

V. Ya. Sosnovskikh¹, G.-V. Rosenthaler²

¹*Institute of Natural Sciences and Mathematics,
Ural Federal University, 51 Lenina Str.,
Ekaterinburg 620000, Russia;*

²*Jacobs University, Bremen 28759, Germany
E-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru*

Nucleophilic conjugate trifluoromethylation of chromones and activated alkenes under the action of Ruppert's reagent

This review summarizes data on the reactions of chromones and activated alkenes with trimethyl(trifluoromethyl)silane (Ruppert's reagent), which occurs as a nucleophilic 1,4-trifluoromethylation with high regioselectivity and good yields. The most important chemical properties of the formed products are also considered.

Key words: chromones; activated alkenes; nucleophilic 1,4-trifluoromethylation; trimethyl(trifluoromethyl)silane.

Received: 28.02.2017; accepted: 03.03.2017; published: 14.04.2017.

В. Я. Сосновских¹, Г.-В. Рошенталер²

¹*Институт естественных наук и математики
Уральского федерального университета, Екатеринбург
620000, пр. Ленина, 51, Россия;*

²*Университет Якобса, Бремен 28759, Германия
E-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru*

Нуклеофильное сопряженное трифторметилирование хромонов и активированных алкенов под действием реагента Рупперта

В обзоре обобщены данные по реакциям хромонов и активированных алкенов с триметил(трифторметил)силаном (реагент Рупперта), которые протекают как нуклеофильное 1,4-трифторметилирование с высокой региоселективностью и хорошими выходами. Важнейшие химические свойства образующихся при этом продуктов также рассмотрены.

Ключевые слова: хромоны, активированные алкены, нуклеофильное 1,4-трифторметилирование, триметил(трифторметил)силан.

Поступило: 28.02.2017; принято: 03.03.2017; опубликовано: 14.04.2017.

© Sosnovskikh V. Ya., Rosenthaler G.-V., 2017

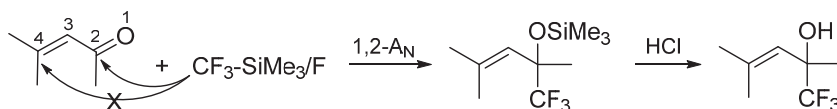
The nucleophilic trifluoromethylation of organic compounds is complicated by the instability of free trifluoromethyl anion, which easily breaks down into the fluoride anion and difluorocarbene [1]. The use of trimethyl(trifluoromethyl)silane (Ruppert's reagent) in the presence of fluoride anion as an initiator allows to avoid this unwanted reaction and to realize the direct introduction of the CF_3 group to organic substrates. It is well known that the Ruppert's reagent interacts easily with both saturated and α , β -unsaturated carbonyl compounds via 1,2-nucleophilic addition with formation of the corresponding trifluoromethyl carbinols [2–4]. It is important to note that in the case of α , β -unsaturated ketones, the formation of products of nucleophilic 1,4-trifluoromethylation (Michael addition) was not observed (Scheme 1).

The first example of the conjugate trifluoromethylation of α , β -enone system was discovered by us on the example of the reaction $\text{R}^{\text{F}}\text{SiMe}_3$ ($\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5$) with 2-trifluoromethylchromones **1** [5, 6]. Moni-

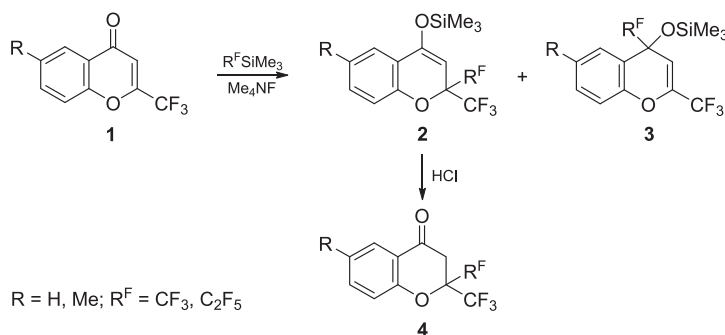
toring using ^{19}F NMR spectroscopy showed that chromones **1** in the presence of the nucleophilic initiator Me_4NF (THF, 0°C , 4 h) almost quantitatively and with high regioselectivity react with CF_3SiMe_3 towards the way of 1,4-addition, giving trimethylsilyl ethers **2** (the content in the reaction mixture of 1,2-addition products **3** does not exceed 5–10%). When processing of the reaction mixture with diluted HCl only the products of 1,4-addition **2** are subjected to hydrolysis to give 2-trifluoromethyl-2-perfluoroalkylchroman-4-ones **4**. As expected, when increasing of the length of the R^{F} group to C_2F_5 the regioselectivity of the reaction is reduced to 80–85% (Scheme 2).

The optimal conditions of 1,4-trifluoromethylation (Me_4NF , THF, 0°C , 24 h) were used by us for the preparative synthesis of chromanones **4a–f**, the yields of which ranged 50–86% (Scheme 3) [6].

Currently, this reaction represents the shortest and most effective way of synthesis of partially fluorinated analogues of natural chromanones, chromanes and chromenes



Scheme 1



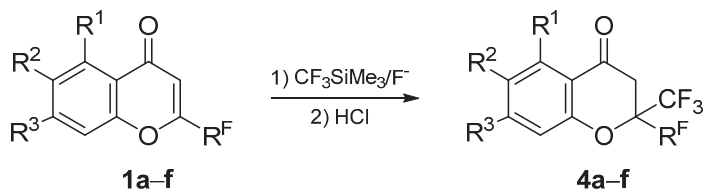
Scheme 2

with *gem*-dimethyl group at the atom C(2). Thus, 4-oxo-2,2-bis(trifluoromethyl)chroman-6-carbaldehyde **5a**, an analogue of natural lactarochromal, metabolite of *Lactarius deliciosus* mushrooms [7], in which both methyl groups are replaced by CF₃ groups, was synthesized by oxidation of 6-Me group of chromanone **4b** by the mixture of CuSO₄ and K₂S₂O₈ in acetonitrile with the yield 17 % [8]. In addition to hexafluorolactarochromal **5a** was obtained and the corresponding acid **5b** (yield 35 %), which is also a fluorinated analogue of the

natural acid, isolated from *Chrysothamnus viscidiflorus* [9] (Scheme 4).

