

Г. Н. Липунова¹, Э. В. Носова^{2*}, В. Н. Чарушин^{1,2}

**ФТОРИМИДАЗОЛЫ И ИХ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
(ОБЗОР)**

Обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза, химическим свойствам и биологической активности фторимидазолов и их гетероаннелированных производных.

Ключевые слова: фторимидазолы, аннелирование, биологическая активность, нуклеофильное замещение, фотоизомеризация, циклоприсоединение.

Имидазольное кольцо играет ключевую роль в структуре и функциях некоторых важных биологических объектов (гистидин, гистамин, прекурсоры пурина и др.). К началу 1980-х гг. появились сведения о том, что введение атома фтора в гетероциклические соединения приводит к значительному повышению их биологической активности, а некоторые из таких производных уже использовались в качестве лекарственных препаратов [1]. С этого времени начинаются исследования по разработке методов синтеза фторсодержащих имидазолов. Уже в кратком обзоре 1977 г., посвящённом фторазолам, приводятся отрывочные сведения по синтезу некоторых производных фторимидазолов, в том числе фторгистамина и фторгистидина [2]. В более позднем обзоре, тоже кратком и охватывающем широкий круг пяти- и шестичленных фторсодержащих гетероциклов, только упоминаются новые сведения о синтезе фторимидазолов [3]. В недавних обзорах, посвящённых методам синтеза и свойствам галогенимидазолов, фторсодержащим имидазолам уделено значительное место. Однако единственным представленным в них методом синтеза этих соединений было фотохимическое расщепление тетрафторборатов имидазолдиазония. В указанных обзорах отсутствуют сведения о реакциях с сохранением фтора, мало внимания уделено биологической активности фторимидазолов, не обсуждаются их аннелированные аналоги [4, 5].

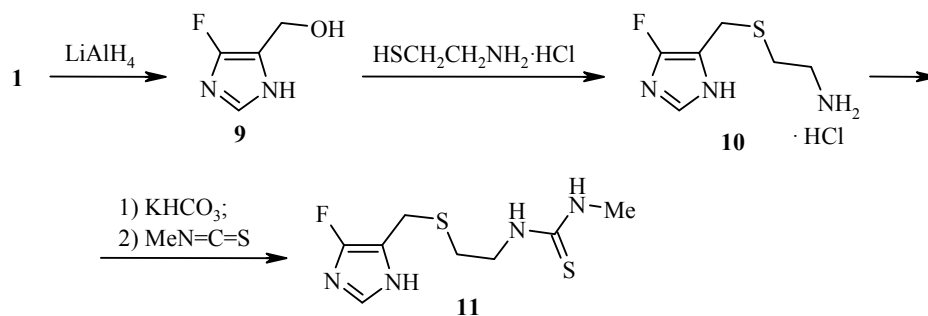
В данном обзоре представлены методы синтеза, химические свойства, биологическая активность и другие полезные свойства фторимидазолов и их гетероаннелированных производных, опубликованные с 1978 по 2013 г.

1. СИНТЕЗ ФТОРИМИДАЗОЛОВ

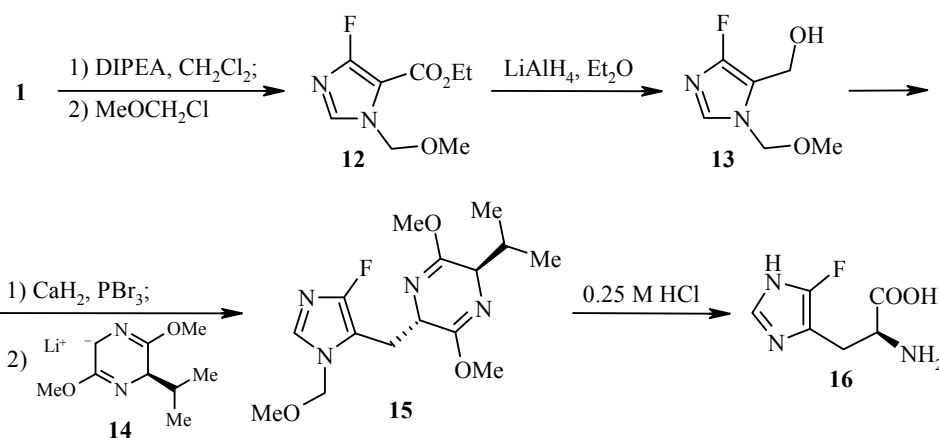
1.1. Реакция Шимана

В отличие от других галогенимидазолов, для синтеза фторимидазолов практически не используется прямое галогенирование. Первым и основным методом получения этих соединений является реакция Шимана, до сих пор широко применяемая в синтезе фторсодержащих ароматических соединений.

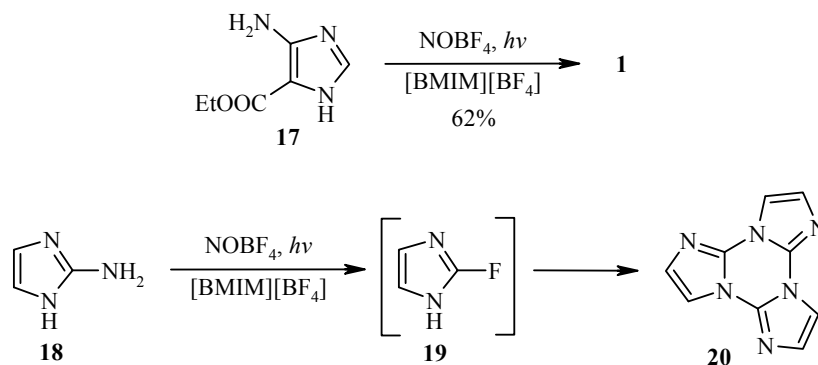
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.



Значительно позднее был осуществлён асимметрический синтез (*S*)-4-фторгистидина (**16**) [8]. В качестве исходного реагента вновь использовался 4-фторимидазол-5-карбоновый эфир **1**. Следует отметить, что проведение фотохимической стадии синтеза этого соединения при -78°C позволило увеличить его выход с 39 до 53%. Стадии восстановления карбоксилатной группы в спиртовую предшествовала защита группы NH имидазола метоксиметильной группой, что привело к высокому выходу производного **13**. Бромирование гидроксиметилимидазола **13** в присутствии гидроксида кальция при температуре -78°C протекало без потери защитной группы. Ключевая стадия процесса – диастереоселективное алкилирование промежуточного бромметилимидазола литированным хиральным реагентом **14** при низкой температуре (-100°C) – приводила к производному **15** с выходом 63–72% (диастереомерный избыток $>98\%$ после хроматографирования). Расщепление дигидропиразинового цикла водным раствором HCl позволило получить (*S*)-4-фторгистидин (**16**).

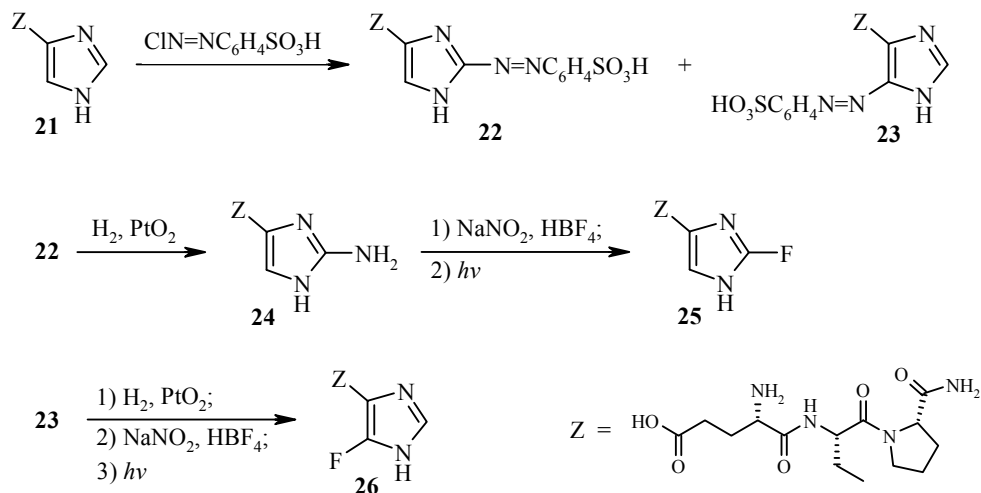


Авторы [9] осуществили реакцию Шимана 4-аминоимидазол-5-карбоксилата **17** и 2-аминоимидазола (**18**) в ионной жидкости (тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия [BMIM][BF₄]), а также исследовали влияние температуры, соразтворителя и длины волны облучения на скорость реакции и выход продукта. Было показано, что использование ионной жидкости повышает выход фотохимической реакции до 62% при проведении процесса при 0°C в течение 24 ч. Единственным продуктом реакции соединения **18** в этих условиях был циклический тример **20**, количество которого соответствует 56% выходу 2-фторимидазола (**19**), предшествующего тримеру. Соединение **20** было получено ранее самоконденсацией 2-фторимидазола (**19**) при 100°C [10].



Таким образом, использование ионной жидкости как растворителя для фотохимической реакции Шимана приводит к увеличению выхода целевого продукта по сравнению с выходом продукта реакции в водной HBF_4 . Однако необходим тщательный контроль температуры, для того чтобы минимизировать фоторазложение ионной жидкости. Ещё одна проблема заключается в увеличении вязкости ионной жидкости с понижением температуры. В целом авторы делают вывод, что не всегда увеличение выхода компенсирует недостатки данного подхода.

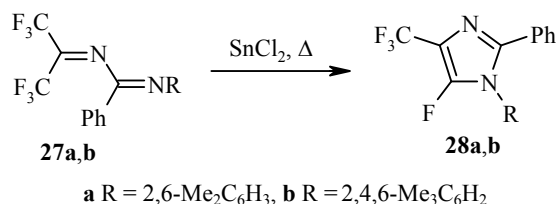
Фотохимический метод был использован и для фторирования гистидин-содержащего пептида – тиролиберина (Glu-His-Pro-NH_2) **21** [11]. Синтез осуществлён в три стадии: азосочетание, восстановление и фторирование. Азосочетание соединения **21** приводило к образованию смеси 2-азопроизводного **22**, 5-азопроизводного **23** и 2,5-бисазопроизводного с большим преобладанием соединения **22**.



Каталитическое восстановление азопроизводных **22** и **23** до соответствующих 2- и 5-аминоимидазолов, дальнейшее диазотирование и фоторазложение позволили получить 2- и 5-фторимидазольные аналоги тиролиберина **25** и **26** с выходами 27 и 33% соответственно в расчёте на аминокимидазол. Исследование биологической активности соединения **26** показало, что оно более активно по сравнению с исходным тиролиберинном [11].

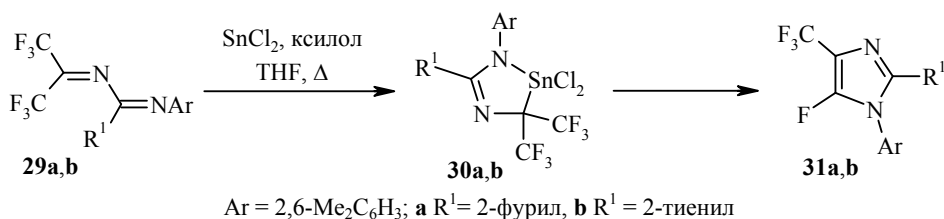
1.2. (4+1) Циклоприсоединение

Этот подход базируется на синтетической стратегии, разработанной для селективного введения трифторметильной группы в 1,3-азолы [12–15]. Уже в одной из первых работ [12], которая не была упомянута в обзоре [4], было найдено, что нагревание 4,4-бис(трифторметил)-1,3-диазобута-1,3-диена **27a,b** с эквимолярным количеством безводного хлорида олова сопровождается замыканием имидазольного цикла с формальным отщеплением двух атомов фтора. По данным масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^{19}F (17.0 (3F, $J = 12.0$ Гц, =C–CF₃); 61.0 (1F, к, $J = 12.0$ Гц, =C–F)) полученное циклическое соединение соответствовало структуре **28a,b**.



