

УДК 547.551.4+547.56+547.655.1+547.831.4

Экодружественное фторирование ароматических соединений реагентом F-TEDA-BF₄ в воде

Г. И. БОРОДКИН, П. А. ЗАЙКИН, В. Г. ШУБИН

*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)**E-mail: gibor@nioch.nsc.ru*

Аннотация

Исследовано взаимодействие бис(тетрафторбората) 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]-октана (F-TEDA-BF₄) с фенолом, ацетанилидом и их производными, резорцином, 1-, 2-нафтолами и 6-метоксихинолином в воде. В некоторых случаях фторирование ароматических соединений в воде протекает более селективно, чем при использовании органических растворителей.

Ключевые слова: NF-реагент, электрофильное фторирование, селективность, экодружественные растворители, вода, фенолы, ацетанилид, гетероароматические соединения

ВВЕДЕНИЕ

Фторированные ароматические соединения находят широкое применение в качестве лекарственных препаратов (антибиотики, анальгетики, антисептики, антидепрессанты и др.), пестицидов, различных функциональных материалов. В этой связи разработка экологически приемлемых и селективных методов фторирования имеет актуальное значение [1–4]. В последние два десятилетия в качестве источников фтора для мягкого и селективного фторирования органических соединений широко используются NF-реагенты, в частности бис(тетрафторборат) 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (F-TEDA-BF₄) [1–4]. Этот реагент характеризуется достаточной активностью, удобен в работе и хорошо растворим в воде, благодаря чему его можно использовать для развития экологически приемлемых методов фторирования. Вода является уникальным растворителем, ее даже называют “матрицей жизни”. В последнее время вода рассматривается в качестве перспективного и экодружественного растворителя для проведения разнообразных химических реакций [5–7]. Преимущество использования воды в качестве растворителя с экономической точки зрения обусловле-

но ее дешевизной по сравнению с другими растворителями [7–9]. Кроме того, в экологическом плане вода – безопасный, негорючий, нетоксичный растворитель. Уникальные физические и химические свойства воды могут быть использованы для увеличения реакционной способности соединений и селективности химических реакций [9]. Однако, несмотря на эти потенциальные преимущества, вода не находит широкого применения как растворитель в органической химии, прежде всего, из-за малой растворимости большинства органических соединений [8]. Данные об использовании воды в этом качестве для фторирования органических соединений весьма ограничены [1–4, 10, 11].

Цель данной работы – изучение селективности фторирования функционально замещенных ароматических соединений реагентом F-TEDA-BF₄ в воде. Проблема селективности в электрофильном фторировании ароматических соединений остается изучена мало [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F записаны на спектрометрах Bruker AV-300, AV-400. В качестве

внутренних стандартов при записи спектров ЯМР ^1H и ^{19}F использовали остаточные протоны дейтерохлороформа (δ 7.24 м. д.), дейтероацетона (δ 2.08 м. д.) и C_6F_6 (δ_{CFCl_3} 162.9 м. д.) или $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ (δ_{CFCl_3} 63.73 м. д.) соответственно. Эксперименты с микроволновым нагревом проводили на установке SEM Discover S-class.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{19}F . Спектральные характеристики соответствовали литературным данным: 2-фтор-, 4-фтор- [12–14], 2,4-дифторфенол [13], 2-фтор-, 4-фтор-, 2,4-дифторацетанилид [15, 16], 4-метил-2-фторфенол, 4-метил-4-фторциклогекса-2,5-диен-1-он [12, 17], 4,4-дифторциклогекса-2,5-диен-1-он [17], 2-фтор-4-хлорфенол [14], 4-бром-2-фторфенол [14], 4-гидрокси-3-фторбензойная кислота [18], 4-метокси-3-фторбензойная кислота [18], 4-метил-2-фторацетанилид [15], 2-фтор-, 4-фтор-, 4,6-дифторрезорцин [19, 20], 2-фтор-, 4-фтор-1-нафтол, 2,4-дифтор-1-нафтол, 2,2-дифтор-1(2*H*)-нафталинон [21, 22], 1-фтор-2-нафтол, 1,1-дифтор-2(1*H*)-нафталинон [23], 6-метокси-5-фторхинолин, 5,5-дифтор-6(5*H*)-хинолинон [15, 24].

