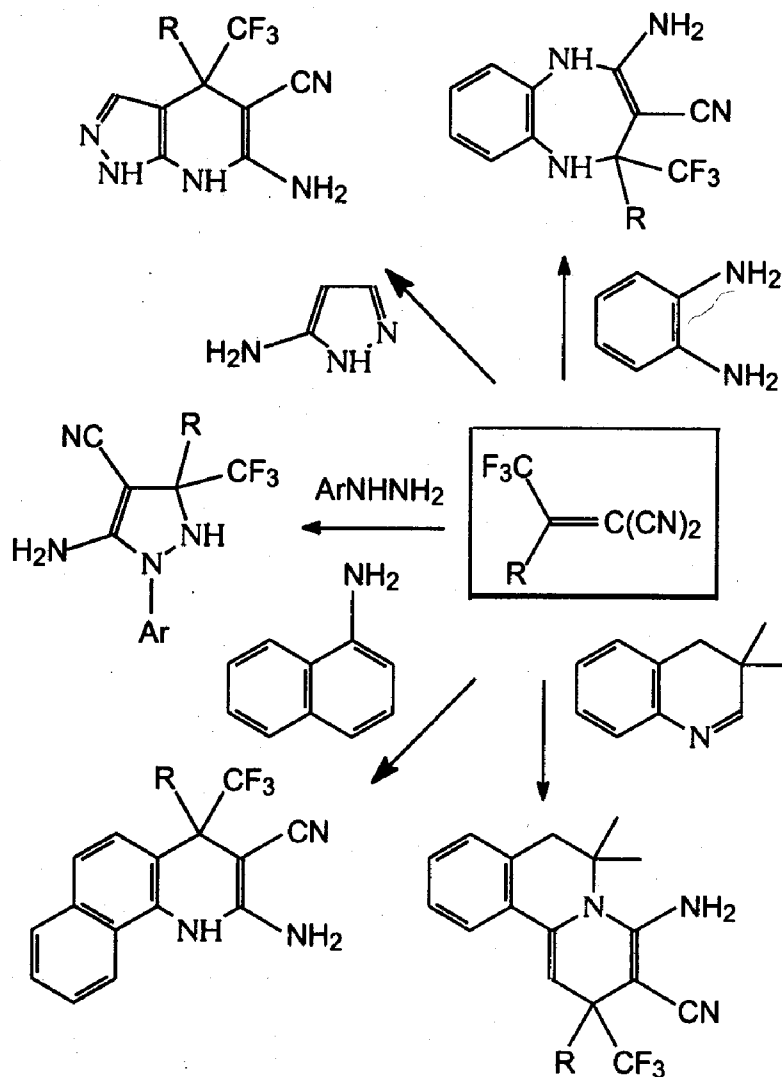


Взаимодействие этого олефина с 1,2-фенилендиамин в абсолютном диэтиловом эфире при 20 °С приводит к образованию 2-амино-4,4-бис(трифторметил)-3-циано-4,5-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина **276** (выход 55 %) [247]. Реакция с α-нафтиламином при 20 °С дает с выходом 91 % 2-амино-4,4-бис(трифторметил)-3-циано-1,4-дигидробензо[*h*]хинолин **277** [248].

Реакция 2-трифторметил-2-хлор-1,1-дицианозетилена с 2-аминопиридином и 2-аминопиколинами при комнатной температуре приводит к 4-амино-2-трифторметил-3-циано-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидинам [249]. Вероятно, реакция протекает через алкенилирование аминогруппы аминопиридина 2-хлорэтиленом с последующей внутримолекулярной циклизацией.



В подобных условиях 1-метоксикарбонил-2-трифторметил-2-хлор-1-цианозетилена дает 2-трифторметил-3-циано-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-оны (выход 23–53 %). Структура 4-имино-7-метил-2-трифторметил-3-циано-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидина (выход 56 %) подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [249]. В случае действия ароматических аминов и диаминов образуются различные азотсодержащие гетероциклические соединения [249a].

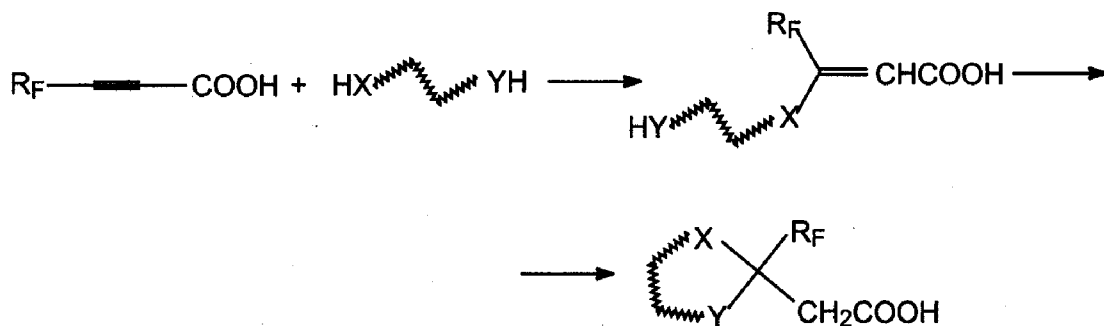


Эти примеры показывают, что использование фторолефинов с электроноакцепторными заместителями может быть общим методом синтеза разнообразных гетероциклических соединений.

2.2.8. Применение производных ацетилена, содержащих перфторалкильные заместители, в синтезе гетероциклических соединений

Естественно было ожидать аналогичного пути протекания и для O-, S-, N-бинуклеофильных реагентов в реакции с перфторированными алкенами или перфторалкилзамещенными алкинами и формирования, как правило, 5-членных гетероциклов с перфтор- и полифторалкильными группами. Действительно, для перфтор- и полифторалкилацетиленкарбоновых кислот $\text{R}_\text{F}\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOH}$ ($\text{R}_\text{F}=\text{CF}_3$, CHF_2 , $\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$) с разнообразными бинуклеофильными реагентами (1,2-этандитиол, 2-меркаптоэтанол, этиленгликоль и *орто*-фенилендиамин)

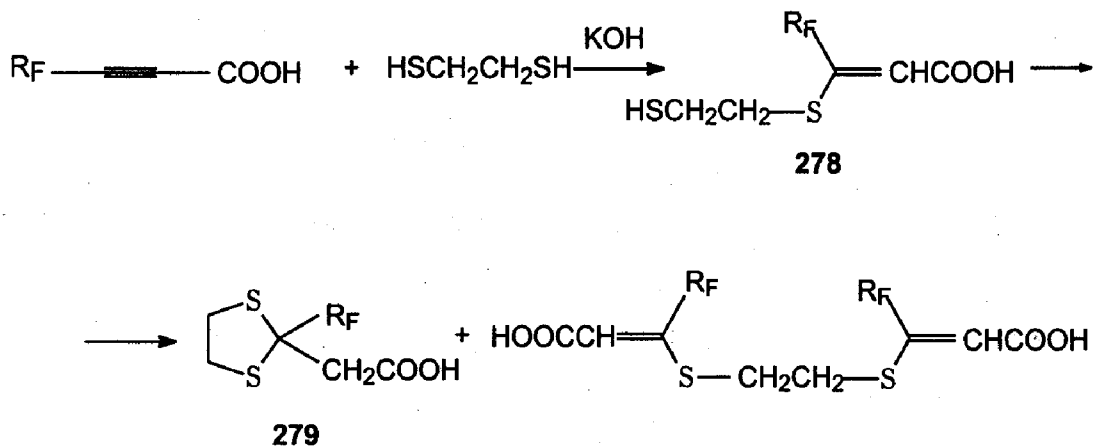
реализуются межмолекулярная и внутримолекулярная реакции Михаэлиса, дающие гетероциклические соединения с двумя гетероатомами (имидазолидин, тиазолидин и оксазолидин) [250–257].



$\text{R}_\text{F} = \text{CHF}_2, \text{CF}_3, \text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2$

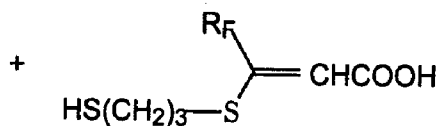
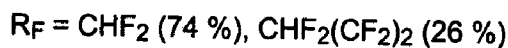
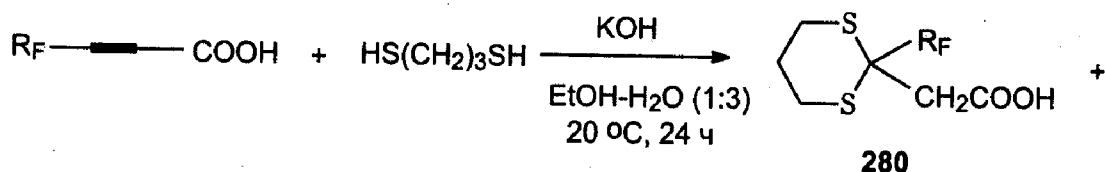
$\text{X}, \text{Y} = \text{S}, \text{O}, \text{N}$

Реакция перфторалкилацетиленкарбоновой кислоты с 1,2-дитиоэтаном в присутствии щелочей при комнатной температуре ведет к продукту Михаэлиса — смеси Е- и Z-изомерных кислот 3-(2-меркаптоэтилтио)перфторалк-2-енов **278**. Последние способны к нуклеофильной циклизации, ведущей к образованию 2-(карбоксиметил)-2-перфторалкил-1,3-дитиолана **279**, в качестве примеси образуется и продукт межмолекулярного нуклеофильного присоединения [253].



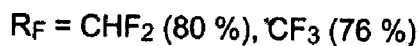
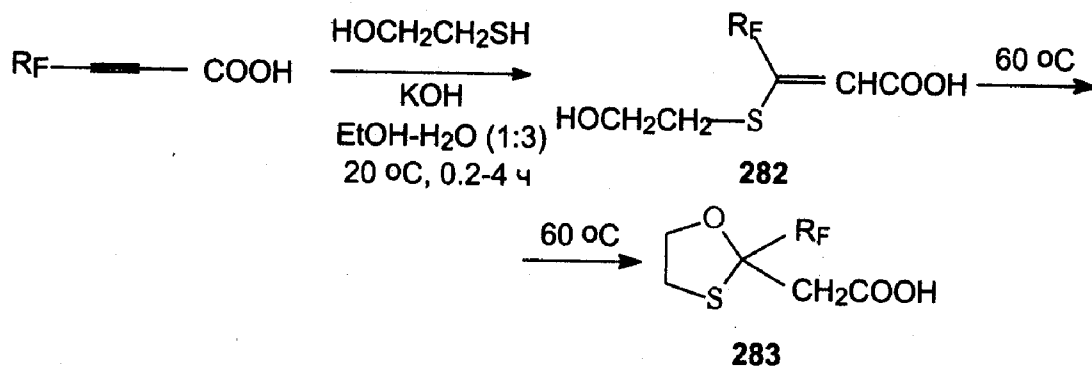
$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3, \text{CHF}_2, \text{H}(\text{CF}_2)_3$

Аналогично реагирует и 1,3-дитиолпропан, давая аддукт Михаэлиса 4,4,5,5,6,6-гексафтор-3-(3-меркаптопропилтио)гекс-2-еновой кислоты **280** и циклический продукт **281**.

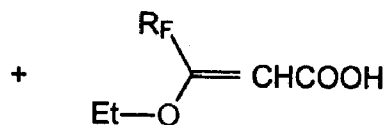
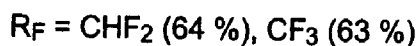
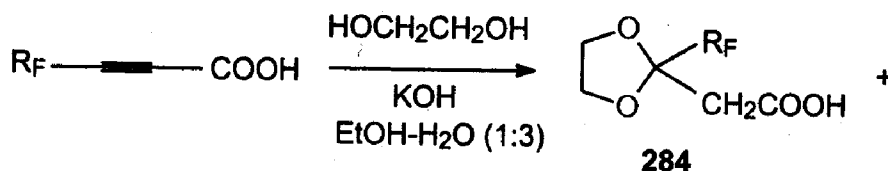


281

Выдерживание перфторалкилацетиленкарбоновой кислоты с 2-меркапто-этанолом в присутствии эквимольных количеств КОН при комнатной температуре в смеси этиловый спирт — вода (1 : 3) приводит к аддукту **282** Михаэлиса [смесь Е- и Z-изомеров (1 : 1)] с выходом > 85%. Аддукт при 60 °C подвергается циклизации с образованием 2-(карбоксиметил)-2-полифторалкил-1,3-оксатио-лана **283**.

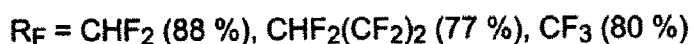
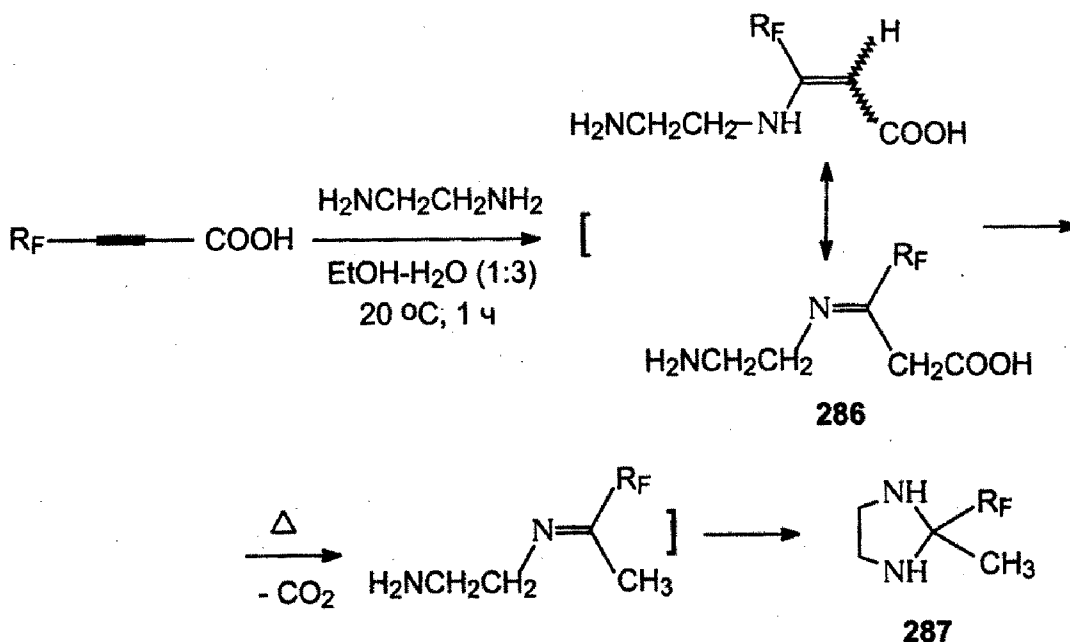


В более жестких условиях в реакции с этиленгликолем получают 2-(карбоксиметил)-2-полифторалкил-1,3-диоксолан **284** и соответствующая кислота — 3-этокси-3-полифторалкилбут-2-енильная кислота **285**.

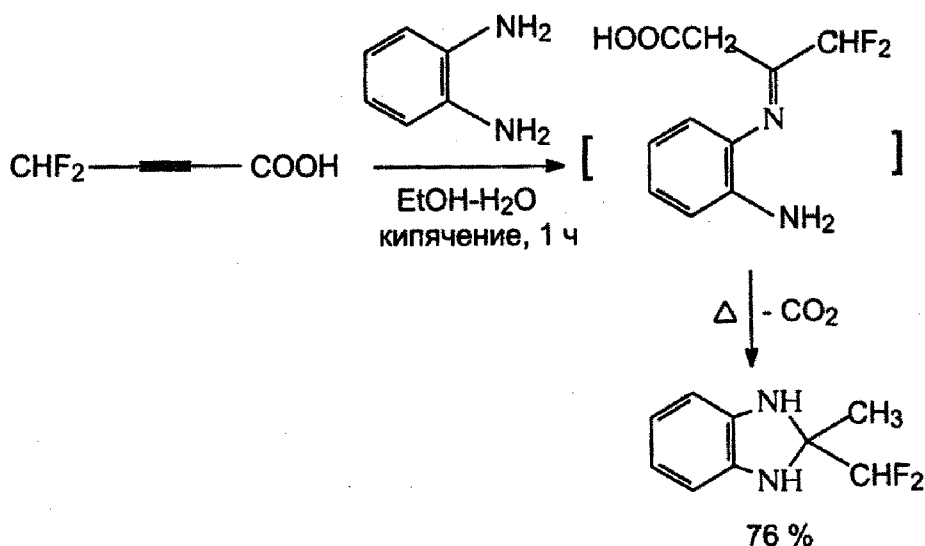


285

В реакции с этилендиамином также получается 5-членное гетероциклическое соединение — 2-полифторалкил-2-метилимидазолидин **287**. Его образование объясняют декарбоксилированием енамина **286**, образующегося в качестве промежуточного продукта реакции [252].

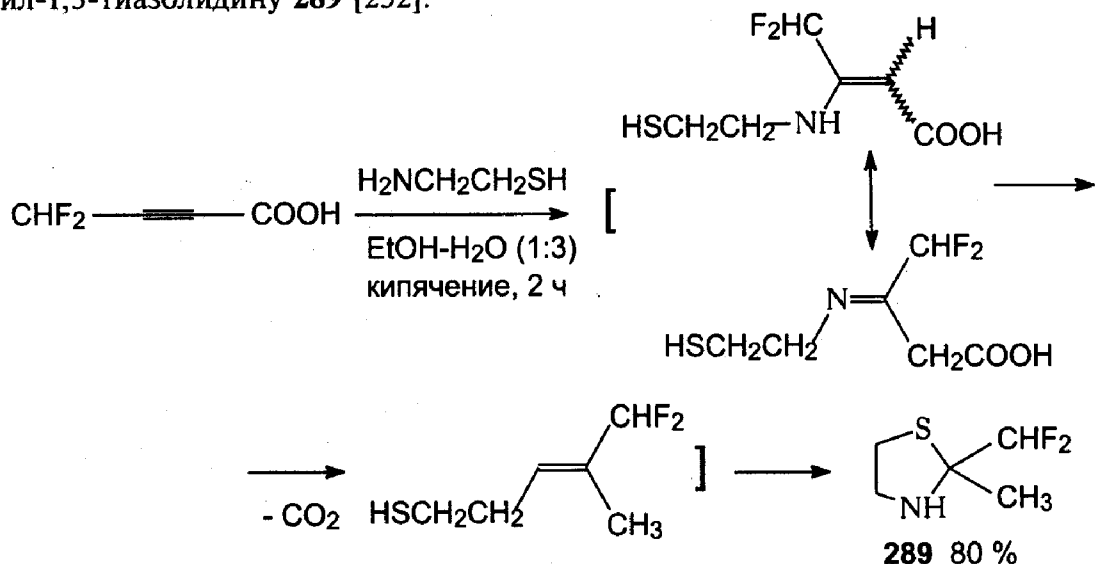


Промежуточное образование и декарбоксилирование енамина имеют место и в случае реакции с *орто*-фенилендиамином.

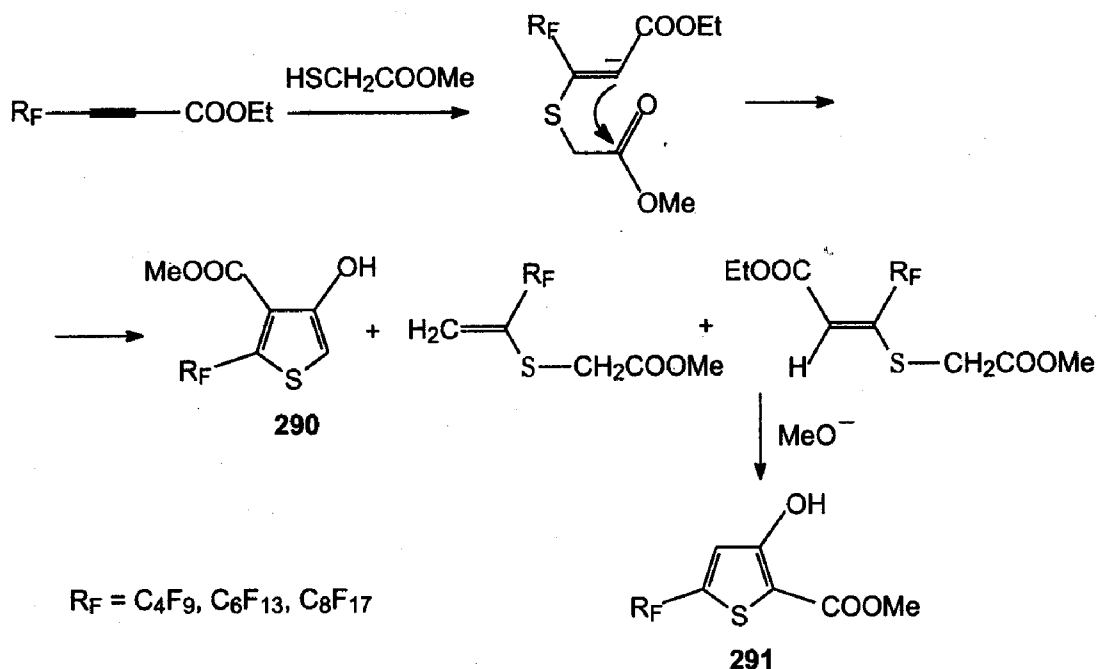


Реакция носит общий характер для N-нуклеофилов.

Например, при реакции с 2-аминоэтанттиолом происходит декарбоксилирование промежуточного продукта **288**, приводящее к 2-диформетил-2-метил-1,3-тиазолидину **289** [252].

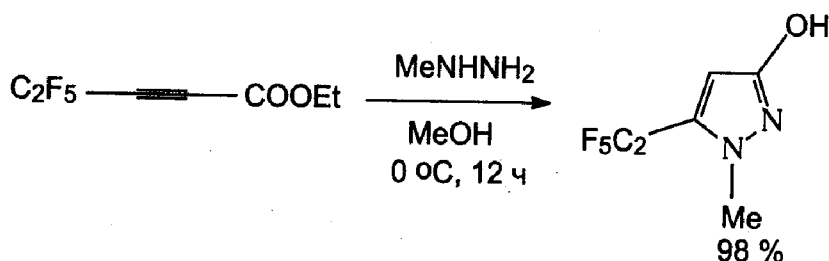


В реакции метилового эфира меркаптоуксусной кислоты с этиловым эфиром перфторалкилацетиленовой кислоты образуется производное тиафена **290** и смесь Z- и E-изомеров этиловых эфиров 3-перфторалкил-3(карбметоксиметилтио)проп-2-еновой кислоты, действие на которую метилатом натрия приводит к образованию производного тиафена **291** [256].

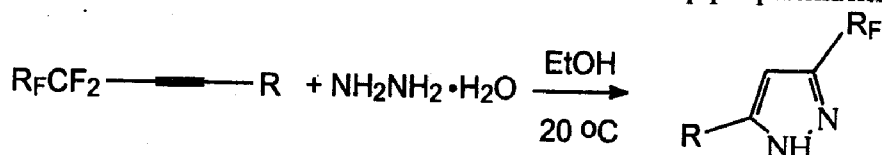


Эти примеры показывают эффективность использования кратной связи в формировании гетероциклического кольца. Во внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию вовлекается как имеющийся в функциональном фрагменте при кратной связи нуклеофильный центр, так и генерируемый в процессе проведения реакции гетеронуклеофил.

Добавление монозамещенных алкилгидразинов к эфирам перфторалкилацетиленовых кислот дает 5-замещенные 1-алкил-3-гидроксипиразолы как главные продукты [259]. Так, метилгидразон дает 1-метил-5-пентафтор-этил-1Н-пиразол-3-ол [259].



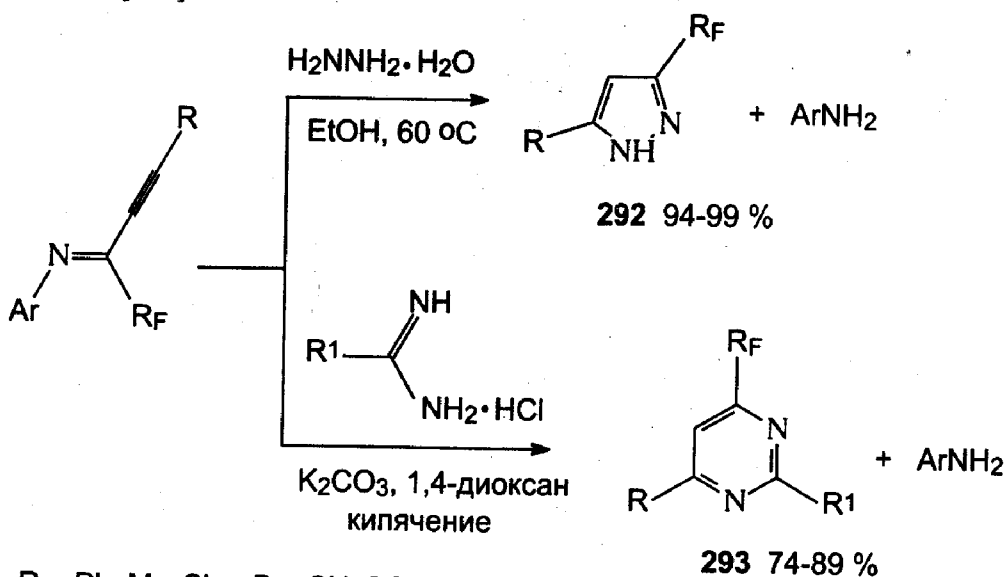
Авторы работы [260] показали, что при реакции перфторалкилацетиленов с гидразин-гидратом образуются с высоким выходом 3-перфторалкилпиразолы.



R _F	F(CF ₂) ₃	Cl(CF ₂) ₃	F(CF ₂) ₅	CF ₃	CF ₃	CF ₃	Cl(CF ₂) ₃	Cl(CF ₂) ₅	Cl(CF ₂) ₃
R	Ph	Ph	Ph	Ph	CH ₂ OH	C(CH ₃)Me	C(OH)Me ₂	CH ₂ OH	CH ₂ OH
Выход, %	96	95	98	94	95		94	96	95

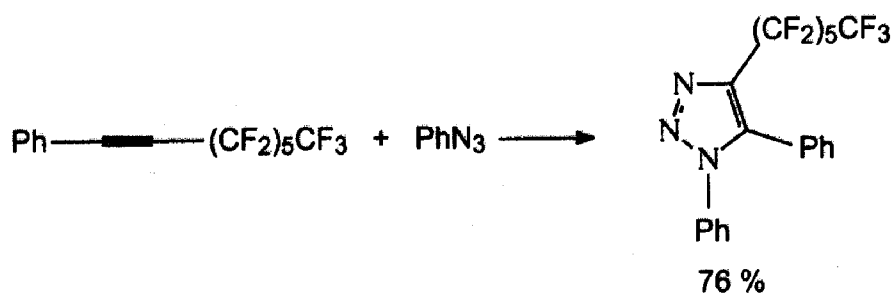
Эти реакции могут служить примером удобного пути синтеза 3-перфторалкилзамещенных пиразолов.

1-Перфторалкил-N-арилацетиленимины, получаемые действием на N-арилперфторалкилимидоилиодид производных ацетилена, в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$ в $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$ при действии избытка гидразин-гидрата в этиловом спирте (или CH_3OH , DMF , MeCN) при 60°C или бензамидина в диоксане в присутствии K_2CO_3 при кипении дают производные пиразола **292** и пири-мидина **293** [261].

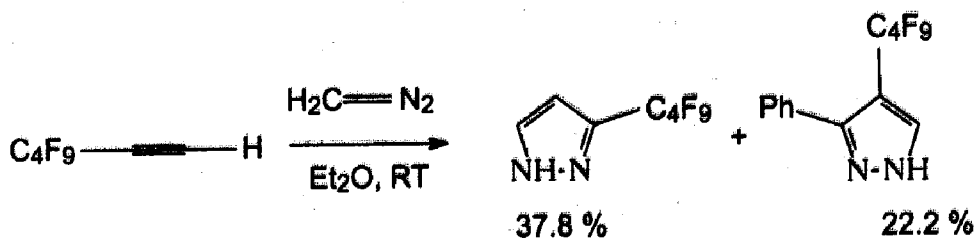
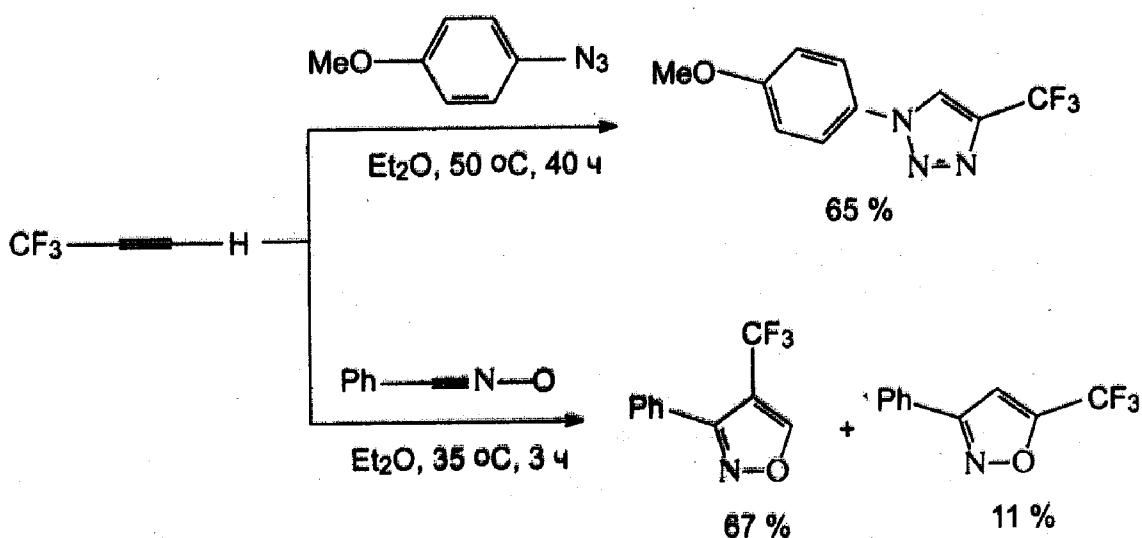


R = Ph, Me₃Si, *n*-Bu, CH₃COO
R₁ = Ph, Me
R_F = CF₃, C₄F₉, C₄F₈Cl, C₂F₄Cl

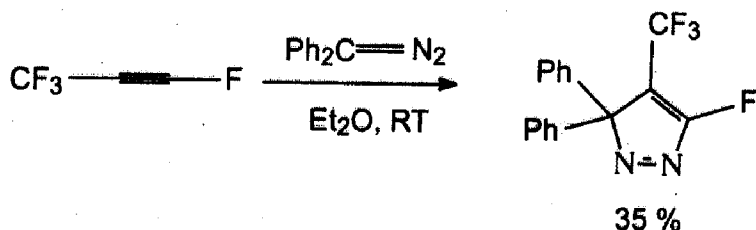
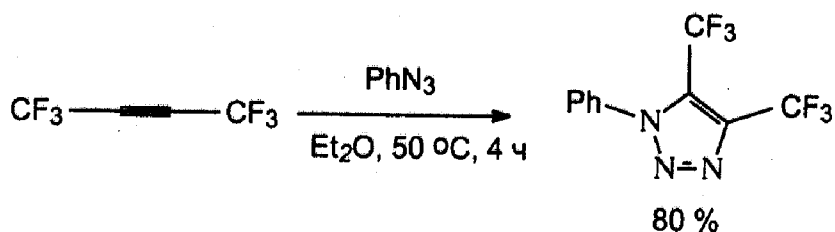
Взаимодействие фенилазида с фторированными фенилацетиленами дает с хорошим выходом производные триазола [262–266].



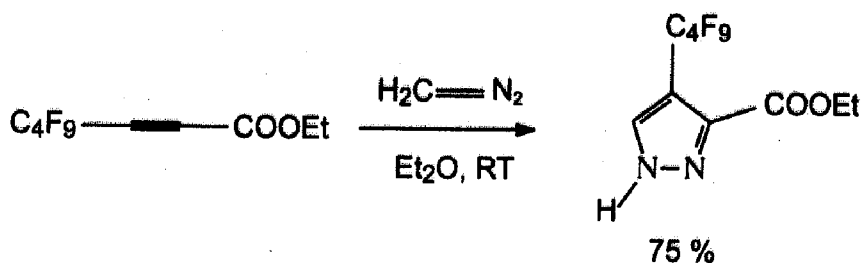
Ряд примеров демонстрируют свойства перфторалкилзамещенных ацетилена как диполярофила. Высокая региоселективность реакций перфторалкилацетилена с 4-метоксифенилазидом [262], окисью бензонитрила [263] и диазометаном [264] приводит к образованию пятичленных гетероциклических соединений.



Перфтор-2-бутин реагирует с фенилацетиленом [262], а перфторпропин с дифенилдиазометаном аналогично [265].

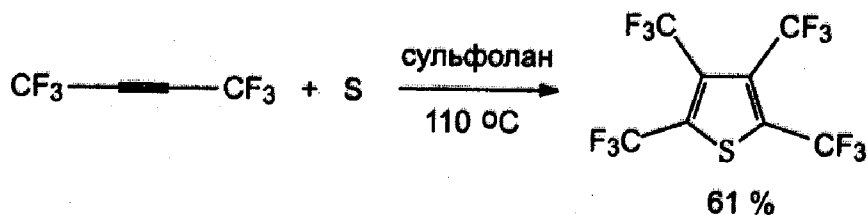


Региоспецифическое присоединение диазометана происходит и с этиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты [264].

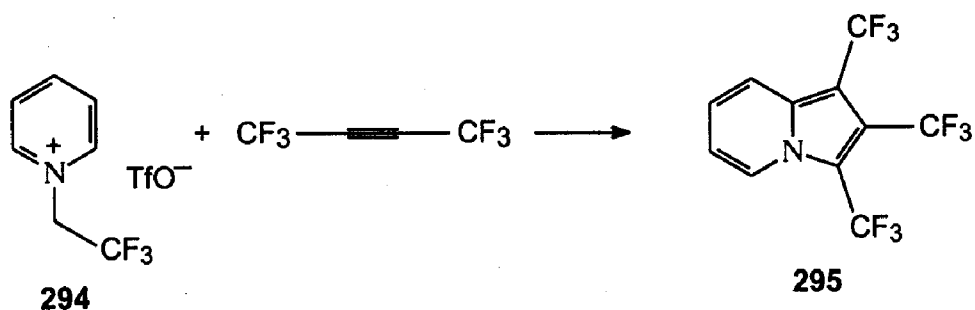


N,N-Дибутил(3,3,3-трифтор-1-пропин)амин ($\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{CNBu}_2$) и $\text{CH}_2=\text{CHCOMe}$ в результате циклоприсоединения получают аддукт Дильса—Альдера — 2-дибутиламино-6-метил-3-трифторметил-4Н-пиран (выход 97 %) [267]. Это общее свойство фторированных ацетиленов, что позволяет формировать гетероциклы с перфторалкильными группами.

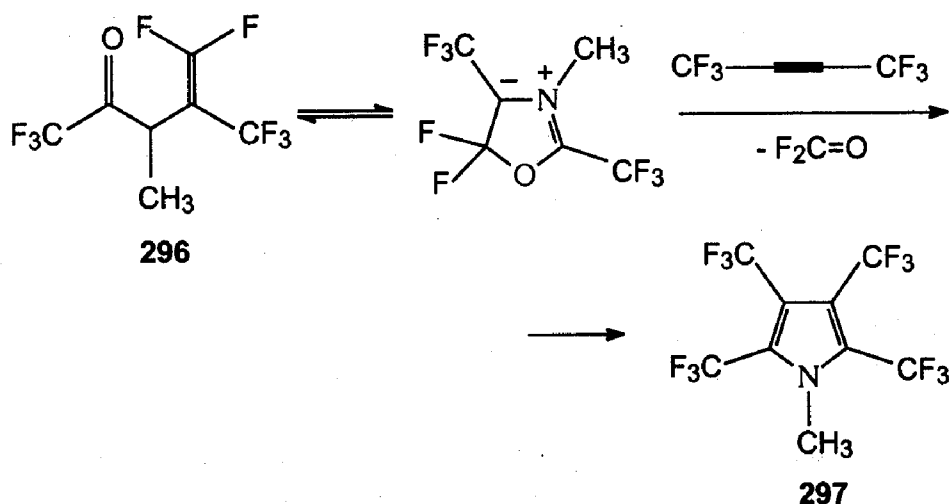
Перфтор-2-бутин и элементарная сера реагируют при нагревании с образованием тетракис(трифторметил)тиофена (сульфолан, 110°C) [266]. Механизм этого процесса неизвестен.



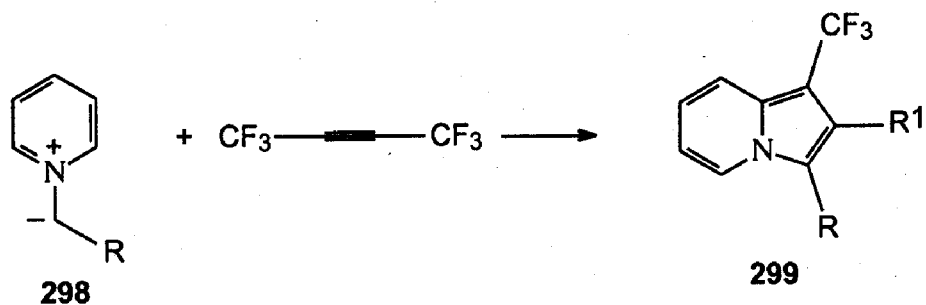
Частично фторированные илиды азометина **294** обладают высокой реакционной способностью и могут вступать в [3+2]-циклоприсоединение с алкинами с образованием индолизинов **295** [268, 269].



N-Метил-N-(2-перфторпропенил)трифторацетамид **296** — валентный таутомер циклического илида азометина может реагировать с различными диполярофилами. Так, [3+2]-циклоприсоединение при реакции с алкинами приводит к трифторметильному производному пиррола **297** [270].



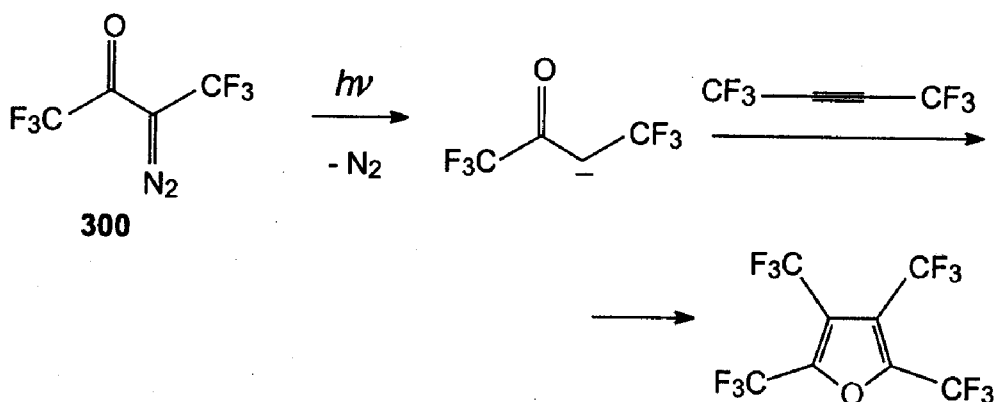
Перфтор-2-бутин в присутствии гидроксида натрия реагирует с метилиденпирридином **298**, и [3+2]-циклоприсоединение дает трифторметильное производное индолизина **299** [271].



R = COOEt, C(=O)Ph

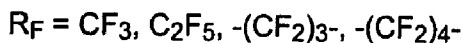
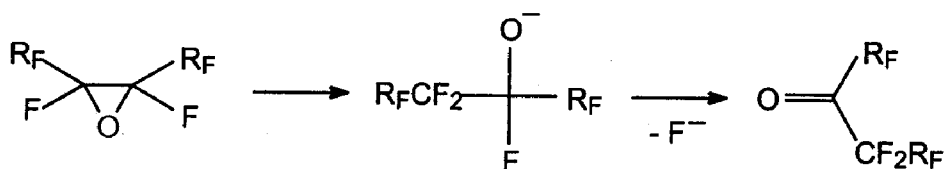
R1 = H, CF₃

Фотолиз гексафтор-3-дiazобутан-2-она **300** и перфтор-2-бутина дает трифторметильное производное 5-членного гетероцикла [268].

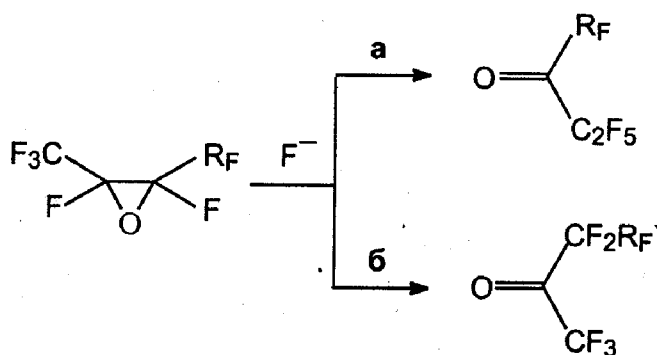


2.2.9. Окиси перфторолефинов в синтезе гетероциклических соединений

Активность перфторолефинов в реакции эпексидирования находится в соответствии с активностью по отношению к действию нуклеофильных реагентов. Тот факт, что окиси перфторолефинов легко реагируют с фторид-анионом, позволил разработать удобный метод синтеза перфторированных кетонов.

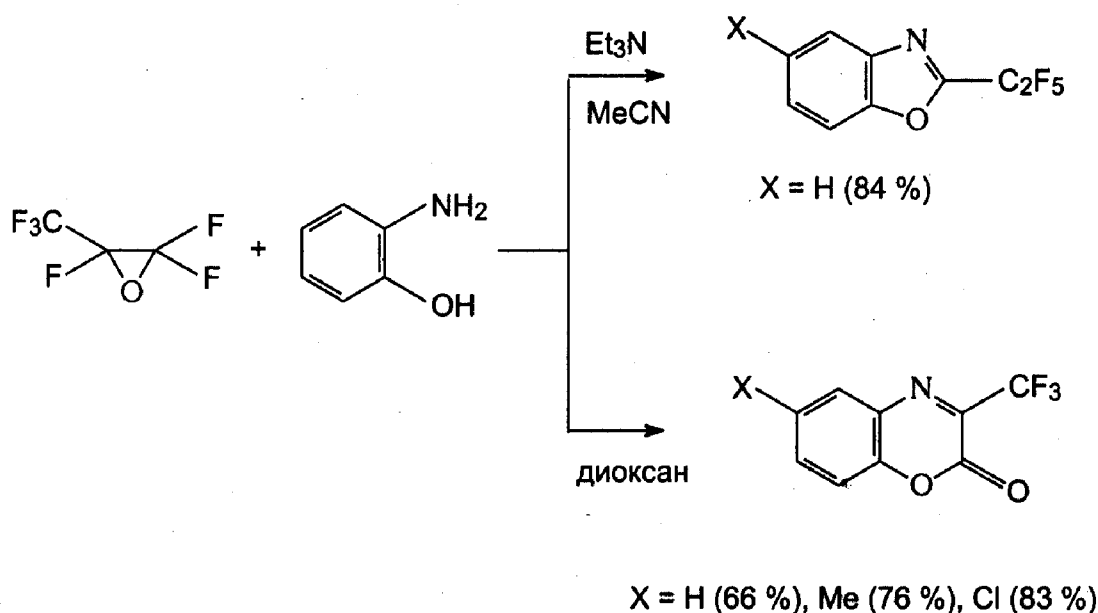


Место атаки фторид-аниона атома углерода эпексидного цикла определяется природой заместителя при нем, и с увеличением пространственных требований идет образование кетона, для которого эта группа находится непосредственно при $C=O$ группе.



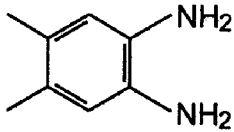
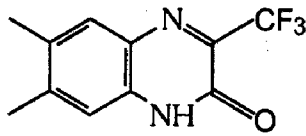
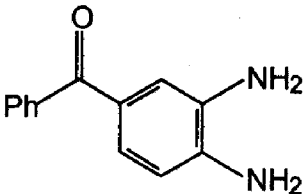
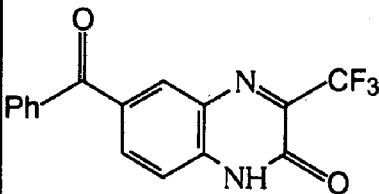
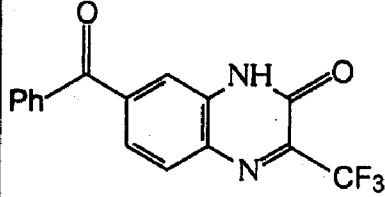
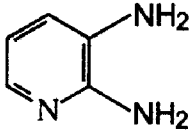
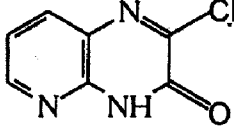
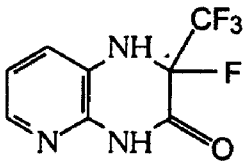
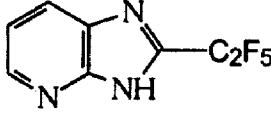
R _F	путь а	путь б	Выход, %
CF ₃	—	—	92.5
C ₂ F ₅	55	45	91.6
C ₃ F ₇	74	26	89.4
C ₅ F ₁₁	77	23	93.4
<i>i</i> -C ₃ F ₇	100	0	92.0

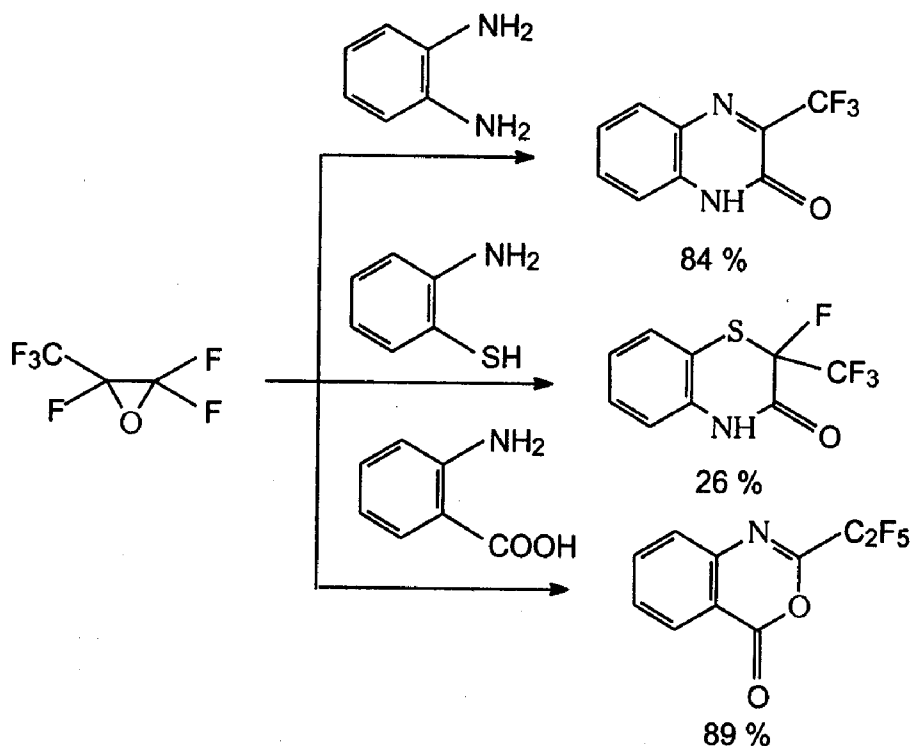
В свете этого окиси перфторолефинов можно рассматривать как удобные строительные блоки для построения гетероциклических систем. При действии нуклеофильных агентов на окиси перфторолефинов происходит атака нуклеофила по центральному атому углерода эпоксидного цикла с образованием амидов или эфиров соответствующих кислот. При этом возникает возможность дальнейшей реакции второго нуклеофильного центра по атому углерода группы C=O. Так, действие *орто*-аминофенола на окись гексафторпропилена в присутствии триэтиламина приводит к образованию 2(пентафторэтил)бензоксазола [272].



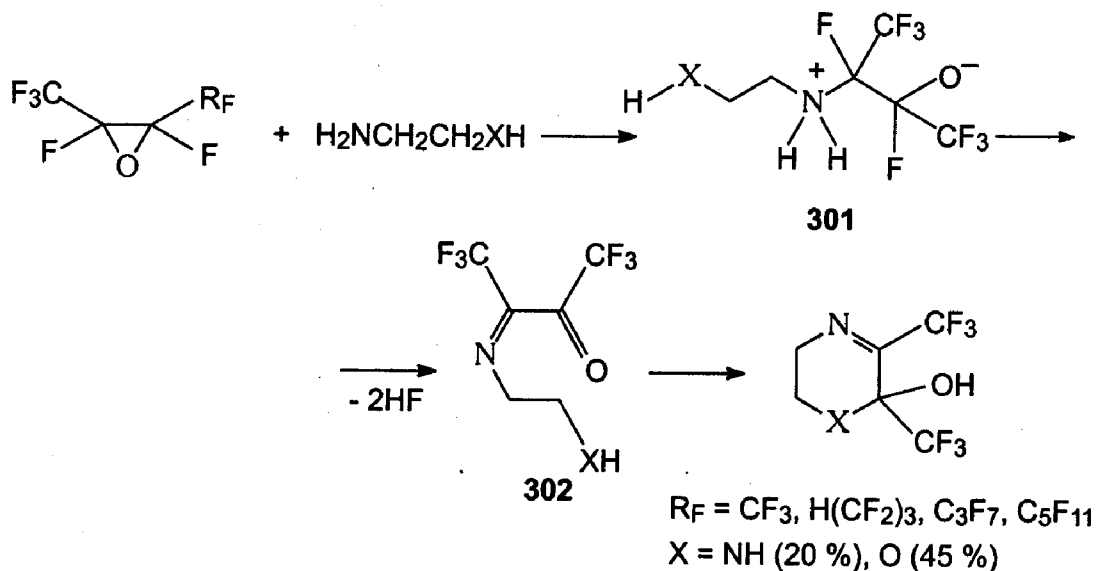
Первоначально образуется пентафторпропенилфторид, который реагирует с *орто*-аминофенолом, давая пятичленный гетероцикл. В то же время при отсутствии основания, например при реакции в диоксане, происходит образование шестичленного гетероцикла — 3(трифторметил)-2Н-1,4-бензоксазин-2-она [272]. В этом случае первичная атака нуклеофила происходит по центральному атому углерода с последующей циклизацией под действием второго нуклеофильного центра. Аналогичная картина наблюдается при реакции окиси гексафторпропилена с *орто*-фенилендиамином, *орто*-аминотиофенолом и антралиновой кислотой с образованием 3-(трифторметил)-2(1Н)-хиноксалинона, 2-фтор-2(трифторметил)-2,3-дигидро-1,4-бензтиазин-3-она и 2(пентафторэтил)-4Н-3,1-бензоксазин-4-она соответственно [273]. Данные с другими *орто*-диаминами приведены в табл. 12 [274].

Таблица 12. Реакции окиси гексафторпропилена с *орто*-диаминами [274]

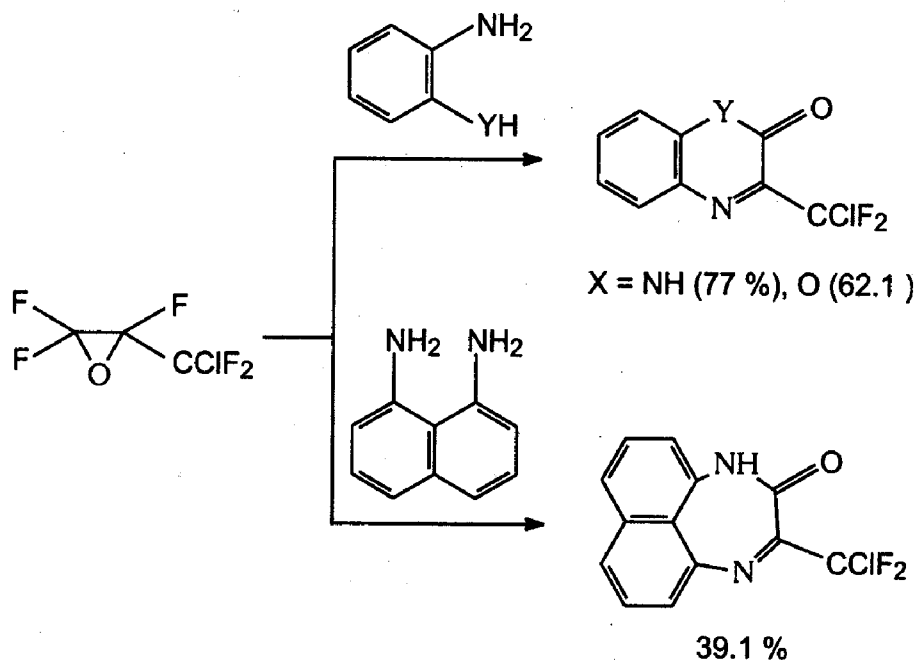
Реагент	Растворитель (время, ч; температура, °C)	Продукт	Выход, %
	CH ₂ Cl ₂ (12; 23)		96
	Et ₂ O (12; 23)	 	71 13
	CH ₂ Cl ₂ (12; 23)	  	3 31 6



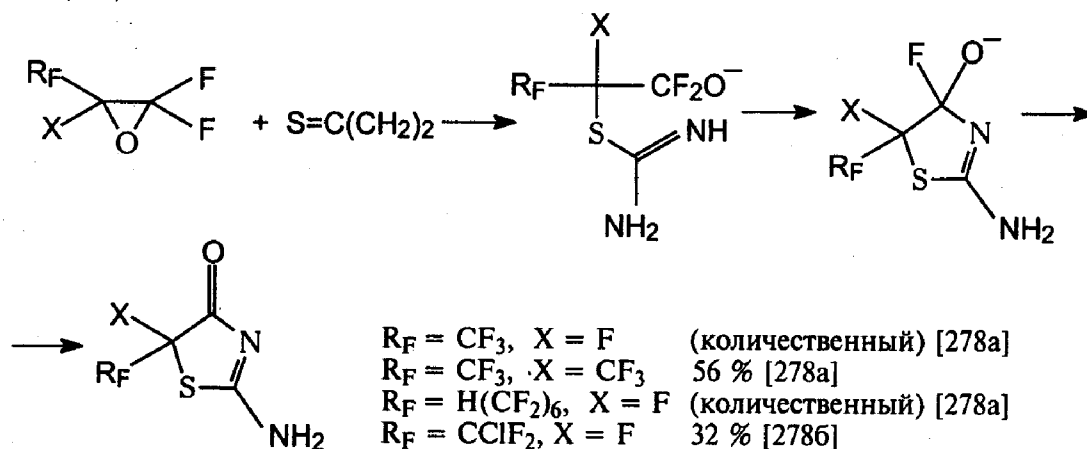
Окиси терминальных фторолефинов обладают ярко выраженной поляризацией молекулы, что способствует их реакции с нуклеофильными реагентами [275]. Так, 2,3-эпоксиполифторалканы при реакции с бифункциональными нуклеофильными реагентами (этилендиамином, 2-аминоэтанолом), в отличие от окиси гексафторпропилена, образуют 2,3-ди(трифторметил)-1,5,6-тригидро-1,4-дiazин-2-ол и 2,3-ди(трифторметил)-5,6-дигидро-1,4-оксазин-2-ол [276]. Первичным актом реакции является атака аминогруппой нуклеофила электрофильного центра молекулы, эпексидного атома углерода, в результате которой происходит раскрытие цикла и образование аддукта **301**. Затем элиминируются две молекулы фтористого водорода, приводящие к 3-имино-2-бутанонам **302**, которые в результате внутримолекулярного присоединения аминогруппы по карбонильному углероду образуют замкнутые циклические продукты.



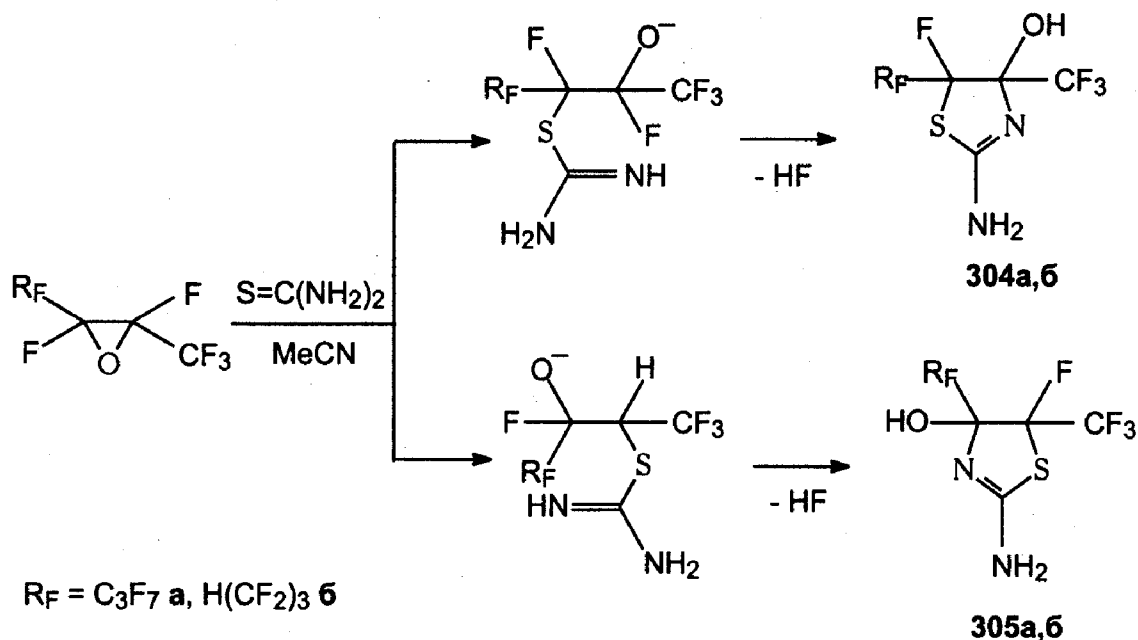
Естественно, что перфторированные окиси перфторолефинов при взаимодействии с *орто*-функциональными бинуклеофилами ароматического ряда дают 2,3-бензозамещенные 1,4-гетероциклические соединения [272]. Так, взаимодействие окиси 3-хлорпентафторпропилена и 1,2-фенилендиамина, 2-аминофенола, нафталин-1,8-диамина приводит к образованию 3-(хлордиформетил)-хинозолин-2(1H)-ону, (хлордиформетил)-бензоксазин-2(1H)-ону и 3-(хлордиформетил)-1,4-нафто[1,8a,8-e,f]дiazепин-2(1H)ону соответственно [277].



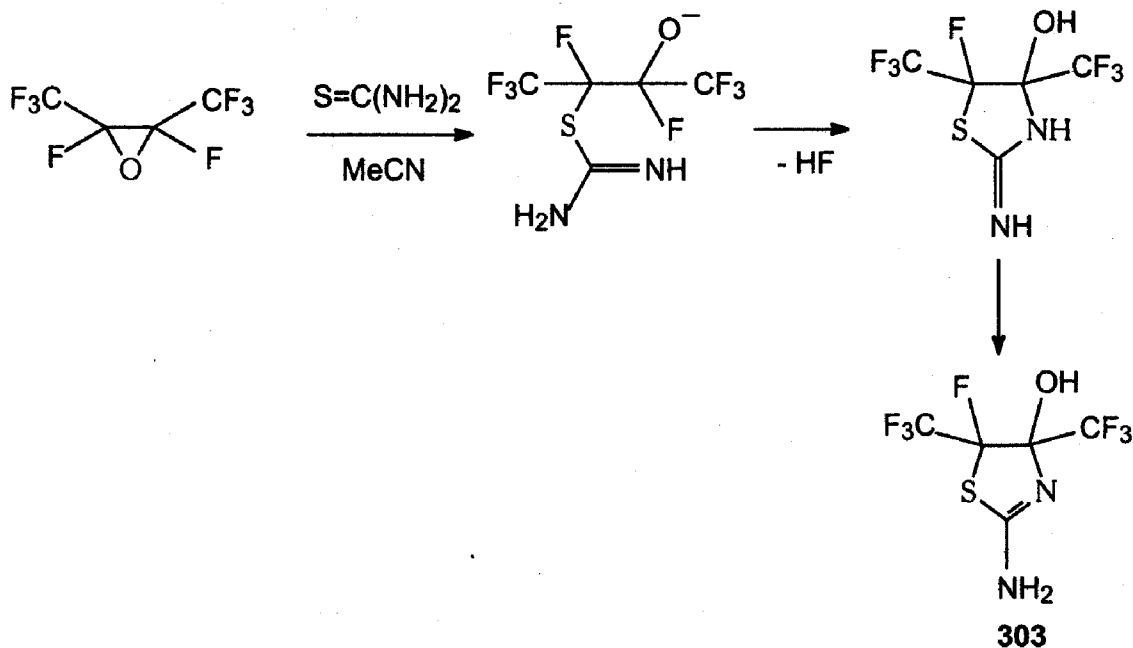
Интересной оказалась реакция перфторированных α -окисей с тиомочевинной в среде метилового спирта, приводящая к образованию соответствующих замещенных 2-амино-4-оксотиазолина с количественным выходом [277]. Здесь предполагается нуклеофильное замещение фтора во фрагменте CF_2 , рядом с которым находится отрицательно заряженный атом кислорода. Нам представляется, что скорее всего реакция идет через промежуточное образование фторангидрида соответствующей кислоты, в котором происходит замещение подвижного атома фтора с образованием 5-перфторалкил-2-амино-5-фтортиазол-4(5H)-она.



Установлено [278], что октафтор-2,3-эпоксибутан, додекафтор-2,3-эпокси-гексан и 6-гидроундекафтор-2,3-эпоксигексан не реагируют с тиомочевинной в условиях, описанных для терминальных фторэпоксидов [277], что, вероятно, связано с меньшей электрофильностью эпоксидных атомов углерода окисей интернальных фторолефинов. Реакция протекает лишь при повышенной температуре (70–90 °С) с использованием в качестве растворителя MeOH, DMSO, DMF с образованием полифторалкилсодержащих 1,3-тиазолинов **303–305**.

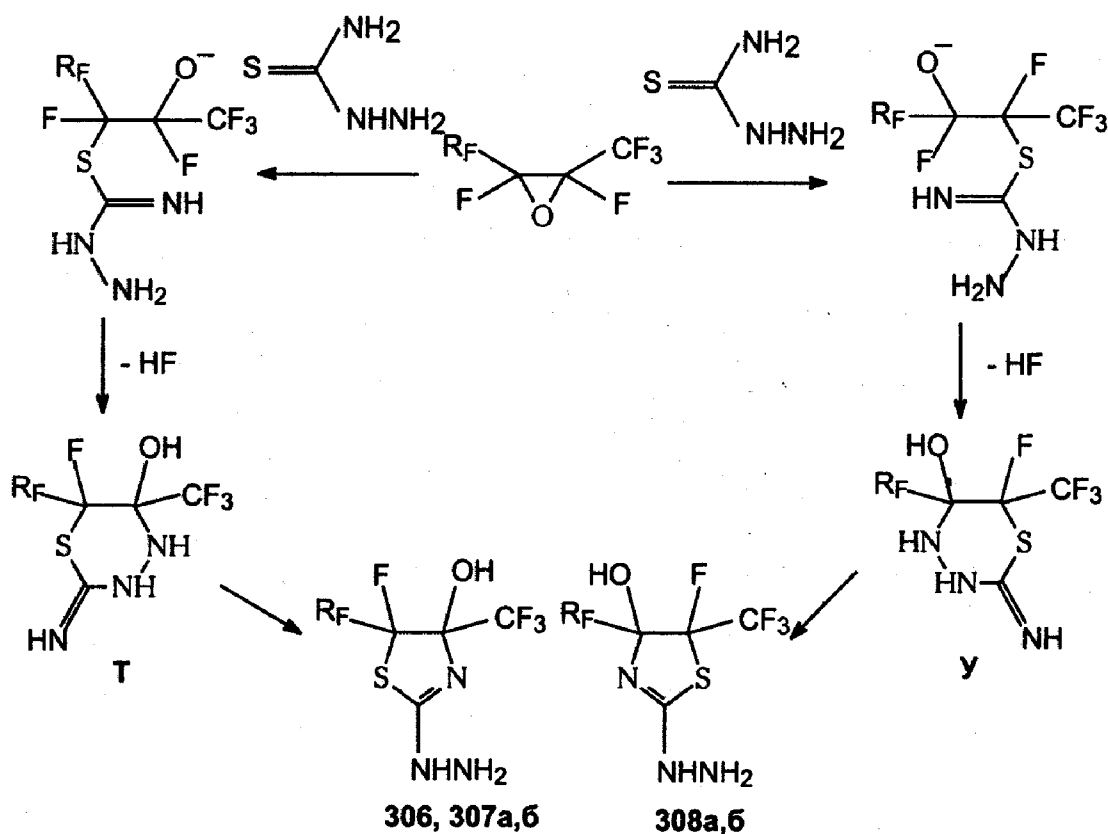


Для симметричной окиси октафтор-2-бутена образуется единственный региоизомер — 2-амино-4-гидрокси-4,5-бис(триформетил)-5-фтор-1,3-тиазолин **303**, преимущественно его Е-изомер. При проведении реакции в метиловом спирте Z-изомер соединения **303** образуется в следовых количествах.