В более поздней работе [13] были приведены данные ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, подтвердившие структуру соединений **28a,b**. Высказано предположение о механизме реакции и изучено нуклеофильное замещение атома фтора в положении 5. Показано, что при взаимодействии соединения **28a** с метилатом натрия в диоксане при комнатной температуре в течение 2 сут протекает замещение атома фтора на метоксигруппу, а замещение атома фтора в соединении **28b** на цианогруппу требует нагревания при 100 °С в диоксане в течение 5 сут и присутствия 18-краун-6 эфира.

Аналогично получены 2-фурильные и 2-тиенильные аналоги фторимидазолов **28a,b** – соединения **31a,b** [14–16]. Исследование реакции методом спектроскопии ЯМР ^{19}F показало, что на первой стадии данного превращения образуются 1,4,2-дизастаннолы **30a,b**, которые стабильны только в растворе. Переход к конечным продуктам **31a,b** осуществляется нагреванием, они охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F .

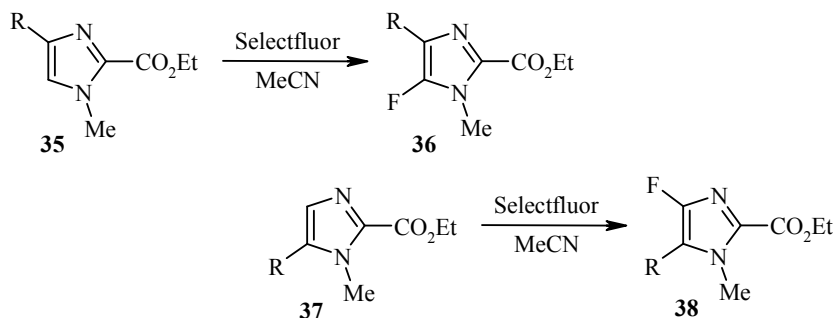


Способность бис(трифторметил)замещённых гетеро-1,3-диенов взаимодействовать с соединениями некоторых металлов с образованием пятичленного гетероцикла, содержащего металл, была показана и на примере хлорида германия [17]. Так, реакция производных 1,3-дизадиена **29c,d** с хлоридом германия, стабилизированным диоксаном, в ТГФ при температуре –78 °С в течение 1 ч и последующей выдержке при комнатной температуре в течение 14 ч приводит к 1,4,2-дизагермолам **32a,b**, структура которых охарактеризована данными масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F (выход производного **32a** 90%).

Как и ожидалось, 1,4,2-дизасилол **34** обладает ещё большей стабильностью по сравнению с германиевым производным **32a**, он не превращается в имидазол простым нагреванием, а при температуре 220 °С претерпевает неспецифическое разложение. Трансформация его в замещённый 5-фторимидазол осуществлена при растворении соединения **34** в ТГФ в атмосфере азота, добавлении калия при –78 °С, последующем нагревании до комнатной температуры и выдержке при 20 °С в течение 36 ч (выход соединения **33a** составил ~80%) [18].

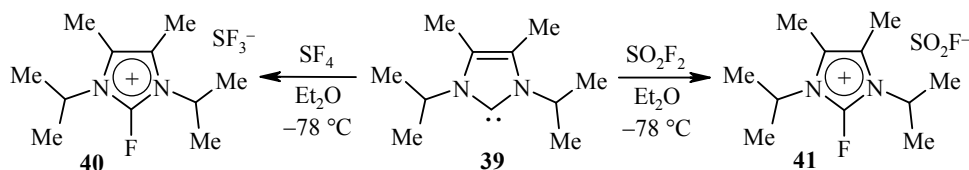
1.3. Другие методы синтеза

Первое сообщение о **прямом фторировании** имидазольного цикла опубликовано совсем недавно [19]. На примере производных 2-этоксикарбонилимидазола **35**, **37** авторы описали удобный одностадийный способ синтеза 4- и 5-фторимидазолов **36**, **38**, используя в качестве фторирующего агента Selectfluor. Реакция протекает в мягких условиях (MeCN, комнатная температура), целевые продукты образуются с выходами 61–74%. В аналогичных условиях было также проведено фторирование димеров и тримеров имидазола [19].



R = NHCOCF₃, NHAc, NO₂, фталимидо

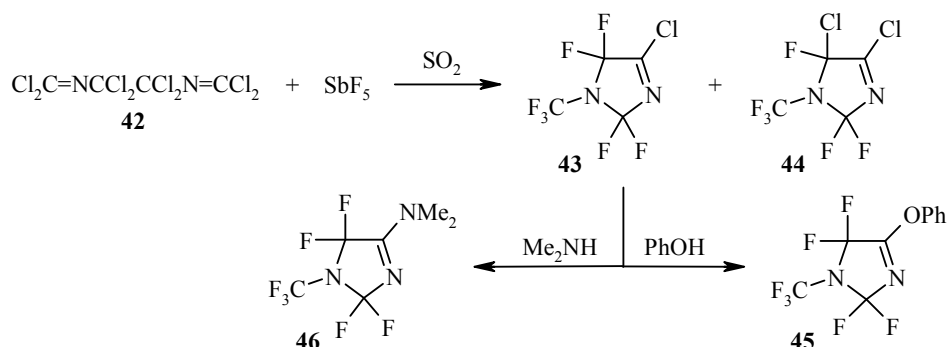
Взаимодействие иллада **39** с тетрафторидом серы и сульфурлидифторидом в диэтиловом эфире при –78 °С с дальнейшим повышением температуры до комнатной приводит к образованию солей 2-фторимидазолия **40** и **41** соответственно [20]. Структура соли **41** подтверждена данными РСА, обсуждается механизм реакций.



Обработка 1-метилимидазола бутиллитием, а затем FClO₃ позволила получить 1-метил-2-фторимидазол с выходом 55% [21].

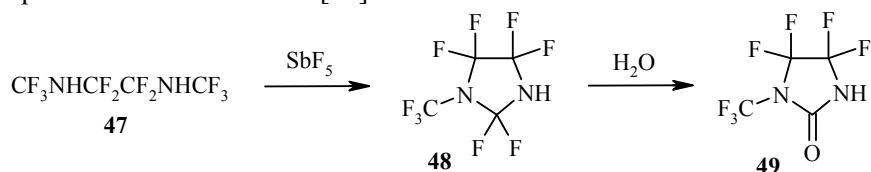
Одним из методов получения фторимидазолов является **замещение галогена**, чаще всего хлора, на фтор в циклическом или открытоцепном субстрате. В последнем случае процесс сопровождается циклизацией. Так, перхлордизагексадиен **42** при взаимодействии со стехиометрическим количеством SbF₅ в SO₂ подвергается фторированию с сопутствующей циклизацией, образуя фторпроизводные 4-хлор- и 4,5-дихлор-3-имидазолины **43** и **44** соот-

ветственно [22]. При соотношении диен **42** : SbF₅ 1.0:1.4 и постепенном повышении температуры от -35 до 20 °С с выдержкой реакционной смеси в течение 3 сут был получен 1-трифторметил-2,2,5,5-тетрафтор-4-хлор-3-имидазолин (**43**) с выходом 82%. При проведении реакции с соотношением диен **42** : SbF₅ 1.00:1.25 и выдержке в течение 1 сут производные **43** и **44** образуются в соотношении ~1:10. В этом случае из реакционной смеси с выходом 73% был выделен 1-трифторметил-2,2,5-трифтор-4,5-дихлор-3-имидазолин (**44**).



Атом хлора в соединении **43** селективно и почти с количественным выходом замещается на фенокси- или диметиламиногруппу с образованием 1-трифторметил-2,2,5,5-тетрафторимидазолинов **45** и **46** соответственно.

Циклизация полифторпроизводного **47**, полученного обработкой перхлордизагексадиена **42** фтористым водородом, в присутствии каталитического количества SbF₅ протекает с образованием летучего 1-трифторметил-2,2,4,4,5,5-гексафторимидазолидина (**48**), охарактеризованного данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹⁹F [22].



Соединение **48** при контакте с водой легко гидролизуется, давая 1-трифторметил-4,4,5,5-тетрафторимидазолинон **49**. По данным РСА (рис. 2) гетероцикл имидазолидинона **49** является планарным, включая атомы азота с копланарными связями.

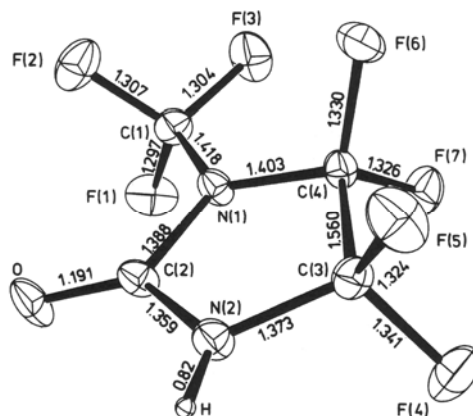
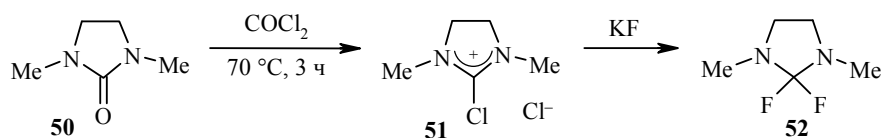
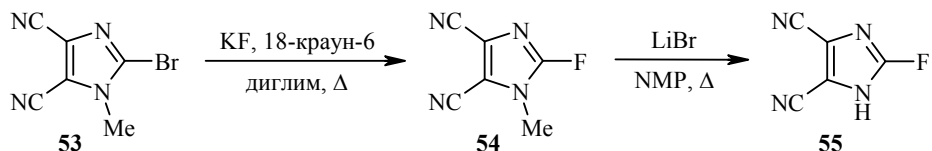


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **49** (воспроизведено с разрешения Elsevier [22])

Разработан метод синтеза 1,3-диметил-2,2-дифторимидазолидина (**52**) действием KF на соль **51**, полученную хлорированием 1,3-диметилимидазолидин-2-она **50** фосгеном при 70 °С в течение 3 ч [23, 24]. Синтезирована большая группа аналогов соединения **52** с различными заместителями в положениях 1, 3, 4, 5 [25, 26]. Все они находят применение в качестве фторирующих агентов для органических соединений.

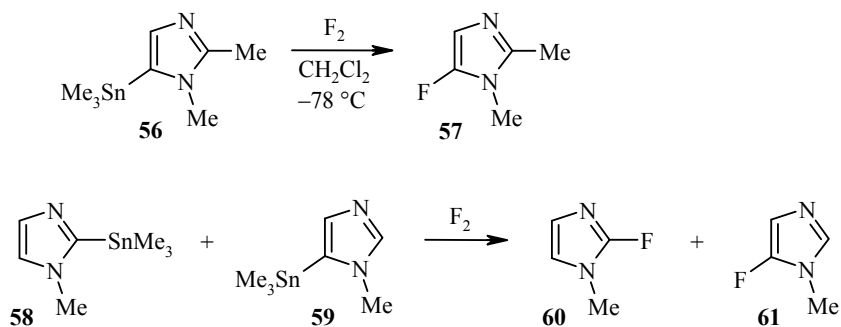


На примере 2-бром-1-метил-4,5-дицианоимидазола (**53**) описано замещение брома на фтор с высоким выходом [27]. Взаимодействие бромиды **53** с фторидом калия, высушенным распылением, и каталитическим количеством 18-краун-6 эфира в кипящем диглиме приводит к 1-метил-2-фтор-4,5-дицианоимидазолу (**54**) с выходом 89%. Дезалкилирование соединения **54** проводили действием бромиды лития в *N*-метилпирролидине (NMP) при кипячении. Однако выход 2-фтор-4,5-дицианоимидазола (**55**) не превышал 15%.



