

© Коллектив авторов 2010

Е. В. Александрова<sup>1</sup>, П. М. Кочергин<sup>2</sup>

## МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГАЛОГЕННИТРОИМИДАЗОЛОВ (ОБЗОР)

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина;

<sup>2</sup> ОАО «ЦХЛС — ВНИХФИ», Москва, Россия

Обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза галогеннитроимидазолов.

**Ключевые слова:** галогеннитроимидазолы, синтез, практическое применение

Предметом настоящего обзора являются бром(иод, хлор)-нитроимидазолы, которые применяются в качестве синтонов в синтезе различных производных имидазола [1] и конденсированных имидазольных систем с мостиковым атомом азота [2 – 7]. Интересно, что нитрофтормимидазолы в литературе до сих пор не описаны.

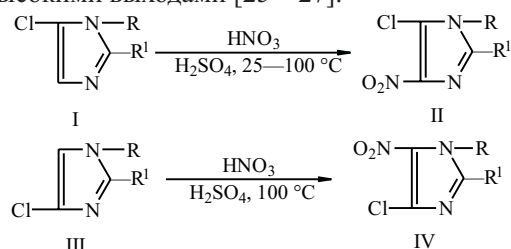
Некоторые галогеннитроимидазолы находят практическое применение в синтезе БАВ. Так, 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазол является полупродуктом производства иммунодепрессивного препарата азатиоприна — 6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурина [8 – 11], применяемого для подавления тканевой несовместимости при пересадке органов и тканей, а также лечения ряда аутоиммунных заболеваний [12]. 2-Метил-4-нитро-5-хлор-1-этилимидазол применяется в синтезе нового высоко эффективного иммунодепрессивного соединения 6-(2-метил-4-нитро-1-этилимидазолил-5)тиогуанина [13, 14]. 1-Метил-5-нитро-4-хлоримидазол [15] и полученный из него 1-метил-4-(3-метилсульфонилимидазолин-2-он)-5-нитроимидазол [16] обладают высокой антипротозойной активностью, а ряд производных бром(иод, хлор)-нитроимидазолов — радиозащитным действием [17 – 22]. Радиозащитное действие 5-бром(хлор)-1-(2,3-дигидроксипропил)-2-метил-4-нитроимидазолов сравнимо с радиозащитным действием известного лекарственного препарата мезонидазола — 1-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-нитроимидазола [20]. Нуклеозиды на основе 5-бром-4-нитроимидазола обладают радиозащитным и противоопухолевым действием [22].

В литературе отсутствуют специальные обзоры по синтезу галогеннитроимидазолов, лишь в монографиях [23, 24] приведено 5 ссылок по синтезу нескольких производных бром(хлор)-нитроимидазолов, описанных за период 1909 – 1930 гг. Основные фундаментальные исследования по разработке препаративных методов синтеза бром(иод, хлор)-нитроимидазолов были выполнены во второй половине XX — начале XXI века. Обсуждению этих методов посвящен предлагаемый нами обзор.

## I. Синтез нитрохлоримидазолов

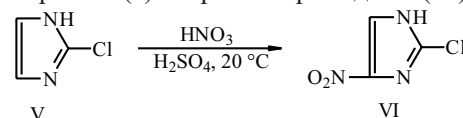
### 1.1. Нитрование хлоримидазолов

Нитрование 1-алкил(1,2-диалкил)замещенных 5-хлор- и 4-хлоримидазолов (I, III) смесью концентрированных азотной и серной кислот при 25 – 100 °С приводит к соответствующим 4-нитро-5-хлор- и 4-хлор-5-нитроимидазолам (II, IV), которые образуются с высокими выходами [25 – 27].



R = Alk, R<sup>1</sup> = H, Alk

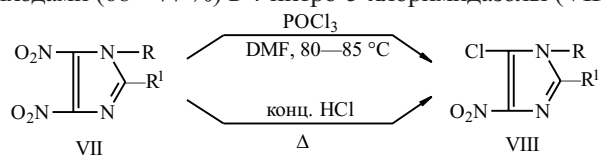
Аналогичным методом нитрованием 2-хлоримидазола (V) синтезирован 4(5)-нитро-2-хлоримидазол (VI) [28].



В работах [29 – 31] описан двухстадийный синтез нитрохлоримидазолов — действием на хлоримидазол слабой HNO<sub>3</sub> получают азотнокислые соли хлоримидазолов, которые после нагревания в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 100 °С превращаются в нитрохлоримидазолы.

