

Е. В. Александрова*, А. Н. Кравченко^а, П. М. Кочергин^б

СВОЙСТВА ГАЛОГЕНИМИДАЗОЛОВ

(ОБЗОР)

Обобщены и систематизированы литературные данные о химических и физико-химических свойствах галогенимидазолов.

Ключевые слова: алкилирование, ацилирование, восстановление, галогенирование, кватернизация, литиирование, реакции нуклеофильного и электрофильного замещения, тримеризация 2-галогенимидазолов.

В продолжение обзора [1], посвященного методам синтеза галогенимидазолов, представляло научный и практический интерес рассмотреть и обобщить также литературные данные за 1965–2009 гг. по химическим, физико-химическим свойствам и биологической активности этой важной группы гетероциклических соединений.

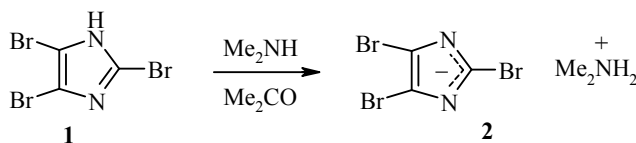
1. Физико-химические свойства

Галоген и дигалогенимидазолы – жидкие, маслообразные или твердые вещества основного характера, образуют соли с минеральными кислотами и пикраты. Нитраты и пикраты, легко кристаллизующиеся из воды и низших спиртов, нередко применяют для дополнительной характеристики рассматриваемых соединений.

Константы основности 2-галоген-4,5-дицианимидазолов свидетельствуют о том, что 2-йодпроизводное обладает большей основностью по сравнению с его бром-, хлор- и фторзамещенными аналогами [2] (табл. 1).

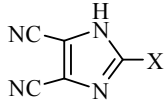
По данным работы [3], 2-фтор- и 4(5)-фторимидазолы являются более слабыми основаниями по сравнению с соответствующими бромимидазолами (табл. 2).

2,4,5-Тригалогенимидазолы – твердые вещества, лишённые основных свойств. 2,4,5-Трибромимидазол (**1**) проявляет свойства кислоты, образуя с диметиламином соль **2** с выходом 64% [4].



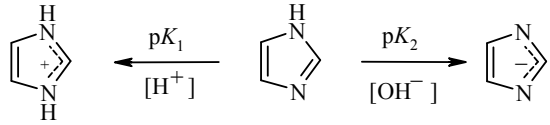
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Таблица 1

Значения pK_a 2-галоген-4,5-дицианимидазолов


X	pK_a	X	pK_a	X	pK_a
H	5.5	Br	2.7	F	2.4
I	3.0	Cl	2.6		

Таблица 2

Значения pK_1 и pK_2 для фтор- и бромимидазолов (H_2O , 20 °C) [3]


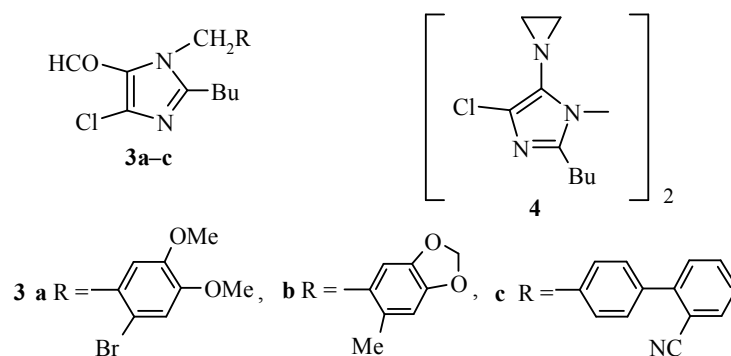
Соединение	pK_1	pK_2
2-Фторимидазол	2.40	10.45
2-Бромимидазол	3.85	11.03
4(5)-Фторимидазол	2.44	11.92
4(5)-Бромимидазол	3.88	12.32

Таблица 3

Рассчитанные по методу MNDO значения теплот образования (ΔH_f) и дипольных моментов (μ) фторимидазолов [8]

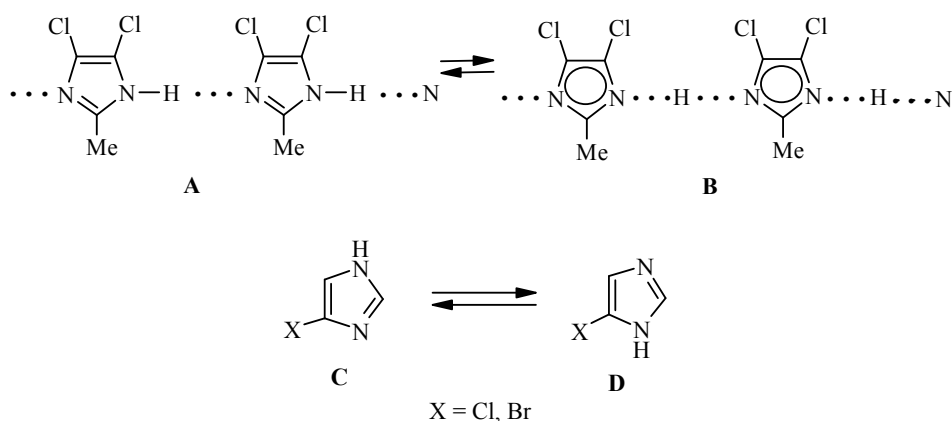
Соединение	ΔH_f , ккал/моль	μ , D
2-Фторимидазол	-14.8	3.93
4-Фторимидазол	-15.3	5.05
5-Фторимидазол	-14.7	2.71
2,4-Дифторимидазол	-62.1	4.79
2,5-Дифторимидазол	-61.6	2.23
4,5-Дифторимидазол	-60.9	4.69
2,4,5-Трифторимидазол	-106.8	3.66
1-Метил-2,4,5-трифторимидазол	-106.0	4.31
1-Формил-2,4,5-трифторимидазол	-134.9	3.34

Ранее описаны кристаллические структуры четырех производных 4-хлоримидазола **3a,b** [5], **3c** [6] и **4** [7] – полупродуктов синтеза биологически активных веществ. Найдены значения длин валентных связей, установлена стабилизирующая роль связей C–H...O и C–H...N в кристаллах, приведены другие параметры.



Квантово-химические расчеты полуэмпирическим методом MNDO теплот образования и дипольных моментов ряда фторимидазолов [8] позволяют, по мнению авторов, предсказать некоторые физико-химические константы даже для не описанных в литературе соединений, например для 2,4(5)-дифтор- и 2,4,5-трифторимидазолов (табл. 3).

Таутомерное равновесие в кристаллах 2-метил-4,5-дихлоримидазола и 4(5)-бром(хлор)имидазолов исследовано с применением методов ЯКР [9] и КДР [10]. Для дихлоримидазола из возможных структур **A** и **B** предпочтительнее несимметричная структура **A** [9], для бром(хлор)имидазолов – структура **C** или **D** [10]. Константы ионизации и константы таутомерного равновесия некоторых 4(5)-бромимидазолов приведены в работе [11].



В работах [12, 13] изучен обмен атома водорода гетероцикла на дейтерий и тритий для ряда 2-фтор-, 4-фтор- и 5-фторимидазолов. Наиболее высокая скорость изотопного обмена отмечена для положения 5 имидазольного кольца.

В спектрах ЯМР ^1H галогенимидазолов [3, 14–16], а также других 4,5-замещенных имидазола [17] наблюдаются различия в химических сдвигах протонов в положениях 2 и 4(5) гетероцикла. Так, сигнал протона Н-2 регистрируется в области 7.03–7.91 м. д., а сигналы протонов Н-4 и Н-5 – в более сильном поле, в области 6.47–7.28 м. д. (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

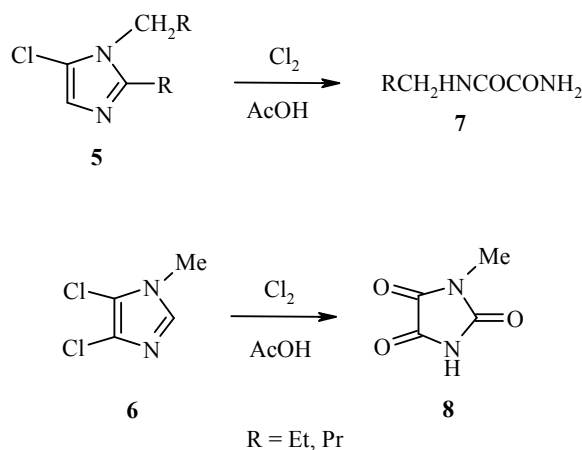
Химические сдвиги протонов в спектрах ЯМР ^1H галогенимидазолов [3, 14–16] и 4(5)-замещенных имидазола [17]

Растворители	Химические сдвиги, δ , м. д.				Литература
	Н-2	Н-4,5	Н-4	Н-5	
1 н NaOD	7.43–7.73	6.81–7.15			[14, 15]
D ₂ O	7.22–7.91	6.89–7.28	6.47–7.03		[3]
CDCl ₃	7.31–7.65		6.78–7.15	6.81–7.11	[16]
(CD ₃) ₂ CO–D ₂ O	7.03–7.67		7.06–7.26	6.49–7.26	[17]

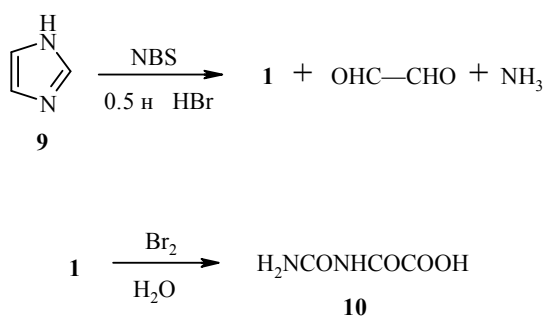
2. Химические свойства

2.1. Окисление и восстановление

Хлорирование 1,2-диалкил-5-хлоримидазолов **5** и 1-метил-4,5-дихлоримидазола (**6**) хлором в ледяной AcOH приводит к окислению имидазольного кольца с образованием N-алкилоксамидов **7** и 1-метилпарабановой кислоты (**8**) соответственно [18].

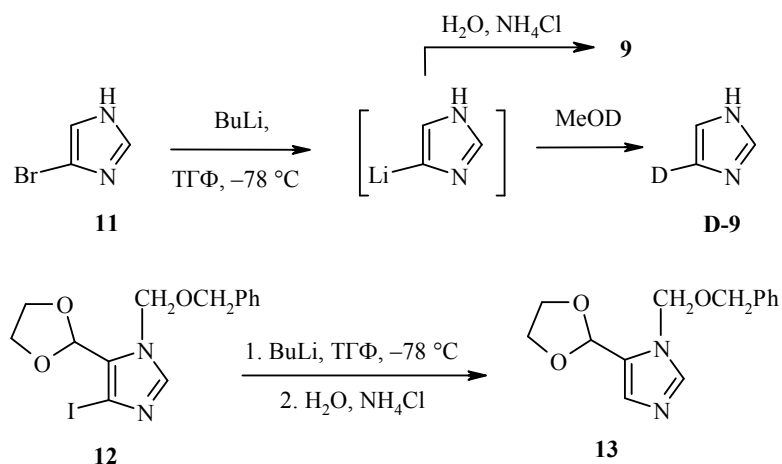


При бромировании производных имидазола бромом и N-бромсукцинимидом (NBS) наряду с образованием бромимидазолов происходит окисление имидазольного ядра с образованием глиоксаля, формамида и аммиака. Так, имидазол **9** под действием NBS превращается в трибромимидазол **1** (выход 5–30%), аммиак и глиоксаль (выход 12–72%), а трибромид **1** под действием брома – в глиоксилмочевину (**10**) [19].

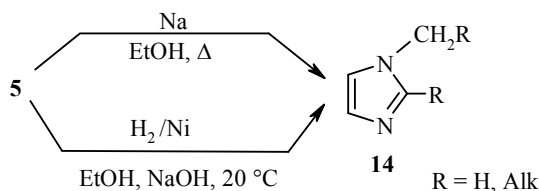


В обзоре [1] описано селективное восстановление 4(5)-дибром(диiod)- и 2,4,5-трибром(триiod)имидазолов Na_2SO_3 , приводящее к 4(5)-бром(iod)-имидазолам. Дихлор- или трихлоримидазолы в эту реакцию не вступают, восстановление 4,5-дифторимидазола не изучено.

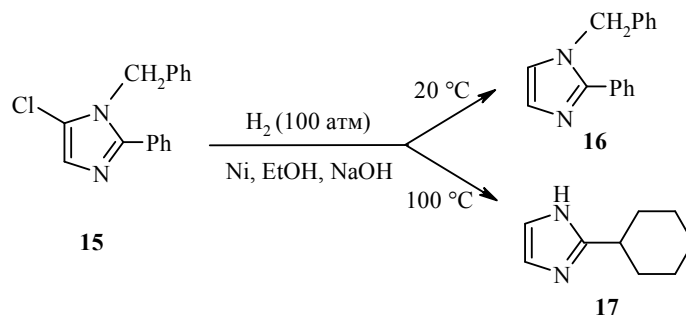
Бутиллитий, в отличие от Na_2SO_3 , позволяет восстанавливать 4(5)-бром- (иод)имидазолы до имидазолов. Так, из 4(5)-бромимидазола (**11**) с выходом 98% был получен имидазол (**9**), а при разложении промежуточного 4-литийимидазола дейтерометанолом – 4(5)-дейтероимидазол (**D-9**) [19]. Аналогично деиодированием 4-иодидамидазола **12** с выходом 70% получен имидазол **13** [20].



