

Н. Н. Гибадуллина (к.х.н., м.н.с.), В. А. Докичев (д.х.н., проф., зав.лаб.)

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ФТОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОУКСУСНОГО ЭФИРА С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
лаборатория биоорганической химии и катализа
450054, г. Уфа, пр. Октября, 69; e-mail: hetcom@anrb.ru

N. N. Gibadullina, V. A. Dokichev

ON THE INTERACTION OF FLUORINATED DERIVATIVES OF ACETOACETIC ETHER WITH FORMALDEHYDE AND PRIMARY AMINES

Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
69, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: hetcom@anrb.ru

Изучена реакция конденсации ди- и трифторметилированных производных ацетоуксусного эфира с формальдегидом и первичными аминами. Синтезированы новые дифторметилзамещенные производные 1,2,3,4-тетрагидропиридина и деацилированные гексагидропиримидины. Показано, что при использовании этил 3-оксо-4,4,4-трифтор-3-бутаноата реакция протекает с образованием 3,5-диэтоксикарбонил-2,6-дигидрокси-2,6-ди(трифторметил)тетрагидропирана и производных пиперидина, которые являются интермедиатами в синтезе 1,2,3,4-тетрагидропиридинов.

Ключевые слова: гексагидропиримидины; первичные амины; пиперидины; 1,2,3,4-тетрагидропиридины; формальдегид; этил 3-оксо-4,4-дифтор-3-бутаноат; этил 3-оксо-4,4,4-трифтор-3-бутаноат.

Работа выполнена в рамках Государственного задания УФИХ УФИЦ РАН по теме «Синтез биологически активных веществ на основе природных соединений. Создание экологически чистых материалов и технологий» №122031400260-7.

Фторсодержащие органические соединения нашли широкое применение в агрохимической, фармацевтической и биомедицинской областях благодаря таким уникальным свойствам фтора, как высокая электроотрицательность, малый атомный радиус, липофильность и электростатическое взаимодействие^{1–4}. Введение атома фтора или фторированных групп в молекулу органического соединения часто приводит к значительному

The condensation reaction of di- and trifluoromethylated derivatives of acetoacetic ester with formaldehyde and primary amines has been studied. New difluoromethyl-substituted derivatives of 1,2,3,4-tetrahydropyridine and deacylated hexahydropyrimidines have been synthesized. It has been shown that when ethyl 3-oxo-4,4,4-trifluoro-3-butanoate is used, the reaction proceeds with the formation of 3,5-diethoxycarbonyl-2,6-dihydroxy-2,6-di(trifluoromethyl)tetrahydropyran and piperidine derivatives, which are intermediates in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyridines.

Key words: ethyl 3-oxo-4,4-difluoro-3-butanoate; ethyl 3-oxo-4,4,4-trifluoro-3-butanoate; formaldehyde; hexahydropyrimidines; piperidines; primary amines; 1,2,3,4-tetrahydropyridines.

The work was carried out within the framework of the State Assignment of the UFIC UFRC RAS on the topic «Synthesis of biologically active substances based on natural compounds. Creation of environmentally friendly materials and technologies» No.122031400260-7.

изменению его физических и химических свойств и повышению биологической активности^{5–8}.

Ранее было исследовано взаимодействие СН-кислот (ацетоуксусного эфира, ацетилацетона) с формальдегидом и различными первичными аминами или аминокислотами по реакции типа Манниха, в результате которого наблюдалось селективное образование производных гексагидропиримидина или 1,2,3,4-тетрагидропиридина^{9–12}.

