

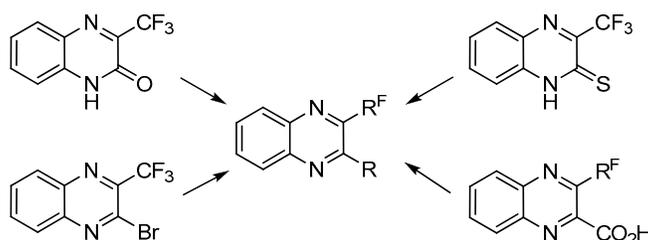
1 Синтез новых 2-замещенных 3-(три(ди)фторметил)хиноксалинов 2 из 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она 3 и 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновых кислот

4 А. В. Диденко¹, М. В. Воробьев¹, Дмитрий В. Севенард^{1*}, Вячеслав Я. Сосновских²

5 ¹ Hansa Fine Chemicals GmbH,
6 BITZ, Fahrenheitstr. 1, 28359, Bremen, Germany; e-mail: sevenard@hfc-chemicals.com

7 ² Институт естественных наук Уральского федерального университета
8 им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
9 пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail:

Поступило 17.12.2014
Принято 13.01.2015



10 На основе 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она синтезирован широкий ряд новых 2-замещенных 3-(трифторметил)-
11 хиноксалинов, в том числе amino-, brom-, chlor-, гидразино-, фенил-, α -фурил-, формил-, метилсульфанил- и метилсульфонил-
12 производные. Впервые получены 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновые кислоты, которые были использованы для
13 синтеза 2-амино-3-(три(ди)фторметил)хиноксалинов и 2-(2-аминотиазол-4-ил)-3-(трифторметил)хиноксалина.

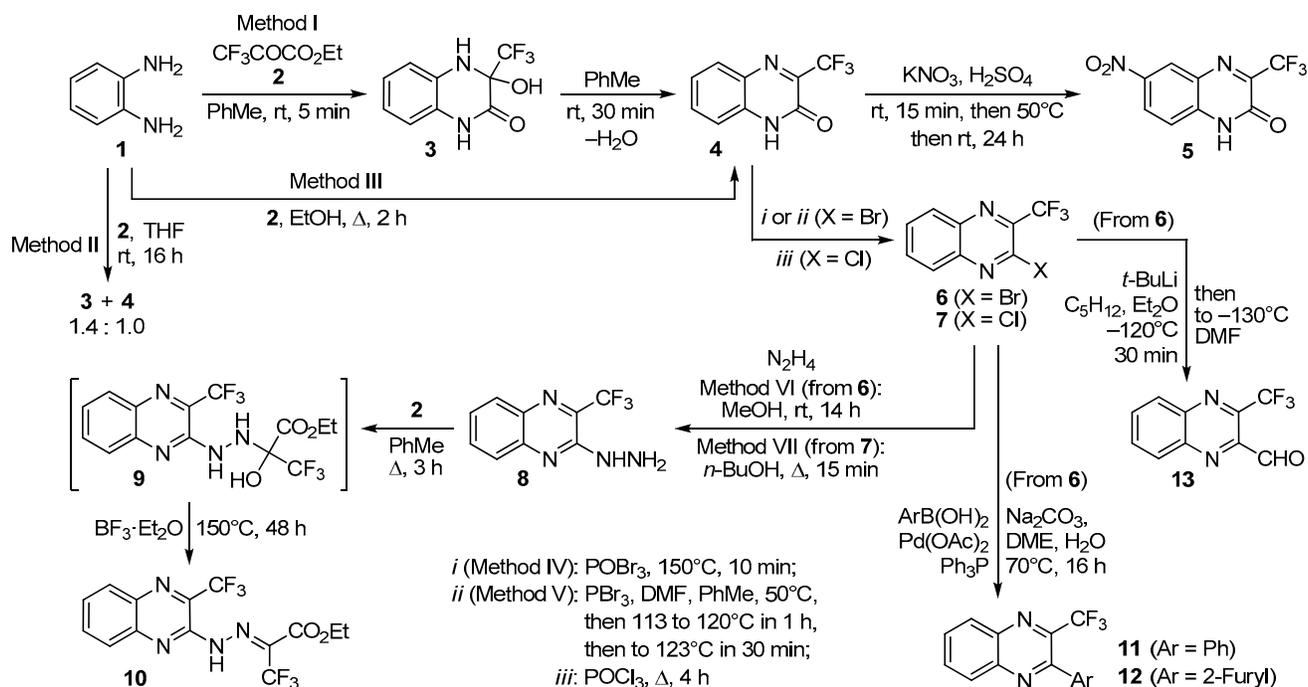
14 **Ключевые слова:** 2-замещенные 3-(три(ди)фторметил)хиноксалины, хиноксалин-2-карбоновая кислота, хиноксалин-2(1H)-он,
15 хиноксалин-2(1H)-тион.

16 Гетероциклические соединения, содержащие поли-
17 фторалкильную группу (далее в тексте – R^F), в частности
18 трифторметильную, обладают широким спектром
19 полезных свойств и представляют большой интерес для
20 фармацевтики и агрохимии.¹ Однако селективное введе-
21 ние перфторалкильного заместителя является непростой
22 синтетической задачей и в каждом конкретном случае
23 решается по-своему. Существующие методы прямого
24 фторирования и трифторметилирования органических
25 веществ² не всегда дают положительные результаты, в
26 связи с чем более гибкий синтонный подход, основанный
27 на использовании простых и доступных фторорганиче-
28 ских синтонов, часто оказывается более рациональным.³
29 В настоящей работе, выполненной в русле такой
30 методологии,³ в качестве легкодоступных и высоко-
31 реакционноспособных субстратов мы использовали
32 трифторметилированные производные хиноксалин-
33 2(1H)-она и хиноксалин-2(1H)-тиона, а также 3-(три-
34 (ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновые кислоты,
35 трансформация функциональных групп которых позво-
36 лила существенно расширить ассортимент новых хин-
37 оксалинов, содержащих группу R^F в пиазиновом

кольце и представляющих интерес для синтеза более 38
сложных биологически активных молекул. 39

Хиноксалины являются важным классом гетеро- 40
циклических соединений, в ряду которых найдены веще- 41
ства, обладающие высокой противоопухолевой, 42
противомикробной, антибактериальной, антиВИЧ и 43
другими видами биологической активности.⁴ Трифтор- 44
метилсодержащие хиноксалины также представляют 45
большой интерес для медицинской химии как вещества 46
с уникальными биологическими и физиологическими 47
свойствами.⁵ Они являются ингибиторами обратной 48
транскриптазы ВИЧ-1,^{5a} агонистами рецепторов 49
hGLP-1,^{5b} LXR-модуляторами,^{5c} а также проявляют 50
антидиабетическую^{5d} и противовоспалительную актив- 51
ность.^{5e} Эти соединения получают главным образом 52
конденсацией замещенных *o*-фенилендиаминов с 53
 CF_3 -содержащими α -дикетонами⁶ и α -галоген(нитрозо)- 54
 β -дикарбонильными соединениями.⁷ При взаимодей- 55
ствии гексафтор-1,2-эпоксипропана^{5a,8} или алкилтри- 56
фторпируватов⁹ с *o*-фенилендиамином образуется 3-(три- 57
фторметил)хиноксалин-2(1H)-он, данные о химических 58
свойствах которого весьма ограничены.^{6a} 59

Схема 1



1 **Синтез и реакции 3-(трифторметил)хиноксалин-**
2 **2(1H)-она.** На первом этапе мы изучили взаимодей-
3 ствие *o*-фенилендиамин (1) с этилтрифторпируватом (2),
4 ведущее к получению 3-(трифторметил)хиноксалин-
5 2(1H)-она (4), который мы предлагаем в качестве прос-
6 того и перспективного строительного блока для синте-
7 за разнообразных 2-замещенных 3-(трифторметил)хин-
8 оксалинов. Установлено, что если проводить реакцию в
9 толуоле при комнатной температуре в течение 5 мин
10 (метод I, схема 1), то из реакционной смеси сначала
11 выпадает ранее не описанная промежуточная гидра-
12 тированная форма 3, которая при кипячении в колбе с
13 насадкой Дина–Старка в течение 2 ч дегидратируется в
14 хиноксалинон 4 (выход 80%). В тетрагидрофуране эта
15 реакция дает смесь соединений 3 и 4 в соотношении
16 1.4:1 (метод II), а при кипячении в этаноле^{5c} – чистый
17 хиноксалинон 4 с выходом 98% (метод III).
18 При обработке соединения 4 нитрующей смесью
19 был синтезирован ожидаемый 6-нитро-3-(трифторметил)-
20 хиноксалин-2(1H)-он (5) с выходом 88% (схема 1).
21 Ранее этот продукт был выделен с выходом всего 20%
22 из смеси с 7-нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-
23 оном, полученной при взаимодействии этилтрифтор-
24 пирувата (2) с 1,2-диамино-4-нитробензолом.^{9b}
25 Неизвестный ранее 2-бром-3-(трифторметил)хин-
26 оксалин (6) синтезирован из хиноксалинона 4 двумя
27 методами и использован в настоящей работе для боль-
28 шинства последующих трансформаций в пиазиновом
29 цикле. При взаимодействии соединения 4 с POBr₃ без
30 растворителя при нагревании до 150 °C в течение 10 мин
31 выход бромхиноксалина 6 составил 72% (метод IV,
32 схема 1). Еще более высокий выход (85%) был достиг-
33 нут в реакции с PBr₃ в смеси толуола и ДМФА (метод V).
34 3-(Трифторметил)-2-хлорхиноксалин (7) синтезирован

