

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ОПТИЧНО АКТИВНИХ АЗОТОВМІСНИХ СИСТЕМ З α -ПОЛІФТОРОАЛКІЛЬНИМИ ЗАМІСНИКАМИ

Н.М.Головач, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

Ключові слова: оптично активні азотовмісні системи з α -поліфтороалкільними замісниками; енантіоселективність; асиметричний синтез; органокаталіз

В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані, які стосуються методів одержання оптично активних азотовмісних систем з α -поліфтороалкільними замісниками.

THE METHODS OF SYNTHESIS OPTICALLY ACTIVE NITROGEN-CONTAINING SYSTEMS WITH α -POLYFLUOROALKYL SUBSTITUENTS

N.M.Golovach, V.A.Sukach, M.V.Vovk

The review has generalized and systematized the literature data on the synthesis of optically active nitrogen-containing systems with α -polyfluoroalkyl substituents.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ С α -ПОЛИФТОР-АЛКИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Н.М.Головач, В.А.Сукач, М.В.Вовк

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные касательно методов получения оптически активных систем с α -полифторалкільными заместителями.

Хімія оптично активних азотовмісних сполук з α -поліфтороалкільними замісниками інтенсивно розвивається впродовж останніх двох десятиліть і знайшла широке застосування у синтезі різноманітних ациклічних та гетероциклічних систем, аналогів природних та біологічно активних речовин. Незважаючи на те, що азотовмісні сполуки з α -поліфтороалкільними замісниками відомі вже багато років, їх оптично активні аналоги все ще залишаються мало дослідженими, свідченням чого є наявність тільки одного літературного огляду, присвяченого методам синтезу та властивостям хіральних фторовмісних амінокислот, який був опублікований в 1995 р. [1]. Саме тому нам видавалось доцільним узагальнити та систематизувати методи добування оптично активних азотистих сполук, які містять в α -положенні поліфтороалкільні замісники. Поданий нижче матеріал, предметом якого є оптично активні фторовмісні похідні амінів, амінокислот, аміноспиртів, малих та середніх гетероциклів, охоплює аналіз літератури включно до 2009 р.

1. Хіральні ациклічні α -поліфтороалкільні азотовмісні сполуки

1.1. Реакції приєднання до $C=N$ зв'язку іміну

1.1.1. Реакції α -поліфторованих алкілімінів з металоорганічними сполуками

Найпоширенішим типом таких реакцій є нуклеофільне приєднання металоорганічних сполук до хіральних α -поліфтороалкілімінів. Для цієї ці-

лі найчастіше використовують літій-, магній- та цинкорганічні сполуки, які забезпечують високий стереоконтроль реакції та створення другого хіального центру в молекулі. Зокрема, реакцією хіального іміну **1** з літійорганічними сполуками **2** та алюмогідридом літію через стадію металоімінієвих інтермедіатів **3** отримують аміни типу **4** (схема 1). Їх подальше перетворення на оптично активні сполуки **5**, **6** методом каталітичного гідрогенлізу або окиснювального розщеплення $[Pd-C, Pd(OAc)_4]$ в оцтовій кислоті відбувається регіоселективно без епімеризації четвертинних вуглецевих центрів. Натомість, при використанні тетраацетилпаладію в бензені при кімнатній температурі спостерігається процес епімеризації [2-5].

Іншим прикладом застосування літійорганічних сполук в асиметричному синтезі є отримання R(+)-метил-*n*-толілсульфоксиду **9** взаємодією N-алкоксикарбонілімінів **7** та хіральних *n*-толілсульфоксидів **8**. Реакція відзначається високою енантіоселективністю, діастереомери **9** були розділені методом колонкової хроматографії і в подальшому використовувались для отримання оптично чистих амінокислот **12** через стадію естерів **11** [6, 7] (схема 2).

Взаємодією іміну **13** з літійсульфоксидом **14**, який є синтетичним еквівалентом хіального α -гідроксиалкіланіону в синтезах β -аміноспиртів, отримували діастереомерну суміш фторовмісних аміносульфоксидів **15**. Дія церійамоній нітрату на діастереомери **15** приводить до від-

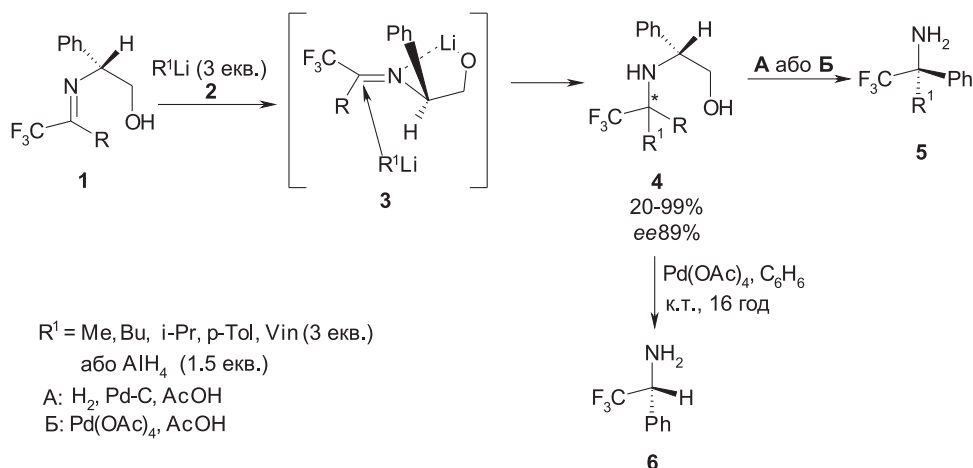


Схема 1

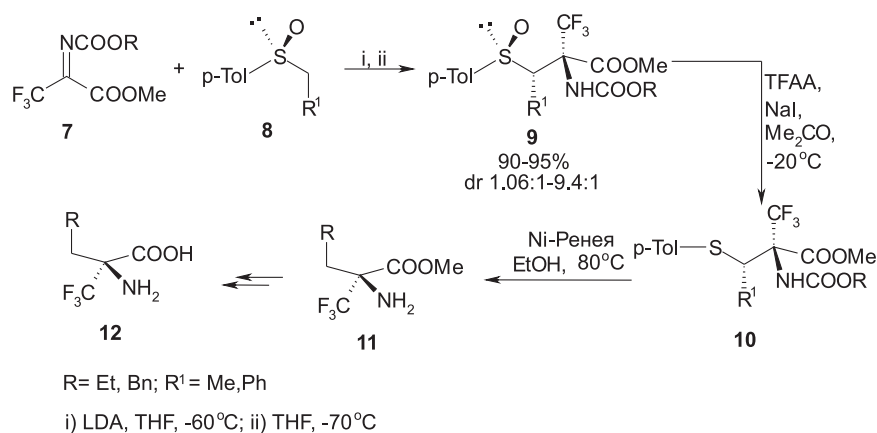


Схема 2

щеплення *N*-*n*-метоксифенільної групи з утворенням аміносурфоксиду **16**. Останній після хроматографічного розділення каскадом послідовних реакцій був перетворений на 3*S*,4*R*(-)-енантіомер похідної γ-трифторометил-γ-аміно-β-гідроксимасляної кислоти **19** [8] (схема 3).

Інший енантіомер – похідна 3*S*,4*R*(+)-γ-трифторометил-γ-аміно-β-гідроксимасляної кислоти **19** був отриманий в декілька стадій, виходячи з поліфтороалкіл *N,S*-кетенацеталу **20** та алілмагнію хлориду **21** [8] (схема 4).

Аналогічним чином були одержані метилові естери 2-бензилоксикарбоніламіно-3-(толіл-4-сульфініл)-2-трифторометилмасляної кислоти **23**, які в подальшому використовувались для синтезу фторовмісних естерів амінокислот, хлороамінів та азиридинів [9-10]. Подібну методологію застосовують і при одержанні оптично активних фторовмісних 2-(*N*-*n*-метоксифеніл)амінопропіл(*n*-толіл)сульфоксидів [11] (схема 5).

Взаємодія діетилдифторометилфосфату **24** з енантіомерно чистими сульфінімінами **25** при

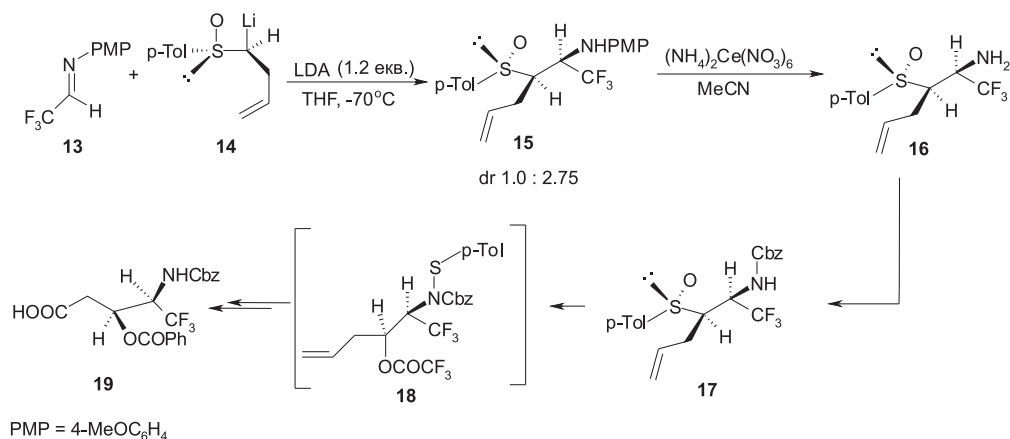


Схема 3

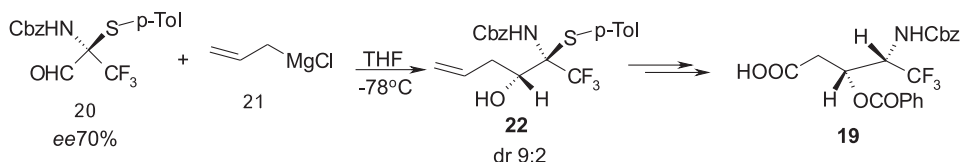


Схема 4

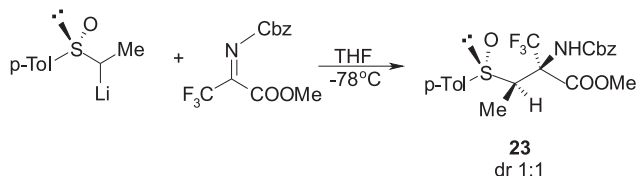


Схема 5

-78°C в THF в присутності LDA приводить до діастереомерної суміші N-сульфініл- α,α -дифторо- β -фосфонатів **26**. Цікавим є той факт, що при проведенні реакції в діетиловому етері діастереоселективність реакції зменшувалася до 70%, а кінцеві продукти виділити взагалі не вдалося. Додавання CeCl_3 до реакційної суміші підвищує діастереоселективність процесу до 92%. Після хроматографічного розділення сполуку **26** використовували для синтезу дифторофосфонамідних кислот **27**, **28** та натрієвої солі дифторофосфонамідної кислоти **29** [12] (схема 6).

Стереоселективна взаємодія фенілсульфонілфторометану **30** з (*R*)-*N*-трет-бутилсульфінілкетімінами **31** в присутності сильних органічних основ приводить до утворення сульфініламідів **32** з високими виходами та діастереоселективністю [13] (схема 7).

Реакції хіральних сульфінімінів **33** з реактивами Грин'єра, як правило, перебігають при низьких температурах і дають відповідні діастереомери **34** з виходами 52-70%. Після хроматографічного розділення оптично чисті зразки використовували для синтезу хіральних амінокислот: S- α -трифторометиллейцину **36**, S- α -трифторометилбутирину **37**, S- α -трифторометилаланіну **38** та S- α -трифторометилваліну **39** [14, 15] (схема 8).

Пізніше автори вищевказаних праць вивчили взаємодію сульфініміну **40** з етилмагнійбромідом, і була отримана суміш хіральних сульфінамідів **41**, які розділяли методом колонкової хроматографії. Переважаючий діастереомер в подальшому використовувався для синтезу фторовмісних естерів амінокислот **43-47** [16] (схема 9).

В реакції ахіральних субстратів **48** з алкілцинкобромідом **49** були отримані аміноестери **50**, які при дії металокомплексного каталізатора Грабса [(*IMes*)(PCy_3) Cl_2 Ru=CHPh] **51** [17, 18] в киплячому дихлороетані утворюють циклічні α -аміноестери **52** та **53** [19-21] (схема 10).

