

УДК [547.532:546.16]: 547.539.2/3/4

МЕТОДЫ ЗАМЕЩЕНИЯ АТОМОВ ВОДОРОДА ВО ФТОРСОДЕРЖАЩИХ БЕНЗОЛАХ НА АТОМЫ ХЛОРА, БРОМА И ИОДА

П.В. Никульшин^{а,б*}, А.В. Сысоев^б

^аФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, 28
e-mail: npvru@mail.ru

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

Аннотация: Рассмотрены методы замены водорода на хлор, бром и иод во фторсодержащих бензолах.

Ключевые слова: фторсодержащие бензолы, хлорирование, бромирование, иодирование.

Химия фторсодержащих бензолов в настоящее время является важной областью химии аренов, позволяя в более широком и глубоком плане осуществлять решения ряда фундаментальных проблем этой области. Интенсивное развитие химии фторсодержащих ароматических соединений в последние 65 лет позволило осуществить поиск областей практического использования фторсодержащих бензолов, например, в медицине [1-16], сельском хозяйстве [8, 9 17, 18], жидких кристаллах [19-23], полупроводниковых материалах [24-34]. Важными «строительными» блоками в химии фторсодержащих ароматических соединений являются хлор-, бром- и иодфторсодержащие бензолы.

Целью настоящей работы является рассмотрение различных методов введения атомов хлора, брома и иода во фторсодержащие бензолы через замену атома водорода.

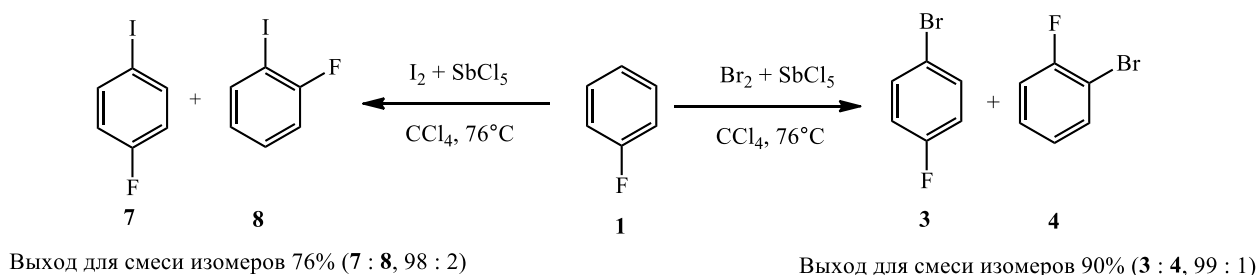
1. Хлорирование, бромирование и иодирование фторбензола.

Наиболее известным способом получения хлор- и бромфторбензолов является взаимодействие фторбензола с хлором и бромом или другими хлорирующими и бромирующими реагентами в присутствии кислот Льюиса. Атом фтора, как и другие галогены в электрофильных реакциях оказывает дезактивирующее действие, но является при этом *орто*- и *пара*-ориентантом [35]. Введение атомов хлора и брома в *пара*- и *орто*-

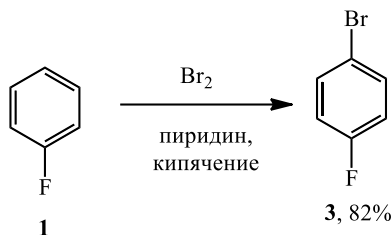
положения фторбензола (**1**) в рассмотренных реакциях также может быть объяснено стабилизирующим влиянием на карбокатионный центр резонансного эффекта атома фтора ($\sigma_I = 0.52$, $\sigma_R = -0.44$ [36]). Сравнение реакций бромирования бензола (**2**) и фторбензола **1** подтверждают эти представления. Так, известно, что арен **1** вступает в реакцию с бромом при комнатной температуре [37]; с высоким выходом (83%) бромбензол получается при взаимодействии соединения **2** с водным раствором HOBr также при комнатной температуре [38]. В то же время бромирование фторбензола **1** бромом проводили в присутствии катализатора (FeBr_3) и при нагревании. При этом получили смесь *пара*-бромфторбензола (**3**) (98.2%) и *орто*-бромфторбензола (**4**) (1.8%) с общим выходом ~77% [39]. Хлорирование арена **1** в присутствии FeCl_3 происходило при 0°C и приводило к образованию смеси *пара*-хлор- (**5**) (84%) и *орто*-хлорфторбензола (**6**) (16%) с общим выходом 64% [39]. В этих реакциях *мета*-замещение протекает не более чем на 1% [39]. Оптимизация условий реакции бромирования с использованием Fe , FeCl_3 и цеолитов в качестве катализаторов, позволила получить арен **3** с выходом до 98% и чистотой $>99.8\%$ [40-46]. При нагревании арена **2** с FeCl_3 в никелевом автоклаве при $119\text{--}124^\circ\text{C}$ происходило образование смеси соединений **5** (95%) и **6** (5%) с общим выходом 74%, а увеличение температуры до $145\text{--}153^\circ\text{C}$ давало практически чистое соединение **5** с выходом 80% [47].

В качестве катализатора для реакции селективного бромирования и иодирования может быть использован SbCl_5 [48], при этом образование арена **4** и 1-иод-2-фторбензола (**8**) наблюдалось в небольших количествах (схема 1).

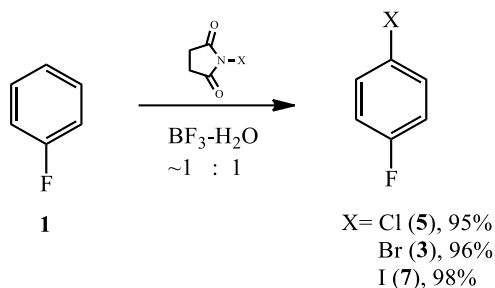
Схема 1.



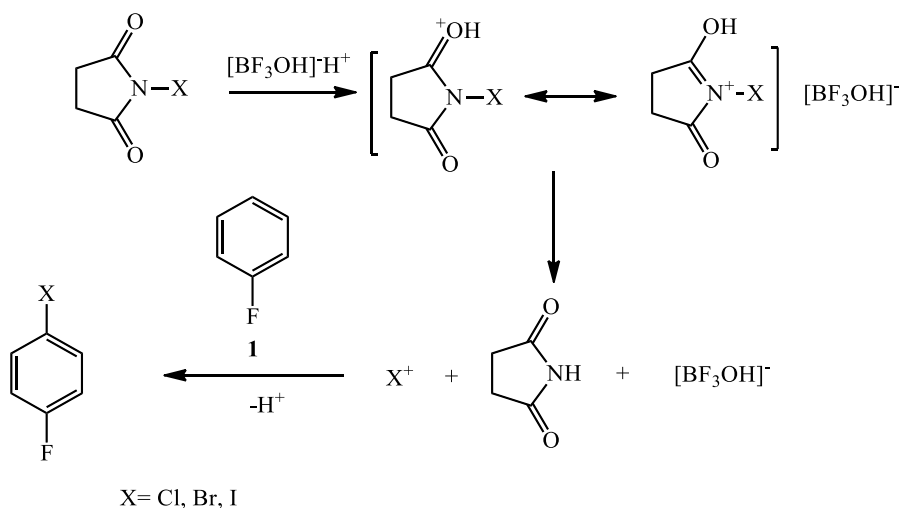
Стоит отметить, что реакция селективного бромирования может быть осуществлена при кипячении арена **1** с Br_2 в пиридине [49] (схема 2).

Схема 2.

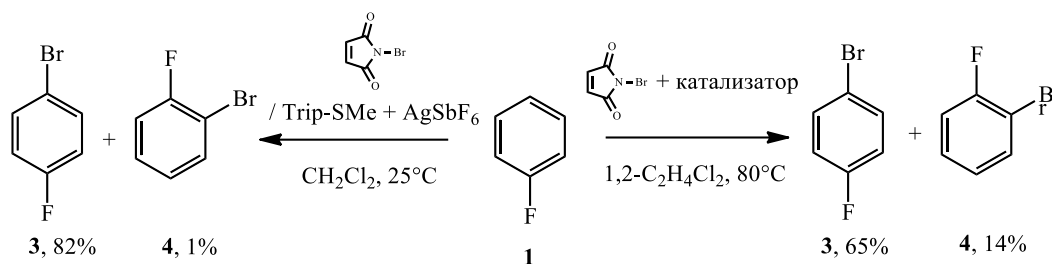
Другой подход к введению галогена в арен **1** может заключаться в использовании N-галогенсукцинимидов в присутствии комплекса BF_3 и воды, взятых в соотношении $\sim 1:1$ [50] (схема 3).

Схема 3.

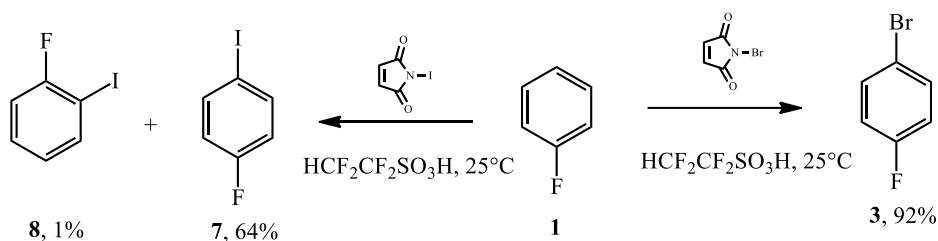
Авторами работы [50] предложен механизм замещения водорода на атом хлора, брома и иода. Данный механизм включает генерацию галоген-катионов из N-галогенсукцинимидов и комплекса BF_3 и воды и последующее взаимодействие галоген-катионов с ареном **1** (схема 4).

Схема 4.

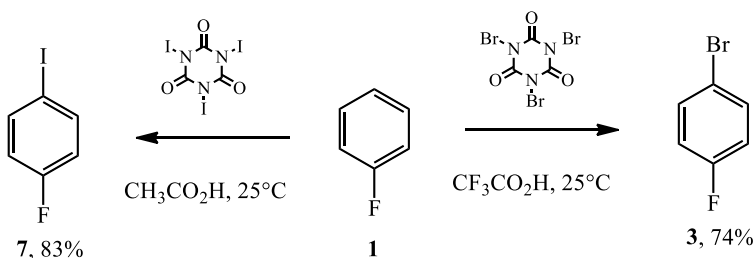
В случае бромирования N-бромсукцинимидом показана возможность использования в качестве катализатора комплекса золота [51], смеси 9,10-дигидро-9-(метилтио)-9,10[1',2']-бензоантрацена (Trip-SMe) и AgSbF_6 [52] (схема 5).

Схема 5.

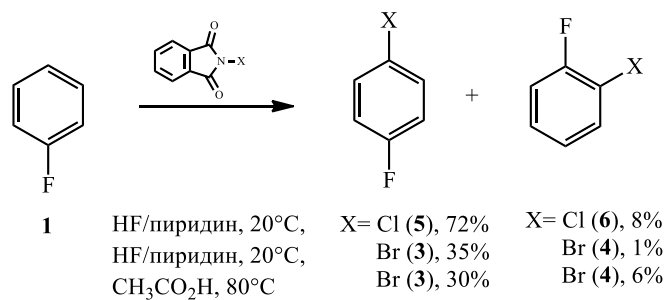
При проведении реакции бромирования в HCF₂CF₂SO₃H выход соединения **3** составил 92% (соотношение соединений **3** и **4** в данной работе не приведено) [53]. А для аналогичной реакции иодирования была получена смесь соединения **7** и **8** с общим выходом 65% [53] (схема 6).

Схема 6.

В качестве источника брома и иода может быть использованы трибром- и трииодизоциануровые кислоты [54, 55] (схема 7).

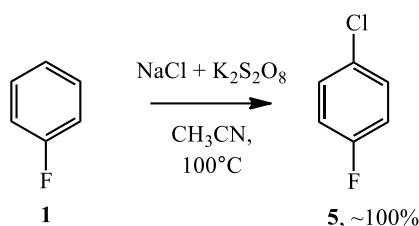
Схема 7.

Использование же N-галогенфталимида в качестве хлорирующего и бромлирующего реагента осложняется значительным образованием изомеров [56] (схема 8).

Схема 8.

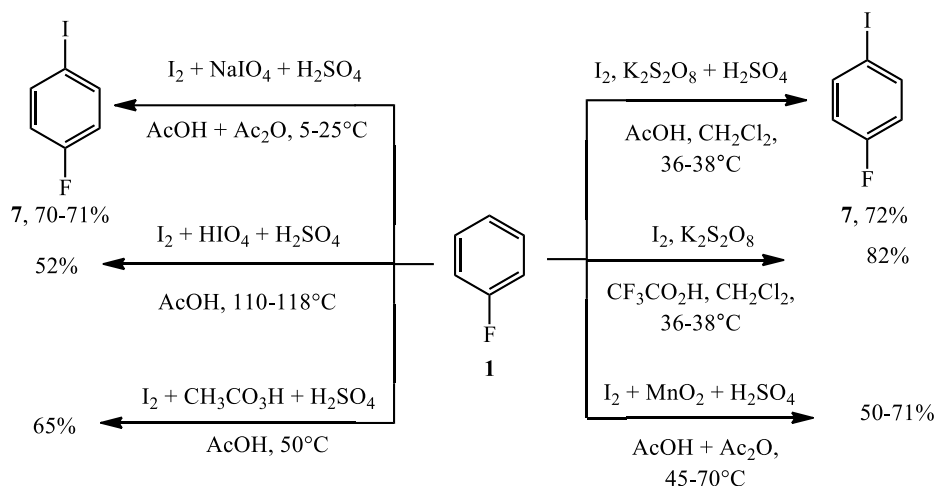
Соединение **5** может быть получено нагреванием бензола **1** с NaCl и K₂S₂O₈ в ацетонитриле [57] (схема 9).

Схема 9.



