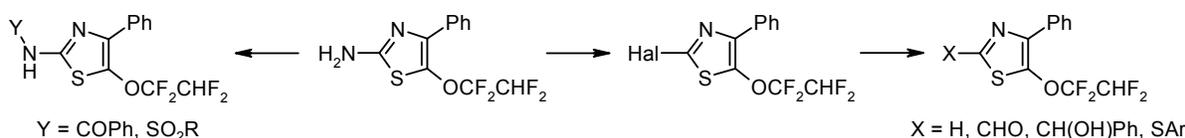


Химические свойства производных 5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-4-фенилтиазола

Юлия А. Давыдова¹, Тарас М. Соколенко¹,
Юрий Г. Власенко¹, Юрий Л. Ягупольский^{1*}

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: yagupolskii@ioch.kiev.ua

Поступило 13.11.2014
Принято 20.01.2015



Показана возможность образования из [5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-4-фенилтиазол-2-ил]амина солей диазония, дальнейшей трансформацией которых получены 2-галогентиазолы и азокраситель. Установлено, что взаимодействие [5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-4-фенилтиазол-2-ил]амина с ацил- и сульфохлоридами приводит к продуктам замещения исключительно по экзоциклическому атому азота. Атом галогена в положении 2 тиазольного кольца замещен S-нуклеофилами или водородом при восстановлении в присутствии Pd/C. 2-Бром-5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-4-фенилтиазол посредством образования магний-органического производного успешно использован для синтеза соответствующих α-тиазолилбензилового спирта и 2-формилтиазола. Продемонстрирована устойчивость тетрафторэтоксигруппы, связанной с гетероциклом, в указанных превращениях.

Ключевые слова: магнийорганические реагенты, 1,1,2,2-тетрафторэтоксигруппа, тиазолы, нуклеофильное замещение, PCA.

Благодаря успешному использованию методов химии гетероциклических соединений и фторорганической химии удается достичь эффективного решения задач современной медицинской химии и материаловедения. Основой этого является, с одной стороны, широкое разнообразие объектов химии гетероциклических соединений и, с другой стороны, возможность изменять кислотно-основные свойства, конформационные параметры, липофильность и метаболическую стабильность молекул введением фтора и фторированных заместителей.¹ Так, 6-поли- и перфторалкокси-производные 2-аминобензотиазола обладают свойствами нейропротекторных агентов,² а 2-амино-6-трифторметоксибензотиазол (рилузол) успешно применяется для лечения бокового амиотрофического склероза.³

α-Фторированные эфиры бензольного ряда с момента их получения Л. М. Ягупольским⁴ в 1955 г. детально изучены и находят широкое применение в качестве лекарственных препаратов и средств защиты растений, однако соединения с такими группами в гетероциклическом ядре исследованы мало.^{5–7} Несмотря на то, что производные тиазолов и бензотиазолов обладают широким спектром биологической активности, а также используются в качестве фотохромных соединений, ускорителей вулканизации, аналитических реагентов, красителей и фотосенсибилизаторов,^{8–11} получению тиазолов с фторалкоксильными заместителями в гетеро-

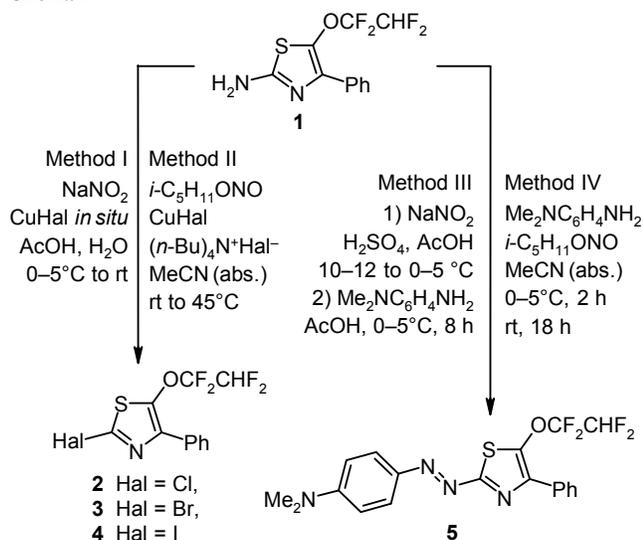
циклическом ядре посвящено всего две работы. Дифторалкиловые эфиры тиазолов образуются вследствие перегруппировки ацильных производных при действии XeF₂ и системы HF–пиридин,¹² а нами найден удобный способ синтеза 5-поли- и перфторалкокси-замещенных 2-аминотиазолов из α-бром-α-фторалкоксиацетофенонов и тиомочевин по реакции циклизации Ганча.¹³ В настоящей работе мы изучили свойства полученных нами тиазолов с целью определения влияния фторсодержащего заместителя на их реакционную способность и выяснения устойчивости фторалкоксильной группы в типичных для химии тиазолов реакционных условиях.

В ряду полифторалкоксильных заместителей представляет интерес 1,1,2,2-тетрафторэтоксигруппа. Соединения, содержащие такой заместитель, способны ингибировать активность (H⁺/K⁺)-АТФазы,^{14,15} могут применяться в качестве инсектицидов (гексафлюморон), пестицидов, противогрибковых препаратов (тетразолон, тетраконазол),⁶ а также обладают свойствами антиатеросклеротических⁶ и антиглутаматных² агентов. Следует отметить, что, в отличие от перфторированных заместителей, благодаря наличию атома водорода в тетрафторэтоксильном фрагменте, представляется возможным соотносить фторалкоксигруппу с остальной частью молекулы по данным спектров ЯМР ¹H, что облегчает установление структуры про-

дуктов реакции. Вместе с тем по электронному влиянию на бензольное кольцо и стерическим эффектам группа OCF_2CHF_2 близка к таким перфторалкоксильным заместителям, как OCF_3 и OC_2F_5 .¹⁶ Поэтому в качестве модельного объекта для изучения возможности модификации фторалкоксисодержащих тиазолов нами был выбран синтезированный ранее [5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазол-2-ил]амин (**1**).¹³

Известно, что наличие аминогруппы в положении 2 тиазола позволяет получать соли диазония, дальнейшие превращения которых открывают путь к широкому ряду 2-замещенных производных.¹¹ Мы исследовали возможность образования солей диазония из 2-аминотиазола **1** при действии нитрита натрия (схема 1, метод I) и изоамилнитрита в безводном ацетонитриле (метод II). Генерированные таким образом соли диазония были использованы для получения 2-галогентиазолов и в реакции азосочетания.

