

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

Андрей В. Диденко<sup>1</sup>, Михаил В. Воробьев<sup>1</sup>, Дмитрий В. Севенард<sup>1\*</sup>, Вячеслав Я. Сосновских<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ганза Файн Кемикалз ГмбХ,

БИТЦ, ул. Фаренгейта 1, 28359 Бремен, Германия; e-mail: sevenard@hfc-chemicals.com

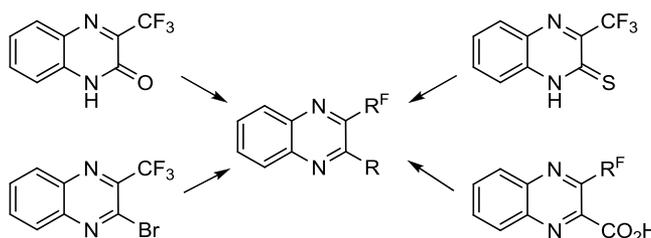
<sup>2</sup> Институт естественных наук Уральского федерального университета

им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,

пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 17.12.2014

Принято 13.01.2015



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

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

Гетероциклические соединения, содержащие полифторалкильную группу (далее в тексте –  $R^F$ ), в частности трифторметильную, обладают широким спектром полезных свойств и представляют большой интерес для фармацевтики и агрохимии.<sup>1</sup> Однако селективное введение перфторалкильного заместителя является непростой синтетической задачей и в каждом конкретном случае решается по-своему. Существующие методы прямого фторирования и трифторметилирования органических веществ<sup>2</sup> не всегда дают положительные результаты, в связи с чем более гибкий синтонный подход, основанный на использовании простых и доступных фторорганических синтонов, часто оказывается более рациональным.<sup>3</sup>

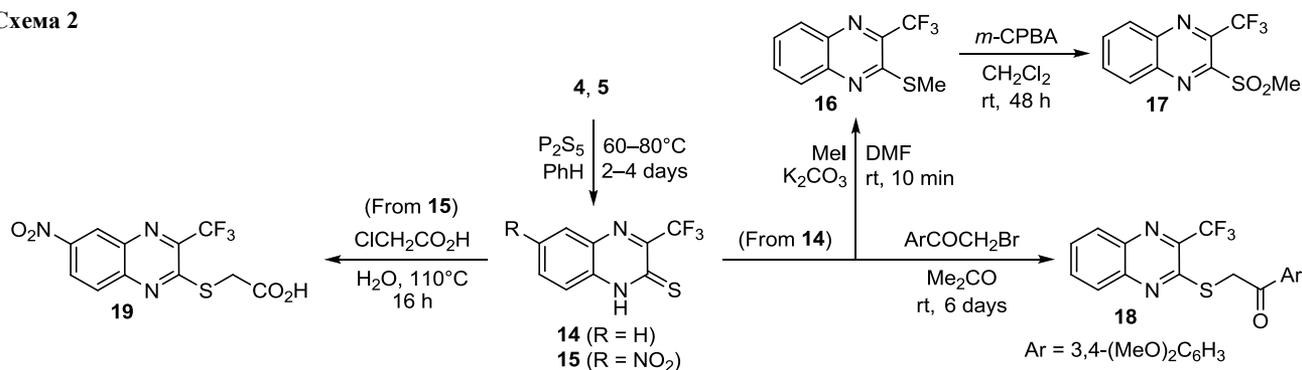
В настоящей работе, выполненной в русле такой методологии,<sup>3</sup> в качестве легкодоступных и высоко-реакционноспособных субстратов мы использовали трифторметилированные производные хиноксалин-2(1H)-она и хиноксалин-2(1H)-тиона, а также 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновые кислоты, трансформация функциональных групп которых позволила существенно расширить ассортимент новых хиноксалинов, содержащих группу  $R^F$  в пиазиновом

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

Хиноксалины являются важным классом гетероциклических соединений, в ряду которых найдены вещества, обладающие высокой противоопухолевой, противомикробной, антибактериальной, антиВИЧ и другими видами биологической активности.<sup>4</sup> Трифторметилсодержащие хиноксалины также представляют большой интерес для медицинской химии как вещества с уникальными биологическими и физиологическими свойствами.<sup>5</sup> Они являются ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1,<sup>5a</sup> агонистами рецепторов hGLP-1,<sup>5b</sup> LXR-модуляторами,<sup>5c</sup> а также проявляют антидиабетическую<sup>5d</sup> и противовоспалительную активность.<sup>5e</sup> Эти соединения получают главным образом конденсацией замещенных *o*-фенилендиаминов с  $CF_3$ -содержащими  $\alpha$ -дикетонами<sup>6</sup> и  $\alpha$ -галоген(нитрозо)- $\beta$ -дикарбонильными соединениями.<sup>7</sup> При взаимодействии гексафтор-1,2-эпоксипропана<sup>5a,8</sup> или алкилтрифторпируват<sup>9</sup> с *o*-фенилендиамином образуется 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-он, данные о химических свойствах которого весьма ограничены.<sup>6a</sup>



Схема 2



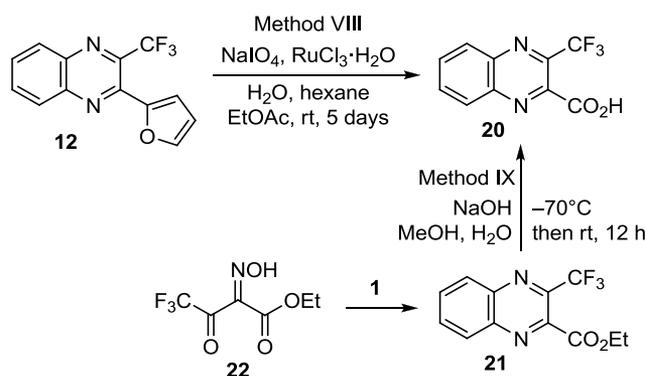
Продукт реакции, 3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбальдегид (**13**), с выходом 16% был выделен колоночной хроматографией на силикагеле (схема 1). Использование таких реагентов как *n*-BuLi и *i*-PrMgCl приводило к худшим результатам, по-видимому, из-за присоединения алкильного аниона по связи C=N цикла.