Авторами [20] було встановлено, що приєднання алілцинкоброміду **54** до іміноестеру **55** при -78°C в присутності 1 екв. хірального бісоксазо-

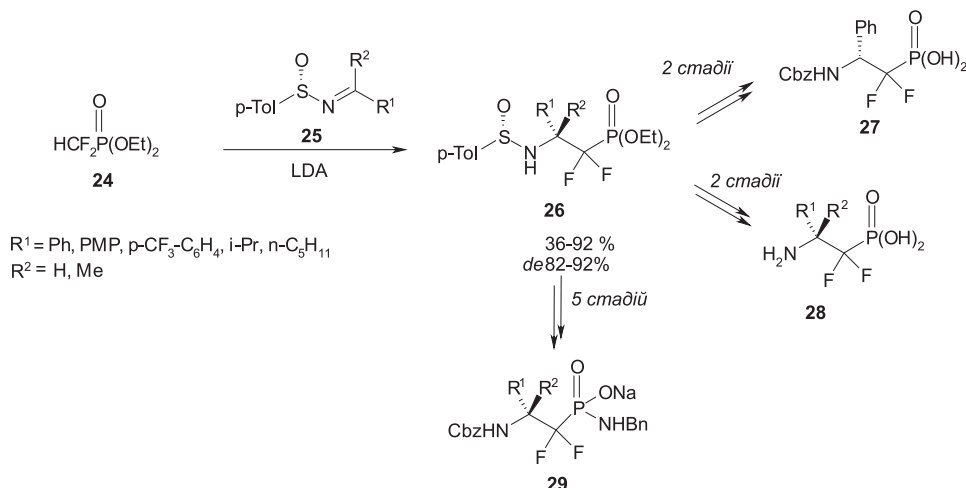


Схема 6

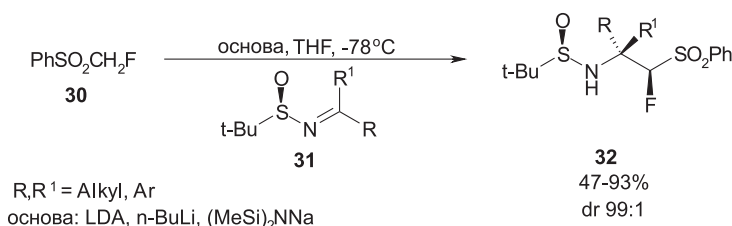


Схема 7

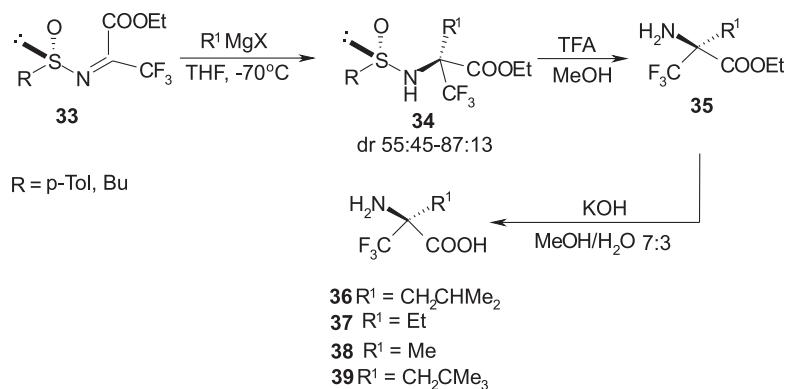


Схема 8

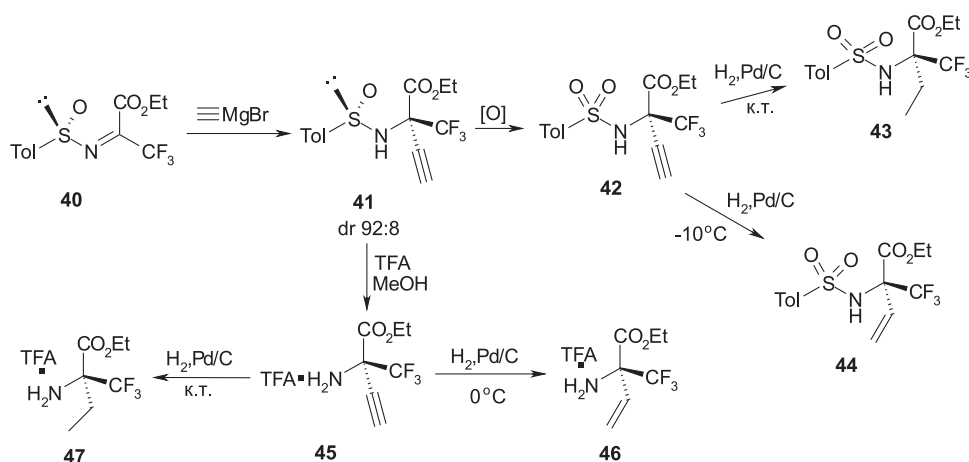


Схема 9

ліну **56** приводить до дієну **57** з 50%-вим енантіомерним надлишком, але з виходом всього 20%. При використанні в ролі асиметричних каталізаторів хіральних амінів [(-)-спартеїн, (-)-цинхоні-

дин, (-)-хінін] енантіоселективність процесу значно знижувалась [21] (схема 11).

При взаємодії іміну **58** або оксазолідину **60** з надлишком алілтриметилсилану в присутності

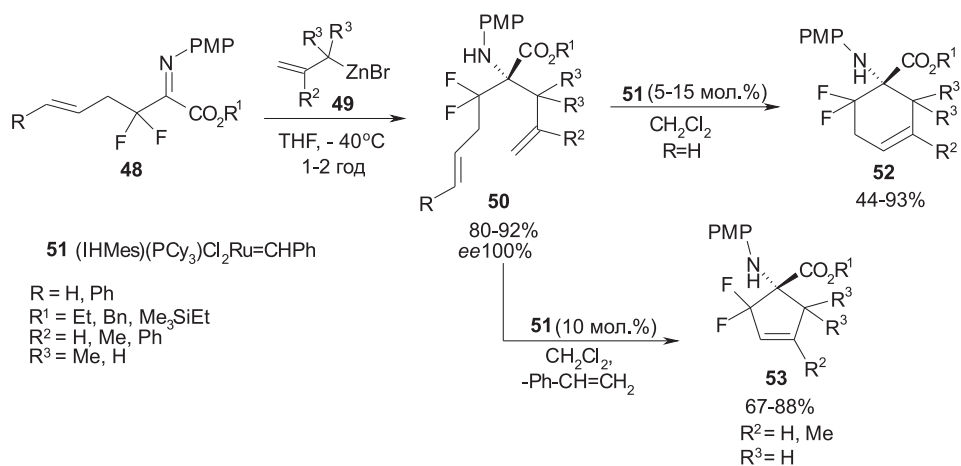


Схема 10

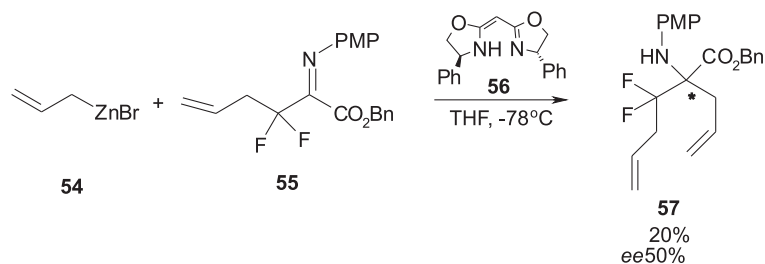


Схема 11

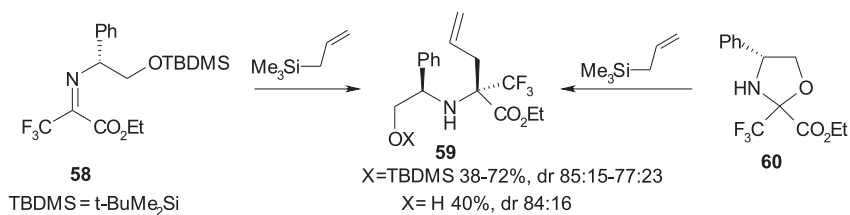


Схема 12

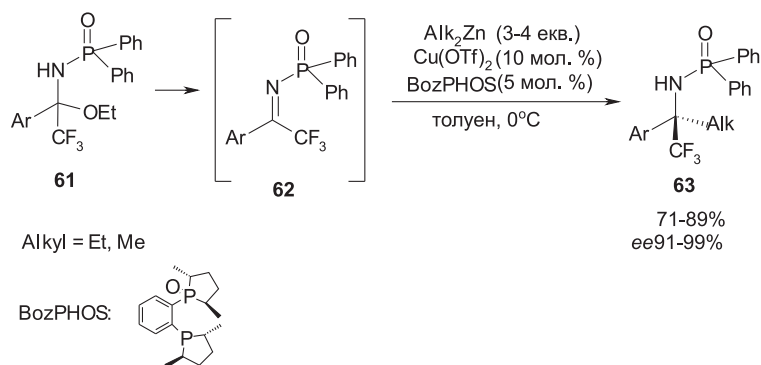


Схема 13

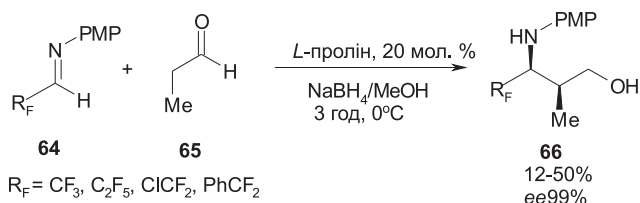


Схема 14

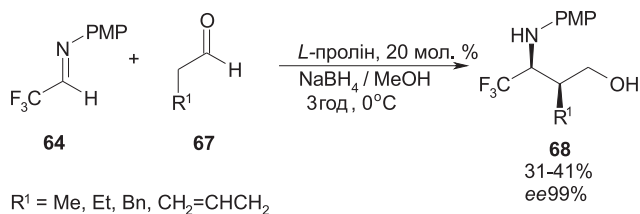


Схема 15

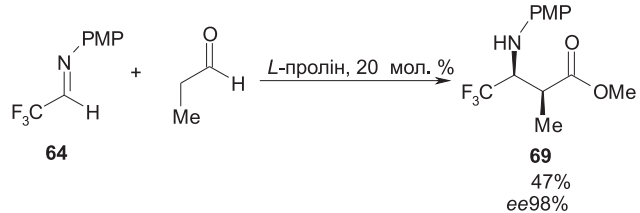


Схема 16

кислот Льюїса (TiCl₄, BF₃·Et₂O) були отримані хіральні аміноестери **59** [22-25] (схема 12).

Реакцією імінів **62**, генерованих *in situ* із геміаміналів **61**, з цинкорганічними сполуками в присутності комплексного каталізатора [трифлату міді – BozPHOS] отримані з високими виходами та енантіомерною чистотою трифторометилівмісні N-фосфорильовані аміни **63** [26] (схема 13).

1.1.2. Реакція Манніха

Широке застосування в асиметричному синтезі α-CF₃-вмісних амінів знайшла реакція Манніха, в якій формування хірального центру при взаємодії CF₃-вмісних альдімінів з аліфатичними альдегідами здійснюється, як правило, за допомогою оптично активних органічних каталізаторів.

При дослідженні умов перебігу реакції Манніха [27-30] альдімінів **64** з аліфатичними альдегідами **65** було встановлено, що при використанні в ролі каталізатора L-проліну досягається 12-50%-ний вихід аміноспирту **66**, причому збільшення кількості каталізатора до еквімолярної практично не впливає на вихід продукту [31] (схема 14).

При використанні в реакції альдегідів **67** після відновлення реакційної суміші борогідридом натрію були одержані відповідні аміноспирти **68** із співвідношенням *син/анти* 24:1 та високою енантіомерною чистотою [31] (схема 15).

У свою чергу, при конденсації іміну **64** з пропаналем була отримана суміш діастереомерів (97:3) β-аміноестеру **69**, з якої після хроматографічного розділення вдалося виділити чистий *син*-діастереомер [31] (схема 16).

Реакція Манніха виявилась придатною і для отримання трифторометилівмісних β-амінокислот **73** із хірального субстрату **70** в присутності каталітичної системи TiCl(OPr-*i*)₃-LDA, яка одночасно впливає і на швидкість реакції і забезпечує високий ступінь стереоконтролю при отриманні проміжної сполуки **71** [32] (схема 17).

Аналогічно при взаємодії N-бензілоксикарбоніліміну **74** з (α-бензил-окси)ацетилоксазолідин-2-оном **75** у присутності TiCl₄ отримана діастереомерна суміш естерів **76** [33] (схема 18).

Авторам статті [34] вдалося здійснити перший асиметричний синтез β-аміно-β-поліфтороалкілкетонів **78** взаємодією N-(*n*-метокси)іміну полі-

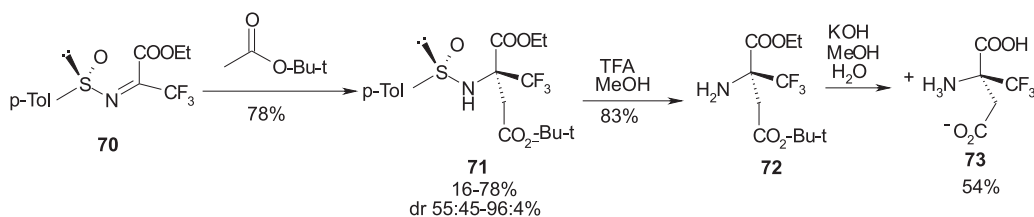


Схема 17

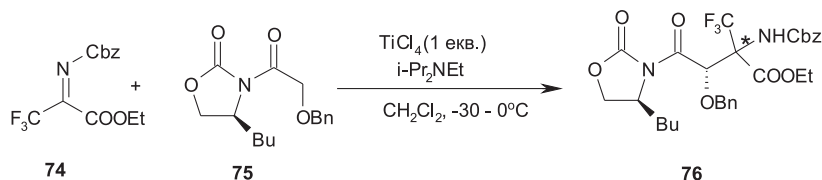


Схема 18

фтороалкілальдегіду **77** з ацетоном у присутності хірального органічного каталізатора – *L*-проліну. Слід зазначити, що ця реакція Манніха перебігає протягом 1 доби при кімнатній температурі в ацетоні або у суміші ДМСО-ацетон (схема 19).