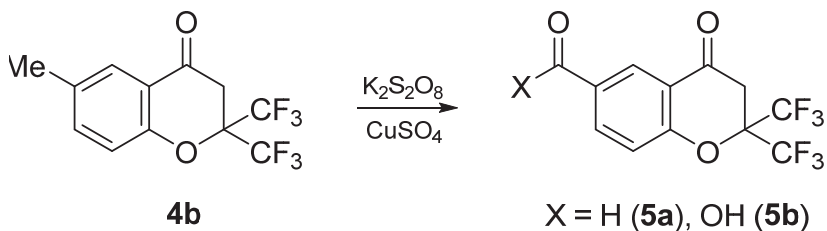
Another example of the use of the 1,4-trifluoromethylation reaction is the synthesis of 2,2-bis(trifluoromethyl)-6-methoxychromene **6** [6], a partially fluorinated analogue of the natural 2,2-dimethyl-6-methoxychromene, antijuvenile hormone precocene I, isolated from plant *Ageratum houstonianum* [10] (Scheme 5).

The reaction mechanism of nucleophilic 1,4-trifluoromethylation is presented in Scheme 6 and involves fluoride ion initiation to form the trifluoromethylated enolate

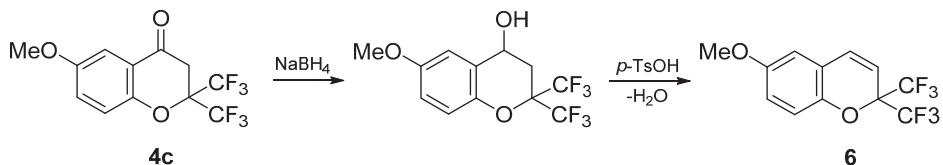


R^F = CF₃, R¹ = R² = R³ = H (**a**); R^F = CF₃, R¹ = R³ = H, R² = Me (**b**);
 R^F = CF₃, R¹ = R³ = H, R² = MeO (**c**); R^F = CF₃, R¹ = R² = H, R³ = MeO (**d**);
 R^F = CF₃, R² = H, R¹ = R³ = MeO (**e**); R^F = CF₂H, R¹ = R³ = H, R² = MeO (**f**)

Scheme 3



Scheme 4



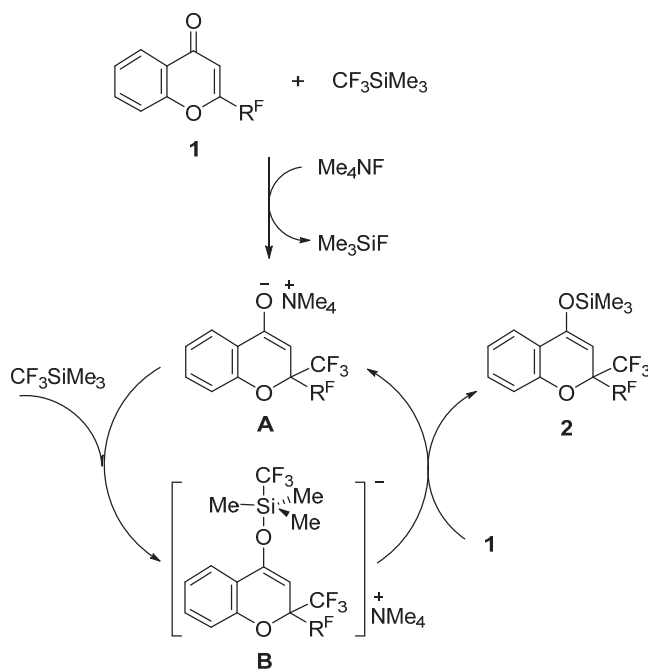
Scheme 5

anion **A**, which then via hypervalent silicon intermediate **B** catalyzes the subsequent reaction [2, 3].

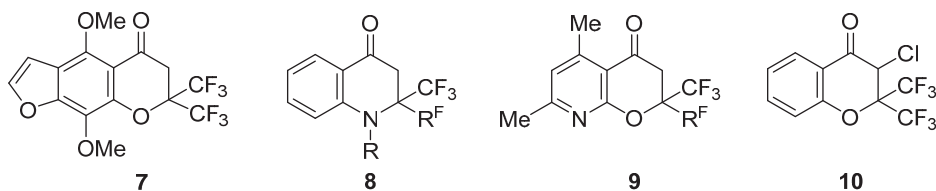
Further we have shown that the found reaction has a fairly wide scope of applications. It is found that trifluorokhellin [11], N-substituted 2-polyfluoroalkylquinolines [12, 13] and 8-aza-5,7-dimethyl-2-polyfluoroalkylchromones [14] react with Ruppert's reagent via the nucleophilic 1,4-addition and give compounds **7–9**, respectively [6, 15]. Note that in the latter case the regio-

selectivity falls and the ratio of products of 1,4- and 1,2-addition is ~3: 2. As a result, 8-azachromanones were isolated only with the moderate yield (27–35%). At the same time, 2-trifluoromethyl-3-chlorochromone gives the expected Michael adduct **10** in 58% yield (Scheme 7).

It is interestingly, that thioanalogue of chromone **1a**, 2-trifluoromethyl-4*H*-thiochromen-4-one **11** [16] and its acyclic analogue, 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-2-buten-1-one **12**, react with Ruppert's reagent



Scheme 6



R = Me, Ph; R^F = CF₃, CF₂H

Scheme 7

under the same conditions exclusively towards 1,2-addition with the formation of trimethylsilyl derivatives **13** and **14** [6, 15] (Scheme 8).