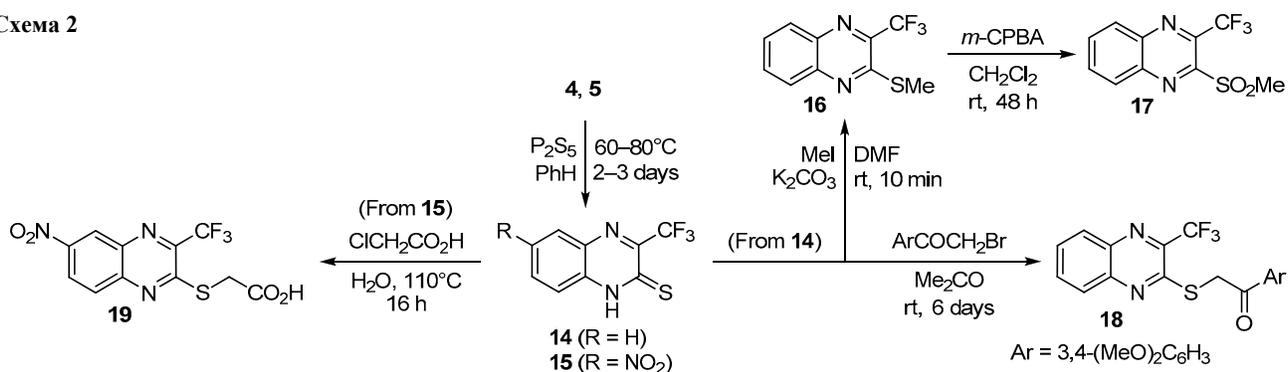
при кипячении хиноксалинона 4 с POCl₃ в течение 4 ч 35
(выход 46%). Отметим, что реакции хлорхиноксалина 7 36
с рядом S-, N- и C-нуклеофилов в литературе опи- 37
саны,^{5d,e} однако методика его синтеза и спектральные 38
данные приведены не были. 39

Взаимодействием гидразингидрата с 2-бромхинокса- 40
лином 6 в метаноле при комнатной температуре в тече- 41
ние 14 ч или с 2-хлорхиноксалином 7 при кипячении в 42
бутаноле в течение 15 мин с выходами 72 и 69% соот- 43
ветственно получен [(3-трифторметил)хиноксалин-2-ил]- 44
гидразин (8), который в свою очередь может быть 45
использован для последующих реакций с карбониль- 46
ными соединениями (схема 1). Так, с этилтрифторпиру- 47
ватом (2) в кипящем толуоле его полная конверсия в 48
продукт присоединения 9 завершается через 3 ч (кон- 49
троль спектроскопией ЯМР ¹⁹F, δ_{CF₃} –82.0 и –68.0 м. д.). 50
При дальнейшем нагревании реакционной смеси при 51
150 °C в течение 48 ч в присутствии 1 капли BF₃·OEt₂ 52
интермедиат 9 дегидратируется, давая гидразон 10 53
(δ_{CF₃} –68.6 и –68.2 м. д.) с выходом 53%. 54

Реакция Сузуки бромхиноксалина 6 с фенил- и 55
α-фурилборными кислотами, катализируемая ацетатом 56
палладия(II) и трифенилфосфином в диметоксиэтаноле в 57
присутствии водного раствора Na₂CO₃, привела к обра- 58
зованию продуктов кросс-сочетания 11 и 12 с выхо- 59
дами 39 и 81% соответственно (схема 1). 2-Фенил- 60
3-(трифторметил)хиноксалин (11) ранее был получен 61
из 3-(2,6-диметилфенилимино)-1,1,1-трифтор-3-фенил- 62
пропан-2-она и *o*-фенилендиамин.¹⁰ 63

Замену атома брома на формильную группу в хин- 64
оксалине 6 удалось осуществить при взаимодействии 65
последнего с двукратным избытком *tert*-бутиллития 66
при –120 °C и последующей обработкой литиирован- 67
ного интермедиата избытком ДМФА при –130 °C. 68

Схема 2



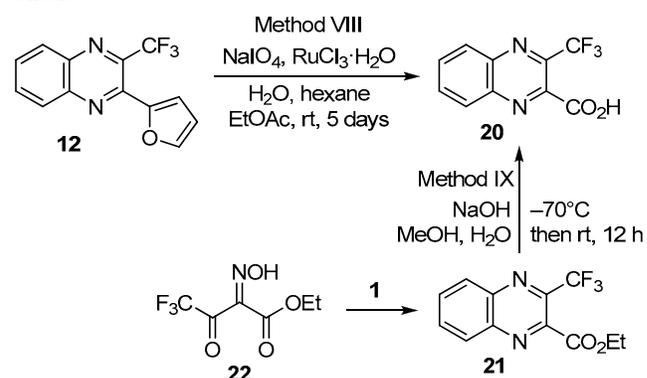
1 Продукт реакции, 3-(трифторметил)хиноксалин-2-карб-
2 альдегид (**13**), с выходом 16% был выделен колоночной
3 хроматографией на силикагеле (схема 1). Исполъ-
4 зование таких реагентов как *n*-BuLi и *i*-PrMgCl при-
5 водило к худшим результатам, по-видимому, из-за
6 присоединения алкильного аниона по связи C=N цикла.

7 **Синтез и реакции 3-(трифторметил)хиноксалин-**
8 **2(1H)-тиона.** Для дальнейшей модификации хинокса-
9 линовой системы по положению 2 соединения **4** и **5**
10 были подвергнуты тионированию действием P₂S₅ при
11 нагревании реакционной смеси в абсолютном бензоле
12 (схема 2). За ходом реакции следили по ТСХ и после
13 хроматографирования на короткой колонке с силикаге-
14 лем получили хиноксалин-2(1H)-тионы **14** и **15** (выходы
15 68 и 70% соответственно). Обработка тиона **14** метил-
16 иодидом в сухом ДМФА в присутствии прокаленного
17 поташа (~20 °С, 10 мин) привела к 2-(метилсульфа-
18 нил)-3-(трифторметил)хиноксалину (**16**) с выходом
19 61%, при окислении которого *meta*-хлорпербензойной
20 кислотой в дихлорметане с выходом 95% образуется
21 2-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)хиноксалин (**17**).
22 При взаимодействии соединения **14** с 3,4-диметокси-
23 фенацилбромидом в ацетоне в течение 6 сут при
24 комнатной температуре с выходом 27% образуется тию-
25 производное **18** как продукт нуклеофильного замещения
26 атома брома в фенацилбромиде, а аналогичная реакция
27 тиона **15** с хлоруксусной кислотой в воде (110 °С, 16 ч)
28 с выходом 43% дает {[6-нитро-3-(трифторметил)хино-
29 ксалин-2-ил]сульфанил}уксусную кислоту (**19**).

30 **Синтез и реакции 3-(три(дифторметил)хин-**
31 **оксалин-2-карбоновых кислот.** Эти ранее не опи-
32 санные кислоты были получены нами несколькими
33 способами (схема 3). Так, окисление фурильного заме-
34 стителя в хиноксалине **12** действием NaO₄ в присут-
35 ствии катализатора RuCl₃·H₂O при комнатной темпе-
36 ратуре в течение 5 сут дает 3-(трифторметил)хин-
37 оксалин-2-карбоновую кислоту (**20**) (метод VIII, выход
38 67%). Кроме того, кислота **20** была синтезирована
39 щелочным гидролизом известного эфира **21** (метод IX,
40 выход 93%), который, в свою очередь, может быть
41 получен конденсацией *o*-фенилендиамина (**1**) с про-
42 дуктом нитрозирования этил-4,4,4-трифтор(ацето-
43 ацетата) **22**^{7a} или с этил-4,4,4-трифтор(ацетоацетатом) в
44 присутствии *N*-бромсукцинимидом.^{7c}

45 Метод, основанный на присоединении диамина к
46 кетонному карбонилу и замещении атома галогена в

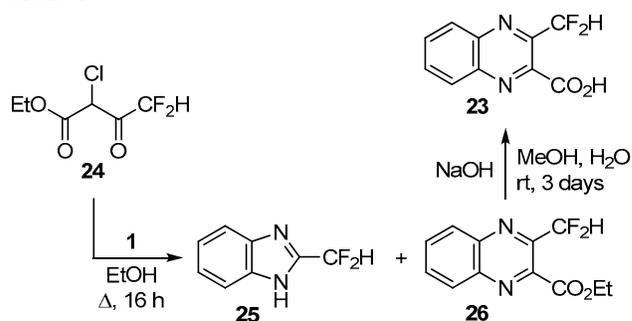
Схема 3



α-галоген-β-кетозэфире с последующим окислением ди-
47 гидропиразинового кольца кислородом воздуха, был при-
48 менен нами для синтеза 3-(дифторметил)хиноксалин-
49 2-карбоновой кислоты (**23**). Установлено, что при кипя-
50 чении α-хлор-β-кетозэфира **24** с диамином **1** в этаноле
51 образуется смесь 2-(дифторметил)бензимидазола (**25**) и
52 этил-3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилата (**26**)
53 (схема 4). Мониторинг реакции методом ЯМР ¹⁹F показал,
54 что уже через 1 ч, наряду с исходным эфиром **24**,
55 конверсия которого составила 50%, раствор содержит
56 смесь продуктов **25** и **26**; через 16 ч молярное соотношение
57 соединений **25** и **26** составляло 3:1 при полном
58 отсутствии эфира **24**. Кристаллизацией и колоночной
59 хроматографией продукты **25** и **26** удалось разделить и
60 выделить с выходами 21 и 12% соответственно, после
61 чего эфир **26** был гидролизован в метаноле 0.5 М водным
62 раствором NaOH до целевой кислоты **23** (выход 90%).
63