Схема 1



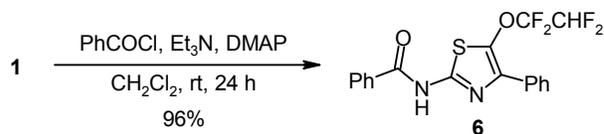
Нами показано, что при диазотировании тиазола **1** нитритом натрия в уксусной кислоте в присутствии солей меди и источников соответствующих галогенид-анионов (схема 1, метод I) выходы 2-хлор- и 2-иод-производных **2**, **4** невысокие и составляют соответственно 28 и 20%. В то же время 2-бромтиазол **3** удается получить со значительно лучшим выходом (56%). Использование изоамилнитрита в безводном ацетонитриле (метод II) и соответствующих галогенидов тетра(*n*-бутил)аммония приводит к увеличению выхода иодзамещенного соединения **4** до 51%, однако выход бромпроизводного тиазола **3** снижается до 37%.

При диазотировании 2-аминотиазола **1** изоамилнитритом и дальнейшем взаимодействии с *N,N*-диметиланилином образуется сложная смесь продуктов, а выход азокрасителя **5** составляет 11% (схема 1, метод III). Проведение реакции с использованием нитрозилсерной кислоты (по аналогии с методикой, приведенной в работе¹⁷) позволило получить соединение **5** с выходом 36%, при этом целевое соединение легко выделить из реакционной смеси (метод IV). Примечательно, что, несмотря на значительное осмоление, во всех случаях

деструкции фторалкоксильного заместителя, согласно данным спектров ЯМР ^{19}F реакционных смесей, не наблюдается.

Мы изучили возможность получения амидов и сульфамидов из [5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазол-2-ил]амина (**1**) и соответствующих ацил- и сульфохлоридов. Известно, что при взаимодействии 2-аминотиазолов с ацил- или сульфониалогенидами возможно образование продуктов замещения как по экзо-, так и по эндоциклическому атому азота.^{11,18–20} Нами установлено, что соединение **1** легко взаимодействует с бензоилхлоридом в присутствии Et_3N и 4-(диметиламино)пиридина (ДМАП) с образованием с высоким выходом продукта ацилирования по экзациклическому атому азота (**6**) (схема 2). Важно отметить, что, несмотря на основность реакционной среды, фторалкоксильная группа сохраняется.

Схема 2



Особенности молекулярной и кристаллической структуры соединения **6** были исследованы методом РСА. Общий вид молекулы соединения **6** представлен на рис. 1. В кристалле обнаружены две симметрично независимые молекулы **6A** и **6B**, которые отличаются геометрическими характеристиками. Так, диэдральные углы между плоскостями центрального тиазольного цикла и фенильных заместителей C(5–10) и C(11–16) составляют 32.32 и 21.50° в молекуле **6A** и 45.28 и 36.07° в молекуле **6B**. Атом N(2) в обеих молекулах имеет плоскотригональную конфигурацию (суммы валентных углов составляют $360.0(7)$ и $360.0(9)^\circ$ в молекулах **6A** и **6B** соответственно).

Взаимодействием тетрафторэтокситиазола **1** с эквивалентными количествами сульфониалогенидов в пиридине мы получили соответствующие *N*-моносульфонилтиазолы **7a,b** (схема 3, метод V). Однако при действии двойного избытка RSO_2Cl образуется смесь *N*-моно- (соединения **7a,b**) и *N,N*-дисульфони-

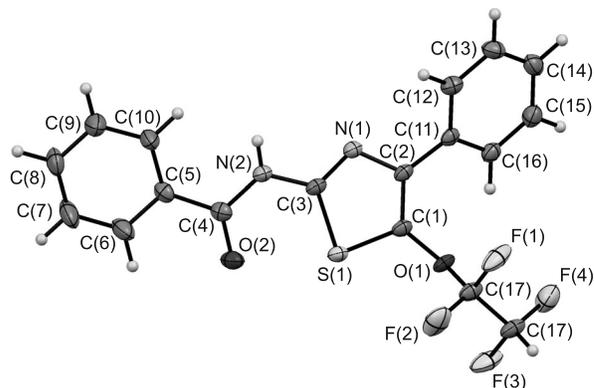
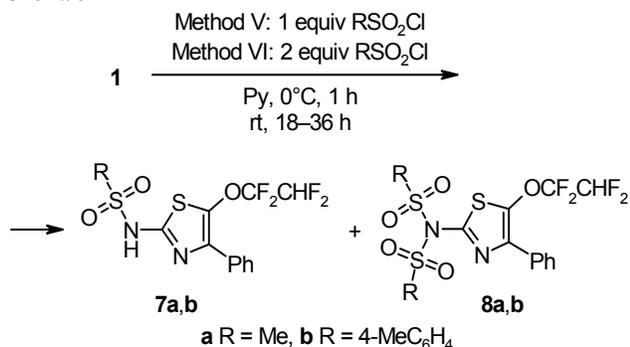


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **6** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

производных тиазола (соединения **8a,b**) (метод VI). Необходимо подчеркнуть, что образуются продукты замещения только по экзоциклическому атому азота. Во всех случаях продуктов деструкции группы OCF_2CHF_2 не наблюдается даже в спектрах ЯМР ^{19}F реакционных смесей.

Схема 3



Особенности молекулярной и кристаллической структуры соединений **8a,b** были исследованы методом РСА. Общий вид молекул соединений **8a,b** представлен на рис. 2 и 3. В силу стерических условий в молекулах соединений **8a,b** тиазольный и соединенный с ним фенильный циклы некопланарны: двугранные углы между их плоскостями составляют 13.3 и 27.3° соответственно. Тиазольный цикл в молекулах соединений **8a,b** плоский в пределах 0.006 и 0.007 Å соответственно. Атом азота N(2) имеет плоскотригональную конфигурацию (сумма валентных углов составляет 359.4(8)° в соединении **8a** и 359.9(5)° в соединении **8b**). Диэдральные углы между плоскостями тиазольного цикла и ароматических заместителей C(12–17) и C(19–24), а также между плоскостями циклов C(12–17) и C(19–24) в молекуле соединения **8b** составляют соответственно 25.5, 20.7 и 28.7°.

Мы обнаружили, что в условиях реакции Ульмана²¹ (кипячение в диоксане в присутствии CuI , K_2CO_3 и диметилендиамина) взаимодействие аминотиазола **1** с иодбензолом не приводит к образованию 5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенил-2-фениламинотиазола. Вместо этого происходит осмоление и наблюдается деструкция тетрафторэтоксигруппы, о чем свидетельствуют сигналы в области $-122.4 \div -124.8$ в спектрах ЯМР ^{19}F реакционной смеси.