Взаємодія відносно легко доступних арилтрифторометилкетімінів **79** з ацетоном при кімнатній температурі в присутності 10%-ної кількості *L*-проліну в ДМСО приводить до утворення β-амінокетонів **80** з виходами 75-86% та енантіомерним надлишком 74-92% [35] (схема 20).

1.1.3. Стереоселективне аміноалкілювання за Фріделем-Крафтсом

Нещодавно встановлено, що аміноалкілювання імінами **81** піролів **82** або індолів **83** за Фріделем-Крафтсом проходить у присутності трифторометансульфо кислоти як каталізатора і приводить до естерів *N*-фенілетил-α-трифторометил-α-(*N*-гетерил)гліцину. Гідрогеноліз останніх у присутності Pd-каталізатора забезпечує відщеплення бензильної групи з утворенням естерів кислот **85** та **86**. Слід зазначити, що в індолах **83** електрофільне заміщення проходить у 3-тє положення, а у піролах **82** – у 2-ге положення гетероароматичного ядра [36] (схема 21).

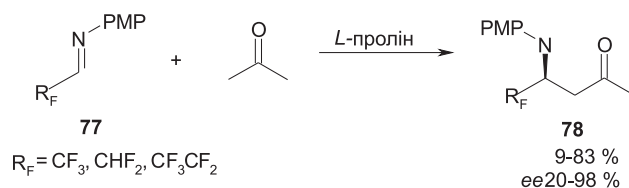


Схема 19

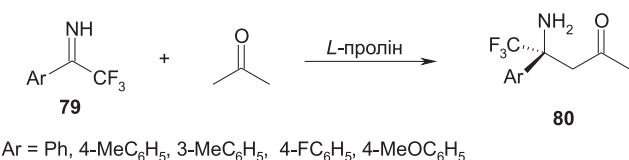


Схема 20

1.1.4. Відновлення та перегрупування фторовмісних кетімінів та оксимів

В роботі [37] описано отримання хірального *S*(+)-трифторо-1-фенілетиламіну **87** із іміну **86** через кристалізацію солі винної кислоти рацематного аміну (схема 22).

Ян Ванг та Гаррі Мошер [38] подібним чином виділили *R*(+)-енантіомер аміну **87**, одержаного відновленням оксиму **88** (схема 23).

Конденсацією кетону **88** з хіральним фенілетиламіном автори статті [39] отримали оптично

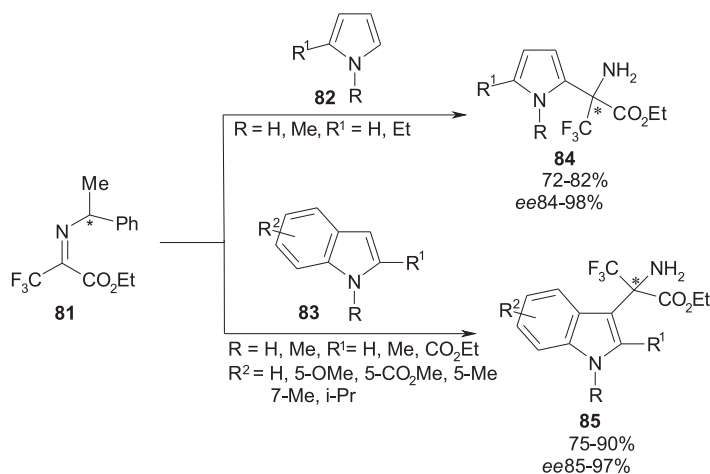


Схема 21

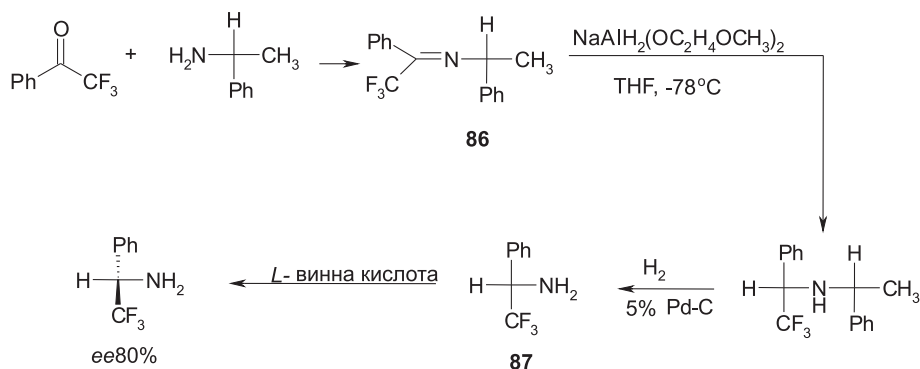


Схема 22

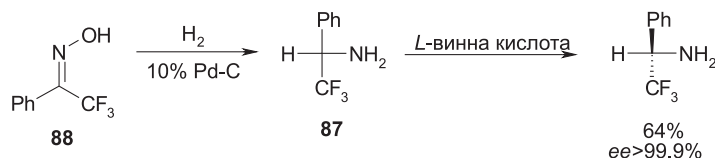


Схема 23

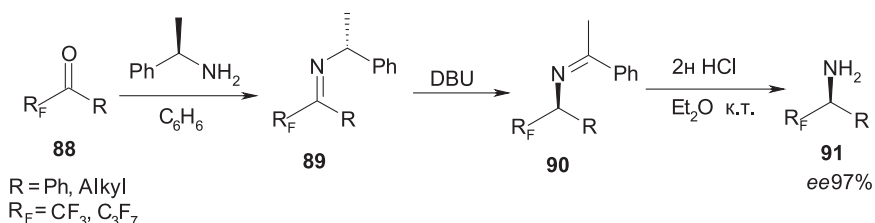


Схема 24

активні іміни **89**, які при дії DBU ізомеризуються до основ Шиффа **90**. Цей процес проходить із генеруванням нового хірального центру. В подальшому гідролізом 2н розчином соляної кислоти кетіміни **90** перетворювали до хіральних амінів **91** з високим енантіомерним надлишком (схема 24).

Вітчизняні дослідники [40-42] запропонували новий підхід до асиметричного синтезу α -трифторометил- α -амінофосфорильних похідних **94**, в основу якого покладена асиметрична індукція, викликана 1,3-протонними зсувами в фосфорильованих 2-азаалільних системах **92**. Встановлено, що перенос протона в імідоїлфосфонатах є стереоселективним і приводить до енантіомерно збагачених 1-трифторометиламінофосфонатів **93** та **94** (схема 25).

Подальшим розвитком цього вельми цікавого і перспективного напрямку стала розробка нового оригінального методу каталітичного енантіоселективного відновлення трифторометил-амінофосфонатів **94** з використанням у ролі відновника катехолборану, а каталізатора – хіральних оксазолідинів [43]. Сполуки **94** з високими виходами були перетворені на відповідні біологічно привабливі амінофосфонові кислоти **96** (схема 26).

1.1.5. Реакція Штреккера

Діастереомерно чисті α -трифторометил- α -амінонітрили **99**, отримані з хіральних кетімінів **97** або оксазолідинів **98**, є важливими синтез-блоками для різноманітних α -трифторометил-аміносполук. На основі амінонітрилів **99** було отримано ряд хіральних сполук: амінокислот **100**, аміноспиртів **101**, діамінів **102**, амінодіолів **103** [44-47] (схема 27).

Слід зазначити, що на перебіг реакції Штреккера суттєвим чином впливає природа розчинника. Зокрема в гексані співвідношення діастереомерів **105a,б**, отриманих з іміну **104** ($R = \text{Ph}$), сягає 99:1, а в диметилформаміді – 1:6. Окрім цього, в гексані домінуючим продуктом є (S, R_s), а в ДМФА – (R, R_s)-ізомер [48] (схема 28).

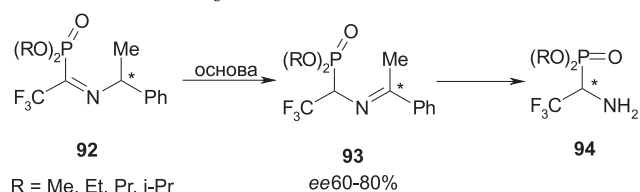


Схема 25

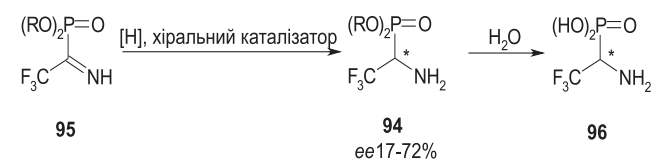


Схема 26

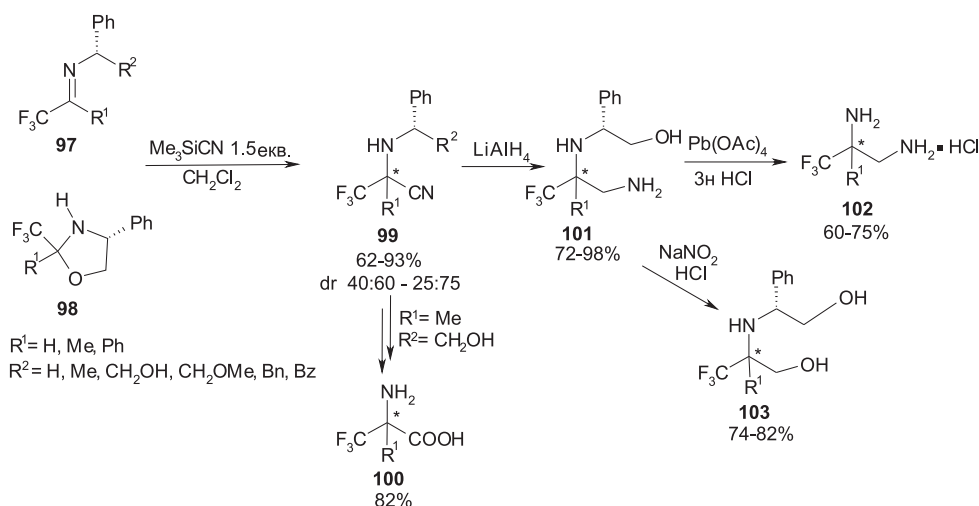


Схема 27

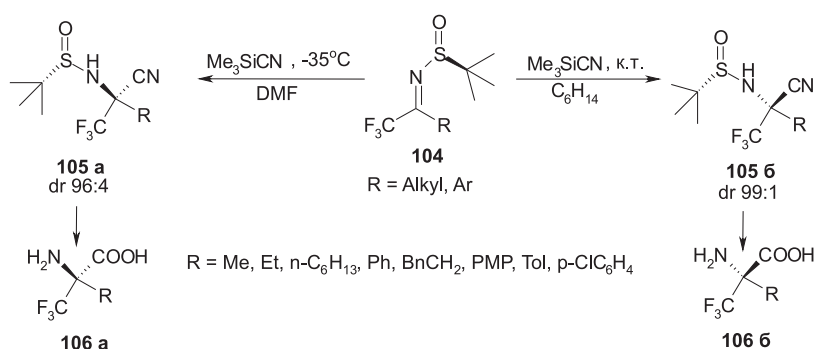


Схема 28

1.1.6. Реакції за участю хіральних перфторо-алкіленаміносультфоксидів

Відновлення хіральних CF_3 -вмісних енамів **107** було використано для отримання β -аміносультфоксидів **108**, які виявились зручними реагентами для отримання фторовмісного аміноспирту **109**, ацетилсультфініаміду **110** та β -амі-

носпиртів **111**. Ключовою стадією цих перетворень є перегрупування Пумерера під дією трифторооцтового ангідриду [49-52] (схема 29).