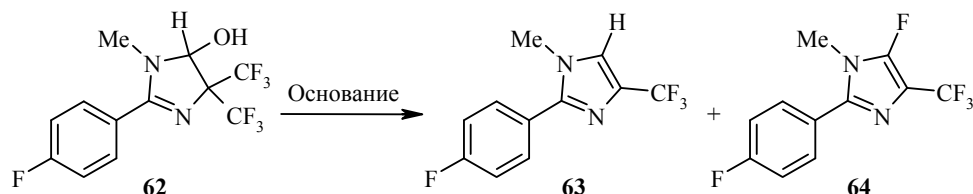
Замещение иода на фтор с образованием 5-иод-1-метил-2-фторимидазола протекает при последовательной обработке 2,5-дииод-1-метилимидазола бутиллитием и FClO₃ [21].

Описан способ синтеза 5-фторимидазолов замещением группы Me₃Sn на фтор [28]. Пропускание фтора через раствор производного **56** в дихлорметане при -78 °С в атмосфере азота с дальнейшим повышением температуры до комнатной привело к образованию единственного продукта – 1,2-диметил-5-фторимидазола (**57**).

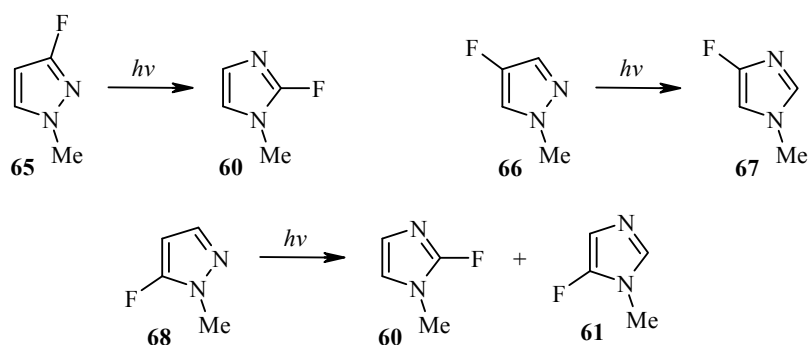


Обработка фтором в этих же условиях смеси производных **58** и **59** даёт по данным спектроскопии ЯМР ¹⁹F смесь 1-метил-2- и 1-метил-5-фторимидазолов (**60**) и (**61**), из которой из-за низкой стабильности 2-фторимидазола **60** удалось выделить только 5-фторпроизводное **61**. Таким образом, данный способ оказался приемлемым лишь для получения производных 4- или 5-фторимидазолов.

Описана [29] неожиданная реакция элиминирования трифторметильной группы из 4,4-бис(трифторметил)-5-гидроксиимидазолинового цикла, в результате которой образовалось производное 5-фторимидазола. При обработке гидроксиимидазолина **62** различными основаниями в ряде случаев была получена смесь имидазола **63** и его 5-фторзамещённого аналога **64**. Наибольший выход соединения **64** (28%) был достигнут при проведении реакции с KF в ДМСО при 120 °С в течение 16 ч. Выход соединения **64** при проведении реакции в ТГФ в присутствии Bu_4NF при 70 °С и такой же продолжительности составил 13%. Структура 5-фторпроизводного **64** подтверждена данными масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F .



Изучена фотоизомеризация фторпиразолов в производные имидазола [30]. При облучении $1 \cdot 10^{-2}$ М растворов 3-фтор- и 4-фторзамещённых 1-метилпиразолов **65**, **66** в ацетонитриле наблюдается образование 2-фтор- и 4-фторзамещённых 1-метилимидазолов **60** и **67**.



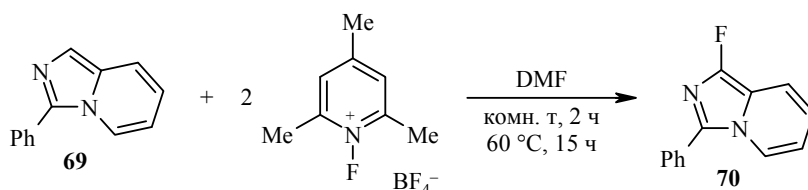
Облучение 1-метил-5-фторпиразола (**68**) приводит к смеси двух изомерных продуктов: 1-метил-2-фторимидазола (**60**) и 1-метил-5-фторимидазола (**61**) в соотношении 1:9 [30]. Оба изомера определены хроматографически через 5 мин после начала облучения и показано, что они оба являются первичными продуктами. Обсуждается механизм фотоизомеризации.

2. СИНТЕЗ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫХ ФТОРИМИДАЗОЛОВ

Производные имидазогетероциклов играют важную роль в медицинской химии. Среди них найдены вещества, проявляющие кардиотоническую [31], антиаритмическую [31], нейротропную [32, 33] активность, оказывающие цитопротекторное и противоопухолевое действие [34], перспективные для лечения болезни Альцгеймера [35]. Синтез и изучение биологической активности новых представителей имидазогетероциклов, в том числе фторсодержащих, продолжает оставаться актуальным.

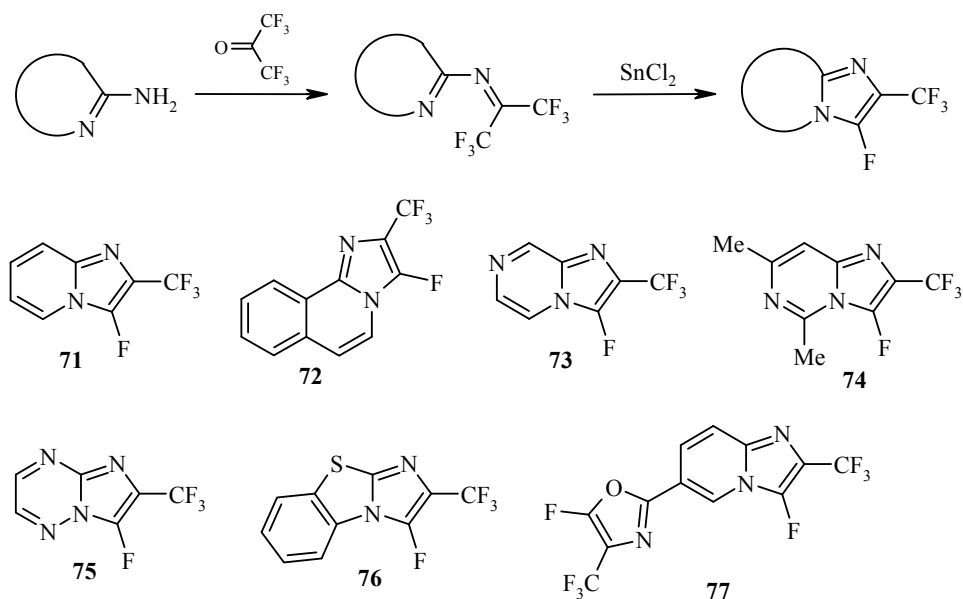
2.1. Прямое фторирование

Фторирование имидазо[1,5-*a*]пиридинов наряду с другими видами галогенирования исследовано в работе [36]. В качестве фторирующего агента использовался тетрафторборат 2,4,6-триметил-1-фторпиридиния. Фторирование 3-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридина (**69**) в дихлорметане или бензоле протекало с низким выходом (6 и 13%). После оптимизации растворителя и концентрации реагента было найдено, что ДМФА является наиболее подходящим растворителем. Взаимодействие 0.25 М раствора соединения **69** с фторирующим агентом при комнатной температуре в течение 2 ч и последующее нагревание смеси при 60 °С в течение 15 ч привело к увеличению выхода 3-фенил-1-фторимидазо[1,5-*a*]пиридина (**70**) до 53%.



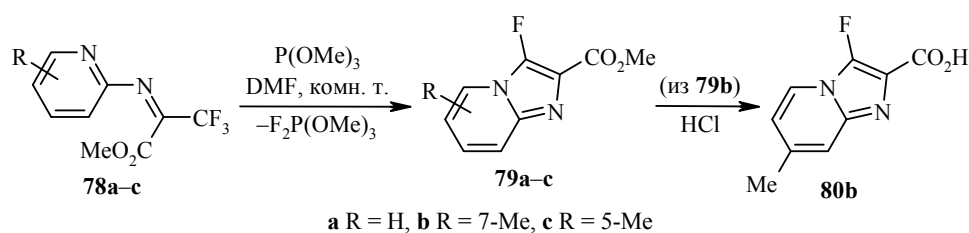
2.2. Аннелирование имидазольного цикла

Достраивание имидазольного цикла к азидам (бензазидам) или азолам (бензазолам) является наиболее распространённым методом синтеза аннелированных имидазолов. Реакция (4+1) циклоприсоединения, широко используемая для получения имидазолов, содержащих атом фтора и трифторметильную группу в соседних положениях (см. раздел 1.2), оказалась приемлемой и для синтеза аннелированных имидазолов. Авторы [15] описали такую реакцию как новый метод региоселективного введения трифторметильной группы в гетероарены, который привел к синтезу серии линейных и ангулярных гетероциклических систем, содержащих имидазольный фрагмент.



Так, взаимодействием 2-аминоазагетероциклов с гексафторацетоном и последующей циклизацией в присутствии SnCl_2 были получены 2-трифторметил-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин (**71**), имидазо[2,1-*a*]изохинолин (**72**), имидазо[1,2-*a*]пиразин (**73**), 5,7-диметилимидазо[1,2-*c*]пиримидин (**74**), имидазо[2,1-*b*]-бензотиазол (**76**) и 7-фтор-6-трифторметилимидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин (**75**) с выходами от 28 до 62%. Наличие в исходном аминопиридине амидной группы позволило получить соединение **77**, в этом случае в условиях реакции протекала циклизация с образованием как имидазольного, так и оксазольного фрагментов.

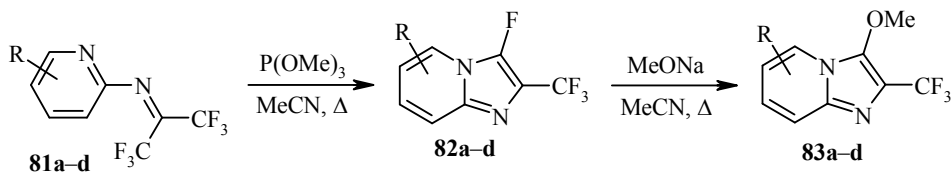
Как логическое продолжение и расширение возможностей реакции (4+1) циклоприсоединения авторами работы [37] предложен способ формирования имидазопиридиновой системы, основанный на реакции 2-пиридилиминов метилтрифторпирувата с триметилфосфитом. Показано, что взаимодействие 2-пиридилиминов **78a–c** с $\text{P}(\text{OMe})_3$ в ДМФА при комнатной температуре приводит к образованию только одного продукта – метиловых эфиров 3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбоновых кислот **79a–c** с выходами 73–76%.



Внутримолекулярная циклизация происходит за счёт дефторирования трифторметильной группы под действием триметилфосфита. Строение производных имидазопиридина **79a–c** подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР и химическими превращениями. Характеристичными в спектрах ЯМР ^{19}F являются сигналы атома F – дублеты в области –60 – –66 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $J_{\text{H-F}} = 2.0$ Гц, обусловленной расщеплением на атоме Н-8; это подтверждается также спектрами ЯМР ^1H с использованием двойного резонанса и спектром ЯМР ^{19}F с селективной развязкой от протона Н-8. Гидролиз эфира **79b** в 30% HCl приводит к 7-метил-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбоновой кислоте (**80b**) с выходом 85%.