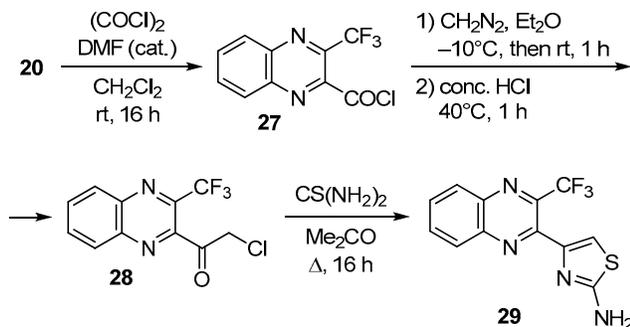
Чтобы продемонстрировать возможность синтеза
64 важных с биологической точки зрения 2-гетарил-3-(три-
65

Схема 4



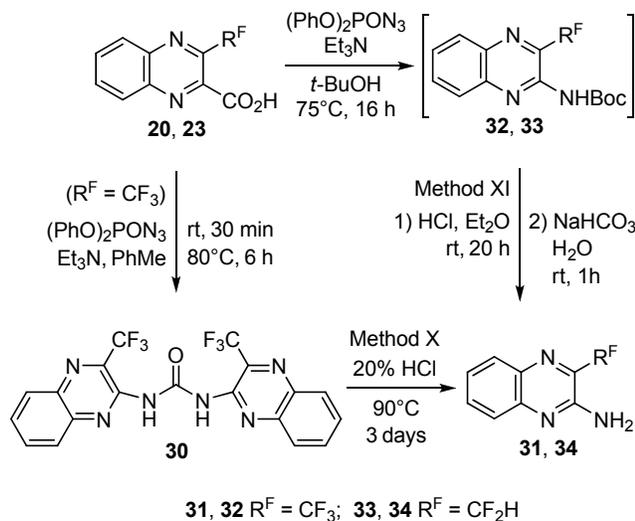
1 фторметил)хиноксалинов, суспензия кислоты **20** в
2 дихлорметане была обработана оксалилхлоридом в
3 присутствии 1 капли ДМФА (схема 5). Образую-
4 щийся при этом с количественным выходом хлор-
5 ангидрид **27** реагировал последовательно с эфирным
6 раствором диазометана и конц. HCl, давая хлоркетон
7 **28** (выход 76%), который при взаимодействии с
8 тиомочевинной в кипящем ацетоне приводил к
9 2-(2-аминотиазол-4-ил)-3-(трифторметил)хинокса-
10 лину (**29**) с выходом 71%.

Схема 5



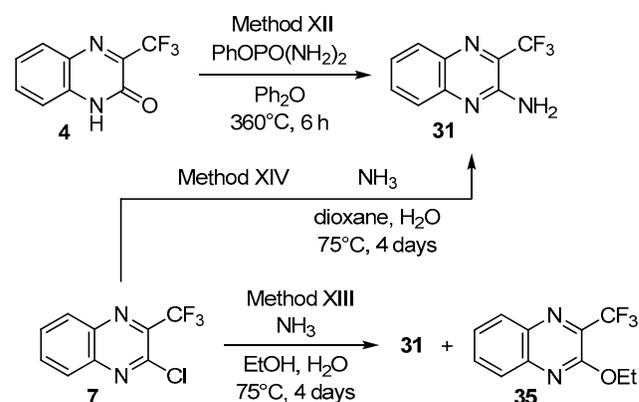
11 При попытке замены карбоксильной группы в
12 кислоте **20** на аминогруппу в безопасном варианте
13 реакции Курциуса с использованием дифенилфос-
14 форилазида¹¹ и триэтиламина в толуоле с низким выхо-
15 дом (15%) удалось выделить только мочевины **30**, кото-
16 рая при нагревании в течение 3 сут с 20% HCl гладко
17 гидролизуется в [3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]-
18 амин (**31**) (метод X, выход 85%, схема 6). Если эту
19 реакцию проводить в *трет*-бутиловом спирте с
20 последующим кислотным гидролизом промежуточного
21 Вос-амида **32**, аминохиноксалин **31** образуется с выходом
22 46% (метод XI). Аналогично из 3-(дифторметил)-
23 хиноксалин-2-карбоновой кислоты (**23**) через стадию
24 образования Вос-амида **33** с выходом 56% получен
25 [3-(дифторметил)хиноксалин-2-ил]амин (**34**).

Схема 6



В заключение отметим, что амин **31** может быть **26**
получен и в одну стадию. Так, при обработке хинокса-**27**
линона **4** фенолфосфоридамида¹² в дифениловом **28**
эфире при 360 °C в течение 6 ч амин **31** образуется с **29**
выходом 56% (метод XII, схема 7). По сравнению с **30**
реакцией Курциуса этот метод, несмотря на жесткие **31**
условия реакции, имеет преимущество как с точки **32**
зрения числа стадий, так и доступности исходных **33**
веществ. При попытке замещения хлора на amino-**34**
группу в 2-хлорхиноксалине **7** действием 25% водного **35**
раствора аммиака в этаноле была получена смесь **36**
амина **31** с этоксипроизводным **35** в соотношении 2:1, **37**
из которой перекристаллизацией из гептана амин **31** **38**
удается выделить с выходом 44% (метод XIII). При **39**
проведении этой реакции в диоксане выход целевого **40**
2-аминохиноксалина **31** составил 55% (метод XIV). **41**

Схема 7



Строение синтезированных соединений подтверж-**42**
дено результатами элементного анализа, а также дан-**43**
ными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C и масс-спектро-**44**
метрии. **45**

Таким образом, нами показано, что 3-(трифтор-**46**
метил)хиноксалин-2(1*H*)-он и три(ди)фторметилирован-**47**
ные хиноксалин-2-карбоновые кислоты могут быть **48**
использованы в качестве перспективных строительных **49**
блоков для синтеза широкого ряда 2-замещенных 3-(три-**50**
(ди)фторметил)хиноксалинов, представляющих интерес **51**
для медицинской и сельскохозяйственной химии. **52**

Экспериментальная часть

53

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F зарегистрированы на **54**
спектрометрах Bruker AC-200 (соединения) и **55**
Bruker DPX-200 (остальные соединения) (200, 50 и **56**
188 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (соединения **3**, **5**, **57**
14, **15**, **20**) и CDCl₃ (остальные соединения). Внутрен-**58**
ние стандарты – сигналы остаточных протонов раство-**59**
рителя (7.25 м. д. для ядер ¹H, 2.50 м. д. для ядер ¹³C), **60**
сигнал CDCl₃ (77.0 м. д. для ядер ¹³C) и CFCl₃ (0.0 м. д. **61**
для ядер ¹⁹F). Масс-спектры зарегистрированы на **62**
спектрометре MAT 95 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элемент-**63**
ный анализ выполнен на Температуры **64**
плавления определены на приборе фирмы Jürgens. Ход **65**
реакций, индивидуальность и идентичность получен-**66**

1 ных соединений контролировали методом ТСХ на
2 пластинах Fluka Analytical (60 Å, 254 nm), проявление в
3 УФ свете. Прогресс реакций также контролировали с
4 помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F для проб из реак-
5 ционных смесей, растворенных в CHCl_3 с примесью
6 гексафторбензола в качестве внутреннего стандарта
7 (без лока). Диазометан приготовлен из нитрозо-
8 метилмочевины по методике 13 , оксим **22** синтезирован
9 по методике 14 , α -хлор- β -кетозфир **24** синтезирован по
10 методике 15 . Другие реагенты коммерчески доступны.
11 Реакции проводили в стандартной стеклянной
12 аппаратуре в атмосфере сухого азота с использованием
13 абсолютных растворителей (осушены по стандартным
14 методикам: CH_2Cl_2 – кипячением с P_2O_5 ; PhH, PhMe,
15 Et_2O и ТГФ – кипячением с Na и бензофеноном). Для
16 колоночной хроматографии использован силикагель
17 0.060–0.200 мм, 60 Å (Acros Organics).

18 **Взаимодействие орто-фенилендиамина (1) с этил-**
19 **трифторпируватом (2). Синтез 3-гидрокси-3-(три-**
20 **фторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3) и**
21 **3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она (4).**

22 Метод I. К суспензии 2.16 г (20 ммоль) диамина **1** в
23 70 мл PhMe при комнатной температуре при пере-
24 мешивании по каплям добавляют 3.40 г (20 ммоль)
25 кетозфира **2**. При этом диамин **1** растворяется в ходе
26 слегка экзотермической реакции, а примерно через
27 5 мин из зеленоватого раствора начинает выпадать
28 белый осадок. Фильтрование аликвоты реакционной
29 смеси дает 100 мг **3-гидрокси-3-(трифторметил)-**
30 **3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3)**. Белый
31 порошок. Т. пл. 145–147 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.:
32 6.75–7.02 (4H, м, H Ar); 7.40 (1H, с), 7.70 (1H, с) и 11.00
33 (1H, с, 2NH, OH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –80.2.
34 Найдено, %: C 46.45; H 2.89. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %:
35 C 46.56; H 3.04.