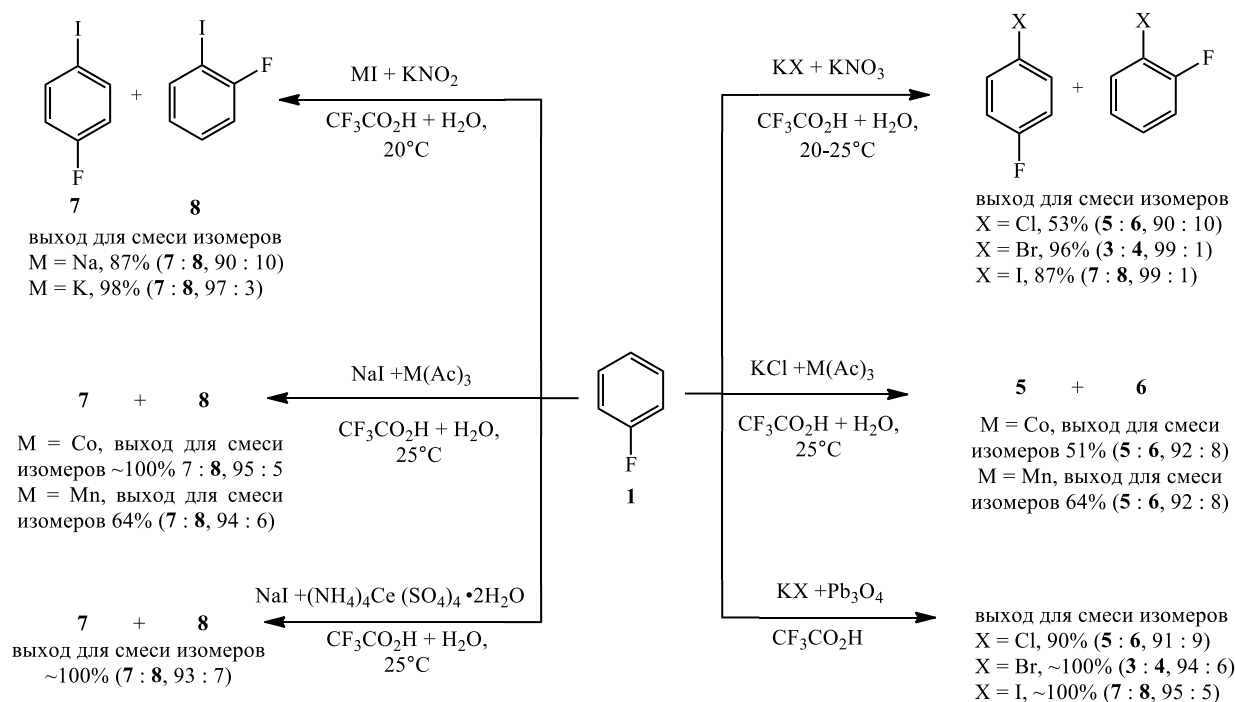
Аналогично, нагреванием фторбензола **1** с I₂ в кислой среде и окислителями, такими как K₂S₂O₈ [58], MnO₂ [59, 60], NaIO₄ [61, 62], HIO₄ [63, 64], CH₃CO₃H [65] может быть получен арен **7** (схема 10).

Схема 10.



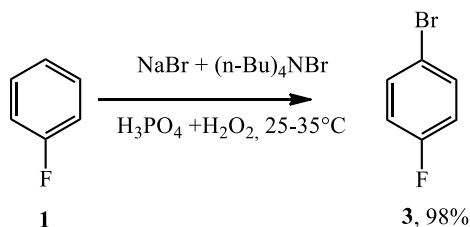
Показана возможность хлорирования [66], бромирования [67] и иодирования [68, 69] действием KCl, KBr, KI или NaI на соединение **1** в присутствии NaNO₃ или NaNO₂ в CF₃CO₂H (схема 11). В качестве окислителей для реакций хлорирования [70] и иодирования [71] соединения **1** могут быть использованы ацетаты Co(III), Mn(III) и аммоний церий (IV) сульфат (схема 11). Так же в качестве окислителя может быть использован Pb₃O₄ [72] (схема 11).

Схема 11.



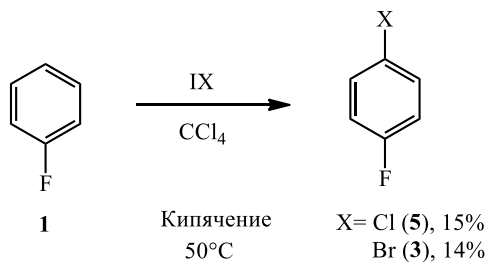
При использовании H_2O_2 в качестве окислителя арены **3** может быть получен с высоким выходом и чистотой [73] (схема 12).

Схема 12.

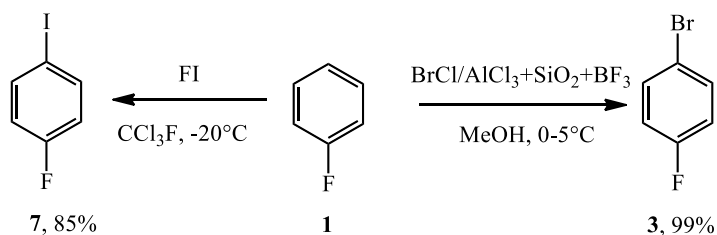


Описана реакция хлорирования и бромирования под действием ICl и IBr , однако выходы соединений **3** (содержание в смеси изомеров 96.1%) и **5** (содержание в смеси изомеров 91.2%) оказались не высокими [39](схема 13).

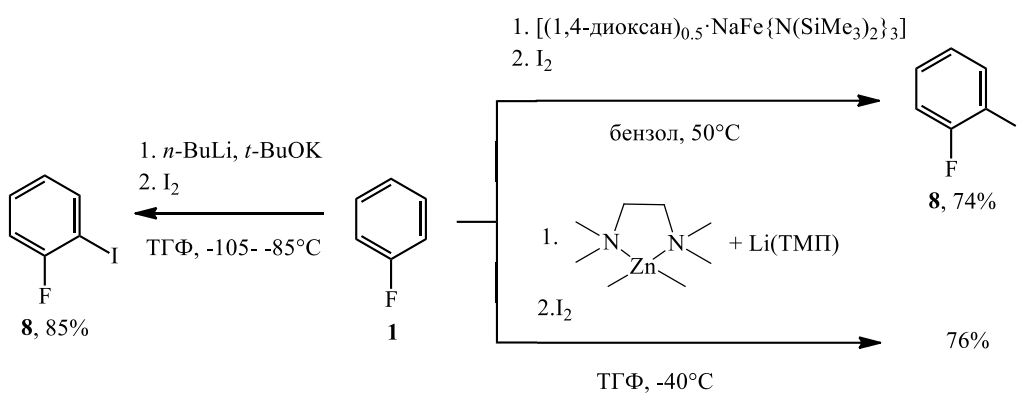
Схема 13.



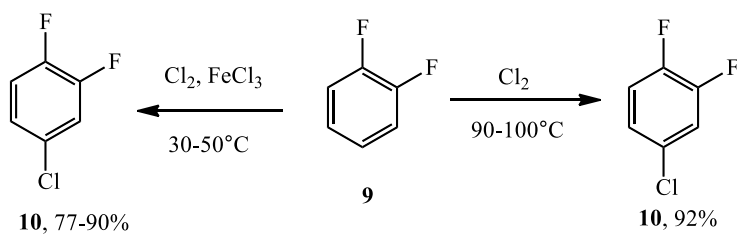
При использовании же BrCl [74] и FI [75] удалось осуществить реакцию бромирования и иодирования фторбензола **1** с хорошими выходами (схема 14).

Схема 14.

Бензол **8** может быть получен через металлорганические соединения с хорошими выходами [76-78](схема 15).

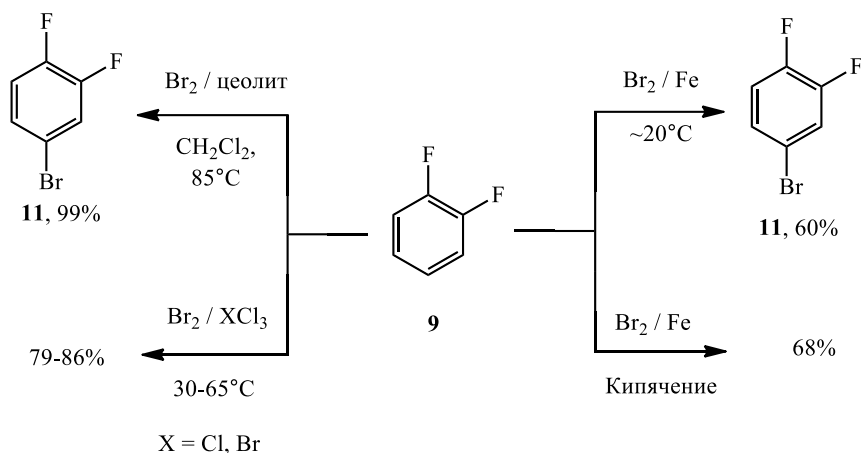
Схема 15.**2. Введение атомов хлора, брома и иода в дифторбензолы.**

1,2-Дифторбензол (**9**) при действии на него хлора [79] в присутствии FeCl_3 [80, 81] дает 1,2-дифтор-4-хлорбензол (**10**) (схема 16).

Схема 16.

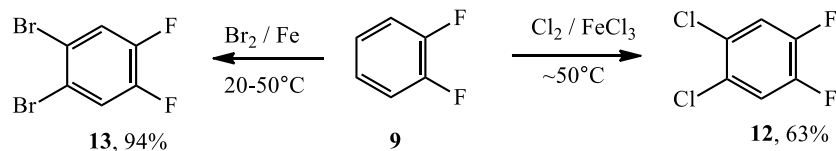
При взаимодействии бензола **9** с бромом в присутствии железа [82, 83], цеолита [46] или XCl_3 ($\text{X} = \text{Al}, \text{Fe}$) [81, 84] образуется 1-бром-3,4-дифторбензол (**11**) (схема 17).

Схема 17.



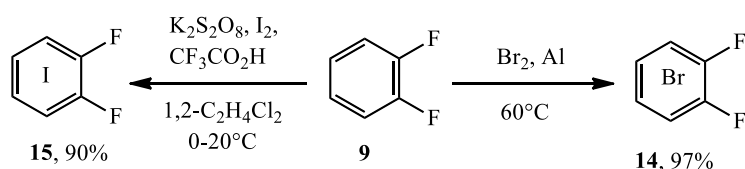
Аналогично из бензола **9** могут быть получены дихлор- и дибромпроизводные **12** и **13** при более длительном нагревании [85] (схема 18).

Схема 18.



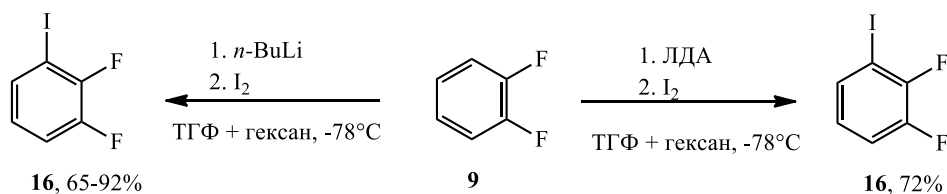
Для бензола **9** показана возможность получения 1,2,3,4-тетрабром- и 1,2,3,4-тетраиоддифторбензолов (**14** и **15**) [86, 87] (схема 19).

Схема 19.

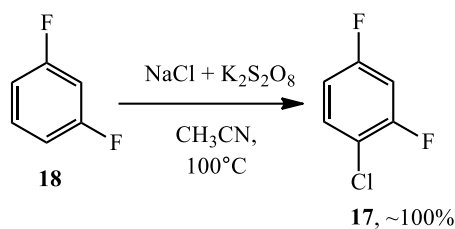


Интересной представляется возможность селективного иодирования бензола **9** до 1-иод-2,3-дифторбензола (**16**) [88-90] (схема 20).

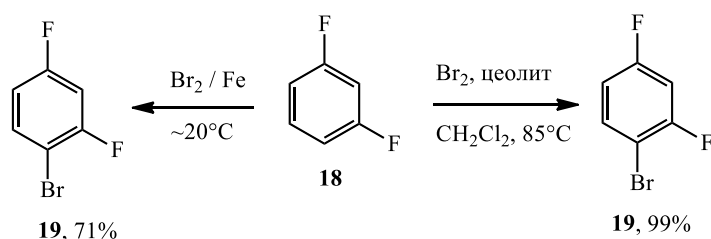
Схема 20.



