
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Посвящается памяти академика В. А. Коптюга (1931–1997)

УДК 547.7 + 547.52 + 54-41

ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ: ВКЛАД В «ЗЕЛЕНУЮ» ХИМИЮ

© 2021 г. Г. И. Бородкин^{a, b, *}, В. Г. Шубин^a

^a ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

*e-mail: gibor@nioch.nsc.ru

^b ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Поступила в редакцию 20.04.2021 г.

После доработки 15.05.2021 г.

Принята к публикации 18.05.2021 г.

Проведен анализ литературных данных по электрофильному и окислительному фторированию гетероциклических соединений в рамках подходов «зеленой» химии. Особое внимание уделено рассмотрению механизма реакций и проблеме селективности.

Ключевые слова: электрофильное и окислительное фторирование, механизмы реакций, селективность, F₂, XeF₂, OF-, NF-реагенты, гетероциклические соединения, «зеленая» химия

DOI: 10.31857/S0514749221090019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ПРИНЦИПЫ «ЗЕЛеной» ХИМИИ
 2. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ ФТОРИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ
 3. ВЫБОР РАСТВОРИТЕЛЯ
 4. СПОСОБЫ АКТИВАЦИИ РЕАКЦИИ ФТОРИРОВАНИЯ
 5. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ F₂
 6. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ XeF₂
 7. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ OF-РЕАГЕНТАМИ
 8. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ NF-РЕАГЕНТАМИ
 - 8.1. ФТОРИРОВАНИЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
 - 8.2. ФТОРИРОВАНИЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
 - 8.3. ФТОРИРОВАНИЕ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
 9. ФТОРИРОВАНИЕ NF-РЕАГЕНТАМИ В ОТСУТСТВИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ
 10. ФТОРИРОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ
 11. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ АНОДНОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
 12. ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
- ### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Фторированные гетероциклические производные важный класс органических соединений, которые находят широкое практическое применение в качестве лекарственных средств, пестицидов, жидких кристаллов, красителей, материалов для электроники, полимеров и препаратов для диагностики различных заболеваний. Известно, что примерно 30% всех агрохимикатов и 20% фармацевтических препаратов содержат атом фтора. Среди них особое место занимают фторированные гетероциклические соединения [1–10]. Включение атома фтора в молекулу влияет на растворимость, липофильность и биологическую активность гетероциклического соединения [11, 12]. Другим хорошо установленным эффектом фторирования является увеличение метаболической стабильности лекарственного препарата [13]. Использование гетероциклических соединений в медицинской химии и других упомянутых выше областях позволяет считать разработку новых селективных и экологически приемлемых методов введения фтора в гетероциклическое соединение «горячей точкой» современной органической химии [14–17]. Целью данного обзора является критическое рассмотрение достижений в области «зеленых» методов фторирования гетероциклических соединений.

1. ПРИНЦИПЫ «ЗЕЛеной» ХИМИИ

«Зеленая» химия и ее принципы [18] требуют использования экологически приемлемых реагентов, растворителей и создания новых методов фторирования гетероциклических соединений, включая энергосберегающие технологии. В 1990 г. предложено 12 принципов «зеленой» химии [18]. Эти принципы включают концепции атом-экономии и уменьшение отходов, использование экоприемлемых растворителей, вспомогательных веществ и их минимизацию, энергосбережение, использование возобновляемого сырья, разработку наименее опасных для здоровья продуктов и химических процессов для предотвращения несчастных случаев. Степень «зелености» процесса определяет E -фактор как отношение массы всех побочных продуктов реакции к массе целевого продукта [19]. Атомная эффективность определяется как отношение молярной массы целевого продукта к сумме молярных масс всех остальных

продуктов в стехиометрическом уравнении. Хотя 12 принципов являются полезной основой для создания экологически приемлемых методов синтеза фторированных гетероциклических соединений, следует полагать, что они не являются независимыми и в комплексе трудно достижимыми даже при использовании прямого метода фторирования [20].

2. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ ФТОРИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ

На протяжении многих десятилетий в качестве реагента для электрофильного фторирования органических соединений использовали элементарный фтор [12, 21–23]. Хотя F_2 отвечает принципу атом-экономии, однако этот реагент небезопасен, очень активен и агрессивен по отношению ко многим материалам. Кроме того, он не обладает необходимой для синтеза селективностью. Даже в присутствии кислот и при низких температурах часто не удается провести селективное фторирование гетероциклических соединений [21]. Превращение $C-H$ связи в $C-F$ с использованием F_2 – высоко экзотермический процесс ($\Delta H = -430.5$ кДж/моль), поэтому безопасность и контроль температуры таких процессов имеет первостепенное значение, особенно при масштабировании [24]. Частично эта проблема решается разбавлением фтора инертным газом, использованием низких температур и повышением эффективности перемешивания. Предпочтительным также является применение проточных реакторов и, в частности, микрореакторной техники. Микрореакторы имеют значительную привлекательность при проведении высоко экзотермических процессов прямого фторирования, т.к. количество F_2 в зоне реакции невелико, что увеличивает безопасность, возможность хорошего смешивания реагирующих веществ и приводит к повышению селективности, увеличению конверсии и выхода продукта [25].

В последние 50–60 лет был предложен ряд кислородсодержащих фторирующих агентов ($AcOF$, CF_3OF , $FCIO_3$, $CsSO_4F$) [12, 21, 26]. Однако большая часть из них недостаточно устойчива, токсична и обычно требует использования F_2 при их приготовлении *in situ*. Дифторид ксенона – весьма активный реагент фторирования и так же, как F_2 , отвечает принципу атом-экономии. XeF_2 более

удобен в работе, чем F_2 и OF-реагенты, поскольку представляет собой кристаллическое вещество, которое можно взвешивать на воздухе, а реакции проводить в стеклянной аппаратуре, тем не менее он довольно токсичен и дорог [12, 21]. Дифторид ксенона, как и фтор, является сильным окислителем, что затрудняет электрофильное фторирование гетероциклических соединений и приводит к побочным продуктам. При комнатной температуре XeF_2 реагирует с рядом растворителей, в частности с CH_2Cl_2 и $CHCl_3$, что дает продукты обмена хлора и атома водорода на фтор [27].

Одним из основных достижений в области синтетической фторорганической химии за последние 30 лет стало использование NF-реагентов, которые стали широко применяться в электрофильном фторировании гетероциклических соединений [12, 21, 28]. NF-реагенты являются кристаллическими веществами и имеют преимущество перед O-фтор-реагентами по стабильности, экологичности и безопасности работы с ними. Основными недостатками этих реагентов являются преимущественное использование элементного фтора для их синтеза, относительно низкое содержание «активного» фтора и образование отходов после фрагментации NF-реагента (низкий *E*-фактор). Среди NF-реагентов для введения атома фтора в гетероциклическое соединение в основном использовали *N*-фторбис(фенилсульфонил)амин (NFSI, **1**), бистетрафторбораты 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октана (Selectfluor, FTEDA- BF_4 , **2**), 1-гидрокси-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октана (Accufluor, **3**) и *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния трифлат (NF-TMPy, **4**) (рис. 1), причем наиболее популярными оказались реагенты NFSI и Selectfluor [10, 29–43].

Selectfluor по активности превосходит Accufluor и нейтральный реагент NFSI [44]. Появление

Selectfluor представляет собой вежу во фторорганической химии вследствие исключительной устойчивости к кислороду воздуха и влаге, термической стабильности, растворимости в воде и обычных органических растворителях, что делает его применение универсальным и удобным для пользователя.

3. ВЫБОР РАСТВОРИТЕЛЯ

«Зеленая» химия и ее принципы диктуют разработку новых или усовершенствования уже известных методов фторирования гетероциклических соединений. Один из 12 принципов «зеленой» химии предполагает использование безопасных растворителей и вспомогательных веществ. Использование растворителей также влияет на некоторые другие принципы, и поэтому неудивительно, что в настоящее время возросло число исследований в области применения более экологически чистых альтернативных растворителей. Поскольку объем используемых растворителей при проведении реакций обычно достаточно высок, это влияет на ряд параметров «зеленой» химии: повышенное содержание отходов, токсичность, увеличение массового баланса (*E*-фактор), низкая энергоэффективность. К настоящему времени опубликовано несколько обобщенных рекомендаций по выбору растворителей [45]. На рис. 2 приведены наиболее широко используемые растворители для электрофильного фторирования гетероциклических соединений и проведено их сопоставление по суммарному индексу *S*, учитывающему токсичность, безопасность и влияние на окружающую среду [45]. Растворители, имеющие индекс *S* ниже 7, не рекомендованы или ограниченно рекомендованы к использованию в химических процессах.

Выбор «зеленого» растворителя для фторирования гетероциклических соединений часто

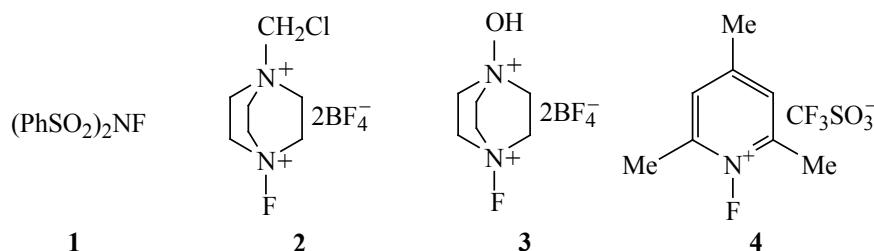


Рис. 1. NF-реагенты

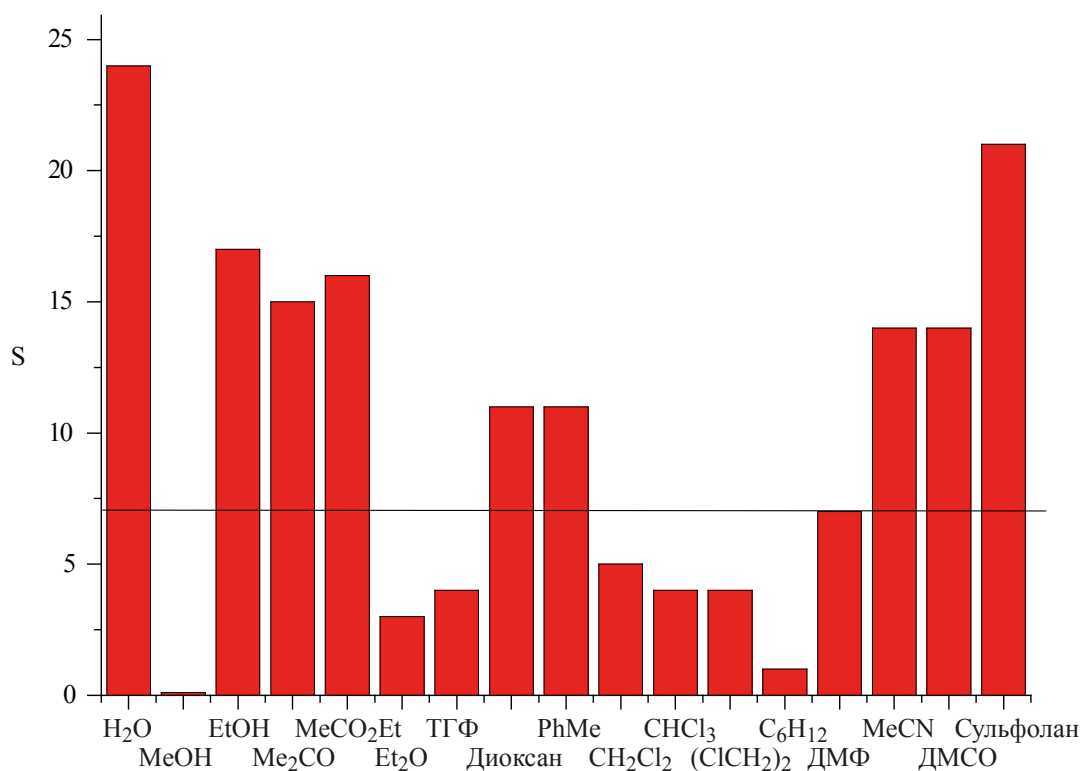


Рис. 2. Суммарный индекс S, учитывающий токсичность растворителей, их безопасность и влияние на окружающую среду

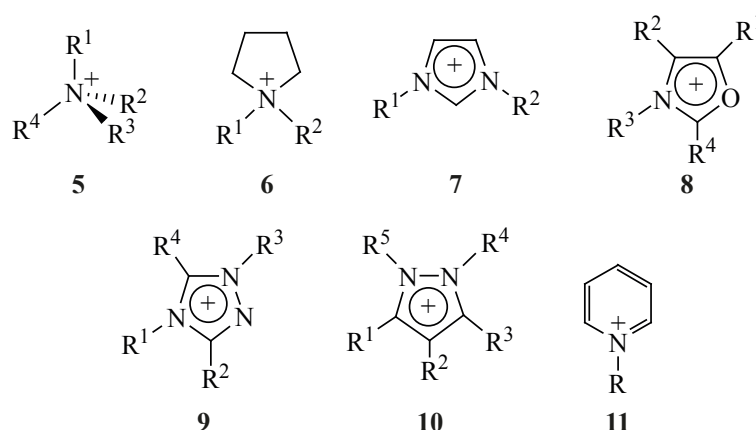
является компромиссом в ряду ограничений. Уникальным растворителем среди используемых для электрофильного фторирования органических соединений является вода. Методы создания сложных органических молекул, включая фторирование гетероциклических соединений, часто далеки от использования водной среды, что обусловлено, в частности, низкой растворимостью ряда гетероциклических соединений в воде. Помимо экологической безопасности, вода имеет ряд преимуществ перед другими растворителями: относительная дешевизна, высокая диэлектрическая проницаемость, способность к образованию сильных водородных связей, что влияет на эффективность и селективность фторирования. В настоящее время использованию воды и водных сред для введения атома фтора в гетероциклические соединения уделяется значительное внимание [35, 46].

В качестве альтернативы обычным растворителям для проведения химических процессов, включая синтез фторированных гетероциклов [47, 48], широко используются ионные жидкости (IL), состоящие из органических катионов и анионов. Среди них чаще всего применяют аммониевые **5**,

пирролидиниевые **6**, имидазолиевые **7**, оксазолиевые **8**, триазолиевые **9**, пиразолиевые **10** и пиридиновые **11** соли (рис. 3).

В качестве анионов в составе ионной жидкости фигурируют как «моноядерные» анионы [Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, AlCl₄⁻, SbF₆⁻, ZnCl₃⁻, CuCl₂⁻, SnCl₃⁻, CH₃SO₃⁻, CF₃SO₃⁻, CF₃CO₂⁻, ClO₄⁻, (CF₃SO₂)₂N⁻], так и «би- и полиядерные» анионы (Al₂Cl₇⁻, Al₃Cl₁₀⁻, Fe₂Cl₇⁻, Sb₂F₁₁⁻, Au₂Cl₇⁻). Ионные жидкости обладают уникальным комплексом свойств, приближающих их к «зеленым» растворителям: высокая термическая устойчивость (400°C и выше), возможность использования в широком температурном интервале (> 500°C), высокие полярность, электрическая проводимость, химическая и электрохимическая устойчивость, низкая летучесть, малая токсичность [21]. Первое использование IL для введения атома фтора в гетероциклические соединения приведено в работе [49] на примере фторирования дибензофурана NF-фтор реагентом Selectfluor и ионной жидкости [Emim][OTf].

Механохимический синтез и проведение фторирования без растворителя является важной аль-



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = \text{H, Alk, All, Bn, Ar и др.}$

Рис. 3. Катионы ионных жидкостей

тернативой традиционным методам. Такой подход широко используется для синтеза гетероциклических соединений [50–53].

4. СПОСОБЫ АКТИВАЦИИ РЕАКЦИИ ФТОРИРОВАНИЯ

Проблемы энергетического кризиса и загрязнения окружающей среды привели к разработке новых технологий активации химических реакций, таких как микроволновый (MV) нагрев [54–56] и сонохимия [54]. Использование микроволнового излучения значительно сокращает время реакции, экономит энергию, улучшает «E-фактор» за счет увеличения выхода, селективности реакции и может применяться в условиях проведения реакции в отсутствие растворителя. Специфическое микроволновое воздействие может привести к перегреву растворителя при атмосферном давлении, избирательному нагреву реагентов, гетерогенных катализаторов, способных к эффективному поглощению MV и созданию микроскопических горячих точек [56]. Недавним трендом в этой области является использование MV в сочетании с ионными жидкостями в качестве растворителя, соразтворителя или катализатора [57]. Благодаря ионной природе, ИЛ эффективно взаимодействуют с микроволновым излучением, что приводит к быстрому нагреву реакционной смеси и высоким выходам продукта. Синергетическая комбинация MV с ИЛ имеет большой потенциал и в перспективе может удовлетворить растущий спрос на экологически безопасные химические процессы.

Другим нетрадиционным методом активации химических реакций является ультразвук [54]. Использование этого источника энергии также увеличивает селективность реакции, уменьшает время процесса, а приборы просты в эксплуатации. Ультразвук может быть разделен на 3 основные области: низкочастотный мощный (20–100 кГц), высокочастотный средней мощности (100 кГц–1 МГц) и высокочастотный ультразвук малой мощности (1–10 МГц). Диапазон от 20 кГц до 1 МГц используется в сонохимии. Как и применение микроволнового излучения в сочетании с ионными жидкостями в качестве реакционной среды, ультразвуковая активация во многих случаях приводит к повышению выхода, скорости и селективности реакции или даже к изменению ее механизма [58]. Ультразвуковая активация широко используется в синтезе гетероциклических соединений, например, [59, 60].