36 Реакционную смесь перемешивают 30 мин при ком-
37 натной температуре, после чего кипятят в течение 2 ч в
38 колбе с насадкой Дина–Старка. При этом осадок соеди-
39 нения **3** растворяется, а из раствора выпадает осадок
40 хиноксалинона **4**, который отфильтровывают, промыва-
41 вают водой и высушивают. Выход 3.70 г (80%). Белый
42 порошок. Т. пл. >180 °С (возг.) (т. пл. 210–211 °С).^{7a}

43 Метод II. К охлажденной до 5 °С суспензии 2.16 г
44 (20 ммоль) диамина **1** в 25 мл ТГФ при перемешивании
45 по каплям добавляют 3.40 г (20 ммоль) кетозфира **2**.
46 Реакционную смесь медленно доводят до комнатной
47 температуры и перемешивают в течение 16 ч в
48 закрытом сосуде. Полученный темный раствор выли-
49 вают в 200 мл H_2O , экстрагируют CHCl_3 (4 × 30 мл),
50 объединенные экстракты сушат над MgSO_4 и упарива-
51 ривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси гексан–
52 Et_2O , 2:1, и охлаждают до –30 °С. Выпавший осадок
53 отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовыва-
54 вают из толуола, получая 1.00 г желтых кристаллов –
55 смеси соединений **3** и **4** в мольном соотношении 1.4:1.0
56 (по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F).

57 Метод III. К суспензии 10.80 г (0.1 моль) диамина **1**
58 в 85 мл EtOH при комнатной температуре при пере-
59 мешивании по каплям добавляют 17.00 г (0.1 моль)

кетозфира **2**. Смесь кипятят в течение 2 ч, полученный
60 красный раствор с осадком оставляют на ночь при
61 комнатной температуре, затем осадок отфильтровыва-
62 вают, промывают водой (2 × 25 мл) и высушивают.
63 Получают 19.00 г хиноксалинона **4**. После концентри-
64 рования фильтрата получают еще 2.00 г продукта.
65 Выход 21.00 г (98%). Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H
66 (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.37–7.45 (2H, м, H Ar); 7.91
67 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar); 7.91 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 13.10
68 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. 6.9
69 (J , Гц): 7.33–7.50 (2H, м, H Ar); 7.72 (1H, т, $J = 7.1$,
70 H Ar); 7.91 (1H, д, $J = 7.9$, H Ar); 12.20 (1H, уш. с, NH).
71 Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO- d_6), δ , м. д.: –69.2. Спектр
72 ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: –70.2. Соединение **4** исполь-
73 зуют в дальнейших экспериментах без дополнительной
74 очистки. 75

6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-он (**5**). 76

77 К раствору 0.56 г (2.6 ммоль) хиноксалинона **4** в 10 мл
78 конц. H_2SO_4 порциями при перемешивании добавляют
79 0.40 г (3.9 ммоль) растертого KNO_3 . После 15 мин пере-
80 мешивания при комнатной температуре смесь кратко
81 временно нагревают до 50 °С и затем перемешивают в
82 течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную
83 смесь выливают на колотый лед, нейтрализуют
84 NaHCO_3 , после экстракции примесей CHCl_3 (2 × 20 мл)
85 водный слой подкисляют конц. HCl до pH 2. Продукт
86 экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 30 мл), объединенные
87 экстракты сушат над Na_2SO_4 , раствор упаривают.
88 Выход 0.60 г (88%). Желтый порошок. Т. пл. 215 °С
89 (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.51 (1H, д,
90 $J = 9.0$, H-8); 8.50 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 2.5$, H-7); 8.68
91 (1H, д, $J = 2.5$, H-5); 13.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ,
92 δ , м. д.: –69.5. Соединение **5** используют в дальнейших
93 экспериментах без дополнительной очистки. 94

2-Бром-3-(трифторметил)хиноксалин (**6**). 94

95 Метод IV. Смесь 1.5 г (7.0 ммоль) хиноксалинона **4** и
96 2.0 г (7.0 ммоль) POBr_3 нагревают 10 мин при 150 °С.
97 Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной
98 температуры, приливают 100 мл ледяной воды и пере-
99 мешивают в течение 10 мин. Выпавший белый осадок
100 отфильтровывают, промывают 5 мл воды и высуши-
101 вают. Выход 1.4 г (72%). Светло-желтые кристаллы. 101

102 Метод V. К раствору 17.8 г (83 ммоль) хиноксалино-
103 на **4** в смеси 16 мл ДМФА и 150 мл PhMe, нагретому до
104 50 °С, добавляют 33.8 г (125 ммоль) PBr_3 . Реакционную
105 смесь нагревают при перемешивании в плотно закры-
106 том сосуде, поднимая температуру бани с 113 до 120 °С
107 в течение 1 ч, затем до 123 °С в течение 30 мин (*осторожно, избыточное давление HBr!*). Затем смесь
108 охлаждают до комнатной температуры, декантируют
109 органический слой, твердый остаток промывают
110 кипящим PhMe (2 × 100 мл). Объединенные толуоль-
111 ные растворы промывают 70 мл H_2O , насыщенным
112 водным раствором NaHCO_3 (3 × 50 мл), потом опять
113 70 мл H_2O и 70 мл насыщенного водного раствора
114 NaCl, после чего высушивают над Na_2SO_4 и упаривают.
115 Полученный технический продукт (22.5 г) перекрис-
116 таллизовывают из MeOH. Выход 19.6 г (85%). Светло-
117 желтые кристаллы. Т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ^1H , 118

1 δ , м. д. (J , Гц): 7.86–7.97 (2H, м, H Ar); 8.12 (1H, д. д.,
 2 $J = 8.2$, $J = 2.4$, H Ar); 8.21 (1H, д. д., $J = 8.1$, $J = 2.6$, H Ar).
 3 Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –66.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):
 4 276 $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$ (74), 257 $[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{F}]^+$ (4), 197 $[\text{M}-\text{Br}]^+$
 5 (100), 128 $[\text{M}-\text{CF}_3-\text{Br}]^+$ (5), 69 $[\text{CF}_3]^+$ (34). Найдено, %:
 6 С 39.00; Н 1.35. $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 39.02;
 7 Н 1.46.
 8 **3-(Трифторметил)-2-хлорхиноксалин (7)**. Смесь
 9 18.0 г (84 ммоль) хиноксалинона **4** и 100 мл POCl_3 ки-
 10 пятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч.
 11 Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной темпе-
 12 ратуры, выливают на 500 г колотого льда, перемешива-
 13 вают в течение 30 мин и экстрагируют EtOAc (3×70 мл).
 14 Объединенные органические экстракты промывают
 15 H_2O (2×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (30 мл),
 16 после чего высушивают над Na_2SO_4 , упаривают,
 17 твердый остаток перекристаллизовывают из смеси
 18 гексан– CHCl_3 , 6:1. Выход 9.0 г (46%). Белые
 19 кристаллы. Т. пл. 105–107 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H ,
 20 δ , м. д. (J , Гц): 7.86–7.99 (2H, м, H Ar); 8.11 (1H, д. д.,
 21 $J = 8.4$, $J = 1.4$, H Ar); 8.23 (1H, д. д., $J = 8.3$, $J = 1.7$,
 22 H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 120.4 (к,
 23 $J = 275.8$, CF_3); 128.3, 129.9, 131.4, 133.5 (С-5,6,7,8);
 24 138.9, 142.8, 143.4 (С-2,4а,8а); 140.3 (к, $J = 35.8$, С-3).
 25 Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.3. Найдено, %: С 46.77;
 26 Н 1.99. $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 46.48; Н 1.73.
 27 **[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]гидразин (8)**.
 28 Метод VI. К раствору 0.60 г (2.2 ммоль) бромида **6** в
 29 30 мл MeOH при комнатной температуре при переме-
 30 шивании по каплям добавляют 0.50 г (10.0 ммоль)
 31 100% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь перемешивают
 32 при комнатной температуре в закрытом сосуде в тече-
 33 ние 14 ч, выливают в 100 мл H_2O , выпавший осадок
 34 отфильтровывают и высушивают. Выход 0.36 г (72%).
 35 Метод VII. К раствору 0.12 г (0.5 ммоль) хлорида **7** в
 36 10 мл $n\text{-BuOH}$ при комнатной температуре при пере-
 37 мешивании по каплям добавляют 0.28 г (5.6 ммоль)
 38 100% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Полученный раствор кипятят в колбе
 39 с обратным холодильником в течение 15 мин (контроль
 40 реакции методом ЯМР ^{19}F подтвердил полную кон-
 41 версию хлорида **7** в гидразин **8**). Летучие компоненты
 42 упаривают в вакууме, твердый остаток растворяют в
 43 15 мл CHCl_3 и промывают H_2O (2×5 мл). Органи-
 44 ческую фазу высушивают над Na_2SO_4 , упаривают,
 45 твердый остаток перекристаллизовывают из гептана.
 46 Выход 0.08 мг (69%). Красноватые кристаллы. Т. пл. 152–
 47 154 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.20 (2H, уш. с,
 48 NH_2); 6.70 (1H, уш. с, NH); 7.51 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar);
 49 7.69–7.88 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar).
 50 Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 121.2 (к, $J = 275.8$,
 51 CF_3); 126.3, 126.4, 129.8, 132.6 (С-5,6,7,8); 131.6 (к,
 52 $J = 35.8$, С-3); 135.6, 142.6, 149.9 (С-2,4а,8а). Спектр
 53 ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.4. Найдено, %: С 47.22; Н 2.98.
 54 $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 47.38; Н 3.09.
 55 **[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]гидразон**
 56 **этилтрифторпирувата (10)**. К раствору 110 мг (0.5 ммоль)
 57 гидразина **8** в 25 мл PhMe при перемешивании добав-
 58 ляют 120 мг (0.7 ммоль) кетоэфира **2**, после чего смесь
 59 кипятят в колбе с обратным холодильником в течение