**Синтез и реакции 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-тиона.** Для дальнейшей модификации хиноксалиновой системы по положению 2 соединения **4** и **5** были подвергнуты тионированию действием P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> при нагревании реакционной смеси в абсолютном бензоле (схема 2). За ходом реакции следили по ТСХ и после хроматографирования на короткой колонке с силикагелем получили хиноксалин-2(1H)-тионы **14** и **15** (выходы 68 и 70% соответственно). Обработка тиона **14** метилиодидом в сухом ДМФА в присутствии прокаленного поташа (~20 °C, 10 мин) привела к 2-(метилсульфанил)-3-(трифторметил)хиноксалину (**16**) с выходом 61%, при окислении которого *meta*-хлорпербензойной кислотой в дихлорметане с выходом 95% образуется 2-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)хиноксалин (**17**). При взаимодействии соединения **14** с 3,4-диметоксифенацетилбромидом в ацетоне в течение 6 сут при комнатной температуре с выходом 27% образуется тиопроизводное **18** как продукт нуклеофильного замещения атома брома в фенацетилбромиде, а аналогичная реакция тиона **15** с хлоруксусной кислотой в воде (110 °C, 16 ч) с выходом 43% дает {[6-нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]сульфанил}уксусную кислоту (**19**).

**Синтез и реакции 3-(три(ди)фторметил)хиноксалин-2-карбоновых кислот.** Эти ранее не описанные кислоты были получены нами несколькими способами (схемы 3, 4). Так, окисление фурильного заместителя в хиноксалине **12** действием NaIO<sub>4</sub> в присутствии катализатора RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O при комнатной температуре в течение 5 сут дает 3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбоновую кислоту (**20**) (метод VIII, выход 67%). Кроме того, кислота **20** была синтезирована щелочным гидролизом известного эфира **21** (метод IX, выход 93%), который, в свою очередь, может быть получен конденсацией *o*-фенилендиамина (**1**) с продуктом нитрозирования этил-4,4,4-трифтор(ацетата) **22**<sup>7a</sup> или с этил-4,4,4-трифтор(ацетата) в присутствии *N*-бромсукцинимидом<sup>7c</sup> (схема 3).

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

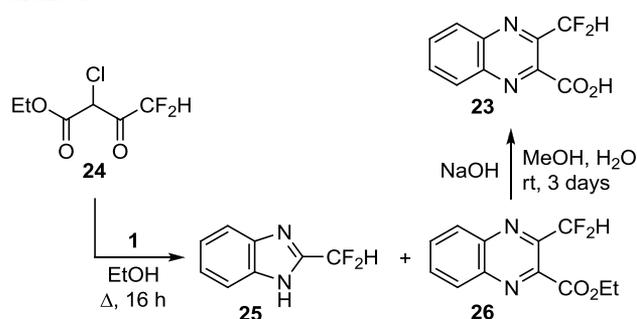
Схема 3



$\alpha$ -галоген- $\beta$ -кетоефире с последующим окислением дигидропиразинового кольца кислородом воздуха, был применен нами для синтеза 3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (**23**). Установлено, что при кипячении  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -кетоефира **24** с диамином **1** в этаноле образуется смесь 2-(дифторметил)бензимидазола (**25**) и этил-3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилата (**26**) (схема 4). Мониторинг реакции методом ЯМР <sup>19</sup>F показал, что уже через 1 ч, наряду с исходным эфиром **24**, конверсия которого составила 50%, раствор содержит смесь продуктов **25** и **26**; через 16 ч молярное соотношение соединений **25** и **26** составляло 3:1 при полном отсутствии эфира **24**. Кристаллизацией и колоночной хроматографией продукты **25** и **26** удалось разделить и выделить с выходами 21 и 12% соответственно, после чего эфир **26** был гидролизован в метаноле 0.5 М водным раствором NaOH до целевой кислоты **23** (выход 90%).

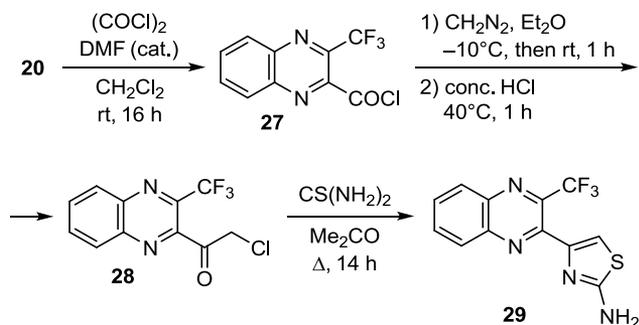
Чтобы продемонстрировать возможность синтеза важных с биологической точки зрения 2-гетарил-3-(три-

Схема 4



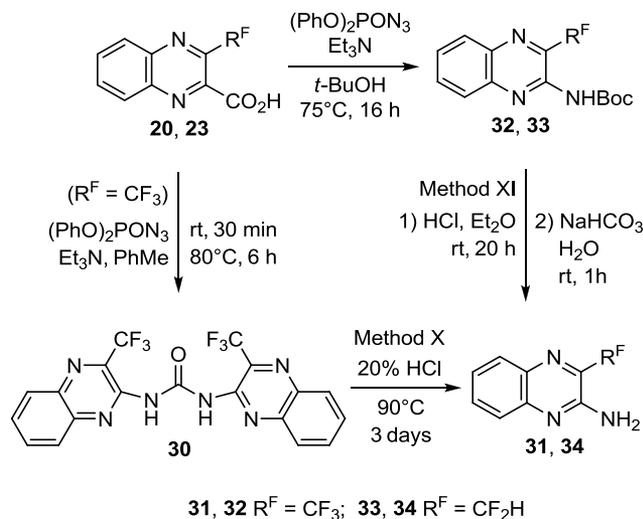
фторметил)хиноксалинов, суспензия кислоты **20** в дихлорметане была обработана оксалилхлоридом в присутствии 1 капли ДМФА (схема 5). Образующийся при этом с количественным выходом хлорангидрид **27** реагировал последовательно с эфирным раствором диазометана и конц. HCl, давая хлоркетон **28** (выход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

Схема 5



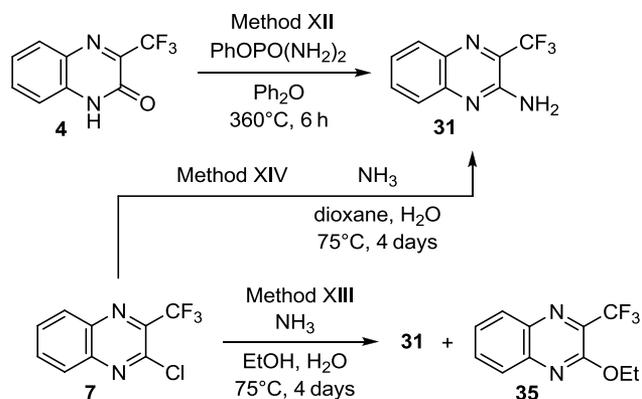
При попытке замены карбоксильной группы в кислоте **20** на аминогруппу в безопасном варианте реакции Курциуса с использованием дифенилфосфорилизида<sup>11</sup> и триэтиламина в толуоле с низким выходом (15%) удалось выделить только мочевины **30**, которая при нагревании в течение 3 сут с 20% HCl гладко гидролизуется в [3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]-амин (**31**) (метод X, выход 85%, схема 6). Если эту реакцию проводить в *tert*-бутиловом спирте с последующим кислотным гидролизом промежуточного Вос-амида **32**, аминохиноксалин **31** образуется с выходом 46% (метод XI). Аналогично из 3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (**23**) через стадию образования Вос-амида **33** с выходом 57% получен [3-(дифторметил)хиноксалин-2-ил]амин (**34**).