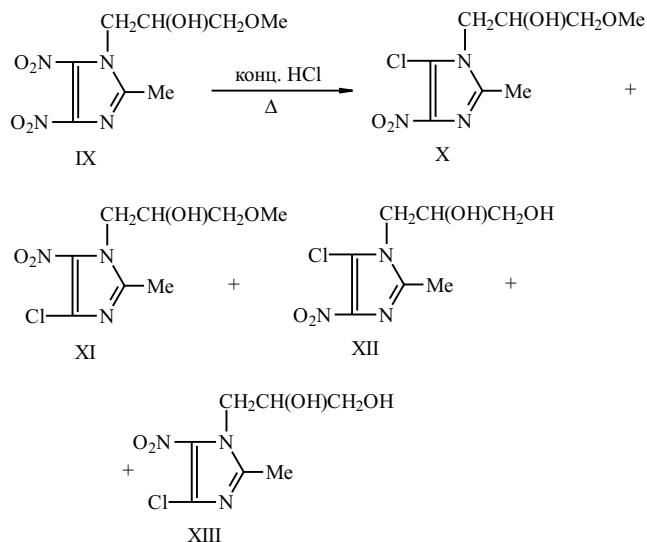
### 1.2. Синтезы из ди(три)-нитроимидазолов

Обратный процесс — замещение нитрогруппы атомом хлора — происходит, если 4,5-динитроимидазолы (VII) нагревают с POCl<sub>3</sub> [28, 32 – 34] или с конц. HCl [20, 28, 34, 35], при этом они превращаются с высокими выходами (68 – 77 %) в 4-нитро-5-хлоримидазолы (VIII).

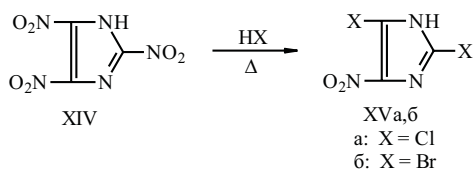


R и R<sup>1</sup> = H, Alk

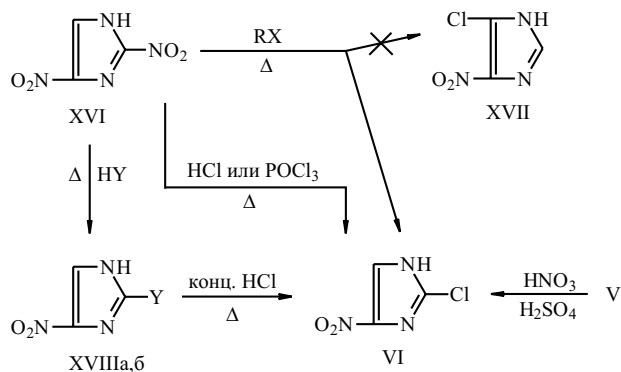
В работе [28] подчеркивалось, что при взаимодействии 1-алкил-4,5-динитроимидазолов с конц. HCl на атом хлора замещается только одна NO<sub>2</sub>-группа в положении 5 имидазольного кольца. Исключением из этого правила оказалась реакция 1-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-4,5-динитро-2-метилимдазола (IX) с конц. HCl, в результате которой образуется смесь N-замещенных 4-нитро-5-хлор- и 5-нитро-4-хлоримидазолов (X – XIII) [20].



Реакция 2,4,5-тринитроимдазола (XIV) с конц. HCl и HBr при нагревании приводит к 2,4(5)-дигалоген-5(4)-нитроимдазолам (XVa, б). Нагревание XV с конц. HI приводит к осмолению реакционной массы [36].

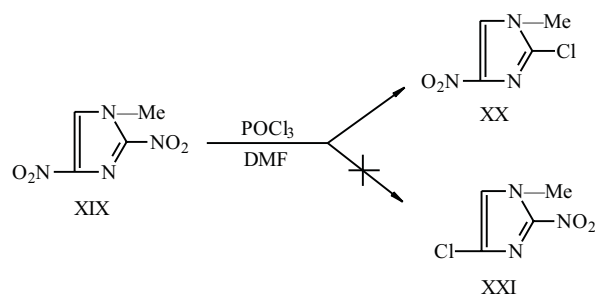


В работах [37 – 40] авторы полагали, что при нагревании 2,4(5)-динитроимдазола (XVI) с 2-хлорэтанолом [37 – 39], конц. HCl [39] и 3-хлорпропионитрилом [40] образуется 4(5)-нитро-5(4)-хлоримидазол (XVII). Авторы [28, 32 – 34] опровергли это утверждение. Путем повторных исследований установлено, что соединение, описанное в работах [37 – 40], является не 4-нитро-5-хлоримидазолом XVII, а его изомером — 4(5)-нитро-2-хлоримидазолом VI. Структура последнего была строго доказана с применением спектральных методов [34] и встречных синтезов — нитрованием 2-хлоримдазола V [28], реакцией 4(5)-нитро-2-бром(иод)-имдазолов (XVIII а, б) с конц. HCl [36] и реакцией 2,4(5)-динитроимдазола XVI с POCl<sub>3</sub> [32 – 34].