3 ч. Согласно спектру ЯМР ^{19}F , конверсия соединения **8** **60**
 составила 100%, а реакционная смесь содержит аддукт **9** **61**
 ($\delta_{\text{CF}_3} -82.0$ и -68.0 м. д.). К смеси добавляют 1 каплю **62**
 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и нагревают при перемешивании в закрытом **63**
 сосуде при 150 °С в течение 48 ч (мониторинг реакции **64**
 методом ЯМР ^{19}F подтвердил полную конверсию **65**
 аддукта **9** в гидразон **10**). Затем реакционную смесь **66**
 упаривают в вакууме досуха, твердый остаток пере- **67**
 кристаллизовывают из гептана. Выход 100 мг (53%). **68**
 Красные кристаллы. Т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ^1H , **69**
 δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.47 (2H, **70**
 к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.75 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.87 **71**
 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar); 8.10–8.16 (2H, м, H Ar); 13.60 (1H, **72**
 уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.6; –68.2. Найде- **73**
 но, %: С 44.50; Н 2.81. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: **74**
 С 44.22; Н 2.65. **75**

3-(Трифторметил)-2-фенилхиноксалин (11). К раство- **76**
 ру 0.38 г (1.4 ммоль) бромида **6** в 15 мл диметоксиэтана **77**
 добавляют 0.20 г (1.6 ммоль) фенилбороновой кислоты, **78**
 6 мл 0.7 М водного раствора Na_2CO_3 , 0.03 г (0.14 ммоль) **79**
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 0.07 г (0.28 ммоль) Ph_3P . Реакционную **80**
 смесь нагревают при перемешивании в атмосфере азота **81**
 при 70 °С в течение 16 ч. Коричневый раствор с черным **82**
 осадком охлаждают до комнатной температуры, выли- **83**
 вают в 100 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (3×10 мл). **84**
 Объединенные экстракты высушивают над MgSO_4 , **85**
 упаривают в вакууме, твердый остаток перекристал- **86**
 лизовывают из гептана. Выход 150 мг (39%). Желтые **87**
 иглы. Т. пл. 115–116 °С (т. пл. 115–116 °С)¹⁰. Спектр **88**
 ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.50–7.55 (3H, м, H Ph); 7.55–7.65 (2H, **89**
 м, H Ph); 7.85–7.97 (2H, м, H Ar); 8.19–8.28 (2H, м, **90**
 H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –62.2. Найдено, %: **91**
 С 65.54; Н 3.05. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 65.70; Н 3.31. **92**

3-(Трифторметил)-2-(2-фурил)хиноксалин (12). **93**
 К раствору 1.30 г (4.7 ммоль) бромида **6** в 50 мл ди- **94**
 метоксиэтана добавляют 1.05 г (9.4 ммоль) (2-фурил)- **95**
 бороновой кислоты, 20 мл 0.7 М водного раствора **96**
 Na_2CO_3 , 0.25 г (0.94 ммоль) Ph_3P и 0.11 г (0.47 ммоль) **97**
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Реакционную смесь нагревают при пере- **98**
 мешивании в атмосфере азота при 70 °С в течение 16 ч, **99**
 после чего охлаждают до комнатной температуры, **100**
 выливают в 150 мл H_2O и экстрагируют Et_2O (3×50 мл). **101**
 Объединенные экстракты промывают 30 мл H_2O , 30 мл **102**
 насыщенного раствора NaCl , высушивают над Na_2SO_4 **103**
 и упаривают. Соединение **12** выделяют колоночной **104**
 хроматографией (элюент EtOAc –гексан, 1:8, R_f ) **105**
 Выход 1.00 г (81%). Желтые кристаллы. Т. пл. 89–90 °С. **106**
 Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.63 (1H, д. д., $J = 3.0$, **107**
 $J = 1.5$, H-4 Fur); 7.33 (1H, д, $J = 3.1$, H-3 Fur); **7.73** (1H, **108**
 м, H-5 Fur); 7.78–7.92 (2H, м, H Ar); 8.16–8.20 (2H, м, **109**
 H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –65.5. Найдено, %: **110**
 С 59.20; Н 2.81. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.10; **111**
 Н 2.67. **112**

3-(Трифторметил)хиноксалин-2-карбальдегид (13). **113**
 К охлажденной до –78 °С смеси 20 мл пентана и 10 мл **114**
 Et_2O при перемешивании по каплям добавляют 10 мл **115**
 (17 ммоль) 1.7 М раствора $t\text{-BuLi}$ в пентане. Реакцион- **116**
 ную смесь охлаждают до –120 °С, по каплям добав- **117**
 ляют раствор 2.35 г (8.5 ммоль) бромида **6** в 10 мл Et_2O , **118**

1 перемешивают 30 мин при $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего
 2 охлаждают до $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляют раствор
 3 2.20 г (30 ммоль) ДМФА в 5 мл Et_2O . Затем реакцион-
 4 ную смесь выливают на смесь 100 г льда и 20 мл 1.5 М
 5 HCl , органический слой отделяют, экстрагируют Et_2O
 6 (3 \times 20 мл), объединенные экстракты промывают 20 мл
 7 H_2O , 20 мл насыщенного раствора NaCl , высушивают
 8 над Na_2SO_4 и упаривают. Соединение **13** выделяют
 9 колоночной хроматографией (элюент EtOAc –гексан,
 10 1:2, R_f 0.2) и дополнительно очищают перекристал-
 11 лизацией из гептана. Выход 0.30 г (16%). Светло-
 12 красный порошок. Т. пл. 113–114 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ,
 13 δ , м. д.: 8.02–8.09 (2H, м, H Ar); 8.29–8.38 (2H, м, H Ar);
 14 10.37 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –64.8.
 15 Найдено, %: C 52.98; H 2.14. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %:
 16 C 53.11; H 2.23.
 17 **3-(Трифторметил)хиноксалин-2-тион (14)**. К нагре-
 18 той до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензии 1.5 г (7 ммоль) хиноксалинона
 19 **4** в 50 мл PhH при перемешивании порциями добав-
 20 ляют 1.6 г (7 ммоль) P_2S_5 . Реакционную смесь переме-
 21 шивают в закрытом сосуде при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 48 ч.
 22 Поскольку контроль методом ТСХ (EtOAc –гексан, 1:2)
 23 показывает наличие в смеси исходного соединения **4**,
 24 добавляют еще 3.0 г (13.5 ммоль) P_2S_5 и продолжают
 25 перемешивание при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 72 ч. Реакционную
 26 смесь фильтруют через тонкий слой силикагеля
 27 (элюент – ТГФ), фильтрат упаривают, твердый остаток
 28 очищают перекристаллизацией из PhH. Выход 1.1 г
 29 (68%). Желтые кристаллы. Т. пл. 191 $^{\circ}\text{C}$ (возг.). Спектр
 30 ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.51–7.63 (2H, м, H Ar); 7.81
 31 (1H, т, $J = 7.2$, H Ar); 7.97 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 14.80
 32 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.4.
 33 Найдено, %: C 46.70; H 2.12. $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %:
 34 C 46.96; H 2.19.
 35 **6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-тион (15)**.
 36 К нагретой до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензии 0.53 г (2.0 ммоль) хин-
 37 оксалинона **5** в 30 мл PhH при перемешивании порция-
 38 ми добавляют 1.0 г (4.5 ммоль) P_2S_5 . Реакционную
 39 смесь перемешивают в закрытом сосуде при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в
 40 течение 4 сут, затем упаривают, остаток растворяют в
 41 15 мл ТГФ, раствор фильтруют через тонкий слой
 42 силикагеля (элюент ТГФ). Полученную после
 43 упаривания фильтрата коричневую смолообразную
 44 массу очищают хроматографией на короткой колонке
 45 (элюент CHCl_3) и перекристаллизацией из PhMe. Выход
 46 0.40 г (70%). Красные кристаллы. Т. пл. 210–212 $^{\circ}\text{C}$
 47 (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.70 (1H, д,
 48 $J = 9.0$, H-8); 8.55 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 2.5$, H-7); 8.73
 49 (1H, д, $J = 2.5$, H-5); 15.10 (1H, уш. с, NH). Спектр
 50 ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.8. Найдено, %: C 39.59; H 1.59.
 51 $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 39.28; H 1.47.
 52 **2-(Метилсульфанил)-3-(трифторметил)хинокса-**
 53 **лин (16)**. К суспензии 0.42 г (3 ммоль) прокаленного
 54 K_2CO_3 в 10 мл ДМФА добавляют 0.70 г (3 ммоль) тио-
 55 амида **14**, затем при перемешивании по каплям добав-
 56 ляют 0.26 мл (0.60 г, 4.3 ммоль) MeI . ТСХ контроль
 57 реакции (EtOAc –гексан, 1:1) через 10 мин показал пол-
 58 ную конверсию исходного соединения **14**. Реакцион-
 59 ную смесь выливают в 100 мл H_2O , выпавший осадок

отфильтровывают, промывают 10 мл H_2O , высушивают
 и очищают перекристаллизацией из гептана. Выход
 0.45 г (61%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. 109–110 $^{\circ}\text{C}$.
 Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (3H, с, CH_3); 7.69
 (1H, т, $J = 7.1$, H Ar); 7.82 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.99
 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 8.10 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar). Спектр
 ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.6. Соединение **16** используют
 далее без дополнительной очистки.