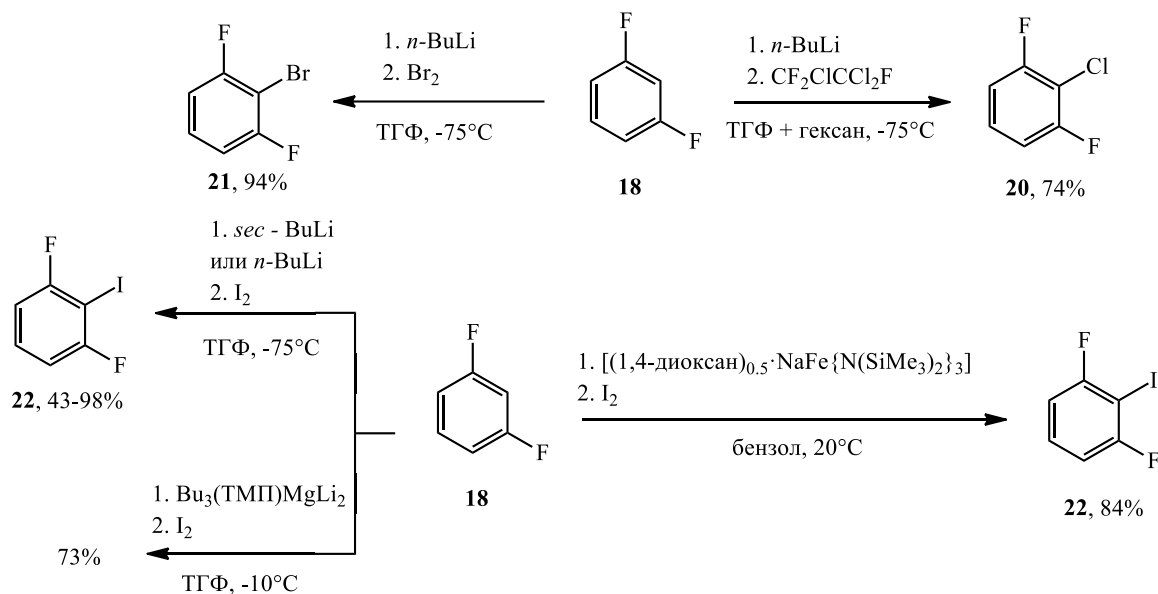
1,3-Дифтор-4-хлорбензол (**17**) может быть получен нагреванием 1,3-дифторбензола (**18**) с NaCl и $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ в ацетонитриле [57] (схема 21).

Схема 21.

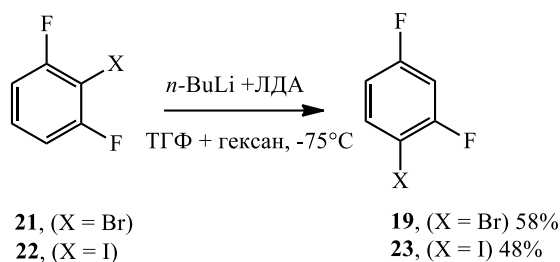
Арен **18** может легко бромироваться до 1-бром-2,4-дифторбензола (**19**) с хорошими выходами [46, 91] (схема 22).

Схема 22.

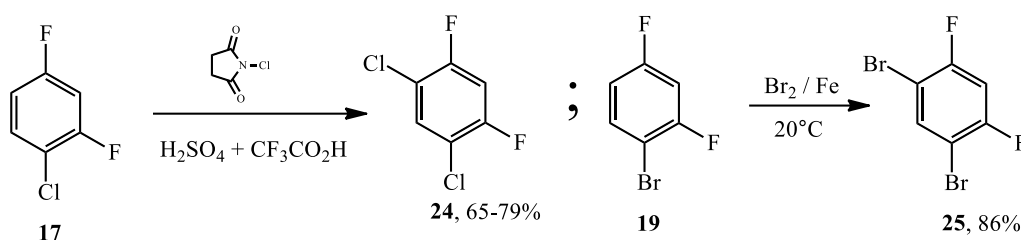
1,3-Дифтор-2-хлорбензол (**20**), 1-бром-2,6-дифторбензол (**21**) и 1-иод-2,6-дифторбензол (**22**) могут быть получены из соединения **18** и $n\text{-BuLi}$ (sec-BuLi) с последующей обработкой 1,1,2-трифтор-1,2,2-трихлорэтиленом [92], бромом [93] или иодом [94-99] (схема 36). Бензол **22** также может быть получен с использованием других металлоорганических соединений [77, 100] (схема 23).

Схема 23.

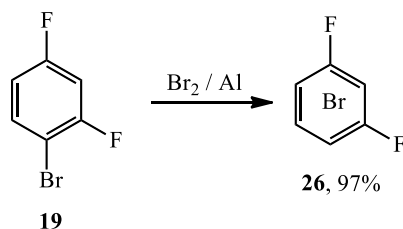
Интересной представляется возможность изомеризации бензолов **21** в **19** [93] и **22** в 1-иод-2,4-дифторбензол (**23**) [94] (схема 24).

Схема 24.

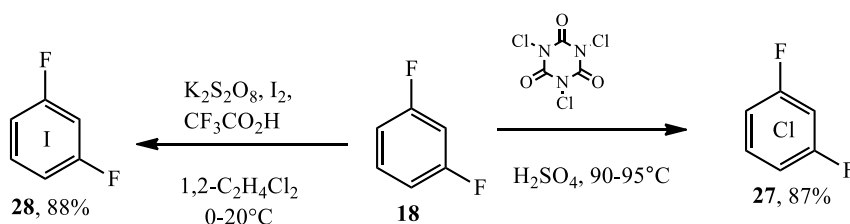
Стоит отметить, что взаимодействие соединения **17** с N-хлорсукцинимидом приводит к 1,3-дифтор-4,6-дихлорбензолу (**24**) [101, 102], а бензола **19** с бромом к 1,3-дибром-2,4-дифторбензолу (**25**) [101, 103] (схема 25).

Схема 25.

Для бензола **19** также показана возможность исчерпывающего бромирования до 1,2,3,5-тетрабром-4,6-дифторбензола (**26**) [104] (схема 26).

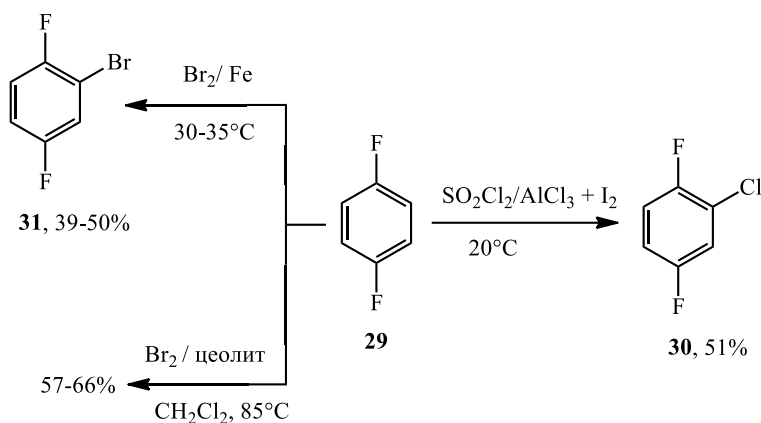
Схема 26.

Исчерпывающее хлорирование и иодирование арена **18** осуществляли с помощью трихлоризоциануровой кислоты [105] или $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8 + \text{I}_2$ [87] (схема 27).

Схема 27.

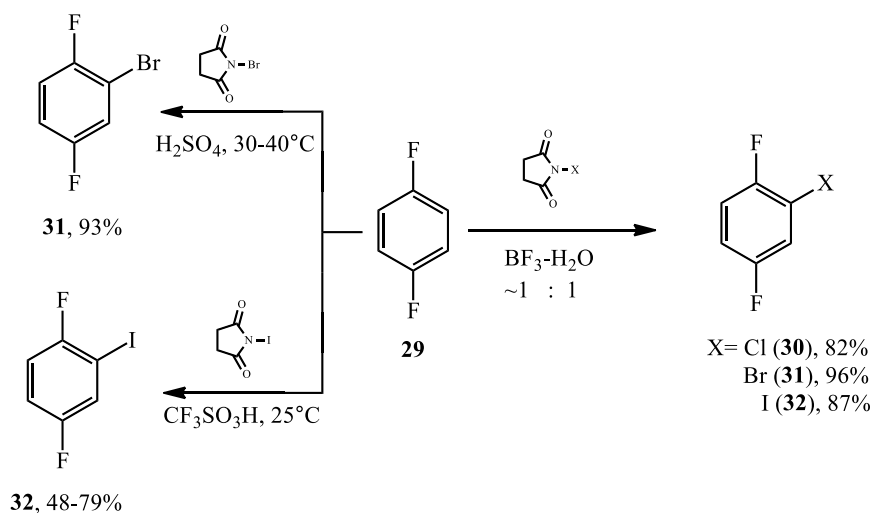
Взаимодействие 1,4-дифторбензола (**29**) с SO_2Cl_2 [106] в присутствии AlCl_3 и I_2 дает 1-4-дифтор-5-хлорбензол (**30**), а с Br_2 и Fe [107, 108] или Br_2 с добавкой цеолитов [44, 46] 1-бром-2,4-дифторбензол (**31**) (схема 28).

Схема 28.



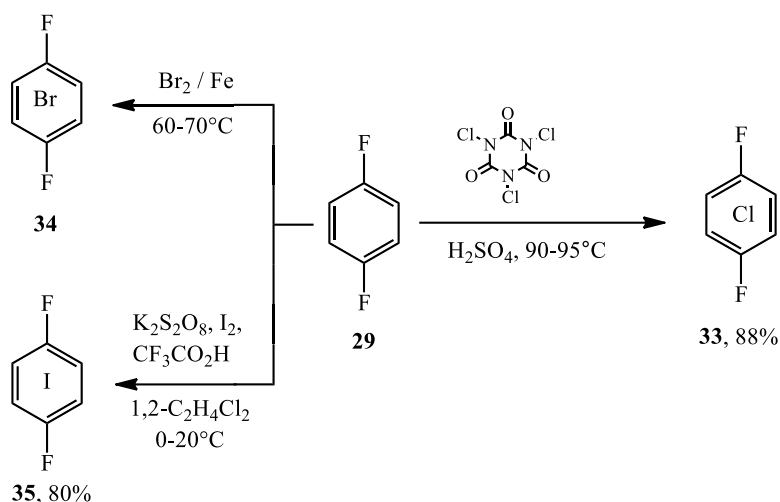
Хлорирование [54], бромирование [54, 109] и иодирование [54, 110, 111] соединения **29** также может быть осуществлено с помощью N-галогенсукцинимидов (схема 29).

Схема 29.



Для арена **29** возможно хлорирование [105], бромирование [112] (выход не указан) и иодирование [87] до тетрахлор-тетрабром- и тетраиоддифторбензолов (схема 30).

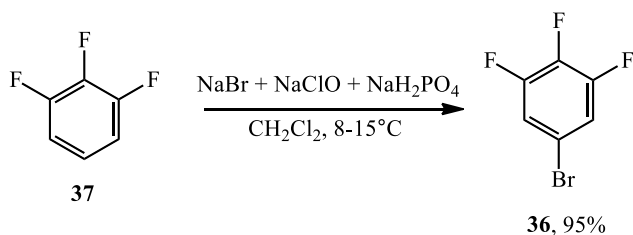
Схема 30.



3. Хлорирование, бромирование и иодирование трифторбензолов.

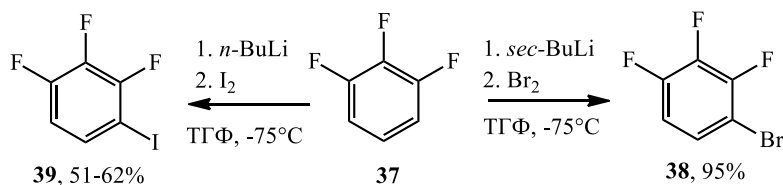
1-Бром-3,4,5-тетрафторбензол (36) может быть получен взаимодействием 1,2,3-трифторбензола (37) с NaBr в присутствии NaClO и NaH_2PO_4 с высоким выходом [113](схема 31).

Схема 31.

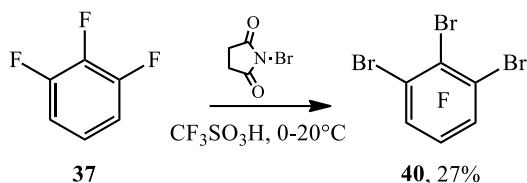


Бромирование [114] и иодирование [115, 116] по четвертому положению бензола 37 может протекать селективно через литийорганическое производное с хорошими выходами (схема 32).

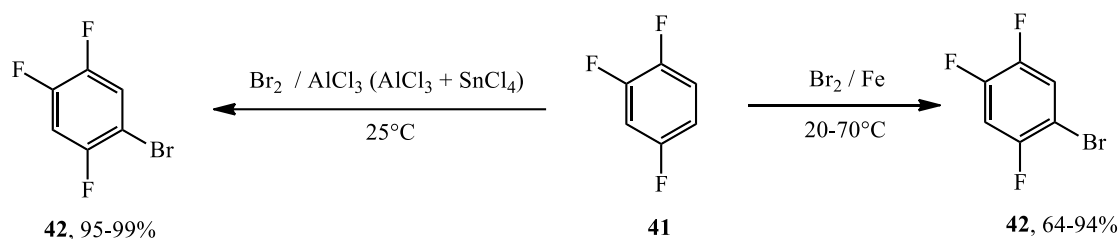
Схема 32.



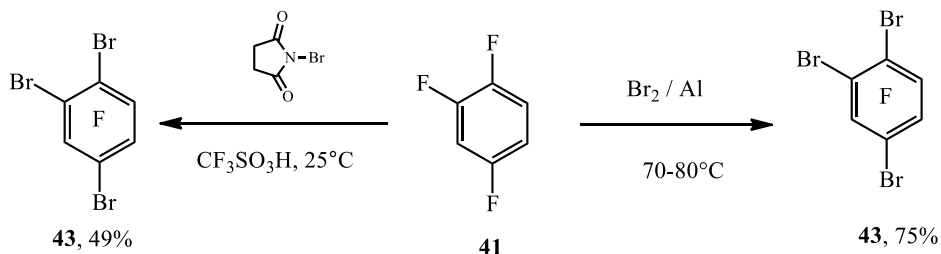
Для бензола 37 показана возможность исчерпывающего бромирования до 1,2,3-трибром-4,5,6-трифторбензола (40) [21](схема 33).

Схема 33.