В настоящей работе с целью исследования влияния атома фтора в составе СН-кислоты на

Дата поступления 17.09.22

протекание конденсации в условиях реакции Манниха нами изучена реакция фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с формальдегидом и гидрохлоридами первичных аминов. В качестве СН-кислоты использовали ди- и трифторметилированные производные ацетоуксусного эфира - этил 3-оксо-4,4-дифтор-3-бутаноат (**1a**) и этил 3-оксо-4,4,4-трифтор-3-бутаноат (**1b**). Реакцию проводили в среде ацетатного буфера (pH 5.9) при комнатной температуре в мольном соотношении **1** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1. Взаимодействие этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата (**1a**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридом метиламина (**2a**) дает смесь 1,2,3,4-тетрагидропиридина **3a** и гексагидропиримидина **4a** с выходами 42 и 11 % (схема 1). Аналогично протекают реакции с изопропиламином (**2b**), *n*-бутиламином (**2c**) и бензиламином (**2d**), при этом выходы соответствующих 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **3b-d** составляют 25, 38 и 26 %. Во всех случаях также наблюдается образование гексагидропиримидинов **4b-d** с выходами 19, 12 и 10 %.

Отметим, что при реакции нефторированного ацетоуксусного эфира с формальдегидом и первичными аминами селективно образуются гексагидропиримидины ¹⁰.

Взаимодействие этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**1b**) с водным раствором формальдегида и гидрохлоридами первичных аминов (метиламин, бензиламин) идет по несколько иному пути (схема 2). Так, реакцией кетозфира **1b** с формальдегидом и гидрохлоридом метиламина (**2a**) в среде ацетатного буфера (pH 5.9) в мольном соотношении **1b** : CH₂O : амин = 2 : 2 : 1 получены тетрагидропиран **5** с выходом 40% и гексагидропиримидин **4a**, не содержащий трифторацетильной группы, с выходом 18% (табл. 1). Гидрохлорид бензиламина (**2d**) вступает в указанную реакцию с образованием трех продуктов: тетрагидропирана

5 (49%), гексагидропиримидина **4d** (24%) и пиперидина **6a** (12%), который является интермедиатом в синтезе 1,2,3,4-тетрагидропиридинов ¹³. Для CF₃-содержащих 1,3-дикарбонильных соединений характерно образование продуктов типа **6**, дегидратация которых происходит только в безводных условиях в присутствии сильных кислот ^{14,15}.

Таблица 1

**Выходы продуктов реакции
этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата **1b**
с формальдегидом и аминами **2a,d,e****

№	R	Выход, %		
1	Me	5 (40)	-	4a (18)
2	Bn	5 (49)	6a (12)	4d (24)
3	CH ₂ CO ₂ Et	5 (47)	6b (22)	4e (13)
4*	CH ₂ CO ₂ Et	5 (32)	6b (30)	-

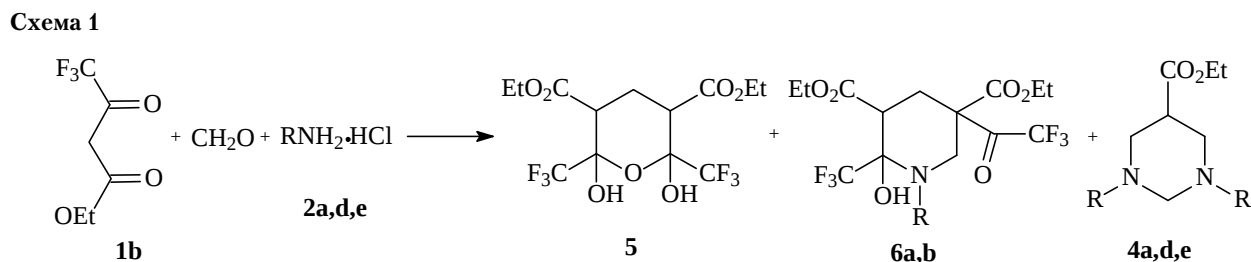
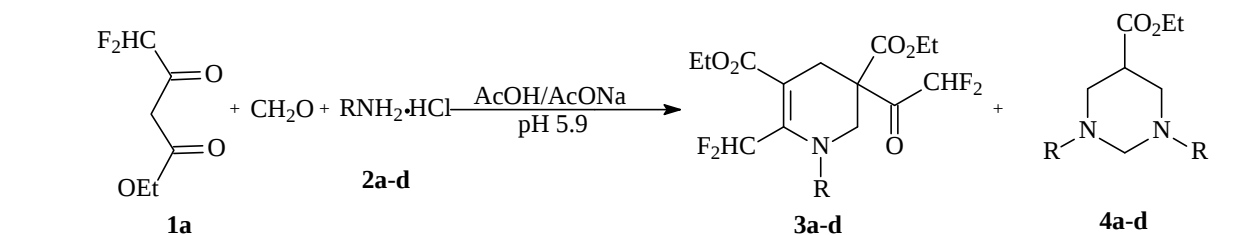
* Условия реакции: ДМФА, N(Et)₃, 20–25 °С