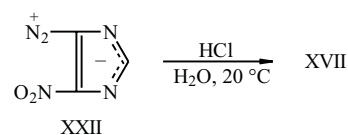
RX = HCl, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN; Y = Br, I

При взаимодействии 2,4-динитро-1-метилимдазола (XIX) с POCl<sub>3</sub> образуется 4-нитро-1-метил-2-хлоримидазол (XX) [41], а не 2-нитро-1-метил-4-хлоримидазол (XXI), как предполагали ранее [36].



### 1.3. Другие методы синтеза

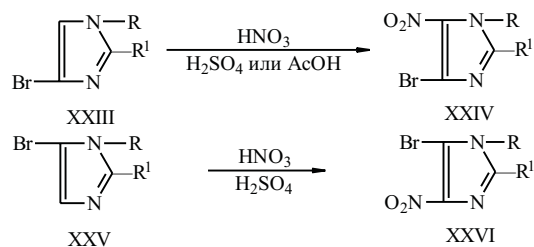
В работе [42] описано превращение соли диазония XXII под действием слабой HCl в 4(5)-нитро-5(4)-хлоримидазол (XVII).



## 2. Синтез бромнитроимдазолов

### 2.1. Нитрование бромимдазолов

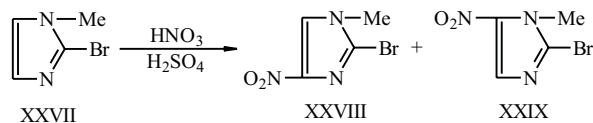
В работах [22, 43 – 45] описано получение бромнитроимдазолов превращением бромимдазолов в их азотнокислые соли и нагреванием последних в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 100 °C. Более простым методом синтеза 4-бром-5-нитро- и 5-бром-4-нитроимдазолов (XXIV, XXVI) является непосредственное нитрование бромимдазолов (XXIII, XXV) конц. HNO<sub>3</sub> в смеси с конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [28, 46, 47] или ледяной уксусной кислотой [48], минуя превращение их в азотнокислые соли.



R = H, Alk, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH; R<sup>1</sup> = H, Alk

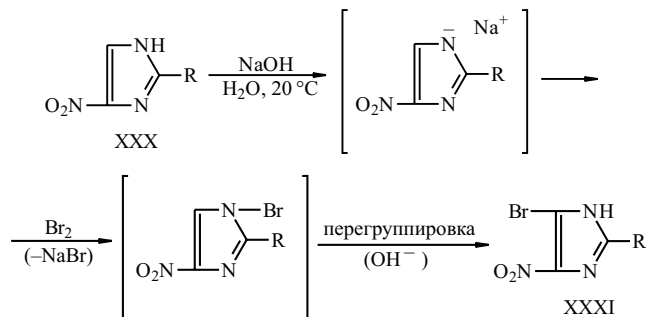
При нитровании 2-бром-1-метилимдазола (XXVII) образуется смесь 2 изомеров XXVIII и XXIX с общим

выходом 45 % в соотношении 4-нитро/5-нитроизомер 2:1 [49].



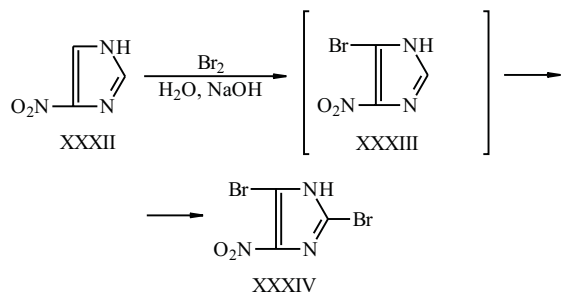
## 2.2. Бромирование нитроимидазолов

Бромирование 2-алкил-4(5)-нитроимидазолов (XXX) бромом в водном щелочном растворе приводит к 2-алкил-4(5)-бром-5(4)-нитроимидазолам (XXXI) с высокими выходами [50, 51]. Реакция протекает, вероятно, путем перегруппировки промежуточных 2-алкил-1-бром-4-нитроимидазолов [51].