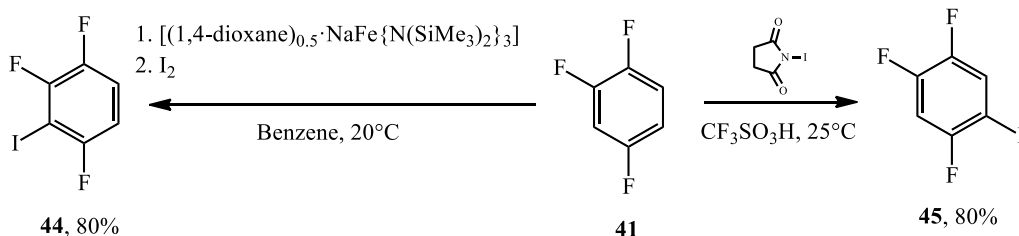
Описано бромирование 1,2,4-трифторбензола (**41**) Br_2 до 1-бром-2,4,5-трифторбензола (**42**) с добавкой [117-122], SnCl_4 [123], $\text{AlCl}_3 + \text{SnCl}_4$ [124] в качестве катализаторов (схема 34).

Схема 34.

Показано исчерпывающее бромирование бензола **41** действием на него Br_2 в присутствии Al [125] (схема 65). Арен **43** также может быть получен при взаимодействии бензола **41** с N-бромсукцинимидом [21] (схема 35).

Схема 35.

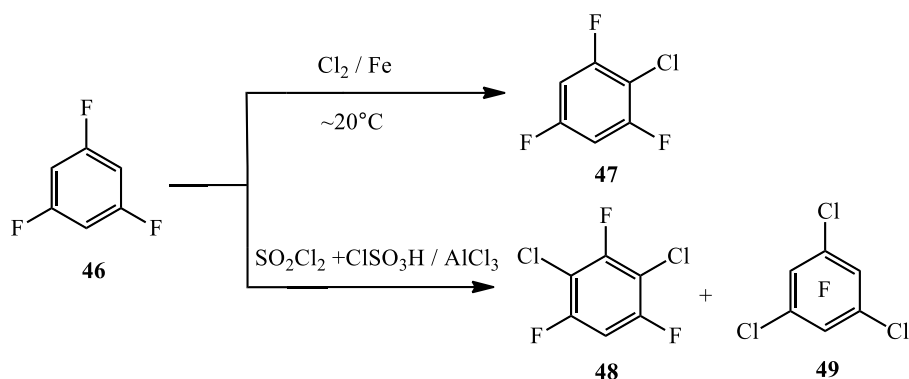
Для бензола **41** показана возможность селективного иодирования по третьему [77] или пятому положению [111] ароматического кольца (схема 36).

Схема 36.

В работе [126] показано, что при хлорировании 1,3,5-трифторбензола (**46**) Cl_2 в присутствии Fe при комнатной температуре в качестве основного продукта образуется 1,3,5-трифтор-4-хлорбензол (**47**). При действии же на соединение **46** смеси $\text{SO}_2\text{Cl}_2 + \text{ClSO}_3\text{H}$ в

присутствии AlCl_3 образуются главным образом 1,3,5-трифтор-2,4-дихлорбензол (**48**) и небольшое количество 1,3,5-трифтор-2,4,6-трихлорбензола (**49**) (схема 37).

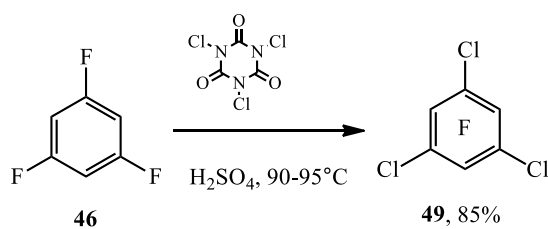
Схема 37.



Соотношение соединений **48** и **49** в работе [126] не указано.

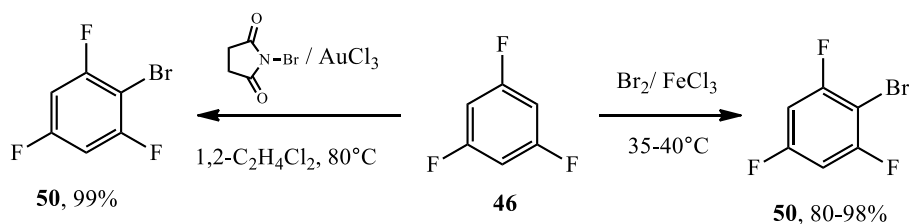
Арен **49** может быть получен хлорированием бензола **46** с помощью трихлоризоциануровой кислоты [105] (схема 38).

Схема 38.

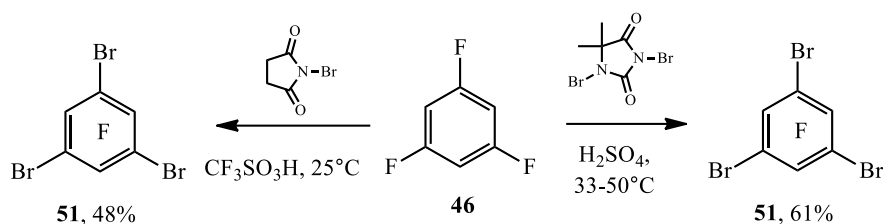


Бромирование арена **46** до 1-бром-2,4,6-трифторбензола (**50**) может быть осуществлено с помощью Br_2 в присутствии FeCl_3 [127-130], либо N-бромсукцинимидом [131] (схема 39).

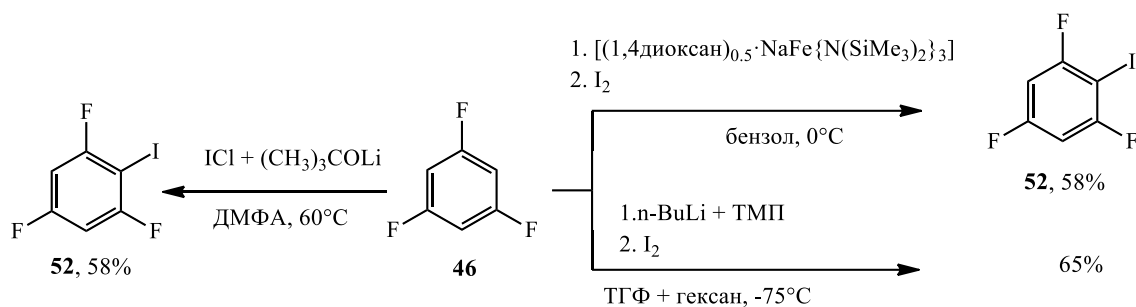
Схема 39.



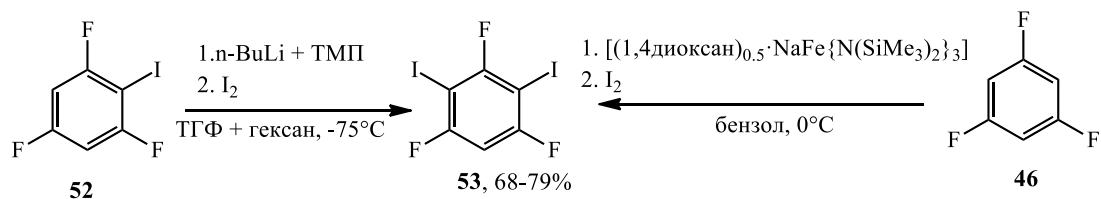
1,3,5-Трибром-2,4,6-трифторбензол (**51**) может быть получен нагреванием бензола **46** с 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином [132] или N-бромсукцинимидом [21] (схема 40).

Схема 40.

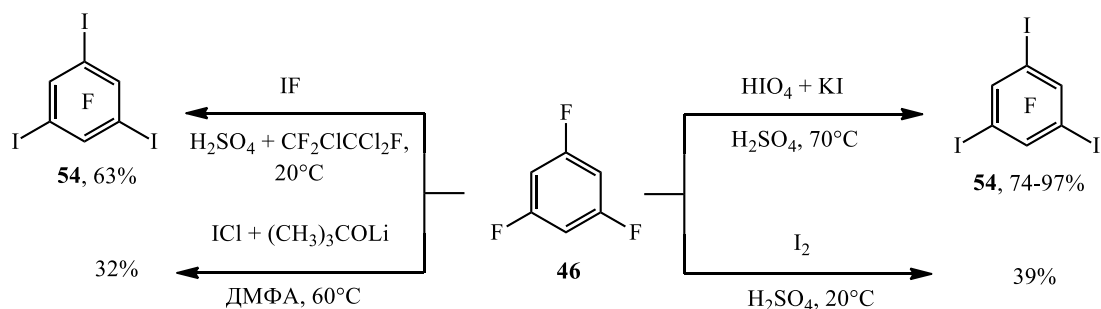
1-Иод-2,4,6-трифторбензол (**52**) может быть получен иодированием бензола **46** с использованием металлорганических соединений [77, 115, 133, 134] (схема 41).

Схема 41.

1,3-Дииод-2,4,6-трифторбензол (**53**) может быть получен из соединений **46** [134] и **52** [77] (схема 42).

Схема 42.

1,3,5-Трииод-2,4,6-трифторбензол (**54**) был получен при нагревании арена **46** в концентрированной H_2SO_4 с HIO_4 и KI [135-141], при взаимодействии бензола **46** с I_2 или IF в концентрированной H_2SO_4 [142], либо при нагревании с ICl и $(\text{CH}_3)_3\text{COLi}$ в ДМФА [115-133] (схема 43).

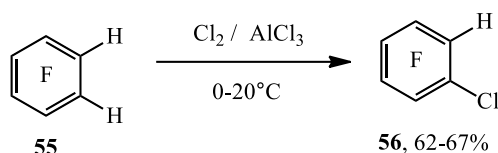
Схема 43.

4. Хлорирование, бромирование и иодирование тетрафторбензолов.

Увеличение числа атомов фтора в бензольном кольце до четырех приводит к тому, что реакции замены атома водорода на галоген протекают, как правило, в довольно жестких условиях.

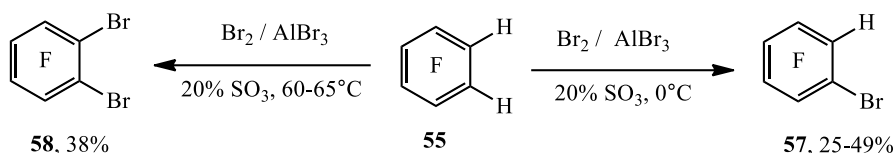
Хлорирование 1,2,3,4-тетрафторбензола (**55**) Cl_2 в присутствии AlCl_3 приводит к моноклорпроизводному [143] (схема 44).

Схема 44.



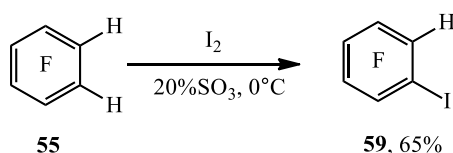
Из бензола **55** и Br_2 в 20 %-ном олеуме в присутствии AlBr_3 при 0°C синтезирован 1-бром-2,3,4,5-тетрафторбензол (**57**) [144, 145], а при нагревании - 1,2-дибромтетрафторбензол (**58**) [146] (схема 45).

Схема 45.



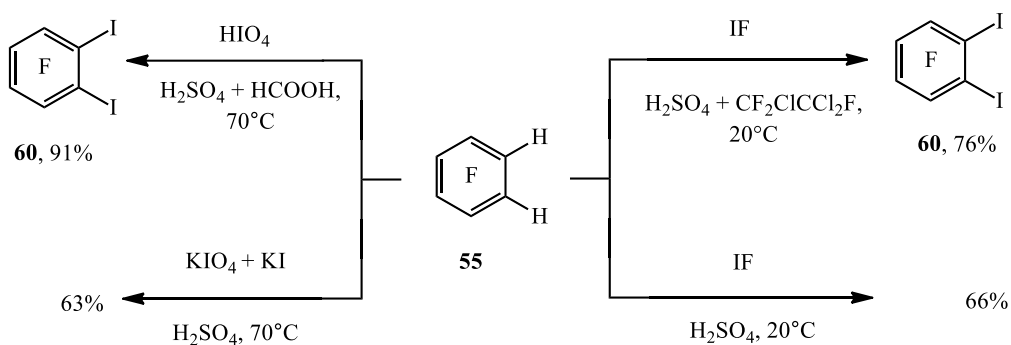
1-Иод-2,3,4,5-тетрафторбензол (**59**) может быть получен из бензола **55** и I_2 в 20%-ном олеуме [144] (схема 46).

Схема 46.



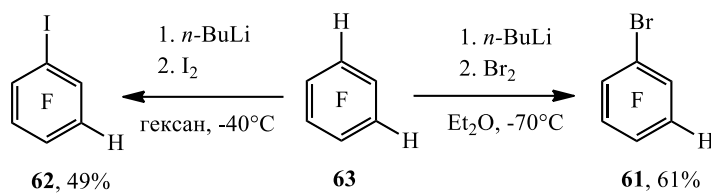
Иодирование бензола **55** до 1,2-дииод-2,3,4,5-тетрафторбензола (**60**) может быть осуществлено взаимодействием последнего с IF [142], HIO_4 [147] и с $\text{KIO}_4 + \text{KI}$ [148] (схема 47).

Схема 47.



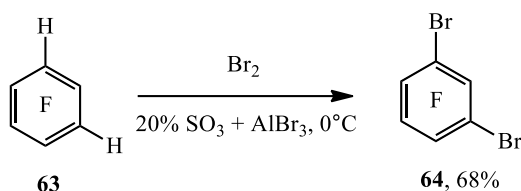
1-бром-2,3,4,6-тетрафторбензол (**61**) и 1-иод-2,3,4,6-тетрафторбензол (**62**) могут быть получены через литийорганическое производное 1,2,3,5-тетрафторбензола (**63**) [149, 150] (схема 48).

Схема 48.



