

Проблема селективности в реакциях электрофильного фторирования ароматических соединений

Г.И.Бородкин, В.Г.Шубин

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9, факс (383)330–9752

Обобщены и проанализированы данные по электрофильному фторированию ароматических, гетероароматических и элементоорганических соединений. Особое внимание уделено факторам, определяющим селективность реакций замещения атома водорода на фтор в ароматическом кольце.

Библиография — 188 ссылок.

Оглавление

I. Введение	299
II. Реагенты и механизм электрофильного фторирования	300
III. Фторирование производных бензола	301
IV. Фторирование би- и полициклических ароматических соединений	311
V. Фторирование гетероароматических соединений	314
VI. Фторирование элементоорганических соединений	318
VII. Фторирование фуллеренов	320
VIII. Заключение	321

I. Введение

Ароматические фторпроизводные — важный класс органических соединений, которые находят широкое практическое применение как лекарства (антибиотики, анальгетики, антисептики, антидепрессанты, противоопухолевые препараты и др.),^{1–19} пестициды,^{5, 10, 11, 20–22} жидкие кристаллы,^{4–6, 11, 23, 24} красители,⁴ материалы для электроники,^{25–27} полимеры,²⁸ препараты для диагностики онкологических заболеваний.²⁹ Фторароматические производные являются ключевыми интермедиатами в синтезе различных (в том числе и практически важных) органических соединений

посредством нуклеофильного замещения, полимеризации и других реакций.^{2–4, 28}

Фтор является самым электроотрицательным элементом, причем ван-дер-ваальсов радиус его атома немного больше, чем радиус атома водорода, что во многом определяет его уникальное влияние на свойства органических молекул.^{12, 15, 30–33} Обычно введение атома фтора в ароматическое кольцо существенно изменяет физические и биологические свойства органических соединений, а также их реакционную способность.^{4–7, 12, 22} Эти изменения особенно касаются увеличения стабильности, липофильности и биологической активности органических соединений, что имеет важное значение для фармацевтической и агрохимической промышленности.^{32, 33} Фторсодержащие аналоги лекарств, при метаболизме которых возникают токсические для организма вещества, используются в качестве их биоизостерных имитаторов.^{6, 12, 31, 32}

Данный обзор посвящен проблеме селективности в электрофильном фторировании ароматических, гетероароматических и элементоорганических соединений с арильным фрагментом. Несмотря на то что в последние годы появилось большое число обзоров и монографий,^{4–64} посвященных методам синтеза фторароматических соединений, их свойствам и применению, проблеме селективности в электрофильном фторировании уделено относительно мало внимания. Обзор охватывает литературу, опубликованную за последние 10–15 лет. Более ранние публикации цитируются лишь в той мере, насколько они необходимы для понимания существа рассматриваемой проблемы и для выявления новых тенденций в этой области.

Г.И.Бородкин. Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения механизмов органических реакций НИОХ СО РАН. Телефон: (383)330–9386, e-mail: gibor@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия карбокатионов и ониевого ионов, молекулярные перегруппировки, реакции электрофильного ароматического замещения, физическая органическая и экологическая химия.

В.Г.Шубин. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же лабораторией. Телефон: (383)330–7651, e-mail: vshubin@nioch.nsc.ru

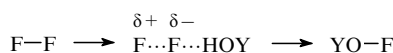
Область научных интересов: теоретические и прикладные аспекты тонкого органического синтеза, катионные комплексы органических соединений, органические реакции в упорядоченных средах.

Дата поступления 16 июля 2009 г.

II. Реагенты и механизм электрофильного фторирования

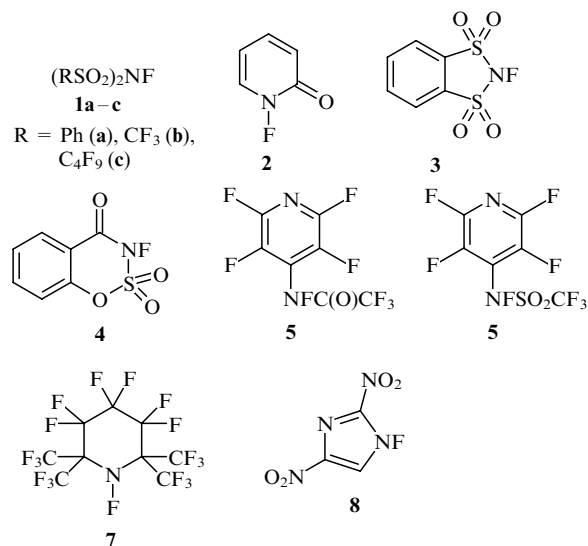
На протяжении многих десятилетий в качестве реагента для фторирования ароматических соединений использовали газообразный фтор.^{4–6, 16, 34, 38–42} Однако этот реагент небезопасен, очень активен и агрессивен по отношению ко многим материалам, поэтому его обычно используют в смеси с инертным газом (N₂, He). Вследствие высокой активности фтор не обладает необходимой для синтеза селективностью. Даже использование полярных растворителей (или кислот Льюиса) при низких температурах не позволяет провести селективное фторирование аренов.

Присутствие кислот Брёнстеда или Льюиса в реакционной смеси должно приводить к поляризации связи F–F, и наиболее вероятным механизмом фторирования аренов является электрофильное замещение атома водорода. В случае использования кислородсодержащих растворителей или кислот возможно образование соединений со связью O–F, выступающих в качестве электрофилов.⁶⁵



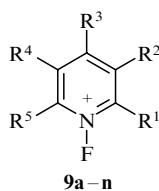
За последние 50–60 лет был предложен ряд кислородсодержащих фторирующих агентов (FClO₃, AcOF, CF₃OF, CsSO₄F).^{5–7, 16, 38, 40, 43, 44} Однако в большинстве своем они недостаточно устойчивы и к тому же токсичны. Весьма активным реагентом фторирования является XeF₂, но он также довольно токсичен и дорог.^{5–7, 45, 46} Как XeF₂, так и большинство OF-реагентов являются сильными окислителями, что осложняет проведение реакции электрофильного ароматического фторирования.⁶ В последнее время создан широкий круг новых электрофильных фторирующих агентов — NF-реагентов, которые стали широко применяться во фторировании ароматических соединений.^{5–7, 10, 11, 16, 40–42, 47–64} Реагенты со связью N–F имеют преимущество перед OF- и SF-реагентами по стабильности, экологичности и безопасности работы, что и определило их

широкое применение. В качестве нейтральных реагентов для введения атома фтора в ароматическое кольцо предложены соединения **1–8**.

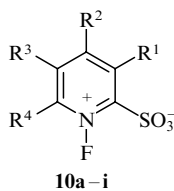


Как правило, более активными NF-реагентами оказываются пиридиниевые и четвертичные аммониевые катионы, используемые в виде солей с анионами BF₄[–], TfO[–] и др. или цвиттер-ионов (например, реагенты **9–17**).

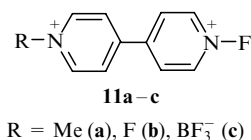
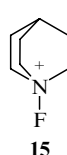
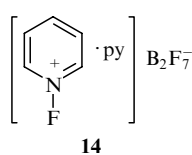
Поскольку фтор является самым электроотрицательным элементом, образование катиона F⁺ термодинамически крайне невыгодно (энтальпия образования в газовой фазе (ΔH_f) 1757 кДж·моль^{–1}).⁶ Поэтому возникновение этого катиона в ходе электрофильного ароматического фторирования маловероятно. Молекулярный фтор и другие фторирующие реагенты следует рассматривать в качестве источников «псевдоположительного», или «электрофильного», фтора (см. обзоры^{36, 54}). В связи с этим в электрофильном фторировании ароматических соединений в основном обсуждаются два варианта переноса атома фтора



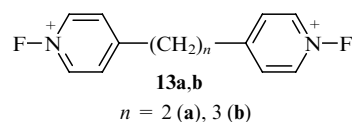
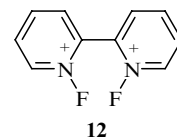
R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H (**a**);
R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H (**b**);
R¹ = R³ = R⁵ = Me, R² = R⁴ = H (**c**);
R² = R⁴ = Me, R¹ = R³ = R⁵ = H (**d**);
R³ = NO₂, R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = H (**e**);
R³ = CN, R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = H (**f**);
R² = R⁴ = CF₃, R¹ = R³ = R⁵ = H (**g**);
R¹ = R⁵ = CO₂Me, R² = R³ = R⁴ = H (**h**);
R¹ = SO₃[–], R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H (**i**);
R² = SO₃[–], R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H (**j**);
R³ = SO₃[–], R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = H (**k**);
R¹ = R⁵ = Cl, R² = R³ = R⁴ = H (**l**);
R² = R⁴ = Cl, R¹ = R³ = R⁵ = H (**m**);
R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = Cl (**n**)



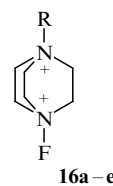
R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Me (**a**);
R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Et (**b**);
R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Bu^t (**c**);
R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Me (**d**);
R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃ (**e**);
R¹ = Cl, R³ = CF₃, R² = R⁴ = H (**f**);
R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Me (**g**);
R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = CF₃ (**h**);
R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = CF₃ (**i**)



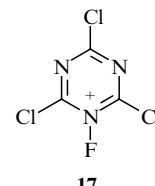
R = Me (**a**), F (**b**), BF₃[–] (**c**)



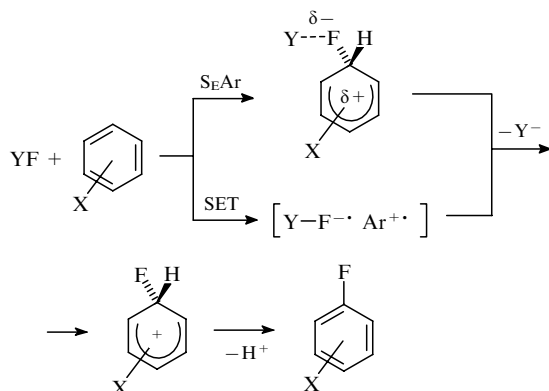
n = 2 (**a**), 3 (**b**)



R = Me (**a**), Prⁿ (**b**),
CH₂Cl (**c**), OH (**d**), F (**e**)



на арен: нуклеофильное замещение при атоме фтора (полярный механизм, S_EAr) и одноэлектронный перенос с вовлечением в процесс катион-радикала (механизм SET).^{6, 35, 37, 38, 40, 45, 54, 60}



$Y = F, Alk_2N$ и др.

В работах^{66, 67} из сопоставления экспериментальных констант скоростей фторирования 1-нафтиллития, 2-метил-3,4-дигидронафтолята-1 калия и ряда других соединений 3,3-диметил-2-фтор-2,3-дигидро-1,2-бензизотиазол-1,1-диоксидом с величинами, рассчитанными на основе стандартных значений окислительно-восстановительных потенциалов (E°) по теории Маркуса, был сделан вывод о предпочтительности полярного механизма S_EAr . Высокая субстратная селективность в реакции фторирования мезитилена (Mes) и дуrolа (Dur) реагентом (16c)(BF₄)₂ (F-TEDA · BF₄, Selectfluor) (80°C, $k_{Mes}:k_{Dur} = 6-10$) или 1a (NFSI) (105°C, $k_{Mes}:k_{Dur} = 3.4$)

также свидетельствует о протекании реакции по полярному механизму.^{68, 69} Напротив, в ряде работ по фторированию ароматических соединений NF-реагентами приведены аргументы в пользу механизма SET,⁷⁰⁻⁷⁵ причем время жизни пары катион-радикал-атом фтора, по-видимому, крайне мало ($10^{-13}-10^{-15}$ с).⁶⁰ В таком случае, согласно Дженксу, аргументы «за» или «против» механизма SET становятся бессмысленными.⁷⁶ (Заметим, что авторы работ^{77, 78} обосновывают механизм SET для фторирования алкенов и металлоорганических соединений.) Общим для рассматриваемых механизмов (SET и S_EAr) является образование σ -комплекса, или комплекса Уэланда, который в результате отрыва протона превращается во фторированное ароматическое производное. В общем случае могут реализовываться различные механизмы фторирования в зависимости от природы фторировющего реагента, ароматического соединения и условий реакции. Некоторые специфические особенности механизма фторирования ароматических соединений, влияющие на селективность процесса, будут рассмотрены ниже.

III. Фторирование производных бензола

1. Фторирование монозамещенных бензолов

Фторирование монозамещенных производных бензола фтором или его смесью с инертным газом осуществляется, как правило, с низкой селективностью.⁷⁹⁻⁸⁵ Изучено влияние природы растворителя, различных добавок и условий проведения реакции жидкофазного фторирования соединений PhX (X = H, Me, OH, CO₂H) (табл. 1).

Таблица 1. Фторирование монозамещенных бензолов PhX газообразным фтором в виде смеси F₂-N₂.

X	F ₂ , об. %	Растворитель	Температура, °C	Соотношение продуктов XC ₆ H ₄ F, %			<i>S</i> ^a	Суммарный выход, % ^b	Ссылки
				<i>орто</i>	<i>мета</i>	<i>пара</i>			
Me	6.5	CHCl ₃ ^c	-45	60	0	40	1.50	(74)	79
	3.3	MeOH ^d	-40	36	0	64	0.56	(29)	79
	3.3	MeOH ^e	-40	53	0	47	1.13	(40)	79
	5.0	CF ₃ CH ₂ OH	-37	59	0	41	1.44	(33)	79
	5.0	CF ₃ CH ₂ OH	-37	56	0	44	1.27	(91)	79
	4.8	CF ₃ CO ₂ H	-12	61	0	39	1.56	(36)	79
	10	MeCN ^f	—	56	11	33	1.70	—	80
	1.0	MeCN ^f	20	53	16	31	1.71	12	81
	2.5	MeOH ^f	20	61	11	28	2.18	11	81
	5.5	CF ₃ CH ₂ OH-H ₂ O	-10	20	80	0		(26)	79
CO ₂ H	5.5	CF ₃ CO ₂ H	-15	31	69	0		(53)	79
	9.5	MeOH	-40	29	71	0		(30)	79
OH	4.3	CHCl ₃	-62	61	0	39	1.56	(77)	79
	3.9	MeOH ^d	-40	64	0	36	1.78	(72)	79
	5.2	CF ₃ CH ₂ OH	-30	60	0	40	1.50	(77)	79
	5.5	CF ₃ CO ₂ H	15	61	0	39	1.56	(50)	79
	3.0	H ₂ O	-2	56	0	44	1.27	(73)	79
	3.0	H ₂ O ^d	-3	63	0	37	1.70	(75)	79
	5	CH ₂ Cl ₂	-78	52	0	48	1.08	(58)	82
	5	CH ₂ Cl ₂ -BCl ₃	-78	21	0	79	0.27	(100)	82
	5	CH ₂ Cl ₂ -AlCl ₃	-78	27	0	73	0.37	(100)	82
	10	H ₂ SO ₄	20	29	39	31	0.94	(74)	83
NH ₂	10	CF ₃ SO ₃ H	20	27	40	33	0.82	(59)	83
	10	CF ₃ SO ₃ H-B(OTf) ₃	20	25	40	35	0.71	(62)	83
	10	CF ₃ SO ₃ H-SbF ₅ (4%)	20	23	44	33	0.70	(61)	83

Таблица 1 (окончание).

X	F ₂ , об. %	Растворитель	Темпера- тура, °C	Соотношение продуктов XC ₆ H ₄ F, %			S ^a	Суммар- ный выход, % ^b	Ссыл- ки
				<i>орто</i>	<i>мета</i>	<i>пара</i>			
F	10	CFCl ₃ –CF ₃ SO ₃ H (5%)	–30	18	0	82	0.22	(93)	84
	10	CFCl ₃ –CF ₃ SO ₃ H–BF ₃	–25	26	0	74	0.35	(78)	84
	10	CFCl ₃ –CF ₃ CO ₂ H (10%)	–20	27	0	73	0.37	(76)	84
	10	MeCN–CF ₃ CO ₂ H (10%)	–30	40	0	60	0.67	(71)	84
Cl	5	CFCl ₃ –CH ₂ Cl ₂	–78	39	9	52	0.75	(9.5)	82
	5	CFCl ₃ –CH ₂ Cl ₂ –BCl ₃	–78	21	5	74	0.28	(62)	82
	5	CFCl ₃ –CH ₂ Cl ₂ –AlCl ₃	–78	52	20	28	1.86	(39.9)	82
CHO	5	CFCl ₃	–78	0	100	0		(2.2)	82
	5	CFCl ₃ –BCl ₃	–78	0	100	0		(2.1)	82
	10	MeCN	0	11	65	24	0.46	(48)	85
CH(OCH ₂) ₂	5	CFCl ₃	–78	74	0	26	2.85	(19.7)	82
	5	CFCl ₃ –BCl ₃	–78	58	0	42	1.38	(41.7)	82
NO ₂	5	CFCl ₃ –BCl ₃	–78	0	100	0		(5)	82

^a S — отношение *орто*-:*пара*-изомеров; ^b в скобках указана степень конверсии; ^c в присутствии 2.6% 2,4-динитрофенола; ^d с добавлением 9% KOH; ^e в присутствии 3.2% KOH; ^f реакция осуществлена в микрореакторе.

Предпочтительное образование *мета*-изомера в случае бензойной кислоты и *орто*-, *пара*-изомеров для фенола и толуола подтверждает электрофильный характер реакции. Соотношение *орто*-/ *пара*-изомеров слабо зависит от природы растворителя, температуры, избытка F₂ относительно исходного субстрата, степени конверсии, а также некоторых добавок (2,4-динитрофенола и др.). При фторировании толуола в MeOH наиболее высокая доля *пара*-изомера (*орто*:*пара* = 0.56) достигнута при отношении F₂:PhMe равном 0.5 и в присутствии 9.2% KOH.⁷⁹ Авторы работы отмечают увеличение выхода монофторированных продуктов при уменьшении отношения F₂: субстрат и в следующем ряду полярных растворителей: CFCl₃ < CHCl₃ < MeOH < CF₃CH₂OH < CF₃CO₂H.

При фторировании анилина смесью F₂–N₂ в сильных кислотах (H₂SO₄, CF₃SO₃H) преимущественно образуется *м*-фторанилин, что обусловлено превращением группы NH₂ в акцепторный заместитель NH₃⁺, ориентирующий вхождение электрофила в *мета*-положение.⁸³ Добавление кислот Льюиса в систему существенно не изменяет селективность реакции (см. табл. 1).