В работе использованы следующие реактивы: фенол, ацетанилид, резорцин, 1-, 2-нафтол, *n*-крезол, *n*-фтор-, *n*-хлор-, *n*-бромфенолы, *n*-гидрокси-, *n*-метоксибензойная кислота, *N*-ацето-*n*-толуидин квалификации “ч.”, бис(тетрафторборат) 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (>95 %, фир-

ма Aldrich), 6-метоксихинолин (>98 %, фирма Lancaster), CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ с атомной долей дейтерия 99.8 и 99.5 % соответственно.

Общая методика фторирования реагентом F-TEDA-BF₄ в воде и смесях H₂O–EtOH, H₂O–AcOH

В раствор 0.5 ммоль ароматического субстрата в 5 мл дистиллированной воды вносили порошок F-TEDA-BF₄ (молярные соотношения F-TEDA-BF₄/ArH приведены в табл. 1–3). Реакционную массу выдерживали при определенной температуре, охлаждали, экстрагировали Et₂O, экстракт сушили MgSO₄, эфир отгоняли, остаток растворяли в CDCl_3 или дейтероацетоне. После добавления навески *n*-бромбензотрифторида записывали спектры ЯМР. Выход и соотношение продуктов фторирования определяли методом ЯМР ^{19}F .

Реакцию в смеси H₂O–EtOH проводили аналогичным образом. После окончания перемешивания раствор упаривали в вакууме до половины объема, насыщали хлоридом натрия. Продукт экстрагировали эфиром (5 × 2 мл), экстракт сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Анализ продуктов фторирования проводили по методике, описанной выше.

При проведении реакции в смеси H₂O–AcOH реакционную смесь разбавляли водой, для нейтрализации добавляли поташ, далее обрабатывали по стандартной методике.

ТАБЛИЦА 1

Фторирование фенола и ацетанилида реагентом F-TEDA-BF₄ в воде

| Соединения | F-TEDA-BF ₄ /ArH | Температура, °C | Время, ч | Продукты реакции (выход, %) | Орто/пара | Суммарный выход, % |
|------------|-----------------------------|-----------------|----------|-------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| I | 1.1 : 1 | 60 | 1.17 | I -2F (34), I -4F (18), I -2,4F (6) | 1.9 | 58 |
| I | 1.1 : 1 | 60* | 0.08 | I -2F (8), I -4F (5), I -2,4F (2) | 1.6 | 15 |
| I | 1.2 : 1 | 25 | 24 | I -2F (12), I -4F (8) | 1.5 | 20 |
| II | 1.5 : 1 | 40 | 8 | II -2F (19), II -4F (10), II -2,4F (2) | 1.9 | 31 |
| II | 1.0 : 1 | 40 | 2 | II -2F (5), II -4F (3), II -2,4F (0) | 1.7 | 8 |
| II | 1.0 : 1 | 60 | 2 | II -2F (22), II -4F (14), II -2,4F (2) | 1.6 | 38 |
| II | 1.0 : 1 | 60 | 15 | II -2F (33), II -4F (18), II -2,4F (3) | 1.8 | 54 |
| II | 1.0 : 1 | 80 | 2 | II -2F (33), II -4F (18), II -2,4F (2) | 1.8 | 53 |
| II | 1.0 : 1 | 80* | 0.5 | II -2F (34), II -4F (20), II -2,4F (4) | 1.7 | 58 |
| II | 1.0 : 1 | 100 | 0.08 | II -2F (26), II -4F (15), II -2,4F (2) | 1.7 | 43 |
| II | 1.0 : 1 | 100* | 0.05 | II -2F (35), II -4F (22), II -2,4F (4) | 1.6 | 61 |

*Использовано микроволновое облучение.

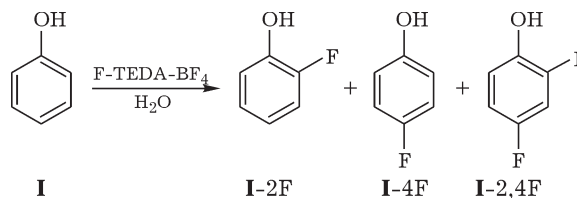
Фторирование с использованием микроволнового облучения

В раствор 0.5 ммоль ароматического субстрата в 5 мл растворителя вносили порошок F-TEDA-BF₄. Реакционную смесь перемешивали в закрытой пробирке вместимостью 10 мл при заданной температуре с нагревом микроволновым излучением. Для осуществления реакции использовали динамический режим нагрева. Мощность магнетрона для поддержания заданной температуры изменялась плавно. Температуру образца контролировали с помощью пирометрических датчиков с точностью ±1 °С. После окончания реакции смесь обрабатывали и анализировали, как описано выше. Условия проведения реакции фторирования описаны в табл. 1–3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при фторировании фенола (**I**) реагентом F-TEDA-BF₄ в воде преимуще-