Схема 6



В заключение отметим, что амин **31** может быть получен и в одну стадию. Так, при обработке хиноксалинона **4** фенолфосфородиамидатом<sup>12</sup> в дифениловом эфире при 360 °C в течение 6 ч амин **31** образуется с выходом 56% (метод XII, схема 7). По сравнению с реакцией Курциуса этот метод, несмотря на жесткие условия реакции, имеет преимущество как с точки зрения числа стадий, так и доступности исходных веществ. При попытке замещения хлора на аминогруппу в 2-хлорхиноксалине **7** действием водного раствора аммиака в этаноле была получена смесь амина **31** с этоксипроизводным **35** в соотношении 2:1, из которой перекристаллизацией из гептана амин **31** удается выделить с выходом 44% (метод XIII). При проведении этой реакции в диоксане выход целевого 2-аминохиноксалина **31** составил 55% (метод XIV).

Схема 7



Строение синтезированных соединений подтверждено результатами элементного анализа, а также данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F и <sup>13</sup>C и масс-спектрометрии.

Таким образом, нами показано, что 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1*H*)-он и три(ди)фторметилированные хиноксалин-2-карбоновые кислоты могут быть использованы в качестве перспективных строительных блоков для синтеза широкого ряда 2-замещенных 3-(три(ди)фторметил)хиноксалинов, представляющих интерес для медицинской и сельскохозяйственной химии.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-200 (соединения **3**, **6**, **8**, **21**, **25**, **26**) и Bruker AC-200 (остальные соединения) (200, 50 и 188 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (соединения **3**, **5**, **14**, **15**, **20**) и CDCl<sub>3</sub> (остальные соединения). Внутренние стандарты – сигналы остаточных протонов растворителя (7.25 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 2.50 м. д. для ядер <sup>13</sup>C), сигнал CDCl<sub>3</sub> (77.0 м. д. для ядер <sup>13</sup>C) и CFCl<sub>3</sub> (0.0 м. д. для ядер <sup>19</sup>F). Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MAT 95 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе LECO CHN200. Температуры плавления определены на приборе фирмы Jürgens. Ход реакций, индивидуальность и

идентичность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Fluka Analytical (60 Å, 254 nm), проявление в УФ свете. Прогресс реакций также контролировали с помощью спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  для проб из реакционных смесей, растворенных в  $\text{CHCl}_3$  с примесью гексафторбензола в качестве внутреннего стандарта (без лока). Диазометан приготовлен из нитрозометилмочевины по методике<sup>13</sup>, оксим **22** синтезирован по методике<sup>14</sup>,  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -кетозфир **24** синтезирован по методике<sup>15</sup>. Другие реагенты коммерчески доступны. Реакции проводили в стандартной стеклянной аппаратуре в атмосфере сухого азота с использованием абсолютных растворителей (осушены по стандартным методикам:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – кипячением с  $\text{P}_2\text{O}_5$ ; PhH, PhMe,  $\text{Et}_2\text{O}$  и ТГФ – кипячением с Na и бензофеноном). Для колоночной хроматографии использован силикагель 0.060–0.200 мм, 60 Å (Acros Organics).

**Взаимодействие орто-фенилендиамина (1) с этилтрифторпируватом (2). Синтез 3-гидрокси-3-(трифторметил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (3) и 3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-она (4).**

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

Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, после чего кипятят в течение 2 ч в колбе с насадкой Дина–Старка. При этом осадок соединения **3** растворяется, а из раствора выпадает осадок хиноксалинона **4**, который отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 3.70 г (80%). Белый порошок. Т. пл. >180 °С (возг.) (т. пл. 210–211 °С).<sup>7a</sup>

Метод II. К охлажденной до 5 °С суспензии 2.16 г (20 ммоль) диамина **1** в 25 мл ТГФ при перемешивании по каплям добавляют 3.40 г (20 ммоль) кетозфира **2**. Реакционную смесь медленно доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч в закрытом сосуде. Полученный темный раствор выливают в 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  (4 × 30 мл), объединенные экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси гексан– $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1, и охлаждают до –30 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из толуола, получая 1.00 г желтых кристаллов – смеси соединений **3** и **4** в мольном соотношении 1.4:1.0 (по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ ).

Метод III. К суспензии 10.80 г (0.1 моль) диамина **1** в 85 мл  $\text{EtOH}$  при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют 17.00 г (0.1 моль)

кетозфира **2**. Смесь кипятят в течение 2 ч, полученный красный раствор с осадком оставляют на ночь при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 25 мл) и высушивают. Получают 19.00 г хиноксалинона **4**. После концентрирования фильтрата получают еще 2.00 г продукта. Выход 21.00 г (98%). Белый порошок. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.37–7.45 (2H, м, H Ar); 7.91 (1H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 7.72 (1H, т,  $J = 8.1$ , H Ar); 13.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.33–7.50 (2H, м, H Ar); 7.72 (1H, т,  $J = 7.1$ , H Ar); 7.99 (1H, д,  $J = 7.9$ , H Ar); 12.20 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: –69.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: –70.2. Соединение **4** используют в дальнейших экспериментах без дополнительной очистки.

**6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2(1H)-он (5).** К раствору 0.56 г (2.6 ммоль) хиноксалинона **4** в 10 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  порциями при перемешивании добавляют 0.40 г (3.9 ммоль) растертого  $\text{KNO}_3$ . После 15 мин перемешивания при комнатной температуре смесь кратковременно нагревают до 50 °С и затем перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на колотый лед, нейтрализуют  $\text{NaHCO}_3$ , после экстракции примесей  $\text{CHCl}_3$  (2 × 20 мл) водный слой подкисляют конц.  $\text{HCl}$  до pH 2. Продукт экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 30 мл), объединенные экстракты сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , раствор упаривают. Выход 0.60 г (88%). Желтый порошок. Т. пл. 215 °С (возг.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.51 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-8); 8.50 (1H, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 2.5$ , H-7); 8.68 (1H, д,  $J = 2.5$ , H-5); 13.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –69.5. Соединение **5** используют в дальнейших экспериментах без дополнительной очистки.