Важным методом активации гетероциклических соединений является использование электрического тока [61]. Электрохимическое фторирование имеет некоторые преимущества по сравнению с обычными химическими методами: процесс может быть проведен в относительно мягких условиях и легко контролируется приложенным электрическим током, использование электричества в качестве окислителя позволяет увеличить селективность, использовать безопасные реагенты и сократить образование побочных продуктов. Электрохимическое фторирование различных соединений изучено в основном в органических рас-

творителях, содержащих фторидные соли, такие как $\text{Et}_3\text{N} \cdot n\text{HF}$ ($n = 2-5$) и $\text{Et}_4\text{NF} \cdot n\text{HF}$ ($n = 3-5$) [62]. Некоторые фторидные соли, например, $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$, можно повторно использовать после простой перегонки. Поскольку потенциал окисления аниона фтора довольно высок, фторирование обычно осуществляется через промежуточное образование катиона или катион-радикала субстрата (схема 1) [61, 62].

Ионные жидкости вследствие хорошей электропроводности и термостойкости оказались перспективным классом растворителей для электрохимического фторирования органических соединений [62, 63]. Возможность широкого варьирования комбинаций катионов и анионов позволяет использовать ИЛ в большом диапазоне токов. Некоторые аспекты электрохимического фторирования гетероциклических соединений были обобщены [12, 61, 62].

Одним из перспективных способов синтеза фторированных гетероциклических соединений является использование фотокатализа [64]. Фотокатализ является «зеленым» методом функционализации органических соединений, поскольку активация достигается действием фотона и не приводит к образованию вредных для окружающей среды отходов. При фотокатализе происходит поглощение кванта света катализатором, взятом, как правило, в малых стехиометрических количествах, а не субстратом. Мягкая активация катализатором может быть достигнута при фотокатализе даже при использовании видимого света (> 400 нм). Область фотокатализа весьма интенсивно развивается [64–69].

5. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ F_2

Атомная эффективность фторирования гетероциклических соединений определяется, прежде всего, селективностью процесса, которая существенно зависит от структуры субстрата и фторирующего реагента. Благодаря высокой ре-

акционной способности, газообразный фтор является одним из наиболее активных фторирующих реагентов, но не обладает достаточной селективностью [21]. Так, прямое фторирование кумарина F_2/N_2 в кислой среде приводит к сложной смеси продуктов [70]. Аналогично при фторировании хинолина F_2/N_2 в H_2SO_4 образуется несколько продуктов, а их соотношение существенно зависит от степени конверсии субстрата, причем введение заместителей в ароматическое кольцо хинолина позволяет повысить селективность процесса, при этом направление вхождения атома фтора соответствует электрофильному характеру реакции [71]. Фторирование 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона F_2/N_2 в MeCN дает смесь моно- и дифторированных по положению 5 продуктов в соотношении 2:1 [72]. В присутствии кислот Бренстеда или Льюиса связь F–F поляризуется, и наиболее вероятным механизмом фторирования F_2 является электрофильное замещение атома водорода на атом фтора. Хотя кислоты Льюиса не являются экологически приемлемыми реагентами, их использование в некоторых случаях дает возможность повысить селективность фторирования. Так, фторирование 4-гидрокси-6-метокси-1,5-нафтиридина элементарным фтором в H_2SO_4 протекает достаточно селективно по *орто*-положению к группе OH с образованием 3-фтор-4-гидрокси-6-метокси-1,5-нафтиридина (выход 41%) [73]. Действием F_2 , разбавленным N_2 , в HCO_2H на 3-ацетилдигидрофуран-2(3*H*)-он получен 3-ацетил-3-фтордигидрофуран-2(3*H*)-он с выходом 83% [74]. Использование смеси фтора с инертным газом (N_2 или He) при низких температурах повышает селективность процесса. Фторирование флавонов **12** газообразным фтором, разбавленным азотом, при низкой температуре осуществляется достаточно селективно и с хорошими выходами (схема 2) [75].

N-Фторирование Na-солей производных пирозола **14**, **15** смесью F_2/N_2 при температуре -60 – -70°C в MeOH в присутствии NaF также проходит селективно (схема 3) [76].

Использование проточного реактора при введении газообразного фтора увеличивает поверхность контакта газ–жидкость и может привести к увеличению селективности фторирования и повышению *E*-фактора. Примером может служить

Схема 1

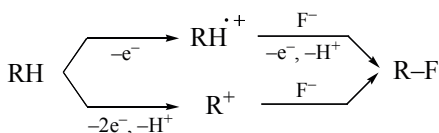
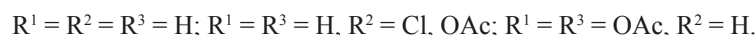
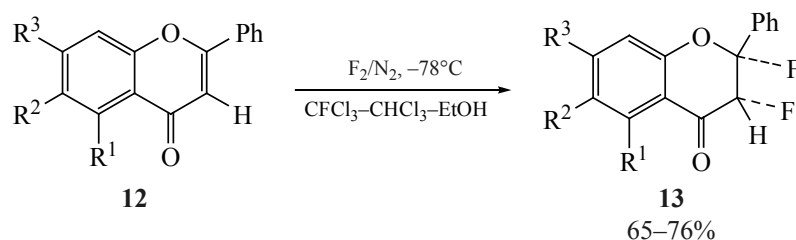


Схема 2



фторирование цитозина **18** смесью F_2/N_2 в HCO_2H (схема 4) [77].

Использование низких температур и кислых сред, а также проточной системы позволяет повысить селективность фторирования газообразным фтором, причем селективность в значительной степени определяется структурой субстрата.

6. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ XeF_2

Применение XeF_2 в качестве фторирующего реагента гетероциклических соединений осложняется его склонностью к реакциям окисления. Так, тиантрен **21** с окислительным потенциалом 1.56 В в присутствии $\text{Al}[\text{OC}(\text{CF}_3)_3]_3$ количественно окисляется до катион-радикала тиантрена **22** [78]. При действии XeF_2 на 2-*n*-толил-1,3,2-диоксаборолан **23** в CHCl_3 образуется смесь продуктов, вовлекающая предположительно образование катион-радикалов по механизму SET [79]. Подобно этому, при фторировании XeF_2 трис-О-ацетил- β -глюкаля **24**

или ацетилированного мальтозилфторида **25** образуется смесь изомерных продуктов присоединения фтора по двойной связи [80, 81]. Более селективно и с высокими выходами протекает замена металлоорганического фрагмента на атом фтора при взаимодействии XeF_2 с гетероциклами **26** и **27** (рис. 4) [82, 83].

Использование XeF_2 в качестве фторирующего реагента виндолина **28** при низких температурах привело к получению хиноидного продукта **29**, содержащего атом фтора в индольном фрагменте (схема 5) [84].

Фторирование бис(1-динитрометил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-ила) (**30**) XeF_2 в MeCN протекает по боковой цепи достаточно селективно (схема 6) [85].

Аналогично при взаимодействии калиевых солей дианионов **32**, **33** с XeF_2 фторирование осуществляется по боковой цепи с образованием дифторидов **34**, **35** (схема 7) [86, 87].

Схема 3

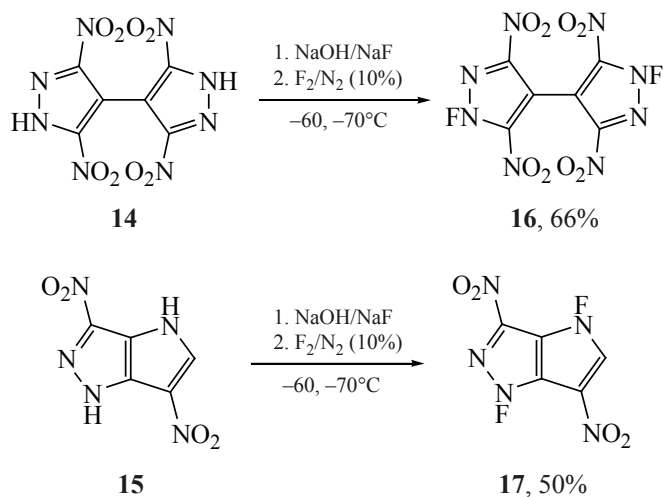
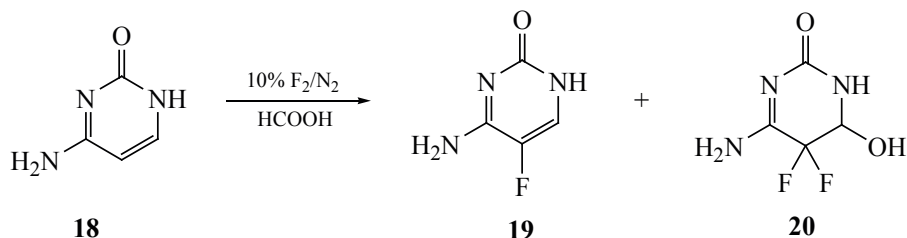


Схема 4



Фторирование в бане

38%

19 20

44 : 56

Фторирование в проточном,
реакторе

66%

93 : 7

Предложен эффективный метод синтеза дифторэфиров **36** действием $\text{XeF}_2\text{--HF/Py}$ на гетарил-кетоны или альдегиды **37** (схема 8) [88]. Выходы дифторэфиров **36** падают при увеличении стерического объема алкильного заместителя в 3-RCO замещенных хинолина (R = Me, 87%; Et, 68%; *i*-Pr, 39%), а в случае R = *t*-Bu конверсия составляет менее 5%.

Окислительным фторированием 2-пиридилдифенилфосфина (**38**) XeF_2 получен дифторфосфоран **39** с высоким выходом (схема 9) [89].

Подобное окислительное присоединение двух атомов фтора к As наблюдали при действии избыт-

ка XeF_2 на тетра(*трет*-бутил)фталочианинатоарсенат(III) в CH_2Cl_2 [90].

Как видно из приведенных выше данных, фторирование реагентом XeF_2 осуществляется не всегда селективно (низкий *E*-фактор), а в ряде случаев в качестве растворителя используется CH_2Cl_2 , который нельзя отнести к «зеленым» растворителям.

7. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ OF-РЕАГЕНТАМИ

В течение последних двух десятилетий для введения атома фтора в гетероциклические соединения использован ряд OF-реагентов: OF_2 , CF_3OF , AcOF , FClO_3 , $\text{CF}_2(\text{OF})_2$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{F}$, CsSO_4F .

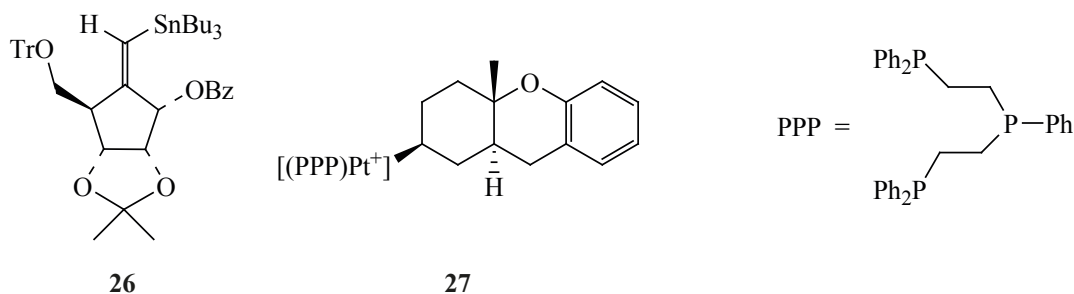


Рис. 4. Структуры металлоорганических соединений

Схема 5

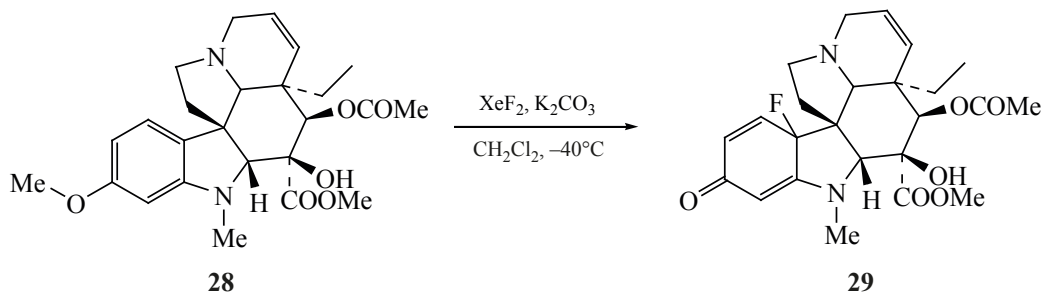


Схема 6

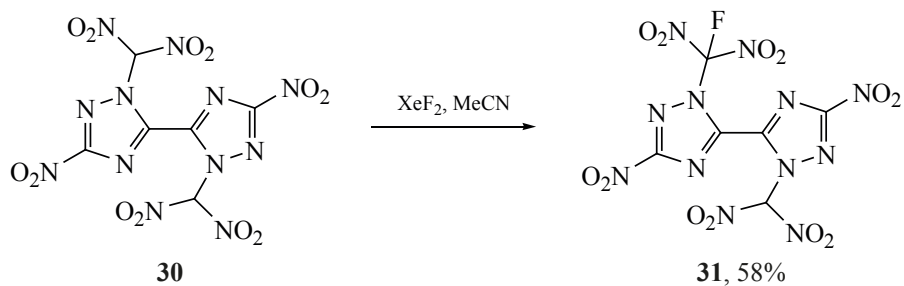


Схема 7

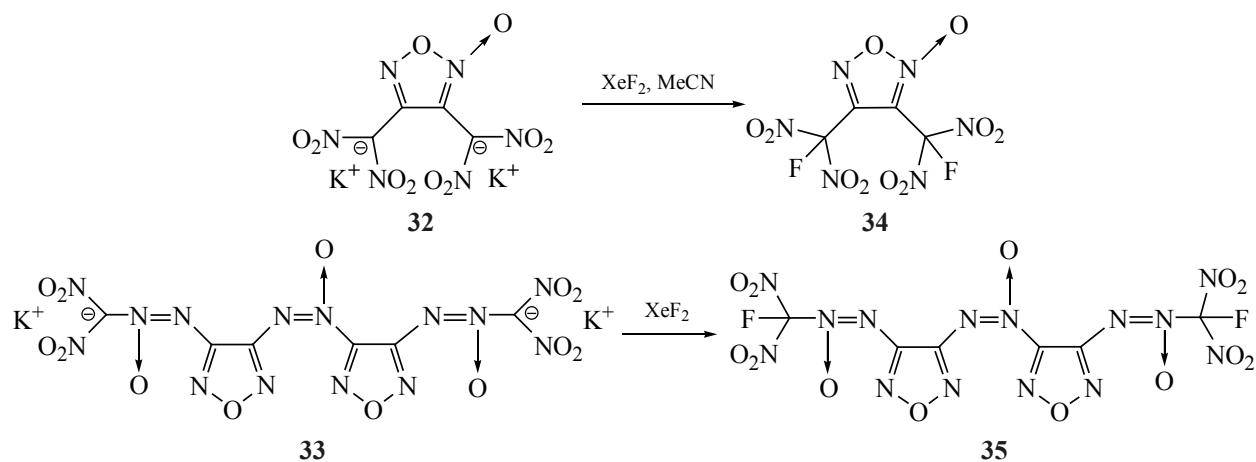


Схема 8

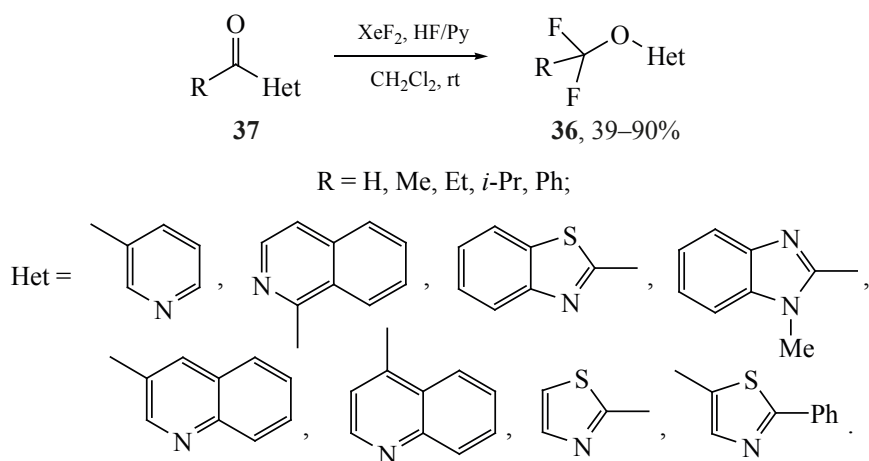


Схема 9

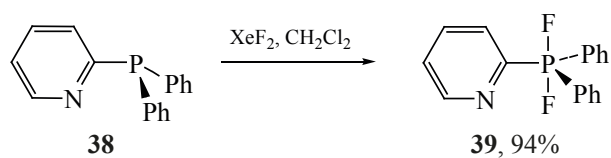


Схема 10

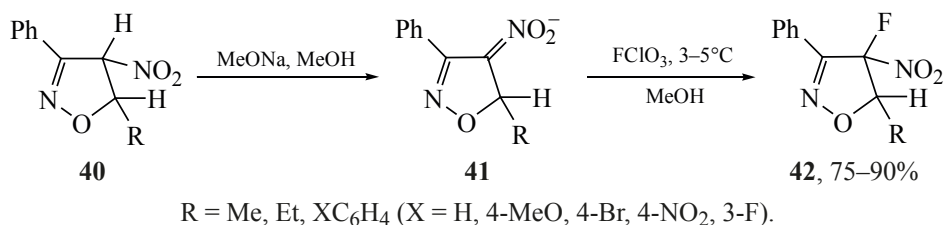
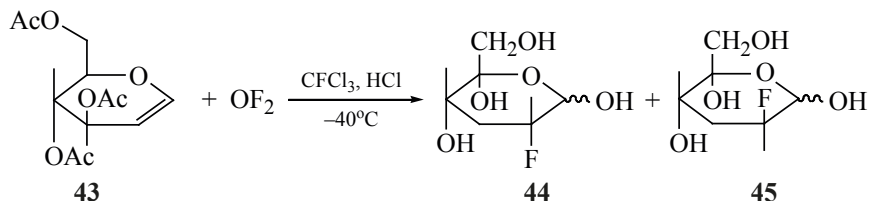


Схема 11



Большинство из них недостаточно стабильны, токсичны и обычно готовятся с использованием F₂ и доступных реагентов непосредственно перед применением. Фторирование 4-нитроизоксазолиновых солей FClO₃ в MeOH осуществляется достаточно селективно и с высокими выходами (схема 10) [91].