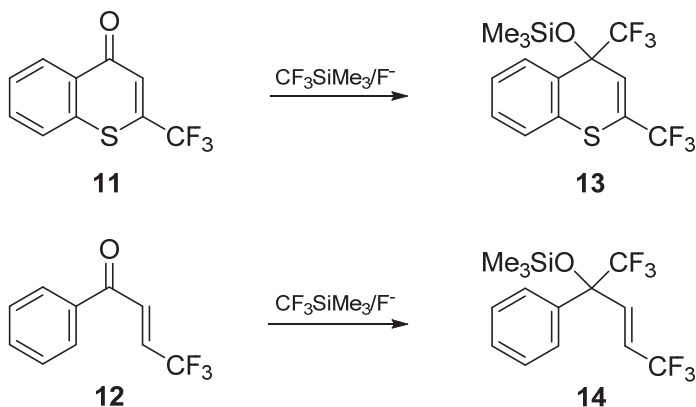
The presence of the electron withdrawing R^F group at the β -C-atom of enone system is desirable, but not indispensable, if to carry out the reaction in the presence of bulky Lewis acids, which under coordination at the carbonyl oxygen atom complicate 1,2-addition and increase the electrophilicity of the β -C atom. So, in the presence of tris(2,6-diphenylphenoxide) aluminum and Me_4NF 1,4-trifluoromethylation of cyclohex-2-enone, chromone and coumarin could exercise and obtain the compounds **15–17** in 35–55 % yields [17] (Scheme 9).

Recently, Chinese chemists [18] in the course of work on the study of antitumor

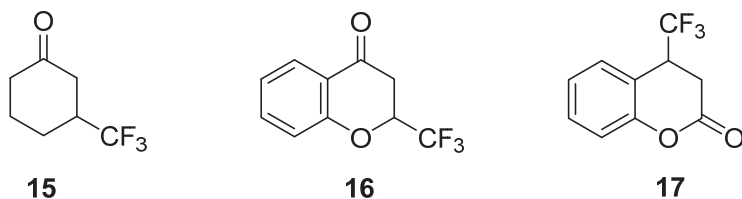
activity of trifluoromethylated flavonoids held trifluoromethylation of flavone **18** and isoflavone **19** in our conditions and found that in the first case is a 1,2-addition and in the second is 1,4-addition with the formation of products **20** and **21**, respectively (Scheme 10).

Thus, both electronic and steric factors are greatly influenced to the successful course of the discussing reaction, the most favorable combination of which is observed in the case of 2- CF_3 - and 2- CF_2H -chromones.

Along with the conjugate 1,4-trifluoromethylation and 1,6-addition of trifluoromethyl anion is possible. Recently, we have shown [19] that methyldiene derivatives **22a, b** obtained by Knoevenagel condensation from chromone **1a**, diethyl malonate and ethyl cyanoacetate react with excess of



Scheme 8

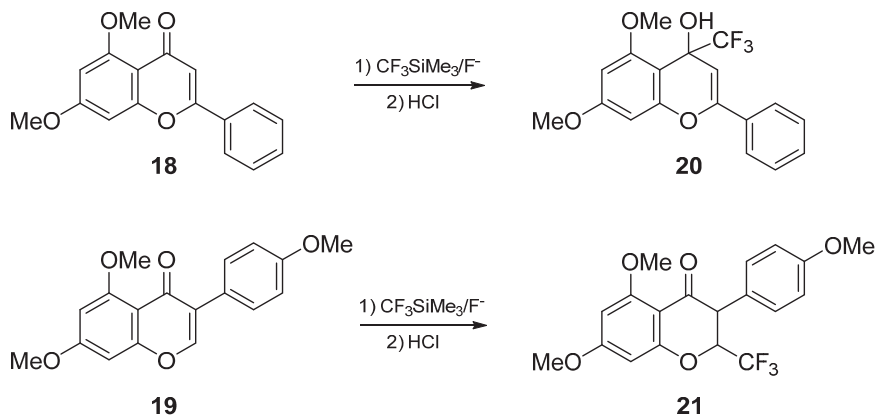


Scheme 9

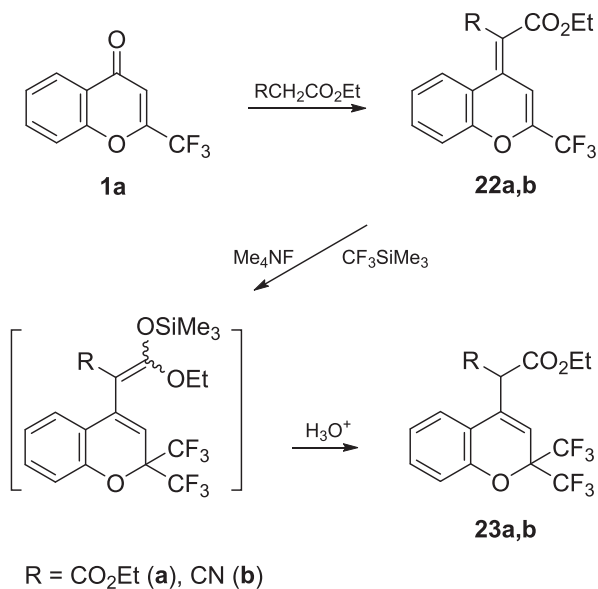
CF_3SiMe_3 in the presence of Me_4NF with the formation of 4-substituted 2,2-bis(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes **23a, b** (Scheme 11). This reaction is the first and the only example of regioselective nucleophilic 1,6-trifluoromethylation that extends the synthetic possibilities of this method.

In the works of Dilman with coworkers [20–22], the method of nucleophilic

conjugated trifluoromethylation using the Ruppert's reagent in the presence of basic activators was further developed. Since 2008, in the orbit of this reaction the various electron deficient alkenes, such as arylidene derivatives of malononitrile, Meldrum's acid and nitroacetic ester, were involved. It was shown that arylidene malononitriles **24** react with CF_3SiMe_3 in



Scheme 10



Scheme 11

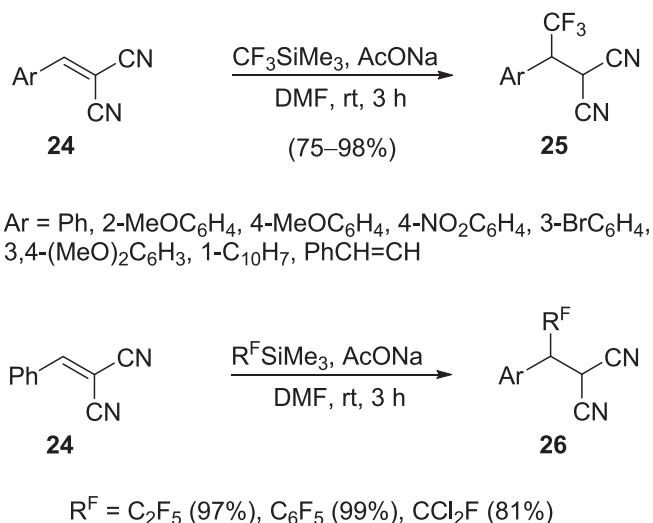
the presence of sodium acetate in DMF at room temperature according to the type 1,4-addition and give products **25** in high yields (75–98%) regardless of the nature of the substituent in the aromatic ring of the substrate. In addition to trifluoromethyl group, benzylidene malononitrile **24** was also able to attach pentafluoroethyl, pentafluorophenyl and dichlorofluoromethyl groups, to give compounds **26** in 81–99% yields [20] (Scheme 12).