Позднее синтезирован более широкий ряд замещённых 3-фторимидазопиридин-2-карбоновых кислот **80** (R = H, 7-Me, 8-Me, 6-Br, 6-Cl), которые использованы в качестве лекарственноподобных кластеров для модификации природного биополимера хитозана с целью изменения его физико-химических свойств и биологической активности [38].

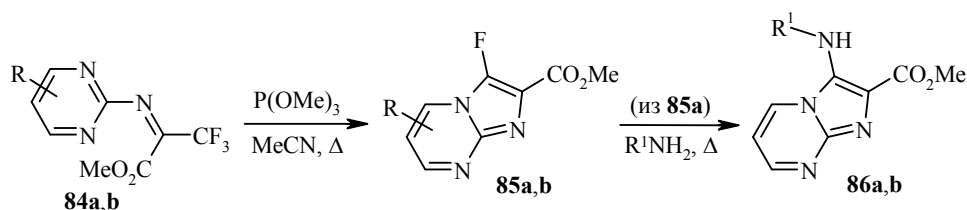
Аналогичный подход авторы [39] использовали для синтеза замещённых 2-трифторметил-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридинов **82a–d**. Иминированием гексафторацетона действием замещённых 2-аминопиридинов получены 2-пиридилимины гексафторацетона **81a–d**, которые при кипячении в ацетонитриле с эквимолярным количеством триметилфосфита гетероциклизируются с образованием 2-трифторметил-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридинов **82a–d**. Их состав и строение доказаны данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F . В спектрах ЯМР ^{19}F пиридинов **82a–d** характерными являются дублетные сигналы трифторметильной группы в области 16–17 м. д. с КССВ 10–11 Гц и квартетные сигналы атома фтора в области –68 – –73 м. д. с КССВ 10–11 Гц.



82, 83 a R = 8-Me, **b** R = 7-Me, **c** R = 5-Me, **d** R = 6-Br

Атом фтора в положении 3 имидазольного цикла оказался достаточно реакционноспособным по отношению к сильным нуклеофилам. Например, при кипячении соединений **82a–d** в ацетонитриле с метилатом натрия были получены замещённые 3-метоксипроизводные **83a–d** с количественными выходами [39].

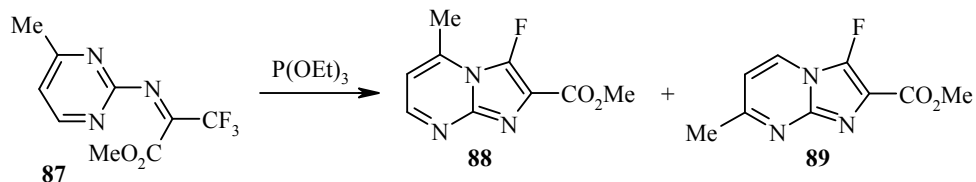
Осуществлена внутримолекулярная гетероциклизация *N*-(пиримидин-2-ил)-иминов метилтрифторпируватов **84a,b** [40].



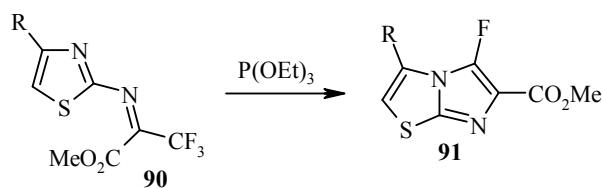
84 a R = H, **b** R = 4,6-Me₂; **85 a** R = H, **b** R = 5,7-Me₂;
86 a R¹ = PhCH₂, **b** R¹ = 2-фурфурил

Кипячение иминов **84a,b** в ацетонитриле с эквимолярным количеством триметилфосфита приводит к образованию метиловых эфиров 3-фторимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновых кислот **85a,b** с выходами 82 и 76% соответственно [40]. В спектре ЯМР ¹⁹F соединения **85a** характерным является синглет при –63.7 м. д., в спектре ЯМР ¹⁹F соединения **85b** – квартет при –58.2 м. д. Атом фтора в положении 3 имидазольного цикла и в этих производных легко подвергается нуклеофильному замещению. Так, при кипячении соединения **85a** с 2 экв. бензил- и 2-фурфуриламинов были получены метиловые эфиры *N*-замещённых 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновых кислот **86a,b**.

В работе [41] для гетероциклизации *N*-(гетарилимино)трифторпируватов был использован триэтилфосфит. С хорошими выходами были получены метиловые эфиры 3-фторимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновых кислот **85a,b**, в случае несимметричного исходного соединения **87** образовалась смесь изомерных продуктов **88** и **89** в соотношении 2:1.

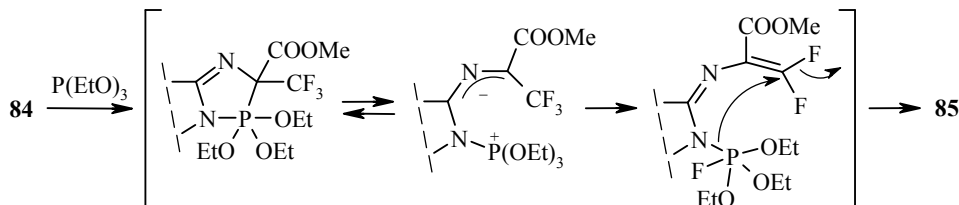


Использование в качестве исходного продукта метилового эфира 2-[(тиазол-2-ил)имино]-3,3,3-трифторпропановой кислоты **90a,b** привело к образованию 5-фторимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолов **91a,b** [41].

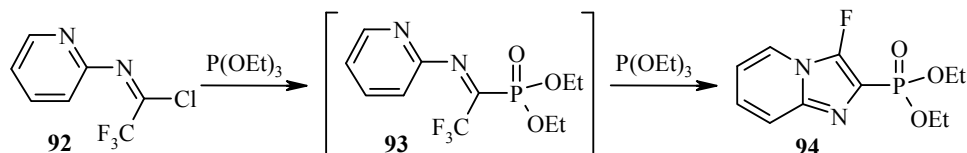


90, 91 a R = H, b R = Me

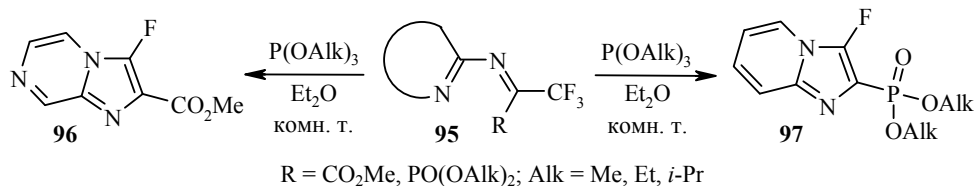
По мнению авторов [41] механизм вышеописанного превращения включает образование нестабильного циклического фосфорана, последующее элиминирование фторид-аниона и дифтор(триэтокси)фосфорана. Схема подтверждена мониторингом реакции спектральными исследованиями (ЯМР ^{31}P и ^{19}F).



Синтезирован первый представитель 2-(диалкоксифосфорил)-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридинов **94** комбинацией реакций Арбузова и дефторциклизации [42]. Исходный имидоилхлорид **92** получен добавлением трифторуксусной кислоты и SOCl_2 к раствору 2-аминопиридина в пиридине. Промежуточный иминофосфонатный интермедиат **93** не выделяли в индивидуальном виде из-за высокой реакционной способности его по отношению к триэтилфосфиту. Конечный продукт **94** образуется при наличии в реакционной смеси 2 экв. триэтилфосфита. Структура **94** подтверждена спектральными данными и химическими превращениями. Сигнал углерода фрагмента C–F в спектрах ЯМР ^{13}C описан как дублет дублетов (δ 145.8 м. д.) с константами $^1J_{\text{C-F}} = 282.5$ и $^2J_{\text{C-P}} = 29.6$ Гц. Обработка этого соединения изопропиламином приводит к замещению фтора на изопропиламиногруппу.



В работе [43] авторы описали индуцируемую триалкилфосфитом гетероциклизацию фосфонатов и карбоксилатов **95** в гетероаннелированные имидазолы, в которых фтор и фосфонильная или карбоксильная функция занимают соседние положения в имидазольном цикле. Ими расширен выбор используемых в реакции фосфитов и впервые получены новые производные имидазопиразина **96** и имидазопиридина **97**. Реакция экзотермична и протекает в очень мягких условиях (эфир, комнатная температура), образующиеся фторсодержащие гетероциклы легко выделяются из реакционной смеси.

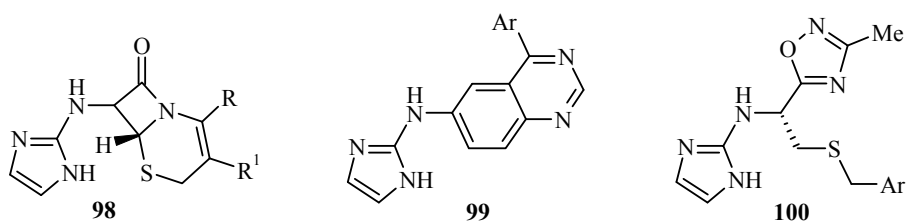


3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ДРУГИЕ ПОЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРИМИДАЗОЛОВ

Кислотно-основные свойства, изотопный обмен, данные квантово-химических расчётов теплот образования и дипольных моментов, спектров ЯМР ^1H ряда фторимидазолов проанализированы авторами обзора [5]. Показано, что 2- и 4(5)-фторимидазолы являются более слабыми основаниями и более сильными кислотами по сравнению с соответствующими бромимидазолами. Проведено теоретическое изучение прототропной таутомерии $\text{N}(1)\text{-H} \rightleftharpoons \text{N}(3)\text{-H}$ на серии 5-фторзамещённых имидазолов [44]. Методом MP2/6-311++G^{**} рассчитаны общая энергия, свободная энергия Гиббса наивысших π - и σ -электронных состояний и показано, что атом фтора, как и гидроксигруппа, сильно стабилизирует таутомер $\text{N}(3)\text{-H}$.

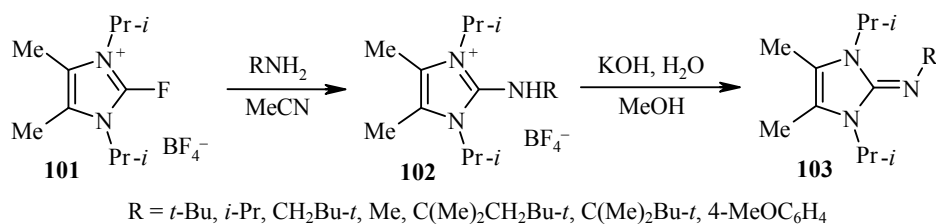
Алкилирование, ацилирование, силилирование 4(5)-фторимидазолов рассмотрено в обзоре [5]. В качестве защитных групп для 4(5)-фторимидазолов использовались такие, как метоксиметильная [8], (триметилсилил)-этоксиметильная [45] и трифенилметильная [46] группы. При введении тритильной защиты 4-карбоэтокси-5-фторимидазола авторами [46] были выделены продукты как N-, так и C-алкилирования. Осуществлено также N-гетарилирование 4(5)-фторимидазола с использованием 2-иод-6-метилпиридинил-2-карбоксилата [47].