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

Метод IV. Смесь 1.5 г (7.0 ммоль) хиноксалинона **4** и 2.0 г (7.0 ммоль)  $\text{POBr}_3$  нагревают 10 мин при 150 °С. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, приливают 100 мл ледяной воды и перемешивают в течение 10 мин. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают 5 мл воды и высушивают. Выход 1.4 г (72%). Светло-желтые кристаллы.

Метод V. К раствору 17.8 г (83 ммоль) хиноксалинона **4** в смеси 16 мл ДМФА и 150 мл PhMe, нагретому до 50 °С, добавляют 33.8 г (125 ммоль)  $\text{PBr}_3$ . Реакционную смесь нагревают при перемешивании в плотно закрытом сосуде, поднимая температуру бани с 113 до 120 °С в течение 1 ч, затем до 123 °С в течение 30 мин (осторожно, избыточное давление  $\text{HBr}$ !). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, декантируют органический слой, твердый остаток промывают кипящим PhMe (2 × 100 мл). Объединенные толуольные растворы промывают 70 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 50 мл), потом опять 70 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 70 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaCl}$ , после чего высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Полученный технический продукт (22.5 г) перекристаллизовывают из  $\text{MeOH}$ . Выход 19.6 г (85%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,

$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.86–7.97 (2H, м, H Ar); 8.12 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.4$ , H Ar); 8.21 (1H, д. д.,  $J = 8.1$ ,  $J = 2.6$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –66.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276 [ $\text{M}^{(79}\text{Br})^+$ ] (74), 257 [ $\text{M}^{(79}\text{Br})-\text{F}^+$ ] (4), 197 [ $\text{M}-\text{Br}^+$ ] (100), 128 [ $\text{M}-\text{CF}_3-\text{Br}^+$ ] (5), 69 [ $\text{CF}_3^+$ ] (34). Найдено, %: С 39.00; Н 1.35.  $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrF}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 39.02; Н 1.46.

**3-(Трифторметил)-2-хлорхиноксалин (7).** Смесь 18.0 г (84 ммоль) хиноксалинона **4** и 100 мл  $\text{POCl}_3$  кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на 500 г колотого льда, перемешивают в течение 30 мин и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 70$  мл). Объединенные органические экстракты промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 30$  мл) и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (30 мл), после чего высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают, твердый остаток перекристаллизовывают из смеси гексан– $\text{CHCl}_3$ , 6:1. Выход 9.0 г (46%). Белые кристаллы. Т. пл. 105–107 °С (возг.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.86–7.99 (2H, м, H Ar); 8.11 (1H, д. д.,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.4$ , H Ar); 8.23 (1H, д. д.,  $J = 8.3$ ,  $J = 1.7$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 120.4 (к,  $J = 275.8$ ,  $\text{CF}_3$ ); 128.3, 129.9, 131.4, 133.5 (С-5,6,7,8); 138.9, 142.8, 143.4 (С-2,4а,8а); 140.3 (к,  $J = 35.8$ , С-3). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –67.3. Найдено, %: С 46.77; Н 1.99.  $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 46.48; Н 1.73.

**[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]гидразин (8).**

Метод VI. К раствору 0.60 г (2.2 ммоль) бромида **6** в 30 мл  $\text{MeOH}$  при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют 0.50 г (10.0 ммоль) 100%  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в закрытом сосуде в течение 14 ч, выливают в 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 0.36 г (72%).

Метод VII. К раствору 0.12 г (0.5 ммоль) хлорида **7** в 10 мл  $n\text{-BuOH}$  при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют 0.28 г (5.6 ммоль) 100%  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Полученный раствор кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 15 мин (контроль реакции методом ЯМР  $^{19}\text{F}$  подтвердил полную конверсию хлорида **7** в гидразин **8**). Летучие компоненты упаривают в вакууме, твердый остаток растворяют в 15 мл  $\text{CHCl}_3$  и промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 5$  мл). Органическую фазу высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают, твердый остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 0.08 г (69%). Красноватые кристаллы. Т. пл. 152–154 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.20 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.70 (1H, уш. с, NH); 7.51 (1H, т,  $J = 7.4$ , H Ar); 7.69–7.88 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, д,  $J = 8.2$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 121.2 (к,  $J = 275.8$ ,  $\text{CF}_3$ ); 126.3, 126.4, 129.8, 132.6 (С-5,6,7,8); 131.6 (к,  $J = 35.8$ , С-3); 135.6, 142.6, 149.9 (С-2,4а,8а). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –68.4. Найдено, %: С 47.22; Н 2.98.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4$ . Вычислено, %: С 47.38; Н 3.09.

**[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]гидразон этилтрифторпирувата (10).** К раствору 110 мг (0.5 ммоль) гидразина **8** в 25 мл  $\text{PhMe}$  при перемешивании добавляют 120 мг (0.7 ммоль) кетозфира **2**, после чего смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение

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

**3-(Трифторметил)-2-фенилхиноксалин (11).** К раствору 0.38 г (1.4 ммоль) бромида **6** в 15 мл диметоксиэтана добавляют 0.20 г (1.6 ммоль) фенилбороновой кислоты, 6 мл 0.7 М водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0.03 г (0.14 ммоль)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и 0.07 г (0.28 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$ . Реакционную смесь нагревают при перемешивании в атмосфере азота при 70 °С в течение 16 ч. Коричневый раствор с черным осадком охлаждают до комнатной температуры, выливают в 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенные экстракты высушивают над  $\text{MgSO}_4$ , упаривают в вакууме, твердый остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 150 мг (39%). Желтые иглы. Т. пл. 115–116 °С (т. пл. 115–116 °С)<sup>10</sup>. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.50–7.55 (3H, м, H Ph); 7.55–7.65 (2H, м, H Ph); 7.85–7.97 (2H, м, H Ar); 8.19–8.28 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –62.2. Найдено, %: С 65.54; Н 3.05.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 65.70; Н 3.31.