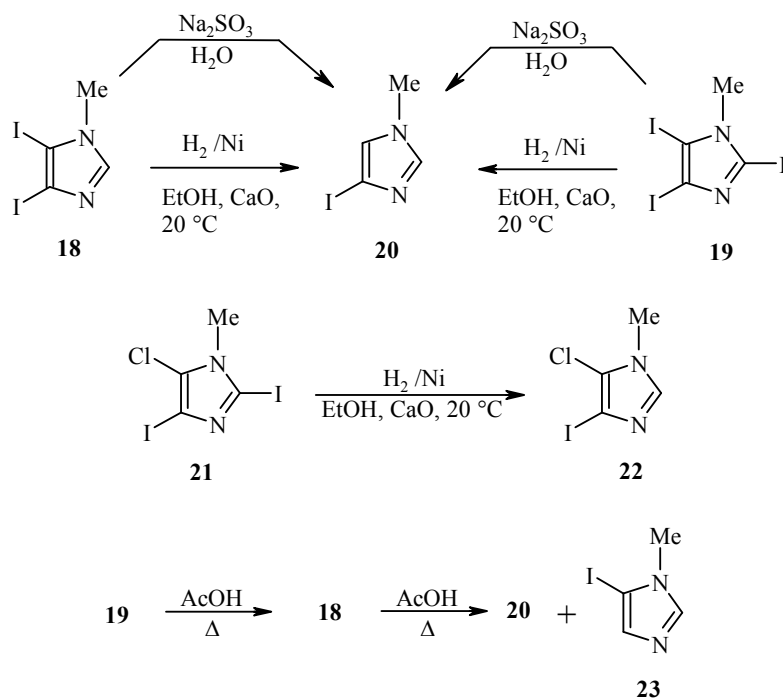
5-Хлоримидазолы **5** при обработке натрием в этаноле восстанавливаются до имидазолов **14** [21, 22]. Последние с высокими выходами (72–99%) получают также гидрированием хлоридов **5** в присутствии никеля Ренея [23–25].



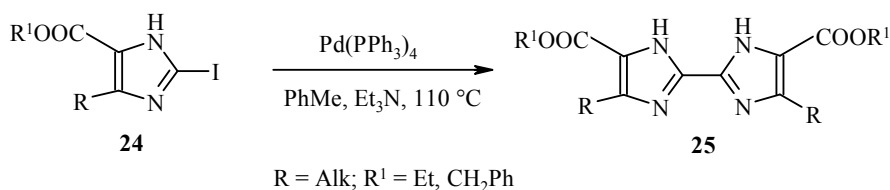
Гидрирование 1-бензил-2-фенил-5-хлоримидазола (**15**) в присутствии никеля Ренея (давление H_2 100 атм) в зависимости от температуры приводит к разным соединениям: при 20°C получен 1-бензил-2-фенилимидазол (**16**) (выход 94%), при 100°C – 2-циклогексилимидазол (**17**) (выход 13%) [24, 25].



Изучено селективное гидрирование в присутствии никеля Ренея и восстановление Na_2SO_3 1-метилзамещенных 4,5-дииод- и 2,4,5-трииодимидазолов **18**, **19**, приводящее с выходом 56–63% к 4-иод-1-метилимидазолу (**20**) [26]. В аналогичных условиях гидрированием 2,4-дииод-1-метил-5-хлоримидазола (**21**) с выходом 69% получен 4-иод-1-метил-5-хлоримидазол **22**. В той же работе [26] установлено, что трииодимидазол **19** при длительном нагревании в ледяной AcOH ступенчато деиодируется до дииодимидазола **18**, а затем до смеси изомерных 4-иод-1-метил- и 5-иод-1-метилимидазолов **20** и **23** соответственно.

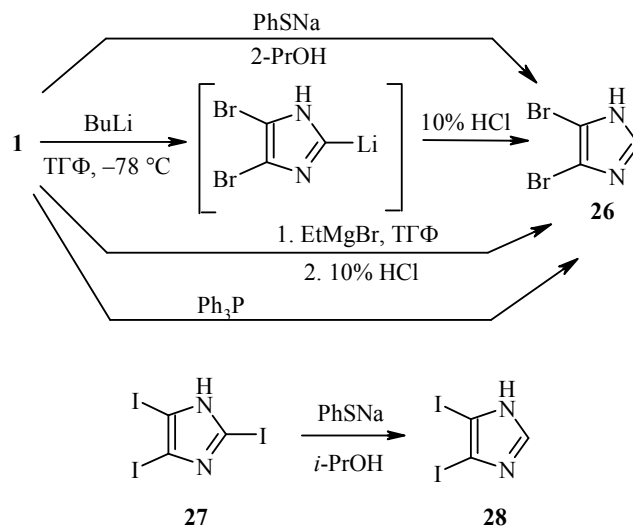


Восстановление эфиров 2-иодимидазолкарбоновых кислот **24** тетраakis-(трифенилфосфин)палладием приводит к 2,2'-диимидазолам **25** (выходы 28–44%) [27].

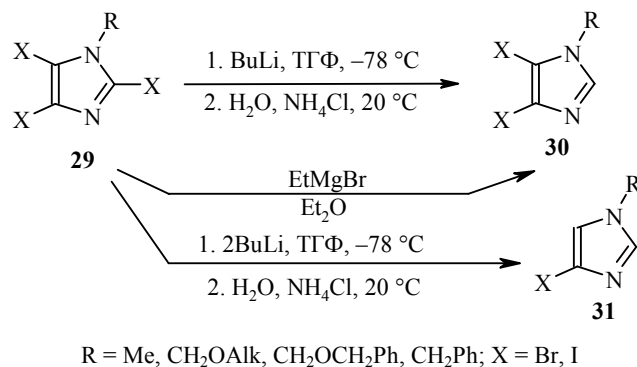


2,4,5-Трибром- и -трииодимидазолы под действием различных восстановителей теряют атом галогена в положении 2, превращаясь в соответствующие 4,5-дигалогенимидазолы. Так, при восстановлении трибромимидазола **1** бутиллитием [28], этилмагнийбромидом [29], тиофенолятом

натрия [30] и трифенилфосфином [30] был получен дибромимидазол **26** (выходы 25–90%). Восстановлением трииодимидазола **27** тиофенолятом натрия с выходом 68% получен диiodимидазол **28** [30].



1-Алкил(аралкил)-2,4,5-трибром(триiod)имидазолы **29** под действием бутиллития [20, 29] и этилмагнийбромида [29, 31, 32] восстанавливаются до 4,5-дибром(диiod)имидазолов **30** (выходы 40–99%). При увеличении количества бутиллития вдвое реакция протекает далее с образованием 4-бром(iod)имидазолов **31** (выходы 71–85%) [20, 28, 32].



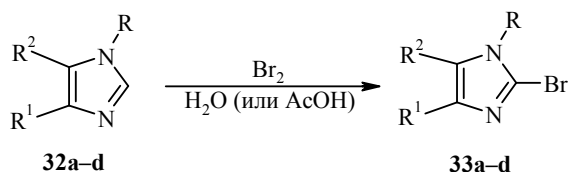
Из приведенных данных следует, что реакции восстановления и каталитического гидрирования 2,4,5-трибром(триiod)имидазолов и их N-алкил(аралкил)замещенных до соответствующих имидазолов протекают в обратном порядке по сравнению с реакциями бромирования и иодирования имидазолов: в первую очередь затрагивается атом галогена в положении 2, а затем в положениях 5 и 4 имидазольного ядра.

2.2. Реакции электрофильного замещения

Нитрование галогенимидазолов рассмотрено в обзоре [33].

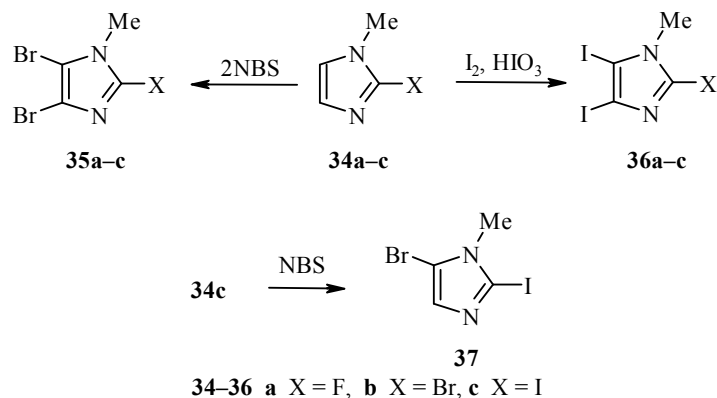
2.2.1. Галогенирование

Бромирование 4(5)-бром-5(4)-хлоримидазола (**32a**) [34], 1-метилзамещенных 4-хлор- и 5-хлоримидазолов **32b,c** [25] и 4,5-дихлоримидазола (**32d**) [34] протекает по всем свободным положениям имидазольного ядра, приводя к бромхлоримидазолам **33a–d** (выходы 79–87%).

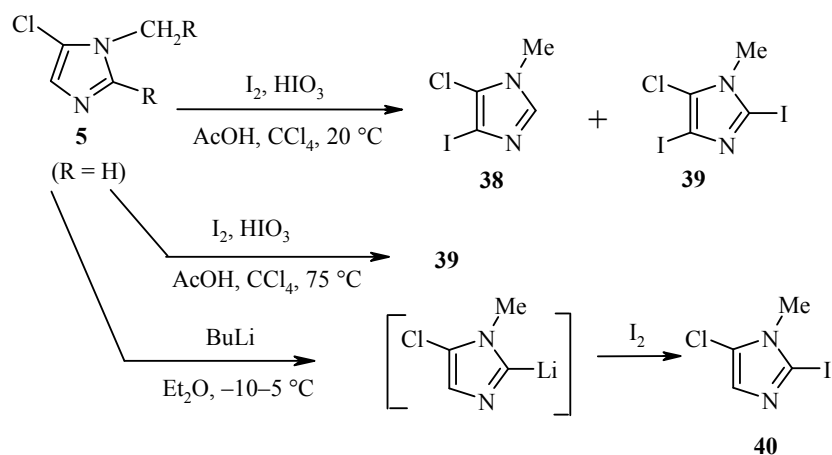


32, 33 a, d R = H, **b, c** R = Me; **32a, 33a,c** R¹ = Br, R² = Cl;
32, 33 d R¹ = R² = Cl; **32 b** R¹ = Cl, R² = H; **c** R¹ = H, R² = Cl; **33 b** R¹ = Cl, R² = Br

Бромирование 2-галоген-1-метилимидазолов **34a–c** двукратным мольным количеством NBS или иодирование тех же соединений смесью I₂ и HIO₃ приводит к тригалогензамещенным **35a–c** и **36a–c** соответственно (выходы 60–69%). Действием на 2-иодимидазол **34c** эквимольного количества NBS с выходом 87% получено 5-бромпроизводное **37** [16].

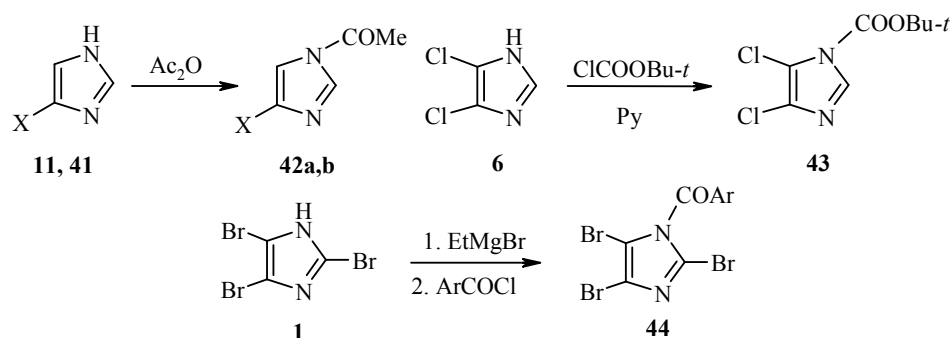


Иодирование 1-метил-5-хлоримидазола **5** (R = H) смесью I₂ и HIO₃ при 20 °C приводит к 4-иод- и 2,4-дииодимидазолам **38, 39** (выходы 27 и 13% соответственно). При 75 °C основным продуктом реакции становится дииодид **39** (выход 67%). Из хлорида **5** (R = H) через 2-литийпроизводное с выходом 70% синтезирован 2-иод-1-метил-5-хлоримидазол (**40**) [35].



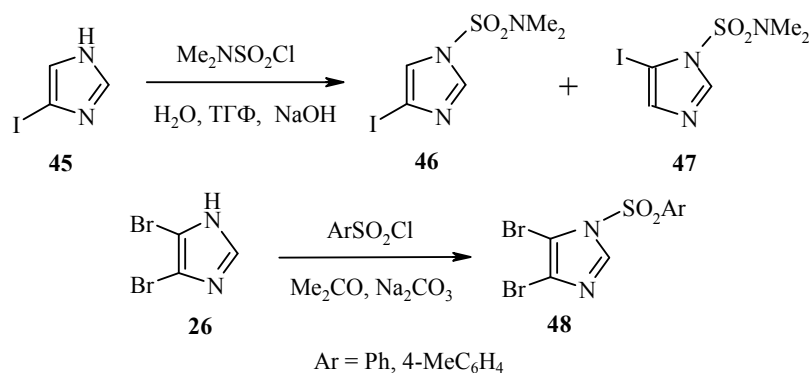
2.2.2. Ацилирование и аналогичные реакции

Взаимодействием 4(5)-бром(фтор)имидазолов **11**, **41** с уксусным ангидридом, 4,5-дихлоримидазола (**6**) с хлормуравьиным эфиром и трибромимидазола **1** с ароилхлоридами с выходами 80–99% получены соответствующие 1-ацилпроизводные **42a,b** [17, 36], **43** [37] и **44** [38].

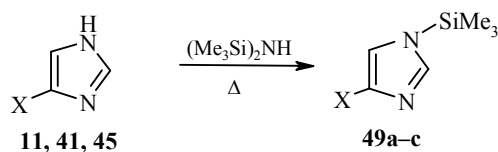


11, **42a** X = Br; **41**, **42b** X = F; **44** Ar = 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 2-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-нафтил

Реакция 4(5)-иодимидазола (**45**) с N,N-диметилхлорсульфамидом приводит к смеси (9 : 1) изомерных продуктов **46**, **47** (общий выход 97%) [39]. Взаимодействием 4,5-дибромимидазола **26** с аренсульfoxлоридами получены 1-арилсульфоимидазолы **48** (выходы 88–92%) [29].