2-(Метилсульфонил)-3-(трифторметил)хинокса-
лин (17). К раствору 0.40 г (1.6 ммоль) соединения **16** в
 30 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляют 0.57 г
 (3.2 ммоль) *мета*-хлорпербензойной кислоты. Смесь
 перемешивают при комнатной температуре в течение
 48 ч, промывают 20 мл насыщенного водного раствора
 NaHCO_3 , органический слой отделяют и упаривают.
 Сульфон **17** выделяют хроматографией на колонке
 (элюент – EtOAc –гексан, 1:2, R_f 0.5) и дополнительно
 очищают перекристаллизацией из системы гептан–
 PhMe, 2:1. Выход 0.43 г (95%). Иглы телесного цвета.
 Т. пл. 148–149 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.55
 (3H, с, CH_3); 8.04–8.09 (2H, м, H Ar); 8.20–8.35 (2H, м,
 H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –63.6. Найдено, %:
 C 43.30; H 2.31. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 43.48;
 H 2.55.

1-(3,4-Диметоксифенил)-2-[[3-(трифторметил)-
хиноксалин-2-ил]сульфанил]этанон (18). К раствору
 0.21 г (0.9 ммоль) тиоамида **14** в 5 мл ацетона добав-
 ляют 0.24 г (0.9 ммоль) 3,4-диметоксифенилбромаида.
 Реакционную смесь перемешивают при комнатной
 температуре в закрытом сосуде в течение 6 сут, выли-
 вают в 100 мл H_2O , выпавший осадок соединения **18**
 отфильтровывают, высушивают и перекристаллизуют
 ват из PhMe. Выход 0.10 г (27%). Желтоватые чешуйки.
 Т. пл. 170–171 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.82
 (3H, с, OCH_3); 3.92 (3H, с, OCH_3); 4.74 (2H, с,
 SCH_2CO); 6.98 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.49–7.84 (5H, м,
 H Ar); 8.07 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F ,
 δ , м. д.: –67.3. Найдено, %: C 55.59; H 3.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.
 Вычислено, %: C 55.88; H 3.70.

{[6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]суль-
фанил}уксусная кислота (19). Смесь 20 мг (0.07 ммоль)
 тиоамида **15** и 50 мг (0.5 ммоль) хлоруксусной кислоты
 в 5 мл H_2O нагревают при $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. Обра-
 зовавшиеся после охлаждения до комнатной темпе-
 ратуры кристаллы кислоты **19** отфильтровывают, высу-
 шивают и перекристаллизуют из системы гептан–
 PhMe, 3:2. Выход 10 мг (43%). Желтые кристаллы. Т. пл.
 180–182 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.16 (2H, с,
 CH_2); 8.08 (1H, д, $J = 9.2$, H-8); 8.58 (1H, д, д, $J = 8.8$,
 $J = 1.7$, H-7); 9.05 (1H, д, $J = 1.3$, H-5). Спектр ЯМР ^{19}F ,
 δ , м. д.: –67.7. Найдено, %: C 39.51; H 1.69.
 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 39.65; H 1.81.

3-(Трифторметил)хиноксалин-2-карбоновая
кислота (20).

Метод VIII. К охлаждаемому льдом раствору 17.3 г
 (76 ммоль) H_5IO_6 в 120 мл H_2O при перемешивании
 приливают 80 мл холодного 0.95 М водного раствора
 NaOH , добавляют 100 мл гексана и 50 мл EtOAc , после
 чего добавляют раствор 2.5 г (9.5 ммоль) хиноксалина **12**

1 в 50 мл EtOAc и 110 мг (0.5 ммоль) RuCl₃·H₂O. Затем
2 смесь перемешивают при комнатной температуре в
3 течение 5 сут (контроль за реакцией спектроскопией
4 ЯМР ¹⁹F подтвердил полную конверсию соединения **12**).
5 Водную фазу отделяют, экстрагируют 30 мл EtOAc,
6 объединенные органические фазы промывают 5%
7 водным раствором Na₂CO₃ (3 × 50 мл). Щелочные
8 водные фазы промывают 30 мл EtOAc, доводят 3 M
9 HCl до pH 3, продукт экстрагируют EtOAc (2 × 50 мл),
10 экстракты промывают 30 мл H₂O, 30 мл насыщенного
11 раствора NaCl, высушивают над Na₂SO₄ и упаривают.
12 Полученную серую кристаллическую массу (1.7 г)
13 растворяют в H₂O и обрабатывают NaHCO₃ с добавкой
14 активированного угля (0.5 г). Смесь перемешивают при
15 комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют через
16 тонкий слой кизельгура, промывают 20 мл H₂O,
17 разбавленной HCl доводят фильтрат до pH 3, продукт
18 экстрагируют EtOAc (2 × 50 мл), объединенные
19 экстракты промывают 30 мл H₂O, 30 мл насыщенного
20 раствора NaCl, высушивают над Na₂SO₄ и упаривают.
21 Выход 1.55 г (67%).

22 Метод IX. К охлажденному до –70 °C раствору 2.15 г
23 (8.0 ммоль) эфира **21** в 70 мл MeOH при перемешивании
24 добавляют 5 мл 1.7 M водного раствора NaOH.
25 Полученную смесь перемешивают при комнатной
26 температуре в течение 12 ч, образовавшийся красный
27 раствор выливают на 400 мл льда и подкисляют разбав-
28 ленной HCl до pH 1. Выпавший желтый осадок
29 отфильтровывают, промывают 10 мл H₂O и высуши-
30 вают, получая 1.00 г кислоты **20**. Фильтрат экстрагируют
31 EtOAc (2 × 50 мл), объединенные органические экстракты
32 высушивают над MgSO₄ и упаривают в вакууме, что дает
33 еще 0.80 г кислоты **20**. Общий выход 1.80 г (93%).
34 Желтый порошок. Т. пл. 170 °C (возг.). Спектр ЯМР ¹H,
35 δ, м. д.: 8.05–8.21 (2H, м, H Ar); 8.25–8.40 (2H, м, H Ar).
36 Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –65.00. Соединение **20**
37 используют далее без дополнительной очистки.

38 **Этил-3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбокси-**
39 **лат (21)** получают по методике, описанной в работе^{7a}.
40 Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.46 (3H, т, J = 7.1,
41 OCH₂CH₃); 4.56 (2H, к, J = 7.1, OCH₂CH₃); 7.95–8.00
42 (2H, м, H Ar); 8.24–8.29 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F,
43 δ, м. д.: –65.0.

44 **Взаимодействие этил-3-оксо-4,4-дифтор-2-хлор-**
45 **бутаноата (24) с орто-фенилендиамином (1). Синтез**
46 **2-дифторметилбензимидазола (25) и этил-3-(дифтор-**
47 **метил)хиноксалин-2-карбоксилата (26).** К раствору
48 2.00 г (10 ммоль) β-кетозэфира **24** в 40 мл EtOH до-
49 бавляют диамин **1** и кипятят в колбе с обратным холо-
50 дильником в течение 16 ч. Реакционную смесь выли-
51 вают в 200 мл H₂O, экстрагируют CHCl₃ (3 × 25 мл),
52 объединенные экстракты высушивают над MgSO₄ и
53 упаривают. Маслообразный остаток кристаллизуется,
54 его перекристаллизация из минимального количества
55 CHCl₃ дает 2-(дифторметил)бензимидазол (**25**). Выход
56 0.35 г (28%). Красноватые призмы. Т. пл. 150 °C (т. пл.
57 153 °C)¹⁶. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 6.94 (1H, т,
58 J = 53.8, CF₂H); 7.35–7.39 (2H, м, H Ar); 7.69–7.73 (2H,
59 м, H Ar); 10.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.

(J, Гц): –115.6 (д, J = 52.9). Из фильтрата колоночной
60 хроматографией (элюент CH₂Cl₂) выделяют этил-
61 3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилат (**26**). Выход
62 0.30 г (48%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. 95–97 °C.
63 Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.49 (3H, т, J = 7.0,
64 OCH₂CH₃); 4.58 (2H, к, J = 7.0, OCH₂CH₃); 7.41 (1H, т,
65 J = 54.3, CF₂H); 7.92–7.97 (2H, м, H Ar); 8.24–8.30 (2H, м,
66 H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 14.1 (OCH₂CH₃);
67 63.2 (OCH₂CH₃); 111.3 (т, J = 243.1, CF₂H); 129.8, 130.1,
68 132.5, 132.9 (C-5,6,7,8); 141.6, 142.6, 145.8 (C-2,4a,8a);
69 145.8 (т, J = 24.2, C-3); 164.4 (CO). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.
70 (J, Гц): –118.8 (д, J = 54.9). Соединение **26** используют
71 далее без дополнительной очистки. 72

