

Арилтрифторометиллові етери вперше одержані в 1955 році Л.М.Ягупольським в Інституті органічної хімії НАН України. Відтоді α -фторовані етери бензенового ряду детально вивчені і знаходять широке застосування в медицині, агрохімії та матеріалознавстві. Одночасно активно досліджувалися бензоанельовані гетероциклічні сполуки з фтороалкоксильними замісниками в бензеновому ядрі. Нині інтенсивно розробляються методи одержання гетероциклів з фтороалкоксигрупами в гетероциклічному кільці. Однак на відміну від фтороалкілових етерів бензенового ряду, яким присвячено ряд оглядів, публікацій, де всебічно були розглянуті методи синтезу і властивості гетероциклів з полі- і перфтороалкоксильними замісниками — і в гетероциклічному кільці, і в анельованому до нього бензеновому ядрі, — відсутні. У даній роботі висвітлено методи синтезу п'ятичленних гетероциклів з фтороалкоксильними замісниками, проаналізовано можливість модифікації таких гетероциклічних сполук і наведено їх практичне застосування.

УДК 547.7 + 547.27 + 547.221

Ю.А.Давидова, Т.М.Соколенко, Ю.Л.Ягупольський

П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ФТОРОАЛКОКСИЛЬНИМИ ЗАМІСНИКАМИ

Узагальнено і систематизовано літературні дані про основні методи введення фтороалкоксильних груп у молекули ароматичних сполук і синтезу п'ятичленних гетероциклів з полі- і перфтороалкоксильними замісниками в гетероциклічному кільці або в анельованому до нього бензеновому ядрі. Приділено увагу можливості модифікації фтороалкоксильних п'ятичленних гетероциклів, в тому числі з метою отримання біологічно активних органічних молекул і корисних з практичної точки зору сполук.

ВСТУП. Одним з основних напрямків практичного втілення досягнень фтороорганічної хімії є вагомий вклад до створення і оптимізації структур біологічно активних сполук, а також вирішення проблем сучасного матеріалознавства. Основою цього є здатність атомів фтору і фторовмісних замісників змінювати кислотно-основні властивості, ліпофільність, метаболічну стабільність, конформаційні параметри і біодоступність молекул [1]. Необхідно відзначити, що приблизно третина комерційних препаратів, які виробляються в найбільших масштабах, є фторовмісними; при цьому за останнє десятиліття число фторованих препаратів на ринку збільшилося на 20 % [1]. Серед фторовмісних гетероциклів також є комерційно успішні фармацевтичні препарати та агрохімікати [2, 3], в тому числі з фтороалкоксильними замісниками (наприклад, Рилузол [4]).

Основні методи одержання і властивості α -фторованих етерів бензенового ряду розглянуто

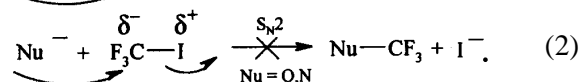
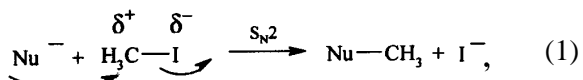
в роботах [3, 5–9], а їх застосування — в оглядах [1–3, 6, 7, 9]. Проте публікації, що всебічно охоплювали б методи синтезу і властивості гетероциклів з полі- і перфтороалкоксильними замісниками як в гетероциклічному кільці, так і в анельованому до нього бензеновому ядрі, відсутні.

У даному огляді узагальнюються відомості про методи синтезу і висвітлюються властивості фтороалкоксильних п'ятичленних гетероциклів. Розглянуто публікації в наукових журналах і патентну літературу до 2015 року. Перший розділ присвячено основним методам введення фтороалкоксильних груп у молекули ароматичних сполук, що добре валідовані і в принципі можуть бути застосовані для одержання фтороалкоксильних гетероциклів, а також особливостям будови і властивостей оксипохідних п'ятичленних гетероциклічних сполук як потенційних вихідних речовин для конструювання похідних з фтороалкоксильними угрупованнями. В розділах 2–4 розгля-

нуто методи одержання фтороалкоксильованих п'ятичленних гетероциклів з одним, двома і трьома гетероатомами, у розділах 5, 6 — можливість модифікації цих сполук і практичне застосування фтороалкоксильованих п'ятичленних гетероциклів.

1. Загальні відомості

Методи одержання арилфтороалкілових етерів. Реакції електрофільного фтороалкілювання принципово відрізняються від звичайного електрофільного алкілювання. В той час як реакції бімолекулярного нуклеофільного заміщення (S_N2) між нуклеофілом (Nu) і, наприклад, йодистим метилом протікають дуже легко (рівняння 1), аналогічна взаємодія між нуклеофілом і трифторометилйодидом не приводить до утворення трифторометильованих похідних (рівняння 2) [6]:



Це обумовлено тим, що, на відміну від звичайних алкілгалогенідів, для перфтороалкілгалогенідів ($R_F X$) електронегативності (χ) перфтороалкільних груп (R_F) вищі, ніж атомів галогену (X) (таблиця) [5–7, 10, 11], тому атака атома карбону перфтороалкільної групи за S_N2 -механізмом не відбувається [6, 7].

Електронегативність за Полінгом (χ) та константи Гаммета (σ_I)

Атом або група	χ , eB [10, 11]	σ_I [5]
Cl	3.16	0.40
Br	2.96	0.44
I	2.66	0.44
CF ₃	3.46	0.26

Одержання арилмонофторометильованих етерів. Для отримання α -монофторованих етерів використовують такі типи реакцій: фторометилування гідроксипохідних (а); заміщення (б); фтородекарбоксілювання (в); окиснювальне фторування гідроксипохідних (г) (схема 1).

З метою фторометилування гідроксипохідних застосовують фторогалогенометани [12, 13], тетрафтороборат *S*-(монофторометил)добензотіосульфону [14] або монофторометилсульфосинієві солі [15] (схема 1,а). Для нуклеофільного заміщення використовують KF [3] або *n*-Bu₄N⁺F⁻ [16]. Окиснювальне десульфофторування відбувається при дії XeF₂ [17] або комплексу IF₅-піридин-HF (IF₅+Py/HF) [18], десульфофторування α -алкоксисульфоксидів — при дії діетиламіносульфуртрифториду (DAST) [19] (схема 1,б). Для фтородекарбоксілювання α -арилкоксіоцтових кислот застосовують XeF₂ [20, 21] або фотоліз у присутності 1-фторо-4-хлорометил-1,4-діазоніа-біцикло[2.2.2]октан дитетрафтороборату (Selectfluor) [22], а для пероксидів ArOCH₂C(O)OO*t*-Bu — *N*-фторобензенсульфонімід (NFSI) [22] (схема 1,в). Окиснювальне фторування бензилових спиртів відбувається при дії XeF₂ [23] або *n*-CF₃C₆H₄BrF₂ [24] (схема 1,г).

Одержання арилдифторометильованих етерів. Для отримання арилдифторометильованих етерів використовують: взаємодію фенолятів з дифторокарбеном (а); відновлення арилдифторогалогенометильованих етерів (б); реакції обміну галогенів (в); фторування арил форміатів (г); окиснювальне фторування з перегрупуванням (д) (схема 2).

Зазвичай α -дифторометильовані етери бензенового ряду одержують взаємодією фенолятів з дифторокарбеном [5–8, 25] (схема 2,а). Для генерації дифторокарбену для цієї мети найчастіше використовують: дифторогалогенометани і фтороформ, дифторогалогено(триметилсиліл)метани. похідні дифторооцтової і бромодифторометилфо-

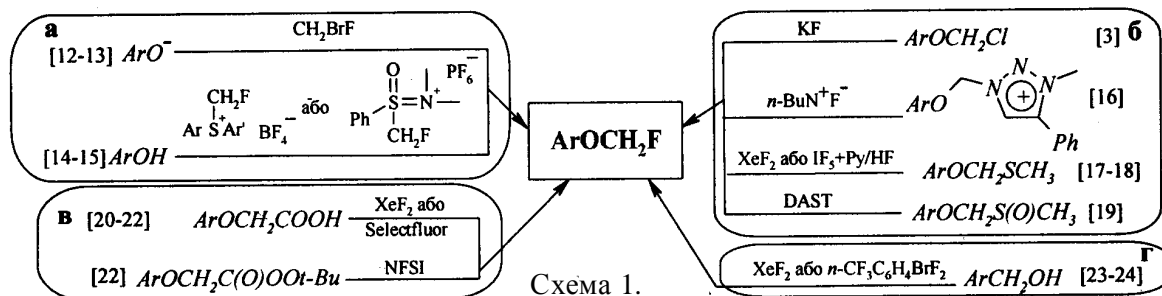


Схема 1.

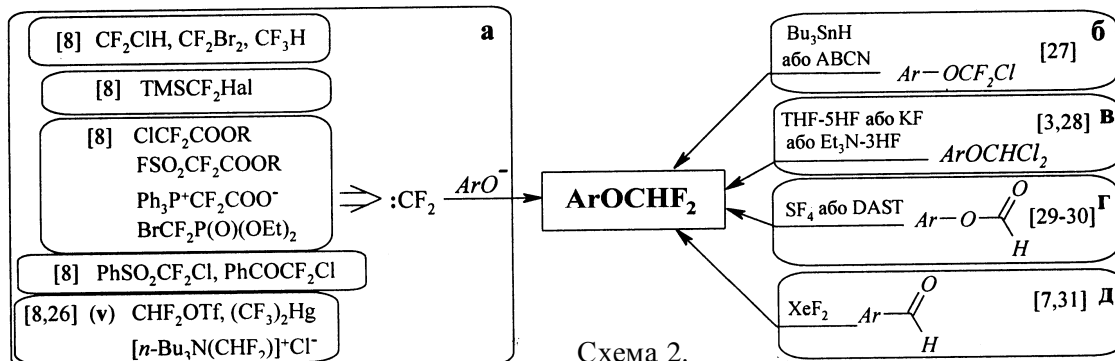


Схема 2.

сфорної кислот [8], а також такі реагенти, як хлородифторометилсульфон і хлородифтороацетофенон, дифторометилтрифлат, трибутил(дифторометил)амоній хлорид [8], феніл(трифторометил)гідраргіум [26]. Відновлення арилдифторохлорометилкових етерів відбувається при дії Bu_3SnH і 1,1'-азобіс(циклогексанкарбонітрилу) (ABCN) [27] (схема 2,б). Для реакцій обміну галогену використовують KF [3] або комплекс THF-5HF чи $\text{Et}_3\text{N-3HF}$ [28] (схема 2,в). Для фторування арилформіатів застосовують SF_4 [29] або діетиламіносурфуртрифторид (DAST) [30] (схема 2,г). При дії XeF_2 на альдегіди відбувається перегрупування з утворенням арилдифторометилкових етерів [7, 31] (схема 2,д).

Одержання арилтрифторометилкових етерів. Для синтезу арилтрифторометилкових етерів (схема 3) застосовують: реакцію обміну галогенів (а); окиснювальне десульфофторування (б); нуклеофільне перфтороалкоксилування (в); фторування арилфтороформіатів (г); електрофільне перфтороалкілювання (д); взаємодію з перекисними сполуками або сульфуранами (е).

Для реакцій обміну атомів хлору на фтор (схема 3,а) використовують SbF_3 у присутності

SbCl_5 [32] — метод, розроблений Л.М.Ягупольським, що дозволив вперше одержати арилтрифторометилкові етери; також для цієї мети застосовують безводний HF [5], $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ [27] або комплекс HF/Py з HgO [25]. Фейрінж запропонував нагрівання фенолу з CCl_4 , безводним HF і каталітичною кількістю BF_3 . Цей метод використовується в промислових масштабах [5]. Окиснювальне десульфофторування дитіокарбонатів відбувається при дії комплексу піридину і гідрогенфториду (HF/Py) та 1,3-дибромо-5,5-диметилгідантоїну (DBH) [9, 33], а арилхлоротионоформіатів — MoF_6 [34] (схема 3,б). Нуклеофільне перфтороалкілювання здійснюється в результаті заміщення арилстананів або арилборних кислот з трис(диметиламіно)сульфоній трифторометоксидом (TAS-OCF_3) у присутності 1-фторо-4-хлорометил-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан дигексафторофосфату (F-TEDA-PF_6) і AgPF_6 [35], а також внаслідок приєднання трифторометоксид-аніона до бензинів або α -нафтинів, генерованих *in situ* з відповідних *o*-(триметилсиліл)феніл трифлатів [36] (схема 3, в). Взаємодія арилфтороформільних естерів з SF_4 у присутності HF розроблена в 1964 році В.Шеппардом [5, 29] (схе-

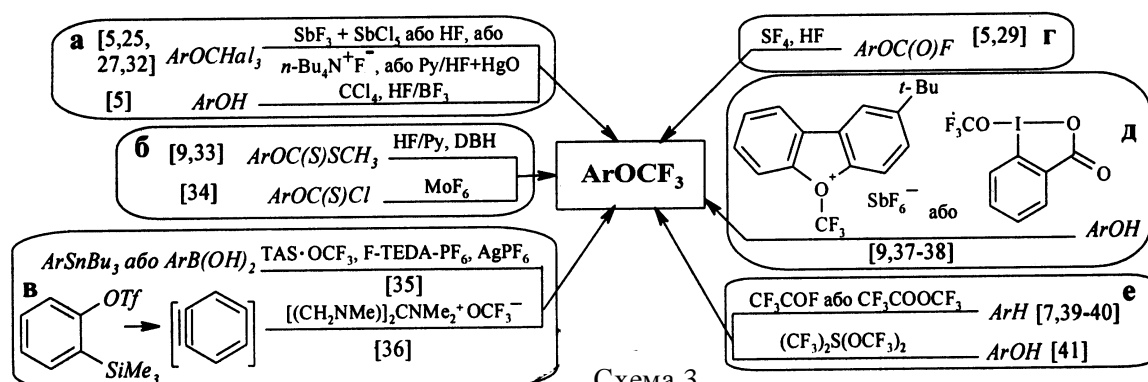
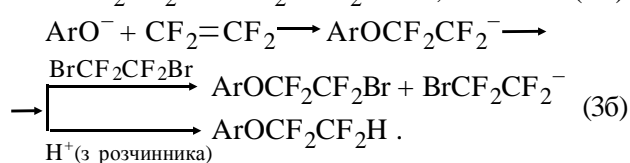
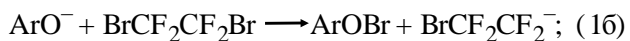
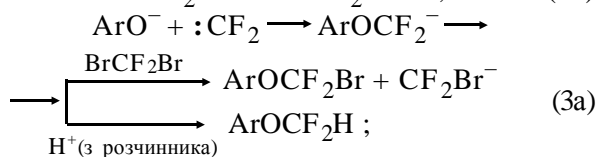
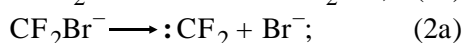


Схема 3.