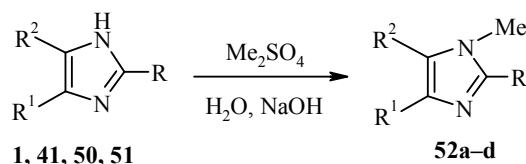
Силилирование 4(5)-галогенимидазолов **11**, **41**, **45** гексаметилендисилазаном приводит к 4-галоген-1-триметилсилилимидазолам **49a–c** (выходы 90–95%) [40].



11, **49a** X = Br; **41**, **49b** X = F; **45**, **49c** X = I

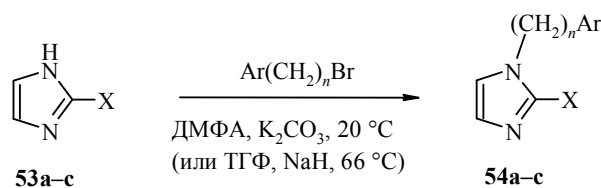
2.2.3. Алкилирование

Метилированием диметилсульфатом 2,4,5-трибром- (**1**) [41], 4(5)-фтор- (**41**) [42], 4,5-диод-2-метил- (**50**) [43] и 4,5-дифенил-2-хлоримидазола (**51**) [44] синтезированы их 1-метилпроизводные **52a–d** (выходы 54–91%).



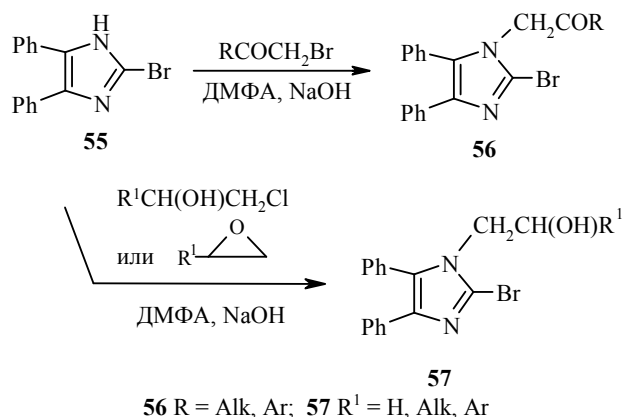
1, **52a** R = R¹ = R² = Br; **41**, **52b** R = R² = H; R¹ = F;
50, **52c** R = Me, R¹ = R² = I; **51**, **52d** R = Cl, R¹ = R² = Ph

Алкилирование 2-галогенимидазолов **53a–c** аралкилбромидами приводит к соответствующим 1-аралкилзамещенным **54a–c** (выходы 58–93%) [45–47].

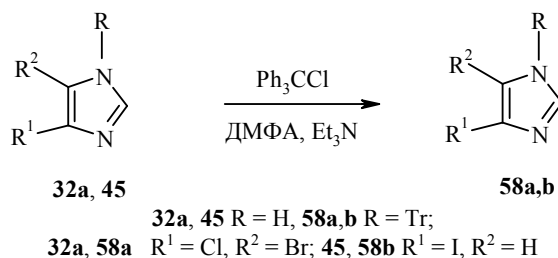


Ar = Ph, *p*-Cl(CF₃, NO₂)C₆H₄; n = 1–3; **53**, **54 a** X = Cl, **b** X = Br, **c** X = I

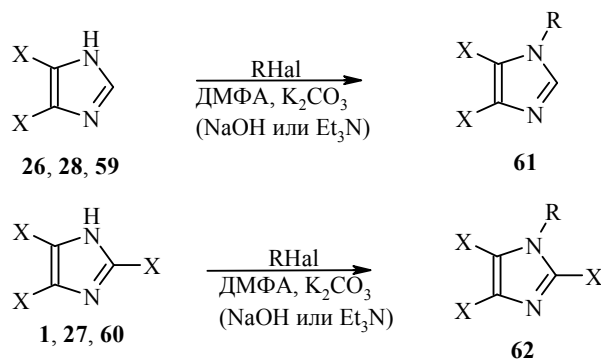
Взаимодействие 2-бром-4,5-дифенилимидазола (**55**) с α-бромкетонами, а также с β-галогенспиртами и оксиранами приводит к кетонам **56** [48, 50] и спиртам **57** [51, 52] соответственно (выходы 33–75%).



При обработке 4,5-бромхлоримидазола (**32a**) [29] и 4-иодимидазола (**45**) [53] тритилхлоридом получены 1-третилимидазолы **58a,b** (выходы 64–95%).



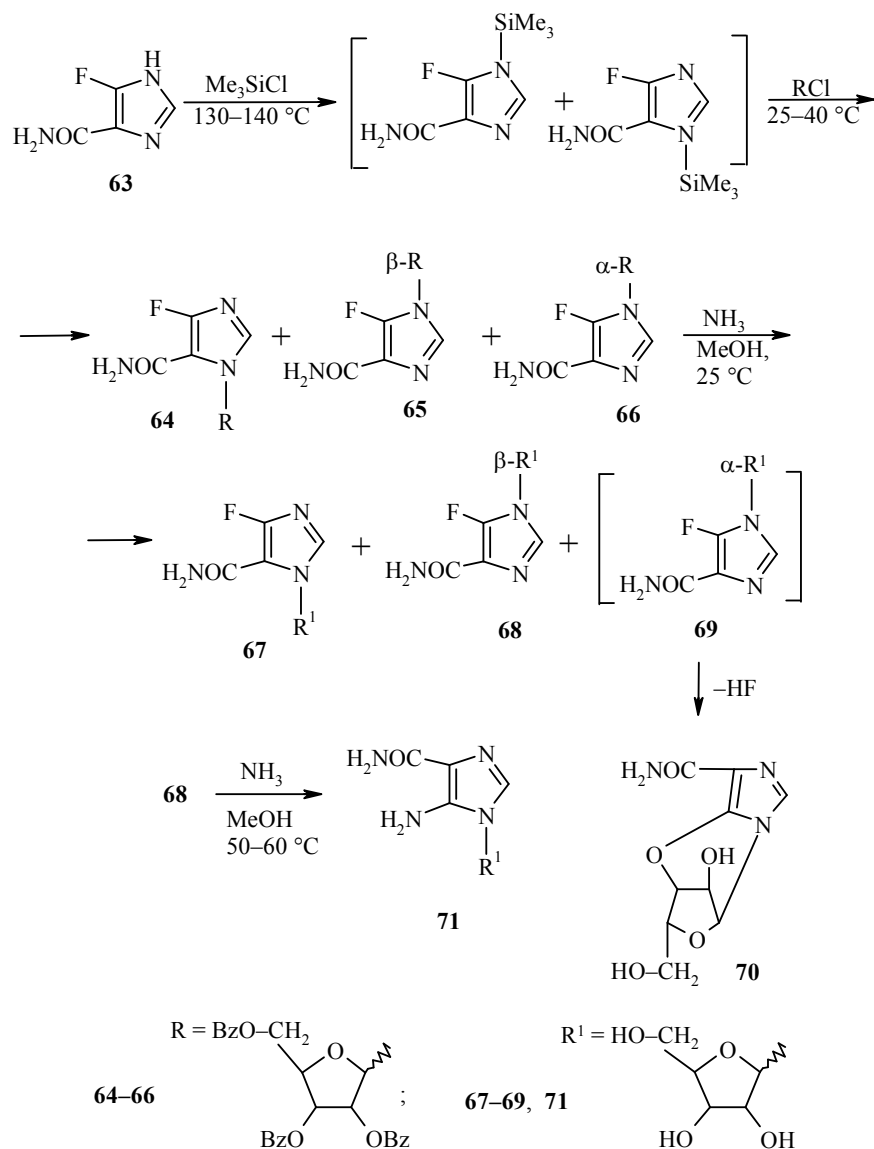
Алкилированием 4,5-дигалогенимидазолов **26**, **28**, **59** и 2,4,5-тригалогенимидазолов **1**, **27**, **60** галоидными соединениями были синтезированы 1-алкил(аралкил)замещенные дибром- [29, 31], диод- [20], дихлор- [38], трибром- [29, 31, 38, 54–56], триод- [20] и трихлор- [35, 56] имидазолы **61** и **62** соответственно (выходы 37–92%).



1, 26 X = Br, **27, 28** X = I, **59, 60** X = Cl;
61, 62 X = Br, I, Cl; R = CH₂COOEt, CH₂Ph, CH₂OMe, CH₂COPh, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH=CH₂, CH₂CCl=CH₂, CH₂CH=CHCl, CH₂CH₂Br, CH₂(*m,p*-Cl₂C₆H₃)

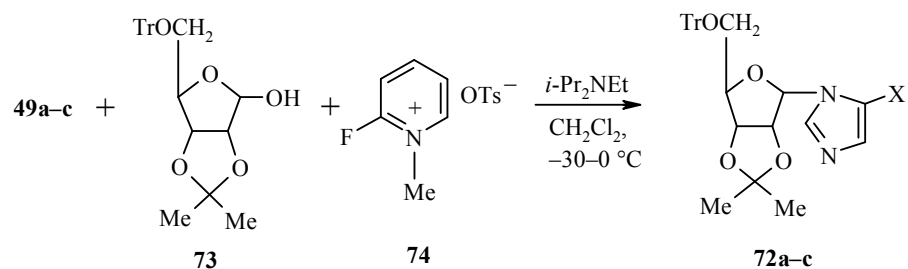
Более сложно протекает синтез гликозидов галогенимидазолов. Первый из них описан в работе [57]. Силилированием амида фторимидазолкарбоновой кислоты **63** триметилхлорсиланом получена смесь изомерных силильных производных. Обработка последней 2,3,5-три(О-бензоил)рибофуранозилхлоридом (RCl) привела к смеси три(О-бензоил)гликозидов **64** (β-аномер),

65 (β -аномер) и **66** (α -аномер) с выходами 6, 42 и 9%, соответственно, а последующий гидролиз в метанольном растворе аммиака – к смеси гликозидов **67–69**. Гликозид **69** в условиях реакции отщепляет HF с образованием трициклического соединения **70**. Нагревание гликозида **68** с аммиаком в метаноле при 50–60 °С приводит к замещению атома фтора на группу NH₂ и образованию гликозида **71**. Изомерный гликозид **67** в этих условиях не изменяется.



Гликозиды **67**, **68** упоминаются также в сообщении [58], однако методы их синтеза не приведены.

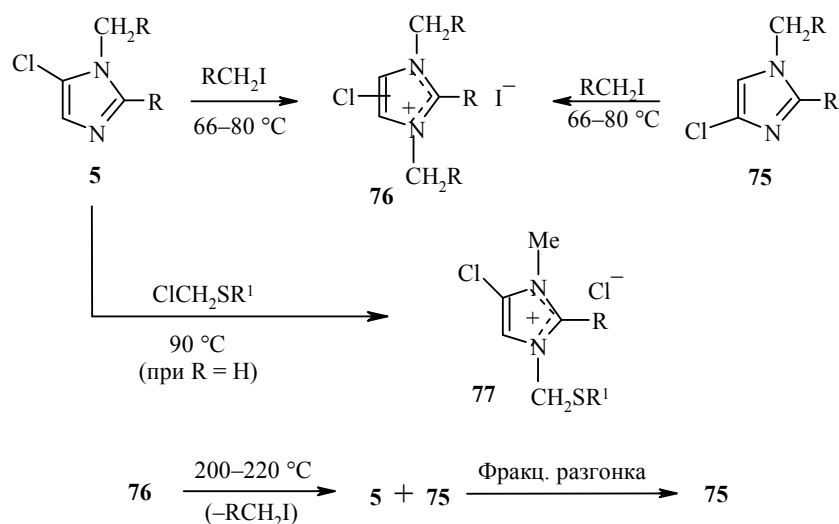
В работе [40] описан регио- и стереоселективный синтез 5-галогенимидазорибонуклеозидов **72** α -конфигурации без примеси 4-галогенизомеров. Так, взаимодействие 4-галоген-1-триметилсилилимидазолов **49a-c** с O-защитенной рибофуранозой **73** и тозилатом 1-метил-2-фторпиридиния (**74**) в дихлорметане в присутствии диизопропилэтиламина при $-30-0^\circ\text{C}$ приводит к смеси гликозидов **72a-c** α -конфигурации (выходы 65–75%) и β -конфигурации (выходы 15–20%). Изомерные 4-галогенгликозиды в этих условиях не образуются.



72 a X = Br, **b** X = F, **c** X = I

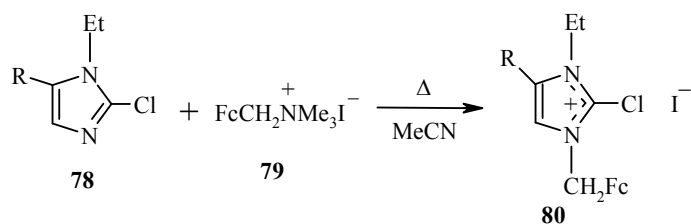
2.2.4. Кватернизация

1-Алкил-5-хлоримидазолы **5** [59–62] и 4-хлоримидазолы **75** [59] легко реагируют с галогеналкилами, в том числе с хлорметилтиоэфирами [62], при этом образуются четвертичные соли **76**, **77** (выходы 80–92%). Термическое расщепление солей **76** приводит к смеси хлоримидазолов **5** и **75** с преобладанием последних. Фракционной разгонкой смеси получают индивидуальные 4-хлоримидазолы **75** [59].



R = H, Alk; R¹ = C₄H₉—C₁₂H₂₅

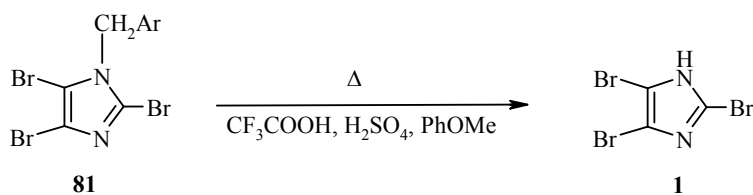
Обменной реакцией 2-хлоримидазолов **78** с ферроценилиодидами **79** [63] синтезированы содержащие остаток ферроцена четвертичные соли **80** (выходы 67–83%).