Дуже цікавою є реакція ацилювання хіральних β -сультфініленімінів **112** ангідридом трифторооцтової кислоти, яка в м'яких умовах дозволяє отримувати трифторометилкетіміни **113**. Найоче-

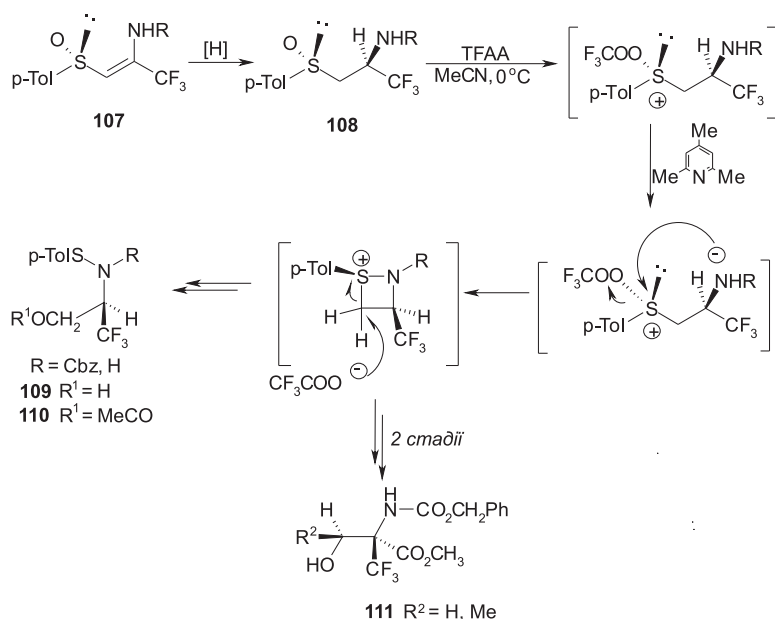


Схема 29

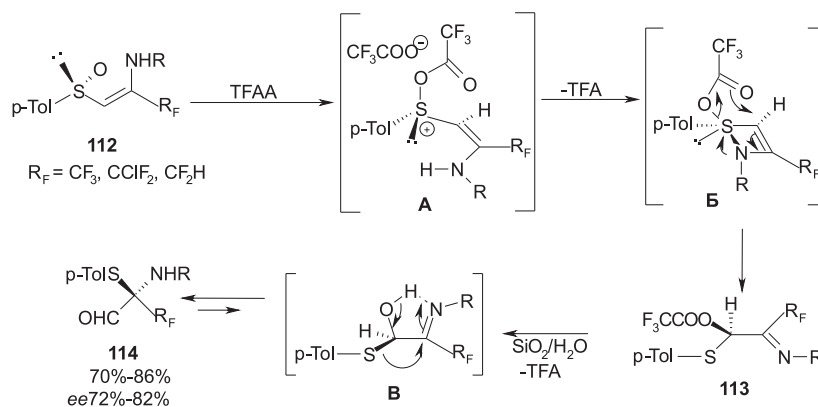


Схема 30

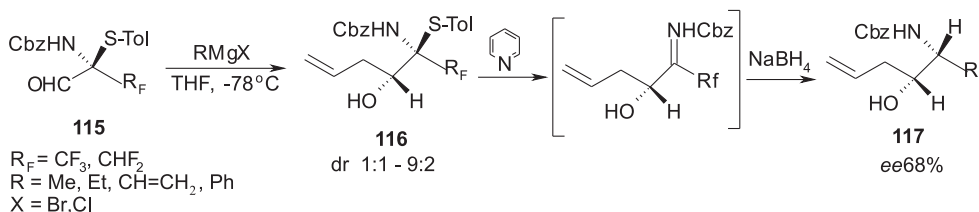


Схема 31

видніше, що вона здійснюється через стадію трифтороацетооксисульфонієвої солі **A**, яка легко перетворюється на сульфуран **B**. Останній, за схемою реакції Пумерера, дає цільову сполуку **113**. При її хроматографуванні на силікагелі відщеплюється трифторооцтова кислота, а імін **B** перетворюється на α -поліфтороалкіл-*N,S*-кетенацеталь **114** [53-58] (схема 30).

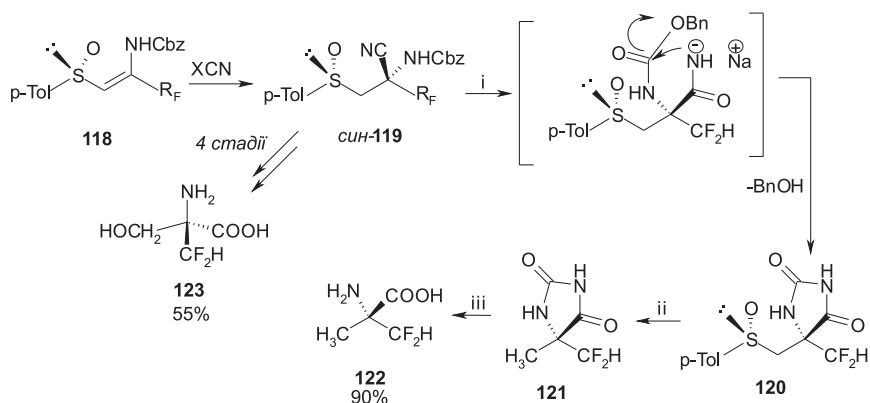
Фторовмісні форміл-*N,S*-кеталі **115** були використані як попередники при синтезі інших хіральних сполук. Їх реакцією з реактивами Гриньяра отримані діастереомери **116** з виходами 85-94%. Слід зазначити, що при використанні метил- або арилмагнійбромідів, як правило, утворюється продукт *анти*-конфігурації, тобто спостерігається так званий «хелатний контроль», а при застосуванні *AllylMgCl* – продукт *син*-конфігурації з однаковим співвідношенням діастереомерів. Подальша обробка сполуки **116** піридином

супроводжується десульфуризацією з утворенням β -аміноспиртів типу **117** [53, 54] (схема 31).

Гідроціанування хіральних трифторо-, дифторо- та хлородифторо-*N*-бензілоксикарбоніл- β -сульфініленамінів **118** приводить до діастереомерної суміші α -амінонітрилів **119**, яку розділяли колонковою хроматографією. Низкою послідовних реакцій один із діастереомерів був перетворений на хіральні амінокислоти **122** та **123** [59] (схема 32).

1.2. Реакції за участю α -перфтороалкіл-вмісних оксазолідинів

Силілові етери дифтороенолів **124**, які *in situ* утворюються при взаємодії ацилсиланів з трифторометилтриметилсиланом, реагують із хіральним *R*-фенілгліцином **125** у присутності каталітичної кількості *n*-толуенсульфонат піридину (PPTS) і дають 2-дифторометил-оксазоліни **126** з виходами 92-95% та високою енантіомерною



i) KOH, MeOH/H₂O 1:1, к.т., 4 доби (65%); ii) Ni-Ренея, EtOH, 60°C, 5 діб (72%); iii) а: Ba(OH)₂·8H₂O, H₂O, кип'ятіння 24 год; б: 1н HCl; в: DOWEX 50W (90%).

Схема 32

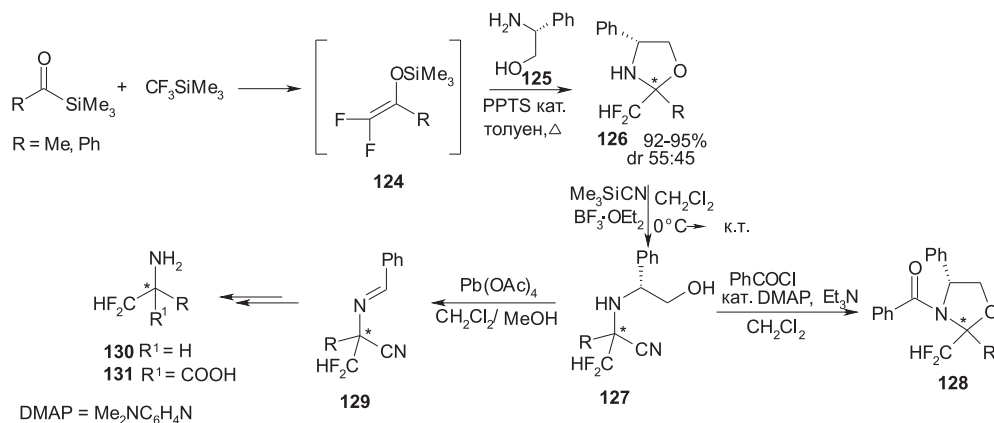


Схема 33

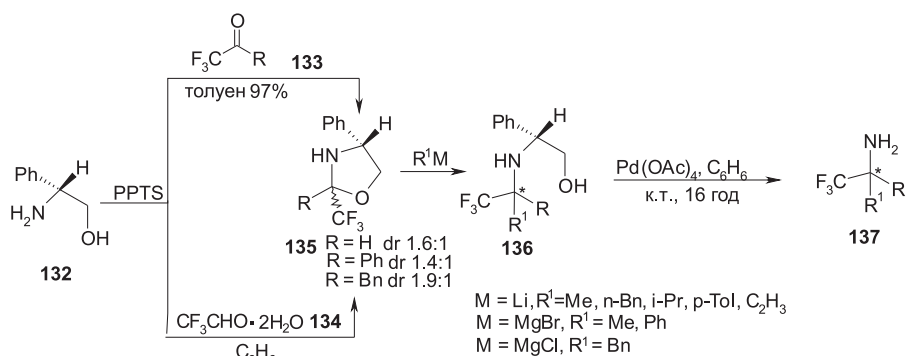


Схема 34

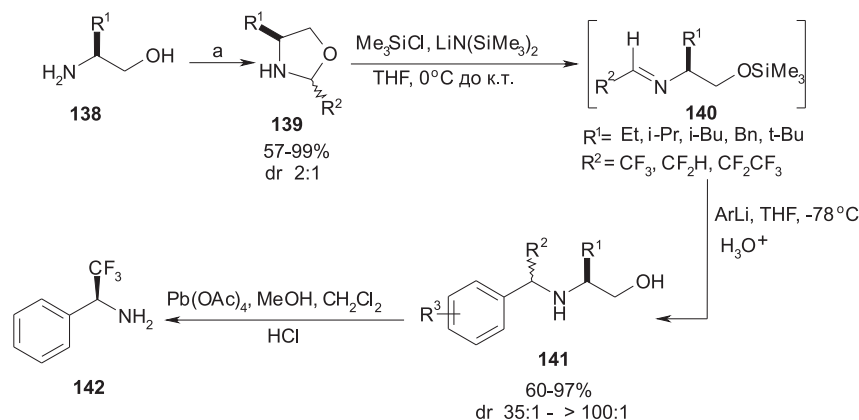
чистотою. Сполуки **126** виявились унікальними будівельними блоками для синтезу фторовмісних оптично активних ціаноаміноспиртів **127**, похідних оксазолідинів **128**, амінів **130** та амінокислот **131** [60] (схема 33).

Взаємодією хірального R-фенілгліцинолу **132** з 2,2,2-трифтороацетофеноном **133** або дигідратом трифтороацетальдегіду **134** вдалося отримати діастереомерну суміш 2-трифторометил-1,3-оксазолідинонів **135**, яка була розділена за допомогою колонкової хроматографії. При дії на надлишковий діастереомер реагентів Гриньяра були одержані аміноспирти **136**, що утворюють

вільні аміни **137** при дії тетраацетату свинцю [2-4] (схема 34).

При нагріванні хіральних аміноспиртів **138** з відповідними поліфторованими ацетальми альдегідів або гідратом фторалю в толуені в умовах азеотропної відгонки були синтезовані оксазолідини **139**, із яких через стадію іміну **140** були отримані аміноспирти **141** та S(+)-2,2,2-трифторо-1-фенілетиламін **142** [61, 62] (схема 35).

Взаємодія трифторометиліновмісного оксазолідину **143** з ацеталем етил(*трет*-бутилдиметилсиліл)кетену була використана для синтезу естеру амінокислоти **144** [63] (схема 36).



a) $F_3CC(OMe)OH$, $F_3CF_2(OH)_2$, $F_3CHC(OH)OEt$, PPTS, толуен.

Схема 35

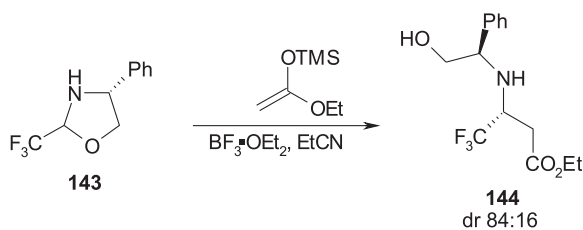
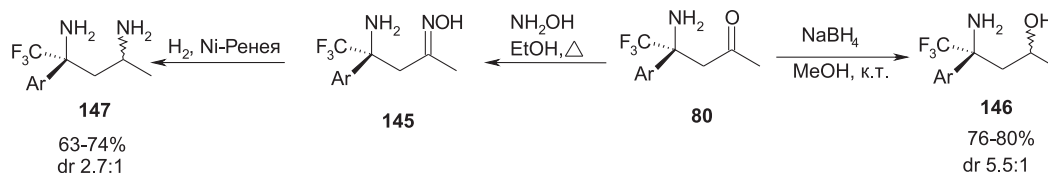


Схема 36



Ar = Ph (a), 4-MeC₆H₅ (б), 4-FC₆H₅ (в), 4-MeOC₆H₅ (г).