Прямое фторирование 3,4,6-три-О-ацетил-Д-глюкала **43** реагентом OF₂ при -40°C дает изомерные 2-деокси-2-фтор-Д-глюкозы **44**, **45** (схема 11) [92]. С использованием [¹⁸F]OF₂ синтезированы меченные ¹⁸F производные.

Реакцией О-ацетилированных 2-фторгликолов **46** с AcOF получены 2-деокси-2,2-дифторгликозильные производные **47** (схема 12) [93].

Ацетилгипофторид позволяет ввести ацетокси-

группу благодаря предварительному электрофильному присоединению атома фтора к атому азота цикла с последующим отщеплением HF (схема 13) [94]. Этим способом был получен ряд производных бипиридинового, фенантролинового и терпиридинового рядов.

Хиральные сультамы **51** и **52** предварительно обрабатывали NaN в ТГФ, а затем фторировали FClO₃, при этом получены оптически активные N-фторсультамы **53** и **54** с выходом 69 и 74% соответственно (схема 14) [95].

Показано, что региоселективность фторирования дибензофурана реагентом CsSO₄F близка к таковой для NF-реагентов, тогда как при использовании XeF₂ доля 3-фторизомера выше и достигает 53% (схема 15) [96].

Схема 12

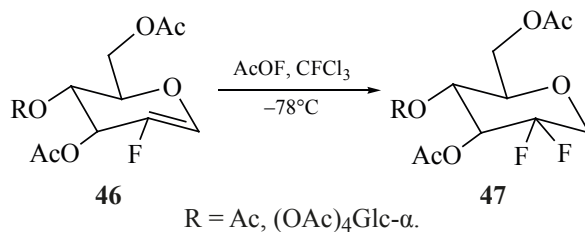


Схема 13

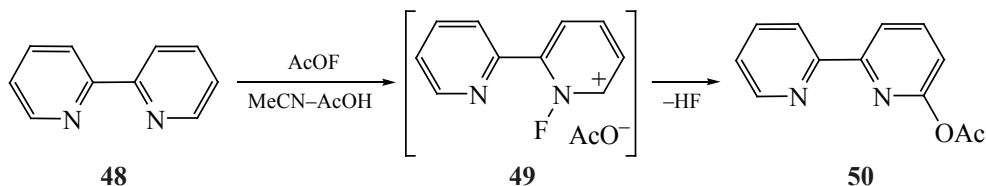


Схема 14

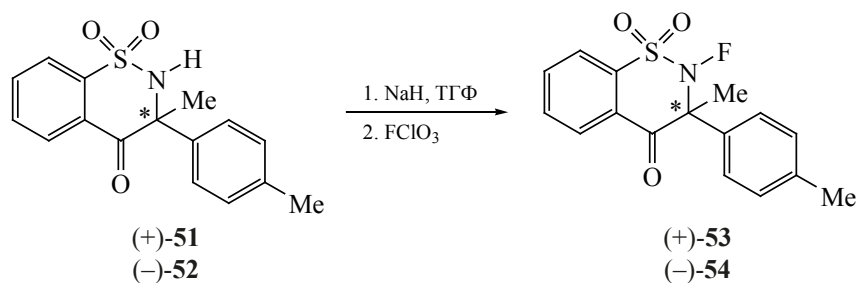
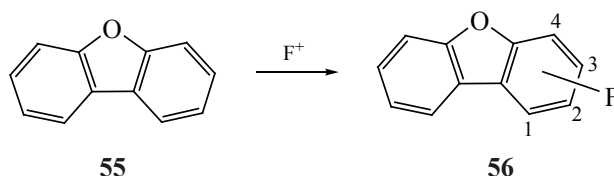


Схема 15



Таким образом, прямое фторирование гетероциклических соединений OF-реагентами обычно осуществляется при низких температурах и при использовании F_2 для их синтеза, что не отвечает принципам «зеленой химии». Кроме того, не всегда достигается высокая селективность реакции, а иногда фторированный продукт вступает в дальнейшие превращения с образованием нефторированных продуктов.

8. ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ NF-РЕАГЕНТАМИ

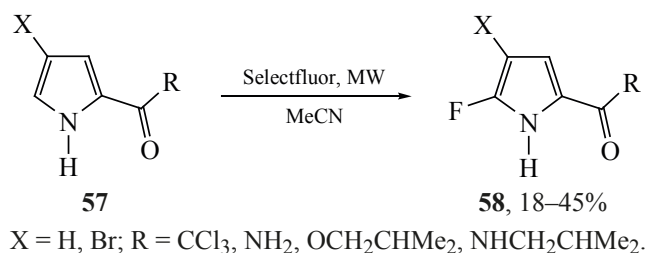
Разработка стабильных и относительно нетоксичных NF-реагентов обеспечило альтернативу традиционным электрофильным реагентам F_2 , XeF_2 , а также OF-реагентам и имело решающее значение для создания селективных и экологически приемлемых методов синтеза фторированных гетероциклических соединений. Региоселективность фторирования гетероциклических соединений NF-реагентами существенно зависит от структуры субстрата и реагента [12, 21, 28, 32, 47, 97, 98].

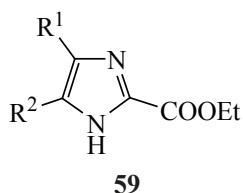
8.1. ФТОРИРОВАНИЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Реакция 2,4-замещенных пирролов **57** с Selectfluor в MeCN при микроволновом содействии осуществляется селективно в положение 5 пиррольного кольца (схема 16) [99].

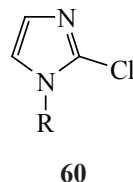
Аналогично при микроволновом содействии протекает реакция Selectfluor с 2-циан- и 2-этилкарбоксихипирролами, выход фторированных по положению 5 продуктов составил 30 и 21% соответственно [100]. При действии BuLi в THF на 1-бензил-3,4-дибромпиррол и затем NFSI удалось селективно заменить один из атомов брома на фтор, выход 1-бензил-3-бром-4-фторпиррола составил 44% [101]. Аналогичная обработка BuLi в THF N-R-пиразолов [$\text{R} = \text{XC}_6\text{Y}_4$ ($\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, \text{F}, \text{Br}$), *i*-Pr, *c*-PrCH₂, Ph(CH₂)₂, NMe₂SO₂, TMS(CH₂)₂OCH₂] с последующим фторированием NFSI дает 2-R-5-фторпиразолы с выходом 51–73% [102]. Фторирование производных имидазола **59** реагентом Selectfluor в MeCN осуществляется по незамещенным положениям 4 или 5 цикла с

Схема 16





$R^2 = \text{H}, R^1 = \text{H}, \text{NHAc}, \text{NHCOCF}_3, \text{фталимидо};$
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, \text{NHAc}, \text{NHCOCF}_3, \text{фталимидо}.$



$R = \text{CH}_2\text{OEt}, \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{TMS}, \text{SO}_2\text{NMe}_2, \text{Ph}.$

Рис. 5. Структуры производных имидазола

удовлетворительными выходами 43–74% (рис. 5) [103].

Исследована эффективность различных защитных групп R в электрофильном фторировании 1-R-2-хлоримидазолов **60** с NFSI через депротонирование *in situ* субстратов 2,2,6,6-тетрамилпиперидиний лития (рис. 5) [104]. Наилучшие выходы 5-фторзамещенных продуктов достигнуты при использовании защитных групп CH_2OEt (55%) и SO_2NMe_2 (54%). Комбинаторный подход с использованием пластин свинца был реализован для селективного фторирования производного пиразола **61** реагентом Accufluor (схема 17) [105].

Пиразолы **63**, синтезированные *in situ* конденсацией кетонов **64** с арилгидразинами, селектив-

но фторируются Selectfluor в положение 4 кольца (схема 18) [106].

Фторирование аминопиразолов **66** Selectfluor в сухом MeCN осуществляется селективно и с высоким выходом (80–92%) с образованием дифторпроизводных **67** (схема 19) [107].

В отличие от этого фторирование 3,5-диарилпиразолов **68** [Ar = XC_6H_4 (X = H, 2-MeO, 3-MeO, 4-MeO, 3-CF₃, 4-CF₃, 4-Br, 4-Cl)] Selectfluor в MeCN при микроволновой активации осуществляется неселективно и приводит к образованию моно- и дифторзамещенных по положению 4 пиразолов [108]. Электрофильное фторирование Selectfluor пиразолов **69** неожиданно протекает с разрывом связи C–CH₂X (схема 20) [109].

Схема 17

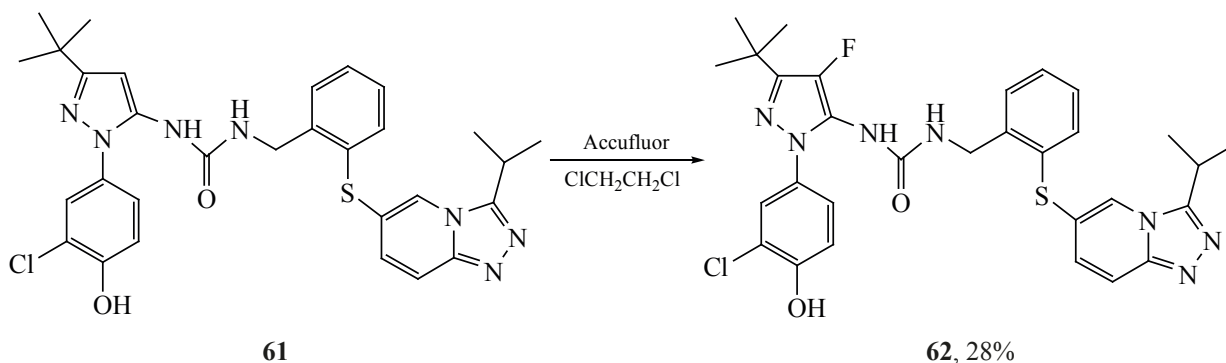


Схема 18

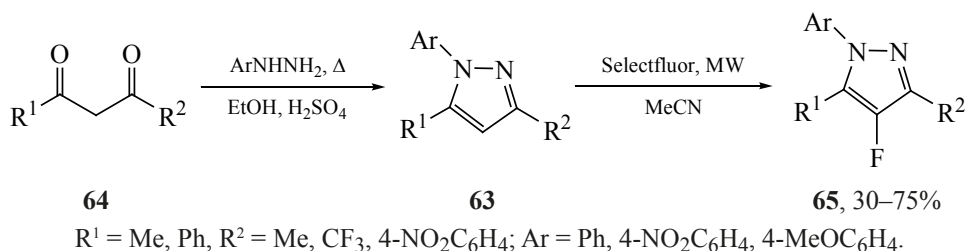
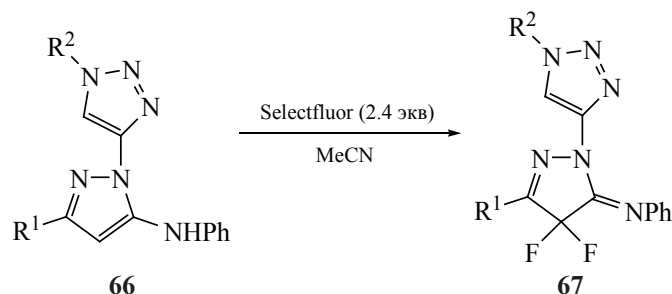


Схема 19



$R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H, Et}$), $2,4\text{-MeOC}_6\text{H}_3$, $2,4\text{-FC}_6\text{H}_3$, $2\text{-Cl}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_3$.

3,5-Дифенилпиразол при взаимодействии с Selectfluor (2 экв) в кипящем с MeCN в атмосфере N_2 дает 4,4-дифтор-3,5-дифенил-4*H*-пиразол как основной продукт с выходом 74% [110]. Асимметрическое фторирование реагентом NFSI 3- R^1 -4- R^2 -1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-онов **71** [$R^1 = \text{X-C}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H, 4-Me, 4-MeO, 4-Br}$); $R^2 = \text{Bn, CH}_2=\text{CH-CH}_2, \text{CH}\equiv\text{C-CH}_2, 1\text{-нафтил, X-C}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H, 2-Me, 3-Me, 4-MeO, 4-CF}_3, 4\text{-F}$)], катализируемое хинином, привело к оптически активным 3- R^1 -4- R^2 -4-фтор-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-онам с отличными выходами (84–98%) и высокой энантиоселективностью (35–81%, *ee*) [111]. Фторирование реагентом Selectfluor 3,5-диарилизоксазолов **72** (арил = Ph, 4- MeC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4 , 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4) (сульфолан, 120°C) дает 3,5-диарил-4-фторизоксазолы с выходами 16–44%

[112]. Разработан эффективный метод синтеза оптически активных фторированных изоксазол-5(4*H*)-онов **73** с использованием NFSI (схема 21) [113].

Серия алканонидных катализаторов протестирована в синтезе оптически активного 4-бензил-4-фтор-3-фенилизоксазол-5(4*H*)-она **76** действием NFSI на 4-бензил-3-фенилизоксазол-5(4*H*)-он **77** (схема 22) [114].

Фторированные пиразолоны **78** синтезированы одnogоршковым (one-pot) методом с использованием в качестве катализатора 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) и реагента NFSI (схема 23) [115].

Фторирование кислот **83** Selectfluor в водно-бензольной среде в присутствии AgNO_3 осуществляется через декарбоксилирование с получением

Схема 20

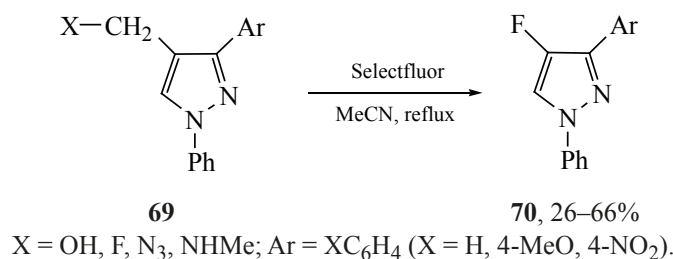
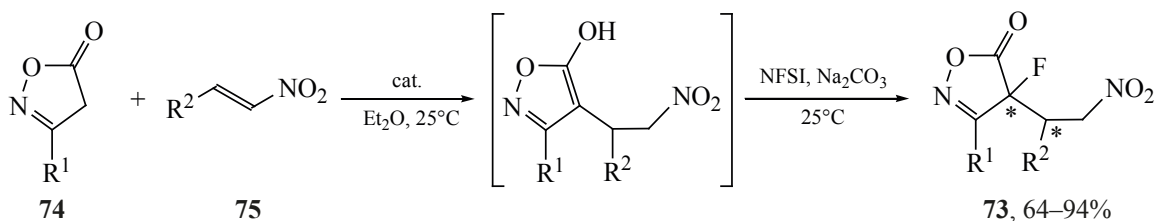
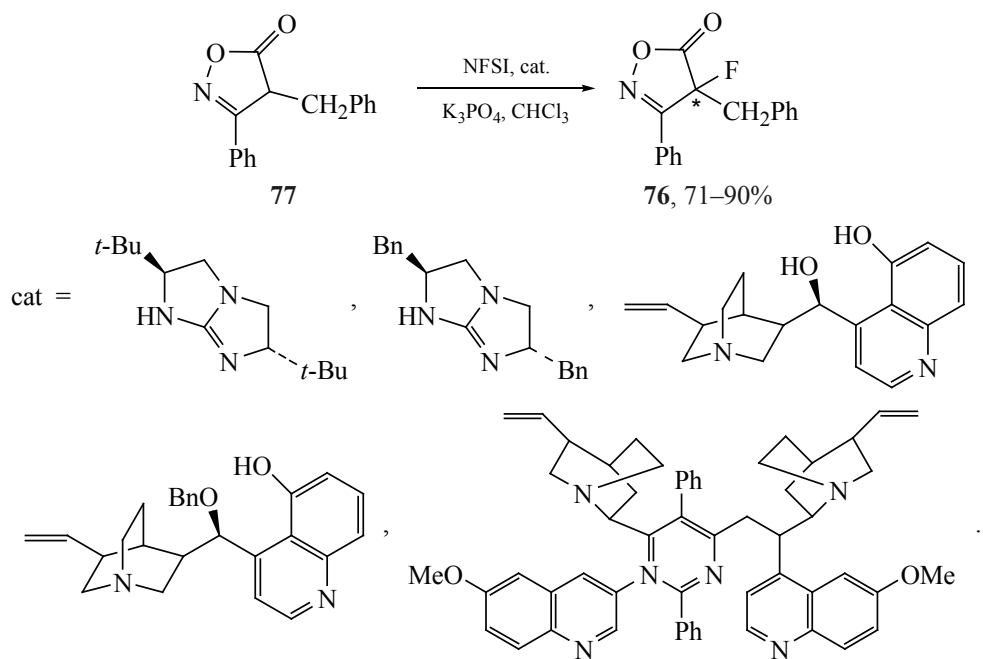


Схема 21



$R^1 = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H, Me, MeO, Br, Cl}$), 1-, 2-нафтил;
 $R^2 = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H, Me, MeO, PhO, F, Br, Cl}$), 1-, 2-нафтил, 2-фурил.