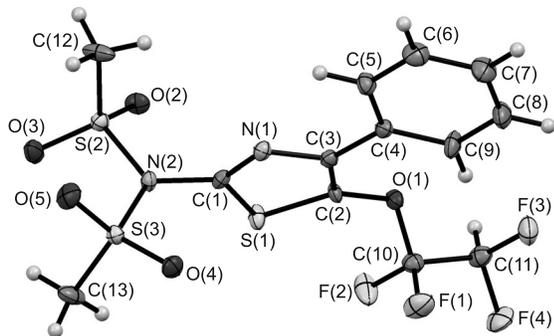
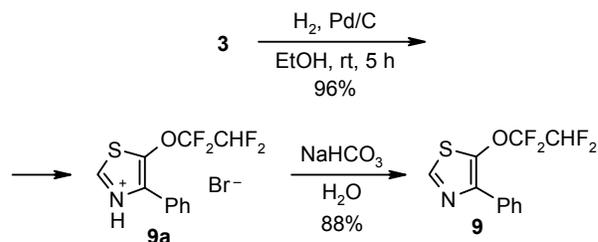


Рисунок 2. Общий вид молекулы соединения **8a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

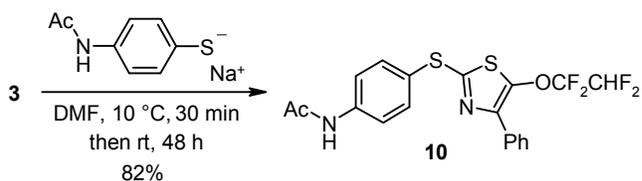
2-Галогензамещенные производные тиазола являются удобными исходными соединениями для дальнейшей модификации тиазольного цикла по положению 2.¹¹ Известно, что атом галогена в этом положении может быть замещен атомом водорода.²² Мы установили, что при восстановлении 2-бромтиазола **3** водородом в присутствии Pd/C с высоким выходом образуется 2-незамещенный тиазол **9**, при этом тетрафторэтоксигруппа сохраняется (схема 4).

Схема 4



2-Галогентиазолы способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с образованием соответствующих продуктов замещения.^{11,23} При введении тиазола **3** в реакцию с *para*-ацетиламинотиофенолятом натрия с хорошим выходом образуется сульфид **10**, при этом деструкции фторалкоксигруппы не наблюдается (схема 5).

Схема 5



Один из методов функционализации тиазольного цикла включает образование металлоорганических соединений. Известно, что реактивы Гриньяра, полученные

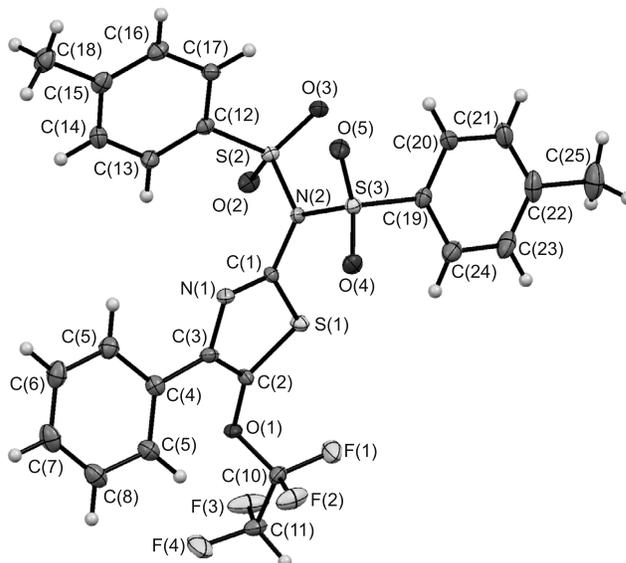
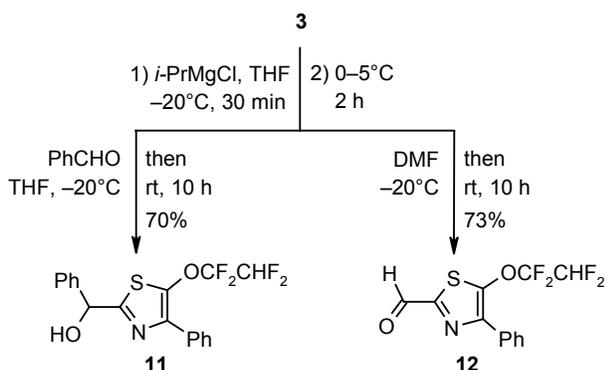


Рисунок 3. Общий вид молекулы соединения **8b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

из 2-галогенитиазолов, могут быть использованы для дальнейших превращений.¹¹ Мы изучили возможность образования магнийорганического соединения из 2-бром-5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазола (**3**) и *i*-PrMgCl и выяснили, что реакция протекает гладко в растворе ТГФ. После добавления электрофильного реагента – бенальдегида или ДМФА – мы с высокими выходами выделили соответственно спирт **11** или альдегид **12** (схема 6). Следует отметить, что продукты деструкции тетрафторэтоксигруппы не обнаружены даже в спектрах ЯМР ¹⁹F реакционной смеси, несмотря на то, что заместитель OCF₂CHF₂ содержит весьма подвижный атом водорода.

Схема 6



Таким образом, исследованы химические свойства [5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазол-2-ил]амин и возможность его функционализации с участием аминогруппы. Получены 2-галогенопроизводные и осуществлена их дальнейшая модификация нуклеофильным замещением или действием реактива Гриньяра. Показана устойчивость заместителя OCF₂CHF₂ по отношению к кислой и основной средам, каталитическому гидрированию и действию магнийорганических реагентов.

Экспериментальная часть

УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре Shimadzu UV-3100. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian VRX-300 (300 МГц), спектры ЯМР ¹³C – на приборе Bruker Avance DRX-500 (125 МГц), спектры ЯМР ¹⁹F – на приборе Varian Gemini-200 (188 МГц). Растворители – CDCl₃ (соединения **2–4**, **6**, **8b**, **9**, **12**) и ДМСО-*d*₆ (остальные соединения), внутренние стандарты – ТМС (для спектров ЯМР ¹H и ¹³C) и CF₃Cl (для спектров ЯМР ¹⁹F). Хромато-масс-спектры зарегистрированы на приборе Hewlett-Packard HP GC/MS 5890/5972 (ионизация ЭУ, 70 эВ) (ГХ/МС, соединения **2–4**, **9**) и Agilent 1100 LC/MSD SL (ХИ, 200 эВ) (ЖХ/МС, остальные соединения). Элементный анализ проведен на автоматическом анализаторе Carlo Erba-1100. Элементный анализ на Cl, Br, I и S выполнен по методу Шёнигера.²⁴ Температуры плавления определены на приборе SMP3 фирмы Stuart Scientific. В работе использован силикагель марки Merck Kieselgel 60. Для ТСХ использовали алюминиевые пластины с силикагелем марки Merck Kieselgel 60 F254.