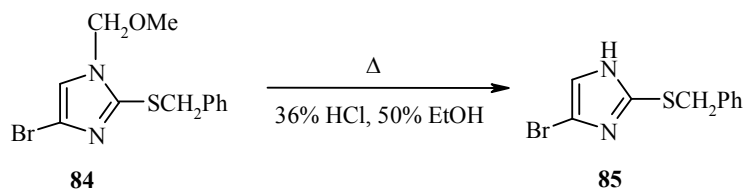
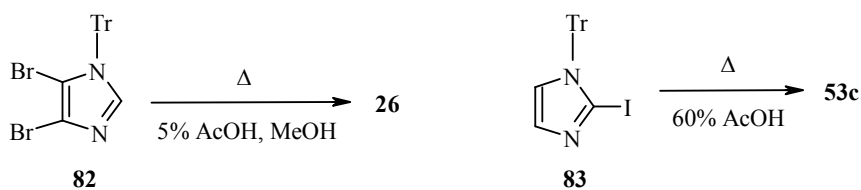
R = H, Me; Fc – ферроцен-1-ил

2.2.5. Дезалкилирование

Дезалкилирование N-алкил(аралкил)галогенимидазолов **81–84** протекает при их нагревании в смесях $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{SO}_4$ -анизол [28, 32], конц. HCl -50% этанол [32], 5% AcOH -метанол [32, 64] или в 60% AcOH [47]. Выходы продуктов дезалкилирования – соединений **1**, **26**, **54c**, **85** – составляют 77–93%.



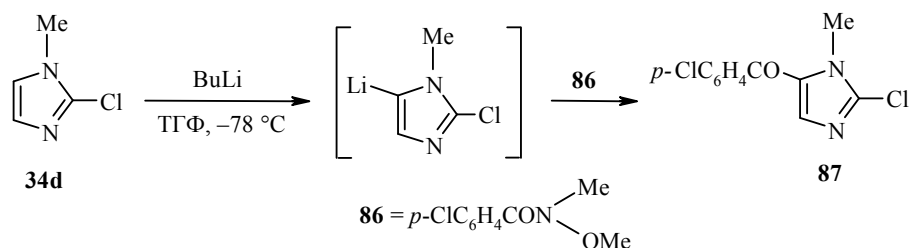
Ar = *p*-MeOC₆H₄, *m,p*-(MeO)₂C₆H₃



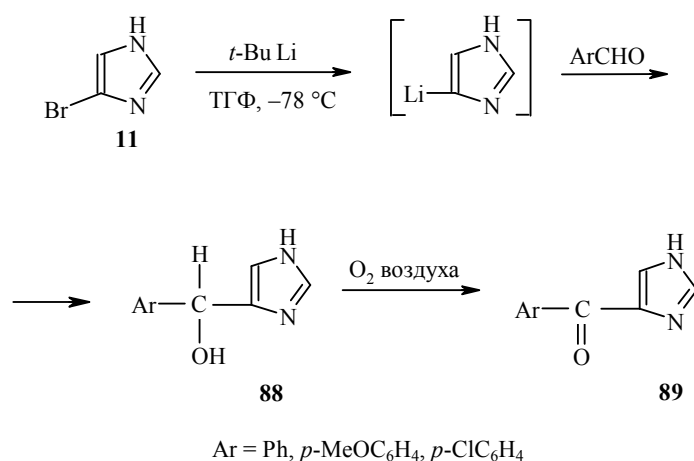
2.2.6. Обмен галогена на литий и последующее взаимодействие с электрофильными реагентами

Литирование галогенимидазолов, главным образом бутиллитием, и последующая замена атома лития на электрофил позволяют осуществить синтез ряда моно-, ди- и тризамещенных имидазолов, содержащих различные функциональные группировки. В качестве электрофильных реагентов применялись алкилгалогениды, альдегиды, кетоны, диалкил(диаралкил)-сульфиды, производные карбоновых кислот, арилцианаты, сера, CO_2 , ДМФА и др.

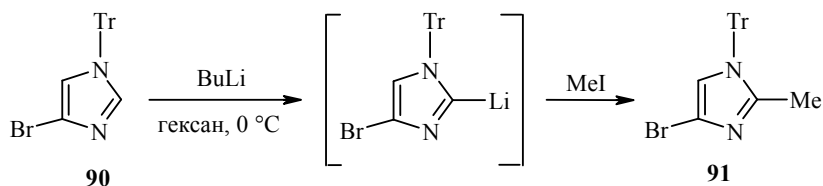
Известно, что производные имидазола не вступают в реакцию Фриделя–Крафтса. Недоступные прямым синтезом 4(5)-ароилимидазолы были получены обходным путем – через литийпроизводные имидазолов. Так, обработкой 2-хлоримидазола **34d** бутиллитием, а затем полученного 5-литийпроизводного – *N,N*-дизамещенным амидом *p*-хлорбензойной кислоты **86** с выходом 97% был синтезирован кетон **87** [65].



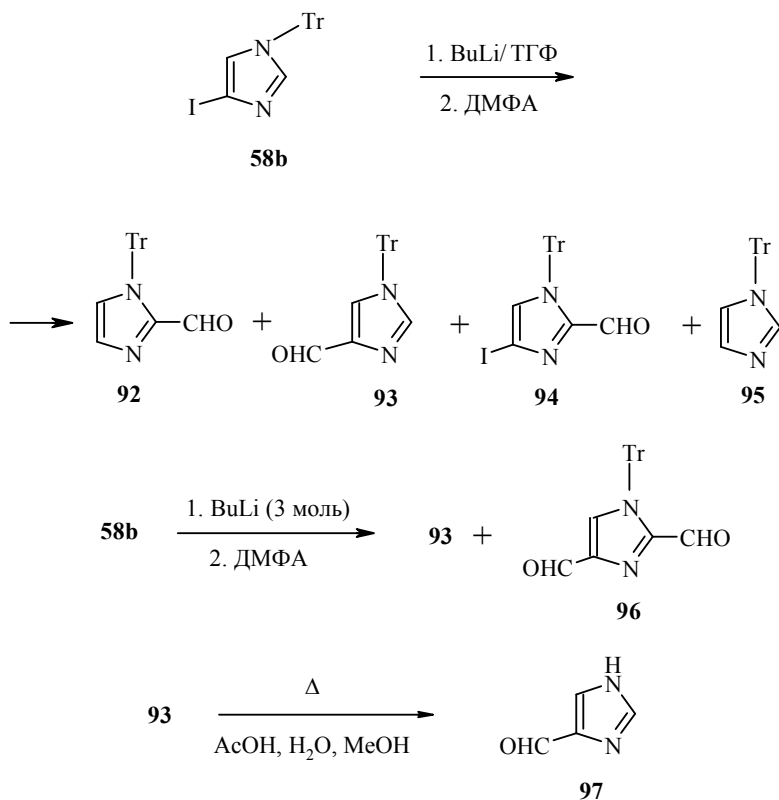
Реакция 4(5)-бромимидазола **11** с *tert*-бутиллитием и ароматическими альдегидами приводит к спиртам **88**, которые на воздухе окисляются до кетонов **89** (выходы 37–61%) [17].



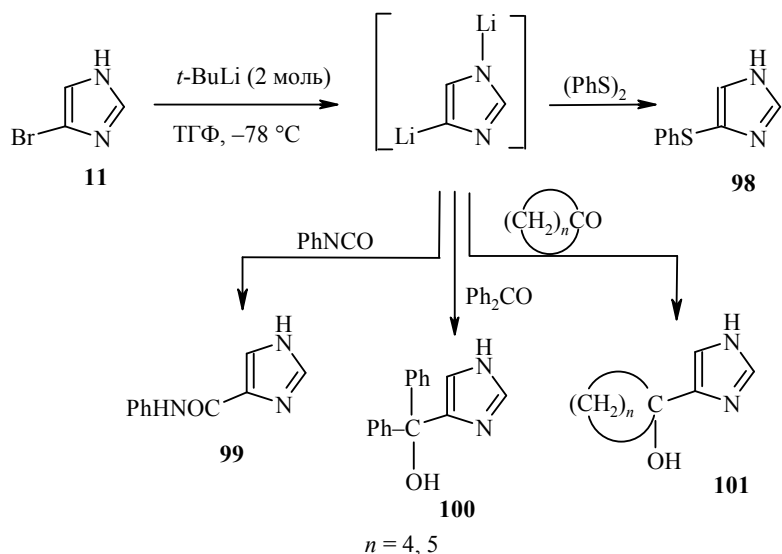
Из 4-бром-1-трителимидазола (**90**), бутиллития и метилиодида было получено метилзамещенное **91** (выход 63%) [66].



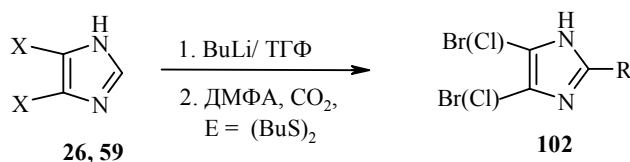
Более сложно протекает реакция 4-иод-1-трителимидазола (**58b**) с бутиллитием и ДМФА как электрофила. В этом случае образуется смесь трех альдегидов **92–94** и 1-трителимидазола (**95**) с выходами 7, 51, 16 и 19% соответственно. При соотношении BuLi–иодид **58b**, 3 : 1, получена смесь альдегида **93** и диальдегида **96** с выходами 83 и 11% соответственно. Снятие тритильной защиты у соединения **93** привело к альдегиду **97** (выход 98%) [53].



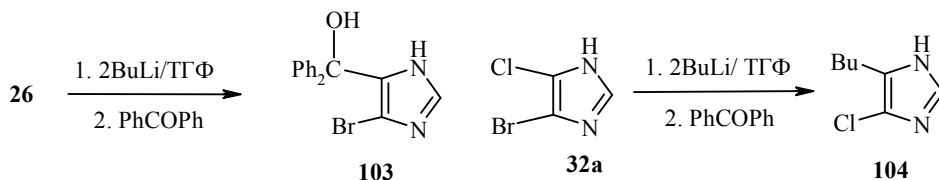
Реакция 4(5)-бромимидазола (**11**) с *tert*-бутиллитием (*t*-BuLi : **11** = 2 : 1) приводит к 1,4-дилитийимидазолу, обработкой которого электрофильными реагентами (дифенилдисульфидом, бензофеноном и др.) получены 4(5)-замещенные имидазолы **98–101** (выходы 29–64%) [17].



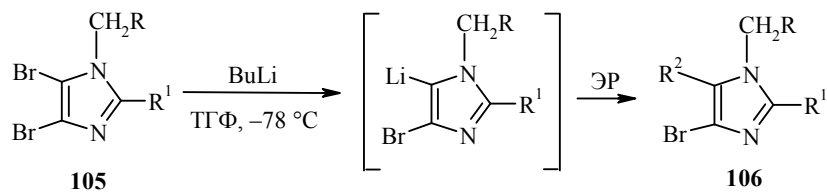
В результате взаимодействия 4,5-дибром(дихлор)имидазолов **26**, **59** с бутиллитием и последующей обработки полученных 2-литийпроизводных электрофилами (ДМФА, CO_2 и др.) синтезированы 2-замещенные дигалогенимидазолы **102** (выходы 42–57%) [28, 29]. В случае дибромиды **26** увеличение количества бутиллития вдвое и применение более объемного электрофила – бензофенона – привело к образованию не 2-, а 4(5)-замещенного продукта **103** (выход 17%). В тех же условиях при использовании бромхлоримидазола **32a**, бутиллития и бензофенона имело место только замещение атома брома на бутильную группу и образование с выходом 59% 4(5)-бутил-5(4)-хлоримидазола (**104**) [29].



26 X = Br, **59** X = Cl; R = CHO, COOH, SBu

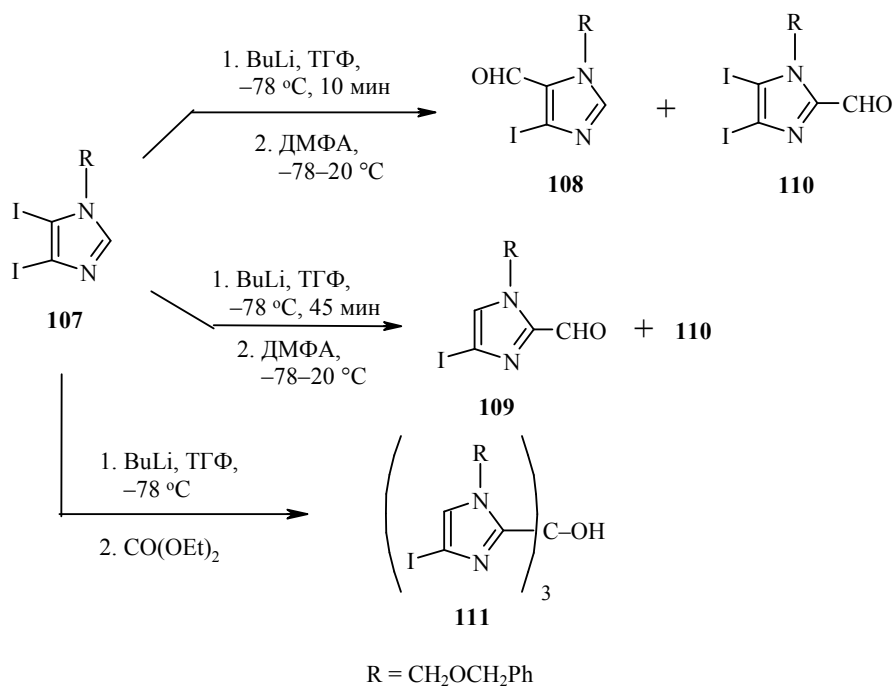


Из 1-алкил(аралкил)-4,5-дибромимидазолов **105**, бутиллития и различных электрофильных реагентов (ЭР) получены 1,5-дизамещенные 4-бромимидазолы **106** (выходы 41–68%) [29].