Схема 22



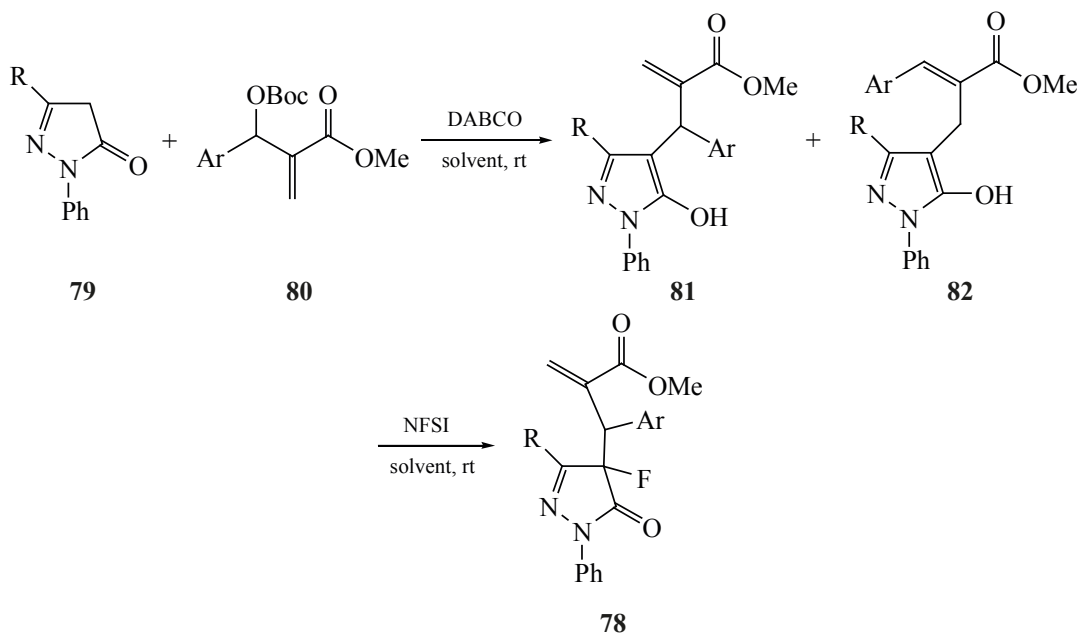
β -фторированных γ -бутиролактонов **84** с выходами 25–88% (схема 24) [116].

Прямое фторирование производных тиафена **85** реагентом Selectfluor осложняется их неполной конверсией (30–90%) и трудностью отделения

фторированных продуктов от исходных соединений (схема 25) [117].

2-(*R*-Амино)-4-фтортиазолы [*R* = H, COMe, *t*-BuOCO, PhCH₂OCO, TISO₂, (PhO)₂PO] получены фторированием Selectfluor через декарбоксилиро-

Схема 23



R = Me, XC₆H₄ (X = H, MeO, Br, Cl); Ar = XC₆H₄ (X = H, Me, MeO, F, Br, Cl). 1-, 2-нафтил.

Схема 24

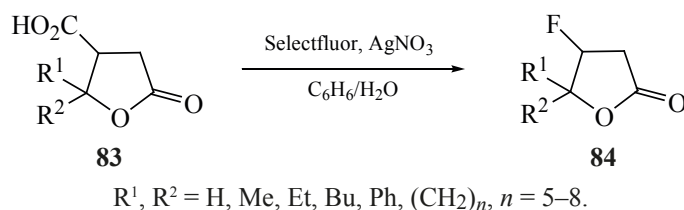


Схема 25

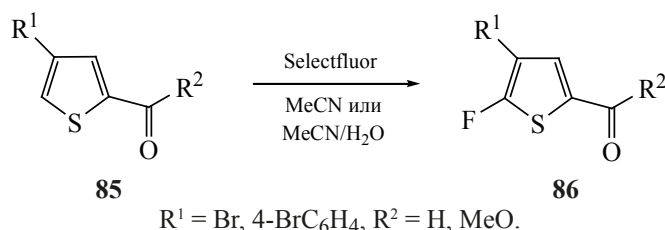
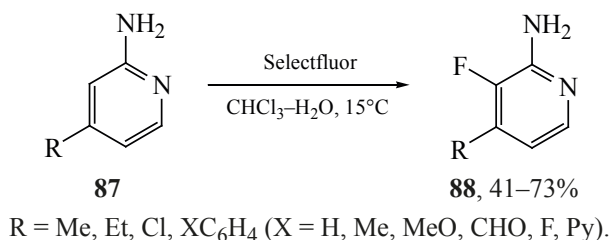


Схема 26



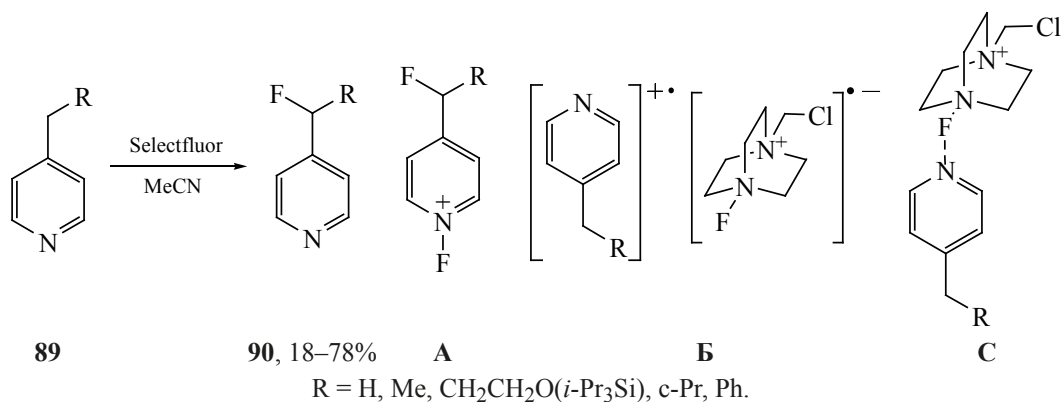
вание 2-(R-амино)тиазол-4-карбоновых кислот в присутствии оснований [118].

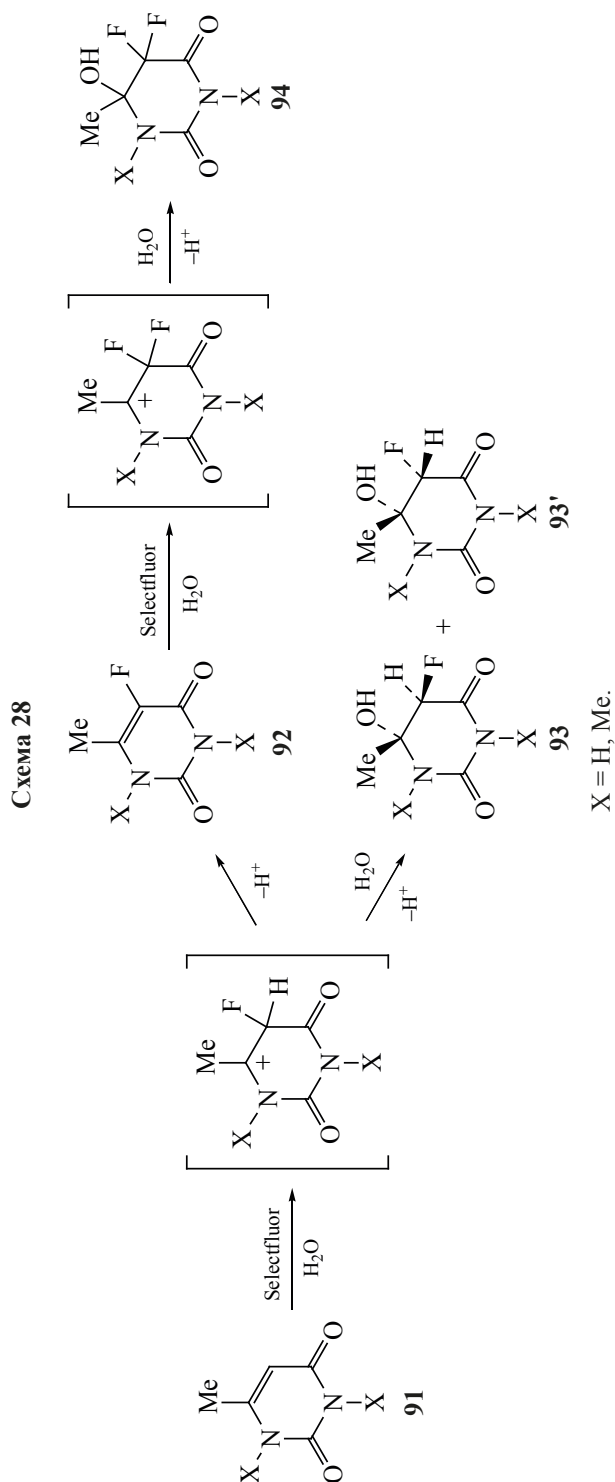
8.2. ФТОРИРОВАНИЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Фторирование 2-аминопиридинов **87** реагентом Selectfluor в смеси $\text{H}_2\text{O}-\text{CHCl}_3$ в мягких условиях дает фторпиридины **88** с высокой региоселективностью (схема 26) [119].

Взаимодействием 4-амино-3,6-дихлорпиридин-2-карбоновой кислоты с реагентом Selectfluor в теплой воде с последующей этерификацией и омылением HCl получена 4-амино-3,6-дихлор-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота с выходом 31% [120]. Предложен метод селективного бензильного фторирования пиридинов **89** реагентом Selectfluor (схема 27) [121]. Рассмотрено два основных механизма реакции: полярный с образова-

Схема 27



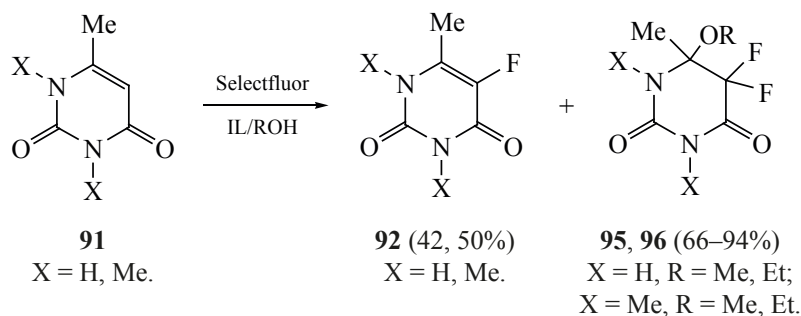


нием интермедиата **A** и одноэлектронный перенос (SET), включающий образование пары **B** или комплекса **C**, и авторы привели аргументы в пользу механизма SET.

Фторирование реагентом Selectfluor 1-*R*-1,2,3,4-тетрагидропиридинов ($R = \text{PhCH}_2\text{OCO}$, $t\text{-BuOCO}$, $n\text{-TlSO}_2$, $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) в MeOH – MeCN сопровождается присоединением атома фтора и группы MeO по двойной связи с образованием 1-*R*-2-метокси-3-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиридинов [122]. Подобную реакцию наблюдали при взаимодействии Selectfluor с 4-(диарилметил)-1-*R*-пиперидинами [$R = \text{Ms}$, Bs , Ts ; $\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H}$, MeO , F)] в H_2O – MeCN с образованием 1-*R*-4-диарилметаноил-4-фторпиперидинов [123]. При фторировании метил-5-нитро-6-арил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов [арил = XC_6H_4 ($X = \text{H}$, Ph , MeO , F , NO_2)] реагентом Selectfluor образуются метил-3-фтор-5-нитро-6-арил-3,6-дигидропиридин-3-карбоксилаты с высокими выходами (88–96%) [124]. Реакция 1-*R*-3- R^1 -пиридин-2(1*H*)-онов ($R = \text{Me}$, Bn , Ph ; $R^1 = \text{H}$, Me , Ph , CF_3 , Cl , Br) с NFSI в MeCN осуществляется региоселективно с образованием 1-*R*-3- R^1 -5-фторпиридин-2(1*H*)-онов (выходы 22–46%) [125]. Использование H_2SO_4 в качестве добавки в реакции RCO замещенных по атому азота 4-пиперидинов ($R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-CNC}_6\text{H}_4$, OBn) с Selectfluor в MeCN облегчает фторирование по положению 3 с выходом 73–80% [126]. Согласно кинетическим данным, реакция 6-метил- и 1,3,6-триметилаурацилов **91** с реагентом Selectfluor в воде осуществляется по бимолекулярному механизму с образованием монофтор- (**92**, **93**) и дифторзамещенных (**94**) продуктов (схема 28) [127, 128]. Использование трехкратного избытка реагента позволило получить продукты **94** ($X = \text{H}$, Me) с отличным выходом (92 и 97% соответственно).

Разработан новый способ фторирования метилированных урацилов **91** ($X = \text{H}$, Me) реагентом Selectfluor с использованием стехиометрических количеств ионной жидкости (IL) в спиртах [129]. Фторирование в растворителях MeOH и EtOH осуществляется с образованием 5-фтор-6-метилурацила, 5-фтор-1,3,6-триметилаурацила, а также α -фторметокси- и α -фторэтоксифиров дифтордигидроурацилов **95**, **96** (схема 29). Использование

Схема 29



стехиометрического количества ионной жидкости в качестве добавки приводит к ускорению реакции, причем влияние аниона в ИЛ больше, чем катиона, и снижается в ряду $[\text{HSO}_4] > [\text{OTf}] \sim [\text{NTf}_2] > [\text{BF}_4] > [\text{PF}_6]$.

$[2\text{-}^{13}\text{C}]$ -5-Фторурацил получен из меченного ^{13}C урацила фторированием Selectfluor в воде с последующим нагреванием при температуре 220–230°C [130]. Энантиоселективная фторциклизация производных дигидропиранов **97** Selectfluor и хиральным фосфатным катализатором **98** в присутствии основания **99** дает с высокими выхода-

ми (67–95%) и стереоселективностью (87–97% *ee*) фторированные гетероциклы **100** (схема 30) [131].

Фторирование 5-*R*-5-гидроксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов $[\text{R} = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}, \text{F}, \text{Br}, \text{NO}_2$), 2-фурил, 2-тиофенил] реагентом Selectfluor в MeCN дает 5-*R*-карбонил-5-фтор-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы с выходом 45–93% [132].

8.3. ФТОРИРОВАНИЕ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Фторирование 2-(2-фенил-1*H*-индол-1-ил)этанола (**101**) Selectfluor или NFSI в присутствии ал-

Схема 30

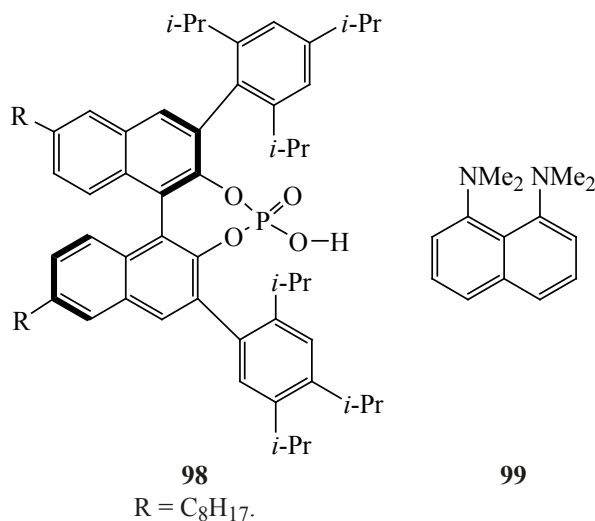
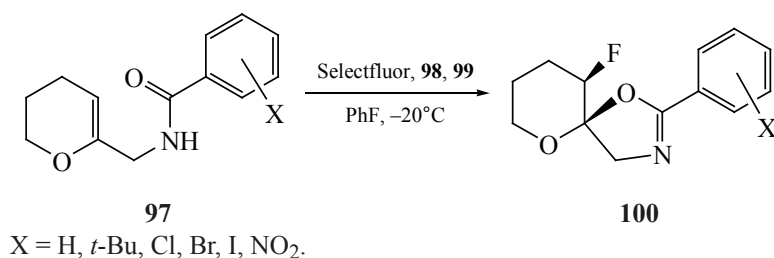
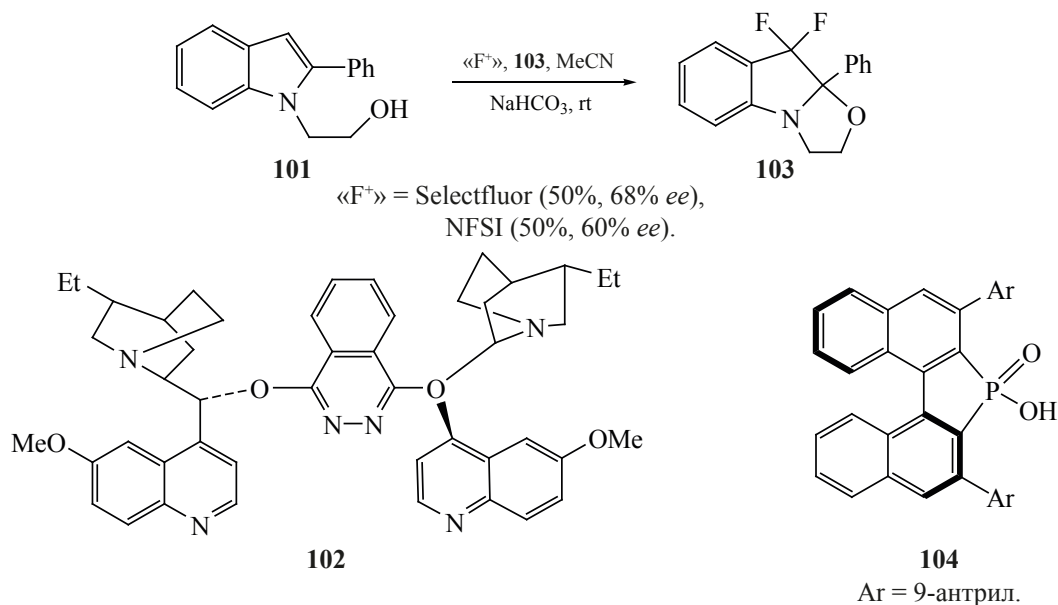


Схема 31



калоида **102** сопровождается циклизацией с образованием 9,9-дифтор-9а-фенил-2,3,9а-тетрагидрооксазо[3,2-а]индола (**103**) (схема 31) [133].