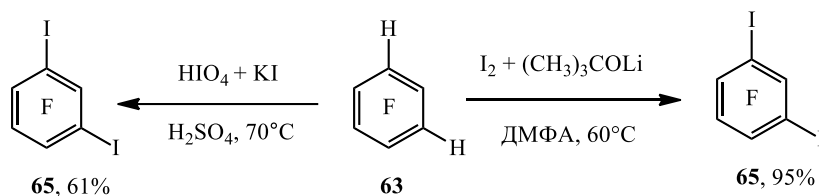
Бензол **63** при действии брома в 20 %-ном олеуме в присутствии AlBr₃ при 0°C дает 1,3-дибромтетрафторбензол (**64**) [144] (схема 49).

Схема 49.



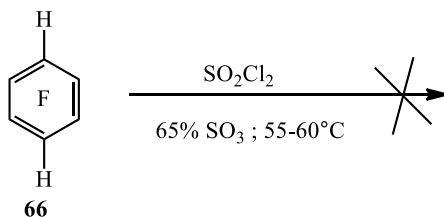
Иодирование соединения **63** до 1,3-дииод-2,4,5,6-тетрафторбензола (**65**) может быть осуществлено нагреванием с иодом в присутствии (CH₃)₃COLi в ДМФА [133], либо нагреванием с HIO₄ + KI в H₂SO₄ [151, 152] (схема 50).

Схема 50.



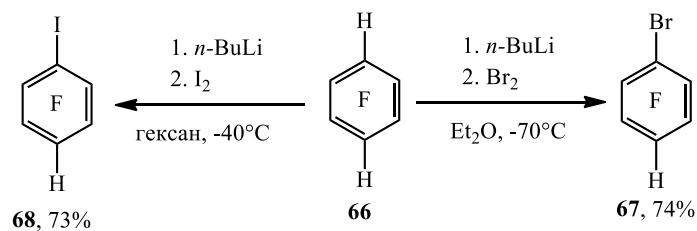
При изучении реакций хлорирования, бромирования и иодирования 1,2,4,5-тетрафторбензола (**66**) оказалось, что удастся осуществить лишь бромирование и иодирование этого соединения. Так, в работе [153] была предпринята безуспешная попытка хлорирования бензола **66** действием SO₂Cl₂ в 65 %-ном олеуме при нагревании (схема 51).

Схема 51.



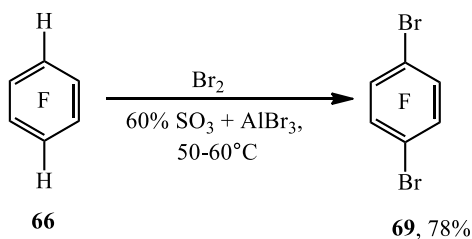
1-Бром-2,3,5,6-тетрафторбензол (**67**) и 1-иод-2,3,5,6-тетрафторбензол (**68**) могут быть получены через литийорганическое производное из бензола **66** [149, 150] (схема 52).

Схема 52.



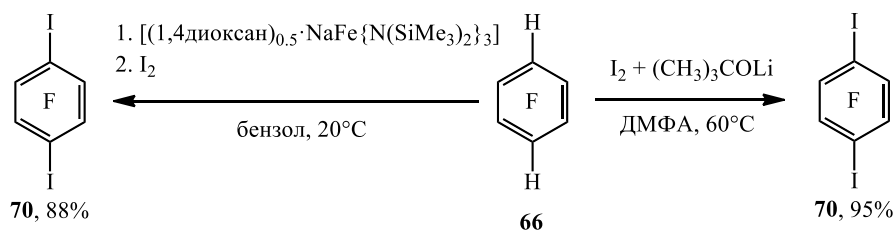
При действии брома на тетрафторбензол **66** в 60 %-ном олеуме в присутствии AlBr₃ при нагревании образуется 1,4-дибромтетрафторбензол (**69**) [154] (схема 53).

Схема 53.



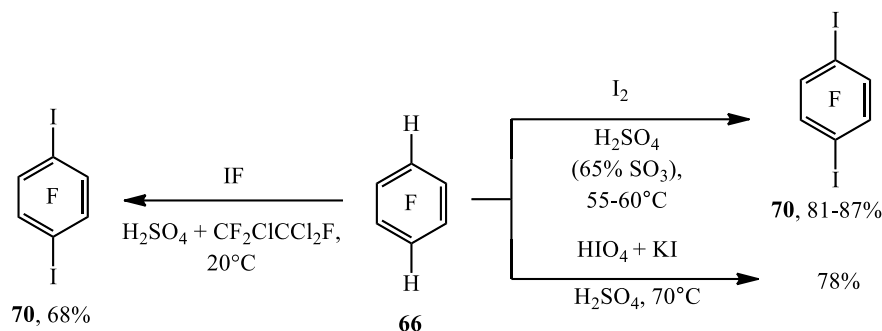
1,4-Дииодтетрафторбензол (**70**) может быть получен из арена **66** через металлоорганические соединения [77, 115] (схема 54).

Схема 54.



Другой подход к синтезу арена **70** может заключаться во взаимодействии бензола **66** с I₂, дымящей H₂SO₄ [155] или олеумом [153], в концентрированной H₂SO₄ с HIO₄ и KI [140] или с IF в концентрированной H₂SO₄ [142] (схема 55).

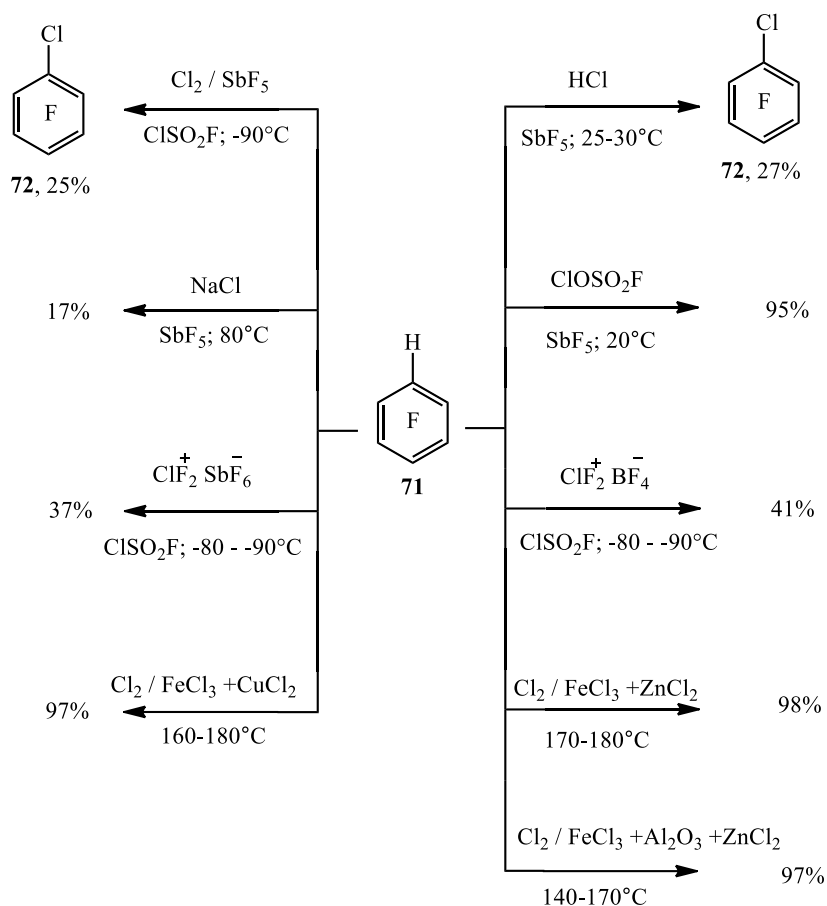
Схема 55.



5. Синтез пентафторхлорбензола, бромпентафторбензола и иодпентафторбензола из пентафторбензола.

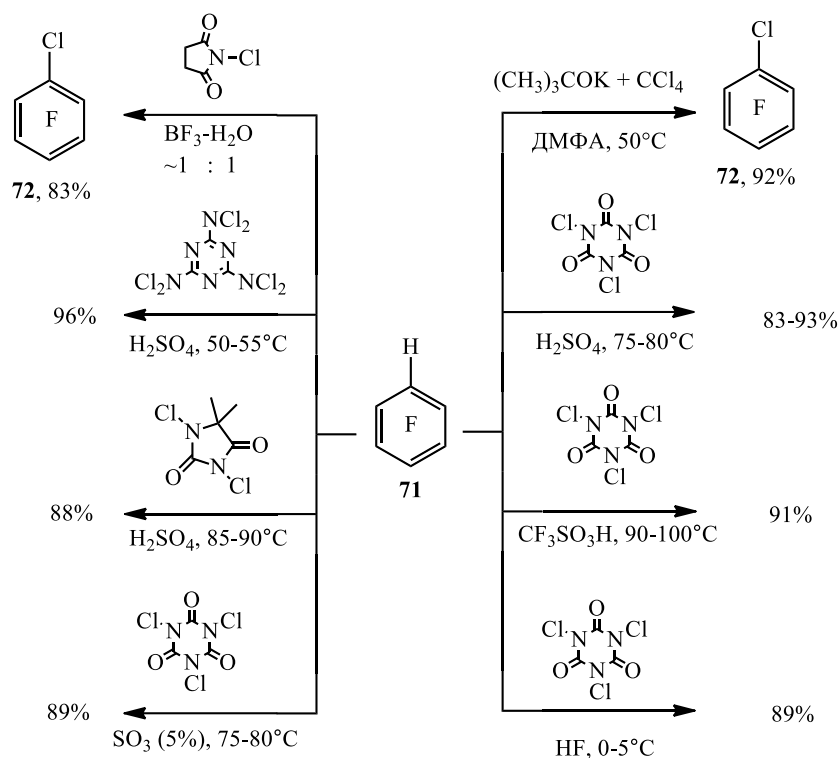
Продemonстрировано замещение атома водорода на хлор в пентафторбензоле (**71**) действием Cl_2 в присутствии SbF_5 в ClSO_2F [156] (схема 55). В качестве источников хлора могут быть использованы HCl или NaCl [157], а также ClOSO_2F [158] (схема 55). Осуществлено также замещение атома водорода на хлор в соединении **71** действием солей дифторхлорониевого катиона в присутствии SbF_5 или BF_3 в ClSO_2F , приводящая к получению пентафторхлорбензола (**72**) [159] (схема 56). Однако, данные реакции осложнены образованием полифторированных циклогексадиеновых производных [159]. Реакция хлорирования арена **71** может катализироваться FeCl_3 [160] (схема 56).

Схема 56.



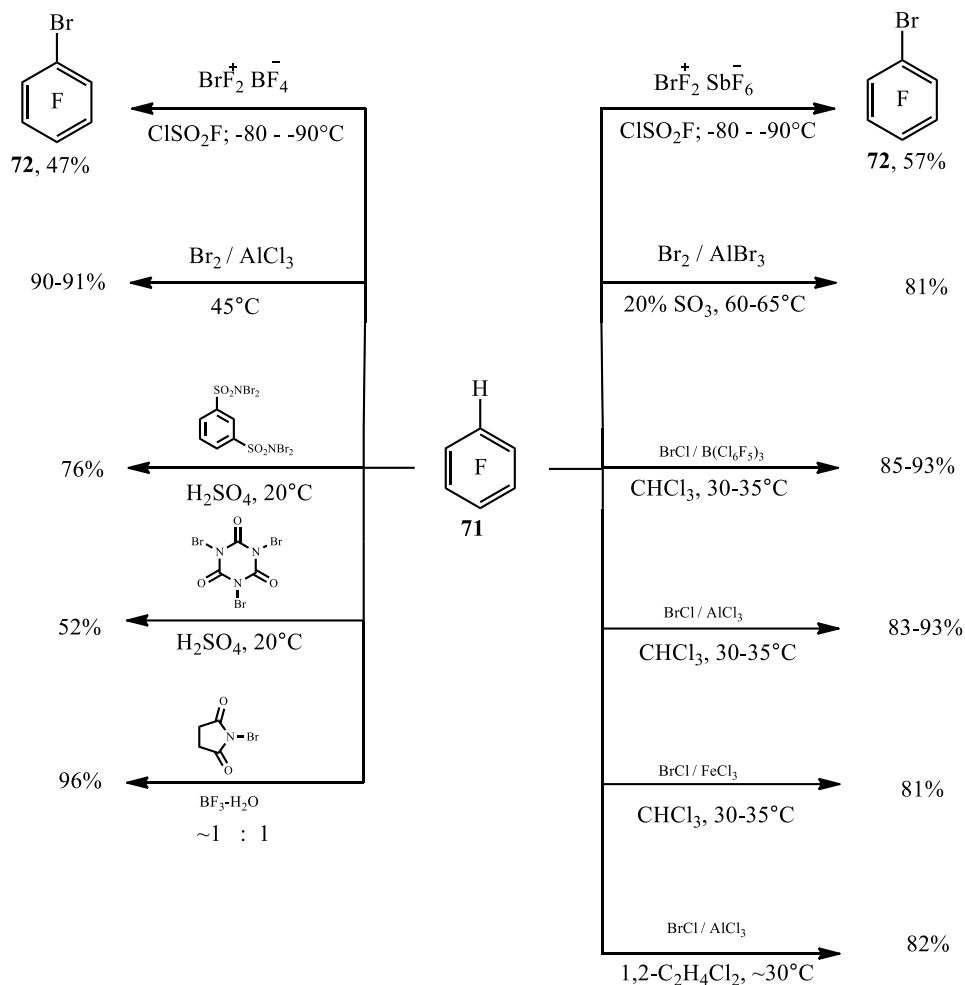
Хлорирование арена **71** также может быть осуществлено с помощью N-хлоруксинимида [50], CCl_4 [161], трихлоризоциануровой кислоты [105], гексахлормеламин [105], 1,3-дихлор- 5,5-диметилгидантоина [105] (схема 57).

Схема 57.