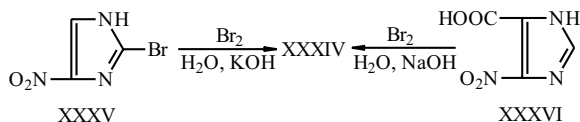


R = Alk

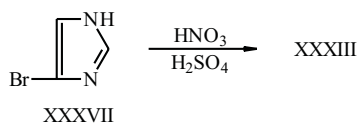
Бромирование 4(5)-нитроимидазола (XXXII) бромом в водно-щелочной среде не останавливается на стадии 4(5)-бром-5(4)-нитроимидазола (XXXIII), а протекает далее с образованием 2,4(5)-дибром-5(4)-нитроимидазола (XXXIV) [52 – 55].



Соединение XXXIV было получено также бромированием 2-бром-4(5)-нитроимидазола (XXXV) [56] и 4(5)-нитроимидазол-5(4)-карбоновой кислоты (XXXVI) [57].

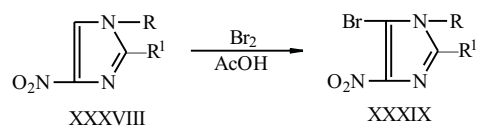


Наиболее удобным методом получения бромнитроимидазола XXXIII является нитрование 4(5)-бромимидазола (XXXVII) [28].



Реакция бромирования 1,2-дизамещенных 4-нитроимидазолов (XXXVIII) бромом легко протекает в среде органического растворителя (CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>COOH,

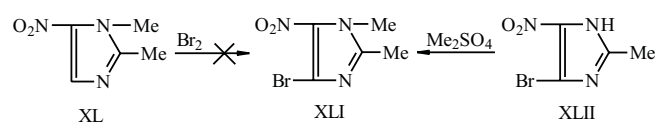
ДМФА) и приводит к соответствующим 4-нитро-5-бромимидазолам (XXXIX) с высокими выходами [20, 49, 58 – 62].



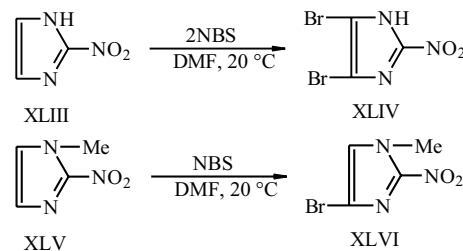
R = Alk, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Ph; R<sup>1</sup> = Alk

Бромирование соединения XXXVIII (при R = CH<sub>2</sub>COOH, R<sup>1</sup> = Me) бромом проводили также в водном растворе NaOH [63].

1,2-Диметил-5-нитроимидазол (XL) с бромом не реагирует и получить этим методом 4-бром-1,2-диметил-5-нитроимидазол (XLI) не удалось. Последний был синтезирован обходным путем — метилированием 4(5)-бром-2-метил-5(4)-нитроимидазола (XLII) с помощью диметилсульфата (без растворителя и щелочного агента) [51].

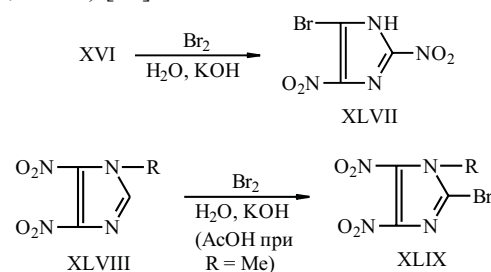


Бромирование 2-нитро- и 1-метил-2-нитроимидазолов (XLIII, XLV) N-бромсукцинимидом в зависимости от количества последнего приводит к 4,5-дибром- и 4-бром-2-нитроимидазолам (XLIV, XLVI) [64].



## 2.3. Синтезы из ди(три)нитроимидазолов

Описано 3 метода получения бромнитроимидазолов из динитроимидазолов — бромирование бромом, реакцией с HBr и реакцией с POBr<sub>3</sub>. Бромирование 2,4(5)-динитроимидазола XVI и 4,5-динитроимидазолов (XLVIII) протекает в водно-щелочном растворе (при R=CH<sub>3</sub> — в ледяной уксусной кислоте) и приводит к соответствующим бромнитроимидазолам (XLVII, XLIX) [56].