Подобное превращение наблюдали для производных 2-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)этанола при фторировании Selectfluor в присутствии оптически активного бинола **104**, 4-фторфенилборновой кислоты и 1,8-бис(тетраметиламино)нафталина [134]. Серия *para*-замещенных *N*-фторбензолсульфонимидов (NFSI') использована для энантиоселективного фторирования оксиндолов **105** в присутствии хирального катализатора **102** (схема 32) [135].

Использование $(4\text{-}t\text{-BuC}_6\text{H}_4\text{SO}_2)_2\text{NF}$ в большинстве случаев увеличивает энантиоселективность (до 96% *ee*) по сравнению с незамещенным

NFSI (менее 69% *ee*). Структура хиральных катализаторов **107** существенно влияет на энантиоселективность фторирования 1-метил-3-цианометил-2-оксоиндола (**108**) реагентом NFSI (схема 33) [136]. Наилучший результат достигнут при использовании катализатора **107e**.

При действии NFSI на индолы **110** происходит каскадная фторциклизация с образованием связей C–F, C–C и C–O с выходом 40–63% полициклических фторированных производных индолина **111** (схема 34) [137].

Взаимодействием производных триптамина **112** с *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиний трифлатом (NF-TMPy) получены трициклические соединения **113** (схема 35) [138].

Схема 32

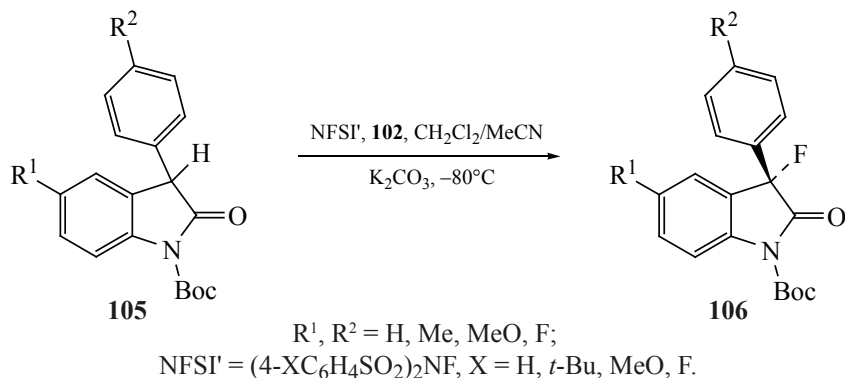
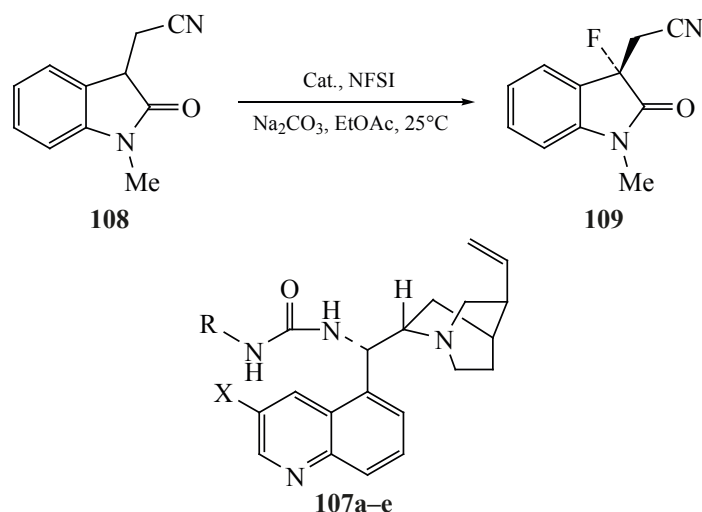


Схема 33



X = H, R = Ph; X = MeO, R = YC_6H_4 (Y = H, Me, CF_3 , MeO, EtO, PrO), 1-Ad (e).

Предложен способ региоселективного дифторгидроксилирования замещенных индолов **114** реагентом Selectfluor, приводящий к образованию 3,3-дифториндолин-2-олов **115** (схема 36) [139]. Использование в этой реакции в качестве нуклеофилов спиртов приводит к эфирам **116**.

Ключевой стадией окислительного фторирования 2-гидроксиметилиндолов **117** реагентом Selectfluor является миграция группы CH_2OH (схема 37) [140].

Фторирование индолов **119** Selectfluor сопровождается миграцией группы $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2$ (схема 38) [141].

Предложен эффективный синтез 3,3-дифтороксоиндолов **121** фторированием гидразоноин-

долин-2-онов **122** реагентом Selectfluor (схема 39) [142].

Региоселективное дифторирование N-замещенных индолов **123** по атому C^3 и окисление по атому C^2 при действии двух типов фторирующих реагентов Selectfluor и $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{IF}_2$, генерируемых *in situ*, дает 3,3-дифтор-2-оксоиндолы **124** с умеренными выходами (33–60%) (схема 40) [143].

Предложен ступенчатый метод синтеза 3,3-дифтор-2-оксоиндолов **125** из индолов **126** с использованием NFSI и $t\text{-BuO}_2\text{H}$ с последующим нагреванием в триэтилаmine (схема 41) [144].

Предложен селективный метод монофторирования индолов **127** реагентом NFSI с использованием мицелл PS-750M (схема 42) [145].

Схема 34

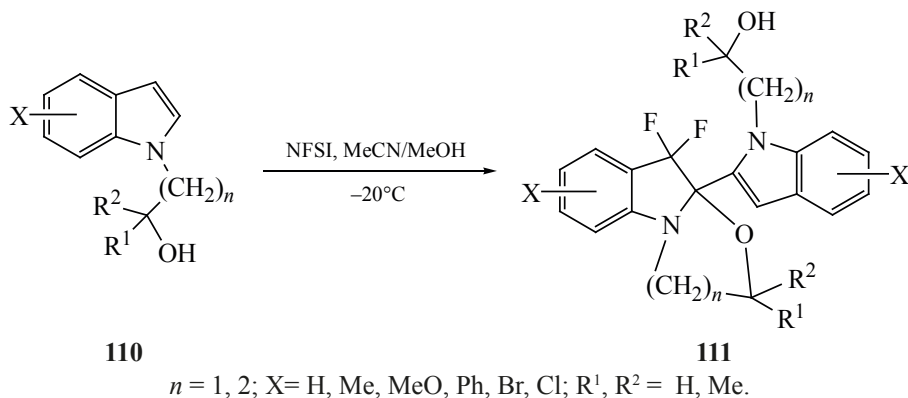


Схема 35

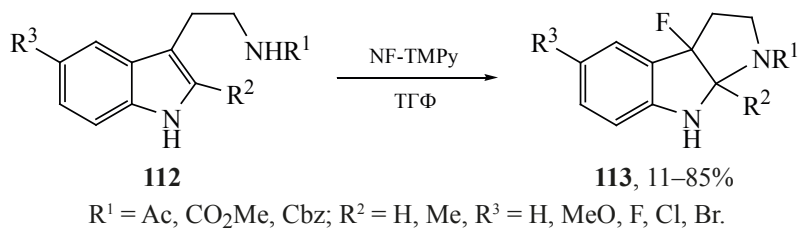


Схема 36

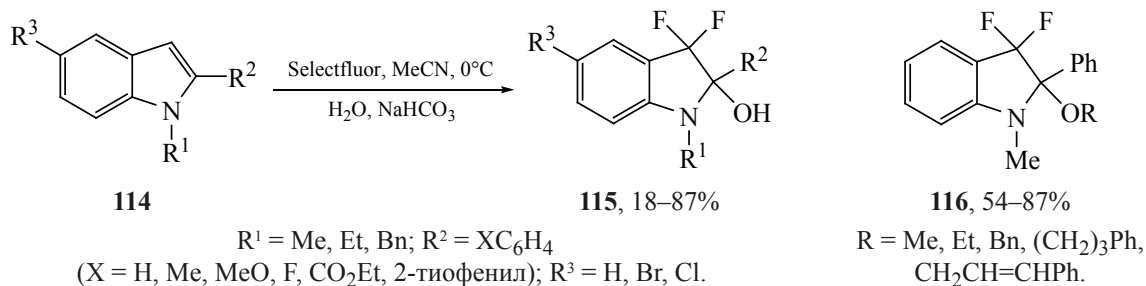


Схема 37

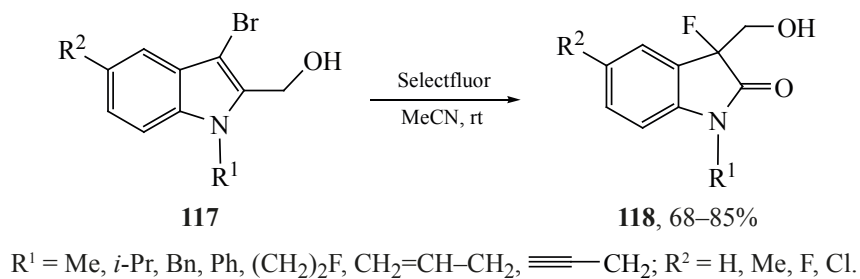


Схема 38

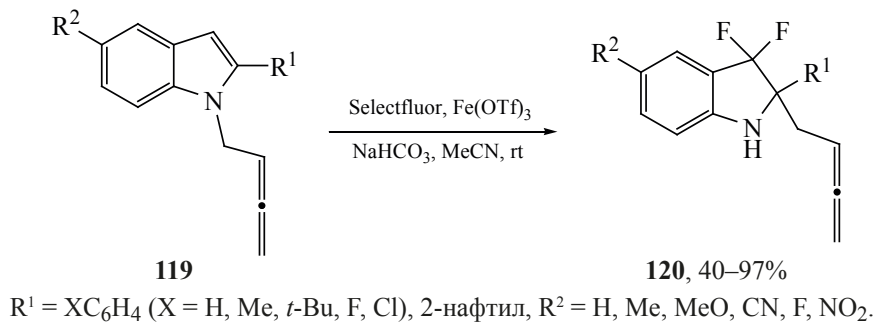


Схема 39

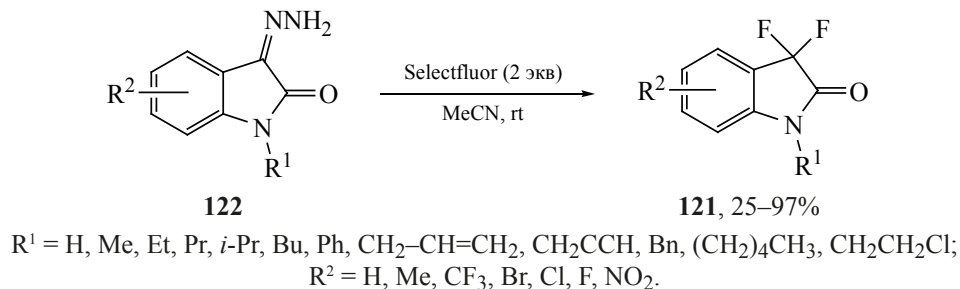


Схема 40

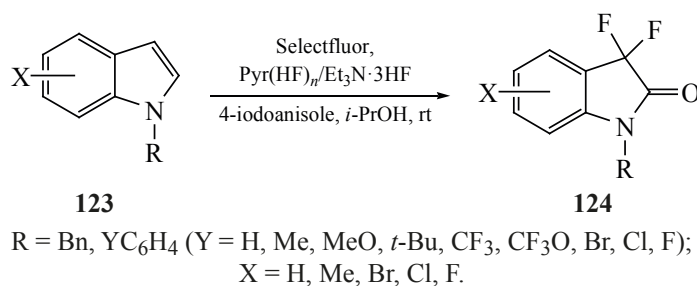
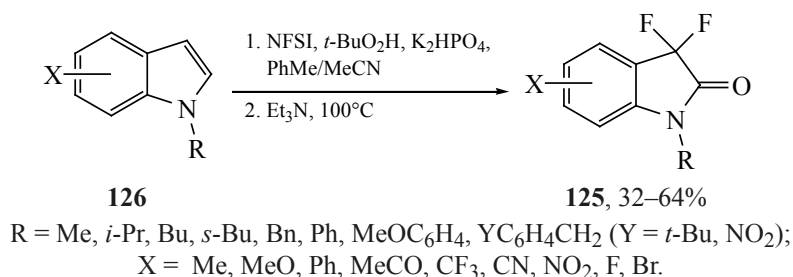


Схема 41



Предпочтительность монофторирования над дифторированием достигается благодаря экранированию субстрата в мицелле, хорошей растворимости NF-реагента в пограничной зоне и низкой растворимостью кислорода, что предотвращает окисление.

Использование водной среды и 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве основания

позволило провести региоселективное монофторирование имидазо[1,2-*a*]пиридинов **129** реагентом Selectfluor с хорошим выходом 3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридинов **130** (схема 43) [146].

Ступенчатым методом с использованием SOCl_2/Py в качестве дегидратирующего реагента синтезированы 2-арил-3-фторбензофураны **131** (схема 44) [147].

Схема 42

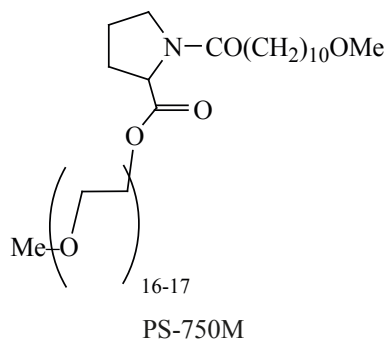
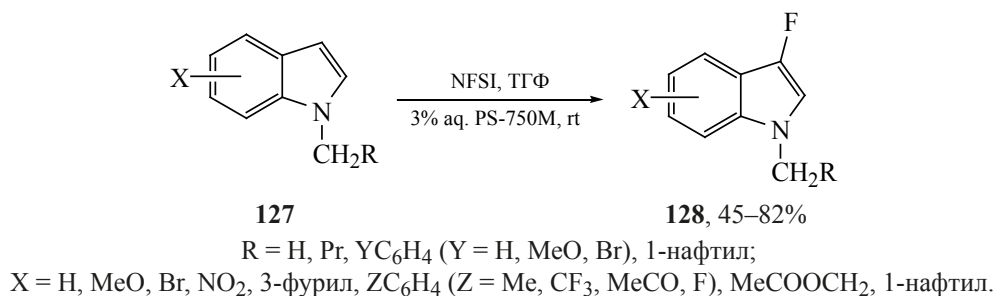


Схема 43

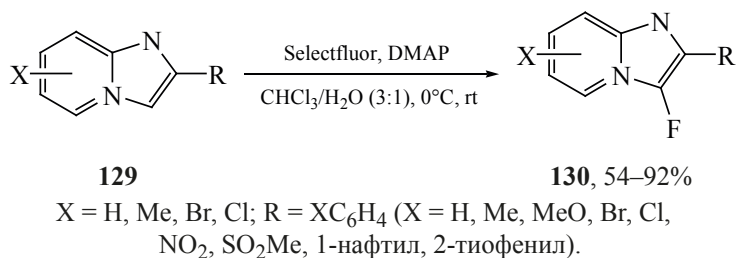


Схема 44

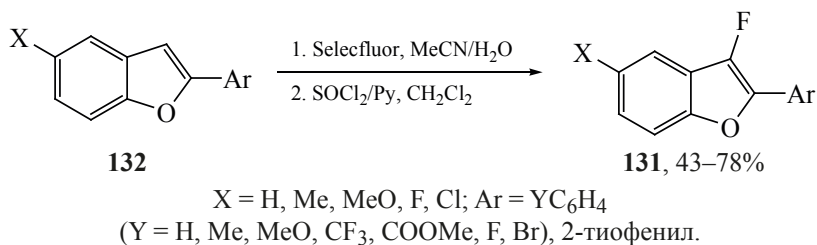
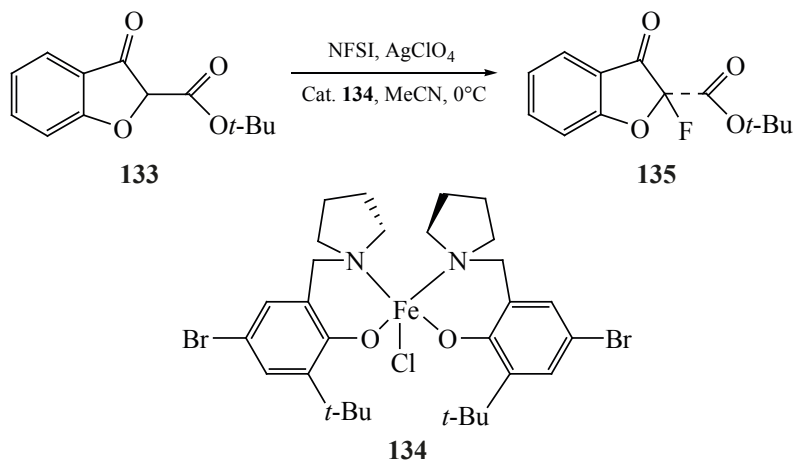


Схема 45



Фторирование бензофуранона **133** NFSI в присутствии катализатора **134** дает оптически активный продукт **135** с высоким выходом и энантиоселективностью (91%, 83% *ee*) (схема 45) [148].