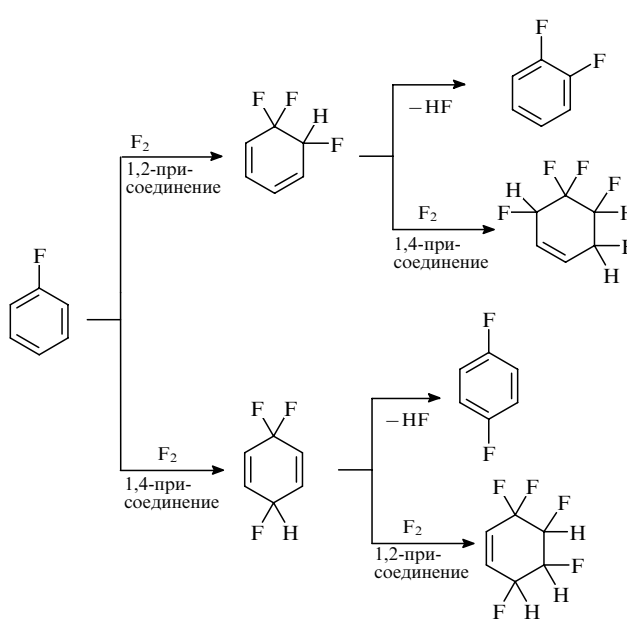
Использование микрореактора при фторировании толуола 2.5%-ной смесью F₂–N₂ в MeCN или MeOH также не приводит к увеличению селективности: соотношение изомерных *о*-, *м*-, *п*-фтортолуолов составляет 3.8:1:2.1 или 5.3:1:2.4 соответственно.⁸¹ Возрастание содержания фтора в газовой фазе до 50% дает существенное увеличение доли *пара*-изомера (*орто*:*пара* ≈ 1:4).⁸⁰

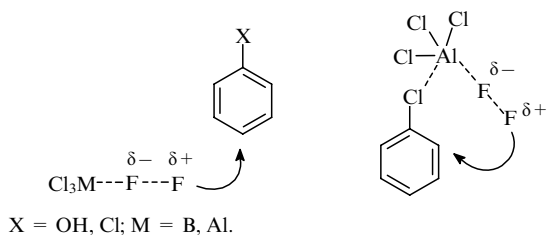
Рассмотрена возможность образования *орто*- и *пара*-изомеров через присоединение фтора к ароматическому кольцу с последующим отщеплением HF. В пользу такого механизма свидетельствуют следующие данные: при фторировании фторбензола наряду с продуктами замещения наблюдается образование продуктов присоединения (схема 1).⁸⁴

Показательно, что при фторировании фтор- и хлорбензола смесью F₂–N₂ в большинстве случаев преобладают продукты замещения в *пара*-положение (см. табл. 1). Это можно объяснить высокой электроотрицательностью ато-

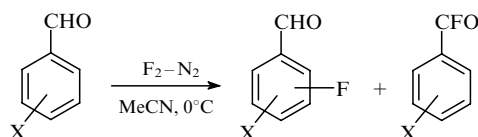
мов фтора и хлора, дезактивирующих в большей степени соседнее *орто*-положение ароматического кольца по индукционному механизму и по эффекту «обратного донирования».⁸⁴ При фторировании хлорбензола и фенола смесью F₂–N₂ в присутствии BCl₃ доля *пара*-изомера существенно выше, чем *орто*-изомера, что авторы объясняют увеличением эффективного объема электрофильной системы F...F...BCl₃.⁸² При замене кислоты Льюиса BCl₃ на AlCl₃ в случае фенола также отмечено преобладание *пара*-изомера, тогда как при фторировании хлорбензола возрастает доля продукта замещения в *орто*-положение, что объясняется большей степенью координации AlCl₃ с атомом хлора субстрата по сравнению с BCl₃;⁸² при этом, очевидно, происходит координация вступающего в реакцию F₂, что увеличивает вероятность *орто*-атаки.

Схема 1





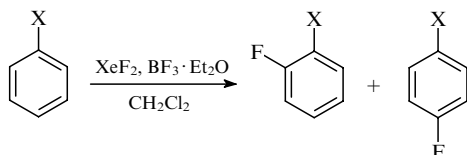
Фторирование производных бензальдегида смесью $\text{F}_2\text{--N}_2$ осуществляется с низкой селективностью и дает смесь фторбензальдегидов и бензоилфторидов.⁸⁵



$\text{X} = \text{H}, 3\text{-CF}_3, 3\text{-CHO}, 3\text{-CN}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-Me}, 4\text{-OMe}, 4\text{-CF}_3, 4\text{-CN}.$

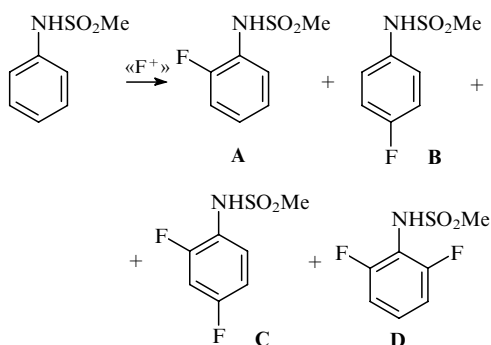
При наличии электроакцепторных заместителей в кольце преимущественно образуются бензоилфториды, тогда как в случае электронодонорных заместителей фторирование осуществляется в основном по ароматическому кольцу. Соотношение продуктов фторирования существенно не изменяется при проведении реакции в проточной системе в микрореакторе.⁸⁵

При фторировании монозамещенных бензолов с донорными заместителями реагентом XeF_2 , как и в случае фторирования газообразным фтором, преимущественно образуются *орто*- и *пара*-замещенные продукты,^{86,87} что отвечает электрофильному характеру реакции.



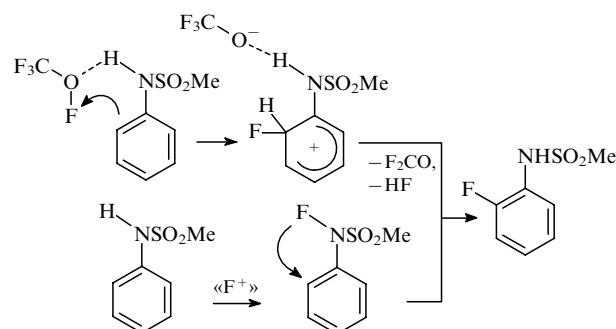
X	Соотношение продуктов, %	
	<i>орто</i>	<i>пара</i>
Bn	45	55
Ph	53	47
PhO	38	62

Отметим несколько ранних примеров использования OF-реагентов с достижением высокой селективности. Так, фторирование *N*-фенилметансульфонамида реагентами CF_3OF и $\text{CF}_2(\text{OF})_2$ в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ осуществляется преимущественно в *орто*-положение.

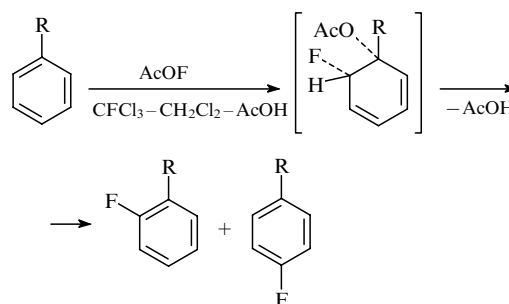


« F^+ » = CF_3OF : выходы 60% (**A**), 18% (**B**), 4% (**C**), 4% (**D**);
« F^+ » = $\text{CF}_2(\text{OF})_2$: выходы 38% (**A**), 12% (**B**), 10% (**C**), 1% (**D**).

Это можно объяснить образованием водородной связи между атомом кислорода OF-реагента и группой NHSO_2Me .⁸⁸ Нельзя исключить также механизм, включающий образование *N*-фенил-*N*-фторметансульфонамида в качестве промежуточного соединения.



Аналогично, при действии AcOF на анизол и ацетаниlid преимущественно образуются *орто*-замещенные продукты, что авторы объясняют осуществлением реакции по механизму «присоединение – отщепление».⁸⁹



R	Выход, %	
	<i>орто</i>	<i>пара</i>
MeO	77	8
NHAc	55	8

Анализ данных по фторированию монозамещенных бензолов NF-реагентами показал, что использование этих реагентов в большинстве случаев не приводит к существенному увеличению селективности. Так, в случае толуола и хлорбензола диапазоны изменения фактора селективности S ($S = \text{орто}:\text{пара}$) для NF-реагентов составляют соответственно 2.1–3.0 и 0.5–2.2 (табл. 2) и принципиально не отличаются от таковых для фторирования этих соединений молекулярным фтором в отсутствие добавок (KOH , 2,4-динитробензола) (1.3–2.2, 0.3–1.9) (см. табл. 1). Фторирование фторбензола реагентом (**16c**)(BF_4)₂ (как и фтором) преимущественно дает *n*-дифторбензол (см. табл. 1, 2), что можно объяснить высокой электроотрицательностью атома фтора, дезактивирующего в большей степени соседнее *орто*-положение ароматического кольца.⁸⁴ При фторировании хлорбензола реагентом (**17**) BF_4 относительная доля *мета*-изомера практически такая же, как и при использовании F_2 , что указывает на его большую активность (см. табл. 1, 2).

Фторирование анизол реагентом (**16c**)(BF_4)₂ показало, что использование ионных жидкостей (вместо MeCN) или микроволнового облучения существенно не изменяет региоселективность процесса (см. табл. 2). Тем не менее фторирование инсектицида **18** этим реагентом с использованием микроволнового облучения (MW) осуществляется весьма селективно — в *орто*-положение к группе OR менее замещенного ароматического кольца.⁹³

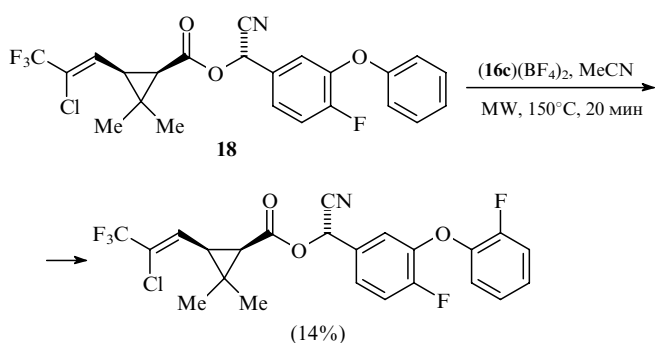
Таблица 2. Фторирование монозамещенных бензолов PhX NF-реакнтами.

X	Реагент	Растворитель	Темпера- тура, °C	Время	Соотношение продуктов XC ₆ H ₄ F, %			S	Суммар- ный выход, % (см. ^а)	Ссыл- ки
					орто	мета	пара			
Me	1a	PhMe	Δ	216 ч	65	7	28	2.32	19	90
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	16 ч	75	0	25	3.00	80	91
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ SO ₃ H–CH ₂ Cl ₂	Δ	24 ч	68	0	32	2.12	89	92
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN ^b	150	30 мин	71	0	29	2.45	53	93
Bn	1b	MeCN	22	36 ч	70	0	30	2.33	(95)	94
	1b	CH ₂ Cl ₂	22	36 ч	71	0	29	2.45	(63)	94
	1c	MeCN	22	36 ч	76	0	24	3.17	(94)	94
	1c	CH ₂ Cl ₂	22	36 ч	71	0	29	2.49	(34)	94
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	80	48 ч	76	0	24	3.17	13	74
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN–PhNO ₂	80	48 ч	72	0	28	2.57	14	74
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ CO ₂ H	60	4 ч	64	0	36	1.78	(66)	74
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	22	40 ч	64	0	36	1.78	(90)	94
Ph	1b	CH ₂ Cl ₂	22	40 ч	60	0	40	1.50	(63)	94
	1c	MeCN	22	40 ч	70	0	30	2.33	(97)	94
	1c	CH ₂ Cl ₂	22	40 ч	63	0	37	1.70	(28)	94
	(9l)BF ₄	MeCN	70	24 ч	60	0	40	1.50	53	95
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	70	97 ч	78	0	22	3.55	77	95
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN–PhNO ₂	70	97 ч	78	0	22	3.55	73	95
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ CO ₂ H	60	4 ч	83	0	17	4.88	69	95
	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	70	96 ч	77	0	23	3.35	50	95
	5	MeOH	20	Ночь	~ 50	0	~ 50	~ 1	91	96
	9i	(CH ₂ Cl) ₂	100	84 ч	99	0	< 1	> 99	(85)	97
OH	9j	(CH ₂ Cl) ₂	100	264 ч	66	0	34	1.94	(57)	97
	10a	(CH ₂ Cl) ₂	100	24 ч	98	0	< 2	> 49	(81)	97
	10e	(CH ₂ Cl) ₂	100	18 ч	98	0	< 2	> 49	(71)	97
	10f	(CH ₂ Cl) ₂	100	1.5 ч	99	0	< 1	> 99	(85)	97
	10h	(CH ₂ Cl) ₂	100	0.05 ч	96	0	4	24.0	(81)	97
	10h	CH ₂ Cl ₂	Δ	2 ч	98	0	2	49.0	(88)	97
	10h	CH ₂ Cl ₂	20	13 ч	99	0	1	99.0	(87)	97
	10h	MeCN	40	3 ч	76	0	24	3.17	(82)	97
	10h	(CF ₃) ₂ CHOH	5	0.25 ч	80	0	20	4.00	(83)	97
	10h	CF ₃ SO ₃ H–CH ₂ Cl ₂	20	2.5 ч	79	0	21	3.76	(88)	97
	(12)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	8 ч	54	0	46	1.17	77	98
	(12)(BF ₄) ₂	MeCN (NaOTf)	Δ	5 ч	58	0	42	1.38	80	98
	(16a)(OTf) ₂	MeOH	20	Ночь	~ 60	0	~ 40	~ 1.5	85	99
	(13b)(OTf) ₂	MeOH	20	15 ч	~ 60	0	~ 40	~ 1.5	52	100
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN ^b	150	60 мин	67	0	33	2.03	24	93
	(16e)(BF ₄) ₂	HCO ₂ H	20	15 мин	71	0	29	2.45	48	71
MeO	1a	См. ^c	100	24 ч	58	5	37	1.57	33	90
	1a	MeCN ^b	150	10 мин	50	0	50	1.00	4	93
	4	См. ^c	150	5 ч	56	0	44	1.27	77	101
	(9a)OTf	MeCN ^b	150	10 мин	50	0	50	1.00	2	93
	(9a)OTf	(ClCH ₂) ₂	120	18 ч	36 ^d	—	—	—	(72)	64
	(9c)OTf	(ClCH ₂) ₂	147	10 ч	42 ^d	—	—	—	(68)	64
	(9m)OTf	(ClCH ₂) ₂	83	18 ч	49	0	51	0.96	(65)	64
	(9l)OTf	CH ₂ Cl ₂	40	7 ч	50	0	50	1.00	(71)	64
	(9n)OTf	CH ₂ Cl ₂	20	15 мин	49	0	51	0.95	(91)	64
	(9l)BF ₄	MeCN	70	3 ч	64	0	36	1.78	56	95
	10h	CH ₂ Cl ₂	Δ	29.5 ч	39	0	61	0.64	(80)	97
	(11a)(OTf) ₂	MeCN	80	15 ч	~ 50	0	~ 50	~ 1.0	55	100
	(12)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	9 ч	59	0	41	1.44	76	98
	(12)(BF ₄) ₂	MeCN ^b	150	10 мин	56	0	44	1.27	21	93
	(15)BF ₄	MeCN	90	Ночь	52	0	48	1.08	21	102
	(15)PF ₆	MeCN	90	Ночь	54	0	46	1.17	23	102
	(15)(FSO ₃)	MeCN	90	Ночь	50	0	50	1.00	20	102
	(15)F	MeCN	90	Ночь	50	0	50	1.00	10	102
	(15)OTf	MeCN	90	Ночь	60	0	40	1.50	26	102

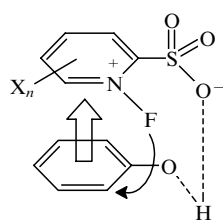
Таблица 2 (окончание).

X	Реагент	Растворитель	Температура, °C	Время	Соотношение продуктов ХС ₆ H ₄ F, %			S	Суммарный выход, % (см. ^a)	Ссылки
					орто	мета	пара			
MeO	(16a)(OTf) ₂	MeCN	40	13 ч	~ 50	0	~ 50	~ 1.0	72	99
	(15)BF ₄	MeCN	90	ночь	52	0	48	1.08	21	102
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	70	3 ч	60	0	40	1.50	47	95
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN – PhNO ₂	70	3 ч	58	0	42	1.38	55	95
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ CO ₂ H	50	2.5 ч	58	0	42	1.38	42	95
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN ^b	150	10 мин	60	0	40	1.50	32	93
	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN ^b	150	10 мин	62	0	38	1.63	42	93
	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	70	3 ч	60	0	40	1.50	58	95
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ SO ₃ H – CH ₂ Cl ₂	Δ	12 ч	45	0	55	0.82	99	92
	(16e)(SbF ₆) ₂	MeCN	20	15 мин	60	0	40	1.50	57	71
	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	47	0	53	0.89	54	68
	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃] ^c	80	15 ч	47	0	53	0.89	12	68
	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][BF ₄]	80	15 ч	43	0	57	0.75	40	68
	(16c)(BF ₄) ₂	[bmim][PF ₆]	80	15 ч	48	0	52	0.92	41	68
	(16d)(CF ₃ SO ₃) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	56	0	44	1.27	29	68
	14	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	54	0	46	1.17	11	68
PhO	(17)BF ₄	MeNO ₂	–20→20	—	33	0	67	0.49	—	103
	(9)BF ₄	MeCN	70	24 ч	41	0	59	0.69	72	95
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	70	24 ч	44	0	56	0.79	65	95
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN – PhNO ₂	70	24 ч	44	0	56	0.79	73	95
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ CO ₂ H	50	4 ч	41	0	59	0.69	68	95
	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	70	24 ч	47	0	53	0.89	62	95
F	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ SO ₃ H – CH ₂ Cl ₂	Δ	36 ч	23	0	77	0.30	87	92
Cl	(17)BF ₄	MeNO ₂	70	~ 6 ч	30	9	61	0.49	—	103
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ SO ₃ H – CH ₂ Cl ₂	Δ	36 ч	69	0	31	2.23	87	92
NHAc	1a	См. ^c	100	18 ч	62	0	38	1.63	40	90
	(16a)(OTf) ₂	MeOH	70	4 мин	~ 62	0	~ 38	~ 1.6	80	99
NHCO ₂ Et	10h	(CH ₂ Cl) ₂	Δ	2 ч	87	0	13	6.69	(87)	97
NO ₂	(17)BF ₄	MeNO ₂	70	~ 6 ч	29	71	0	—	—	103

Примечание. emim — 1-этил-3-метилимидазолий, bmim — 1-бутил-3-метилимидазолий. ^a Выход продуктов фторирования, в скобках указана степень конверсии; ^b с использованием микроволнового облучения; ^c без растворителя; ^d указан выход *орто*-изомера, выход *пара*-изомера не определен из-за наложения сигналов примесей в спектре ЯМР; ^e с добавлением дициклогексан-24-краун-8.



Высокая региоселективность достигнута при действии NF-реагентов **9i**, **10f**, **h** на фенол. Фторирование осуществляется практически нацело в *орто*-положение (отношение *орто* : *пара* ≥ 99), что объясняют образованием водородной связи между фрагментом SO₃[–] реагента и группой OH фенола в переходном состоянии, причем ориентация колец в нем определяется донорно-акцепторным взаимодействием.⁹⁷



2. Фторирование дизамещенных бензолов

Селективность электрофильного фторирования дизамещенных бензолов зависит от природы заместителей в кольце (табл. 3–5). Так, при фторировании *о*-нитротолуола молекулярным фтором в H₂SO₄ образуется смесь 3-фтор- и 5-фтор-2-метилнитробензолов в соотношении 2 : 1, тогда как в случае 2-фторнитробензола образуется преимущественно 2,5-дифторнитробензол.³⁶

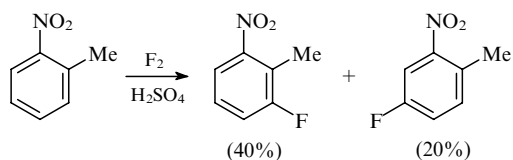
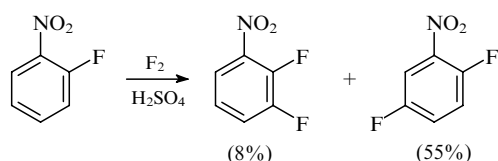


Таблица 3. Фторирование 1,2- и 1,3-дизамещенных бензолов C_6H_4XY смесью F_2-N_2 (10 об.% F_2).

1-X	Y	Среда	Температура, °C	Выход продуктов, %			Конверсия, %	Ссылки
				4-F	5-F	6-F		
F	2-F	$CFCl_3-CF_3SO_3H$	-25	13 ^a	—	—	94	84
Me	2-NO ₂	H_2SO_4	—	20	—	40	См. ^b	36
F	2-NO ₂	H_2SO_4	—	55	—	8	См. ^b	36
	3-F	$CFCl_3-CF_3SO_3H$	-15	18 ^a	—	—	94	84
CF ₃	3-CHO	MeCN	0	—	24 ^c	—	38	85
CN	3-CHO	MeCN	0	—	23 ^c	—	34	85
NO ₂	3-CHO	MeCN	0	—	15 ^c	—	39	85

^a Кроме 4-F-продукта обнаружено 2% 1,2,4,5-тетрафторбензола; ^b в работе не приведены условия реакции и конверсия; ^c указаны выходы выделенного продукта относительно неочищенной смеси продуктов; преобладали продукты фторирования по формильной группе.