Все растворители очищены стандартными методами. В работе использован *i*-PrMgCl (2.0 М раствор в ТГФ) фирмы Sigma-Aldrich. [5-(1,1,2,2-Тetraфторэтоксид)-4-фенилтиазол-2-ил]амин (**1**) синтезирован по методу¹³.

Получение раствора CuCl (в соответствии с литературной методикой)²⁵. К раствору 14.00 г (56 ммоль) Cu₂SO₄·5H₂O в 70 мл H₂O, полученному при нагревании, при перемешивании добавляют 4.92 г (84 ммоль) NaCl, затем по каплям – раствор 3.52 г (28 ммоль) Na₂SO₃ в 10 мл H₂O. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель декантируют. Осадок промывают водой, воду декантируют. Процедуру повторяют три раза, после чего осадок растворяют в 22 мл конц. HCl.

5-(1,1,2,2-Тetraфторэтоксид)-4-фенил-2-хлортиазол (2). Метод I. К охлажденному до 0 °С раствору 2.92 г (10 ммоль) 2-аминотиазола **1** в 30 мл ледяной AcOH и 15 мл конц. HCl в течение 20 мин добавляют по каплям раствор 0.76 г (11 ммоль) NaNO₂ в 5 мл H₂O, затем 5.5 мл раствора свежеприготовленного CuCl в конц. HCl. Реакционную смесь перемешивают при 0–5 °С в течение 15 мин, повышают температуру до комнатной и перемешивают еще 18 ч, затем нейтрализуют раствором NaHCO₃ до pH ~7 и экстрагируют продукт CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Органический экстракт промывают H₂O (3 × 20 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент PhH–гексан, 1:1). Выход 0.87 г (28%), бесцветная жидкость, R_f 0.6 (PhH–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 5.96 (1H, т, ²J_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.34–7.46 (3H, м, H Ph); 7.85 (2H, д, ³J = 7.2, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 106.7 (т. т, ¹J_{CF} = 253.0, ²J_{CF} = 40.0, CHF₂); 116.0 (т. т, ¹J_{CF} = 277.7, ²J_{CF} = 29.4, CF₂); 127.3; 128.3; 128.6; 130.6; 138.0; 142.7; 144.4. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J, Гц): –136.7 (д, ²J_{FH} = 52.4, CHF₂); –90.2 (CF₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 313 [M(³⁷Cl)]⁺ (33), 311 [M(³⁵Cl)]⁺ (100). Найдено, %: C 42.54; H 2.01; Cl 11.34; N 4.45; S 10.18. C₁₁H₆ClF₄NOS. Вычислено, %: C 42.39; H 1.94; Cl 11.37; N 4.49; S 10.29.

2-Бром-5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазол (3). Метод I. К охлажденному до 10–15 °С раствору 2.92 г (10.0 ммоль) 2-аминотиазола **1** в 30 мл ледяной AcOH добавляют 4.5 мл конц. водного раствора HBr и 0.15 г (0.6 ммоль) Cu₂SO₄·5H₂O. К полученной смеси при 0 °С в течение 20 мин по каплям добавляют раствор 0.76 г (11.0 ммоль) NaNO₂ в 5 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивают при 0–5 °С в течение 2 ч, продукт экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Органический экстракт промывают H₂O (2 × 20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), снова H₂O (2 × 20 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент PhH–гексан, 1:1).

Метод II. К смеси 2.92 г (10 ммоль) 2-аминотиазола **1**, 9.66 г (30 ммоль) (*n*-Bu)₄N⁺Br[–] и 0.72 г (5 ммоль) CuBr в 50 мл абс. MeCN при 0–5 °С в течение 20 мин по каплям добавляют раствор 1.40 г (12 ммоль) изоамилнитрита в 10 мл абс. MeCN. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч,

затем 2 ч при 30 °С и 1 ч при 45 °С. Растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 20 мл H₂O и экстрагируют продукт CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Органический экстракт промывают H₂O (3 × 20 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент PhH–гексан, 1:1).

Выход 1.99 г (56%, метод I), 1.32 г (37%, метод II), прозрачная бесцветная жидкость, *R_f* 0.6 (PhH–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.96 (1H, т, ²*J*_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.34–7.46 (3H, м, H Ph); 7.83–7.87 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 107.1 (т. т, ¹*J*_{CF} = 252.8, ²*J*_{CF} = 40.2, CHF₂); 116.4 (т. т, ¹*J*_{CF} = 277.5, ²*J*_{CF} = 29.2, CF₂); 127.7; 128.7; 129.0; 129.2; 130.9; 140.1; 144.3. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –137.3 (д, ²*J*_{FH} = 52.4, CHF₂); –90.8 (CF₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 357 [M(⁸¹Br)]⁺ (40), 355 [M(⁷⁹Br)]⁺ (40). Найдено, %: С 37.19; Н 1.78; Br 22.58; N 3.96; S 8.92. C₁₁H₆BrF₄NOS. Вычислено, %: С 37.10; Н 1.70; Br 22.44; N 3.93; S 9.00.

2-Иод-5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазол (4). Метод I. К охлажденной до 10–15 °С смеси 2.92 г (10.0 ммоль) 2-аминотиазола **1**, 3.00 г (20.0 ммоль) NaI и 0.15 г (0.6 ммоль) Cu₂SO₄·5H₂O в 30 мл ледяной AcOH в течение 20 мин по каплям добавляют раствор 0.76 г (11 ммоль) NaNO₂ в 5 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивают при 0–5 °С в течение 2 ч, после чего экстрагируют продукт CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Органический экстракт промывают H₂O (2 × 20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), снова H₂O (2 × 20 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент PhH–гексан, 1:1).

Метод II. К смеси 2.92 г (10 ммоль) 2-аминотиазола **1**, 11.07 г (30 ммоль) (*n*-Bu)₄N⁺Г[–] и 0.96 г (5 ммоль) CuI в 50 мл абс. MeCN при 0 °С в течение 20 мин по каплям добавляют раствор 1.40 г (12 ммоль) изоамилнитрита в 10 мл абс. MeCN. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, потом 2 ч при 30 °С и 1 ч при 45 °С. Растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 20 мл H₂O и экстрагируют продукт CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Органический экстракт промывают H₂O (3 × 20 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент PhH–гексан, 1:1).