При использовании в реакции гидрохлорида этилового эфира глицина **2e** выделены тетрагидропиран **5** (47%) пиперидин **6b** (22%) и гексагидропиримидин **4e** (13%). Проведение реакции в ДМФА в присутствии триэтиламина позволяет получить пиперидин **6b** с выходом 30%.

Таким образом, в результате реакции этил 3-оксо-4,4-дифторбутаноата с формальдегидом и первичными аминами в среде ацетатного буфера (pH=5.9) происходит образование наряду с гексагидропиримидинами 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридинов с выходами до 42%. В то же время, этил 3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата с формальдегидом и аминами приводит к преимущественному образованию гексафторзамещенных тетрагидропиранов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N и ¹⁹F зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (500



МГц для ядер ^1H , 125 МГц для ядер ^{13}C , 50 МГц для ядер ^{15}N , и 470.59 МГц для ядер ^{19}F в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на жидкостном хромато-масс-спектрометре LC-MS-2010EV Shimadzu (химическая ионизация). Температуры плавления определены на микростолике Boetius. Элементный анализ соединений проведен на CHNS-анализаторе EuroEA-3000 (HEKAtech GmbH). ТСХ анализ проведен на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А ООО «ИМИД». Препаративное разделение осуществлено с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel Kieselgel 60 (70–230 mesh). В работе использовали коммерчески доступные амины и кетоэфиры фирмы Aldrich и Acros.

Общая методика. К раствору гидрохлорида амина **2a-e** (1.5 ммоль) в 0.5 мл ацетатного буфера (рН 5.9) при перемешивании прибавили СН-кислоту **1a,b** (3 ммоль), 0.27 г (3 ммоль) 33% водного раствора формальдегида и перемешивали 24 ч при комнатной температуре (20–25 °С). Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – дихлорметан с увеличивающимся содержанием EtOAc от 0 до 30 % или гексан с увеличивающимся содержанием EtOAc от 0 до 30 %).

Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (3a). Выход 0.23 г (42%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, J 7.1, CH_2CH_3); 1.27 (3H, т, J 7.1, CH_2CH_3); 2.81 (1H, д, J 17.3, H-4); 3.09 (1H, д, J 16.8, H-4); 3.14 (3H, с, CH_3); 3.51 (1H, д, J 12.9, H-2); 3.63 (1H, д, J 13.0, H-2); 4.15 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 4.22 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 5.95 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 53.1, CHF_2); 7.76 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 53.1, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.82, 14.22 (CH_2CH_3); 28.45 (C-4); 40.47 (т, J 6.29, CH_3); 53.60 (C-2); 54.13 (C-3); 60.41, 62.61 (CH_2CH_3); 98.57 (т, J 6.29, C-5); 109.31 (т, J 255.29, CHF_2); 109.71 (т, J 241.46, CHF_2); 146.53 (т, J 20.12, C-6); 166.45, 168.20 (CO_2); 193.01 (т, J 25.15, C=O). Найдено, %: C 48.92; H 5.13; N 3.83. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 48.78; H 5.19; N 3.79. Масс-спектр (ХИ), m/z 370 [$\text{M}+\text{H}$].