Малая доля продукта замещения в положение 3 в последнем случае, по-видимому, обусловлена высокой электроотрицательностью атома фтора, дезактивирующего в большей степени соседнее *орто*-положение ароматического кольца.⁸⁴ Аналогично, фторирование 1,2-дифторбензола дает преимущественно 1,2,4-трифторбензол (табл. 3).

Таблица 4. Фторирование 1,4-дизамещенных бензолов C_6H_4XY смесью F_2-N_2 (10 об.% F_2).

1-X	4-Y	Среда	Температура, °C	Выход продуктов, %		Конверсия, %	Ссылки
				2-F	2,6-F ₂		
F	CO ₂ H	HCO ₂ H	20	52	3	79	65
	CO ₂ H	H_2SO_4	20	39	5	92	65
OH	NO ₂	HCO ₂ H	10	70	8	75	104
OMe	NO ₂	HCO ₂ H	10	50	20	100	104, 105
NHAc	NO ₂	HCO ₂ H	10	60	8	100	104
Me	NO ₂	HCO ₂ H	10	50	Следы	63	104
F	NO ₂	HCO ₂ H	10	53	Следы	36	104
Cl	NO ₂	HCO ₂ H	10	44	Следы	47	104
OH	NO ₂	H_2SO_4	10	24	8	30	104
OMe	NO ₂	H_2SO_4	10	50	11	63	104
Me	NO ₂	H_2SO_4	10	81	2	75	104
	NO ₂	$HCO_2H-MeCN^a$	0-5	60-78 ^b	—	44-77	39
F	NO ₂	H_2SO_4	10	75	10	87	104
Cl	NO ₂	H_2SO_4	10	65	—	64	104
OMe	CO ₂ Me	H_2SO_4	10	31	10	23	104
Me	CHO	H_2SO_4	10	60	—	74	104
	CHO	MeCN	0	73 ^c	12	58	85
OH	CN	HCO ₂ H	10	64	10	84	104
OMe	CN	HCO ₂ H	10	35	10	90	104
NHAc	CN	HCO ₂ H	10	66	10	86	104
Me	CN	HCO ₂ H	10	60	<5	86	104
F	CN	HCO ₂ H	10	40	Следы	67	104
OH	CF ₃	HCO ₂ H	10	12	22	100	104
	Ac	HCO ₂ H	10	41	7	83	104
	CO ₂ H	HCO ₂ H	10	55	20	50	104
	CO ₂ Me	HCO ₂ H	10	28	17	100	104
	Br	HCO ₂ H	10	22	4	90	104
	Cl	HCO ₂ H	10	18	13	100	104
OMe	NO ₂	HCO ₂ H	10	50	19	100	104
	CN	HCO ₂ H	10	35	10	90	104
	CHO	H_2SO_4	—	60	—	—	36
	CHO	MeCN	0	79	12	66	85
	Ac	HCO ₂ H	—	65	—	—	36

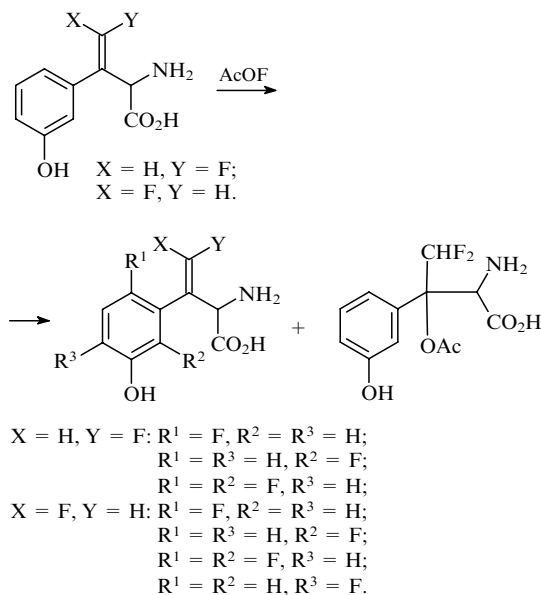
Таблица 4 (окончание).

1-X	4-Y	Среда	Температура, °C	Выход продуктов, %		Конверсия, %	Ссылки
				2-F	2,6-F ₂		
OMe	CO ₂ Me	HCO ₂ H	10	51	9	92	104
	Br	HCO ₂ H	10	43	15	92	104
	Cl	HCO ₂ H	10	49	7	80	104
	Me	HCO ₂ H	10	53	< 5	48	104
CN	CHO	MeCN	0	См. ^d	—	44	85

^a С использованием микрореактора; ^b выход сырого продукта; ^c помимо 2-F-изомера образовывался 3-F-изомер (12% от основного продукта), однако не был выделен; ^d выделено 12% 3-F-продукта.

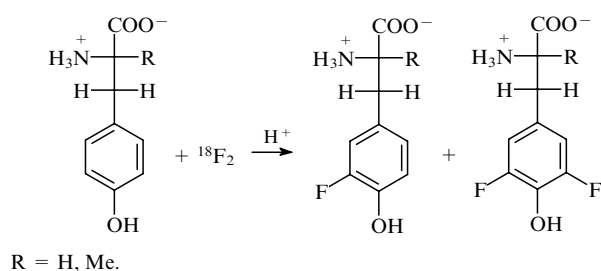
Фторирование 1,3-дизамещенных бензолов с электронодонорными или электроноакцепторными группами при их согласованном влиянии осуществляется преимущественно в положения 4 или 5 соответственно (табл. 3, 5).

При фторировании (*E*)- и (*Z*)-β-фторметилена-*m*-тирозинов реагентом AcOF в CF₃CO₂H–AcOH в реакцию вовлекается как бензольное кольцо, так и двойная связь.^{108, 109}



Фторирование *m*-тирозина реагентом F₂O в H₂O или HCO₂H дает смесь 2-, 4- и 6-фтор-*m*-тирозинов в соотношении 33 : 20 : 47 или 26 : 8 : 66 соответственно.¹¹⁰ При использовании в качестве растворителя кислот AcOH, CF₃CO₂H или CF₃SO₃H 4-фторпроизводное не образуется, а доля 6-фтор-изомера возрастает и достигает 91% для CF₃SO₃H.¹¹⁰

Электрофильное фторирование 1,4-дизамещенных бензолов смесью F₂–N₂ или NF-реагентами осуществляется преимущественно в *орто*-положение к более сильной донорной группе из двух, имеющихся в кольце (табл. 4, 6). Этой закономерности подчиняется реакция фторирования L-тирозина и L-α-метилтирозина молекулярным фтором в присутствии различных кислот (HCO₂H, CF₃CO₂H, HF, HF–BF₃), причем для всех кислот, кроме HF, наряду с продуктами монофторирования образуется небольшое количество продуктов дифторирования.¹¹³



3-Нитро-L-тирозин также фторируется в *орто*-положение к группе OH.¹¹⁴

Таблица 5. Фторирование 1,2- и 1,3-дизамещенных бензолов C₆H₄XY NF-реагентами в MeCN.

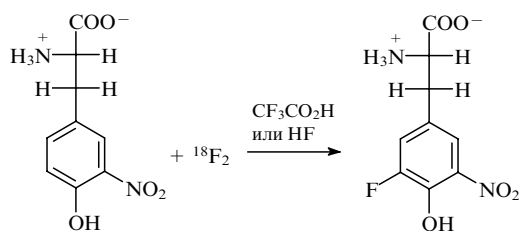
1-X	Y	Реагент	Температура, °C	Время реакции	Выходы продуктов, %			Суммарный выход, %	Ссылки
					2-F	4-F	4,6-F ₂		
Me	2-Me	(16c)(BF ₄) ₂	Δ	16 ч	49 ^a	29	17 ^a	95	91
	3-Me	(16c)(BF ₄) ₂	Δ	16 ч	23	42	23	88	91
OH	3-OH	(16c)(BF ₄) ₂	Δ	12 ч	—	—	—	См. ^b	106
	3-OH	(12)(BF ₄) ₂	Δ	< 5 мин	3	72	10	85	98
OMe	3-OMe	(11c)BF ₄	20	20 ч	0	52	0	52	100
	3-OMe	(11a)(OTf) ₂	См. ^c	См. ^c	0	40	0	40	100
	3-OMe	1a ^d	85–90	1–8 ч	0	73	15	88	107
	3-OMe	(16c)(BF ₄) ₂ ^d	85–90	1–8 ч	0	78	13	91	107

^a В данном случае это 3-F- и 3,6-F₂-продукты; ^b смесь изомеров; выход и конверсия не указаны; ^c выдерживали при 20°C в течение 15 ч, затем при 60°C — 20 ч; ^d реакция проведена без растворителя.

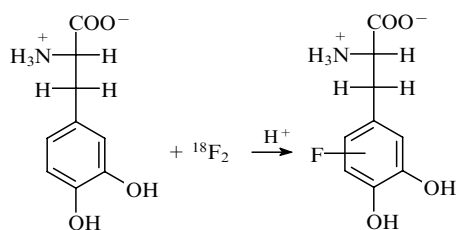
Таблица 6. Фторирование 1,4-дизамещенных бензолов C₆H₄XY NF-реакнтами.

1-X	4-Y	Реагент	Растворитель	Температура, °C	Время	Соотношение продуктов, %			Суммарный выход, %	Ссылки
						2-F	3-F	другие		
Me	Me	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	16 ч	67	0	33 ^a	97	91
OH	Cl	(12)(OTf) ₂	(CH ₂ Cl) ₂	82	20 ч	100	0	0	40	111
	CO ₂ Me	(12)(OTf) ₂	(CH ₂ Cl) ₂	82	20 ч	100	0	0	50	111
	Me	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	2 ч	34	0	66 ^b	55	112
	Me	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	2 ч	41	0	59 ^b	53	112
	Me	(16c)(BF ₄) ₂	MeOH	Δ	2 ч	100	0	0	52	112
	Me	(16d)(BF ₄) ₂	MeOH	Δ	2 ч	100	0	0	60	112
	Pr ⁱ	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	2 ч	40	0	60 ^b	78	112
	Pr ⁱ	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	2 ч	47	0	52 ^b	87	112
	Pr ⁱ	(16c)(BF ₄) ₂	MeOH	Δ	2 ч	62	0	38 ^b	84	112
	Pr ⁱ	(16d)(BF ₄) ₂	MeOH	Δ	2 ч	67	0	33 ^b	88	112
	Pr ⁱ	(9l)BF ₄	MeCN	Δ	2 ч	100	0	0	22	112
	Bu ^t	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	2 ч	60	0	40 ^c	84	112
	Bu ^t	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	2 ч	61	0	39 ^c	92	112
	Bu ^t	(9l)BF ₄	MeCN	Δ	2 ч	63	0	36 ^c	43	112
	Bu ^t	(16c)(BF ₄) ₂	MeOH	Δ	2 ч	81	0	19 ^c	83	112
	Bu ^t	(16d)(BF ₄) ₂	MeOH	Δ	2 ч	90	0	10 ^c	91	112
	Bu ^t	(9l)BF ₄	MeCN	Δ	2 ч	63	0	36 ^c	43	112
	Bu ^t	1a	См. ^d	85	4 ч	~100	0	0	55	107
	tert-C ₈ H ₁₇	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	Δ	2 ч	88	0	12 ^c	55	112
	tert-C ₈ H ₁₇	(16c)(BF ₄) ₂	MeOH	Δ	2 ч	88	0	12	60	112
OMe	Me	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	93	6	1 ^e	51	68
OEt	Bu ^t	1a	См. ^d	85	4 ч	~100	0	0	52	107
OMe	Cl	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	95	0	5 ^e	50	68
	F	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	~100	0	0	23	68
Me	Me	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	~100	0	0	48	68
	Me	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][BF ₄]	80	15 ч	~100	0	0	22	68
	NO ₂	(16c)(BF ₄) ₂	[bmim][BF ₄]	80	15 ч				0	68
	NO ₂	(16c)(BF ₄) ₂	[bmim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч				0	68

^a 1,4-Диметил-2,5-дифторбензол; ^b 4-Y-4-фторциклогекса-2,5-диенон; ^c 4-фторфенол; ^d реакцию проводили без растворителя; ^e 1-X-4-Y-2,6-дифторбензол.

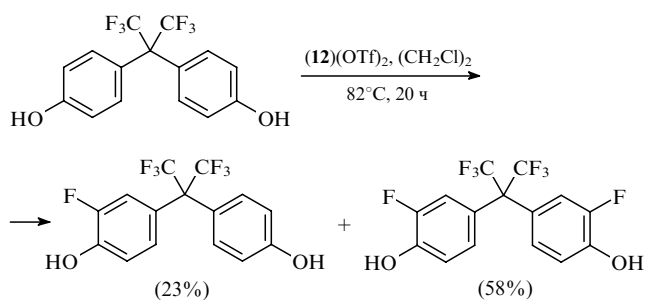


На ориентацию фторирования 3,4-дигидроксифенил-L-аланина молекулярным фтором существенно влияет кислотность среды: при использовании CF₃CO₂H, HCO₂H или смеси CF₃CO₂H–AcOH преимущественно образуются 2- и 5-фторпроизводные, тогда как в случае HF или HF–BF₃ — 2- и 6-фторизомеры.¹¹⁵

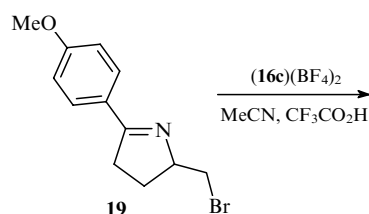


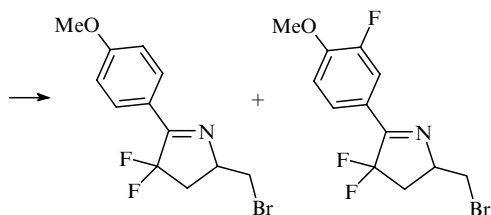
При фторировании бис(4-гидроксифенил)бис(трифторметил)метана реагентом (12)(OTf)₂ также образуются моно-

и дизамещенные продукты с атомом фтора в *орто*-положении к электронодонорной группе OH.¹¹¹

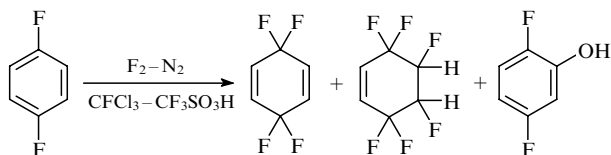


Фторирование производного дигидропиirroла **19** реагентом (16c)(BF₄)₂ в MeCN в присутствии CF₃CO₂H дает смесь ди- и трифторированных продуктов в соотношении 57 : 43.¹¹⁶

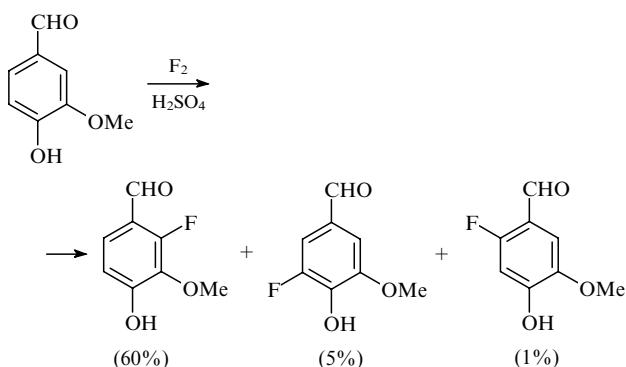




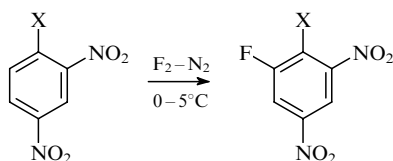
Показано, что при фторировании *p*-дифторбензола смесью F_2-N_2 в $CFCl_3-CF_3SO_3H$ доминирует реакция присоединения, а не замещения, поскольку *para*-положение субстрата занято атомом фтора.⁸⁴



Неожиданным оказался результат фторирования ванилина смесью F_2-N_2 в H_2SO_4 : реакция прошла селективно и преимущественно по положению 2, а не 5, т.е. по *ortho*-положению к акцепторной формильной группе.^{36, 117}

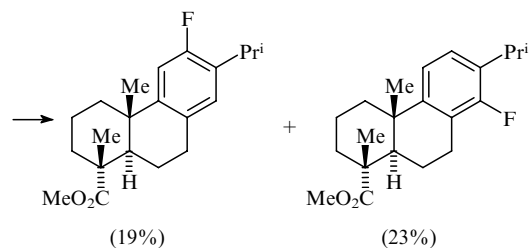
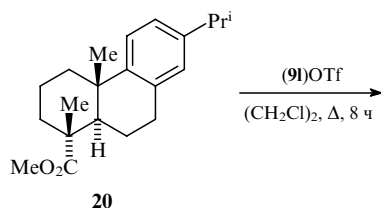


Аналогично, селективно осуществлено низкотемпературное фторирование 1-*X*-2,4-динитробензолов ($X = Me, Cl$) смесью F_2-N_2 в HCO_2H или $HCO_2H-MeCN$ с использованием микрореактора.^{37, 39}



$X = Me$ (70%), Cl (97%).

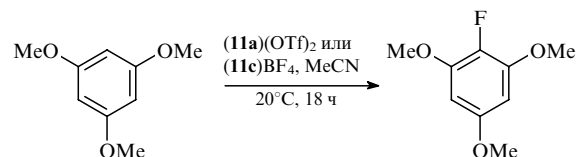
Напротив, фторирование метилдегидроабьетата (**20**) реагентом (**9i**)OTf осуществляется неселективно и с небольшим выходом фторированных продуктов.⁶⁴



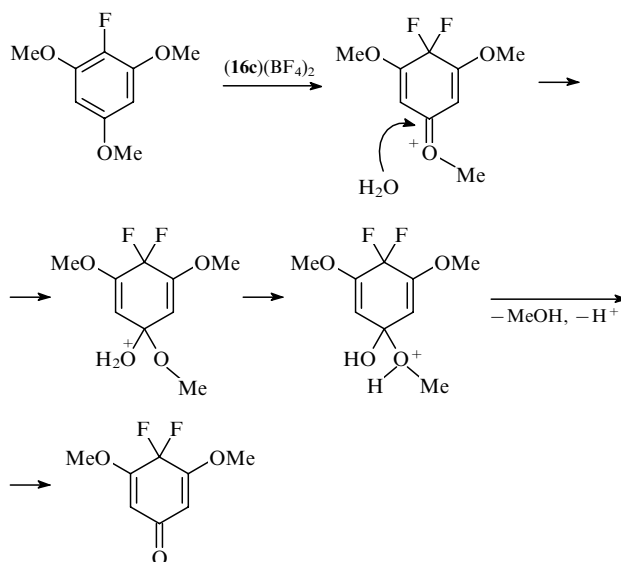
3. Фторирование три- и тетразамещенных бензолов

Фторирование мезитилена NF-реагентами **1a**, (**16c**)(BF_4)₂ в $MeCN$, $CF_3SO_3H-CH_2Cl_2$ или ионной жидкости $[bmim][PF_6]$ осуществляется селективно с образованием 2-фтормезитилена.^{68, 92, 118, 119}

Основным продуктом фторирования 1,3,5-триметоксибензола реагентами (**11a**)(OTf)₂ и (**11c**) BF_4 является монофторпроизводное с выходами 50 и 61% соответственно.¹⁰⁰

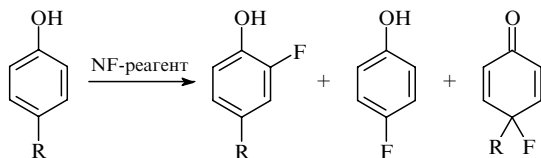


В то же время фторирование 1,3,5-триметоксибензола реагентом (**16c**)(BF_4)₂, взятым в эквимольном количестве, даже в мягких условиях ($-40-20^\circ C$) приводит к образованию наряду с 1,3,5-триметокси-2-фторбензолом продукта деметилирования — 3,5-диметокси-4,4-дифторциклогекса-2,5-диен-1-она (выходы 62 и 26% соответственно).¹²⁰ При увеличении молярного отношения (**16c**)(BF_4)₂:ArH до 2 выход продукта деметилирования возрастает до 51%, причем использование воды в качестве растворителя приводит к увеличению выхода (63%). Специфический эффект воды авторы объясняют ее участием в реакции в качестве нуклеофила.