Нуклеофильное замещение фтора. 2-Фторимидазолы проявляют значительную тенденцию к замещению фтора, в частности при низких значениях pH. Примеры реакций 2-фторимидазолов с тиолами, литиевыми или калиевыми солями имидазолов представлены в обзоре [5]. С N-нуклеофилами реакция протекает при нагревании и в кислых средах. Взаимодействие гидрохлорида 2-фторимидазола (или основания с добавлением *n*-толуолсульфокислоты) с аминокпроизводными цефалоспоринов в ДМФА при 65–90 °С в течение 2–4 ч приводит к образованию соединений **98**, проявляющих антибактериальную активность [48, 49]. В аналогичных условиях протекает замещение фтора остатками 6-амино-4-арилхиназолинов и 5-(аминометил)-оксадиазолов [50, 51]. Полученные продукты оказались ингибиторами рецептора тирозинкиназы (соединения **99**) или ингибиторами ДНК-гиразы (соединения **100**).

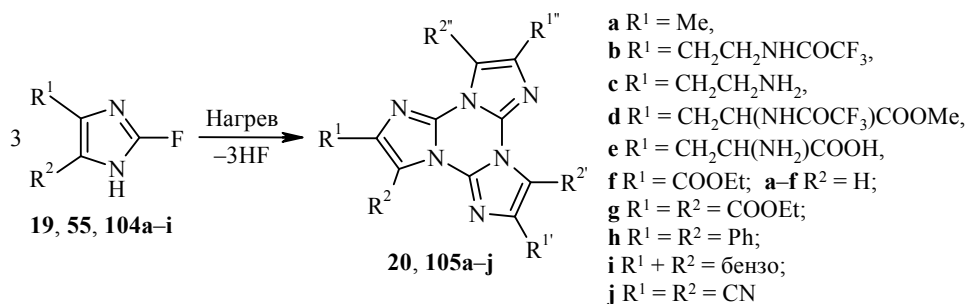


Вследствие высокой электрофильности в 1-метил-2-фтор-4,5-дицианоимидазоле (**54**) замещение фтора на фрагменты ароматических аминов и диаминов протекает легко в ДМСО при комнатной температуре в атмосфере азота [27]. Однако при использовании *n*-нитроанилина или карбазола необходимо переводить амин в анион действием гидрида натрия.

Замещением фтора в тетразамещённых солях 2-фторимидазолия **101** с выходом 68–81% синтезированы имины **103**, которые являются новым классом органических супероснований [52].



Выше было упомянуто, что 2-фторимидазол (**19**) склонен к самоконденсации в циклический тример **20**, причём реакция также представляет собой нуклеофильное замещение [5]. Подобная конденсация изучена и на примере моно- и дизамещённых 2-фторимидазолов **104** [53].



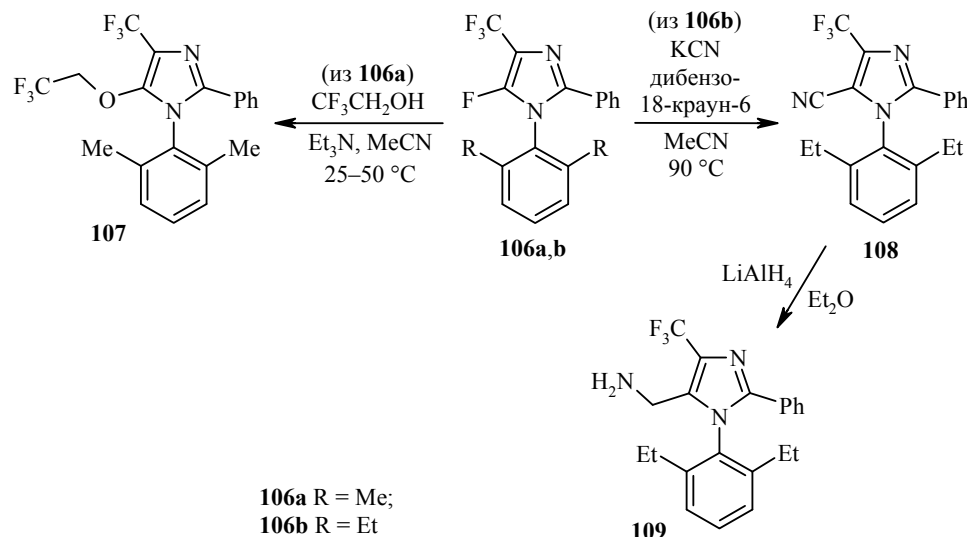
Самым активным в этом ряду является незамещённый 2-фторимидазол (**19**). Даже в разбавленном кислом растворе он претерпевает тримеризацию наряду с сольволизом мономера и образованием димера. 4-Метилзамещённый мономер **104a** в некоторой степени более стабилен, чем соединение **19**, другие соединения **104b-i** остаются неизменными при хранении в течение года и более при 25 °С. Для получения тримеров 2-фторимидазолы сплавляют при 80–130 °С, целевые продукты выделяют вакуумной сублимацией или препаративной тонкослойной хроматографией с выходами 50–90%. В случае мономеров **104f,g** необходима более высокая температура (180–200 °С).

Теоретически тримеризация 5-незамещённых 4-Х-2-фторимидазолов могла бы привести к образованию четырёх изомеров: **A** (R¹ = R^{1'} = R^{1''} = X), **B** (R² = R^{2'} = R^{2''} = X), **C** (R² = R^{2'} = R^{1''} = X) и **D** (R² = R^{2'} = R^{2''} = X). В случае соединений **105a,b,d** изомеры **A-C** были выделены в следующих соотношениях: **105a** – 60% **A**, 37% **B**, 13% **C**; **105b** – 46% **A**, 42% **B**, 12% **C**; **105d** – 58% **A**, 40% **B**, следы **C**. Следует отметить, что медленное сплавление мономера **104a** приводит к образованию тримера **105a** почти полностью в виде изомера **A**. Отмечено также удаление защитных групп в соединениях **104b,d** в процессе реакции и образование циклических тримеров гистамина **105c** и L-гистидина **105e**.

Позднее [54] был проведён термолиз 2-фтор-4,5-дицианоимидазола (**55**) при 120–140 °С и получен тример **105j**, содержащий шесть нитрильных групп. Это соединение оказалось термически стабильным до 350 °С.

Производные 4-фторимидазола проявили достаточно высокую стабильность в отношении кислот и щелочей, а некоторые и по отношению к нуклеофилам. Замещение фтора в положении 5 имидазольного цикла протекает более легко, если в положении 4 присутствует электрооакцепторная группа [5]. Так, 1-арил-4-трифторметил-5-фторимидазол **106a** взаимодействует с O-нуклеофилом при 25–50 °С с образованием соединения **107** [55]. Авторы

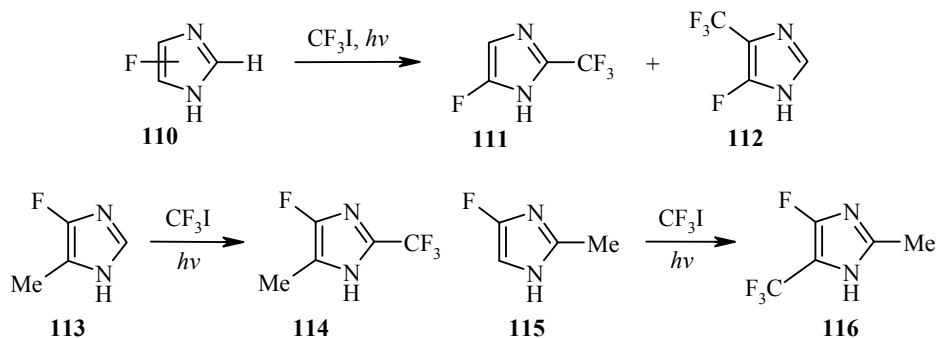
[56] синтезировали 5-аминометил-4-трифторметильное производное имидазола **109** через замещение атома F-5 в соединении **106b** на цианогруппу с её последующим восстановлением. Замещение фтора проводили в безводном ацетонитриле в присутствии дибензо-18-краун-6 эфира при 90 °С. Производное **109** было использовано в качестве исходного соединения для синтеза биологически активных веществ путем модификации аминогруппы.



Реакции 5-фторимидазолов **106** с различными S-нуклеофилами и окисление полученных сульфидов в сульфоны изучены в работе [57].

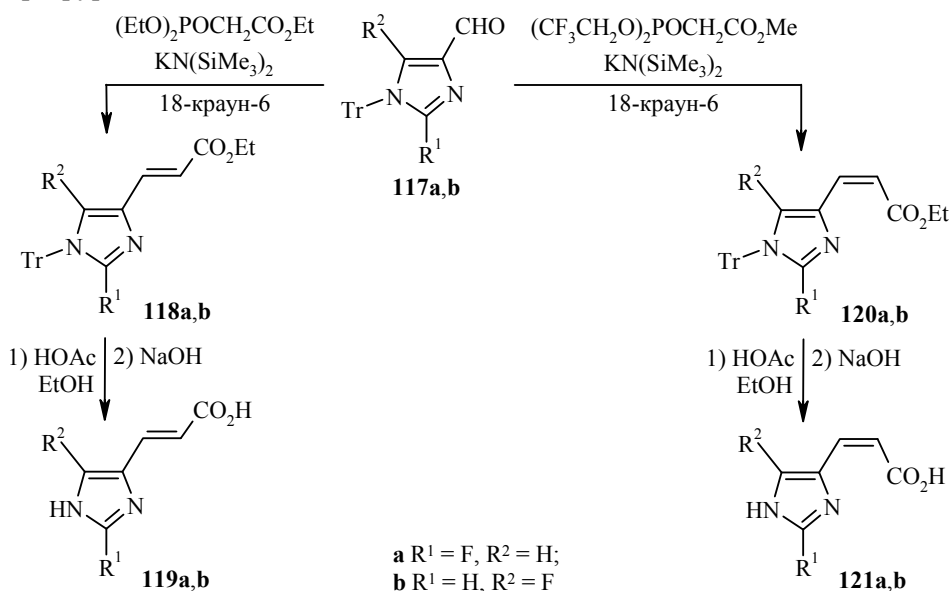
Реакции с сохранением фтора в синтезе биологически активных фторимидазолов. Высокая стабильность 4(5)-фторимидазолов к замещению фтора позволила широко проводить модификацию заместителей в имидазольном цикле для синтеза новых производных.

Исходя из предположения о том, что фтор, несмотря на высокую электроотрицательность, способен стабилизировать радикальные интермедиаты в реакциях, было изучено фотохимическое трифторметилирование 4(5)-фторимидазола **110** и его метилпроизводных [58]. Смесь имидазола **110** и трифторметилиодида в метаноле облучали светом ртутной лампы низкого давления (с фильтром) в течение 3 сут при комнатной температуре, в результате была получена смесь 2- и 4-трифторметилпроизводных **111** и **112** в соотношении 27:73. Изомеры **111** и **112** были разделены колоночной хроматографией, выходы составили 14 и 23%.



Аналогичная фотохимическая реакция 5-метил-4-фторимидазола **113** с трифторметилиодидом даёт 2-трифторметильное производное **114** с выходом 53%, а реакция 2-метил-4-фторимидазола **115** с трифторметилиодидом – 5-трифторметильное производное **116**, но с меньшим выходом (26%). Синтезированные соединения представляют интерес как модели для изучения трансформации трифторметильной группы в карбоксильную. Их строение подтверждено методами масс-спектрометрии, а также спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F .

В работе [46] изучено олефинирование 1-тритил-2(5)-фторимидазол-4-карбоксальдегидов **117a,b** эфирами диалкилфосфорилуксусных кислот с целью получения стереоизомеров фторуроканиновых кислот и исследования их иммунодепрессивной активности. Стереохимия контролировалась выбором фосфонатов. Так, реакция альдегидов **117a,b** с этиловым эфиром диэтоксифосфорилуксусной кислоты и калиевой солью бис(триметилсилил)амида в присутствии 18-краун-6 эфира была высокостереоселективна и привела к этиловым эфирам *E*-3-(2- и 5-фтор-1-тритил-1*H*-имидазол-4-ил)-акриловой кислоты (**118a,b**) с выходами 83 и 80% соответственно. Удаление тритильной защиты и омыление эфирной группы позволили получить *E*-фторуроканиновые кислоты **119a,b**.