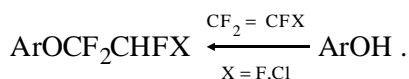
ма 3,г). В якості трифторометилуючих агентів Умето запропонував солі *O*-(трифторометил)-добензофурану [37], а Тогні — сполуки гіпервалентного йоду [9, 38] (д). Для введення OCF_3 -групи в ароматичні сполуки застосовують взаємодію аренів з CF_3OF [7, 39] або з CF_3OOCF_3 [40] і реакцію фенолів з біс(трифторометил)біс(трифторометокси)сульфураном [41] (е) (схема 3).

Одержання інших арилполіфтороалкілових етерів. Перфтороалкілдигалогеніди з *O*-нуклеофілами взаємодіють за галогенофільним механізмом:

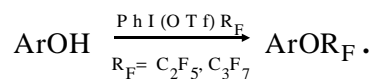


Нуклеофіл атакує атом галогену, що має частково позитивний заряд, і утворюється фторований карбаніон (1а, 1б). У залежності від природи перфтороалкілгалогеніду з фторокарбаніону генерується дифторокарбен (як у випадку CF_2Br_2) (2а) або фторований олефін (наприклад, при використанні $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$) (2б). При взаємодії *O*-нуклеофілу з дифторокарбеном або олефіном утворюється арилоксизаміщений фторокарбаніон. Останній може відривати протон від розчинника або взаємодіяти з іншою молекулою перфтороалкілгалогеніду, тому в результаті реакції зазвичай спостерігається утворення двох фторовмісних продуктів [42] (3а, 3б).

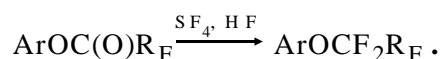
Іншим методом одержання арилполіфтороалкілових етерів є приєднання фенолів до поліфторованих олефінів [3, 5–7, 43–45], наприклад:



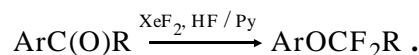
Для електрофільного перфтороалкілювання використовують арилперфтороалкілідоній трифлати (FITS-реагенти) [46].



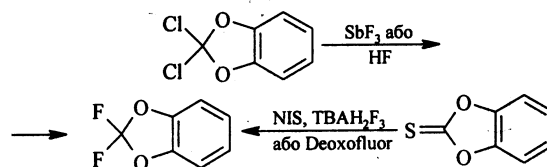
Фторування перфтороацилоксиаренів SF_4 дає можливість отримати широкий ряд перфтороалкоксизаміщених аренів [29].



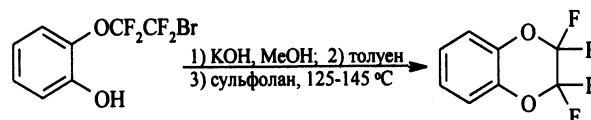
При дії XeF_2 на ацильовані похідні відбувається перегрупування з утворенням α, α -дифтороалкілових етерів [7, 31]:



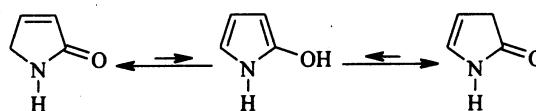
Дифторобензодіоксили і тетрафторобензодіоксани одержують за реакціями заміщення: фторуванням хлоропохідних при дії SbF_3 або HF [47, 48] і окиснювальним десульфофторуванням тіокарбонатів тетрабутиламоній дигідроентрифторидом TBAH_2F_3 у присутності *N*-галогеносукциніміду (NBS, NIS) або біс(2-метоксіетил)аміносульфур трифторидом (Deoxofluor) при каталізі SbCl_3 чи Py/BrF_3 [33, 49]:



Тetraфторобензодіоксани утворюються при внутрішньомолекулярній циклізації *o*-(2-бромо-1,1,2,2-тетрафтороетокси)фенолів [50], наприклад:



Особливості оксипохідних п'ятичленних гетероциклів. Зазвичай для синтезу α -фторованих етерів бензенового ряду як вихідні сполуки застосовують феноли [5–7]. Проте серед п'ятичленних гетероциклів в якості сполук, що за своїми властивостями подібні до фенолу, можна розглядати тільки 4-гідроксі-1,2-азоли [51]. Для більшості ж оксипохідних п'ятичленних гетероциклічних сполук переважає карбонільна таутомерна форма:



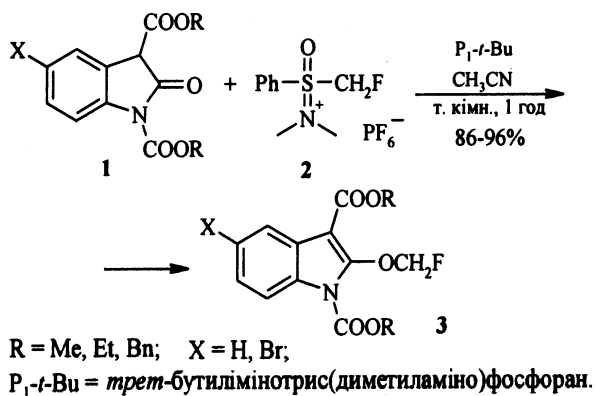
Це пояснюється участю гетероатома в стабілізації

ції резонансних структур. Однак, в залежності від природи інших замісників у гетероциклічному кільці, можливе існування помітної кількості гідрокси-тауомера. Так, наприклад, арильні замісники в гетероциклічному ядрі стабілізують гідрокси-тауомер завдяки ефекту спряження, а групи, здатні утворювати внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, — за рахунок утворення такого зв'язку [51]. Вказані особливості будови і властивостей гідроксильних похідних п'ятичленних гетероциклічних сполук не дозволяють прямо екстраполювати методи, які зазвичай використовують з метою одержання α -фторованих естерів бензенового ряду, для синтезу фтороалкоксипохідних гетероциклів.

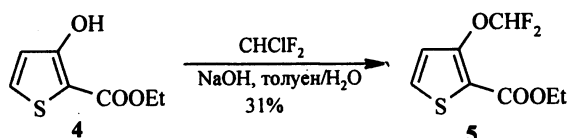
Для синтезу бензоанельованих п'ятичленних гетероциклічних сполук з фтороалкоксигрупами в бензеновому ядрі загалом придатні ті ж методи, що й для арилфтороалкілових естерів. Крім того, для одержання таких фтороалкоксизаміщених гетероциклів застосовують реакції циклізації похідних бензену, які вже містять фтороалкоксигрупи.

2. П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом

П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом і фтороалкоксильними замісниками в гетероциклічному кільці. Взаємодію 2-оксипохідних індолів з монофторометилсульфоксидними солями **2** досліджено в роботі [15]. Для *N*-заміщених індолів **1** спостерігається селективне *O*-монофторометилування з високими виходами. При введенні в реакцію *N*-незаміщених 3-ацил-2-оксіндолів 2-фторометоксіндоли утворюються зі значно нижчим виходом, а при використанні 3-форміл-2-оксіндолів відбувається монофторометилування альдегідного атома оксигену:

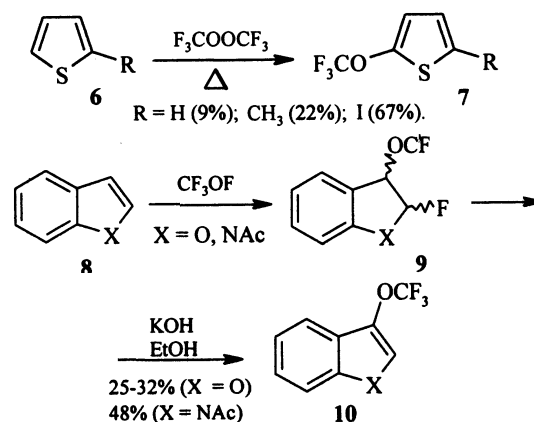


Дифторометилування п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом відомо на прикладі взаємодії оксипохідних тіофену з дифторокарбеном, генерованим з *трет*-бутилового естеру дифторохлорооцтової кислоти [52] або з френон-22 [53]:

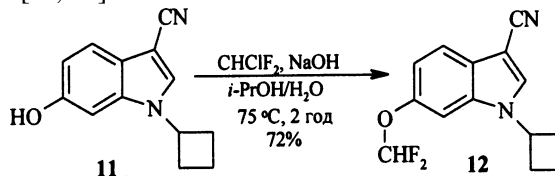


Успішному перебігу реакції у випадку тіофену **4** сприяє наявність у вихідній сполуці естерної групи, яка стабілізує тауомерну гідроксильну форму.

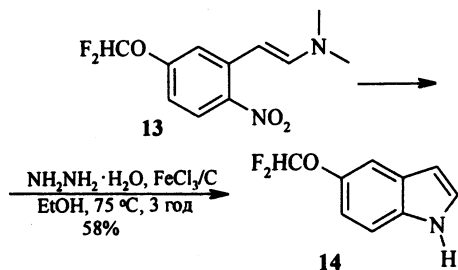
При взаємодії тіофенів **6** з CF_3OOCF_3 одержано трифторометокситіофени **7** [40]. *N*-Заміщені індоли і бензофуран реагують з CF_3OF з утворенням продуктів приєднання **9**, які після відщеплення HF перетворюються на 3-трифторометоксипохідні **10** [39], при цьому трифторометоксіндол отримано з виходом 48 %:



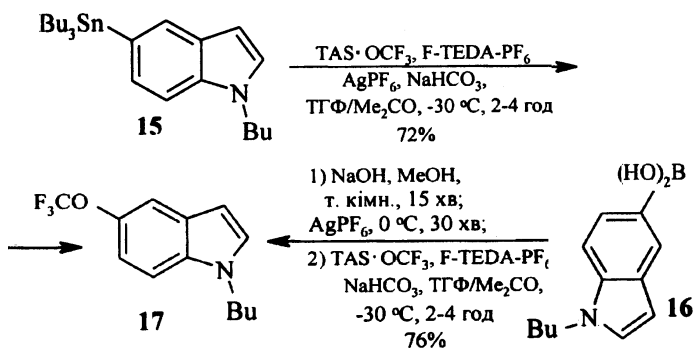
Бензоанельовані п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом і фтороалкоксильними замісниками в бензеновому кільці. Індоли з OCHF_2 -групою в бензеновому кільці одержують дифторометилуванням *N*-незаміщеного гідроксіндолу **11** [54, 55]:



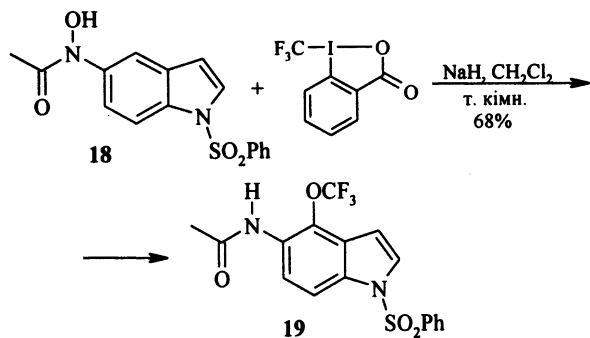
Іншим шляхом є циклізація енаміну **13**, що вже містить дифторометоксигрупу в бензеновому кільці, за реакцією Леймгубера-Бачо [55, 56]:



За реакцією індолістану **15** або індолілборної кислоти **16** з TAS·OCF₃ у присутності F-TEDA-PF₆ і AgPF₆ з високим виходом утворюється 5-трифторометоксііндол **17** [35]:

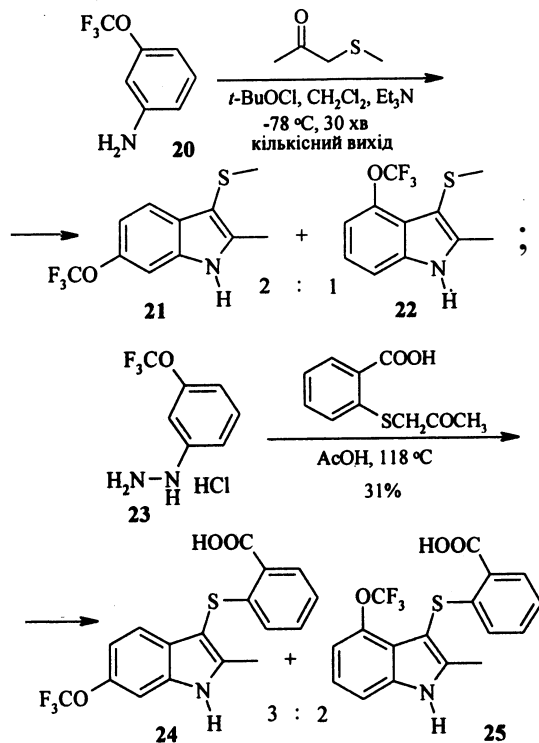


При взаємодії амідоксиму **18** з реактивом Тогні одержано трифторометоксііндол **19**. Реакція відбувається у дві стадії: при трифторометилуванні гідроксиламіногрупи сполуки **18** спочатку утворюється трифторометиламідоксим, OCF₃-група якого зазнає міграції в *орто*-положення [57]:

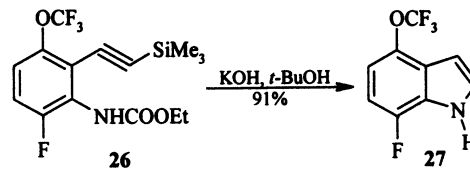


Іншим методом синтезу індолів з OCF₃-групою в бензеновому ядрі є взаємодія 3-трифторометоксіаніліну **20** з 1-(метилтію)пропан-2-оном [58] або 3-трифторометоксифенілгідразину **23** з 2-(2-оксипропілтію)бензойною кислотою [59, 60]. Слід підкреслити, що, незважаючи на зовнішню схожість і утворення в обох випадках суміші 4- і 6-трифторометоксііндолів, ці реакції відрізня-

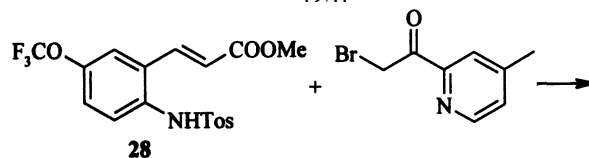
ються за механізмом. Так, при використанні в якості вихідної сполуки аніліну **20** спочатку утворюється азасульфонієва сіль, яка з кількісним виходом перетворюється на продукти **21** і **22** (синтез Гассмана). У випадку гідразину **23** утворення індолів **24** і **25** відбувається за реакцією Фішера, а вихід продуктів становить лише 31 %:

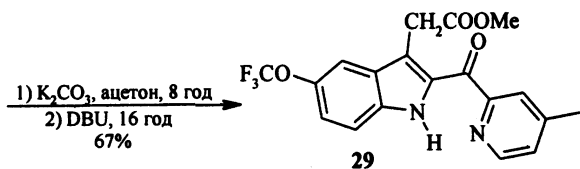


Трифторометоксизаміщені індоли отримують з високими виходами циклізацією похідних аніліну, що містять в *орто*-положенні ацетиленову функцію [61] або взаємодією OCF₃-вмісних анілінів з ацетиленами в присутності рутенієвих каталізаторів [62]:

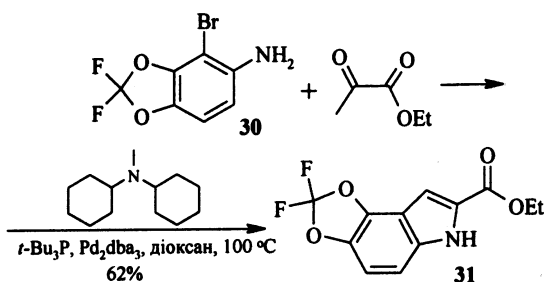


З трифторометоксивмісних *o*-аміностиренів утворюються відповідні індолині, які легко пере-

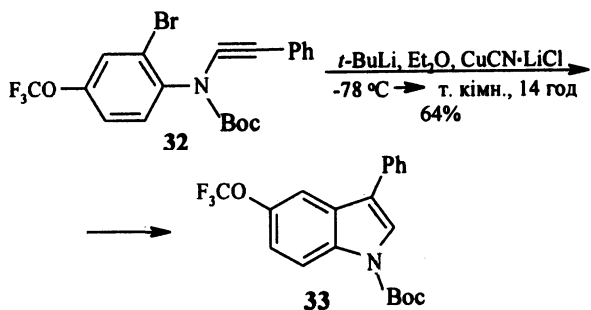




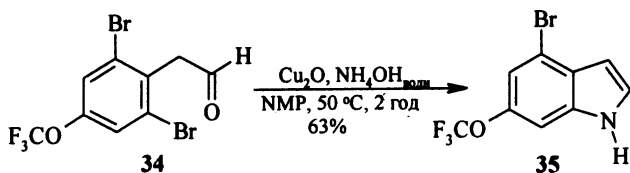
При взаємодії фтороалкоксивмісних *o*-галогеноанілінів з альдегідами або кетонами утворюються *N*-ариленаміни, циклізація яких у присутності паладієвих каталізаторів приводить до фтороалкоксиндолів [64]:



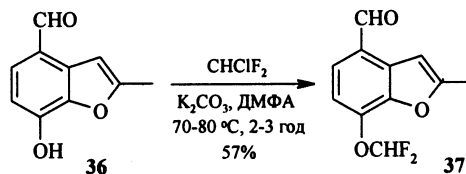
При дії *tert*-бутиллітію в присутності комплексу $CuCN \cdot 2LiCl$ *N*-арилінамід **32** циклізується з утворенням індолу **33** [65]:



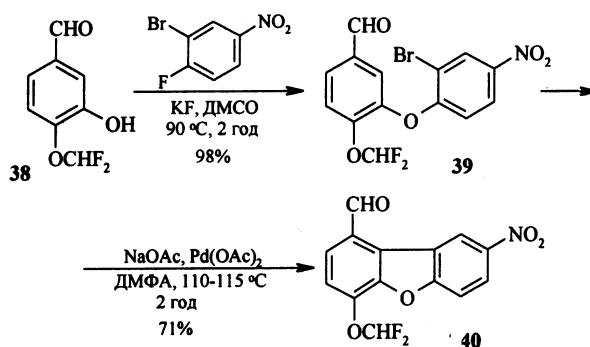
Обробкою альдегіду **34** водним розчином амоніаку в присутності Cu_2O одержано трифторометоксіндол **35** [66]:



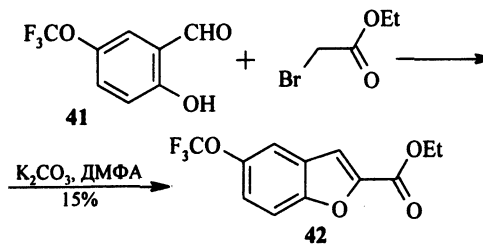
Взаємодією гідроксивмісних бензофуранів з дифторокарбеном з препаративними виходами отримано відповідні дифторометилі етери. Для генерації дифторокарбену у цих випадках використовують дифторохлорометан [67] або дифторохлорооцтову кислоту [68]:



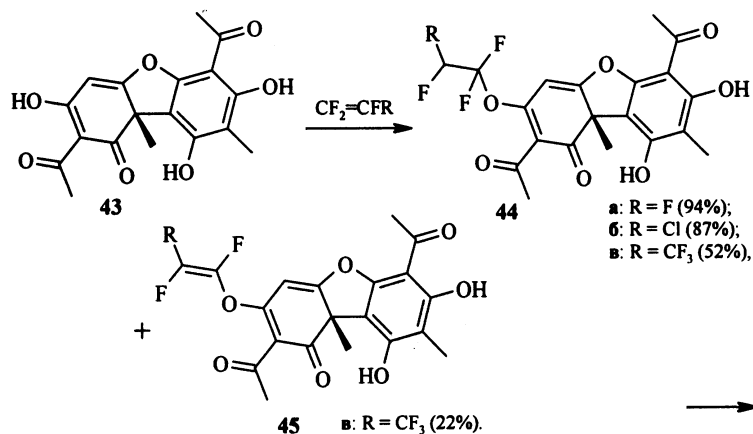
o-Дифторометоксизаміщені феноли реагують з *o*-бромфторобенzenами з утворенням діарилілових етерів, циклізація яких при каталізі паладій діацетатом приводить до дифторометоксивмісних дибензофуранів [69]:



Для одержання бензофуранів з OCF_3 -замісником у бензеновому кільці проводять циклізацію похідних α -броміоцтової кислоти з саліциловим альдегідом **41**, який у положенні 5 містить трифторометоксигрупу [70], однак вихід трифторометоксибензофурану **42** є низьким:



Взаємодію усникової кислоти **43** з фторованими олефінами досліджено в роботі [45]. У результаті приєднання дибензофурандіону **43** до фторованих олефінів утворюються етери **44**, вихід яких зменшується в ряду $CF_2=CF_2 > CF_2=CFCl > CF_2=CF_2CF_3$. Так, вихід тетрафтороетокси похідної **44a**, одержаної внаслідок приєднання усникової кислоти **43** до тетрафтороетилену, становить 94 %. В той же час при взаємодії сполуки **43** з гексафторпропеном, крім гексафторпропоксивмісного продукту (**44b**), виділено також олефін **45b**:

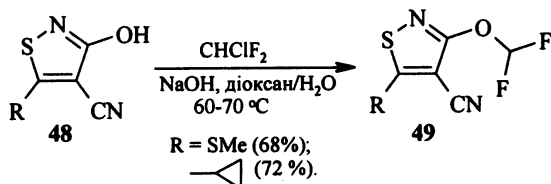


Фтороалкоксизаміщені дибензотіофени відомі на прикладі дифторометоксидибензотіофену **47**, який вдалося одержати з виходом 70 % при взаємодії гідроксипохідної **46** з дифторокарбеном, генерованим з CHClF_2 [67]:

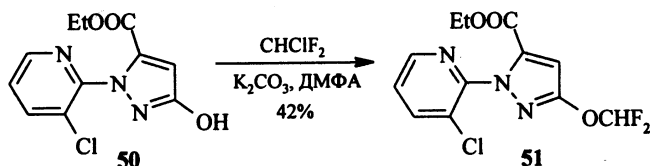


3. П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

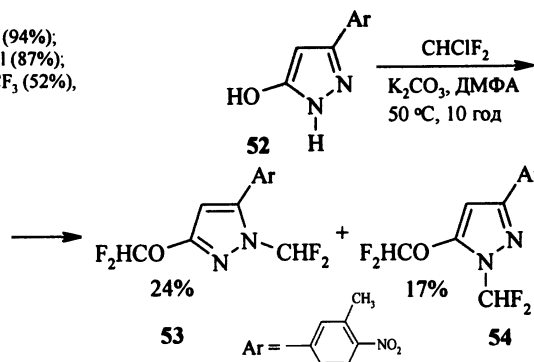
1,2-Азолі з фтороалкоксигрупами в гетероциклічному кільці. Взаємодією 3-гідроксипохідних ізотіазолу **48** з фреоном-22 з високими виходами одержано дифторометилкові етери **49** [71]:



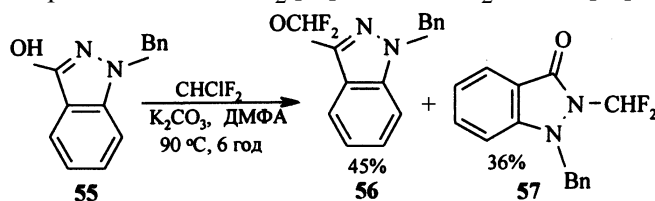
При дії на *N*-заміщені 3(5)- або 4-гідроксипіразолі дифторокарбену, генерованого з дифторохлорометану [72–77] або тригалогеноацетатів [78], утворюються відповідні дифторометоксипохідні:



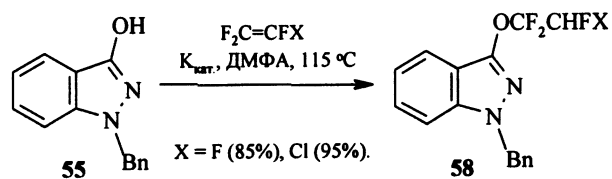
Однак при використанні *N*-незаміщеного гідроксипіразолу **52** одночасно відбувається *O*- та *N*-алкілювання з утворенням суміші продуктів **53** і **54** [72]:



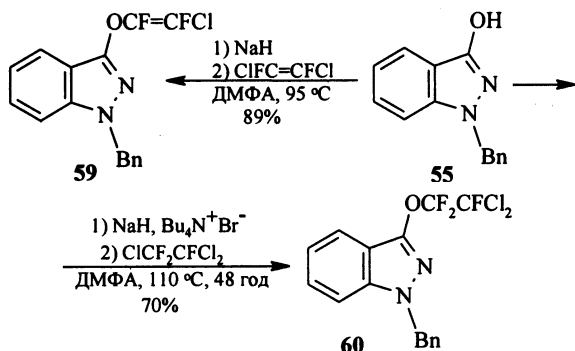
Індазолі з дифторометоксигрупою в гетероциклічному кільці утворюються при взаємодії *N*-бензиліндазолів з дифторокарбеном, генерованим з CHClF_2 [44] або з CCl_2COOH [79]:



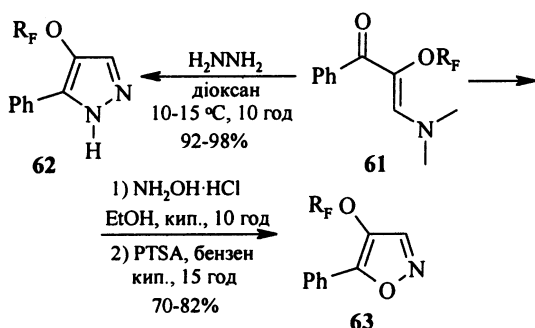
Внаслідок приєднання 3-гідроксипіразолів [80], 4-гідроксипіразолів [77] або індазолу **55** [44] до фторованих олефінів з високими виходами одержують відповідні фтороалкілові етери:



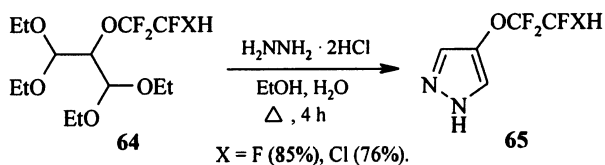
Взаємодія індазолу **55** з 1,1-дифтороетиленом приводить до утворення, головним чином, α -фторовінілового етеру, а також невеликої кількості продукту приєднання — 1,1-дифтороетилового етеру. При використанні 1,2-дифтородихлороетилену вихід індазолу **59** становить 89 % [44]. Індазол **55** взаємодіє з галогенофільним механізмом. У випадку CF_2Br_2 утворюється суміш продуктів *O*- та *N*-алкілювання, а у випадку $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ або $\text{ClCF}_2\text{CFCl}_2$ з високими виходами відбувається селективне *O*-алкілювання [44]:



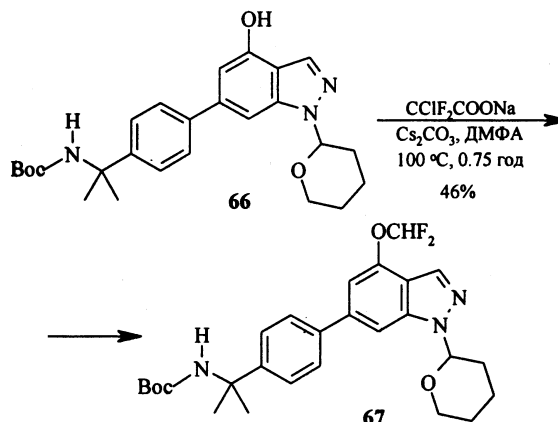
Зручним методом одержання 1,2-азолів з полі- і перфтороалкоксильними групами в положенні 4 є циклізація аліфатичних фтороалкоксимісних попередників. Так, циклізацією енамінів **61** з гідразином з високим виходом одержано 4-фтороалкоксипіразоли **62**, а з гідроксиламіном — 4-поліфтороалкоксізоксазоли **63** [81]:



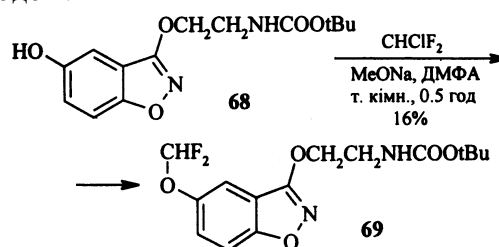
В останньому випадку реакція відбувається селективно і утворюється тільки один ізомер [81]. Поліфтороетоксипохідні тетраетилацеталю малонового альдегіду **64** взаємодіють з гідразин дигідрохлоридом з утворенням піразолів **65** з високим виходом [82]:



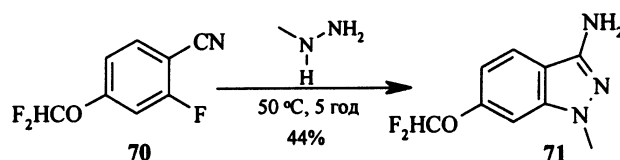
Бензо-1,2-азоли з фтороалкоксигрупами в бензеновому кільці. Індазоли з дифторометоксигрупою в бензеновому ядрі утворюються з препаративними виходами при дії тригалогеноацетатів [83] або $CHBrF_2$ [84] на відповідні гідроксипохідні:



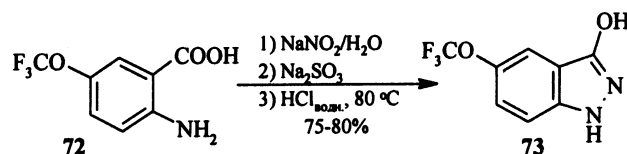
Для дифторометилювання 1,2-бензізоксазолу **68** використано фреон-22 [85], однак дифторометиловий етер **69** утворюється з низьким виходом:



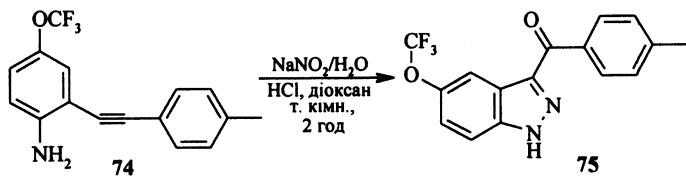
Конденсацією фтороалкоксимісних *o*-фторозаміщених бензонітрилів з гідразинами отримано фторометоксіндазоли [86]:



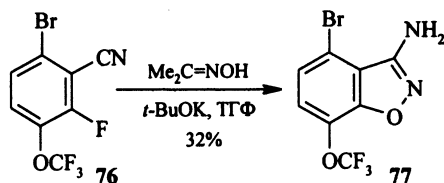
При відновленні солей діазонію, одержаних з трифторометоксिमісних *o*-ациланілінів або похідних антранілової кислоти, утворюються гідразини, циклізація яких приводить до відповідних трифторометоксіндазолів [87]:



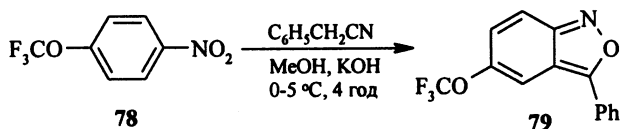
Циклізація солі діазонію, одержаної з аніліну **74**, який в *орто*-положенні містить ацетиленову групу, приводить до утворення 5-трифторометоксіндазолу **75** [60]:



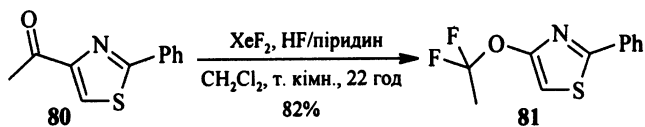
o-Фторозаміщені нітрили реагують з оксимами [88] або з ацетогідроксамовими кислотами [89]. Так, при використанні оксиму ацетону відбувається циклізація з утворенням 1,2-бензізоксазолу **77** [88]:



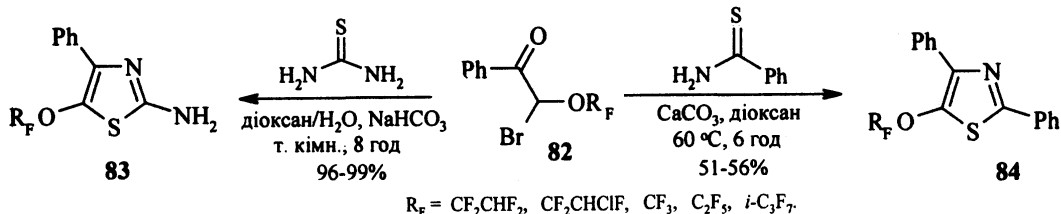
Фторометоксизаміщені 2,1-бензізоксазоли одержано за реакцією нітробензену **78** і фенолацетонітрилу [90]:



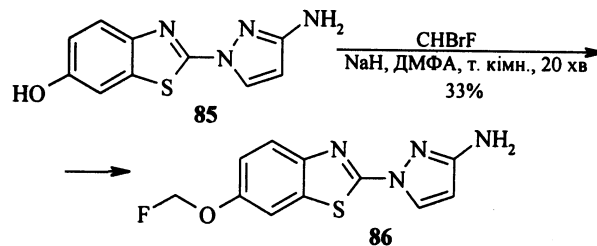
1,3-Азоли з фтороалкоксигрупами в гетероциклічному кільці. Тіазоли, бензотіазоли та бензімідазоли з α,α -дифтороалкоксигрупами отримані при дії на ацильовані похідні XeF_2 і комплексу HF /піридин [31]:



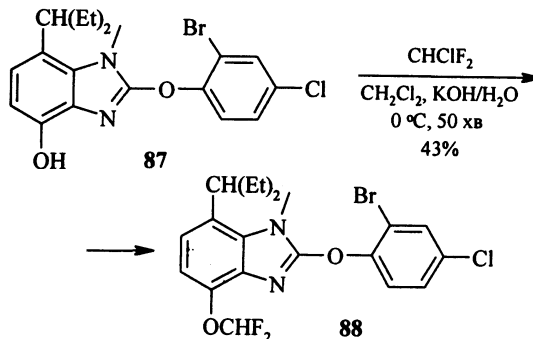
Новий підхід до синтезу гетероциклічних сполук з полі- і перфтороалкоксильними замісниками в гетероциклічному ядрі, який полягає в циклізації фтороалкоксивмісних аліфатичних попередників, запропоновано в роботі [91]. Так, взаємодією бромоацетофенонів **82** і тиосечовин або тиоамідів за реакцією циклізації Ганча з високими виходами одержано полі- і перфтороалкокситі



Бензо-1,3-азоли з фтороалкоксигрупами в бензеновому кільці. Монофторометоксивмісні бензоанельовані 1,3-азоли відомі на прикладі 6-монофторометоксибензотіазолу **86**, який утворюється при взаємодії бензотіазолу **85** з бромфторометаном [92]:

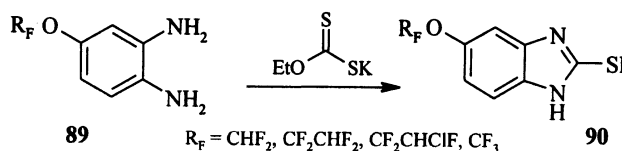


Дифторометилування гідроксипохідних *N*-заміщених бензімідазолів дифторокарбеном, генерованим з фреону-22 [93] або $\text{CClF}_2\text{COONa}$ [94], дозволяє одержати бензімідазоли з OCHF_2 -групою в бензеновому ядрі:

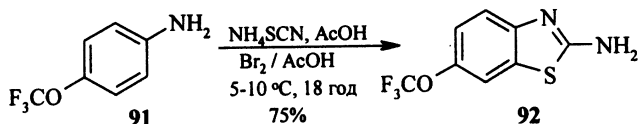


Для синтезу бензо-1,3-азолів з фтороалкоксигрупами в бензеновому ядрі використовують фтороалкоксивмісні *o*-фенілендіаміни, *o*-амінофеноли або *o*-амінотіофеноли. Циклізація таких попередників відбувається при дії органічних кислот [95, 96], їх похідних (ангідридів [48, 68, 95, 97], ортоєфірів [98], нітрילів [99]) або альдегідів у присутності окисників [95]. Також застосовують фосгени [96, 100, 101], карбонілдіімідазол [96], (дімідазоліл)метанімін [102], сечовини [103]; калій ксантогенат [96, 100], сірковуглець [104, 105], ізотіоціан

нопохідні [100] або діетилазодикарбоксилат [106]:

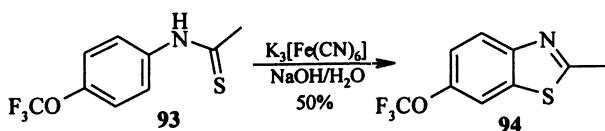


Зручним методом одержання фтороалкоксильованих 2-амінобензотіазолів є взаємодія фтороалкоксильованих анілінів з роданидами [86, 103, 107–109]. При додаванні бромиду роданиду в оцтову кислоту до реакційної суміші, яка містить анілінієву сіль і роданид, відбувається генерація родану, який атакує *орто*-положення по відношенню до аміногрупи. Циклізація *о*-роданоаніліну, що утворився, приводить до 2-амінобензотіазолу. Ця реакція була використана для синтезу 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу **92** (препарату Рилузол) [107]:

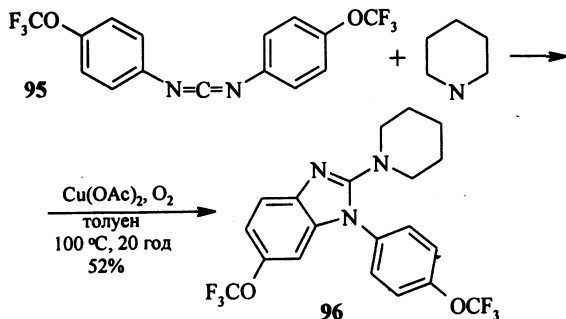


Слід зазначити, що за аналогічною реакцією одержано 2-амінобензотіазоли з OCHF_2 - [86], OCF_2CHF_2 - [103] і OC_2F_5 - [103] групами, які проявляють антиглутаматні і нейропротекторні властивості [103].

Для одержання бензотіазолів з фтороалкоксильованими замісниками в бензеновому кільці використовують також окиснювальну циклізацію тіоамідів [97]:

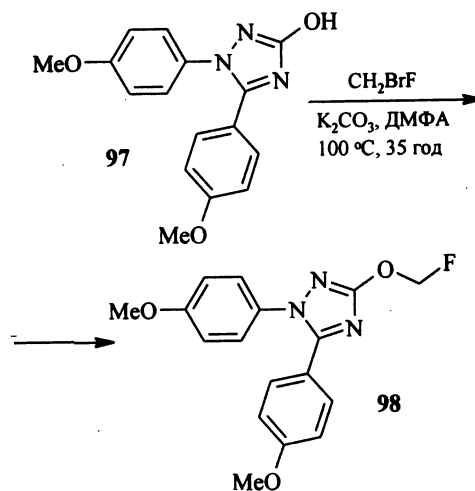


Біс(трифторометокси)фенілкарбодіімід **95** реагує з піперидином в присутності купрум (II) ацетату і кисню з утворенням бензімідазолу **96** [110]:

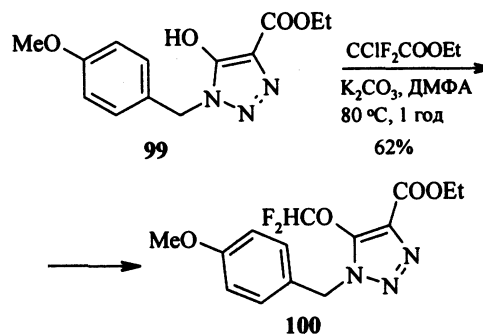


4. Фтороалкоксильовані п'ятичленні гетероцикли з трьома гетероатомами

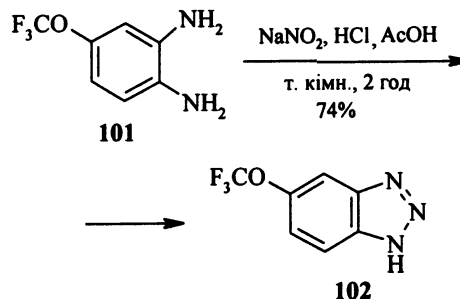
Монофторометоксизаміщений 1,2,4-триазол **98** утворюється при алкілюванні 3-гідрокситриазолу **97** бромфторометаном [111]:



У результаті взаємодії *N*-заміщеного 5-гідрокситриазолу **99** з дифторокарбеном, генерованим з етилдифторохлороацетату, одержано дифторометилловий етер 1,2,3-триазолу **100** [112]:

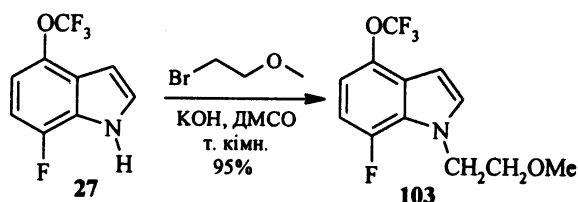


5-Трифторометоксибензотриазол **102** отримано з високим виходом з відповідного *о*-фенілендіаміну **101** [113]:



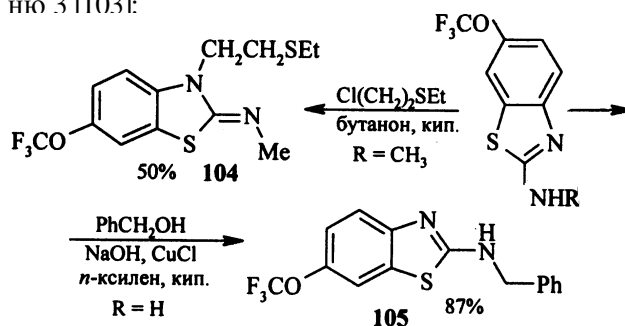
5. Властивості фтороалкоксильованих п'ятичленних гетероциклічних сполук

Ди- і трифторометоксивмісні *N*-незаміщені п'ятичленні гетероциклічні сполуки можна успішно алкілувати по ендочиклічному атому нітрогену [58, 60, 61, 112–115]:



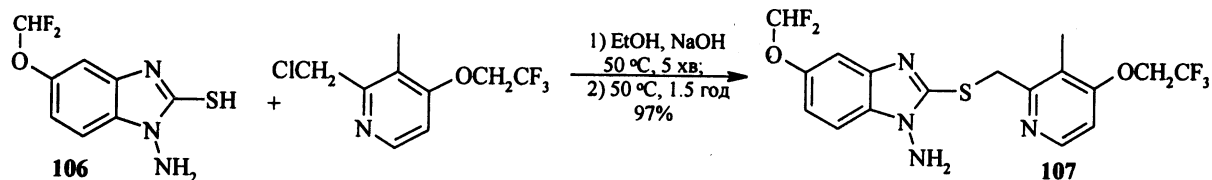
Фтороалкоксивмісні 2-заміщені бензотіазоли і *N*-етил-2-метилбензімідазоли вдається перетворити на четвертинні солі при нагріванні з етиловим естером *n*-толуенсульфокислоти [48, 97] або з метил трифлатом [116].