Схема 37

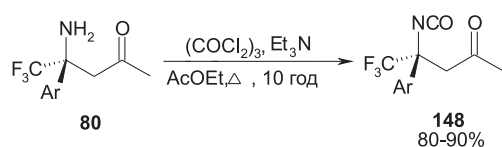


Схема 38

1.3. Модифікація оптично активних фторовмісних амінів та їх похідних

Нещодавно було показано, що оптично активні фторовмісні β-амінокетони **80** та їх оксими **145** є зручними вихідними сполуками для отримання хіральних 1,3-аміноспиртів **146** та 1,3-діамінів **147** [64] (схема 37).

Хіральні трифторометилувмісні ізоціанатокетони **148** вдалося отримати взаємодією β-амінокетонів **80** з трифосгеном в етилацетаті в присутності триетиламіну як каталізатора [65] (схема 38).

Карбамати **150**, отримані із кислоти **149**, були послідовно перетворені на аміноспирти **151**, окисненням гідроксильної групи яких були синтезовані амінокарбонові кислоти **152** [66, 67] (схема 39).

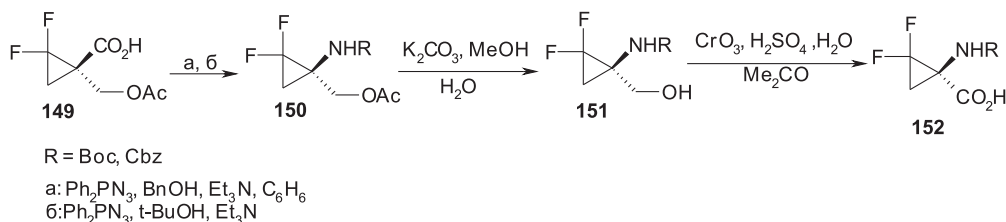


Схема 39

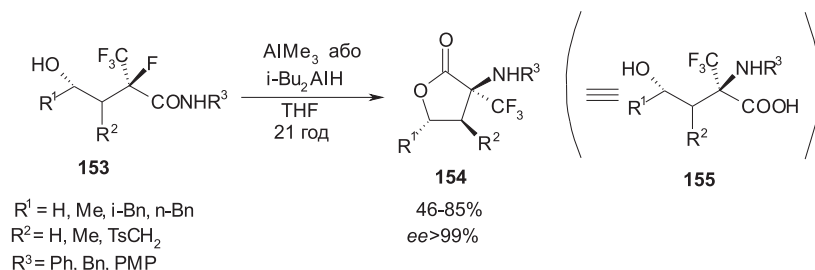


Схема 40

Реакцією γ-гідрокси-α-фторо-α-трифторометилкарбоксамідів **153** з алюміній-органічними реагентами були отримані α-трифторометил-α-амінолактони **154**, які можна розглядати як синтетичні аналоги γ-гідрокси-α-трифторометил-α-амінокислот **155** [68-70] (схема 40).

Конденсацією *O*-метилгідроген-2-(трифторометил)аспартату **156** з 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-D-глікопіраносиламіном **157** у присутності дициклогексилкарбодіміду (ДЦК) вперше були отримані *N*-глікозидні 2-(трифторометил)амінокислоти (*S*)- та (*R*)-конфігурацій **158** з виходом 61% і однаковим співвідношенням діастереомерів [71] (схема 41).

1.4. Ферментативні процеси

Серед наявних методів отримання оптично чистих фторовмісних амінокислот особливе місце займають ферментативні методи, істотною перевагою яких у порівнянні з синтетичними є перебіг реакції з високою селективністю в порівняно м'яких умовах.

Наочним прикладом ферментативної реакції є гідроліз *N*-трифтороацетилпохідної аланіну з

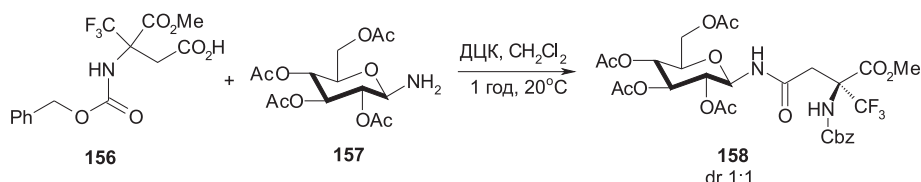


Схема 41

використанням аміноацилаз нирок тварин, що дозволило отримати оптичні ізомери 2-трифторометилаланіну **159** з високою енантіомерною чистотою [72] (схема 42).

R(+)-3,3-Трифторометил-2-метилаланін **161** та 3,3-трифторо-2-аміно-2-метилпропанамід **162** отримують при дії на рацемічний амід **160** термостійких стереоспецифічних амідаз *Klebsiella oxytoca*, *Mycobacterium neoaurum*, *Ochrobactrum anthropi*. Сполуки **161** та **162** утворюються з виходами 42-45% і 50-53% та енантіомерним надлишком 67,9-96% і > 98% відповідно [73, 74] (схема 43).

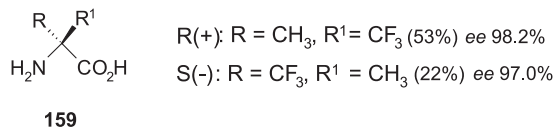


Схема 42

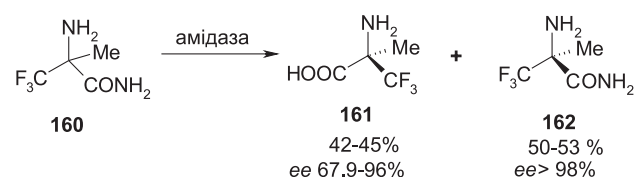


Схема 43

2. Хіральні гетероциклічні азотовмісні α-поліфтороалкільні сполуки

2.1. Стереоселективне приєднання до C=N та C=C зв'язків гетероциклічних систем

Стереоселективне приєднання C-нуклеофілних реагентів до C=N зв'язку 1,3-азинів із α-CF₃-групою знайшло застосування в ролі потужного інструмента синтезу відповідних хіральних похідних. Особливо яскраво ця синтетична методологія була продемонстрована на прикладі 3,4-дигідрокіназолінів. Зокрема, сполука **166**, яка є ефективним інгібітором оборотної транскриптази ВІЛ (DPC 931), була синтезована з виходом 85% та оптичною чистотою > 88% приєднанням алкінілмагнійхлориду до 5-трифторометилхіназолону **164** [75-81] (схема 44).

Для синтезу аналога сполуки **166** – 5,5-дифторохіназолону **169** було використано енантіоселективне приєднання до його ненасиченого попередника **167** циклопропілацетиламиду лі-

тію в присутності хірального каталізатора **168** [82, 83] (схема 45).

Асиметричне алкінілювання C=N зв'язку хіназолону **170** циклопропілацетиленом, яке здійснюється в присутності солей цинку [Zn(OTf)₂], триетиламіну та хіральних аміноспиртів приводить до сполук **171** [84] (схема 46).

Хіральні трифторометилвмісні дигідрокіназоліни **173** були синтезовані за допомогою органокаталітичної реакції Манніха з хіназолінів **172** [85] (схема 47).

Відновлення C=C зв'язку трифторометил-1,4-оксазепінону **174** за допомогою NaBH₃CN дозволяє здійснити практично кількісну його конверсію до сполуки **175** із вмістом основного діастереомера 95-97%. Подальша переестерифікація та гідроліз вказаного діастереомера є зручним варіантом синтезу 3-аміно-4,4,4-трифторобутанової кислоти **176** [86] (схема 48).

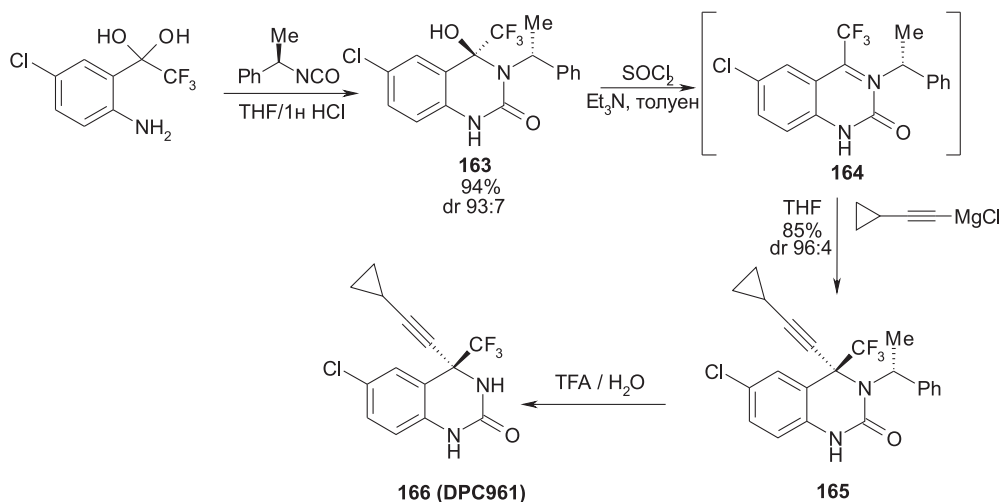


Схема 44

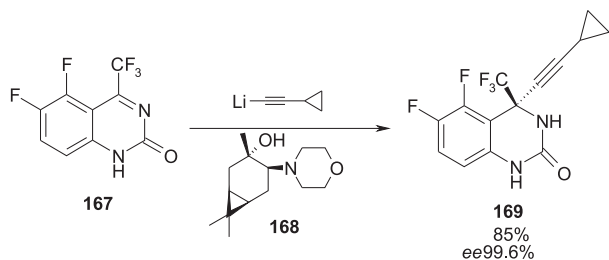


Схема 45

2.2. Внутрішньомолекулярні циклізації хіральних CF₃-вмісних сполук

Для синтезу похідних ізохінолону з CF₃-групою в α-положенні автори [87] запропонували внутрішньомолекулярну реакцію Пікте-Шпенглера [84]. При обробці β-іміносουλфоксиду **177** трифторооцтовою кислотою одержували 1-трифторометил-1-сульфінілтетрагідроізохінолін **178**

у співвідношенні діастереомерів 6:1, які розділяли флеш-хроматографією. Подальше N-метилування надлишкового діастереоізомера (**1S,R**) приводило до сполуки **179**, гідрогеноліз якої був використаний для виділення енантімерно чистого ізохіноліну **180**. Ряд інших перетворень діастереомера **179** виявився продуктивним для одержання альдегиду **182**, спирту **183** та естерів **184** (схема 49).

Аміноестери **59** були перетворені на морфолінони **185** і після хроматографічного розділення використовувались для синтезу оптично активних фторовмісних похідних гліцину **186**, норваліну **187**, проліну **188**, дигідроксипроліну **189** та піроглутамінової кислоти **190** [22-25] (схема 50).

Оптично активні аміноспирти **192**, які легко отримують із хіральних оксиранів **191**, при взаємодії з трифенілдихлорофосфором були пере-

