

УДК 547.586.2

© 1991 г.

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ***Кухаръ В. П., Ягупольский Ю. Т., Герус И. И.,  
Колычева М. Т.*

В обзоре рассмотрены методы получения фторсодержащих ароматических аминокислот — фенилаланина и тирозина с атомами фтора и фторалкильными группами в бензольном кольце и боковой цепи, как в виде рацематов, так и в оптически активной форме. Показаны возможности применения этих соединений в медико-биологических исследованиях.

Библиография — 100 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	2047
II. Синтез рацемических фторсодержащих ароматических аминокислот . . . . .	2048
III. Синтез оптически активных фторсодержащих ароматических аминокислот . . . . .	2053
IV. Возможные области применения . . . . .	2059

**I. ВВЕДЕНИЕ**

Ароматические аминокислоты — фенилаланин и тирозин относятся к незаменимым аминокислотам. Они входят в состав таких важных биологически активных пептидов, как окситоцин, энкефалины, кинины и др. Продукты метаболизма этих аминокислот играют важную роль в процессах, происходящих в центральной нервной системе и других системах жизнеобеспечения.

Замена атомов водорода фтором в молекулах аминокислот позволяет получить соединения, структура которых близка к природной, так как размеры этих атомов различаются незначительно. В то же время энергия связи C—F выше, чем связи C—H, что приводит к изменению метаболизма фторсодержащих соединений. Кроме того, являясь самым электроотрицательным элементом, фтор влияет на распределение электронной плотности в молекуле и определяет изменения физико-химических характеристик аминокислот. С развитием фторорганической химии — разработкой новых методов селективного фторирования и фторирующих агентов, синтезом простых реакционноспособных синтонов — стали доступными фторсодержащие ароматические аминокислоты (ФСААК) с атомами фтора и полифторалкильными группами в различных положениях молекул. Свидетельством интереса к фторсодержащим фенилаланину и тирозину является большое число публикаций в этой области, посвященных синтезу и применению ФСААК в качестве инструментов в биохимических исследованиях и медицине.

Обзор литературных данных, касающихся синтеза фторсодержащих аминокислот, в том числе фенилаланина и тирозина, был опубликован в 1970 г. [1]. Биологическая активность ФСААК практически не освещалась. В недавно опубликованном обзоре [2] затрагивались вопросы синтеза аминокислот с атомами фтора в  $\beta$ -положении углеродной цепи, включая  $\alpha$ -полифторметилпроизводные.

В настоящем литературном обзоре систематизированы методы синтеза фторсодержащих производных фенилаланина и тирозина, как рацемических, так и в оптически активной форме. Рассмотрены также влияние фторсодержащих заместителей на биологическую активность этих соединений.

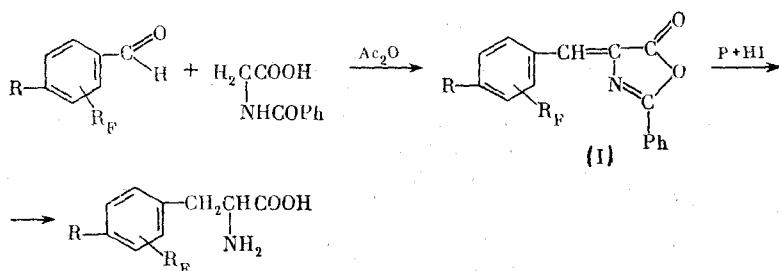
нений и возможность их использования в биохимических и медицинских исследованиях.

## II. СИНТЕЗ РАЦЕМИЧЕСКИХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

Для синтеза ароматических аминокислот, с атомами фтора и фторированными группировками, можно использовать разнообразные методы, включающие в себя как построение молекул из отдельных фторсодержащих блоков, так и введение фтора непосредственно в молекулы аминокислот. Первый из упомянутых путей синтеза обычно дает возможность получать рацемические смеси фторсодержащих фенилаланина и тирозина, оптически чистые энантиомеры которых можно выделить путем разделения этих смесей различными методами.

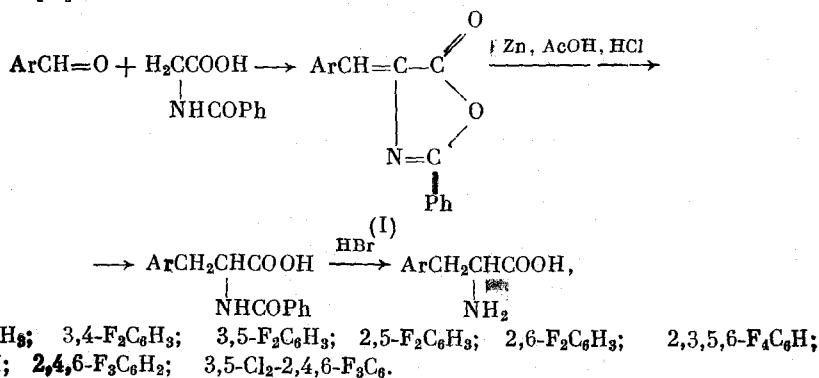
### 1. Методы конденсации карбонильных соединений

Фенилаланин и тирозин, содержащие в ароматическом ядре от одного до пяти атомов фтора или трифторметильную группу, удобно синтезировать классическим методом из фторированных бензальдегидов и N-ацетилглицина [1]. Фторированные оксазолоны (I) обычно образуются с хорошими выходами, независимо от количества атомов фтора в ароматическом ядре. Дальнейшее восстановление и гидролиз (чаще всего смесью красного фосфора с иодистоводородной кислотой) дают ФСААК [1].