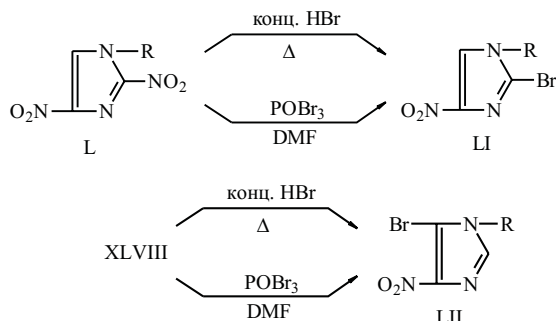


R = H, Me

Реакции динитроимидазолов с конц. HBr при нагревании и с POBr<sub>3</sub> при нагревании в ДМФА протекают по-разному. В случае 2,4-динитроимидазолов (L) на атом брома заменяется NO<sub>2</sub>-группа в положении 2, а в

случае 4,5-динитроимидазолов XLVIII — в положении 5 имидазольного кольца, при этом получают соответствующие 2-бром-4-нитро- и 5-бром-4-нитроимидазолы (LI, LII) [28, 36].

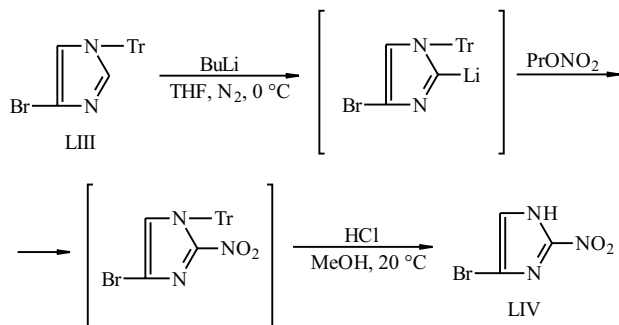
Выше указывалось, что тринитроимидазол XIV при нагревании с конц. HBr образует 2,4(5)-дибром-5(4)-нитроимидазол XVб [36].



R = H, Me

#### 2.4. Другие методы синтеза

В работе [64] описан синтез 4(5)-бром-2-нитроимидазола (LIV) реакцией 4-бром-1-тритилимидазола (LIII) с пропилнитратом в ТГФ в присутствии бутиллития с последующим удалением тритильной защиты гидролизом промежуточного соединения в смеси HCl–метанол.

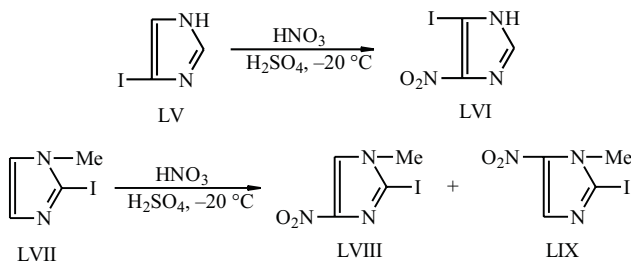


В обзоре [1] приведены примеры получения бром-нитроимидазолов из иод(хлор)-нитроимидазолов нагреванием с конц. HBr.

### 3. Синтез иоднитроимидазолов

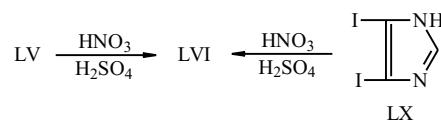
#### 3.1. Нитрование иодимидазолов

Нитрование смесью HNO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4(5)-иодимидазола (LV) приводит к 4(5)-иод-5(4)-нитроимидазолу (LVI), а 2-иод-1-метилимидазола (LVII) — к смеси изомерных иоднитроимидазолов (LVIII, LVIX) [65].

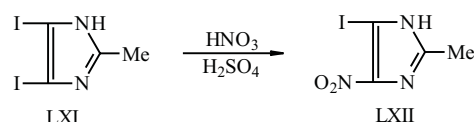


4,5-Дииод- и 2,4,5-трииодимидазолы, в отличие от других ди(три)-галогенимидазолов, подвергаются так называемому ipso-нитрованию, в результате которого 1, 2 или 3 атома йода замещаются на нитрогруппу. Так,

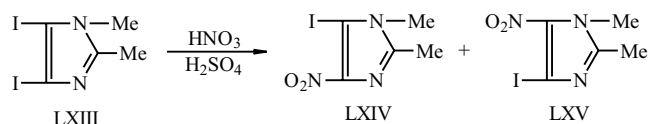
при нитровании 4,5-дииодимидазола (LV) образуется 4(5)-иод-5(4)-нитроимидазол LVI [41, 45, 66, 67], идентичный с продуктом нитрования 4(5)-иодимидазола LV [65].



По аналогичной схеме нитрованием 4,5-дииод-2-метилимидазола (LXI) получен 4(5)-иод-2-метил-5(4)-нитроимидазол (LXII) [5, 68, 69].