ственно образуются 2-фтор- (**I**-2F), 4-фтор- (**I**-4F) и 2,4-дифторфенолы (**I**-2,4F) (см. табл. 1):



Относительная доля *para*-изомера немного увеличивается при понижении температуры и увеличении времени реакции. При использовании микроволнового облучения селективность фторирования практически не изменяется. Подобное соотношение *ortho*-/*para*-изомеров было получено ранее при использовании других NF-реагентов и растворителей: бис(тетрафторборат) 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (2.0, MeCN, 150 °С) [25], бистрифлат 1-фтор-4-метил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (~1.5, MeOH, 20 °С) [26], бис(тетрафторборат) 1,4-дифтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (2.4,

ТАБЛИЦА 2

Фторирование дизамещенных бензолов реагентом F-TEDA-BF₄ в воде

| Соединения | X | Y | F-TEDA-BF ₄ /ArH | Температура, °С | Время, ч | Продукты реакции (выход, %) |
|-------------|--------|--------|-----------------------------|-----------------|----------|---------------------------------------------------------------|
| III | 1-OH | 4-Me | 1 : 1 | 20 | 20 | III -2F (19), X (24) |
| III | 1-OH | 4-Me | 1 : 1 | 60 | 2 | III -2F (13), X (6) |
| IV | 1-OH | 4-F | 1 : 1 | 20 | 48 | IV -2F (25), XI (5) |
| IV | 1-OH | 4-F | 1 : 1 | 80 | 1 | IV -2F (17), XI (3) |
| IV | 1-OH | 4-F | 1 : 1 | 100* | 1 | IV -2F (8), XI (3) |
| V | 1-OH | 4-Cl | 1 : 1 | 40 | 15 | V -2F (23) |
| V | 1-OH | 4-Cl | 1 : 1 | 80 | 1 | V -2F (25) |
| V | 1-OH | 4-Cl | 1 : 1 | 100* | 0.17 | V -2F (14) |
| VI | 1-OH | 4-Br | 1 : 1 | 60 | 6 | VI -2F (20) |
| VI | 1-OH | 4-Br | 1 : 1 | 100* | 0.17 | VI -2F (19) |
| VII | 1-OH | 4-COOH | 1 : 1 | 100 | 1 | VII -2F (19) |
| VII | 1-OH | 4-COOH | 1 : 1 | 100* | 1 | VII -2F (20) |
| VIII | 1-MeO | 4-COOH | 1 : 1 | 80 | 8 | VIII -2F (13) |
| IX | 1-NHAc | 4-Me | 1.5 : 1 | 60 | 15 | IX -2F (17) |
| XII | 1-OH | 3-OH | 1.1 : 1 | 20 | 24 | XII -4F (36), XII -2F (2), XII -4,6F (5) |
| XII | 1-OH | 3-OH | 1 : 1 | 40 | 6 | XII -4F (39), XII -2F (2), XII -4,6F (5) |
| XII | 1-OH | 3-OH | 1.5 : 1 | 40 | 6 | XII -4F (43), XII -2F (2), XII -4,6F (6) |
| XII | 1-OH | 3-OH | 1.1 : 1 | 80* | 0.17 | XII -4F (25), XII -2F (1), XII -4,6F (3) |
| XII | 1-OH | 3-OH | 1.1 : 1 | 100 | 0.17 | XII -4F (28), XII -2F (2), XII -4,6F (4) |
| XII | 1-OH | 3-OH | 1.1 : 1 | 100* | 0.08 | XII -4F (39), XII -2F (2), XII -4,6F (9) |

*Использовано микроволновое облучение.