Диэтил 3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1-изопропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (3b). Выход 0.15 г (25%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.12 (3H, д, J 6.5, CHCH_3); 1.20 (3H, д, J 6.5, CHCH_3); 1.26 (3H, т, J 7.1, CH_2CH_3); 1.28 (3H, т, J 7.1, CH_2CH_3); 2.89 (2H, уш.с, H-4); 3.45 (1H, д, J 13.1, H-2); 3.53 (1H, д, J 13.1, H-2); 4.16 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 4.18 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 4.38–4.45 (1H, м, CHN); 5.97 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 53.1, CHF_2); 7.79 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 53.1,

CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.78, 14.27 (CH_2CH_3); 20.06, 20.08 (CHCH_3); 28.87 (C-4); 43.46 (C-2); 50.56 (т, J 6.29, CHN), 53.86 (C-3); 60.38, 62.52 (CH_2CH_3); 98.23 (т, J 6.29, C-5); 109.13 (т, J 252.78, CHF_2); 110.25 (т, J 241.46, CHF_2); 146.68 (т, J 20.12, C-6); 166.82, 168.37 (CO_2); 193.69 (т, J 25.15, C=O). Найдено, %: C 51.76; H 5.83; N 3.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 51.38; H 5.83; N 3.52. Масс-спектр (ХИ), m/z 398 [$\text{M}+\text{H}$].

Диэтил 1-бутил-3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (3c). Выход 0.23 (38%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.91 (3H, т, J 7.3, CH_3); 1.24 (3H, т, J 7.1, CH_2CH_3); 1.25 (3H, т, J 7.1, CH_2CH_3); 1.28–1.31 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.54–1.60 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.87 (1H, д, J 17.3, H-4); 3.01 (1H, д, J 17.3, H-4); 3.31 (1H, м, CH_2N); 3.47 (1H, м, CH_2N); 3.50 (1H, д, J 13.0, H-2); 3.62 (1H, д, J 13.0, H-2); 4.15 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 4.23 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 5.99 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 53.1, CHF_2); 7.79 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 53.0, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.78, 14.03, 14.29 (CH_2CH_3); 19.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 28.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 30.29 (C-4); 50.84 (C-2); 52.78 (т, J 6.29, CH_2N), 54.00 (C-3); 60.38, 62.62 (CH_2CH_3); 97.89 (т, J 6.29, C-5); 109.25 (т, J 252.78, CHF_2); 109.94 (т, J 240.20, CHF_2); 146.59 (т, J 20.12, C-6); 166.65, 168.35 (CO_2); 193.33 (т, J 23.89, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): -125.67 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$ 312.8, $J_{\text{F-H}}$ 53.1, CHF_2^{A}); -124.75 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$ 312.9, $J_{\text{F-H}}$ 53.1, CHF_2^{B}); -119.39 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$ 316.4, $J_{\text{F-H}}$ 53.0, CHF_2^{A}); -118.53 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$ 317.8, $J_{\text{F-H}}$ 53.0, CHF_2^{B}). Найдено, %: C 52.93; H 6.12; N 3.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 52.55; H 6.13; N 3.40. Масс-спектр (ХИ), m/z 412 [$\text{M}+\text{H}$].