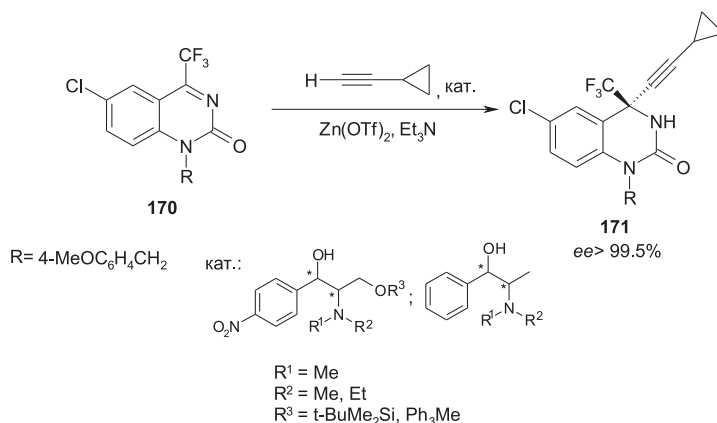


Схема 46

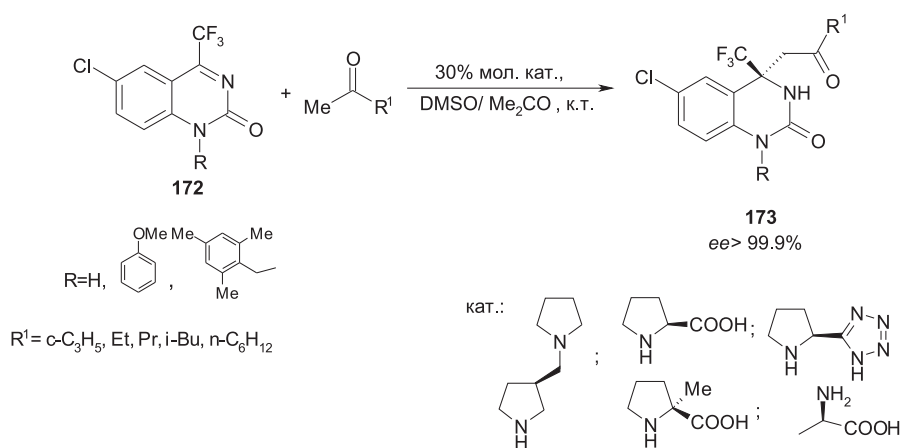


Схема 47

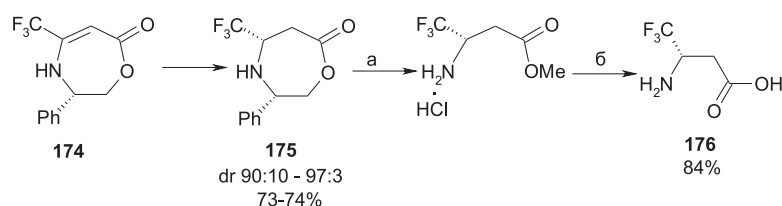


Схема 48

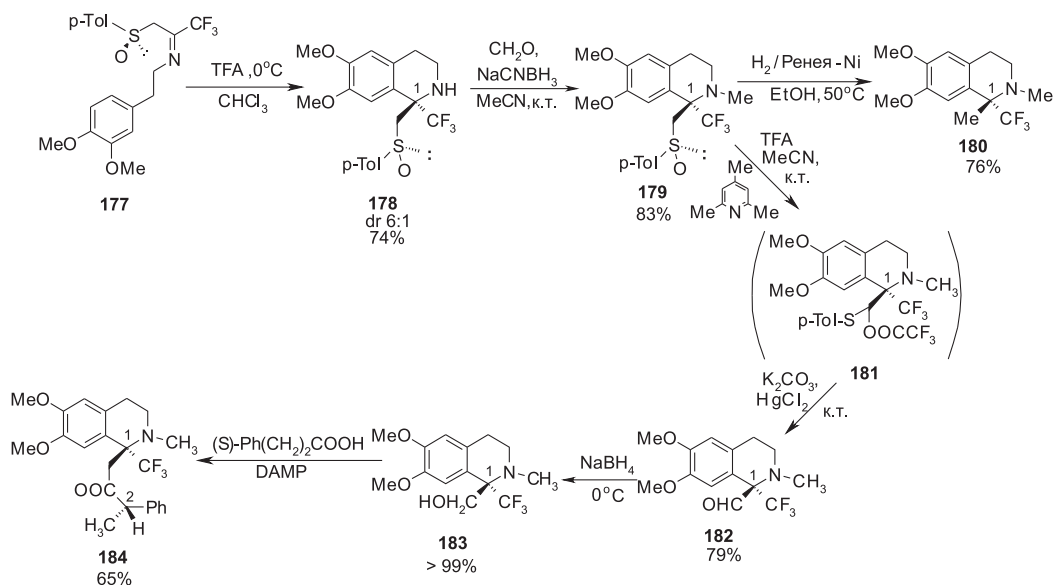


Схема 49

творені на 2-трифторометилазиридины **193** з практично 100%-вою оптичною чистотою. N-Тозилзаміщена похідна була синтезована обробкою N-тозиламіноспирту **192** гідридом натрію [89-91] (схема 51).

Літійування азиридинів **193** перебігає стереоселективно і приводить до N-заміщених похідних **194**, які у подальшому були використані у синтезі хіральных спиртів **195** [89] (схема 52).

У роботі [92] описана взаємодія оптично чистого N-[(2,2-дибромо-1-метилциклопропіл)метил]-2,2,2-трифторо-N-(1-фенілетил)ацетаміду **196** з метиллітієм, яка приводить до утворення хіральною піролідину **197** з високим виходом (схема 53).

Автори наведеної вище праці встановили, що сполука **198**, яка не містить метильної групи в бензильному фрагменті, реагує з метиллітієм не селективно, внаслідок чого окрім піролідину **199**

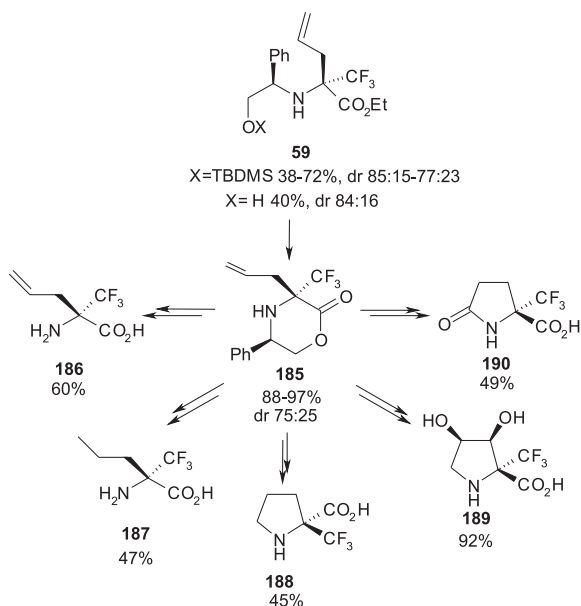


Схема 50

утворюються побічні продукти **200** та **201** [93] (схема 54).

Нещодавно було показано, що оптично активні трифторометилвмісні 5,6-дигідропіридин-2(1H)-они **203** з виходами 73-98% та енантіомерним надлишком 68-84% утворюються в результаті циклізації амідів арилоцтових кислот **202** при дії 5%-ного розчину NaOH в метанолі при кімнатній температурі впродовж доби [94] (схема 55).

Взаємодією S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **80** з солями ціанової та тіоціанової кислоти і різноманітними гетерокумуленами синтезовані трифторометилвмісні оптично активні 3,4-дигідропіримідинони **205**, **207**, утворення яких проходить через стадію сечовин **204**, **206**, які в подальшому зазнають циклізації в оцтовій кислоті. У той же час 1-незаміщені дигідропіримідинони та тіони **205** можуть бути одержані взаємодією амінокетонів **80** з ціанатом або тіоціанатом калію в киплячій оцтовій кислоті [65] (схема 56).

Цікавою є реакція ізоціанокетонів **148** з первинними амінами, яка приводить до суміші двох

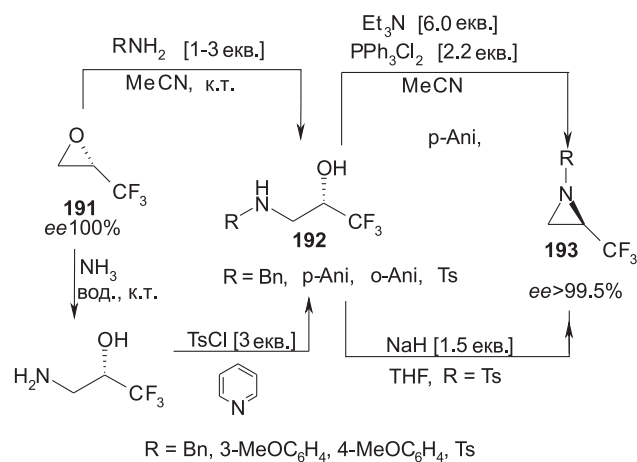


Схема 51

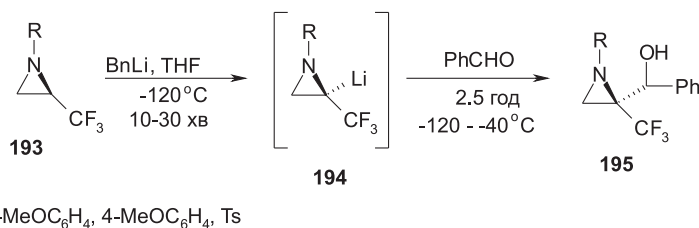


Схема 52

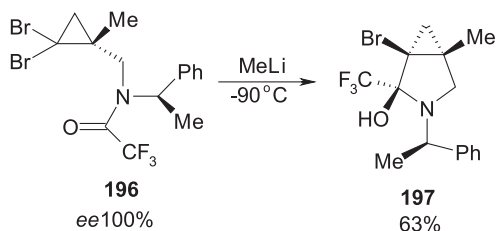


Схема 53

продуктів – 1-алкїлдїгїдропїрїмїдїнонїв **207** та оксазїнонїв **208**. Варто зазначити, що в цїй реакцїї при наявностї такої високоелектрофїльної

групи як ізоціанатна аміни реагують не тїльки з нею, а й катаїзують утворення оксазїнону [65] (схема 57).

Оптично активнї трифторометїлвміснї оксазїнонї **208** можна отримати при взаємодїї хїральнїх β-амїнокетонїв **80** з трифосгеном в етилцетатї в присутностї катаїтичної кїлькостї DBU [65] (схема 58).

Для синтезу хїральнїх трифторометїлвміснїх оксазїнїв **210** та тїазїнїв **211** вдалими виявилїсь реакцїї з пентасульфїдом та пентахлорїдом фосфору. Утворення оксазїнїв **210**, найвїрогїд-

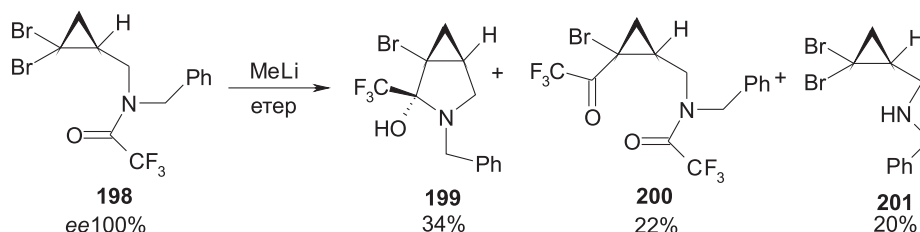


Схема 54

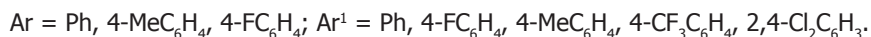
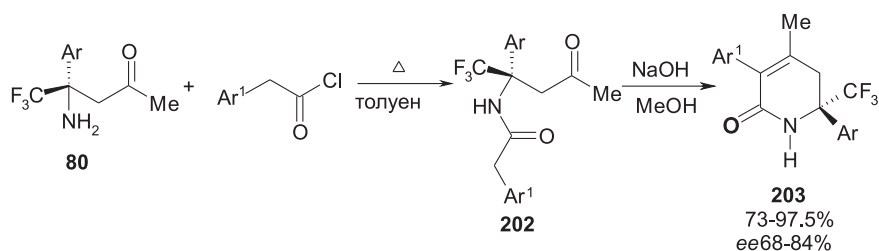


Схема 55

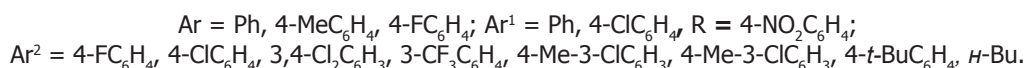
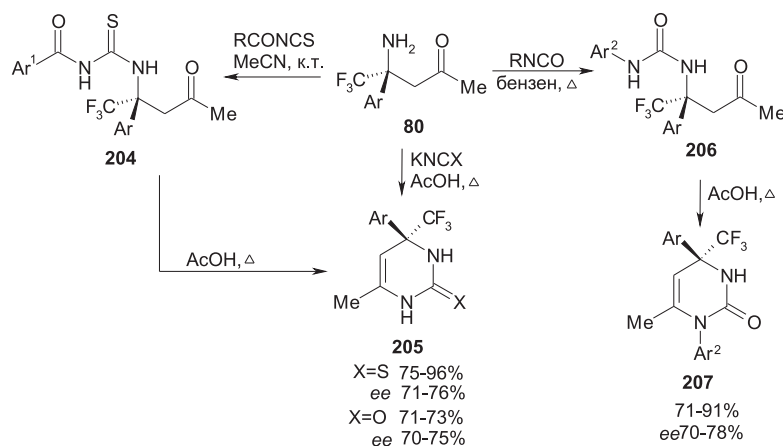


Схема 56

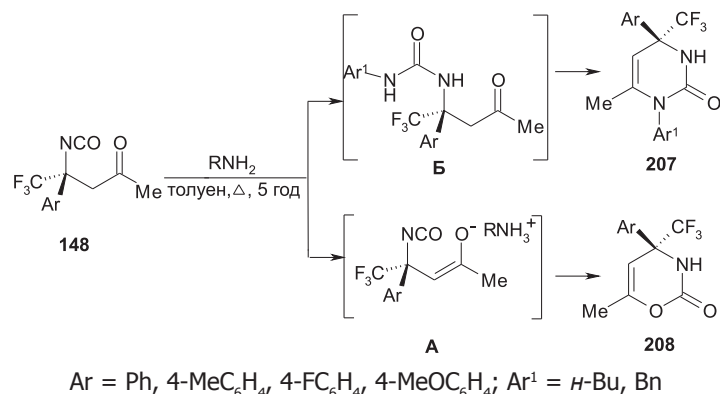


Схема 57

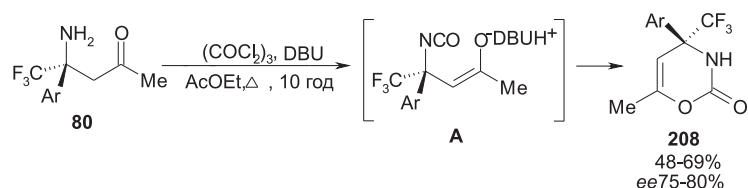


Схема 58

ніше, здійснюється через стадію імідоїлхлоридів **A**, а тіазинів **211** – включає тіонування карбонільних груп, що приводить до інтермедіату **B** з наступною термічною циклоконденсацією в циклічний проміжний продукт **B** і завершується елімінуванням сірководню [95] (схема 59).