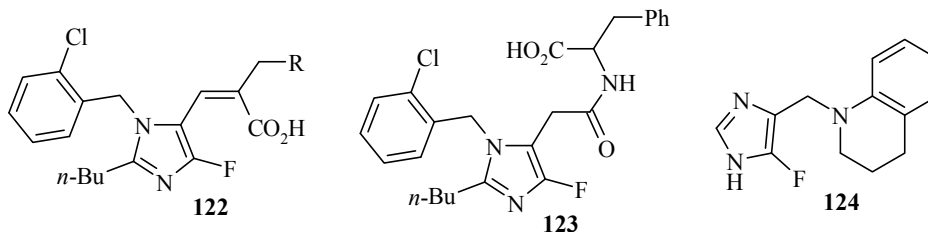


В свою очередь, взаимодействие альдегидов **117a,b** с метиловым эфиром [бис(2,2,2-трифторэтоксифосфорил)уксусной кислоты и калиевой солью бис(триметилсилил)амида в присутствии избытка 18-краун-6 эфира стереоселективно привело к метиловым эфирам *Z*-3-(2- и 5-фтор-1-тритил-1*H*-имидазол-4-ил)акриловой кислоты **120a,b** (выходы 79% (**a**) и 72% (**b**)), которые далее были трансформированы в *Z*-фторуроканиновые кислоты **121a,b**.

На основе 2-(*n*-бутил)-5-формил-4-фтор-1-[(2-хлорфенил)метил]имидазола получены производные 4-фторимидазола, содержащие фрагмент 3-*R*-пропановой кислоты **122** [59]. Эти имидазолилалкеновые кислоты зарекомендовали себя как антагонисты рецептора ангиотензина II, они полезны при лечении гипертонии, глаукомы, заболеваний сердца.

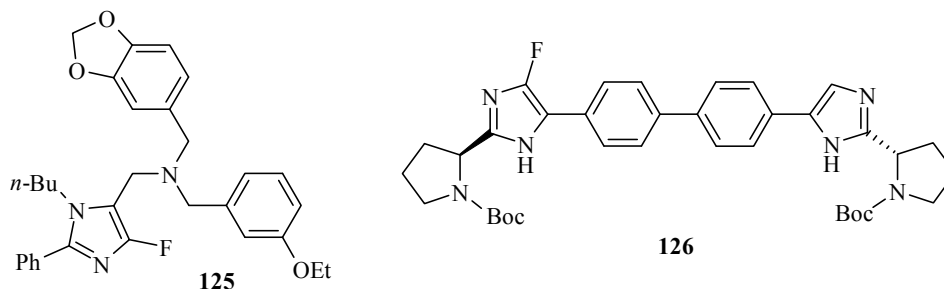
Подобные свойства проявило и соединение **123**, полученное из 2-(*n*-бутил)-4-фтор-1-[(2-хлорфенил)метил]-5-имидазолилуксусной кислоты [60].

Взаимодействие 1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-5-фторимидазол-4-карбальдегида с 1,2,3,4-тетрагидрохиолином в присутствии хлорида цинка, последующее восстановление NaBH_3CN и снятие защиты привели к образованию соединения **124** [45].

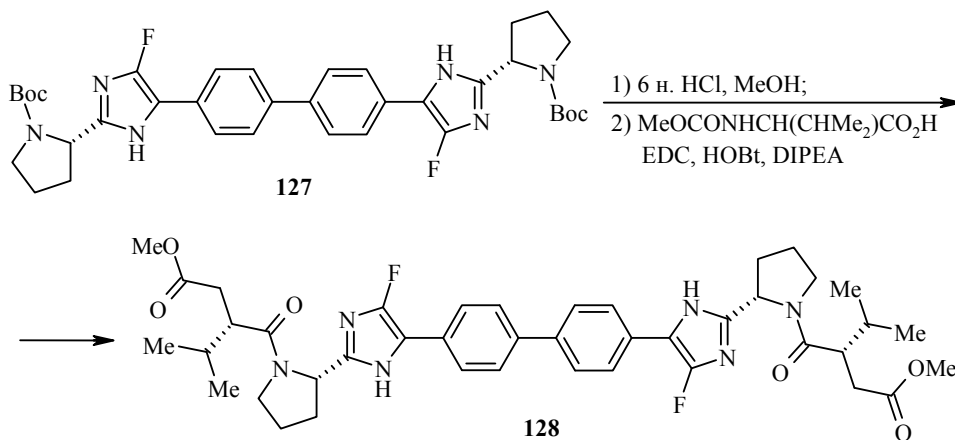


122 R = Ph, пиридил-2, тиенил-2

Производное 1-(*n*-бутил)-2-фенил-4-фторимидазола **125**, полученное модификацией аминотетрагидрохиолиновой группы в положении 5 имидазольного цикла, представляет интерес в качестве модулятора рецептора C5a [61]. Замещением хлора в 4-фтор-5-(4-хлорфенил)производном имидазола синтезировано соединение **126**, способное ингибировать вирус гепатита С (HCV) [62].



В работах [63, 64] описан синтез и проведена оценка новых потенциальных ингибиторов HCV в ряду соединений, содержащих фрагмент 4,4'-(имидазол-5-ил)бифенила. Дифторпроизводное **128** ингибирует репликацию вируса гепатита С (EC_{50} 6.8, EC_{90} 21.2 μM). Исходный продукт **127** синтезирован осторожным фторированием имидазольного цикла с помощью *N*-фторбензолсульфонимида и бикарбоната натрия. Следует отметить, что в этих условиях авторам удалось провести как моно-, так и дифторирование.



Снятие Вос-защиты в кислых условиях и последующее связывание с *N*-(2-метоксикарбонил)валином привели к образованию производного **128**.

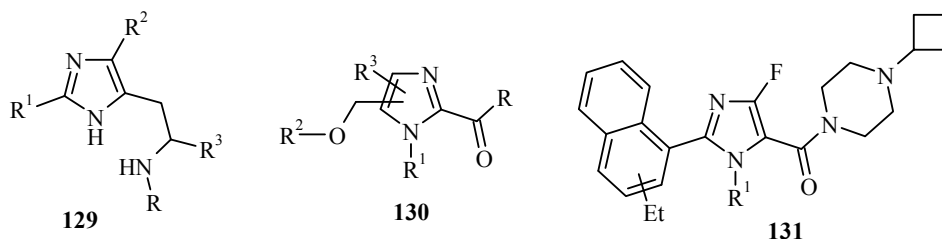
Производные 2- и 4(5)-фторимидазолов отличаются не только химическими свойствами, но и биологической активностью, особенно чётко это проявилось в производных гистидина и гистамина [5]. Так, 2-фтор-L-гистидин обладает антиметаболической активностью, ингибирует синтез протеинов в различных клеточных структурах, 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.

Несмотря на выявленные различия, продолжают исследования синтеза новых аналогов как 2-, так и 4-фторгистамина и фторгистидина. В патентах [65, 66] описана серия производных гистамина общей формулы **129**, содержащих в положениях 2 и/или 4 атомы фтора, а в боковой цепочке в положении 5 (заместитель R^3) – ацил или этинил. В качестве исходного соединения использовали 2-(1-тозил-2- R^1 -4- R^2 -имидазол-5-ил)ацетальдегид, который в реакции с ацетиленидом натрия превращался в спирт, далее гидроксигруппу тозилировали и заменяли на аминогруппу. Синтез был осуществлён с целью изучения антигистаминной активности целевых соединений.

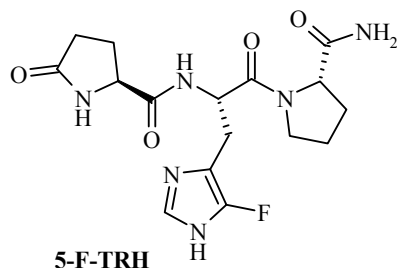
2-Ацилимидазолы общей формулы **130**, где R^3 – фтор или другой галоген, проявили активность как ингибиторы сфинголипида Sphingosine-1-phosphate (S1P) [67]. Соединения этой группы полезны при лечении кишечника, легких, а также аутоиммунных и других заболеваний. Среди 2-ацилпроизводных **130** найдены новые антагонисты рецептора P2X₃, играющие ключевую роль в лечении различных болезненных состояний (периферическая воспалительная боль или боль при повреждении тканей) [68].

Производные 1,2,4,5-тетразамещённых имидазолов, в том числе 2- или 4-фторсодержащие, показали активность в качестве модуляторов LXR-рецептора [69].

Описаны 1,2-дизамещённые (4-фторимидазол-5-ил)алкенильные производные, оказывающие антигипертоническое действие [70]. Некоторые 4-фторимидазол-5-карбоксамиды, например соединение **131**, являются модуляторами гистаминного рецептора H₃ [71].



5-Фторимидазольный аналог трипептида Glp-His-Pro-NH₂ (тиротропин-высвобождающего гормона, TRH) (5-F-TRH) не связывается с клетками гипофиза, не стимулирует освобождение пролактина из них, но подражает природному гормону в отношении кардиоваскулярных откликов в центральной нервной системе [72, 73].



Позднее связывающие свойства 5-F-TRH, а также аналогичных производных 2- и 5-CF₃-TRH были подробно изучены в различных участках мозга мышей [74]. Рассчитаны константы связывания и показано, что все аналоги проявили очень низкую (в 10³–10⁵ меньше) способность к связыванию по сравнению с TRH.

Выявление биомедицинского потенциала фторсодержащих аналогов природных имидазолов стимулировало дальнейшее развитие синтетических подходов к таким соединениям, что отражено в обзоре [5]. Авторы работы [75] приводят схемы синтеза 5-фтор-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксиамида – фторированного аналога биосинтетического прекурсора аденозина и других пуриновых нуклеозидов, описывают эффективный регио- и стереоселективный метод синтеза 5-галоимидазолирибонуклеозидов. Следовало бы отметить исследования структуры стереоизомеров. Например, для α-аномера **132** получены данные PCA, подтверждающие конфигурацию (рис. 3).