**3-(Трифторметил)-2-(2-фурил)хиноксалин (12).** К раствору 1.30 г (4.7 ммоль) бромида **6** в 50 мл диметоксиэтана добавляют 1.05 г (9.4 ммоль) (2-фурил)бороновой кислоты, 20 мл 0.7 М водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0.25 г (0.94 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  и 0.11 г (0.47 ммоль)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Реакционную смесь нагревают при перемешивании в атмосфере азота при 70 °С в течение 16 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры, выливают в 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенные экстракты промывают 30 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 30 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ , высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Соединение **12** выделяют колоночной хроматографией (элюент  $\text{EtOAc}$ –гексан, 1:8,  $R_f$  0.45). Выход 1.00 г (81%). Желтые кристаллы. Т. пл. 89–90 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.63 (1H, д. д.,  $J = 3.0$ ,  $J = 1.5$ , H-4 Fur); 7.33 (1H, д,  $J = 3.1$ , H-3 Fur); 7.73 (1H, с, H-5 Fur); 7.78–7.92 (2H, м, H Ar); 8.16–8.20 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –65.5. Найдено, %: С 59.20; Н 2.81.  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 59.10; Н 2.67.

**3-(Трифторметил)хиноксалин-2-карбальдегид (13).** К охлажденной до –78 °С смеси 20 мл пентана и 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  при перемешивании по каплям добавляют 10 мл (17 ммоль) 1.7 М раствора  $t\text{-BuLi}$  в пентане. Реакционную смесь охлаждают до –120 °С, по каплям добавляют раствор 2.35 г (8.5 ммоль) бромида **6** в 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ ,

перемешивают 30 мин при  $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , после чего охлаждают до  $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляют раствор 2.20 г (30 ммоль) ДМФА в 5 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Затем реакционную смесь выливают на смесь 100 г льда и 20 мл 1.5 М  $\text{HCl}$ , органический слой отделяют, экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  мл), объединенные экстракты промывают 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 20 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ , высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Соединение **13** выделяют колоночной хроматографией (элюент  $\text{EtOAc}$ –гексан, 1:2,  $R_f$  0.2) и дополнительно очищают перекристаллизацией из гептана. Выход 0.30 г (16%). Светло-красный порошок. Т. пл. 113–114  $^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.02–8.09 (2H, м, H Ar); 8.29–8.38 (2H, м, H Ar); 10.37 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-64.8$ . Найдено, %: C 52.98; H 2.14.  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 53.11; H 2.23.

**3-(Трифторметил)хиноксалин-2-тион (14)**. К нагретой до  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  суспензии 1.5 г (7 ммоль) хиноксалинона **4** в 50 мл  $\text{PhH}$  при перемешивании порциями добавляют 1.6 г (7 ммоль)  $\text{P}_2\text{S}_5$ . Реакционную смесь перемешивают в закрытом сосуде при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 48 ч. Поскольку контроль методом ТСХ ( $\text{EtOAc}$ –гексан, 1:2) показывает наличие в смеси исходного соединения **4**, добавляют еще 3.0 г (13.5 ммоль)  $\text{P}_2\text{S}_5$  и продолжают перемешивание при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтруют через тонкий слой силикагеля (элюент – ТГФ), фильтрат упаривают, твердый остаток очищают перекристаллизацией из  $\text{PhH}$ . Выход 1.1 г (68%). Желтые кристаллы. Т. пл.  $191\text{ }^{\circ}\text{C}$  (возг.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.51–7.63 (2H, м, H Ar); 7.81 (1H, т,  $J = 7.2$ , H Ar); 7.97 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 14.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-67.4$ . Найдено, %: C 46.70; H 2.12.  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 46.96; H 2.19.

**6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-тион (15)**. К нагретой до  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  суспензии 0.53 г (2.0 ммоль) хиноксалинона **5** в 30 мл  $\text{PhH}$  при перемешивании порциями добавляют 1.0 г (4.5 ммоль)  $\text{P}_2\text{S}_5$ . Реакционную смесь перемешивают в закрытом сосуде при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 4 сут, затем упаривают, остаток растворяют в 15 мл ТГФ, раствор фильтруют через тонкий слой силикагеля (элюент ТГФ). Полученную после упаривания фильтрата коричневую смолообразную массу очищают хроматографией на короткой колонке (элюент  $\text{CHCl}_3$ ) и перекристаллизацией из  $\text{PhMe}$ . Выход 0.40 г (70%). Красные кристаллы. Т. пл. 210–212  $^{\circ}\text{C}$  (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.70 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-8); 8.55 (1H, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 2.5$ , H-7); 8.73 (1H, д,  $J = 2.5$ , H-5); 15.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-67.8$ . Найдено, %: C 39.59; H 1.59.  $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 39.28; H 1.47.

**2-(Метилсульфанил)-3-(трифторметил)хиноксалин (16)**. К суспензии 0.42 г (3 ммоль) прокаленного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 10 мл ДМФА добавляют 0.70 г (3 ммоль) тиоамида **14**, затем при перемешивании по каплям добавляют 0.26 мл (0.60 г, 4.3 ммоль)  $\text{MeI}$ . ТСХ контроль реакции ( $\text{EtOAc}$ –гексан, 1:1) через 10 мин показал полную конверсию исходного соединения **14**. Реакционную смесь выливают в 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , выпавший осадок

отфильтровывают, промывают 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивают и очищают перекристаллизацией из гептана. Выход 0.45 г (61%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. 109–110  $^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.72 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.69 (1H, т,  $J = 7.1$ , H Ar); 7.82 (1H, т,  $J = 7.0$ , H Ar); 7.99 (1H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 8.10 (1H, д,  $J = 8.2$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-67.6$ . Соединение **16** используют далее без дополнительной очистки.

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

**1-(3,4-Диметоксифенил)-2-[[3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]сульфанил]этанон (18)**. К раствору 0.21 г (0.9 ммоль) тиоамида **14** в 5 мл ацетона добавляют 0.24 г (0.9 ммоль) 3,4-диметоксифенацилбромида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в закрытом сосуде в течение 6 сут, выливают в 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , выпавший осадок соединения **18** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизуют из  $\text{PhMe}$ . Выход 0.10 г (27%). Желтоватые чешуйки. Т. пл. 170–171  $^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.82 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.74 (2H, с,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 6.98 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.49–7.84 (5H, м, H Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 8.2$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-67.3$ . Найдено, %: C 55.59; H 3.40.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 55.88; H 3.70.