Выход 0.81 г (20%, метод I), 2.05 г (51%, метод II), светло-желтый порошок, т. пл. 63–64 °С, *R_f* 0.5 (PhH–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.95 (1H, т, ²*J*_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.34–7.45 (3H, м, H Ph); 7.80 (2H, д, ³*J* = 7.2, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 93.6; 107.1 (т. т, ¹*J*_{CF} = 253.0, ²*J*_{CF} = 40.0, CHF₂); 116.4 (т. т, ¹*J*_{CF} = 277.9, ²*J*_{CF} = 29.3, CF₂); 127.6; 128.6; 129.0; 130.8; 142.7; 145.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –137.4 (д, ²*J*_{F-H} = 52.4, CHF₂); –90.9 (CF₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 403 [M]⁺ (100), 302 [M–CF₂CHF₂]⁺ (18). Найдено, %: I 31.49; S 7.92. C₁₁H₆I₂F₄NOS. Вычислено, %: I 31.48; S 7.95.

***N,N*-Диметил-4-[[5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазол-2-ил]дiazенил]анилин (5).** Метод III. К 14.0 мл охлажденной до 10–12 °С конц. H₂SO₄ (98%)

при интенсивном перемешивании порциями добавляют 0.93 г (13 ммоль) NaNO₂ и продолжают перемешивать до полного растворения соли. К полученной нитрозилсерной кислоте при 10–12 °С добавляют 14.5 мл ледяной AcOH и раствор 2.92 г (10 ммоль) 2-аминотиазола **1** в 10.0 мл ледяной AcOH. Реакционную смесь перемешивают 1 ч и выливают на 30 г льда. Полученный раствор соли диазония добавляют по каплям при 0–5 °С к интенсивно перемешиваемому раствору 1.45 г (12 ммоль) *N,N*-диметиланилина в 9.5 мл ледяной AcOH. Реакционную смесь перемешивают при 0–5 °С в течение 8 ч, затем нейтрализуют NaOAc до pH ~5 и добавляют 400 мл H₂O. Полученный осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат на воздухе.

Метод IV. К охлажденному до 0–5 °С раствору 2.92 г (10 ммоль) 2-аминотиазола **1** и 2.42 г (20 ммоль) *N,N*-диметиланилина в 50 мл абс. MeCN по каплям добавляют раствор 1.40 г (12 ммоль) изоамилнитрита в 10 мл абс. MeCN. Реакционную смесь перемешивают при 0–5 °С в течение 2 ч, повышают температуру до комнатной и перемешивают еще 18 ч. Растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент гексан–EtOAc, 20:1).

Выход 1.53 г (36%, метод III), 0.47 г (11%, метод IV), темно-красный порошок, т. пл. 152–153 °С, *R_f* 0.2 (гексан–EtOAc, 20:1). УФ спектр (MeOH), λ_{max}, нм: 508.5. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.15 (6H, с, N(CH₃)₂); 6.90 (2H, д, ³*J* = 8.9, H Ar); 7.02 (1H, т, ²*J*_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.41–7.52 (3H, м, H Ph); 7.83 (2H, д, ³*J* = 8.9, H Ar); 7.93 (2H, д, ³*J* = 7.2, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 39.7 (N(CH₃)₂); 107.5 (т. т, ¹*J*_{CF} = 250.1, ²*J*_{CF} = 39.4, CHF₂); 112.2; 116.7 (т. т, ¹*J*_{CF} = 275.8, ²*J*_{CF} = 29.3, CF₂); 127.3; 127.4; 128.7; 128.8; 131.7; 138.9; 141.3; 142.7; 154.5; 169.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –137.9 (д, ²*J*_{FH} = 52.4, CHF₂); –89.8 (CF₂). Масс-спектр, *m/z*: 425 [M+H]⁺. Найдено, %: С 53.59; Н 3.95; N 13.15; S 7.49. C₁₉H₁₆F₄N₄OS. Вычислено, %: С 53.77; Н 3.80; N 13.20; S 7.55.

***N*-[5-(1,1,2,2-Тетрафторэтоксид)-4-фенилтиазол-2-ил]бензамид (6).** К раствору 2.92 г (10 ммоль) 2-аминотиазола **1**, 2.02 г (2.8 мл, 20 ммоль) Et₃N и 0.12 г (1 ммоль) ДМАП в 50 мл CH₂Cl₂ при комнатной температуре по каплям добавляют раствор 1.97 г (14 ммоль) PhCOCl в 10 мл CH₂Cl₂ и перемешивают в течение 24 ч. Реакционную смесь промывают H₂O (2 × 20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), снова H₂O (2 × 20 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 20 мл CH₂Cl₂ и упаривают при комнатной температуре в колбе с вентилируемой пробкой до образования бесцветных кристаллов, которые промывают 2 мл CH₂Cl₂ и сушат на воздухе. Выход 3.80 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 136–137 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.96 (1H, т, ²*J*_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.28–7.44 (5H, м, H Ph); 7.54 (1H, т, ³*J* = 6.9, H Ph); 7.75 (2H, д, ³*J* = 7.2, H Ph); 7.82 (2H, д, ³*J* = 7.8, H Ph); 10.40 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 107.0 (т. т, ¹*J*_{CF} = 252.6, ²*J*_{CF} = 40.2, CHF₂); 116.1 (т. т, ¹*J*_{CF} = 276.7, ²*J*_{CF} = 28.9, CF₂);

127.0; 127.1; 128.0; 128.1; 128.4; 130.9; 131.2; 132.6; 134.7; 138.1; 151.9; 165.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -136.4 (д, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, CHF_2); -89.4 (CF_2). Масс-спектр, m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 296 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{CHF}_2+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 54.36; Н 3.14; N 7.11; S 8.01. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 54.55; Н 3.05; N 7.07; S 8.09.

Взаимодействие 2-аминогиазола 1 с метан- и пара-толуолсульфохлоридом (общая методика). К охлажденному до 0°C раствору 2.92 г (10 ммоль) 2-аминогиазола **1** в 30 мл пиридина добавляют 10 ммоль (метод V) или 20 ммоль (метод VI) MeSO_2Cl или TsCl и перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Затем температуру реакционной смеси повышают до комнатной и перемешивают в течение 36 ч (при использовании MeSO_2Cl) или 18 ч (при использовании TsCl). Растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 20 мл H_2O и экстрагируют продукт EtOAc (3×30 мл). Органический экстракт промывают H_2O (3×15 мл) и сушат над MgSO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 , элюент EtOAc (для соединений **7a,b**) или CH_2Cl_2 (для соединений **8a,b**).