Диэтил 1-бензил-3-(дифторацетил)-6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (3d). Выход 0.17 г (26%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, J = 7.1, CH_2CH_3); 1.29 (3H, т, J 7.1, CH_2CH_3); 2.87 (1H, д, J 17.5, H-4); 3.08 (1H, д, J 17.5, H-4); 3.33 (1H, д, J 13.2, H-2); 3.49 (1H, д, J 13.2, H-2); 4.11 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 4.20 (2H, к, J 7.1, CH_2CH_3); 4.60 (1H, д, J 15.7, CH_2Ph); 4.69 (1H, д, J 15.7, CH_2Ph); 5.67 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 53.1, CHF_2); 7.28 (2H, д, J 7.2, $\text{CH}(\text{Ar})$), 7.31 (1H, д, J 7.2, $\text{CH}(\text{Ar})$), 7.38 (2H, т, J 7.2, $\text{CH}(\text{Ar})$); 7.95 (1H, т, $J_{\text{H-F}}$ 52.9, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (J , Гц): 13.74, 14.26 (CH_2CH_3); 28.62 (C-4); 49.96 (C-2); 53.81 (C-3); 55.94 (т, J 6.29, CH_2Ph), 60.57, 62.56 (CH_2CH_3); 99.47 (т, J 6.29, C-5); 109.16 (т, J 254.04, CHF_2); 109.99 (т, J = 241.46, CHF_2); 127.88, 128.05, 128.72, ($\text{CH}(\text{Ar})$), 136.37, (C(Ar)), 146.26 (т, J 20.12, C-6); 166.54, 168.14 (CO_2); 193.35 (т, J 23.89, C=O). Спектр ^{15}N , δ , м.д. 78.78. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц): -125.88 (1F, дд, $J_{\text{F-F}}$ 311.2, $J_{\text{F-H}}$ 53.2, CHF_2^{A});

-124.59 (1F, дд, $^2J_{F-F}$ 311.2, $^2J_{F-H}$ 52.9, CHF₂B); -117.72 (2F, д, J_{F-H} 52.3, CHF₂). Найдено, %: С 56.87; Н 5.19; N 3.16. C₂₁H₂₃F₄NO₅. Вычислено, %: С 56.63; Н 5.20; N 3.14. Масс-спектр (ХИ), m/z 446 [M+H].

Этил 1,3-диметилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (4а). Выход 0.05 г (18%), желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными ¹⁶.

Этил 1,3-диизопропилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (4б). Выход 0.06 г (19%), желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными ¹⁶.

Этил 1,3-дибутилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (4с). Выход 0.04 г (12%), желтое масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными ¹⁶.

Этил 1,3-добензилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (4д). Выход 0.11 г (24%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.29 (3H, т, J 7.1, CH₂CH₃); 2.63 (1H, т, J 10.6, CH); 3.02 (2H, м, NCH₂N); 3.25 (4H, д, J 10.7, CH₂N); 3.64 (2H, д, J 13.0, CH₂Ph); 3.72 (2H, д, J 13.0, CH₂Ph); 4.09 (2H, к, J 7.1, CH₂CH₃); 7.21-7.25 (10H, м, CH(Ar)). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. (CH₂CH₃); 37.64 (CH); 52.57 (CH₂N); 58.23 (CH₂Ph), 60.83 (CH₂CH₃); 72.80 (NCH₂N); 127.59 (p-CH(Ar), 128.27 (o-CH(Ar), 129.20 (m-CH(Ar), (CH(Ar)), 135.71 (C(Ar)), 171.97 (CO₂). Найдено, %: С 74.37; Н 7.73; N 8.26. C₁₈H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: С 74.52; Н 7.74; N 8.28.

Этил-1,3-бис(2-этокси-2-оксоэтил)гексагидропиримидин-5-карбоксилат (4е). Выход 0.06 г (13%), прозрачное масло. Физико-химические характеристики совпали с литературными данными ¹⁷.

3,5-Диэтоксикарбонил-2,6-дигидрокси-2,6-ди(трифторметил)-тетрагидропиран (5). Выход 0.26 г (49%), белые кристаллы, $t_{пл}$ 103–104 °С. Фи-

зико-химические характеристики совпали с литературными данными ¹⁸.