ТАБЛИЦА 3

Фторирование нафтолов и 6-метоксихинолина реагентом F-TEDA-BF₄ в различных средах

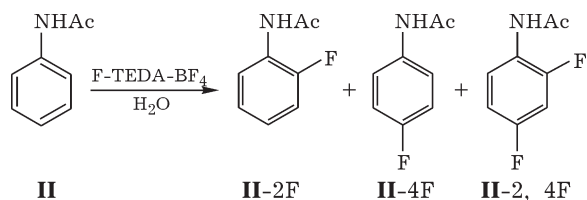
| Соединения | Среда | F-TEDA-BF ₄ /AgH | Температура, °С | Время, ч | Продукты реакции (выход, %) | Суммарный выход, % |
|-------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| XIII | H ₂ O | 1.0 : 1 | 40 | 15 | XIII -2F (19), XIII -4F (14), XII -2,4F (2) XIV (8) | 43 |
| XIII | H ₂ O | 1.5 : 1 | 40 | 20 | XIII -2F (12), XIII -4F (10), XII -2,4F (3) XIV (11) | 36 |
| XIII | H ₂ O-EtOH | 1.0 : 1 | 20 | 3 | XIII -2F (27), XIII -4F (15), XII -2,4F (3) XIV (8) | 53 |
| XIII | H ₂ O-EtOH | 2.0 : 1 | 20 | 3 | XIII -2F (6), XIII -4F (0), XII -2,4F (6) XIV (28) | 40 |
| XV | H ₂ O | 1.0 : 1 | 60 | 6 | XV -1F (7), XVI (30) | 37 |
| XV | H ₂ O-EtOH | 1.0 : 1 | 40 | 15 | XV -1F (41), XVI (16) | 57 |
| XV | H ₂ O-EtOH | 1.5 : 1 | 40 | 20 | XV -1F (31), XVI (40) | 71 |
| XV | H ₂ O-EtOH | 1.0 : 1 | 20 | 3 | XV -1F (17), XVI (13) | 30 |
| XV | H ₂ O-EtOH | 2.0 : 1 | 20 | 3 | XV -1F (8), XVI (76) | 84 |
| XV | H ₂ O-AcOH | 1.0 : 1 | 20 | 20 | XV -1F (33), XVI (10) | 43 |
| XVII | H ₂ O | 1.0 : 1 | 60 | 4 | XVII -5F (4), XVI (16) | 20 |
| XVII | H ₂ O | 1.1 : 1 | 80 | 12 | XVII -5F (4), XVI (7) | 11 |
| XVII | H ₂ O-EtOH | 1.0 : 1 | 100* | 0.33 | XVII -5F (11), XVI (15) | 26 |

*Использовано микроволновое облучение.

НСООН, 20 °С) [27], бис(тетрафторборат) 1,1'-дифтор-2,2'-бипиридиния (1.2, MeCN, 80 °С) [20], бистрифлат 1,3-бис(4-фтор-1,4-дiazони-абицикло[2.2.2]октил)пропана (~1.5, MeOH, 20 °С) [28], N-фторбис(трифторметилсульфонил)амин (1.5, CDCl₃, 22 °С) [12]. Существенно большее соотношение *орто*-/*пара*-изомеров, наблюдаемое при использовании замещенных 1-фторпиридиний-2-сульфонатов, обусловлено специфическим взаимодействием групп SO₃⁻ реагента и OH фенола [29].

При фторировании ацетанилида (**II**) реагентом F-TEDA-BF₄ в воде преимущественно об-

разуются 2-фтор- (**II**-2F), 4-фтор- (**II**-4F) и 2,4-дифторацетанилиды (**II**-2,4F) (см. табл. 1):



При этом соотношение *орто*-/*пара*-изомеров близко к их соотношению в случае фторирования фенола. Варьирование температуры и соотношения реагент/субстрат не приводит к

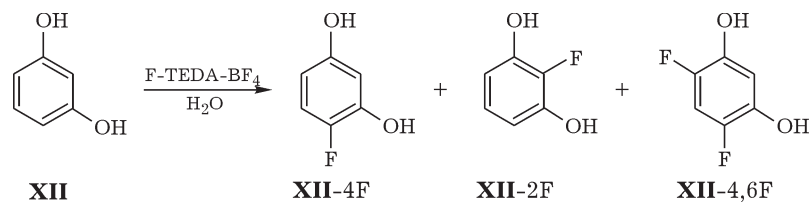


Схема 1.

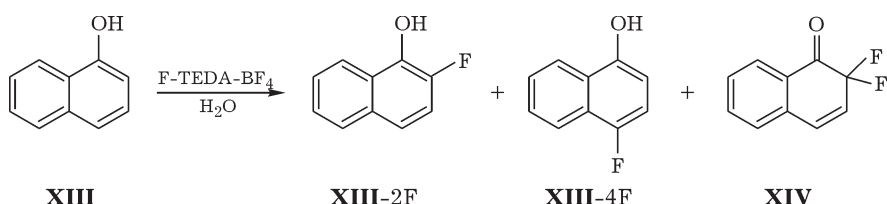


Схема 2.