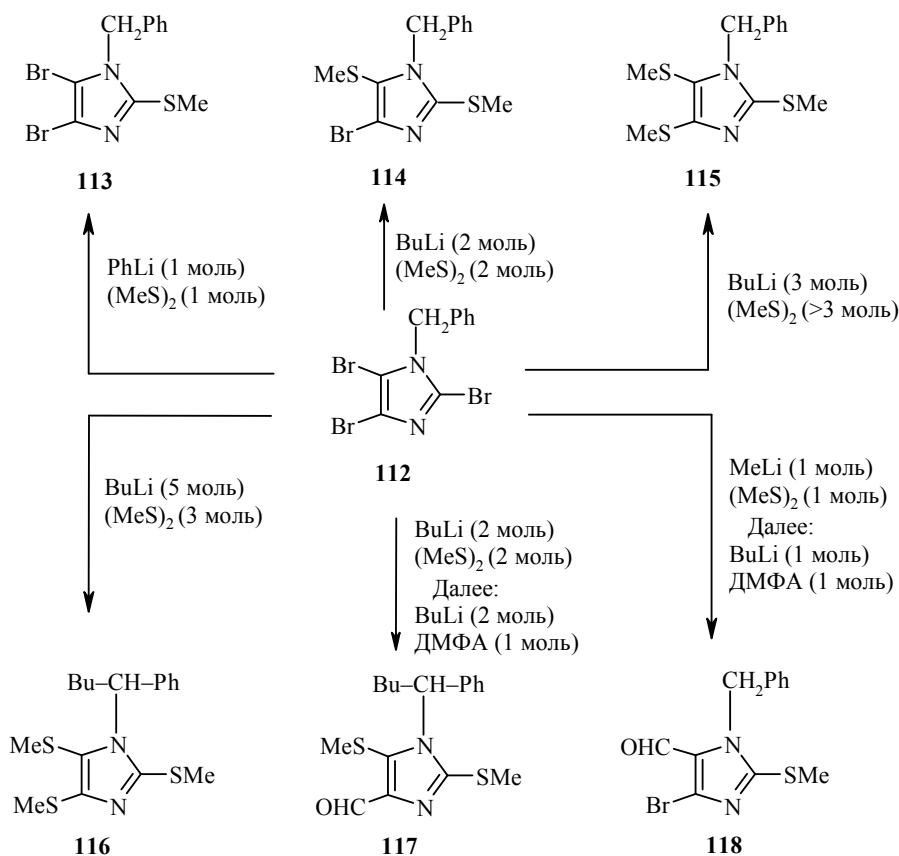


$\text{R} = \text{OAlk, Ar; R}' = \text{H, SAlk, SPh, SCH}_2\text{Ph;}$
 $\text{ЭР} = \text{ДМФА, CO}_2, \text{ClCOOMe, Ph}_2\text{CO, (AlkS)}_2, (\text{PhS})_2, (\text{PhCH}_2\text{S})_2, \text{S;}$
 $\text{R}^2 = \text{CHO, COOH, COOMe, PhCH(OH)Ph, SAlk, SCH}_2\text{Ph, SPh, SH}$

В случае 1-бензилоксиметил-4,5-дииодимидазола (**107**), бутиллития и ДМФА в зависимости от условий (см. схему) синтезированы альдегиды **108–110** (выходы 75, 68 и 5–10% соответственно). При использовании вместо ДМФА диэтилкарбоната получен спирт **111** (выход 59%) [20].



В работах [28, 32] исследовано литирование 1-бензил-2,4,5-трибромимидазола (**112**) бутил-, метил- и фениллитием в ТГФ при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, при этом показано последовательное замещение атома брома на атом лития в положениях 2, 5 и 4 имидазольного кольца. Обработка полученных литиевых производных электрофильными реагентами приводит, в зависимости от условий реакции, к 2-моно-, 2,5-ди- и 2,4,5-тризамещенным имидазолам **113–118** (выходы 12–72%). При избытке бутиллития бензильный заместитель подвергался алкилированию с образованием 1-(1-фенилпентил)замещенных продуктов **116, 117**.



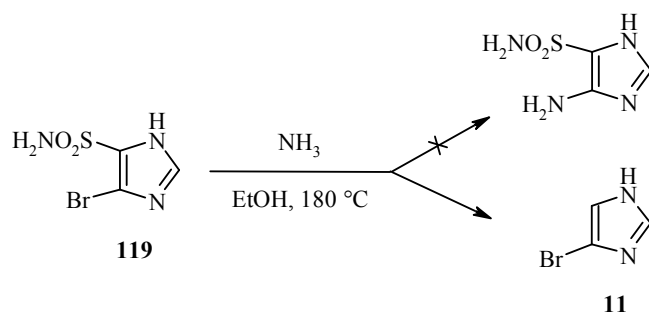
Примечание. Везде растворитель – ТГФ, температура $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; в скобках указано количество реагента на 1 моль исходного соединения **112**.

Работы по металлизации производных имидазола и обмену металла на электрофилы, опубликованные до 1985 г., обобщены в обзоре [67].

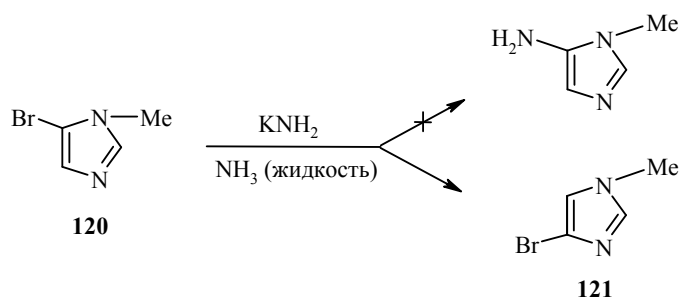
2.3. Реакции нуклеофильного замещения

2.3.1. Реакции 4(5)-галогенимидазолов

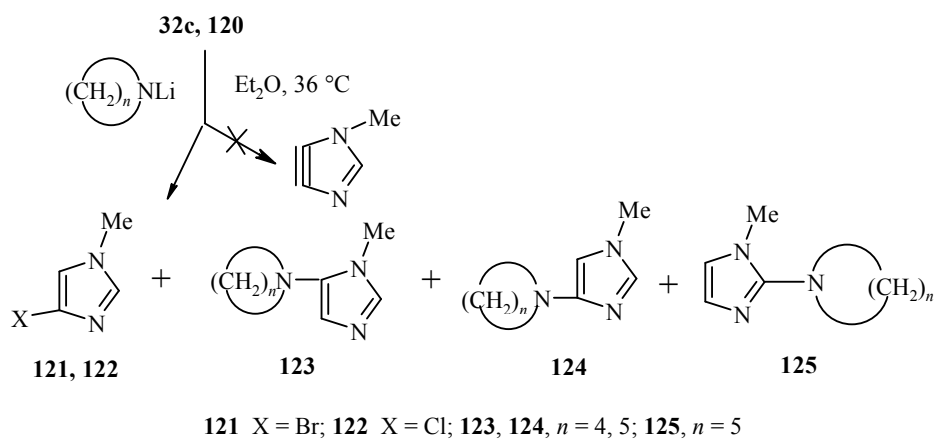
Положения 4 и 5 имидазольного ядра легко атакуются электрофильными реагентами вследствие повышенной электронной плотности, поэтому 4(5)-галогенимидазолы очень инертны к воздействию нуклеофилов. Так, при нагревании 4(5)-бромимидазол-5(4)-сульфонамида (**119**) с аммиаком вместо аминирования происходило расщепление связи C–S с образованием 4(5)-бромимидазола (**11**) (выход 61%) [68].



При взаимодействии 5-бром-1-метилимидазола (**120**) с KNH_2 в жидком NH_3 вместо аминирования происходит реакция трансгалогенирования с образованием его изомера 4-бром-1-метилимидазола (**121**) [69].

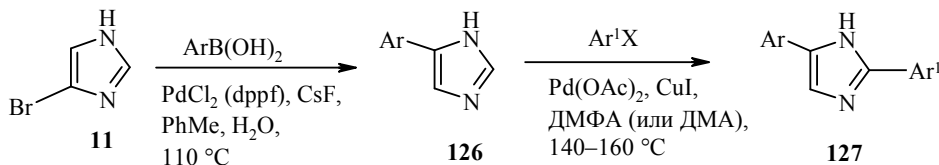


При нагревании 5-хлор(бром)имидазолов **32с**, **120** с литийпроизводными пирролидина [70] и пиперидина [70, 71] в эфире происходит трансгалогенирование с образованием 4-галогенимидазолов **121**, **122** и трансаминирование с образованием смеси аминов **123–125**. Зафиксировать образование теоретически возможного 4,5-дидегидро-1-метилимидазола не удалось [70, 71].



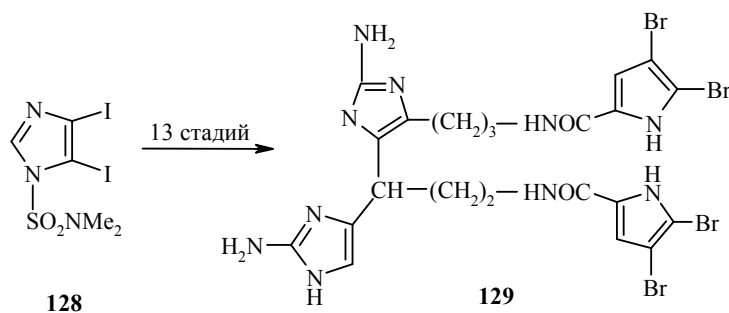
Реакция Сузуки–Мияура позволяет заменить атом галогена в положении 4(5) имидазольного кольца на арильную группу. Так, при взаимодействии 4(5)-бромимидазола (**11**) с арилборными кислотами в присутствии селективного палладиевого катализатора в условиях межфазного

катализа были получены 4(5)-арилимидазолы **126**. Дальнейшее арилирование последних в присутствии ацетата палладия в ДМФА или диметил-ацетамиде (ДМА) привело к 2,4(5)-диарилимидазолам **127** с высокими выходами [72].



$\text{Ar} = \text{Ph}, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, \alpha\text{-нафтил}$; $\text{Ar}^1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \alpha\text{-нафтил}, p\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-EtCOOC}_6\text{H}_4$; $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$

Взаимодействием N-защищенного 4,5-дииодимидазола **128** с дибромпроизводными пиirroла по реакции Мицунобу был осуществлен сложный 13-стадийный синтез соединения **129**, имеющего предполагаемую для алкалоида нагельмида D структуру [73].



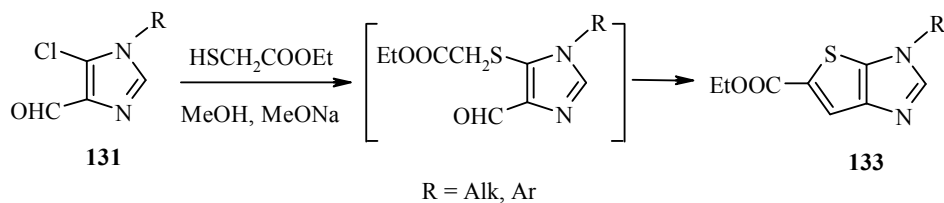
Электроноакцепторные группы (NO_2 , CHO , CF_3 и др.) в положении 5(4) резко увеличивают реакционную способность соседнего атома галогена, о чем свидетельствуют взаимодействие 4(5)-галоген-5(4)-нитроимидазолов с нуклеофилами [74] и приведенные ниже реакции нуклеофильного замещения для трифторметил- и формилгалогенимидазолов **130** и **131** соответственно.

Так, обработка метилатом натрия 5-трифторметил-4-фторимидазолов **130** привела к их 4-метоксизамещенным **132** [75].

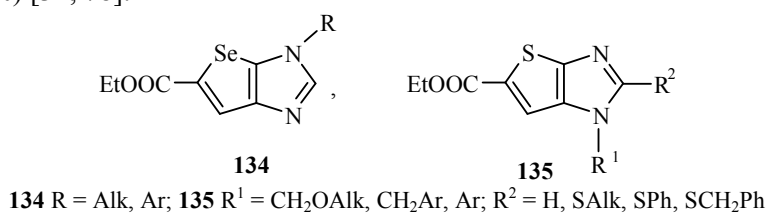


$\text{Ar} = o, o'\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, o, o', p\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$; $\text{Ar}^1 = \text{Ph}, p\text{-Me(Cl, F)C}_6\text{H}_4$

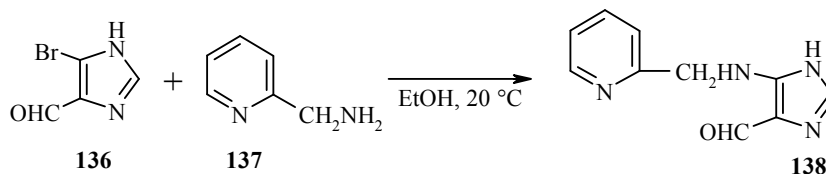
Реакцией 4-формил-5-хлоримидазолов **131** с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты в присутствии метилата натрия без выделения промежуточных тиоэфиров были получены производные 3Н-тиено[2,3-*d*]имидазола **133** [76, 77].



По аналогичной схеме синтезированы производные 3Н-селенофено[2,3-*d*]имидазола **134** [76, 77] и 1Н-тиено[2,3-*d*]имидазола **135** (выходы 73–85%) [31, 78].