Фторирование бензофуран-2-карбоновых кислот и ряда других гетероциклических соединений,

включая производные фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, индола, хинолина, реагентом Selectfluor в присутствии оснований осуществляется через декарбоксилирование [149, 150]. Асимметричное фторирование 3-CH₂R-бензофуран-2(3*H*)-онов R = [XC₆H₄ (X = H, Me, MeO, F, Br, Cl), 1-, 2-нафтил]

Схема 46

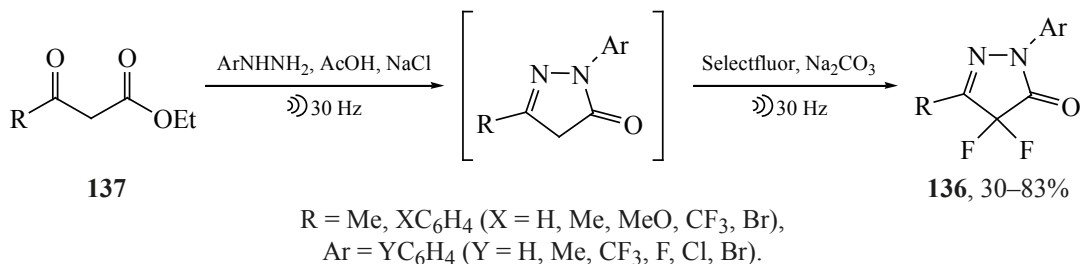
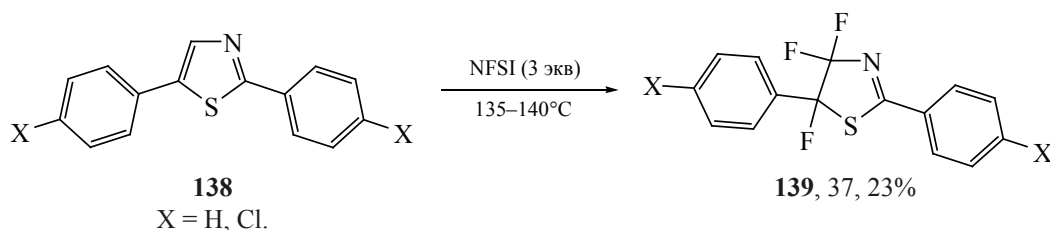


Схема 47



реагентом NFSI с использованием хиральных фосфониевых солей дает 3-F-замещенные продукты с высоким выходом и оптической чистотой до 56% *ee* [151]. Фторирование 4-CH₂R замещенных хинолинов (R = H, Me) реагентом NFSI в присутствии Li₂CO₃ осуществляется по боковой цепи с образованием моно- и дифторзамещенных продуктов, причем их соотношение существенно зависит от растворителя (MeCN, EtOAc) и мольных соотношений NFSI и Li₂CO₃ к субстрату [152].

Таким образом, фторирование гетероциклических соединений NF-реагентами при соблюдении особых условий (добавка основания, выбор молекулярных ловушек, растворителя и др.) можно провести селективно и с высокими выходами. Однако часто используются растворители и вспомогательные вещества, не отвечающие принципам «зеленой» химии.

9. ФТОРИРОВАНИЕ NF-РЕАГЕНТАМИ В ОТСУТСТВИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ

Фторирование без растворителя (solvent free) и механохимический синтез являются альтернативными подходами к традиционным методам фторирования с использованием растворителей и относятся к «зеленым» методам [153]. Тем не менее, такое фторирование в области синтетической органической химии является недостаточно изученным и имеет ряд потенциальных выгод, которые могли бы быть использованы при разработке экономичных и экологически приемлемых методов синтеза [154, 155]. Медленное освоение механохимической технологии связано, очевидно, с недостаточным пониманием перспектив оптимизации этого метода для органического синтеза.

Предложен двустадийный синтез 4,4-дифтор-фтор-3,5-замещенных изоксазол-5(4*H*)-онов **136** с использованием ультразвуковой активации механохимического процесса фторирования (схема 46) [156].

Фторирование 2,5-диарилтиазолов **138** с избытком NFSI в условиях без растворителя дало 2,5-диарил-4,4,5-трифтортиазолы **139** с умеренным выходом (схема 47) [157].

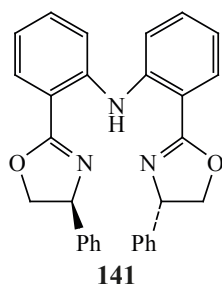
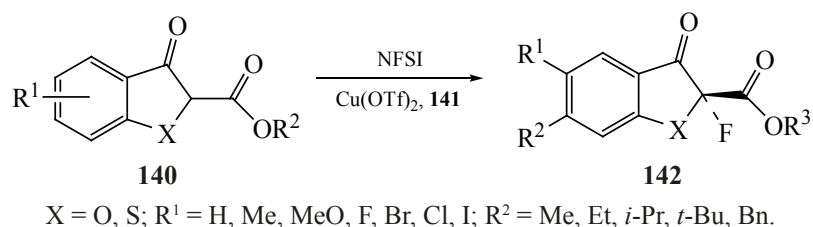
Механохимическое энантиоселективное фторирование β-бензофуран-3(2*H*)-онов и β-бензотиофен-3(2*H*)-онов **140**, катализируемое комплексами бис(оксазолина) **141** с Cu(OTf)₂, протекает с высокими энантиоселективностью (>93% *ee*) и выходами (85–99%) (схема 48) [158]. Интересно, что наличие заместителей R¹ в ароматическом кольце и размер эфирной группы OR² практически не влияет на селективность реакции и выход продукта.

10. ФТОРИРОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Освещены достижения фторирования гетероциклических соединений с участием переходных металлов [12, 36, 38, 159–162]. Самой большой проблемой применения катализа переходными металлами для образования связи C–F является высокий энергетический барьер стадии восстановительного отщепления при низковалентном переходе типа (Pd^{0/II}) [163]. Кроме того, если ароматическое кольцо содержит более одной связи C_{sp2}, возникает проблема региоселективности. Для решения этих проблем использовали две стратегии: переход на высоковалентную систему (Pd^{II/IV}) [164, 165] и использование направляющих групп.

Использование палладиевых катализаторов [Pd(Cl)₂, PdCl(allyl)₂, Pd(dba)₂], микроволнового облучения при варьировании количества NFSI позволило [166] провести моно-, ди- и полифторирование 3,6-дифенилтетразина **143** (X, Y = H) (рис. 6). Фторирование 2-фенилхиноксалина **144** (X, Y = H) реагентом NFSI с использованием катализатора Pd(OAc)₂ также дает моно- и дифторпроизводные (рис. 6) [167]. Наличие защитной группы

Схема 48



в *орто*-положении фенильного кольца 2-толилбензо[*d*]тиазола **145** (X = H) позволило провести селективное монофторирование реагентом NFSI под действием катализаторов Pd(OAc)₂ и Pd(PPh₃)₄ с выходом 33–74% [168].

Прямое фторирование 4,6-дизамещенных 2-аминопиримидинов **146** Selectfluor в присутствии Ag₂CO₃ дает 4,6-дизамещенные 5-фтор-2-аминопиримидины **147** с выходами 51–72%. Высокая хемоселективность обусловлена участием Ag(I) в образовании комплекса **D** (схема 49) [169].

Фторирование производных 8-аминохинолина **148** реагентом NFSI в присутствии катализатора NiSO₄ осуществляется по положению C⁵. Предполагается, что высокая региоселективность достигается благодаря образованию комплекса **E** (схема 50) [170].

Подобное региоселективное фторирование производных 8-аминохинолинов по положению C⁵ осуществлено с использованием Selectfluor и катализатора Cu(OAc)₂ [171]. Фторирование 4-арилхроменов реагентом NFSI в присутствии

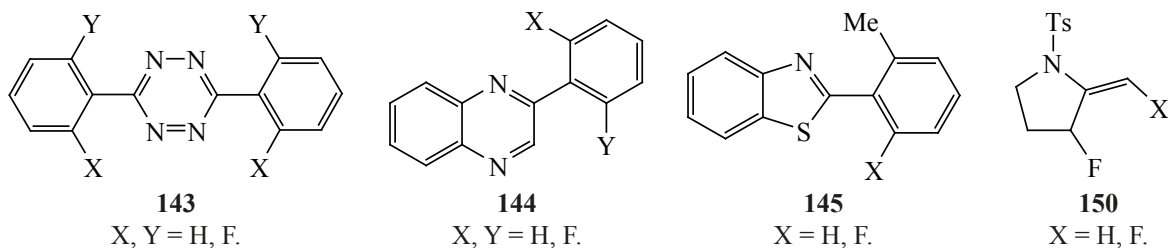
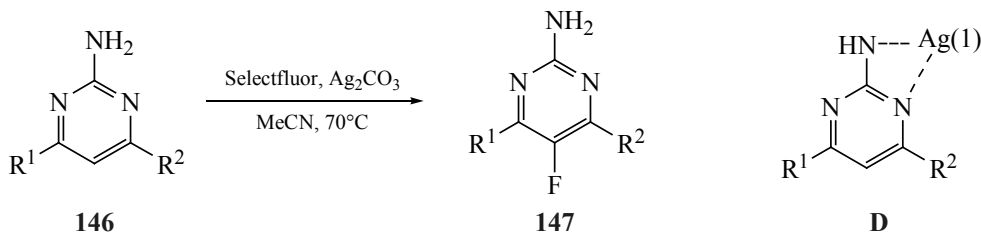
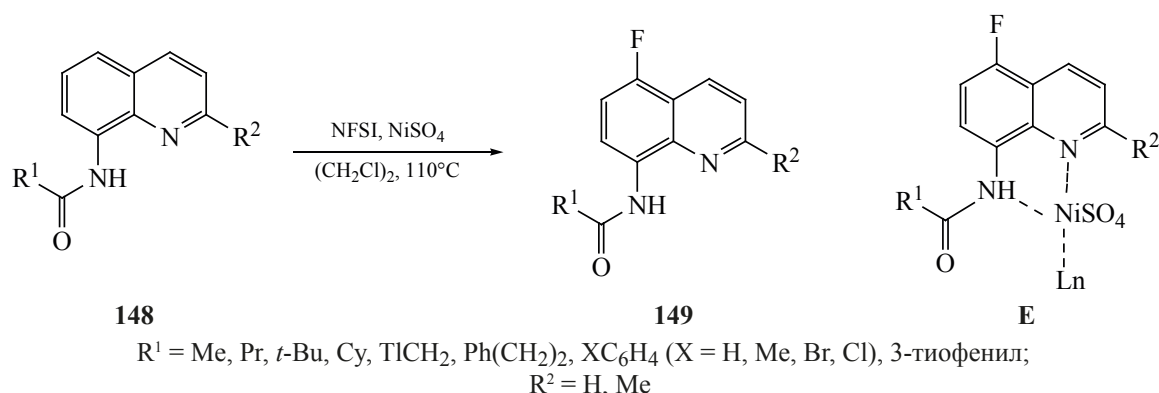
Рис. 6. Структуры соединений **143–145**, **150**

Схема 49



R¹ = XC₆H₄ (X = H, Me, F, Br, Cl), 2-тиофенил;
 R² = CH₂C₆H₄X (X = H, Me, F), XC₆H₄ (X = H, Me, F, Cl, Br), 2-тиофенил.

Схема 50



RuCl_3 осуществляется селективно по положению C^3 [172]. Использование PPh_3AuCl в качестве катализатора при фторировании 3-фтор-2-метил-1-тозилпирролидина **150** ($\text{X} = \text{H}$) реагентом Selectfluor в MeCN увеличивает выход 3-фтор-2-фторметил-1-тозилпирролидина **150** ($\text{X} = \text{F}$) с 38 до 81% [173]. Разработан метод мягкого селективного *орто*-фторирования производных пиридина реагентом AgF_2 в MeCN [174, 175].

Таким образом, использование соединений переходных металлов в качестве катализаторов или реагентов позволяет повысить селективность реакции фторирования гетероциклических соединений и увеличить *E*-фактор процесса.

11. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ АНОДНОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Изложены некоторые результаты электрохимического фторирования гетероциклических соединений [12, 32, 176–178]. Рассмотрим последние достижения в этой области, включая экологические аспекты электрохимического фторирования. Обычно в качестве источника фтора при анодном электрохимическом фторировании гетероциклических соединений использовали безводный фтористый водород. Однако HF токсичен, имеет низкую температуру кипения, приводит к корро-

зии материалов, поэтому требует особых условий при работе. Ионные жидкости $\text{Et}_3\text{N} \cdot n\text{HF}$ – более безопасный источник фтора, они успешно использованы в анодном фторировании. Фторирование азолов **151** в присутствии $\text{Et}_3\text{N} \cdot 4\text{HF}$ дает фторированные производные **152** с умеренными выходами (схема 51) [179].

Направление вхождения атома фтора при электрохимическом фторировании пиридина и 4-этилпиридина в MeCN зависит от выбранного катализатора: CoF_3 или AgNO_3/CsF приводят к 2-F замещенным продуктам, а $\text{K}_2\text{NiF}_6/\text{Me}_4\text{NF}$ или $\text{K}_2\text{NiF}_6/\text{CsF}$ – к 3-фторпроизводным (выход 20–57%) [180]. Предполагается, что замещение по положению 2 в присутствии солей CoF_3 является результатом первоначальной электрофильной атаки по атому азота. Фторирование бензотиофенона в электролите $\text{Et}_3\text{N} \cdot 4\text{HF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ осуществляется региоселективно по бензильному положению с выходом 60% [181].

Анализ данных по электрохимическому фторированию гетероциклических соединений показал, что в большинстве случаев при анодном фторировании использованы мало приемлемые с экологической точки зрения растворители $(\text{MeOCH}_2)_2$, CH_2Cl_2 и др.), а в некоторых случаях требовалось использование большого количества HF в ионной жидкости $\text{Et}_3\text{N} \cdot n\text{HF}$.

Схема 51

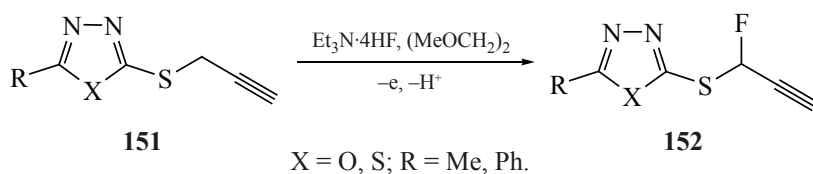
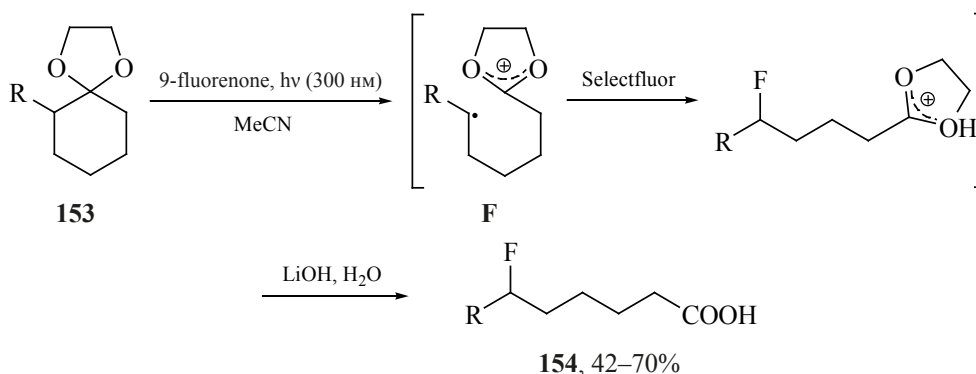
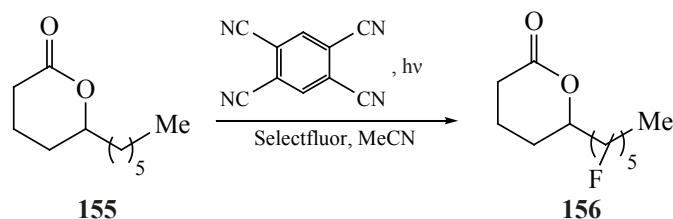


Схема 52



R = XC₆H₄ (X = H, Me, *t*-Bu, F, Cl, Br), 1-нафтил.