Despite the fact that arylidene malonates not enter into this reaction due to their lower electrophilicity, arylidene derivatives of Meldrum's acid **27** smoothly added trifluoromethyl anion and after acidic hydrolysis give the acids **28**, which in their pure form were not isolated but were immediately methylated with methyl iodide in the presence of potassium carbonate to esters **29** or reduced by sodium borohydride and boron trifluoride etherate to alcohols **30** [21] (Scheme 13).

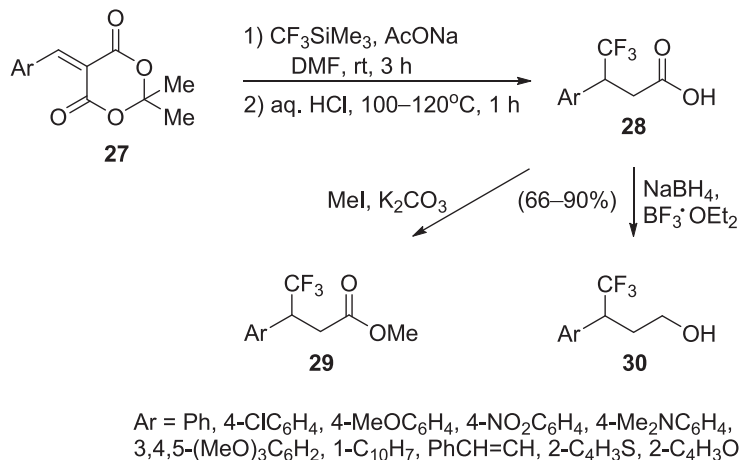
In the work [22] the interaction of 2-nitrocinnamates **31** with the silicon reagents

$R^F\text{SiMe}_3$ ($R^F = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_6\text{F}_5$) in the presence of sodium acetate in DMF (method A) or tetrabutylammonium acetate in dichloromethane (method B) was described. The reaction proceeds as the conjugated addition of fluorinated carbanion on the C=C bond and with good yields leads to obtaining of 3-aryl-2-nitroalkanoates with perfluorinated substituents. These compounds are formed in the form of an isomeric mixture with a ratio of diastereomers from 1:1 to 1.6:1, and the possibility of their transformation to the corresponding amino derivative is shown by the example of methyl 4,4,4-trifluoro-2-nitro-3-phenylbutanoate **32** ($R^F = \text{CF}_3, \text{Ar} = \text{Ph}$). Reduction was carried out at atmospheric pressure with Pd/C in the presence of acylating agent and gave N-Boc-protected product **33** in 79% yield (Scheme 14).

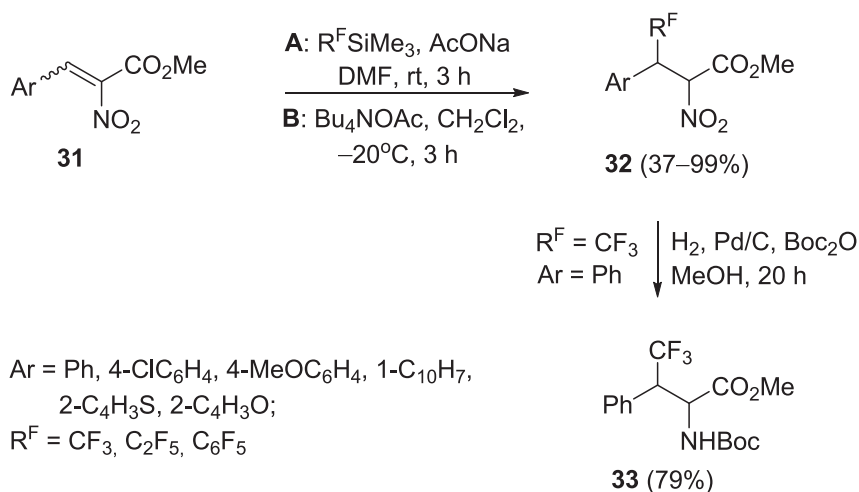
Thus the high electrophilic alkenes (arylidene derivatives of malononitrile, Meldrum's acid and nitroacetic ester) as 2-polyfluoroalkylchromones are able to add the Ruppert's reagent via nucleophilic



Scheme 12



Scheme 13



Scheme 14

1,4-addition, which significantly expands the range of simple CF₃-containing molecules of interest for subsequent syntheses on their base.

The work is executed at financial support of the Government of the Russian Federation, the program 211, agreement No. 02.A03.21.0006.

In Russian

Нуклеофильное трифторметилирование органических соединений

осложнено нестабильностью свободного трифторметильного аниона, ко-

торый легко распадается на фторид анион и дифторкарбен [1]. Использование триметил(трифторметил)силана (реагента Рупперта) в присутствии фторид аниона в качестве инициатора позволяет избежать этой нежелательной реакции и осуществить прямое введение CF_3 -группы в органические субстраты. Хорошо известно, что реагент Рупперта легко взаимодействует как с насыщенными, так и α , β -ненасыщенными карбонильными соединениями по типу 1,2-нуклеофильного присоединения с образованием соответствующих трифторметилированных карбинолов [2–4]. При этом важно отметить, что в случае α , β -непредельных кетонов образования продуктов нуклеофильного 1,4-трифторметилирования (присоединения по Михаэлю) не наблюдалось (схема 1).