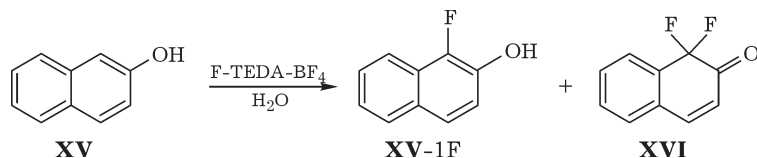


Схема 3.

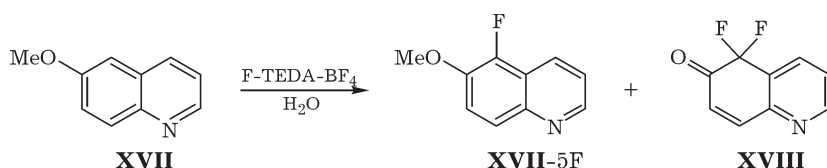
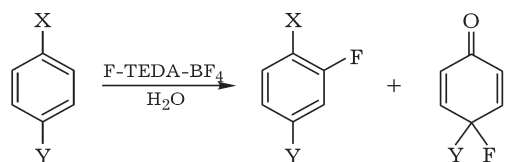


Схема 4.

существенному увеличению селективности реакции. Подобные результаты получены ранее при использовании бистрифлата 1-метил-4-фтор-1,4-дiazониабикло[2.2.2]октана (~1.6, MeOH, 70 °C) [26].

Фторирование *para*-замещенных бензолов осуществляется достаточно селективно с преимущественным образованием продукта замещения по *ortho*-положению к более донорной группе (см. табл. 2). В случае *para*-крезола и *para*-фторфенола также образуются продукты *ipso*-фторирования (**X**) и (**XI**), тогда как для других фенолов с группой Y = Cl, Br, COOH подобные продукты не обнаружены.



X = OH, Y = Me (**III**), F (**IV**),
 Cl (**V**), Br (**VI**), COOH (**VII**)
 X = MeO, Y = COOH (**VIII**)
 X = NHAc, Y = Me (**IX**)

Фторирование резорцина в воде осуществляется селективно с преимущественным образованием 4-фторрезорцина. Наряду с этим выявлены небольшие количества 2-фторрезорцина и 4,6-дифторрезорцина (см. схему 1, табл. 2).

Понижение температуры и использование микроволнового облучения существенно не влияют на селективность реакции. Отметим, что фторирование резорцина реагентом F-TEDA-BF₄ в MeCN привело к образованию сложной смеси продуктов [30].

При фторировании 1-нафтола в воде преимущественно образуются 2-фтор-1-нафтол (**XIII-2F**), 4-фтор-1-нафтол (**XIII-4F**) и 2,2-дифтор-1(2H)-нафталинон (**XIV**) (схема 2). Увеличение продолжительности реакции существенно не влияет на ее селективность. Подобное соотношение продуктов наблюдали при фторировании 1-нафтола реагентом F-TEDA-BF₄ в MeCN при температуре 20 °C (**XIII-2F** : **XIII-4F** : **XIV** = 49 : 41 : 10) [21].

При фторировании 2-нафтола (**XV**) реагентом F-TEDA-BF₄ в воде или смесях H₂O–EtOH (1 : 1), H₂O–AcOH (1 : 1) преимущественно образуются 1-фтор-2-нафтол (**XV-1F**) и 1,1-дифтор-2(1H)-нафталинон (**XVI**), причем увеличение соотношения F-TEDA-BF₄ : ArH приводит к возрастанию относительной доли кетона (схема 3).

При фторировании 6-метоксихинолина (**XVII**) реагентом F-TEDA-BF₄ в воде наряду с продуктом замещения атома водорода на фтор (**XVII-5F**) также образуется кетон (**XVIII**) (схема 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вода является перспективным экодружественным растворителем для проведения фторирования функционально замещенных ароматических и гетероароматических соединений NF-реагентами. В некоторых случаях фторирование ароматических соединений в воде протекает более селективно, чем при использовании органических растворителей. Использование микроволнового излучения не