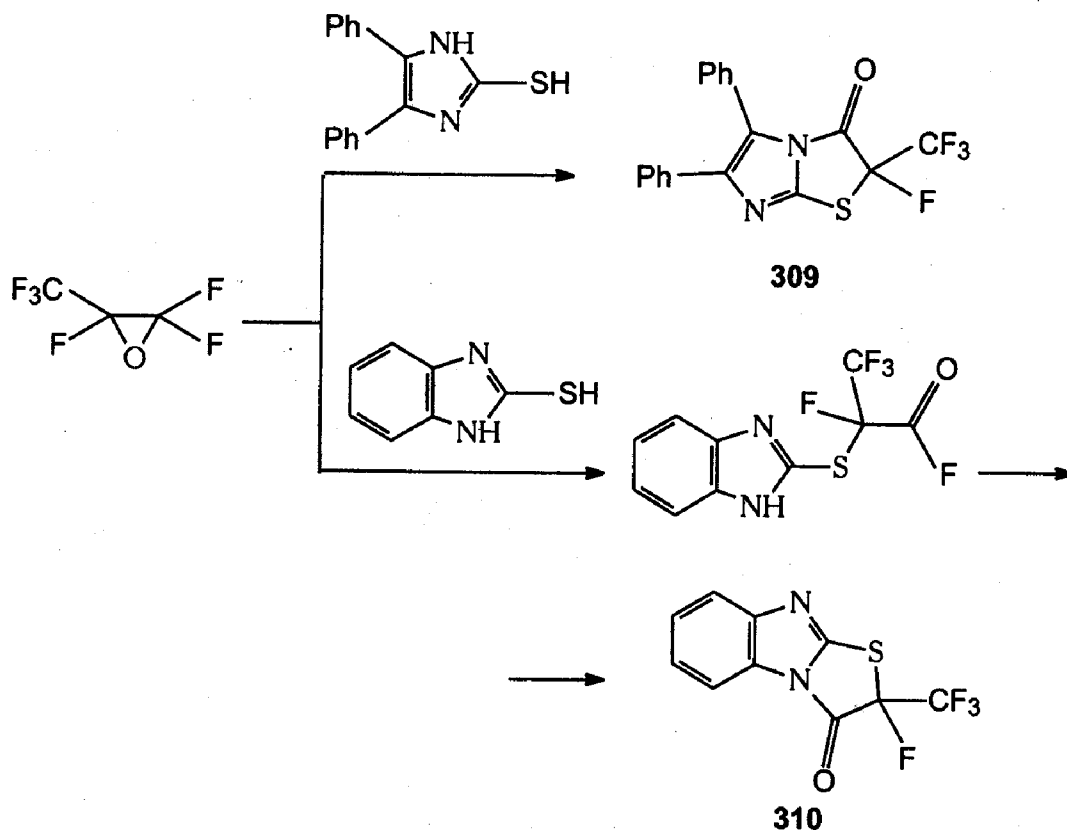


Строение индивидуального Е-изомера соединения **303** было установлено с применением рентгеноструктурного анализа.

При действии тиомочевины на несимметричные оксираны реализуются оба возможных направления раскрытия эпоксидного цикла с образованием смесей региоизомерных гетероциклов **304a,б** и **305a,б**. Реакция оксиранов с тиосемикарбазидом приводит к 2-гидразино-4-гидрокси-4,5-бис(трифторметил)-5-фтор-1,3-тиазолину **306**, который является основным ее продуктом и образуется преимущественно в виде Е-изомера. В случае несимметричных оксиранов реакция с тиосемикарбазидом дает смесь региоизомерных 2-гидразино-1,3-тиазолинов **307a,б** и **308a,б**. Очевидно, в данной реакции тиосемикарбазид действует аналогично тиомочевине, приводя к тиадиазинам (Т, У), которые неустойчивы в условиях реакции (повышенная температура, наличие HF в реакционной системе) и перегруппировываются в 2-гидразинотиазолины. Образование конечных продуктов происходит, по-видимому, в результате гидролитического расщепления связи N⁴-C⁵ промежуточных тиадиазинов Т и У и последующего замыкания в тиазолиновые циклы при участии иминного азота.



Аналогом этой реакции является взаимодействие окиси гексафторпропилена с бензимидазолин-2-тионом и 4,5-дифенилимидазолин-2-тионом, приводящее к имидазолонам **309** и **310**, которые представляют интерес с точки зрения фармакологии [279].



Рассмотренный в данной главе материал показывает значительный интерес исследователей к вопросам синтеза гетероциклических соединений на базе доступных перфторолефинов и их производных. Нами предпринята попытка проведения анализа накопленного материала с целью привлечения внимания химиков к этому бурно развивающемуся разделу органической химии и для помощи специалистам, работающим в области создания новых препаратов для медицины и сельского хозяйства. Собран и систематизирован материал по методам синтеза гетероциклических соединений, содержащих перфторалкильные группы. Показана доступность значительного числа гетероциклов, что, на наш взгляд, будет способствовать широкому испытанию многих новых соединений, содержащих атомы фтора, на биологическую активность. Однако мы надеемся, что ряд новых соединений гетероциклического ряда может быть использован и для создания комплексонов, потенциально важных для экстракции и разделения ионов металлов, высокотемпературных диэлектриков и теплоносителей и т.п.

Список литературы

1. Elgnero J., Fruchier A., Jagerovic N., Werner A. // Org. Prep. Proc. Int. 1995. Vol. 27, N 1. P. 33–74; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 187437.
2. Burger K., Wucherpfennig U., Brunner E. // Adv. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 60. P. 1–64; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 187423.
3. Chambers R.D., Sargent C.R. // Adv. Heterocycl. Chem. 1962. Vol. 28. P. 1–71.
4. Gerasimova T.N., Orlova N.A. // J. Fluorine Chem. 1985. Vol. 28, N 4. P. 361–380.
5. Hudlicky M. // Isr. J. Chem. 1978. Vol. 17, N 1. P. 80–89.
6. Furin G.G. // Chemistry Rev. 1996. Vol. 20, Pt 4. P. 1–92.

7. Фурин Г.Г. // Журн. орган. химии. 1994. Т. 30, вып. 11. С. 1704–1760.
8. Kitazume T., Sasaki S., Ishikawa N. // J. Fluorine Chem. 1978. Vol. 12, N 3. P. 193–202.
9. Harada H., Mizutaki S., Hayashi S., Ishikawa N. // J. Fluorine Chem. 1978. Vol. 12, N 3. P. 211–219.
10. Ishikawa N., Muramatsu T. // Nippon Kagaku Kaishi. 1973. N 3. P. 563–567.
11. Postovoi S.A., Aerov A.F., Mysov E.I., Zeifman Yu.V. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 54, N 1–3. P. 401.
12. Banks R.E., Thomson J. // J. Chem. Res. Synop. 1985. N 1. P. 33–39.
13. Banks R.E., Hitchen S.M. // J. Fluorine Chem. 1980. Vol. 15, N 2. P. 179–181.
14. Голованов А.В., Крутиков В.И. // Журн. общей химии. 1996. Т. 66, вып. 2. С. 344; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 247793n.
- 15а. Пашкевич Д.С., Темченко В.Г., Жеребицов В.А. и др. // Тез. докл. на 3-й Междунар. конф. "Химия, технология и применение фторсоединений", СПб., 6–9 июня 2001. Тез. Р1–26. С. 162.
- 15б. Сошин В.А., Тихонова Л.Г., Игумнов С.М. и др. // Пат. 98122469/04 России. Оpubл. 20.09.2000.
16. Gosmini C., Klein S., Sauvetre R., Normant J.-F. // J. Fluorine Chem. 1993. Vol. 63, N 2. P. 157–164.
17. Dubuffet T., Bidon C., Sauvetre R., Normant J.-F. // J. Organomet. Chem. 1990. Vol. 393, N 1. P. 173–177.
18. Коленко И.П., Филякова Т.И., Запевалов А.Я., Лурье Е.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. N 12. С. 2509–2512.
19. Коленко И.П., Филякова Т.И., Запевалов А.Я., Лурье Е.П. // А. С. 666176 СССР (1979); Chem. Abstr. 1979. Vol. 91. 140335s.
20. Запевалов А.Я., Филякова Т.И., Коленко И.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. № 12. С. 2812–2814.
21. Запевалов А.Я., Филякова Т.И., Песчанский Н.В. и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 26, вып. 2. С. 265–272.
22. Coe P.L., Sellars A., Tatlow J.C. // J. Fluorine Chem. 1983. Vol. 23, N 2. P. 103–114.
23. Coe P.L., Mott A.W., Tatlow J.C. // J. Fluorine Chem. 1982. Vol. 20, N 2. P. 243–254.
24. Coe P.L., Mott A.W., Tatlow J.C. // J. Fluorine Chem. 1990. Vol. 49, N 1. P. 21–31.
25. Clark C., Hermans P., Meth-Cohn O. et al. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1986. N 10. P. 1378–1379.
26. Meth-Cohn O., Moore C., Taljaard H.C. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1988. N 12. P. 2663–2674.
27. Chambers R.D., Vaughan J.F.S., Mullins S.J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995. N 3. P. 629–630.
28. Chambers R.D., Vaughan J.F.S., Mullins S.J. // Res. Chem. Intermed. 1996. Vol. 22, N 3. P. 703–715; Publ. Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 300709t.
29. Кнунянц И.Л., Шокина В.В., Галахов И.В. // Химия гетероцикл. соед. 1966. № 6. С. 873–878.
30. Pavlik F.J., Toren P.E. // J. Org. Chem. 1970. Vol. 35, N 6. P. 2054–2056.
31. Pavlik F.J. Pat. 4010212 USA (1977); Publ. Chem. Abstr. 1977. Vol. 86. 189226.
32. Кадыров А.А., Рохлин Е.М., Кнунянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 10. С. 2344–2347.
33. Huang M.-H., Resnik P.R. // J. Am. Chem. Soc. 1990. Vol. 112, N 23. P. 9671–9672.
34. Meilahn M.K., Olsen D.K., Brittain W.S., Anders R.T. // J. Org. Chem. 1978. Vol. 43, N 7. P. 1346–1350.
35. Зейфман Ю.В., Ланцева Л.Т. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 1. С. 248–249.
36. Carpenter W., Haymaker A., Moore D.W. // J. Org. Chem. 1966. Vol. 31, N 3. P. 789–792.
37. Krespan C.G. // J. Org. Chem. 1969. Vol. 34, N 5. P. 1278–1281; 1986. Vol. 51, N 3. P. 332–337.
38. Зейфман Ю.В., Тюленева В.В., Плешкова А.П. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1975. № 12. С. 2732–2738.
39. Жужгов Э.Л., Фурин Г.Г. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 5. С. 772–776; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 229889f.

40. Furin G.G., Gatilov Yu.V., Bagryanskay I.Yu., Zhuzhgov E.L. // J. Fluorine Chem. 2001. Vol. 110. P. 21–24.
41. Saunier Y.M., Danion-Gougot R., Danion D., Carrie R. // Tetrahedron. 1976. Vol. 32, N 16. P. 1995–1999; Xiao J.-D., Zhang X.-M., Wang D.-Y., Yuan C.-Y. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 99, N 1. P. 83–85.
42. Uneyama K. // J. Syn. Org. Chem. 1995. Vol. 53. P. 43–52.
43. Uneyama K. // J. Syn. Org. Chem. 1997. Vol. 55. P. 1081–1086.
44. Uneyama K. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 97, N 1. P. 11–25.
45. Yu H.-B., Zhang Q.-S., Huang W.-Y. // Chin. J. Chem. 1997. Vol. 15, N 9. P. 278–282; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 248004j.
46. Попкова В.Я., Галахов М.В., Кнузянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 1. С. 116–122; Chem. Abstr. 1989. Vol. 111. 77762.
47. Harris J.F., Coffman D.D. // J. Am. Chem. Soc. 1962. Vol. 84, N 8. P. 1553–1556.
48. Tarrant P., Bull R.N. // J. Fluorine Chem. 1988. Vol. 40, N 2–3. P. 201.
49. Petrov V.A., Davidson F., Smart B.E. // J. Org. Chem. 1995. Vol. 60, N 11. P. 3419–3422.
50. Krespan C.G., Sievert A.C., Weigert F.J. // Pat. 5157171 USA (1992); Publ. Chem. Abstr. 1991. Vol. 115. 70904.
51. Krespan C.G. // Pat. 5162594 USA (1992); Publ. Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 69439.
52. Putnam R.E., Anderson J.L., Sharkey W.H. // J. Am. Chem. Soc. 1961. Vol. 83, N 2. P. 386–389.
53. Дельцова Д.П., Гервиц Л.Л., Кадыров А.А. // Тез. докл. 1-й Междунар. конф. "Химия, технология и применение фторсодержащих соединений в промышленности", СПб., 30 мая — 3 июня 1994 г. Тез. 3.4–5. С. 163.
54. Del'tsova D.P., Gervits L.L., Kadyrov A.A. // J. Fluorine Chem. 1996. Vol. 79, N 1. P. 97–102.
55. Фурин Г.Г., Жужгов Э.Л. // Журн. общей химии. 1998. Т. 68, вып. 1. С. 42–48.
56. Huang W.-Y., Chen Q.-G. // Advances in Science of China Chemistry. 1987. Vol. 2. P. 31–42.
57. Bartlett S., Chambers R.D., Lindley A.A., Fielding H.C. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1980. N 7. P. 1551–1554.
58. Фурин Г.Г., Лопырев В.А., Жужгов Э.Л., Процук Н.И. // Журн. орган. химии. 2000. Т. 36, вып. 1. С. 109–115.
59. Фурин Г.Г., Кириянко В.Г., Жужгов Э.Л. // Журн. орган. химии. 2000. Т. 36, вып. 1. С. 33–38.
60. Furin G.G., Zhuzhgov E.L. // 12th Europ. Symp. on Fluorine Chemistry. Berlin, Aug. 29 — Sept. 2, 1998. Abstr. PI–9.
61. Фурин Г.Г., Кириянко В.Г., Лопырев В.А. и др. // Журн. орган. химии. 2000. Т. 36, вып. 1. С. 120–127.
62. Снегирев В.Ф., Гервиц Л.Л., Макаров К.Н., Кнузянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 11. С. 2641–2643; Опул. Chem. Abstr. 1982. Vol. 96. 85272c.
63. Petrova O.E., Gorlov D.V., Kurykin M.A. // 12th Europ. Symp. on Fluorine Chemistry. Berlin, Aug. 29 — Sept. 2, 1998. Abstr. PII–70.
64. Movchun V.N., Kolomeitsev A.A., Yagupolskii Yu.L. // 14th Intern. Symp. on Fluorine Chemistry. Yokohama. July 31 — Aug. 5, 1994. Abstr. 2P12. P. 259.
65. Зейфман Ю.В., Тер-Габриэлян Е.Г., Симонян Л.А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1976. № 8. С. 1813–1817.
66. Зейфман Ю.В., Тер-Габриэлян Е.Г., Дельцова Д.П., Гамбарян П.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. № 2. С. 396–398.
67. Самойлова З.Е., Зейфман Ю.В., Костяновский Р.Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1968. № 11. С. 2621–2623.
68. Chambers R.D., Shepherd T., Tamura M., Hoare P. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1990. N 3. P. 983–987.
69. Chambers R.D., Tamura M., Shepherd T., Ludman C.J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987. N 11. P. 1699–1700.
70. Makarov K.N., Nikolaeva E.E., Snegirev V.F. // J. Fluorine Chem. 1990. Vol. 48, N 1. P. 133–142.
71. Николаева Е.Е., Снегирев В.Ф., Макаров К.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 4. С. 957–958.

72. Попкова В.Я. // Дис. ... д-ра хим. наук. М., 1995.
73. Попкова В.Я., Снегирев В.Ф., Антипин М.Ю. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 1380–1383; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 118226.
74. Снегирев В.Ф., Гервиц Л.Л., Макаров К.Н., Кнунянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 11. С. 2641–2643.
75. Гервиц Л.Л., Макаров К.Н., Кнунянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 5. С. 1085–1092.
76. Chambers R.D., Lindley A.A., Philpot P.D. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1979. N 1. P. 214–219.
77. Chen L.-F. // J. Fluorine Chem. 1994. Vol. 67, N 1. P. 95–101.
78. Chen L.-F., Wang J.-H. // Youji Huaxue (Chin. J. Chem.). 1988. Vol. 8. P. 446–451.
79. Pat. 983009 USA.
80. Briscoe M.W., Chambers R.D., Mullins S.J. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1994. N 11. P. 3119–3124.
81. Briscoe M.W., Chambers R.D., Mullins S.J. et al. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990. N 16. P. 1127–1128; Chem. Abstr. 1990. Vol. 113. 191074m.
82. Chambers R.D., Kirk J.R., Powell P.L. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1983. N 6. P. 1239–1242.
83. Снегирев В.Ф., Макаров К.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 9. С. 2066–2076; Chem. Abstr. 1986. Vol. 105. 133862g.
84. Молдавский Д.Д., Фурин Г.Г. // Журн. общ. химии. 1996. Т. 66, вып. 12. С. 1995–2002; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 225259m.
85. Sugawara G., Nakayama H., Shimizu H., Nemoto F. // Nippon Kagaku Kaishi. 1985. N 10. 1974–1979; Chem. Abstr. 1985. Vol. 04. 207184z.
86. Terrell R.C., Moore G.L. // Pat. 3749793 USA (1973); Publ. Chem. Abstr. 1973. Vol. 79. 108060g.
87. Moldavsky D.D., Kaurova G.I., Furin G.G. // 11th Sov.-Brit. Symp. on Fluorine Chemistry. Novosibirsk, 1991. Abstr. P. 75–83.
88. Pat. 3749793 USA (1973); Publ. Chem. Abstr. 1973. Vol. 79. 108060.
89. Фурин Г.Г., Гатиллов Ю.В. // Химия гетероцикл. соед. 1993. № 2. С. 253–256; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 8510h.
90. Furin G.G. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58, N 2–3. P. 179.
91. Obata T., Fujii K., Fukuda Y. et al. // Pat. 05–04979 Japan (1993); Publ. Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 207578.
92. Kitazume T., Sasaki S., Ishikawa N. // J. Fluorine Chem. 1978. Vol. 12, N 2. P. 193–197.
93. Kirimova N.M., Saaki S., Ishikawa N. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58, N 3. P. 365–401.
94. Chi K.-W., Furin G.G., Bagryanskay I.Yu., Gatilov Yu.V. // J. Fluorine Chem. 2000. Vol. 104, N 2. P. 263–271.
95. Furin G.G. // Targets Heterocycl. Syst. 1998. Vol. 2. P. 355–441; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 87838z.
96. Ritter S.K., Washington C. // Chem. and Eng. News. 1995. Vol. 73, N 1. P. 39–44.
97. Synthetic fluorine chemistry / Eds. G.A. Olah, R.D. Chambers, G.K.S. Prakash. N.Y.: John Wiley & Sons, 1992.
98. Tozer M.J., Herpin T.F. // Tetrahedron. 1996. Vol. 52, N 26. P. 8619–8683.
99. Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical applications / Eds. R. Filler, Y. Kobayashi, L.M. Yagupolskii. Amsterdam: Elsevier Science Publ., 1993. 386 p.
100. Ikeda I., Kogame Y., Okahara M. // J. Org. Chem. 1985. Vol. 50, N 19. P. 3640–3642.
101. Miki H., Gogo T. // Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 162663 (1988); Publ. Chem. Abstr. 1989. Vol. 110. 7690y.
102. Ikeda I., Tsukamoto T., Okahara M. // Chem. Lett. 1980. N 3. P. 583–586.
103. Баргамова М.Д., Карповичюс К.И., Белостоцкий А.М. и др. // Пат. 1456419 СССР (1989); Publ. Chem. Abstr. 1989. Vol. 111. 97232y.
104. Баргамова М.Д., Моцшиките С.М., Кнунянц И.Л. // Пат. 1456418 СССР (1987); Оpubл. бюл. изобр. 1987. № 5.

105. Ishihara T. // Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 22855 (1989); Publ. Chem. Abstr. 1989. Vol. 111. 134144u.
106. Chi K.-W., Kim S.-J., Park T.-H. et al. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 98, N 1. P. 29–36.
107. Барграмов Г.Г., Мысов Е.И., Барграмова М.Д. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. № 11. С. 2039–2041; Барграмов Г.Г., Барграмова М.Д. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. № 10. С. 1838–1839.
108. Барграмова М.Д., Герман Л.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. № 6. С. 1463–1464; Chem. Abstr. 1991. Vol. 115. 158479r.
109. Попкова В.Я., Галахов М.В., Кнунянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 1. С. 116–122.
110. Лопырев В.А., Процук Н.И., Фурин Г.Г. // Тез. докл. на 3-й Междунар. конф. "Химия, технология и применение фторсоединений". СПб., 6–9 июня 2001. P2–8. С. 188.
111. Lednicer D., Mitscher L.A. // Organic chemistry of drugs synthesis. N.Y.: Wiley, 1977. Vol. 1–3.
112. De Pasquale R.J., Padgett C.D., Rosser R.W. // J. Org. Chem. 1975. Vol. 40, N 6. P. 810–811.
113. De Arriba A.F., Gomez-Casajus L.A., Cavalcanti F., Almansa C., Garcia-Rafanell J., Forn J. // Eur. J. Pharmacol. 1996. Vol. 318, N 6. P. 341.
114. Seewald N., Burger K. // Liebigs Ann. Chem. 1992. S. 947.
115. Almansa C., Gomez L.A., Cavalcanti F.L. et al. // J. Med. Chem. 1997. Vol. 40, N 4. P. 547–558.
116. Meazza G., Zanardi G. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 55, N 2. P. 199–206.
117. Harper R.W., Jackson W.T., Froelich L.L. et al. // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37. P. 2411.
118. Ishii S., Yagi K., Umehara T. et al. // Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02 129171; Publ. Chem. Abstr. 1990. Vol. 113. 172014a.
119. Buntain I.G., Hatton L.R., Hawkins D.W. et al. // Eur. Pat. Appl. EP 295117; Publ. Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 35845n.
120. Fuchikami H. // J. Synth. Org. Chem. Jpn. 1984. Vol. 42, N 4. P. 775–779.
121. Yoshioka H., Takayama C., Matsuo N. // J. Synth. Org. Chem. Jpn. 1984. Vol. 42, N 4. P. 809–812.
122. Coe P.L., Ray N.C. // J. Fluorine Chem. 1998. Vol. 88, N 2. P. 169–178.
123. Burger K., Hubl D., Geith K. // Synthesis. 1988. N 3. P. 194–198.
124. Фурин Г.Г., Ки-Ван Чи, Процук Н.И., Лопырев В.А. // Журн. орган. химии. 2001, в печати.
125. Фурин Г.Г., Ки-Ван Чи // Тез. докл. на 3-й Междунар. конф. "Химия, технология и применение фторсоединений". СПб., 6–9 июня 2001, L3–7. С. 132.
126. Фурин Г.Г., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю., Жужгов Э.Л. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 3. С. 457–460.
127. Bryce M.R., Chambers R.D., Taylor G. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983. N 1. P. 5–7.
128. Dolbeir W.R., Al-Fekri D.M. // Tetrahedron Lett. 1983. Vol. 24, N 38. P. 4047–4050.
129. Dolbeir W.R., Al-Fekri D.M. // Tetrahedron. 1989. Vol. 43, N 1. P. 39–44.
130. Bryce M.R., Chambers R.D., Taylor G. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1984. N 3. P. 509–514.
131. Saunier Y.M., Danion-Gougot R., Danion D., Carrie R. // Tetrahedron. 1976. Vol. 32, N 16. P. 1995–1999.
132. Коврегин А.Н., Сизов А.Ю., Ермолов А.Ф., Коломиец А.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2000. № 10. С. 1770–1773.
133. Кадыров А.А., Гервиц Л.Л., Комарова Л.Ф., Макаров К.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 7. С. 1685–1686; Chem. Abstr. 1990. Vol. 113. 171826e.
134. Dimitrov A., Gross U., Rudiger S. et al. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 54, N 1–3. P. 221.
135. Снегирев В.Ф., Захарова Е.В., Макаров К.Н., Кнунянц И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 1. С. 2561–2568; Chem. Abstr. 1984. Vol. 100. 174236e.
136. Kadyrov A.A., Gervots L.L., Komarova L.F., Makarov K.N. // J. Fluorine Chem. 1989. Vol. 45, N 1. P. 152.
137. Leroy J., Wakselman C. // Can. J. Chem. 1976. Vol. 54, N 1. P. 218–223.
138. Roche A.J., Chambers R.D. // 14th Europ. Symp. on Fluorine Chemistry. Bled, Slovenia. 12–17 September, 1995. Abstr. P. 210.
139. Chambers R.D., Roche A.J. // J. Fluorine Chem. 1996. Vol. 79, N 1. P. 121–124.
140. Chambers R.D., Cray W.K., Mullins S.J., Korn S.R. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1997. N 10. P. 1457–1463.

141. Снегирев В.Ф., Антипин М.Ю., Стручков Ю.Т. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1994. № 6. С. 1068–1072; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 105222q.
142. Снегирев В.Ф., Антипин М.Ю., Хрусталеv В.Н., Стручков Ю.Т. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1994. № 6. С. 1073–1077; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 132892q.
143. Снегирев В.Ф., Науменко И.А. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. № 8. С. 1449–1451; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 187463f.
144. Зейфман Ю.В., Кайтмазова Г.С., Рохлин Е.М., Гамбарян Н.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 1. С. 204–205.
145. Снегирев В.Ф., Антипин М.Ю., Стручков Ю.Т. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. № 5. С. 951–953.
- 145a. Banks R.E., Richards A. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985. N 1. P. 205–206.
146. Bigdeli M.A., Tipping A.E. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58, N 1. P. 101–110.
147. Liu J.-T., Jin Q.-H., Lu H.-J. // 16th Intern. Symp. on Fluorine Chemistry. Durham, UK. 16–21 July 2000. Abstr. C-37.
148. Mir Q.-C., Guo C.-Y., Kirchmeier R.L., Shreeve J.-M. // J. Org. Chem. 1994. Vol. 59, N 1. P. 173–177.
149. Burton D.J., Inouye Y. // Chem. Lett. 1982. N 2. P. 201–204.
150. Chi K.-W., Furin G.G., Gatilov Yu.V. et al. // J. Fluorine Chem. 2000. Vol. 103, N 1. P. 105–115.
151. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 82–85377 (1980/82); Publ. Chem. Abstr. 1982. Vol. 97. 198220.
152. Герман Л.С., Постовой С.А., Карганова Е.М., Зейфман Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. № 11. С. 2024–2027.
153. Neosu K.K. // Pat. 60–259206 Japan (1993).
154. Chambers R.D., Kirk J.R., Powell R.L. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1983. N 6. P. 1239–1242.
155. Bartlett S., Chambers R.D., Kirk J.R. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1983. N 6. P. 1235–1237.
156. Kitazume T., Chino K., Ishikawa N. // J. Fluorine Chem. 1981. Vol. 18, N 2. P. 213–222.
157. Flowers W.T., Haszeldine R.N., Owen C., Thomas A. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994. N 1. P. 134–135.
158. Chambers R.D., Edwards A.R. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54, N 19. P. 4949–4964; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 27588c.
159. Фурин Г.Г., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю., Жужгов Э.Л. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 8. С. 1578–1582.
160. Ikeda I., Umino M., Okahara M. // J. Org. Chem. 1986. Vol. 51, N 2. P. 569–571.
161. Yamamoto M., Burton D.J., Swensen D.C. // J. Fluorine Chem. 1995. Vol. 72, N 1. P. 49–54.
162. Konakahara T., Kubota S., Sano K., Murayama T. // Nippon Kagaku Kaishi. 1992. N 12. P. 1455–1462.
163. Chi K.-W., Kim H.-A., Furin G.G. et al. // J. Fluorine Chem. 2001. Vol. 110. P. 11–20.
164. Chambers R.D., Lindley A.A., Philpot P.D. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1979. N 1. P. 214–219; Pat. 983009 USA.
165. Masaoka K., Nemoto F., Shimitzu H., Nakayama N. // Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 265087 (1989); Publ. Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 179040u.
166. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Burgart Y.V. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 54, N 2. P. 297–301.
167. Салютин В.И., Скрыбина З.Э., Бургарт Я.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1992. № 9. С. 2170–2174; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 22211b.
168. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Burgart Y.V. et al. // J. Fluorine Chem. 1994. Vol. 69, N 1. P. 25–29.
169. Бургарт Я.В. // Дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург: УГТУ, 1994.
170. Салютин В.И., Скрыбина З.Э., Бургарт Я.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. № 10. С. 1773–1775.
171. Фурин Г.Г., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю., Жужгов Э.Л. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. N 8. С. 1578–1582.
172. Rogoza A.V., Gatilov Yu.V. // Intern. Conf. on Natural Products and Physiologically Active Substances (ICNPAS–98). Novosibirsk. Nov. 30 — Dec. 6, 1998. Abstr. P. 150.

173. Рогоза А.В., Фурин Г.Г., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 6. С. 1027–1031.
174. Maruta M., Kubota S., Yoshimura N. et al. // J. Fluorine Chem. 1980. Vol. 16, N 1. P. 75–88; Maruta M., Kitazume T., Kubota S. et al. // Chem. Lett. 1979. N 2. P. 291–298.
175. Chambers R.D., Greenhall M.P. // J. Fluorine Chem. 2001. Vol. 107, N 2. P. 171–176.
176. Ishikawa N., Kitazume T., Chino E., El-said Mustafa M. // J. Fluorine Chem. 1981. Vol. 18, N 4–6. P. 447–457.
177. Dondy B., Portella C. // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58, N 24. P. 6671–6674.
178. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Проморенко В.К. и др. / Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп. Киев: Наук. думка, 1987. С. 73.
179. Popkova V.Ya., Antipin M.Yu., Vinogradova L.E. et al. // Heteroat. Chem. 1992. Vol. 3. P. 101–110.
180. Золотой А.Б., Попкова В.Я., Антипин М.Ю., Стручков Ю.Т. // Изв. АН. Сер. хим. 1992. № 2. С. 343–349; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 123825k.
181. Попкова В.Я., Виноградова Л.Е., Лейтис Л.А., Османов В.К. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. № 10. С. 2366–2370; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 6461m.
182. Фурин Г.Г. // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31, вып. 4. С. 508–511.
183. Popkova V.Ya. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58. P. 343.
184. Popkova V.Ya., Dolgushin F.M., Antipin M.Yu. et al. // Heterocycles. 1994. Vol. 40, N 2. P. 1015–1026; РЖХим. 1996. 1Ж302.
185. Popkova V.Ya., Burger K., Herdtweck E. // J. Fluorine Chem. 1996. Vol. 75. P. 131.
186. Furin G.G., Zhuzhgov E.L. // 12th Europ. Symp. on Fluorine Chemistry. Berlin, Aug. 29–Sep. 2, 1998. Abstr. P1–11.
187. Фурин Г.Г., Прессман Л.С., Салманов И.А., Жужгов Э.Л. // Журн. общ. химии. 1999. Т. 69, вып. 9. С. 1499–1503.
188. Фурин Г.Г., Гатилов Ю.В., Кириянко В.Г. и др. // Журн. орган. химии. 1999. Т. 35, вып. 10. С. 1481–1488.
189. Фурин Г.Г., Рогоза А.В., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 5. С. 787–795.
190. Фурин Г.Г., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. № 7. С. 1355–1357.
191. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 5. С. 777–781.
192. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. № 4. С. 831–834.
193. Рогоза А.В., Фурин Г.Г., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 6. С. 1027–1031.
194. Фурин Г.Г., Прессман Л.С., Рогоза А.В., Салманов И.А. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 5. С. 782–786.
195. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. // Журн. общ. химии. 1999. Т. 69, вып. 9. С. 1491–1498.
196. Фурин Г.Г., Жужгов Э.Л. // Журн. общ. химии. 1997. Т. 67, вып. 10. С. 1708–1711.
197. Фурин Г.Г., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Жужгов Э.Л. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 10. С. 2021–2026.
198. Фурин Г.Г., Жужгов Э.Л. // Журн. общ. химии. 1997. Т. 67, вып. 9. С. 1560–1564.
199. Mukayama T., Nambu H., Okamoto M. // J. Org. Chem. 1962. Vol. 27. P. 3651–3554.
200. Органическая химия / Под ред. Д. Бартона, Д.Д. Оллиса; Азотсодержащие соединения / Под ред. И.О. Сазерленда: Пер. с англ. Н.К. Кочеткова, Л.В. Бахиновского. М.: Химия, 1982. Т. 3. С. 660.
201. Houben-Weyl. Methoden der organischen Chemie. Stuttgart: Thieme Verlag, 1963. Bd 12/1. S. 110.
202. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. // Журн. общ. химии. 1998. Т. 68, вып. 5. С. 798–806.
203. Лермонтов С.А., Раков И.М., Мартынов И.В. // VI Всесоюз. конф. по химии фторорганических соединений. Новосибирск, 26–28 июня 1990. Тез. докл. С. 193.
204. Стерлин С.Р., Дяткин Б.А., Журавкова Л.Г., Кнуляни И.Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1969. № 5. С. 1176–1178.
205. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. // Журн. общ. химии. 2002. Т. 72, в печати.
206. Liu Y.-S., Huang W.-Y. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1997. P. 981–987.
207. Huang W.-Y., Liu Y.-S., Lu L. // Chin. Chem. Lett. 1992. Vol. 3, N 9. P. 583–585.
208. Huang W.-Y., Liu Y.-S., Lu L. // Chin. J. Chem. 1994. Vol. 12, N 1. P. 79–84.

209. Dondy B., Doussot P., Portella C. // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35, N 3. P. 409–412.
210. Doussot P., Portella C. // *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58, N 24. P. 6675–6680.
211. Dondy B., Doussot P., Portella C. // 14th Intern. Symp. on Fluorine Chemistry. Yokohama, July 31 – Aug. 5, 1994. Abstr. IP10. P. 192.
212. Dondy B., Doussot P., Didier B. et al. // 16th Intern. Symp. on Fluorine Chemistry. Durham, 16–21 July 2000. Abstr. 1P–114.
213. Zuczek C., Gerardin-Charbonnier C., Rocca S. et al. // *J. Fluorine Chem.* 1999. Vol. 99, N 1. P. 41–49.
214. Kato K., Takemitsu M., Mizumoto H. et al. // Ger. Offen DE 19835866 (1999); Publ. Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 168166k.
215. Hu Q.-S., Guan H.-P., Hu C.-M. // *J. Fluorine Chem.* 1995. Vol. 75, N 1. P. 51–54.
216. Zhang X.-C., Huang W.-Y. // *J. Fluorine Chem.* 1998. Vol. 87, N 1. P. 57–64; *Tetrahedron.* 1998. Vol. 54, N 1. P. 12465–12474.
217. Zhang X.-C., Huang W.-Y. // *Synthesis.* 1999. N 1. P. 51–53.
218. Abele H., Haas A., Lieb M., Schelvis M. // *J. Fluorine Chem.* 1997. Vol. 84, N 1. P. 75–78.
219. Guan H.-P., Hu Q.-S., Hu C.-M. // *Synthesis.* 1996. N 8. P. 997–1001.
220. Huang W.-Y., Lu L. // *Chin. J. Chem.* 1991. Vol. 9, N 3. P. 167–169.
221. Zhu S.-Z., Qin C.-Y., Xu B. // *J. Fluorine Chem.* 1996. Vol. 79, N 1. P. 77.
222. Tang X.-Q., Hu C.-M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1994. N 10. P. 2161–2163; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1995. N 6. P. 1039–1043.
223. Wang Q.-F., Mao Y.-Y., Hu C.-M. // *J. Fluorine Chem.* 1999. Vol. 94, N 1. P. 79–81.
224. Wang Q.-F., Hu B., Luo B.-H., Hu C.-M. // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39, N 23. P. 2377–2380.
225. Tang X.-Q., Hu C.-M. // *J. Fluorine Chem.* 1995. Vol. 74, N 1. P. 9–13.
226. Wang Q.-F., Mao Y.-Y., Zhu S.-Z., Hu C.-M. // *J. Fluorine Chem.* 1999. Vol. 95, N 1. P. 141–143.
227. Tang X.-Q., Hu C.-M. // *J. Fluorine Chem.* 1995. Vol. 73, N 1. P. 133–135; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994. N 3. P. 631–632.
228. Tang X.-Q., Hu C.-M. // *Chin. Chem. Lett.* 1995. Vol. 6, N 4. P. 281–284.
229. Dondy D., Doussot P., Iznaden M. et al. // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35, N 25. P. 4357–4360.
230. Yu H.-B., Huang W.-Y. // *J. Fluorine Chem.* 1997. Vol. 84, N 1. P. 65–67.
231. Сосновских В.Я., Ятлык Ю.Г., Куценко В.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1999. № 9. С. 1825–1826.
232. Huang W.-S., Yuan C.-Y., Wang Z.-Q. // *J. Fluorine Chem.* 1995. Vol. 74, N 2. P. 279–282.
233. Huang W.-S., Yung C.-Y. // *Synthesis.* 1996. N 3. P. 511–514.
234. Uneyama K., Morimoto O., Yamashita F. // *Tetrahedron Lett.* 1986. Vol. 36, N 39. P. 4821.
235. Xiao J.-B., Zhang X.-M., Wang D.-I., Yuan C.-G. // *J. Fluorine Chem.* 1999. Vol. 99, N 1. P. 83–85.
236. Yu H.-B., Zhang Q.-S., Huang W.-Y. // *Chin. J. Chem.* 1997. Vol. 15, N 3. P. 278–282; *Chem. Abstr.* 1997. Vol. 127. 248004j.
237. Kameyama A., Hatakeyama Y., Nishikubo T. // *Tetrahedron Lett.* 1995. Vol. 36, N 16. P. 2781–2782.
238. Kameswaran V. // *Eur. Pat. Appl.* EP 816337 (1998); *Publ. Chem. Abstr.* 1998. Vol. 128. 127929b.
239. Ishihara T., Kuroboshi M., Shinozaki T., Ando T. // *Chem. Lett.* 1988. N 6. P. 819–822.
240. Chambers R.D., Jones C.G.P., Silvester M.J., Speight D.B. // *J. Fluorine Chem.* 1984. Vol. 25, N 1. P. 47–52.
241. Luo B.-H., Guan H.-P., Hu C.-M. // *Synlett.* 1997. N 10. P. 1261–1263.
242. England D.C., Donald E.A., Weigert F.J. // *J. Org. Chem.* 1981. Vol. 46, N 1. P. 144–147.
243. Righetti P.P., Gamba A., Tacconi G., Desimoni G. // *Tetrahedron.* 1981. Vol. 37, N 9. P. 1779–1785.
244. England D.C. // *J. Org. Chem.* 1981. Vol. 46, N 1. P. 147–153; 1981. Vol. 46, N 1. P. 153–157.
- 245a. Yamanaka H., Ishihara T. // *J. Fluorine Chem.* 2000. Vol. 105, N 3. P. 295–303.
- 245b. Yamanaka H., Takekawa T., Morita K., Ishihara T. // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37, N 11. P. 1829–1832.
246. Комаров К.В., Чкаников Н.Д., Серeda С.В. и др. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1988. № 10. С. 2417–2419; *Chem. Abstr.* 1989. Vol. 110. 192703r.

247. Комаров К.В., Чкаников Н.Д., Серeda С.В. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. № 8. С. 1920–1922.
248. Комаров К.В., Чкаников Н.Д., Серeda С.В. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. № 8. С. 1917–1920.
249. Шидловский А.Ф., Сизов А.Ю., Лулешова Л.Н. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2000. № 7. С. 1261–1264.
- 249a. Forin A.V., Kolomiyets A.F. // The seventh regular meeting of Japanese–Soviet Fluorine Chemists. Fukuoka, May 15–16, 1991. Abstr. 1991. Vol. 2. P. 4-1 – 4–22.
250. Yamanaka H., Araki T., Kuwabara M. et al. // Nippon Kagaku Kaishi. 1986. N 9. P. 1321–1326.
251. Yamanaka H., Murakami A., Kuwabara M. et al. // Nippon Kagaku Kaishi. 1986. N 11. P. 1864–1869; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 197575b.
252. Funabiki K., Tamura K., Ishihara T., Yamanaka H. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994. Vol. 67, N 10. P. 3021–3029.
253. Yamanaka H., Tamura K., Funabiki K. et al. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 57, N 11. P. 177–190.
254. Kawabara M., Fukunishi K., Nomura M., Yamanaka H. // J. Fluorine Chem. 1988. Vol. 41, N 2. P. 227–239.
255. Shen Y.-C., Zheng J.-H., Huang Y.-Z. // Synthesis. 1985. N 10. P. 970–971.
256. Chauvin A., Greiner J., Pastor R., Cambon A. // Tetrahedron. 1986. Vol. 42, N 2. P. 663–668.
257. Yamanaka H., Tamura K., Funabiki K. et al. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 57, N 2. P. 177–179.
258. Lown J.W. // 1,3–Dipolar cycloaddition chemistry/ Ed. A. Padwa. N.Y.: Wiley, 1984. P. 653–772.
259. Hamper B.C., Kurtzweil M.L., Beck J.P. // J. Org. Chem. 1992. Vol. 57, N 21. P. 5680–5686.
260. Tang X.-Q., Hu C.-M. // J. Fluorine Chem. 1995. Vol. 73, N 1. P. 129–131.
261. Yu H.-B., Huang W.-Y. // J. Fluorine Chem. 1998. Vol. 87, N 1. P. 69–73.
262. Степанова Н.П., Орлова Н.А., Галишев В.А. и др. // Журн. орган. химии. 1985. Т. 51, вып. 5. С. 979–983.
263. Турбанова Е.С., Степанова Н.П., Лебедев В.А. и др. // Журн. орган. химии. 1983. Т. 19, вып. 1. С. 221–222.
264. Froissard J., Greiner J., Pastor R., Cambon A. // J. Fluorine Chem. 1984. Vol. 26, N 1. P. 47–57.
265. Blackwell G.B., Haszeldine R.N., Taylor D.R. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1983. N 1. P. 1–5.
266. Chambers R.D., Jones C.G.P., Silvester M.J., Speight D.B. // J. Fluorine Chem. 1984. Vol. 25, N 1. P. 47–58.
267. Mantani T., Konno T., Ishihara T., Yamanaka H. // Chem. Lett. 2000. N 6. P. 666–667.
268. Banks R.E., Mohialdin S.N. // J. Fluorine Chem. 1986. Vol. 34, N 2. P. 275–279.
269. Banks R.E., Mohialdin S.N. // J. Fluorine Chem. 1988. Vol. 38, N 2. P. 289–293.
270. Кошелев В.М., Трусканова Т.Д., Чехлов А.Н. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 6. С. 1445.
271. Banks R.E., Khaffaff S.N. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 51, N 3. P. 407–418.
272. Ishikawa N., Sasaki S. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1977. Vol. 50, N 8. P. 2164–2167.
273. Bargamova M.D., Motsishkite S.M., Knunyants I.L. // Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.). 1990. Vol. 39. P. 2338.
274. Cushman M., Patel H.H., Scheuring J., Bacher A. // J. Org. Chem. 1992. Vol. 57, N 21. P. 5630–5643.
275. Кнунянц И.Л., Шокина В.В., Галахов И.В. // Химия гетероцикл. соед. 1966. № 6. С. 873–878.
276. Салоутина Л.В., Запевалов А.Я., Кодесс М.И., Салоутин В.И. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 2. С. 299–307.
277. Kvicala J., Novorkova P., Paleta O. // J. Fluorine Chem. 2001. Vol. 108, N 1. P. 1–5.
278. Салоутина Л.В., Запевалов А.Я., Кодесс М.И. и др. // Журн. орган. химии. 2000. Т. 36, вып. 6. С. 921–932; J. Fluorine Chem. 2000. Vol. 104, N 2. P. 155–165.
279. Kawa H., Hamouda H.A., Ishikawa N. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980. Vol. 53, N 6. P. 1694–1698.

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ НА ОСНОВЕ ПРОЦЕССОВ КОНДЕНСАЦИИ С УЧАСТИЕМ СОЕДИНЕНИЙ С КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППОЙ

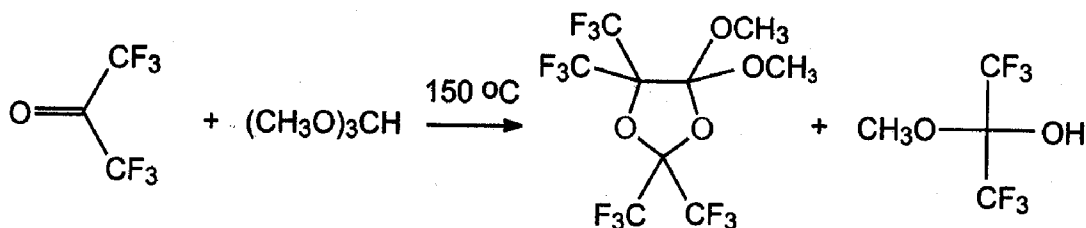
Одним из важнейших методов синтеза гетероциклических соединений является конденсация двух или нескольких молекул с определенными функциональными группами. Этот подход широко используется и для получения гетероциклов с перфторалкильными группами [1]. Синтез гетероциклических соединений, содержащих атомы фтора, стал одной из наиболее важных частей фторорганической химии.

Среди содержащих азот гетероциклических соединений азолы и пиримидины играют основную роль из-за их биологических действий. Большое количество производных азолов было использовано в создании лекарств и препаратов для агрохимии. Трифторметилсодержащие производные азолов и пиримидина представляют значительный интерес в свете выявления биологической активности при введении атомов фтора, и им уделено значительное внимание [2]. Кроме того, применение содержащих фтор азолов во многих случаях значительно увеличивает их биологическую активность, что вызывает и развивает эффективные методы синтеза таких гетероциклов [3]. Например, присоединение полифторированного бензольного кольца к циклу азолов приводило к увеличению биологической активности. Это позволило развить синтез и производство гербицидов, регуляторов роста растения и дефолиантов [3]. Фторалкильным производным пиразола также уделяется много внимания, поскольку они проявляют биологическую активность. Они могут обладать действительно антибактериальным, противовирусным, фунгицидным, гербицидным, инсектицидным, болеутоляющим и другими полезными свойствами [4]. Важна их роль и при создании лекарственных препаратов и пестицидов широкого назначения [5]. Перфторированные гетероциклические соединения используются в медицине как эффективные транспорты кислорода и как компоненты искусственной крови.

Пиримидины, являясь распространенным классом природных оснований, широко представлены среди лекарственных препаратов, обладающих выраженной противовирусной [6], гастроантисекреторной [7], диуретической [8], антималярийной [9], а также анти-ВИЧ-1-активностью [10]. Известно, что наличие в молекуле фтора повышает физиологическую активность соединений, по сравнению с их нефторированными аналогами [11]. Поэтому вполне закономерен интерес к синтезу новых фторсодержащих гетероциклических соединений.

Большое число необычных гем.-(трифторметил)замещенных пяти- и шестичленных гетероциклических соединений легко получается при конденсации, например, гексафторацетона с такими реагентами, как нитрилы, изонитрилы,

ортоформиаты или фторсодержащие 1,3-дикарбонильных соединений с алкилендиаминами и полиэтиленполиаминами [12–15].

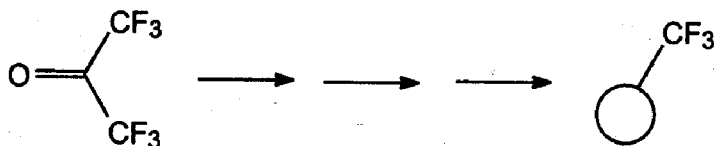


Эта методология позволяет получать гетероциклические соединения с трифторметильными группами, используя доступный гексафторацетон и его производные. Следует, однако, отметить, что не всегда такой прием эффективен. Это связано либо с труднодоступностью исходных соединений, содержащих перфторалкильные группы, либо с тем, что они являются весьма токсичными или неудобными в работе. Поэтому надо выбирать доступные и простые исходные материалы для синтеза гетероциклических соединений.

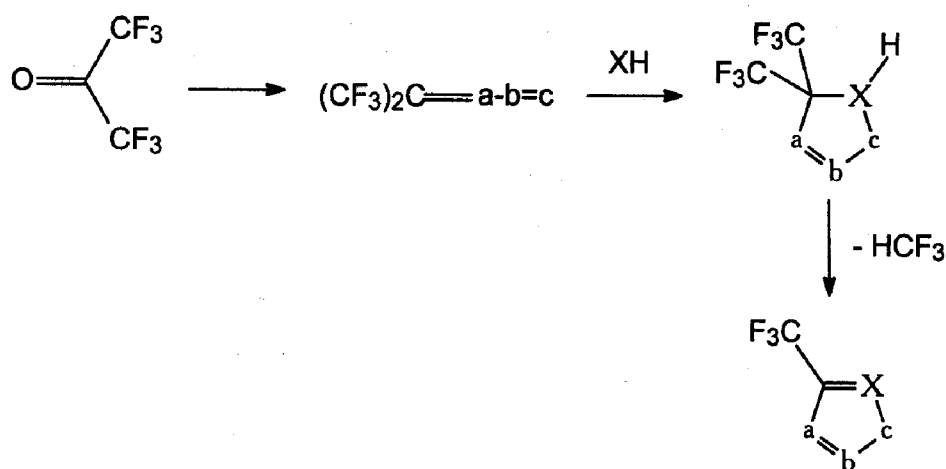
Среди таковых, ставших за последнее время доступными и перспективными, — β -дикетоны и β -кетоефиры. Интенсивно вводятся в повседневную практику литиевые соли β -дикетонов, региоизомерные β -аминовинилкетоны, β -аминовинилтионы, α,β -еноны и их галогенпроизводные [16–25]. Не менее важными для построения гетероциклов с трифторметильной группой являются α,β -непредельные трифторметилкетоны [26].

3.1. Применение гексафторацетона в синтезе гетероциклических соединений с трифторметильными группами

Гексафторацетон стал достаточно доступным исходным материалом и благодаря высокой реакционной способности группы $\text{C}=\text{O}$ нашел практическое использование для построения циклических и гетероциклических систем.

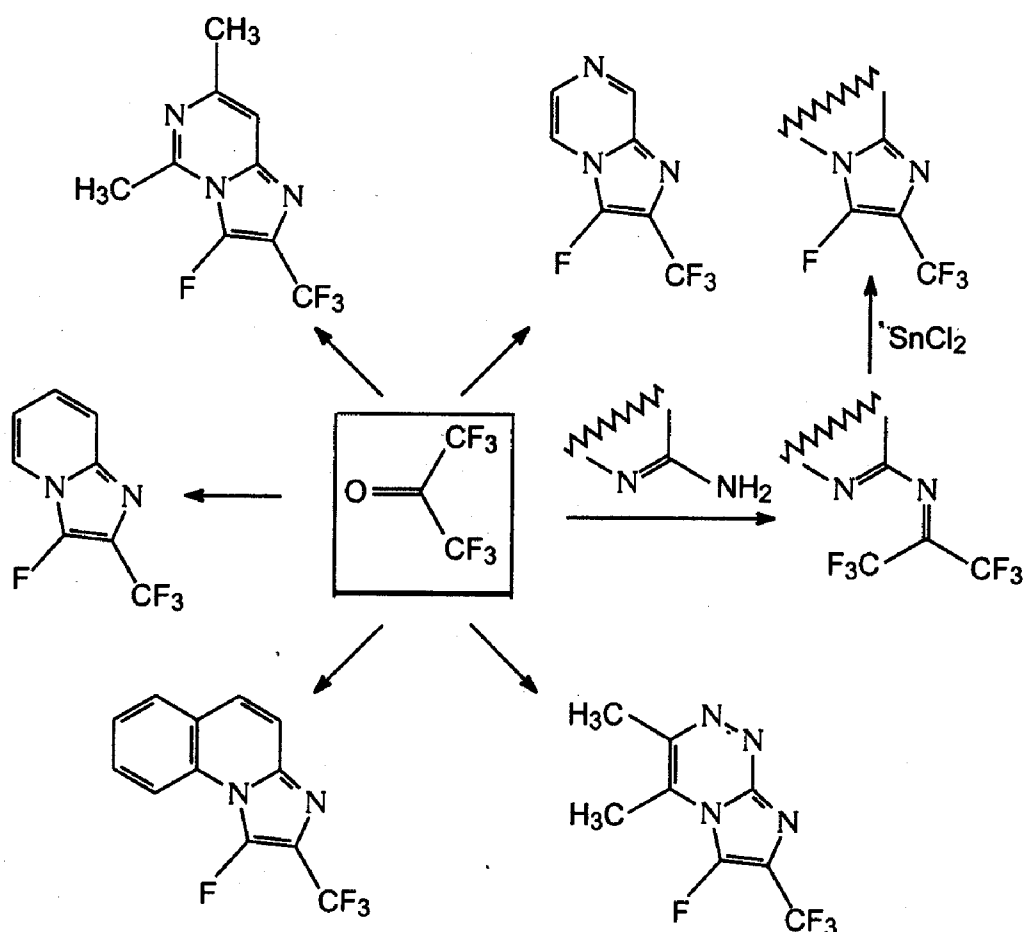


Возможность получения его производных, содержащих две трифторметильные группы, существенно расширила сферу применения в органическом синтезе. Общая схема синтеза гетероциклических соединений с использованием гексафторацетона может быть представлена следующим образом.



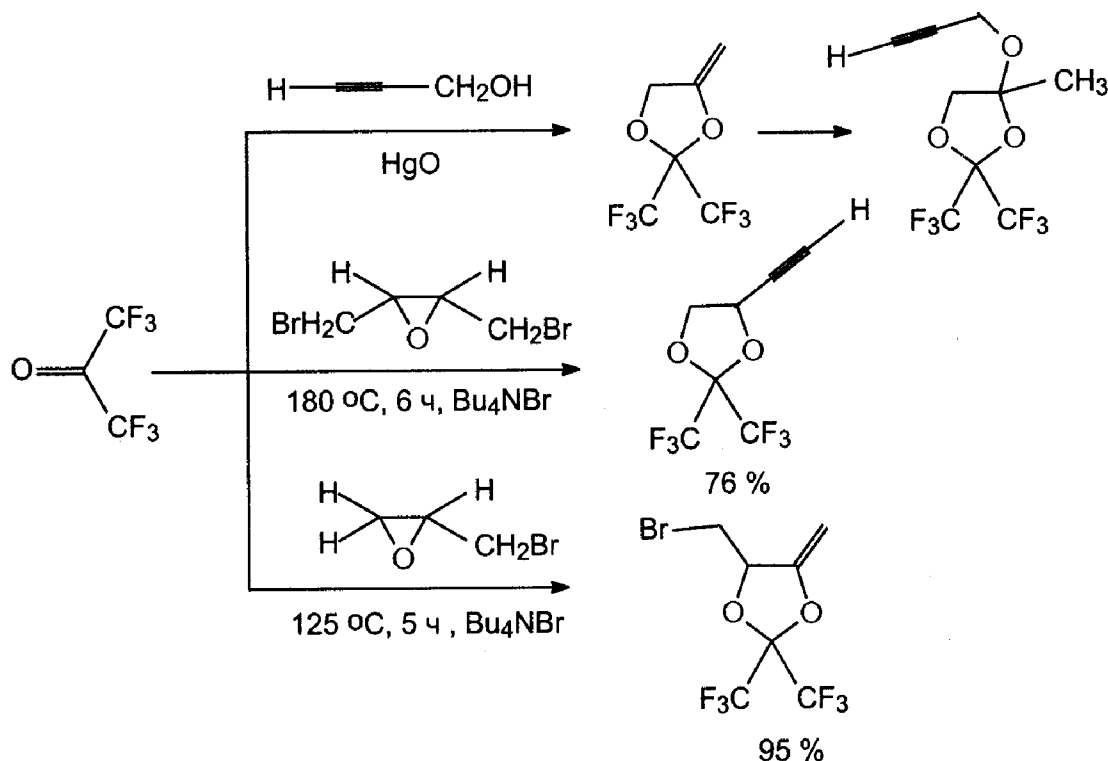
Вначале из гексафторацетона получают промежуточное соединение (как правило, 1,3-диполи), которое при действии бинуклеофильных реагентов подвергается циклоприсоединению. Этот подход, с одной стороны, раскрывает новые синтетические аспекты гексафторацетона, а с другой — развивает новый подход к синтезу пятичленных гетероциклических соединений.

На схеме приведены в общих чертах синтетические возможности гексафторацетона в реакциях с аминами.

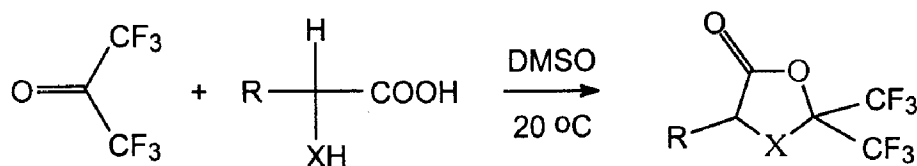


При конденсации гексафторацетона с различными аминами легко образуются гетеро-1,3-диены, которые используются для построения гетероциклов.

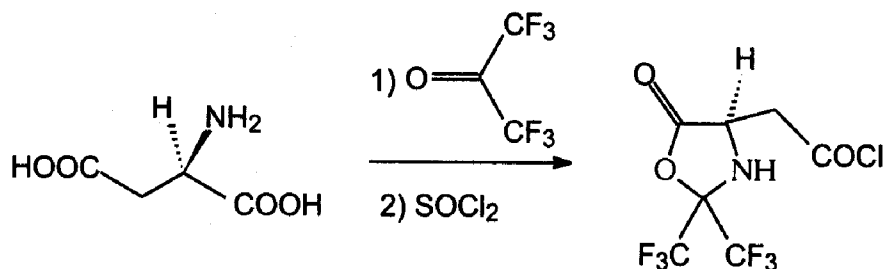
При взаимодействии гексафторацетона с окисью 4,4-дибромбут-2-ена и пропаргиловым спиртом [27] или этилбромгидрином при катализе Bu_4NBr получают фторированные 1,3-диоксоланы [28].



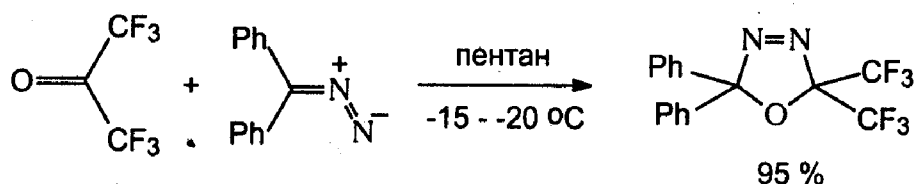
Цианоформамидины, проявляющие нуклеофильные и электрофильные свойства в 1,3-положениях, реагируют с гексафторацетоном с образованием 5-членных гетероциклов [29]. Образование 5-членных гетероциклов — главная особенность гексафторацетона, некоторых перфторированных и частично фторированных кетонов, альдегидов и иминов в их реакциях с α -функциональными производными карбоновых кислот, α -амино-, α -N-алкиламино-, α -N-ариламино- [30, 31], α -гидрокси- [32] и α -меркапто- [33] производными кислот.



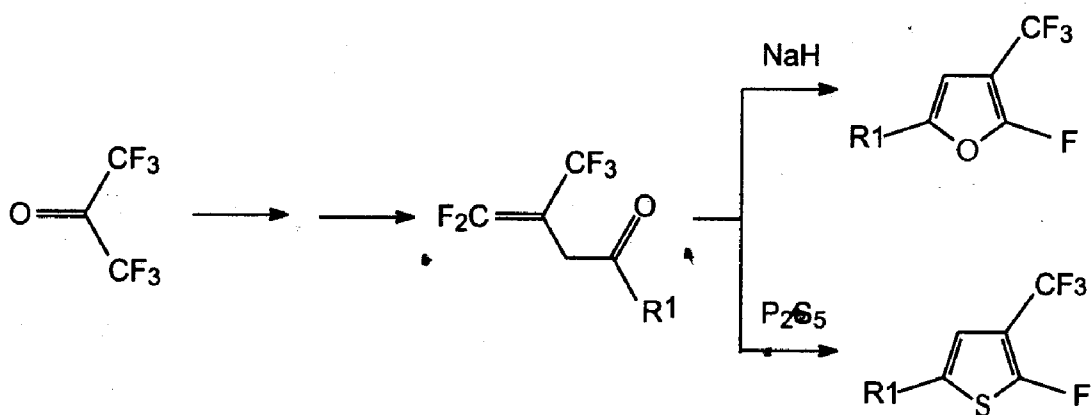
$\text{X} = \text{NH}, \text{NMe}, \text{O}, \text{S}$



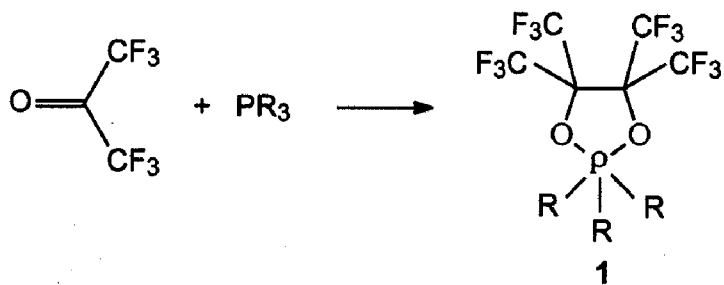
Диарил- и арилметилзамещенные диазометана при добавлении при -20°C гексафтор- и пентафторацетона дают производные 1,3,4-оксадиазола [34].



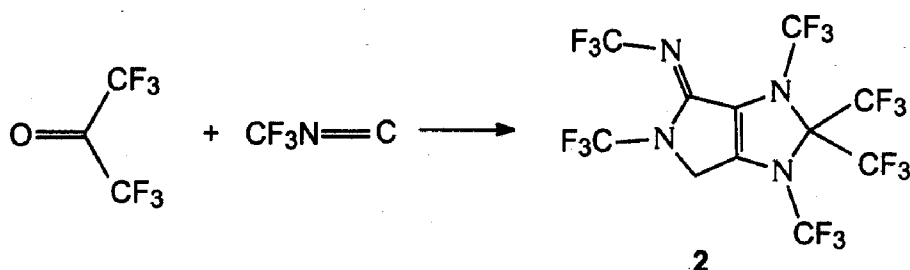
При действии триметилсилиловых эфиров енолов на гексафторацетон образуются 4,4-бис(трифторметил)-1-оксабут-1,3-диены [35], которые в присутствии хлорида двухвалентного олова трансформируются при нагревании в 4,4-дифтор-3-трифторметилбут-3-ен-1-оне. Последующая обработка гидридом натрия приводит к образованию 2-фтор-3-трифторметилфурана, тогда как с пентасульфидом фосфора получается 2-фтор-3-трифторметилтиофен [36]. Частично фторированный 1-оксопента-1,4-диен, получающийся из гексафторацетона, используют в качестве промежуточного соединения в синтезе фторированных фуранов [37] и тиофенов [38].



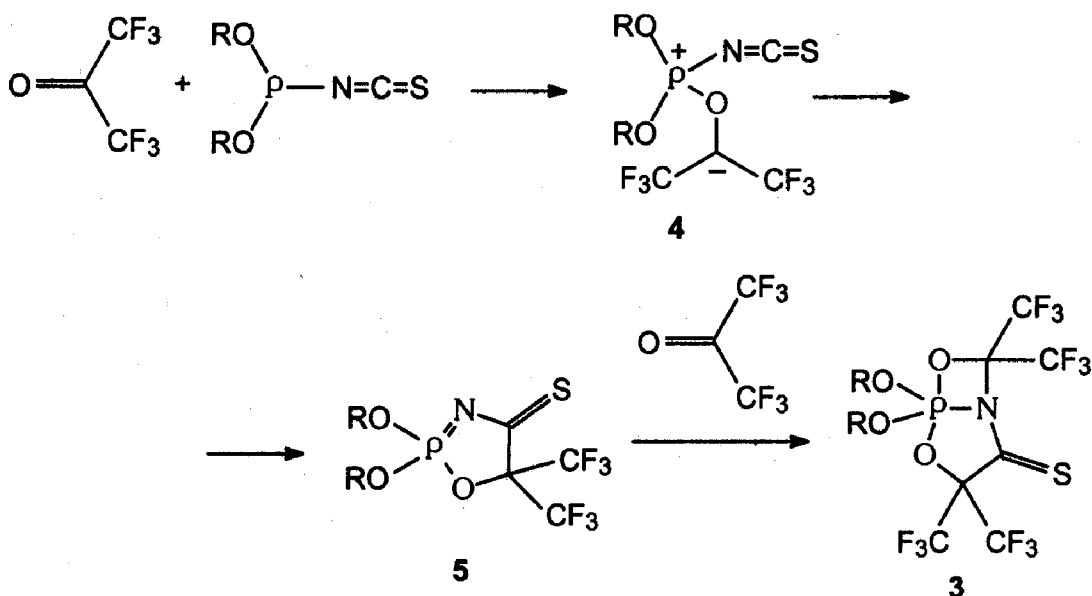
Взаимодействие гексафторацетона с различными производными трехвалентного фосфора приводит к формированию 5-членного цикла 1 за счет вовлечения в реакцию двух молекул гексафторацетона ([2+2+1]-циклоприсоединение) [39-47].



Гексафторацетон и трифторметилизоцианат реагируют, давая систему бициклических 5-членных гетероциклов 2 [48, 49].

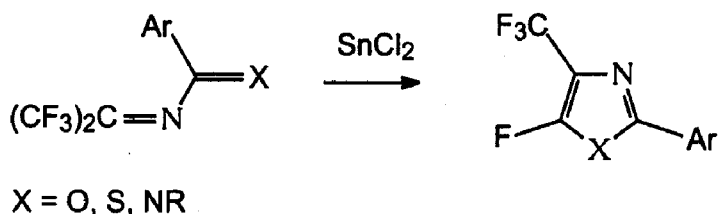


Действие изотиоцианатодиалкилфосфитов на гексафторацетон приводит к аддукту состава 1 : 1 — бициклическому фосфорану 3 [48].