Хіральні β-трифторометил-β-амінокетони **80** при взаємодії з 2,5-диметокситетрагідрофураном в оцтовій кислоті перетворюються на оптично активні 3*H*-піролізини **212** за схемою реакції Паа-

ля-Кнорра з утворенням проміжних β-піролокетонів **A** [96] (схема 60).

На основі хіральных 2-хлоро-*N*-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацетамідів **213** розроблено препаративну методологію синтезу похідних оптично активних трифторометилівмісних 1,4-діазепін-2-онів **216**, яка включає стадії азидування, окиснювального імінування та внутрішньомолекулярну *аза*-циклізацію за Віттігом [97] (схема 61).

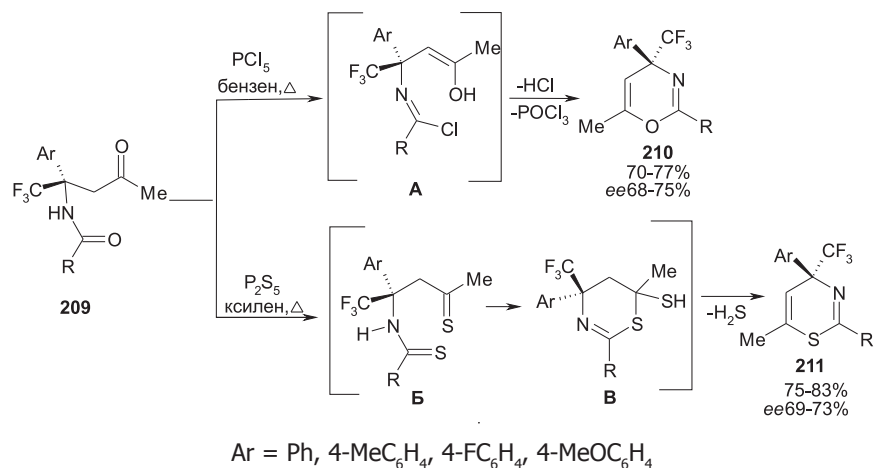


Схема 59

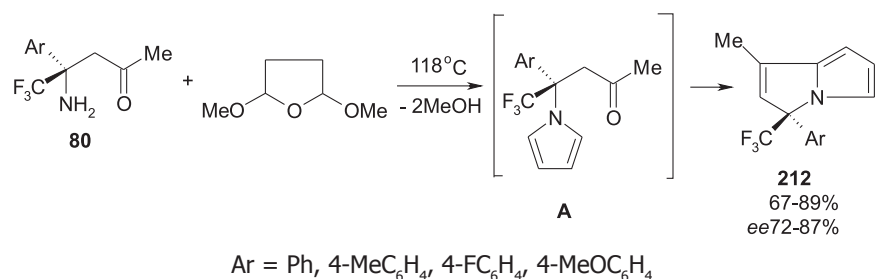


Схема 60

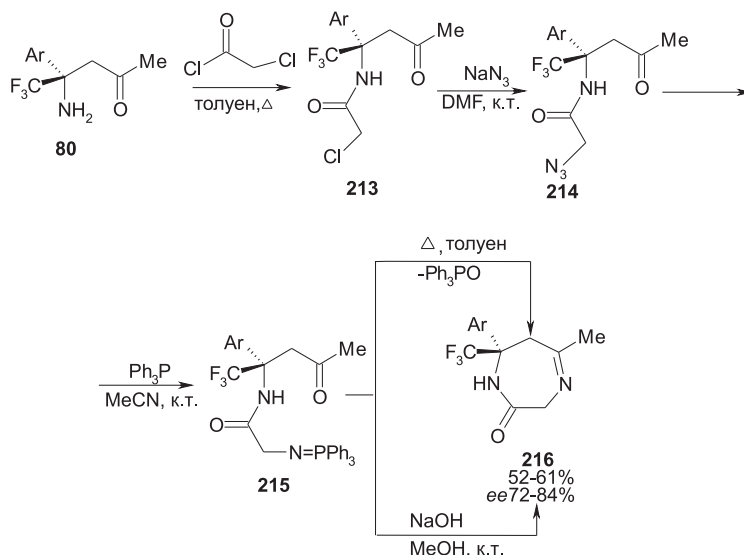


Схема 61

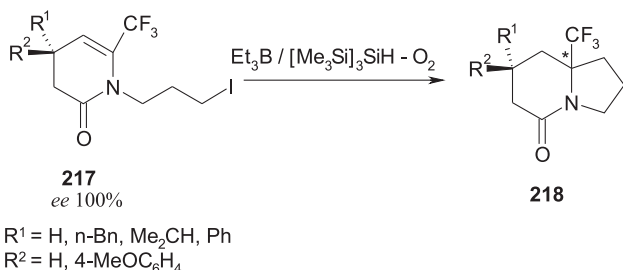


Схема 62

Внутрішньомолекулярною радикальною циклізацією *N*-йодопропілпіридинонів **217** під дією системи триетилборат – *трис*(триметилсиліл)силан – кисень при кімнатній температурі були одержані оптично активні індолізидони **218** [98] (схема 62).

1,3-Дипольне циклоприєднання (*E*)-етил 3-фтороакрилату **219** до естерів гліцину **220** в присутності органічної основи при -40°C в толуені приводить до діастереомерної суміші фторовмісних пролінів **221a** і **221b** [99] (схема 63).

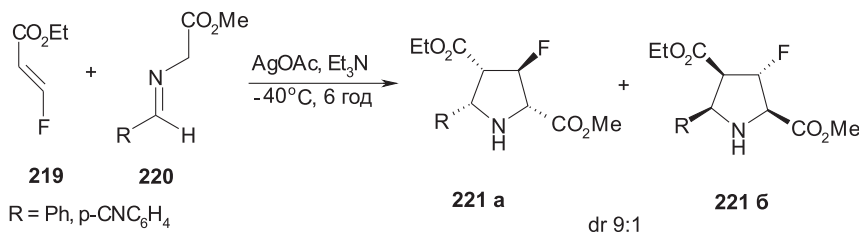


Схема 63

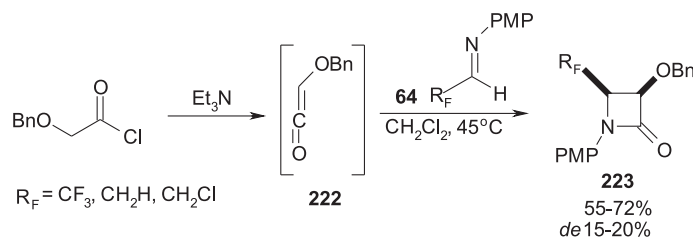


Схема 64

Кетен **222**, генерований *in situ* з бензилоксіацетилхлориду, вступає в реакцію [2+2]-циклоприєднання з іміном **64** з утворенням хіральних фторовмісних азетидинонів **223** [100] (схема 64).

При приєднанні трифторометилтриметилсилану до оптично чистого 5,6-дигідро-2*H*-1,4-оксазин-2-ону **224** утворюється хіральний оксазинол **225**, внутрішньомолекулярна електрофільна циклізація якого під дією йоду може приводити до піридооксазинону **226** двома шляхами: одностадійним з використанням мікрохвильового опромінення або двостадійним з поетапним введенням атомів йоду в молекулу [101] (схема 65).

Взаємодією гідрохлориду 5-аміно-6-(*D*-рибітиламіно)піримідин-2,4-(1*H*,3*H*)-діону **227** з перфторобутан-2,3-діоном отримана епімерна суміш фторометиллюмазінів **228**, яка була розділена методом препаративної хроматографії на окремі діастереомери [102-104] (схема 66).

Циклоконденсацією 6,6,6-трифторо-5-оксогексанової кислоти **229** з *S*(+)-фенілгліцинолом **30** у

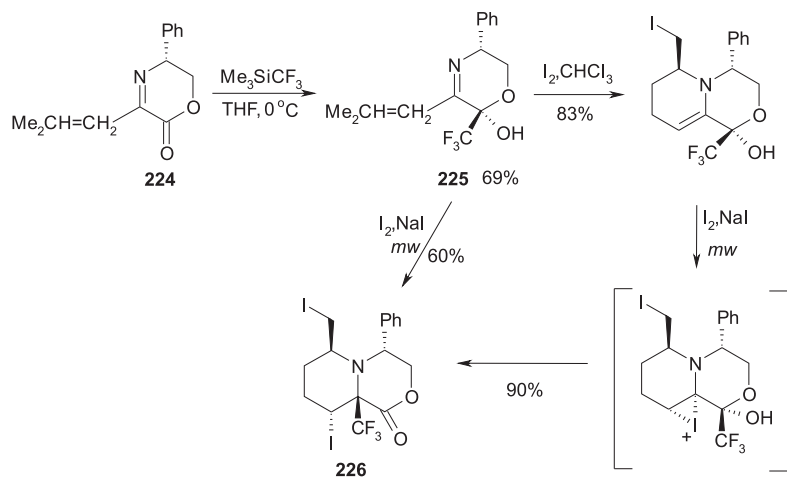


Схема 65

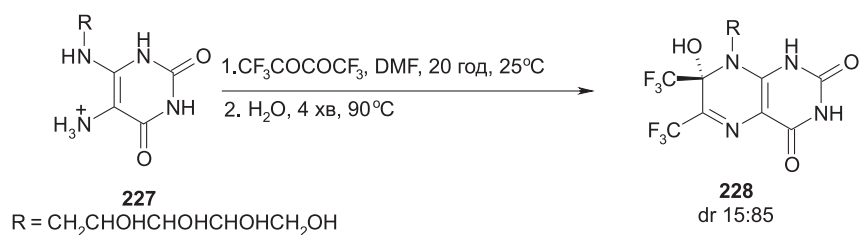


Схема 66

присутності каталітичної кількості *n*-толуенсульфоїкислоти (ПТСК) отримували хіральну похідну оксазолопіридинону **231**, обробка якої біс(триметилсиліл)амідом калію (БТМСАК) при -78°C у

присутності *N*-(5-хлоро-2-піридиніл)трифліміду приводить до трифлату **232**, а дифенілхлорофосфатом – до фосфату **235**, які в подальшому використовувались для синтезу оптично активних фто-

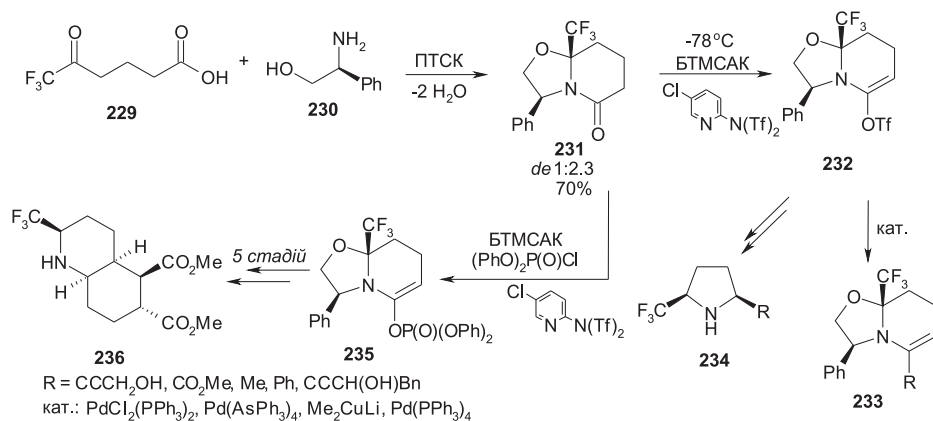


Схема 67

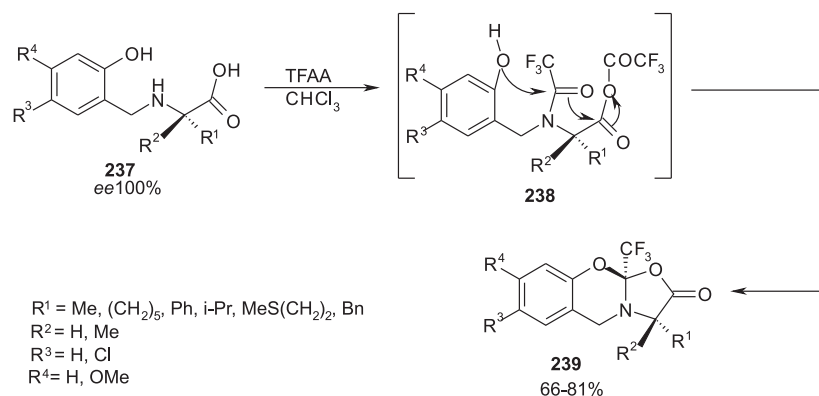


Схема 68

ровмісних оксазолопіридинів **233**, піролізинів **234** та гідрохіназоліну **236** [105-107] (схема 67).