Первый пример сопряженного трифторметилирования α , β -еноновой системы обнаружен нами на примере реакции $\text{R}^{\text{F}}\text{SiMe}_3$ ($\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5$) с 2-трифторметилхромонами **1** [5, 6]. Мониторинг с помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F

показал, что хромоны **1** в присутствии нуклеофильного инициатора Me_4NF (ТГФ, 0°C , 4 ч) почти количественно и с высокой региоселективностью реагируют с CF_3SiMe_3 по пути 1,4-присоединения, давая триметилсилиловые эфиры **2** (содержание в реакционной смеси продуктов 1,2-присоединения **3** не превышает 5–10%). При обработке реакционной смеси, разбавленной HCl , гидролизу подвергаются только продукты 1,4-присоединения **2**, которые дают при этом 2-трифторметил-2-перфторалкилхроман-4-оны **4**. Как и ожидалось, при увеличении длины R^{F} группы до C_2F_5 региоселективность реакции уменьшается до 80–85% (схема 2).

Оптимальные условия 1,4-трифторметилирования (Me_4NF , ТГФ, 0°C , 24 ч) использованы нами для препаративного получения хромононов **4a–f**, выходы которых составляли 50–86% (схема 3) [6].

В настоящее время эта реакция представляет собой самый короткий и эффективный путь синтеза частично фторированных аналогов природных

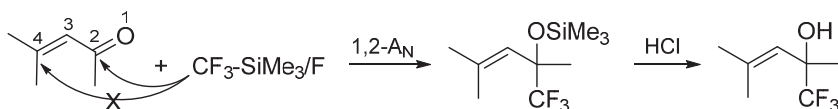
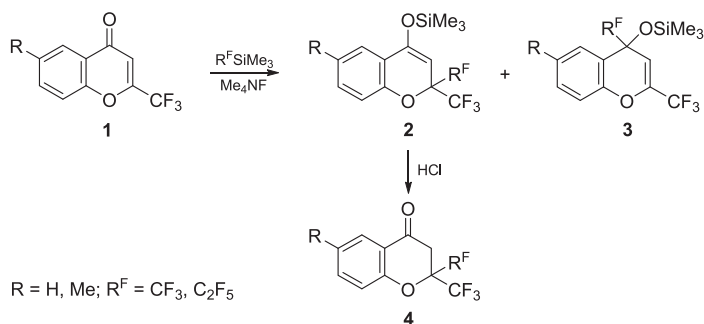


Схема 1



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5$

Схема 2

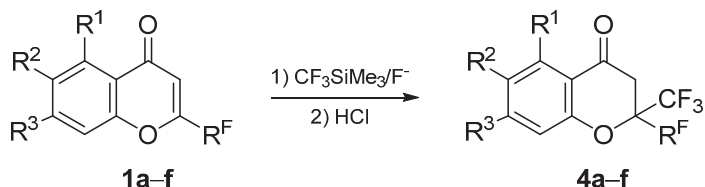
хроманонов, хроманов и хроменов с *gem*-диметильной группировкой при атоме С(2). Так, 4-оксо-2,2-бис(трифторметил)-хроман-6-карбальдегид (**5a**), аналог природного лактарохромаля, метаболита грибов *Lactarius deliciosus* [7], в котором обе метильные группы замещены на CF₃-группы, был синтезирован путем окисления 6-Ме-группы хроманона **4b** смесью K₂S₂O₈ и CuSO₄ в ацетонитриле с выходом 17 % [8]. Кроме гексафторлактарохромаля **5a**, была получена и соответствующая кислота **5b** (выход 35%), которая также является фторированным аналогом природной кислоты, выделенной из *Chrysothamnus viscidiflorus* [9] (схема 4).

Еще одним примером использования реакции 1,4-трифторметилирования является синтез 2,2-бис(трифторметил)-6-метоксихромена (**6**) [6] – частично фторированного аналога природного 2,2-диметил-6-метоксихромена, ан-

тиовенильного гормона прекоцена I, выделенного из растения *Ageratum houstonianum* [10] (схема 5).

Механизм реакции нуклеофильного 1,4-трифторметилирования представлен на схеме 6 и включает инициируемое анионом фтора образование трифторметилированного енолят аниона **A**, который через гипервалентный кремниевый интермедиат **B** катализирует последующую реакцию [2, 3].

В дальнейшем нами было показано, что найденная реакция имеет достаточно широкие границы применения. Установлено, что с реагентом Рупперта по типу 1,4-присоединения реагируют трифторкеллин [11], N-замещенные 2-полифторалкилхинолоны [12, 13] и 8-аза-5,7-диметил-2-полифторалкилхромоны [14], которые дают соединения 7–9, соответственно [6, 15]. Отметим, что в последнем случае региоселективность падает и соотношение продуктов



R^F = CF₃, R¹ = R² = R³ = H (**a**); R^F = CF₃, R¹ = R³ = H, R² = Me (**b**);
 R^F = CF₃, R¹ = R³ = H, R² = MeO (**c**); R^F = CF₃, R¹ = R² = H, R³ = MeO (**d**);
 R^F = CF₃, R² = H, R¹ = R³ = MeO (**e**); R^F = CF₂H, R¹ = R³ = H, R² = MeO (**f**)

Схема 3

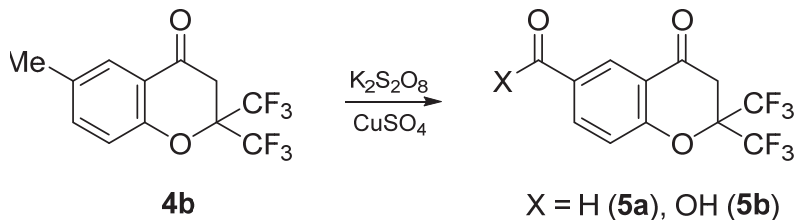


Схема 4

1,4- и 1,2-присоединения составляет ~3:2, в результате чего 8-азахроманоны **9** были выделены лишь с умеренным выходом (27–35%). В то же время 2-трифторметил-3-хлорхромон дает ожидаемый аддукт Михаэля **10** с выходом 58% (схема 7).