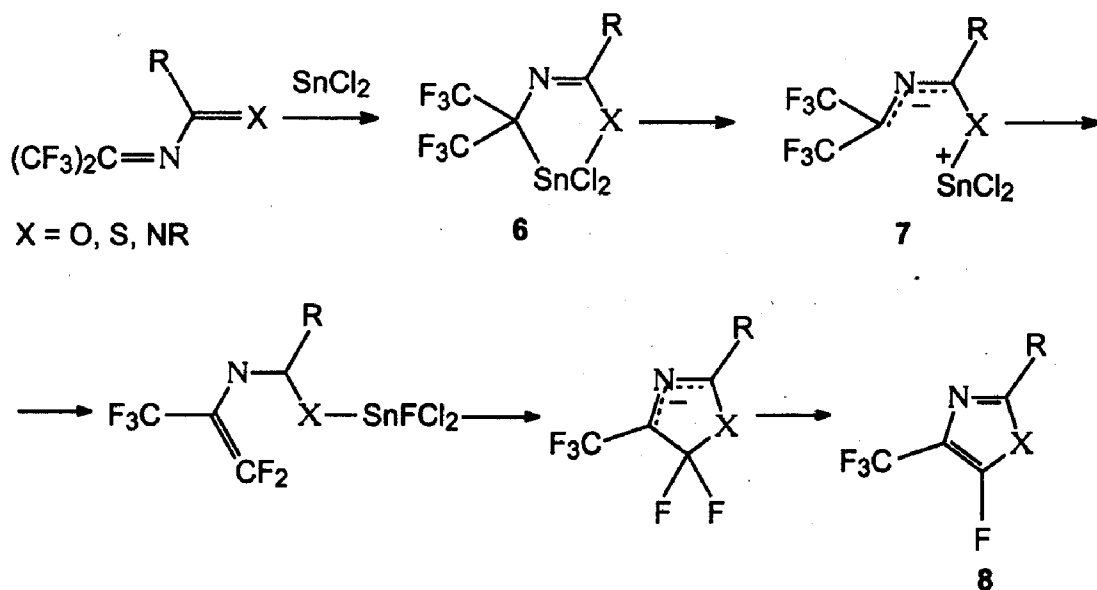


На первой стадии образуется бетаин 4, который циклизуется в имид 5, последний подвергается электрофильной атаке второй молекулой гексафторацетона, что ведет к образованию бициклического фосфорана 3. Напряжение в тригональной бипирамиде фосфорана становится, по мнению авторов [48], минимальным в том случае, когда оба цикла занимают аксиально-экваториальное положение, а атом азота при этом находится в экваториальной позиции.

Определяющее влияние группы CF_3 в иминах гексафторацетона позволяет получать фторпроизводные оксазолы, тиазолы и имидазолы при использовании в качестве катализатора хлорида двухвалентного олова [14].



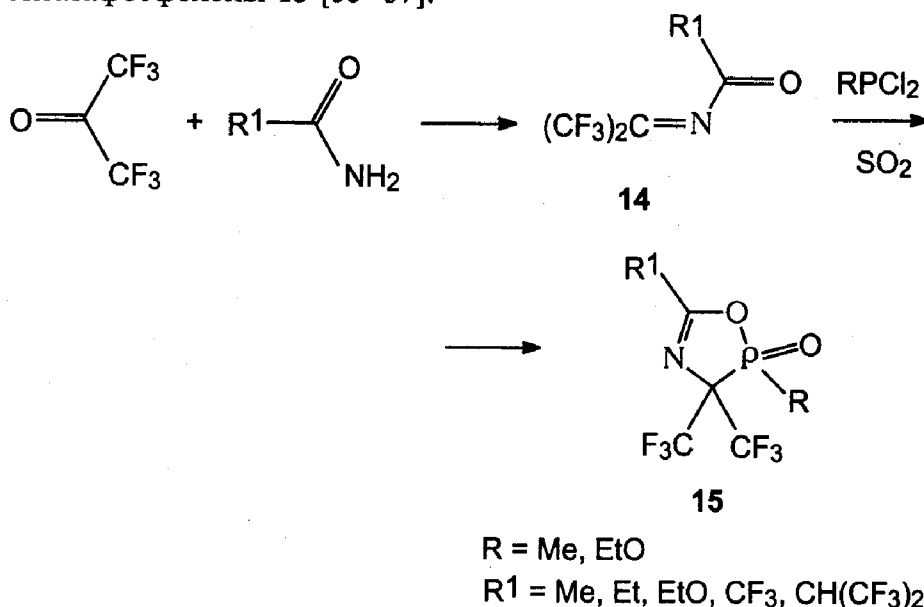
На первой стадии реакции происходит [4+1]-циклоприсоединение SnCl_2 при комнатной температуре с образованием гетеро-1,3-диена **6** с количественным выходом. Циклоаддукт **6** устойчив в растворе только при 20 °C и с ее повышением раскрывается цикл с образованием 1,X-диполярного соединения **7**. В случае трифторметильных заместителей аллильный анион элиминирует фторид-ион, при этом возникает четырехкоординированный центр на олове за счет действия фторид-иона. Отщепление SnFCl_2^+ создает условия генерации гетеропентадиенильного аниона, вступающего в реакцию электроциклического замыкания с элиминированием фторид-иона и образованием гетероциклического соединения **8**.



В этом процессе олово окисляется до четырехвалентного ($\text{Sn}^{+2} \rightarrow \text{Sn}^{+4}$).

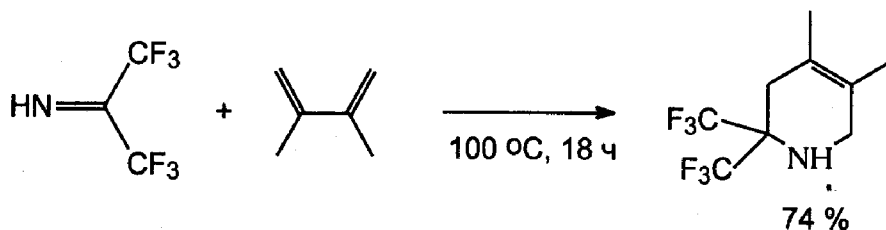
Вместо соединений переходных металлов были использованы и другие вещества, в частности фосфиты. Так, 2-замещенные 4-трифторметил-5-фтор-1,3-оксазол-2,4-диены **9** получены при взаимодействии 4,4-бис(трифторметил)-N-ацylimина **10** с триметилфосфитом [50, 51]. Предполагается, что реакция идет через промежуточное образование 5-замещенного 3,3-бис(трифторметил)-2,2-дигидро-1,4,2-оксазафосфарол-4-ена **11**.

В то же время при действии на N-ацилимины гексафторацетона **14** соединений трехвалентного фосфора, содержащего атомы хлора, образуются устойчивые оксазафосфолены **15** [53–57].

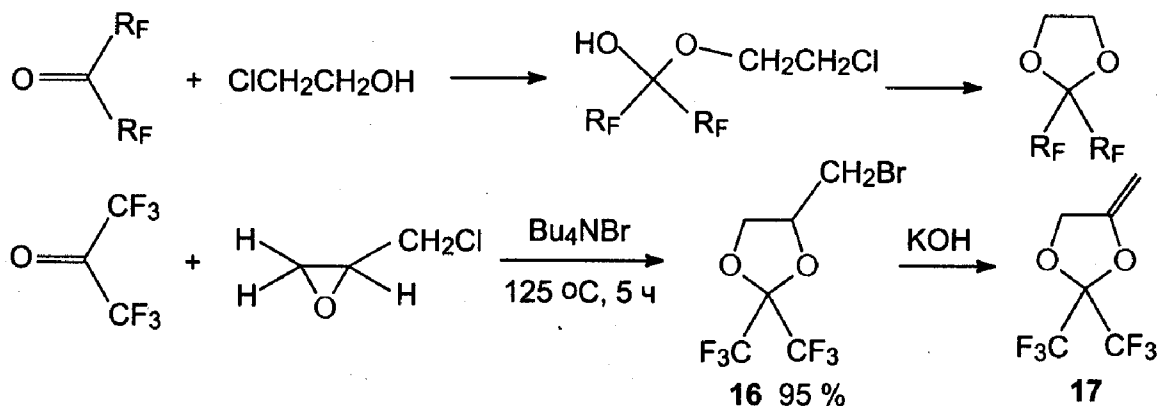


Первоначально образующиеся гетеро-1,3-диены под действием хлорида двухвалентного олова претерпевают скелетную перегруппировку амидина с образованием терминального олефина, дающего гетероцикл [58, 59].

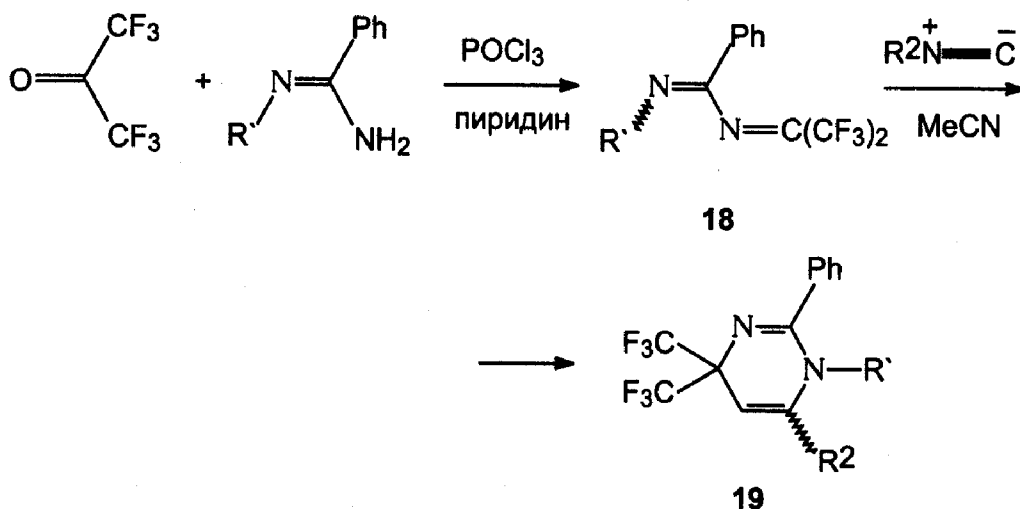
Реакция Дильса—Альдера между гексафторпропан-2-имином и 2,3-диметилбутadiеном при 100 °C приводит к аддукту с прекрасным выходом [60].



Действие эпихлоргидрина на гексафторацетон в присутствии каталитических количеств Bu_4NBr приводит к образованию 2,2-бис(трифторметил)-4(бромметил)-1,3-диоксолана **16**, последующая обработка которого KOH дает 2,2-бис(трифторметил)-4-метил-1,3-диоксолан **17** [35].

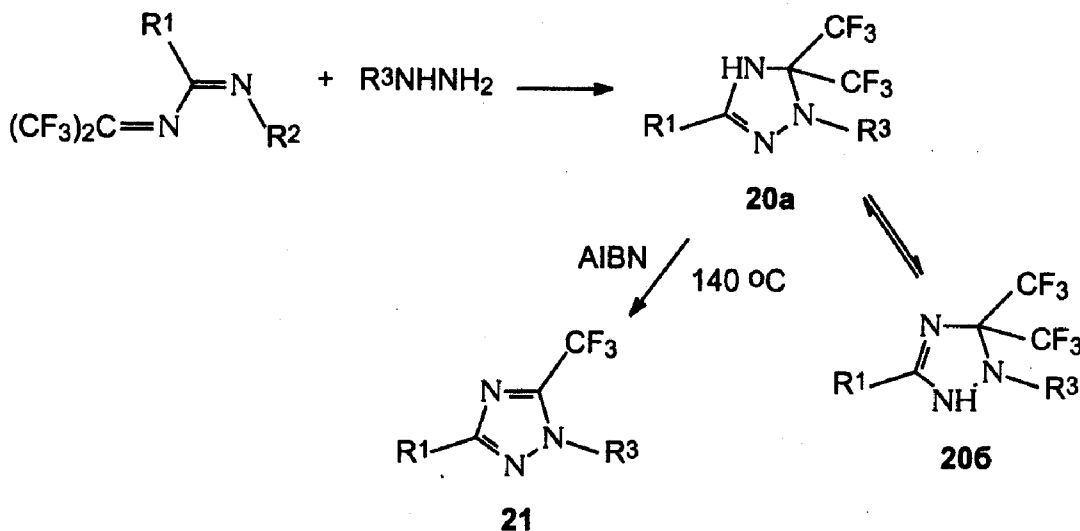


[4+1]-Циклоприсоединение 4,4-бис(трифторметил)-1,3-дизабут-1,3-диена **18**, полученного взаимодействием гексафторацетона с амидином в присутствии дегидратирующего агента, и изонитрила дает 5-(бутилимино)-1-(2,6-диметилфенил)-2-фенил-4,4-бис(трифторметил)-2-имидазолин **19** в виде Z- и E-изомеров [53].

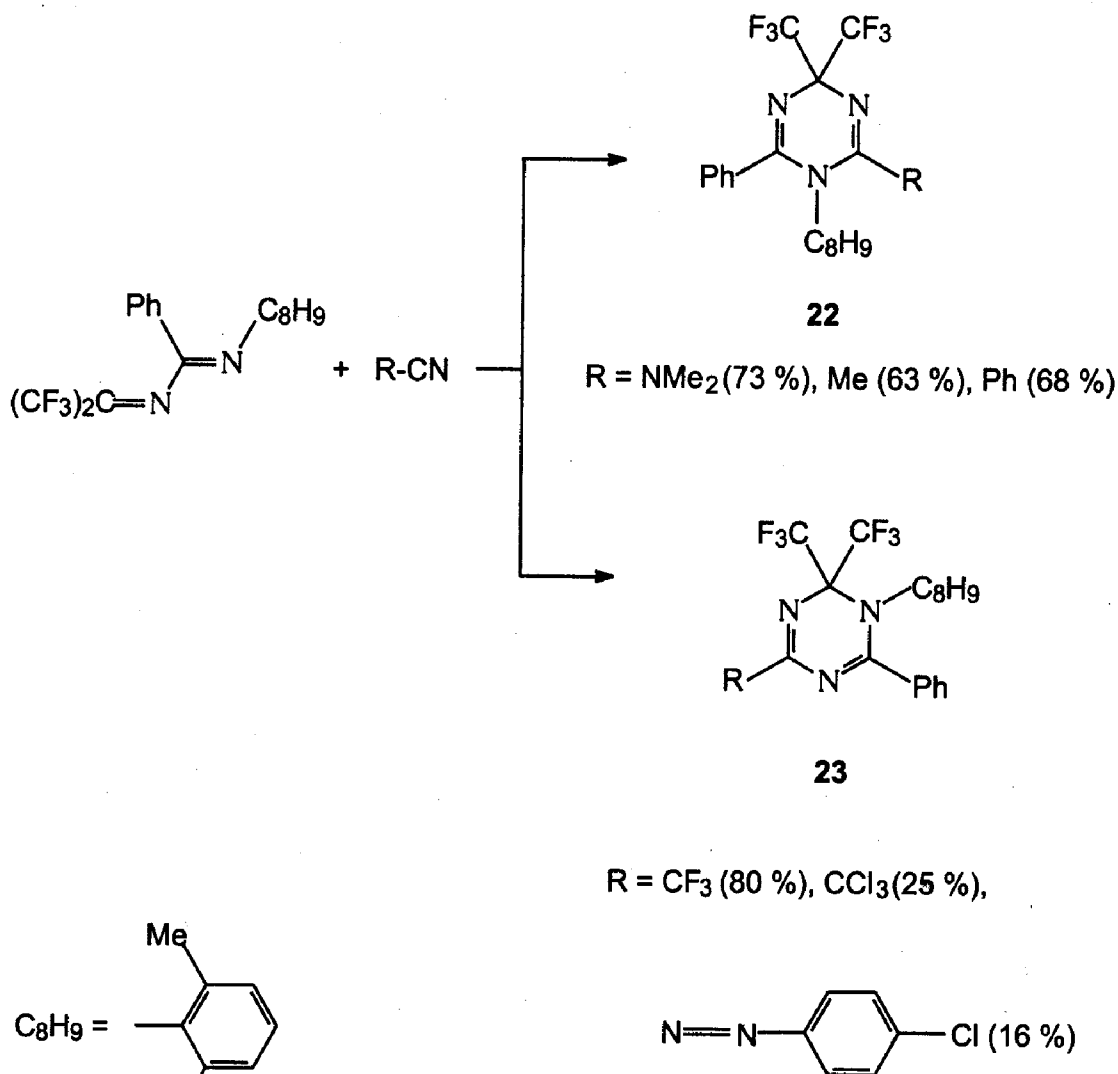


R ¹	R ²	Выход, %	
2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	<i>t</i> -Bu	79	
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	<i>t</i> -Bu	77	
2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	98	
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	93	
Ph	Bu	92	65 : 35
Ph	C ₆ H ₅ CH ₂	93	74 : 26
Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	87	55 : 45

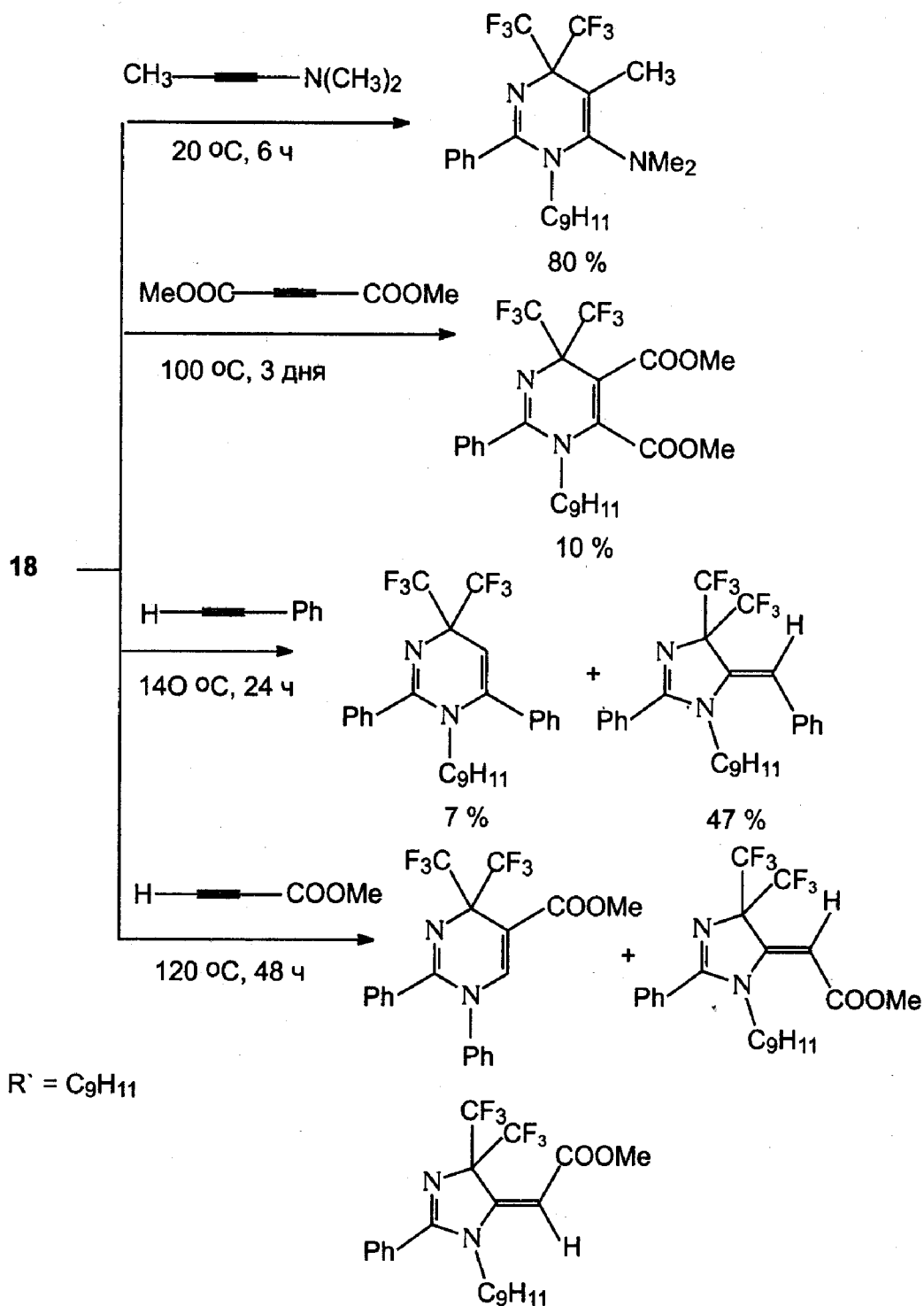
В случае реакций с производными гидразина при нагревании образуются бис(трифторметил)замещенные 1,2,4-триазилины **20a** и **20б**, которые гетероароматизируются в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) в 5-трифторметил-1,2,4-тиазол **21** [61].



В то же время 4,4-бис(трифторметил)-1,3-дизабут-1,3-диен **18** при взаимодействии с цианамидом, ацетонитрилом и бензонитрилом дает [4+2]-циклоаддукты — 1,4-дигидро-1,3,5-триазины **22** [62], тогда как с электронодефицитными нитрилами (трифторацетонитрилом, трихлорацетонитрилом, 4-хлорфенилазанилином) 6-членный гетероцикл претерпевает реорганизацию гетероциклического скелета (образуется соединение **23**).

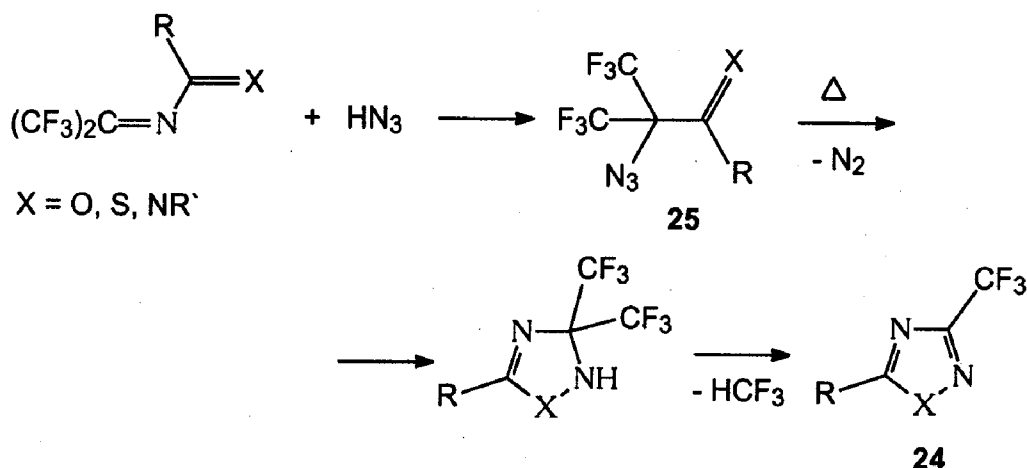


При реакции 4,4-бис(трифторметил)замещенного 1,3-дизабут-1,3-диена с ацетиленом и его производными получают [4+2]-циклоаддукты — производные 4,4-бис(трифторметил)-1,4-дигидропиримидина [63]. В то же время при реакции фенилацетилена и метилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты получается (*Z*)-5-бензилиден-1-(2,6-диметилфенил)-2-фенил-4,4-бис(трифторметил)-2-имидазолин, структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [64].

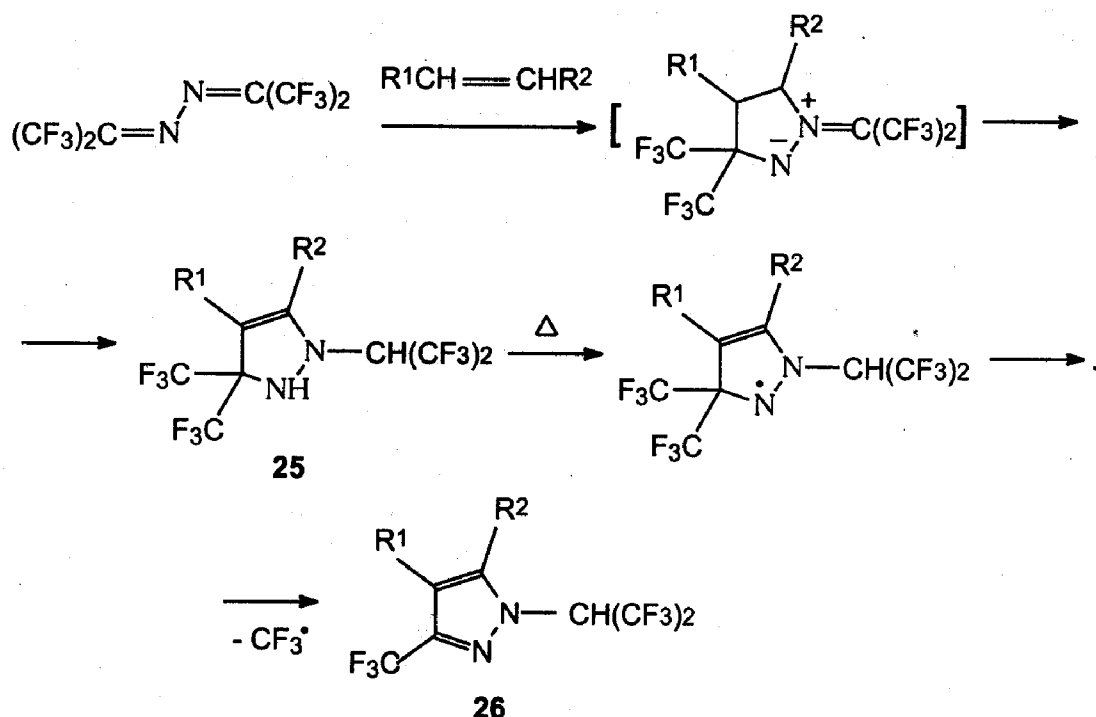


Реакция [2+4]-циклоприсоединения α,β -ненасыщенных карбонильных соединений и нитрилов с 4,4-бис(трифторметил)замещенными гетеро-1,3-диенами дает гетероциклические соединения. Высокая селективность процесса [4+2]-циклоприсоединения гетеро-1,3-диена с метилвинилкетонам проявляется при проведении процесса в присутствии эквимольных количеств 4-диметиламинопиридина.

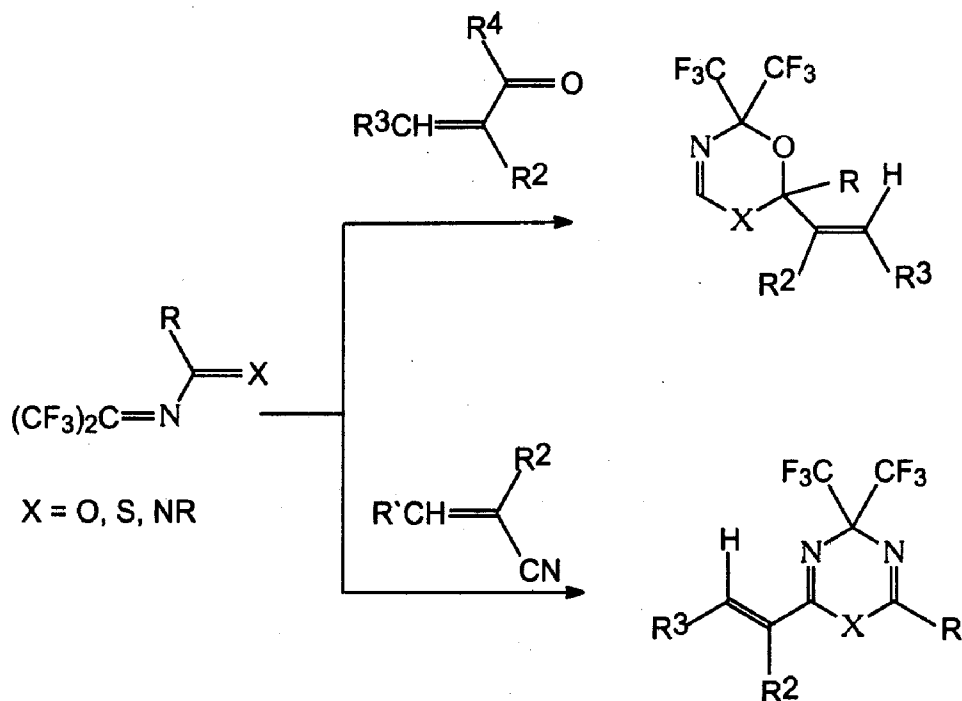
Синтез 3-трифторметил-1,2,4-триазолов **24** был осуществлен взаимодействием производных иминов гексафторацетона **25** с HN_3 с достаточно высокими выходами.



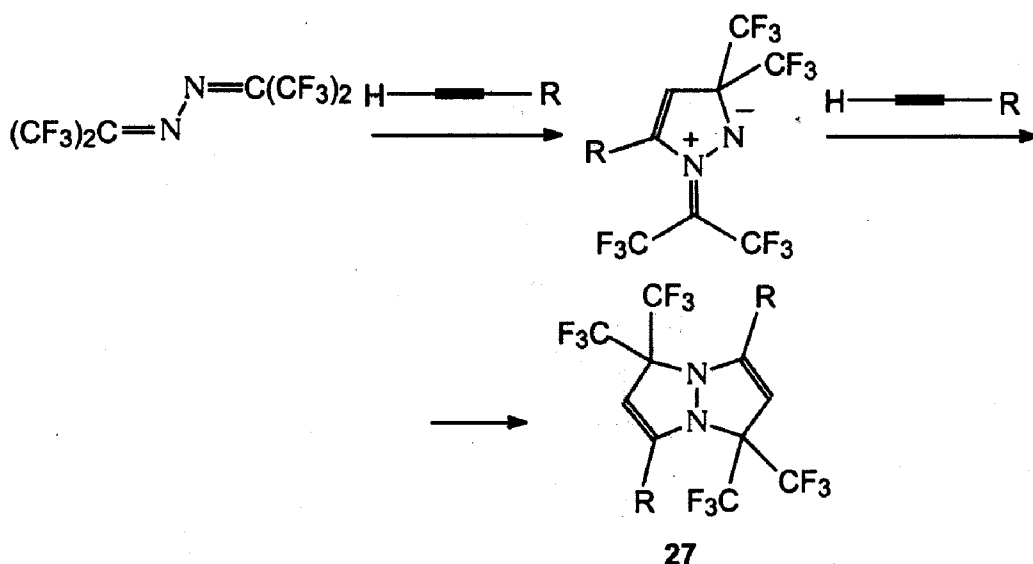
Использование азина гексафторацетона в реакции с олефинами позволяет получать 5,5-бис(трифторметил)-1Н-3-пиразолины **25**, которые при термоллизе трансформируются в 3-трифторметилпиразолы **26** [65].



Трифторметильные производные азометиниминов являются эффективными 1,3-диполями и вступают в реакции с непредельными соединениями. Так, олефины типа $\text{RCH}=\text{CHR}$ и азингексафторацетона реагируют с образованием азометинимина, который трансформируется в 1Н-3-пиразолин [66, 67] и нагреванием с AIBN превращается в трифторметильные производные пиразола [65].



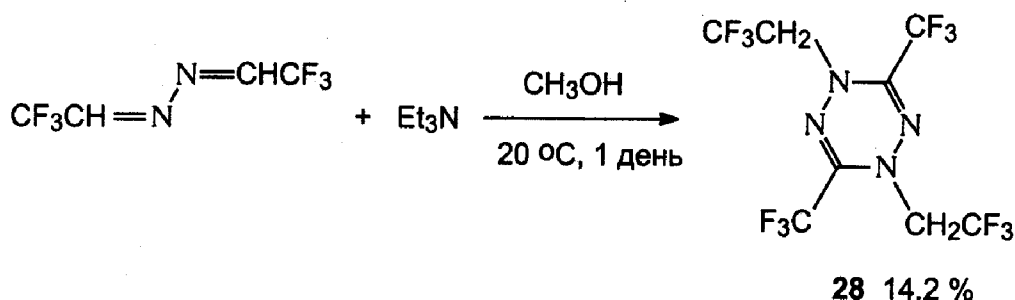
Азин гексафторацетона реагирует с двумя эквивалентами терминальных олефинов [68] и производными ацетиленов [69] с образованием 1,5-диазацикло[3.3.0]октенов и 1,5-диазацикло[3.3.0]окта-2,6-диенов **27** соответственно. Реакция циклоприсоединения включает два процесса [3+2]. Структура азаиминина подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [70].



Подобный процесс описан для реакций этого промежуточного интермедиата с этиленом [68], ацетиленом [69], некоторыми терминальными алкенами, содержащими алкил, арил, геминальные диалкилгруппы [70–73], диенами [74],

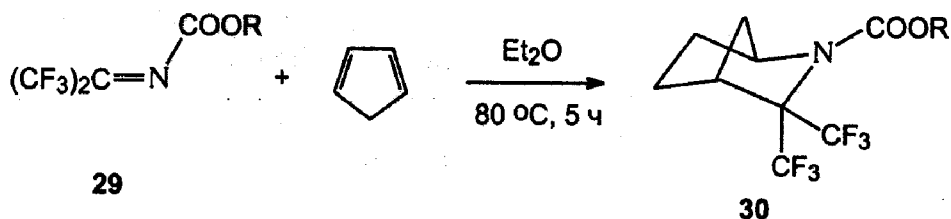
циклическими алкенами [67], виниловыми эфирами [75], алкоксиацетиленами [76], акрилонитрилом [77].

Азин трифторацетальдегида, полученный из гидрата трифторацетальдегида и гидразин-гидрата, при действии триэтиламина в растворе метилового спирта превращается в циклический димер — 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин **28**, структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [78].



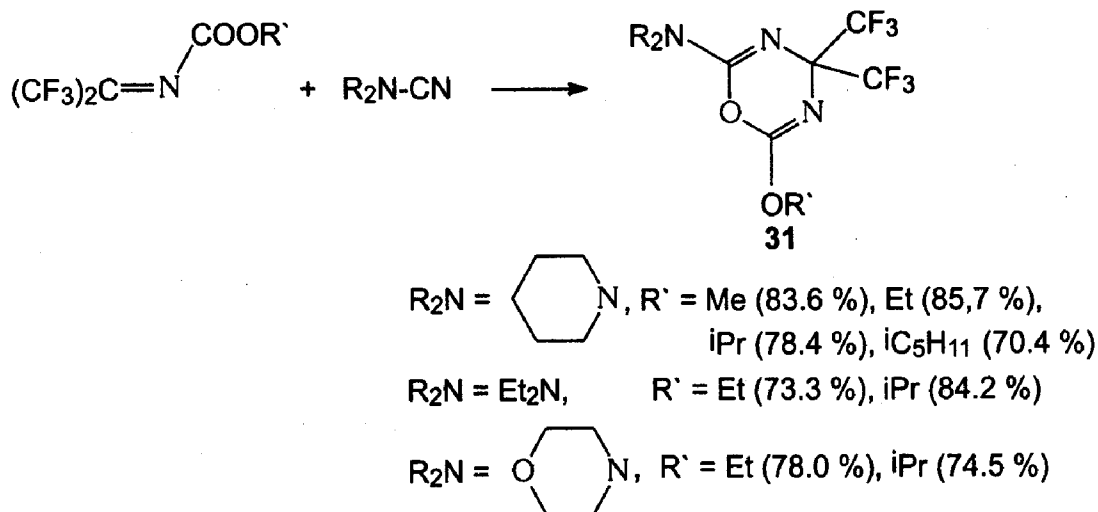
Невысокий выход продукта связан с протеканием процесса полимеризации исходного субстрата (образованием тримера и более длинных циклических систем).

Алкоксикарбонилимины гексафторацетона **29**, проявляющие бифильные свойства, выступают как 1,3-гетеродиены или как диенофилы в реакциях [2+4]-циклоприсоединения. Установлено, что они реагируют с циклопентадиеном как диенофил с образованием [2+4]-циклоаддуктов, например 2-алкоксикарбонил-3,3-бис(трифторметил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ена **30** [79].



R = Me (70 %), Et (68 %), Prⁿ (63.8 %),
Prⁱ (53.1 %), iC₅H₁₁ (41.1 %),
PhCH₂ (64.3 %)

Соединение **29** в реакции с циангуанидинами и цианамидами ведет себя как 1,3-гетеродиен с образованием гетероциклических соединений. При этом реализуется исключительно продукт [2+4]-циклоприсоединения. Реакция [2+4]-циклоприсоединения (образование соединения типа **31**) осуществляется лишь для диенофилов, обладающих достаточными донорными свойствами. Это иллюстрирует реакция с различными соединениями с нитрильной группой.

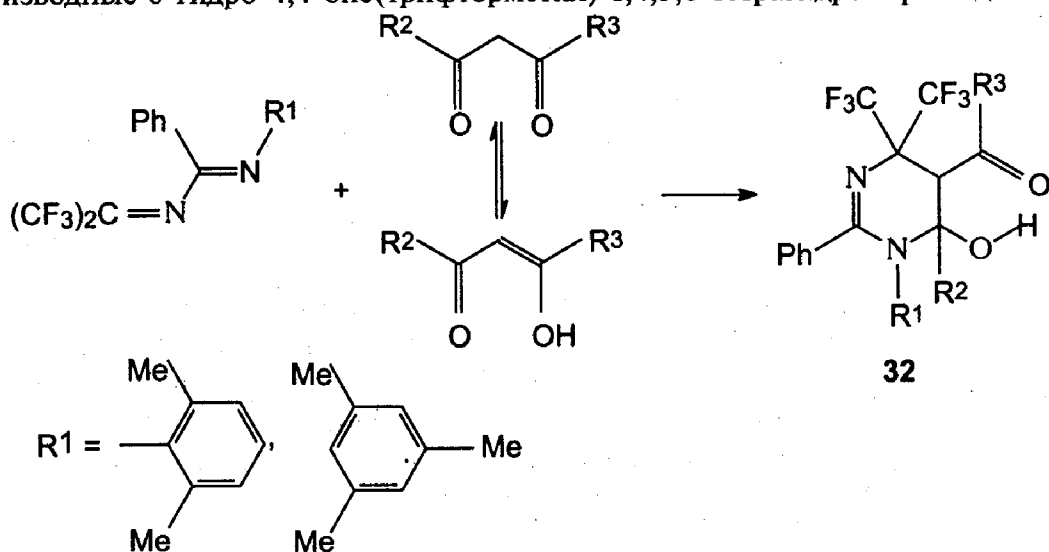


Если диэтилцианамид реагирует с алкоксикарбонилимином гексафторацетона экзотермично, а N-цианморфолин — при 20 °С в течение 5–7 ч, то хлорацетонитрил и ацетонитрил не удастся вовлечь в реакцию при 130–140 °С в течение 3 сут.

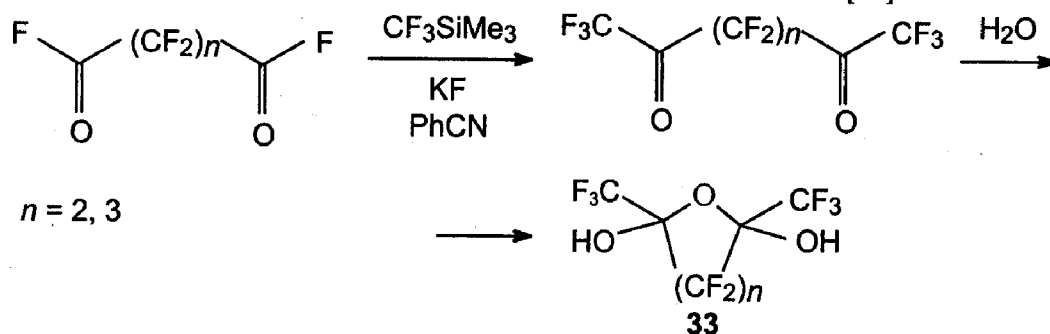
Описанные реакции отличаются простотой выполнения, доступностью исходных веществ и достаточно высокими синтетическими возможностями, что делает их очень полезными для синтеза гетероциклических соединений.

3.2. Применение β-дикетонов, содержащих перфторалкильные группы, в синтезе гетероциклических соединений

Взаимодействие фторированных 1,3-дикетонов с полинуклеофильными реагентами представляет значительный интерес как в теоретическом плане, позволяющем решить ряд вопросов их реакционной способности, так и для синтеза новых гетероциклических соединений, обладающих полезными свойствами. 1,3-Дикарбонильные соединения реагируют в енольной форме, давая [4+2]-циклоаддукты [80]. Например, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир и хлорацетоуксусный эфир реагируют с 4,4-бис(трифторметил)-1,3-диазбут-1,3-диеном, давая производные 6-гидро-4,4-бис(трифторметил)-1,4,5,6-тетрагидропиримидина **32**.

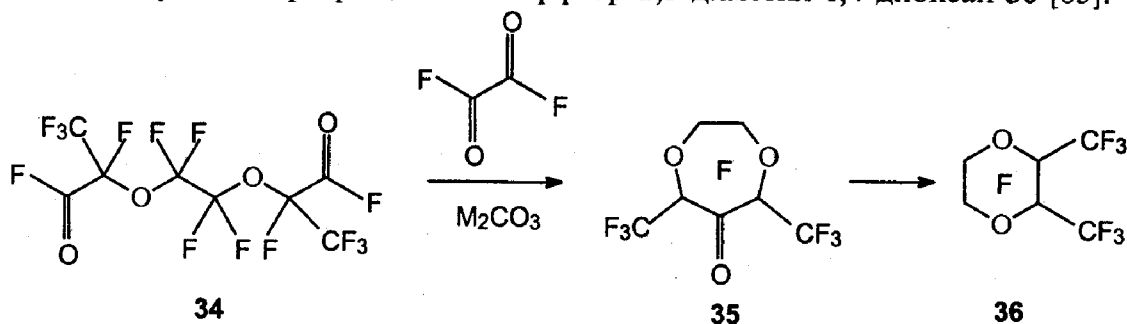


Перфторкарбонильные соединения, получаемые при взаимодействии (трифторметил)триметилсилана с фтористыми диацетилами типа $\text{FC(O)(CF}_2)_n\text{C(O)F}$ ($n = 2, 3$) в присутствии KF , проявляют высокую реакционную способность к нуклеофилам, например воде, давая за счет внутримолекулярной нуклеофильной циклизации циклические диолы **33** [81].

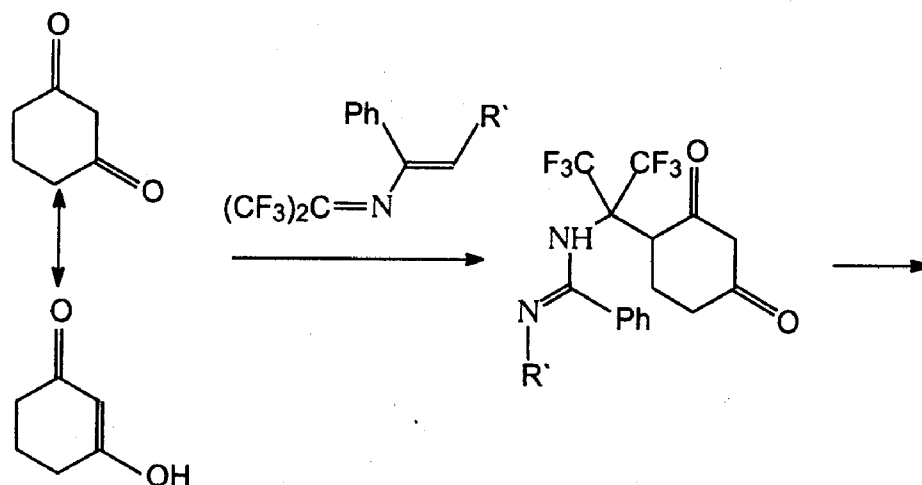


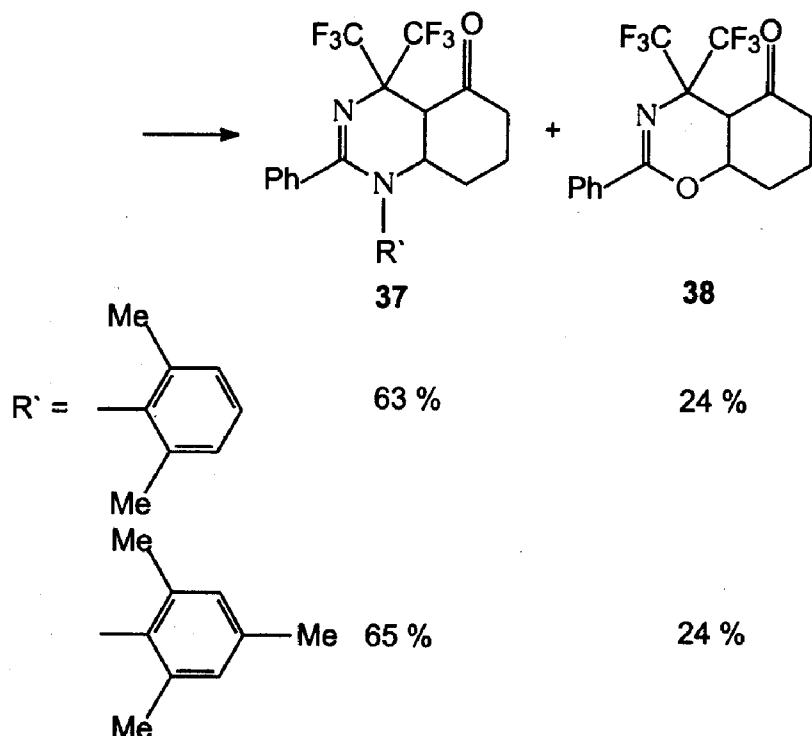
Структура *цис*- ($n = 3$) и *транс*- ($n = 2$) диолов **33** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

В то же время фториддиацил **34** [64] в присутствии карбонатов металлов дает циклический перфторацетон **35** [82], который под действием ультрафиолетового облучения превращается в перфтор-2,3-диметил-1,4-диоксан **36** [83].



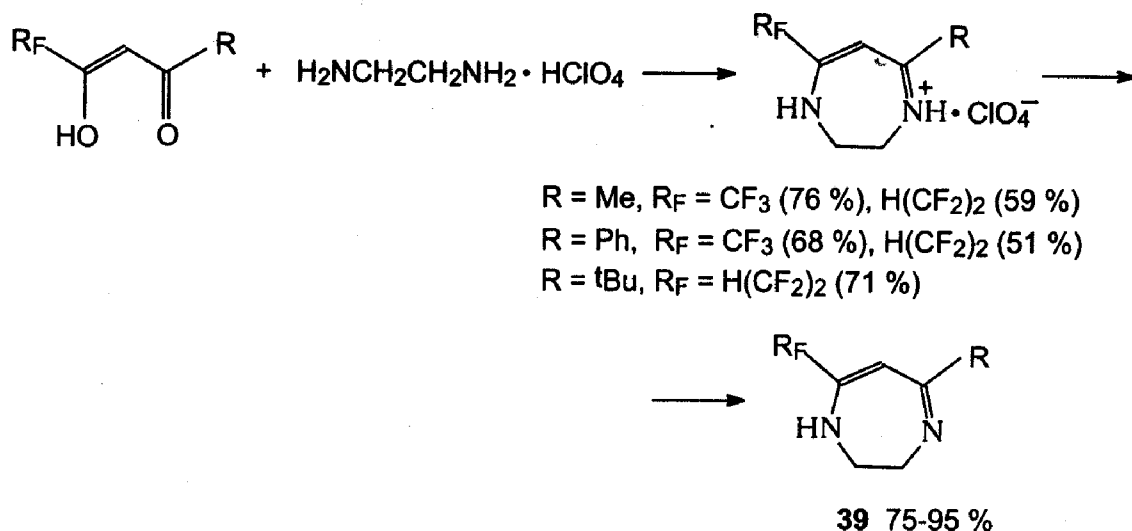
В отличие от этого циклические 1,3-дикетоны, например циклогексан-1,3-дион, которые не дают в енольной форме стабильной внутримолекулярной водородной связи $\text{OH}\cdots\text{O}$, реагируют с 4,4-бис(трифторметил)-1,3-диазбут-1,3-диеном с образованием смеси 4,4-бис(трифторметил)-1,4-дигидропиримидина **37** и 4,4-бис(трифторметил)-4Н-1,3-оксазина **38** [80].





В противоположность этому фторалкилсодержащие 1,3-дикетоны с этилендиаминном дают только N,N'-этиленбис(аминовинилкетон) [84–86].

Авторы работ [87, 88] показали, что введение атомов фтора в алкильные фрагменты 1,3-дикетона позволяет ввести их в реакцию с моногидроперхлоратом этилендиамина, при которой образуются моногидроперхлораты 2,3-дигидро-1Н-1,4-дiazетинов. Реакцией обмена с щелочью получены свободные основания, например 2,3-дигидро-5,7-бис(трифторметил)-1,4-дiazепин **39**.



Природа заместителей в 1,3-дикетоне оказывает существенное влияние на выделение конечных продуктов реакции. В случае R_F = CF₃ не удастся выделить соли, а получают только основания, что свидетельствует о пониженной

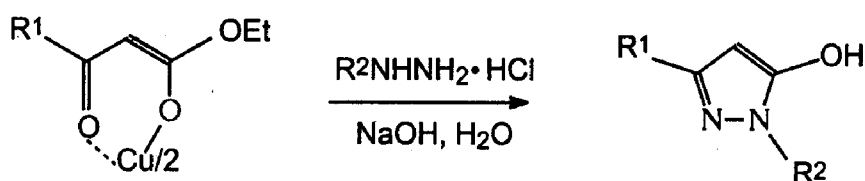
основности 1,4-дiazепинов, имеющих электроноакцепторные заместители CF_3 , их большей термодинамической устойчивости по отношению к соответствующим сопряженным кислотам в отличие от нефторированных аналогов.

Таким образом, в отличие от реакций α,β -ненасыщенных кетонов с перхлоратом этилендиамина, в которых соли 1,4-дiazепинов являются побочными продуктами реакции при образовании тетраазамакроциклоов, для 1,3-дикетонов это направление становится основным независимо от природы дикарбонильного фрагмента.

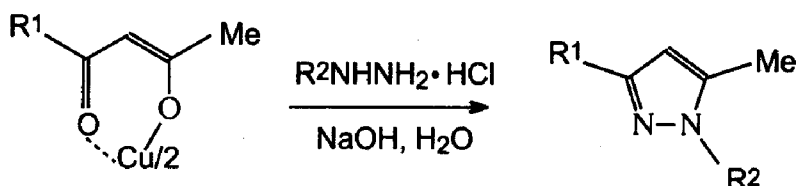
Взаимодействие ацетилацетона с этилендиамином приводит к макроциклическим комплексам [89, 90], в то время как гексафторацетилацетон дает нестабильные $\text{N,N}'$ -этиленбис(аминовинил)кетоны, которые можно превратить в соответствующие 1,4-дiazепины [91].

В то время как нефторированные 1,3-дикетоны на матрицах Cu^{+2} , Ni^{+2} с этилендиамином образуют хелаты $\text{N,N}'$ -этиленбис-(аминовинил)кетонов), фторсодержащие 1,3-дикетоны дают через промежуточное образование металл-хелатов 2,3-дигидро-1Н-1,4-дiazепины **39**.

Взаимодействие медных солей β -кетоефиров и β -дикетонов с гидразин-гидратом и фенилгидразином приводит к образованию соответствующих пиrazолоов с невысоким выходом, который увеличивается при проведении реакции в присутствии оснований. Строение соединения ($\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Ph}$) подтверждено данными рентгеноструктурного анализа [92].

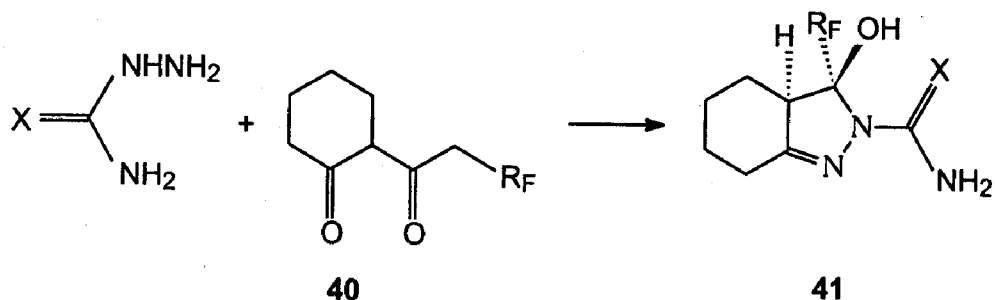


$\text{R}_1 = \text{HCF}_2$, $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$;
 $\text{R}_1 = \text{CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$; $\text{R}_1 = \text{C}_4\text{F}_9$, $\text{R}_2 = \text{H}$;
 $\text{R}_1 = \text{C}_4\text{F}_9$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$



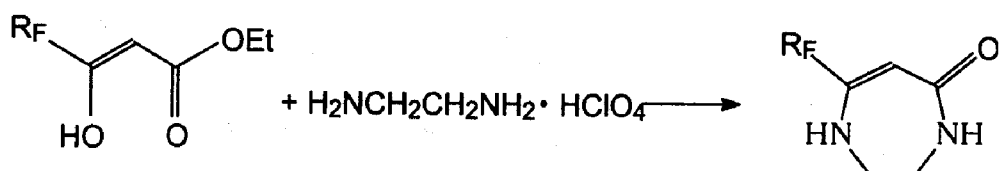
$\text{R}_1 = \text{CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$;
 $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{F}_{13}$, $\text{R}_2 = \text{H}$

Взаимодействие 2-полифторацилциклогексанонов **40** с тиосемикарбазидом и семикарбазидом в присутствии триэтиламина приводит к образованию 3-гидрокси-2(тио)карбамоил-3-полифторалкил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов **41** [93]. Структура соединения **41** (тио) подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

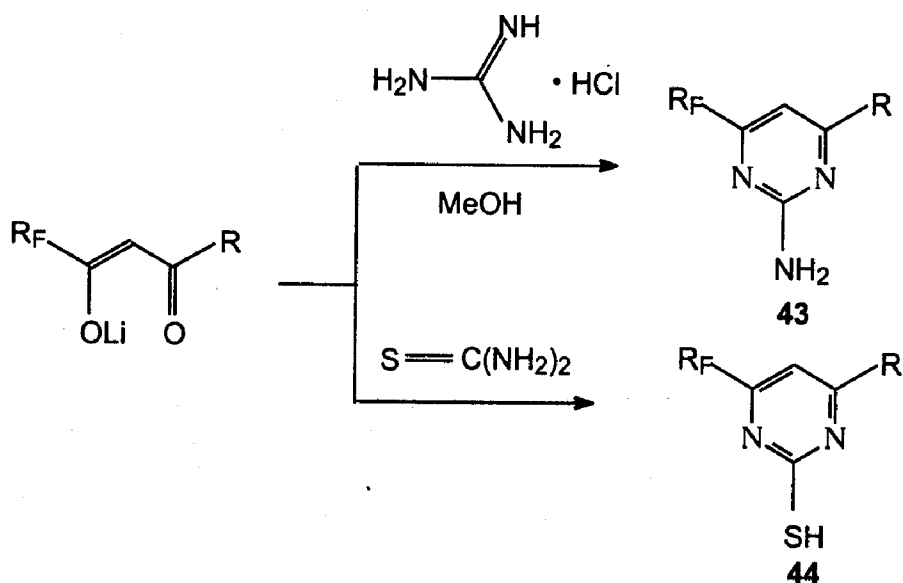


R_F	CHF_2	CF_3	$H(CF_2)_2$	C_4F_9	C_6F_{13}	C_8F_{17}	CF_3	C_6F_{13}	C_8F_{17}
X	S	S	S	S	S	S	O	O	O
Выход, %	51	50	68	75	76	54	40	44	30

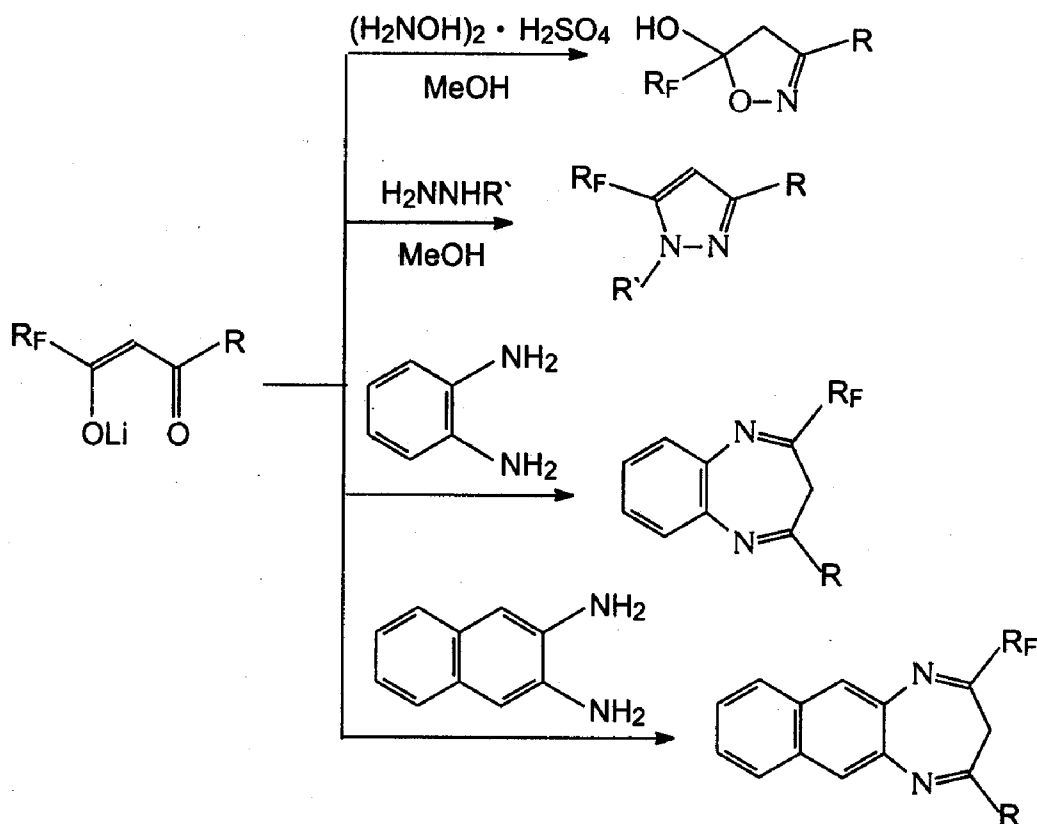
Фторсодержащие 1,3-кетозэфиры реагируют с перхлоратом этилендиамина с образованием 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-дiazепин-5-онов **42** в отличие от ацетоксусного эфира, который в этих условиях дает трудноинтерпретируемую смесь продуктов реакции [85, 95].



Литиевые соли фторсодержащих β -дикетонных являются новыми фторсодержащими синтонами. Они используются для получения фторзамещенных пиrazолов, 5-гидрокси- Δ^2 -изоксазолинов, 2-аминопиридининов, 1,5-бензо- и 1,5-нафтодiazепинов. Так, при взаимодействии литиевой соли фторсодержащих 1,3-дикетонных с гидрохлоридами гидразинов [96] и гидрохлоридами гуанидина и тиомочевина [3] образуются гидроксипиразолины или смеси региоизомерных пиrazолов и производные пиридина **43**, **44** соответственно.



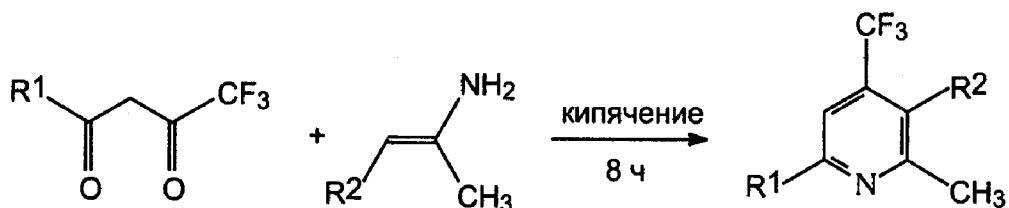
Взаимодействие солей щелочных металлов фторсодержащих β -дикетонов с *орто*-фенилендиамином и *орто*-диаминонафталином приводит к образованию соответствующих 2-дифторметил-4-фенил-3Н-бензо[*b*]-1,4-дiazепинов и 2-дифторметил-4-фенил-3Н-нафто[2,3-*b*]-1,4-дiazепинов [3].



2-Перфторалкилбензтиазолы получают действием 2-аминотиофенола на фторсодержащие β -дикетоны [97], или на β -хлор- α -(трифторметил)-актолеин [98].

В случае реакции с гидросиламином образуются 5-гидрокси- Δ^2 -изоксазолины [3].

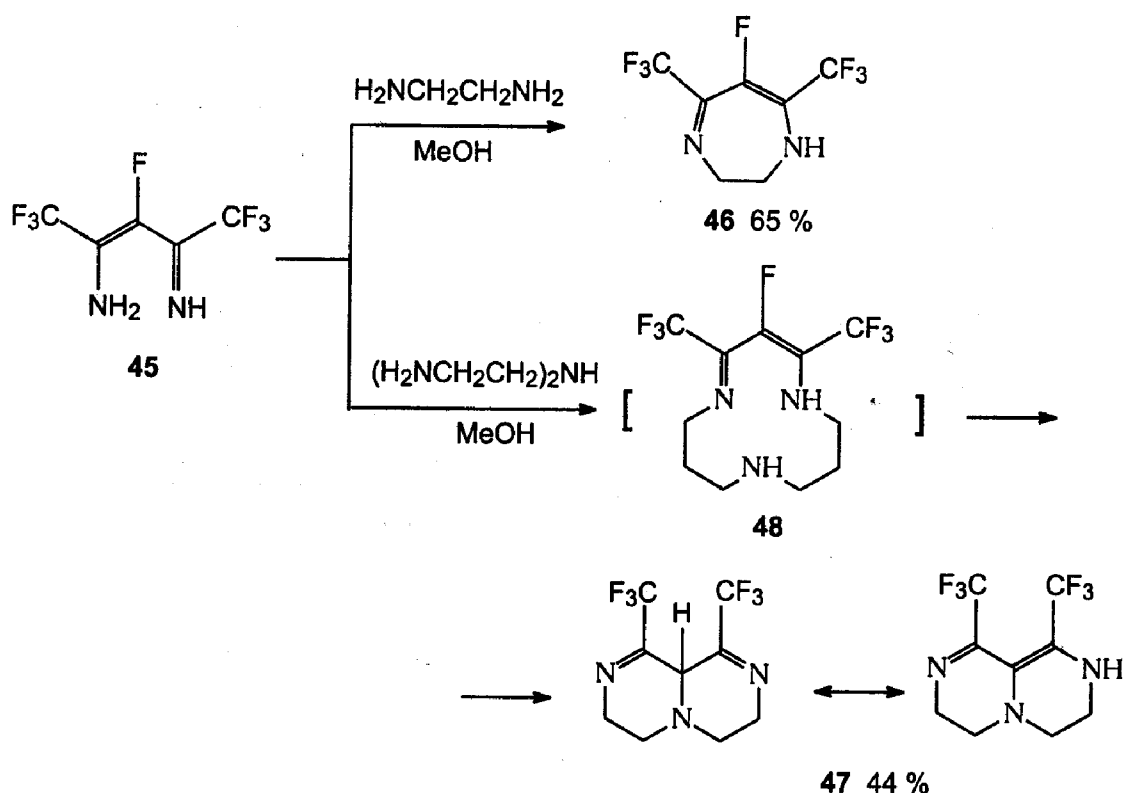
Реакция β -дикетонов с β -аминокротонитрилом в кипящем этиловом спирте дает с выходом 66 % 3-циано-2,6-диметил-4-трифторметилпиридин [101].



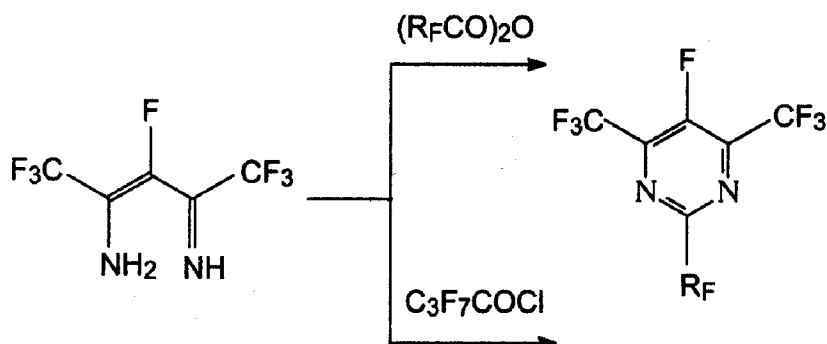
Растворитель	R ¹	R ²	Выход, %
EtOH	Ph	CN	80
	Me	CN	66
	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CN	80
	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CN	79
	4-ClC ₆ H ₄	CN	82

Растворитель	R ¹	R ²	Выход, %
EtOH	2-Furyl	CN	74
	2-Pyridyl	CN	82
MeCN	Me	COOEt	70
	Ph	COOEt	72
	2-Furyl	COOEt	73
	2-Pyridyl	COOEt	78
	Циклогексил	COOEt	80

В случае азааналога 1,3-дикетона (2-амино-4-иминоперфторпент-2-ена **45**) взаимодействие с этилендиамином в спирте приводит к 5,7-бис(трифторметил)-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,4-дiazепину **46**, а взаимодействие с диэтилен-триамином дает нетривиальный результат — образование 1,9-бис(трифторметил)-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиразино-[1,2-а]пиразина **47** [102], структура которого подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. В последнем случае образование идет через макроциклическое соединение **48**, в котором осуществляется внутримолекулярная реакция нуклеофильного замещения атома фтора аминогруппой этилендиаминового фрагмента. Это указывает на возможность проявления синтетических возможностей аналогичных фторалкилсодержащих 1,3-аминовинилкетонов.



Взаимодействие полифторированных имидоиламидинов с ангидридами [103] и галогенангидридами [104] перфторкарбоновых кислот имеет общий характер и дает производные триазина. 2-Амино-4-иминоперфторпент-2-ен, который аналогичен по структуре упомянутым имидоиламидинам, взаимодействует с ангидридами и хлорангидридами перфторкарбоновых кислот с образованием 2,4,6-трис-(перфторалкил)-5-фторпиримидинов [103].