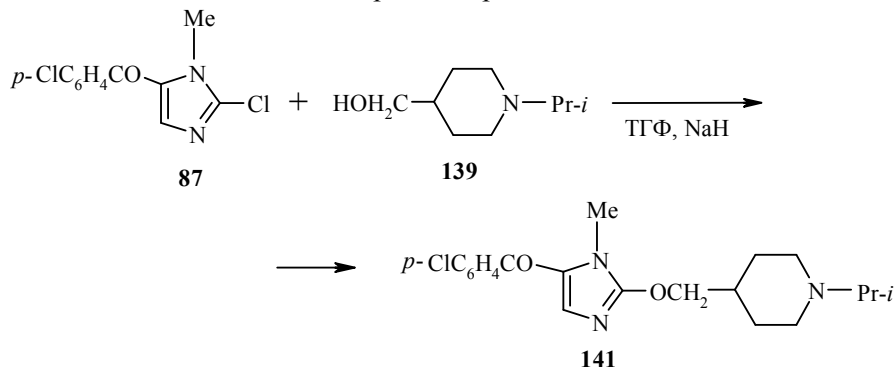


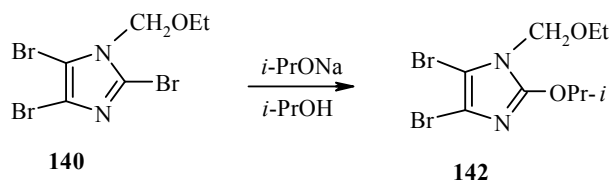
Взаимодействие 4(5)-бром-5(4)-формилимидазола (**136**) с 2-аминометилпиридином (**137**) приводит к амину **138** (выход 86%) [79].



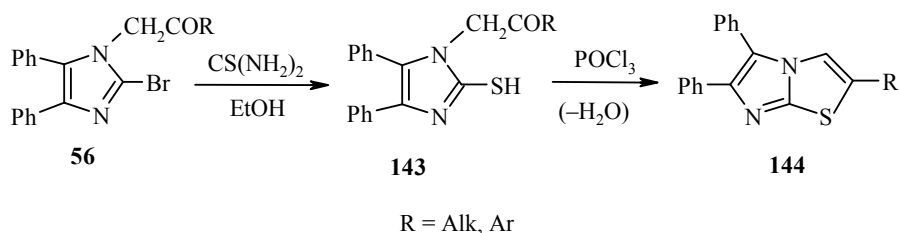
2.3.2. Реакции 2-галогенимидазолов

2-Галогенимидазолы, в отличие от 4(5)-галогенимидазолов, легко вступают в реакции с O-, S-, N- и C-нуклеофилами. Так, реакциями 1,5-дизамещенного 2-хлоримидазола **87** со спиртом **139** в присутствии NaH и трибромида **140** с изопропилатом натрия были получены соответствующие эфиры **141** [65] и **142** (выходы 63–78%) [30]. Атомы брома в положениях 4 и 5 имидазольного ядра не затрагиваются.

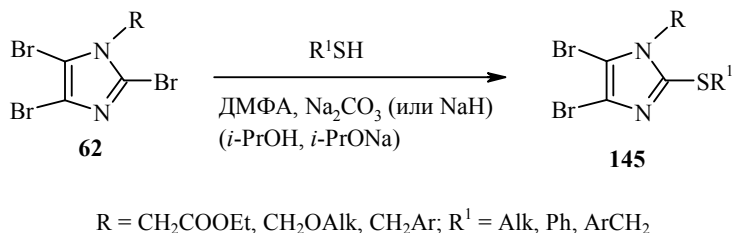




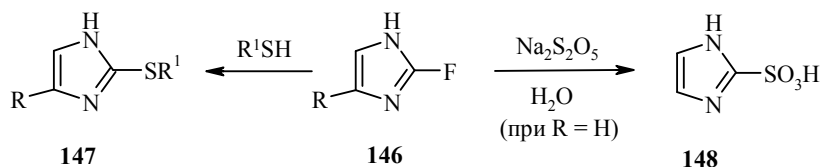
Реакцией 2-бромимидазолов **56** с тиомочевинной получены 2-меркаптоимидазолы **143** (выход 95–98%) [48], а из них путем дегидратации – производные имидазо[2,1-*b*]тиазола **144** (выход 60–80%) [50].



Выше отмечалось, что 2,4,5-трибром- и 2,4,5-триидимидазолы **1** и **27** восстанавливаются тиофенолятом натрия до 4,5-дибром- и 4,5-дииодимидазолов **26** и **28** соответственно. Реакция 1-алкил(аралкил)трибромимидазолов **62** с тиофенолом и другими тиолами протекает по положению 2 с образованием тиоэфиров **145** (выход 44–83%) [30, 31, 66].

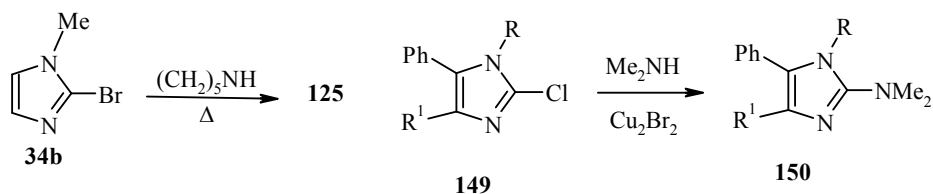


Из 2-фторимидазолов **146** и тиолов получены 2-алкил(арил)меркаптоимидазолы **147**, а с бисульфитом натрия по реакции Штрекера – имидазол-2-сульфоуксусная кислота (**148**) [80].

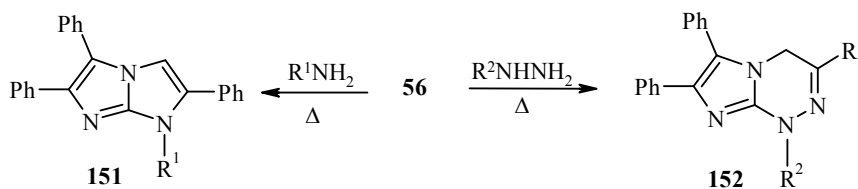


146, **147** R = H, CH₂CH₂NH₂, CH(NH₂)COOH; **147** R¹ = CH₂CH₂OH, CH₂COOH, Ph

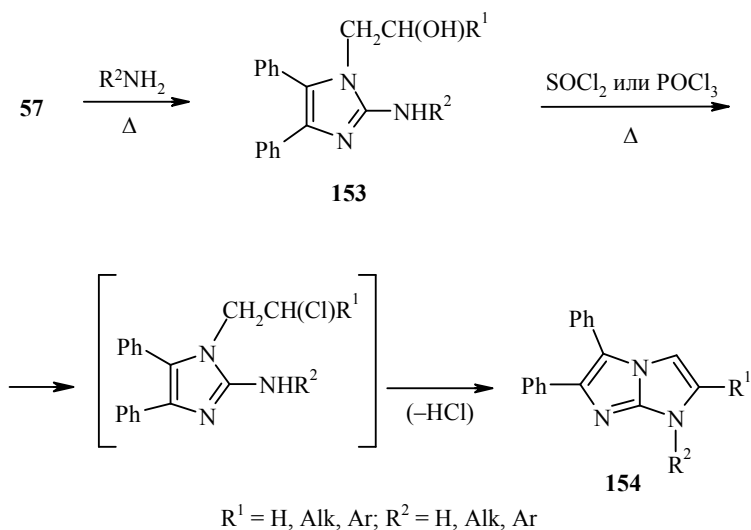
В результате взаимодействия 2-бромимидазола **34b** с пиперидином и 2-хлоримидазолов **149** с диметиламином в присутствии Cu_2Br_2 образуются, соответственно, 1-метил-2-пиперидиноимидазол (**125**) [71] и 2-диметиламиноимидазолы **150** [44] (выходы 43–92%).



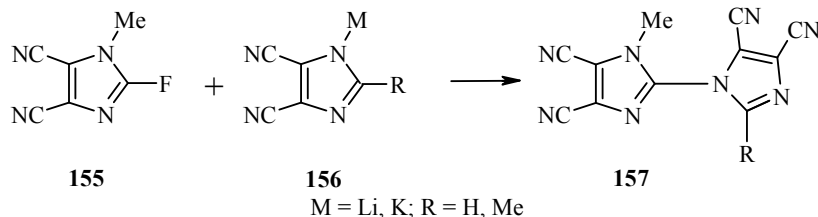
Реакции 2-бромимидазолов **56** с аммиаком, первичными аминами и гидразинами протекают с замыканием имидазольного или *as*-триазинового колец и образованием соответствующих производных имидазо[1,2-*a*]-имидазола **151** [48, 49] или 1,4-дигидроимидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазина **152** [48, 51] (выходы 47–95%).



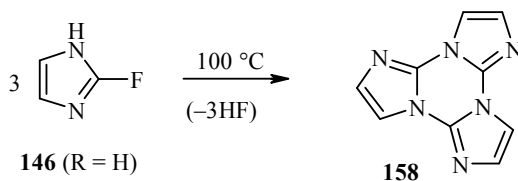
Из 2-бромимидазолов **57** и аммиака или первичных аминов получены 2-аминоимидазолы **153** (выходы 49–94%) [81]. Обработка последних SOCl_2 или POCl_3 приводит к замыканию имидазольного кольца и образованию производных 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]имидазола **154** (выходы 43–56%) [51, 52].



Взаимодействием 2-фторимидазола **155** с литиевыми или калиевыми солями имидазолов **156** получены биимидазолы **157** [2].

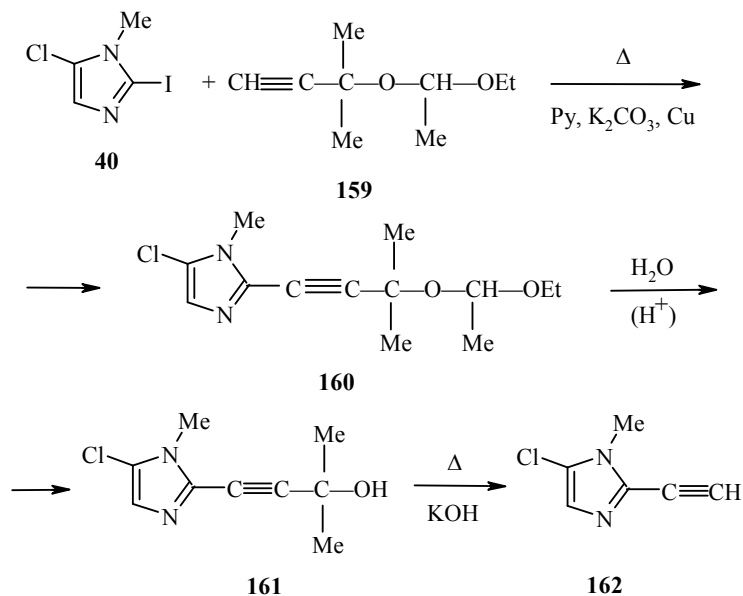


Нуклеофильным замещением является также тримеризация 2-фторимидазола (**146**) (R = H), приводящая к тримеру **158** (выход 92%) [80, 82].



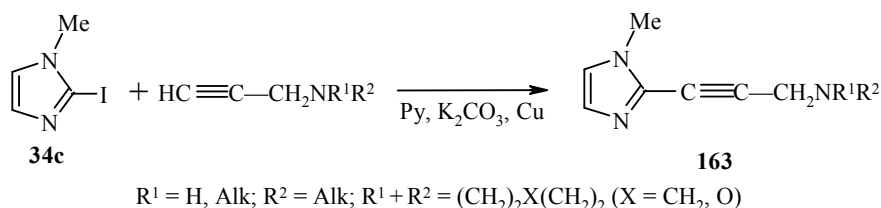
Подобному превращению при нагревании до 100–200 °C подвергаются также 4(5)-замещенные 2-фторимидазола [13, 82], 2-фторбензимидазол [13], 4,5-дифенил-2-хлоримидазол [83], 4,5-дигидро-2-хлоримидазол [84, 85] и 2-хлорбензимидазол [86, 87].

2-Иодимидазолы в присутствии палладиевых, медных и фосфорных катализаторов вступают в реакции с алкенами и алкинами с образованием 2-алкенил(алкинил)замещенных имидазолов. Так, взаимодействием 2-йод-1-метил-5-хлоримидазола (**40**) с производным ацетилена **159** в пиридине в присутствии порошка меди было синтезировано соединение **160**, а из него путем гидролиза и последующего термического расщепления образовавшегося спирта **161** – 2-этинилимидазол **162** (выход 35% на спирт **161**). Атом хлора в описываемых реакциях не затрагивается [35].



По аналогичной схеме из того же производного ацетилена **159** и 1-метилзамещенных 2-иод-, 4,5-дииод- и 2,4,5-трииодимидазола получены соответствующие моно-, ди- и триэтилимидазолы [26, 35, 88].

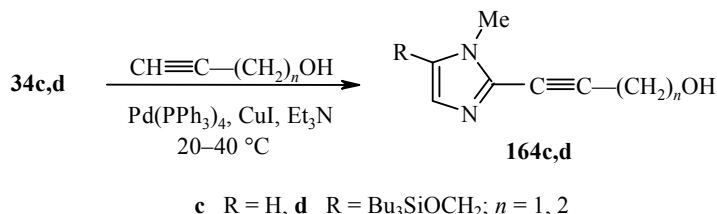
Взаимодействием 2-иод-1-метилимидазола (**34c**) с пропаргиламинами синтезирован ряд 2-аминопропинил-1-метилимидазолов **163** (выходы 39–91%) [89].



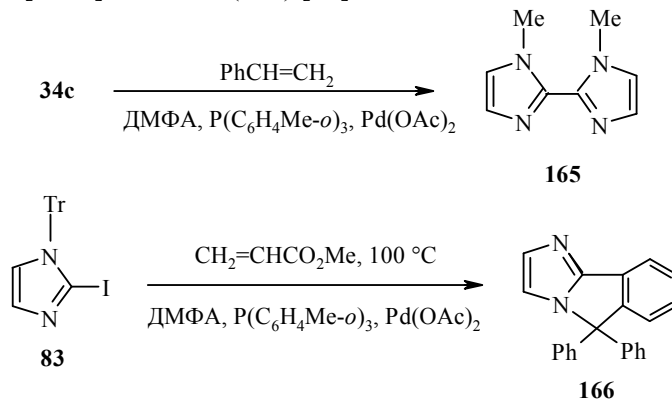
Подобным образом из 1-метил-5-хлорзамещенных 2-иод-, 4-иод- и 2,4-дииодимидазолов и пропаргиламинов получены соответствующие аминопропинил- и ди(аминопропинил)имидазолы [89].