***N*-[5-(1,1,2,2-Тетрафторэтоксид)-4-фенилгиазол-2-ил]метансульфонамид (7a)**. Выход 2.81 г (76%, метод V), 1.18 г (32%, метод VI), белый порошок, т. пл. $161\text{--}162^\circ\text{C}$, R_f 0.45 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.07 (3H, с, CH_3); 6.91 (1H, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, CHF_2); 7.46–7.53 (3H, м, Н Ph); 7.65 (2H, д, $^3J = 7.2$, Н Ph); 12.91 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 41.2 (CH_3); 107.4 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 249.5$, $^2J_{\text{CF}} = 39.0$, CHF_2); 116.8 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 276.1$, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$, CF_2); 127.5; 127.6; 128.9; 129.0; 129.6; 144.3; 160.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -138.1 (д, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, CHF_2); -89.5 (CF_2). Масс-спектр, m/z : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 39.01; Н 2.87; N 7.41; S 17.26. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 38.92; Н 2.72; N 7.56; S 17.32.

4-Метил-*N*-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилгиазол-2-ил]бензолсульфонамид (7b). Выход 3.57 г (80%, метод V), 3.01 г (68%, метод VI), белый порошок, т. пл. $157\text{--}158^\circ\text{C}$, R_f 0.50 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 6.91 (1H, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, CHF_2); 7.40 (2H, д, $^3J = 7.8$, Н Ar); 7.45–7.50 (3H, м, Н Ph); 7.60 (2H, д, $^3J = 7.2$, Н Ph); 7.76 (2H, д, $^3J = 7.8$, Н Ar); 12.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.0 (CH_3); 107.4 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 249.2$, $^2J_{\text{CF}} = 38.4$, CHF_2); 116.8 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 276.0$, $^2J_{\text{CF}} = 29.0$, CF_2); 126.1; 126.7; 126.8; 127.6; 128.7; 129.5; 129.7; 138.9; 140.0; 144.3; 161.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -138.1 (д, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, CHF_2); -89.3 (CF_2). Масс-спектр, m/z : 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 48.25; Н 3.28; N 6.18; S 14.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.43; Н 3.16; N 6.27; S 14.36.

2-(*N,N*-Дисульфметил)-4-фенил-5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)гиазол (8a). Выход 1.97 г (44%, метод VI), белый порошок, т. пл. $153\text{--}154^\circ\text{C}$, R_f 0.55 (CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.36 (6H, с, 2CH_3); 7.07 (1H, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, CHF_2); 7.44–7.55 (3H, м, Н Ph); 7.88 (2H, д, $^3J = 7.2$, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 43.5 (2CH_3); 107.4 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 249.6$, $^2J_{\text{CF}} = 38.5$, CHF_2); 116.6 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 277.9$, $^2J_{\text{CF}} = 29.6$, CF_2); 127.6; 129.0;

129.4; 130.4; 141.1; 141.6; 146.9. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -137.9 (д, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, CHF_2); -89.9 (CF_2). Масс-спектр, m/z : 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 34.93; Н 2.82; N 6.15; S 21.31. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: С 34.82; Н 2.70; N 6.25; S 21.45.

2-(*N,N*-Дисульфо-пара-толил)-4-фенил-5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)гиазол (8b). Выход 1.38 г (23%, метод VI), белый порошок, т. пл. $168\text{--}169^\circ\text{C}$, R_f 0.60 (CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.48 (6H, с, 2CH_3); 5.99 (1H, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, CHF_2); 7.35–7.44 (7H, м, Н Ar); 7.75 (2H, д, $^3J = 7.2$, Н Ph); 7.93 (4H, д, $^3J = 8.4$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.4 (2CH_3); 106.7 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 252.4$, $^2J_{\text{CF}} = 39.7$, CHF_2); 115.8 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 277.9$, $^2J_{\text{CF}} = 28.3$, CF_2); 127.4; 128.2; 128.5; 128.8; 129.3; 130.9; 135.3; 140.9; 142.2; 145.5; 146.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -136.8 (д, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, CHF_2); -90.2 (CF_2). Масс-спектр, m/z : 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 50.01; Н 3.32; N 4.52; S 15.94. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: С 49.99; Н 3.36; N 4.66; S 16.02.

Восстановление 2-бром-5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилгиазола (3). Смесь 3.56 г (10 ммоль) 2-бромгиазола **3** и 3.18 г (3 ммоль) 10% Pd/C в 50 мл EtOH перемешивают в атмосфере водорода (при атмосферном давлении) при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют еще 3.18 г (3 ммоль) 10% Pd/C и продолжают перемешивать еще 3 ч (контроль ТСХ в системе гексан– CH_2Cl_2 , 1:1). По завершении реакции Pd/C отфильтровывают, промывают EtOH (2×25 мл), растворитель упаривают в вакууме, остаток сушат в вакууме (0.5 мм рт. ст.). Получают 3.43 г (96%) гидробромида 5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилгиазола (**9a**), который растворяют в 20 мл H_2O и нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO_3 до pH ~ 7 . Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (3×30 мл), органический экстракт промывают водой (3×15 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают в вакууме.

Гидробромид 5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-4-фенилгиазола (9a). Выход 3.43 г (96%), светло-желтый порошок, т. пл. $95\text{--}96^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.02 (1H, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, CHF_2); 7.34–7.51 (3H, м, Н Ph); 7.88 (2H, д, $^3J = 7.2$, Н Ph); 9.05 (1H, с, Н-2); 11.87 (1H, уш. с, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 107.9 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 249.6$, $^2J_{\text{CF}} = 39.1$, CHF_2); 116.9 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 276.0$, $^2J_{\text{CF}} = 29.0$, CF_2); 127.6; 129.1; 129.2; 132.0; 140.4; 143.4; 150.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -138.1 (д, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, CHF_2); -90.3 (CF_2). Найдено, %: С 36.77; Н 2.32; Br 22.37; N 4.03; S 8.91. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrF}_4\text{NOS}$. Вычислено, %: С 36.89; Н 2.25; Br 22.31; N 3.91; S 8.95.

5-(1,1,2,2-Тетрафторэтоксид)-4-фенилгиазол (9). Выход 2.44 г (88%), прозрачная бесцветная жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.96 (1H, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, CHF_2); 7.34–7.47 (3H, м, Н Ph); 7.91 (2H, д, $^3J = 7.2$, Н Ph); 8.61 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 106.9 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 252.6$, $^2J_{\text{CF}} = 40.2$, CHF_2); 116.0 (т. т, $^1J_{\text{CF}} = 276.9$, $^2J_{\text{CF}} = 29.2$, CF_2); 127.3; 128.1; 128.2; 131.6; 139.7; 143.8; 146.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -136.8 (д, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, CHF_2); -90.7 (CF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 $[\text{M}]^+$ (71), 176 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}]^+$ (15). Найдено, %: С 47.52; Н 2.63; N 5.01; S 11.46. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_4\text{NOS}$. Вычислено, %: С 47.66; Н 2.54; N 5.05; S 11.57.