2-Аміно-6-трифторометоксибензотіазоли в залежності від умов і реагентів можна алкілувати по ендочиклічному [103] або екзоциклічному [117] атому нітрогену. Так, при взаємодії 2-метиламіно-6-трифторометоксибензотіазолу з алкіл галогенідами одержано продукти *N*-алкілювання по положенню 3 [103]:

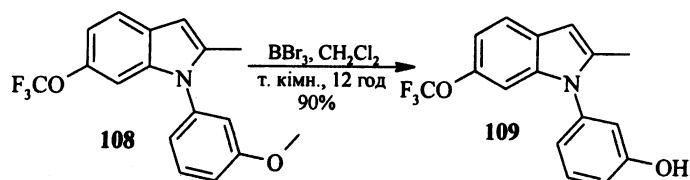


В той же час 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазол реагує в присутності NaOH з бензиловим спиртом при каталізі CuCl з утворенням продуктів заміщення по екзоциклічному атому нітрогену [117].

Алкілюванням фтороалкоксильованих 2-меркаптобензо-1,3-азолів по атому сульфуру отримано відповідні сульфіді [101, 103–105, 116, 118, 119]:

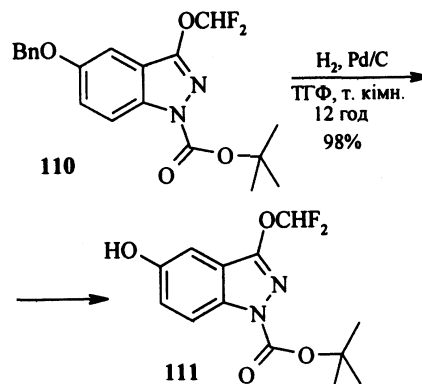


Метоксигрупа індолів і бензо-1,3-азолів може бути трансформована в гідроксильну при дії BBr₃ [58] або бромоводневої кислоти [109] зі збереженням OCF₃-замісника:



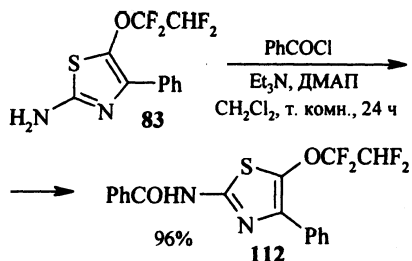
При обробці *N*-триметилсилілетоксиметил-5-трифторометокси-2-(піразол-1-іл)бензімідазолу соляною кислотою знімається захисна триметилсилілетоксиметильна (SEM) група [115].

Зняття захисної *n*-метоксибензильної групи азолів, бензильованих по ендочиклічному атому нітрогену, відбувається при дії CF₃COOH [44] або церій (IV) амоній нітрату [112]. В умовах каталітичного гідрування в присутності паладію успішно реалізується *O*-дебензілювання, а дифторометоксильна і *трет*-бутоксикарбонільна групи зберігаються [79]:



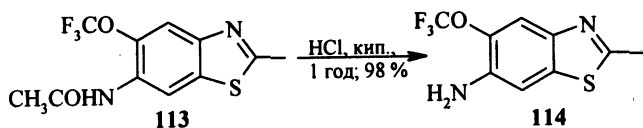
N-Незаміщені п'ятичленні гетероцикли з фтороалкоксигрупами можна ацилювати по ендочиклічному атому нітрогену. Так, взаємодією етилового естеру 5-трифторометоксіндазол-3-ілкарбоненової кислоти з хлороангідрідами ароматичних кислот у присутності Et₃N одержано відповідні продукти *N*-ацилювання [87]. Аміноподібні фтороалкоксильованих тіазолів, бензотіа-

золів, бензоксазолів і *N*-заміщених індолів, індозолів та бензотриазолів можна ацилювати по екзоциклічному атому нітрогену [86, 102, 108, 113, 120–123]:

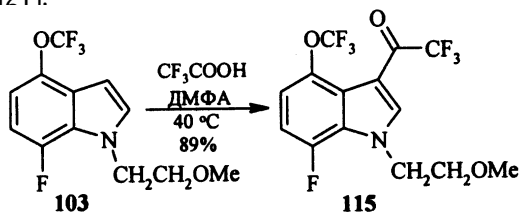


При взаємодії 2-амінотіазолу **83** з сульфонілгалогенідами утворюються сульфаміди [123].

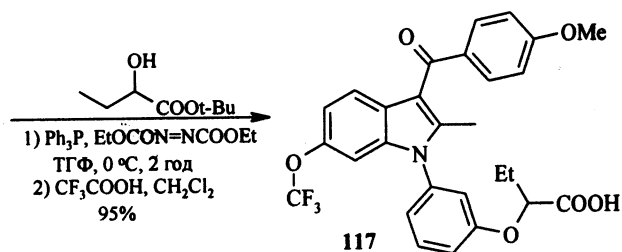
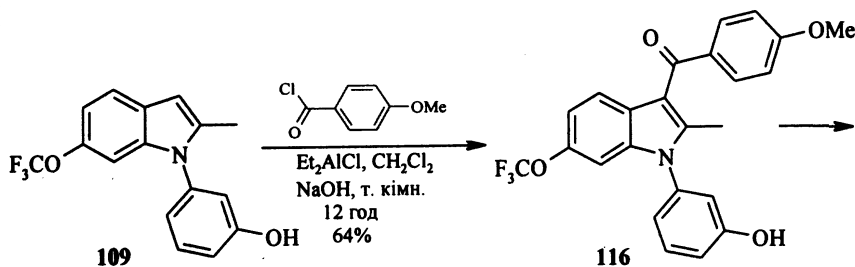
Зняття захисної *tert*-бутоксикарбонільної групи *N-tert*-бутоксикарбоніл-4-бромо-6-дифторометоксіндазолу вдається здійснити при обробці субстрату трифторооцтовою кислотою [84]. Деацилювання амідів відбувається без деструкції фтороалкоксигрупи при обробці бромоводневою або соляною кислотами [97, 101, 104]:



Ацилюванням трифторометоксизаміщеного індолу **103** по положенню 3 трифторооцтовою кислотою з високими виходами одержано індол **115** [11].

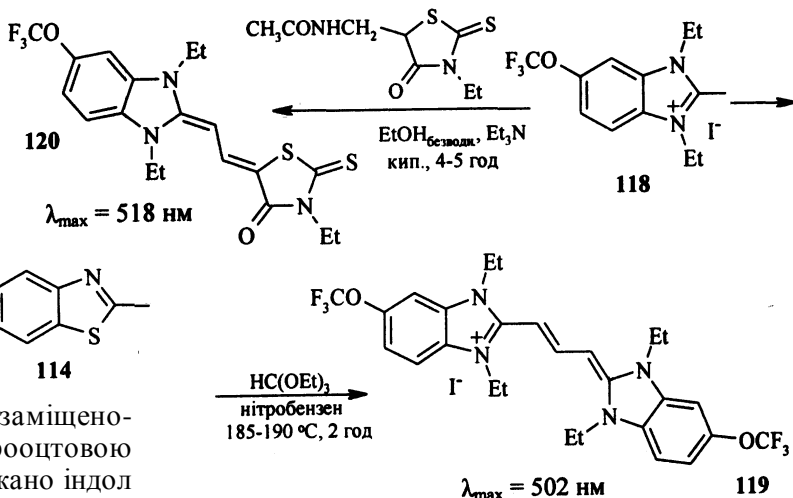


При взаємодії індолу **109** з хлороангідридом *n*-метоксibenзойної кислоти при каталізі



На основі індолу **116** створено протидіабетичний препарат **117**, який знаходиться на етапі доклінічних досліджень [58].

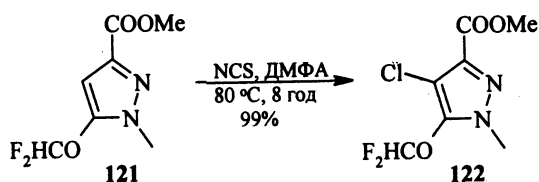
При конденсації фтороалкоксивмісних 1,3-діетил-2-метилбензімідазолій йодидів (**118**) з ортоєфірами одержано карбоціанінові барвники (**119**), а при взаємодії з 3-етил-5-ацетанілідометилленроданином — відповідні мероціаніни (**120**) [48]:



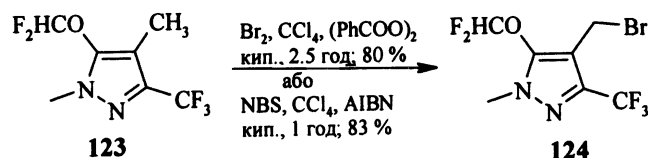
Для фтороалкоксильованих 2-метилбензотіазолій йодидів характерні аналогічні реакції [48, 97].

Галогенування дифторометоксипіразолів по положенню 4 проводять, використовуючи сульфурил хлорид SO_2Cl_2 [75, 76], *N*-хлоросукцинімід (NCS) [124], Br_2 [124], I_2 у присутності церій (IV) амоній нітрату [124] (схему див. на с. 16). Необхідно відмітити, що галогенопохідні **122** проявляють гербіцидні властивості [75, 76, 89].

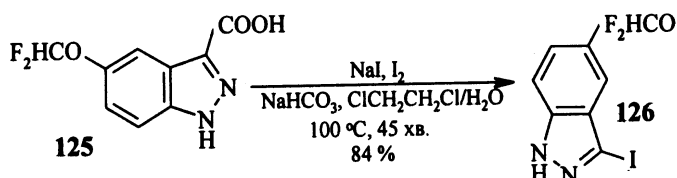
Бромованням 6-трифторометоксибензотіазолу **92** [125] або похідної 6-дифторометоксіндолу [54] бромом в оцтовій кислоті одержано відповідні продукти бромовання анельованого бензенного кільця. При



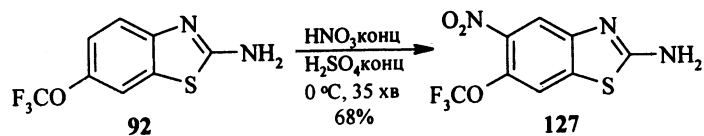
обробці бромом у присутності бензоїл пероксиду або *N*-бромосукциніміду (NBS) і азобісізо-бутиронітрилу (AIBN) здійснюється бромування метильної групи положення 4 піразольного циклу [73], а при дії на 5-дифторометокси-3-толілпіразол NBS при УФ-опроміненні — галогенування метильної групи толільного замісника з утворенням відповідної дибромометильної похідної [75, 76]:



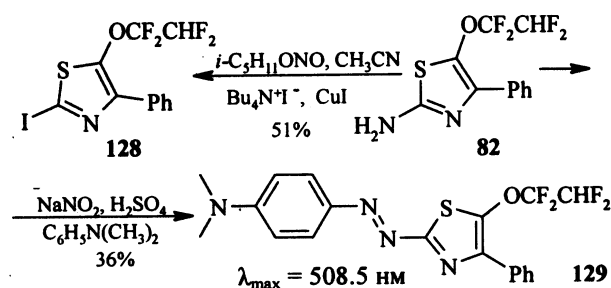
Нагріванням індазол-3-ілкарбонової кислоти **125** в присутності NaI і I₂ за реакцією Хундлікера–Бородіна одержано 3-йодоіндазол **126** [114]:



З високим виходом та збереженням OCF₃-замісника відбувається нітрування 6-трифторометоксибензотіазолів [125]:

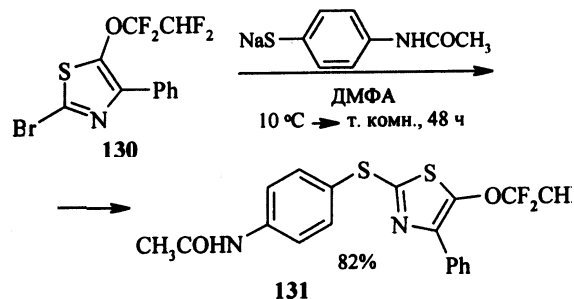


На основі 2-амінотіазолу **83** одержано солі діазонію, які були використані для отримання 2-галогенотіазолів і в реакції азосполучення [123]:

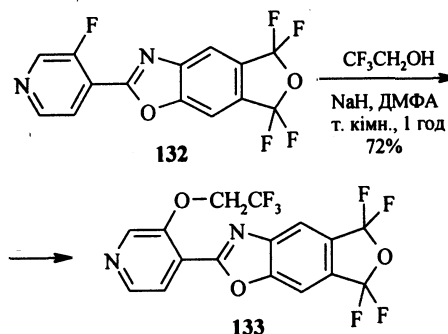


При діазотуванні 2-аміно-6-трифторометоксисбензотіазолу нітрозилсірчаною кислотою і подальшій взаємодії з похідними *N,N*-діалкіланіліну отримано азобарвники ($\lambda_{\text{max}} = 515\text{--}530$ нм), здатні забарвлювати ацетатне або поліакрилонітрильне волокно [107]. При дії нітриту натрію в соляній кислоті на трифторометоксисмісний 4-амінобензотіазол утворюється сіль діазонію, яка при подальшій обробці H₃PO₂ з високим виходом і без деструкції OCF₃-групи перетворюється на продукт дедіазотування [97].