Схема 53



12. ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ФТОРИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Сведения о фотокаталитическом фторировании гетероциклических соединений весьма ограничены, причем чаще всего в качестве фторирующего реагента использован Selectfluor [64, 182, 183]. Фотофторирование 6-арил-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов **153** реагентом Selectfluor в присутствии 9-флуоренона с последующей обработкой LiOH и H₂O дает кислоты **154**. Предполагается, что реакция протекает с участием катион-радикалов типа **F**, что обуславливает высокую селективность (схема 52) [184]. При фторировании 6-фенил-1,4-диоксаспиро[4.5]декана с использованием фотокатализаторов (1,2,4,5-тетрацианобензола, 1,4-дицианобензола, ацетофенона, антрахинона, ксанто-

на, 9-флуоренона) наибольший выход достигнут с 9-флуореноном. Фторирование 6-гексилтетрагидро-2H-пиран-2-она **155** Selectfluor при фотокатализе 1,2,4,5-тетрацианобензолом осуществляется по боковой цепи с образованием изомерных фторпроизводных **156**, причем преимущественно образуется продукт замещения по атому C⁵ (46%) (схема 53) [185].

Фторирование карбоновых кислот **157** реагентом Selectfluor в присутствии иридиевых и рутиниевых фотокатализаторов осуществляется через декарбоксилирование (схема 54) [186].

Аналогично через декарбоксилирование осуществляется фотофторирование натриевой соли 2-(пиридин-3-илокси)уксусной кислоты (**159**) в присутствии катализатора Ru(bpy)₃Cl₂ (схема 55) [187].

Схема 54

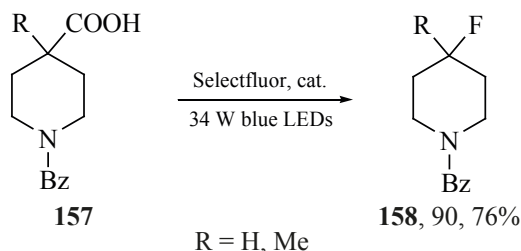


Схема 55

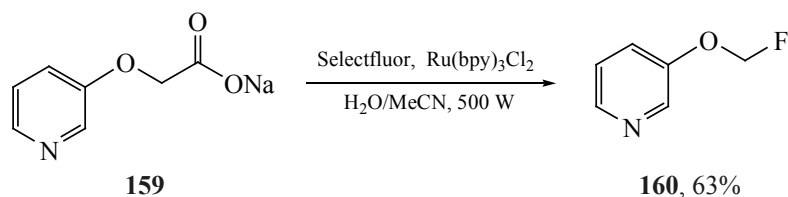
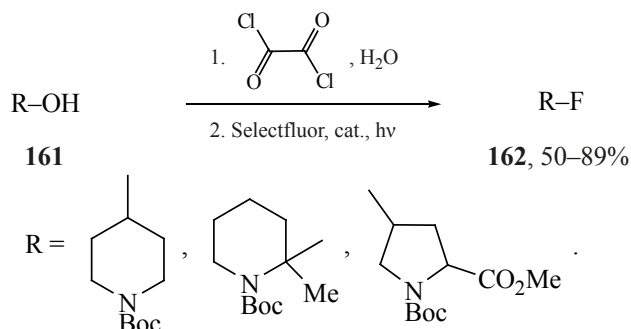


Схема 56



Предложен метод электрофильного дезоксифторирования спиртов **161** через оксалаты с использованием иридиевых фотокатализаторов (схема 56) [188].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание экологически приемлемых методов введения атома фтора в гетероциклические соединения является важной задачей органической химии. Существенный прогресс для решения этой задачи достигнут при использовании NF-реагентов и новых методов активации гетероциклических соединений, таких как микроволновый нагрев, сонохимия и фотокатализ. Тем не менее, проблема селективного введения атома фтора, кардинально влияющего на достижение приемлемого *E*-фактора, еще далека от своего решения. Молекулярный фтор и XeF₂ являются активными реагентами, потенциально позволяющими достичь высоких значений *E*-фактора, однако селективность процесса фторирования обычно низкая. Последние разработки в области фотокаталитического фторирования указывают на широкий потенциал этих методов. Во многих случаях реакции протекают селективно, а использование видимого света, как правило, обеспечивает более экодружественную альтернативу по сравнению с классической синтетической методологией и переводит способы фторирования гетероциклических соединений в разряд «зеленой» химии. «Зеленая» химия

и ее принципы требуют использования экологически приемлемых растворителей, например, таких как ионные жидкости и вода. Механохимический синтез и фторирование без использования растворителя являются важной альтернативой, но представлены только единичными примерами синтеза фторированных гетероциклических соединений. Медленное освоение этой технологии связано, очевидно, с недостаточным пониманием потенциальной возможности усовершенствования метода и оптимизации механохимического процесса.

Нами сделана попытка дать обобщенное представление о состоянии исследований в области «зеленой» химии в синтезе фторированных гетероциклических соединений. Необходимость такого обобщения диктуется экологическими и экономическими проблемами и требует расширения фронта работ в этой области. В совокупности создание экологически приемлемых методов введения атома фтора в гетероциклическое соединение является сложной проблемой. Дальнейшие исследования в этой области должны сосредоточиться на разработке практичных и селективных методов фторирования с использованием экологически приемлемых исходных реагентов, растворителей и новых методов активации. Реакции фторирования гетероциклических соединений должны быть предсказуемыми, что достижимо только при углубленном изучении механизма этих реакций.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00700А).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бородкин Геннадий Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2691-9272>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mei H., Han J., Fustero S., Medio-Simon M., Sedgwick D.M., Santi C., Ruzziconi R., Soloshonok V.A. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 11797–11819. doi 10.1002/chem.201901840
2. Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J.L., Soloshonok V.F., Izawa K., Liu H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422–518. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00392
3. 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, 2432–2506. doi 10.1021/cr4002879
4. Dhiman P., Arora N., Thanikachalam P.V., Monga V. *Bioorg. Chem.* **2019**, 92, 103291–103336. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103291
5. Mei H., Han J., White S., Graham D.J., Izawa K., Sato T., Fustero S., Meanwell N.A., Soloshonok V.A. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 11349–11390. doi 10.1002/chem.202000617
6. Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *J. Fluor. Chem.* **2010**, 131, 1267–1288. doi 10.1016/j.jfluchem.2010.09.007
7. Yerien D.E., Bonesi S., Postigo A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8398–8427. doi 10.1039/c6ob00764c
8. Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. *Org. Prep. Proc. Int.* **2017**, 49, 69–154. doi 10.1080/00304948.2017.1290994
9. Qiu X.-L., Xu X.-H., Qing F.-L. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 789–843. doi 10.1016/j.tet.2009.11.001
10. Mykhailiuk P.K. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 1670–1715. doi 10.1021/acs.chemrev.0c01015
11. Postigo A. *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*. Ed. Al. Postigo. Amsterdam: Elsevier. **2019**, 1–27. doi 10.1016/B978-0-12-812958-6.00001-X
12. Zaikin P.A., Borodkin G.I. *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates*. Ed. Al. Postigo. Amsterdam: Elsevier. **2019**, 105–135. doi 10.1016/B978-0-12-812958-6.00003-3
13. Gillis E.P., Eastmann K.J., Hill M.D., Donnelly D.J., Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
14. Liang T., Neumann C.N., Ritter T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214–8264. doi 10.1002/anie.201206566
15. Champagne P.A., Desroches J., Hamel J.-D., Vandamme M., Paquin J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9073–9174. doi 10.1021/cr500706a
16. Kohlhepp S.V., Gulder T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6270–6288. doi 10.1039/c6cs00361c
17. Han Z.-Z., Zhang C.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4256–4292. doi 10.1002/adsc.202000750
18. Manley J.B. *Scalable Green Chemistry: Case Studies from the Pharmaceutical Industry*. Ed. S.G. Koenig, Stanford: Taylor & Francis Group, **2013**, 1–24.
19. Sheldon R.A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233–1246. doi 10.1351/pac200072071233
20. Erythropel H.C., Zimmerman J.B., de Winter T.M., Petitjean L., Melnikov F., Lam C.H., Lounsbury A.W., Mellor K.E., Janković N.Z., Tu Q., Pincus L.N., Falinski M.M., Shi W., Coish P., Plata D.L., Anastas P.T. *Green Chem.* **2018**, 20, 1929–1961. doi 10.1039/c8gc00482j
21. Бородкин Г.И., Шубин В.Г. *Усп. хим.* **2010**, 79, 299–324. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 259–283.] doi 10.1070/RC2010v079n04ABEH004091
22. Rozen S. *Advances in Organic Synthesis: Modern Organofluorine Chemistry - Synthetic Aspects*. Eds. Atta-ur-Rahman, K.K. Laali, Bentham Science Publ. **2006**, 2, 3–41. doi 10.2174/978160805198410602010003
23. Sandford G. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128, 90–104. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.10.019
24. Chambers R.D., Holling D., Spink R.C.H., Sandford G. *Lab Chip*. **2001**, 1, 132–137. doi 10.1039/b108841f
25. McPake C.B., Sandford G. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 844–851. doi 10.1021/op200331s
26. Kirk K.L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305. doi 10.1021/op700134j
27. Shaw M.M., Smith R.G., Ramsden C.A. *Arkivoc*. **2011**, 221. doi 10.3998/ark.5550190.0012.a18
28. Baudoux J., Cahard D. *Organic Reactions*. Ed. L.E. Overman. Hoboken: J. Wiley and Sons, **2007**, 69, 347–672. doi 10.1002/0471264180.or069.02
29. Lectard S., Hamashima Y., Sodeoka M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2708–2732. doi 10.1002/adsc.201000624

30. Cao L.-L., Gao B.-L., Ma S.-T., Liu Z.-P. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 889–916. doi 10.2174/138527210791111812
31. Serdyuk O.V., Abaev V.T., Butin A.V., Nenajdenko V.G. *Synthesis*. **2011**, 2505–2529. doi 10.1055/s-0030-1260088
32. O’Leary E.M., Jones D.J., O’Donovan F.P., O’Sullivan T.P. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *176*, 93–120. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.06.002
33. Yang X., Wu T., Phipps R.J., Toste F.D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826–870. doi 10.1021/cr500277b
34. Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushina V.N., Chupakhin O.N. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *212*, 51–106. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.05.012
35. Yang L., Dong T., Revankar H.M., Zhang C.-P. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3951–3992. doi 10.1039/c7gc01566f
36. Testa C., Roger J., Fleurat-Lessard P., Hierso J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 233–253. doi 10.1002/ejoc.201801138
37. Szpera R., Moseley D.F.J., Smith L.B., Sterling A.J., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824–14848. doi 10.1002/anie.201814457
38. Li X., Shi X., Li X., Shi D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2213–2279. doi 10.3762/bjoc.15.218
39. Auria-Luna F., Mohammadi S., Divar M., Gimeno M.C., Herrera R.P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5275–5300. doi 10.1002/adsc.202000848
40. Sloop J.C., Holder C., Henary M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3405–3422. doi 10.1002/ejoc.201500258
41. Fujita T., Ichikawa J. *Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2: 6-Membered Heterocycles*. Ed. V. Nenajdenko. Switzerland: Springer, **2014**, 181–210. doi 10.1007/978-3-319-04435-4_4
42. Serguchev Y.A., Ponomarenko M.V., Ignat’ev N.V. *J. Fluor. Chem.* **2016**, *185*, 1–16. doi 10.1016/j.jfluchem.2016.02.010
43. Gua Q., Vessally E. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 16756–16678. doi 10.1039/d0ra00324g
44. Li M., Zheng H., Xue X.-S., Cheng J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1278–1295. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.039
45. Prat D., Hayler J., Wells A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546–4551. doi 10.1039/c4gc01149j
46. Song H.-X., Han Q.-Y., Zhao C.-L., Zhang C.-P. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1662–1731. doi 10.1039/c8gc00078f
47. Бородин Г.И., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1761–1783. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1745–1770.] doi 10.1134/S1070428006120013
48. Pavlinac J., Zupan M., Laali K.K., Stavber S. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 5625–5662. doi 10.1016/j.tet.2009.04.092
49. Laali K.K., Borodkin G.I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **2002**, 953–957. doi 10.1039/b111725d
50. Rostami-Charati F., Hossaini Z., Khalilzadeh M.A., Jafaryan H. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 217–220. doi 10.1002/jhet.785
51. Hema K., Sureshan K.M. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3149–3163. doi 10.1021/acs.accounts.9b00398
52. Nainwal L.M., Tasneem S., Akhtar W., Verma G., Khan M.F., Parvez S., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Alam M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 121–170. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.026
53. Tan D., Friščić T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18–33. doi 10.1002/ejoc.201700961
54. Baig R.B.N., Varma R.S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559–1584. doi 10.1039/c1cs15204a
55. Sharma A., Appukkuttana, Van der Eycken E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1623–1637. doi 10.1039/clcc15238f
56. Kappe C.O., Pieber B., Dallinger D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088–1094. doi 10.1002/anie.201204103
57. Martínez-Palou R. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 3–25. doi 10.1007/s11030-009-9159-3
58. Chatel G. *Top. Curr. Chem. (Z).* **2016**, *374*, 1–21. doi 10.1007/s41061-016-0055-x
59. Banerjee B. *Ultrasonics Sonochem.* **2017**, *35*, 1–14. doi 10.1016/j.ultsonch.2016.09.023
60. Banerjee B. *J. Serb. Chem. Soc.* **2017**, *82*, 755–790. doi 10.2298/JSC170217057B
61. Yan M., Kawamata Y., Baran P.S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00397
62. Fuchigami N., Tajima T. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 181–187. doi 10.1016/j.jfluchem.2004.11.003
63. Kathiresan M., Velayutham D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17499–17516. doi 10.1039/c5cc06961k
64. Бородин Г.И., Шубин В.Г. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 160–203. [Borodkin G.I., Shubin V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 160–203.] doi 10.1070/RCR4833
65. Fukuzumi S., Ohkubo K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059–6071. doi 10.1039/c4ob00843j
66. Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. doi 10.1021/cr300503r
67. Halperin S.D., Fan H., Chang S., Martin R.E., Britton R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4690–4693. doi 10.1002/anie.201400420
68. Staveness D., Bosque I., Stephenson C.R.J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295–2306. doi 10.1021/acs.accounts.6b00270