***N*-(4-{[5-(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)-4-фенилгиазол-2-ил]сульфанил}фенил)ацетамид (10)**. К раствору 3.51 г (21 ммоль) *para*-ацетиламинотиофенола в 50 мл абс. ДМФА при 10 °С порциями добавляют 0.84 г (21 ммоль) 60% NaH и перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения водорода. Полученный раствор при 10 °С в течение 30 мин по каплям добавляют к раствору 3.56 г (10 ммоль) 2-бром-гиазола **3** в 30 мл абс. ДМФА и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 20 мл H₂O и экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Органический экстракт промывают H₂O (5 × 50 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент EtOAc). Выход 3.62 г (82%), белый порошок, т. пл. 115–116 °С, *R_f* 0.75 (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3H, с, COCH₃); 6.93 (1H, т, ²*J*_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.38–7.50 (3H, м, H Ar); 7.71–7.83 (6H, м, H Ar); 10.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 24.6 (CH₃); 107.8 (т. т, ¹*J*_{CF} = 249.2, ²*J*_{CF} = 38.4, CHF₂); 116.8 (т. т, ¹*J*_{CF} = 276.0, ²*J*_{CF} = 29.0, CF₂); 120.8; 121.8; 127.7; 129.2; 129.3; 131.5; 136.6; 138.5; 142.5; 144.1; 163.3; 169.4. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –138.1 (д, ²*J*_{FH} = 52.4, CHF₂); –90.2 (CF₂). Масс-спектр, *m/z*: 443 [M+H]⁺. Найдено, %: С 51.61; Н 3.23; N 6.29; S 14.44. C₁₉H₁₄F₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 51.58; Н 3.19; N 6.33; S 14.49.

Синтез спирта 11 и альдегида 12 (общая методика). К охлажденному до –20 °С раствору 3.56 г (10 ммоль) 2-бромгиазола **3** в 100 мл абс. ТГФ в течение 30 мин по каплям добавляют 6 мл (12 ммоль) 2 М раствора *i*-PrMgCl в абс. ТГФ, температуру реакционной смеси повышают до 0–5 °С и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Затем смесь снова охлаждают до –20 °С и добавляют раствор 1.27 г (12 ммоль) PhCHO в 7 мл абс. ТГФ (для соединения **11**) или 2.19 г (30 ммоль) абс. ДМФА (для соединения **12**). Температуру реакционной смеси повышают до комнатной, перемешивают в течение 10 ч, нейтрализуют насыщенным раствором NH₄Cl, продукт экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 100 мл). Органический экстракт промывают водой (3 × 50 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент гексан–EtOAc, 10:1).

[5-(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)-4-фенилгиазол-2-ил]-(фенил)метанол (11). Выход 2.68 г (70%), светло-желтый порошок, т. пл. 75–76 °С, *R_f* 0.4 (гексан–EtOAc, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.94 (1H, уш. с, OH); 7.00 (1H, т, ²*J*_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.08 (1H, с, C₆H₅OH); 7.30–7.54 (8H, м, H Ph); 7.80 (2H, д, ³*J* = 7.2, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 72.7; 107.6 (т. т, ¹*J*_{CF} = 249.6, ²*J*_{CF} = 39.6, CHF₂); 116.5 (т. т, ¹*J*_{CF} = 275.5, ²*J*_{CF} = 29.4, CF₂); 126.6; 127.2; 127.9; 128.5; 128.6; 128.8; 131.7; 139.2; 141.9; 142.6; 170.5. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –138.2 (д, ²*J*_{FH} = 52.4, CHF₂); –90.3 (CF₂). Масс-спектр, *m/z*: 384 [M+H]⁺. Найдено, %: С 56.52; Н 3.59; N 3.58; S 8.32. C₁₈H₁₃F₄NO₂S. Вычислено, %: С 56.40; Н 3.42; N 3.65; S 8.36.

5-(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)-4-фенилгиазол-2-карбальдегид (12). Выход 2.22 г (73%), светло-желтый

порошок, т. пл. 52–53 °С, *R_f* 0.4 (гексан–EtOAc, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.00 (1H, т, ²*J*_{HF} = 52.4, CHF₂); 7.39–7.49 (3H, м, H Ph); 7.92 (2H, д, ³*J* = 7.2, H Ph); 9.88 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 105.8 (т. т, ¹*J*_{CF} = 253.0, ²*J*_{CF} = 39.7, CHF₂); 115.2 (т. т, ¹*J*_{CF} = 278.8, ²*J*_{CF} = 29.4, CF₂); 126.5; 127.5; 128.1; 129.8; 144.8; 145.6; 156.6; 182.8. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –137.1 (д, ²*J*_{FH} = 52.4, CHF₂); –90.7 (CF₂). Масс-спектр, *m/z*: 306 [M+H]⁺. Найдено, %: С 47.34; Н 2.44; N 4.55; S 10.42. C₁₂H₇F₄NO₂S. Вычислено, %: С 47.22; Н 2.31; N 4.59; S 10.50.

Рентгеноструктурное исследование соединений 6, 8a, b проведено при температуре –100 °С на дифрактометре Bruker Apex II (λMoKα-излучение).

Соединение 6. Кристаллы соединения **6** (C₁₈H₁₂F₄N₂O₂S, *M* 396.37) триклинные; *a* 9.7244(3), *b* 13.5190(3), *c* 13.8280(4) Å; α 96.609(1), β 100.039(2), γ 103.539(2)°; *V* 1717.08(9) Å³; *Z* 4; пространственная группа *P*1̄; *d*_{выч} 1.53 г/см³; μ 2.46 см^{–1}; *F*(000) 808. Всего собрано 27104 отражения, в том числе независимых 7051, в уточнении использованы 4747 (*I* ≥ 3σ(*I*)). Окончательные значения факторов расходимости *R*₁ 0.059, *R*_w 0.062, *GOF* 1.131 (Δρ_{min}/Δρ_{max} = –0.72/1.43 е·см^{–3}).