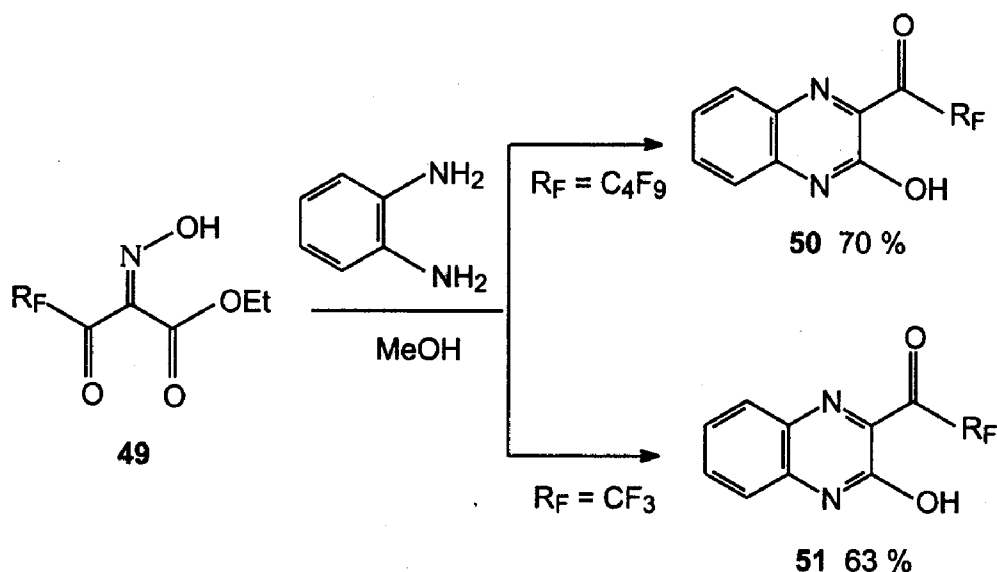


$R_F = CF_3$ (71.3 %), C_2F_5 (73 %), C_3F_7 (88 %)

По-видимому, образование пиримидинов включает две стадии: ацилирование иминоенамина и последующую дегидратацию этого промежуточного ацилпроизводного, приводящую к замыканию кольца.

Хорошо известно, что пиразолы получают [3+2]-конденсацией β -дикетон с гидразином и его производными [105]. Это же характерно и для синтеза фторированных пиразолов и пиримидинов. В этом случае применяют 1,3-бифункциональные фторсодержащие синтетические блоки, которые введены в [3+2]- и [3+3]-циклизации между 1,3-бифункциональными соединениями и бинуклеофильными реагентами, представляющими производные гидразина и амидина соответственно [104]. 1,3-Бифункциональные соединения включают фтор-1,3-дикетоны [4], фторированные ацетилацетилены [106, 107], β -трифторацетиллактамы [108] и др. Так, 2-фтор-1,3-дикетоны $RC(O)CHFC(O)R'$ ($R, R' = Ph, CF_3; Ph, Ph; Me, Me; Me, 4-NO_2C_6H_4$) реагируют с фенилгидразином с образованием с высоким выходом производных пиразола [109, 110].

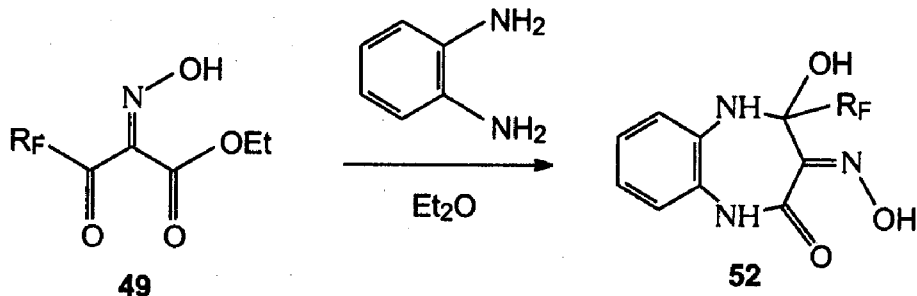
Фторсодержащие 2-оксимино-1,3-оксоэфиры **49** в реакции с *орто*-фенилендиамином в метиловом спирте, бензоле или толуоле не дают ожидаемых 1,5-бензодиазепинонов или бензимидазолов, а образуются замещенные хиноксалины **50** и **51** [111].



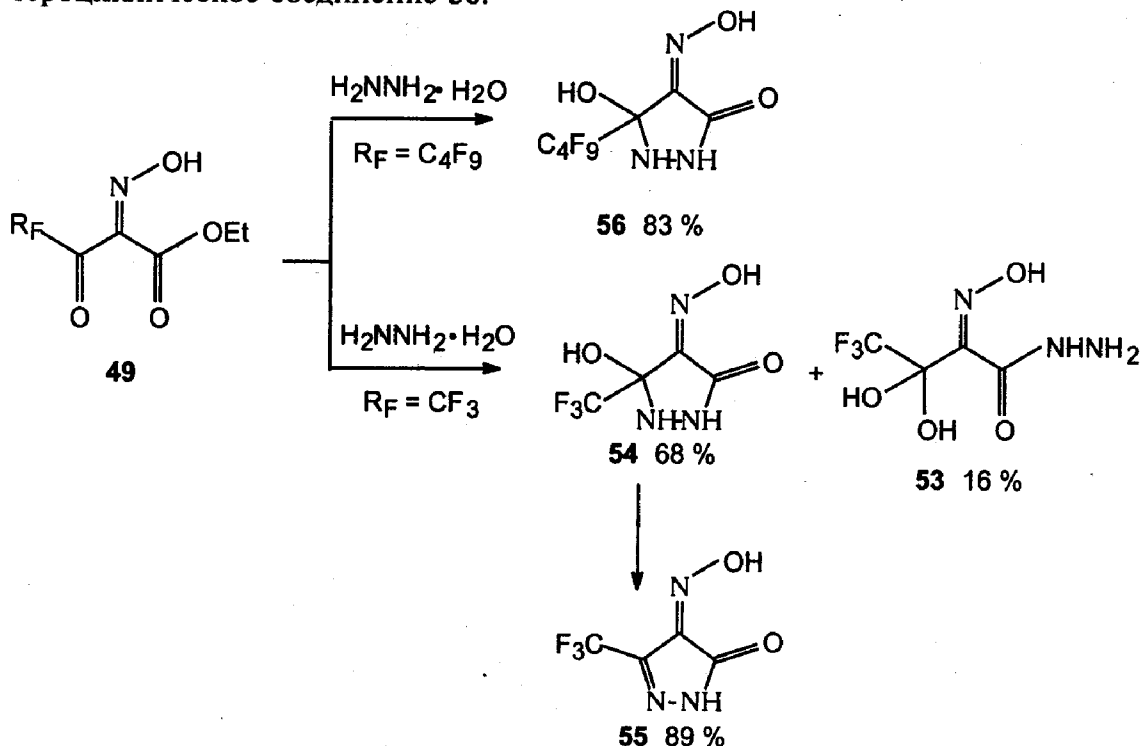
Однако, хотя продуктами реакций в обоих случаях являются соединения **50** и **51**, имеющие хиноксалиновую структуру, образуются они в результате конденсации диамина по разным карбонильным группам исходного 1,3-дикарбонильного соединения в зависимости от величины фторалкильного заместителя. При этом региоселективность обусловлена направлением атаки нуклеофильного реагента по наименее стерически затрудненному атому углерода карбонильной группы.

В более мягких условиях при кипячении в диэтиловом эфире получается 2-гидрокси-3-гидроксимино-4-фенил-2-трифторметил-1Н-1,5-бензодиазепин **52** (выход 75 %) [111]. Соединение **52** устойчиво к дегидратации и не отщепляет молекулу воды ни при нагревании в вакууме, ни при кипячении в толуоле.

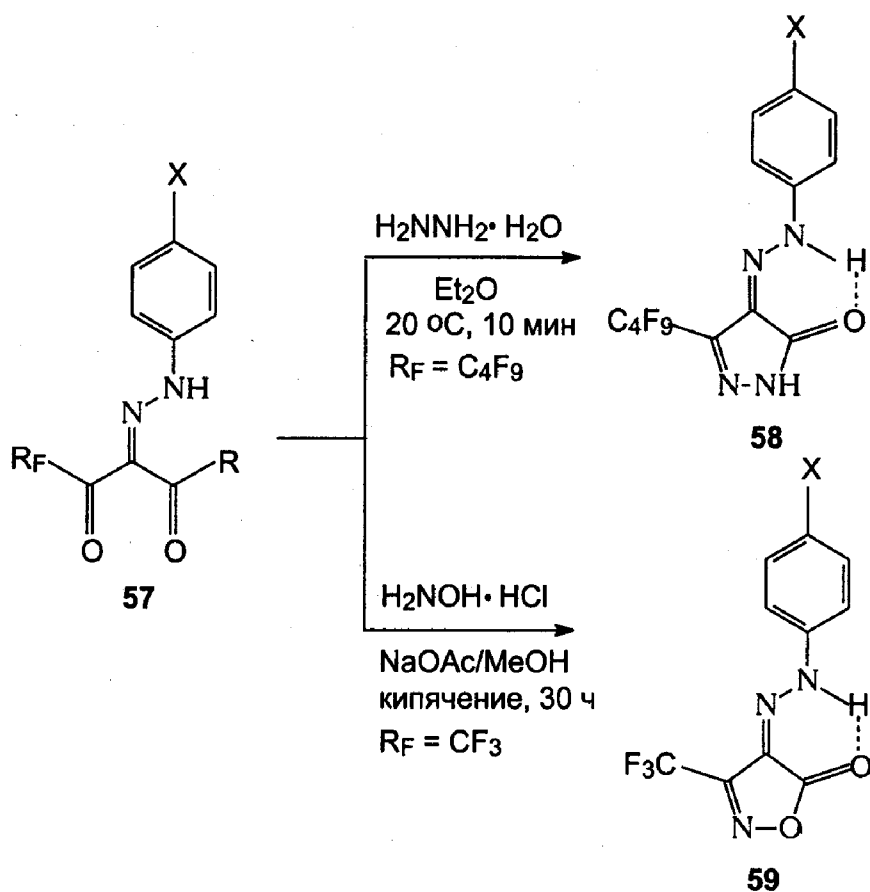
Аналогично получен 2-гидрокси-3-гидроксимино-4-фенил-2-трифторметил-1Н-1,5-бензодиазепин (выход 75 %) [111].



Из соединения **49**, содержащего ($R_F = CF_3$) трифторметильный радикал, и гидразин-гидрата образуются гидразид-3-дигидрокси-2-гидроксимино-4,4,4-трифторбутаноат **53** и 3-гидрокси-4-гидроксимино-3-трифторметилпиразолидин-5-он **54** [112, 113]. Соединение **54** легко дегидратируется при нагревании до 70 °С с образованием пиразолинона **55**. В случае $R_F = C_4F_9$ образуется только гетероциклическое соединение **56**.



В работе [114] показано, что при действии на этил-2(*пара*-метоксифенил)гидразон-4,4,4-трифтор-2,3-диоксобутаноат **57**, полученный реакцией 1,3-кетозэфиров с арилдiazоний хлоридом, гидразина и гидроксиламина образуются 3-нонафторбутил-4(*пара*-метоксифенил)-гидразонпиразолин-5-он **58** и 3-фторметил-4(*пара*-метоксифенил)-гидразонизоксазолин-5-он **59** соответственно [114].

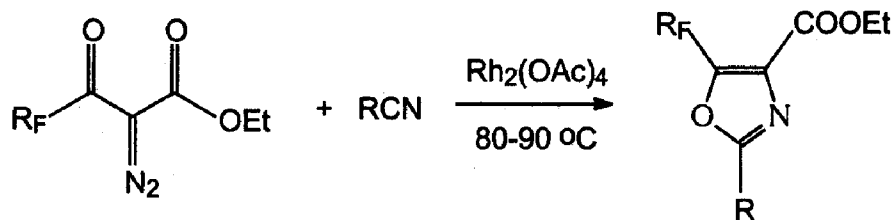


$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3, \text{X} = \text{OMe}, \text{R} = \text{OEt};$

$\text{R}_\text{F} = \text{C}_4\text{F}_9, \text{X} = \text{OMe}, \text{R} = \text{Me}$

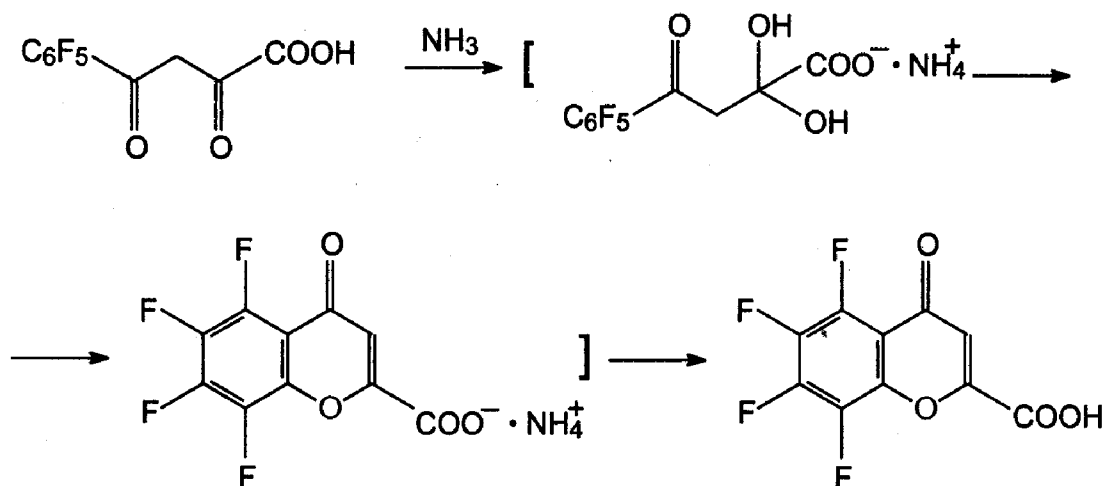
Введение в положение 2 1,3-дикарбонильного соединения дополнительной реакционной группы расширяет традиционные синтетические возможности этих веществ, приводя в их реакциях с бинуклеофильными реагентами к образованию как ожидаемых гетероциклов бензодиазепинового ряда, так и непрогнозируемых хиноксалинов.

Так, показано [115], что в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ этил-2-диазофторацетоацетат, получаемый реакцией этилфторалкилацетоацетата с перфторалкансульфонилазидом, реагирует с нитрилами, давая 5-фторалкилзамещенные 1,3-оксазолы.



В реакции пентафторбензоилпировиноградной кислоты с N-нуклеофилами участвует прежде всего α -карбонильная группа, но возможна и внутримолекулярная циклизация за счет замещения *орто*-атома фтора в ароматическом ядре, что обуславливает получение новых типов гетероциклических соединений. Подобная циклизация не свойственна углеводородным аналогам, не содержащим фтора.

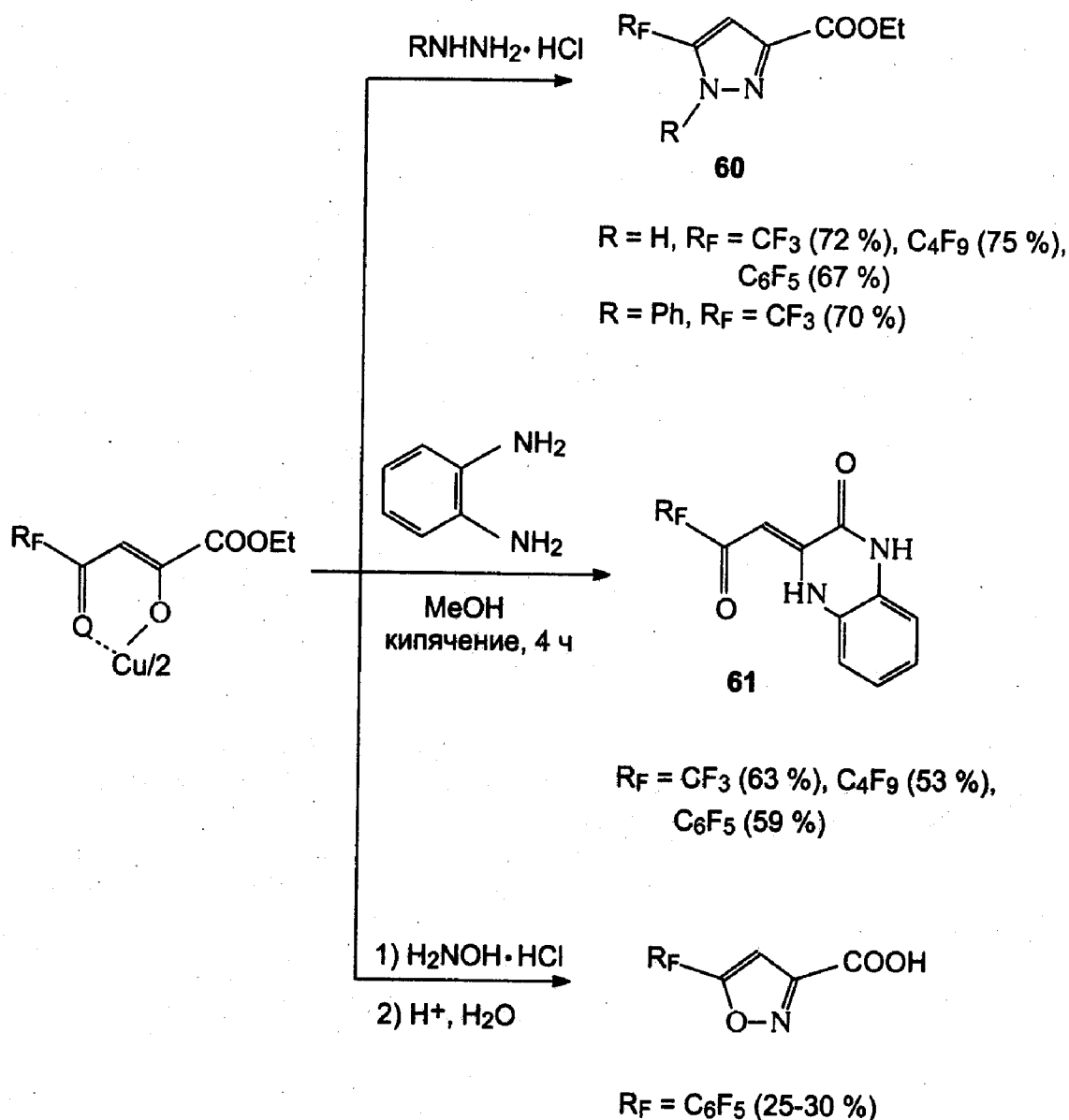
Пентафторбензоилпировиноградная кислота с аминами дает соответствующие енамины, последующая циклизация которых приводит к N-замещенным 4-хинолон-2-карбоновым кислотам.



Пентафторбензоилпировиноградная кислота реагирует по С3 центру с различными бинуклеофилами, что составляет основу синтеза фторсодержащих производных хромона, хинолона, цинолона и пиразина.

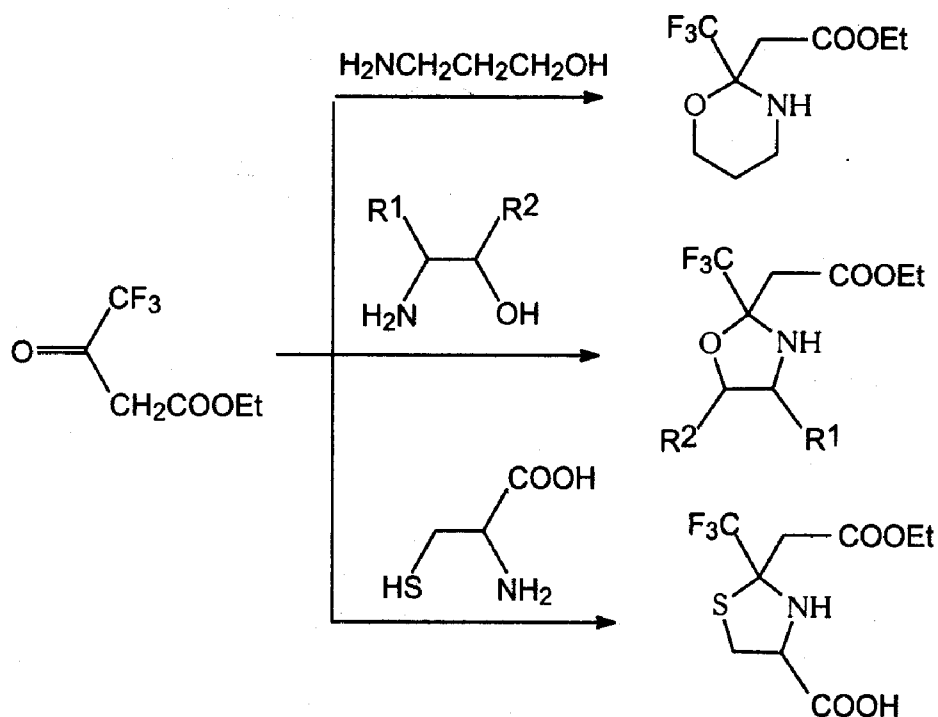
В [116, 117] показано, что медные хематы эфиров фторацетилпировиноградной кислоты с гидроклоридом гидразина (или фенилгидразином) в воде или метиловом спирте взаимодействуют по β -дикетонному фрагменту, образуя 5-фтор-3-этоксикарбонилалкилпиразолы 60. В случае реакций с *орто*-фенилендиамином получают производные пиридина 61. Образование их, а не 5-гидроксипиразолинов, обусловлено, по-видимому, присутствием катиона меди, способного не только ориентировать молекулы реагентов, но и облегчать отщепление воды (за счет координации с ней) от интермедиатов реакции. С со-

лянокислым гидросиламином образуется 5-пентафторфенилизоксазол-3-карбоновая кислота [117].

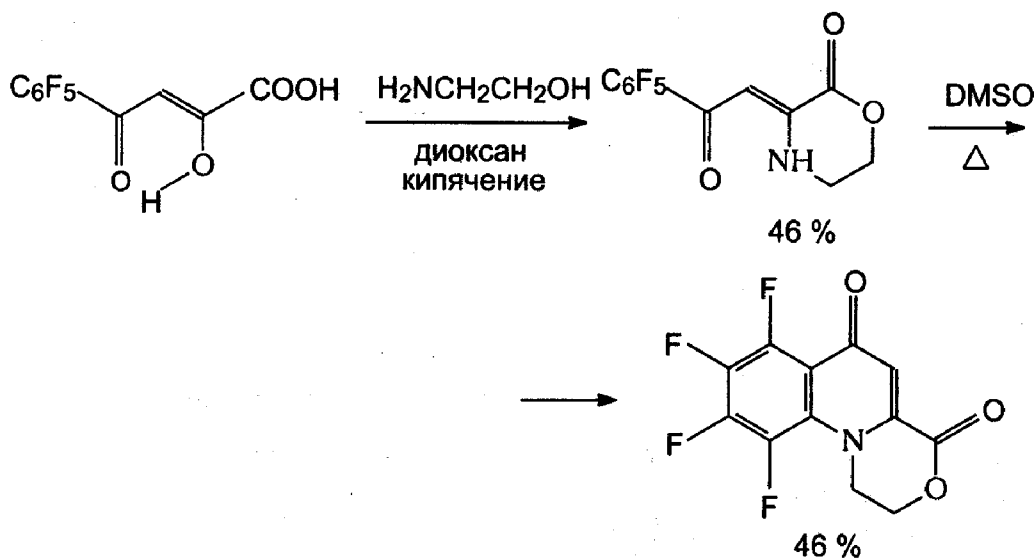


В то же время взаимодействие самой полифторацилпировиноградной кислоты с гидразин-гидратом и фенилгидразином осуществляется по β -дикарбонильному фрагменту и образуются устойчивые 5-гидрокси-3-алкоксикарбонил-5-полифторалкилпиразолины **62** [118]. Борниловый эфир полифторацилпировиноградной кислоты с гидразин-гидратом дает 3-борнилоксикарбонил-5-фторалкилпиразолы [119].

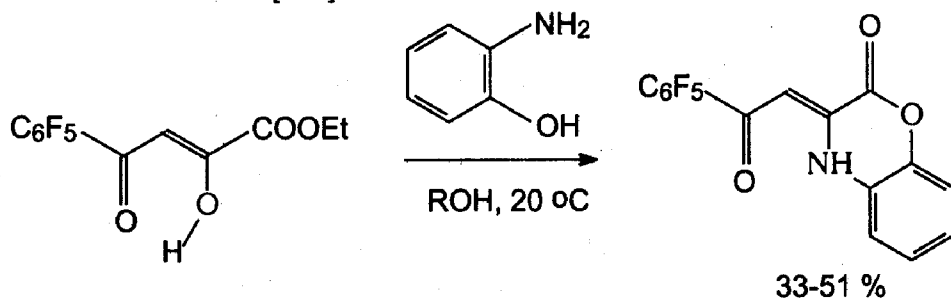
В случае α -аминоспиртов образуются производные 5-членных гетероциклов.



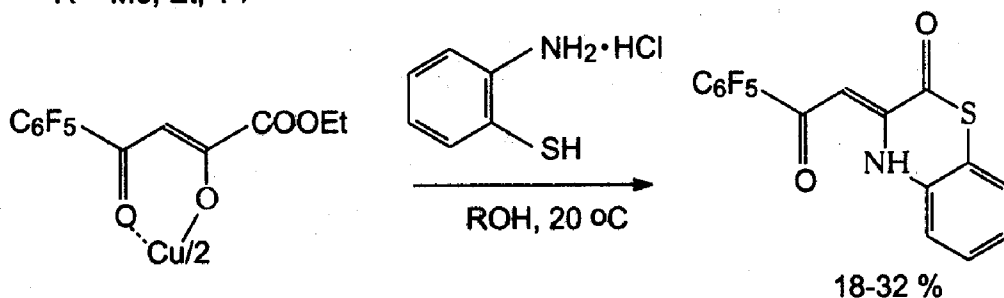
Взаимодействие пентафторбензоилпировиноградной кислоты (как и арилпировиноградные кислоты) с этаноламином в диоксане дает производное 3-пентафторбензоилметилморфолин-2-он, которое благодаря наличию *орто*-атома фтора в ароматическом ядре способно далее к циклизации с образованием 4-оксо-7,8,9,10-тетрафтор-1,2,4,5-тетрагидро[1,4]оксазино[4,3-*a*]-4-хинолона [120, 121]. При щелочном гидролизе происходит раскрытие лактонного цикла в этом соединении и образуется 1-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрафтор-4-хинолон-2-карбоновая кислота.



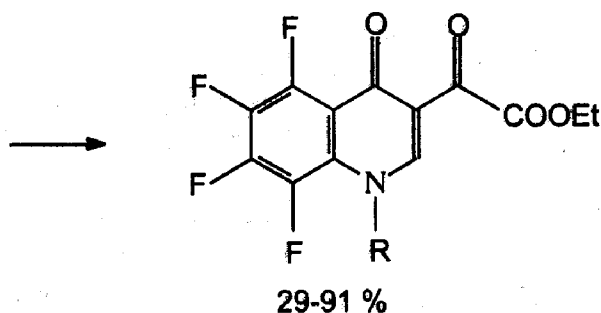
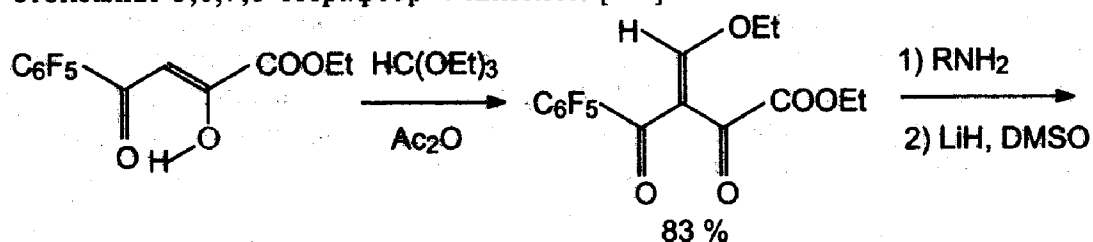
Взаимодействие этилового эфира пентафторбензоилпировиноградной кислоты и *орто*-аминофенола (или его гидрохлорида) в спирте дает 3-пентафторбензоилметилен-2Н-1,4-бензоксазин-2-он [117, 122], тогда как с солянокислым *орто*-аминотиофенолом образуется 3-пентафторбензоилметилен-2Н-1,4-бензотиазин-4-он [123].



R = Me, Et, iPr



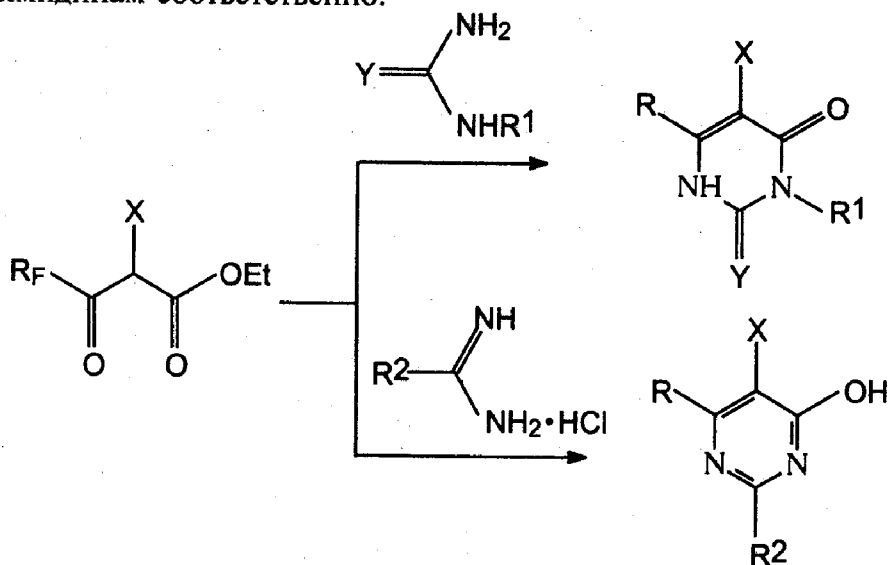
Реакция с этилортоформиатом приводит к образованию этилового эфира 3-этоксиметилен-2,4-диоксо-4-пентафторфенилпировиноградной кислоты, которая под действием первичных аминов циклизуется в 1-замещенный 3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафтор-4-хинолон [124].



R = H, Me, Et, C₆H₁₃, C₂H₄OH

Таким образом, эфиры ацил(ароил)пировиноградных кислот могут взаимодействовать с N-динуклеофилами не только по β-дикетонному, но и по α-кетозэфирному фрагментам [119, 125-127].

Взаимодействие фторсодержащих β -дикетонов с мочевиной [128–131] в основной [128] или кислой [131] средах, с тиомочевинной в присутствии метилата натрия, с гуанидинкарбонатом [131] и амидами карбоновых кислот приводит к урацилам, тиюрацилам, изоцитозинам и замещенным в положении 2 оксипиримидинам соответственно.

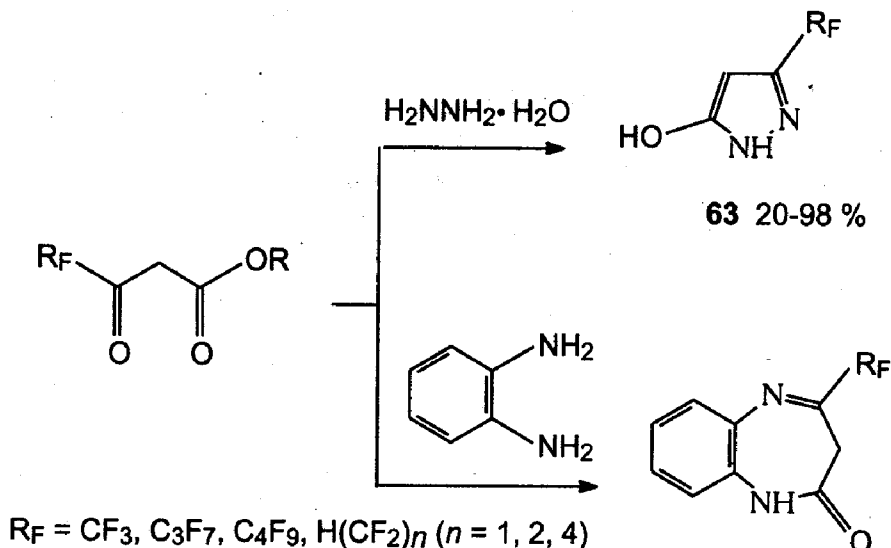


$\text{R} = \text{CF}_3$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{Y} = \text{O}$ (20 %) [128]

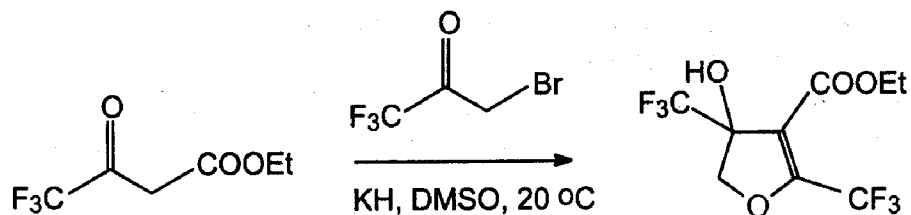
$\text{R} = \text{CH}_2\text{F}$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{Y} = \text{O}$ (73 %) или S (67 %) [131]

$\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{Ar}$, $\text{Y} = \text{O}$ [129, 130]

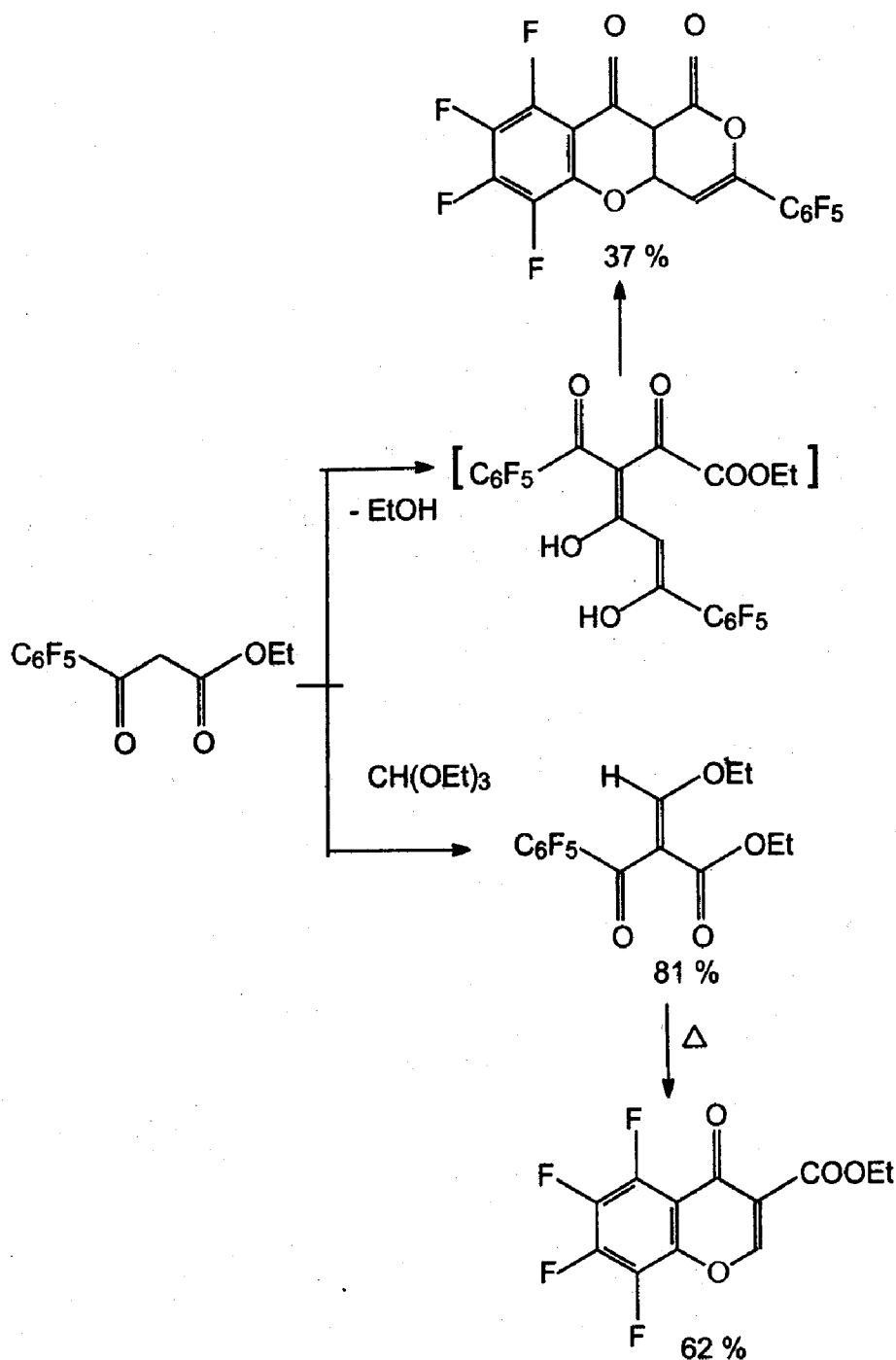
Трифторацетоуксусный эфир с гидразин-гидратом дает 3-гидрокси-5(3)-фторалкилпиразолы **63** [132–134], с 2-иминотиазолидином — производные тиазолинопиримидина, с аминспиртами получают 2-трифторметил-2-карбэтоксиметилпергидрооксазин или соответствующий оксазолин, с цистеином — 4-карбокси-2-трифторметил-2-карбэтоксиметилтиазаолин.



Этиловый эфир 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты и 3-бром-1,1,1-трифторацетон в присутствии KH в диметилсульфоксиде при комнатной температуре дают этиловый эфир 2,4-бис(трифторметил)-4-гидроксидигидро-3-фурановую кислоту [135].

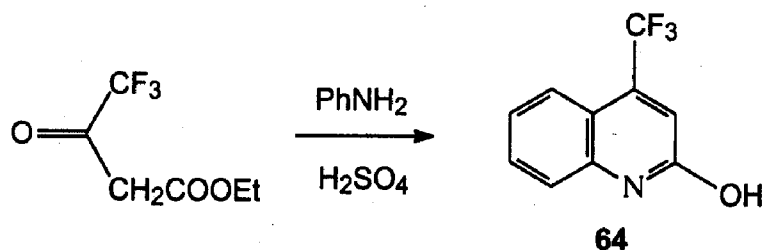


Этиловый эфир пентафторбензоилуксусной кислоты дает за счет циклизации 1-оксо-3-пентафторфенил-1Н-пирано[4,3-*b*]6,7,8,9-тетрафторхромон [136].



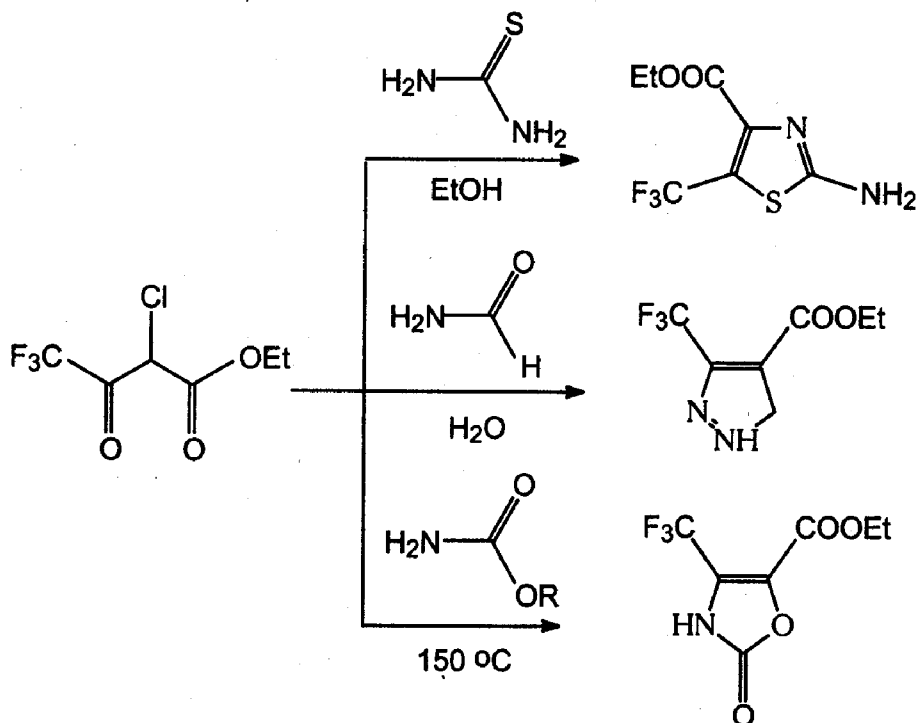
Взаимодействие с этиловым эфиром ортоформиата дает этиловый эфир 2-этоксиметилиденцентафторбензоилуксусной кислоты, которая циклизуется при нагревании с образованием 3-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафторхрома [137, 138].

В то же время реакция трифторацетоуксусного эфира с анилином и его производными в присутствии серной или полифосфорной кислоты приводит к получению 6-членного гетероцикла — производного оксихинолина **64** [139–144].

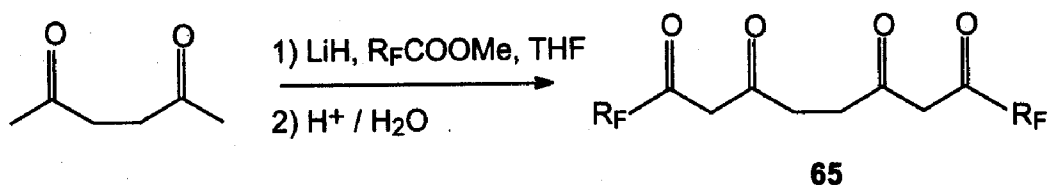


Эти реакции указывают на факт атаки O-, N- и S-нуклеофилов по атому С (1), хотя в случае N-нуклеофилов этому может предшествовать образование соли с фторсодержащими β-кетозэфирами.

Если в α-положении находится атом хлора, обладающий большей подвижностью, чем атом фтора, то реакция направляется по другому пути: при взаимодействии с тиомочевинной образуется этиловый эфир 2-амино-4-трифторметилтиазолкарбоновой кислоты [145, 146], с формамидом и уретаном — 5-членные гетероциклические соединения [147, 148].

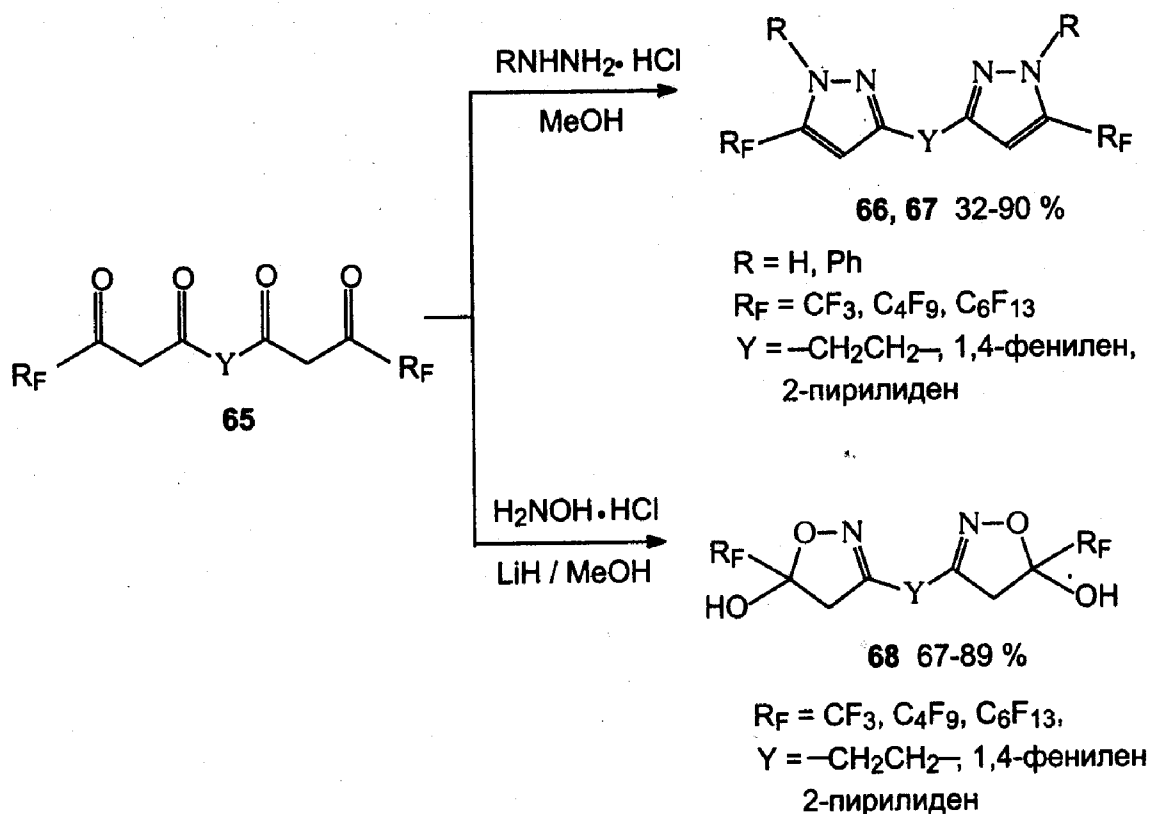


Бис-β-дикетоны **65**, содержащие перфторалкильные группы, получают конденсацией ацетонилацетона с эфирами перфторкарбоновых кислот в присутствии метилата лития [149, 150].



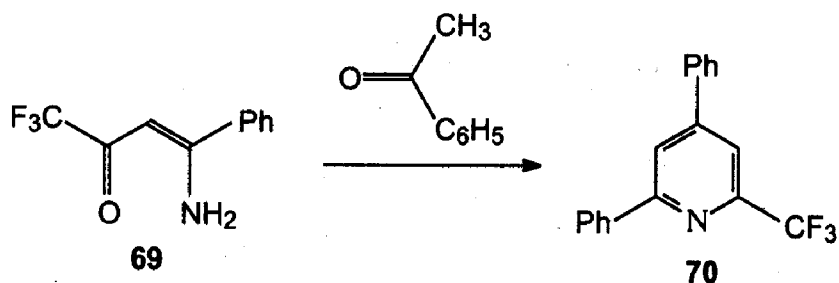
$R_F = C_4F_9, C_6F_{13}$

Реакция соединений **65** с бинуклеофилами, такими как гидразин, фенилгидразин, гидросиламин, приводит к образованию бис-гетероциклических соединений **66** и **67** [151].

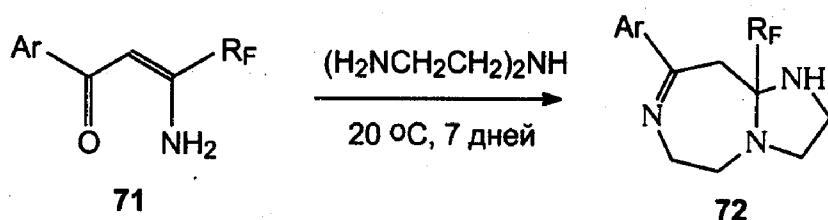


Дегидратация бис(5-гидрокси-Δ²-изоксазолинов) протекает легко с образованием изоксазолов **68**.

Реакция 2-амино-4-фенил-1,1,1-трифторметилбут-2-ен-4-она **69** с ацетофеноном приводит к образованию 2,4-дифенил-6-(трифторметил)-пиридина **70** (выход 24 %) [19].



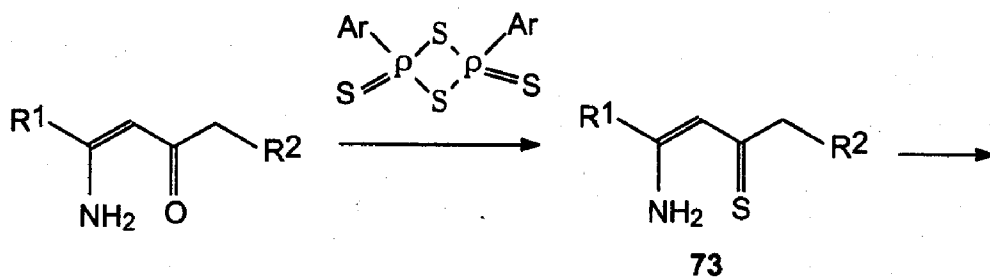
Найдено, что взаимодействие аминоенонов **71** с диэтилентриамином при комнатной температуре без растворителя в течение 4–7 сут с выходом 64–74 % для трифторметильного и 23–33 % для тетрафторэтильного заместителя дают производные новой конденсированной триазабицикло-[5.3.0]дец-4-еновой системы с узловым атомом азота (7-трифторметил-5-фенил-1,4,8-триазабицикло[5.3.0]дец-4-ен **72**) [152].

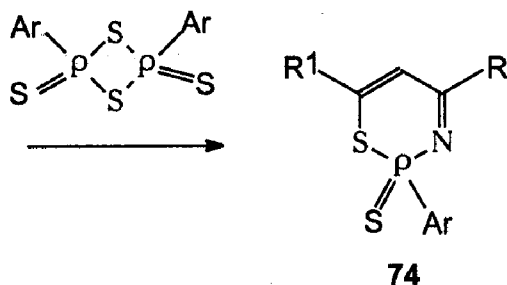


Ar	Ph	Ph	2-C ₄ H ₉ S	2-C ₄ H ₉ S
R _F	CF ₃	HCF ₂ CF ₂	CF ₃	HCF ₂ CF ₂
Выход, %	74	33	64	25

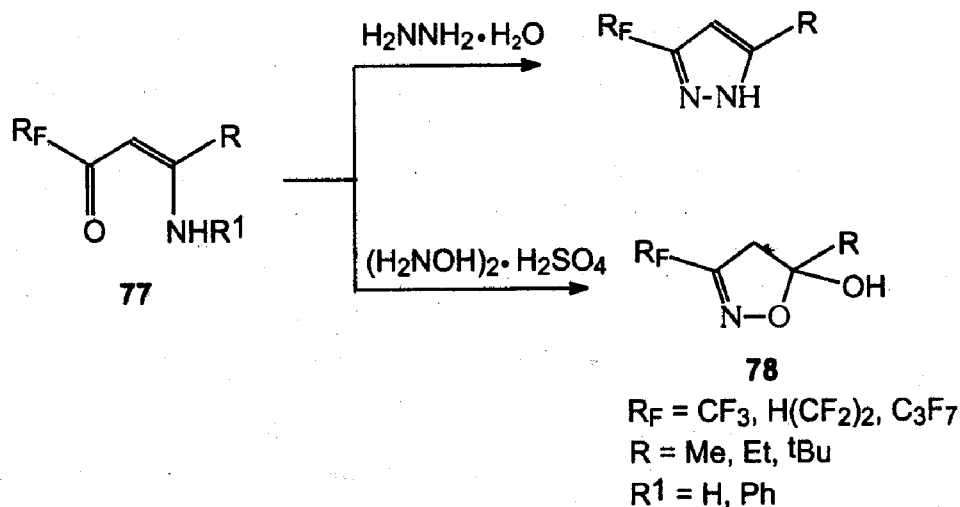
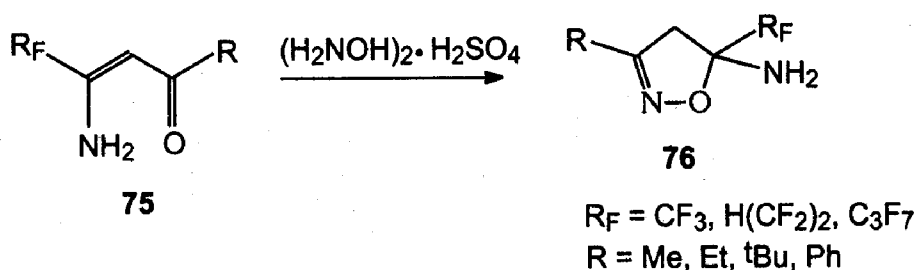
Диэтилентриамин выступает при этом в роли тринуклеофила, а взаимодействие его с аминоенонами **71** включает в себя двойное нуклеофильное присоединение по β-углеродному атому с образованием аммиака и атаку по карбонильной группе, сопровождающуюся выделением воды. Очевидно, что успешному протеканию реакции способствует наличие полифторалкильного заместителя, который не только повышает электрофильность β-углеродного атома, но и стабилизирует имидазолидиновый цикл.

Взаимодействие региоизомерных β-аминовинилтионов **73** с реагентом Лавессона приводит к образованию Δ^{3,5}-2-тиоксо-1,3,2-тиазафосфорина и Δ^{3,5}-2-тиоксо-1,3,2-оксазафосфорина **74** [153].

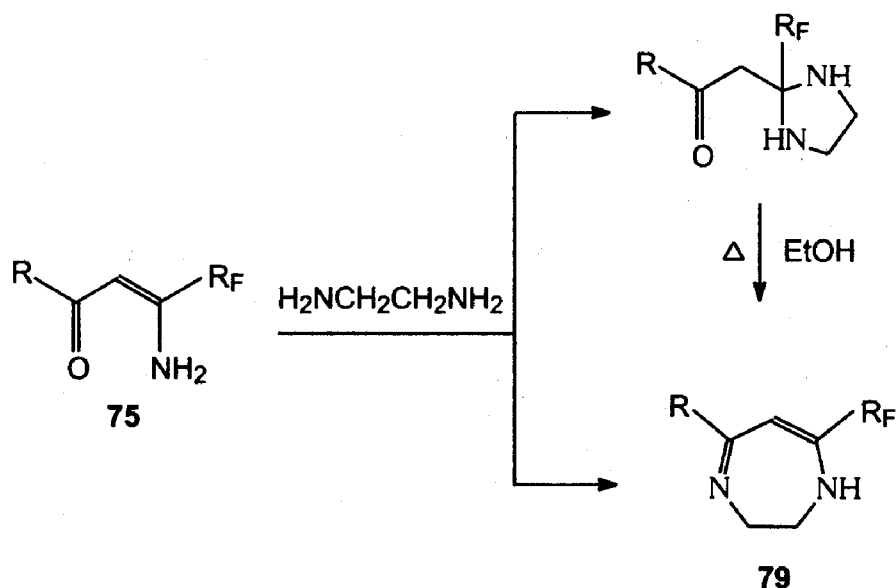




Реакция β -аминовинилкетонов **75** с гидросиламином приводит к 5-амино-5-фторалкил- Δ^2 -изоксазолину **76**, тогда как реакция β -аминовинилкетонов **77** с этим реагентом дает 3-гидрокси-5-фторалкил- Δ^2 -изоксазолин **78**, а с гидразином — пиразол [154].

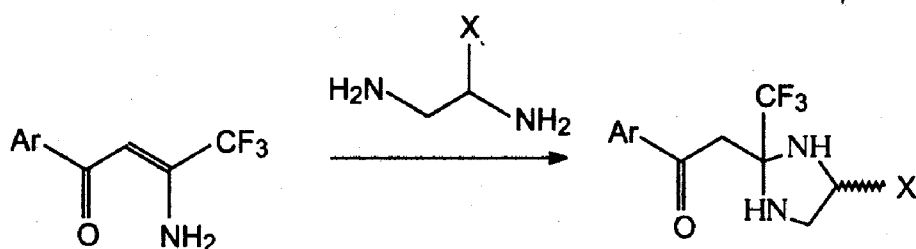


Конденсация β -аминовинилкетонов **75** с *гем.*-расположением аминогруппы и фторалкильного заместителя с этилендиамином по двум основным направлениям приводит либо к 2,3-дигидро-1,4-дiazепинам **79**, существующим в иминоенаминной форме и образующимся в результате двух нуклеофильных атак по β -углеродному атому и карбонильной группе, либо к 2,2-замещенным имидазолинам [155–157]. Последние образуются только в условиях кинетического контроля и превращаются в термодинамически более стабильные дигидродиазепины при кипячении в этиловом спирте в течение 3–6 ч.



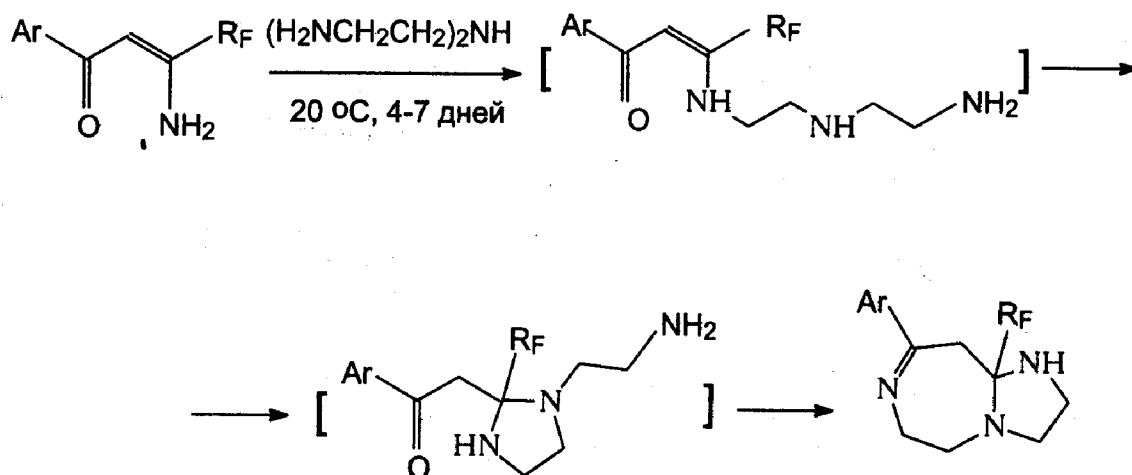
$\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9\text{S}$, $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$; $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9\text{S}$, $\text{R}_\text{F} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$;
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$; $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}_\text{F} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$

Взаимодействие 3-амино-1-фенил- и 3-амино-1(тиен-2-ил)-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-онов с 1,2-диаминопропаном и 1,2-диамино-3,3,3-трифторпропаном в условиях кинетического контроля при комнатной температуре в течение 20 ч приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-изомеров имидазолинов со значительным преобладанием одного из них (соотношение изомеров 9:1) [158]. Однако имеющиеся данные не позволили сделать однозначный вывод о конфигурации основного и минорного изомеров.



$\text{Ar} = \text{Ph}$, 2- $\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$
 $\text{X} = \text{Me}$, CF_3

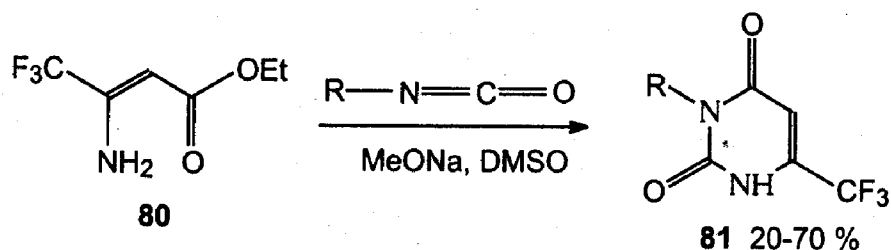
Показано [159], что взаимодействие аминокетенов с диэтилентриамином приводит к конденсированной системе триазабицикло-[5.3.0]дец-4-ена с узловым атомом азота.



$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3, \text{H}(\text{CF}_2)_2$

$\text{Ar} = \text{Ph}, 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{S}, 2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O}, 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2, \text{MeO}$)

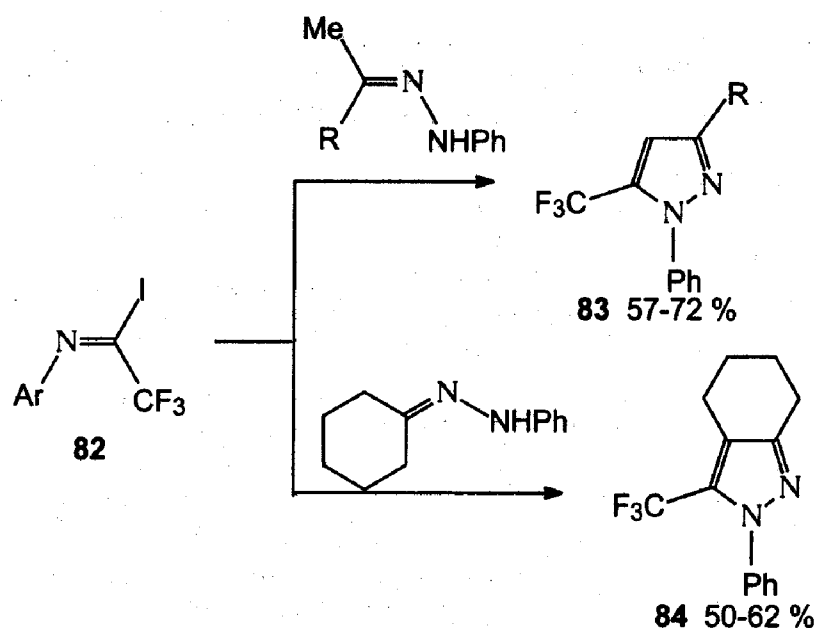
Реакция фторсодержащих β -аминокротоновых эфиров **80** и изоцианатов приводит к образованию фторсодержащих урацилов **81** [160–167].



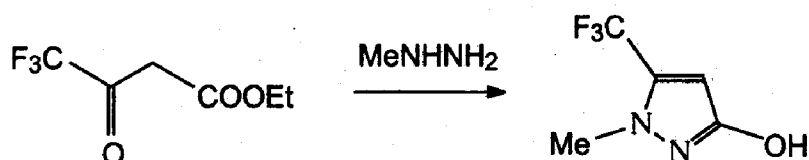
$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_{11}, 3,4\text{-дихлордифенил}$

Эти примеры показывают эффективность использования лабильных кратных связей в функциональных группах для построения гетероциклического кольца. Здесь важную роль играет влияние фтора на свойства таких групп.

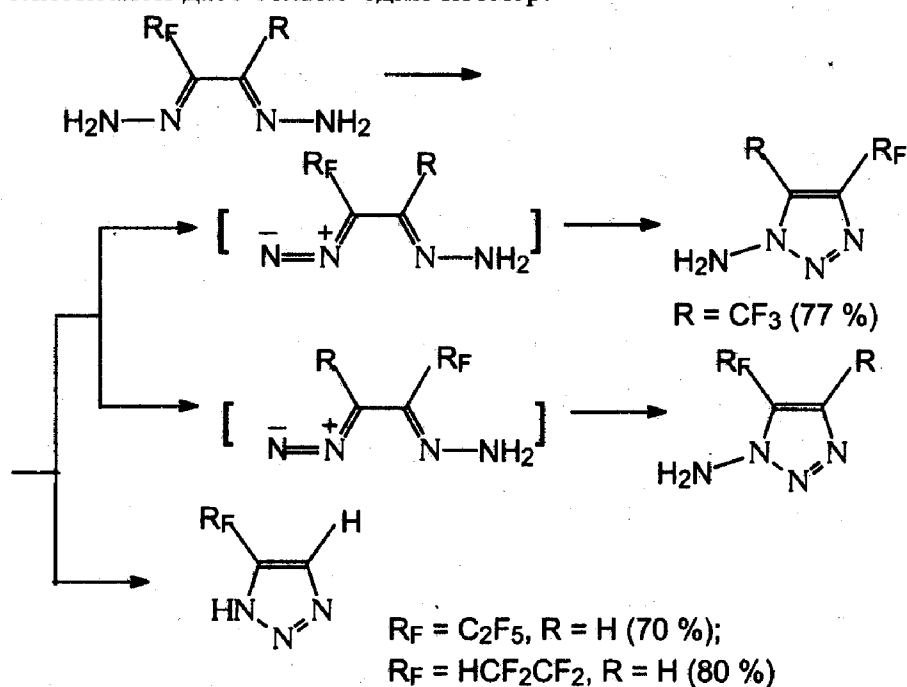
При обработке фенилгидразона метилкетона или циклогексанона трифторацетимидоилиодидом **82** в присутствии избытка гидроксида натрия протекает [1+4]-циклизация с образованием 5-трифторметилпиразолов **83** и **84** соответственно [168].



β -Кетозефиры при реакции с метилгидразином дают 5-членные гетероциклы [169].



Окисление бис-гидразонов алифатических полифторированных α -дикарбонильных соединений SO_2Cl_2 или бромом приводит к образованию изомерных 1-амино-1,2,3-триазолов, структура одного из них подтверждена рентгеноструктурным анализом [170]. Окисление дигидразонов полифторалкилзамещенных глиокселей дает только один изомер.

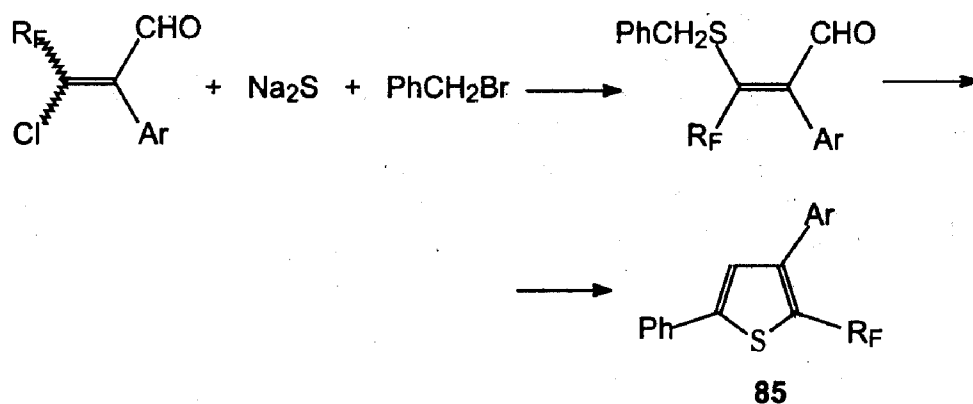


3.3. Использование некоторых карбонилсодержащих соединений с перфторалкильными группами в синтезе гетероциклических соединений

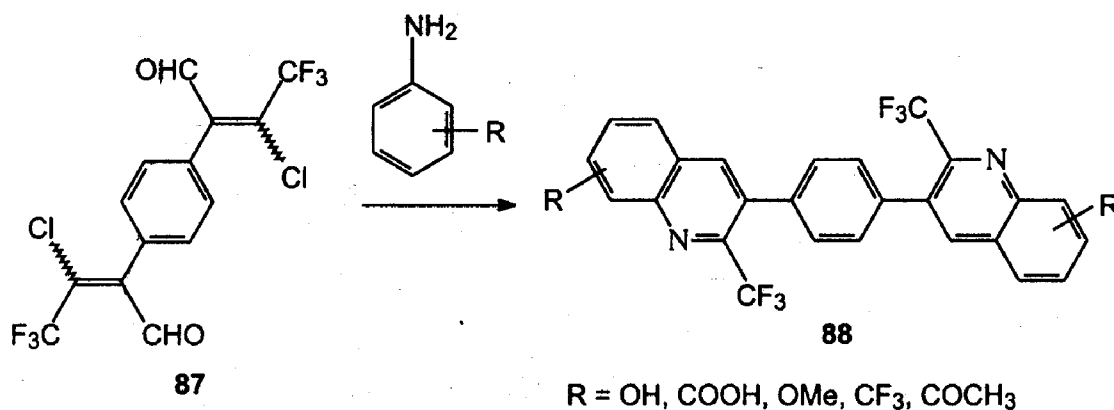
Соединения, содержащие сопряженную с двойной связью карбонильную группу, принято называть акцепторами Михаэля. Реакция Михаэля открывает путь получения углерод-углеродной связи. Эта реакция представляет собой присоединение нуклеофила как донора электронов к акцептору Михаэля. Вместе с нуклеофильным присоединением по карбонильной группе реакция Михаэля является первой стадией циклизации по Робинсону — замечательного метода получения средних и особенно шестичленных циклов.