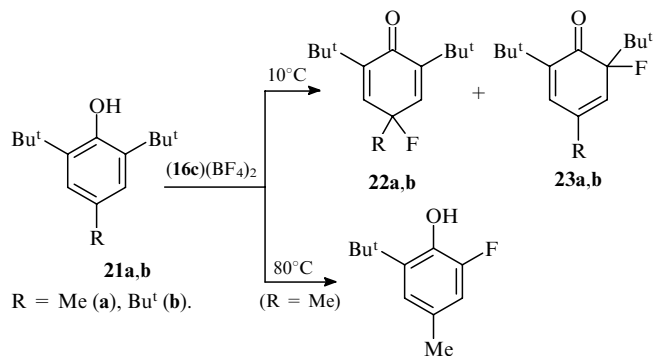
Аналогично протекает фторирование реагентом (**16c**)(BF_4)₂ 2,4,6-триметокситолуола в $MeCN$ (выход 4-метил-3,5-диметокси-4-фторциклогекса-2,5-диен-1-она 81%).¹²⁰

Фторирование фенолов часто сопровождается образованием кетонов. Так, при действии тетрафтороборатов катионов **9l** и **16c,d** на 4-R-фенолы наряду с *орто*-замещением идет *ипсо*-замещение или *ипсо*-присоединение с образованием 4-фторфенола и 4-R-4-фторциклогекса-2,5-диенона, причем наблюдается тенденция увеличения доли продукта *орто*-замещения с ростом объема заместителя R и уменьшения доли продуктов *ипсо*-присоединения при использовании в качестве растворителя ацетонитрила (см. табл. 6).¹¹²



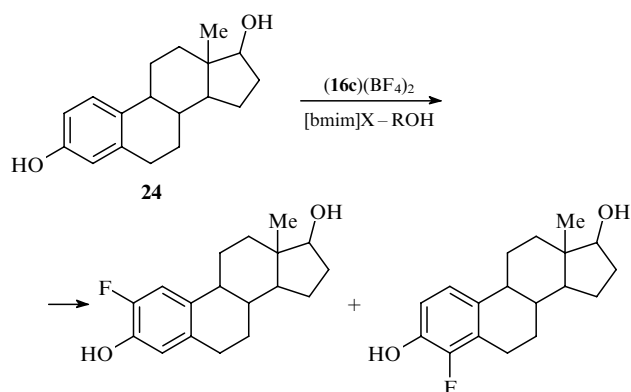
R = Me, Prⁱ, Bu^t, tert-C₈H₁₇.

При фторировании замещенных фенолов **21a,b** реагентом **(16c)(BF₄)₂** в условиях кинетического контроля также образуются кетоны **22, 23**, тогда как в условиях термодинамического контроля в случае R = Me происходит фтор-деалкилирование.⁷³



Соединение	Выход, %
22a	44
22b	20
23a	56
23b	80

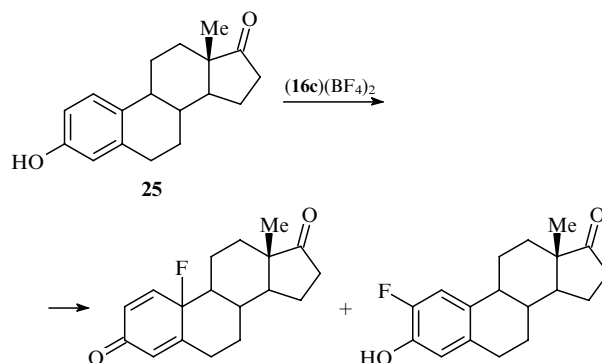
Использование смеси [bmim]X–MeOH или [bmim]X–EtOH (X = BF₄, PF₆) и реагента **(16c)(BF₄)₂** позволяет достаточно селективно провести фторирование диола **24**, при этом образуются продукты *орто*-замещения в соотношении ~8:1.¹²¹



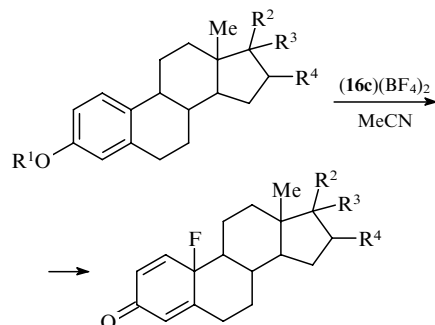
X = BF₄, PF₆; R = Me, Et.

В отличие от этого при действии реагента **(16c)(BF₄)₂** на эстрон (**25**) в воде¹²² или при проведении реакции без раст-

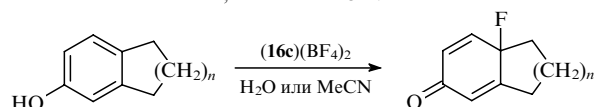
ворителя^{123, 124} преимущественно осуществляется окислительное присоединение атома фтора в *пара*-положение к гидроксильной группе.



Аналогично протекает фторирование других стероидов в MeCN,¹²⁵ а также гидроксипроизводных индана и тетрагидронафталина в MeCN¹²⁵ и в воде.¹²²

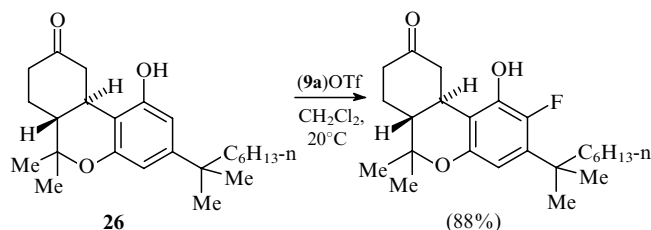


R¹ = R⁴ = H, R² + R³ = O;
 R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = OH;
 R¹ = R⁴ = H, R² = OH, R³ = C₂H₅;
 R¹ = Me, R² + R³ = O, R⁴ = H;
 R¹ = Me, R² = OH, R³ = C₂H₅, R⁴ = H;
 R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = OH.



n = 1, 2.

Высокая селективность достигнута при фторировании набилона (**26**) действием соли **(9a)OTf**.¹²⁶



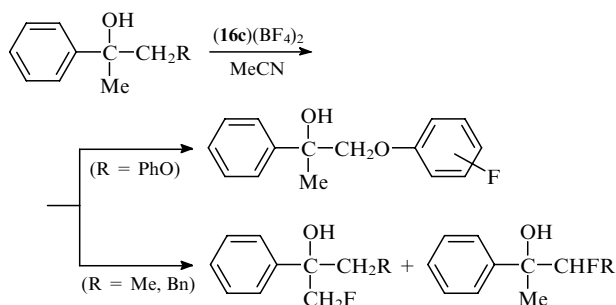
4. Побочные реакции по боковой цепи

В ряде случаев наряду с замещением атома водорода на фтор в ароматическом кольце осуществляется фторирование по боковой цепи. Так, взаимодействие алкиларилкетонов с реагентом **(16d)(BF₄)₂** в MeOH почти количественно приводит к соответствующим α-фторкетонам, тогда как в MeCN идет замещение атома водорода на фтор в ароматическом кольце (табл. 7).¹²⁷

Таблица 7. Фторирование некоторых алкиларилкетонов реагентом (16d)(BF₄)₂.¹²⁷

Исходный кетон	Растворитель	Продукты	Исходный кетон	Растворитель	Продукты
	MeOH			MeOH	
	MeCN	+ (1 : 1)	$R^1 = H, R^2 = OMe;$ $R^1 = OMe, R^2 = H;$ $n = 1, 2.$	MeCN	
	MeOH				($R^1 = OMe, R^2 = H$)
$R = OH, OMe$	MeCN				+
					(3 : 1)
					($R^1 = H, R^2 = OMe$)

Аналогично, при фторировании реагентом (16c)(BF₄)₂ 1-*R*-2-гидрокси-2-фенилпропанов ($R = Me, Bn, PhO$) в случае $R = Me, Bn$ образуются вицинальные фторгидрины, тогда как при $R = PhO$ осуществляется фторирование исключительно феноксигруппы с преимущественным образованием *орто*-изомера (*орто* : *пара* = 1.8).¹²⁸

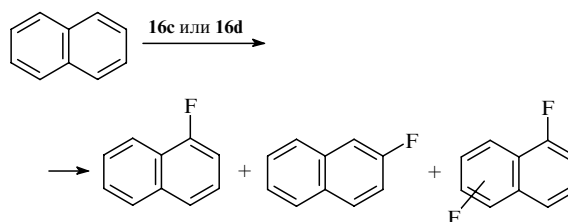


$R = Me, Bn, PhO$.

IV. Фторирование би- и полициклических ароматических соединений

В последние годы интерес к использованию молекулярного фтора и OF-реагентов для фторирования бициклических и полициклических ароматических соединений заметно снизился, а широкое применение нашли NF-реагенты.^{27, 38, 44, 47}

При фторировании нафталина тетрафтороборатом катиона 16c или 16d наряду с 1-фторнафталином образуется заметное количество 2-фторнафталина, а также продуктов дифторирования (табл. 8).

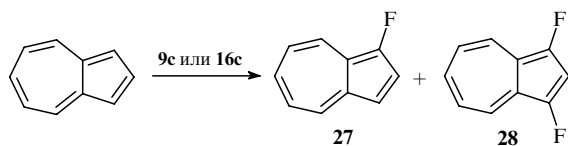
Таблица 8. Фторирование нафталина и его 1-производных C₁₀H₇X NF-реагентами.

X	Реагент	Растворитель	Температура, °C	Время	Соотношение продуктов, %				Суммарный выход, % ^a	Ссылки
					1-F	2-F	4-F	другие		
H	(16c)(BF ₄) ₂	[emim][CF ₃ SO ₃]	80	15 ч	91	7	0	2 ^b	88	68
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ CO ₂ H	70	4 ч	75	25	0	0	75	129
	(16c)(BF ₄) ₂	CF ₃ SO ₃ H – CH ₂ Cl ₂	Δ	12 ч	60	40	0	0	100	92
	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	80	30 мин	90	< 2	0	8 ^c	82	130
Me	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	80	3 ч		22	68	10 ^d	65	130
	(16c)(BF ₄) ₂	[bmim][PF ₆]	80	15 ч		21	53	11 ^e , 15 ^f	23	68
OH	10h	CH ₂ Cl ₂	20	5 мин		95	0	5 ^g	66	97
	(16a)(OTf) ₂	MeOH	20	1 ч		~67	~33	0	~100	99
	(16c)(BF ₄) ₂	MeCN	20	3 ч		49	41	10 ^g	100	131
	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	80	10 мин		45	42	13 ^g	80	130
OMe	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	80	15 мин		48	48	4 ^g	85	130
	1a	CH ₂ Cl ₂ ^h	20	12 ч		43	57	0	31	132
OPr ⁱ	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN ^b	80	10 мин		68	30	2 ^g	85	130
F	(16d)(BF ₄) ₂	MeCN	80	3 ч		15	85	0	65	130

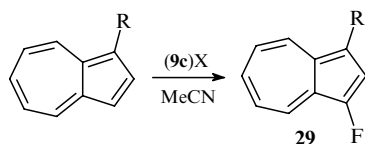
^a Суммарный выход фторированных продуктов; ^b 1,8-дифторнафталин; ^c 1,4-дифторнафталин; ^d 1-метил-2,4-дифторнафталин; ^e 1-метил-5-фторнафталин; ^f 1-метил-8-фторнафталин; ^g 2,2-дифтор-1(2*H*)-нафталин; ^h в присутствии 20% ZrCl₄.

Введение донорных заместителей в положение 1 нафталина приводит к преимущественному замещению атома водорода в положениях 2 и 4 ароматического кольца (см. табл. 8).

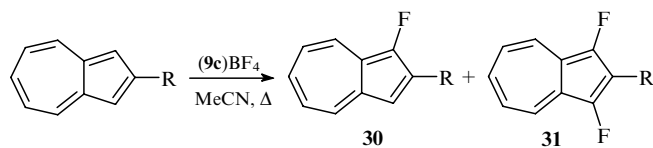
Фторирование азулена и его производных NF-реагентами идет по положениям 1 и 3 пятичленного кольца, причем выход фторированных продуктов (например, **27–31**) сильно зависит от природы заместителей.^{133, 134}



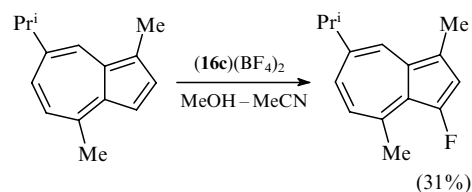
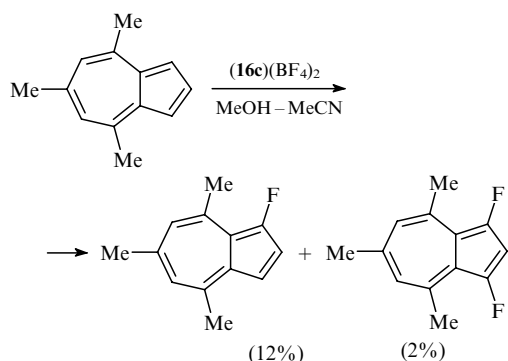
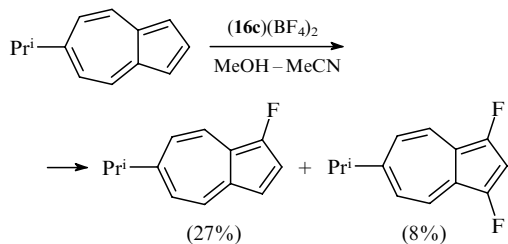
NF-Реагент	Выход, %	
	27	28
(9c)OTf	24	7
(16c)(BF ₄) ₂	34	3



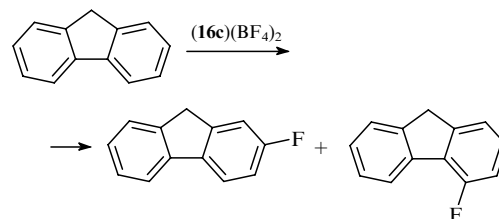
X	R	Выход, %
BF ₄	Me	5
BF ₄	Ph	16
OTf	CHO	21
OTf	CO ₂ Me	19



R	Выход, %	
	30	31
Me	41	13
Ph	33	7

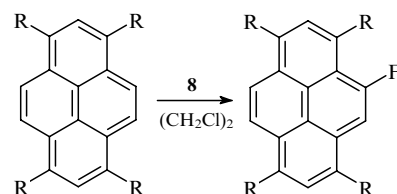
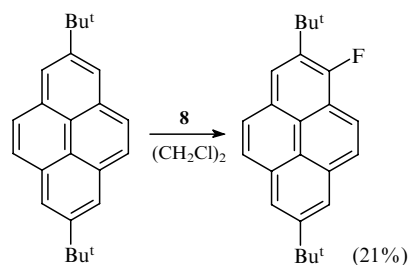
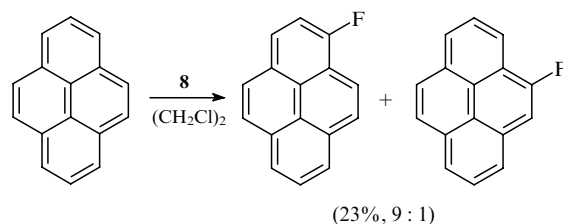


При фторировании флуорена реагентом (16c)(BF₄)₂ в MeCN или CF₃CO₂H образуются 2- и 4-фторфлуорены в соотношении 1.6:1 или 1.2:1 соответственно, что отвечает большему коэффициенту электронной плотности на ВЗМО на атоме C(2) (0.39), чем на C(4) (0.278).⁷⁴

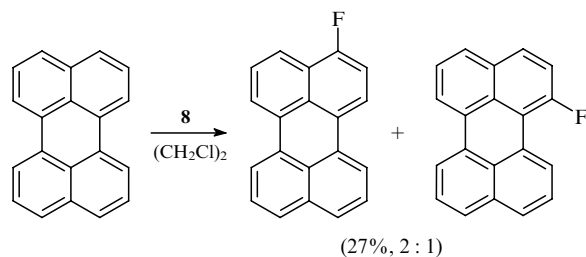
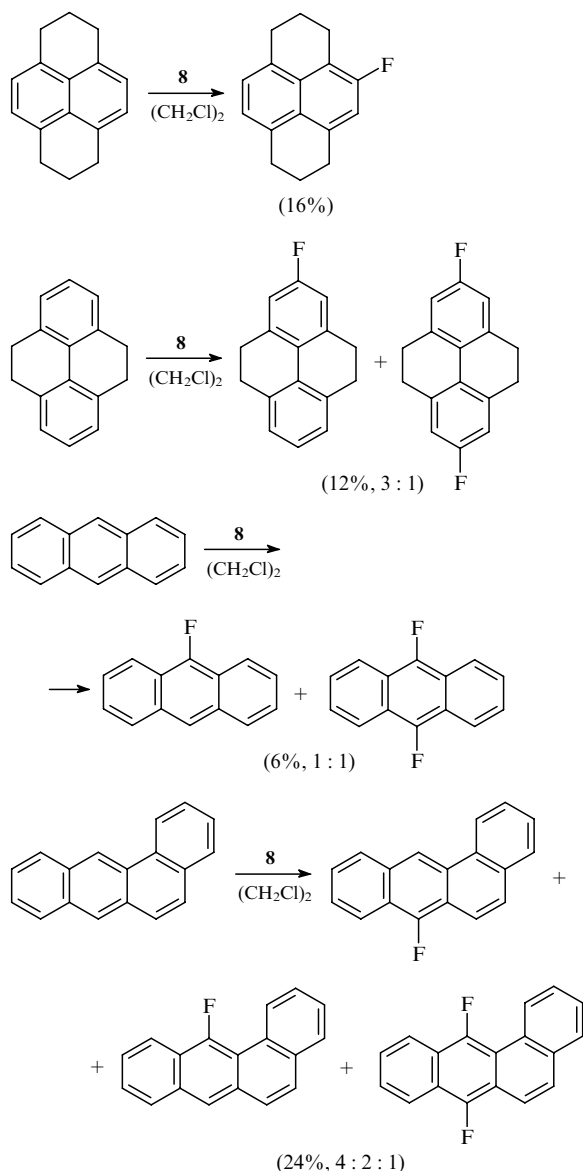


Фторирование флуорена действием XeF₂ в CH₂Cl₂ при использовании каталитических количеств BF₃·Et₂O также дает 2- и 4-фторфлуорены в соотношении 2:1.⁸⁷

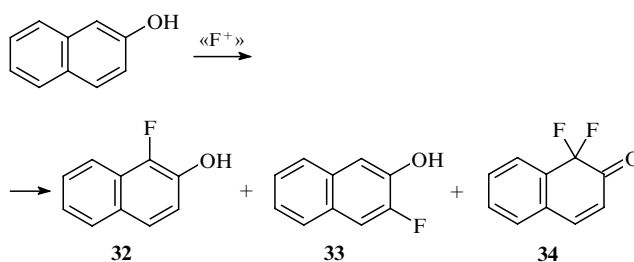
Фенантрен достаточно селективно фторируется реагентами (16c)(BF₄)₂ (см.¹²⁹) и (16d)(BF₄)₂ (см.¹³⁰) в CF₃CO₂H или MeCN по положению 9, тогда как пирен при использовании реагента **16d** дает смесь 1-фтор- и 4-фторпиренов, причем селективность возрастает при понижении температуры (63:22 при 80°C и 93:7 при 5°C).¹³⁰ Следует отметить, что использование реагента **8** для фторирования пирена, а также ряда его производных даже при температуре ~80°C обеспечивает высокую селективность.¹³⁵ Другие полициклические арены фторируются этим реагентом неселективно (см. ниже выходы и соотношения изомерных продуктов).¹³⁵



R = Prⁱ (18%), cyclo-C₅H₉ (13%).