**[[6-Нитро-3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]сульфанил]уксусная кислота (19)**. Смесь 20 мг (0.07 ммоль) тиоамида **15** и 50 мг (0.5 ммоль) хлоруксусной кислоты в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  нагревают при  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Образовавшиеся после охлаждения до комнатной температуры кристаллы кислоты **19** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизуют из системы гептан– $\text{PhMe}$ , 3:2. Выход 10 мг (43%). Желтые кристаллы. Т. пл. 180–182  $^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.16 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 8.08 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-8); 8.58 (1H, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 1.5$ , H-7); 9.05 (1H, д,  $J = 1.5$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-67.7$ . Найдено, %: C 39.51; H 1.69.  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 39.65; H 1.81.

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

Метод VIII. К охлаждаемому льдом раствору 17.3 г (76 ммоль)  $\text{H}_3\text{IO}_6$  в 120 мл  $\text{H}_2\text{O}$  при перемешивании приливают 80 мл холодного 0.95 М водного раствора  $\text{NaOH}$ , добавляют 100 мл гексана и 50 мл  $\text{EtOAc}$ , после чего добавляют раствор 2.5 г (9.5 ммоль) хиноксалина **12** в 50 мл  $\text{EtOAc}$  и 110 мг (0.5 ммоль)  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Затем

смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 сут (контроль за реакцией спектроскопией ЯМР  $^{19}\text{F}$  подтвердил полную конверсию соединения **12**). Водную фазу отделяют, экстрагируют 30 мл EtOAc, объединенные органические фазы промывают 5% водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( $3 \times 50$  мл). Щелочные водные фазы промывают 30 мл EtOAc, доводят 3 М HCl до pH 3, продукт экстрагируют EtOAc ( $2 \times 50$  мл), экстракты промывают 30 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 30 мл насыщенного раствора NaCl, высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Полученную серую кристаллическую массу (1.7 г) растворяют в  $\text{H}_2\text{O}$  и обрабатывают  $\text{NaHCO}_3$  с добавкой активированного угля (0.5 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют через тонкий слой кизельгура, промывают 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , разбавленной HCl доводят фильтрат до pH 3, продукт экстрагируют EtOAc ( $2 \times 50$  мл), объединенные экстракты промывают 30 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 30 мл насыщенного раствора NaCl, высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Выход 1.55 г (67%).

Метод IX. К охлажденному до  $-70$  °C раствору 2.15 г (8.0 ммоль) эфира **21** в 70 мл MeOH при перемешивании добавляют 5 мл 1.7 М водного раствора NaOH. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, образовавшийся красный раствор выливают на 400 мл льда и подкисляют разбавленной HCl до pH 1. Выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и высушивают, получая 1.00 г кислоты **20**. Фильтрат экстрагируют EtOAc ( $2 \times 50$  мл), объединенные органические экстракты высушивают над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают в вакууме, что дает еще 0.80 г кислоты **20**. Общий выход 1.80 г (93%). Желтый порошок. Т. пл.  $170$  °C (возг.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.05–8.21 (2H, м, H Ar); 8.25–8.40 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-65.00$ . Соединение **20** используют далее без дополнительной очистки.

**Этил-3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбоксилат (21)** получают по методике, описанной в работе<sup>7a</sup>. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.46 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.56 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.95–8.00 (2H, м, H Ar); 8.24–8.29 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-65.0$ .

**Взаимодействие этил-3-оксо-4,4-дифтор-2-хлорбутаноата (24) с орто-фенилендиаминном (1). Синтез 2-дифторметилбензимидазола (25) и этил-3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилата (26).** К раствору 2.00 г (10 ммоль)  $\beta$ -кетоефира **24** в 40 мл EtOH добавляют 1.10 г (10 ммоль) диамина **1** и кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 25$  мл), объединенные экстракты высушивают над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают. Маслообразный остаток кристаллизуется, его перекристаллизация из минимального количества  $\text{CHCl}_3$  дает 2-(дифторметил)бензимидазол (**25**). Выход 0.35 г (21%). Красноватые призмы. Т. пл.  $150$  °C (т. пл.  $153$  °C)<sup>16</sup>. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.94 (1H, т,  $J = 53.8$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ); 7.35–7.39 (2H, м, H Ar); 7.69–7.73 (2H, м, H Ar); 10.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-115.6$  (д,

$J = 52.9$ ). Из фильтрата колоночной хроматографией (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) выделяют этил-3-(дифторметил)хиноксалин-2-карбоксилат (**26**). Выход 0.30 г (12%). Желтоватые кристаллы. Т. пл.  $95$ – $97$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.49 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.58 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.41 (1H, т,  $J = 54.3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ); 7.92–7.97 (2H, м, H Ar); 8.24–8.30 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 63.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 111.3 (т,  $J = 243.1$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ); 129.8, 130.1, 132.5, 132.9 (C-5,6,7,8); 141.6, 142.6, 145.83 (C-2,4a,8a); 145.81 (т,  $J = 24.2$ , C-3); 164.4 (CO). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-118.8$  (д,  $J = 54.9$ ). Соединение **26** используют далее без дополнительной очистки.

**3-(Дифторметил)хиноксалин-2-карбоновая кислота (23).** К охлажденному до  $-20$  °C раствору 150 мг (0.6 ммоль) эфира **26** в 50 мл MeOH добавляют 3 мл 0.5 М водного раствора NaOH и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 3 сут. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме, твердый остаток растворяют в 30 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , раствор промывают 5 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , подкисляют разбавленной HCl до pH 1, продукт экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  мл), объединенные экстракты высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают. Выход 120 мг (90%). Порошок кремового цвета. Т. пл.  $149$ – $150$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.89 (1H, т,  $J = 53.8$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ); 7.99–8.11 (2H, м, H Ar); 8.23–8.27 (1H, м, H Ar); 8.36–8.41 (1H, м, H Ar); 10.40 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-120.1$  (д,  $J = 52.7$ ). Найдено, %: C 53.72; H 2.95.  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 53.58; H 2.70.

**Хлорангидрид 3-(трифторметил)хиноксалин-2-карбоновой кислоты (27).** К суспензии 0.15 г (0.6 ммоль) кислоты **20** в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании по каплям добавляют 2.00 г (15.7 ммоль)  $(\text{SOCl}_2)_2$  и 1 каплю ДМФА. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, гомогенный раствор упаривают, остаток высушивают в вакууме. Выход 0.16 г (100%). Оранжевая твердая масса. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.03–8.10 (2H, м, H Ar); 8.27–8.35 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-64.5$ . Соединение **27** используют далее без дополнительной очистки.