оказывает существенного влияния на селективность фторирования ароматических соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 09-03-00116-а) и Отделения химии и наук о материалах РАН (проект 5.1.4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бородкин Г. И., Шубин В. Г. // Усп. химии. 2010. Т. 79, № 4. С. 299–324.
- 2 Niyama T. *Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications*. Berlin: Springer, 2000.
- 3 Kirsch P. *Modern Fluoroorganic Chemistry. Synthesis, Reactivity, Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- 4 Uneyama K. *Organofluorine Chemistry*. Oxford: Blackwell Publ., 2006.
- 5 *Organic Synthesis in Water*. / P. A. Grieco (Ed.). London: Blackie Acad. Prof., 1998.
- 6 *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*. / U. M. Lindström (Ed.). Oxford: Blackwell Publ., 2007.
- 7 Li C.-J., Chan T.-H. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*. Hoboken: Wiley, 2007.
- 8 Lindström U. M. // *Chem. Rev.* 2002. Vol. 102, No. 8. P. 2751–2772.
- 9 Chakraborti A. K., Rudrawar S., Jadhav K. B., Kaur G., Chankeshwara S. V. // *Green Chem.* 2007. Vol. 9, No. 5. P. 1335–1340.
- 10 Stavber G., Zupan M., Jereb M., Stavber S. // *Organ. Lett.* 2004. Vol. 6, No. 26. P. 4973–4976.
- 11 Stavber G., Stavber S. // *Adv. Synth. Catal.* 2010. Vol. 352, No. 16. P. 2838–2846.
- 12 Singh S., DesMarteau D. D., Zuberi S. S., Witz M., Huang H.-N. // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. Vol. 109, No. 23. P. 7194–7196.
- 13 Bollard M. E., Holmes E., Blackledge C. A., Lindon J. C., Wilson I. D., Nicholson J. K. // *Xenobiotica*. 1996. Vol. 26, No. 3. P. 255–273.
- 14 Koerts J., Velraeds M. M. C., Soffers A. E. M. F., Vervoort J., Rietjens I. M. C. M. // *Chem. Res. Toxicol.* 1997. Vol. 10, No. 3. P. 279–288.
- 15 Lerman O., Tor Y., Hebel D., Rozen S. // *J. Org. Chem.* 1984. Vol. 49, No. 5. P. 806–813.
- 16 Fifolt M. J., Sojka S. A., Wolfe R. A., Hojnicky D. S. // *J. Org. Chem.* 1989. Vol. 54, No. 13. P. 3019–3023.
- 17 Meurs J. H. H., Sopher D. W., Eilenberg W. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989. Vol. 28, No. 7. P. 927–928.
- 18 Svensson A., Fex T., Kihlberg J. // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37, No. 42. P. 7649–7652.
- 19 Sun W.-C., Gee K. R., Klaubert D. H., Haugland R. P. // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62, No. 19. P. 6469–6475.
- 20 Umemoto T., Nagayoshi M., Adachi K., Tomizawa G. // *J. Org. Chem.* 1998. Vol. 63, No. 10. P. 3379–3385.
- 21 Zupan M., Iskra J., Stavber S. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1995. Vol. 68, No. 6. P. 1655–1660.
- 22 Stavber S., Zupan M. // *J. Org. Chem.* 1985. Vol. 50, No. 19. P. 3609–3612.
- 23 Banks R. E., Besheesh M. K. // *J. Fluor. Chem.* 1996. Vol. 76, No. 2. P. 161–167.
- 24 Chambers R. D., Holling D., Sandford G., Batsanov A. S., Howard J. A. K. // *J. Fluor. Chem.* 2004. Vol. 125, No. 5. P. 661–671.
- 25 Bluck G. W., Carter N. B., Smith S. C., Turnbull M. D. // *J. Fluor. Chem.* 2004. Vol. 125, No. 12. P. 1873–1877.
- 26 Banks R. E., Besheesh M. K., Mohialdin-Khaffaf S. N., Sharif I. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1996. P. 2069–2076.
- 27 Umemoto T., Nagayoshi M. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1996. Vol. 69, No. 8. P. 2287–2295.
- 28 Banks R. E., Besheesh M. K., Mohialdin-Khaffaf S. N., Sharif I. // *J. Fluor. Chem.* 1997. Vol. 81, No. 2. P. 157–161.
- 29 Umemoto T., Tomizawa G. // *J. Org. Chem.* 1995. Vol. 60, No. 20. P. 6563–6570.
- 30 Link J. T., Sorensen B., Patel J., Grynfarb M., Goos-Nilsson A., Wang J., Fung S., Wilcox D., Zinker B., Nguyen P., Hickman B., Schmidt J. M., Swanson S., Tian Z., Reisch T. J., Rotert G., Du J., Lane B., von Geldern T. W., Jacobson P. B. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48, No. 16. P. 5295–5304.