Фторирование 2-нафтола NF-реантами дает продукты **32**, **33** и обычно сопровождается образованием кетона **34** (табл. 9).



Использование реагента $(\mathbf{16c})(\text{BF}_4)_2$ в соотношении 1:1:1 к 2-нафтолу и смеси $[\text{bmim}]\text{X}-\text{MeOH}$ или $[\text{bmim}]\text{X}-\text{EtOH}$ ($\text{X} = \text{BF}_4, \text{PF}_6$) позволяет селективно получить нафтол **32** (выход $>94\%$), при этом количество кетона **34** и нафтола **33** невелико ($<3\%$).¹²¹ Увеличение соотношения $(\mathbf{16c})(\text{BF}_4)_2$: 2-нафтол до 2:1:1 при использовании той же смеси растворителей приводит к преимущественному образованию кетона **34** ($>97\%$).¹²¹

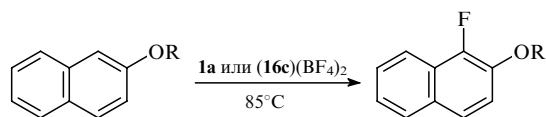
В жидком CO_2 фторирование 2-нафтола реагентом $(\mathbf{12})(\text{BF}_4)_2$ не происходит из-за малой растворимости фторирующего агента.¹¹¹ Добавление NaOTf вызывает солевой обмен, увеличивая растворимость фторирующего реагента, и с высоким выходом образуется кетон **34** (см. табл. 9). Варьирование анионов X^- в солях с катионом **15** практически не влияет на соотношение продуктов моно- и дифторирования 2-нафтола (см. табл. 9).¹⁰²

Таблица 9. Фторирование 2-нафтола NF-реантами при комнатной температуре.

Реагент	Растворитель	Время реакции	Соотношение продуктов, % ^a		Суммарный выход, %	Ссылки
			I	II		
$(\mathbf{12})(\text{OTf})_2$	MeCN	12 ч	35	65	85	111
	CO_2	12 ч	10	90	99	111
$(\mathbf{12})(\text{BF}_4)_2$	CO_2	12 ч			0	111
	CO_2 (см. ^b)	12 ч	Следы	95 ^c	95	111
	HCO_2H	10 мин	77	23	79	98
$(\mathbf{11a})(\text{OTf})_2$	MeCN ^d	15 ч	100	0	60	100
$(\mathbf{15})\text{BF}_4$	MeCN	Ночь	~67	~33	90	102
$(\mathbf{15})\text{PF}_6$	MeCN	Ночь	~67	~33	94	102
$(\mathbf{15})\text{SO}_3\text{F}$	MeCN	Ночь	~67	~33	88	102
$(\mathbf{15})\text{OTf}$	MeCN	Ночь	~67	~33	92	102
$(\mathbf{16c})(\text{OTf})_2$	MeOH	30 мин	~67	~33	~100	99
$(\mathbf{16c})(\text{BF}_4)_2$	MeCN	3 ч	73	27	100	131
	H_2O ^e	30 мин	0	100	78	122
$(\mathbf{16e})(\text{BF}_4)_2$	$\text{HCO}_2\text{H}-\text{MeOH}$	15 мин	57	43	67	71

^a I — 1-фтор-2-нафтол, II — 1,1-дифтор-1-(2H)-нафталинон; ^b с добавлением NaOTf ; ^c выход фторированных продуктов; ^d при 80°C; ^e при 60°C.

Фторирование эфиров 2-нафтола реагентами **1a**, **(16c)(BF₄)₂** без растворителя удалось провести достаточно селективно, без образования соответствующего кетона.¹⁰⁷

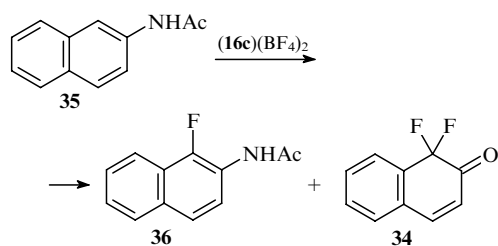


R = Et, Prⁱ.

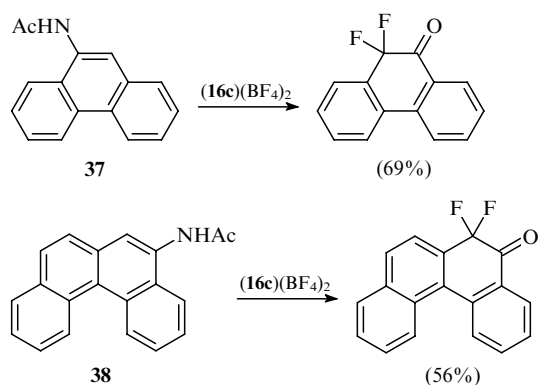
NF-Реагент	R	Выход, %
16c	Et	61
1a	Et	67
16c	Pr ⁱ	52
1a	Pr ⁱ	55

Катализируемое ZrCl₄ фторирование 2-метоксинафталина реагентом **1a** приводит к 2-метокси-1-фторнафталину, причем при увеличении количества катализатора (20, 50 и 100 мол.%) выход продукта возрастает (28, 43 и 70% соответственно).¹³²

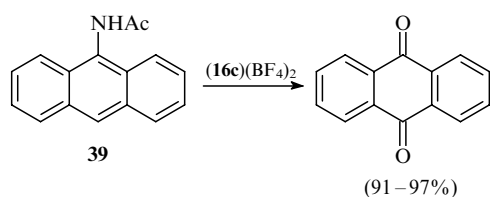
Фторирование 2-ацетиламинафталина (**35**) реагентом **(16c)(BF₄)₂** в смеси [bmim]X–MeOH или [bmim]X–EtOH (X = BF₄, PF₆), как и в случае 2-нафтола, протекает весьма селективно с преимущественным образованием продукта **36** (> 96%) при отношении **(16c)(BF₄)₂**: субстрат = 1.1 или кетона **34** (> 95%) при двукратном избытке NF-реагента.¹²¹



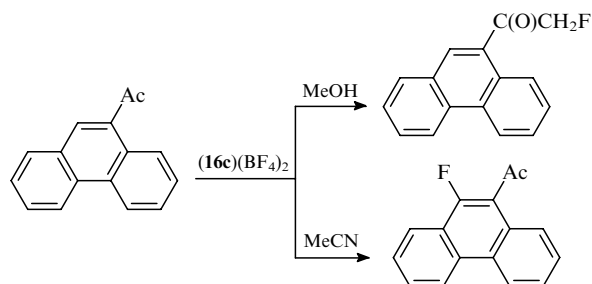
Фторирование производных фенантрена **37** и **38** реагентом **(16c)(BF₄)₂** в смеси [bmim]X–MeOH или [bmim]X–EtOH (X = BF₄, PF₆) приводит к соответствующим фторкетонам.¹²¹



В аналогичных условиях производное антрацена **39** дает с высоким выходом антрахинон.¹²¹



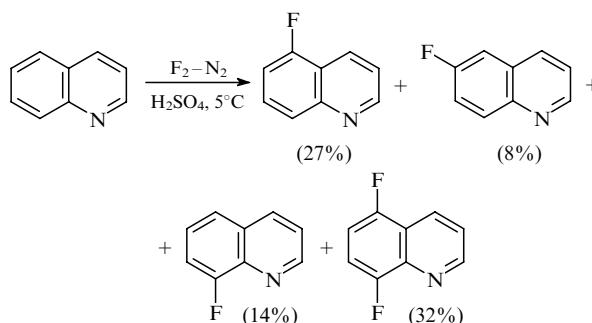
Для алкиларилкетонов наряду с замещением атома водорода на фтор в кольце осуществляется фторирование по боковой цепи. Так, в реакции 9-ацетилфенантрена с реагентом **(16d)(BF₄)₂** в MeOH с высоким выходом образуется α-фторкетон, тогда как в MeCN протекает замещение атома водорода кольца.¹²⁷



V. Фторирование гетероароматических соединений

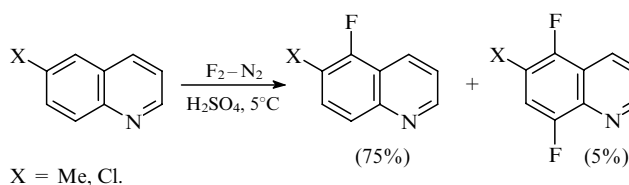
Поскольку азот и кислород более электроотрицательны по сравнению с углеродом, электрофильное фторирование шестичленных N- и O-гетероароматических соединений затруднено и обычно осуществляется сильными электрофильными реагентами (F₂, XeF₂, **(16c)(BF₄)₂** и др.), причем атом фтора, как правило, вступает в ароматическое кольцо, не содержащее гетероатом.

Так, при фторировании хинолина смесью F₂–N₂ в кислой среде образуются 5-, 6-, 8-фторхинолины и 5,8-дифторхинолин.¹³⁶



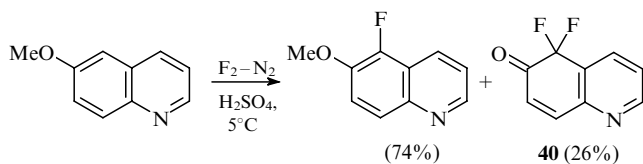
Варьирование природы среды (конц. H₂SO₄ и смесь конц. H₂SO₄–перфторфенантрена) и избытка F₂ при фторировании хинолина 10%-ной смесью F₂–N₂ хотя и изменяет соотношение изомерных продуктов, однако селективность реакции остается низкой.¹³⁶ Аналогично, низкая селективность наблюдается для фторирования этой смесью 2-хлор-, 4-метил-, 2,7-диметил- и 4,7-дихлорхинолина.¹³⁶

В то же время 6-X-хинолины (X = Me, OMe, Cl) фторируются более селективно и преимущественно в положение 5 независимо от электронодонорной способности заместителей.^{136, 137}

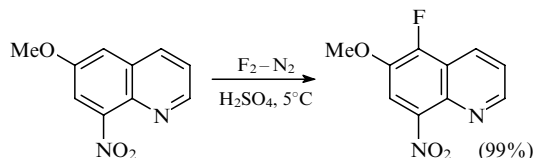


В случае 6-метоксихинолина наряду с продуктом замещения атома водорода на фтор образуется кетон **40**.¹³⁷ Выход

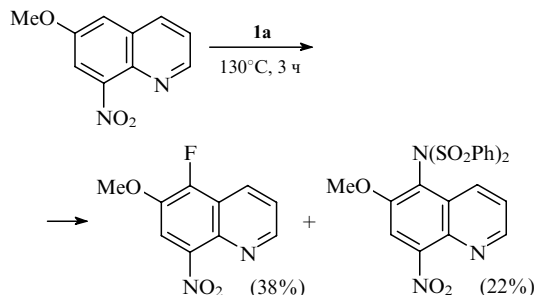
этого продукта возрастает при использовании избытка F_2 .^{136, 137}



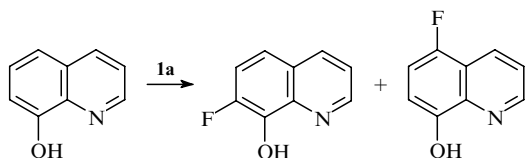
При фторировании в тех же условиях 6-метокси-8-нитрохинолина почти количественно получается соответствующее 5-фторпроизводное.



Однако фторирование 6-метокси-8-нитрохинолина реагентом **1a** без растворителя сопровождается, очевидно, нуклеофильным замещением атома фтора в первоначально образующемся 6-метокси-8-нитро-5-фторхинолине.¹³⁸

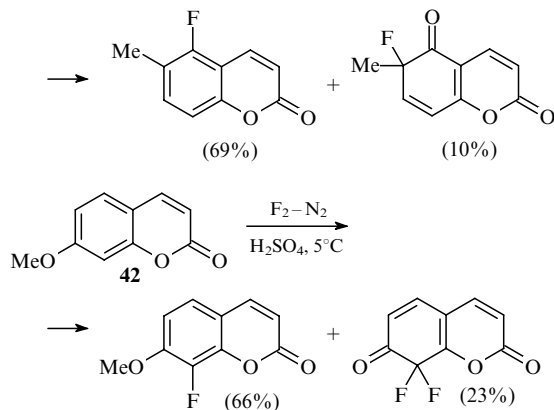
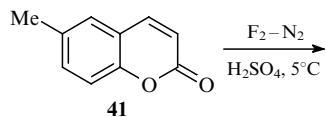


В то же время при взаимодействии 8-гидроксихинолина с этим реагентом в отсутствие растворителя образуются только продукты фторирования.¹³⁹

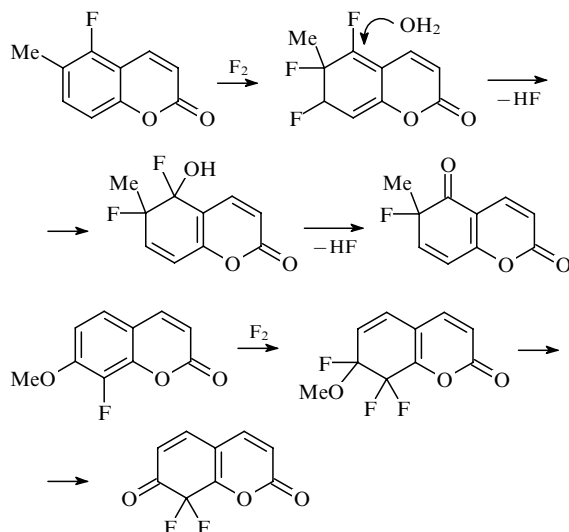


Фторирование кумарина смесью F_2-N_2 в кислой среде осуществляется в основном по бензольному кольцу и приводит к сложному набору продуктов (схема 2).¹⁴⁰

Более селективно осуществляется фторирование 6-метил-(**41**) и 7-метоксикумаринов (**42**), при этом образуется небольшое количество дикетонов.¹⁴⁰



При увеличении молярного отношения F_2 :**42** с 5 до 10 выход дикетона существенно возрастает (до 72%).¹⁴⁰ Механизм образования дикетонов можно представить следующим образом.¹⁴⁰



При наличии сильной электронодонорной группы в гетероцикле происходит замещение атома водорода в этом кольце. Так, фторирование изохинолина **43** реагентом (**16c**)(BF_4)₂ осуществляется исключительно в положение 4 азотсодержащего цикла, причем в смеси MeCN–MeOH при комнатной температуре выход целевого продукта выше, чем при кипячении в MeCN (100 и 45% соответственно).¹⁴¹

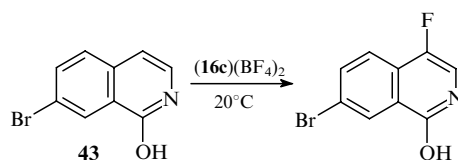
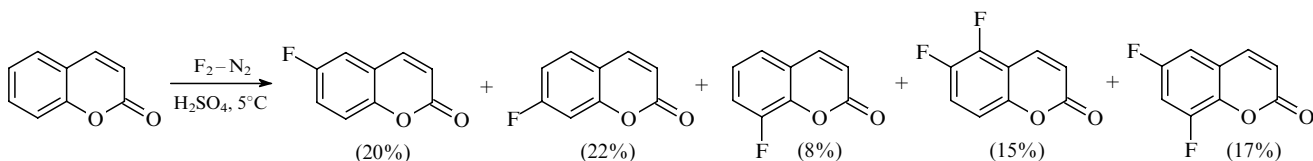
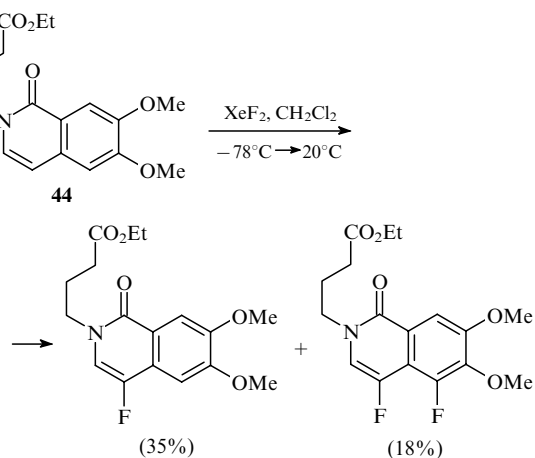


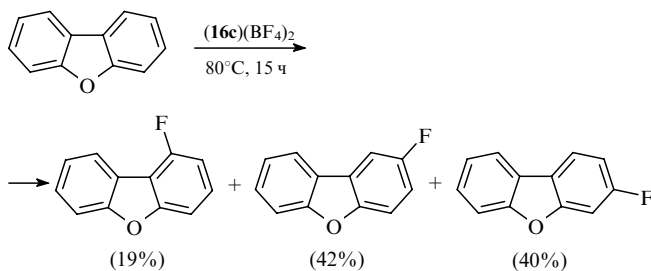
Схема 2



При фторировании производного изохинолина **44** дифторидом ксенона в реакцию вовлекаются оба кольца и образуются как моно-, так и дифторпроизводные.¹⁴²

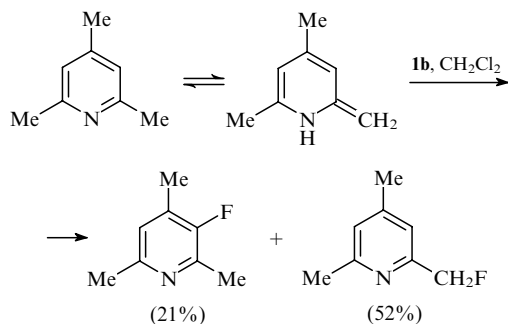


Региоселективность фторирования дибензофурана реагентом (**16c**)(BF₄)₂ в ионной жидкости [emim]OTf мала.⁶⁸



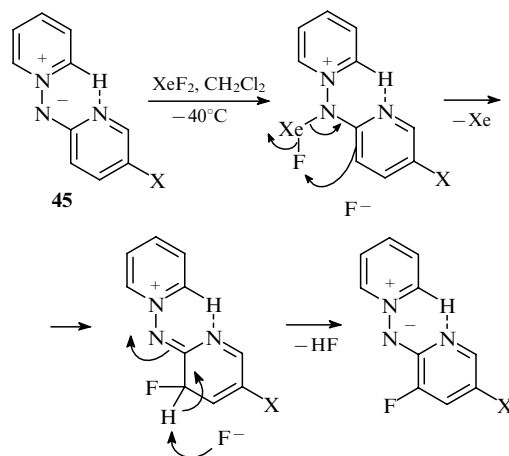
Подобная картина наблюдается для фторирования этим реагентом дибензофурана и в других растворителях (MeCN, MeCN–PhNO₂, MeCN–CH₂Cl₂, MeCN–MeOH, MeCN–CF₃CO₂H, CF₃CO₂H),⁹⁵ при использовании микроволнового облучения⁹³ или реагента XeF₂.⁸⁷

Электрофильное фторирование коллидина реагентом **1b** по кольцу сопровождается замещением атома водорода в метильной группе с образованием 4,6-диметил-2-фторметилпиридина, что снижает селективность реакции.¹⁴³ Предполагается, что образование этого продукта обусловлено появлением в процессе фторирования енаминной формы субстрата.