Интересно, что тиоаналог хромона **1a**, 2-трифторметил-4*H*-тиохромон-4-он **11** [16], а также его ациклический аналог – 4,4,4-трифтор-1-фенил-2-бутен-1-он **12** – реагируют с реагентом Рупперта в аналогичных условиях исключительно по пути 1,2-присоединения

с образованием триметилсилильных производных **13** и **14** [6, 15] (схема 8).

Присутствие электроноакцепторной R^F-группы при β-С атоме еноновой системы желательно, но не обязательно, если проводить реакцию в присутствии объемных кислот Льюиса, которые, координируясь по карбонильному атому кислорода, затрудняют 1,2-присоединение и повышают электрофильность β-С атома. Так, в присутствии трис(2,6-дифенилфеноксида) алюминия и Me₄NF удается осуществить 1,4-трифторметил-лирование циклогекс-2-енона, хромона

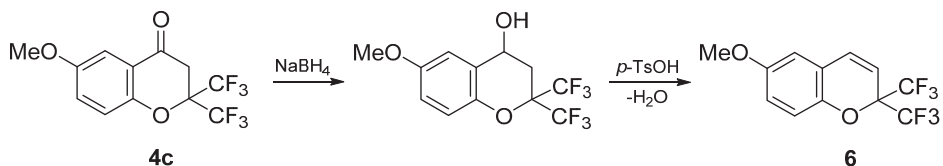


Схема 5

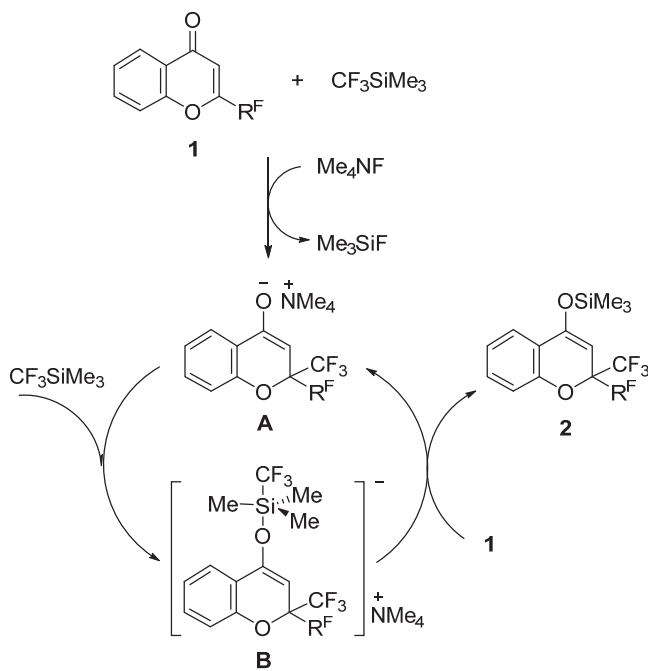


Схема 6

и кумарина и с выходами 35–55 % получить соединения **15–17** (схема 9) [17].

Недавно китайские химики [18] в ходе работы по изучению противоопухолевой активности трифторметилированных флавоноидов провели трифторметилирование флавона **18** и изофлавона **19** в наших условиях и установили, что в первом случае имеет место 1,2-, а во втором – 1,4-присоедине-

ние с образованием продуктов **20** и **21**, соответственно (схема 10).

Таким образом, на успешное протекание обсуждаемой реакции большое влияние оказывают как электронные, так и стерические факторы, наиболее благоприятное сочетание которых наблюдается в случае 2-CF₃- и 2-CF₂H-хромонов.