Диэтил 3-(трифторацетил)-6-(гидрокси)-6-(трифторметил)-1-(бензил)-пиримидин-3,5-дикарбоксилат (6а). Выход 0.08 г (12%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.15 (3H, т, J 7.0, CH₂CH₃); 1.29 (3H, т, J 7.0, CH₂CH₃); 2.91 (1H, д, J 17.9, H-4); 3.01 (1H, д, J 17.9, H-4); 3.37 (1H, д, J 13.4, H-2); 3.44 (1H, д, J 13.4, H-2); 4.13-4.18 (2H, м, CH₂Ph); 4.23 (2H, к, J 7.1, CH₂CH₃); 4.25 (2H, к, J 7.1, CH₂CH₃); 7.21-7.39 (5H, м, CH(Ar)). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. (J, Гц): 13.67, 13.80 (CH₂CH₃); 29.89 (C-4); 35.05 (C-5), 49.97 (C-2); 53.42 (C-3); 55.68 (CH₂Ph), 61.58, 63.01 (CH₂CH₃); 108.01 (C-6); 117.99 (к, J 291.46, CF₃); 119.16 (к, J 294.1, CF₃); 127.83, 128.03, 128.59, (CH(Ar)), 136.13, (C(Ar)), 167.10, 167.56 (CO₂); 186.27 (к, J 33.7, C=O). Найдено, %: С 50.57; Н 4.69; N 2.76. C₂₁H₂₃F₆NO₆. Вычислено, %: С 50.51; Н 4.64; N 2.80. Масс-спектр (ХИ), m/z 500 [M+H].

Диэтил 3-(трифторацетил)-6-(гидрокси)-6-(трифторметил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-пиримидин-3,5-дикарбоксилат (6б). Выход 0.2 г (30%), прозрачное масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.21-1.35 (9H, м, CH₂CH₃); 1.59 (1H, уш.с, H-5); 2.68 (1H, д, J 17.3, H-4); 2.76 (1H, д, J 17.2, H-4); 3.65 (1H, д, J 12.8, H-2); 3.71 (1H, д, J 18.9, CH₂CO₂Et); 3.87 (1H, д, J 12.7, H-2); 3.98 (1H, д, J 18.9, CH₂CO₂Et); 4.12-4.28 (6H, м, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. (J, Гц): 13.80, 13.99, 14.13 (CH₂CH₃); 26.90 (C-4); 45.09 (C-5); 52.34 (C-2); 52.75 (CH₂CO₂Et); 54.80 (C-3); 61.15, 62.30, 62.77 (CH₂CH₃); 96.62 (C-6); 116.56 (к, J 292.8, CF₃); 119.31 (к, J 293.9, CF₃); 166.86, 168.21, 170.42 (CO₂); 185.80 (к, J = 33.93, COCF₃). Найдено, %: С 43.59; Н 4.72; N 2.89. C₁₈H₂₃F₆NO₈. Вычислено, %: С 43.64; Н 4.68; N 2.83. Масс-спектр (ХИ), m/z 496 [M+H].

Литература

1. Wang J., Sanchez-Rosello M., Luis Acen J., del Pozo C., Sorochinsky A. E., Fustero S., Soloshonok V. A., Liu H. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011) // *Chem. Rev.* – 2014. – V.114. – Pp.2432–2506.
2. Khavasi H. R., Rahimi N. Fluorine-substituted ligands induce structural diversity of coordination compounds // *Chemistry Select.* – 2017. – V.2, №34. – Pp.11314–11321.
3. Al-Otaibi F. A., Bakhotmah D. A. Synthetic of some new fluorine compounds bearing 1,2,4-triazine moieties and the related hetero-polycyclic nitrogen systems as pharmacological probes-Overview // *International Journal of Organic Chemistry.* – 2020. – V.10. – Pp.17–38.
4. Colmenero F., Lunelli B. Fluorine-substituted cyclobutenes in the solid state: crystal structures, vibrational spectra and mechanical and thermodynamic properties // *J. Phys. Chem. Solids.* – 2022. – V.160. – No.110337.