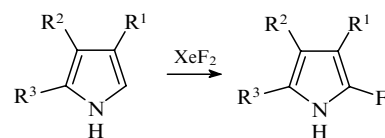
Высокая региоселективность при взаимодействии трициклических соединений **45** с XeF₂ достигается, по-видимому,

через связывание этого реагента с атомом азота, несущим отрицательный заряд.¹⁴⁴



X = H, Cl, Br, I.

Электрофильное фторирование пиррола и его производных обычно осуществляется в положение 2 и с умеренными выходами. Так, катализируемое ZrCl₄ фторирование пиррола *N*-фторбис(фенилсульфонил)амином в CH₂Cl₂ дает 2-фторпиррол с выходом 53%.¹³² При взаимодействии производных пиррола с XeF₂ в MeCN или CH₂Cl₂ фторирование осуществляется также в положение 2 с выходами 25–54%.¹⁴⁵

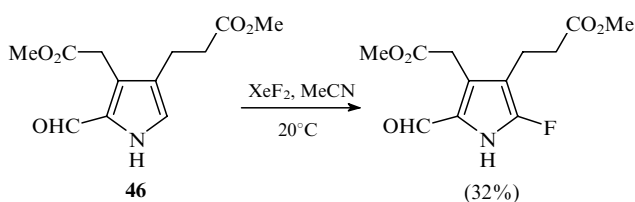


R¹ = R² = H; R³ = CHO, CO₂Bn, C(O)NMe₂, C(O)CCl₃;

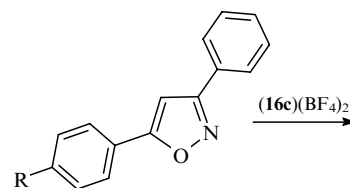
R¹ = CH₂CO₂Me, R² = (CH₂)₂CO₂Me, R³ = CO₂Bn;

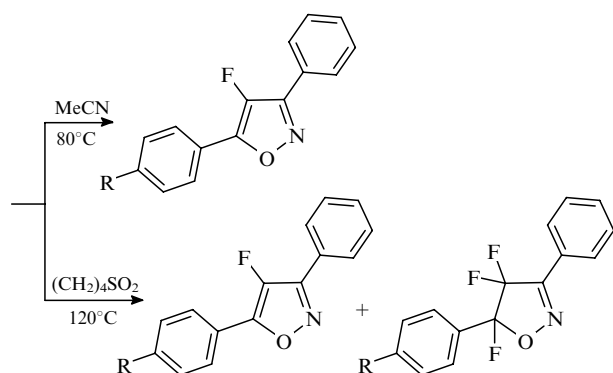
R¹ = (CH₂)₂CO₂Me, R² = CH₂CO₂Me; R³ = CHO, CO₂Bn.

Дифторид ксенона оказался наилучшим в ряду реагентов **9a**, *N*-пропил-*N*-фтор-*n*-толуолсульфонамид, XeF₂ для фторирования производного пиррола **46**.¹⁴⁶



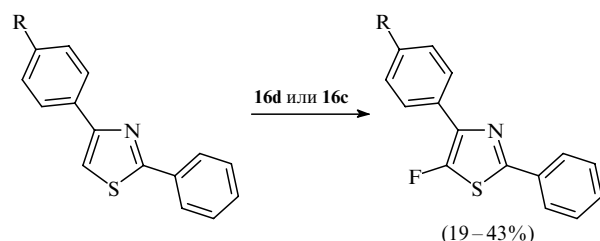
Фторирование 3,5-диариллизоксазолов реагентом (**16c**)(BF₄)₂ в MeCN или сульфолане осуществляется в положение 4, причем при высоких температурах наряду с реакцией замещения идет трифторирование изоксазольного цикла.¹⁴⁷





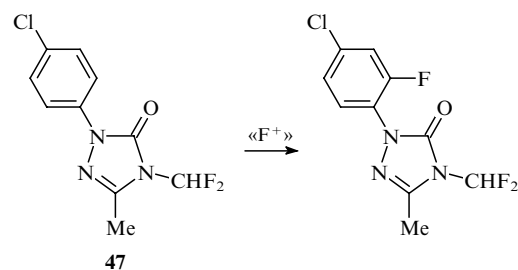
R = H, Me, OMe, CF₃, Br.

Показано, что для введения атома фтора в кольцо 2,4-диарилтиазолов реагент **(16d)**(BF₄)₂ (Assufluor) более эффективен, чем **(16c)**(BF₄)₂ (Selectfluor), однако выходы фторированных продуктов невелики.¹⁴⁸

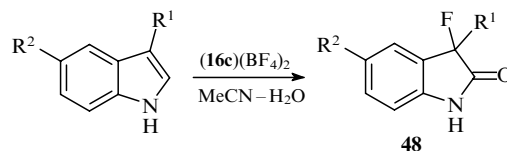


R = H, Me, OMe, NO₂, Br.

Фторирование соединения **47** различными электрофильными реагентами осуществляется по бензольному кольцу в *мета*-положение к атому хлора.¹⁴⁹ Наибольшая селективность достигнута при действии реагентов XeF₂, CF₂(OF)₂, CF₃CO₂F и CF₃OF (100, 98, 93 и 93% соответственно), а наименьшая — при использовании газообразного фтора (44–66%), что соответствует обычному соотношению «активность–селективность».

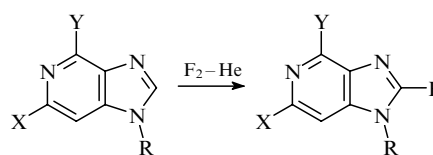


Действием реагента **(16c)**(BF₄)₂ на 3-метилиндол в MeCN, MeCN–H₂O, MeCN–MeOH, MeCN–CF₃CH₂OH получен оксиндол **48**, причем максимальный выход (71%) достигнут при использовании трехкратного избытка фторированного реагента и смеси MeCN–H₂O (1:1).¹⁵⁰ Выход оксиндола **48** повышается до 88–99% при использовании в качестве растворителя ионной жидкости [bmim]X–MeOH или [bmim]X–EtOH (X = BF₄, PF₆).¹⁵¹ Фторирование 3,5-дизамещенных индолов, триптофанов, триптамина и серотонина реагентом **(16c)**(BF₄)₂ также приводит к 3-фторзамещенным продуктам.^{150, 152}



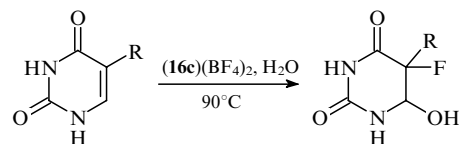
R² = H: R¹ = Me, CH₂CO₂Me, (CH₂)₂CO₂Me, (CH₂)₃CO₂Me, (CH₂)₂OAc, (CH₂)₃OAc, (CH₂)₄OAc, (CH₂)₂NPhth, (CH₂)₂CH(NHAc)CO₂Me, (CH₂)₂CH[NH(*p*-NO₂C₆H₄CO₂)]CO₂Me, CH₂C(CO₂Me)NHAc, CH₂C(CO₂Me)NH(CO₂Bu^t), CH₂C(CO₂Me)NH(CO₂Bn), CH₂C(CO₂Me)NHC(O)CF₃, CH₂C(CO₂Bu^t)NHAc, CH₂C(CO₂Me)N(CO₂Bu^t)₂; R¹ = (CH₂)₂NPhth, R² = OAc; HNPhth — фталимид.

Фторирование замещенных пуринов (X = H, NHAc) смесью F₂–He в CHCl₃, MeCN или EtOH осуществляется в положение 8, причем выход продуктов фторирования зависит от природы заместителей X и Y (X = NH₂, Y = OH: 7–10%; X = H, NHAc; Y = OH, NH₂: 25–30%).^{153–155}

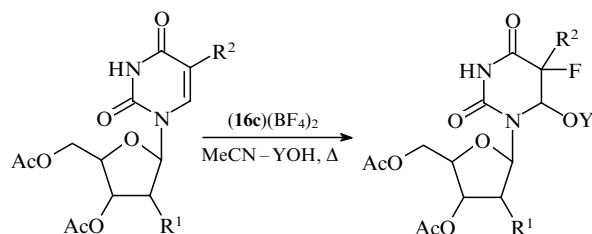


R = β-D-рибофуранозил, X = NH₂: Y = OH, NH₂; X = NHAc, Y = OH: R = 2',3',5'-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозил, (2-ацетоксиэтокси)метил; R = (2-гидроксиэтокси)метил, X = NH₂, Y = OH; R = 2',3',5'-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозил: X = H, Y = OH; X = H, Y = NH₂.

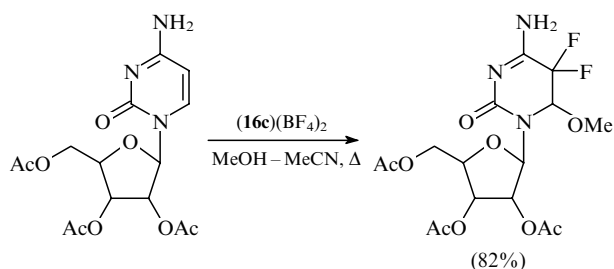
В водном растворе урацила с реагентом **(16c)**(BF₄)₂ образуется стереоизомерная смесь фторгидринов с соотношением *транс*:*цис* = 8:1, причем реакция протекает с участием воды.¹⁵⁶ Аналогично осуществляется фторирование этим реагентом тимина, 2',3',5'-триацетилуридинов и других пиримидиновых оснований.¹⁵⁶



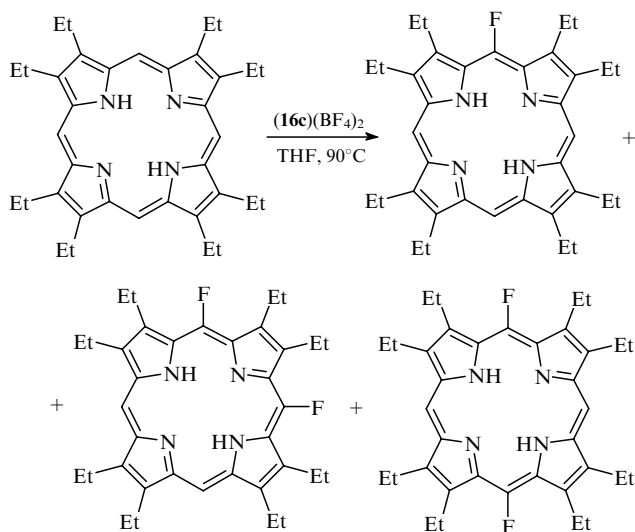
R = H (82%), Me (95%).



R ¹	R ²	Y	Выход продукта, %
OAc	H	H	80
OAc	H	Me	85
OAc	H	Ac	82
H	Me	H	96



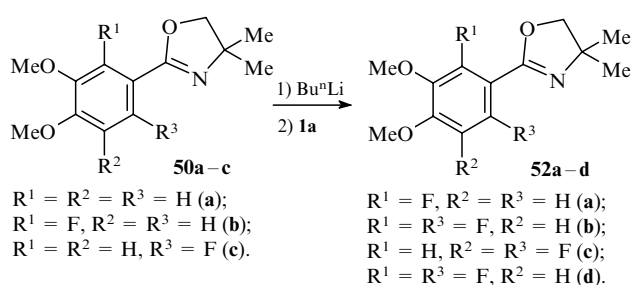
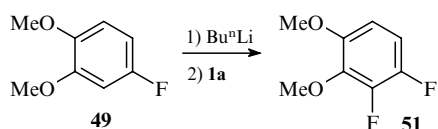
Фторирование октаэтилпорфина реагентом $(16c)(BF_4)_2$ в ТГФ осуществляется неселективно с образованием 5-фтор-октаэтилпорфина (16%), а также 5,10- и 5,15-дифтороктаэтилпорфинов (33%).¹⁵⁷



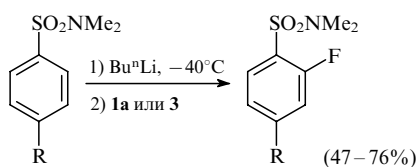
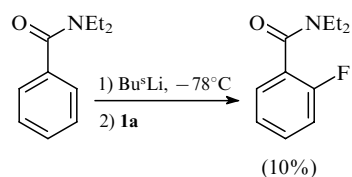
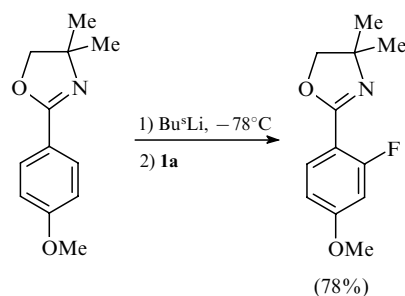
VI. Фторирование элементоорганических соединений

Одним из способов селективного фторирования ароматических и гетероароматических соединений является предварительное введение в определенное положение молекулы элементоорганической группы или атома металла с последующим замещением их на атом фтора. В данном разделе сначала мы рассмотрим замещение атома водорода на фтор через промежуточное образование элементоорганического соединения. Как правило, такой способ позволяет провести фторирование достаточно селективно без выделения элементоорганического интермедиата. Часто для этих целей используют литийорганические соединения, получаемые прямым замещением атома водорода в ароматическом кольце.

Так, металлизирование действием Bu^tLi производных 1,2-диметоксибензола **49**, **50** с последующим действием реагента **1a** дает соответствующие фторпроизводные **51**, **52** с умеренными выходами (33–65%), причем в случае субстрата **50c** получается два продукта — **52c** и **52d**.¹⁵⁸

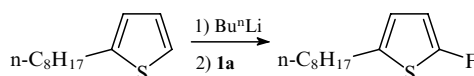


Действие Bu^tLi или Bu^sLi на ароматические соединения, содержащие оксазолидиновую, амидную или сульфамидную группу, с последующим фторированием NF-реагентами приводит к замене атома водорода, находящегося в *орто*-положении к этой функциональной группе, на атом фтора.¹⁵⁹

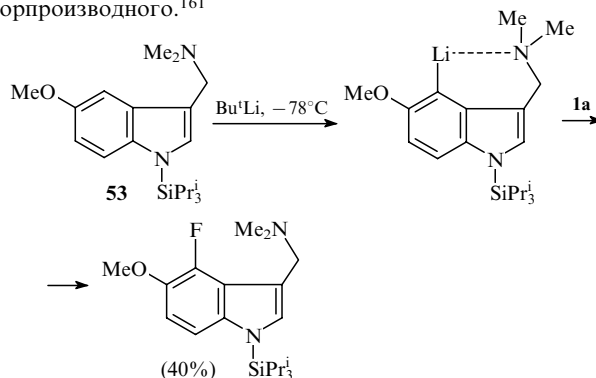


$R = Me, MeO$.

При действии на 2-октилтиофен Bu^tLi , а затем реагента **1a** получен 2-октил-5-фтортиофен.¹⁶⁰

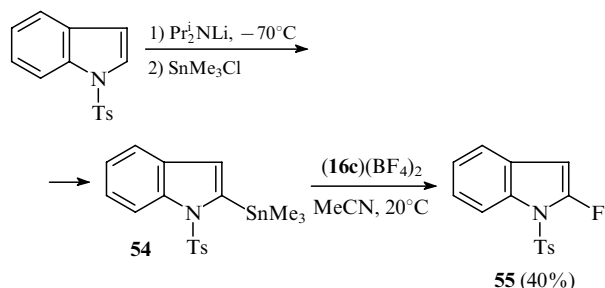


При взаимодействии Bu^tLi с замещенным грамином **53** получается 4-литиевое производное, которое далее взаимодействует с реагентом **1a** с образованием соответствующего фторпроизводного.¹⁶¹

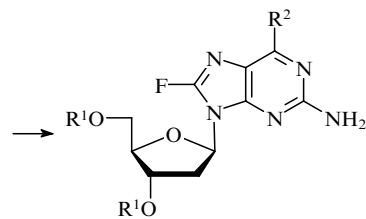
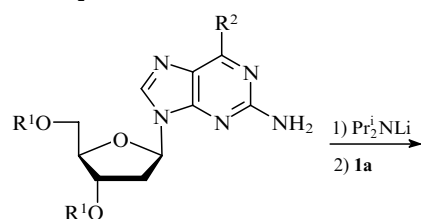
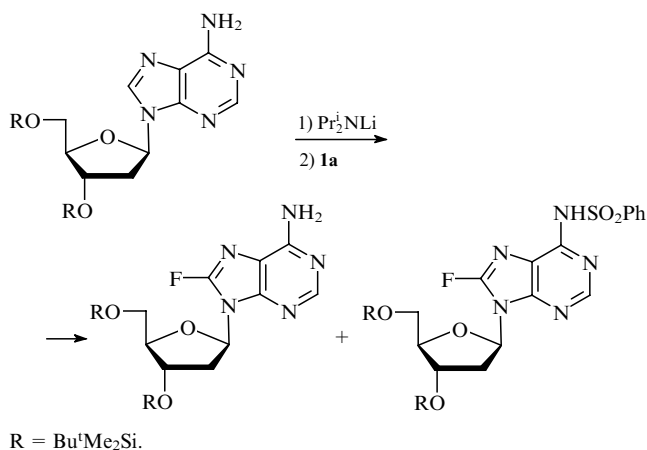
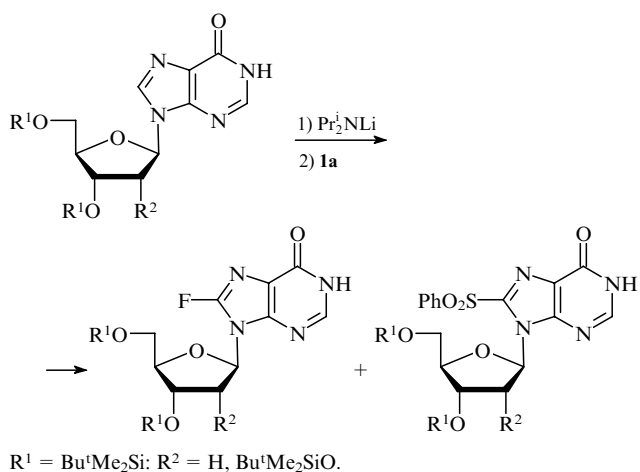


Отметим, что использование в этом процессе реагента $(16c)(BF_4)_2$ вместо **1a** не приводит к образованию продукта фторирования.

Металлирование 1-(4-толуолсульфонил)индола диизо-пропиламидом лития, а затем обработка литиевого производного триметилстаннилхлоридом приводит к соединению **54**, которое легко фторируется реагентом $(16c)(BF_4)_2$, превращаясь в замещенный индол **55**.¹⁶²

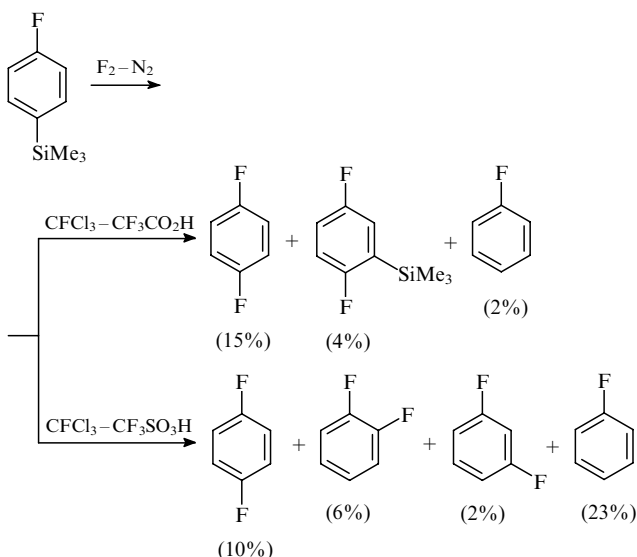


Предварительное металлирование нуклеозидов диизо-пропиламидом лития с последующим действием реагента **1a** дает соответствующие 8-фторнуклеозиды с небольшими выходами (14–34%).¹⁶³ Фторирование сопровождается образованием соответствующих фенилсульфонилпроизводных (6–21%).