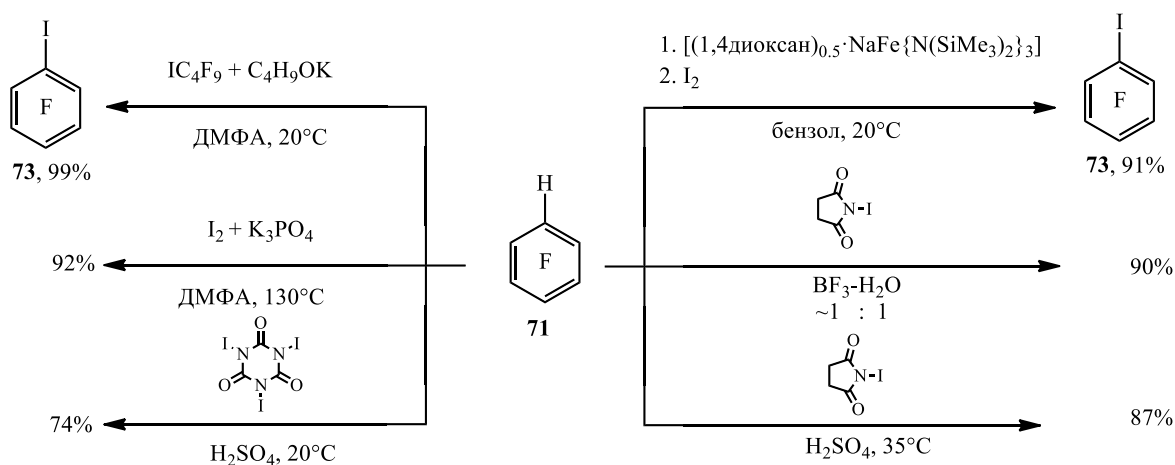
Аналогично реакции хлорирования в присутствии SbF_5 или BF_3 в ClSO_2F , показанной на схеме 57, осуществлено замещение атома водорода на бром в соединении **71** [159] (схема 58). Бромпентафторбензол (**72**) может быть получено действием брома в 20%-ном олеуме в присутствии AlBr_3 [162] или брома в присутствии AlCl_3 [163, 164] (схема 58). В качестве источника брома могут быть использованы BrCl [165], N,N,N',N' -тетрабромбензол-1,3-дисульфонамид [166], трибромизоциануровая кислота [167] или N -бромсукцинимид [50] (схема 58).

Схема 58.



Иодирование арена **71** может быть осуществлено с помощью IC_4F_9 [168], комплекса $[(1,4\text{-диоксан})_{0.5}\text{NaFe}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3]$ и I_2 [77], N-иодсукцинимидом [50, 169], I_2 и K_3PO_4 [115, 133], 1,3,5-триод-1,3,5-триазин-2,4,6-триона [167] (схема 59).

Схема 59.



Благодарности

Работа выполнена в рамках Государственных заданий № 075-03-2026-024 и 075-00365-26-00 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Список литературы

1. M. Salwiczek, E. K. Nyakatura, U. I. M. Gerling, S. Ye, B. Koksche. Fluorinated amino acids: compatibility with native protein structures and effects on protein–protein interactions, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 2135–2171. DOI: 10.1039/c1cs15241f.
2. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J.L. Acena, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 422–518. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00392.
3. D. E. Yerien, S. Bonesi, A. Postigo. Fluorination methods in drug discovery, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 8398–8427. DOI: 10.1039/c6ob00764c.
4. J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 2432–2506. DOI: 10.1021/cr4002879.
5. B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. Meanwell. Metabolic and pharmaceutical aspects of fluorinated compounds, *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 6315–6386. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01877.
6. T. V. Bright, F. Dalton, V. L. Elder, C. D. Murphy, N. K. O’Connora, G. Sandford. A convenient chemical-microbial method for developing fluorinated pharmaceuticals, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 1135–1142. DOI: 10.1039/c2ob27140k.
7. M. Morgenthaler, J. D. Aebi, F. Gruninger, D. Mona, B. Wagner, M. Kansy, F. Diederich. A fluorine scan of non-peptidic inhibitors of neprilysin: fluorophobic and fluorophilic regions in an enzyme active site, *J. Fluor. Chem.*, **2008**, 129, 852–865. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2008.02.004.
8. A. Harsanyi, G. Sandford. Organofluorine chemistry: applications, sources and sustainability, *Green Chem.*, **2015**, 17, 2081–2086. DOI: 10.1039/c4gc02166e.
9. Jeschke. The unique role of fluorine in the design of active ingredients for modern crop protection, *ChemBioChem.*, **2004**, (5), 570–589. DOI: 10.1002/cbic.200300833.
10. S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, Fluorine in medicinal chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37(2), P. 320–330. DOI: 10.1039/b610213c.
11. A. F. Brooks, J. J. Topczewski, N. Ichiishi, M. S. Sanford, P. J. H. Scott. Late-stage [^{18}F] fluorination: new solutions to old problems, *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 4545–4553. DOI: 10.1039/c4sc02099e.

12. E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell. Applications of fluorine in medicinal chemistry, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00258.
13. W. K. Hagmann. The many roles for fluorine in medicinal chemistry, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 4359–4369. DOI: 10.1021/jm800219f.
14. N. A. Meanwell. Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 5822–5880. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01788.
15. Ed. R. Filler, Y. Kobayashi., L. M. Yagupolskii, *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier, Amsterdam-London-New York-Tokyo, **1993**, 386 pp.
16. J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. Hoboken, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, **2008**, 384 pp.
17. Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан, *Пестициды и регуляторы роста растений: Справочник*, Химия, Москва, **1995**, 352 с.
18. Ed. M. Hudlický, A. E. Pavlath, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II: a Critical Review*, American Chemical Society, Washington, DC, **1995**, 1296 pp.
19. P. Kirsch, W. Binder, A. Hahn, K. Jährling, M. Lenges, L. Lietzau, R. Fröhlich. Superfluorinated liquid crystals: towards the limits of polarity, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, P. 3479–3487. DOI:10.1002/ejoc.200800149.
20. B. Jin, K. Sano, S. Aya, Y. Ishida, N. Gianneschi, Y. Luo, X. Li. One-pot universal initiation-growth methods from a liquid crystalline block copolymer, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, 1-8. DOI: 10.1038/s41467-019-10341-7.
21. A. M. Kenwright, G. Sandford, A. J. Tadeusiak, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, P. Kilickiran, G. Nelles. Strategies for the synthesis of fluorinated liquid crystal derivatives from perbromofluoroaromatic systems, *Tetrahedron*, **2010**, 66(52), 9819 – 9827. DOI: 10.1016/j.tet.2010.10.069.
22. D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H. W. Spiess, *Handbook of Liquid Crystals*. Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, 556 pp.
23. J. H. Clark, D. Wails, T. W. Bastock, *Aromatic Fluorination*. London: Boca Raton, CRC Press, **1996**, 196 pp.
24. D. Matsuo, X. Yang, A. Hamada, K. Morimoto, T. Kato, M. Yahiro, J. Otera. Fluoro-substituted Phenyleneethynylenes: Acetylenic n-Type Organic Semiconductors, *Chem. Lett.* **2010**, 39(12), 1300–1302. DOI: 10.1246/cl.2010.1300.

25. B. Hu, Y. Wang, X. Chen, Z. Zhao, Z. Jiang, P. Lu, Y. Wang. Synthesis and photophysical properties of tetrafluorophenyl-modified carbazole oligomers. *Tetrahedron*, **2010**, 66(38), P. 7583–7589. DOI: 10.1016/j.tet.2010.07.040.
26. F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, R. Ragni. Fluorinated organic materials for electronic and optoelectronic applications: the role of the fluorine atom, *Chem. Commun.* – **2007**, 1003–1022. DOI: 10.1039/b611336b.
27. D. J. Crouch, P. J. Skabara, J. E. Lohr, J. J. W. McDouall, M. Heeney, I. McCulloch, M. B. Hursthouse. Thiophene and selenophene copolymers incorporating fluorinated phenylene units in the main chain: synthesis, characterization, and application in organic field-effect transistors, *Chem. Mater.*, **2005**, 17, 6567–6578. DOI: 10.1021/cm051563i.
28. C. R. Swartz, S. R. Parkin, J. E. Bullock, J. E. Anthony, A. C. Mayer, G. G. Malliaras. Synthesis and characterization of electron-deficient pentacenes, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3163–3166. DOI: 10.1021/ol050872b.
29. Y. Sakamoto, T. Suzuki, A. Miura, H. Fujikawa, S. Tokito, Y. Taga. Synthesis, Characterization, and Electron-Transport Property of Perfluorinated Phenylene Dendrimers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(8), 1832–1833. DOI: 10.1021/ja994083z.
30. S. B. Heidenhain, Y. Sakamoto, T. Suzuki, A. Miura, H. Fujikawa, T. Mori, Y. Taga. Perfluorinated Oligo(p-Phenylene)s: Efficient n-Type Semiconductors for Organic Light-Emitting Diodes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(41), 10240–10241. DOI: 10.1021/ja002309o.
31. A. Facchetti, M.-H. Yoon, C. L. Stern, H. E. Katz, T. J. Marks. Building Blocks for n-Type Organic Electronics: Regiochemically Modulated Inversion of Majority Carrier Sign in Perfluoroarene-Modified Polythiophene Semiconductors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42(33), P. 3900–3903. DOI: 10.1002/anie.200351253.
32. D. Sainova, S. Janietz, U. Asawapirom, L. Romaner, E. Zojer, N. Koch, A. Vollmer. Improving the Stability of Polymer FETs by Introducing Fixed Acceptor Units into the Main Chain: Application to Poly(alkylthiophenes), *Chem. Mater.*, **2007**, 19(6), 1472–1481. DOI: 10.1021/cm061571e.
33. K. Geramita, J. McBee, T. D. Tilley. 2,7-Substituted hexafluoroheterofluorenes as potential building blocks for electron transporting materials, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 820–829. DOI: 10.1021/jo802171t.
34. Y. Wang, S. R. Parkin, J. Gierschner, M. D. Watson, Highly fluorinated benzobisbenzothiophenes, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3307–3310. DOI: 10.1021/ol8003468.
35. О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин, *Органическая химия: в 4-х частях*, БИНОМ, Москва, **2007**, ч. 2, с. 418.
36. У. Шеппард, К. Шартс, *Органическая химия фтора*, Мир, Москва, **1972**, с.13-80.

37. J. Schramm. Ueber den Einfluss des Lichtes auf den Verlauf chemischer Reaktionen bei der Einwirkung der Halogene auf aromatische Verbindungen, Ber., **1885**, 18, 606-609.
38. И. Губен, Методы органической химии, ОНТИ, Т. 3, вып. 3, **1935**, с.407.
39. G. Olah, A. Parlath, G. Varsanyi. The Preparation and Examination of Organic Fluorine Compounds. Part XXIV. The Halogenation of Fluorobenzene, J. Chem. Soc., **1957**, 1823-1829. DOI: 10.1039/JR9570001823.
40. Pat EP761627 (**1997**), Preparation of p-bromofluorobenzene.
41. Pat CN1810745 (**2006**), Process for preparation of 4-bromofluorobenzene
42. M. Del Pilar Crespo, T. D. Avery, E. Hanssen, E. Fox, T. V. Robinson, P. Valente, L. Tilley. Artemisinin and a Series of Novel Endoperoxide Antimalarials Exert Early Effects on Digestive Vacuole Morphology, Antimicrob. Agents Chemother, **2007**, 52(1), 98–109. DOI: 10.1128/aac.00609-07.
43. Pat WO9950206 (**1999**), Selective bromination of aromatic compounds.
44. Pat. WO2013081034 (**2013**), Halogenation catalyst and method for producing same.
45. K. Smith, G. A. El-Hiti, M. E. W. Hammond, D. Bahzad, Z. Li, C. Siquet. Highly efficient and selective electrophilic and free radical catalytic bromination reactions of simple aromatic compounds in the presence of reusable zeolites, J.C.S. Perkin Trans. I., **2000**, 16, 2745–2752. DOI: 10.1039/b002157l.
46. Y. Nishina, K. Takami. Bromination of aromatic compounds using an Fe₂O₃/zeolite catalyst., Green Chem., **2012**, 14(9), P. 2380-2383. DOI: 10.1039/c2gc35821b.
47. P. Kovacic, N. O. Brace. Chlorination of Aromatic Compounds with Metal Chlorides., J. Am. Chem. Soc., **1954**, 76(21), 5491–5494. DOI: 10.1021/ja01650a069.
48. S. Uemura, A. Onoe, M. Okano, Aromatic Bromination and Iodination with Mixtures of Antimony (V) Chloride and Halogens, Bull. Chem. Soc. Jpn., **1974**, 47(1), 147–150. DOI: 10.1246/bcsj.47.147.
49. Pat. CN103012026 (**2013**), Bromination reaction method.
50. S. G. K. Prakash., T. Mathew, D. Hoole, P. M. Esteves, Q. Wang, G. Rasul, G. A. Olah, N-Halosuccinimide/BF₃-H₂O Efficient Electrophilic Halogenating System for Aromatics, J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126(48), 15770-15776. DOI: 10.1021/ja0465247.
51. A. Pourjavadi, N. Keshavarzi, S. H. Hosseini, F. M. Moghaddam, Gold-Decorated 3D 2,6-Diaminopyridine Network: A Robust Catalyst for the Bromination of Aromatic Compound, Ind. Eng. Chem. Res., **2018**, 57(37.), 12314-12322. DOI: 10.1021/acs.iecr.8b01179.
52. Y. Nishii, M. Ikeda, Y. Hayashi, S. Kawauchi, M. Miura, Triptyceny Sulfide: A Practical and Active Catalyst for Electrophilic Aromatic Halogenation using N-Halosuccinimides, J. Am. Chem. Soc., **2019**, 141(13), 5130–5134. DOI: 10.1021/jacs.9b12672.