Хіральні оксазоло-[2,3-*b*][1,3]-бензоксазин-2 (5*H*)-они **239** з високими виходами отримували дією трифторооцтового ангідриду на *N*-(2-гідроксибензил)- α -амінокислоти **237** [108] (схема 68).

Таким чином, узагальнення літературних даних, які стосуються синтезу оптично активних азотовмісних систем з α -поліфтороалкільними замісниками, свідчить, що ця область тонкого органічного синтезу на теперішній час досягла

істотних успіхів, однак значна кількість такого типу сполук, особливо біологічно активних, все ще залишається важкодоступною або ж взагалі невідомою. Тому не втрачає актуальності проблема створення ефективних енантіоселективних методів одержання їх нових представників.

Висновки

Проаналізовано, систематизовано та узагальнено матеріал із синтезу оптично активних ациклічних та гетероциклічних азотовмісних систем з α -поліфтороалкільними замісниками.

Література

1. *Fluorine-containing Amino Acid Synthesis and Properties* / Eds. V.P.Kukhar, V.A.Soloshonok. – New York: John Wiley&Sons, 1995.
2. Ishii A., Miyamoto F., Higashiyama K., Mikami K. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, №10. – P. 1199-1202.
3. Ishii A., Higashiyama K., Mikami K. // *Synlett.* – 1997. – №12. – P. 1381-1382.
4. Ishii A., Miyamoto F., Higashiyama K., Mikami K. // *Chemistry Lett.* – 1998. – №2. – P. 119-120.
5. Takahashi H., Hsieh B.C., Higashiyama K. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – Vol. 39, №8. – P. 2429-2434.
6. Bravo P., Viani F., Zanda M. et al. // *Gazz. Chim. Ital.* – 1996. – Vol. 126, №10. – P. 645-652.
7. Bravo P., Capelli S., Meille S.V. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1994. – Vol. 5, №10. – P. 2009-2018.
8. Bravo P., Corradi E., Pesenti C. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1998. – Vol. 9, №21. – P. 3731-3735.
9. Crucianelli M., Bravo P., Arnone A. et al. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, №10. – P. 2965-2971.
10. Volonterio A., Bravo P., Panzeri W. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – №19. – P. 3336-3340.
11. Bravo P., Guidetti M., Viani F. et al. // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54, №42. – P. 12789-12806.
12. Röschenhaler G.-V., Kuhar V.P., Belik M.Yu. et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, №42. – P. 9902-9910.
13. Lui J., Zhang L., Hu J. // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, №23. – P. 5377-5380.
14. Asentio A., Bravo P., Crucianelli M. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – №8. – P. 1449-1458.
15. Bravo P., Crucianelli M., Vergani B., Zanda M. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, №42. – P. 7771-7774.
16. Crucianelli M., De Angelis F., Lazzaro F. et al. // *J. Fluorine Chem.* – 2004. – Vol. 125, №4. – P. 573-577.
17. Scholl M., Ding S., Lee C.W., Grubbs R.H. // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, №6. – P. 953-956.
18. Chatterjee A.K., Grubbs R.H. // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, №11. – P. 1751-1753.
19. Fustero S., Sánchez-Roselló M., Rodrigo V. et al. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, №18. – P. 4129-4132.
20. Fustero S., Rodrigo V., Sanchez-Rosello M. et al. // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – Vol. 129, №10. – P. 943-950.
21. Nakamura M., Hirai A., Nakamura E. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – Vol. 118, №35. – P. 8489-8490.
22. Chaume G., Severen M.-C.V., Marinkovic S., Brigaund T. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, №26. – P. 6123-6126.
23. Chaume G., Severen M.-C.V., Ricard L., Brigaund T. // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – Vol. 129, №11. – P. 1104-1109.
24. Caupene C., Chaume G., Ricard L., Brigaund T. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, №1. – P. 209-212.
25. Improta R., Benzi C., Barone V. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123, №50. – P. 12568-12577.
26. Lauzon C., Charette A.B. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, №13. – P. 2743-2745.
27. Watanabe S., Cordova A., Tanaka F., Barbas C.F. // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, №25. – P. 4519-4522.
28. List B. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 122, №38. – P. 9336-9337.
29. List B., Pojarliev P., Biller W.T., Martin H.J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, №5. – P. 827-833.
30. Cordova A., Watanabe S., Tanaka F. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, №9. – P. 1866-1867.
31. Fustero S., Jimenez D., Sanz-Cervera J. et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, №16. – P. 3433-3436.
32. Lazzaro F., Crucianelli M., De Angelis F. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2004. – Vol. 15, №5. – P. 889-893.
33. Bravo P., Fuestero S., Guidetti M. et al. // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, №23. – P. 8731-8753.
34. Funabiki K., Nagamori M., Goushi S., Matsui M. // *Chem. Commun.* – 2004. – №2. – P. 1928-1929.
35. Sukach V.A., Golovach N.M., Pirozhenko V.V. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, №5. – P. 761-764.

36. Abid M., Teixeira L., Török B. // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, №5. – P. 933-935.
37. Pirkle W.H., Hauske J.R. // *J. Org. Chem.* – 1977. – Vol. 42, №14. – P. 2436-2439.
38. Wang Y., Mosher H.S. // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol. 32, №8. – P. 987-990.
39. Soloshonok V.A., Catt H.T., Ono T. // *J. Fluorine Chem.* – 2009. – Vol. 130, №5. – P. 512-515.
40. Onys'ko P.P., Kim T.V., Kiseleva E.A., Sinitsa A.D. // *Phosp., Sulfur and Silicon.* – 1990. – Vol. 49/50. – P. 73-76.
41. Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Синуца А.Д. // *ЖОХ.* – 2004. – Т. 74. – С. 1868-1873.
42. Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Синуца А.Д. // *ЖОХ.* – 1990. – Т. 60. – С. 1304-1308.
43. Rassukana Yu.V., Onys'ko P.P., Kolotylo M.V. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 288-290.
44. Lebouvier N., Laroche C., Huguenot F., Brigaund T. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, №15. – P. 2827-2830.
45. Huguenot F., Brigaund T. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, №18. – P. 7075-7078.
46. Xu Y., Doldier W. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, №7. – P. 2134-2137.
47. Koos M., Mosher H. // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, №8. – P. 1541-1546.
48. Wang H., Zhao X., Li Y., Lu L. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, №7. – P. 1379-1381.
49. Bravo P., Crucianelli M., Zanda M. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, №17. – P. 3043-3046.
50. Arnone A., Bravo P., Capelli S. et al. // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, №10. – P. 3375-3387.
51. Arnone A., Bravo P., Brucher L. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, №40. – P. 7301-7304.
52. Bravo P., Zanda M., Zappala C. // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, №33. – P. 6005-6006.
53. Volonterio A., Bravo P., Capelli S. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, №10. – P. 1847-1850.
54. Volonterio A., Vergani B., Crucianelli M., Zanda M. // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, №21. – P. 7236-7243.
55. Bjørsvik H.-R., Bravo P., Crucianelli M. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1997. – Vol. 8, №16. – P. 2817-2826.
56. Volonterio A., Bravo P., Corradi E. et al. // *J. Fluorine Chem.* – 2001. – Vol. 108, №2. – P. 245-252.
57. Volonterio A., Zanda M., Bravo P. et al. // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, №23. – P. 8031-8040.
58. Bravo P., Crucianelli M., Fronza G. et al. // *Synlett.* – 1996. – №3. – P. 249-251.
59. Bravo P., Capelli S., Meille S.V. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1996. – Vol. 7, №8. – P. 2321-2332.
60. Huguenot F., Billac A., Brigaund T., Portella P. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, №7. – P. 2564-2569.
61. Gosselin F., Roy A., O'Shea P. et al. // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, №4. – P. 641-644.
62. Monhallalati M.K., Pridgen L.N. // *Synthetic Commun.* – 1993. – Vol. 23, №14. – P. 2055-2064.
63. Huguenot F., Brigaund T. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, №5. – P. 2159-2162.
64. Sukach V.A., Golovach N.M., Pirozhenko V.V. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, №5. – P. 761-764.
65. Sukach V.A., Golovach N.M., Melnichenko N.V. et al. // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – Vol. 129, №12. – P. 1180-1186.
66. Kiriwara M., Kawasaki M., Takuwa T. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2003. – Vol. 14, №12. – P. 1753-1761.
67. Kiriwara M., Takuwa T., Kwasaki M. et al. // *Chemistry Lett.* – 1999. – №3. – P. 405-406.
68. Ogu K., Matsumoto S., Akazome M., Ogura K. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, №4. – P. 589-592.
69. Ogura K., Ogu K., Ayabe T. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, №29. – P. 5173-5176.
70. Ogu K., Akazome M., Ogura K. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, №3. – P. 305-308.
71. Laurent P., Henning L., Burger K. et al. // *Synthesis.* – 1998. – №6. – P. 905-909.
72. Keller J.W., Hamilton B.J. // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – Vol. 27, №11. – P. 1249-1250.
73. Shaw N.M., Naughton A.B. // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, №3. – P. 747-752.
74. Kocsch B., Quaedflieg P.J.L.M., Michel T. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2004. – Vol. 15, №9. – P. 1401-1407.
75. Houpis I.N., Molina A., Douglas A.W. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, №37. – P. 6811-6814.
76. Tucker T.J., Lyle T.A., Wiscount C.M. et al. // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, №15. – P. 2437-2444.
77. Magnus N.A., Confalone P.N., Storace L. et al. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, №3. – P. 754-761.
78. Corbett J.W., Ko S.S., Rodgers J.D. et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, №10. – P. 2019-2030.
79. Magnus N.A., Confalone P.N., Storace L. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, №17. – P. 3015-3019.
80. Geitmann M., Unge T., Danielson U. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, №8. – P. 2375-2387.
81. Corbett J.W., Pan S., Markwalder J.A. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 11, №2. – P. 211-214.
82. Kauffman G.S., Harris G.D., Dorow R.L. et al. // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, №20. – P. 3119-3121.

83. Parsons R.L., Fortunak J.M., Dorow R.L. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123, №37. – P. 9135-9143.
84. Jiang B., Si Y.-G. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43, №2. – P. 216-218.
85. Jiang B., Dong J.J., Si Y.-G. et al. // *Advanced Synthesis & Catalysis.* – 2008. – Vol. 350, №9. – P. 1360-1366.
86. Ishida Y., Iwahashi N., Nishizono N. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, №17. – P. 1889-1892.
87. Bravo P., Crucianelli M., Farina A. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998. – №3. – P. 435-440.
88. Cox E.D., Cook J.M. // *Chem. Rev.* – 1995. – Vol. 95, №6. – P. 1797-1842.
89. Yamauchi Y., Kawate T., Itahashi H. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, №33. – P. 6319-6322.
90. Katagiri T., Ihara H., Takahashi M. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1997. – Vol. 8, №17. – P. 2933-2937.
91. Yamauchi Y., Kawate T., Katagiri T., Uneyama K. // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 59, №49. – P. 98.
92. Baird M.S., Huber F.A.M., Tverezovzky V.V., Bolesov I.G. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, №49. – P. 9081-9084.
93. Baird M.S., Huber F.A.M., Tverezovzky V.V., Bolesov I.G. // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57, №8. – P. 1593-1600.
94. Головач Н.М., Сукач В.А., Вовк М.В. // *ЖОФХ.* – 2009. – Т. 7. – №3 (27). – С. 45-48.
95. Sukach V.A., Golovach N.M., Vovk M.V. // *J. Fluorine Chem.* – 2010. – Vol. 131, №2. – P. 229-233.
96. Головач Н.М., Сукач В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* – 2009. – Т. 45, №8. – С. 960-961.
97. Головач Н.М., Сукач В.А., Вовк М.В. Тез. докл. Международной конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений», 3-8 мая 2009 г. – Кисловодск, 2009. – С. 300.
98. Okano T., Fumoto M., Kusakawa T., Fujita M. // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, №9. – P. 1571-1573.
99. Bonini B.A., Boschi F., Franchini M.C. et al. // *Synlett.* – 2006. – №4. – P. 543-546.
100. Abouabdellah A., Begue J.-P., Bonnet-Delpon D., Nga T.T.T. // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, №25. – P. 8826-8833.
101. Fustero S., Albert L., Acena J.L. et al. // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, №4. – P. 605-608.
102. Cushman M., Patrick D.A., Bacher A., Scheuring J. // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56, №15. – P. 4603-4608.
103. Scheuring J., Kugelbrey K., Weinkauff S. et al. // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, №11. – P. 3811-3819.
104. Goetz J.M., Poliks B., Studelska D.R. et al. // *J. Am. Soc. Chem.* – 1999. – Vol. 121, №33. – P. 7500-7508.
105. Jiang J., DeVita R.J., Goulet M.T. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, №7. – P. 1795-1798.
106. Jiang J., DeVita R.J., Doss G.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121, №3. – P. 593-594.
107. Kim G., Kim N. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, №3. – P. 423-425.
108. Chantegrel B., Deshayes C., Faure R. // *Heterocycles.* – 1993. – Vol. 36, №12. – P. 2811-2818.

Надійшла до редакції 18.04.2012 р.