Карбонильная группа во фторуглеродной цепи, содержащей кратные связи, обладает высокой реакционной способностью и при действии бинуклеофильных реагентов участвует в формировании гетероциклической системы. Взаимное расположение группы C=O и двойной связи в молекуле может быть различным, что приводит к разнообразию гетероциклических соединений.

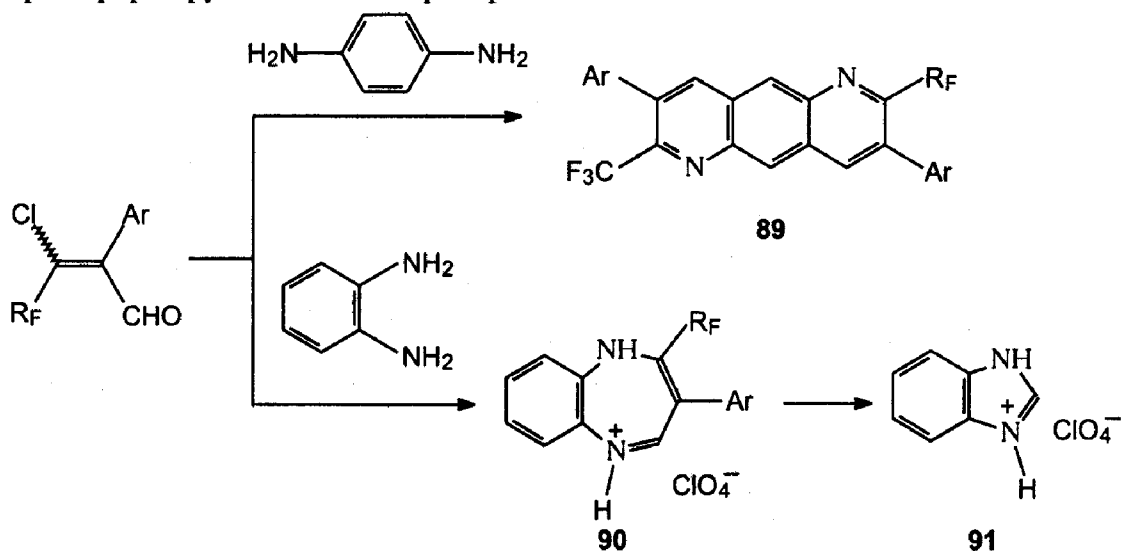
Рассмотрим некоторые из таких субстратов. Группа C=O находится непосредственно при кратной связи. В этом случае, например, α -хлор- β -перфторвинилальдегиды являются эффективными строительными блоками для синтеза гетероциклических соединений с перфторалкильной группой. Так, показано [171] образование производных тиафена **85** при реакции α -хлор- β -перфторвинилальдегида **86** с Na_2S и бензилбромидом [172].



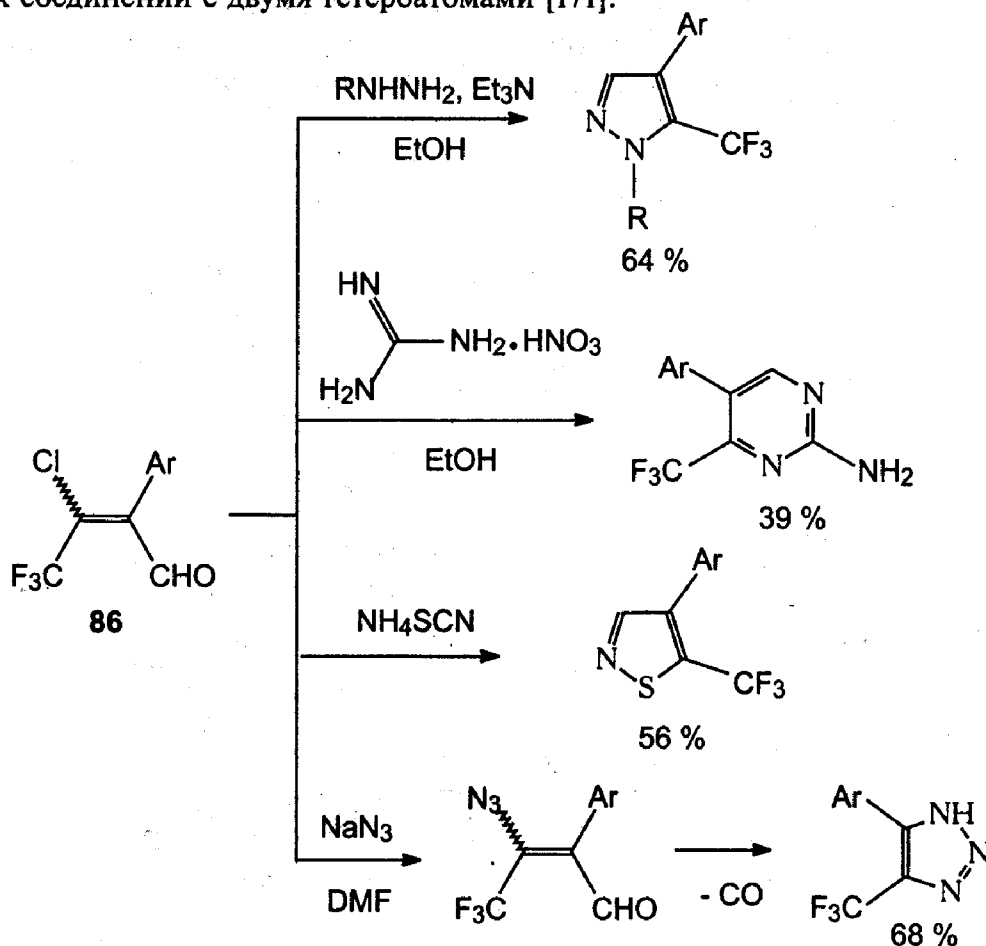
В случае реакций соединения **87** с анилинами образуются хинолины **88** [173].



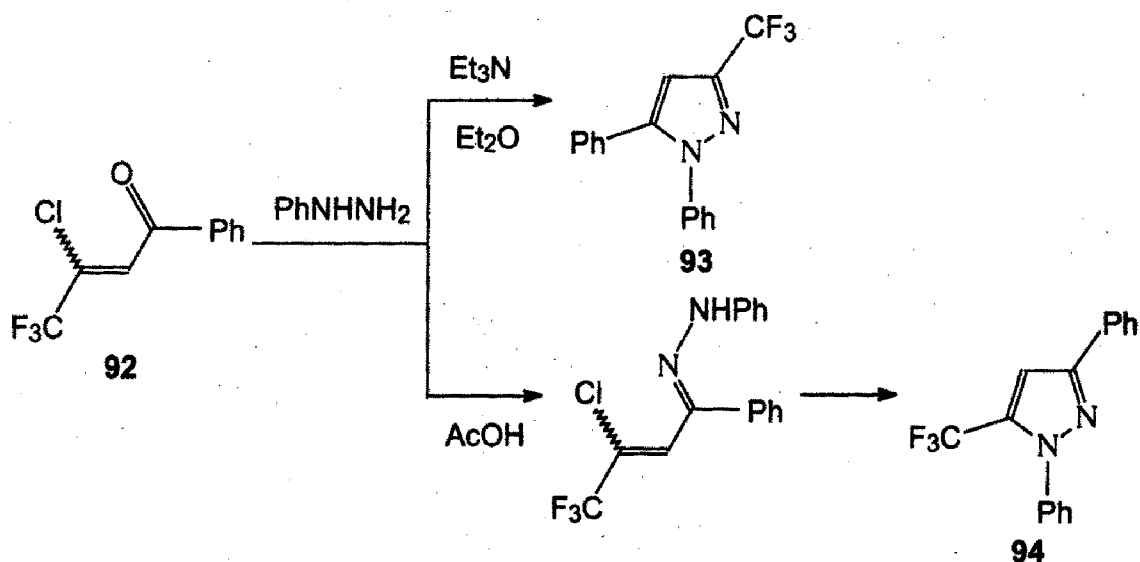
Реакция с *пара*-фенилендиамином дает 2,6-бис(перфторалкил)-1,5-диаза-антрацен **89**, тогда как с *орто*-фенилендиамином вначале получается соль бензодиазепина **90**, которая стабильна при -35°C . С повышением температуры она трансформируется в соль перхлората бензимидазола **91**.



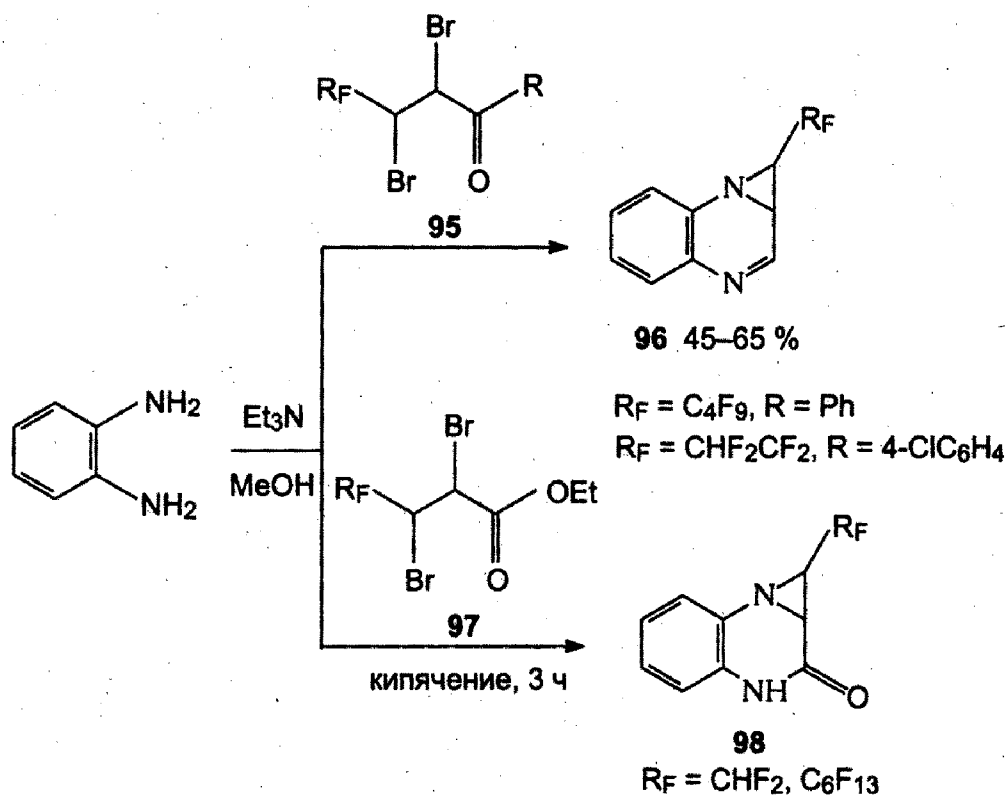
Реакция соединения **86** с фенилгидразином в присутствии триэтиламина, гуанидином и роданидом аммония приводит к образованию гетероциклических соединений с двумя гетероатомами [171].



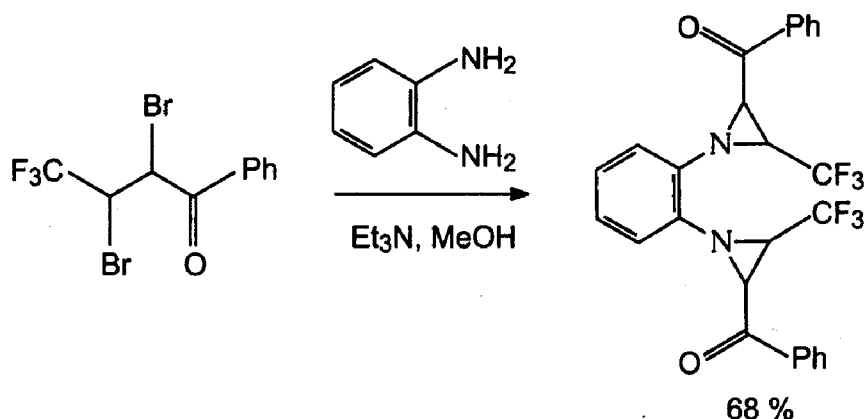
Важную роль играют условия проведения таких реакций. Например, β -хлор- β -трифторметилкетоны **92** при реакции с фенилгидразином в диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина дает замещенный пиразол **93**, а в уксусной кислоте — изомерный ему пиразол **94** [174].



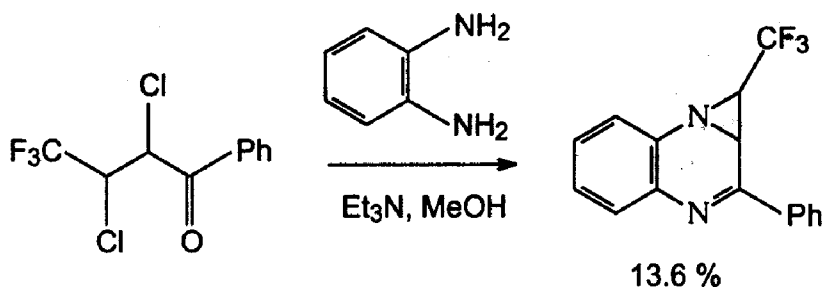
При действии *орто*-фенилендиамин на фторалкилсодержащие α,β -дибромкетоны **95** в присутствии триэтиламина образуются дигидроазиринохиноксалиноны **96** [175], а на этиловые эфиры α,β -дибром- α -фторалкилкарбоновых кислот **97** — 2-оксо-1-полифторалкил-1,1а,2,3-тетрагидроазирино[1,2-а]хиноксалины **98** [176].



Для трифторметильного заместителя наблюдается аномальное течение реакции с образованием бис-азиридинокетона. Это, вероятно, определяется не стерическими факторами, а может быть объяснено специфическим электроноакцепторным влиянием группы CF_3 , резко ускоряющим дегидробромирование с образованием трехчленного цикла по сравнению с дегидратацией [176].

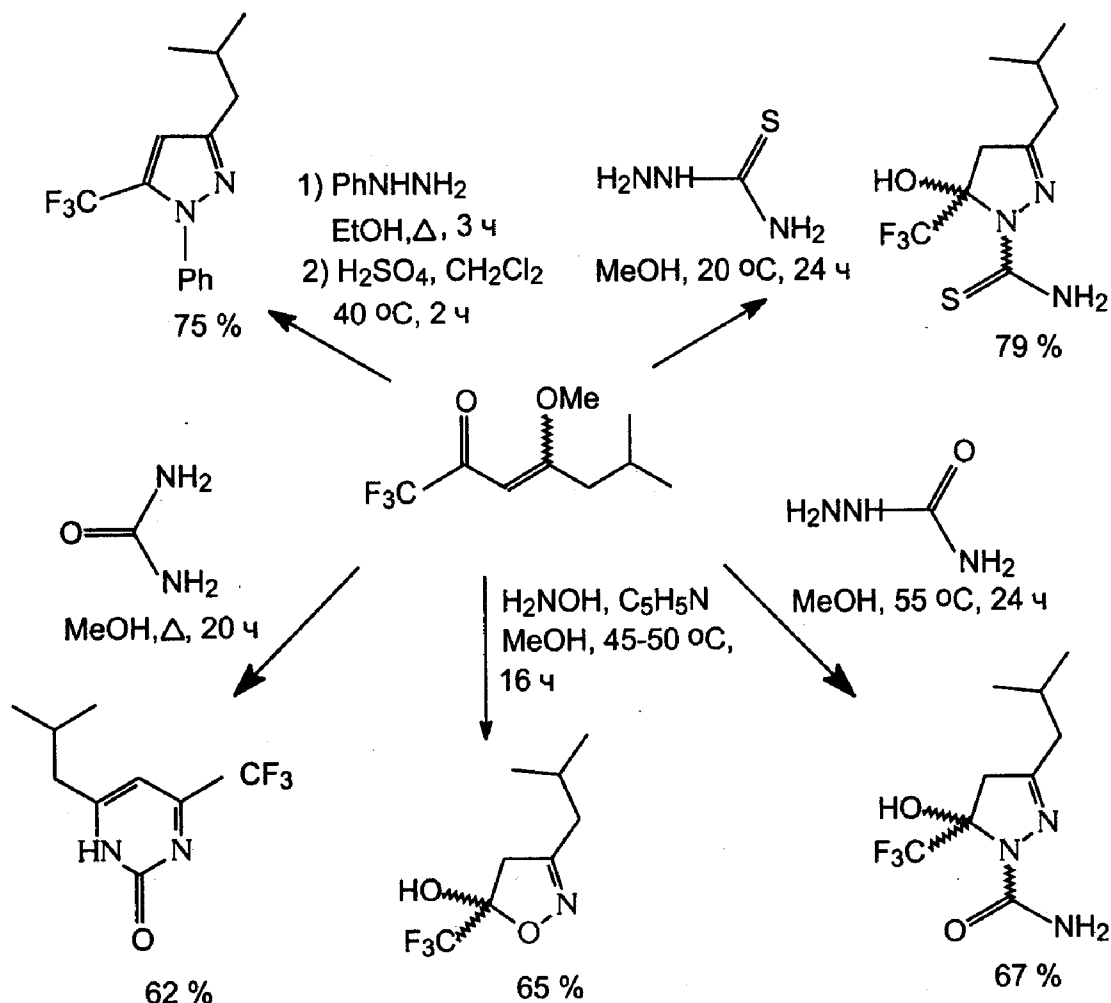


В то же время и при наличии трифторметильной группы можно получать дигидроазириноксалины, если использовать сложный эфир β -фторалкил- α,β -дихлорпропионовой кислоты. Так, при реакции *орто*-фенилендиамин с α,β -дихлоркетонам получается 1-трифторметил-2-фенил-1,1а-дигидроазирино[1,2-а]хиноксалин [22, 176].

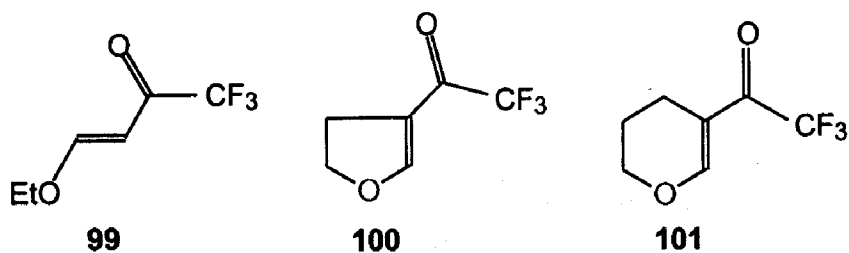


Значительное число работ посвящено использованию для синтеза гетероциклических соединений с одной трифторметильной группой 4-этокси-1,1,1-трифтор-3-бутен-2-она **99** и β -алкоксизамещенных енонов **100** [177].

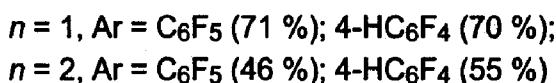
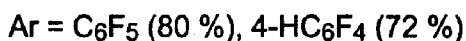
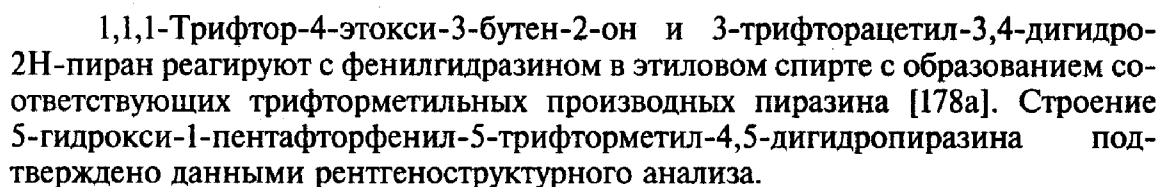
Использование β -алкил- β -метоксивинилтрифторметилкетонов позволяет получать различные гетероциклические соединения с CF_3 -группой [177]. Так, осуществлена циклоконденсация с гидроксиламином, семикарбазидом, тиосемикарбазидом, фенилгидразином и мочевиной.



β -Алкоксивинилгалометилкетоны и β -дикетоны являются промежуточными продуктами в синтезе 5-, 6- и 7-членных гетероциклов [177a]. α,β -Ненасыщенные кетоны с CF_3 -группой представляют интерес в качестве реагентов в синтезе разнообразных гетероциклических соединений [177б, 178]. В основном используют 4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-енон, 5-трифторацетил-3,4-дигидро-2H-пиран и 4-трифторацетил-2,3-дигидрофуран.



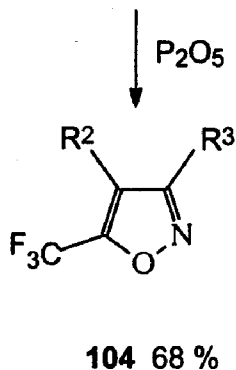
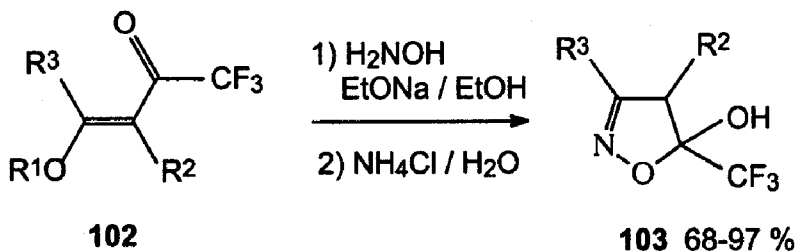
Так, показано [178a-в], что 4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-енон является удобным реагентом для получения пиримидинов с CF_3 -группой.



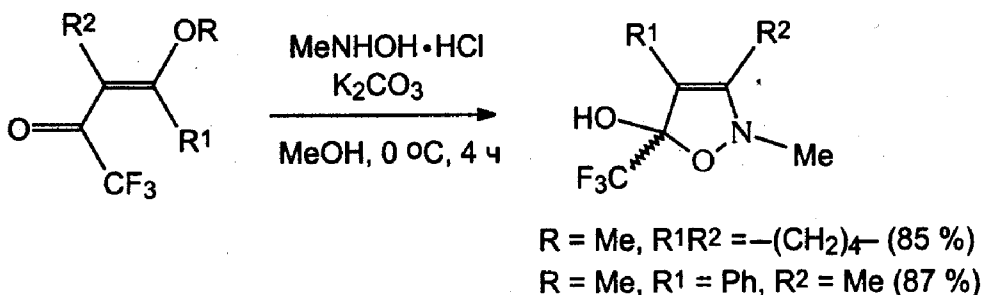
Циклоконденсация (3+2) соединений типа **99** с гидразином, метилгидразином приводит к образованию производных пиразола [179].



Взаимодействие соединения **102** с гидроксиламином приводит к образованию изоксазолинов **103** [180–184], которые дегидратируются под действием P_2O_5 или концентрированной серной кислоты, давая изоксазолы **104** [185, 186].

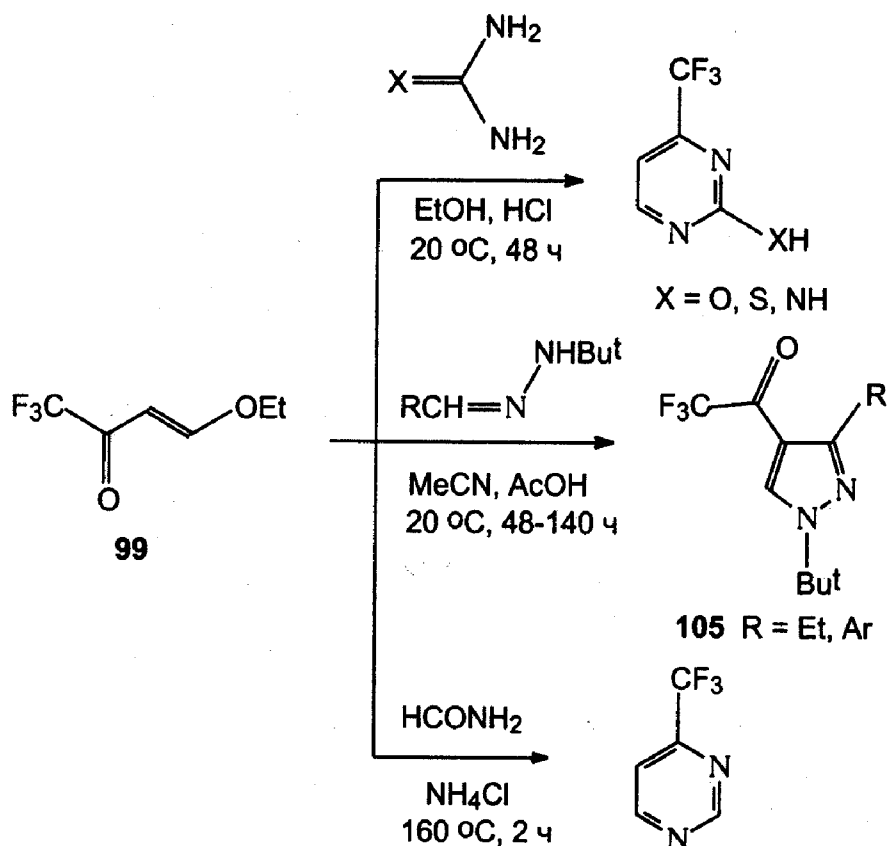


В случае реакций с солянокислым N-метилгидроксиламином образуется производное 3-изоксазолина [1836].

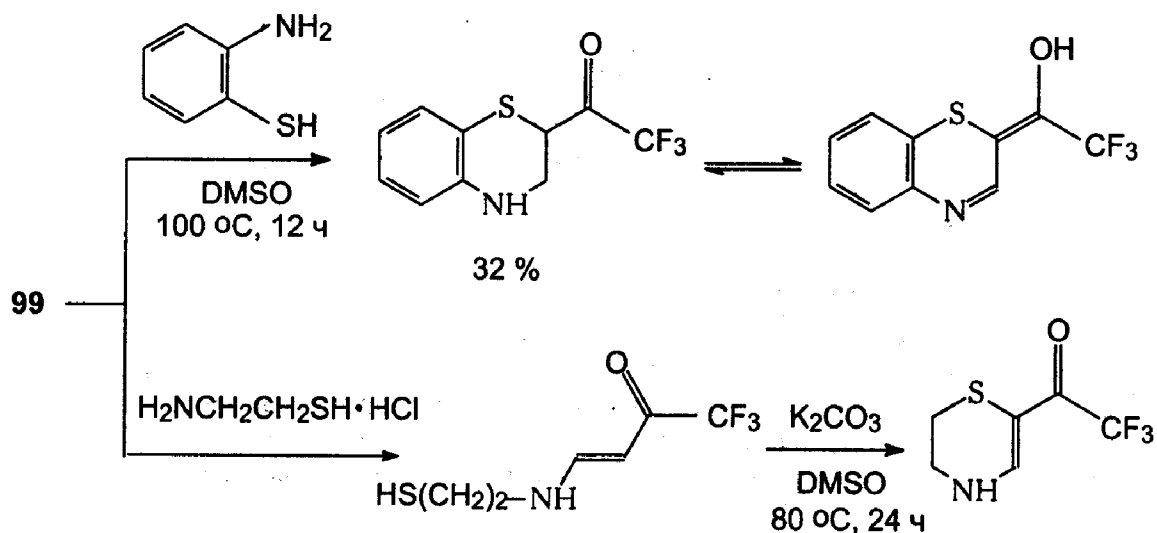


Проведение реакции в среде, близкой к нейтральной (в присутствии ацетата натрия), приводит к образованию смеси соединений — оксима и изоксазолина. В основной среде получаются исключительно производные изоксазолина.

Реакции соединения **99** с *трет*-бутилгидразонами альдегидов приводят к образованию 4-трифторацетилпиразолов **105** [187], с формамидом в присутствии NH_4Cl , с соединениями ряда мочевины [188] и с изотиоурониевыми солями [189] — к образованию трифторметилпиримидинов.



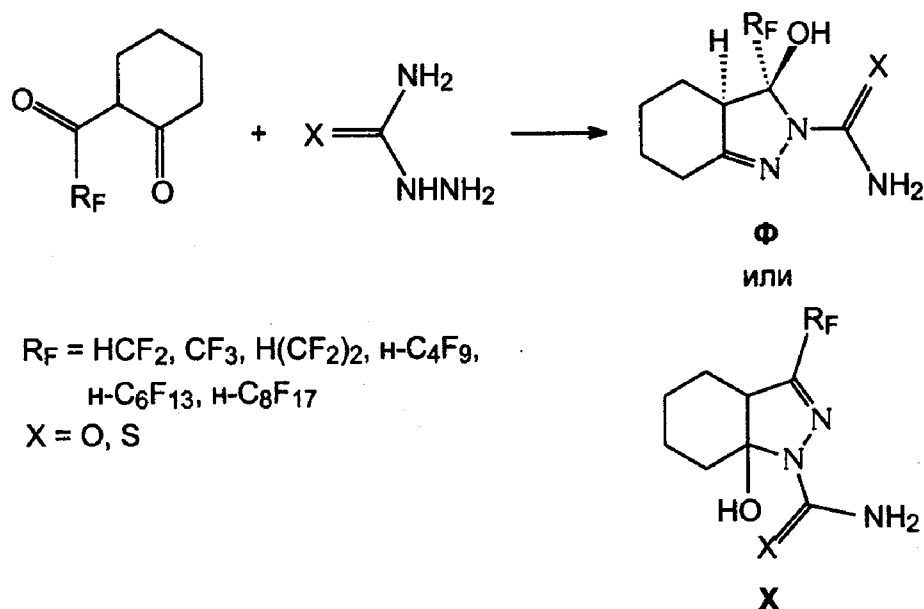
Взаимодействие с бинуклеофилами ароматического ряда приводит к образованию бициклических гетероциклов [178г]. Так, взаимодействие соединения **99** с 2-аминотиофенолом дает 2-трифторацетил-4Н-1,4-бензотиазин, структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, а с солянокислым тиоэтаноломином — 2-трифторацетил-4Н-1,4-тиазин.



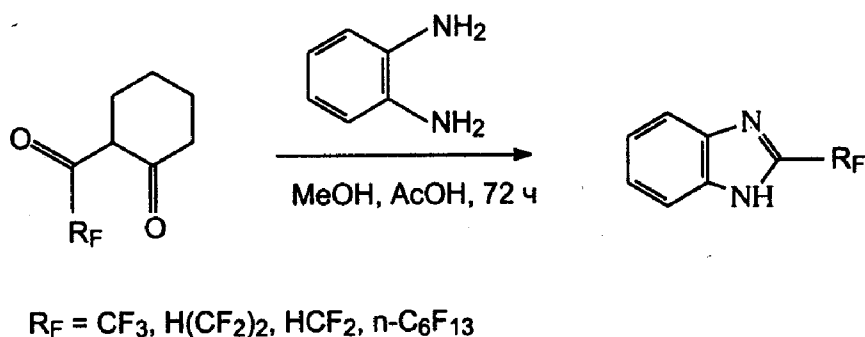
В случае взаимодействия с 2-аминофенолом даже при 120 °С в диметилсульфоксиде реакция не идет.

Реакция с солянокислым гуанидином в *трет*-бутиловом спирте в присутствии KOCMe_3 дает 6-трифторметил-2-амино-4-гидроксиимидин (выход 49 %) [178e].

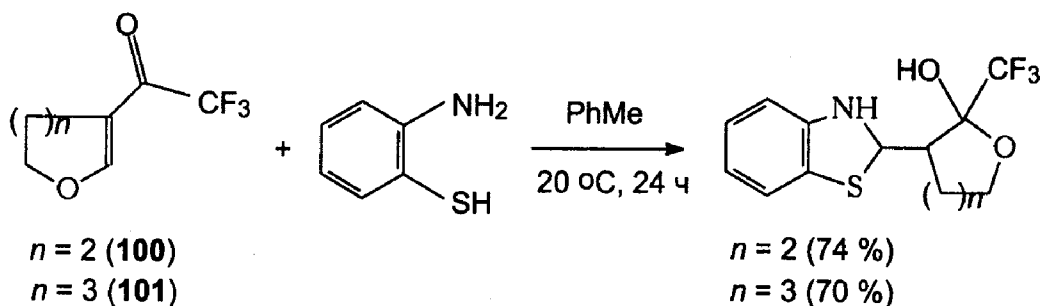
Семикарбазид и его производные, тиосемикарбазид при реакции с 2-полифтораилциклогексанонами дает исключительно гидроксиимидины [190]. Выбор между возможными формами **Ф** и **Х** сделан на основании рентгеноспектрального исследования (для производного с заместителем $n\text{-C}_6\text{F}_{13}$).



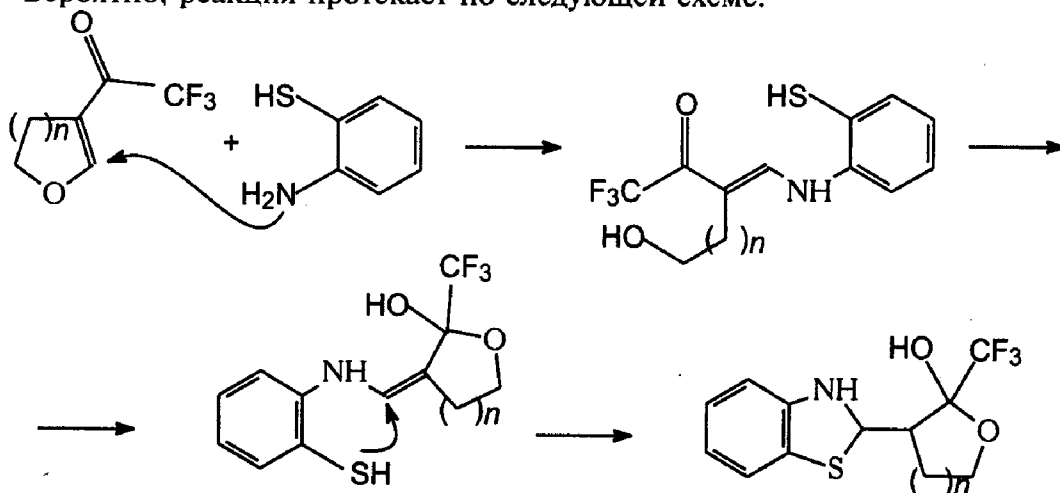
При взаимодействии полифторалкилциклогексанонов с *орто*-фенилендиаминном наблюдается образование 2-полифторалкилбензимидазолов [191a].



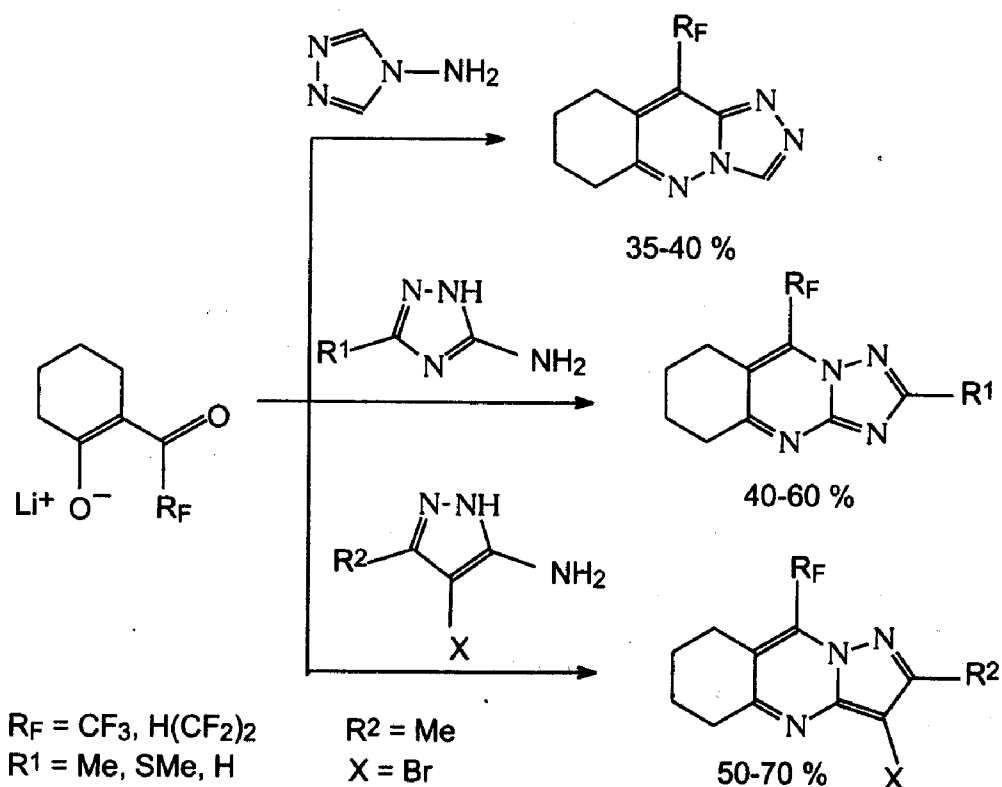
Соединения **100** и **101** реагируют с 2-аминотиофенолом с образованием 3-(2-2,3-2Н-бензотиазолил)-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ола и 3-(2-2,3-2Н-бензотиазолил)-2-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ола соответственно. Структура последнего соединения подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [178г].



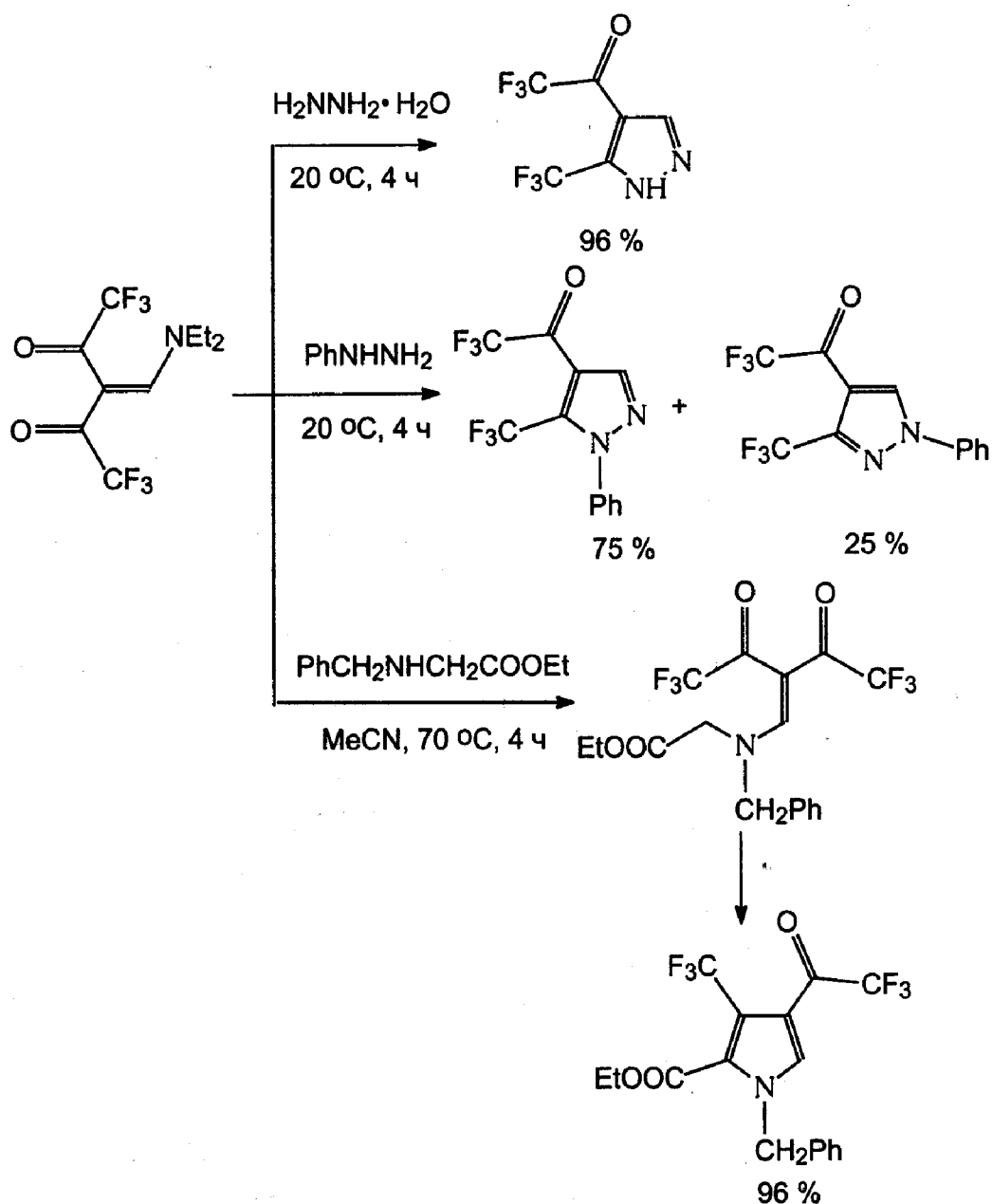
Вероятно, реакция протекает по следующей схеме:



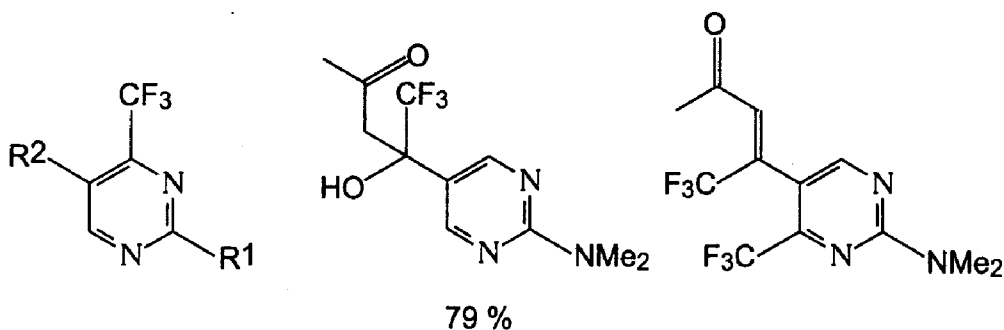
Взаимодействие 4-амино-1,2,4-триазолов и литиевой соли 2-полифтор-ациклоалканонов приводит к образованию полициклических азотсодержащих гетероциклов с полифторалкильным заместителем [1916].



Показаны возможности синтеза пятичленных азотсодержащих гетероциклов на основе N,N-диэтиламинометил-1,1,1,5,5,5-гексафторацетил-ацетона [192].



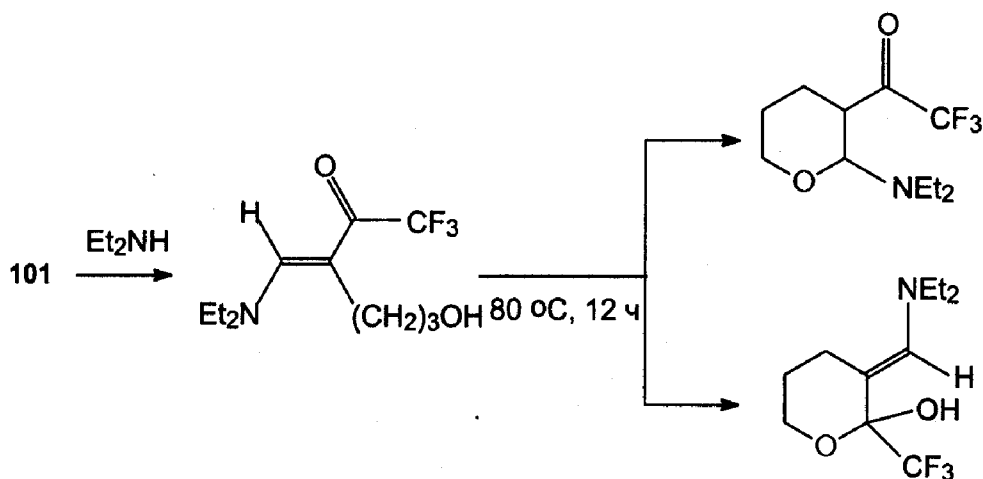
Взаимодействие N,N-диэтиламинометил-1,1,1,5,5,5-гексафторацетил-ацетона и производных мочевины приводит к образованию производных пири-мидина [192].



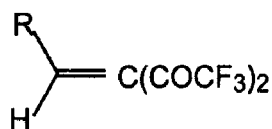
R1	R2	Выход, %
NMe ₂	COCF ₃	85
NMe ₂	COOH	
NMe ₂	COOMe	85
NMe ₂	COCF ₃	
OMe	COCF ₃	65

4-Алкил(арил)-1,1,1-трифтор-4-метоксиалк-3-ен-2-он реагирует с бикарбонатом амингуанидина с образованием 6-алкил(арил)-2[3-алкил(арил)-5-трифторметил-5-гидрокси-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил]-4-трифторметил-пиримидина, который далее действием концентрированной серной кислоты в хлористом метиле превращен в 6-алкил(арил)-2[3-алкил(арил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-1-ил]-4-трифторпиримидин [192a].

Нагревание соединения **101** с диэтиламиноом приводит к смеси двух продуктов, одним из которых является производное пирана [193].

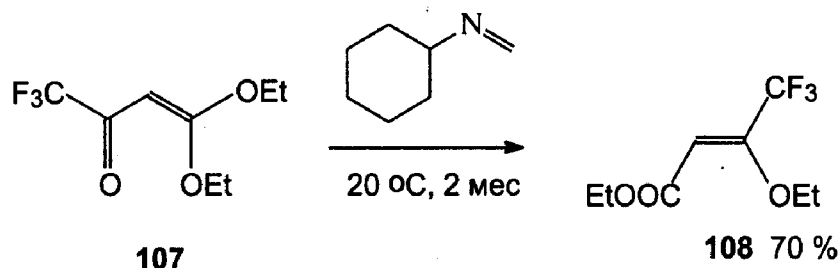
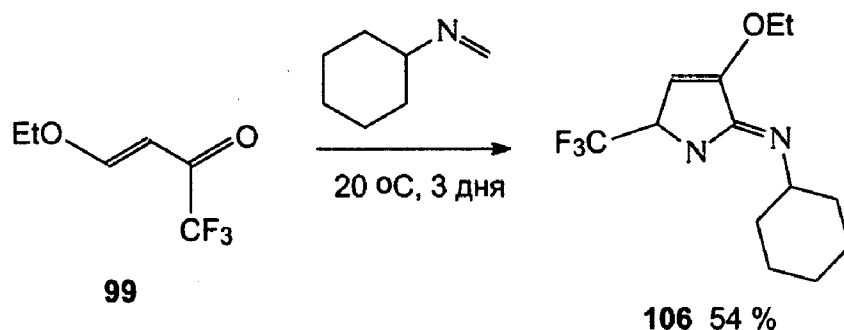


Если при кратной связи находится ариламиногруппа, то нагревание такого соединения с TiCl_4 приводит к образованию шестичленных гетероциклических соединений [192].

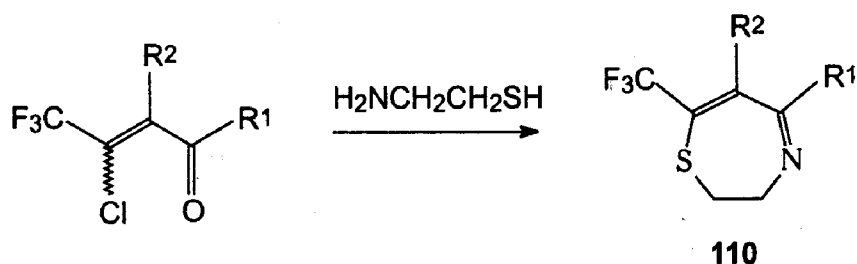
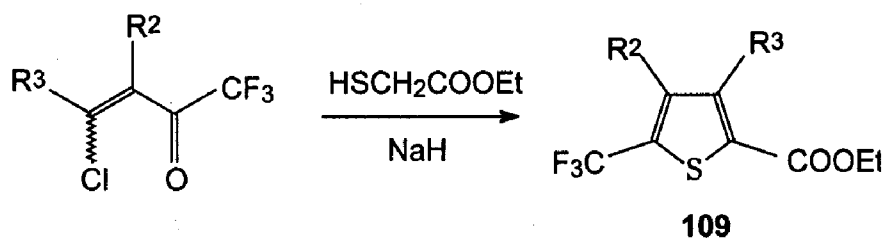


R	Гетероцикл	Выход, %
PhNH		96
		90
		60
		100

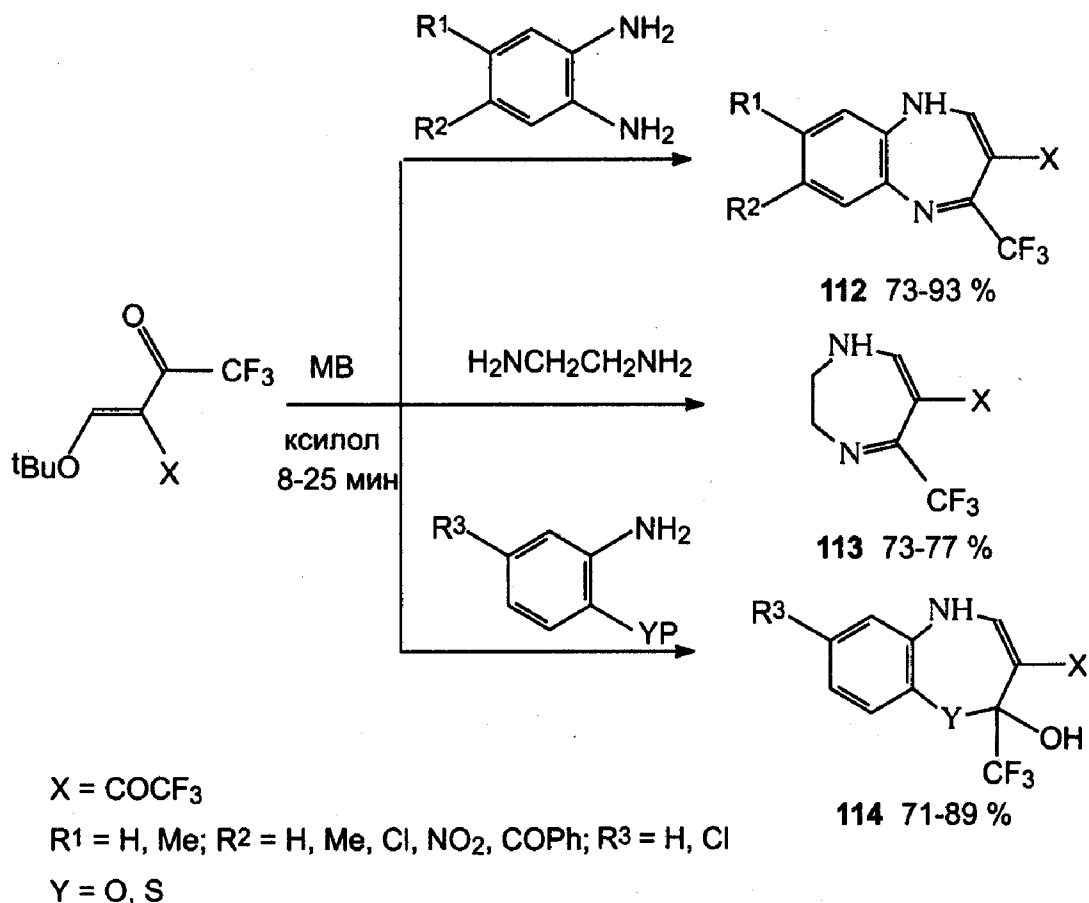
β -Этоксивинилтрифторметилкетон реагирует с циклогексилизотиоцианидами с образованием производного 2,5-дигидрофурана **106**, тогда как β,β -диэтоксивинилтрифторметилкетон **107** в тех же условиях изомеризуется в эфир **108** [194].



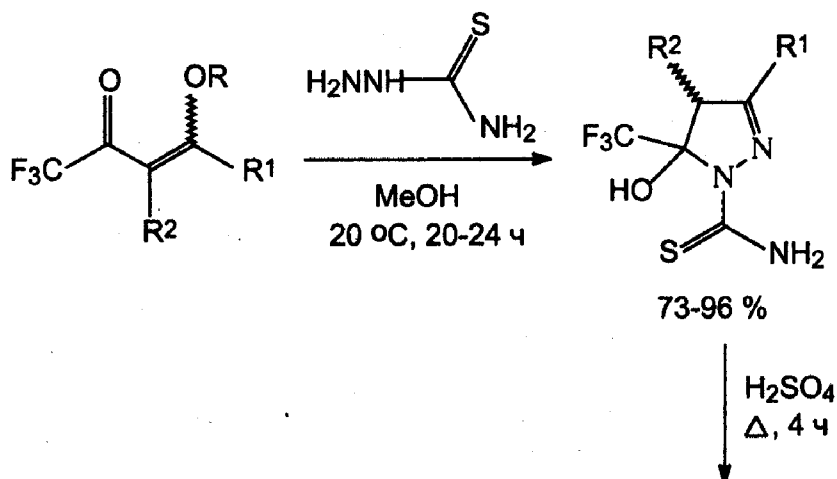
Реакции с тиацетатом и 2-тиолэтиленамином дают производные тиазола **109** и тиазепина **110** соответственно [195].

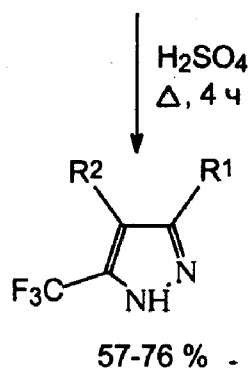


Реакция бутоксизамещенного (трифторметил)енона **111** с 1,2-диаминами (*орто*-фенилендиамином, 1,2-этилендиамином) приводит к 1,5-диазепинам **112** и **113**, а взаимодействие с *орто*-аминофенолом или *орто*-аминотиофенолом — к 1,5-оксазепинам или 1,5-тиазепинам **114** соответственно [91, 196]. Хорошие результаты получены при использовании микроволнового облучения (МВ). В то же время, если проводить конденсацию в кипящем ксилоле, то наблюдается образование смеси продуктов.



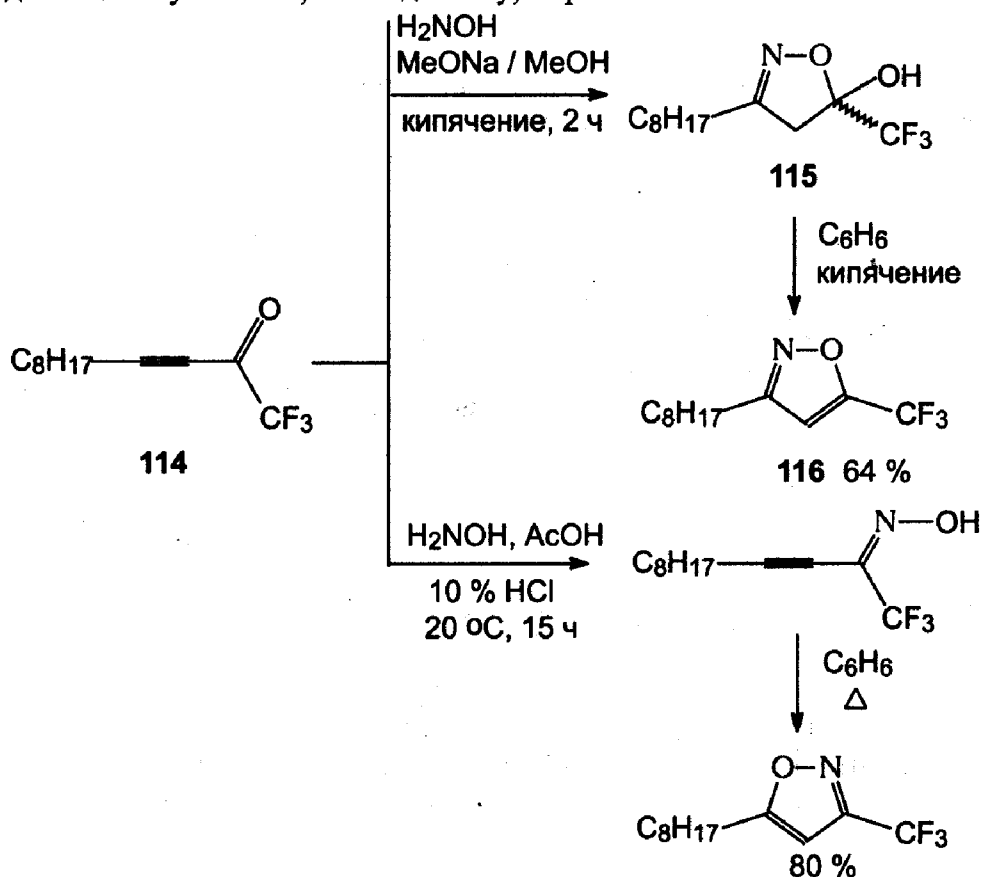
β -Алкоксивинилтрифторметилкетоны и β -арил- β -метоксивинилтрифторметилкетоны, получаемые из соответствующих диметилацеталей ацетофенона с ангидридом трифторуксусной кислоты, циклоконденсируются с тиосемикарбазидом и семикарбазидом, давая новые 5-(1-тиосемикарбазидо)-2-пиразолин-1-тиокарбоксамид и 2-пиразолин-1-карбоксамид соответственно [93]. При кипячении с серной кислотой выделены 3-арил(алкил)-5-трифторметил-1Н-пиразолы [197].



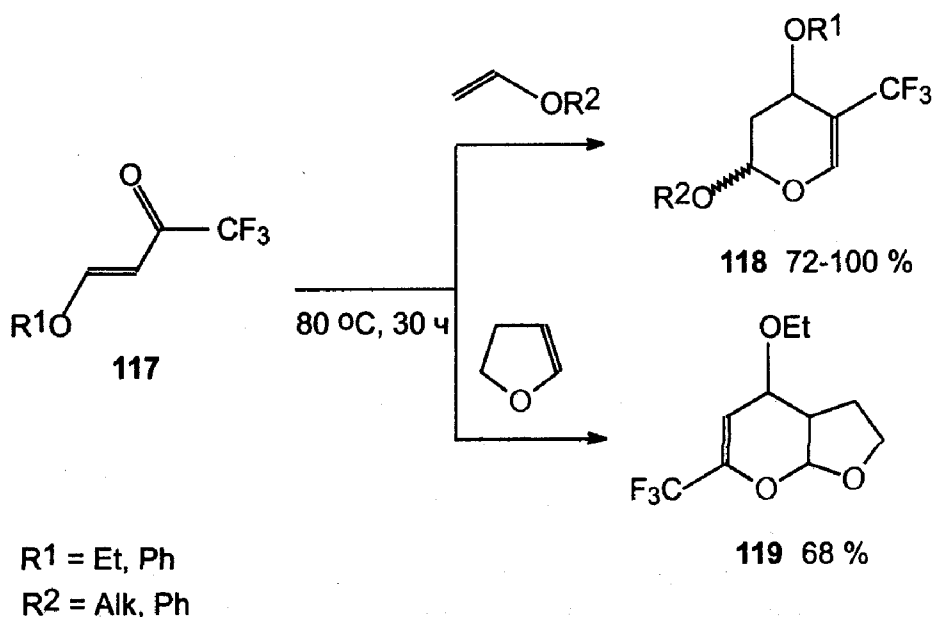


R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	H	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄
R ²	H	H	Me	H	H	H	H

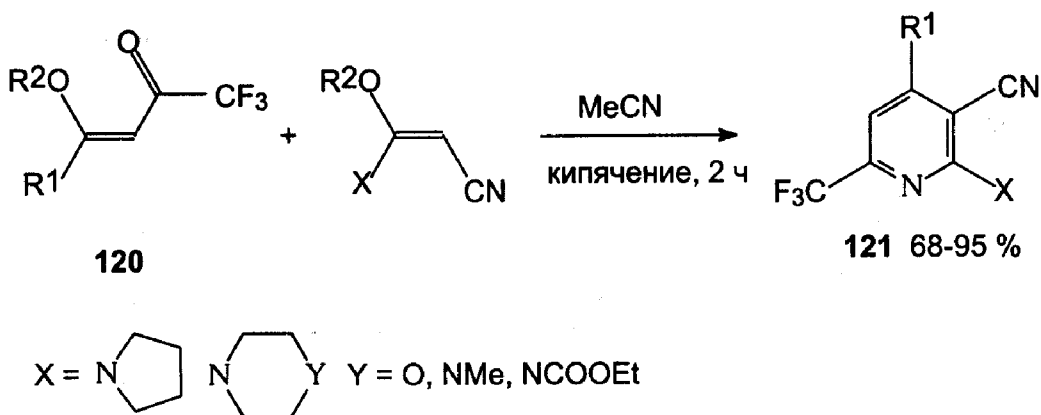
Изоксазолины и изоксазолы с хорошим выходом получены при взаимодействии ацетиленовых кетонов **114** с гидроксиламином, причем регионаправленность реакции зависит от условий ее проведения. Так, из кетона **114** и гидроксиламина в щелочной среде получается изоксазолин **115**, дегидратация которого при нагревании в бензоле приводит к соответствующему изоксазолу **116** [185]. В кислой среде первоначально образуется оксим, циклизация которого при кипячении в бензоле приводит к изоксазолу, изомерному изоксазолу **116**. По-видимому, в этом случае возможность ароматизации оказывает решающее влияние на направление реакции. Если ароматизация невозможна, то наиболее выгодно в этих условиях, по-видимому, образование оксима.



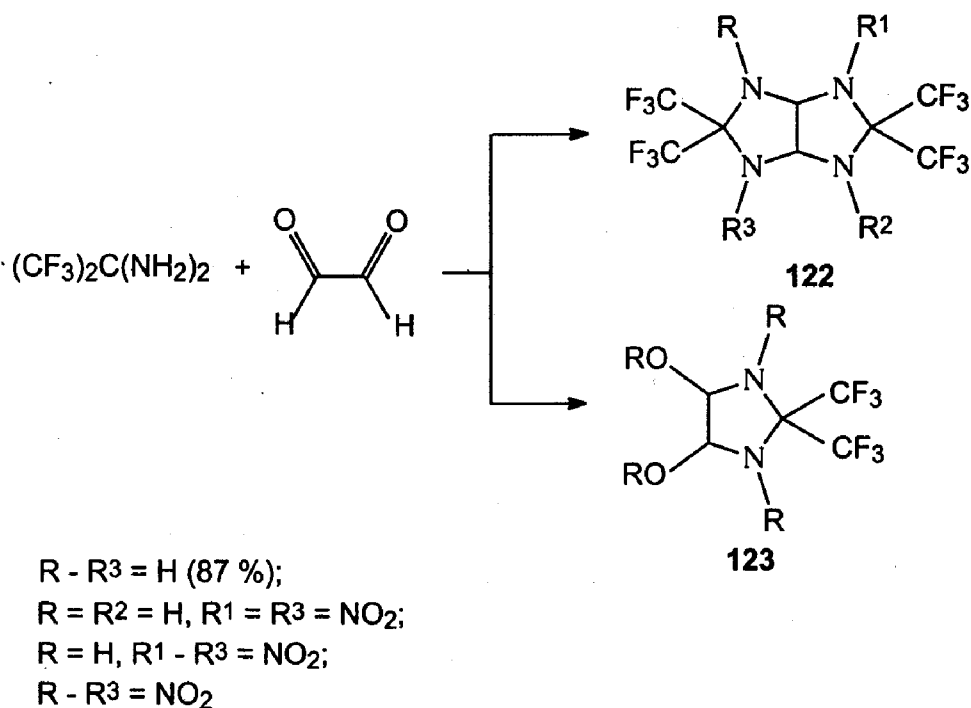
β -Этоксифеноксизамещенные еноны **117** являются эффективными гетеродиенами и в обратной реакции Дильса—Альдера реагируют с виниловыми эфирами, давая 3,4-дигидро-2H-пираны **118**, а с дигидрофураном — производное **119** [198].



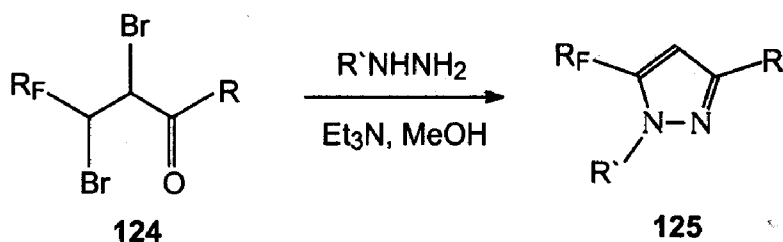
Взаимодействие β -алкоксизамещенных енонов **120** с енаминонитрилами протекает с образованием производных пиридина, содержащих группу CF₃, **121** [199].



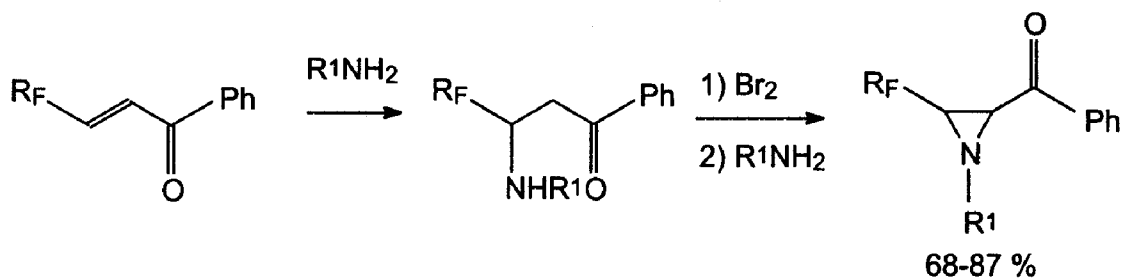
Реакция 2,2-диаминогексафторпропана с эквимольным количеством глиоксала приводит к образованию *цис*-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октана **122**, тогда как с избытком глиоксала получается производное имидазолидина **123** [200].