3-(Дифторметил)хиноксалин-2-карбоновая кис-
73 **лота (23).** К охлажденному до –20 °C раствору 150 мг
74 (0.6 ммоль) эфира **26** в 50 мл MeOH добавляют 3 мл
75 0.5 M водного раствора NaOH и перемешивают смесь
76 при комнатной температуре в течение 3 сут. Затем
77 реакционную смесь упаривают в вакууме, твердый
78 остаток растворяют в 30 мл H₂O, раствор промывают
79 5 мл Et₂O, подкисляют разбавленной HCl до pH 1, про-
80 дукт экстрагируют Et₂O (3 × 15 мл), объединенные
81 экстракты высушивают над Na₂SO₄, растворитель упаривают.
82 Выход 120 мг (90%). Порошок кремового
83 цвета. Т. пл. 149–150 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.
84 (J, Гц): 7.89 (1H, т, J = 53.8, CF₂H); 7.99–8.11 (2H, м,
85 H Ar); 8.23–8.27 (1H, м, H Ar); 8.36–8.41 (1H, м, H Ar);
86 10.40 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.
87 (J, Гц): –120.1 (д, J = 52.7). Найдено, %: C 53.72; H 2.95.
88 C₁₀H₆F₂N₂O₂. Вычислено, %: C 53.58; H 2.70. 89

Хлорангидрид 3-(трифторметил)хиноксалин-2-кар-
90 **боновой кислоты (27).** К суспензии 0.15 г (0.6 ммоль)
91 кислоты **20** в 20 мл CH₂Cl₂ при перемешивании по каплям
92 добавляют 2.00 г (15.7 ммоль) (COCl)₂ и 1 каплю ДМФА.
93 Смесь перемешивают при комнатной температуре в
94 течение ночи, гомогенный раствор упаривают, остаток
95 высушивают в вакууме. Выход 0.16 г (100%). Оранжевая
96 твердая масса. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.03–8.10 (2H, м,
97 H Ar); 8.27–8.35 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.:
98 –64.5. Соединение **27** используют далее без дополни-
99 тельной очистки. 100

1-[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]-2-хлорэта-
101 **нон (28).** К раствору 160 мг (0.6 ммоль) хлорангидрида **27**
102 в 5 мл Et₂O, охлажденному до –10 °C, по каплям добав-
103 ляют раствор 126 мг (3 ммоль) diazometana в 7 мл
104 Et₂O. Затем раствору дают согреться до комнатной
105 температуры, перемешивают в течение 1 ч, осторожно
106 добавляют 12 мл конц. HCl и перемешивают при 40 °C в
107 течение 1 ч. Полученный раствор нейтрализуют насыщен-
108 ным раствором NaHCO₃, экстрагируют Et₂O (5 × 5 мл),
109 объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄ и
110 упаривают. Остаток растирают с 2 мл гептана и высу-
111 шивают в вакууме. Выход 130 мг (76%). Оранжевый
112 порошок. Т. пл. 88–89 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.06
113 (2H, с, CH₂); 8.00–8.05 (2H, м, H Ar); 8.22–8.32 (2H, м,
114 H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –64.7. Соединение **28**
115 используют далее без дополнительной очистки. 116

2-(2-Аминотиазол-4-ил)-3-(трифторметил)хин-
117 **оксалин (29).** Смесь 130 мг (0.47 ммоль) кетона **28** и 118

1 37 мг (0.47 ммоль) тиомочевин в 20 мл ацетона кипя-
 2 тят в колбе с обратным холодильником в течение 14 ч.
 3 Растворитель упаривают, к остатку добавляют 15 мл
 4 насыщенного раствора NaHCO_3 , экстрагируют Et_2O
 5 (5×5 мл), объединенные органические экстракты сушат
 6 над Na_2SO_4 , упаривают, остаток перекристаллизовы-
 7 вают из гептана. Выход 100 мг (71%). Желтые
 8 кристаллы. Т. пл. 166–167 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.:
 9 5.20 (2H, уш. с, NH_2); 7.10 (1H, с, H-5 тиазол); 7.81–7.95
 10 (2H, м, H Ar); 8.20–8.24 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F ,
 11 δ , м. д.: –63.2. Найдено, %: C 48.54; H 2.27. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$.
 12 Вычислено, %: C 48.65; H 2.38.

13 [3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]амин (31).

14 Метод X. К суспензии 0.35 г (1.45 ммоль) кислоты **20**
 15 в 20 мл PhMe при комнатной температуре добавляют
 16 0.15 г (1.45 ммоль) Et_3N и 0.40 г (1.45 ммоль) дифенил-
 17 фосфорилазида. Реакционную смесь перемешивают в
 18 течение 30 мин при комнатной температуре, после чего
 19 нагревают при 80 °С в течение 6 ч, PhMe упаривают, к
 20 остатку добавляют 30 мл CHCl_3 и 10 мл H_2O . Органиче-
 21 скую фазу промывают раствором NaHCO_3 (2×10 мл),
 22 сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают, остаток
 23 перекристаллизовывают из PhMe. Получают N,N' -бис-
 24 [3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]мочевину (**30**).

25 Выход 0.05 г (15%). Желтые кристаллы. Т. пл. 221–222 °С
 26 (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.80 (2H, т. д,
 27 $J = 7.5$, $J = 1.0$, H Ar); 7.93 (2H, т. д, $J = 8.2$, $J = 0.8$,
 28 H Ar); 8.10 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.19 (2H, д, $J = 8.0$,
 29 H Ar); 10.00 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.:
 30 –66.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 452 [M]⁺ (8), 239
 31 [$\text{M} - \text{HetNH}_2$]⁺ (44), 213 [HetNH_2]⁺ (100), 144 [$\text{HetNH}_2 - \text{CF}_3$]⁺
 32 (14), 69 [CF_3]⁺ (4). Полученную мочевину **30** (0.05 г)
 33 объединяют с фильтратом, добавляют 15 мл 20%
 34 раствора HCl и перемешивают полученную смесь при 90 °С
 35 в течение 3 сут (контроль за реакцией спектроскопией
 36 ЯМР ^{19}F подтвердил полную конверсию мочевины **30** в
 37 амин **31**). Реакционную смесь нейтрализуют водным
 38 раствором NaHCO_3 , продукт экстрагируют Et_2O (3×15 мл),
 39 объединенные экстракты промывают 5 мл H_2O , сушат
 40 над Na_2SO_4 и упаривают. Соединение **31** выделяют
 41 колоночной хроматографией (элюент EtOAc –гексан,
 42 1:2, R_f 0.6) и дополнительно очищают перекристаллиза-
 43 цией из гептана. Выход 0.04 г (85%). Ярко-желтые
 44 иглы. Т. пл. 82 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц):
 45 5.30 (2H, уш. с, NH_2); 7.47–7.55 (1H, м, H Ar); 7.67–7.71
 46 (2H, м, H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ,
 47 δ , м. д. (J , Гц): 121.5 (к, $J = 274.7$, CF_3); 126.0, 126.4,
 48 129.8, 132.7 (C-5,6,7,8); 131.6 (к, $J = 34.7$, C-3); 135.9,
 49 143.0, 148.7 (C-2,4a,8a). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.5.
 50 Найдено, %: C 50.60; H 2.71. $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено, %:
 51 C 50.71; H 2.84.

52 Метод XI. К смеси 50 мг (0.51 ммоль) Et_3N и 5 г
 53 t -BuOH добавляют 100 мг (0.41 ммоль) кислоты **20** и
 54 125 мг (0.45 ммоль) дифенилфосфорилазида. Получен-
 55 ную смесь перемешивают при 75 °С в течение 16 ч,
 56 после чего летучие компоненты удаляют в вакууме.
 57 Остаток распределяют между 25 мл Et_2O и 25 мл H_2O ,
 58 органический слой отделяют, а водный экстрагируют
 59 Et_2O (2×10 мл). Объединенные органические экстрак-

ты промывают 10 мл 5% водного раствора лимонной **60**
 кислоты, насыщенными растворами NaHCO_3 (2×10 мл) **61**
 и NaCl (5 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Корич- **62**
 невый смолистый осадок промывают гексаном (2×10 мл), **63**
 объединенные гексановые фракции упаривают. **64**
 Получают *трет*-бутил[3-(трифторметил)хиноксалин- **65**
 2-ил]карбамат (**32**) в виде желтоватой полукристал- **66**
 лической массы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.56 **67**
 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.22–7.41 (3H, м, H Ar); 8.09 (1H, д, **68**
 $J = 8.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –66.2. К этому **69**
 соединению приливают 10 мл насыщенного раствора **70**
 HCl в Et_2O , полученную смесь перемешивают при **71**
 комнатной температуре в течение 20 ч. Выпавший осадок **72**
 гидрохлорида амина **31** (80 мг) отфильтровывают, раство- **73**
 ряют в 5 мл H_2O , добавляют 10 мл насыщенного водного **74**
 раствора NaHCO_3 и перемешивают в течение 1 ч. Про- **75**
 дукт экстрагируют Et_2O (3×5 мл), объединенные экст- **76**
 ракты сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Получают чистый **77**
 амин **31**. Выход 50 мг (46%). **78**