53. G. K. S. Prakash, T. Mathew, C. Panja, A. Kulkarni, G. A. Olah, M. A. Harmer, Tetrafluoroacetic Acid (1,1,2,2-Tetrafluoroethanesulfonic Acid, $\text{HC}_2\text{F}_4\text{SO}_3\text{H}$) and Gallium Tetrafluoroborate as Effective Catalysts in Organic Synthesis, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354(11-12), 2163–2171. DOI: 10.1002/adsc.201200111.
54. M. de Mattos, P. Esteves, L. de Almeida, Tribromoisocyanuric Acid in Trifluoroacetic Acid: An Efficient System for Smooth Brominating of Moderately Deactivated Arenes, *Synlett.* **2013**, 24(5), 603–606. DOI: 10.1055/s-0032-1317795.
55. P. Esteves, M. de Mattos, R. da Ribeiro, Superelectrophilic Iodination of Deactivated Arenes with Triiodoisocyanuric Acid, *Synthesis*, **2011**, (5), 739–744. DOI: 10.1055/s-0030-1258429.
56. I. Možek, B. Šket. Chlorination and Bromination of Aromatic Molecules by an N-Halosaccharin / Pyridinium Poly(Hydrogen Fluoride) System, *Synth. Commun.*, **1992**, 22(17), 2513–2520. DOI: 10.1080/00397919208021647.
57. L. Gu, T. Lu, M. Zhang, L. Tou, Y. Zhang. Efficient Oxidative Chlorination of Aromatics on Saturated Sodium Chloride Solution, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355(6), 1077 – 1082. DOI: 10.1002/adsc.201300062
58. T. Kitamura, M. Hossain, J. Oyamada, Direct Synthesis of Iodoarenes from Aromatic Substrates Using Molecular Iodine, *Synthesis*, **2008**, (5), 690–692. DOI: 10.1055/s-2008-1032165.
59. P. Lulinski, B. Krassowska-Swiebocka, L. Skulski, Chemical Manganese Dioxide (CMD): Its Application to the Oxidative Iodination of Benzene, Halobenzenes and Some Deactivated Arenes, *Molecules*, **2004**, 9(7) P. 595–601. DOI: 10.3390/90700595.
60. P. Lulinski, L. Skulski, Oxidative Iodination of Arenes with Manganese (IV) Oxide or Potassium Permanganate as the Oxidants, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, 72(1), 115–120. DOI: 10.1246/bcsj.72.115.
61. Pat. CN104892528 (**2015**), Method for preparing 2-thiobarbituric acid derivative
62. P. Lulinski, L. Skulski, Iodination of Both Deactivated and Activated Arenes with Sodium Periodate or Sodium Iodate as the Oxidants, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, 73(4), P. 951–956. DOI: 10.1246/bcsj.73.951.
63. Pat. WO2004069772 (**2004**), Process for preparation of iodine compounds and production of high-purity 5-iodo-2-methylbenzoic acid.
64. Pat. JP4332702 (**2009**), Process for preparation of iodo compounds.
65. Y., Ogata, I. Urasaki, Iodination of Acenaphthene and Fluorene with Iodine–Peracetic Acid, *J. Chem. Soc. C.*, **1970**, 12, 1689-1691. DOI: 10.1039/j39700001689.

66. Д. И. Махоньков, А. В. Чепраков, М. А. Родкин, И. П. Белецкая, Окислительное хлорирование ароматических соединений в присутствии азотсодержащих соединений, *ЖОрХ*, **1988**, 24(2), 241-248.
67. А. В. Чепраков, Д. И. Махоньков, М. А. Родкин, И. П. Белецкая, Каталитическое и стехиометрическое бромирование ароматических соединений в водной трифторусусной кислоте в присутствии азотсодержащих окислителей, *ЖОрХ*, **1988**, 24(2), 248-255.
68. G. Stavber, J. Iskra, M. Zupan, S. Stavber, Oxidative Iodination of Organic Compounds with Iodide Catalyzed by Sodium Nitrite, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350(18), 2921–2929. DOI: 10.1002/adsc.200800553.
69. А. В. Чепраков, Д. И. Махоньков, И. П. Белецкая, Стехиометрическое и каталитическое окислительное иодирование в присутствии азотсодержащих окислителей в водной трифторуксусной кислоте, *ЖОрХ*, **1988**, 24(11), 2251-2258.
70. Д. И. Махоньков, А. В. Чепраков, И. П. Белецкая, Окисление солями металлов V*. Окислительное галогенирование бензола и галогенбензолов ацетатами Co(III), и Mn(III) трифторуксусной кислоте и ее водных растворах, *ЖОрХ*, **1986**, 22(4), 681-688.
71. Д. И. Махоньков, А. В. Чепраков, М. А. Родкин, И. П. Белецкая, Окисление солями металлов VI*. Окислительное иодирование ароматических субстратов, промотируемое соединениями Co(III), Mn(III) и Ce(IV) в водной трифторуксусной кислоте, *ЖОрХ*, **1986**, 22(6), 2251-2258.
72. Д. И. Махоньков, А. В. Чепраков, М. А. Родкин, Ю. А. Сергучев, В. Г. Давыдов, И. П. Белецкая, Окислительное галогенирование ароматических соединений в системе $Pb_3O_4 - Hlg^- - CF_3COOH$, *Изв. АН СССР Сер. хим.*, **1987**, (11), 2609-2611.
73. Pat. CN1733665 (**2006**) Method for preparing p-bromofluorobenzene from fluorobenzene.
74. Pat. CN116063145 (**2023**), Preparation of 4-bromofluorobenzene using bromine chloride with high-purity and high-yield.
75. S. Rozen, D. Zamir, A novel aromatic iodination method using fluorine, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55(11), 3552–3555. DOI: 10.1021/jo00298a032.
76. M. Fossatelli, H. D. Verkruijsse, L. Brandsma, Generation of Ortho-Potassiofluorobenzene and its Functionalization, *Synthetic Commun.*, **1990**, 20(11), 1701 – 1704. DOI: 10.1080/00397919008053092
77. L. C. H. Maddock, T. Nixon, A. R. Kennedy, M. R. Probert, W. Clegg, E. Hevia, Hevia E Angew, Utilising sodium-mediated ferration for regioselective functionalisation of fluoroarenes via C–H and C–F bond activations, *Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57(1), 187 – 191. DOI: 10.1002/anie.201709750

78. Y. Feng, T. Yukioka, M. Matsuyama, A. Mori, K. Okano, Deprotonative Generation and Trapping of Haloaryllithium in a Batch Reactor, *Org. Lett.*, 2023, **25**(17), 3013-3017. DOI: 10.1021/acs.orglett.3c00800.
79. Pat. JP05125003 (**1993**), Preparation of 1-chloro-3,4-difluorobenzene.
80. Z. Li, N. Huang, Syntheses of 2-chloro-4,5-difluorobenzoic acid, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, 28(2), 245-248.
81. Volchkov N.V., Lipkind M.B, Nefedov O.M., Egorov M.P., Three-step regioselective synthesis of 2,3-difluorohalobenzenes using tetrafluoroethylene and buta-1,3-diene as starting building blocks *Russ. Chem. Bull.*, **2021**, 70(5), 925-932. DOI: 10.1007/s11172-021-3168-5.
82. A. Roe, J. A. Montgomery, W. A. Yarnall, V.A. Hoyle, The Preparation of Some Fluorophenothiazines, *J. Org. Chem.*, **1956**, 21(1), 28-31. DOI: 10.1021/jo01107a005.
83. I. Cervena, K. Sindelar, Z. Kopicova, J. Holubek, E. Svatek, J. Metysova, M. Hrubantova, M. Protiva, Fluorinated tricyclic neuroleptics: 6,7-difluoro derivative of chlorprotidixene and 2-fluoro-3-hydroxy derivative of octoclotheptin, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **1977**, 42(6), 2001 – 2017. DOI: 10.1135/cccc19772001.
84. Pat. CN116041137 (**2023**), Preparation of 1-bromo-3,4-difluorobenzene.
85. Pat. EP2940002 (**2015**), Halogenated aniline and method for producing same.
86. Г. Г. Якобсон, Л. С. Кобрина, Н. Н. Ворожцов-мл., Ароматическое нуклеофильное замещение IV. Взаимодействие пентахлорпроизводных бензола с метилатом натрия, *ЖОХ*, **1965**, 35(1), 137-141.
87. M. Sharif, A. Maalik, S. Reimann, J. Iqbal, T. Patonay, A. Spannenberg, A. Villinger, P. Langer, Synthesis and photophysical properties of tetra- and pentaalkynylfluorobenzenes by Sonogashira reactions of novel iodofluorobenzenes, *Tetrahedron*, **2013**, 69(1), 174 – 183. DOI: 10.1016/j.tet.2012.10.049.
88. B. Maiti, K. Wang, S. Bhandari, S. D. Bunge, R. J. Twieg, B. D. Dunietz, Enhancing charge mobilities in selectively fluorinated oligophenyl organic semiconductors: a design approach based on experimental and computational perspectives, *J. Mater. Chem. C.*, **2019**, 7(13), 3881– 3888. DOI: 10.1039/C8TC06517A.
89. D. Czajkowska-Szczykowska, A. Aguilar-Granda, J. Maj, A. Z. Wilczewska, S. Witkowski, R. Santillan, B. Rodríguez-Molina, Solid State Characterization of Bridged Steroidal Molecular Rotors: Effect of the Rotator Fluorination on Their Crystallization, *Cryst. Growth. Des.*, **2016**, 16(3), 1599–1605. DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01705.
90. S. Tsukada, M. Kondo, H. Sato, T. Gunji, Fine electronic state tuning of cobaltadithiolene complexes by substituent groups on the benzene ring, *Polyhedron*, **2016**, 117(265), 272. DOI: 10.1016/j.poly.2016.05.062

91. М. М. Надь, Т. В. Талалаева, Г. В. Казенникова, К. А. Кочешков, Фторированные стиролы. Сообщение 1. 2,4-Дифторстирол, Изв. АН СССР. Сер. хим., **1959**, (1), 65-70.
92. C. Heiss, T. Rausis, M. Schlosser, Promoting or Preventing Haloaryllithium Isomerizations: Differential Basicities and Solvent Effects as the Crucial Variables, *Synthesis*, **2005**, (4), 617 – 621. DOI: 10.1055/s-2005-861787
93. M. Schlosser, C. Heiss, The Regioflexible Substitution of 1,3-Difluorobenzen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 23, 4618 – 4624. DOI: 10.1002/ejoc.200300354.
94. T. Rausis, M. Schlosser, The Basicity Gradient-Driven Migration of Iodine: Conferring Regioflexibility on the Substitution of Fluoroarenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 19, 3351 – 3358. DOI: 10.1002/1099-0690(200210)2002:19<3351::AID-EJOC3351>3.0.CO;2-I.
95. Pat WO2013071865 (**2013**), Kinase modulating compounds, compositions containing the same and use thereof.
96. Pat. CN103102349 (**2017**), Kinase modulating compounds, compositions containing the same and use thereof.
97. Pat. US6605610 (**2003**), Aryl fused azapolycyclic compounds.
98. A. M. Roe, R. A. Burton, G. L. Willey, M. W. Baines, A. C. Rasmussen, The synthesis and activity of some 2,6-difluorophenyl-substituted compounds, *J. Med. Chem.*, 1968, 11(4), 814 –819. DOI: 10.1021/jm00310a026
99. J. W. Coe, M. C. Wirtz, C. G. Bashore, J. Candler, Formation of 3-Halobenzyne: Solvent Effects and Cycloaddition Adducts, *Org. Lett.*, 2004, 6(10), 1589 – 1592. DOI: 10.1021/ol049655l
100. H. Awad, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, Ballesteros R. Deprotonation of fluoro aromatics using lithium magnesates, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(36), 6697 – 6701. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.07.077.
101. J. T. Manka, V. C. McKenzie, P. Kaszynski, Azo Group-Assisted Nucleophilic Aromatic Substitutions in Haloarene Derivatives: Preparation of Substituted 1-Iodo-2,6-bispropylthiobenzenes, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(6), 1967–1971. DOI: 10.1021/jo0302399.
102. X. Weilong, H. Joon, K. Dongwook, C. Sukbok, Copper-Catalyzed Direct C–H Alkylation of Polyfluoroarenes by Using Hydrocarbons as an Alkylating Source, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(16), 7487–7496. DOI: 10.1021/jacs.0c00169
103. Pat WO2012162334 (**2012**), Compounds for the reduction of beta-amyloid production.
104. Н. Н. Ворожцов-мл., Г. Г. Якобсон, Н. И. Кружечковская, Ароматические фторпроизводные. VII. Получение фторбензолов, *ЖОХ.*, **1961**, 31(5), 1674-1678.
105. Pat. RU2577863 (**2016**), Способ получения фторсодержащих пергалогенированных бензолов.