**1-[3-(Трифторметил)хиноксалин-2-ил]-2-хлорэтанон (28).** К раствору 160 мг (0.6 ммоль) хлорангидрида **27** в 5 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , охлажденному до  $-10$  °C, по каплям добавляют раствор 126 мг (3 ммоль) диазометана в 7 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Затем раствору дают согреться до комнатной температуры, перемешивают в течение 1 ч, осторожно добавляют 12 мл конц. HCl и перемешивают при  $40$  °C в течение 1 ч. Полученный раствор нейтрализуют насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $5 \times 5$  мл), объединенные органические фазы сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Остаток растирают с 2 мл гептана и высушивают в вакууме. Выход 130 мг (76%). Оранжевый порошок. Т. пл.  $88$ – $89$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.06 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 8.00–8.05 (2H, м, H Ar); 8.22–8.32 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-64.7$ . Соединение **28** используют далее без дополнительной очистки.

**2-(2-Аминогиазол-4-ил)-3-(трифторметил)хиноксалин (29).** Смесь 130 мг (0.47 ммоль) кетона **28** и

37 мг (0.47 ммоль) тиомочевины в 20 мл ацетона кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 14 ч. Растворитель упаривают, к остатку добавляют 15 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $5 \times 5$  мл), объединенные органические экстракты сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают, остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 100 мг (71%). Желтые кристаллы. Т. пл. 166–167 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.20 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.10 (1H, с, Н-5 тиазол); 7.81–7.95 (2H, м, Н Ar); 8.20–8.24 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –63.2. Найдено, %: С 48.54; Н 2.27.  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 48.65; Н 2.38.

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

Метод X. К суспензии 0.35 г (1.45 ммоль) кислоты **20** в 20 мл PhMe при комнатной температуре добавляют 0.15 г (1.45 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  и 0.40 г (1.45 ммоль) дифенилфосфорилиазида. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего нагревают при 80 °С в течение 6 ч, PhMe упаривают, к остатку добавляют 30 мл  $\text{CHCl}_3$  и 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Органическую фазу промывают раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из PhMe. Получают *N,N'*-бис-[3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]мочевину (**30**). Выход 0.05 г (15%). Желтые кристаллы. Т. пл. 221–222 °С (возг.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.80 (2H, т. д, *J* = 8.0, *J* = 1.0, Н Ar); 7.93 (2H, т. д, *J* = 8.0, *J* = 0.8, Н Ar); 8.10 (2H, д, *J* = 8.0, Н Ar); 8.19 (2H, д, *J* = 8.0, Н Ar); 10.00 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –66.1. Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 452 [ $\text{M}]^+$  (8), 239 [ $\text{M}-\text{HetNH}_2$ ] $^+$  (44), 213 [ $\text{HetNH}_2$ ] $^+$  (100), 144 [ $\text{HetNH}_2-\text{CF}_3$ ] $^+$  (14), 69 [ $\text{CF}_3$ ] $^+$  (4). Полученную мочевину **30** (0.05 г) объединяют с фильтратом, добавляют 15 мл 20% раствора  $\text{HCl}$  и перемешивают полученную смесь при 90 °С в течение 3 сут (контроль за реакцией спектроскопией ЯМР  $^{19}\text{F}$  подтвердил полную конверсию мочевины **30** в амин **31**). Реакционную смесь нейтрализуют водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , продукт экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  мл), объединенные экстракты промывают 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Соединение **31** выделяют колоночной хроматографией (элюент  $\text{EtOAc}$ –гексан, 1:2,  $R_f$  0.6) и дополнительно очищают перекристаллизацией из гептана. Выход 0.04 г (85%). Ярко-желтые иглы. Т. пл. 82 °С (возг.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 5.30 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.47–7.55 (1H, м, Н Ar); 7.67–7.71 (2H, м, Н Ar); 7.99 (1H, д, *J* = 8.2, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 121.5 (к, *J* = 274.7,  $\text{CF}_3$ ); 126.0, 126.4, 129.8, 132.7 (С-5,6,7,8); 131.6 (к, *J* = 34.7, С-3); 135.9, 143.0, 148.7 (С-2,4а,8а). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –68.5. Найдено, %: С 50.60; Н 2.71.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 50.71; Н 2.84.

Метод XI. К смеси 50 мг (0.51 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  и 5 г *t*-BuOH добавляют 100 мг (0.41 ммоль) кислоты **20** и 125 мг (0.45 ммоль) дифенилфосфорилиазида. Полученную смесь перемешивают при 75 °С в течение 16 ч, после чего летучие компоненты удаляют в вакууме. Остаток распределяют между 25 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и 25 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , органический слой отделяют, а водный экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические экстрак-

ты промывают 10 мл 5% водного раствора лимонной кислоты, насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  мл) и  $\text{NaCl}$  (5 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Коричневый смолистый осадок промывают гексаном ( $2 \times 10$  мл), объединенные гексановые фракции упаривают. Получают *трет*-бутил[3-(трифторметил)хиноксалин-2-ил]-карбамат (**32**) в виде желтоватой полукристаллической массы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.56 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 7.22–7.41 (3H, м, Н Ar); 8.09 (1H, д, *J* = 8.3, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –66.2. К этому соединению приливают 10 мл насыщенного раствора  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$ , полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Выпавший осадок гидрохлорида амина **31** (80 мг) отфильтровывают, растворяют в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , добавляют 10 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и перемешивают в течение 1 ч. Продукт экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  мл), объединенные экстракты сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Получают чистый амин **31**. Выход 50 мг (46%).

Метод XII. Тщательно растертую в ступке смесь 1.62 г (7.5 ммоль) хиноксалинона **4** и 3.90 г (22.7 ммоль) фенилфосфордиамидата добавляют к 50 мл расплавленного  $\text{Ph}_2\text{O}$ , из которого удалены растворенные газы. Полученную смесь перемешивают на песчаной бане при 360 °С (при более низких температурах реакция не идет) в течение 6 ч в атмосфере азота, охлаждают до комнатной температуры и добавляют 50 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Осадок отфильтровывают, промывают 20 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и выбрасывают, а фильтрат подкисляют 40 мл насыщенного раствора  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$ , выдерживают 1 сут при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и высушивают. Получают 1.30 г серой аморфной массы. Эту массу переводят в раствор трехкратной обработкой конц.  $\text{HCl}$  ( $3 \times 50$  мл) при 50–60 °С в течение 1 ч, полученный желтый раствор промывают 50 мл гептана и фильтруют. Фильтрат подщелачивают твердым  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 40$  мл), объединенные экстракты промывают 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 20 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaCl}$ , сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Получают амин **31**. Выход 0.90 г (56 %).