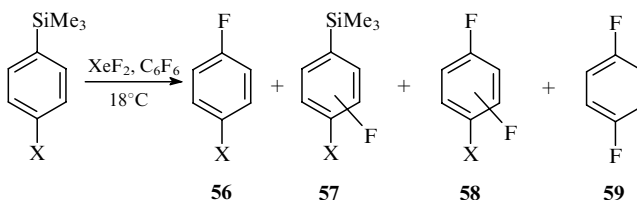


$R^1 = Bu^tMe_2Si$; $R^2 = OMe, OBn$.

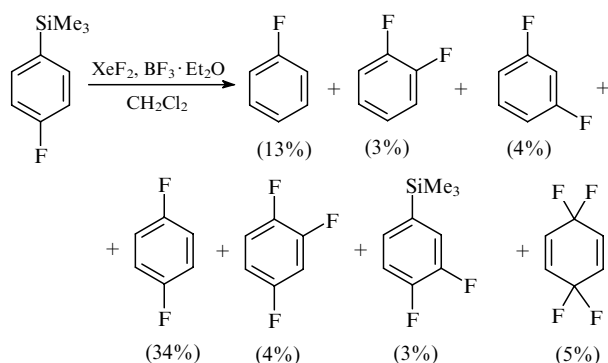
При наличии элементоорганической группы SiR_3 или SnR_3 в ароматическом кольце действие фторирующего агента приводит к ее замене на атом фтора. Так, основным продуктом фторирования (4-фторфенил)триметилсилана смесью F_2-N_2 в $CF_3CO_2H-CFCl_3$ является 1,4-дифторбензол, получающийся реакцией *unco*-замещения триметилсилильной группы.¹⁶⁴ Фторирование субстрата такой же смесью F_2-N_2 в присутствии более сильной кислоты (CF_3SO_3H) приводит к продуктам, не содержащим триметилсилильной группы, очевидно, вследствие *unco*-замещения ее протоном, при этом наряду с *n*-дифторбензолом образуются *орто*- и *мета*-изомеры, а также фторбензол. Полагают, что (2,5-дифторфенил)триметилсилан образуется в результате 1,2-сдвига триметилсилильной группы.



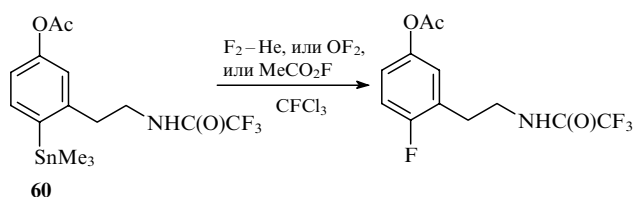
При взаимодействии арилтриметилсиланов с XeF_2 или XeF_2 в $BF_3 \cdot Et_2O$ основным направлением реакции является *unco*-замещение группы $SiMe_3$, о чем свидетельствуют, в частности, выходы продуктов **56–59**.^{165, 166}



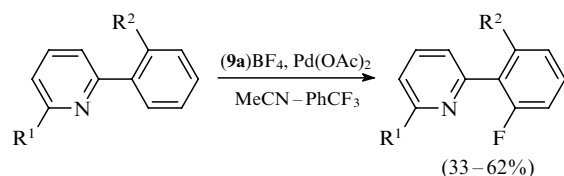
X	Выход, %			
	56	57	58	59
H	65	0	0	35
Bu ^t	86	8	6	
OMe	61	39	0	
Cl	82	12	6	



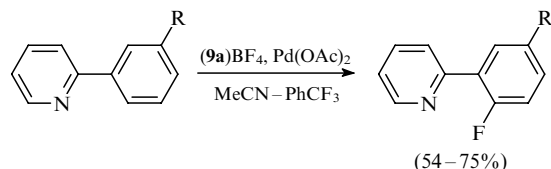
При действии смеси F_2 –He, OF_2 или $MeCO_2F$ на производное фенетиламина **60** *ortho*-замещению подвергается группа $SnMe_3$.¹⁶⁷



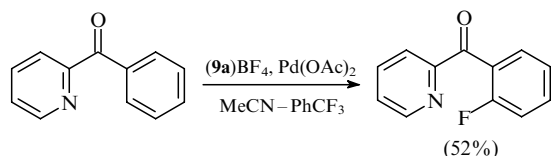
Предложен каталитический метод фторирования производных бензола, содержащих пиридиновый цикл в качестве заместителя, с использованием реагента $(9a)BF_4$ и $Pd(OAc)_2$ в качестве катализатора.¹⁶⁸



$R^1 = H$; $R^2 = Me, OMe, CF_3, Cl$; $R^1 = OMe, R^2 = F$.



$R = CF_3, CO_2Et$.

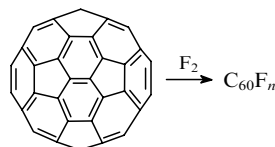


Примечательно, что во всех случаях происходит замещение атома водорода в *ortho*-положении к пиридильному фрагменту, что авторы объясняют предпочтительностью образования пятичленного палладациклического интермедиата. Активация связи C–H ацетатом палладия может осуществляться и через шестичленный палладациклический интермедиат, если образование пятичленного аналога невозможно.¹⁶⁸

VII. Фторирование фуллеренов

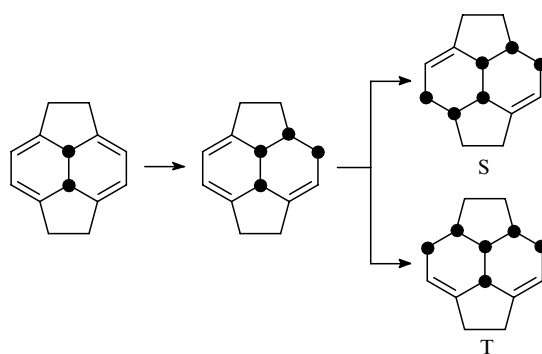
Фторирование фуллеренов, очевидно, представляет собой реакцию присоединения фтора, причем, как правило, осуществляется неселективно.^{169, 170} Так, при действии F_2 на фуллерен C_{60} при температуре 20–120°C образуется набор

фуллеренов переменного состава $C_{60}F_{36-42}$ (см.¹⁷⁰). Аналогично протекает реакция при действии F_2 в присутствии HF, при этом получены фторфуллерены состава от $C_{60}F_{38-40}$ (70°C) до $C_{60}F_{48}$ (315°C).¹⁷¹ Состав продуктов фторирования фуллерена молекулярным фтором существенно зависит от температуры проведения реакции, причем при повышении температуры от 237 до 397 и 487°C наблюдается последовательное уменьшение числа атомов фтора (n) в смеси $C_{60}F_n$ от 32–42 до 14–34 и 2–18 соответственно.¹⁷²



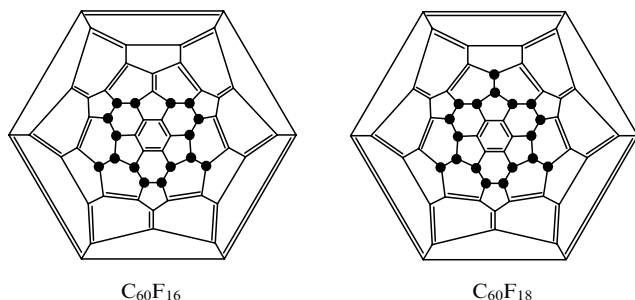
Причины отсутствия селективности при фторировании фуллеренов молекулярным фтором, а также другими фторирующими системами рассмотрены в обзорах^{169, 170, 172–176} и обусловлены, прежде всего, специфическими свойствами самого субстрата. Низкая растворимость фуллерена в инертных к действию молекулярного фтора растворителях предопределяет проведение фторирования в гетерогенных условиях.¹⁷⁵ При этом газообразный фтор в первую очередь действует на поверхностный слой фуллерена и в меньшей степени проникает в более глубокие слои образца, поэтому реакционная смесь содержит как высокофторированные, так и малофторированные фуллерены, а также исходный фуллерен.¹⁷⁵ Наличие в фуллеренах эквивалентных реакционных центров делает весьма вероятным образование сложной смеси фторированных продуктов.^{169–177}

Присутствие «коротких» и «длинных» связей (1.40 и 1.45 Å) в фуллерене C_{60} указывает на его невысокую степень ароматичности, причем первоначально при фторировании молекулярным фтором более вероятно 1,2-присоединение фтора по «короткой» связи, в зоне которой π -электронная плотность больше.¹⁶⁹ Дальнейшее сопряженное присоединение F_2 может осуществляться как по S-, так и по T-варианту, приводя к соответствующему набору изомеров (положение атомов F показано черными кружками).¹⁶⁹

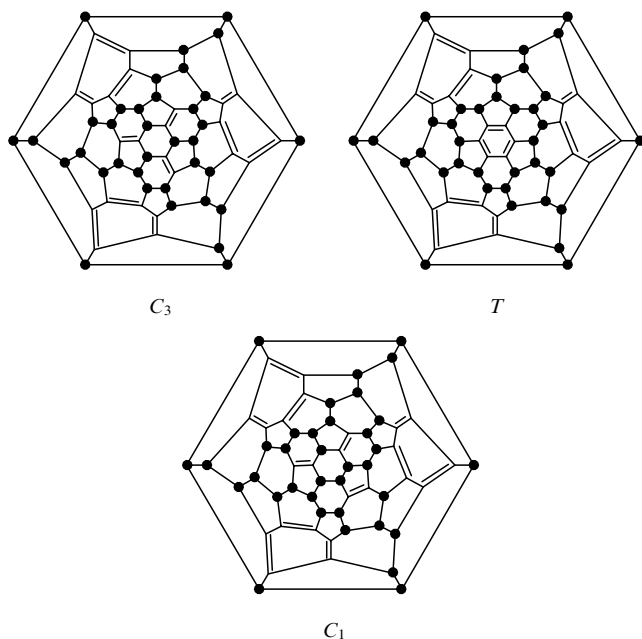


Существование соединения $C_{60}F_2$ впервые надежно подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^{13}C и ^{19}F , а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.¹⁷⁸ При действии K_2PtF_6 на фуллерен C_{60} при 470°C получена смесь продуктов $C_{60}F_2$, $C_{60}F_4$, $C_{60}F_6$, $C_{60}F_8$, $C_{60}F_7CF_3$, $C_{60}F_2O$, из которой методом ВЭЖХ выделено соединение $C_{60}F_2$ с небольшим выходом (< 1%).^{178, 179} В соединении $C_{60}F_8$ данными двумерного ЯМР ^{19}F и квантово-химическими расчетами подтверждено расположение 6 из 8 атомов F по T-типу.¹⁸⁰

Существенное влияние на селективность фторирования оказывает степень ароматичности образующихся фторированных фуллеренов. Так, соединения $C_{60}F_{10}$, $C_{60}F_{14}$ не выделены, их образование как дискретных частиц не подтверждено методом масс-спектрометрии.¹⁶⁹ Причиной этого, по-видимому, является более высокая степень ароматичности следующих за ними более фторированных фуллеренов $C_{60}F_{16}$, $C_{60}F_{18}$, обусловленная уменьшением напряжения и большей электронной делокализацией в последних.¹⁶⁹



Методом рентгеноструктурного анализа показано, что в молекуле $C_{60}F_{18}$ имеется плоский ароматический шестичленный цикл, что увеличивает в целом ее ароматический характер.¹⁸¹ Аналогично, выделение соединений от $C_{60}F_{26}$ до $C_{60}F_{34}$ затруднено, так как молекула $C_{60}F_{36}$ имеет более высокую степень ароматичности.¹⁶⁹ Фуллерен $C_{60}F_{36}$ представляет собой смесь трех изомеров с симметрией C_3 , T и C_1 , которые включают несколько плоских ароматических колец.¹⁶⁹



Селективность фторирования фуллерена молекулярным фтором может быть увеличена при использовании фторидов металлов, на которых, как полагают, происходит его хемосорбция. В присутствии MnF_2 преимущественно образуются молекулы состава $C_{60}F_{18}$, $C_{60}F_{36}$,¹⁸² а при использовании закрытого реактора и проведении реакции под давлением с высоким выходом получен фторированный фуллерен $C_{60}F_{48}$.¹⁸³

При твердофазном фторировании фуллерена C_{60} фторидами металлов селективность реакций в значительной степени определяется природой фторирующего агента. Так, в реакциях с MnF_3 преимущественно образуется $C_{60}F_{36}$, а при использовании K_2PtF_6 в качестве основного продукта получается $C_{60}F_{18}$.^{184, 185}

Фторирование фуллерена C_{60} дифторидом ксенона в CH_2Cl_2 протекает неселективно, при этом образуется большой набор фторированных фуллеренов $C_{60}F_{6-44}$ и $C_{60}F_{60}$.^{170, 186}

Большое число изомеров образуется также при фторировании фуллеренов C_{70} , C_{76} , C_{78} , C_{84} , и строение только части из них было установлено методом ЯМР ^{19}F : $C_{70}F_{34}$, $C_{70}F_{36}$ (6 изомеров), $C_{70}F_{38}$ (7 изомеров), $C_{70}F_{40}$ (4 изомера), $C_{70}F_{42}$, $C_{70}F_{44}$, $C_{76}F_{36}$, $C_{76}F_{38}$, $C_{76}F_{40}$ (4 изомера), $C_{76}F_{42}$, $C_{76}F_{44}$, $C_{78}F_{38}$, $C_{78}F_{42}$, $C_{82}F_{44}$, $C_{84}F_{40}$ (2 изомера), $C_{84}F_{44}$.^{169, 187, 188}

VIII. Заключение

Представленный в обзоре материал наглядно демонстрирует, что проблема селективного введения атома фтора в ароматические и гетероароматические соединения еще далеко не решена. Селективность фторирования зависит от особенностей строения субстрата, фторирующего реагента и условий реакции. Молекулярный фтор проявляет наибольшую активность в ряду фторирующих агентов, однако селективность при этом, как правило, невелика. В последнее время для увеличения селективности фторирования ароматических и гетероароматических соединений системой F_2 – инертный газ используют кислоты Брэнстеда или Льюиса. Выдвинута гипотеза, что при взаимодействии кислоты Льюиса с молекулой F_2 происходит поляризация последней, что приводит к увеличению селективности реакции. Высокая селективность может быть достигнута благодаря образованию комплексов субстрат – реагент со специфической структурой. Так, фторирование фенолов N -фторпиридиний-2-сульфонатами осуществляется практически полностью в *орто*-положение благодаря образованию водородной связи между группами SO_3^- и OH . Одним из методов увеличения селективности реакции при замещении атома водорода на фтор является проведение предварительного металлирования ароматического или гетероароматического соединения, если металлирование можно осуществить селективно. Дальнейший прогресс в разработке способов селективного введения атома фтора в ароматические соединения требует, очевидно, более глубокого изучения механизма реакции электрофильного фторирования, поиска новых систем специфического внешнего воздействия на реагент или субстрат, что позволит разработать методы направленного синтеза фторароматических соединений, в том числе с практически ценными свойствами.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 07-03-00475-а) и Отделения химии и наук о материалах РАН (проект 5.1.4).

Литература

1. М.Д.Машковский. *Лекарственные средства*. Т. 1, 2. Новая волна, Москва, 2002
2. А.Т.Солдатенков, Н.М.Колядина, И.В.Шендрик. *Основы органической химии лекарственных веществ*. Мир, Москва, 2003