Метод XII. Тщательно растертую в ступке смесь 1.62 г **79**
 (7.5 ммоль) хиноксалинона **4** и 3.90 г (22.7 ммоль) **80**
 фенилфосфоридамида добавляют к 50 мл расплав- **81**
 ленного Ph_2O , из которого удалены растворенные газы. **82**
 Полученную смесь перемешивают на песчаной бане **83**
 при 360 °С (при более низких температурах реакция не **84**
 идет) в течение 6 ч в атмосфере азота, охлаждают до **85**
 комнатной температуры и добавляют 50 мл Et_2O . **86**
 Осадок отфильтровывают, промывают 20 мл Et_2O и **87**
 выбрасывают, а фильтрат подкисляют 40 мл насыщен- **88**
 ного раствора HCl в Et_2O , выдерживают 1 сут при **89**
 комнатной температуре, образовавшийся осадок **90**
 отфильтровывают, промывают 20 мл Et_2O и высуши- **91**
 вают. Получают 1.30 г серой аморфной массы. Эту **92**
 массу переводят в раствор трехкратной обработкой **93**
 конц. HCl (3×50 мл) при 50–60 °С в течение 1 ч, **94**
 полученный желтый раствор промывают 50 мл гептана **95**
 и фильтруют. Фильтрат подщелачивают твердым **96**
 Na_2CO_3 , экстрагируют Et_2O (2×40 мл), объединенные **97**
 экстракты промывают 20 мл H_2O , 20 мл насыщенного **98**
 водного раствора NaCl , сушат над Na_2SO_4 и упаривают. **99**
 Получают амин **31**. Выход 0.90 г (56 %). **100**

Метод XIII. К суспензии 0.25 г (1.1 ммоль) хлорида **7** **101**
 в 5 мл EtOH добавляют 3.5 мл 25% водного раствора **102**
 аммиака, смесь перемешивают в закрытом сосуде при **103**
 75 °С в течение 4 сут и выливают в 100 мл H_2O . Выпав- **104**
 ший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл H_2O и **105**
 высушивают. Получают 0.18 г смеси соединений **31** и **35** **106**
 в мольном соотношении 2:1 в виде желтоватого порошка. **107**
3-(Трифторметил)-2-этоксихиноксалин (35). Спектр **108**
 ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.49 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); **109**
 4.63 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.60–7.77 (2H, м, H Ar); **110**
 7.85 (1H, т, $J = 8.8$, H Ar); 8.09 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar). **111**
 Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –68.7. Перекристаллизация **112**
 полученной смеси соединений **31** и **35** из гептана дает **113**
 чистый амин **31**. Выход 100 мг (44%). **114**

Метод XIV. К раствору 0.25 г (1.1 ммоль) хлорида **7** в **115**
 5 мл диоксана добавляют 5.5 мл 25% водного раствора **116**
 NH_3 , полученную смесь перемешивают в закрытом **117**
 сосуде при 75 °С в течение 4 сут. Затем реакционную **118**

1 смесь выливают в 100 мл H₂O, выпавший осадок
2 отфильтровывают, промывают 5 мл H₂O и высушивают,
3 получая 80 мг амина **31**. Экстракция фильтрата CHCl₃
4 (3 × 5 мл) дает дополнительные 50 мг амина **31**. Общий
5 выход 130 мг (55%).

6 **Соединение 34** получено из 80 мг (0.36 ммоль)
7 кислоты **23** по методу XI для соединения **31** через
8 стадию образования Вос-амида **33**. Выход 40 мг (57%).

9 **трет-Бутил[3-(дифторметил)хиноксалин-2-ил]-**
10 **карбамат (33)**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.53
11 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.91 (1H, т, J = 54.2, CF₂H); 7.20–7.38
12 (1H, м, H Ar); 7.60–7.78 (2H, м, H Ar); 8.01 (1H, д, J = 7.4,
13 H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –116.6 (д, J = 54.9).

14 **[3-(Дифторметил)хиноксалин-2-ил]амин (34)**.
15 Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 138–139 °С. Спектр
16 ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 5.50 (2H, уш. с, NH₂); 6.77 (1H,
17 т, J = 54.3, CF₂H); 7.42–7.50 (1H, м, H Ar); 7.63–7.70 (2H,
18 м, H Ar); 7.90 (1H, д, J = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F,
19 δ, м. д. (J, Гц): –118.5 (д, J = 53.9). Найдено, %: C 55.65;
20 H 3.80. C₉H₇F₂N₃. Вычислено, %: C 55.39; H 3.62.

21 *Работа выполнена при финансовой поддержке*
22 *Федерального министерства промышленности и*
23 *технологии ФРГ (проект EP101205). Часть ее была*
24 *представлена на Всероссийской конференции "Орга-*
25 *нический синтез: химия и технология", Екатеринбург,*
26 *Россия, 04–08.06.2012.*

27 Список литературы

28 1. (a) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and*
29 *Biomedical Applications*; Filler, R., Kobayashi, Y.,
30 Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993;
31 (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and*
32 *Application*; Springer: Berlin, 2000.
33 2. (a) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.;
34 Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci.*
35 *U. S. A.* **2011**, *108*, 14411. (b) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.;
36 Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.;
37 Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*,
38 1494. (c) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.;
39 Uraguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine*
40 *Chem.* **2010**, *131*, 98.
41 3. (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
42 (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G.
43 *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753. (c) Sosnovskikh, V. Y. *Russ.*
44 *Chem. Rev.* **2003**, *72*, 489. [*Успехи химии* 2003, *72*, 550.]
45 4. (a) Cheeseman, G. W. H.; Cookson, R. F. In *Heterocyclic*
46 *Compounds*, Weissberger, A.; Taylor, E. C., Eds.; Wiley:
47 New York, 1979, vol. 35, p. 78. (b) Sanna, P.; Carta, A.;
48 Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1998**, *53*, 455.
49 (c) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L.
50 *Farmaco* **1999**, *54*, 161. (d) Saifina, D. F.; Mamedov, V. A.
51 *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 351. [*Успехи химии* 2010, *79*, 395.]

5. (a) Patel, M.; McHugh, R. J., Jr.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.;
Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Rodgers, J. D. *Bioorg.*
Med. Chem. Lett. **2000**, *10*, 1729. (b) Teng, M.; Johnson, M. D.;
Thomas, C.; Kiel, D.; Lakis, J. N.; Kercher, T.; Aytes, S.;
Kostrowicki, J.; Bhumralkar, D.; Truesdale, L.; May, J.;
Sidelman, U.; Kodra, J. T.; Jørgensen, A. S.; Olesen, P. H.;
de Jong, J. C.; Madsen, P.; Behrens, C.; Pettersson, I.;
Knudsen, L. B.; Holst, J. J.; Lau, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **59**
2007, *17*, 5472. (c) Hu, B.; Wrobel, J. E.; Jetter, J. W.;
O'Neill, D. J.; Mann, C. W.; Unwalla, R. J. US Patent
2010120778. (d) Bahekar, R. H.; Jain, M. R.; Gupta, A. A.;
Goel, A.; Jadav, P. A.; Patel, D. N.; Prajapati, V. M.; Patel, P. R.
Arch. Pharm. Chem. Life Sci. **2007**, *340*, 359. (e) Smits, R. A.;
Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.;
Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P. *J. Med.*
Chem. **2008**, *51*, 2457.
6. (a) Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O.; Gorlova, A. O.
In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Ed.;
Springer, 2014, vol. 2, p. 291. (b) Moore, L. O.; Clark, J. W.
J. Org. Chem. **1965**, *30*, 2472. (c) Cushman, M.; Wong, W. C.;
Bacher, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1043.
(d) Kamitori, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9267.
(e) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.;
Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129. (f) Kamitori, Y.
J. Heterocycl. Chem. **2001**, *38*, 773. (g) Braca, M. F.; Cacho, M.;
Ramos, A.; Dominguez, M. T.; Pozuelo, J. M.; Abradelo, C.;
Rey-Stolle, M. F.; Yuste, M.; Carrasco, C.; Bailly, C. *Org.*
Biomol. Chem. **2003**, *1*, 648.
7. (a) Бургарт, Я. В.; Кузюева, О. Г.; Кодесс, М. И.;
Салютин, В. И. *Журн. орган. химии* **1998**, *34*, 405.
(b) Meshram, H. M.; Ramesh, P.; Kumar, G. S.; Reddy, B. C.
Tetrahedron Lett. **2010**, *51*, 4313. (c) Kumar, B. S. P. A.;
Madhav, B.; Reddy, K. H. V.; Nageswar, Y. V. D.
Tetrahedron Lett. **2011**, *52*, 2862.
8. Ishikawa, N.; Sasaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2164.
9. (a) Murthy, S. N.; Madhav, B.; Nageswar, Y. V. D. *Helv.*
Chim. Acta **2010**, *93*, 1216. (b) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.;
Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1999**, *54*, 169. (c) Saloutin, V. I.;
Piterskikh, I. A.; Pashkevich, K. I.; Kodess, M. I. *Bull. Acad.*
Sci. USSR, Div. Chem. Sci. **1983**, 2312. [*Изв. АН СССР,*
Сер. хим. **1983**, 2568].
10. Watanabe, H.; Yan, F.; Sakai, T.; Uneyama, K. *J. Org.*
Chem. **1994**, *59*, 758.
11. Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*,
2151.
12. (a) Rosowsky, A.; Papathanasopoulos, N. *J. Heterocycl.*
Chem. **1972**, *9*, 1235. (b) Kamal, A.; Rao, M. V.; Sattur, P. B.
Heterocycles **1986**, *24*, 3075.
13. Arndt, F. *Org. Synth.* **1935**, *15*, 3.
14. Saloutin, V. I.; Burgart, Y. V.; Skryabina, Z. E.; Kuzueva, O. G.
J. Fluorine Chem. **1997**, *84*, 107.
15. Bernardelly, P.; Keil, S.; Urmann, M.; Matter, H.; Wendler, W.;
Gliem, M.; Chandros, K.; Lee, J.; Terrier, C.; Minoux, H.
WO Patent 2007039172.
16. Vasilyeva, T. P.; Karimova, N. M.; Slavich, Yu. V. *Russ.*
Chem. Bull., Int. Ed. **2010**, *59*, 186. [*Изв. АН, Сер. хим.*
2010, 182].