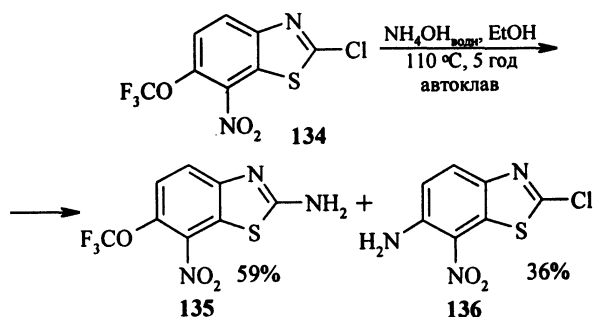
За електронними властивостями трифторометоксигрупа подібна до атомів хлору і фтору, тому її та інші фтороалкоксильні замісники можна розглядати як псевдогалогени [7, 9, 90]. Проте атом галогену в положенні 2 фтороалкоксизаміщених 1,3-азолів може бути заміщений *S*-[73, 123] або *N*-нуклеофілами [100, 103, 115, 125] зі збереженням фтороалкоксигрупи:



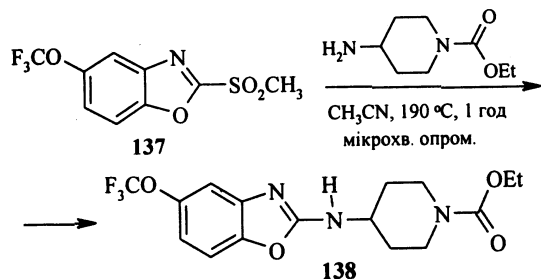
Атом фтору піридинового циклу успішно заміщується на трифтороетоксигрупу при дії натрій трифтороетаноляту на бензодіоксол **132** [106]:



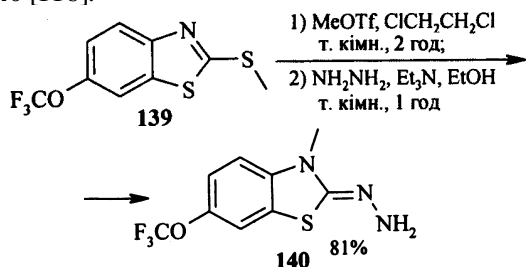
У той же час при взаємодії 2-хлорбензотіазолу **134** з 33%-м водним розчином амоніаку утворюється суміш продуктів заміщення атома хлору (сполука **135**) або OCF₃-групи (сполука **136**) [125]:



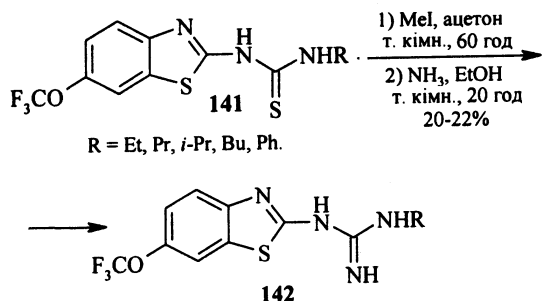
Трифторометоксибензоксазол **137** реагує з похідним 4-амінопіперидину при мікрохвильовому опроміненні з утворенням продукту **138** [101]:



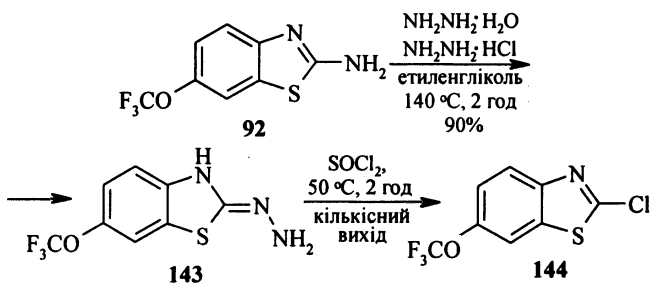
Обробка трифторометансульфонату, одержаного взаємодією 2-метилтіобензотіазолу **139** з метил трифлатом, розчином гідразину в етанолі в присутності Et_3N приводить до сполуки **140** [116]:



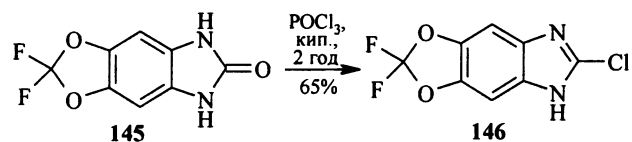
Тіосечовини **141** при дії метил йодиду і подальшій обробці етанольним розчином амоніаку перетворюються на гуанідини **142** [108]:



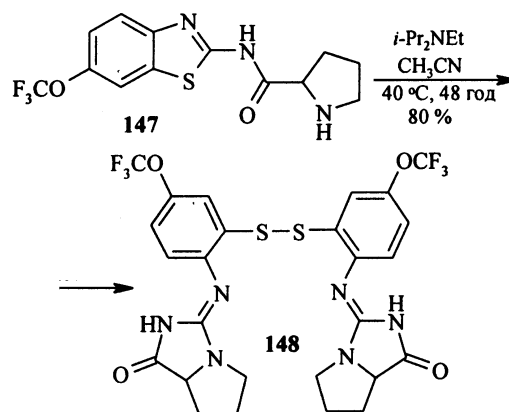
2-Амінобензотіазол **92** реагує з гідразином з утворенням похідної **143**, яка при дії тіоніл хлориду з кількісним виходом перетворюється на 2-хлоробензотіазол **144** [103, 125]:



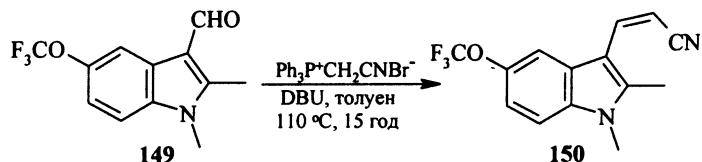
2-Хлоробензімідазол **146** утворюється при дії POCl_3 на сполуку **145** [100]:



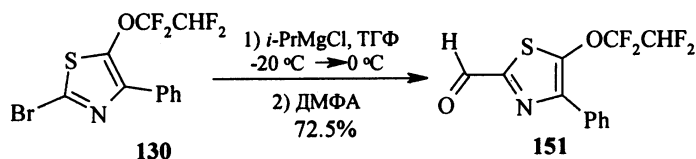
Встановлено, що нагрівання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу **92** з розчином луку приводить до розкриття тіазольного циклу з утворенням 2-аміно-5-трифторометокситіофенолу [121]. У присутності діізопропілетиламіну амід **147** перегрупується з розкриттям тіазольного циклу і подальшим утворенням дисульфіді **148** [122]:



Показано, що трифторометоксигрупа зберігається при взаємодії альдегідів з (ціанометил)-трифенілфосфоній бромідом [120]:



2-Бромотіазол **130** [123] і 1-метил-3-йодо-5-дифторометоксіндазол [114] легко реагують з *i*-PrMgCl з утворенням відповідних реактивів Грин'єра, які були використані для подальших перетворень. Наприклад, у випадку сполуки **130** після додавання диметилформаміду як електрофільного реагенту з високим виходом одержано альдегід **151** [123].

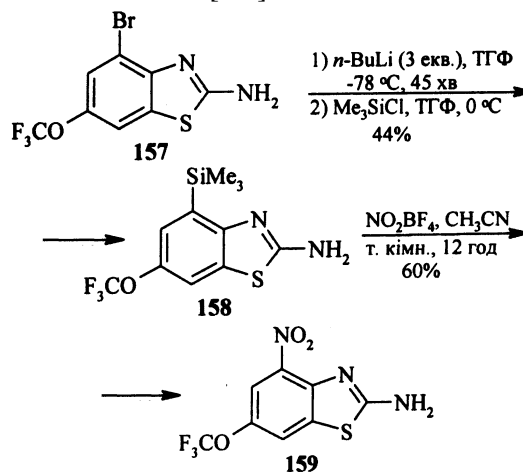


Зауважимо, що деструкція груп OCHF₂ і OCF₂CHF₂ не відбувається, незважаючи на те, що ці замісники містять кислий атом гідрогену.

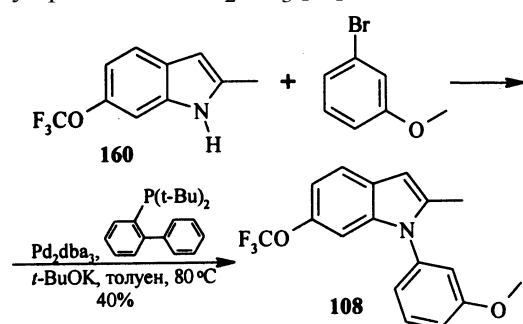
При дії лігій дізопропіламіду на індол **12** відбувається *S*-депротонування [54]. Одержана літєва похідна взаємодіє з Vb₃SnI була перетворена на відповідний станан, який вступає в реакцію кросс-сполучення за Стілле [54]. При взаємодії сполуки **154** з метиллітєм і *n*-бутиллітєм утворюється літєва похідна, яка при обробці триізопропілборатом перетворюється на борний етер. Подальше окиснення останнього калій пероксимоносульфатом приводить до 5-гідроксіндолу **155** [54]. Взаємодією 5-бромоіндолу **154** з метилцинк хлоридом при каталізі PdCl₂d-dppf за реакцією Негіші одержано 5-метиліндол **156** [54] (див. схему нижче). У роботі [54] досліджено противірусні властивості сполук **12**, **155** і **156**.

При обробці 4-бромобензотіазолу **157** *n*-бутиллітєм з подальшим додаванням Me₃SiCl отримано силілову похідну **158**, яка при дії нітроній тетрафтороборату перетворюється на 4-ніт-

робензотіазол **159** [125]:

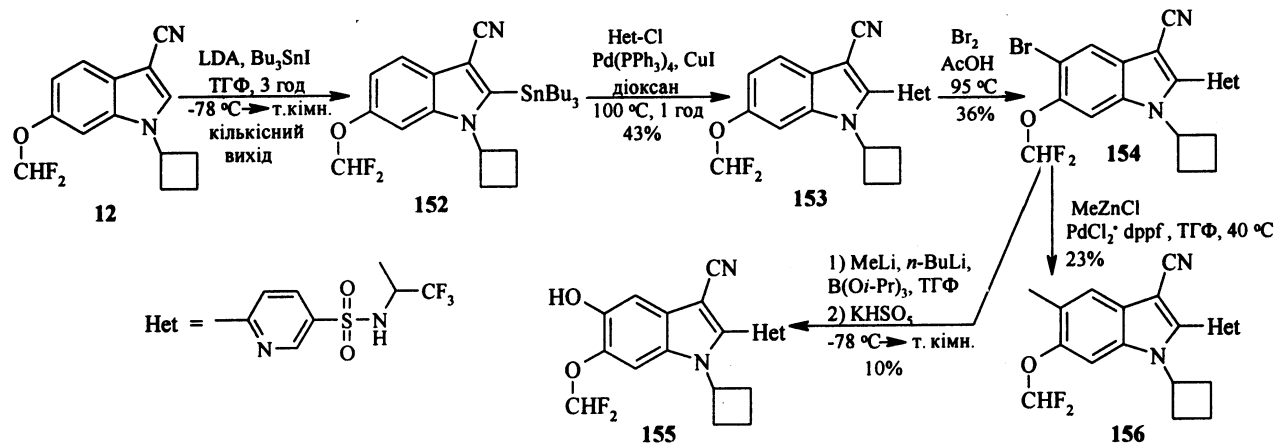


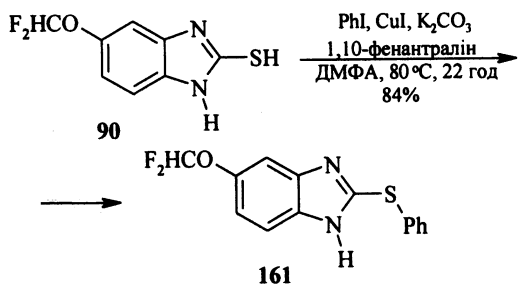
6-Трифторометоксіндол **160** можна успішно арилувати по ендоциклічному атому нітрогену при каталізі Pd₂dba₃ [58]:



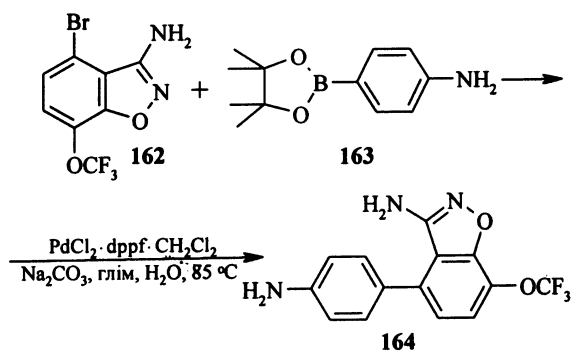
Дифторометоксигрупа 2-меркаптобензimidазолу **90** зберігається при *S*-арилуванні в присутності CuI [126] (див. схему на с. 19).

Однак при арилуванні 2-амінотіазолу **82** в аналогічних умовах спостерігається деструкція тетрафтороалкоксильного замісника [123].

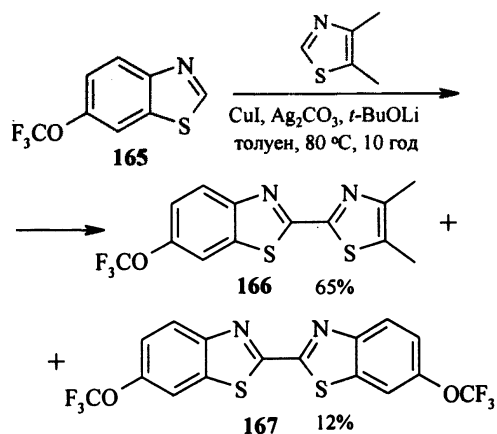




Група OCF_3 зберігається при арилуванні 4-бromo-1,2-бензізоксазолу **162** пінаколліборним естером **163** за реакцією Сузукі [89]:

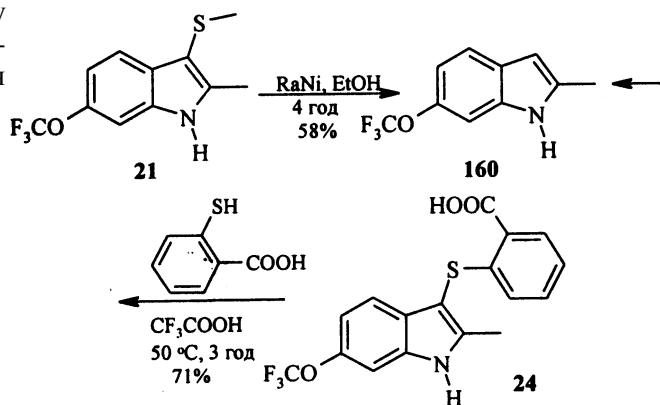


При взаємодії бензотіазолу **165** з 4,5-диметилтіазолом в присутності літій *трет*-бутилату і Ag_2CO_3 при катализі CuI відбувається кросс-сполучення з дегідрогенізацією, і утворюється суміш продуктів **166** і **167** [127]:



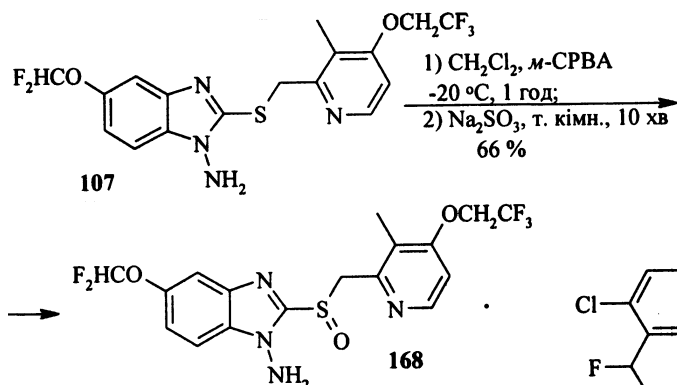
Фтороалкоксильні замісники стійкі по відношенню до відновлюючих агентів і зберігаються в умовах каталітичного гідрювання. Так, при відновленні ди- і трифторометоксисивмісних індолів натрій ціаноборгідридом утворюються відповідні індоліни [55]. При дії діізобутилалюмі-