α,β -Дибромкетоны **124** реагируют с гидразинами в присутствии триэтиламина в метиловом спирте с образованием фторсодержащих пиразолов **125** [175, 201–203].



Универсальные и эффективные методы синтеза 3-фторалкил-2-азириди-нилкетона на основе фторсодержащих α,β -енонов разработали авторы работы [201].



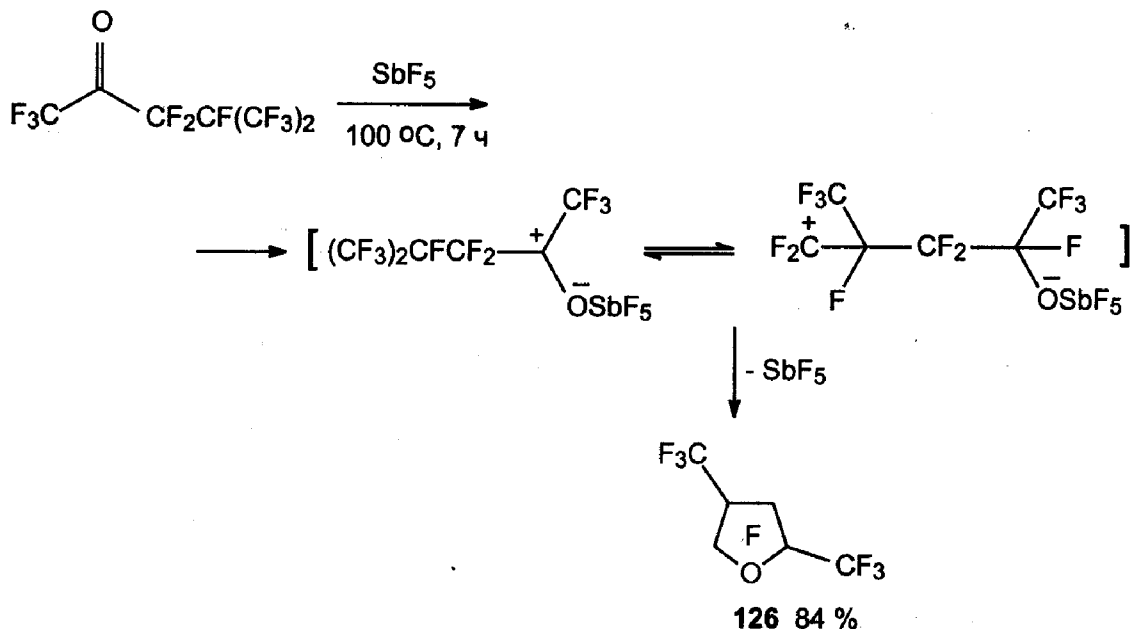
$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3, \text{C}_6\text{F}_{13}, \text{C}_8\text{F}_{17}, \text{H}(\text{CF}_2)_4, \text{H}(\text{CF}_2)_6$

$\text{R}^1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}, (\text{CH}_2)_2\text{OH}, \text{C}_4\text{H}_9, \text{H}, \text{Me}$

Оказалось, что более универсальным методом синтеза, позволяющим в широких пределах варьировать заместители у атома азота азиридинового цикла, является реакция α -бром- α,β -енонов с аммиаком или аминами [201].

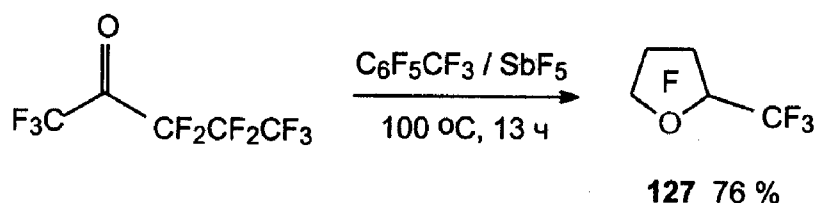
3.4. Методы синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений с использованием реакции внутримолекулярных циклизаций, осуществляемые в среде пятифтористой сурьмы

В ряду ненасыщенных перфторированных соединений связь C–F чрезвычайно прочна. Вместе с тем стали появляться факты, в соответствии с которыми группа CF_3 в составе ненасыщенной фторуглеродной цепи перфторированных алифатических соединений участвует в образовании новых химических связей. Это обстоятельство впервые было обнаружено в работах Л.С. Германа с сотрудниками [204–206]. Они показали, что при соблюдении определенных условий — наличия в молекуле фрагментов, способных к генерации вторичных ионов карбения и мощного электрофильного катализатора SbF_5 , — группа CF_3 в остоле насыщенного перфторированного алифатического соединения может выступать в роли функциональной группы, вовлекаясь в реакции электрофильного перфторалкилирования. Эта особенность использована для разработки методологии синтеза перфторированных кислородсодержащих гетероциклических соединений, исходя из кетонов, β -дикетонов, α -окисей олефинов. Эти реакции осуществляются с участием концевой группы CF_3 и атома кислорода карбонильной группы на другом конце молекулы, когда формирующая цикл цепь содержит пять атомов углерода [206, 207]. Так, при нагревании перфтор-4-метилпентан-2-она в среде SbF_5 с высоким выходом образуется перфтор-2,4-диметилноксолан 126.



Предполагаемая авторами схема реакции включает в себя координацию SbF_5 (или перфторбензильного катиона) по атому кислорода карбонильной группы, изомеризацию первоначально генерируемого вторичного иона карбения в первичный в результате миграции атома фтора с последующей фиксацией карбокатионного центра нуклеофильным фрагментом молекулы атомом кислорода. Движущей силой изомеризации, очевидно, является переход от вторичного карбокатиона, на который оказывают дестабилизирующее влияние две электроноакцепторные фторалкильные группы, к более стабильному первичному иону карбения за счет взаимодействия вакантной p -орбитали атома углерода с неподеленными электронными парами геминальных атомов фтора.

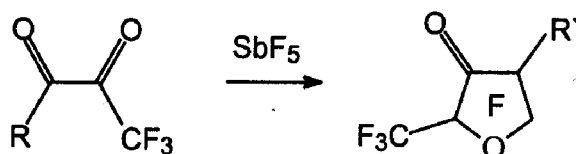
Природа катализатора играет важную роль и в этих процессах. Так, циклизация перфторпентан-2-она в SbF_5 приводит к перфтор-2-метилоксолану **127** с выходом 2–3 %, тогда как применение системы $\text{SbF}_5\text{—C}_6\text{F}_5\text{CF}_3$ повышает выход целевого продукта реакции до 76 %.



Следует отметить, что в тех случаях, когда структура исходного кетона не позволяет получать оксолановый цикл, реакцию не удастся осуществить. Так, нагревание в SbF_5 (150–170 °С, 20–30 ч) перфтор-2-метилпентан-3-она, перфтор-2,6,6-триметилгептан-3-она и перфтороктан-2-она не завершается построением гетероцикла.

Тем не менее в ряду насыщенных перфторированных кислородсодержащих соединений подобного рода циклизации под действием таких сильных кислот Льюиса, как карбокатион или SbF_5 , носят общий характер. При реакции электрофильной циклизации перфторированных кетонов возможно образование либо перфторированных оксетанов, либо перфторированных оксоланов. В действительности единственными продуктами данной реакции являются оксоланы. Авторы [206, 207] делают вывод, что электрофильная циклизация перфторированных насыщенных алифатических кетонов в данных условиях осуществляется с неперменным участием группы CF_3 и лишь в тех случаях, которые приводят к образованию пятичленных циклов.

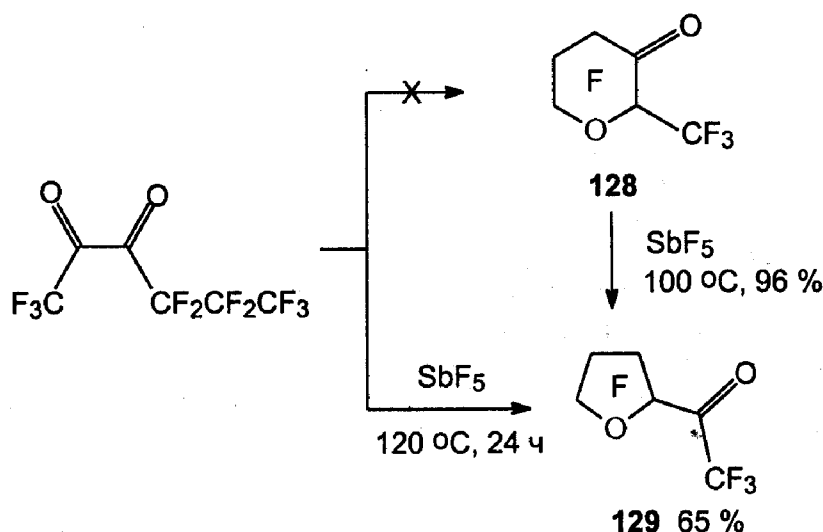
Тенденция к образованию пятичленных циклов особенно ярко проявляется при внутримолекулярной электрофильной циклизации перфторированных α -дикетонов в присутствии SbF_5 . Так, перфторированные α -дикетоны типа $\text{R}_\text{F}\text{C(O)C(O)CF}_3$ при нагревании в SbF_5 дают замещенные перфтороксоланы-3-оны или 2-трифторметилацетилперфтороксолан ($\text{R}_\text{F} = \text{C}_3\text{F}_7$).



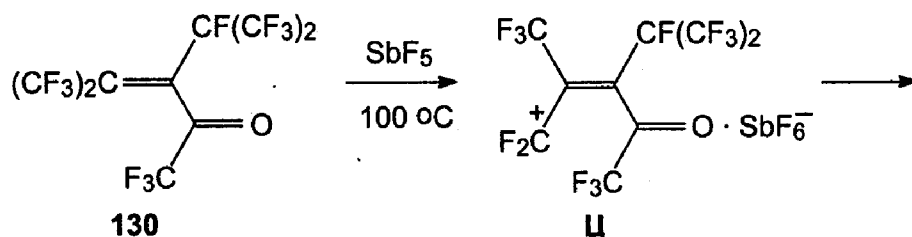
R	R'	Условия реакции	Выход, %
C ₂ F ₅	F ₂	150 °C, 8 ч	83
CF(CF ₃) ₂	FCF ₃	70 °C, 6 ч	81
C(CF ₃) ₃	(CF ₃) ₂	100 °C, 9 ч	80

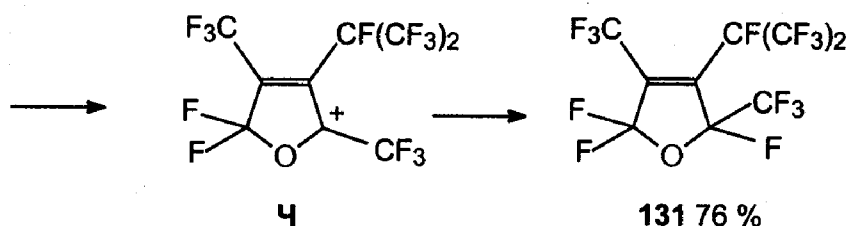
Структура исходных α-дикетонров предполагает возможность образования циклов с различным числом атомов (4,5,6-членных). Однако наблюдается четкая закономерность: формируется 5-членный цикл из карбонильного атома кислорода и группировки с необходимым числом линейных атомов углерода с участием концевой группы CF₃. В зависимости от строения перфторалкильного радикала карбонильная группа, не участвующая в циклизации, оказывается либо в цикле (оксоланы), либо вне его (ацилоксоланы). Если это правило нарушается, циклизация не происходит. Например, в сопоставимых условиях (150 °C, 16 ч) вести циклизацию перфторокта-2,3-диона не удастся, а в более жестких условиях наблюдается его заметная деструкция.

Дополнительной иллюстрацией более высокой термодинамической стабильности соединений оксолановой структуры является изомеризация перфтор-2-метилоксан-3-она **128** (гипотетического продукта циклизации перфторгекса-2,3-диона) в перфтор-2-ацилоксолан **129**.

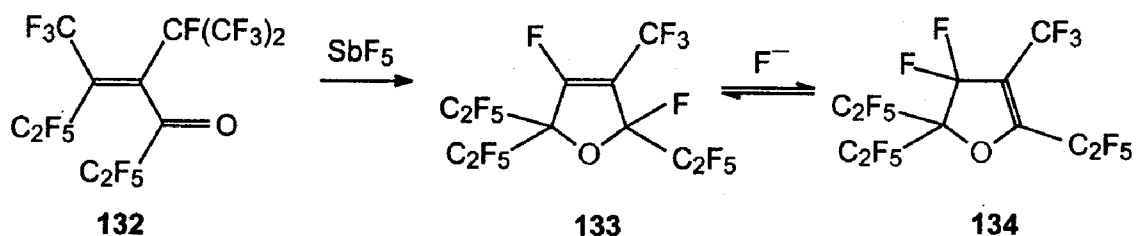


Если при двойной связи находится карбонильная группа, то при действии SbF₅ образуется пятичленный гетероцикл. Так, нагревание перфтор-3-изопропил-4-метилмерт-3-ен-2-она **130** (соотношение конформеров по данным ЯМР ¹⁹F при -20 °C составляет 1 : 6) в SbF₅ при 100 °C сопровождается процессом циклизации по электрофильному механизму и образованием перфтор-3-изопропил-2,4-диметил-2,5-дигидрофурана **131** [207, 208].

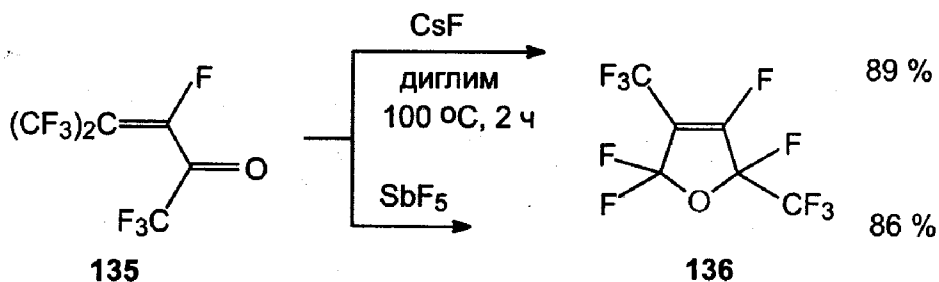




Необходимым условием для этого является наличие у винилкетона трифтомметильной группы в β -положении к карбонильной группе. Реакция, очевидно, начинается с отщепления аниона фтора, а возникающий катион II внутримолекулярно атакует атом кислорода карбонильной группы с образованием циклического катиона Ч, который при стабилизации фторид-ионом превращается в соединение 131. Аналогично нагревание перфтор-4,6-диметил-гепт-4-ен-3-она 132 в SbF_5 приводит к образованию перфтор-2,2,4-триметил-5-этил-2,5-дигидрофурана 133, который далее превращается в термодинамически более стабильный перфтор-2-этил-3,5,5-триметил-4,5-дигидрофуран 134.

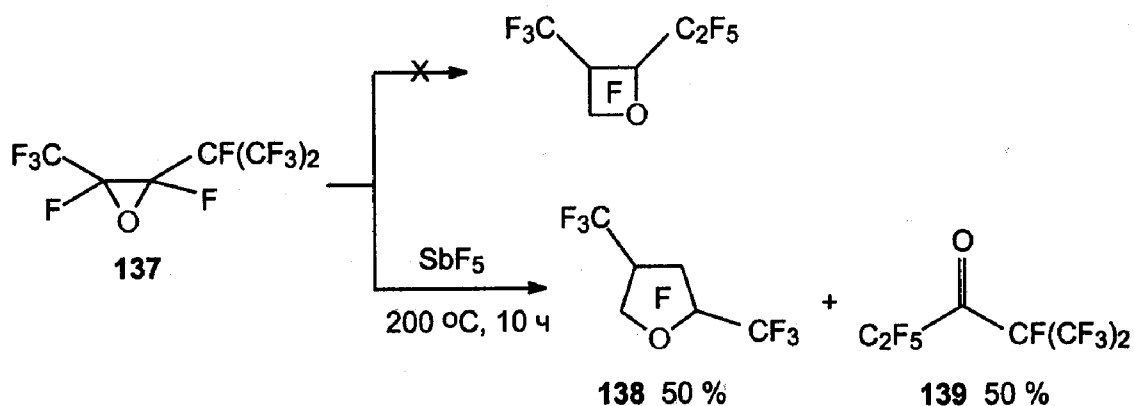


Между тем перфтор-4-метилпент-3-ен-2-он 135, не образующий устойчивых енолятов, под действием фторида цезия циклизуется в перфтор-2,4-диметил-2,5-дигидрофуран 136. Аналогично этому данное соединение под действием SbF_5 циклизуется в 2,5-дигидрофуран [204].

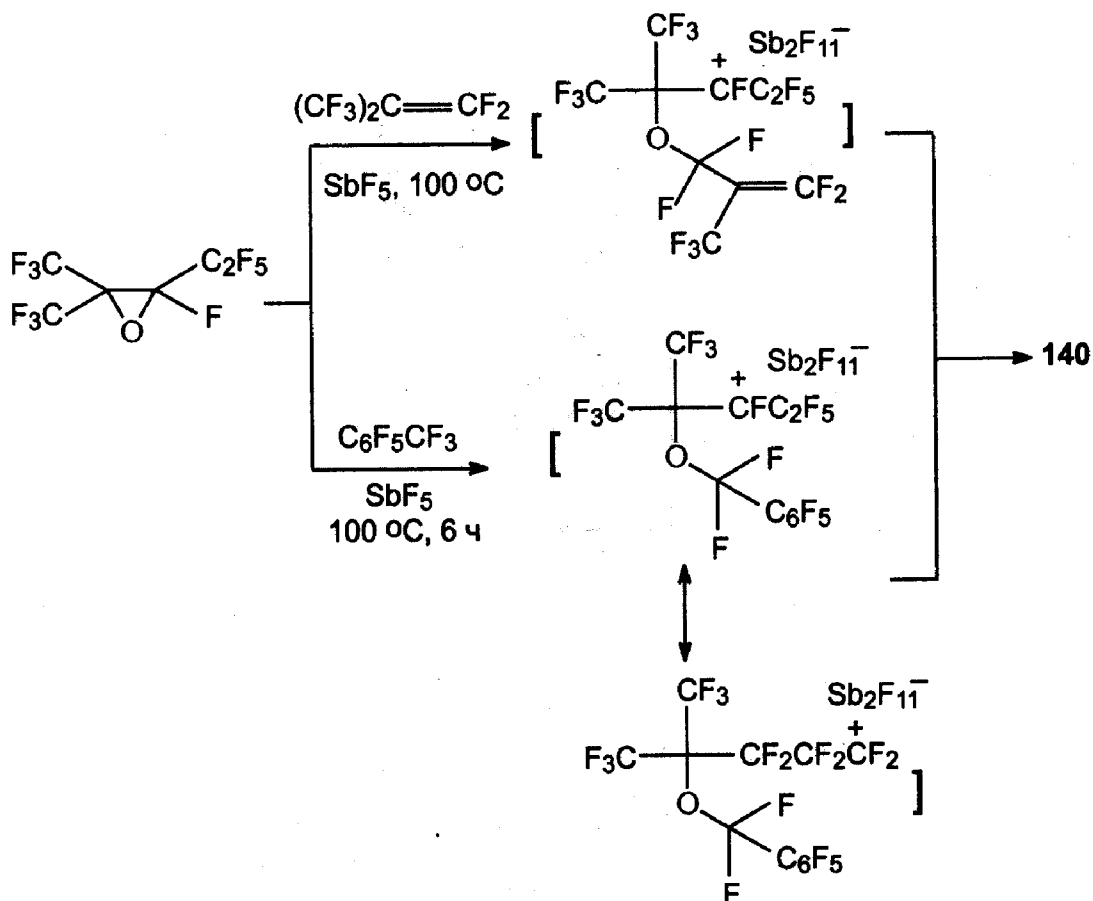


Вследствие раскрытия эпоксидного цикла под действием SbF_5 , HF-SbF_5 в зависимости от строения α -окисей и применяемого электрофила образуются либо соответствующие перфторированные третичные спирты, либо перфторкетоны. Поэтому возможно превращение α -окисей в соответствующий перфторированный оксолан 137 [208, 209]. Например, нагревание окиси перфтор-2-метилпент-3-ена в SbF_5 приводит к смеси перфтор-2,4-диметилоксолана 138 и перфторэтилизопропилкетона 139 (1 : 1).

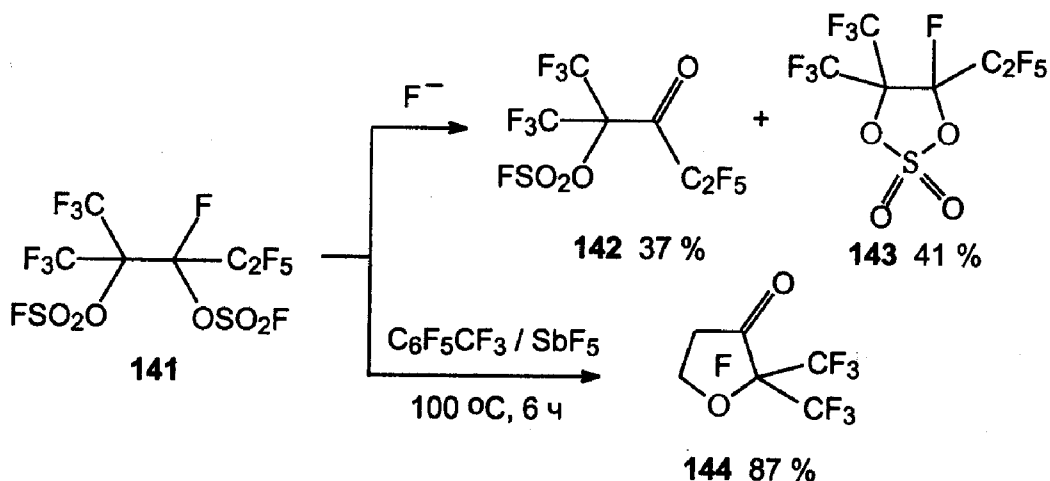
Для α -окисей возможны два пути изомеризации — либо в оксетан, либо в оксолан. Однако оказалось, что реализуется только путь, приводящий к образованию замещенных перфтороксоланов.



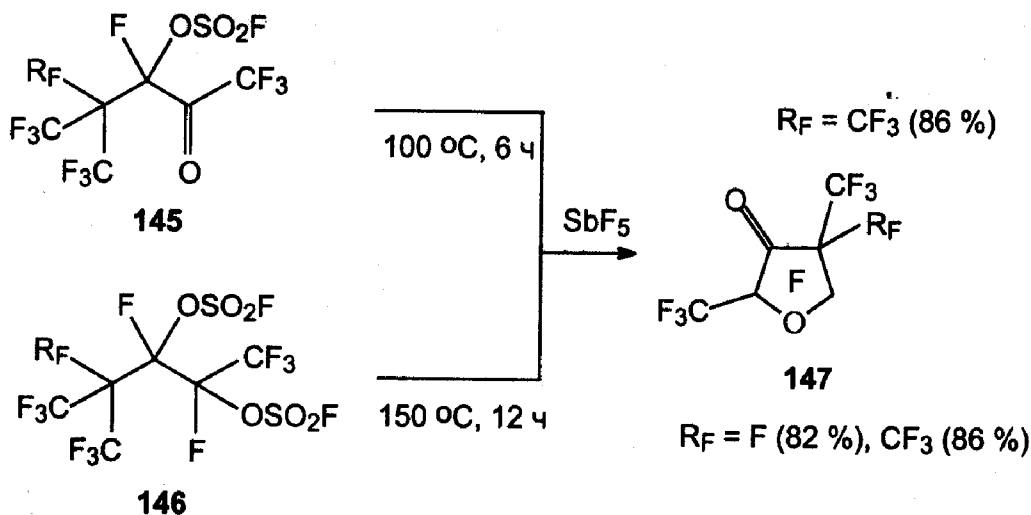
В реакцию вступают и другие окиси перфторолефинов. Так, при взаимодействии окиси перфтор-2-метил-2-пентена с октафторизобутиленом в присутствии SbF_5 получается перфтор-2,2-диметил-оксолан **140** (выход 15 %). Аналогичный результат получен при нагревании этой окиси с каталитическим количеством октафтортолуола в присутствии SbF_5 (выход 85 %). В то же время отсутствие октафтортолуола или окиси октафторизобутилена даже при нагревании до $300\text{ }^\circ\text{C}$ не дает соединения **140**.



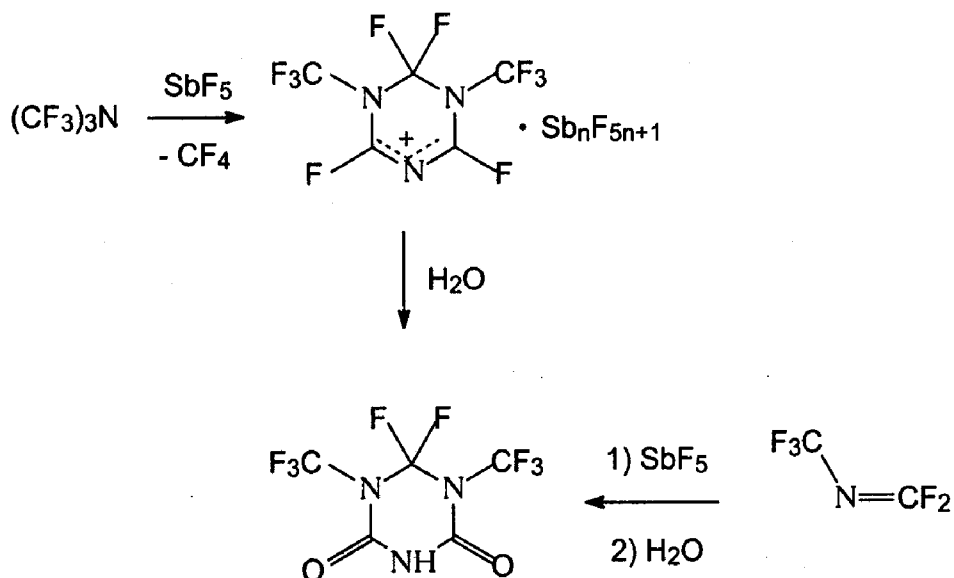
В эту реакцию могут вступать и ряд других кислородсодержащих производных. Например, вицинальные бис(фторсульфато)перфторалканы **141** под действием фторид-иона (из SbF_5) подвергаются парциальному расщеплению, давая в качестве основных продуктов реакции α -фторсульфатоперфторкетон **142** и изомерный ему циклический перфторалкенсульфат **143** [210, 211]. Длительное нагревание соединения с SbF_5 приводит к образованию α -дикетонов [212]. В то же время в присутствии перфторбензильного катиона получается соответствующий оксолан **144**.



Показано [212], что некоторые бис(фторсульфато)перфторалканы **145** и кетофторсульфатоперфторалканы **146** при нагревании в растворах SbF_5 дают соответствующие перфтороксолоны **147** с высоким выходом. Легко видеть, что формирование цикла в этих соединениях произошло за счет разрыва связи $\text{C}-\text{F}$ в конце насыщенной фторуглеродной цепи.

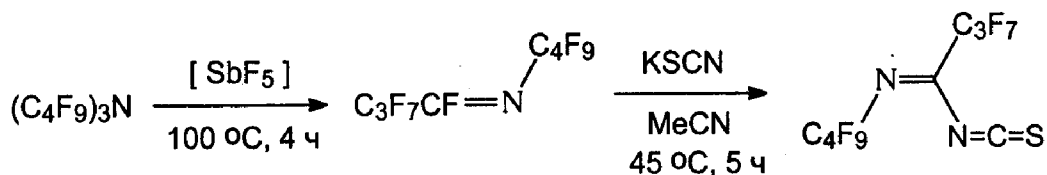


Авторы работы [213] показали, что при действии SbF_5 на перфторотриметил-амин происходит образование тетрафторметана и соли фторированного s-триа-зина, гидролиз которого дает 6,6-дифтор-1,5-бис(трифторметил)-[1,3,5]триа-зин-2,4-дион.



То же соединение получается электрофильной тримеризацией перфтор-2-азапропена под действием SbF_5 и последующим действием воды [214]. В силу этого первая реакция идет через дезалкилирование и образование перфтор-2-азапропена, который тримеризуется под действием SbF_5 .

При действии SbF_5 на перфтортриалкиламины линейного и циклического типа происходит расщепление по связи $\text{C}-\text{N}$ с образованием соответствующих перфторазаалкенов. Последние являются эффективными полупродуктами для получения разнообразных производных, поскольку атом фтора при связи $\text{C}=\text{N}$ чрезвычайно подвижен и при действии бинуклеофильных реагентов могут быть получены самые разнообразные гетероциклические соединения. Другой подход заключается в использовании производных, в частности содержащих группу $\text{N}=\text{C}=\text{S}$, которые легко получают при действии роданистого натрия на это соединение. Несколько примеров получения гетероциклических соединений нами приводятся в гл. 2.



Таким образом, найденные новые реакции внутримолекулярной циклизации перфторированных моно- и дикарбонильных соединений под действием сильных электрофилов показали возможность осуществления процессов с участием неактивированной группы CF_3 в ненасыщенной фторалифатической цепи. Подобные реакции не имеют аналогов в химии фторорганических соединений. Развитие этого подхода позволит в будущем получить новые данные по синтезу гетероциклических соединений и разработать нетривиально новые методы их синтеза.

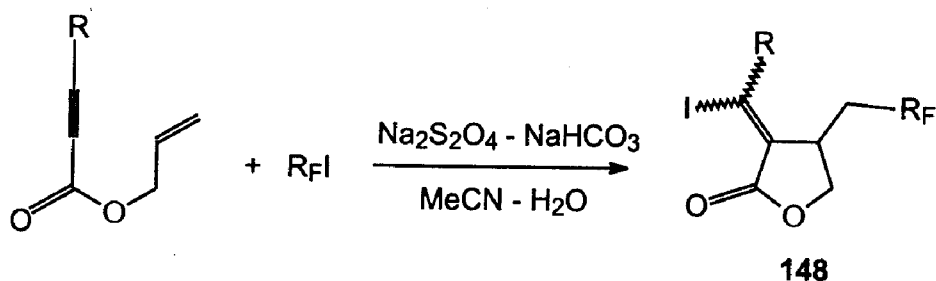
3.5. Новая стратегия в конструировании гетероциклов

Реакции, протекающие по свободно-радикальному механизму, все более и более широко используются в синтетической химии. Высокая стереоселективность некоторых из них вносит вклад в разнообразие синтетических преобразований, что делает их привлекательными в плане практического использования. В то же время они значительно ограничены, поскольку в основе многих таких процессов лежат в качестве исходных субстратов иодсодержащие системы. Тем не менее радикальная циклизация превратилась в известный прием конструирования как циклических систем, так и гетероциклических.

В большинстве реакций с участием радикальных промежуточных интермедиатов требовалось, чтобы радикальный предшественник и углеродный центр, по которому идет радикальная циклизация, были представлены в одном субстрате. Представляется, что более эффективным подходом может быть применение отдельно генерируемого радикала, который при действии на субстрат дает новый радикальный центр, ведущий последующую циклизацию. Именно в этом заключена новая стратегия построения гетероцикла.

При таком подходе в синтезе гетероциклических соединений, содержащих атомы фтора, могут реализовываться два варианта. Первый — когда перфторированная алкильная группа вводится вместе с радикалом в исходный субстрат, второй — когда такая группа уже находится в субстрате, а новый радикал генерируется по ненасыщенной группировке. Рассмотрены лишь несколько примеров таких реакций.

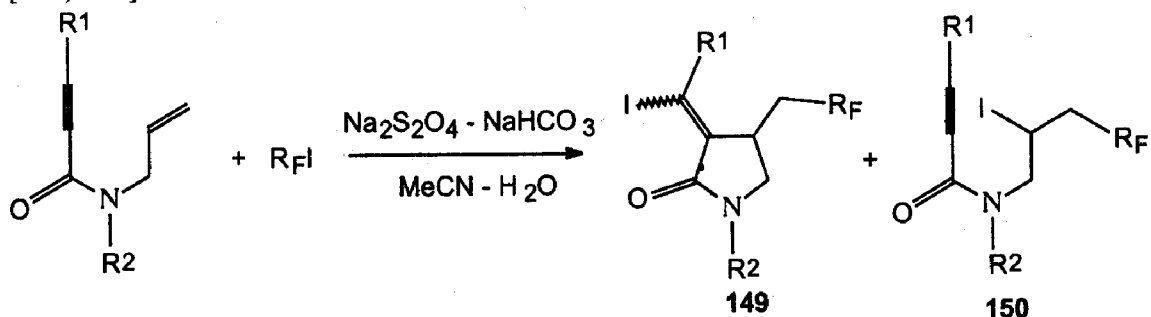
Так, в качестве источников перфторалкильных радикалов были использованы доступные перфторалкилиодиды. Под действием облучения, температуры или катализатора в перфторалкилиодиде гомолитически разрывается связь C—I, что приводит при наличии в молекуле кратных связей к генерации нового радикального центра при действии перфторалкильного радикала. При наличии в молекуле двух кратных связей происходит не только присоединение фрагментов R_F и I по олефиновой связи, но и образование пятичленного гетероцикла типа 148 при высокой региоселективности процесса [215]. В данном случае стратегия заключается в генерации радикального центра иницированием разрыва связи C—I и последующей циклизации с участием этого центра и кратной связи как донора. Например, полифторалкилированный 3-иодалкилиден-2-(3H)-дигидрофуранон получается в результате генерации перфторалкильного радикала, иницируемой реакцией $R_F I$ с $Na_2S_2O_4$, и последующего формирования пятичленного гетероцикла. Процесс протекает с высокой региоселективностью [215].



R	R_F	Выход, %	E : Z
H	CF_3	44	32 : 68
H	$Cl(CF_2)_2$	47	60 : 40

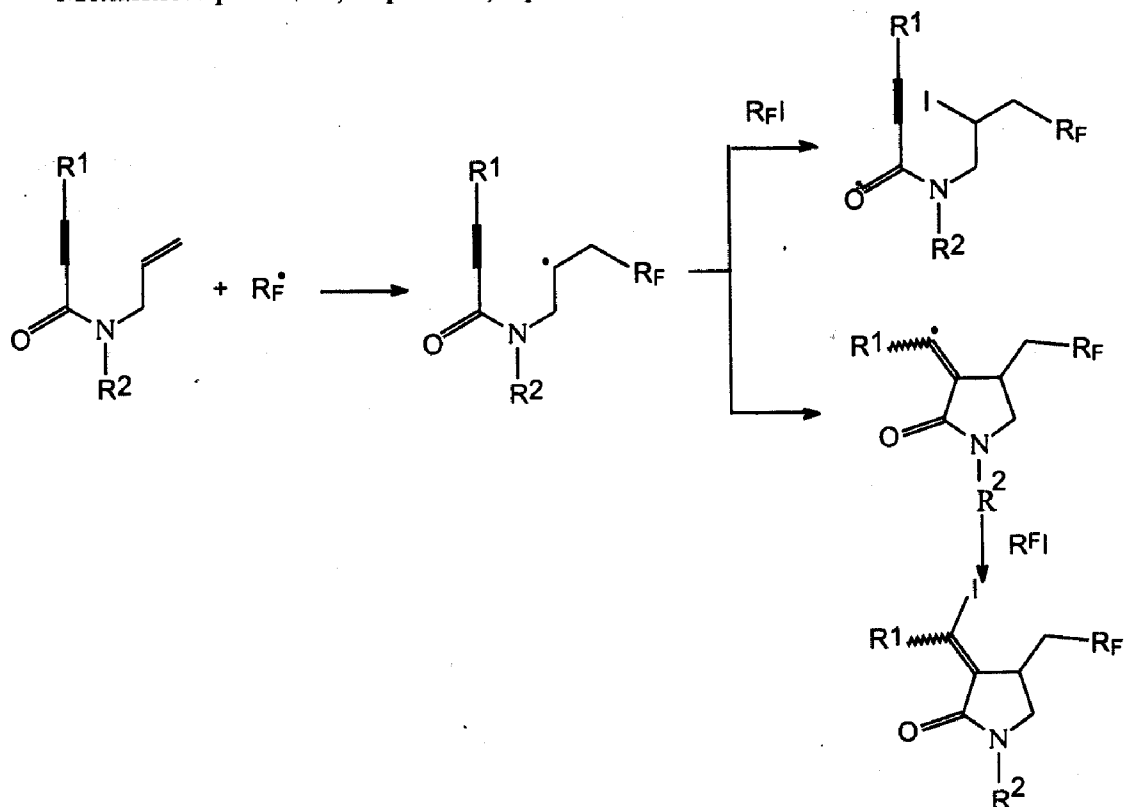
H	Cl(CF ₂) ₄	50	52 : 48
Me	CF ₃	80	95 : 5
Me	Cl(CF ₂) ₂	83	>97 : 3
Me	Cl(CF ₂) ₄	82	>97 : 3
n-C ₈ H ₁₇	Cl(CF ₂) ₂	92	>97 : 3

Аналогично при перфторалкилировании N-аллил-2-пропинамида и N-аллил-2-бутинамида под действием перфторалкилиодидов в присутствии системы Na₂S₂O₄—NaHCO₃ образуются перфторалкильные производные 3-алкилден-2(3H)-пирролидона **149** и продукта присоединения по двойной связи **150** [215, 216].



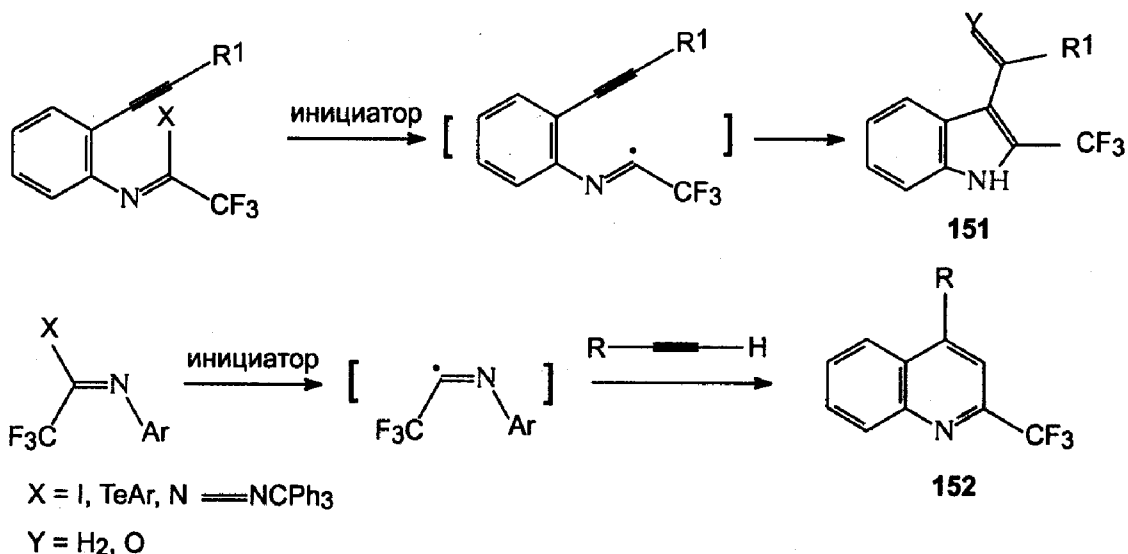
R ¹	R ²	R _F	Выход, %		E : Z	R ¹	R ²	R _F	Выход, %		E : Z
			149	150	>97 : 3	H	MeCO	Cl(CF ₂) ₂	46	0	>97 : 3
Me	Me	Cl(CF ₂) ₂	53	19	>97 : 3	Me	PhCO	Cl(CF ₂) ₂	70	0	>97 : 3
Me	Bn	Cl(CF ₂) ₂	50	35	>97 : 3	Me	PhCO	Cl(CF ₂) ₄	60	0	>97 : 3
Me	Bn	Cl(CF ₂) ₄	49	29	>97 : 3	Me	OTs	CF ₃	72	0	>97 : 3
Pr ⁿ	Bn	Cl(CF ₂) ₂	41	23	>97 : 3	CH ₃	OTs	Cl(CF ₂) ₄	83	0	>97 : 3
Pr ⁿ	Bn	Cl(CF ₂) ₄	43	27	52 : 48						

Механизм реакции, вероятно, протекает по следующей схеме:

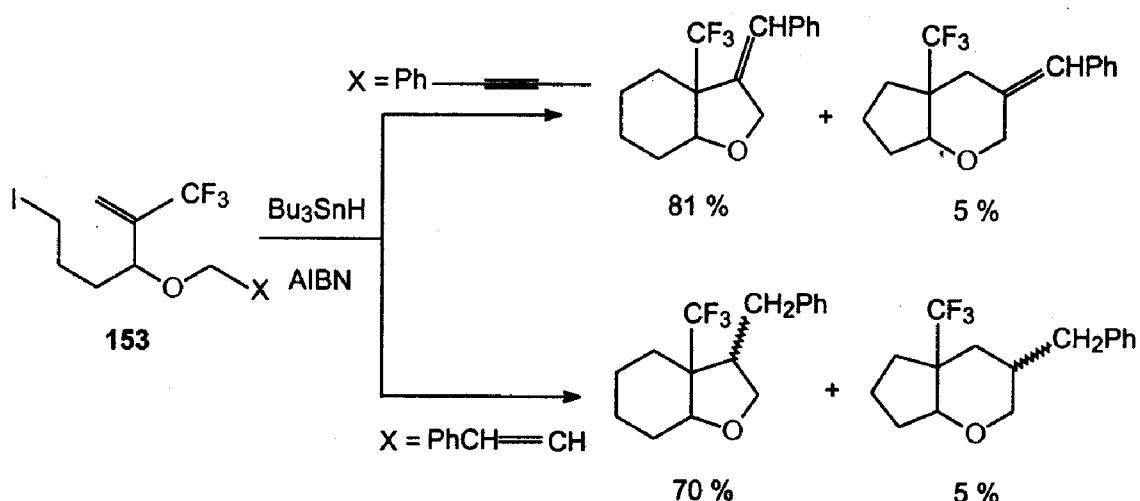


Циклизация под действием промежуточного радикала успешно используется для формирования циклических систем [217].

Наличие в исходной молекуле связи C—I и кратной связи делает возможным осуществление стадии циклизации за счет промежуточной генерации радикального центра расщеплением связи C—I. Так, трифторацетимидоильный радикал, генерируемый из производных иода, теллура фотохимически или термически, действием системы Bu_3SnH — AIBN далее реагирует с кратной связью с образованием производных индола **151** или хинолина **152** [218, 219].



В случае нахождения группы CF_3 у кратной связи (соединение **153**) также происходит циклизация с образованием гетероциклических соединений [220].



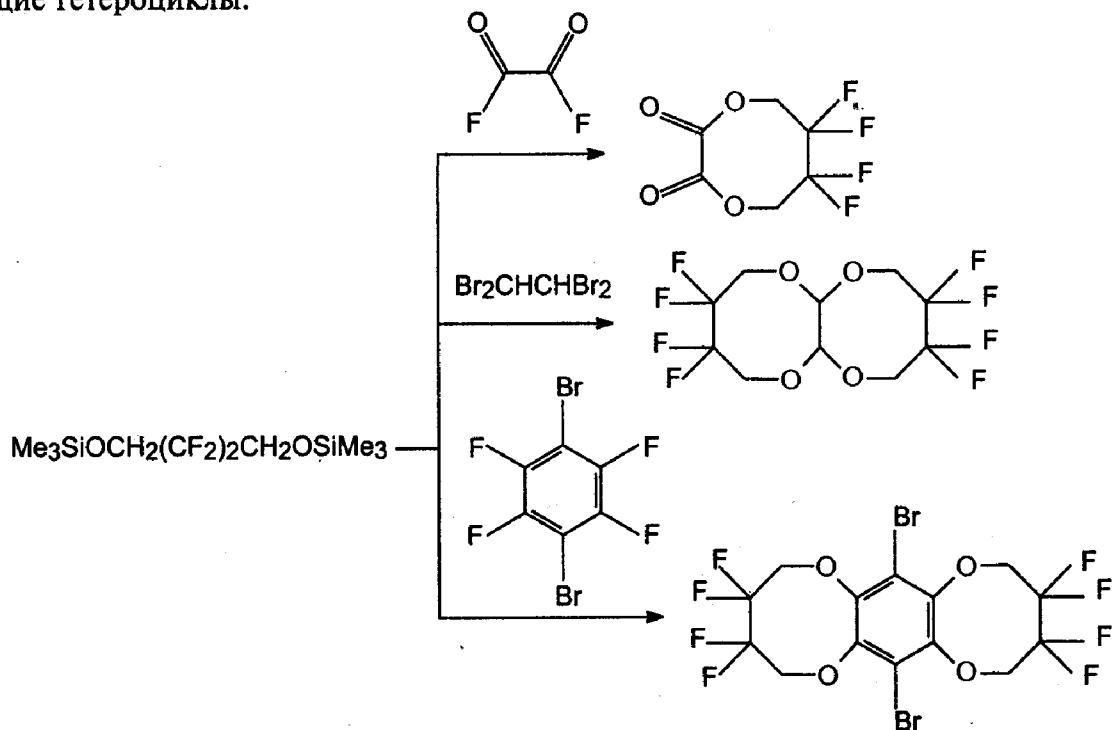
3.6. Внутримолекулярные нуклеофильные циклизации как основа синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений с бензольными циклами

Ключевые методы синтеза разнообразных гетероциклических соединений базируются на реакциях внутримолекулярных циклизаций с затрагиванием атомов фтора бензольного кольца и кратной связи перфторолефинов под дей-

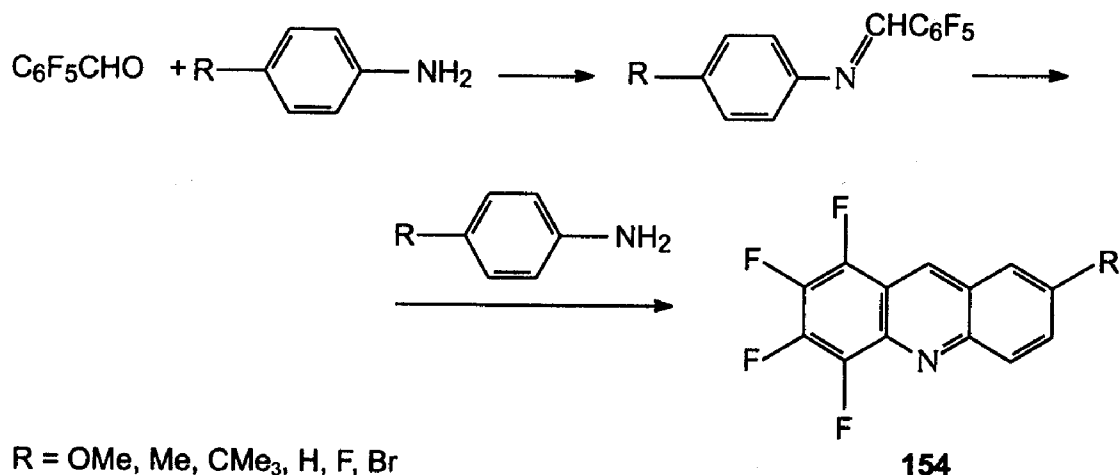
ствием гетеронуклеофилов и процессах конденсации нескольких молекул, имеющих подходящие функциональные группы. Если методы получения фторсодержащих гетероциклов с использованием процессов конденсации, как можно видеть из представленных выше данных, давно известны и достаточно хорошо изучены, то применение реакций внутримолекулярной циклизации характерно именно для полифторированных ненасыщенных соединений. Такие нуклеофильные реакции являются новым способом синтеза разнообразных перфторалкильных производных гетероциклических соединений. Наличие атомов фтора в исходных молекулах бензола создает основу для протекания циклизаций за счет отщепления *орто*-атомов фтора [221].

В силу высокой электроотрицательности атома фтора накопление таких атомов в бензольном кольце существенным образом влияет на зарядовые характеристики атомов углерода, увеличивая их положительный заряд. Это создает предпосылки высокой подвижности атомов фтора в полифторированных ароматических соединениях в реакциях нуклеофильного замещения и делает возможным протекание внутримолекулярной нуклеофильной циклизации за счет отщепления атома фтора, находящегося в *орто*-положении к функциональной группе, имеющей нуклеофильный центр. Число таких примеров велико, и они легли в основу одного из наиболее важных и общих методов синтеза фторсодержащих конденсированных гетероциклических соединений. В рассматриваемых реакциях, в результате которых получают гетероциклы, исходными компонентами служат фторсодержащие производные бензола и бинуклеофильные реагенты. Тем не менее работы по синтезу гетероциклических соединений по этой методологии продолжают, особенно в связи с синтезом лекарственных препаратов. Приведем лишь несколько таких примеров.

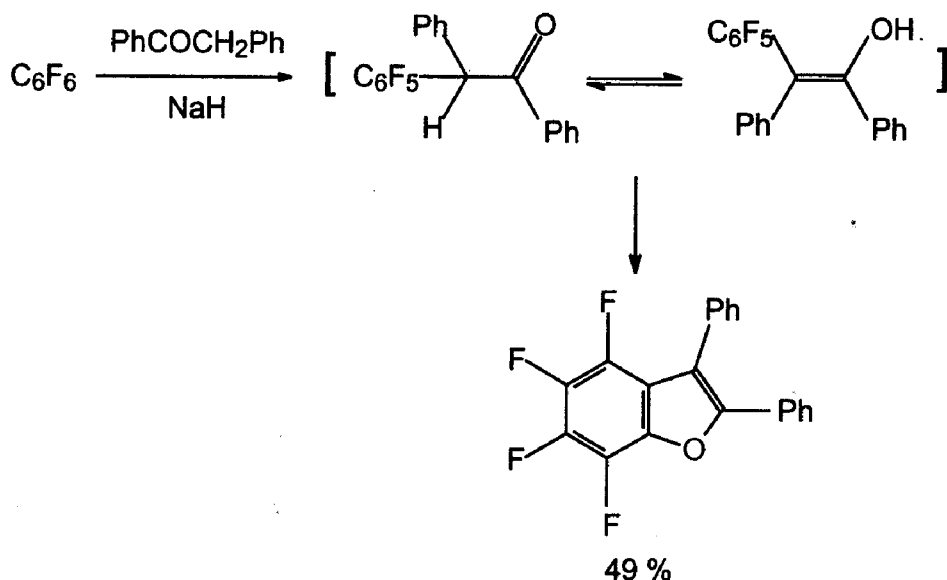
Сообщается [222, 223], что при взаимодействии триметилсилилового эфира 2,2,3,3-тетрафторбутиленгликоля с 1,4-дибромтетрафторбензолом, тетрабромэтаном и фторангидридом щавелевой кислоты образуются кислородсодержащие гетероциклы.



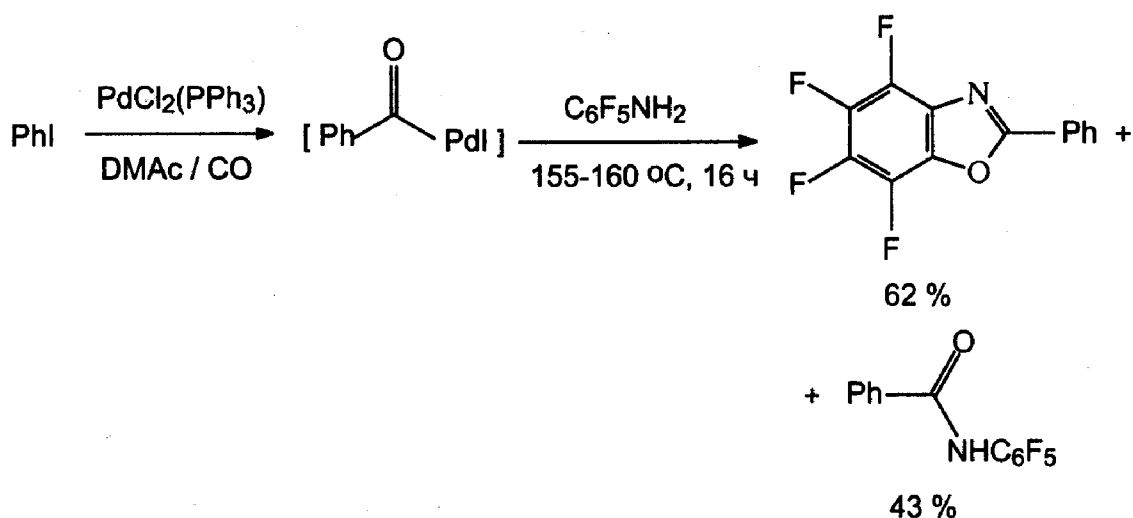
Авторы работы [224] показали возможность образования при комнатной температуре с количественным выходом 1,2,3,4-тетрафторакридинов **154** при взаимодействии пентафторбензальдегида с замещенными анилинами.



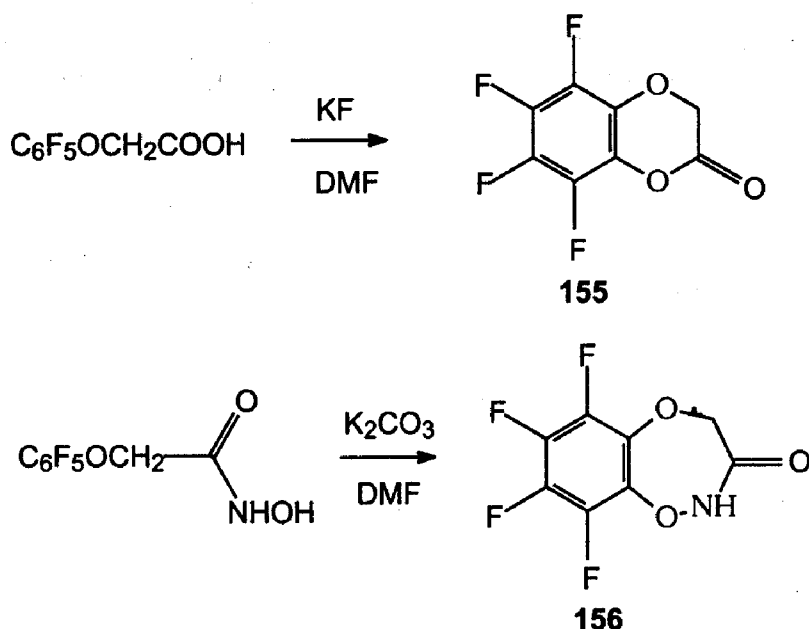
2,3-Дифенил-4,5,6,7-тетрафторбензофуран получается при взаимодействии гексафторбензола с фенилбензилкетонам в присутствии гидрида натрия [225]. Реакция включает внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию генерируемого О-нуклеофила за счет таутомеризации промежуточно образующегося кетона.



Реакция иодбензола с пентафторанилином в присутствии 3 % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и 1,2 эквивалента 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена в N,N-диметилацетамиде в присутствии оксида углерода ведет к образованию 2-арил-4,5,6,7-тетрафторбензоказола [226]. Процесс, вероятно, протекает через промежуточное образование палладиевого комплекса и N-пентафторфенилбензамида.

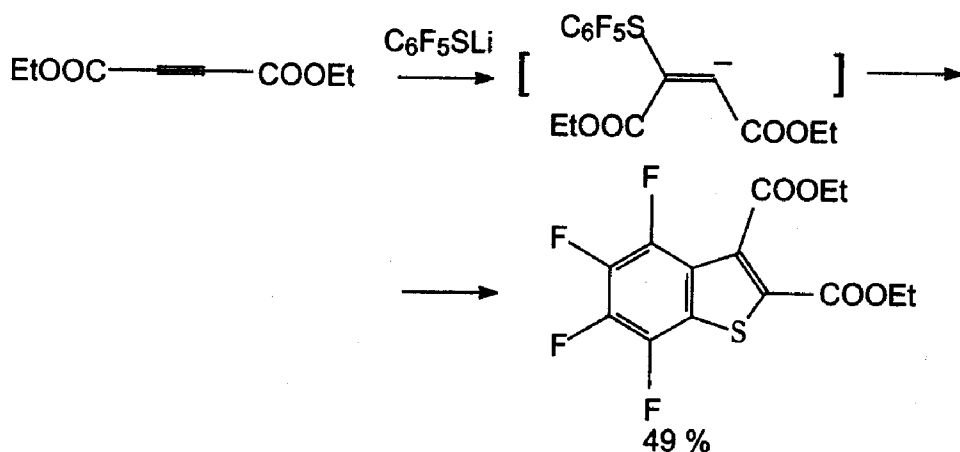


Слабые нуклеофилы, генерируемые под действием оснований (KF , K_2CO_3) из соответствующих производных уксусной и гидроксамовой кислот, способны замещать *орто*-атомы фтора бензольного кольца по механизму внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, при этом получают соответствующие гетероциклические соединения (**155** и **156**) [227, 228].

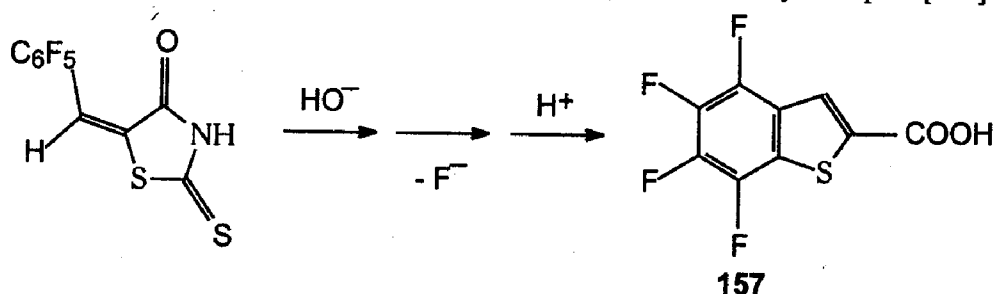


Авторы работы [227, 228] показали образование 5,8-бис(винилтио)-6,7-дифтор-2,3-дигидро-1,4-бензоксазина при взаимодействии 3,6-бис(винилтио)-1,2,4,5-тетрафторбензола с аминозтанолом в диметилформамиде в присутствии едкого натра при 50°C .

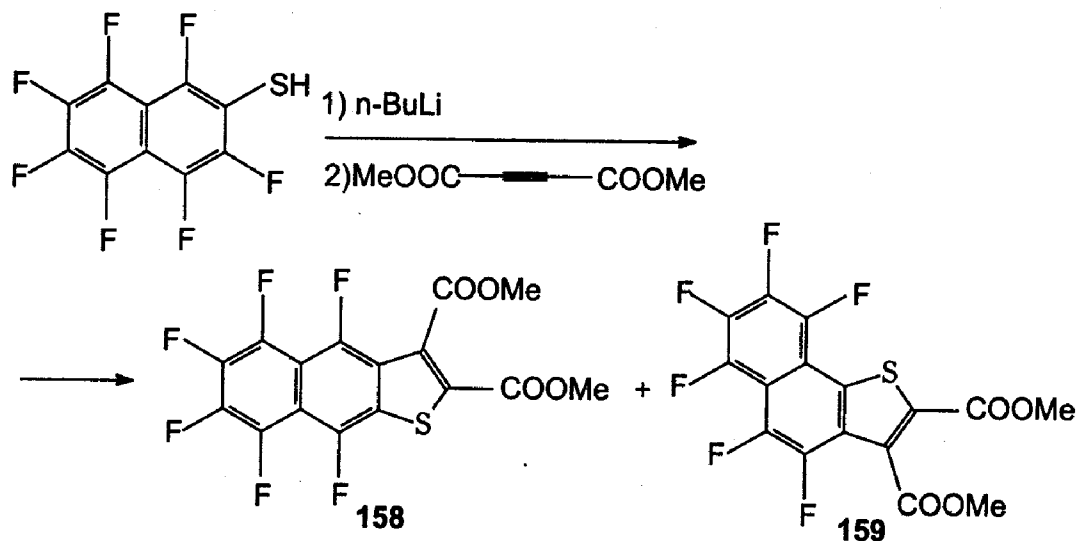
Еще в 1967 г. были осуществлены две реакции, протекающие по механизму внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, которые привели к синтезу фторированных производных бензо[*b*]тиофена. Первый процесс основан на реакции литиевой соли пентафтортиофенола и диэтилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты [229]. Здесь в качестве промежуточной частицы выступает карбанион.

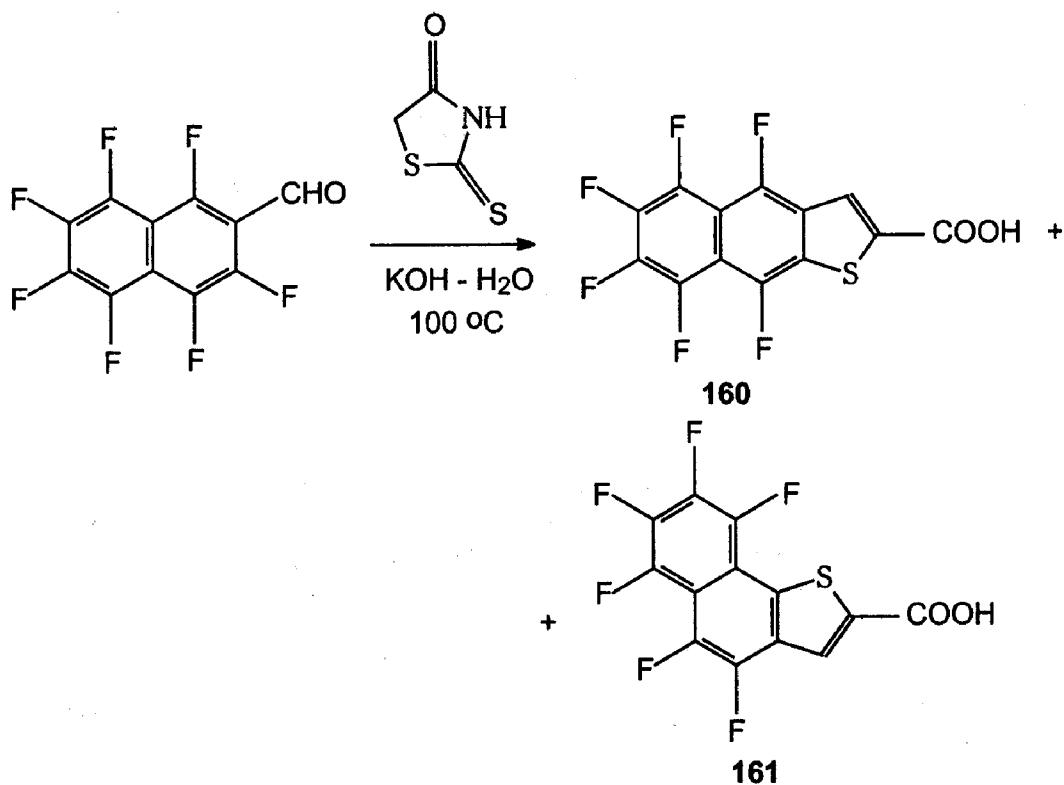


Во втором процессе в качестве стартового вещества использовано производное бензилиденроданина, которое в щелочной среде дает карбоновую кислоту бензо[*b*]тиофена 157. Процесс осуществляется через промежуточный S-нуклеофил [230].



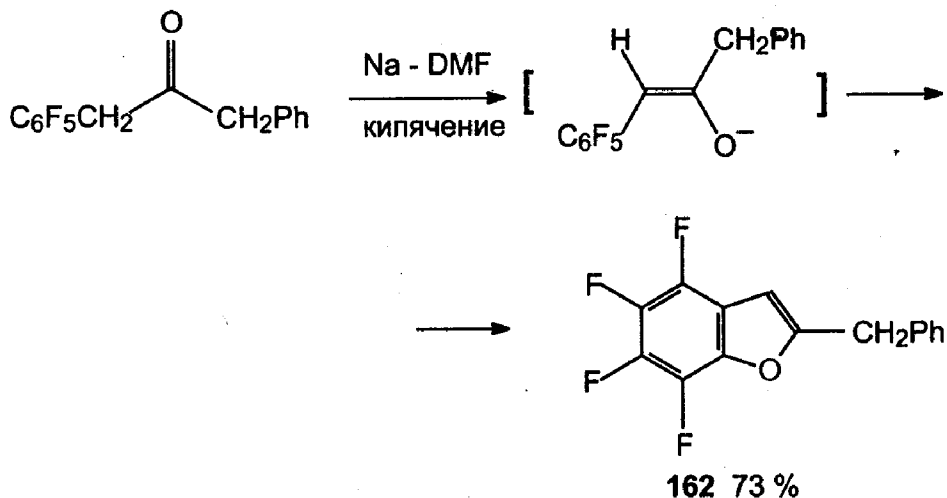
Позднее авторы распространили эти процессы на производные полифторнафталина. Так, при реакции 1,3,4,5,6,7,8-гептафтор-2-нафталинтиолята лития с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образуются изомерные диметилвые эфиры гексафторнафто[*b*]тиофендикарбоновой кислоты 158 и 159 (в соотношении 8 : 92) [231, 232], а фторпроизводное 2-нафторилроданида, полученного конденсацией 1,3,4,5,6,7,8-гептафторнафталин-2-альдегида с роданидом, при действии щелочи превращается в смесь изомерных метиловых эфиров гексафторнафто[*b*]тиофенкарбоновой кислоты 160 и 161 (в соотношении 22 : 78) [232, 233].



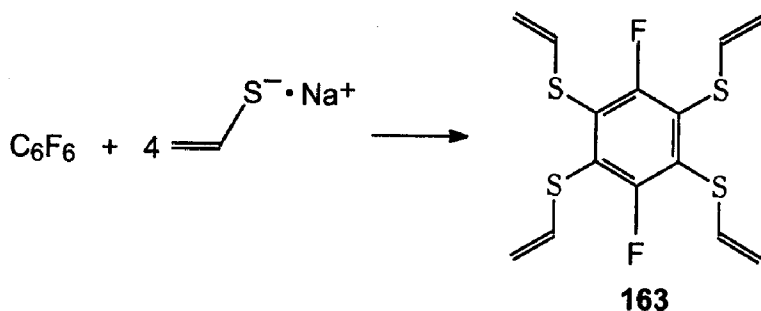


Аналогичным путем из 1,3,4,5,7,8-гексафтор-6-изохинолинтиола и 2,3,5,6,7,8-гексафтор-4-хинолинтиола были получены диметилловые эфиры 4,5,6,8,9-пентафтортиено[3,2-f]изохинолин-1,2-дикарбоновой кислоты и диметилловый эфир 4,5,6,8,9-пентафтортиено[2,3-g]изохинолин-1,2-дикарбоновой кислоты соответственно [234].