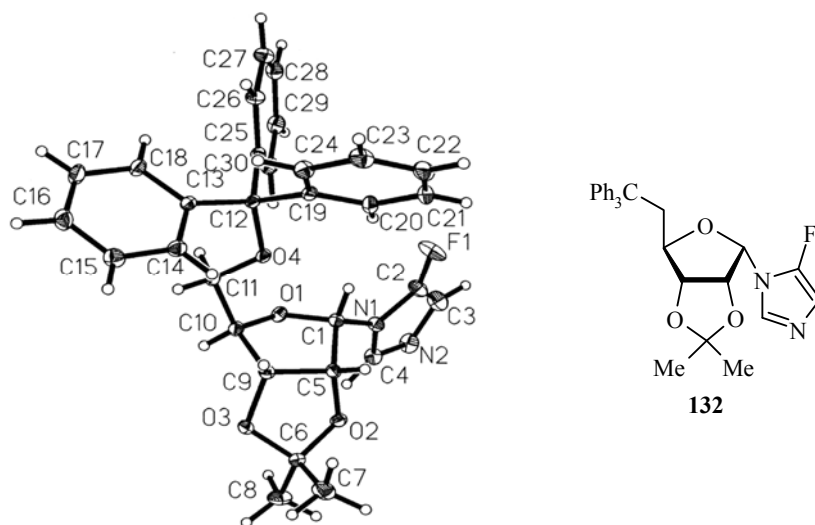
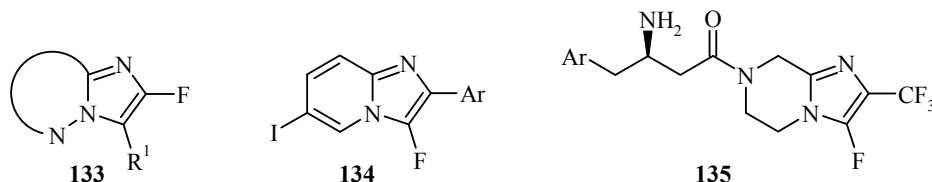


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **132**
(воспроизведено с разрешения ACS Publications [75])

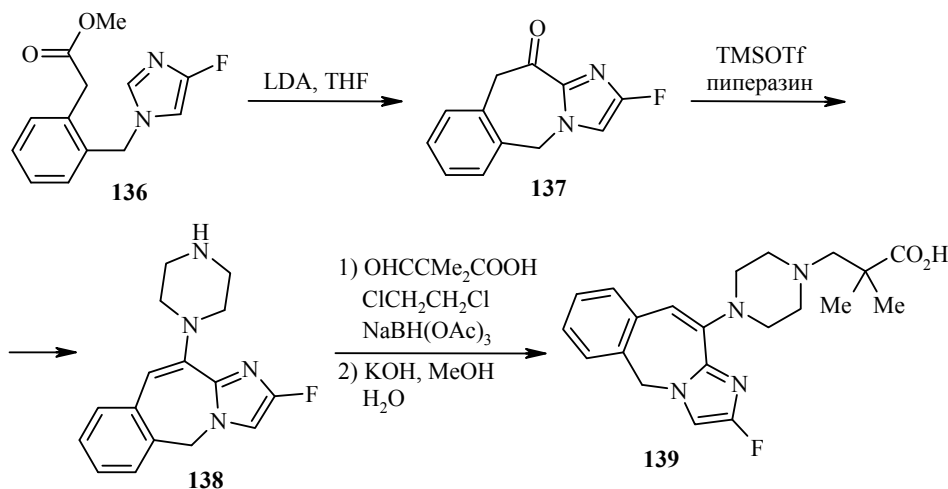
Широко использовалась модификация заместителей (при сохранении атома фтора) и в ряду гетероаннелированных имидазолов для создания новых производных с различной биологической активностью. Так, получен ряд производных имидазотиадиазолов и имидазо[1,2-*b*]пиридазинов общей формулы **133**, проявивших способность ингибировать протеинкиназы [76–78]. Подобные свойства проявляли и некоторые производные имидазопиридинов и имидазопиримидинов, содержащие атомы фтора в имидазольном цикле [79, 80].

Замещённые 2-арил-6-иод-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридины **134** оказались полезными как диагностические агенты и средства для лечения болезней, обусловленных амилоидной агрегацией или отложением (например, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, синдром Дауна, диабет II типа и др.) [81].

Производные 2-трифторметил-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирозина **135**, содержащие в положении 7 фрагмент 3-амино-4-арилбутановой кислоты, запатентованы как ингибиторы энзима дипептидилпептидазы-4 и препараты для лечения или предупреждения диабета II типа [82].



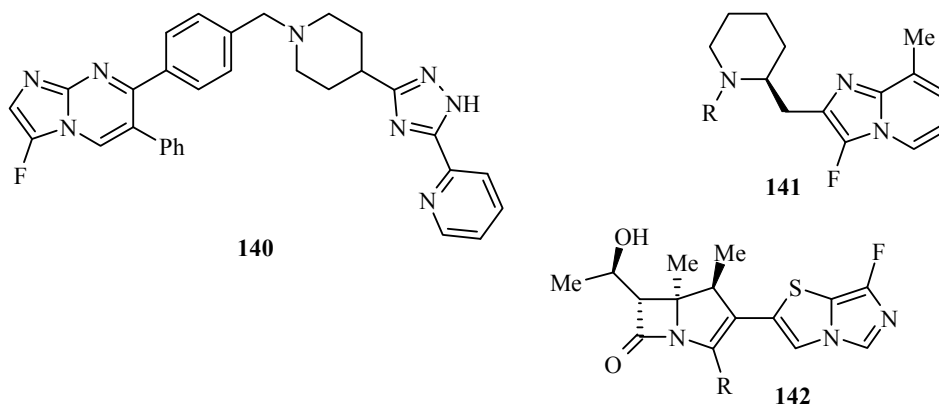
Получены новые производные имидазобензазепина **139** [83]. Циклизация 1-алкил-4-фторимидазола **136** в трициклический кетон **137** осуществлена в ТГФ в присутствии диизопропиламида лития (LDA) при медленном нагревании от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры в течение 12 ч. Обработка этого кетона триметилсилилтрифлатом (TMSOTf) в присутствии пиперазина при $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч приводит к образованию соединения **138**, N-алкилирование которого даёт имидазобензазепин **139**. Это соединение проявило высокую активность как антагонист гистаминных (H1) и серотониновых (5-HT_{2A}) рецепторов и рекомендовано для лечения некоторых заболеваний, вызывающих нарушение сна.



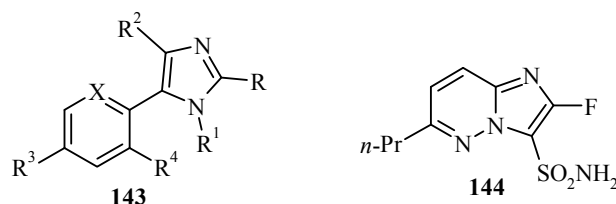
Подобные свойства присущи и другим соединениям в ряду производных имидазобензазепина [84].

Производное имидазо[1,2-*a*]пиримидина **140** оказалось эффективным ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназозависимой протеинкиназы P13K/Akt [85]. Новые 3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридины **141**, содержащие в положении 2 фрагменты *N*-замещённого пиперидина, перспективны в качестве фарм-препаратов для лечения нарушений сна [86].

Введение фрагмента 7-фторимидазо[5,1-*b*]тиазола в положение 2 карбапенема (β -лактаминог антибиотика) привело к получению группы соединений **142** с высокой антимикробной активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий [87].



Новые 1-арил(пиридинил)имидазолы **143** (R или $R^2 = F$) проявили высокую фунгицидную активность [88]. Производные 2-фторимидазо[1,2-*b*]-пиридазина **144**, содержащие сульфамидную группу в положении 3, зарекомендовали себя как активные гербициды [89].

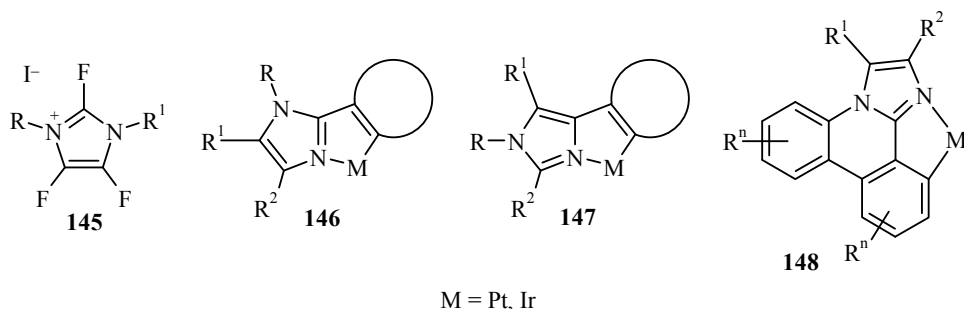


Многие фторсодержащие имидазолы обладают и другими полезными свойствами. Так, 2,4,5-трифторимидазолы (ImF_3) предложены в качестве переносчиков протонов для мембран безводных топливных элементов, в частности для мембран Nafion, работающих при температуре выше $120\text{ }^\circ\text{C}$ [90]. Используя моделирование методами квантовой механики и молекулярной динамики, авторы показали, что ImF_3 практически не адсорбируются на платиновом электроде, т. е. решается проблема отравления электрода, но при этом сохраняется высокая протонная проводимость $\text{ImF}_3/\text{Nafion}$ подобно Im/Nafion .

Иодиды 1,3-диалкил-2,4,5-трифторимидазолия **145** нашли применение в качестве электролитов для электрохимического устройства типа ячейки солнечной батареи [91]. Эти соли (ионные жидкости) характеризуются низкой вязкостью и высокой ионной проводимостью. Заместители R и R^1 представляют комбинации метильной и пропильной групп, метильной и бутильной, этильной и пропильной или этильной и бутильной. Наиболее предпочтительно сочетание метильной и пропильной групп.

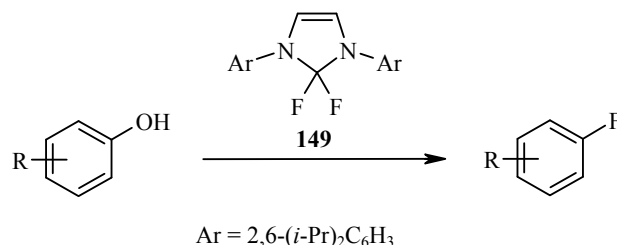
Комплексные соединения иридия и платины на основе C,N-лигандов имидазольного ряда **146–148** ($R^1, R^2 = F$) активно зарекомендовали себя в качестве компонентов электролюминесцентных материалов для создания различных устройств [92, 93]. Следует отметить, что соединения **146, 147** обладают белой фосфоресценцией.

N-Фторпроизводные имидазолов нашли применение в качестве фторирующих агентов [94]. Так, используя *N*-фтор-2,4-динитроимидазол, проводят прямое одностадийное фторирование полициклических ароматических углеводов. Несмотря на скромные выходы целевых продуктов, метод привлекателен



благодаря лёгкости в обращении с реагентом, простоте процедуры (кипячение в дихлорэтане в течение 3 сут) и небольшому избытку реагента (1.1 экв.). Это отличает его от многостадийного способа синтеза полициклических фтораренов или использования токсических (дорогих) реагентов (CF_3OF , XeF_2 и др.).

Новым деоксифторирующим агентом является производное 2,2-дифторимидазола **149**, с помощью которого было осуществлено *inco*-фторирование фенолов [95].



Проведённый анализ литературных данных показывает, что, несмотря на интенсивные исследования последних лет, посвящённые фторсодержащим имидазолам, особенно их гетероаннелированным аналогам, химия этого класса соединений далеко не исчерпана. Наиболее перспективные направления дальнейшего развития связаны с синтезом и использованием производных фторимидазолов как объектов медицинской химии, выявлением новых видов биологической активности.

Соединения с фрагментами имидазола привлекательны также в качестве лигандов для синтеза координационных соединений с полезными свойствами и компонентов ионных жидкостей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 12-03-33144) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-5505.2012.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Фторсодержащие азины и бензазины*, УрО РАН, Екатеринбург, 2011, 456 с.
2. P. Bouchet, C. Coquelet, J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 171 (1977).
3. M. J. Silvester, *Aldrichimica Acta*, **24**, 29 (1991).
4. Е. В. Александрова, А. Н. Кравченко, П. М. Кочергин, *XTC*, 1603 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1295 (2010).]