ній гідриду естерна функція етилового естеру *n*-(3-трифторометил-5-дифторометоксипіразол-1-іл)бензойної кислоти успішно перетворюється на гідроксиметильну групу [74]. Альдоксимна група оксимів (5-трифторометоксііндол-3-іл)карбальдегідів відновлюється до амінофункції при обробці нікелем Ренея [120]. При дії нікелю Ренея на (5-трифторометоксііндол-3-іл)акрилонітрили (наприклад, на сполуку **150**) відбувається відновлення подвійного $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку і ціаногрупи [120]. Нітрогрупа бензенового кільця 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу перетворюється на аміногрупу при відновленні залізом [128]. При каталітичному гідрюванні в присутності нікелю Ренея нітрогрупа похідної 6-трифторометокси-1-(5-нітропіримідин-2-іл)бензімідазолу відновлюється до амінофункції [129]. Відновлення 2-бромо-4-феніл-5-тетрафтороетокситіазолу воднем при катализі паладієм з високим виходом приводить до 4-феніл-5-тетрафтороетокситіазолу [123]. При відновлювальному десульфуванні метилсульфіду **21** в присутності нікелю Ренея [58], а арилсульфіду **24** — при дії тіосаліцилової кислоти [59], з препаративними виходами утворюється трифторометоксііндол **160**:



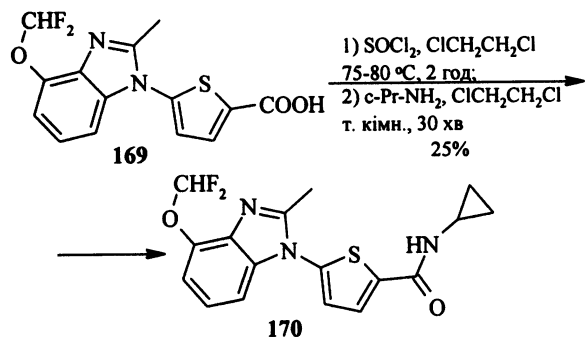
Гідроксиметильну групу *N*-(*n*-гідроксиметилфеніл)-3-трифторометил-5-дифторометоксипіразолу вдається окиснити до альдегідної функції дією MnO_2 [74]. Альдегідна група *N*-метил-3-(3-форміл-6-фторо-4-хлорофеніл)-5-дифторометокси-4-хлоропіразолу перетворюється на карбоксильну при обробці сумішшю NaOCl і H_2O_2 [75, 76]. Фтороалкоксильні замісники зберігаються при окисненні атома сульфуру сульфідів дією *m*-хлоронадбензойної кислоти (*m*-CPBA) [73, 104, 118], суміші NaOCl і H_2O_2 [104, 118], H_2O_2

[119] або натрій перкарбонату [100], наприклад:



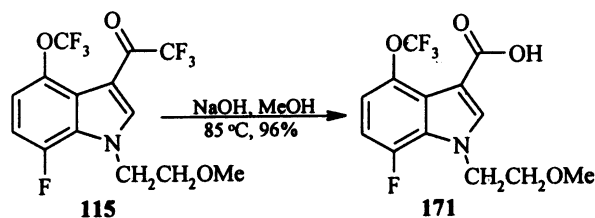
Для окиснення фтороалкоксивмісних сульфідів використовують також гідропероксид кумену [130] або *трет*-бутилгідропероксид [131] при каталізі комплексами титану.

При обробці кислоти **169** SOCl_2 утворюється хлорангідрид. Подальшою взаємодією його з циклопропіламіном одержано амід **170**, який проявляє протималарійні властивості [98]:

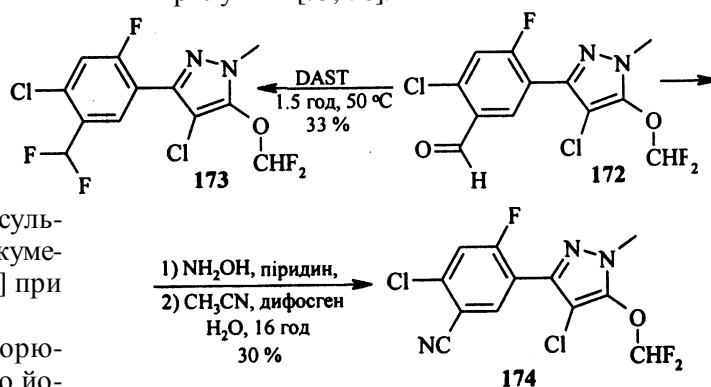


5-Трифторометоксіндазол-3-ілкарбонова кислота естерифікується в типових умовах зі збереженням замісника OCF_3 [87].

Гідроліз естерів при дії LiOH [98, 115] або NaOH [63] відбувається успішно і без деструкції фтороалкоксигрупи. При обробці розчином NaOH відбувається гідроліз трифторометилацетильного фрагменту індолу **115** [61]:



Альдегідна група піразолу **172** може бути трансформована в дифторометильну (піразол **173**) при взаємодії з DAST [75, 76]. При дії гідроксиламіну на 5-трифторометокси-3-форміліндоли [120] або альдегід **172** утворюються оксими, які були використані для подальших перетворень, — зокрема, для одержання нітрилу **174** [75, 76]:



6. Застосування п'ятичленних фтороалкоксивмісних гетероциклічних сполук

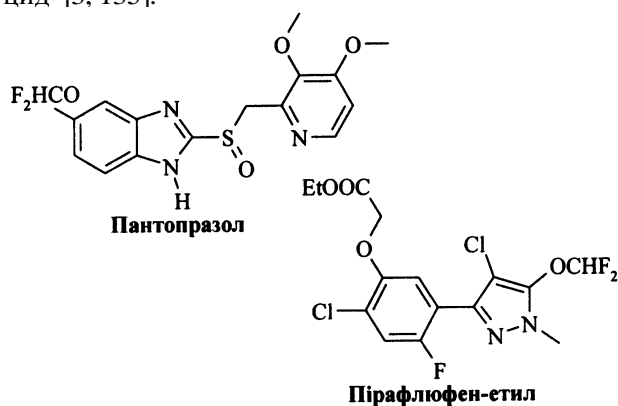
Фтороалкоксивмісні похідні п'ятичленних гетероциклічних сполук використовують як лікарські препарати і засоби захисту рослин. Так, 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазол (Рилузол) вперше синтезовано Л.М.Ягупольським у відділі фтороорганічної хімії Інституту органічної хімії НАН України в 1963 році [107]. Співробітниками відділу фтороорганічної хімії ІОХ НАН України у співпраці з ПАО НПЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод" покращено технологію одержання препарату і запроваджено його у виробництво і клінічну практику під назвою "Боризол" [132]. Він успішно використовується для лікування бокового аміотрофічного склерозу [4].



Пантопразол розроблений у 1992 році Вук Gulden Pharmaceuticals у співпраці з SmithKline Beecham Pharmaceuticals Ltd. [118]. Він є інгібітором активності (H^+/K^+) -АТФази, проявляє антибактеріальну активність по відношенню до *Helicobacter pylori* і використовується як проти-

разковий агент [3, 4]. У 2000 році цей препарат під назвою Protonix® був схвалений FDA (Food and Drug Administration) [133].

Пірафлюфен-етил синтезовано Nihon Nohyaku Company, Ltd. у 1991 році [134]. Він є інгібітором протопорфіриноген IX оксидази і застосовується як селективний контактний гербіцид [3, 135].



ВИСНОВКИ. Взаємодія гідроксиопхідних з дифторокарбеном і синтези бензоанельованих похідних з *n*-трифторометоксіаніліну стали класичними методами одержання фтороалкілових етерів п'ятичленних гетероциклів. Поряд з цим останнім часом активно розвиваються нові методи створення фтороалкоксильованих п'ятичленних гетероциклів. Так, наприклад, безпосереднє введення трифторометоксигрупи дією OCF_3 -аніону або трифторометилування за допомогою реагенту Тогні дозволяють одержати гетероциклічні сполуки з OCF_3 -групою в анельованому бензеновому кільці. Нещодавно розроблено перспективний підхід до синтезу азолів з полі- і перфтороалкоксильними замісниками в гетероциклічному ядрі шляхом циклізації аліфатичних попередників, які вже містять такі групи. Вивчення хімічних властивостей гетероциклів з фтороалкоксигрупами продемонстрували, що ці замісники характеризуються високою стійкістю в умовах широкого ряду реакцій, характерних для хімії гетероциклічних сполук. Такі реакції, як, наприклад, нуклеофільне заміщення атома галогена, каталітичне гідрування, а також перетворення за участю металоорганічних реагентів, відбуваються зі збереженням фтороалкоксильних замісників. Результати досліджень у галузі фтороалкоксильованих гетероциклів дозволяють очікувати появи на їх основі, поряд з вже існуючими, нових лікарських засобів та інших речовин з корисними властивостями.

нуючими, нових лікарських засобів та інших речовин з корисними властивостями.

РЕЗЮМЕ. Обобщены и систематизированы литературные данные, посвященные основным методам введения фторалкоксильных групп в молекулы ароматических соединений и методам синтеза пятичленных гетероциклов с поли- и перфторалкоксильными заместителями в гетероциклическом кольце или в аннелированном к нему бензольном ядре. Уделено внимание возможности модификации фторалкоксисодержащих пятичленных гетероциклов, в том числе с целью создания биологически активных органических молекул и соединений, полезных с практической точки зрения.

SUMMARY. The present Review aims to summarize and systematize published data devoted to (1) fundamental methods of fluoroalkoxy groups introduction in aromatic compounds and (2) methods of synthesis of five-membered heterocycles with poly- and perfluoroalkoxy substituents attached to heterocyclic ring or to annelated benzene ring. In this Review we analyzed the ability of fluoroalkoxy substituted five-membered heterocyclic compounds modification in order to obtain biologically active organic molecules and compounds for materials science.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wang J., aSanchez-Rosello M., Acena J.L. et al. // Chem. Rev. -2014. -**114**, № 4. -P. 2432—2506.
2. O'Hagan D. // J. Fluorine Chem. -2010. -**131**, № 11. -P. 1071—1081.
3. Leroux F., Jeschke P., Schlosser M. // Chem. Rev. -2005. -**105**, № 3. -P. 827—856.
4. Компендиум 2004 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. -Киев: Морион, 2004.
5. Ягуольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. -Киев: Наук. думка, 1988.
6. Chambers R.D. Fluorine in Organic Chemistry. -Boca Raton: Blackwell Publ. Ltd., CRC Press LLC, 2004.
7. Kirsch P. Modern Fluoroorganic Chemistry. -Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
8. Ni C., Hu J. // Synthesis. -2014. -**46**, № 7. -P. 842—863.
9. Leroux F.R., Manteau B., Vors J.-P. et al. // Beilstein J. Org. Chem. -2008. -**4**, № 13. -P. 1—15; doi:10.3762/bjoc.4.13.
10. Huheey J.E. // J. Phys. Chem. -1965. -**69**, № 10. -P. 3284—3291.
11. Sen K.D., Jorgensen C.K. Electronegativity. -New York: Springer, 1987.
12. Hamill T.G., McCauley J.A., Burns H.D. // J. Labelled Compd. Radiopharm. -2005. -**48**, № 1. -P. 1—10.