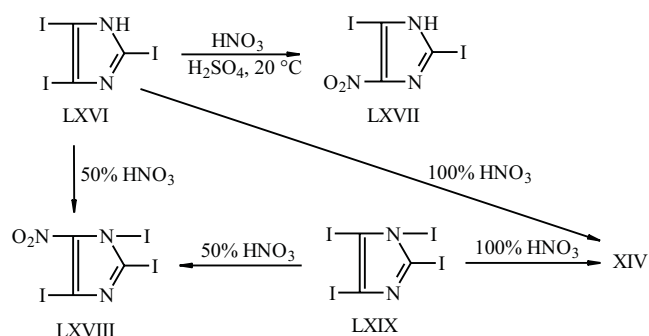


Нитрование 4,5-динитро-1,2-диметилимидазола (LXIII) протекает с образованием 2 изомеров LXIV, LXV с преобладанием 4-нитроизомера LXIV [68].

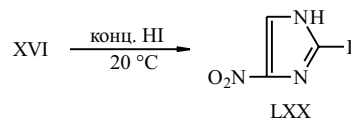


Нитрование 2,4,5-трииодимидазола (LXVI) в зависимости от состава нитрующего агента приводит к различным продуктам. Использование 100 % HNO<sub>3</sub> приводит к 2,4,5-тринитроимидазолу XIV [70], смеси HNO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> — 2,4(5)-дииод-5(4)-нитроимидазол (LXVII) [54, 55, 70], 50 % HNO<sub>3</sub> — 5-нитро-1,2,4-трииодимидазол (LXVIII) [70].

Нитрование 1,2,4,5-тетраиодимидазола (LXIX) 50 % HNO<sub>3</sub> приводит к 5-нитротрииодимидазолу LXVIII, а 100 % HNO<sub>3</sub> — к 2,4,5-тринитроимидазолу XIV [70].



Реакцией 2,4(5)-динитроимидазола XVI с конц. HI при 20 °С получен 2-иод-4(5)-нитроимидазол (LXX). В тех же условиях реакция 1-алкил-4,5-динитроимидазолов с HI протекает с осмолением [36].

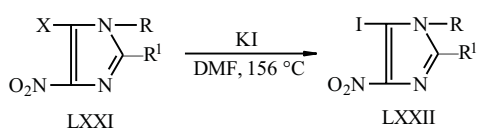


Отталкиваясь от ошибочной структуры йод- и дийодимидазолов LV, LX, которым ранее приписывалось строение 2-иод- и 2,4(5)-дииодимидазолов [68, 70–73], в некоторых работах по синтезу йоднитроимидазолов были допущены ошибки в изображении

структур полученных соединений. Коррекция структур иодимидазолов LV, LX приведена в работах [68, 74, 75], а иоднитроимидазолов LVI, LVIII и LIX — в работах [41, 45, 65 – 67, 76].

### 3.2. Синтез из бром(хлор)-нитроимидазолов

Выше отмечалось, что нитрование иодимидазолов, особенно ipso-нитрование, вследствие неоднозначности протекания реакции требует кропотливого доказательства строения полученных соединений с применением спектральных методов и химических превращений в известные вещества. Реакция доступных 5-бром(хлор)-4-нитроимидазолов (LXXI) с KI при нагревании в ДМФА приводит с высокими выходами (63 – 90 %) к соответствующим 5-иод-4-нитроимидазолам (LXXII) с заведомо известной структурой [77, 78].