Для реакций иодимидазолов с ацетиленами найден более эффективный по сравнению с медью катализатор: $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2 + \text{CuI}$ [26].

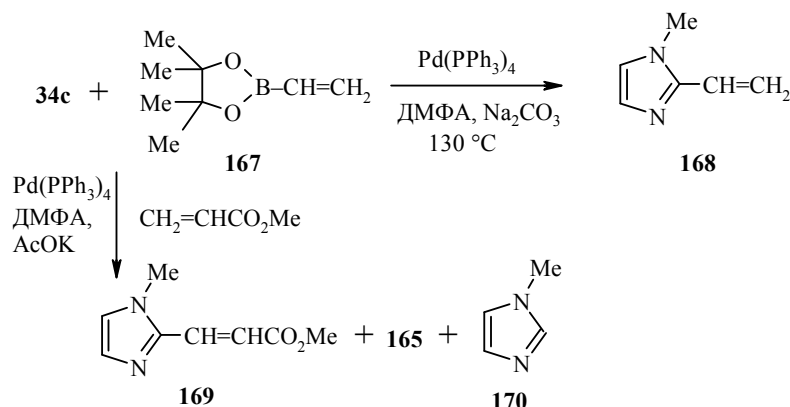
Взаимодействие 2-иод-1-метилимидазола (**34c**) и его 5-(трибутилсилил-оксиметил)замещенного **34d** с пропаргиловым и гомопротаргиловым спиртами в присутствии палладий-фосфорного катализатора и CuI приводит к спиртам **164c,d** (выходы 26–89%) [90, 91].



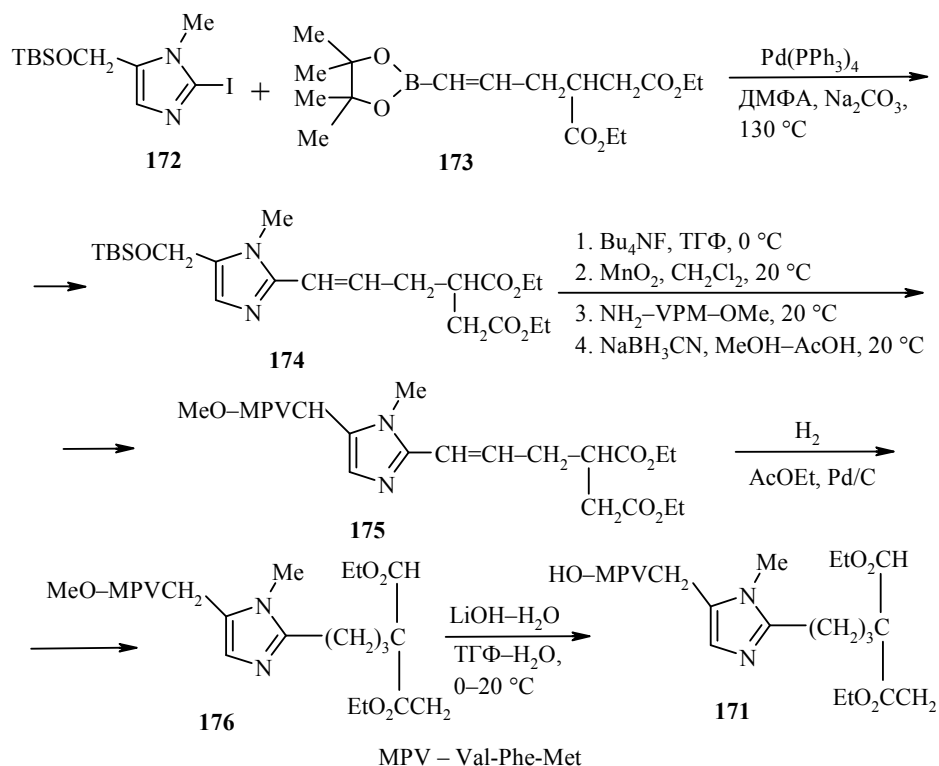
Реакции 1-алкил(аралкил)-2-иодимидазолов с олефинами, катализируемые палладийфосфорными катализаторами, протекают неоднозначно [90–96]. Так, при взаимодействии 2-иод-1-метилимидазола (**34c**) со стиролом в качестве единственного продукта был выделен 2,2'-биимидазол **165**, а при реакции 2-иод-1-триэтилимидазола **83** с метилакрилатом – 5,5-дифенилимидазо[2,1-*a*]изоиндол (**166**) [92].



По данным работы [90], реакция 2-иодимидазола **34c** с винилборным эфиром **167** в присутствии палладийфосфинового катализатора приводит к 2-винил-1-метилимидазолу (**168**) (выход 94%), а с метилакрилатом – к смеси эфира **169**, биимидазола **165** и 1-метилимидазола (**170**).

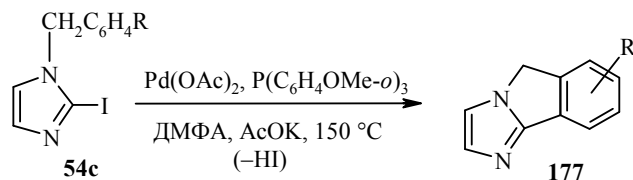


В той же работе [90] описан синтез ингибитора протеинфарезил-трансферазы **171**, использующий на первой стадии кросс-сочетание по Сузуки замещенного 2-иодимидазола **172** с функционализированным алкенилдиоксибораном **173**. Выходы промежуточных соединений **174–176** 57–96%; выход продукта **171** ~100% на соединение **176**.

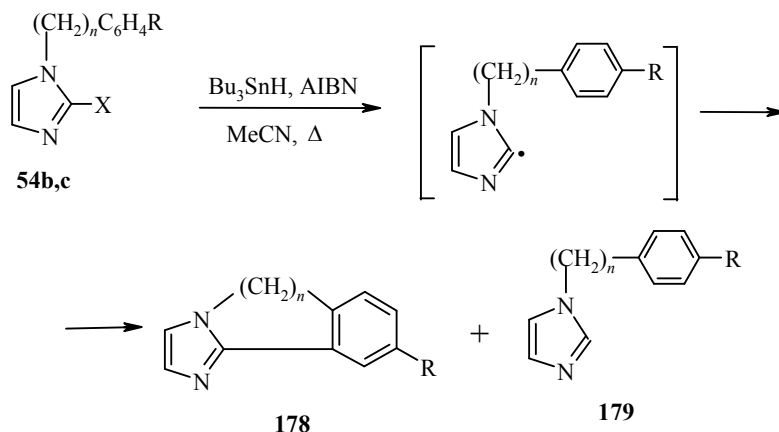


По аналогичной схеме синтезирован 4-изомер соединения **171** [90].

1-Аралкил-2-иодимидазолы под действием катализаторов и УФ облучения претерпевают внутримолекулярное фотохимическое арилирование с образованием трициклических соединений с узловым атомом азота. Так, 1-бензил-2-иодимидазолы **54c** в присутствии палладийфосфиновых катализаторов превращаются в производные имидазо[2,1-*a*]изоиндола **177** (выходы 17–59%) [47].

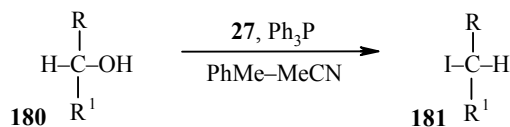


Под действием Bu₃SnH и азобисизобутиронитрила (AIBN) 1-аралкил-2-бром(иод)имидазолы **54b,c** превращаются в смеси трициклического соединения **178** (выходы 20–70%) и 1-аралкилимидазола **179** (выходы 19–51%) [46].



54 b X = Br, **c** X = I; n = 1–3; R = H, CF₃, Cl, F, NO₂

В работах [97–102] было установлено, что трибром(трииод)имидазолы **1**, **27** в присутствии трифенилфосфина легко реагируют с углеводами **180** (гликозиды и др.), при этом первичная или вторичная группа OH стереоселективно заменяется на атом галогена с инверсией конфигурации образующегося галогензамещенного **181**. Реакция протекает в среде толуол-ацетонитрил. Лучшие результаты (выходы иодзамещенных **181** 63–80%) достигаются при применении трииодимидазола **27** [102].

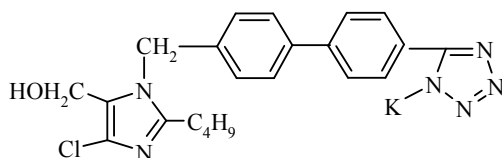


R и R¹ — фрагменты углеводов

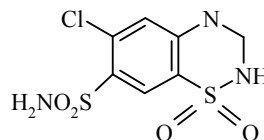
Описанное превращение **180** → **181** имеет практическое значение для определения конфигурации различных углеводов.

3. Биологическая активность галогенимидазолов

Среди галогенимидазолов и их C,N-замещенных выявлен ряд веществ, обладающих высоким фармакологическим действием. Наиболее активными оказались 1,5-дизамещенные 4-хлоримидазола. Некоторые из них нашли практическое применение в медицине. Так, препарат Лозартан **182** и его комбинация с диуретиком гидрохлортиазидом **183** под названием Гизаар применяются в качестве антигипертензивных средств [103].

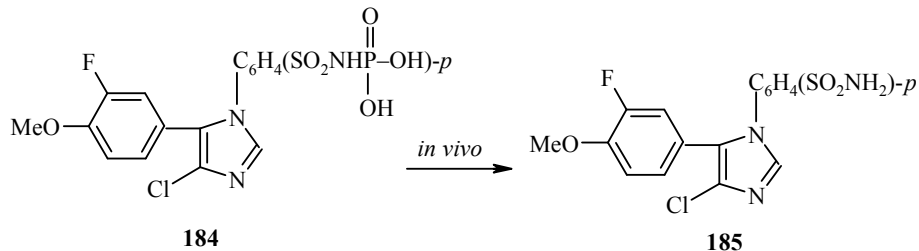


182



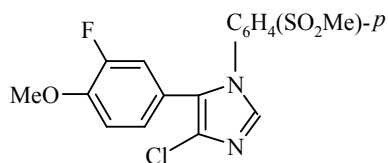
183

Пролекарством является сульфонилфосфамид **184**, который в организме человека гидролизует до Цимикоксиба **185** – ингибитора циклооксигеназы [104]. Близкий по структуре препарат **186** проходит клинические испытания [105].



184

185



186

В эксперименте на мышах обнаружена противоопухолевая активность [106] N-замещённых 2-бутил-4-формил-5-хлоримидазола.

2,4,5-Трибромимидазол **1** под названием Каутион является нейротоксином [107]. 1-Алкил(аралкил)замещённые трибромимидазола **62** (X = Br) также обладают свойствами нейротоксинов, так как в организме человека они подвергаются метаболизму с образованием Каутиона [29, 30, 107].

Сведения о физиологических свойствах других производных галогенимидазолов приведены в перечисленных ниже работах – в ряду хлоримидазолов [62, 108–114], фторимидазолов [57, 58, 115–123], бром(иод-, хлор)-имидазолов [68, 89, 110, 124–127]. Среди хлоримидазолов найдены соединения, обладающие антибактериальной [62], антидиабетической [108] и антигипертензивной [113, 114] активностью. 2-Фторимидазолы, в частности, 2-фторпроизводные гистидина и гистамина, проявляют более высокую фармакологическую активность по сравнению с их 4(5)-изомерами [116–119, 121]. Так, 2-фтор-L-гистидин обладает антиметаболической активностью, ингибирует синтез протеинов в различных клеточных структурах, ингибирует цитогенез ДНК и РНК вирусов в культуре клетки, блокирует трансформацию нормальных клеток при вирусной саркоме мышей, подавляет рост вируса лейкемии при длительном инфицировании клеток, в человеческих фибробластах восстанавливает интерферон-индуцирующую нагрузку. 4-Фтор-L-гистидин на всех изученных системах был неактивен [121]. Наиболее активными фторпроизводными имидазола являются гликозиды **67** и **68**, обладающие свойствами антиметаболитов пуринового обмена [58]. Гликозид **68** проявляет также противовирусную активность, ингибирует биосинтез полинуклеозида [57].

Ряд производных галогенимидазолов запатентован в качестве химических средств защиты растений (гербицидов, фунгицидов, пестицидов и др.) [38, 55, 56, 128–130]. Наиболее активными пестицидами являются 1-аминосульфонил-5-арил-4-хлор-2-цианимидазолы [130].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Александрова, А. Н. Кравченко, П. М. Кочергин, *ХТС*, 1603 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1295 (2010)].
2. E. C. Coard, Liu Hui, P. G. Rasmussen, *Tetrahedron*, **55**, 2811 (1999).
3. H. J. C. Yeh, K. L. Kirk, L. A. Cohen, J. S. Cohen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 928 (1975).
4. J. E. Oliver, E. B. Stokes, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 961 (1970).
5. B. Nagaraj, T. Narasimhamurthy, H. S. Yathirajan, P. Nagaraja, R. S. Narasegowda, R. S. Rathore, *Acta Crystallogr.*, **C61**, 177 (2005).
6. H. S. Yathirajan, B. Nagaraj, R. S. Narasegowda, P. Nagaraja, M. Bolte, *Acta Crystallogr.*, **E61**, 1193 (2005).
7. H. S. Yathirajan, C. R. Raju, K. M. Rai, K. Jailakshmi, P. Nagaraja, K. Palani, M. N. Ponnuswamy, M. Nethaji, *J. Chem. Crystallogr.*, **35**, 211 (2005).
8. J. Garcia, J. Villarasa, *Heterocycles*, **27**, 803 (1988).
9. А. Н. Несмеянов, Д. Н. Кравцов, А. П. Жуков, П. М. Кочергин, Г. К. Семин, *ДАН*, **179**, 102 (1968).