Метод XIII. К суспензии 0.25 г (1.1 ммоль) хлорида **7** в 5 мл EtOH добавляют 3.5 мл 25% водного раствора аммиака, смесь перемешивают в закрытом сосуде при 75 °С в течение 4 сут и выливают в 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и высушивают. Получают 0.18 г смеси соединений **31** и **35** в мольном соотношении 2:1 в виде желтоватого порошка. **3-(Трифторметил)-2-этоксихиноксалин (35)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.49 (3H, т, *J* = 7.1,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.63 (2H, к, *J* = 7.1,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.60–7.77 (2H, м, Н Ar); 7.85 (1H, т, *J* = 8.8, Н Ar); 8.09 (1H, д, *J* = 8.2, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –68.7. Перекристаллизация полученной смеси соединений **31** и **35** из гептана дает чистый амин **31**. Выход 100 мг (44%).

Метод XIV. К раствору 0.25 г (1.1 ммоль) хлорида **7** в 5 мл диоксана добавляют 5.5 мл 25% водного раствора  $\text{NH}_3$ , полученную смесь перемешивают в закрытом сосуде при 75 °С в течение 4 сут. Затем реакционную

смесь выливают в 100 мл H<sub>2</sub>O, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл H<sub>2</sub>O и высушивают, получая 80 мг амина **31**. Экстракция фильтрата CHCl<sub>3</sub> (3 × 5 мл) дает дополнительные 50 мг амина **31**. Общий выход 130 мг (55%).

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

**трет-Бутил[3-(диформетил)хиноксалин-2-ил]-карбамат (33)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.53 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.91 (1H, т, J = 54.2, CF<sub>2</sub>H); 7.20–7.38 (1H, м, H Ar); 7.60–7.78 (2H, м, H Ar); 8.01 (1H, д, J = 7.4, H Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –116.6 (д, J = 54.9).

**[3-(Диформетил)хиноксалин-2-ил]амин (34)**. Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 138–139 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 5.50 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 6.77 (1H, т, J = 54.3, CF<sub>2</sub>H); 7.42–7.50 (1H, м, H Ar); 7.63–7.70 (2H, м, H Ar); 7.90 (1H, д, J = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (J, Гц): –118.5 (д, J = 53.9). Найдено, %: С 55.65; Н 3.80. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 55.39; Н 3.62.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального министерства промышленности и технологии ФРГ (проект EP101205). Часть ее была представлена на Всероссийской конференции "Органический синтез: химия и технология," Екатеринбург, Россия, 04–08.06.2012.

### Список литературы

- (a) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Filler, R., Kobayashi, Y., Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993; (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Application*; Springer: Berlin, 2000.
- (a) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 14411. (b) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494. (c) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98.
- (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753. (c) Sosnovskikh, V. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 489. [*Успехи химии* 2003, *72*, 550.]
- (a) Cheeseman, G. W. H.; Cookson, R. F. In *Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A.; Taylor, E. C., Eds.; Wiley: New York, 1979, vol. 35, p. 78. (b) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1998**, *53*, 455. (c) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1999**, *54*, 161. (d) Saifina, D. F.; Mamedov, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 351. [*Успехи химии* 2010, *79*, 395.]
- (a) Patel, M.; McHugh, R. J., Jr.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Rodgers, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1729. (b) Teng, M.; Johnson, M. D.; Thomas, C.; Kiel, D.; Lakis, J. N.; Kercher, T.; Aytes, S.; Kostrowicki, J.; Bhumralkar, D.; Truesdale, L.; May, J.; Sidelman, U.; Kodra, J. T.; Jørgensen, A. S.; Olesen, P. H.; de Jong, J. C.; Madsen, P.; Behrens, C.; Pettersson, I.; Knudsen, L. B.; Holst, J. J.; Lau, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5472. (c) Hu, B.; Wrobel, J. E.; Jetter, J. W.; O'Neill, D. J.; Mann, C. W.; Unwalla, R. J. US Patent 20100120778. (d) Bahekar, R. H.; Jain, M. R.; Gupta, A. A.; Goel, A.; Jadav, P. A.; Patel, D. N.; Prajapati, V. M.; Patel, P. R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 359. (e) Smits, R. A.; Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.; Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2457.
- (a) Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O.; Gorlova, A. O. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Ed.; Springer, 2014, vol. 2, p. 291. (b) Moore, L. O.; Clark, J. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2472. (c) Cushman, M.; Wong, W. C.; Bacher, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1043. (d) Kamitori, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9267. (e) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129. (f) Kamitori, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 773. (g) Braña, M. F.; Cacho, M.; Ramos, A.; Domínguez, M. T.; Pozuelo, J. M.; Abradelo, C.; Rey-Stolle, M. F.; Yuste, M.; Carrasco, C.; Bailly, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 648.
- (a) Бургафт, Я. В.; Кузюева, О. Г.; Кодесс, М. И.; Салогутин, В. И. *Журн. орган. химии* **1998**, *34*, 405. (b) Meshram, H. M.; Ramesh, P.; Kumar, G. S.; Reddy, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4313. (c) Kumar, B. S. P. A.; Madhav, B.; Reddy, K. H. V.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2862.
- Ishikawa, N.; Sasaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2164.
- (a) Murthy, S. N.; Madhav, B.; Nageswar, Y. V. D. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1216. (b) Sanna, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Zanetti, S.; Sechi, L. *Farmaco* **1999**, *54*, 169. (c) Saloutin, V. I.; Pitserskikh, I. A.; Pashkevich, K. I.; Kodess, M. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1983**, 2312. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1983**, 2568].
- Watanabe, H.; Yan, F.; Sakai, T.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 758.
- Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151.
- (a) Rosowsky, A.; Papatheanasopoulos, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 1235. (b) Kamal, A.; Rao, M. V.; Sattur, P. B. *Heterocycles* **1986**, *24*, 3075.
- Arndt, F. *Org. Synth.* **1935**, *15*, 3.
- Saloutin, V. I.; Burgart, Y. V.; Skryabina, Z. E.; Kuzueva, O. G. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 107.
- Bernardelly, P.; Keil, S.; Urmann, M.; Matter, H.; Wendler, W.; Glien, M.; Chandros, K.; Lee, J.; Terrier, C.; Minoux, H. WO Patent 2007039172.
- Vasilyeva, T. P.; Karimova, N. M.; Slavich, Yu. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 186. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 182].