106. M. Achmatowicz, T. Scattolin, D. R. Snead, D. J. Paymode, S. Roshandel, C. Xie, G. Chen, C. Chen, Scalable Atroposelective Synthesis of MRTX1719: An Inhibitor of the PRMT5/MTA Complex, *Org. Process Res. Dev.*, **2023**, 27(5), 954-971. DOI: 10.1021/acs.oprd.3c00072.
107. Pat. WO2013081034 (**2013**), Halogenation catalyst and method for producing same.
108. Т. В. Талалаева, Г. В. Казенникова, К. А. Кочешков, Фторированные стиролы. IV. 2, 5-Дифторстирол и 2,5-дифтор- β -фторстирол, *ЖОХ*, **1959**, 29, (5), 1593-1595.
109. Pat. CN109369412 (**2019**), Preparation method of 2,5-difluoro-4-nitrobenzoic acid.
110. G. A. Olah; Q. Wang, G. Sandford, G. K. Surya Prakash, Synthetic methods and reactions.
181. Iodination of deactivated aromatics with N-iodosuccinimide in trifluoromethanesulfonic acid (NIS-CF₃SO₃H) via in situ generated superelectrophilic iodine(I) trifluoromethanesulfonate, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58(11), 3194 – 3195. DOI: 10.1021/jo00063a052.
111. Z.-X. Wang, W. Duan, L.I. Wiebe, J. Balzarini, E. De Clercq, E.E. Knaus, Synthesis of 1-(2-deoxy- β -d-ribofuranosyl)-2,4-difluoro-5-substituted-benzene thymidine mimics, some related α -anomers, and their evaluation as antiviral and anticancer agents, *Nucleosides, nucleotides and nucleic acids*, **2001**, 20(1-2), 11 – 40. DOI: 10.1081/NCN-100001435.
112. C. Gao, J. Li, S. Yin, G. Lin, T. Ma, Y. Meng, J. Sun, C. Wang, Isostructural Three-Dimensional Covalent Organic Frameworks *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58(29), 9770 – 9775. DOI: 10.1002/anie.201905591.
113. Pat. CN108947763 (**2018**), Preparation method of 3,4,5-trifluorobromobenzene.
114. C. Heiss, M. Schlosser, Organometallic Control over the Regiospecificity of Functionalization Reactions: 1,2,3-Trifluorobenzene and Bromo Derivatives thereof as Substrates, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, (3), 447 – 451. DOI: 10.1002/ejoc.200390078.
115. H. Do, O. Daugulis, A Simple Base-Mediated Halogenation of Acidic sp² C–H Bonds under Noncryogenic Conditions, *Org. Lett.*, **2009**, 11(2), 421 – 423. DOI: 10.1021/ol802411f.
116. H. Tecle, J. Shao, Y. Li, M. Kothe, S. Kazmirski, J. Penzotti, Y. Ding, J. Ohren., D. Moshinsky, R. Coli, N. Jhavar, E. Bora Beyond the MEK-pocket: Can current MEK kinase inhibitors be utilized to synthesize novel type III NCKIs? Does the MEK-pocket exist in kinases other than MEK?, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19(1), 226 – 229. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.10.108.
117. G. C. Finger, F. H. Reed, D. M. Burness, D. M. Fort, R. R. Blough, Aromatic Fluorine Compounds. II. 1,2,4,5-Tetrafluorobenzene and Related Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73(1), 145-149. DOI: 10.1021/ja01145a052.
118. Pat. IN2015DE00092 (**2016**), Process for the preparation of 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzene.
119. Pat. CN113004142 (**2021**), New preparation method of 2,4,5-trifluoro-benzeneacetic acid.
120. Pat. CN116283539 (**2023**), Green preparation of 2,4,5-trifluorophenylacetic acid.

121. Pat. CN101168495 (**2008**), Method for synthesizing 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzene from 1,2,4-trifluorobenzene
122. Q. Deng, R. Shen, R., Ding, L. Zhang, *Chem. Eng. Technol.*, Bromination of Aromatic Compounds using Bromine in a Microreactor, *Chem. Eng. Technol.*, **2016**, 39(8), 1445–1450. DOI: 10.1002/ceat.201400723.
123. Pat. CN107383418 (**2017**), New UV-resistant plastics additive and preparation method thereof.
124. Pat. CN107673951 (**2018**), Method for preparing 2,4,5-trifluorophenylacetic acid with high performance
125. Г. Г. Якобсон, В. Е. Платонов, Н. Н. Ворожцов-мл., Ароматические фторпроизводные. XVI. Получение гексафторбензола и полифторхлорпроизводных бензола, *ЖОХ.*, **1965**, 35(7), 1158-1161.
126. C. Finger, F. H. Reed, L. L. Finerty, Aromatic Fluorine Compounds. V. 1,3,5-Trifluorobenzene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73(1). 153-155. DOI: 10.1021/ja01145a055.
127. C. Lamberth, E. Godineau, T. Smejkal, S. Trah, A new Knoevenagel-type synthesis of fully substituted γ -hydroxybutenolides, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53(32), 4117–4120. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.05.125.
128. Pat. WO2008090127 (**2008**), Preparation of 2-aryl malonic acid esters.
129. Pat. IN201711008025 (**2018**), Process for preparation of halo-substituted benzoic acid compound and intermediates thereof.
130. Pat. WO2018163210 (**2018**), Process for preparation of halo-substituted benzoic acid compound and intermediates thereof.
131. F. Mo, J. M. Yan, D Qiu, F. Li, Y. Zhang, J. Wang, Gold-Catalyzed Halogenation of Aromatics by N-Halosuccinimides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49(11), 2028–2032. DOI: 10.1002/anie.200906699.
132. Pat. JP2008001650 (**2008**) 1,3,5-tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluoromethylphenyl)benzenes as refractive index controllers for plastic optical fibers and their manufacture.
133. I. Popov, H. Do, In situ generation and trapping of aryllithium and arylpotassium species by halogen, sulfur, and carbon electrophiles, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(21), 8309 – 8313. DOI: 10.1021/jo9015369.
134. F. Mongin, E. Marzi, M. Schlosser, Extensive Halogen Scrambling and Buttressing Effects Encountered upon Treatment of Oligobromoarenes with Bases, *Europ. J. Org. Chem.*, **2001**, (14), 2771 – 2777. DOI: 10.1002/1099-0690(200107)2001:143.O.CO;2-Y.

135. M. Servalli, N. Trapp, A. D. Schlüter Single-Crystal-to-Single-Crystal (SCSC) Linear Polymerization of a Desymmetrized Anthraphane, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24(56) - P. 15003 – 15012. DOI: 10.1002/chem.201802513.
136. H. H. Wenk, W. Sander, Generation of Fluorinated *m*-Benzyne Derivatives in Neon Matrices, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, (23), 3927 – 3935. DOI: 10.1002/1099-0690(200212)2002:23<3927::AID-EJOC3927>3.0.CO;2-R.
137. P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, Mutual induced coordination in halogen-bonded anionic assemblies with (6,3) cation-templated topologies, *Chem. Commun.*, **2008**, (14), 1635 – 1637. DOI: 10.1039/B716879A.
138. R. B. Ferreira, J. M. Figueroa, D. E. Fagnani, K. A. Abboud, R. K. Castellano, Benzotrifuran (BTfuran): a building block for π -conjugated systems, *Chem. Commun.*, **2017**, 53(69), 9590 – 9593 DOI: 10.1039/C7CC04505K.
139. F. Meyer, T. Pilati, K. F. Konidaris, P. Metrangolo, G. Resnati, Connectivity and Topology Invariance in Self-Assembled and Halogen-Bonded Anionic (6,3)-Networks, *Molecules*, **2017**, 22(12), art. no. 2060. DOI: 10.3390/molecules22122060.
140. E. Nieland, D. Komisarek, S. Hohloch, K. Wurst, V. Vasylyeva, O. Weingart, B. M. Schmidt, Supramolecular networks by imine halogen bonding, *Chem. Commun.*, **2022**, 58, 5233-5236. DOI: 10.1039/d2cc00799a.
141. G. Hennrich, A. M. Echavarren, New persubstituted 1,3,5-trisethynyl benzenes via Sonogashira coupling, *Tetrahedron Lett.*, **2004.**, 45(6), 1147 – 1149. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.12.011.
142. Pat. US5734073 (**1998**), Halogenation reactions.
143. Pat. CN102531831 (**2012**), A method for preparing 1-chloro-2,3,4,5-tetrafluorobenzene.
144. J. Burdon, D. R. King, J. C. Tatlow, Aromatic polyfluoro compounds-XXXIV. Nucleophilic replacement reactions of tetrafluorohalogenobenzenes, *Tetrahedron*, **1966**, 22(8), 2541-2549. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)99045-3.
145. Pat. US6492569 (**2002**), Process for the preparation of tetrafluorohalogenobenzenes.
146. E. Nield, R. Stephens, J. C. Tatlow, Fluorocyclohexanes. Part VI. Some Hexa- and Pentafluorocyclohexenes and Their Dehydrofluorination, *J. Chem. Soc.*, **1960**, (10), 3800-3806. DOI: 10.1039/JR9600003800.
147. A. Schwartzen, J. Weddelling, J. Langosch, B. Neumann, H. Stammeler, N. W. Mitzel, Chalice-Type Tridentate Silicon Lewis Acids of C_3 Symmetry in a Single Step Starting from Hexadehydrotribenzo[12]annulene, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27(5), 1821 – 1828. DOI: 10.1002/chem.202004088

148. В. В. Бардин, Взаимодействие полифторароматических соединений с электрофильными агентами в присутствии трис (диалкиламино)фосфина. сообщение 6. *Реакции галогентетрафторбензолов RC_6F_4X ($X = Cl, Br, I$) с триметилсиланом Изв. АН Сер. хим., **1997**, 46(4), 813-817, [V.V. Bardin, Reactions of polyfluoroaromatic compounds with electrophilic agents in the presence of tris(dialkylamino)phosphine 6. *Reactions of halogenotetrafluorobenzenes RC_6F_4X ($X = Cl, Br, or I$) with chlorotrimethylsilane, Rus. Chem. Bull., **1997**, 46(4), 780 – 785. DOI: 10.1007/BF02495213].
149. D. Bulfield, S.M. Huber, Pushing the Boundaries of Suzuki–Miyaura Cross Coupling with Electron-Poor Substrates, J. Org. Chem., **2017**, 82(24), 13188 – 13203. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02267.
150. R. Harrison, H. Heaney, Aryne chemistry. Part IX. Cycloaddition reactions of the isomeric trifluorobenzyne, J. Chem. Soc. C., **1968**, 889 – 892. DOI: 10.1039/J39680000889.
151. T. X. Neenan, G. M. Whitesides, Synthesis of high carbon materials from acetylenic precursors. Preparation of aromatic monomers bearing multiple ethynyl groups, J. Org. Chem., **1988**, 53(11), 2489–2496. DOI: 10.1021/jo00246a018
152. Pat. US4892975 (**1990**), Diethynyl monomers and polymers thereof.
153. M. Hellmann, A. J. Bilbo, W. J. Pummer, Synthesis and Properties of Fluorinated Polyphenyls, J. Am. Chem. Soc., **1955**, 77(14), 3650-3651. DOI: 10.1021/ja01618a071.
154. M. Hellmann, A. J. Bilbo, The Preparation of Two Fluorinated p-Dihalobenzenes, J. Am. Chem. Soc., **1953**, 75(18), 4590-4591. DOI: 10.1021/ja01114a512.
155. N. Thavornsin, P. Chamrasboon, P. Kiatmongkolkul, R. Sakthanasait, M. Sukwattanasinitt, S. Wacharasindhu, Synthesis of highly pure poly(aryleneethynylene)s using palladium supported on calcium carbonate as an eco-friendly heterogeneous catalyst, J. Polym. Sci. A Polym. Chem., **2019**, 57, 1556–1563. DOI: 10.1002/pola.29419.
156. П. Н. Добронравов, В. Д. Штейнгарц, Фторсодержащие карбокатионы. XV. Электрофильное хлорирование пентафторбензола и гексафторнафталинов. Арениевый ион, отвечающий замещению водорода хлором в 1-Н-гептафторнафталине, ЖОрХ, **1977**, 13(8), 1679-1684.
157. В. В. Бровко, В. А. Соколенко, Г. Г. Якобсон, Ароматические фторпроизводные. LIV. Алкилирование пентафторбензола 1,1,2-трихлортрифторэтаном и фтороформом в присутствии пятифтористой сурьмы, ЖОрХ., **1974**, 10(2), 300-303.
158. А. В. Фокин, Ю. Н. Студнев, И. Н. Кротович, Г. Г. Фурин, Г. Г. Якобсон, Взаимодействие полифторароматических соединений с комплексом фторсульфата хлора с пятифтористой сурьмой, Изв. АН СССР. Сер. хим., **1981**, (4), 927-928.

159. V. V. Bardin, G. G. Furin, G. G. Yakobson, Aromatic Fluoroderivatives. XCVI. Reactions of Polyfluoroaromatic Compounds with Salts of the Fluorochloronium and Fluorobromonium cations, *J. Fluor. Chem.*, **1983**, 23(1), 67–86. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)81280-4.
160. Pat. CN107188777 (**2017**), Preparation method of chloropentafluorobenzene.
161. Pat CN114436760 (**2022**), Preparation method of pentafluorochlorobenzene.
162. E. Nield, R. Stephens, J.C. Tatlow, Aromatic Polyfluoro-compounds. Part I. The Synthesis of Aromatic Polyfluoro-compounds from Pentafluorobenzene, *J. Chem. Soc.*, **1959**, (2), 166-171. DOI: 10.1039/JR9590000166.
163. Pat CN106673964 (**2017**) Method for preparing 2,3,4,5,6-pentafluorophenol.
164. W. Yun, The HPLC applied in the synthesis of bromopentafluorobenzene, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **2014**, 37(7), P. 1032–1038. DOI: 10.1080/10826076.2013.765458.
165. Pat. CN109438168 (**2019**), Preparation method of pentafluorobromobenzene.
166. R. Ghorbani-Vaghei, H. Shahbazi, H. Veisi, Mild bromination of unreactive aromatic compounds, *Tetrahedron Lett.*, **2012.**, 53(18), 2325–2327. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.02.101.
167. L. S. de Almeida, P. M. Esteves, M. C. S. de Mattos, Superelectrophilic bromination of deactivated aromatic rings with tribromoisocyanuric acid—an experimental and DFT study, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50(25), 3001–3004. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.02.010.
168. X. Liu, X. Zhao, F. Liang, B. Ren, *t*-BuONa-mediated direct C–H halogenation of electron-deficient (hetero)arenes, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16(6) 886–890. DOI: 10.1039/C7OB03081A.
169. Pat. CN106365950 (**2017**), Preparation method of pentafluoroiodobenzene.