References

1. Wang J., Sanchez-Rosello M., Luis Acen J., del Pozo C., Sorochinsky A. E., Fustero S., Soloshonok V. A., Liu H. [Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011)]. *Chem. Rev.*, 2014, vol.114, pp.2432–2506.
2. Khavasi H. R., Rahimi N. [Fluorine-substituted ligands induce structural diversity of coordination compounds]. *Chemistry Select*, 2017, vol.2, no.34, pp.11314–11321.
3. Al-Otaibi F. A., Bakhotmah D. A. [Synthetic of some new fluorine compounds bearing 1,2,4-triazine moieties and the related hetero-polycyclic nitrogen systems as pharmacological probes-Overview]. *International Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol.10, pp.17–38.
4. Colmenero F., Lunelli B. [Fluorine-substituted cyclobutenes in the solid state: crystal structures, vibrational spectra and mechanical and thermodynamic properties]. *J. Phys. Chem. Solids*, 2022, vol.160, no. 110337.

5. Yang X., Guan A. Application of fluorine-containing non-steroidal anti-androgen compounds in treating prostate cancer // *J. Fluor. Chem.* – 2014. – V.161. – Pp.1-10.
6. Makki M.S.T., Abdel-Rahman R.M., Alshammari N.A.H. Synthesis of novel fluorine compounds substituted-4-thiazolidinones derived from rhodanine drug as highly bioactive probes // *Curr. Org. Synth.* – 2019. – V.16, №3. – Pp.413-422.
7. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Vakhitov V.A., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Lobov A.N., Ugrak B.I., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. Synthesis and cytotoxic activities of difluoroacetyl-substituted hexahydropyrimidine derivatives // *J. Fluor. Chem.* – 2018. – V.211. – Pp.94-99.
8. Al-Harthy T., Zoghaib W., Abdel-Jalil R. Importance of fluorine in benzazole compounds // *Molecules.* – 2020. – V.25. – No.4677.
9. Гибадуллина Н.Н., Латыпова Д.Р., Нугуманов Т.Р., Спирихин Л.В., Докичев В.А. Synthesis of polyfunctionalized 1,1'-(α,ω -alkanediyl)bis(1,2,3,4-tetrahydropyridines) // *ХГС.* – 2017. – Т.53, №10. – С.1098-1102.
10. Латыпова Д.Р. Реакция Манниха в синтезе гексагидропиримидинов и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов // *Баш. хим. ж.* – 2018. – Т.25, №2. – С.10-23.
11. Ишмияров Э.Р., Рахимова Н.Т., Латыпова Д.Р., Спирихин Л.В., Абдуллин М.И., Докичев В.А. Однореакторный синтез полизамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидинов // *ЖОрХ.* – 2015. – Т.51, №12. – С.1803-1806.
12. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. Synthesis and *in vitro* cytotoxicity evaluation of some N-substituted α -amino acid derivatives containing a hexahydropyrimidine moiety // *Med. Chem. Res.* – 2017. – V.26. – Pp.900-908.
13. Yu D.-F., Wang Y., Xu P.-F. Organocatalytic enantioselective multicomponent cascade reaction: facile access to tetrahydropyridines with C3 all-carbon quaternary stereocenters // *Tetrahedron.* – 2011. – V.67. – Pp.3273-3277.
14. Бургарт Я.В., Кузюева О.Г., Прядеина М.В., Каппе С.О., Салоутин В.И. Фторсодержащие 1,3-дикарбонильные соединения в синтезе производных пиримидина // *ЖОрХ.* – 2001. – Т.37. – С.915-926.
15. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. A new synthesis of 4- or/and 6-CF₃-containing hexahydro- and 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones // *J. Fluor. Chem.* – 2016. – V.182. – Pp.28-33.
16. Perillo I.A., Garcia M.B., Bisceglia J.A., Orelli L.R. N-arylhexahydropyrimidines. Part 1. Synthesis and ¹H NMR characterization of 1,3-di and 1,2,3-trisubstituted derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 2002. – V.39. – Pp.655-661.
17. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural α -aminoacids // *Arkivoc.* – 2017. – V.IV. – Pp. 222-235.
18. Dey A.S., Jowlib M.M. Synthesis and properties of fluorine-containing heterocyclic compounds. 111. Substituted tetrahydropyrans // *J. Org. Chem.* – 1965. – V.30. – Pp.3237-3239.
5. Yang X., Guan A. [Application of fluorine-containing non-steroidal anti-androgen compounds in treating prostate cancer]. *J. Fluor. Chem.*, 2014, vol.161, pp.1-10.
6. Makki M.S.T., Abdel-Rahman R.M., Alshammari N.A.H. [Synthesis of novel fluorine compounds substituted-4-thiazolidinones derived from rhodanine drug as highly bioactive probes]. *Curr. Org. Synth.*, 2019, vol.16, no.3, pp.413-422.
7. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Vakhitov V.A., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Lobov A.N., Ugrak B.I., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. [Synthesis and cytotoxic activities of difluoroacetyl-substituted hexahydropyrimidine derivatives]. *J. Fluor. Chem.*, 2018, vol.211, pp. 94-99.
8. Al-Harthy T., Zoghaib W., Abdel-Jalil R. [Importance of fluorine in benzazole compounds]. *Molecules*, 2020, vol.25, no.4677.
9. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Nugumanov T.R., Spirikhin L.V., Dokichev V.A. [Synthesis of polyfunctionalized 1,1'-(α,ω -alkanediyl)bis(1,2,3,4-tetrahydropyridines)]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2017, vol.53, no.10, pp.1098-1102.
10. Latypova D.R. *Reaktsiya Mannikha v sinteze geksagidropirimidinov i 3,7-diazabitsiklo[3.3.1]nonanov* [Mannich-type reaction for synthesis of hexahydropyrimidines and 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2018, vol.25, no.2, pp.10-23.
11. Ishmiyarov E.R., Latypova D.R., Spirikhin L.V., Abdullin M.I., Dokichev V.A., Rakhimova N.T. [One-pot synthesis of polysubstituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol.51, no.12, pp.1770-1773.
12. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. [Synthesis and *in vitro* cytotoxicity evaluation of some N-substituted α -amino acid derivatives containing a hexahydropyrimidine moiety]. *Med. Chem. Res.*, 2017, vol.26, pp. 900-908.
13. Yu D.-F., Wang Y., Xu P.-F. [Organocatalytic enantioselective multicomponent cascade reaction: facile access to tetrahydropyridines with C3 all-carbon quaternary stereocenters]. *Tetrahedron*, 2011, vol.67, pp.3273-3277.
14. Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Pryadeina M.V., Kappe C.O., Saloutin V.I. [Fluorocontaining 1,3-dicarbonyl compounds in the synthesis of pyrimidine derivatives]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2001, vol.37, pp.869-880.
15. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. [A new synthesis of 4- or/and 6-CF₃-containing hexahydro- and 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones]. *J. Fluor. Chem.*, 2016, vol.182, pp.28-33.
16. Perillo I.A., Garcia M.B., Bisceglia J.A., Orelli L.R. [N-arylhexahydropyrimidines. Part 1. Synthesis and ¹H NMR characterization of 1,3-di and 1,2,3-trisubstituted derivatives]. *J. Heterocycl. Chem.*, 2002, vol.39, pp.655-661.
17. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. [Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural α -aminoacids]. *Arkivoc*, 2017, vol.iv, pp. 222-235.
18. Dey A.S., Jowlib M.M. [Synthesis and properties of fluorine-containing heterocyclic compounds. 111. Substituted tetrahydropyrans]. *J. Org. Chem.*, 1965, vol.30, pp. 3237-3239.