5. E. B. Александрова, А. Н. Кравченко, П. М. Кочергин, *XTC*, 323 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 261 (2011).]
6. K. Takahashi, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **49**, 1951 (1984).
7. T. Brown, G. Shaw, G. J. Durant, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2310 (1980).
8. J. Hajdуч, C. Cramer, K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.*, **129**, 807 (2008).
9. J. Heredia-Moya, K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.*, **128**, 674 (2007).
10. K. L. Kirk, W. Nagai, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8389 (1973).
11. H. Levine-Pinto, B. Bouabdallah, J. L. Morgat, D. Gourджи, P. Fromageot, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **103**, 1121 (1981).
12. R. Ottlinger, K. Burger, H. Goth, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 5003 (1978).
13. K. Burger, R. Ottlinger, H. Goth, J. Firl, *Chem. Ber.*, **115**, 2494 (1982).
14. K. Burger, K. Geith, D. Hübl, *Synthesis*, 189 (1988).
15. K. Burger, K. Geith, D. Hübl, *Synthesis*, 199 (1988).
16. K. Burger, H. Geith, N. Sewald, *J. Fluorine Chem.*, **46**, 105 (1990).
17. H. H. Karsch, F. Bienlein, O. Gelmann, *Z. Naturforsch.*, **50**, 289 (1995).
18. H. H. Karsch, F. Bienlein, A. Sladek, M. Heckel, K. Burger, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5160 (1995).
19. Z. Jiang, T. Ni, C. Wei, S. Tian, Y. Li, L. Dai, H. Liu, D. Zhang, *Synlett*, **24**, 215 (2013).
20. N. Kuhn, H. Bohnen, J. Fahl, D. Blaser, R. Boese, *Chem. Ber.*, **129**, 1579 (1996).
21. M. El Borai, A. H. Moustafa, M. Anwar, F. I. Abdel Hay, *Pol. J. Chem.*, **55**, 1659 (1981).
22. G. Pawelke, H. Borger, D. J. Brauer, J. Wilke, *J. Fluorine Chem.*, **36**, 185 (1987).
23. H. Hidetoshi, S. Hiroshi, G. Kenichi, F. Takanori, N. Junko, N. Teruyuki, JP Pat. Appl. 053650.
24. H. Hidetoshi, S. Hiroshi, F. Takanori, K. Masahiko, JP Pat. Appl. 275160.
25. O. Mitsuki, N. Shiro, S. Ryoichi, A. Naoki, JP Pat. Appl. 284711.
26. N. Shiro, O. Mitsuki, S. Ryoichi, A. Naoki, JP Pat. Appl. 322156.
27. R. P. Subrayan, P. G. Rasmussen, *Tetrahedron*, **51**, 6167 (1995).
28. M. R. Bryce, R. D. Chambers, S. T. Mullins, A. Parkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 930 (1986).
29. H. Y. Li, I. De Lucca, S. Drummond, G. A. Boswell, *J. Org. Chem.*, **62**, 2550 (1997).
30. J. W. Pavlik, E. M. Kurzweil, *J. Org. Chem.*, **56**, 6313 (1991).
31. A. M. Ravbaldi, G. Locatalli, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 339 (1994).
32. S. Langer, S. Arbillá, J. Benavides, B. Scatton, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **46**, 61 (1990).
33. O. J. Sanger, B. Zivkovic, *Psychopharmacol.*, **89**, 317 (1986).
34. F. Huq, H. Daghiri, J. Q. Yu, P. Beale, K. Fisher, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 691 (2004).
35. F. Zeng, J. A. Southerland, R. J. Voll, J. R. Votaw, L. Williams, B. J. Ciliax, A. I. Levey, M. M. Goodman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 3015 (2006).
36. F. Shibahara, E. Yamaguchi, A. Kitagawa, A. Imai, T. Murai, *Tetrahedron*, **65**, 5062 (2009).
37. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, И. В. Мартынов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 460 (2005). [*Russ. Chem. Bull.*, **54**, 470 (2005).]
38. А. Н. Левов, В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, А. В. Ильина, В. П. Варламов, *Журн. общ. химии*, **81**, 1005 (2011). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **81**, 1198 (2011).]
39. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В. Горева, *Изв. АН, Сер. хим.*, 614 (2009). [*Russ. Chem. Bull.*, **58**, 631 (2009).]
40. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1433 (2009). [*Russ. Chem. Bull.*, **58**, 1476 (2009).]
41. Y. V. Rassukana, Y. Y. Khomutnyk, P. P. Onys'ko, A. D. Sinitsa, A. A. Gakh, *J. Fluorine Chem.*, **131**, 1044 (2010).
42. A. Yu. Aksinenko, T. V. Goreva, T. A. Epishina, V. B. Sokolov, *J. Fluorine Chem.*, **137**, 105 (2012).
43. Y. Y. Khomutnyk, Y. V. Rassukana, P. P. Onys'ko, A. D. Synytsya, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **188**, 179 (2013).

44. M. Kurzepa, J. Cz. Dobrowolski, A. P. Mazurek, *J. Mol. Struct.*, **565–566**, 107 (2001).
45. G. Galley, Z. K. Groebke, R. Norcross, H. Stalder, WO Pat. Appl. 2008058867.
46. J. Fan, B. Dolensky, I. H. Kim, K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.*, **115**, 137 (2002).
47. G. Alvaro, D. Amantini, E. Castiglioni, R. Di Fabio, F. Pavone, US Pat. Appl. 20100144760.
48. F. Jung, G. M. Davies, US Pat. Appl. 4486426.
49. F. H. Jung, US Pat. Appl. 4463173.
50. A. J. Barker, C. Johnstone, US Pat. Appl. 5866572.
51. J. Geiwiz, E. Goetschi, P. Hebeisen, H. Link, T. Luebbers, US Pat. Appl. 5589473.
52. R. A. Kunetskiy, S. M. Polyakova, J. Vavrik, I. Cisarova, J. Saame, E. R. Nerut, I. Koppel, A. Kutt, I. Leito, I. M. Lyapkalo, *Chem.–Eur. J.*, **18**, 3621 (2012)
53. Y. Takeuchi, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **44**, 4243 (1979).
54. E. C. Coad, J. Kampf, P. G. Rasmussen, *J. Org. Chem.*, **61**, 6666 (1996).
55. K. Burger, D. Hübl, K. Geith, *Synthesis*, 194 (1988).
56. K. Burger, E. Hoess, K. Geith, *Synthesis*, 360 (1990).
57. R. A. Egolf, D. M. Bilder, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 541 (1994).
58. Y. Hayakawa, H. Kimoto, L. A. Cohen, K. L. Kirk, *J. Org. Chem.*, **63**, 9448 (1998).
59. J. A. Finkelstein, R. M. Keenan, J. Weinstock, US Pat. Appl. 5185351.
60. J. Finkelstein, J. Hempel, R. M. Keenan, J. Samanen, J. Weinstock, US Pat. Appl. 5234917.
61. G. P. Luke, G. Maynard, S. Mitchell, A. Thurkauf, L. Xie, L. Zhang, S. Zhang, H. Zhao, B. Chenard, Y. Gao, B. Han, X. S. He, WO Pat. Appl. 03082829.
62. C. Thibeault, P. J. Edwards, C. Kuhn, B. Moreau, M. Poirier, S. Surprenant, WO Pat. Appl. 2012048421.
63. H. Zhang, L. Zhou, F. Amblard, J. Shi, D. R. Bobeck, S. Tao, T. R. McBrayer, P. M. Tharnish, T. Whitaker, S. J. Coats, R. F. Schinazi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 4864 (2012).
64. C. A. Coburn, H. Wu, B. Hu, B. Zhong, D. Wang, Z. Xu, F. Sun, T. Ji, Z. Dan, WO Pat. Appl. 2012003642.
65. B. W. Metcalf, M. Jung, US Pat. Appl. 4100349.
66. B. W. Metcalf, M. Jung, US Pat. Appl. 4103089.
67. N. Machinaga, J. Chiba, F. Muro, H. Yuita, J. Watanabe, WO Pat. Appl. 2011102404.
68. C. S. Burgey, Z. J. Deng, D. N. Nguyen, D. V. Paone, C. M. Potteiger, S. R. Stauffer, C. Segerdell, A. Nomland, J. J. Lim, WO Pat. Appl. 2010111058.
69. B. B. Busch, B. T. Flatt, X. H. Gu, S. P. Lu, R. Martin, R. Mohan, M. C. Nyman, E. Schweiger, W. C. Stevens, Jr., T. L. Wang, Y. Xie, WO Pat. Appl. 2007002563.
70. R. M. Keenan, J. Weinstock, EP Pat. Appl. 0425211.
71. W. C. Pringle, J. M. Peterson, L. Xie, P. Ge, Y. Gao, J. W. Ochterski, J. Lan, US Pat. Appl. 2010297035.
72. V. M. Labroo, K. L. Kirk, L. A. Cohen, D. Delbeke, P. S. Dannies, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **113**, 581 (1983).
73. G. Feuerstein, D. Lozovsky, L. A. Cohen, V. M. Labroo, K. L. Kirk, I. J. Kopin, A. I. Faden, *Neuropeptides*, **4**, 303 (1984).
74. S. Vonhof, I. Paakkari, G. Feuerstein, L. A. Cohen, V. M. Labroo, *Eur. J. Pharmacol.*, **164**, 77 (1989).
75. T. Chandra, X. Zou, E. J. Valente, K. L. Brown, *J. Org. Chem.*, **71**, 5000 (2006).
76. P. Pevarello, A. M. Garcia Collazo, A. B. Garcia Garcia, WO Pat. Appl. 2009040552.
77. P. Pevarello, A. M. Garcia Collazo, H. A. Rodriguez, C.-G. P. Saluste, F. J. Ramos Lima, C. E. Gonzalez, S. J. Oyarzabal, WO Pat. Appl. 2009060197.
78. W. Vaccaro, Z. Chen, D. S. Dodd, T. N. Huynh, J. Lin, C. Liu, C. P. Mussari, J. Tokarski, D. R. Tortolani, S. T. Wroblewski, US Pat. Appl. 2007078136.
79. M. Vennemann, T. Maier, S. Hoelder, G. Beneke, F. Dehmel, A. Zuelch, A. Strub, T. Beckers, S. Ince, H. Rehwinkel, N. Liu, U. Boemer, WO Pat. Appl. 2010091808.
80. N. Miyamoto, S. Matsumoto, S. Imamura, WO Pat. Appl. 2009136663.

81. K. Bando, K. Taguchi, WO Pat. Appl. 2007063946.
82. J. L. Duffy, S. D. Edmondson, D. Kim, B. A. Kirk, L. Wang, A. E. Weber, WO Pat. Appl. 2004058266.
83. M. Gianotti, C. Corti, S. Delle Fratte, R. Di Fabio, C. P. Leslie, F. Pavone, L. Piccoli, L. Stasi, M. J. Wigglesworth, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 5069 (2010).
84. R. Di Fabio, M. Gianotti, C. P. Leslie, L. P. Stasi, WO Pat. Appl. 2010142652.
85. S. Hoelder, M. Vennemann, G. Beneke, A. Zuelch, V. Gekeler, T. Beckers, A. Zimmermann, H. Joshi, WO Pat. Appl. 2009021992.
86. G. Alvaro, D. Amantini, S. Belvedere, US Pat. Appl. 2009022670.
87. Y. Kano, T. Sasaki, Y. Sambongi, K. Tanabe, Y. Akiyama, H. Kitagawa, T. Maruyama, H. Takizawa, T. Ando, K. Aihara, K. Atsumi, K. Iwamatsu, T. Ida, US Pat. Appl. 6458780.
88. R. Dumeunier, C. Lamberth, S. Trah, S. Wendeborn, WO Pat. Appl. 2009053102.
89. Y. Tanaka, Y. Kajiwara, M. Noguchi, T. Kajiwara, T. Tabuchi, PT Pat. Appl. 1466527.
90. W. Q. Deng, V. Molinero, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15644 (2004).
91. N. Nagakura, JP Pat. Appl. 2005112733.
92. Y. Nakayama, K. Hiyama, T. Iwasaki, WO Pat. Appl. 2010001830.
93. S. Takada, JP Pat. Appl. 4474492.
94. K. K. Laali, M. Tanaka, F. Forohar, M. Cheng, J. C. Fetzer, *J. Fluorine Chem.*, **91**, 185 (1998).
95. P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 11482 (2011).

¹ *Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620219, Россия
e-mail: lipunova@ios.uran.ru*

*Поступило 19.08.2013
После доработки 23.10.2013*

² *Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: emily74@rambler.ru*