X = Br, Cl; R и R<sup>1</sup> = H, Alk

### ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Александрова, А. Н. Кравченко, П. М. Кочергин, *Химия гетероцикл. соед.*, № 1, 3 – 18 (2010).
2. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, Л. М. Викторова, *Химия гетероцикл. соед.*, № 1, 39 – 41 (1967).
3. М. В. Повстяной, Н. М. Горбань, М. А. Клыков, П. М. Кочергин, *Химия гетероцикл. соед.*, № 6, 855 (1975).
4. В. А. Лифанов, П. М. Кочергин, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(12), 59 (1993).
5. В. А. Осанин, И. Е. Сидорина, *Химия гетероцикл. соед.*, № 11, 1741 – 1742 (2006).
6. Е. В. Александрова, П. М. Кочергин, *Химия гетероцикл. соед.*, № 5, 792 – 793 (2007).
7. К. А. Abusafdeh, F. H. Darras, M. T. Ayoub, et al., *Heterocycles*, **71**(21), 2681 – 2688 (2007).
8. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, А. с. СССР 172814; *Бюл. изобрет.*, № 14 (1965).
9. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, А. с. СССР 173781; *Бюл. изобрет.*, № 16 (1965).
10. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *Мед. пром. СССР*, № 8, 6 – 8 (1965).
11. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *Химия гетероциклических соединений*, Зинатне, Рига (1967), сс. 130 – 132.
12. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2005).
13. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, Л. С. Толвинская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(11), 9 – 11 (2000).
14. И. Б. Жукова, Л. С. Толвинская, П. М. Кочергин и др., Патент РФ 2179170 (2000); *Бюл. изобрет.*, № 4 (2002).
15. Ф. Н. Исмаилов, Н. А. Новицкая, Г. Н. Першин, *Фармакол. и токсикол.*, **29**(2), 201 – 206 (1966).
16. K. Nagarajan, V. Parga, T. George, et al., *Jnd. J. Chem.*, **21B**, 928 – 930 (1982).
17. E. D. Clarke and P. Wardman, *Intern. J. Radiat. Biol.*, **37**, 463 – 465 (1980).
18. M. E. Watts, R. I. Hodgkiss, D. S. Semi, and M. Woodcock, *Intern. J. Radiat. Biol.*, **38**, 673 – 675 (1980).
19. J. Tulecki and L. Zaprutko, *Acta Pol. Pharm.*, **41**(3), 281 – 292 (1984).
20. J. Suwinski, E. Salwinska, I. Watras, and M. Widel, *Acta Pol. Pharm.*, **43**, 124 – 130 (1986).
21. S. I. Rockwell and M. Nierenburg, *Cancer Treat. Rep.*, **70**(3), 411 – 413 (1986).
22. A. Hasan, C. R. Lambert, and P. C. Srivastaja, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1877 – 1883 (1990).
23. K. Hofmann, *Imidazole and its derivatives, Part I, Interscience publishers, Inc.*, New York, Interscience Publishers LTD., London (1953), pp. 111 – 125.
24. Э. Шиппер, А. Дэй, *Гетероциклические соединения*, Р. Эльдерфильд (ред.), т. 5, ИЛ, Москва (1961), сс. 161 – 241.
25. П. М. Кочергин, А. с. СССР 143401 (1961); *Chem. Abstr.*, **57**, 9859 (1962).
26. П. М. Кочергин, *Химия гетероцикл соед.*, 761 – 764 (1965).
27. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(2), 249 – 250 (1989).
28. J. Suwinski, E. Salwinska, J. Watras, and M. Widel, *Pol. J. Chem.*, **56**(10 – 12), 1261 – 1272 (1982).
29. J. Sarasin and E. Wegmann, *Helv. Chem. Acta*, **7**, 713 – 715 (1924).
30. G. E. Trout and P. R. Levy, *Rec. Trav. Chem. Pays-Bas*, **84**, 1257 – 1262 (1965).
31. G. E. Trout and P. R. Levy, *Rec. Trav. Chem. Pays-Bas*, **85**, 765 – 773 (1966).
32. Г. П. Шарнин, Р. Х. Фассахов, П. П. Орлов, Т. А. Енейкина, А. с. СССР 479767; *Бюл. изобрет.*, № 20, 79 (1975).
33. Г. П. Шарнин, Р. Х. Фассахов, Т. А. Енейкина, П. П. Орлов, *Химия гетероцикл. соед.*, № 5, 653 – 655 (1977).
34. J. Suwinski and E. Salwinska, *Pol. J. Chem.*, **55**(12), 2525 – 2533 (1981).
35. Г. П. Шарнин, Р. Х. Фассахов, Т. А. Енейкина, А. с. СССР 565913; *Бюл. изобрет.*, № 27, 68 (1977).
36. Г. П. Шарнин, Р. Х. Фассахов, Т. А. Енейкина, *Химия гетероцикл. соед.*, № 12, 1666 – 1668 (1977).
37. G. C. Lancini, N. Maggi, and P. Sensi, *Pharmaco Ed. Sci.*, **18**(5), 390 – 392 (1963).
38. G. G. Gallo, C. R. Pasqualucci, P. Radaelli, and G. C. Lancini, *J. Org. Chem.*, **29**, 862 – 865 (1964).
39. K. S. Agrawal, K. B. Bears, R. K. Sehgal, et al., *J. Med. Chem.*, **22**, 583 – 586 (1979).
40. R. K. Sehgal and K. C. Agrawal, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**(5), 871 – 876 (1979).
41. V. Sudarsaman, K. Nagarajan, T. George, et al., *Ind. J. Chem.*, **21B**, 1022 – 1024 (1982).
42. Е. В. Садчикова, В. С. Мокрушин, Т. А. Поспелова, И. С. Селезнева, *Химия гетероцикл. соед.*, № 2, 199 – 202 (1999).
43. J. E. Balaban and F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, **125**, 1564 – 1572 (1924).
44. G. B. Barlin, *J. Chem. Soc. (B)*, 641 – 647 (1967).
45. T. I. Benson and B. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 211 – 214 (1992).
46. П. М. Кочергин, *Журн. общей химии*, **34**, 3402 – 3407 (1964).
47. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, Л. М. Викторова, Е. М. Переслени, *Химия гетероциклических соединений*, Сб. 1, Азотсодержащие гетероциклы, Рига, Зинатне (1967), сс. 126 – 129.
48. A. Mroczkiewicz, *Acta Pol. Pharm.*, **41**(4), 435 – 440 (1984).
49. I. D. Albright and D. R. Moran, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**(3), 913 – 919 (1986).
50. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, А. с. СССР 192212; *Бюл. изобрет.*, № 5, 39 (1967).
51. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, **2**(10), 22 – 25 (1968).
52. F. Koehler, *J. Pract. Chem.*, **21**, 50 – 52 (1963).
53. A. W. Lutz and S. DeLorenzo, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 399 – 402 (1967).
54. G. Chauviere, B. Ronsseak, F. Pillon, et al., *Cpd. Radiopharm.*, **41**, 475 – 477 (1998).
55. G. Chauviere, C. Viode, J. Peril, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 119 – 126 (2000).