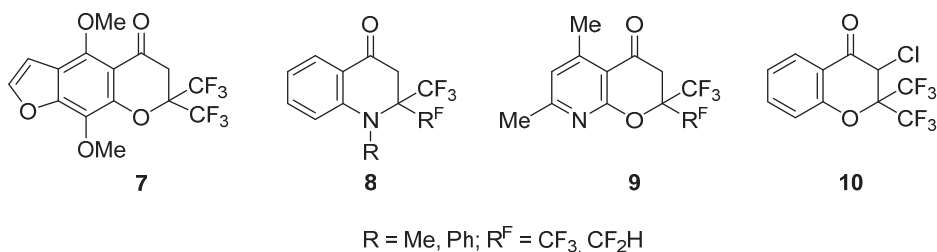


Схема 7

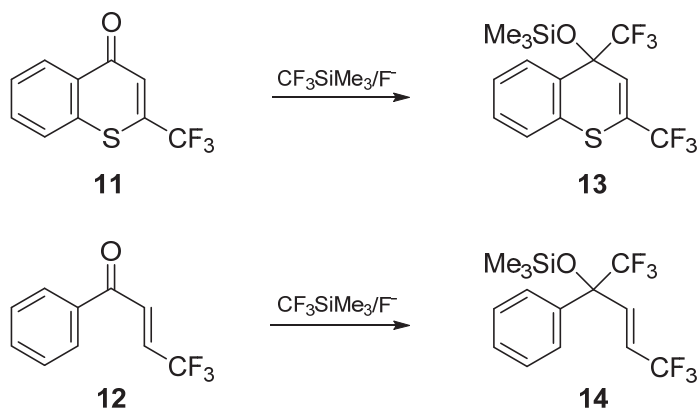


Схема 8

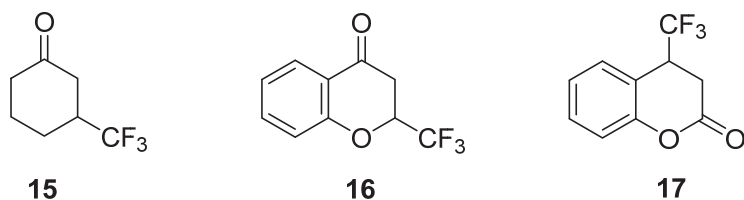


Схема 9

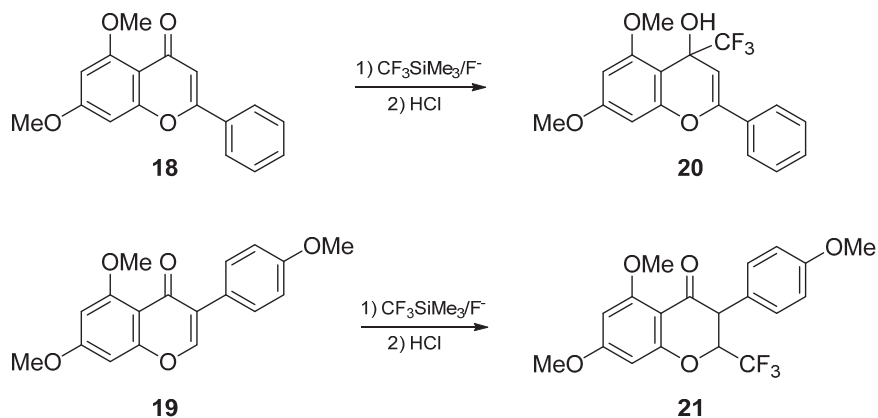


Схема 10

Наряду с сопряженным 1,4-трифторметилированием возможно и 1,6-присоединение трифторметильного аниона. Так, недавно нами было показано [19], что метилиденвые производные **22a, b**, полученные по Кневенагелю из хромона **1a**, диэтилмалоната и этилцианоацетата, реагируют с избытком CF_3SiMe_3 и Me_4NF с образованием 4-замещенных 2,2-бис(трифторметил)-2*H*-хроменов **23a, b** (схема 11). Эта реакция является первым и пока единственным примером региоселективного нуклеофильного 1,6-трифторметилирования, расширяющего синтетические возможности данного метода.

В работах Дильмана с сотр. [20–22] метод нуклеофильного сопряженного трифторметилирования с использованием реагента Рупперта в присутствии основных активаторов получил дальнейшее развитие. Так, начиная с 2008 года, в орбиту этой реакции удалось вовлечь различные электронодефицитные алкены, такие как арилиденвые производные малонитрила, кислоты Мельдрума и нитроуксусного эфира. Было показано, что арилиденмалонитрилы **24** реагируют с CF_3SiMe_3 в присутствии

ацетата натрия в ДМФА при комнатной температуре по типу 1,4-присоединения и дают продукты **25** с высокими выходами (75–98 %) независимо от природы заместителя в ароматическом кольце субстрата. Кроме трифторметильной группы, к бензилиденмалонитрилу **24** удалось также присоединить пентафторэтильную, пентафторфенильную и дихлорфторметильную группы, в результате чего были получены соединения **26** с выходами 81–99 % [20] (схема 12).

Несмотря на то, что арилиденмалонаты не вступают в эту реакцию из-за их меньшей электрофильности, арилиденвые производные кислоты Мельдрума **27** гладко присоединяют трифторметильный анион и после кислотного гидролиза дают кислоты **28**, которые в чистом виде не выделяли, а сразу метилировали йодистым метилом в присутствии поташа до эфиров **29** или восстанавливали боргидридом натрия и эфиратом трехфтористого бора до спиртов **30** [21] (схема 13).

Описано взаимодействие 2-нитроциннаматов **31** с кремниевыми реагентами $\text{R}^{\text{F}}\text{SiMe}_3$ ($\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_6\text{F}_5$) в присутствии ацетата натрия в ДМФА

(метод **A**) или ацетата тетрабутиламмония в дихлорметане (метод **B**) [22]. Реакция протекает как сопряженное присоединение фторированного карбаниона по связи C=C и с хорошими выходами приводит к получению 3-арил-2-нитроалканоатов **32** с перфторированными

заместителями. Эти соединения образуются в виде изомерной смеси с соотношением диастереомеров от 1:1 до 1,6:1, а возможность их трансформации до соответствующего аминокпроизводного продемонстрирована на примере метил-4,4,4-трифтор-2-нитро-3-фенилбутаноа-

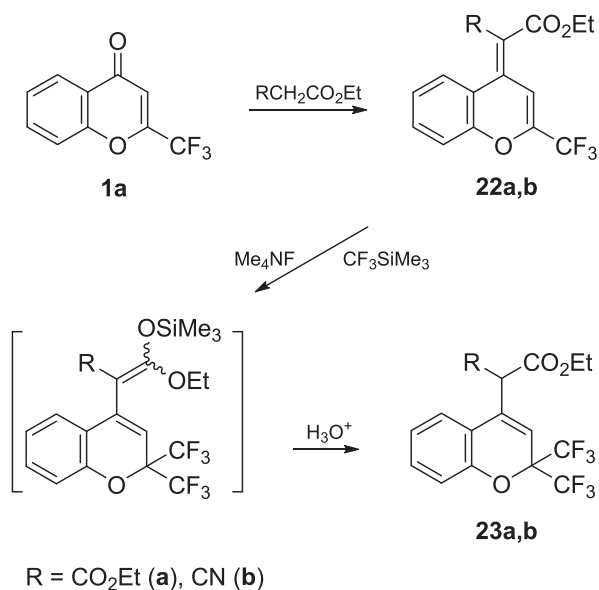
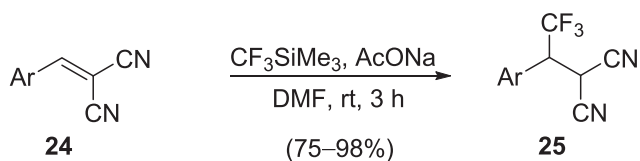
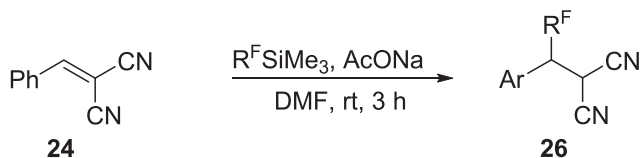


Схема 11



Ar = Ph, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-BrC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 1-C₁₀H₇, PhCH=CH



R^F = C₂F₅ (97%), C₆F₅ (99%), CCl₂F (81%)