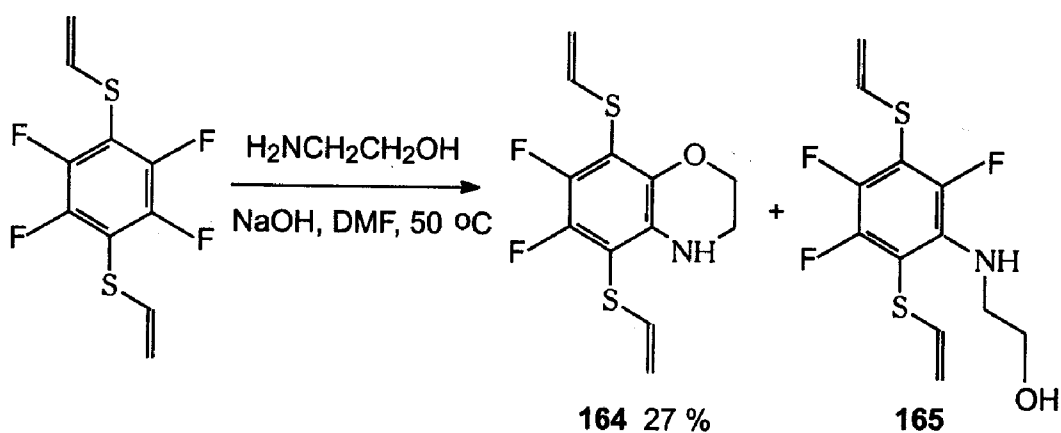
(Пентафторбензил)бензилкетон в диметилформамиде под действием гидроксида натрия превращается в 2-бензил-4,5,6,7-тетрафторбензо[b]фуран 162 через O-нуклеофил [235].



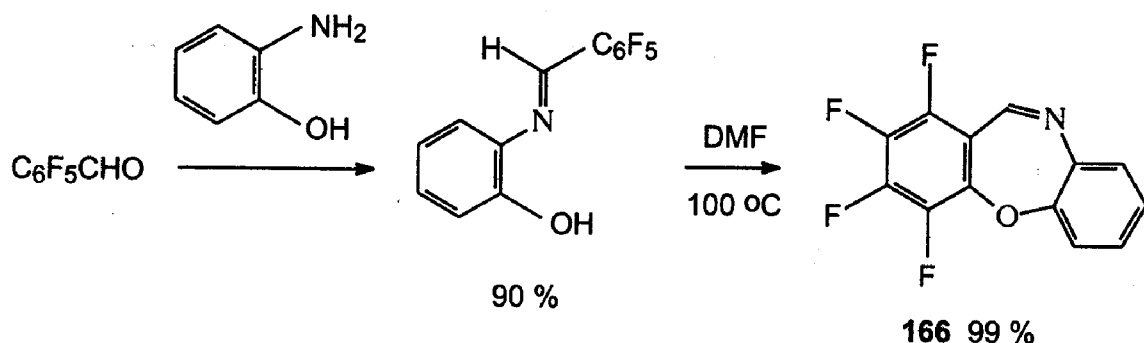
Взаимодействие гексафторбензола с винилтиолом в щелочной среде приводит к образованию тетразамещенного производного 163 [236].



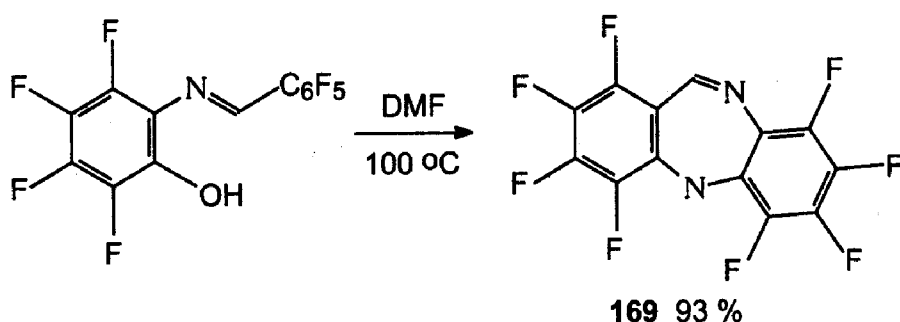
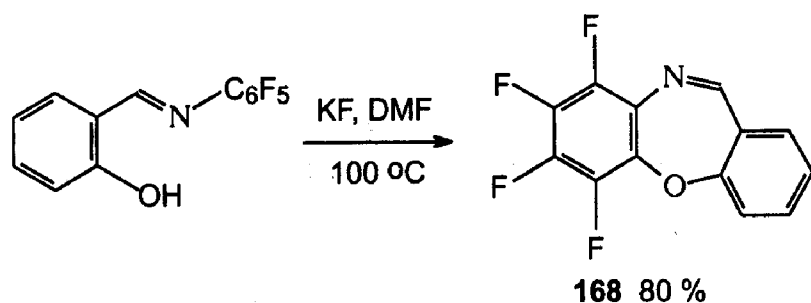
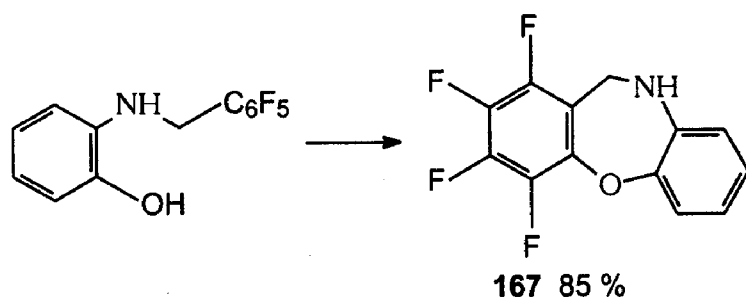
При соотношении реагентов 1 : 2 был получен дизамещенный продукт, который при действии аминоэтанола в щелочной среде дает 5,8-бис(винилтио)-6,7-дифтор-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин **164** наряду с другими продуктами [237]. Образование соединения **165** авторы объясняют протекающей перегруппировкой типа Смайлса.



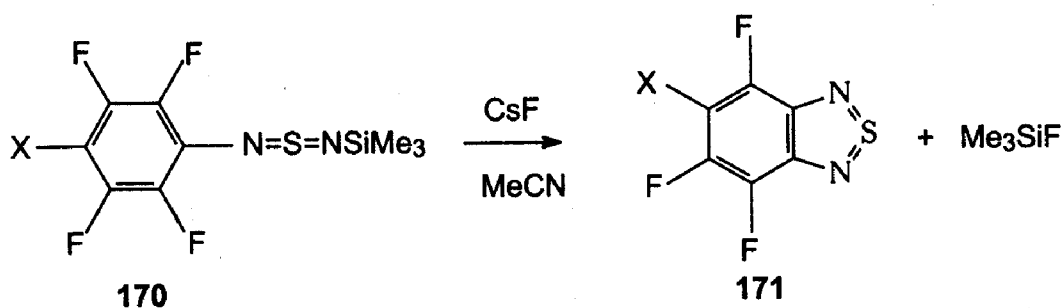
Показано [238] образование 1,2,3,4-тетрафтордибенз[b,f][1,4]-оксазепина **166** с количественным выходом при нагревании N-(2,3,4,5-6-пентафторбензильден)-2'-гидроксианилина при 100 °C в диметилформамиде.



Аналогично были получены 1,2,3,4-тетрафтор-10,11-дигидробенз[b,f][1,4]оксазепин **167**, 6,7,8,9-тетрафтордибенз[b,f][1,4]оксазепин **168** и октафтордибенз[b,f][1,4]оксазепин **169**.

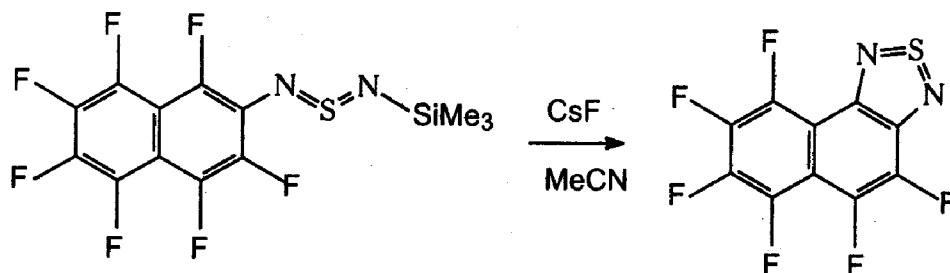


Несмотря на то что нуклеофильность азота в группировке $N=S=N$ низка, тем не менее возможна в присутствии катализатора (фторид-ион) внутримолекулярная циклизация. Так, нагревание 1-пентафторфенил-3-триметилсилил-1,3-диаза-2-тиааллена **170** в ацетонитриле в присутствии фторида цезия ведет к 4,5,6,7-тетрафтор-2,1,3-тиадиазолу **171** [239]. Предполагается его образование через промежуточный пентакоординированный анион кремния с последующим его превращением в N-нуклеофил с отщеплением триметилфторсилана.

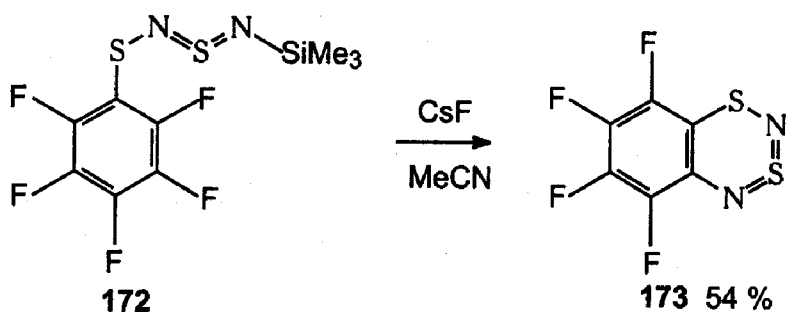


$X = H, Br, F, CF_3, Me$

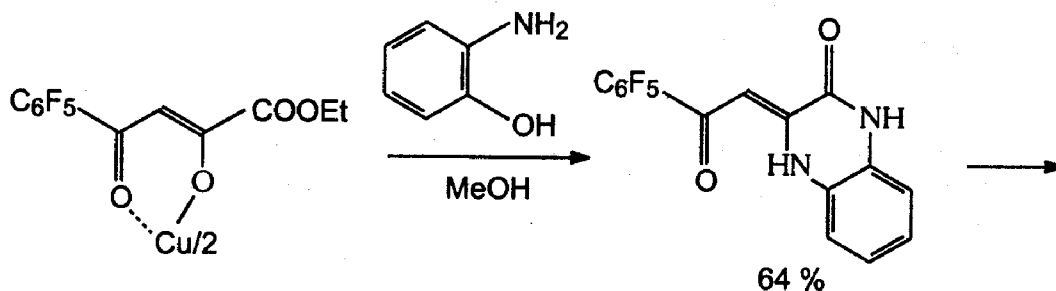
Региоселективное влияние фторид-иона на внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию показано и на примере гептафторнафтилсерадиимида [240]. При этом образуется смесь 4,5,6,7,8,9-гексафторнафто[1,2-с][1,2,5]тиадиазол, строение которого установлено по данным рентгеноструктурного анализа, и 4,5,6,7,8,9-гексафторнафто[2,3-с][1,2,5]тиадиазол (в соотношении 94 : 6) [240a].

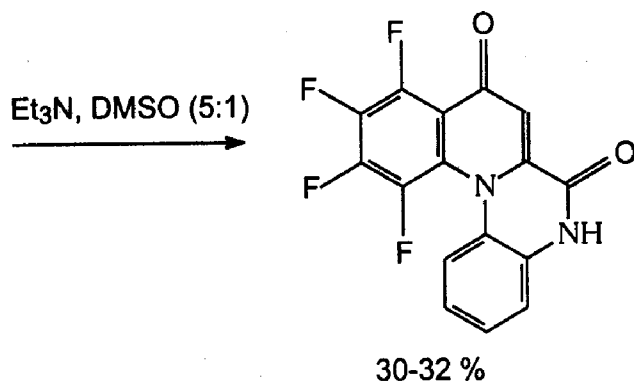


Аналогично из 1-пентафторфенил-4-триметилсилил-2,4-диаза-1,3-дитиа-2,3-бутадиена **172** получен 5,6,7,8-тетрафтор-1,3,2,4-бензодитиадиазол **173** [240b]. Stereoхимия этого соединения подтверждена рентгеноструктурным анализом и спектроскопией ЯМР ^{19}F .

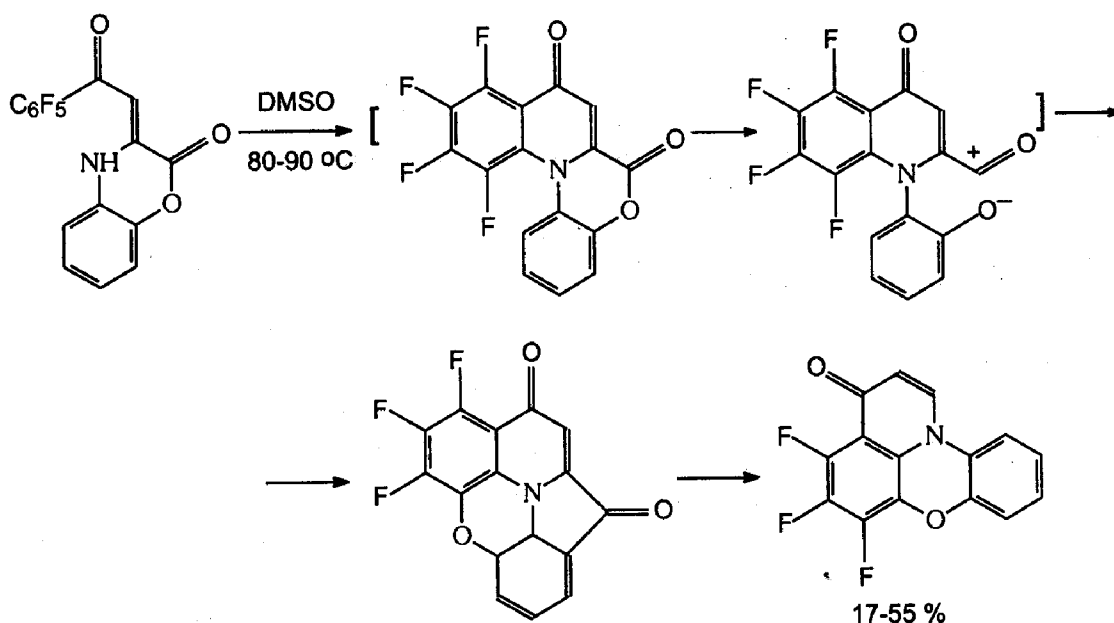


Синтез некоторых фторсодержащих полициклических соединений включает стадию внутримолекулярной циклизации. Так, нагревание хиноксалона, полученного взаимодействием медного хелата этилового эфира пентафторбензоил-пировиноградной кислоты и *орто*-аминофенола, в диметилсульфоксиде или в системе $\text{DMSO}-\text{NEt}_3$ приводит к продукту внутримолекулярной циклизации 1,2,3,4-тетрафтор-7,8-дигидро-5Н-1,4-дигидрохинолино[1,2-а]хиноксалин-5,7-диона [241]. Авторы считают, что эта реакция протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

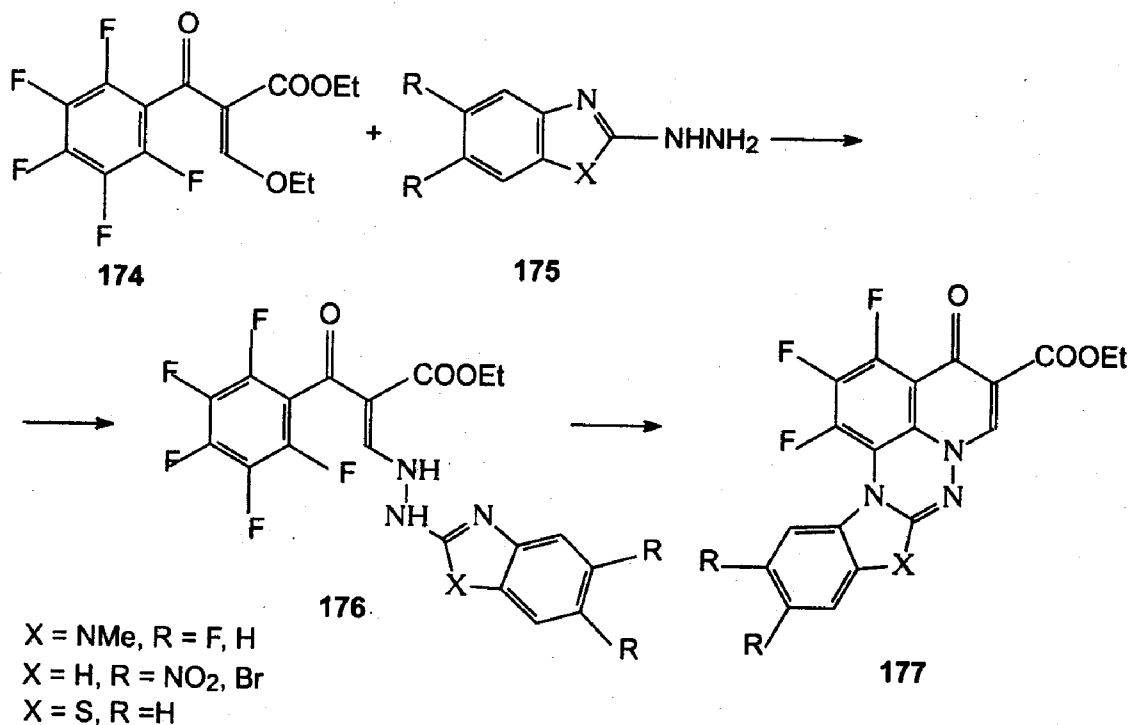




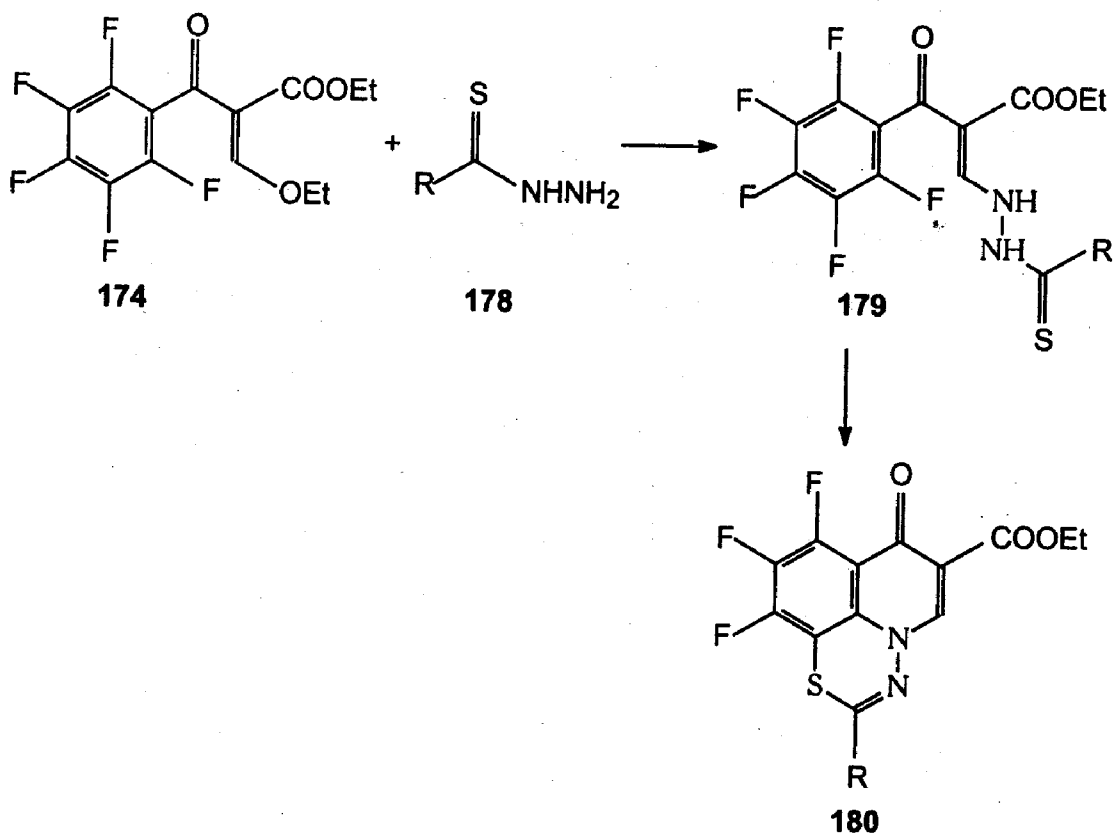
В этих же условиях нагревание бензоксазинона ведет к 4,5,6-тетрафтор-3H-пиридо[3,2,1-k]феноксазин-3-ону [241].



Для построения [i, j]-аннелированных хинолонкарбоновых кислот авторы работ [242-248] развили метод, основанный на внутримолекулярных циклизациях 3-гидразидопроизводных 2-полифторбензоилакриловых кислот. В этих трициклических системах хинолоновый остов аннелирован шестичленными оксадиазинным или тиadiaзинным циклами. Их можно рассматривать в качестве аналогов известных антибактериальных агентов — офлоксацина и марбофлоксацина. Взаимодействием актилатов **174** с 2-гидразинобензазолами **175** в толуоле синтезирован ряд этиловых эфиров 3-(бензазол-2-ил)гидразино-2-полифторбензоилакриловой кислоты **176** [242]. Способность этих соединений к amino-иминной таутомерии позволила осуществить циклизации с [i, j]-аннелированием хинолинов триазиновым циклом [243, 244]. Реакцию проводили в ацетонитриле в присутствии реагентов, связывающих фтористый водород: диазобизицклоундец-7-ена (ДБУ), KF и триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБА). Только при использовании ДБУ из актилатов **176** были получены конденсированные хинолоны **177** с выходом 10–70 % [245].

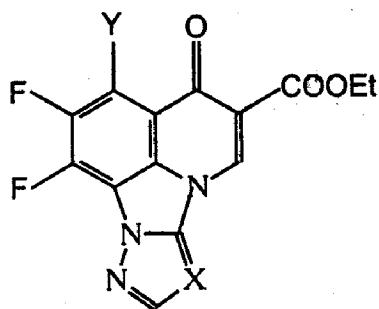


Акрилаты, полученные из акрилата **174** и семикарбазида **178**, при кипячении в бензоле или толуоле в течение 1–2 ч превращены в эфиры 2-R-9,10-дифтор-7-оксо-7H-1,3,4-тиадиазино[6.5.4-i, j]хинолин-6-карбоновых кислот **180** с выходом 40–60 % [246–248a].

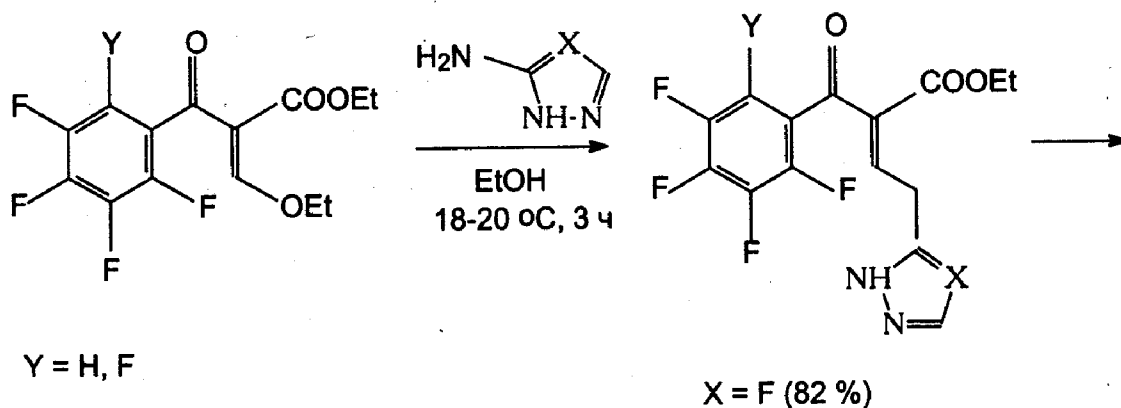


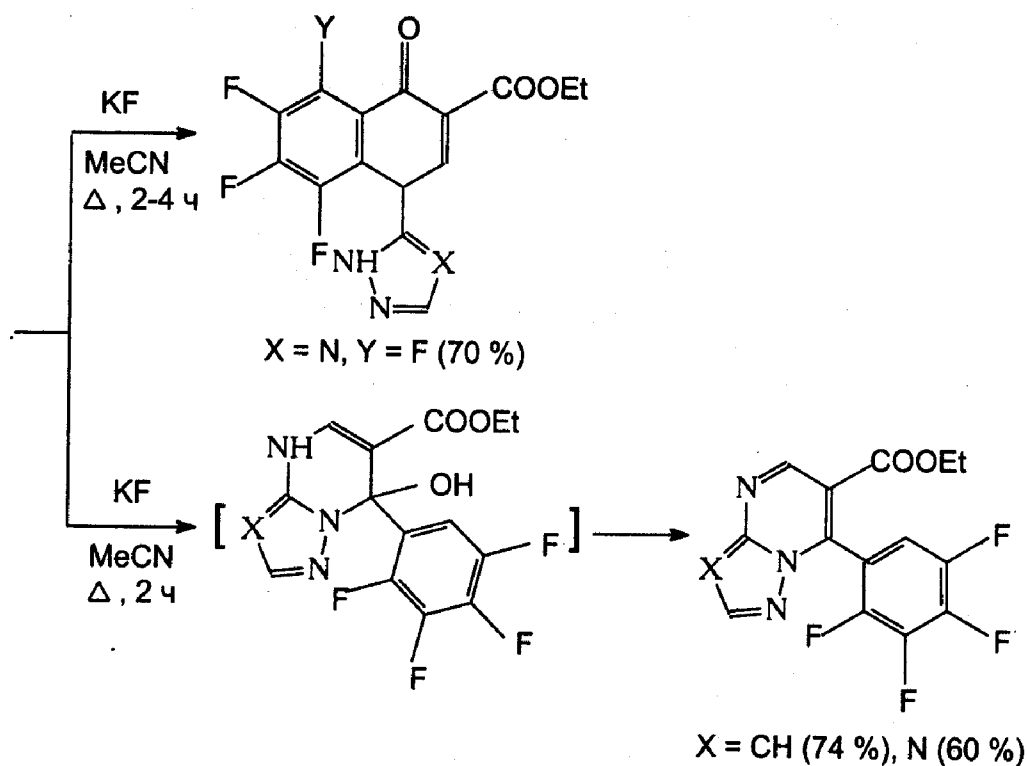
Циклизация бензоилакрилатов **179** в конденсированные фторхинолоны **180** протекает через бициклические интермедиаты **179**, которые не всегда удается выделить из-за высокой скорости замыкания тиадиазинового цикла. Строение трициклического фторхинолина **180** ($R = \text{тиоморфолин-1-ил}$) установлено по данным рентгеноструктурных исследований.

Взаимодействие 2-аминоазолов с этиловыми эфирами 2-полифторбензил-3-этоксикарбоновой кислоты в этаноле приводит к образованию 3-азолиламино-2-полифторбензоилакрилатов. Дальнейшая циклизация акрилатов в кипящем ацетонитриле в присутствии фторида калия зависит от природы групп X и Y [2486]. В результате циклизации этилового эфира 2-пентафторбензил-3-(пиразол-3-ил)аминоакриловой кислоты ($X = N$, $Y = F$) был получен этиловый эфир 4-оксо-1-(пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, тогда как циклизация тетрафторбензоильного аналога ($X = CH$, $Y = H$; $X = N$, $Y = H$) с 3-аминопиразолом дает 7-тетрафторфенил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-а]пиримидин, а с 3-амино-1,2,4-триазолом — 7-тетрафторфенил-6-этоксикарбонил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин [2486].

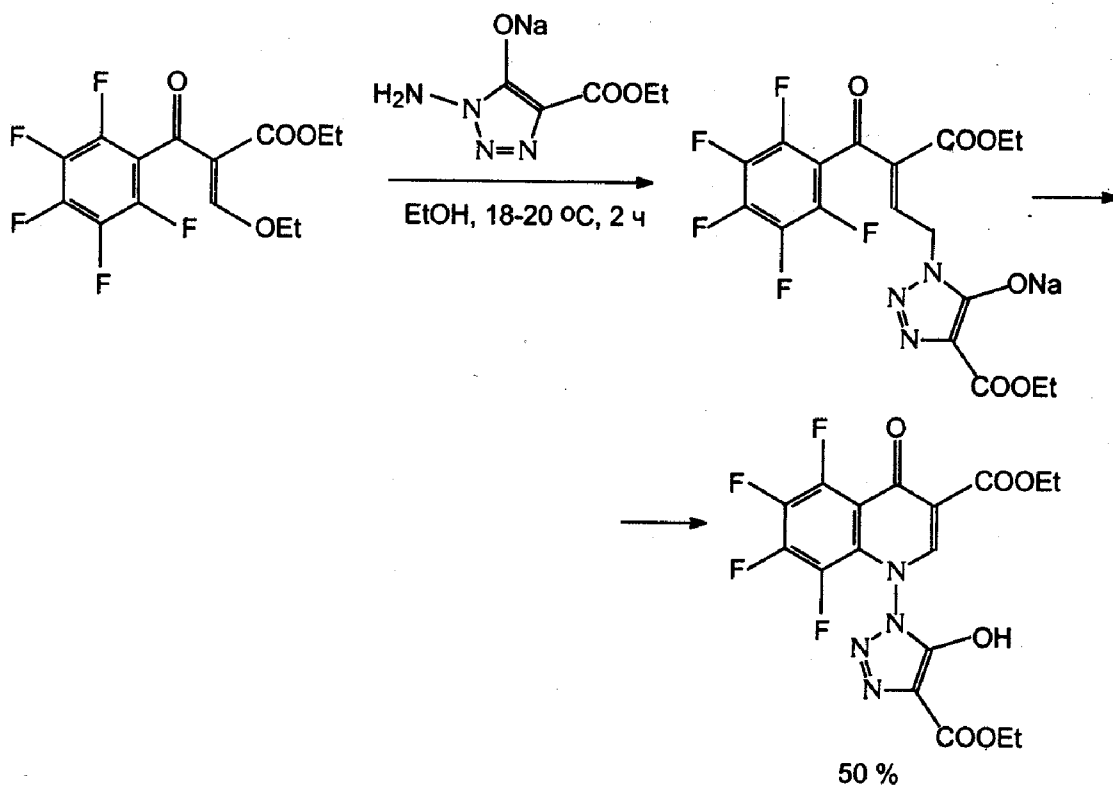


Попытка вызвать дальнейшую циклизацию 1-замещенного хинолона, используя более сильный агент для связывания HF —ДБУ, не привела к желаемому результату. Авторы работы [2486] не исключают, что трудности протекания подобной циклизации обусловлены высокой напряженностью конденсированной системы.

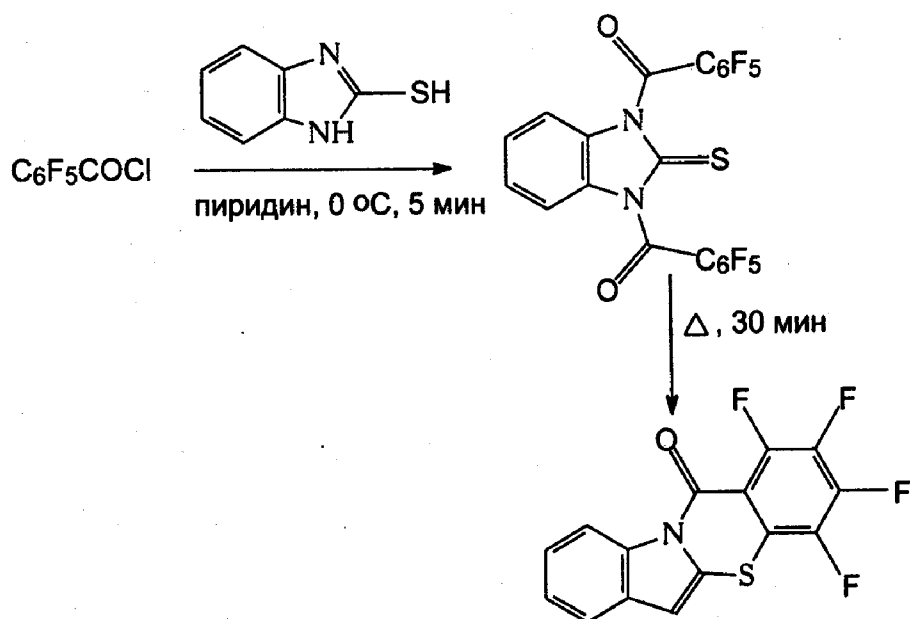




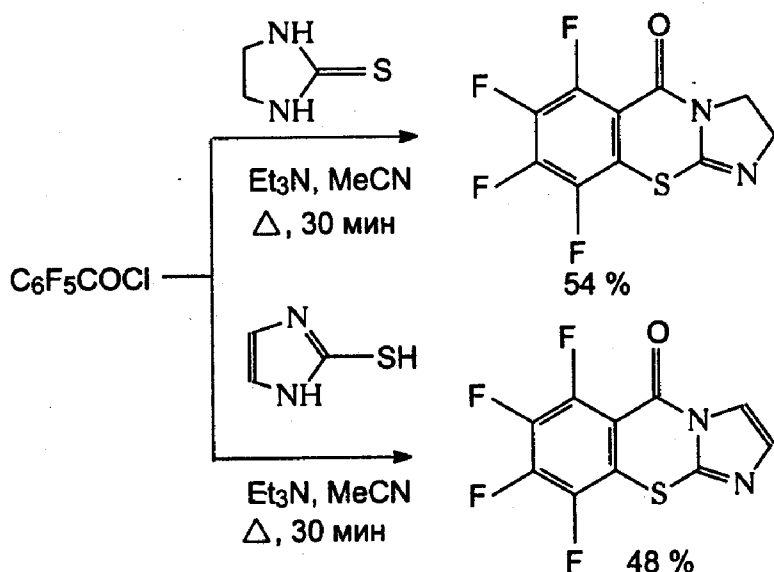
При взаимодействии акрилата ($\text{Y} = \text{H}$) с производным 1-амино-1,2,3-триа-
 зола в этаноле была получена смесь 3-(1,2,3-триазол-1-ил)-аминоакрилата и
 этилового эфира 1-(5-гидрокси-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазол-1-ил)-4-ок-
 со-6,7,8-трифтор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, а при нагрева-
 нии этой же смеси в бензоле образуется исключительно хинолон [2486].



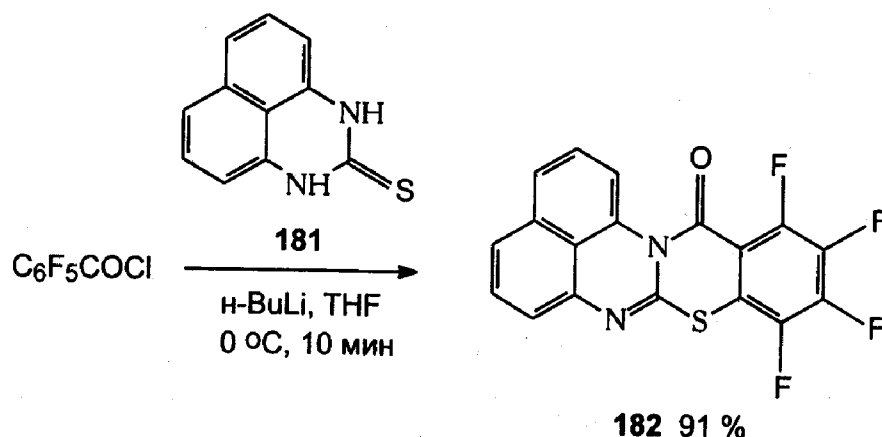
Взаимодействие 2-меркаптобензимидазола и пентафторбензоилхлорида приводит к образованию с выходом 50 % 1,2,3,4-тетрафтор-12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазин-1,2-она, структура которого подтверждена рентгено-структурными данными [249].



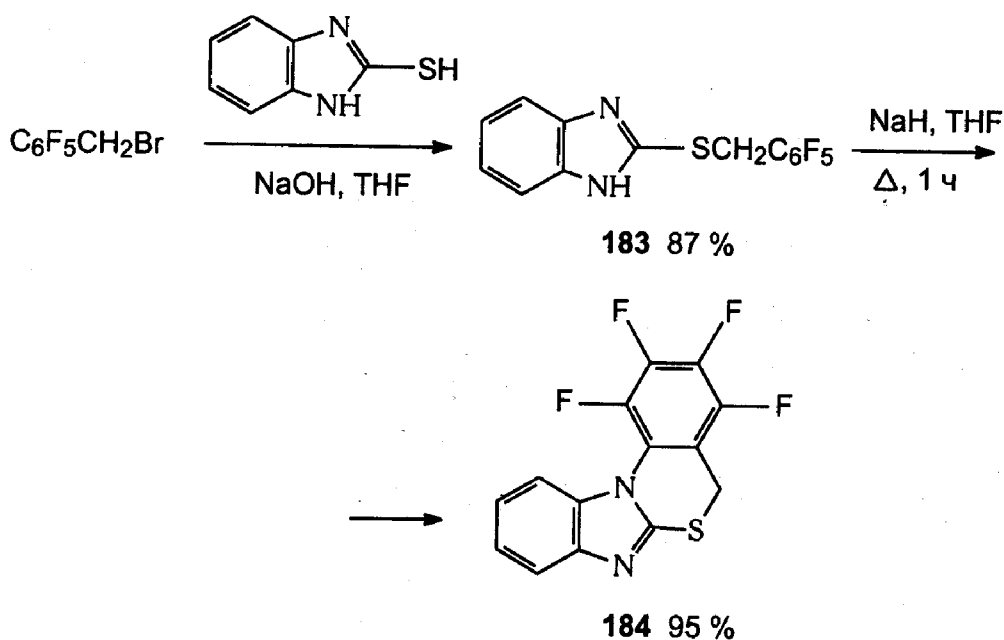
Формирование гетероциклической системы за счет внутримолекулярного отщепления *орто*-атомов фтора ароматического ядра продемонстрировано на примере взаимодействия пентафторбензоилхлорида с 2-имидазолидинтионом или 2-меркаптоимидазолом: в этом случае образуются 6,7,8,9-тетрафтор-2,3-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазин-5-он (выход 54 %) и 6,7,8,9-тетрафтор-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазин-5-он (выход 48 %) [249].



Если в исходном нуклеофильном реагенте находится триада S=C-N, то имеет место циклизация с затрагиванием нуклеофильных центров на атомах серы и азота. Так, взаимодействие пентафторбензоилхлорида и пиримидин-2-тиона **181** приводит к образованию тетрафторбензотиазинопиримидинона **182** [249].

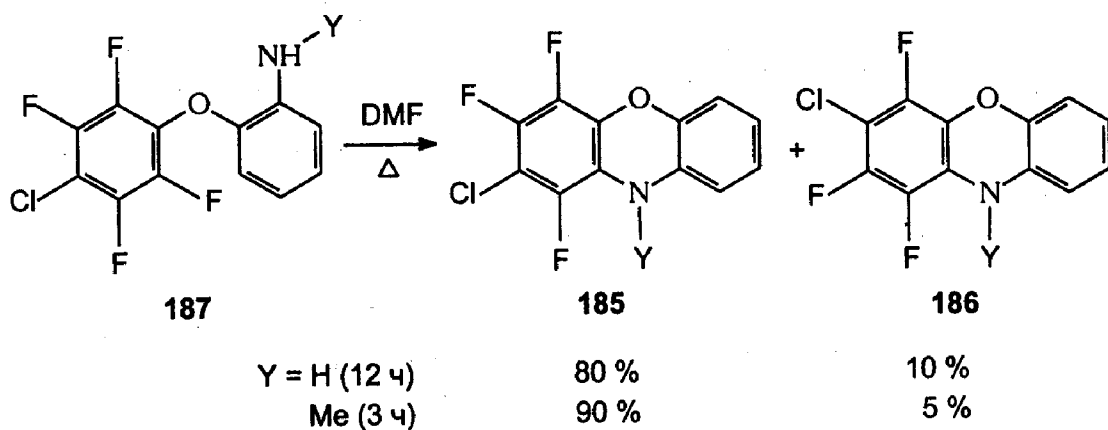


Изучение реакции 2,3,4,5,6-пентафторбензилбромида и 2-меркаптобензимидазола показало, что вначале получается продукт замещения атома брома функциональной группой через атом серы (2-[(пентафторфенил)метил]тио)-1H-бензимидазол **183**, выход 87 %), который под действием NaH в тетрагидрофуране циклизуется, давая тетрафторбензимидазобензотиазин **184** (выход 95 %) [249].

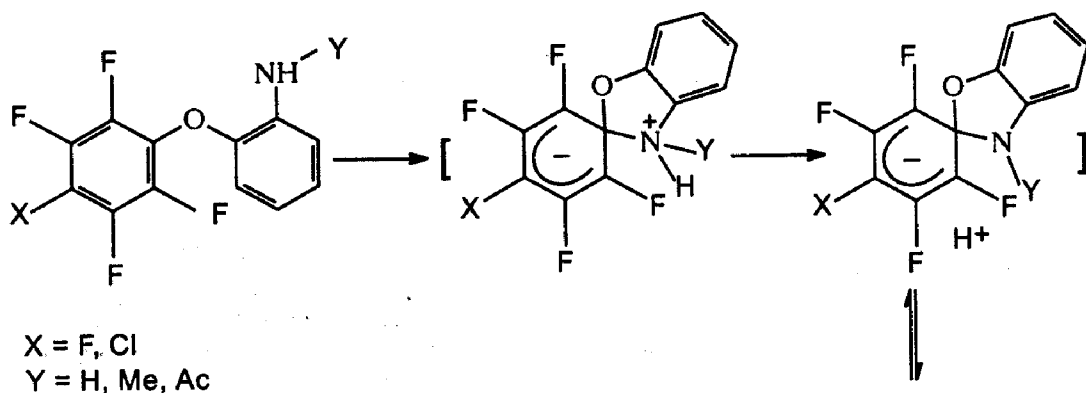


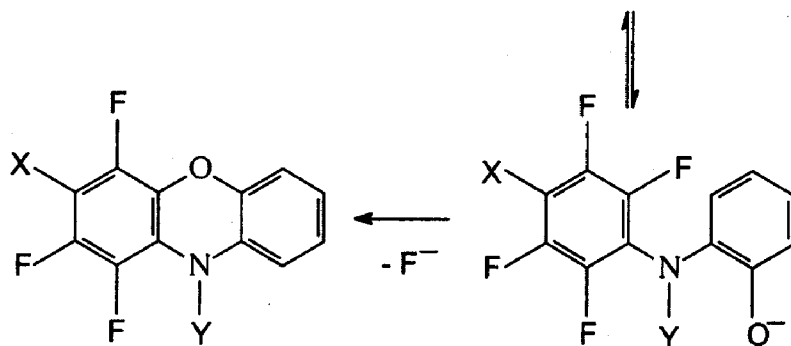
Таким образом, многочисленные примеры позволяют сформулировать общую концепцию синтеза полифторированных 5-7-членных бензогетероциклов с использованием процесса внутримолекулярной циклизации за счет отщепления *орто*-атома фтора бензольного кольца под действием гетеронуклеофила.

Вопросы механизма внутримолекулярной нуклеофильной циклизации во многих работах не затрагивались. Тем не менее объяснения основывались на прямой нуклеофильной атаке *орто*-атома фтора ароматического ядра вторым нуклеофильным центром бинуклеофила. Однако имеется иная возможность протекания циклизации, заключающаяся в атаке второго нуклеофильного центра не *орто*-атома углерода, а ипсо-атома углерода с генерацией промежуточного бензолониевого аниона типа промежуточного комплекса Мейзенгемера [250]. Последующая трансформация этого аниона приводит к продукту циклизации. При исходном субстрате — гексафторбензоле — обнаружение иных путей оказалось весьма трудным, поскольку высокая симметрия образующегося продукта не позволяла по этому факту делать выводы. Так, реакция гексафторбензола с *орто*-аминофенолом в присутствии щелочей, приводящая к 1,2,3,4-тетрафторфеноксазину, неоднократно исследовалась [251, 252]. Авторы работы [253] предприняли попытку решить вопрос о пути протекания этой реакции, используя в качестве исходного субстрата пентафторхлорбензол. Установлено, что взаимодействие пентафторхлорбензола с *орто*-аминофенолом и *орто*-N-метиламинофенолом приводит к двум изомерным феноксазинам 185 и 186 через промежуточное образование промежуточного продукта 187 монозамещения атома фтора в исходном субстрате.



С учетом соотношения образующихся изомерных феноксазинов можно сделать вывод, что основным направлением циклизации является прямая атака второго нуклеофильного центра по *орто*-атому углерода ароматического ядра, тогда как имеет место и путь по типу перегруппировки Смайлса [254]. На основании этих данных авторы предлагают следующий путь протекания циклизации.

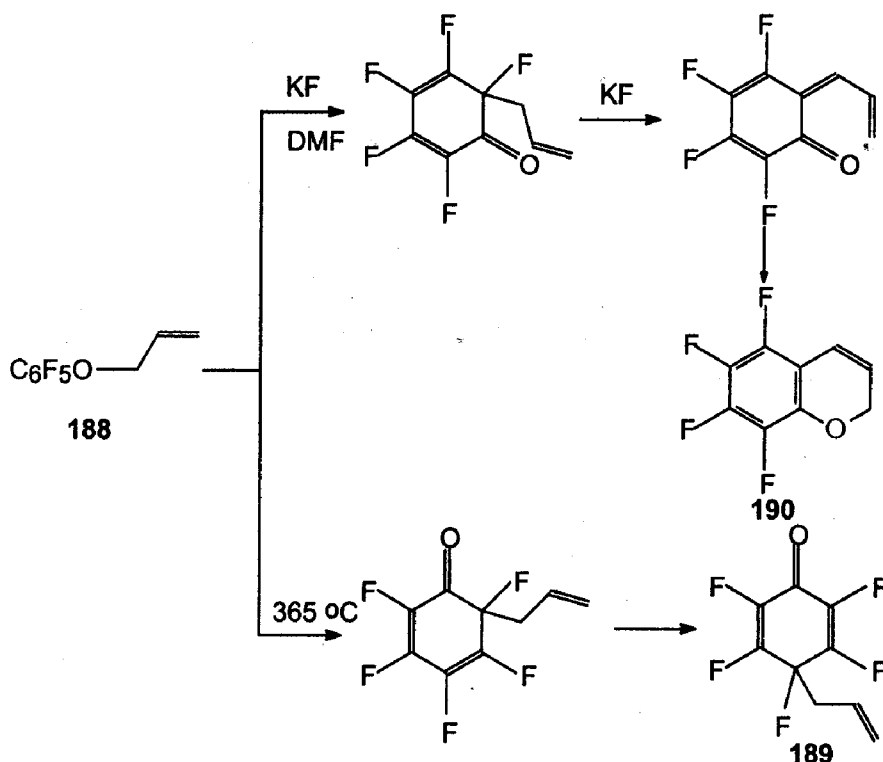




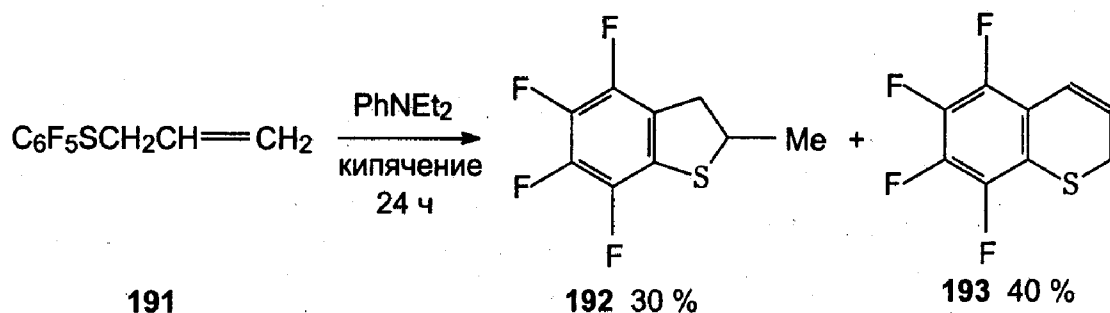
Однако к настоящему времени нельзя однозначно трактовать механизм внутримолекулярной циклизации и предстоит еще много сделать, чтобы накопить достаточно экспериментальных данных для однозначного вывода.

3.7. Новое в использовании перегруппировок для синтеза гетероциклических соединений

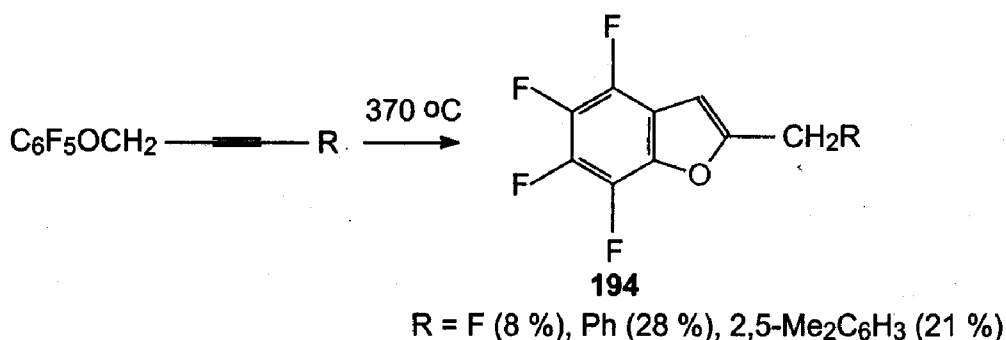
Наличие в бензольном кольце атомов фтора в ряде случаев может быть использовано для синтеза гетероциклических соединений в процессах осуществления перегруппировки. При изучении ряда перегруппировок оказалось, что для соединений с атомами фтора в бензольном кольце может оказаться возможным образование гетероциклических соединений. Эти процессы обусловлены внутримолекулярной циклизацией, затрагивающей *орто*-атомы фтора. Так, пентафторфенилаллиловый эфир **188** [255] при термоллизе (365 °C) подвергается перегруппировке Кляйзена с образованием 2,5-диенона **189**. Однако при кипячении в диметилформамиде в присутствии фтористого калия этот эфир превращается в 5,6,7,8-тетрафторхроман **190**.



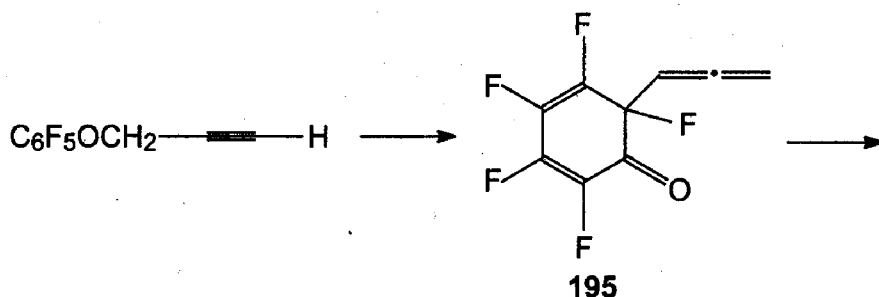
Такое специфическое поведение некоторых полифторированных производных бензола легло в основу новой методологии синтеза гетероциклов, содержащих конденсированное полифторированное бензольное кольцо. В ней важнейшая роль отведена фторид-иону. Как следует из данных [256], вначале образуется продукт перегруппировки Кляйзена, который под действием фторида калия в среде диметилформаида претерпевает превращение в О-нуклеофильный реагент, дающий за счет внутримолекулярной циклизации 5,6,7,8-тетрафторхроман [235]. В случае производного серы — 2,3,4,5,6-пентафторфенилпроп-2-енилсульфида **191** — также происходит отщепление *орто*-расположенного фтора бензольного кольца, и получается смесь 4,5,6,7-тетрафтор-2,3-дигидро-2-метил-1-бензотиофена **192** и 5,6,7,8-тетрафтортиохромана **193** [257].

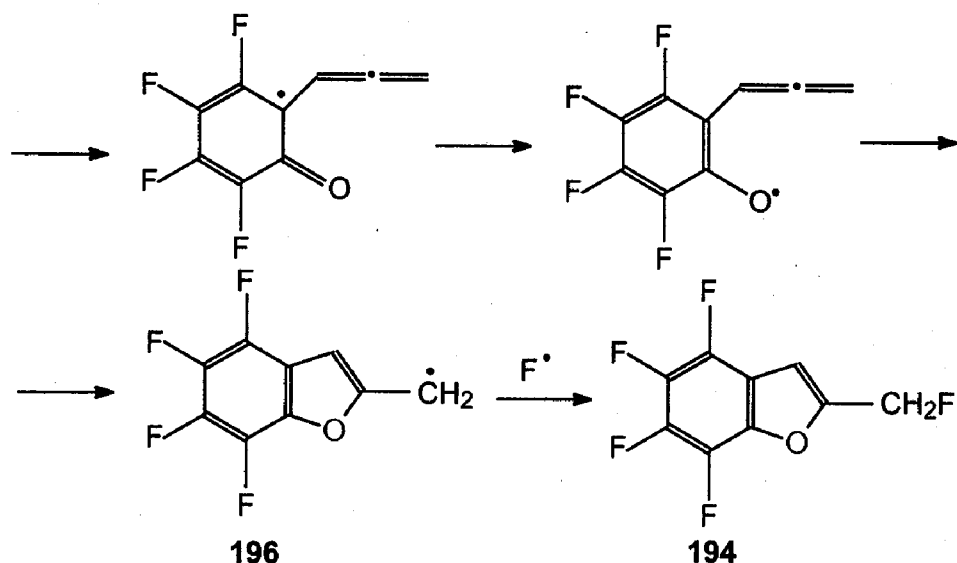


В случае наличия тройной связи (пентафторфенилпроп-2-иновый эфир) в этих условиях происходит образование исключительно пятичленного цикла (2-фторметил-4,5,6,7-тетрафторбенз[*b*]фурана **194** (выход 8 %) [235]). Выход целевого продукта несколько возрастает (до 20 %) при проведении реакции в *n*-ксилоле.



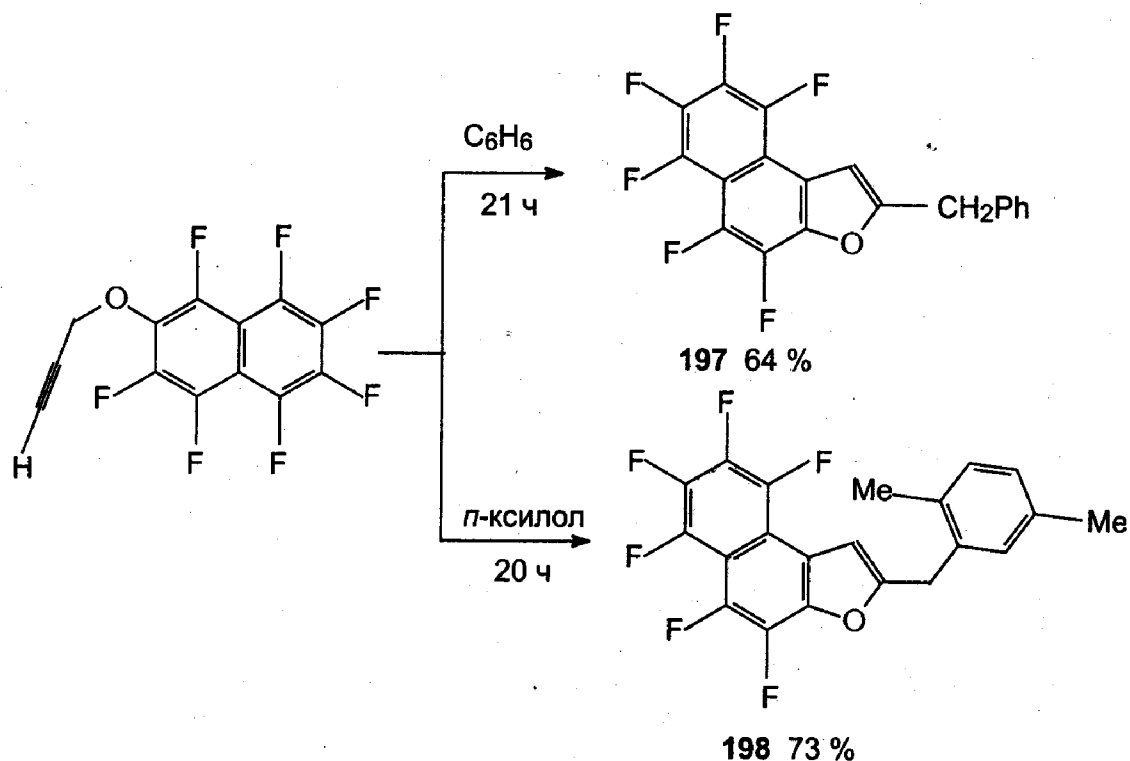
Авторы предлагают следующую схему превращений.



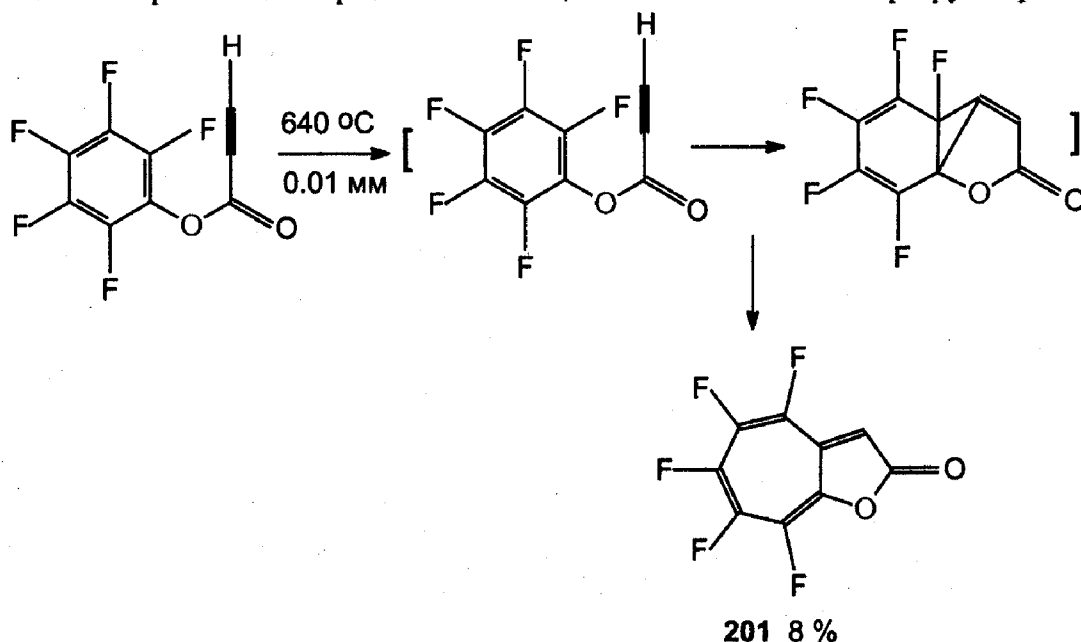


Промежуточный продукт перегруппировки Кляйзена **195** подвергается гомолитическому расщеплению по алифатической связи C—F, последующая изомеризация дает радикальный центр по атому кислорода. Далее происходит радикальная циклизация, и циклический продукт **196** реагирует с атомом фтора, давая соединение **194**.

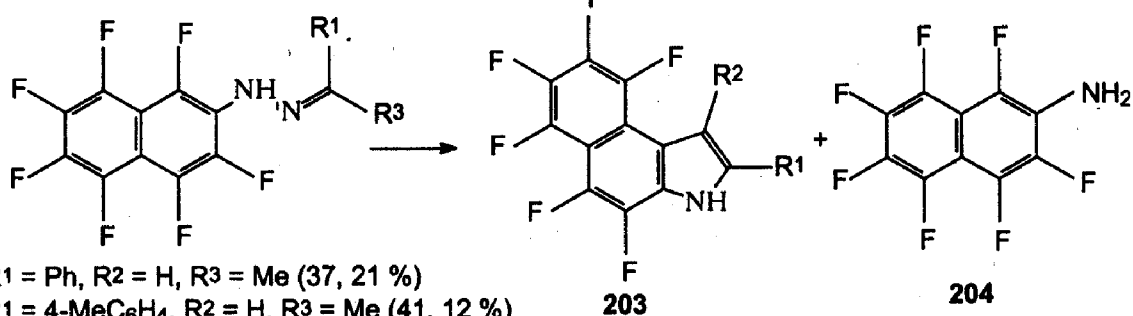
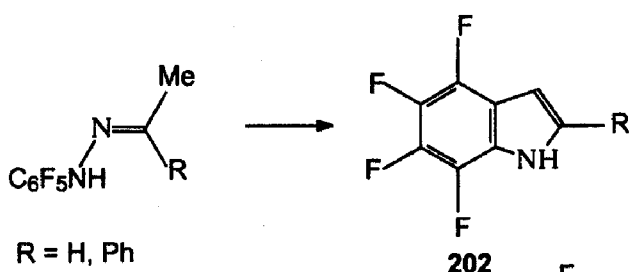
Аналогично поведение 1,3,4,5,6,7,8-гептафтор-2-нафтилпроп-2-инилового эфира и тиоаналога [258]. В качестве растворителей использованы бензол, *n*-ксилол, фреон-113. По этому методу синтезированы 2-бензил-4,5,6,7,8,9-гексафторнафто[2,1-*b*]фуран **197**, 2-(2,5-диметилбензил)-4,5,6,7,8,9-гексафторнафто[2,1-*b*]фуран **198** [235], 4,5,6,7-тетрафтор-2-фторметилбензо[*b*]тиофен **199** [258] и 4,5,6,7,8,9-гексафтор-2-фторметилнафто[2,1-*b*]тиофен **200** [258].



Другие производные ведут себя иначе. Так, пиролиз в вакууме (кварцевая труба, 640 °С/ 0.01 мм рт. ст.) пентафторфенилпропионата дает с выходом 8 % 4,5,6,7,8-пентафторциклогепта[б]фуран-2-он **201** [233]. Механизм этой реакции включает образование карбена за счет ацетиленметиленовой перегруппировки.



Кипячение в тетралине пентафторфенил- и 1,3,4,5,6,7,8-гептафтор-2-нафтилгидразонов некоторых кетонов приводит к производным 4,5,6,7-тетрафториндола **202** и 4,5,6,7,8,9-гексафторбенз[е]индола **203** соответственно [260, 261]. Образование этих соединений типично для процесса получения индолов по Фишеру, причем реакция протекает через *орто*-бензидиновую перегруппировку.



$R_1 = Ph, R_2 = H, R_3 = Me$ (37, 21 %)
 $R_1 = 4-MeC_6H_4, R_2 = H, R_3 = Me$ (41, 12 %)
 $R_1 = Ph, R_2 = Me, R_3 = Et$ (34, 19 %)
 $R_1 = Ph, R_2 = Ph, R_3 = CH_2Ph$ (42, 0 %)
 $R_1 = Ph, R_2 = H, R_3 = Me$ (20, 17 %)
 $R_1 = H, R_2 = Ph, R_3 = CH_2Ph$ (24, 8 %)

Представленный в данной главе материал позволяет констатировать значительный интерес к разработке новых методов и подходов в синтезе фторсодержащих гетероциклических соединений и широкое использование специфических особенностей перфторированных органических соединений, особенно перфторолефинов и полифторароматических соединений, для создания новых предпосылок развития и углубления наших представлений о возможностях органического синтеза. Причем, что самое важное для перспективы их широкого использования, эти подходы базируются на доступных и дешевых исходных материалах промышленной химии фтора. Бурный рост фторорганической химии в последние годы привел к открытию новых фторсодержащих гетероциклических соединений уникального строения, у многих из которых были обнаружены специфическая биологическая активность и эффективность в качестве медицинских препаратов и пестицидов. Это в значительной степени стимулирует интерес к такого рода соединениям, и можно надеяться на разработку еще более совершенных оригинальных методов получения гетероциклических структур, что, несомненно, обогатит синтетическую органическую химию арсеналом новых методологий и позволит осуществлять целенаправленный синтез необходимых структур и моделей. Сложной проблемой является высокая стоимость введения фтора в органические молекулы. Учитывая уникальные свойства, придаваемые фтором, которые нельзя достигнуть при введении других элементов, по мере развития химии и технологии фторорганического синтеза и соответствующего снижения стоимости применение фтора в этом направлении будет, безусловно, постепенно расширяться.