56. Г. П. Шарнин, Р. Х. Фассахов, Т. А. Енейкина, Деп. ОНИИ-ТЭХИМ, г. Черногловка, № 227, XII-280 (1980); *Chem. Abstr.*, **97**, 38885h (1982).
57. В. А. Бакулев, В. С. Мокрушин, З. В. Пушкарева, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 704 – 705 (1982).
58. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, А. с. СССР 223097; *Бюл. изобрет.*, № 24 (1968).
59. V. Sunjic, T. Fajdiga, M. Japelj, and P. Rema, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**(1), 53 – 60 (1969).
60. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Ш. А. Аветян, *Арм. хим. журн.*, **31**(6), 435 – 440 (1978).
61. М. А. Ирадян, Г. М. Степанян, А. Х. Айвазян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **15**(2), 40 – 46 (1981).
62. Патент Польши 128301; *РЖ Химия*, 110151П (1987).
63. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 2, 217 – 220 (2000).
64. В. D. Palmer and W. A. Denny, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 95 – 99 (1989).
65. J. P. Dickens, R. L. Dyer, B. J. Hammel, and T. A. Harrow, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, № 12, 523 – 524 (1979).
66. J. P. Dickens, R. L. Dyer, B. J. Hammel, et al., *J. Org. Chem.*, **46**, 1781 – 1786 (1981).
67. N. J. Hasking, G. C. Ford, K. A. Waddel, J. P. Dickens, et al., *Biomed. Mass. Spectr.*, **8**(8), 351 – 352 (1981).
68. M. Hoffer, V. Toome, and A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**(4), 454 – 458 (1966).
69. M. Hoffer and E. Ggrunberg, *J. Med. Chem.*, **17**, 1019 – 1020 (1974).
70. С. С. Новиков, Л. И. Хмельницкий, О. В. Лебедев и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 664 – 668 (1970).
71. H. Pauly and E. Aranner, *J. Pract. Chem.*, **2**(118), 33 – 38 (1928).
72. J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.*, 1238 – 1241 (1955).
73. E. Winkelman, W. Raether, U. Gebert, and A. Sinharay, *Arzneim. Forsch.*, **27**(II), 2251 – 2270 (1977).
74. H. B. Bensusan and M. S. R. Naidu, *Biochemistry*, **6**, 12 – 14 (1967).
75. M. S. R. Naidu and H. B. Bensusan, *J. Org. Chem.*, **33**, 1307 – 1309 (1968).
76. K. Nagarajan, V. Sudarsanam, P. C. Parthasarathy, et al., *Ind. J. Chem.*, **21B**, 1006 – 1021 (1982).
77. П. М. Кочергин, М. А. Клыков, А. с. СССР 230825; *Бюл. изобрет.*, № 35 (1968).
78. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, М. А. Клыков, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 689 – 692 (1971).

Поступила 11.02.09

## METHODS OF SYNTHESIS OF HALOGENONITROIMIDAZOLES (A REVIEW)

E. V. Aleksandrova<sup>1</sup> and P. M. Kochergin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zaporozhye State Medical University, 69035 Zaporozhye, Zaporozhye

<sup>2</sup> Center for Drug Chemistry – All-Russia Research Institute of Pharmaceutical Chemistry, Moscow, 119815, Russia

Published data on the methods of synthesis of halogenated nitroimidazoles are summarized and systematized.

**Key words:** halogenonitroimidazoles, syntheses.