Соединение 8a. Кристаллы соединения **8a** (C₁₃H₁₂F₄N₂O₅S₃, *M* 448.44) триклинные; *a* 8.8626(5), *b* 9.7886(5), *c* 11.3291(6) Å; α 76.282(3), β 71.974(3), γ 70.132(3)°; *V* 869.33(8) Å³; *Z* 2; пространственная группа *P*1̄; *d*_{выч} 1.71 г/см³; μ 4.97 см^{–1}; *F*(000) 456. Всего собрано 10424 отражения, в том числе независимых 3530, в уточнении использованы 2618 (*I* ≥ 3σ(*I*)). Окончательные значения факторов расходимости *R*₁ 0.085, *R*_w 0.063, *GOF* 0.979 (Δρ_{min}/Δρ_{max} = –0.93/1.35 е·см^{–3}).

Соединение 8b. Кристаллы соединения **8b** (C₂₅H₂₀F₄N₂O₅S₃, *M* 600.63) триклинные; *a* 10.4040(4), *b* 11.1901(4), *c* 12.4126(4) Å; α 74.379(2), β 76.796(2), γ 68.886(2)°; *V* 1284.32(8) Å³; *Z* 2; пространственная группа *P*1̄; *d*_{выч} 1.55 г/см³; μ 3.59 см^{–1}; *F*(000) 616. Всего собрано 19619 отражений, в том числе независимых 5366, в уточнении использованы 3356 (*I* ≥ 3σ(*I*)). Окончательные значения факторов расходимости *R*₁ 0.040, *R*_w 0.033, *GOF* 1.093 (Δρ_{min}/Δρ_{max} = –0.48/0.48 е·см^{–3}).

Структура соединений **6, 8a, b** расшифрована прямым методом и уточнена по *F* МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием пакета программ CRYSTALS.²⁶ Положения атомов водорода определены при помощи разностного синтеза Фурье и уточнены с фиксированными позиционными и температурными параметрами (лишь атомы Н(21) для обеих симметрично независимых молекул **6** были уточнены изотропно). Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений **6, 8a, b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1027149, CCDC 1023164 и CCDC 1023163 соответственно).

Список литературы

1. Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* 2014, 114, 2432.

2. Jimonet, P.; Audiau, F.; Barreau, M.; Blanchard, J.-C.; Boireau, A.; Bour, Y.; Coléno, M.-A.; Doble, A.; Doerflinger, G.; Do Huu, C.; Donat, M.-H.; Duchesne, J. M.; Ganil, P.; Guérémy, C.; Honoré, E.; Just, B.; Kerphirique, R.; Gontier, S.; Hubert, P.; Laduron, P. M.; Le Blevec, J.; Meunier, M.; Miquet, J.-M.; Nemecek, C.; Pasquet, M.; Piot, O.; Pratt, J.; Rataud, J.; Reibaud, M.; Stutzmann, J.-M.; Mignani, S. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2828.
3. Коментаріум "Лекарственные препараты"; Коваленко, В. Н.; Викторова, А. П., Ред.; Морион: Киев, 2003, с. 666.
4. Ягупольский, Л. М. Докл. АН СССР **1955**, 105, 100; *Chem. Abstr.* **1955**, 50, 11270b.
5. O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071.
6. Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 827.
7. Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4, 13.
8. Hatz, R. A.; Ahuja, V. T.; Zhuo, X.; Mattson, R. J.; Denhart, D. J.; Deskus, J. A.; Vruthula, V. M.; Pan, S.; Ditta, J. L.; Shu, Y.-Z.; Grace, J. E.; Lentz, K. A.; Lelas, S.; Li, Y.-W.; Molski, T. F.; Krishnananthan, S.; Wong, H.; Qian-Cutrone, J.; Schartman, R.; Denton, R.; Lodge, N. J.; Zaczek, R.; Macor, J. E.; Bronson, J. J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7653.
9. Micevičius, V.; Voskienė, A.; Jonuškienė, I.; Kolosej, R.; Šiugždaitė, J.; Venskutonis, P. R.; Kazernavičiūtė, R.; Brazienė, Z.; Jakienė, E. *Molecules* **2013**, 18, 15000.
10. Ягупольский, Л. М.; Назаретян, В. П. *Укр. хим. журн.* **1967**, 33, 617; *Chem. Abstr.* **1967**, 67, 91670r.
11. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Weissberger, A.; Taylor, E. C., Eds., John Wiley & Sons Inc.: New York, 1979, vol. 34, pt. 1–3.
12. Bartberger, M. D.; Hitchcock, S. A.; Horne, D. B.; Kaller, M. R.; Monenschein, H.; Zhong, W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5452.
13. Sokolenko, T. M.; Davydova, Yu. A.; Yagupolskii, Yu. L. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 136, 20.
14. Weidmann, K.; Herling, A. W.; Lang, H.-J.; Scheunemann, K.-H.; Rippel, R.; Nimmegern, H.; Scholl, T.; Bickel, M.; Metzger, H. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 438.
15. Kohl, B.; Sturm, E.; Senn-Bilfinger, J.; Simon, W. A.; Kruger, U.; Schaefer, H.; Rainer, G.; Figala, V.; Klemm, K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1049.
16. Ягупольский, Л. М. *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями*, Наукова думка: Киев, 1988, 283 с.
17. Ягупольский, Л. М.; Гандельсман, Л. З. *Журн. общ. химии* **1963**, 33, 2301; *Chem. Abstr.* **1964**, 60, 692a.
18. Chattopadhyay, G.; Chakraborty, S.; Saha, C. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 4068.
19. Kaye, I. A.; Parris, C. L. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 737.
20. Dorn, H.; Bedford, G. R.; Hilgetag, G.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1219.
21. Liu, Y.; Bai, Y.; Zhang, J.; Li, Y.; Jiao, J.; Qi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6084.
22. Aissaoui, H.; Boss, C.; Hazemann, J.; Koberstein, R.; Siegrist, R.; Sifferlen, T. WO Patent 2010004507.
23. van Zwieten, P. A.; Huisman, H. O. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1962**, 81, 554.
24. Гельман, Н. Э.; Терентьева, Е. А., Шанина, Т. М. *Методы количественного органического элементного микроанализа*, Химия: Москва, 1987, с. 149.
25. Беккер, Х.; Беккерт, Р.; Бергер, В.; Гевальд, К.; Генц, Ф.; Глух, Р.; Домшке, Г.; Зайлер, Э.; Майер, Р.; Мец, П.; Мюллер, К.; Пафель, Д.; Фангхэнель, Э.; Фауст, Ю.; Фишер, М.; Хабихер, В.; Шветлик, К.; Шмидт, Г.; Шольберг, К.; Цеппенфельд, Г. *Органикум*; Мир: Москва, 2004, ч. 2, с. 249.
26. Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Carruthers, J. R.; Betteridge, P. W.; *Crystals*; Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1996, Issue 10.