69. Rubinski M.A., Lopez S.E., Dolbier Jr W.R. *J. Fluor. Chem.* **2019**, 224, 80–88. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.05.009
70. Holling D., Sandford G., Batsanov A.S., Yufit D.S., Howard J.A.K. *J. Fluor. Chem.* **2005**, 126, 1377–1383. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.07.007
71. Chambers R.D., Holling D., Sandford G., Batsanov A.S., Howard J.A.K. *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 661–671. doi 10.1016/j.jfluchem.2003.11.012
72. Sandford G. *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*. Eds. H. Groult, A. Tressaud, F.R. Leroux. London: Elsevier Inc. **2017**, 12, 339–348. doi 10.1016/B978-0-12-803740-9.00012-3
73. Abele S., Schmidt G., Fleming M.J., Steiner H. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 993–1001. doi 10.1021/op500100b
74. Chambers R.D., Fox M.A., Sandford G. *Lab Chip.* **2005**, 5, 1132–1139. doi 10.1039/b504675k
75. Vints I., Rozen S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7261–7265. doi 10.1021/jo5009542
76. Dalinger I.L., Shkineva T.K., Vatsadze I.A., Popova G.P., Shevelev S.A. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 48–49. doi 10.1016/j.mencom.2011.01.020
77. Harsanyi A., Conte A., Pichon L., Rabion A., Grenier S., Sandford G. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 273–276. doi 10.1021/acs.oprd.6b00420
78. Poleschner H., Seppelt K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12838–12842. doi 10.1002/anie.201307161
79. Lothian A.P., Ramsden C.A., Shaw M.M., Smith R.G. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 2788–2793. doi 10.1016/j.tet.2011.02.016
80. Boyd E., Jones R.V.H., Quayle P., Waring A.J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7983–7986. doi 10.1016/j.tetlet.2006.08.122
81. Thanna S., Lindenberger J.J., Gaitonde V.V., Ronning D.R., Sucheck S.J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7542–7550. doi 10.1039/c5ob00867k
82. Kumamoto H., Fukano M., Nakano T., Iwagami K., Takeyama C., Kohgo S., Imoto S., Amano M., Kuwata-Higashi N., Aoki M., Abe H., Mitsuya H., Fukuhara K., Haraguchi K. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2827–2836. doi 10.1021/acs.joc.6b00105
83. Liu G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6243–6248. doi 10.1039/c2ob25702e
84. Keglevich A., Hegedus L., Péter L., Gyenese J., Szántay C., Dubrovay Z., Dékány M., Szigetvári Á., Martins A., Molnár J., Hunyadi A., Keglevich P., Hazai L. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 2639–2646. doi 10.2174/1385272820666160617080202
85. Huang S., Tian J., Qi X., Wang K., Zhang Q. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12787–8900. doi 10.1002/chem.201700403
86. Fan Z.L., Bo X.W., Huan Z.H., Li B.F., Ling Y.M. Пат. 105859649A (**2016**). Китай. С.А. **2016**, 1335516.
87. Лукьянов О.А., Похвиснева Г.В., Терникова Т.В. Пат. 2581050 (**2016**). Россия. С.А. **2016**, 572615
88. Horne D.B., Bartberger M.D., Kaller M.R., Monenschein H., Zhong W., Hitchcock S.A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5452–5455. doi 10.1016/j.tetlet.2009.07.060
89. Bayne J.M., Holthausen M.H., Stephan D.W. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 5949–5957. doi 10.1039/c5dt03796d
90. Isago H., Kagaya Y. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 8447–8454. doi 10.1021/ic301002s
91. Хисамутдинов Г.К., Охлобыстина Л.В., Файнзилберг А.А. *Изв. АН, сер. хим.* **2009**, 58, 2117–2119. [Khisamutdinov G.K., Okhlobystina L.V., Fainzil'berg A.A. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, 58, 2182–2184.] doi 10.1007/s11172-009-0300-3
92. Azad B.B., Ashique R., Chirakal R., Schrobilgen G.J. *J. Fluor. Chem.* **2008**, 129, 22–27. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.08.004
93. Zhang R., McCarter J.D., Braun C., Yeung W., Brayer G.D., Withers S.G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3070–3077. doi 10.1039/D0SC05380E
94. Gatenyo J., Hagooley Y., Vints I., Rozen S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1856–1860. doi 10.1039/c2ob06799d
95. Sun H.M., Liu Z.P., Tang L.Q. *Chinese Chem. Lett.* **2008**, 19, 907–910. doi 10.1016/j.ccllet.2008.05.036
96. Iskra J., Stavber S., Zupan M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2008**, 73, 1671–1680. doi 10.1135/cccc20081671
97. Gakh A.A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2012**, 27, 33–64. doi 10.1007/7081_2011_58
98. Luzzio F.A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2020**, 132, 2–84. doi 10.1016/bs.aihch.2020.02.001
99. Troegel B., Lindel T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 468–471. doi 10.1021/ol2029993
100. Heeran D., Sandford G. *Tetrahedron.* **2016**, 72, 2456–2463. doi 10.1016/j.tet.2016.03.067
101. Heeran D., Sandford G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2339–2343. doi 10.1002/ejoc.201900185
102. Levchenko V., Dmytriv Y.V., Tymtsunik A.V., Liubchak K., Rudnichenko A., Melnyk A.V., Veselovych S.Y., Borodulin Y.V., Otsalyuk O.M., Tolmachev A.A., Mykhailiuk P.K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 3265–3274. doi 10.1021/acs.joc.8b00199

103. Jiang Z., Ni T., Wei C., Tian S., Li Y., Dai L., Liu H., Zhang D. *Synlett*. **2013**, 24, 0215–0218. doi 10.1055/s-0032-1317934
104. Albertshofer K., Mani N.S. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1269–1276. doi 10.1021/acs.joc.5b02592
105. Masood M., Bazin M., Bunnage M.E., Calabrese A., Cox M., Fancy S.-A., Farrant E., Pearce D.W., Perez M., Hitzel L., Peakman T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1255–1262. doi 10.1016/j.bmcl.2011.11.033
106. Sloop J.C., Jackson J.L., Schmidt R.D. *Heteroatom. Chem.* **2009**, 20, 341–345. doi 10.1002/hc
107. Reddy N.S., Kumar N.R., Swaroop D.K., Punna N., Dev G.J., Babu N.J., Narsaiah B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2409–2413. doi 10.1002/ejoc.201900173
108. Breen J.R., Sandford G., Patel B., Fray J. *Synlett*. **2015**, 26, 51–54. doi 10.1055/s-0034-1378915
109. Bonacorso H.G., Pittaluga E.P., Porte L.M.F., Libero F.M., Junges A.F., Zanatta N., Martins M.A.P. *Synlett*. **2015**, 26, 2009–2013. doi 10.1055/s-0034-1381050
110. Walton L.A., Duplain H.R., Knapp A.L., Eidell C.K., Bacsa J., Stephens C.E., *J. Fluor. Chem.* **2015**, 173, 12–17. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.01.003
111. Bao X., Wei S., Zou L., Song Y., Qu J., Wang B. *Tetrahedron Asymmetry*. **2016**, 27, 436–441. doi 10.1016/j.tetasy.2016.03.013
112. Sato K., Sandford G., Shimizu K., Akiyama S., Lancashire M.J., Yufit D.S., Tarui A., Omote M., Kumadaki I., Harusawa S., Ando A. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 1690–1698. doi 10.1016/j.tet.2016.02.026
113. Meng W.-T., Zheng Y., Nie J., Xiong H.-Y., Ma J.-A. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 559–567. doi 10.1021/jo302419e
114. Zhang H., Wang B., Cui L., Bao X., Qu J., Song Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2143–2147. doi 10.1002/ejoc.201500046
115. Wu J.-W., Li F., Zheng Y., Nie J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 4828–4831. doi 10.1016/j.tetlet.2012.06.110
116. Phae-nok S., Soorukram D., Kuhakarn C., Reutrakul V., Pohmakotr M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2879–2888. doi 10.1002/ejoc.201500023
117. Badland M., Compere D., Courte K., Dublanchet A.-C., Blais S., Manage A., Peron G., Wrigglesworth R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 528–530. doi 10.1016/j.bmcl.2010.10.087
118. Mattson M. Пат. Междунар. заявка WO2011115758 A1 (2011). *C.A.* **2011**, 1200109.
119. Zhou G., Tian Y., Zhao X., Dan W. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4858–4861. doi 10.1021/acs.orglett.8b02003
120. Fields S.C., Lo W.C., Brewster W.K., Lowe C.T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 79–81. doi 10.1016/j.tetlet.2009.10.089
121. Danahy K.E., Cooper J.C., Van Humbeck J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5134–5138. doi 10.1002/anie.201801280
122. Fischer P., Morris M., Muller-Bunz H., Evans P. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1165–1176. doi 10.1002/ejoc.202000026
123. Chang M.-Y., Lee N.-C., Lee M.-F., Huang Y.-P., Lin C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5900–5903. doi 10.1016/j.tetlet.2010.08.090
124. Pikun N.V., Sobolev A., Plotniece A., Rucins M., Vigante B., Petrova M., Muhamadejev R., Pajuste K., Shermolovich Y.G. *Molecules*. **2020**, 25, 3143–3163. doi 10.3390/molecules25143143
125. Sakurai F., Yukawa T., Taniguchi T. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7254–7257. doi 10.1021/acs.orglett.9b02482
126. Liu J., Chan J., Bryant C.M., Duspara P.A. Lee E.E., Powell D., Yang H., Liu Z., Walpole C., Roberts E., Batey R.A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2971–2975. doi 10.1016/j.tetlet.2012.03.074
127. Бородин Г.И., Еланов И.Р., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2014**, 50, 1079–1080. [Borodkin G.I., Elanov I.R., Shubin V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1064–1065.] doi 10.1134/S1070428014070252
128. Бородин Г.И., Еланов И.Р., Шубин В.Г. *ЖОрХ.* **2015**, 51, 1021–1025. [Borodkin G.I., Elanov I.R., Shubin V.G. *Rus. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1003–1007.] doi 10.1134/S1070428015070180
129. Borodkin G.I., Elanov I.R., Gatilov Y.V., Shubin V.G. *RSC Adv.* **2016**, 6, 60556–60564. doi 10.1039/c6ra10850d
130. Rangwala H.S., Giraldez J.W., Gurvich V.J. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2011**, 54, 340–343. doi 10.1002/jlcr.1872
131. Rauniyar V., Lackner A.D., Hamilton G.L., Toste F.D. *Science*. **2011**, 334, 1681–1684. doi 10.1126/science.1213918
132. Harsanyi A., Luckener A., Pasztor H., Yilmaz Z., Tam L., Yufit D.S., Sandfor G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3872–3878. doi 10.1002/ejoc.202000503
133. Lozano O., Blessley G., del Campo T.M., Thompson A.L., Giuffredi G.T., Bettati M., Walker M., Borman R., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8105–8109. doi 10.1002/anie.201103151
134. Liang X.-W., Cai Y., You S.-L. *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 925–928. doi 10.1002/cjoc.201800319
135. Zhang Y., Yang X.-J., Xie T., Chen G.-L., Zhu W.-H., Zhang X.-Q., Yang X.-Y., Wu X.-Y., He X.-P.,

- He H.-M. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 4933–4937. doi 10.1016/j.tet.2013.04.037
136. Jiang X., Wang H., He H., Wang W., Wang Y., Ke Z., Yeung Y.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4710–4714. doi 10.1002/adsc.201801133
137. Nguyen T.M., Duong H.A., Richard J.-A., Johannes C.W., Pincheng F., Ye D.K.J., Shuying E.L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10602–10604. doi 10.1039/c3cc46564k
138. Fujiwara T., Seki T., Yakura T., Takeuchi Y. *J. Fluor. Chem.* **2014**, 165, 7–13. doi 10.1016/j.jfluchem.2014.05.011
139. Lin R., Ding S., Shi Z., Jiao N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4498–4501. doi 10.1021/ol201896p
140. Jiang X., Zhang F., Yang J., Yu P., Yi P., Sun Y., Wang Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 853–858. doi 10.1002/adsc.201600786
141. Alcaide B., Almendros P., Cembelln S., del Campo T.M., Muñoz A. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6813–6816. doi 10.1039/c6cc02012g
142. Yang Q., Dai G.-L., Yang Y.-M., Luo Z., Tang Z.-Y. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6762–6768. doi 10.1021/acs.joc.8b00737
143. Sun X., Zhao X.-J., Wu B. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 690–693. doi 10.1002/ajoc.201700099
144. Lim Y.H., Ong Q., Duong H.A., Nguyen T.M., Johannes C.W. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5676–5679. doi 10.1021/ol302666d
145. Bora P.P., Bihani M., Plummer S., Gallou F., Handa S. *ChemSusChem*. **2019**, 12, 3037–3042. doi 10.1002/cssc.201900316
146. Liu P., Gao Y., Gu W., Shen Z., Sun P. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11559–11565. doi 10.1021/acs.joc.5b01961
147. Wang M., Liu X., Zhou L., Zhu J., Sun X. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3190–3193. doi 10.1039/c4ob02691h
148. Gu X., Zhang Y., Xu Z.-J., Che C.-M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7870–7873. doi 10.1039/c4cc01631a
149. Yuan X., Yao J.-F., Tang Z.-Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1410–1413. doi 10.1021/acs.orglett.7b00335
150. Wang D., Yuan Z., Liu Q., Chen P., Liu G. *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 507–514. doi 10.1002/cjoc.201800016
151. Zhu C.-L., Fu X.-Y., Wei A.-J., Cahard D., Ma J.-A. *J. Fluor. Chem.* **2013**, 150, 60–66. doi 10.1016/j.jfluchem.2013.03.007
152. Meanwell M., Adluri B.S., Yuan Z., Newton J., Prevost P., Nodwell M.B., Friesen C.M., Schaffer P., Martin R.E., Britton R. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5608–5613. doi 10.1039/c8sc01221k
153. Egorov I.N., Santra S., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Majee A., Ranu B.C., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Green Chem.* **2020**, 22, 302–315. doi 10.1039/c9gc03414e
154. Howard J.L., Cao Q., Browne D.L. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 3080–3094. doi 10.1039/c7sc05371a
155. Tan D., Friščić T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18–33. doi 10.1002/ejoc.201700961
156. Howard J.L., Nicholson W., Sagatov Y., Browne D.L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1950–1956. doi 10.3762/bjoc.13.189
157. Hatfield J.M., Eidell C.K., Stephens C.E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1025–1028. doi 10.1016/j.tetlet.2012.12.052
158. Wang Y., Wang H., Jiang Y., Zhang C., Shao J., Xu D. *Green Chem.* **2017**, 19, 1674–1677. doi 10.1039/c6gc03306g
159. Li Y., Wu Y., Li G.-S., Wang X.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1412–1418. doi 10.1002/adsc.201400101
160. Petrone D.A., Ye J., Lautens M. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8003–8104. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00089
161. Szpera R., Moseley D.F.J., Smith L.B., Sterling A.J., Gouverneur V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 14824–14848. doi 10.1002/anie.201814457
162. Sather A.C., Buchwald S.L. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2146–2157. doi 10.1021/acs.accounts.6b00247
163. Dykstra K.D., Ichiishi N., Krska S.W., Richardson P.F. *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*. Eds. G. Haufe, F.R. Leroux. Amsterdam: Elsevier. **2019**, 1–90. doi 10.1016/B978-0-12-812733-9.00001-5
164. Furuya T., Kamlet A.S., Ritter T. *Nature*. **2011**, 473, 470–477. doi 10.1038/nature10108
165. Hickman A.J., Sanford M.S. *Nature*. **2012**, 484, 177–185. doi 10.1038/nature11008
166. Testa C., Gigot É., Genc S., Decréau R., Roger J., Hierso J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5555–5559. doi 10.1002/anie.201601082
167. Lou S.-J., Xu D.-Q., Xia A.-B., Wang Y.-F., Liu Y.-K., Du X.-H., Xu Z.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6218–6220. doi 10.1039/c3cc42220h
168. Ding Q., Ye C., Pu S., Cao B. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 409–416. doi 10.1016/j.tet.2013.11.034
169. Wang C., Cai J., Zhang M., Zhao X. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1260–1265. doi 10.1021/acs.joc.6b02624
170. Ding J., Zhang Y., Li J. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1528–1532. doi 10.1039/c7qo00211d

171. Luo S.-S., Su L.-J., Jiang Y., Li X.-B., Li Z.-H., Sun H., Liu J.-K. *Synlett*. **2018**, 29, 1525–1529. doi 10.1055/s-0037-1610130
172. Shao Q., Huang Y. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6584–6586. doi 10.1039/c5cc01407g
173. Simonneau A., Garcia P., Goddard J.-P., Mouries-Mansuy V., Malacria M., Fensterbank L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1379–1386. doi 10.3762/bjoc.7.162
174. Fier P.S., Hartwig J.F. *Science*. **2013**, 342, 956–960. doi 10.1126/science.1243759
175. Fier P.S., Hartwig J.F. *Org. Synth.* **2017**, 94, 46–53. doi 10.15227/orgsyn.094.0046
176. Toshio F. *Nippon Noyaku Gakkaishi*. **2016**, 41, 19–28. doi 10.1584/jpestics.W15-35
177. Takahira Y., Chen Y.M., Mykhailiuk K.P., Nakamura H., Petersa B.K., Reisberg S.H., Li C., Chen L., Hoshikawa T., Shibuguchi T., Baran P.S. *Synlett*. **2019**, 30, 1178–1182. doi 10.1055/s-0037-1611737
178. Fuchigami T., Inagi S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 322–334. doi 10.1021/acs.accounts.9b00520
179. Kuribayashi S., Shida N., Inagi S., Fuchigami T. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 5343–5349. doi 10.1016/j.tet.2016.07.016
180. Грязнова Т.В., Хризанфорова В.В., Холин К.В., Хризанфоров М.Н., Будникова Ю.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 1798–1804. [Gryaznova T.V., Khri-zanforova V.V., Kholin K.V., Khri-zanforov M.N., Budnikova Yu.H. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 1798–1804.] doi 10.1007/s11172-016-1513-x
181. Kuribayashi S., Kurioka T., Inagi S., Lu H.-J., Uang B.-J., Fuchigami T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 389–396. doi 10.3762/bjoc.14.27
182. Roslin S., Odell L.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1993–2007. doi 10.1002/ejoc.201601479
183. Marzo L., Pagire S.K., Reiser O., Kcnig B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10034–10072. doi 10.1002/anie.201709766
184. Pitts C.R., Bloom M.S., Bume D.D., Zhang Q.A., Lectka T. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5225–5229. doi 10.1039/c5sc01973g
185. Bloom S., Knippel J.L., Lectka T. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1175–1178. doi 10.1039/c3sc53261e
186. Ventre S., Petronijevic F.R., MacMillan D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5654–5657. doi 10.1021/jacs.5b02244
187. Rueda-Becerril M., Mahé O., Drouin M., Majewski M.B., West J.G., Wolf M.O., Sammis G.M., Paquin J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2637–2641. doi 10.1021/ja412083f
188. González-Esguevillas M., Miró J., Jeffrey J.L., MacMillan D.W.C. *Tetrahedron*. **2019**, 75, 4222–4227. doi 10.1016/j.tet.2019.05.043

Electrophilic and Oxidative Fluorination of Heterocyclic Compounds: Contribution to Green Chemistry

G. I. Borodkin^{a, b, *} and V. G. Shubin^a

^a *N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS,
prosp. Akademika Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

**e-mail: gibor@nioch.nsc.ru*

^b *Novosibirsk State University, ul. Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090 Russia*

Received April 20, 2021; revised May 15, 2021; accepted May 18, 2021

The analysis of literature data on electrophilic and oxidative fluorination of heterocyclic compounds within the framework of green chemistry approaches is carried out. A special attention has been paid to the consideration of reaction mechanisms and the problem of selectivity.

Keywords: electrophilic and oxidative fluorination, reaction mechanism, selectivity, F₂, XeF₂, OF-, NF-reagents, heterocyclic compounds, green chemistry