Список литературы

1. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. Киев: Наук. думка, 1988. 320 с.; *Studies in Organic Chemistry*. 48. Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications / Eds. R. Filler, Y. Kobayashi, L.M. Yagupolskii. Amsterdam: Elsevier Sci. Publ., 1993. P. 386; Ritter S.K., Washington C. // *Chem. Eng. News*. 1995. Vol. 73, N 1. P. 39–44.
2. Пашкевич К.И., Салоутин В.И. // *Усп. химии*. 1997. Т. 54, вып. 12. С. 1985–2026; Филикова В.И., Карпенко Н.С., Кузнецова О.А., Пашкевич К.И. // *Журн. орган. химии*. 1998. Т. 34, вып. 3. С. 411–417; Пашкевич К.И., Салоутин В.И., Постовский И.Я. // *Усп. химии*. 1981. Т. 50, вып. 2. С. 325–354.
3. Gehring R., Schallner O., Steller J., Santel H.J. // *Ger. Offen DE 3603291* (1987); *Publ. Chem. Abstr.* 1989. Vol. 110. 135237.
4. Bumgardner C.L., Sloop J.C. // *J. Fluorine Chem.* 1992. Vol. 56. P. 141–146; Matsuo M., Tsuji K., Konishi N., Nakamura K. // *Eur. Pat. Appl. EP 418845* (1991); *Publ. Chem. Abstr.* 1991. Vol. 115. 71593z; Li H.-Y., DeLucca I., Drummond S., Boswell G.A. // *J. Org. Chem.* 1998. Vol. 62, N 8. P. 2550–2554; Gehring R., Schallner O., Stetter J., Santel H.J. // *Ger. Offen DE 3603291* (1987); *Publ. Chem. Abstr.* 1989. Vol. 110. 135237; Tang X.-Q., Hu C.-M. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1994. N 15. P. 2161–2163; Cyrill Z., Hamprecht G., Heistracher E. et al. // *PCT Int. Appl. WO 97 15559* (1997); *Publ. Chem. Abstr.* 1997. Vol. 127. 5087j; Ishii S., Yagi K., Umehara T. et al. // *Pat. Japan 02 129171* (1990); *Publ. Chem. Abstr.* 1990. Vol. 113. 172014a; Shimotori H., Ishii T., Yamazaki H. et al. // *Pat. Germany 3713744* (1987); *Publ. Chem. Abstr.* 1988. Vol. 108. 112445d; Buntain I.G., Hatton L.R., Hawkins D.W. et al. // *Eur. Pat. Appl. 295117* (1988); *Publ. Chem. Abstr.* 1990. Vol. 112. 35845n; Micetich R.G., Rastogi R.B. // *Pat. 1130808* Canada (1982); *Publ. Chem. Abstr.* 1983. Vol. 98. 72087e; Matsuo M., Tsuji K., Konishi N., Nakamura K. // *Eur. Pat. Appl. EP 418845* (1991); *Publ. Chem. Abstr.* 1991. Vol. 115. 71593z.

5. Ono T., Inoue V., Fukaya C. et al. // J. Fluorine Chem. 1985. Vol. 27, N 3. P. 333–346; Lowe K.C. // Comp. Biochem. Physiol. 1987. Vol. 87A, N 4. P. 825–829; Weerg J.G. // J. Fluorine Chem. 1993. Vol. 64, N 1–2. P. 73.
6. Beauchamp L.M., Serling B.L., Kelsey J.E. et al. // J. Med. Chem. 1988. Vol. 31, N 1. P. 144–149.
7. Sugyava M., Sakamoto T., Fukumi H. // Heterocycles. 1989. Vol. 29, N 5. P. 985–990.
8. Monge A., Martinier-Merino V., Sammartin C. et al. // Arz. Forsch. 1990. Vol. 40, N 6. P. 1349–1352.
9. Ishihara T., Okada Y., Kuroboshi M. et al. // Chem. Lett. 1988. Vol. 5, N 5. P. 819–821.
10. Miyasaka T., Tanaka H., Baba M. et al. // J. Med. Chem. 1989. Vol. 21, N 12. P. 2507–2509; Tanaka H., Takashima H., Ubasawa M. et al. // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35, N 2. P. 337–345.
11. Welch J.T. // Tetrahedron. 1987. Vol. 43, N 14. P. 3123–3197.
12. Burger K. // Organophosphorus reagents in organic synthesis / Ed. J.I.G. Cadogan. L.: Academic Press, 1979. P. 492.
13. Burger K., Tremmel S., Trost G. et al. // Z. Naturforsch. 1983 (b). Bd 38, H. 3. S. 769–773.
14. Burger K., Ottlinger R., Goth H., Firl J. // Chem. Ber. 1982. Bd 115, H. 7. S. 2494–2507; Burger K., Hubl D., Gertitschke P. // J. Fluorine Chem. 1985. N 3. P. 327–332.
15. Burger K. // Actual. Chim. 1987. P. 168–174.
16. Saloutin V.I., Burgart Y.V., Kappe C.O., Chupakhin O.N. // Heterocycles. 2000. Vol. 52, N 3. P. 1411–1434.
17. Бусыгин И.Г., Никольский А.Л., Рудая М.Н., Пашкевич К.И. // Журн. орган. химии. 1984. Т. 20, вып. 9. С. 1964–1969.
18. Филякова В.И., Бусыгин И.Г., Баженова Л.Н. и др. // Енамины в органическом синтезе. Свердловск, 1989. С. 70.
19. Филякова В.И., Ратнер В.Г., Карпенко Н.С., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 9. С. 2278–2283.
20. Латыпов Р.Р., Белогай В.Д., Пашкевич К.И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 1. С. 123–128.
21. Филякова В.И., Латыпов Р.Р., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. № 12. С. 2134–2135.
22. Пашкевич К.И., Филякова В.И., Ратнер В.Г., Хомутов О.Г. // Журн. орган. химии. 1999. Т. 35, вып. 1. С. 106–111; Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 7. С. 1279–1286.
23. Пашкевич К.И., Ратнер В.Г., Хомутов О.Г. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. С. 1493.
24. Пат. 2100345 Россия // Оpubл. Бюл. изобр. 1997. № 36.
25. Пашкевич К.И., Филякова В.И., Ратнер В.Г., Хомутов О.Г. // Башкир. хим. журн. 1996. № 1. С. 93–96.
26. Ненайденко В.Г., Санин А.В., Баденкова Е.С. // Усп. химии. 1999. Т. 68, № 6. С. 483–505.
27. Hung M.-H. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 52, N 2. P. 159–164.
28. Hung M.-H., Rozen S., Feiring A.E., Resnick P.R. // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58, N 2. P. 972–973.
29. Gruetzmacher H., Roesky H.W. // Chem. Ber. 1986. Bd 119, H. 7. S. 2127.
30. Simmons H.E., Wiley D.W. // J. Am. Chem. Soc. 1960. Vol. 82, N 9. P. 2288–2296.
31. Weygand F., Burger K., Engelhardt K. // Chem. Ber. 1966. Bd 9. S. 461–469.
32. Weygand F., Burger K. // Chem. Ber. 1966. Bd 9. P. 2880–2884.
33. Gold M., Burger K. // J. Fluorine Chem. 1987. Vol. 35, N 1. P. 87.
34. Shimizu N., Bartlett P.D. // J. Am. Chem. Soc. 1978. Vol. 100, N 13. P. 4260–4267.
35. Burger K., Helmreich B. // J. Prakt. Chem. 1992. Bd 334. S. 219; 1992. Bd 334. S. 11.
36. Burger K., Helmreich B. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992. N 2. P. 348–349.
37. Burger K., Helmreich B. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992. N 2. P. 349–350.
38. Helmreich B., Jendrewski O., Burger K. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58, N 3. P. 380–385.
39. Volkholz M., Stelzer O., Schmutzler R. // Chem. Ber. 1978. Bd 111, H. 3. S. 90–900.
40. Eikmeier H.B., Hodges K.C., Stelzer O., Schmutzler R. // Chem. Ber. 1978. Bd 111, H. 6. P. 2077–2085.
41. Dakternieks D., Roschenthaler G.-V., Sauerbrey K., Schmutzler R. // Chem. Ber. 1979. Bd 112, H. 7. S. 2380–2388.

42. Фокин А.В., Студней Ю.Н., Рапкин А.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 7. С. 1592–1595.
43. Janzen A.F., Lemire A.E., Marat R.K., Queen A. // Can. J. Chem. 1983. Vol. 61, N 11. P. 2264–2268.
44. Прищенко А.А., Ливанцев М.В., Мошников С.А., Луценко И.Ф. // Журн. общ. химии. 1987. Т. 57, вып. 8. С. 1910–1912.
45. Heine J., Roschenthaler G.-V. // Z. Naturforsch. D. Chem. Sci. 1988. Vol. 43. P. 196.
46. Weferling N., Schmutzler R. // Chem. Ber. 1989. Bd 122, H. 8. S. 1465–1471.
47. Gruber M., Schmutzler R. // J. Fluorine Chem. 1990. Vol. 48, N 1. P. 99–105.
48. Lenz D., Bruedgam I., Hartl H. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1987. Vol. 26. P. 921–924.
49. Chambers R.D., Sargent C.R. // Advances in heterocyclic chemistry / Eds. A.R. Katritzky, A.J. Boulton. N. Y.: Academic Press, Inc., 1981. Vol. 28. P. 1–71.
50. Burger K., Fehn J., Moll E. // Chem. Ber. 1971. Bd 104, H. 6. S. 1826–1829.
51. Steglich W., Burger K., Durr M., Burgis E. // Chem. Ber. 1974. Bd 107, H. 5. S. 1448–1498.
52. Burger K., Einhellung K., Roth W.-D., Daltrozso E. // Chem. Ber. 1977. Bd 110, H. 2. S. 605–610.
53. Andreev V.G., Kolomietz A.F., Fokin A.V. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58, N 3. P. 345–349.
54. Андреев В.Г., Коломейцев А.Ф., Фокин А.В. // Докл. АН СССР. 1991. Т. 319. С. 619–623.
55. Korenchenko O., Aksinenko A., Sokolov V., Martynov I. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58, N 3. P. 375–379.
56. Коренченко О.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 9. С. 1809–1813.
57. Соколов В.С., Аксиненко А.Ю., Коренченко О.В., Мартынов И.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 5. С. 1213; Коренченко О.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б., Мартынов И.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. № 1. С. 239–240.
58. Burger K., Wassmuth U., Penninger S. // J. Fluorine Chem. 1982. Vol. 20, N 6. P. 813–825.
59. Burger K., Wassmuth U., Forster B., Penninger S. // Z. Naturforsch. 1984(b). Bd 39, H. 10. P. 1442–1448.
60. Middleton W.J., Krespan C.G. // J. Org. Chem. 1965. Vol. 30, N 5. P. 1398–1402.
61. Burger K., Kahl T. // Chem.-Ztg. 1988. Bd 122, H. 1. S. 109–114.
62. Burger K., Wassmuth U., Partscht H. et al. // Chem.-Ztg. 1984. Bd 108, N 6. S. 205–206.
63. Burger K., Wassmuth U., Huber E. et al. // Chem.-Ztg. 1983. Bd 107, N 9. P. 271–274.
64. Neugebauer D., Riede J., Ackermann K. et al. // Chem.-Ztg. 1983. Bd 107, H 2. S. 274–276.
65. Burger K., Hein F., Dengler O., Elguero J. // J. Fluorine Chem. 1982. Vol. 19, N 3–6. P. 437–449.
66. Armstrong S.E., Tipping A.E. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1975. N 5. P. 538–542.
67. Burger K., Schickaneder H., Hein F., Elguero J. // Tetrahedron. 1979. Vol. 35, N 3. P. 389–395.
68. Forshaw T.P., Tipping A.E. // J. Chem. Soc. (C). 1971. N 13. P. 2404–2408.
69. Burger K., Schickaneder H., Thenn W. // Tetrahedron Lett. 1975. P. 1125.
70. Gieren A., Narayanan P., Burger K., Thenn W. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1974. Vol. 13. P. 475.
71. Burger K., Thenn W., Rauh R., Schickaneder H. // Chem. Ber. 1975. Bd 108, H. 5. S. 1460–1467.
72. Armstrong S.E., Forshaw T.P., Tipping A.E. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1975. N 19. P. 1902–1907.
73. Burger K., Dengler O., Hubl D. // J. Fluorine Chem. 1982. Vol. 19, N 3–6. P. 589–599.
74. Armstrong S.E., Tipping A.E. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1975. N 14. P. 1411–1417.
75. Burger K., Hein F. // Liebigs Ann. Chem. 1982. S. 853.
76. Burger K., Hein F. // Liebigs Ann. Chem. 1979. S. 133.
77. Burger K., Schickaneder H., Hein F. et al. // Liebigs Ann. Chem. 1982. S. 845.
78. Hashidzume A., Kajiwara A., Harada A. et al. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995. Vol. 68. P. 2085–2031.
79. Коренченко О.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. N 9. P. 1809–1813.
80. Burger K., Partscht H., Huber E. // Chem.-Ztg. 1985. Vol. 109, N 5. P. 185–187.

81. Anderson J.D.O., Pennington W.T., DesMarteau D.D. // *Inorg. Chem.* 1993. Vol. 32. P. 5079–5084.
82. Takago T., Tarumi Y., Yamaguchi K. // Pat. 5247101 USA.
83. Inomata H., Tarumi Y., Koike N., Suganuma S. // Pat. 5254699 USA.
84. Livingstone S.E., Mayfield J.H. // *Aust. J. Chem.* 1975. Vol. 28. P. 1517.
85. Пашкевич К.И., Малоутин В.И., Финин А.Н. и др. // *Журн. Всесоюз. хим. о-ва.* 1981. Т. 26, № 1. С. 105–107.
86. Dalli S., Patsalides E. // *Aust. J. Chem.* 1978. Vol. 31. P. 765.
87. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Burgart Y.V. // *J. Fluorine Chem.* 1991. Vol. 56, N 3. P. 325–334.
88. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Burgart Y.V. // *J. Fluorine Chem.* 1991. Vol. 56, N 3. P. 297–302.
89. Reddy A.C.S., Rao P.S., Venkataratnam R.V. // *Tetrahedron.* 1997. Vol. 53, N 16. P. 5847–5854.
90. Reddy A.C.S., Narsaiah B., Venkataratnam R.V. // *J. Fluorine Chem.* 1997. Vol. 86, N 2. P. 127–130.
91. Санин А.В., Ненайденко В.Г., Лузьмин В.С., Баленкова Е.С. // *Химия гетероцикл. соед.* 1998. № 5. С. 634–644.
92. Кондратьев П.Н., Скрыбина З.Е., Салоутин В.И. и др. // *Изв. АН. Сер. хим..* 1990. № 3. С. 640–645.
93. Пашкевич К.И., Севенард Д.В., Хомутов О.Г. и др. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1999. № 2. С. 361–365.
94. Пашкевич К.И., Хомутов О.Г., Севенард Д.В. // *Журн. орган. химии.* 2000. Т. 36, вып. 8. С. 1180–1185.
95. Бургарт Я.В., Скрыбина З.Э., Салоутин В.И. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1991. № 9. С. 2088–2092.
96. Зеленин К.Н., Ершов Б.А., Малов М., Якимович С.И. // *Докл. АН СССР.* 1986. С. 1133.
97. Alyea E.C., Malek A. // *J. Heterocycl. Chem.* 1985. Vol. 22. P. 1325.
98. Alvernhe G., Langlois B., Laurent A. et al. // *Tetrahedron Lett.* 1991. Vol. 32, N 5. P. 643–646.
99. Пашкевич К.И., Севенард Д.В., Хомутов О.Г., Воронцов И.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2001. № 4. С. 643–646.
100. Narsaiah B., Sivaprasad A., Venkataratnam R.V. // *J. Fluorine Chem.* 1994. Vol. 67, N 1. P. 87–92.
101. Katsuyama I., Ogawa S., Yamaguchi Y. et al. // *Synthesis.* 1997. N 11. P. 1321–1324.
102. Салоутин В.И., Скрыбина З.Э., Бургарт Я.В. и др. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1993. № 7. С. 1773–1775.
103. Петрова О.Е., Курыкин М.А., Горлов Д.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1999. № 11. С. 2195–2196.
104. Spain R.G. // Behavior of Some Elastomers in Petroleum Based Fluids at Elevated Temperatures, Division of Rubber Chemistry. A.C.S. Meeting. Cincinnati, Ohio, May 15. 1985.
105. Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V. // *Comprehensive heterocyclic-chemistry II.* N.Y.: Elsevier Science, 1996. Vol. 3.
106. Lindrman R.J., Kirollos K.S. // *Tetrahedron Lett.* 1989. Vol. 30, N 16. P. 2049–2052.
107. Hamper B.C. // *J. Fluorine Chem.* 1990. Vol. 48, N 1. P. 123–131.
108. Bouillon J.-P., Ates C., Janousek Z., Viehe H.G. // *Tetrahedron Lett.* 1993. Vol. 34, N 32. P. 5075–5078.
109. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Burgart Y.V. et al. // *J. Fluorine Chem.* 1994. Vol. 69, N 1. P. 25–29.
110. Bumgardner C.L., Sloop J.C. // *J. Fluorine Chem.* 1992. Vol. 56, N 1. P. 141–144.
111. Бургарт Я.В., Кузueva О.Г., Кодеес М.И., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии.* 1998. Т. 34, N 3. С. 405–410.
112. Скрыбина З.Э., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии.* 1997. Т. 33, вып. 3. С. 442–444.
113. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Burgart Y.V., Kuzueva O.G. // *J. Fluorine Chem.* 1997. Vol. 84, N 3. P. 107–111.
114. Burgart Y.V., Fokin A.S., Kuzueva O.G. et al. // *J. Fluorine Chem.* 1998. Vol. 92, N 2. P. 101–108.
115. Wang Y., Zhu S.-H. // *J. Fluorine Chem.* 2000. Vol. 103, N 2. P. 139–144.

116. Салоутин В.И., Скрыбина З.Э., Кондратьев П.Н., Перевалов С.Г. // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31, вып. 2. С. 266–269.
117. Saloutin V.I., Perevalov S.G. // J. Fluorine Chem. 1999, in press.
118. Кондратьев П.Н., Скрыбина З.Э., Салоутин В.И., Халилов Л.М. // Журн. орган. химии. 1992. Т. 28, вып. 7. С. 1380–1387.
119. Салоутин В.И., Кондратьев П.Н., Скрыбина З.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. N 5. С. 902–904.
120. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T. et al. // J. Fluorine Chem. 1994. Vol. 69, N 1. P. 119–126.
121. Салоутин В.И., Базил И.Т., Кондратенко П.Н., Чупахин О.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. № 2. С. 279–302.
122. Салоутин В.И., Перевалов С.Г., Скрыбина З.Е. // Журн. орган. химии. 1996. Т. 32, N 9. С. 1386–1389.
123. Перевалов С.Г., Салоутин В.И. // Молодежная научная школа по органической химии. Екатеринбург, 1998. С. 20.
124. Skryabina Z.E., Obanin G.A., Burgart Y.V., Saloutin V.I. // International memorial I. Postovsky conference on organic synthesis. Ekaterinburg, 1998. P. 52.
125. Fattuta S., Stener A. // Cazz. Chim. Ital. 1958. Vol. 88. P. 89.
126. Андрейчиков Ю.С., Питиримова С.Г., Сараева Р.Ф. и др. // Химия гетероцикл. соед. 1978. № 3. С. 407–410.
127. Bodforss S. // Lieb. Ann. 1964. Bd 676. S. 136.
128. Kaiser G., Burger A. // J. Org. Chem. 1959. Vol. 24, N 1. P. 113–114.
129. Ellis L.H., Lous H.M., Soboczensli E. // Пат. 293341 Швейцарии (1969); Оpubл. РЖХим. 1971. 9Н690.
130. Loux H.M. // Pat. 3580913 USA (1971); Оpubл. РЖХим, 7Н641.
131. McBee E.T., Piersce O.R., Kilbourne H.W. // J. Am. Chem. Soc. 1953. Vol. 65, N 15. P. 4091–4092.
132. Atherton J.H., R. Fields R. // J. Chem. Soc. (C) 1968. N 12. P. 1507–1513.
133. Poulter C.D., Wiggins P.L., Plummer T.L. // J. Org. Chem. 1981. Vol. 46, N 8. P. 1532–1538.
134. Салоутин В.И., Фомин А.П., Пашкевич К.И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. № 1. С. 144–151.
135. Smith J.O., Mandal B.K., Filler R., Beery J.W. // J. Fluorine Chem. 1997. Vol. 81, N 2. P. 123–128.
136. Салоутин В.И., Базель И.Т., Скрыбина З.Е. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 1992. № 9. С. 2186–2188.
137. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T., Chupakhin O.N. // J. Fluorine Chem. 1993. Vol. 65, N 1. P. 37–43.
138. Салоутин В.И., Скрыбина З.Е., Вазель И.Т., Чупахин О.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. № 2. С. 362–364.
139. Westland R.D., Cooley R.A., Holmes J.L. et al. // J. Med. Chem. 1973. Vol. 16, N 4. P. 319–327.
140. Pinder R.M., Burger A. // J. Med. Chem. 1968. Vol. 11, N 2. P. 267–269.
141. Grethe G., Uskokovic M. // Pat. 3953453 USA (1976); Оpubл. РЖХим. 1977. 20162.
142. March L.C., Romanchick W.A., Joullie M.M. // J. Med. Chem. 1973. Vol. 16, N 4. P. 337–342.
143. Hammond P.R., Henry R.A., Trias J.A., Schimetrisher E.J. // Pat. 4202981 USA (1980); Оpubл. РЖХим. 1980. 24Н204.
144. Henry R.A., Hammond P.R. // J. Heterocycl. Chem. 1977. Vol. 14, N 3. P. 1109–1112.
145. Delme E. // Пат. 1290841 Великобритании (1972); Оpubл. РЖХим. 1973. 10Н305.
146. Howe R.K., Lee L.F. // Pat. 4308391 USA (1981); Publ. Chem. Abstr. 1981. Vol. 95. 115528.
147. Durant G.J., Emmett J.C., Ganellin C.R. // Pat. 3950353 USA (1976); Оpubл. РЖХим. 1977. 2087.
148. Howe R.K., Lee L.F. // Pat. 4303439 USA (1991); Publ. Chem. Abstr. 1981. Vol. 95. 80933.
149. Ратнер В.Г., Чижов Д.Л., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 11. С. 2289–2290.
150. Чижов Д.Л., Ратнер В.Г., Кодесс М.И., Пашкевич К.И. // Журн. орган. химии. 1998. Т. 34, вып. 3. С. 371–375.

151. Чижев Д.Л., Ратнер В.Г., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 4. С. 762–764.
152. Сосновский В.Я., Куценко В.А., Ятлук Ю.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. С. 1410.
153. Pashkevich K.I., Busygin I.G. // Sulfur Lett. 1988. Vol. 7, N 1. P. 107–112.
154. Кузнецова О.А., Филякова В.И., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 5. С. 1306–1307.
155. Пашкевич К.И., Айзикович А.Я., Постовский И.Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 2. С. 455–459.
156. Сосновских В.Я., Морозов М.Ю. // Химия гетероцикл. соед. 1998. № 6. С. 847–849.
157. Сосновских В.Я., Куценко В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 3. С. 546–556.
158. Сосновских В.Я., Куценко В.А., Айзикович А.Я., Коротаев В.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 11. С. 2135–2138; Сосновских В.Я., Мельников М.Ю., Ковалева И.А. // Изв. АН. Сер. хим. Т. 47, N 11. С. 2234–2237; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 223247q.
159. Сосновских В.Я., Куценко В.А., Ятлук Ю.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2000. № 8. С. 1432–1435.
160. Lutz A.W., Trotto S.H. // J. Heterocycl. Chem. 1972. Vol. 9, N 3. P. 513–522.
161. Woshburne S.S., Park K.K. // Tetrahedron Lett. 1976. N 4. P. 243–246.
162. Tarzia G., Panzone G. // Пат. 1427945 Великобритании (1976); Оpubл. РЖХим. 1976. 21063.
163. Якимович С.И., Хрусталева В.А. // Журн. орган. химии. 1976. Т. 12, вып. 5. С. 949–956.
164. Kagaruki S.R.F., Kitazume T., Ishikawa N. // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1981. Vol. 54. P. 3221.
165. Pilgram K. // J. Heterocycl. Chem. 1980. Vol. 17, N 7. P. 1413–1416.
166. Bernardin J., Pechmeze J. // Пат. 2335566 Франции (1977); Оpubл. РЖХим. 1978. 15P260.
167. Петрова О.Е., Курыкин М.А., Горлов Д.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 11. С. 2195–2196.
168. Yu H.-B., Huang W.-Y. // Synlett. 1997. N 3. P. 679–681.
169. Gaede D.J., McDermott L.L. // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30, N 1. P. 49–54.
170. Bargamov G.G., Bargamova M.D. // J. Fluorine Chem. 1996. Vol. 79, N 1. P. 45–47.
171. Greif D., Eilitz U., Pulst M. et al. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 94, N 1. P. 91–103.
172. Alvernhe G.M., Greif D., Laurent A. et al. // J. Fluorine Chem. 1995. Vol. 70, N 1. P. 121–125.
173. Greif D., Reidel D., Feindt A., Pulst M. // J. Prakt. Chem. 1995. Vol. 337. P. 34.
174. Diab J., Laurent A., LeDrean I. // J. Fluorine Chem. 1997. Vol. 84, N 2. P. 145–147.
175. Пашкевич К.И., Хомутов О.Г., Спасская Я.В., Филякова В.И. // Журн. орган. химии. 1996. Т. 32, вып. 2. С. 320.
- 176а. Хомутов О.Г., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 8. С. 1599.
- 176б. Хомутов О.Г., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 12. С. 3026–3027.
- 176в. Хомутов О.Г., Филякова В.И., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 11. С. 2795–2796.
- 177а. Martins M.A.P., Zoch A.N., Bonacorso H.G., Zanatta N., Clar G. // J. Heterocyclic Chem. 1995. Vol. 32, N 2. P. 739–743; Martins M.A.P., Flores F.C., Freitag R.A., Zanatta N. // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32, N 2. P. 731–734; Martins M.A.P., Flores A.F., Freitag R.A., Zanatta N. // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33, N 4. P. 1223–1227; Martins M.A.P., Siqueira G.M., Bastos G.P., Zanatta N. // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33, N 1. P. 1–6; Martins M.A.P., Freitag R.A., Flores A.F., Zanatta N. // Synthesis. 1995. N 6. P. 1491–1494; Martins M.A.P., Braibante M.E., Clar G. // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30, N 4. P. 1159–1163; Zanatta N., Pacholski I.L., Blanco I., Martins M.A.P. // J. Braz. Chem. Soc. 1991. Vol. 2, N 1. P. 118–122; Zanatta N., Madruga C.C., Clerici E., Martins M.A.P. // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32, N 2. P. 735–738; Zanatta N., Cortelini M.F.M., Carpes M.J.S., Bonacorso H.G., Martins M.A.P. // J. Heterocycl. Chem. 1997. Vol. 34, N 2. P. 509–514; Zanatta N., Fagundes M.B., Ellensohn R., Bonacorso H.G., Martins M.A.P. // J. Heterocycl. Chem. 1998. Vol. 35, N 1. P. 451–455; Bonacorso H.G., Bittencourt S.T., Wastowski A.D., Wentz A.P., Zanatta N., Martins M.A.P. // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36, N 1. P. 45–49; Bonacorso H.G., Bittencourt S.T., Wastowski A.D., Wentz A.P., Zanatta N., Martins M.A.P. // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37, N 43. P. 9155–9159.
- 177б. Bonacorso H.G., Martins M.A.P., Buttencourt S.R.T. et al. // J. Fluorine Chem. 1999. Vol. 99, N 2. P. 177–182.
- 178а. Song L.-P., Chu Q.-I., Zhu S.-Z. // J. Fluorine Chem. 2001. Vol. 107, N 1. P. 107–112.
- 178б. Zhu S., Xu C., Qin G. et al. // Monatsh. Chem. 1999. Bd 130. S. 671.

- 178в. Chu Q., Wang Y., Zhu S. // Synth. Commun. 2000. Vol. 30, N 3. P. 677–680.
- 178г. Chu Q., Song L., Jin G., Zhu S. // J. Fluorine Chem. 2001. Vol. 108, N 1. P. 51–56.
- 178д. Andrew R.J., Meller J.M. // Tetrahedron. 2000. Vol. 56, N 37. P. 7267–7272.
- 178е. Lehr S., Riebel H.-J., Mauler-Macknik A. et al. (Bayer A.G., Germany) PCT Int. Appl. WO 00 63182 (2000); Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 321895f.
179. Braibante E.F., Clar G., Martins M.A.P. // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30, N 4. P. 1159–1160.
180. Richardson M.F., Sievers R.E. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1970. Vol. 32. P. 1895.
181. Kamitori Y., Hojo M., Masuda R. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30, N 2. P. 389–391.
182. Герус И.И., Горбунова М.Г., Вдовенко С.И. и др. // Журн. орган. химии. 1990. Т. 26, вып. 9. С. 1877–1883.
- 183а. Martins M.A.P., Flores A.F.C., Freitag R., Zanatta N. // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32, N 3. P. 731–733.
- 183б. Martins M.A.P., Flores A.F.C., Bastos G.P. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36, N 4. P. 837–840.
184. Colla A., Martins M.A.P., Clar G. et al. // Synthesis. 1991. N 6. P. 483–486.
185. Ненайденко В.Г., Санин А.В., Ток О.Л., Баленкова Е.С. // Химия гетероцикл. соед. 1999. № 3. P. 395–406.
186. Tsuge H., Okano T., Eguchi S., Kimoto H. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1997. N 10. P. 1581–1586.
187. Costes J.P. // Polyhedron. 1987. Vol. 6. P. 2169–2172.
188. Герус И.И., Вдовенко С.И., Горбунова М.Г., Кухарь В.П. // Химия гетероцикл. соед. 1991. № 4. P. 502–511.
189. Madruga C.C., Clerici E., Martins M.A.P., Zanatta N. // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32, N 3. P. 735–738.
190. Пашкевич К.И., Севенард Д.В., Хомутов О.Г. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 2. С. 361–365.
- 191а. Пашкевич К.И., Севенард Д.В., Хомутов О.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 1999. № 3. С. 562–565.
- 191б. Filyakova V.I., Kuznetsova O.A., Sevenard D.V. et al. // 16th Intern. Symp. on Fluorine Chemistry. Durham, 16–21 July 2000. Abstr. 1P–37.
192. Soufyane M., Mirand C., Levy J. // Tetrahedron Lett. 1993. Vol. 34, N 48. P. 7737–7740.
- 192а. Bonacorso H.G., Wentz A.P., Zanatta N., Martins M.A.P. // Synthesis. 2001. N 10. P. 1505–1508.
193. Zhu S., Xu G., Qiu C., Chu Q. et al. // Monatsh. Chem. 1999. Vol. 130, N 5. P. 671–680.
194. Симонян Л.А., Аветисян Э.А., Сафронова З.В., Гамбарян Н.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. N 9. С. 2061–2065.
195. Laurent A., Alvernle G., LeDrean I. et al. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58, N 1. P. 134–137.
196. Reddy A.C.S., Rao P.S., Venkataratnam E.V. // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37, N 16. P. 2845–2848.
197. Bonacorso H.G., Wastowski A.D., Zanatta N. et al. // J. Fluorine Chem. 1998. Vol. 92, N 1. P. 23–26.
198. Hojo M., Masuda R., Okada E. // Synthesis. 1989. N 3. P. 215–217.
199. Cocco M.T., Congiu C., Onnis V. // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32, N 2. P. 543–545.
200. Koppes W.M., Chaikovsky M., Adolph H.G. // J. Org. Chem. 1987. Vol. 52, N 6. P. 1113–1119.
201. Хомутов О.Г., Филякова В.И., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. № 2. С. 282–284.
202. Пат. 2054416 Россия // Оpubл. Бюл. изобр. 1996. № 5.
203. Хомутов О.Г., Пашкевич К.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 12. С. 3026–3027.
204. Снегирев В.Ф., Гервиц Л.Л., Макаров К.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 1983. № 12. С. 2765–2775.
205. Снегирев В.Ф. Дис. ... канд. хим. наук. М., 1989.
206. German L.S. // Seventh Regular Meeting of Soviet-Japanese Fluorine Chemists. Fukuoka, May 15–16, 1991. Japan. Abstr. P. 19-1.
207. Sterlin S., Chepik S., Cherstkov V., German L.S. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 54, N 1–3. P. 77.

208. Чепик С.Д., Черстков В.Ф., Стерлин С.Р., Герман Л.С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 9. С. 2183.
209. Чепик С.Д., Черстков В.Ф., Стерлин С.Р. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. № 11. С. 2611–2618.
210. Роговик В.М., Делягина Н.И., Мысов Е.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 9. С. 2057–2063.
211. Роговик В.М., Ковальский Я.И., Делягина Н.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 9. С. 2048–2056.
212. Роговик В.М., Чепик С.Д., Делягина Н.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 9. С. 2063–2065.
213. Burger H., Hubl D., Gertitschke P. // J. Fluorine Chem. 1983. Vol. 27, N 3. P. 327–332.
214. Кнунянц И.Л., Гонтарь А.Ф., Виноградов А.И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 2. С. 476–478.
215. Wang Z., Lu X. // Tetrahedron. 1995. Vol. 51, N 9. P. 2639–2658.
216. Lu X., Wang Z., Ji J. // Tetrahedron Lett. 1994. Vol. 35, N 4. P. 613–616.
217. Jasperse C.P., Curran D.P., Fevig T.L. // Chem. Rev. 1991. Vol. 91. P. 1237.
218. Ueda Y., Watanabe H., Uemura J., Uneyama K. // Tetrahedron Lett. 1993. Vol. 34, N 49. P. 7933–7934.
219. Dan-oh Y., Watanabe H., Ueda Y. et al. // The 14th Intern. Symp. on Fluorine Chemistry, Yokohama. July 31 – August 5, 1994. Abstr. 4C07. P. 126.
220. Taguchi T., Morikawa T., Nishiwaki T. et al. // Seventh regular meeting of Soviet-Japanese Fluorine Chemists. Fukuoka, May 15–16, 1991. Abstr. P. 14-1–14-9.
221. Yakobson G.G., Petrova T.D., Kobrina L.S. // Fluor. Chem. Revs. 1974. Vol. 7. P. 115–223.
222. Patel N.R., Chen J., Zhang Y.-F. et al. // 14th Symp. on Fluorine Chemistry. Yokohama, July 31 – August 5, 1994. Abstr. 1A04. P. 4.
223. Elias A.J., Hope H., Kirchmeier R.L., Shreeve J.-M. // Inorg. Chem. 1994. Vol. 33. P. 415.
224. Adamson A.J., Banks R.E., Tipping A.E. // J. Fluorine Chem. 1992. Vol. 58. P. 300.
225. Inukai Y., Sonoda T., Kobayashi H. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1979. Vol. 52. P. 2657.
226. Perry R.J., Wilson B.D. // J. Org. Chem. 1992. Vol. 57. P. 6351–6354.
227. Inukai Y., Oono Y., Sonoda T., Kobayashi H. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1981. Vol. 54. P. 3447.
228. Амосова С.В., Гостевская В.И., Гаврилова Г.М. и др. // Журн. орган. химии. 1993. Т. 29, вып. 12. С. 2416–2421.
229. Brooke G.M., Quasem Md. Abul // J. Chem. Soc. (C). 1967. N 9. P. 865–869; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1973. N 4. P. 429–432.
230. Castle M.D., Plevy R.G., Tatlow J.C. // J. Chem. Soc. (C). 1968. N 10. P. 1225–1227.
231. Brooke G.M. // J. Fluorine Chem. 1989. Vol. 43, N 3. P. 393–403.
232. Brooke G.M., Meara J.M. // J. Fluorine Chem. 1990. Vol. 50, N 2. P. 229–242.
233. Brooke G.M., Matthews R.S., Harman M.E., Hursthouse M.B. // J. Fluorine Chem. 1991. Vol. 53, N 3. P. 339–354.
234. Brooke G.M., Drury C.J. // J. Fluorine Chem. 1994. Vol. 67, N 2. P. 143–147.
235. Brooke G.M., Wallis D.I. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1981. P. 1417–1420.
236. Brooke G.M., Wallis D.I. // J. Fluorine Chem. 1982. Vol. 20. P. 173–186.
237. Амосова С.В., Гостевская В.И., Гаврилова Г.М. и др. // Журн. орган. химии. 1992. Т. 28, вып. 7. С. 1463–1466.
238. Petrenko N.I., Kozlova M.M., Gerasimova T.N. // J. Fluorine Chem. 1987. Vol. 36, N 1. P. 93–98.
239. Zibarev A.V., Miller A.O. // J. Fluorine Chem. 1990. Vol. 50, N 3. P. 359–361.
- 240a. Bagryanskaya I.Yu., Gatilov Yu.V., Miller A.O. et al. // Heteroat. Chem. 1994. Vol. 5, N 5/6. P. 561–565; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 143750p.
- 240b. Zibarev A.V., Gatilov Yu.V., Miller A.O. // Polyhedron. 1992. Vol. 11, N 9. P. 1137–1141.
241. Перевалов С.Г., Скрибина З.Э., Салютин В.И. // Журн. орган. химии 1997. Т. 33, вып. 9. С. 1418–1420.
242. Носова Э.В., Часовских О.М., Русинова Л.И., Александров Г.Г. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 10. С. 1556–1565.

243. Lipunova G.N., Mokrushina G.A., Granovskaya E.V. et al. // *Mendeleev Commun.* 1996. N 1. P. 15–17.
244. Nosova E.V., Rusinova L.I., Charushin V.N. // *Mendeleev Commun.* 1997. N 3. P. 109–110.
245. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Мокрушина Г.А. и др. // *Журн. орган. химии.* 1998. Т. 34, вып. 3. С. 436–443.
246. Charushin V.N., Lipunova G.N., Nosova E.V. et al. // *Mendeleev Commun.* 1998. N 4. P. 131–133.
247. Мокрушина Г.А., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. // *Журн. орган. химии.* 1999. Т. 35, вып. 10. С. 1447–1463.
- 248а. Липунова Г.Н., Сидорова Л.П., Носова Э.В. и др. // *Журн. орган. химии.* 1999. Т. 35, вып. 11. С. 1729–1735.
- 248б. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Кодеес М.И. и др. // *Журн. орган. химии.* 2001. Т. 37, вып. 4. С. 604–610.
249. Dolbier W.R., Burkholder C., Abboud K.A., Loehle D. // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. P. 7688–7694.
250. Князев В.Н., Дрозд В.Н., Можеева Т.Я. // *Журн. орган. химии.* 1979. Т. 25, вып. 5. С. 1107–1112.
251. Якобсон Г.Г., Фурин Г.Г., Кобрина Л.С., Ворожцов-мл. Н.Н. // *Журн. общ. химии.* 1967. Т. 37, вып. 6. С. 1285–1289.
252. Михалина Т.В., Колчина Е.Ф., Герасимова Т.Н., Фокин Е.П. // *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук.* 1984. Т. 1, вып. 2. С. 113–115; *Chem. Abstr.* 1984. Vol. 100. 209717s.
253. Gerasimova T.N., Kolchina E.F. // *J. Fluorine Chem.* 1994. Vol. 66, N 1. P. 69–74.
254. Truce W.E., Kreider E.M., Brand W.W. // *Organic Reactions.* N. Y.: Wiley, 1970. Vol. 18. P. 99.
255. Brooke G.M. // *Tetrahedron Lett.* 1971. N 26. P. 2377–2378.
256. Brooke G.M. // *J. Fluorine Chem.* 1983. Vol. 22, N 5. P. 483–491.
257. Brooke G.M., Wollis D.I. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1981. P. 1659–1670.
258. Brooke G.M., Cooperwaite J.R. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1985. N 12. P. 2643–2649.
259. Brooke G.M. // *J. Fluorine Chem.* 1988. Vol. 40, N 1. P. 51–57.
260. Brooke G.M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1983. N 4. P. 821–825.
261. Benke F.D., Brooke G.M. // *J. Fluorine Chem.* 1984. Vol. 26, N 1. P. 77–86.

РОЛЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ В СОЗДАНИИ ПЕСТИЦИДОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Фторированные гетероциклические соединения в последние годы приобретают важное значение для медицины и агрохимии благодаря их высокой и специфической физиологической активности [1–5]. Это в значительной степени стимулирует разработку методов целенаправленного конструирования гетероциклических систем с разнообразными фторсодержащими фрагментами, особенно с перфторалкильными группами. Они составляют основу новых препаратов для медицины и сельского хозяйства, а также разнообразных полупродуктов для синтеза материалов различного назначения.

Бурное развитие фторорганической химии привело к открытию фторсодержащих соединений уникального строения, у многих из которых были обнаружены специфическая биологическая активность и эффективность в качестве пестицидов. По-видимому, именно в настоящее время можно ожидать интенсивного роста производства фторсодержащих пестицидов.

Вместе с тем можно отметить следующие основные направления использования таких гетероциклических соединений и при создании материалов для техники:

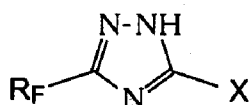
1. Перфторированные производные, которые совершенно не обладают биологической активностью, — в качестве жидких диэлектриков.
2. Соединения гетероциклического ряда, в особенности азотсодержащие, имеющие связи N—F, — как эффективные фторирующие реагенты нового поколения, которые обладают мягкими фторирующими свойствами и проявляют высокую региоселективность.
3. В качестве растворителей экстрагентов редких металлов.
4. Для защиты металлов и сплавов от атмосферной и солевой коррозии.
5. В качестве специальных веществ для стабильной флуоресценции и источников лазерного излучения.

Приведем несколько примеров. Так, перфторированные производные тетрагидрофурана (перфторбутилтетрагидрофуран, перфтортетрагидрофуран, перфторизопентилтетрагидрофуран), получаемые методом электрохимического фторирования, — прекрасные диэлектрики с низкой токсичностью. Например, токсичность перфтортетрагидрофурана соответствует $LD_{50} = 5-10$ г/кг. Поскольку эти вещества нашли широкое применение в качестве жидких диэлектриков, наблюдается пристальное внимание и к другим перфторированным гетероциклическим соединениям, в частности азотсодержащим. Здесь нами подробно это не рассматривается.

Перфторалкильные производные кумарина [6, 7], пиридинонафтиридина [8] и пирролонхинолинов [9] применяются как вещества, дающие стабильную флуоресценцию и способные генерировать лазерное излучение.

7-Амино-4-трифторкумарин, его соли с аминокислотами и пептидами применяются в качестве флуоресцентного маркера аминокислот и пептидов для биологических исследований [6]. Производные 1,8-нафтиридина, 1,2-дигидропиридо[2,3-b][1,8]-нафтиридина обладают стабильной флуоресценцией в области 393–482 нм в этаноле [6]. 2-Кето-4-трифторметил-1,6,6,7,8-пентаметил-6,7-дигидро-1Н,2Н,8Н-пиридо[3,2-f]индол является источником синего-голубого лазерного излучения [9].

Фторсодержащие триазолы используют для защиты металлов и сплавов от атмосферной и солевой коррозии [10]. Присутствие перфторированного алкильного заместителя приводит к снижению поверхностной энергии, что проявляется в гидрофобизации металла. Вместе с тем гетероциклическое кольцо триазола проявляет ингибирующий эффект, а также обеспечивает удерживание молекул сорбированного слоя на металле за счет ковалентного и ионного взаимодействия. Все это увеличивает коррозионную стойкость алюминия, меди, стали, сплавов.



$R_F = F(CF_2)_n$, $n = 6, 8$; $F[CF(CF_3)CF_2O]_mCF(CF_3)-$, $m = 1-3, 8-10$

$X = NH_2, SH, OH$

Среди этого класса соединений обнаружены высокоэффективные антикоррозионные агенты, превосходящие по защитному действию производные перфторкарбоновых кислот с аналогичными перфторированными фрагментами [10].

2-Пентафторэтил-2-фтор-3,3-бис(трифторметил)-5-метилоксалан используется в качестве разбавителя экстрагентов редких металлов [11] и как растворитель экстрагентов [12], а 2-пентафтор-2(2,2,2-трифтор-1-трифторметил-этил)-1,3-диоксолан — в качестве диэлектрических масел [13].

4.1. Характеристика лекарственных препаратов, содержащих гетероциклы с перфторалкильными группами.

Применение и тенденции

Проблема синтеза фторсодержащих физиологически активных соединений тесно связана с созданием медицинских препаратов [18]. Эффекты, которые проявляются при введении фтора в органические, в частности в физиологически активные соединения, можно разделить на несколько типов. Прежде всего по величине занимаемого объема атом фтора стоит на втором месте после водорода. В связи с этим при замещении водорода атомом фтора в каком-либо соединении ферменты (акцепторы) в биологическом объекте не различают эти соединения (эффект похожести). В живых организмах метаболизм незамещенных и фторзамещенных соединений протекает одинаково.

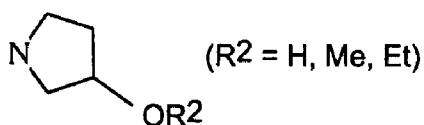
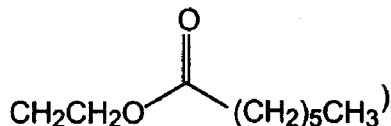
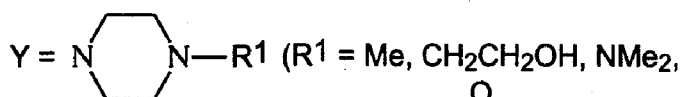
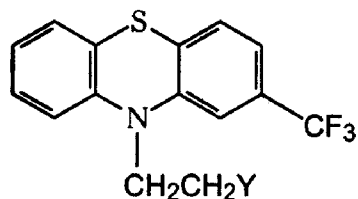
Вследствие более прочной связи С—F по сравнению со связью С—Н эти связи не разрушаются, поэтому дальнейший метаболизм идет ненормально, что приводит к различным последствиям. Поскольку фтор является самым электроотрицательным элементом, при его введении в молекулы изменяются дипольный момент и величина pK_a соединения, что приводит к изменению реакционной способности и появлению физиологических эффектов. При замене водорода фтором гидрофобность соединения увеличивается, причем наибольший эффект отмечен при введении группы CF_3 . Это особенно ярко было продемонстрировано на фторсодержащих стероидах, обладающих жаропонижающими свойствами. После этого соединения фтора начали привлекать всеобщее внимание.

Для всех известных в настоящее время биологически активных веществ получены фторсодержащие производные и изучено их физиологическое действие по механизму "эффекта маскировки", "блокирующего фторирования" и т.п. В число полученных веществ входят и вызывающие в последнее время особый интерес гетероциклические соединения с перфторалкильными группами. В дальнейшем следует ожидать широкого применения соединений фтора в медицине и сельском хозяйстве.

Большинство перфторированных гетероциклических соединений являются жидкостями, обладающими низким поверхностным натяжением, хорошо растворяют газы, в частности кислород, и с этой точки зрения удовлетворяют требованиям, предъявляемым к переносчикам кислорода. Эти вещества легко удаляются из организма с выдыхаемым воздухом. Как правило, такие соединения легко эмульгируются, давая устойчивые эмульсии, что важно для кровезаменителей. Ожидается, что эмульсии этого типа будут применяться для трансфузии и промывки органов при операциях у людей [19].

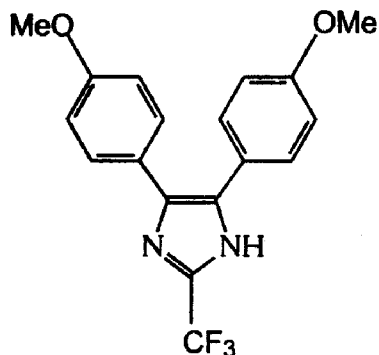
Они также используются для консервации органов, поскольку увеличивается значение стойкости эмульсии в течение длительного времени. Для этой цели часто берутся перфторированные производные морфолина и перфторалкилтетрагидрофурана.

Несомненно, что одним из типов заболеваний, распространяющихся все шире при развитии цивилизации, являются "душевные болезни". Для лечения их синтезируется и используется большое число медикаментов, воздействующих на центральную нервную систему. Среди таких лекарств многие содержат атомы фтора. Фторсодержащие препараты по характеру действия на центральную нервную систему можно разделить на транквилизаторы, нейролептики, снотворные препараты, миорелаксанты и др. Они широко используются для лечения шизофрении, эпилепсии и многих других психических заболеваний. Введение перфторалкильных групп, в особенности CF_3 группы, обеспечивает более сильное и продолжительное действие препаратов. Эти лекарственные свойства, характерные, например, для соединений, содержащих тиазиновый скелет и CF_3 группу, применяются при лечении шизофрении. В настоящее время в качестве лекарств, успокаивающих нервную систему, используются препараты на основе фенотиазина. Трифторметилированное производное соли промазина является в 5 раз более эффективным, чем промазин. Кроме того, его действие более длительно. Информацию о различных производных можно найти в обзоре [17].



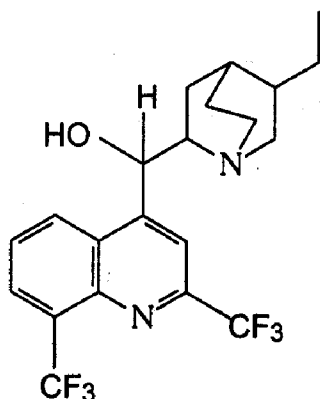
Известно множество примеров, когда введение фтора в известные медикаменты значительно усиливает их действие, поэтому синтезируются фторпроизводные таких соединений. Причиной лечебного действия в данном случае является увеличение жирорастворимости (гидрофобности) соединения, в результате чего оно легче проникает через кровяной барьер мозга и легко достигает центральной нервной системы.

Фторсодержащие противовоспалительные препараты нестероидного типа в ряде случаев существенно превосходят аспирин по противовоспалительной активности. Например, флумизол по противовоспалительной активности вдвое превосходит фенилбутазон.



Замещенные 5-трифторметилфураны обладают кокцидостатическим и ускоряющим рост действием [14, 15]. Трифторметилтолилизоксазолы проявляют сосудорасширяющую, антиконвульсантную и расслабляющую мышцы активность. 1-Замещенные пиразолоны-5 являются диуретиками. 5-Трифторметилзамещенные имидазолы служат ингибиторами гистаминной активности. Этиловый эфир 2-ацетиламино-4-трифторметилтиазолкарбоновой кислоты проявляет противовоспалительную активность. Антибактериальной активностью обладают производные 5-фенилизотиазолил-4-(формамидо)пенициллановой кислоты, содержащие трифторметильную группу. Трифторметильный за-

меститель содержит также тиазолинпиримидин-5-оны, запатентованные как анальгетики. Анальгетической и жаропонижающей активностью обладают никотиновые и пиколиновые кислоты, содержащие трифторметильный заместитель. 2,6-Бис(трифторметил)-3,5-дикарбокси-1,4-дигидропиридины проявляют цитотоксическое, бактериостатическое и гипотензивное действие. Производные 3-трифторметилхинолина — аналоги хинина и хинидина — обладают антималярийной активностью, такое же свойство проявляют и бензотиопираны, содержащие фтор. Действие хинина усиливается при введении группы CF_3 . Такое соединение используется для лечения малярии.



5-Трифторметил-2-R-хинолины являются антирадиационными агентами. Подобных примеров можно привести очень много. Все эти препараты объединяет присутствие в гетероциклическом кольце трифторметильной группы.

После того как была обнаружена способность 5-фторурацила тормозить развитие рака, появилось большое число работ по синтезу и исследованию физиологического воздействия не только самого препарата, но и различных фторпроизводных 5-фторурацила. Оказалось, что введение группы CF_3 в положение 5 приводит к усилению биологических свойств. Такое соединение действует как антибиотик против герпеса и аденовирусов, применяется для лечения глазных болезней. Наибольшее отличие от 5-фторурацила в данном случае заключается в том, что активным является только соединение с присоединенным сахаром. Механизм его лечебного воздействия заключается в ингибировании тимидилатсинтетазы в результате необратимого присоединения к ней. Обычно стабильные соединения с группой CF_3 , в данном случае атомы фтора этой группы, проявляют биологическую активность. По этой причине такие соединения являются так называемыми ингибиторами "фермента-самоубийцы" [16].

Кроме переливания крови искусственная кровь находит применение при операциях как перфузат для временной консервации органов.

Перфторбутилтетрагидрофуран растворяет при 37°C и 1 атм 48.5 об. % кислорода (для сравнения в этих условиях сыворотка крови растворяет всего 2.4 об. % кислорода), и на первом этапе это соединение широко изучалось для создания искусственной крови. Следующие свойства необходимы для потенциальных переносчиков кислорода.

1. Полное отсутствие токсичности для организма в диапазоне используемых доз.
2. Высокая растворимость кислорода.

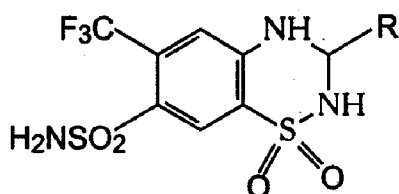
3. Отсутствие помех при выведении этих соединений из организма.

4. Высокая скорость выделения из организма и низкая способность накапливаться в организме.

5. Способность образовывать с помощью соответствующего эмульгатора мелкодисперсную устойчивую эмульсию.

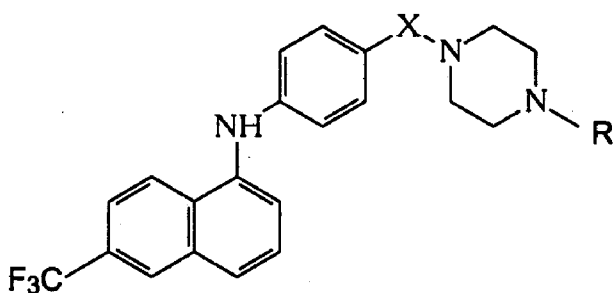
С точки зрения токсичности в общем случае перфторированные соединения — биологически неактивные соединения, не проявляют токсичности и не подвергаются структурным изменениям в процессе обмена веществ, если они высокочистые. Однако, поскольку в качестве искусственной крови такие соединения вводятся в достаточно больших количествах, несмотря на малую токсичность, они являются для организма инородным телом. По этой причине их желательно вывести из организма в течение определенного времени.

Производные бензотиадиазина с трифторметильной группой понижают кровяное давление или являются мочегонными средствами, обладающими высокой эффективностью.



R = H (гидрофлуметиазин)

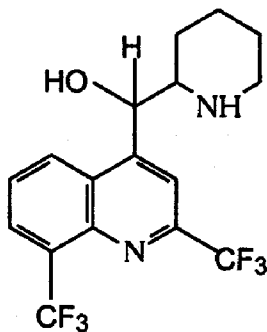
R = CH₂Ph (бензофлуметиазин)



X = C=O, SO₂

R = Me, CONH₂, триазилил

Соединения с трифторметильной группой, близкие по строению к хинину, являются эффективными противоамебными препаратами.

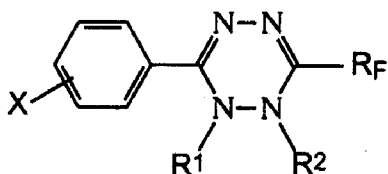


4.2. Новые пестициды и их роль в развитии сельского хозяйства

Позднее раскрытие возможностей химии фторорганических соединений при создании препаратов для сельского хозяйства было обусловлено отсутствием доступных методов синтеза соединений с атомами фтора и ограниченностью данных о влиянии атома фтора на биологическую активность пестицидов [22]. Такое положение существенно изменилось к настоящему времени, когда на примере весьма эффективных фторсодержащих пестицидов было описано влияние фтора или фторалкильных групп на молекулярную физическую природу вещества и взаимосвязь между структурой и биологической активностью. Уже сейчас много информации о реакциях синтеза гетероциклических соединений и о проектировании структуры, обладающей высокой физиологической активностью. Вопросу влияния фторалкильных заместителей на пестицидную активность уделено значительное внимание, что позволило создать действительно эффективные гербициды и регуляторы роста растений.

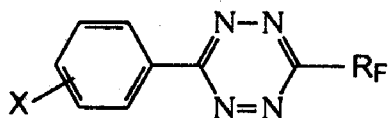
В качестве пестицидов, содержащих перфторалкильную группу, синтезировано и испытано большое число фторсодержащих соединений и нет нужды перечислять их все. Нами лишь иллюстрируются классы используемых для этих целей соединений.

Так, 1,2-дигидро-3-арил-6(перфторалкил)-1,2,4,5-тетразины и 3-арил-6(перфторалкил)-1,2,4,5-тетразины эффективны для борьбы с широколиственными травами при обработке растений в период их роста, но не эффективны против злаковых трав [20a].



$R_F = CF_3, C_2F_5, C_3F_7$

$R_1, R_2 = H, Me$

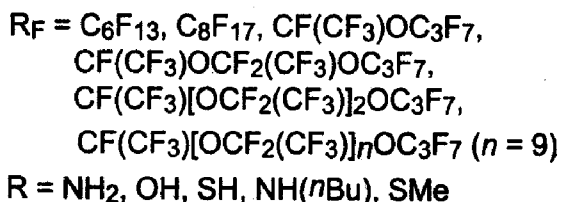
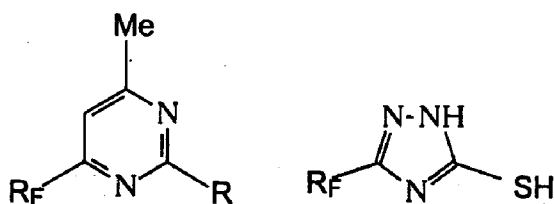


Эти препараты эффективны только при наличии света. Электроноакцепторные заместители (R_F) стабилизируют тетразиновое кольцо и повышают гербицидную активность.

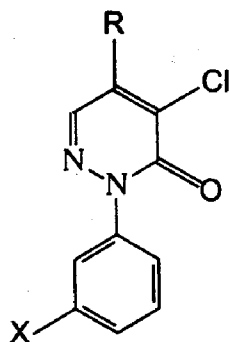
2-Амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол обладает рядом биологических свойств и широко используется в производстве препаратов для сельского хозяйства [20б].

Выявлено бактериостатическое действие ряда перфторалкилзамещенных производных пиримидина и 1,2,4-триазолов по отношению к *Bacillus mucilaginosus* [21]. Наибольшей бактериостатической активностью обладают фторсов-

мешенные пиримидины и триазолы с меркапто- и метилтиогруппами в положениях 2 и 5 кольца. Увеличение длины перфторированного радикала **ведет к** угасанию бактериостатической активности.



Норфторазон и 2-фенилпиридазин являются гербицидами, препятствующими биосинтезу каротиноидов и хлорофилла [23]. Эти соединения селективны по отношению к хлопку и сое.



Результаты сравнительного анализа влияния структуры различных производных норфторазона на степень торможения биосинтеза хлорофилла в одноклеточных водорослях позволяют сделать вывод о влиянии сильных электроноакцепторных свойств и гидрофобности группы CF_3 [24, 25].

Список литературы

1. Chemistry of organic fluorine compounds II / Ed. M. Hudlicky, A.E. Pavlatt. Washington (DC): Amer. Chem. Soc., 1995. 1296 p. (ACS Monogr.; N 187).
2. Burger K., Wucherpfenning U., Brunner E. // Adv. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 60. P. 1–64.
3. Silvester M.J. // Aldrichim. Acta. 1991. Vol. 24. P. 131–137.
4. Biomedical aspects of fluorine chemistry / Ed. R. Filler, Y. Kobayashi. Tokyo: Kodansha and Elsevier Biomedical, 1982.
5. Welch Y.T., Eswarakrishnan S. Fluorine in bioorganic chemistry // N.Y.: Wiley, 1991.

6. Bissel E.R., Mitchell A.R., Smith R.E. /// J. Org. Chem. 1980. Vol. 4, N 12. P. 2283–2287.
7. Alkins R.L., Bliss D.E. // J. Org. Chem. 1978. Vol. 43, N 10. P. 1975–1980.
8. Henry R.A., Hantmond P.R. // J. Heteronucleic Chem. 1977. Vol. 14. P. 1109.
9. Henry R.A., Peter P.R., Schimitrischer E.J., Trias J.A. Pat. 4026898 USA; Оpubл. 1977; РЖХим. 1978. 3Н307.
10. Наумова И.Л., Вершилов С.В., Мунгалов В.Е., и др. // Тез. Докл. на 2-й Междунар. конф. "Химия, технология и применение фторсоединений". СПб., 23–26 сентября 1997. Тез. Р3-29. С. 146.
11. Снегирев В.Ф., Макаров Л.Н., Ланцева Л.Т. и др. // А.с. N 1410473 СССР.
12. Денисов В.И., Прохоров Л.П., Сорокин Ю.П. и др. // А.с. N 1443247 СССР.
13. Sugawara K., Nakayama N., Shimizu H., Nemoto F. // Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61-183281 (1986); Chem. Abstr. 1987. Vol. 106. 33074.
14. Bambury R.E., Wyckoff K.K., Yaktin H.K. // J. Heterocycl. Chem. 1968. Vol. 5, N 1. P. 95–98.
15. Wyckoff K.K., Tennet D.M., Bambury R.E. // Pat. 3560490 USA; Оpubл. 1971; РЖХим. 1971. 23Н313.
16. Kobayashi Y., Kumadaki I. // Acc. Chem. Res. 1978. Vol. 11, N 1. P. 197–204.
17. Elliott A.J. // Biomedical aspects of fluorine chemistry / Ed. R. Filler, Y. Kobayashi. Tokyo: Kodansha Ltd. 1982. P. 55.
18. Kumadaki I. // J. Synth. Org. Chem. Jpn. 1984. Vol. 42, N 3. P. 786–793.
19. LeBlanc M., Riess J.G. // Preparation, properties, and industrial application of organofluorine compounds / Ed. R.E. Banks. Chichester: Ellis Horwood Ltd., 1982. P. 83.
- 20a. Pilgram K.H., Wittsell L.E., Skiles R.D. et al. // J. Agric. Food. Chem. 1977. Vol. 25. P. 888.
- 20б. Еремин К.И., Знаменский В.С., Лаврентьев Л.Н. // Тез. докл. 3-й Междунар. конф. "Химия, технология и применение фторсоединений". СПб., 6–9 июня 2001. Тез. Р1-3. С. 138.
21. Захарова А.П., Попова Л.М., Тришина А.Ю. и др. // Тез. Докл. на 2-й Междунар. конф. "Химия, технология и применение фторсоединений". СПб., 23–26 сентября 1997. Тезисы Р3-13. С. 128.
22. Yoshioka H., Takayama C., Matsuo N. // J. Synth. Org. Chem. Jpn. 1984. Vol. 42, N 4. P. 809–813.
23. Ebner C., Schuler M. // Pat. 482684 Swiss. Publ. 1970.
24. Sandmann G., Boger P. // Z. Naturforsch. 1992. Bd 37C. S. 1092.
25. Sandmann G., Kunert K.J., Boger P. // Rest. Biochem. Physiol. 1981. Vol. 15. P. 288.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химия гетероциклических соединений с перфторалкильными группами, представленная в настоящей книге, показывает, с нашей точки зрения, существенные успехи в развитии новых методов и подходов в области синтеза данного класса соединений и широком использовании определенных и специфических свойств перфторолефинов и их производных в процессах формирования гетероциклических систем. Эти результаты, в свою очередь, обеспечивают новые возможности для развития и расширения нашего знания в области органического синтеза фторорганических соединений. Важное преимущество новой методологии — использование дешевых и легко доступных исходных полупродуктов, в частности перфторолефинов, являющихся продуктами индустриальной химии фтора. Вместе с тем перфторолефины оказываются удобными модельными объектами для решения различных проблем, связанных с нуклеофильными реакциями фторолефинов, таких как выявление соотношения процессов присоединения, винильного и аллильного замещения, применение нуклеофильного катализа в реакциях присоединения и циклоприсоединения и т.п. Развитие химии перфторолефинов наряду с чисто практическими результатами во многом определило общие успехи в исследовании фторсодержащих соединений различных классов.

Все это стимулирует интерес к данному классу соединений. Самая важная проблема в данном контексте — высокая стоимость технологий введения фтора в органические молекулы — все еще остается нерешенной. Но уникальные свойства содержащих фтор материалов, однако, делают их выгодными, и затраты на их синтез, конечно, будут уменьшаться по мере развития новых технологий.

Основные принципы технологий, связанных с производством и применением гетероциклических соединений, содержащих перфторалкильные группы, уже стабилизировались, и в дальнейший прогресс в этой области не окажет значительного влияния на сущность химических процессов. Тем не менее можно ожидать новых превращений в традиционной области перфторолефинов и их производных. Накопленные к настоящему времени сведения позволяют считать перспективным использование перфторолефинов и их производных в формировании гетероциклических систем, содержащих перфторалкильные группы, прямым введением их в разнообразные целевые структуры, что открывает возможности их применения в синтезе физиологически активных веществ и технически важных продуктов, а также для получения высокоценных материалов нового поколения.

Представленный в книге материал позволяет констатировать значительный интерес к разработке новых методов и подходов в синтезе фторсодержащих гетероциклических соединений, а также широкое использование специ-

фических особенностей перфторированных органических соединений, особенно перфторолефинов, для создания новых предпосылок развития и углубления наших представлений о возможностях органического синтеза. Наблюдающийся в последние годы бурный рост фторорганической химии привел к открытию новых фторсодержащих гетероциклических соединений уникального строения, у многих из которых были обнаружены специфическая биологическая активность и эффективность в качестве медицинских препаратов и пестицидов. Это в значительной степени стимулирует интерес к такого рода соединениям, и можно надеяться на разработку еще более совершенных оригинальных методов получения гетероциклических структур, что несомненно обогатит синтетическую органическую химию арсеналом новых методологий и позволит осуществлять целенаправленный синтез необходимых структур и моделей.

Успехи в изучении возможностей перфторолефинов являются лишь началом развития чрезвычайно богатой области химии фторорганических соединений с электрофильными связями $C=C$ и $C=N$. С учетом уникальных свойств, придаваемых фтором и которых нельзя достигнуть при введении других элементов, по мере развития химии и технологии фторорганического синтеза и соответствующего снижения стоимости технологий применение фтора в этом направлении будет безусловно расширяться.

Нами не ставилась задача полного обзора имеющихся данных по химии фторсодержащих гетероциклических соединений. Вместе с тем в книге отражены главные направления в развитии методов синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений и влияния на реакционную способность перфторолефинов атомов фтора. Автор надеется, что книга будет полезной не только специалистам по фторорганической химии, но также широкому кругу химиков, работающих в области синтетической органической химии.

Научное издание

Фурин Георгий Георгиевич

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ
СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ**

Редактор Л.В. Филиппова

Художник И.С. Попов

Технический редактор Н.М. Остроумова

Корректоры С.М. Погудина, Л.А. Анкушева

Оператор электронной верстки Н.П. Комписенко

Изд. лиц. № 020297 от 23.06.97. Сдано в набор 01.08.01. Подписано в печать 11.10.01. Бумага офсетная. Формат 70 × 100 1/16. Офсетная печать. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 24,5. Уч.-изд. л. 20,0. Тираж 550 экз. Заказ № 545.

Сибирская издательская фирма "Наука" РАН. 630099, Новосибирск, ул. Советская, 18.
СП "Наука" РАН. 630077, Новосибирск, ул. Станиславского, 25.