13. Zhang M.-R., Ogawa M., Furutsuka K. et al. // J. Fluorine Chem. -2004. -**125**, № 12. -P. 1879—1886.
14. Prakash G.K.S., Ledneczki I., Chacko S. et al. // Org. Lett. -2008. -**10**, № 4. -P. 557—560.
15. Nomura Y., Tokunaga E., Shibata N. // Angew. Chem. Int. Ed. -2011. -**50**, № 8. -P. 1885—1889.
16. Park C., Lee B.S., Chi D.Y. // Org. Lett. -2013. -**15**, № 17. -P. 4346—4349.
17. Lu Q., Benneche T. // Acta Chem. Scand. -1996. -**50**. -P. 850—852.
18. Kunigami M., Hara S. // J. Fluorine Chem. -2014. -**167**. -P. 101—104.
19. Ringom R., Benneche T. // Acta Chem. Scand. -1999. -**53**. -P. 41—47.
20. Patrick T.B., Johri K.K., White D.H. et al. // Can. J. Chem. -1986. -**64**, № 1. -P. 138—141.
21. Taylor S.L., Lee D.Y., Martin J.C. // J. Org. Chem. -1983. -**48**, № 22. -P. 4158—4159.
22. Leung J.C.T., Sammis G.M. // Europ. J. Org. Chem. -2015. -**2015**, № 10. -P. 2197—2204.
23. Stavber S., Zupan M. // Tetrahedron Lett. -1993. -**34**, № 27. -P. 4355—4356.
24. Ochiai M., Yoshimura A., Miyamoto K. // Ibid. -2009. -**50**, № 33. -P. 4792—4795.
25. Morimoto K., Makino K., Sakata G. // J. Fluorine Chem. -1992. -**59**, № 3. -P. 417—422.
26. Pein C.-D., Cech D. // Tetrahedron Lett. -1985. -**26**, № 40. -P. 4915—4918.
27. Rozen S. // Adv. Synth. Catal. -2010. -**352**, № 16. -P. 2691—2707.
28. Dolbier Jr. W.R., Wang F., Tang X. et al. // J. Fluorine Chem. -2014. -**160**. -P. 72—76.
29. Sheppard W.A. // J. Org. Chem. -1964. -**29**, № 1. -P. 1—11.
30. Carter C.F., Lange H., Ley S.V. et al. // Org. Process Res. Dev. -2010. -**14**, № 2. -P. 393—404.
31. Horne D.B., Bartberger M.D., Kaller M.R. et al. // Tetrahedron Lett. -2009. -**50**, № 39. -P. 5452—5455.
32. Ягупольский Л.М. // Докл. АН СССР. -1955. -**105**, № 1. -С. 100—102.
33. Kuroboshi M., Kanie K., Hiyama T. // Adv. Synth. Catal. -2001. -**343**, № 3. -P. 235—250.
34. Mathey F., Bensoem J. // Tetrahedron Lett. -1973. -**14**, № 25. -P. 2253—2256.
35. Huang C., Liang T., Harada S. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -2011. -**133**, № 34. -P. 13308—13310.
36. Kolomeitsev A.A., Vorobyev M., Gillandt H. // Tetrahedron Lett. -2008. -**49**, № 3. -P. 449—454.
37. Umemoto T., Adachi K., Ishihara S. // J. Org. Chem. -2007. -**72**, № 18. -P. 6905—6917.
38. Kietlsch I., Eisenberger P., Togni A. // Angew. Chem., Int. Ed. -2007. -**46**, № 5. -P. 754—757.
39. Barton D.H.R., Hesse R.H., Jackman G.P. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. -1977. -№ 23. -P. 2604—2608.
40. Pelaez W.J., Arguello G.A. // Tetrahedron Lett. -2010. -**51**, № 40. -P. 5242—5245.
41. Kitazume T., Shreeve J.M. // J. Amer. Chem. Soc. -1977. -**99**, № 12. -P. 4194—4196.
42. *Organofluorine chemistry: principles and commercial applications* / Ed. by R.E.Banks, B.E.Smart, J.C.Tatlow. -New York: Springer Science+Business Media, 1994.
43. Pat. USA №2409274, Cl. C07C 43/12. -Publ. 15.10.1946.
44. Соколенко Т.М., Ягупольский Л.М. // Химия гетероцикл. соединений. -2010. -№ 11. -P. 1649—1658.
45. Фурин Г.Г., Лузина О.А., Сокуев Р.И. и др. // Изв. АН. Сер. хим. -2007. -№ 6. -P. 1198—1202.
46. Umemoto T., Miyano O. // Bull. Chem. Soc. Jpn. -1984. -**57**, № 11. -P. 3361—3362.
47. Pat. USA № 5463088, Int. Cl. C07B 61/00, № US19430 484301. -Publ. 31.10.1995.
48. Ягупольский Л.М., Клюшник Г.И., Троицкая В.И. // Журн. общ. химии. -1964. -**34**, № 1. -С. 307—317.
49. Hugenberg V., Haufe G. // J. Fluorine Chem. -2012. -**143**. -P. 238—262.
50. Pat. USA №5936102, Int. Cl. C07C 43/20, U.S. Cl. 549/362, №09/121400. -Publ. 10.08.1999.
51. Джоуль Дж., Миллс К. // Химия гетероциклических соединений / Пер. с англ. Ф.В.Зайцевой, А.В.Карчавы, под ред. М.А.Юровской. -М.: Мир, 2004.
52. Pat. USA №2006293343, Int. Cl. A61K 31/506, C07D 409/02, U.S. Cl. 514/256, №11/438095. -Publ. 28.12.2006.
53. Pat. USA №6319940, Int. Cl. A61K 31/415, №09/230162. -Publ. 20.11.2001.
54. Zhang N., Zhang X., Zhu J. et al. // J. Med. Chem. -2014. -**57**, № 5. -P. 2121—2135.
55. Pat. USA №2013274253, Int. Cl. C07D 403/06, U.S. Cl. 514/230.5, №13/977396. -Publ. 17.10.2013.
56. Тайдаков И.В., Дутова Т.Я., Сидоренко Е.Н. и др. // Химия гетероцикл. соединений. -2011. -№ 4. -С. 521—531.
57. Hojczyk K.N., Feng P., Zhan C. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. -2014. -**53**, № 52. -P. 14559—14563.
58. Acton III J.J., Akiyama T.E., Chang C.H. et al. // J. Med. Chem. -2009. -**52**, №13. -P. 3846—3854.
59. Liu W., Liu K., Wood H.B. et al. // J. Med. Chem. -2009. -**52**, №14. -P. 4443—4453.
60. Pat. EP1837329, Int. Cl. C07D 207/333, №06702664.1. -Publ. 26.09.2007.
61. Pat. WO2010022196, Int. Cl. C07D 401/06, A61P 29/00, №PCT/US2009/054381. -Publ. 25.02.2010.
62. Zhang Z., Jiang H., Huang Y. // Org. Lett. -2014. -**16**, № 22. -P. 5976—5979.
63. Hayashi S., Ueno N., Murase A. et al. // Europ. J. Med. Chem. -2012. -**88**. -P. 179—195.
64. Pat. WO2008082484, Int. Cl. C07D 209/60, №PCT/US2007/025754. -Publ. 10.07.2008.
65. Gati W., Couty F., Boubaker T. et al. // Org. Lett. -2013. -**15**, № 15. -P. 3122—3125.
66. Chernyak N., Buchwald S.L. // J. Amer. Chem. Soc. -2012. -**134**, № 43. -P. 18147.
67. Pat. WO2004037805, Int. Cl. A61P 25/00, №PCT/IB2003/004442. -Publ. 06.05.2004.
68. Pat. WO2013163244, Int. Cl. C07D 519/00, №PCT/US2013/037892. -Publ. 31.10.2013.

69. *Pat. USA №2008009632, Int. Cl. C07C 47/54, U.S. Cl. 546/284.1, №11/7772863.* -Publ. 10.01.2008.
70. *Peschke B., Bak S., Hohlweg R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2006. -**16**, № 12. -P. 3162—3165.
71. *Pat. EP0578246, Int. Cl. C07D 275/03, №93110952.4.* -Publ. 12.01.1994.
72. *Pat. WO2005095351, Int. Cl. C07D 231/16, №PCT/EP2005/002130.* -Publ. 13.10.2005.
73. *Pat. EP1541561, Int. Cl. C07D 231/20, №03766681.5.* -Publ. 15.06.2005.
74. *Pat. USA №2005272699, Int. Cl. A61K 31/724, U.S. Cl. 514/58, №11/090801.* -Publ. 08.12.2005.
75. *Pat. USA №5962694, Int. Cl. A01N 43/56, U.S. Cl. 548/366.1, №09/068306.* -Publ. 05.10.1999.
76. *Pat. USA №5744426, Int. Cl. C07D 231/20, U.S. Cl. 504/282, №750231.* -Publ. 28.04.1998.
77. *Pat. USA № 5055482, Int. Cl. A61K 31/415, U.S. Cl. 514/407, № 375959.* -Publ. 08.10.1991.
78. *Pat. WO2007071900, Int. Cl. A01N 43/80, № PCT/GB2006/004334.* -Publ. 28.06.2007.
79. *Pat. USA №2010152265, Int. Cl. A61K 31/415, U.S. Cl. 514/406, №12/569324.* -Publ. 17.06.2010.
80. *Pat. EP2202226, Int. Cl. C07D 231/22, A01N 43/56, №08838803.8.* -Publ. 30.06.2010.
81. *Davydova Yu.A., Sokolenko T.M., Yagupolskii Yu.L. // J. Fluorine Chem.* -2014. -**157**. -P. 58—62.
82. *Соколенко Т.М., Давыдова Ю.А., Ягупольский Ю.Л. // Химия гетероцикл. соединений.* -2015. -**51**, № 4. -С. 324—326.
83. *Pat. EP1679308, Int. Cl. C07D 231/56, A61K 31/416, №04792805.5.* -Publ. 12.07.2006.
84. *Pat. USA № 2009286800, Int. Cl. A61K 31/4439, A61K 31/501, U.S. Cl. 514/252.06, №12/467041.* -Publ. 19.11.2009.
85. *Pat. USA №5965591, Int. Cl. C07D 261/20, A61K 31/42, U.S. Cl. 514/379, №08/806854.* -Publ. 12.10.1999.
86. *Pat. USA №2009270405, Int. Cl. A61K 31/498, U.S. Cl. 514/249, №12/423299.* -Publ. 29.10.2009.
87. *Crocetti L., Schepetkin I.A., Cilibrizzi A. et al. // J. Med. Chem.* -2013. -**56**, № 15. -P. 6259—6272.
88. *Pat. USA №2010267703, Int. Cl. A01N 43/88, U.S. Cl. 514/222.8, №12/654177.* -Publ. 21.10.2010.
89. *Ji Z., Ahmed A.A., Albert D.H. et al. // J. Med. Chem.* -2008. -**51**, № 5. -P. 1231—1241.
90. *McEvoy F.J., Greenblatt E.N., Osterberg A.C. et al. // Ibid.* -1968. -**11**, № 6. -P. 1248—1250.
91. *Sokolenko T.M., Davydova Yu.A., Yagupolskii Yu.L. // J. Fluorine Chem.* -2012. -**136**. -P. 20—25.
92. *Pat. WO2012007510, Int. Cl. C07D 417/04, №PCT/EP2011/061967.* -Publ. 19.01.2012.
93. *Pat. WO2006116412, Int. Cl. C07D 487/02, №PCT/US2006/015646.* -Publ. 02.11.2006.
94. *Rewcastle G.W., Gamage S.A., Flanagan J.U. et al. // J. Med. Chem.* -2011. -**54**. -P. 7105—7126.
95. *Pat. USA №8242284, Int. Cl. C07D 235/18, U.S. Cl. 548/306.4, №12/862168.* -Publ. 14.08.2012.
96. *Pat. USA №6028200, Int. Cl. C07D 235/02, U.S. Cl. 548/302.1, №09/307591.* -Publ. 22.02.2000.
97. *Ягупольский Л.М., Троицкая В.И. // Журн. общ. химии.* -1957. -**27**, № 2. -С. 518—526.
98. *Skerlj R.T., Bastos C.M., Booker M.L. et al. // ACS Med. Chem. Lett.* -2011. -**2**, № 9. -P. 708—713.
99. *Richter J., Bischof J., Zaja M. et al. // J. Med. Chem.* -2014. -**57**, № 19. -P. 7933—7946.
100. *Pat. WO2006050148, Int. Cl. A61K 31/00, №PCT/US2005/039050.* -Publ. 11.05.2006.
101. *Pat. USA №2006205718, Int. Cl. A61K 31/541, U.S. Cl. 514/227.8, №11/366516.* -Publ. 14.09.2006.
102. *Calabro M.L., Caputo R., Ettari R. et al. // Med. Chem. Res.* -2013. -**22**, №12. -P. 6089—6095.
103. *Jimonet P., Audiau F., Barreau M. et al. // J. Med. Chem.* -1999. -**42**, № 15. -P. 2828—2843.
104. *Pat. EP1491539, Int. Cl. C07D 401/12, №03715613.0.* -Publ. 29.12.2004.
105. *Sharada N., Reddy G.S.S., Sammaiah B. et al. // Asian J. Chem.* -2013. -**25**, №14. -P. 7959—7966.
106. *Pat. EP2274983, Int. Cl. A01N 43/76, №09734587.0.* -Publ. 19.01.2011.
107. *Ягупольский Л.М., Гандельсман Л.З. // Журн. общ. химии.* -1963. -**33**, № 7. -С. 2301—2307.
108. *Anzini M., Chelini A., Mancini A. et al. // J. Med. Chem.* -2010. -**53**, № 2. -P. 734—744.
109. *Pat. USA №5795903, Int. Cl. A61K 31/425, U.S. Cl. 514/367, №817744.* -Publ. 18.08.1998.
110. *He H.-F., Wang Z.-J., Bao W. // Adv. Synth. Catal.* -2010. -**352**, № 11—12. -P. 2905—2912.
111. *Pat. USA №2003191155, Int. Cl. A61K 31/444, U.S. Cl. 514/333, №10/344416.* -Publ. 09.10.2003.
112. *Pat. WO2007096576, Int. Cl. C07D 413/12, №PCT/GB2007/000184.* -Publ. 30.08.2007.
113. *Pat. WO2008144275, Int. Cl. C07D 249/18, №PCT/US2008/063417.* -Publ. 27.11.2008.
114. *Padilla F., Bhagirath N., Chen S. et al. // J. Med. Chem.* -2013. -**56**, № 4. -P. 1677—1692.
115. *Pat. WO2009134750, Int. Cl. C07D 403/04, №PCT/US2009/041902.* -Publ. 05.11.2009.
116. *Fritch P.C., McNaughton-Smith G., Amato G.S. et al. // J. Med. Chem.* -2010. -**53**, № 2. -P. 887—896.
117. *Li F., Shan H., Kang Q. et al. // Chem. Commun.* -2011. -**47**, № 3. -P. 5058—5060.
118. *Kohl B., Sturm E., Senn-Bilfinger J. et al. // J. Med. Chem.* -1992. -**35**, № 6. -P. 1049—1057.
119. *Guravaiah N., Rao V.R. // Synth. Commun.* -2010. -**40**, № 6. -P. 808—813.
120. *Karivalam R.P., Pakkath R., Haridas K.R. et al. // Med. Chem. Res.* -2013. -**22**, № 9. -P. 4437—4454.
121. *Calabro M.L., Caputo R., Ettari R. et al. // Ibid.* -2012. -**21**, № 9. -P. 2644—2651.
122. *Pelletier J.C., Velvadapu V., McDonnell M.E. et al. // Tetrahedron Lett.* -2014. -**55**, № 30. -P. 4193—4195.
123. *Давыдова Ю.А., Соколенко Т.М., Власенко Ю.Г., Ягупольский Ю.Л. // Химия гетероцикл. соединений.* -2015. -**51**, № 1. -С. 80—87.
124. *Pat. USA №2011301181, Int. Cl. A01N 43/40, U.S.*

- Cl. 514/256, №13/127917. -Publ. 08.12.2011.
125. Mignani S., Audiau F., Le Blevec J. et al. // Synth. Commun. -1992. -**22**, № 19. -P. 2769—2780.
126. Sekar R., Srinivasan M., Marcelis A.T.M. et al. // Tetrahedron Lett. -2011. -**52**, № 26. -P. 3347—3352.
127. Fan S., Chen Z., Zhang X. // Org. Lett. -2012. -**14**, № 18. -P. 4950—4953.
128. Pat. USA №5236940, Int. Cl. C07D 277/82, U.S. Cl. 514/367, №758378. -Publ. 17.08.1993.
129. Pat. USA №2008085898, Int. Cl. A61K 31/52, U.S. Cl. 514/234.5, №11/867397. -Publ. 10.04.2008.
130. Che G., Xiang J., Tian T. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. -2012. -**23**, № 6–7. -P. 457—460.
131. Jiang B., Zhao X.-L., Dong J.-J. et al. // Eur. J. Org. Chem. -2009. -**2009**, № 7. -P. 987—991.
132. Пат. України №75465, МПК C07D 277/62, A61K 31/425. -Опубл. 17.04.2006; Бюл. № 4.
133. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=Pantoprazole&SearchType=BasicSearch>
134. Pat. EP0443059, Int. Cl. C07D 231/18, №90103338.1. -Publ. 28.08.1991.
135. http://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCQQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.cdpr.ca.gov%2Fdocs%2Fregistration%2Fais%2Fpublicreports%2F5865.pdf&ei=pQ06VY26Mo3isATPr4HYCw&usq=AFQjCNELjdSfe9gcCftHADlnpJ_Ryn0uCQ&bvm=bv.91427555,d.cWc

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 13.05.2015