Схема 12

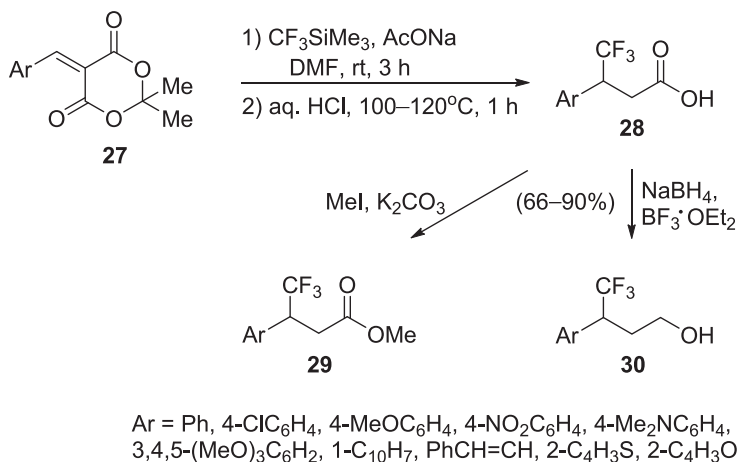


Схема 13

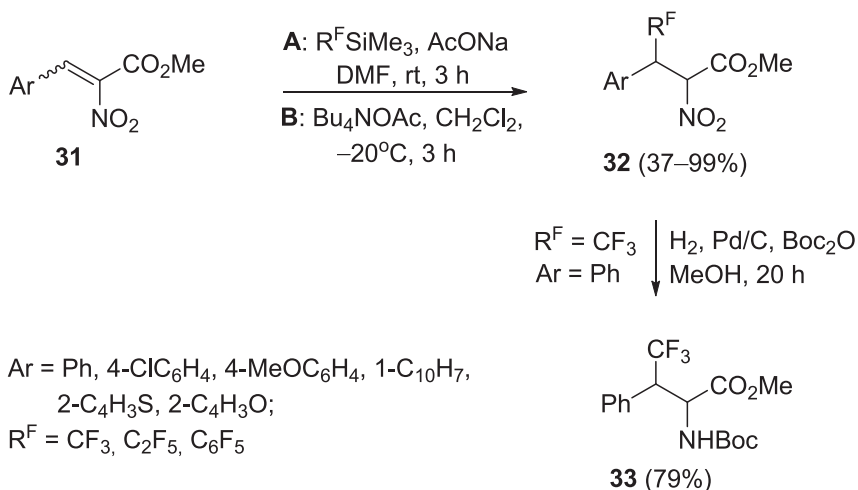


Схема 14

та **32** (R^F = CF₃, Ar = Ph). Восстановление проводилось при атмосферном давлении на Pd/C в присутствии ацилирующего агента и давало N-Вос защищенный продукт **33** с выходом 79% (схема 14).

Таким образом, высокоэлектрофильные алкены (арилиденные производные малонитрила, кислоты Мельдрума и нитроуксусного эфира), как и 2-полифторалкилхромоны, способны при-

соединять реагент Рупперта по типу нуклеофильного 1,4-присоединения, что существенно расширяет ассортимент простых CF₃-содержащих молекул, представляющих интерес для последующих синтезов на их основе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ, программа 211, соглашение № 02.А03.21.0006.

References

1. Langlois B. R., Billard T. *Synthesis*. 2003;185–194.
2. Prakash G. K. S., Yudin A. K. *Chem. Rev.* 1997;97:757–786.
3. Singh R. P., Shreeve J. M. *Tetrahedron*. 2000;56:7613–7632.
4. Prakash G. K. S., Mandal M. *J. Fluorine Chem.* 2001;112:123–131.
5. Sosnovskikh V. Ya., Sevenard D. V., Usachev B. I., Roschenthaler G.-V. *Tetrahedron Lett.* 2003;44:2097–2099.
6. Sosnovskikh V. Ya., Usachev B. I., Sevenard D. V., Roschenthaler G.-V. *J. Org. Chem.* 2003;68:7747–7754.
7. Ayer W. A., Trifonov L. S. *J. Nat. Prod.* 1994;57:839–841.
8. Kamat V. P., Asolkar R. N., Kirtany J. K. *J. Chem. Research (S)*. 2001:41.
9. Le-Van N., Pham T. V. C. *Phytochemistry*. 1981;20:485–487.
10. Bowers W. S., Ohta T., Cleere J. S., Marsella P. A. *Science*. 1976;193:542–547.
11. Sosnovskikh V. Ya., Usachev B. I., Vorontsov I. I. *Tetrahedron*. 2003;59:2549–2554.
12. Сосновских В. Я., Усачев Б. И., Сизов А. Ю. *Изв. АН. Сер. хим.* 2002:1954–1960.
13. Usachev B. I., Sosnovskikh V. Ya. *J. Fluorine Chem.* 2004;125:1393–1395.
14. Sosnovskikh V. Ya., Barabanov M. A. *J. Fluorine Chem.* 2003;120:25–28.
15. Sosnovskikh V. Ya., Usachev B. I., Sevenard D. V., Roschenthaler G.-V. *J. Fluorine Chem.* 2005;126:779–784.
16. Usachev B. I., Sosnovskikh V. Ya., Shafeev M. A., Roschenthaler G.-V. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2005;180:1315–1319.
17. Sevenard D. V., Sosnovskikh V. Ya., Kolomeitsev A. A., Konigsmann M. H., Roschenthaler, G.-V. *Tetrahedron Lett.* 2003;44:7623–7627.
18. Wang C.-L., Li H.-Q., Meng W.-D., Qing F.-L. *Bioorg. Chem. Lett.* 2005; 15:4456–4458.
19. Сосновских В. Я., Усачев Б. И., Пермьяков М. Н., Севенард Д. В., Рошенталер Г.-В. *Изв. АН. Сер. хим.* 2006:1628–1630.
20. Dilman A. D., Levin V. V., Belyakov P. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. *Tetrahedron Lett.* 2008;49:4352–4354.
21. Zemtsov A. A., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Tartakovsky V. A. *Tetrahedron Lett.* 2009;50:2998–3000.
22. Zemtsov A. A., Levin V. V., Dilman A. D., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. *J. Fluorine Chem.* 2011;132:378–381.

Cite this article as (как цитировать эту статью):

Kozshevnikov D. N., Kozshevnikov V. N. Combinatorial approach to the synthesis of substituted 1,2,4-triazines. *Chimica Techno Acta*. 2016;4(1):29–44.