3. D.Lednicer. *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*. Wiley, New York, 1998
4. *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*. (Eds R.E.Banks, B.E.Smart, J.C.Tatlow). Plenum, New York, 1994
5. T.Hiyama. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*. Springer-Verlag, Berlin, 2000
6. P.Kirsch. *Modern Fluoroorganic Chemistry. Synthesis, Reactivity, Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2004
7. K.Uneyama. *Organofluorine Chemistry*. Blackwell, Oxford, 2006
8. L.A.Mitscher. *Chem. Rev.*, **105**, 559 (2005)
9. W.R.Dolbier. *J. Fluorine Chem.*, **126**, 157 (2005)
10. R.E.Banks. *J. Fluorine Chem.*, **87**, 1 (1998)
11. R.Salvatore. *Chem. Today*, **22**, 57 (2004)
12. S.Purser, P.R.Moore, S.Swallow, V.Gouverneur. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 320 (2008)
13. G.Giannini. *Med. Chem. Rev.*, **1**, 47 (2004)
14. C.Isanbor, D.O'Hagan. *J. Fluorine Chem.*, **127**, 303 (2006)
15. F.M.D.Ismail. *J. Fluorine Chem.*, **118**, 27 (2002)
16. K.L.Kirk. *Org. Process Res. Dev.*, **12**, 305 (2008)
17. J.-P.Bégué, D.Bonnet-Delpon. *J. Fluorine Chem.*, **127**, 992 (2006)
18. K.L.Kirk. *J. Fluorine Chem.*, **72**, 261 (1995)
19. I.Ojima. *ChemBioChem.*, **5**, 628 (2004)
20. F.A.Macias, J.M.Siqueira, N.Chinchilla, D.Marin, R.M.Varela, J.M.G.Molinillo. *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 9843 (2006)
21. Y.Kagoshima, T.Konosu. *J. Fluorine Chem.*, **127**, 643 (2006)
22. P.Jeschke. *ChemBioChem.*, **5**, 571 (2004)
23. M.Hird. *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 2070 (2007)
24. F.Guittard, E.T.de Givenchy, S.Geribaldi, A.Cambon. *J. Fluorine Chem.*, **100**, 85 (1999)
25. F.Babudri, G.M.Farinola, F.Naso, R.Ragni. *Chem. Commun.*, 1003 (2007)
26. J.-i.Nishida, Y.Yamashita. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **66**, 515 (2008)
27. T.Okazaki, K.K.Laali. In *Advances in Organic Synthesis: Modern Organofluorine Chemistry — Synthetic Aspects. Vol. 2*. (Eds Atta-ur-Rahman, K.K.Laali). Bentham Sci. Publ., 2006. P. 353
28. H.R.Kricheldorf, O.Nuyken. *Handbook of Polymer Synthesis*. Marcel Dekker, New York, 2005
29. P.L.Jager, R.Chirakal, C.J.Marriott, A.H.Brouwers, K.P.Koopmans, K.Y.Gulenchyn. *J. Nucl. Med.*, **49**, 573 (2008)
30. D.O'Hagan. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 308 (2008)
31. K.Mikami, Y.Itoh, M.Yamanaka. *Chem. Rev.*, **104**, 1 (2004)
32. H.-J.Böhm, D.Banner, S.Bendels, M.Kansy, B.Kuhn, K.Müller, U.Obst-Sander, M.Stahl. *ChemBioChem.*, **5**, 637 (2004)
33. B.E.Smart. *J. Fluorine Chem.*, **109**, 3 (2001)
34. K.O.Christe. In *Houben-Weyl E10. Organo-Fluorine Compounds. Methods of Organic Chemistry*. (Eds B.Baasner, J.C.Hagemann). Thieme, Stuttgart, 2000. C. 176
35. R.D.Chambers, J.Hutchinson, G.Sandford. *J. Fluorine Chem.*, **100**, 63 (1999)
36. J.S.Moilliet. *J. Fluorine Chem.*, **109**, 13 (2001)
37. G.Sandford. *J. Fluorine Chem.*, **128**, 90 (2007)
38. S.Rozen. In *Advances in Organic Synthesis: Modern Organofluorine Chemistry — Synthetic Aspects. Vol. 2*. (Eds Atta-ur-Rahman, K.K.Laali). Bentham Sci. Publ., 2006. P. 3
39. P.Löb, H.Löwe, V.Hessel. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 1677 (2004)
40. G.G.Furin, G.P.Gambaretto. *Direct Fluorination of Organic Compounds*. Coop. Libr. Ed. University of Padova, Padova, 1996
41. I.Pravst, M.Zupan, S.Stavber. *Curr. Org. Chem.*, **13**, 47 (2009)
42. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Fluorine-Containing Reagents*. (Ed. L.A.Paquette). Wiley, Chichester, 2007
43. M.Zupan. In *Houben-Weyl E10. Organo-Fluorine Compounds. Methods of Organic Chemistry*. (Eds B.Baasner, J.C.Hagemann). Thieme, Stuttgart, 2000. P. 270
44. S.Rozen. *Chem. Rev.*, **96**, 1717 (1996)
45. M.A.Tius. *Tetrahedron*, **51**, 6605 (1995)
46. B.Zajc. In *Advances in Organic Synthesis: Modern Organofluorine Chemistry — Synthetic Aspects. Vol. 2*. (Eds Atta-ur-Rahman, K.K.Laali). Bentham Sci. Publ., 2006. P. 61
47. J.A.Wilkinson. *Chem. Rev.*, **92**, 505 (1992)
48. L.Strekowski, A.S.Kiselyov. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **62**, 1 (1995)
49. G.S.Lal, G.P.Pez, R.G.Syvret. *Chem. Rev.*, **96**, 1737 (1996)
50. B.Xu, S.-Z.Zhu. *Youji Huaxue*, **18**, 202 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 53909 (1998)
51. J.J.Hart, R.G.Syvret. *J. Fluorine Chem.*, **100**, 157 (1999)
52. R.E.Banks, M.K.Besheesh, N.J.Lawrence, D.J.Tovell. *J. Fluorine Chem.*, **97**, 79 (1999)
53. S.D.Taylor, C.C.Kotoris, G.Hum. *Tetrahedron*, **55**, 12431 (1999)
54. Г.Г.Фури́н, А.А.Файнзи́льберг. *Успехи химии*, **68**, 725 (1999)
55. G.G.Furin. In *Houben-Weyl E10. Organo-Fluorine Compounds. Methods of Organic Chemistry*. (Eds B.Baasner, J.C.Hagemann). Thieme, Stuttgart, 2000. C. 432
56. V.Gouverneur, B.Greedy. *Chem. — Eur. J.*, **8**, 767 (2002)
57. H.Ibrahim, A.Togni. *Chem. Commun.*, 1147 (2004)
58. K.M.Dawood. *Tetrahedron*, **60**, 1435 (2004)
59. R.P.Singh, J.M.Shreeve. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 31 (2004)
60. P.T.Nyffeler, S.G.Durón, M.D.Burkart, S.P.Vincent, C.-H.Wong. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 192 (2005)
61. A.S.Kiselyov. *Chem. Soc. Rev.*, **34**, 1031 (2005)
62. T.M.Klapötke. *J. Fluorine Chem.*, **127**, 679 (2006)
63. S.Stavber, M.Zupan. In *Advances in Organic Synthesis: Modern Organofluorine Chemistry — Synthetic Aspects. Vol. 2*. (Eds Atta-ur-Rahman, K.K.Laali). Bentham Sci. Publ., 2006. P. 213
64. T.Umemoto. In *Advances in Organic Synthesis: Modern Organofluorine Chemistry — Synthetic Aspects. Vol. 2*. (Eds Atta-ur-Rahman, K.K.Laali). Bentham Sci. Publ., 2006. P. 159
65. R.D.Chambers, C.J.Skinner, J.Hutchinson, J.Thomson. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 605 (1996)
66. E.Differding, M.Wehrli. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3819 (1991)
67. C.P.Andrieux, E.Differding, M.Robert, J.-M.Saveant. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6592 (1993)
68. K.K.Laali, G.I.Borodkin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 953 (2002)
69. Р.В.Андреев, Г.И.Бородкин, В.Г.Шубин. *Журн. орг. химии*, **45**, 1483 (2009)
70. T.Umemoto, S.Fukami, G.Tomizawa, K.Harasawa, K.Kawada, K.Tomita. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8563 (1990)
71. T.Umemoto, M.Nagayoshi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 2287 (1996)
72. T.M.Bockman, K.Y.Lee, J.K.Kochi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1581 (1992)
73. S.Stavber, M.Jereb, M.Zupan. *J. Phys. Org. Chem.*, **15**, 56 (2002)
74. J.Iskra, M.Zupan, S.Stavber. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1528 (2003)
75. P.Kralj, M.Zupan, S.Stavber. *J. Org. Chem.*, **71**, 3880 (2006)
76. W.P.Jencks. *Acc. Chem. Res.*, **13**, 161 (1980)
77. X.Zhang, Y.Liao, R.Qian, H.Wang, Y.Guo. *Org. Lett.*, **7**, 3877 (2005)
78. S.Piana, I.Devillers, A.Togni, U.Rothlisberger. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 979 (2002)
79. L.Conte, G.P.Gambaretto, M.Napoli, C.Fraccaro, E.Legnaro. *J. Fluorine Chem.*, **70**, 175 (1995)
80. K.Jähnisch, M.Baerns, V.Hessel, W.Ehrfeld, V.Haverkamp, H.Löwe, Ch.Wille, A.Guber. *J. Fluorine Chem.*, **105**, 117 (2000)
81. N.de Mas, A.Günther, M.A.Schmidt, K.F.Jensen. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **42**, 698 (2003)
82. S.T.Purrrington, D.L.Woodard. *J. Org. Chem.*, **56**, 142 (1991)
83. J.P.Alric, B.Marquet, T.Billard, B.R.Langlois. *J. Fluorine Chem.*, **126**, 661 (2005)
84. P.L.Coe, A.M.Stuart, D.J.Moody. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1807 (1998)
85. R.D.Chambers, G.Sandford, J.Trmcic, T.Okazoe. *Org. Process Res. Dev.*, **12**, 339 (2008)

86. Yu.L.Yagupolski. In *Houben-Weyl E10. Organo-Fluorine Compounds. Methods of Organic Chemistry*. (Eds B.Baasner, J.C.Hagemann). Thieme, Stuttgart, 2000. C. 228
87. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *J. Org. Chem.*, **63**, 878 (1998)
88. M.J.Fifolt, R.T.Olczak, R.F.Mundhenke. *J. Org. Chem.*, **50**, 4576 (1985)
89. O.Lerman, Y.Tor, D.Hebel, S.Rozen. *J. Org. Chem.*, **49**, 806 (1984)
90. E.Differding, H.Ofner. *Synlett*, 187 (1991)
91. G.S.Lal. *J. Org. Chem.*, **58**, 2791 (1993)
92. T.Shamma, H.Buchholz, G.K.S.Prakash, G.A.Olah. *Israel J. Chem.*, **39**, 207 (1999)
93. G.W.Bluck, N.B.Carter, S.C.Smith, M.D.Turnbull. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 1873 (2004)
94. J.Zhang, D.D.DesMarteau. *J. Fluorine Chem.*, **111**, 253 (2001)
95. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *Tetrahedron*, **52**, 11341 (1996)
96. R.E.Banks, M.K.Besheesh, E.Tsiliopoulos. *J. Fluorine Chem.*, **78**, 39 (1996)
97. T.Umemoto, G.Tomizawa. *J. Org. Chem.*, **60**, 6563 (1995)
98. T.Umemoto, M.Nagayashi, K.Adachi, G.Tomizawa. *J. Org. Chem.*, **63**, 3379 (1998)
99. R.E.Banks, M.K.Besheesh, S.N.Mohialdin-Khaffaf, I.Sharif. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2069 (1996)
100. R.E.Banks, M.K.Besheesh, S.N.Mohialdin-Khaffaf, I.Sharif. *J. Fluorine Chem.*, **81**, 157 (1997)
101. I.Cabrera, W.K.Appel. *Tetrahedron*, **51**, 10205 (1995)
102. R.E.Banks, M.K.Besheesh. *J. Fluorine Chem.*, **76**, 161 (1996)
103. R.E.Banks, M.K.Besheesh, W.Fraenk, T.M.Klapötke. *J. Fluorine Chem.*, **124**, 229 (2003)
104. R.D.Chambers, J.Hutchinson, M.E.Sparrowhawk, G.Sandford, J.S.Moilliet, J.Thomson. *J. Fluorine Chem.*, **102**, 169 (2000)
105. R.D.Chambers, C.J.Skinner, J.Thomson, J.Hutchinson. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 17 (1995)
106. J.T.Link, B.Sorensen, J.Patel, M.Grynfarb, A.Goos-Nilsson, J.Wang, S.Fung, D.Wilcox, B.Zinker, P.Nguyen, B.Hickman, J.M.Schmidt, S.Swanson, Z.Tian, T.J.Reisch, G.Rotert, J.Du, B.Lane, T.W.von Geldern, P.B.Jacobson. *J. Med. Chem.*, **48**, 5295 (2005)
107. G.Stavber, M.Zupan, S.Stavber. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2671 (2007)
108. G.Lacán, N.Satyamurthy, J.R.Barrio. *J. Org. Chem.*, **60**, 227 (1995)
109. G.Lacán, N.Satyamurthy, J.R.Barrio. *J. Fluorine Chem.*, **74**, 211 (1995)
110. B.B.Azad, R.Ashique, R.Chirakal, G.J.Schrobilgen. *J. Fluorine Chem.*, **129**, 22 (2008)
111. K.Adachi, Y.Ohira, G.Tomizawa, S.Ishihara, S.Oishi. *J. Fluorine Chem.*, **120**, 173 (2003)
112. I.Pravst, M.P.Iskra, M.Jereb, M.Zupan, S.Stavber. *Tetrahedron*, **62**, 4474 (2006)
113. N.Vasdev, R.Chirakal, G.J.Schrobilgen, C.Nahmias. *J. Fluorine Chem.*, **111**, 17 (2001)
114. N.Vasdev, R.Chirakal, R.Ashique, G.J.Schrobilgen, K.Gulenchyn. *J. Fluorine Chem.*, **121**, 9 (2003)
115. R.Chirakal, N.Vasdev, G.J.Schrobilgen, C.Nahmias. *J. Fluorine Chem.*, **99**, 87 (1999)
116. R.Surmont, G.Verniest, F.Colpaert, G.Macdonald, J.W.Thuring, F.Deroose, N.De Kimpe. *J. Org. Chem.*, **74**, 1377 (2009)
117. WO 9824740; *Chem. Abstr.*, **129**, 67597 (1998)
118. G.I.Borodkin, P.A.Zaikin, V.G.Shubin. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2639 (2006)
119. Г.И.Бородин, П.А.Заикин, М.М.Шакиров, В.Г.Шубин. *Журн. орг. химии*, **43**, 1460 (2007)
120. R.E.Banks, M.K.Besheesh, R.W.Gyrski, N.J.Lawrence, A.J.Taylor. *J. Fluorine Chem.*, **96**, 129 (1999)
121. M.R.P.Heravi. *J. Fluorine Chem.*, **129**, 217 (2008)
122. G.Stavber, M.Zupan, M.Jereb, S.Stavber. *Org. Lett.*, **6**, 4973 (2004)
123. Г.И.Бородин, П.А.Заикин, В.Г.Шубин. В кн. 7-я Всероссийская конференция «Химия фтора». Москва, 2006. P-04
124. P.A.Zaikin, G.I.Borodkin, V.G.Shubin. In *The 15th European Symposium on Fluorine Chemistry. Book of Abstracts*. Prague, 2007. C. 273
125. S.Stavber, M.Jereb, M.Zupan. *Synlett*, 1375 (1999)
126. M.A.Tius, J.K.Kawakami, W.A.G.Hill, A.Makriyannis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2085 (1996)
127. S.Stavber, M.Jereb, M.Zupan. *Chem. Commun.*, 1323 (2000)
128. S.Stavber, M.Zupan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 149 (1994)
129. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *J. Fluorine Chem.*, **70**, 7 (1995)
130. S.Stavber, M.Zupan. *Chem. Lett.*, **25**, 1077 (1996)
131. M.Zupan, J.Iskra, S.Stavber. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1655 (1995)
132. Y.Zhang, K.Shibatomi, H.Yamamoto. *Synlett*, 2837 (2005)
133. T.Ueno, H.Toda, M.Yasunami, M.Yoshifuji. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1645 (1996)
134. R.S.Muthyala, R.S.H.Liu. *J. Fluorine Chem.*, **89**, 173 (1998)
135. K.K.Laali, M.Tanaka, F.Forohar, M.Cheng, J.C.Fetzer. *J. Fluorine Chem.*, **91**, 185 (1998)
136. R.D.Chambers, D.Holling, G.Sandford, A.S.Batsanov, J.A.K.Howard. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 661 (2004)
137. R.D.Chambers, D.Holling, G.Sandford, H.Puschmann, J.A.K.Howard. *J. Fluorine Chem.*, **117**, 99 (2002)
138. P.M.O'Neill, R.C.Storr, B.K.Park. *Tetrahedron*, **54**, 4615 (1998)
139. Р.В.Андреев, Г.И.Бородин, В.Г.Шубин. В кн. *Основные тенденции развития химии в начале XXI века (Тез. докл. междунар. конф.)*. Санкт-Петербург, 2009. С. 323
140. D.Holling, G.Sandford, A.S.Batsanov, D.S.Yufit, J.A.K.Howard. *J. Fluorine Chem.*, **126**, 1377 (2005)
141. D.A.Price, K.James, S.Osborne, G.W.Harbbottle. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7371 (2007)
142. Q.Chao, L.Deng, H.Shih, L.M.Leoni, D.Genini, D.A.Carson, H.B.Cottam. *J. Med. Chem.*, **42**, 3860 (1999)
143. W.Ying, D.D.DesMarteau, Y.Gotoh. *Tetrahedron*, **52**, 15 (1996)
144. A.G.de Viedma, V.Martínez-Barrasa, C.Burgos, M.L.Izquierdo, J.Alvarez-Builla. *J. Org. Chem.*, **64**, 1007 (1999)
145. J.Wang, A.I.Scott. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3679 (1994)
146. J.Wang, A.I.Scott. *Tetrahedron*, **50**, 6181 (1994)
147. C.E.Stephens, J.A.Blake. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 1939 (2004)
148. T.F.Campbell, C.E.Stephens. *J. Fluorine Chem.*, **127**, 1591 (2006)
149. R.G.Syvret, W.J.Casteel, G.S.Lal, J.S.Goudar. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 33 (2004)
150. Y.Takeuchi, T.Tarui, N.Shibata. *Org. Lett.*, **2**, 639 (2000)
151. J.Baudoux, A.-F.Salit, D.Cahard, J.-C.Plaquevent. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6573 (2002)
152. T.Fujiwara, B.Yin, M.Jin, K.L.Kirk, Y.Takeuchi. *J. Fluorine Chem.*, **129**, 829 (2008)
153. J.R.Barrio, M.Namavari, M.E.Phelps, N.Satyamurthy. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10408 (1996)
154. J.R.Barrio, M.Namavari, M.E.Phelps, N.Satyamurthy. *J. Org. Chem.*, **61**, 6084 (1996)
155. Пат. 6262254 США; *Chem. Abstr.*, **130**, 81795 (1999)
156. G.S.Lal, W.Pastore, R.Pesaresi. *J. Org. Chem.*, **60**, 7340 (1995)
157. Пат. 2008100993 Япония; *Chem. Abstr.*, **148**, 495680 (2008)
158. J.-Y.Nie, K.L.Kirk. *J. Fluorine Chem.*, **74**, 297 (1995)
159. F.A.Davis, W.Han, C.K.Murphy. *J. Org. Chem.*, **60**, 4730 (1995)
160. E.Dvornikova, M.Bechcicka, K.Kamieniska-Trela, A.Krówczynski. *J. Fluorine Chem.*, **124**, 159 (2003)
161. Y.Hayakawa, M.Singh, N.Shibata, Y.Takeuchi, K.L.Kirk. *J. Fluorine Chem.*, **97**, 161 (1999)
162. H.F.Hodson, D.J.Madge, A.N.Z.Slawin, D.A.Widdowson, D.J.Williams. *Tetrahedron*, **50**, 1899 (1994)
163. A.K.Ghosh, P.Lagisetty, B.Zajc. *J. Org. Chem.*, **72**, 8222 (2007)
164. A.M.Stuart, P.L.Coe, D.J.Moody. *J. Fluorine Chem.*, **88**, 179 (1998)
165. A.P.Lothian, C.A.Ramsden. *Synlett*, 753 (1993)
166. V.V.Bardin, H.J.Frohn. *J. Fluorine Chem.*, **90**, 93 (1998)

167. M.Namavari, N.Satyamurthy, J.R.Barrio. *J. Fluorine Chem.*, **74**, 113 (1995)
168. K.L.Hull, W.Q.Anani, M.S.Sanford. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7134 (2006)
169. R.Taylor. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 359 (2004)
170. O.V. Boltalina. *J. Fluorine Chem.*, **101**, 273 (2000)
171. O.V. Boltalina, L.N.Sidorov, V.F.Bagryantsev, V.A.Seredenko, A.S.Zapol'skii, J.M.Street, R.Taylor. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2275 (1996)
172. Л.Н.Сидоров, О.В.Болтали́на. *Успехи химии*, **71**, 611 (2002)
173. Р.Тэйлор. *Изв. АН. Сер. хим.*, 852 (1998)
174. О.В.Болтали́на, Н.А.Галева. *Успехи химии*, **69**, 661 (2000)
175. R.Taylor. *Chem. – Eur. J.*, **7**, 4075 (2001)
176. А.Ю.Луконин, В.Ю.Марков, О.В.Болтали́на. *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия*, **42**, 3 (2001)
177. R.Taylor, G.J.Langley, J.H.Holloway, E.G.Hope, A.K.Brisdon, H.W.Kroto, D.R.M.Walton. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 181 (1995)
178. O.V.Boltalina, A.Yu.Lukonin, J.M.Street, R.Taylor. *Chem. Commun.*, 1601 (2000)
179. O.V.Boltalina, A.D.Darwish, J.M.Street, R.Taylor, X.-W.Wei. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 251 (2002)
180. J.P.B.Sandall, P.W.Fowler. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1061 (2003)
181. I.S.Neretin, K.A.Lyssenkov, M.Yu.Antipin, Yu.L.Slovokhotov, O.V.Boltalina, P.A.Troshin, A.Yu.Lukonin, L.N.Sidorov, R.Taylor. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3273 (2000)
182. N.S.Chilingarov, A.V.Nikitin, J.V.Rau, I.V.Golyshevsky, A.V.Kepman, F.M.Spiridonov, L.N.Sidorov. *J. Fluorine Chem.*, **113**, 219 (2002)
183. A.V.Kepman, V.F.Sukhovikhov, A.Tressaud, C.Labrugere, E.Durand, N.S.Chilingarov, L.N.Sidorov. *J. Fluorine Chem.*, **127**, 832 (2006)
184. O.V.Boltalina, A.Ya.Borschevskii, L.M.Sidorov, J.M.Street, R.Taylor. *Chem. Commun.*, 529 (1996)
185. O.V.Boltalina, V.Yu.Markov, R.Taylor, M.P.Waugh. *Chem. Commun.*, 2549 (1996)
186. J.H.Holloway, E.G.Hope, R.Taylor, G.J.Langley, A.G.Avent, T.J.Dennis, J.P.Hare, H.W.Kroto, D.R.M.Walton. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 966 (1991)
187. R.Taylor, A.K.Abdul-Sada, O.V.Boltalina, J.M.Street. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1013 (2000)
188. O.V.Boltalina, T.V.Avakyan, V.Yu.Markov, T.S.J.Dennis, A.K.Abdul-Sada, R.Taylor. *J. Phys. Chem. B*, **103**, 8189 (1999)

THE SELECTIVITY PROBLEM IN ELECTROPHILIC FLUORINATION OF AROMATIC COMPOUNDS

G.I.Borodkin, V.G.Shubin

N.N.Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Prosp. Akad. Lavrentieva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)330–9752

Data on electrophilic fluorination of aromatic, heteroaromatic and organoelement compounds are generalized and analyzed. The attention is focused on the factors determining the selectivity of fluorine atom substitution for hydrogen in the aromatic ring.

Bibliography — 188 references.

Received 16th July 2009