10. M. L. S. Garcia, J. A. S. Smith, P. M. G. Bavin, C. R. Genellin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1391 (1983).
11. I. Suwinski, E. Salwinska, *Pol. J. Chem.*, **55**, 2525 (1981).
12. Y. Takeuchi, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **43**, 3570 (1978).
13. Y. Takeuchi, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **44**, 4240 (1979).
14. H. B. Bensusan, M. S. R. Naidu, *Biochemistry*, **6**, 12 (1967).
15. M. S. R. Naidu, H. B. Bensusan, *J. Org. Chem.*, **33**, 1307 (1968).
16. M. E. Borai, A. N. Moustafa, M. Anwar, F. I. Abdel Hay, *Pol. J. Chem.*, **55**, 1659 (1981).
17. A. R. Katritzky, I. I. Slavinsky, F. Brunner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1139 (1989).
18. П. М. Кочергин, *ХТС*, 402 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 268 (1965)].
19. G. L. Schmir, L. A. Cohen, *Biochemistry*, **4**, 533 (1965).
20. M. P. Groziak, L. Wei, *J. Org. Chem.*, **56**, 4296 (1991).
21. G. E. Trout, P. R. Levy, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **84**, 1257 (1965).
22. G. E. Trout, P. R. Levy, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 765 (1966).
23. П. М. Кочергин, И. С. Михайлова, А. с. СССР 225201; *Б. И.*, № 27, 20 (1968).
24. П. М. Кочергин, М. А. Клыкков, И. С. Михайлова, *ХТС*, 820 (1972). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **8**, 742 (1972)].
25. М. А. Клыкков, *Автореферат дис. канд. хим. наук*, Москва, 1982.
26. М. С. Шварцберг, Л. Н. Бижан, А. Н. Синяков, Н. Р. Мясников, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1563 (1979).
27. W. E. Allen, Ch. J. Fowler, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Chem. Eur. J.*, **7**, 721 (2001).
28. B. Iddon, N. Khan, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1635 (1986).
29. B. Iddon, N. Khan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1445 (1987).
30. B. Iddon, N. Khan, B. L. Lim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1437 (1987).
31. B. Iddon, N. Khan, B. L. Lim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1428 (1985).
32. B. Iddon, N. Khan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1453 (1987).
33. Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, *Хим.-фарм. журн.*, **44**, № 7, 34 (2010).
34. A. W. Lutz, S. Delorenzo, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 399 (1967).
35. М. С. Шварцберг, Л. Н. Бижан, И. Л. Котляревский, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1534 (1971).
36. F. Farba, C. Galvez, A. Goncalvez, P. Viladoms, J. Vilarrasa, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1227 (1978).
37. J. D. Albright, D. R. Moran, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 913 (1986).
38. Нидерл. заявка № 6609596; *Chem. Abstr.*, **67**, 643986 (1967).
39. B. Laksmi, H. P. Ramiya, D. J. Plata, S. A. King, E. Morton-Howard, *Heterocycles*, **53**, 729 (2000).
40. T. Chandra, X. Zou, E. J. Valente, K. L. Brown, *J. Org. Chem.*, **71**, 5000 (2006).
41. H. Wamhoff, W. Kleimann, G. Kunz, C. H. Theis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **20**, 612 (1981).
42. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3060 (1971).
43. M. Hoffer, V. Toome, A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 454 (1966).
44. C. P. Whittle, *Aust. J. Chem.*, **33**, 1545 (1980).
45. M. Moreno-Manas, J. Bassa, N. Liado, R. J. Pleixtats, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 673 (1990).
46. M. A. Clyne, F. Aldabbagh, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 268 (2006).
47. R. M. de Figueiredo, S. Thoret, C. Huet, J. Dubois, *Synthesis*, 529 (2007).
48. П. М. Кочергин, Б. А. Прийменко, В. С. Пономарь, М. В. Повстяной, А. А. Ткаченко, И. А. Мазур, А. Н. Красовский, Е. Г. Кныш, М. И. Юрченко, *ХТС*, 177 (1969). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **5**, 135 (1969)].

49. Б. А. Прийменко, П. М. Кочергин, *ХГС*, 1243 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 1168 (1971)].
50. И. А. Мазур, П. М. Кочергин, Г. С. Ткаченко, *ХГС*, 824 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 763 (1970)].
51. П. М. Кочергин, Б. А. Прийменко, В. С. Пономарь, М. В. Повстяной, А. А. Ткаченко, И. А. Мазур, А. Н. Красовский, Е. Г. Кныш, М. И. Юрченко, *ХГС*, 129 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 125 (1970)].
52. Б. А. Прийменко, П. М. Кочергин, *ХГС*, 1252 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 1177 (1971)].
53. K. L. Kirk, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 57 (1985).
54. K. E. Stensio, K. Wahlberg, R. Wahren, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 2179 (1973).
55. H. Rutz, K. Gubler, Pat. SAR 6802643; *Chem. Abstr.*, **71**, 38964 (1969).
56. G. Pissiotas, Ger. Offen. № 2031400; *Chem. Abstr.*, **74**, 100059 (1971).
57. J. C. Reepmeyer, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, 4107 (1975).
58. M. Fuentes, S. R. Naik, R. K. Robins, J. T. Witkowsky, in: *Res. Commun. V Intern. Congr. Chem. Heterocycles*, Lublana, Yugoslavia, 1975, с. 348.
59. П. М. Кочергин, *ХГС*, 754 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 511 (1965)].
60. K. Shimada, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **91**, 221 (1971).
61. D. S. Noyce, G. T. Stowe, *J. Org. Chem.*, **38**, 3762 (1973).
62. J. Permak, A. Skrzypczak, J. Krysinsky, *Pharmazie*, **38**, 752 (1983).
63. J. Howarth, J.-L. Thomas, K. Hanlon, D. McGuirk, *Synth. Commun.*, **30**, 1865 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 43605 (2000).
64. K. L. Kirk, *J. Org. Chem.*, **43**, 4381 (1978).
65. M. S. Neelakandha, J. A. Jablonowski, J. K. Todd, *J. Org. Chem.*, **69**, 8115 (2004).
66. B. D. Palmer, W. A. Denny, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 95 (1989).
67. B. Iddon, *Heterocycles*, **23**, 417 (1985).
68. В. С. Мокрушин, В. И. Нифонтов, З. В. Пушкарева, В. И. Офицеров, *ХГС*, 1421 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 1326 (1971)].
69. D. A. De Bie, H. C. Van Der Plas, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **88**, 1246 (1969).
70. T. Kauffmann, R. Nurnberg, J. Schulz, R. Stabba, X. Hetarine, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1967).
71. D. A. De Bie, H. C. Van Der Plas, G. Geurtsen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **90**, 594 (1971).
72. F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *J. Org. Chem.*, **72**, 8543 (2007).
73. M. R. Bhandari, R. Sivappa, C. J. Lovely, *Org. Lett.*, **11**, 1535 (2009).
74. Е. В. Александрова, А. Н. Кравченко, П. М. Кочергин, *ХГС*, 3 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1 (2010)].
75. K. Burger, R. Ottinger, H. Goth, J. Firl, *Chem. Ber.*, **115**, 2494 (1982).
76. Р. В. Хозева, И. Я. Квитко, А. В. Ельцов, Е. Л. Баранов, А. с. СССР 525676 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 89818 (1977).
77. Р. В. Хозева, И. Я. Квитко, Е. Л. Баранов, А. В. Ельцов, *ЖОрХ*, **13**, 232 (1977).
78. B. Iddon, N. Khan, B. L. Lim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1457 (1987).
79. H.-T. Wang, Y.-Y. Song, M. Y. Chiang, W.-F. Zeng, *Acta Crystallogr.*, **E62**, 2464 (2006).
80. K. L. Kirk, W. Nagai, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8389 (1973).
81. Б. А. Прийменко, П. М. Кочергин, *ХГС*, 1248 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 1173 (1971)].
82. W. Nagai, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **38**, 1971 (1973).
83. K. Zauer-Csüllög, K. Lempert, *Chem. Ber.*, **106**, 1628 (1973).
84. A. Tranti, E. Bellasio, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 257 (1974).
85. F. Saczewski, M. Gdaniec, K. Osmiatowski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1033 (1987).

86. Г. И. Гофен, Ч. Ш. Кадыров, М. Н. Косяковская, *ХГС*, 282 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 261 (1971)].
87. E. R. Lavagnino, D. C. Thompson, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 149 (1972).
88. М. С. Шварцберг, Л. Н. Бижан, Е. Е. Заев, И. Л. Котляревский, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1472 (1972).
89. Л. Н. Бижан, П. А. Слабука, А. Р. Колпаков, О. Р. Грек, Е. Г. Изюмов, М. С. Шварцберг, И. Л. Котляревский, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2638 (1973).
90. J. Kerherve, C. Botuha, J. Dubois, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 2214 (2009).
91. A. K. Nadipuram, W. M. David, D. Kumar, S. M. Kerwin, *Org. Lett.*, **4**, 4545 (2002).
92. T. Sakamoto, H. Nagata, Y. Kondo, M. Shiraiwa, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 823 (1987).
93. D. A. Evans, T. Bach, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **32**, 1326 (1993).
94. M. R. Eberhard, *Org. Lett.*, **6**, 2125 (2004).
95. S. B. Prasad, T. M. Stevenson, J. R. Citineni, V. Nysam, P. Knochel, *Tetrahedron*, **53**, 7237 (2004).
96. R. F. M. Schnürch, A. F. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.*, 3283 (2006).
97. P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis*, 469 (1979).
98. P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis*, 813 (1979).
99. P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 978 (1979).
100. P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2866 (1980).
101. P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Can. J. Chem.*, **59**, 339 (1981).
102. P. J. Garegg, R. Johnson, C. Ortega, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 681 (1982).
103. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва, Новая волна, 2005, с. 444.
104. C. Almansa, J. Bartroli, J. Billoe, F. L. Cavalcanti, R. Ferrando, L. A. Gomez, I. Ramis, E. Carieller, M. Merlos, J. Garcia-Rafanell, *J. Med. Chem.*, **47**, 5579 (2004).
105. C. Almansa, J. Alfon, A. F. de Arriba, F. L. Cavalcanti, I. Escamilla, L. A. Gomez, A. Miralles, R. Soliva, J. Bartroli, E. Carceller, M. Merlos, J. Garcia-Rafanell, *J. Med. Chem.*, **46**, 3463 (2003).
106. C. S. A. Kumar, S. N. Swamy, S. L. Gaonkar, Basappa, B. P. Salimath, K. S. Rangappa, *Med. Chem.*, **3**, 269 (2007).
107. R. D. Verscheyle, A. W. Brown, C. A. Tompson, *Arch. Toxicol.*, **56**, 109 (1984).
108. H. Yamaga, H. Yamaguchi, K. Maruta, M. Yasuchi, F. Hirota, J. Ichihara. Pat. Jpn. 109467; *Chem. Abstr.*, **132**, 279218 (2000).
109. G. Courtemanche, O. Crespín, C. Pascal, PCT Int. Appl. WO 0164631; *Chem. Abstr.*, **135**, 226993 (2001).
110. P. R. Bovy, G. Courtemanche, O. Crespín, PCT Int. Appl. WO 0164671; *Chem. Abstr.*, **135**, 226994 (2001).
111. R. Soliva, C. Almansa, S. J. Kalko, F. J. Luque, M. Orosco, *J. Med. Chem.*, **46**, 1372 (2003).
112. B. Schmidt, B. Schieffer, *J. Med. Chem.*, **46**, 2262 (2003).
113. J. Zamora, L. Afzelius, G. Cruciani, *J. Med. Chem.*, **46**, 2313 (2003).
114. M. Amini, A. Foroumadi, M. Vosooghi, H. R. Vahdatizadeh, A. Shafiee, *Asian J. Chem.*, **19**, 4679 (2007).
115. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4619 (1973).
116. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *Symp. Am. Chem. Soc.*, **28**, 23 (1976).
117. C. B. Klee, L. E. LaJohn, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **75**, 674 (1977).
118. C. R. Creveling, K. L. Kirk, B. Highman, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **16**, 507 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 296 (1977).

119. D. C. Klein, I. L. Weller, K. L. Kirk, R. W. Hartley, *Mol. Pharmacol.*, **13**, 1105 (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 32538 (1978).
120. B. W. Metcalf, M. Jung, Pat. Belg. 868595; *Chem. Abstr.*, **90**, 1378196 (1979).
121. E. De Clercq, A. Billiau, V. G. Edy, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **82**, 840 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 100939 (1978).
122. P. F. Torrence, R. M. Friedman, K. L. Kirk, L. A. Cohen, C. R. Creveling, *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 2565 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 15242 (1980).
123. K. L. Kirk, *J. Fluor Chem.*, **127**, 1013 (2006).
124. B. Heckmann, J.-P. Vevert, J. Zhang, PCT Int. Appl. WO 9604275; *Chem. Abstr.*, **125**, 58527 (1996).
125. B. Heckmann, J.-P. Vevert, J. Zhang, PCT Int. Appl. WO 9604276; *Chem. Abstr.*, **125**, 33659 (1996).
126. R. Betageri, R. P. Raymond, PCT Int. Appl. WO 0170703; *Chem. Abstr.*, **135**, 272956 (2001).
127. X. Chen, X. He, US Pat. 6288230; *Chem. Abstr.*, **135**, 226996 (2001).
128. G. Beck, K. Sasse, H. Heitzer, H. Eue, R. Schmidt, H. Scheinpflug Ger. Offen. 2610527; *Chem. Abstr.*, **88**, 6886 (1978).
129. R. Seele, S. Karbach, H. Sauter, E. Ammermann, G. Lorenz, N. Götz, Ger. Offen. DE 3825586; *Chem. Abstr.*, **113**, 6340 (1990).
130. M. Ogawa, A. Nishimura Заявка ЕПВ № 1417887; *РЖХим.*, 04.18-190.271П (2004).

Запорожский государственный
медицинский университет,
ул. Маяковского, 26, Запорожье 69035, Украина
e-mail: aleksandrova@zsmi.ua

Поступило 25.05.2010
После доработки 22.11.2010

^a Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский проспект, 47, Москва 119991, Россия
e-mail: kani@server.ioc.ru

^b ОАО "Центр по химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт",
ул. Зубовская, 7, Москва 119815, Россия
e-mail: oaochls@yandex.ru