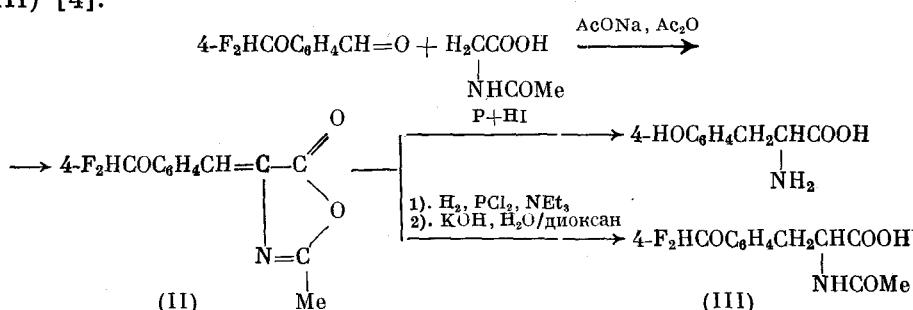


$R = H, F, CF_3, MeO, OH; R_F = F_n, CF_3; n = 1 \div 5$

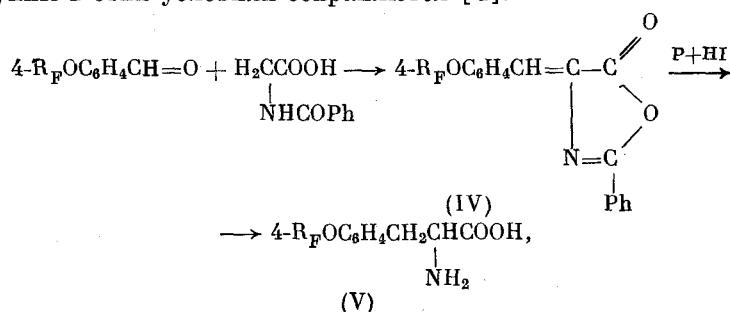
Синтез фторированных фенилаланинов из бензальдегидов, содержащих два, три и четыре атома фтора в различных положениях ароматического кольца проводили также восстановлением в мягких условиях ( $Zn, AcOH$ ) ненасыщенных оксазолонов (I). Кроме того, выделение свободных аминокислот после гидролиза из кислых растворов с применением ионообменной смолы позволяет достичь более высоких выходов и получить аминокислоты высокой степени чистоты без примесей неорганических солей [3].



4-Дифторметоксибензальдегид, легко получающийся при действии хлорона-22 на 4-оксибензальдегид, в условиях реакции Эрленмейера-Плехля с ацетуровой кислотой дает соответствующий фторсодержащий ненасыщенный оксазолон (II). Однако при восстановлении оксазолона (II) смесью  $\text{H}_2\text{PdCl}_4 + \text{HI}$  происходит отщепление дифторметильной группы и, в качестве единственного продукта реакции образуется тирозин. Восстановление оксазолона (II) водородом в метаноле в присутствии  $\text{Pd}$  и  $\text{NEt}_3$  дает метиловый эфир  $N$ -ацетил-4-дифторметоксифенилаланина, который щелочным гидролизом превращен в  $N$ -ацетильное производное (III) [4].

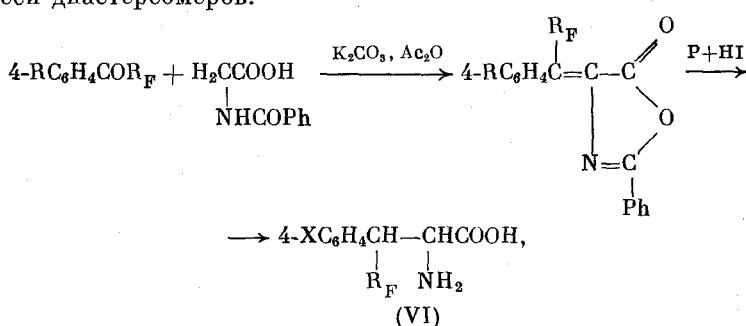


Бензальдегиды с трифторометокси- и пентафторэтоксигруппами реагируют с гиппуровой кислотой с образованием фторсодержащих оксазолонов (IV), которые, в отличие от азлактона (II) удается превратить во фторсодержащие аминокислоты (V) действием смеси  $\text{P+HI}$ . Перфтораллоксигруппы в этих условиях сохраняются [4].



$$\text{R}_F = \text{CF}_3, \text{ C}_2\text{F}_5.$$

Для синтеза  $\beta$ -полифторометилсодержащих фенилаланина и тирозина использовали конденсацию Эрленмейера  $\omega$ -полифторацетофенонов с гиппуровой кислотой. Необходимо отметить, что в аналогичных условиях ни ацетофенон, ни  $\omega$ -монофторацетофеонов оксазолонов не образуют [5]. Аминокислоты (VI) имеют два хиральных центра и образуются в виде смеси диастереомеров.



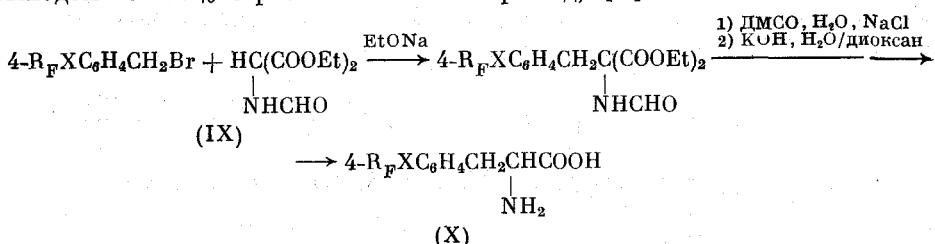
$$\text{R} = \text{H, OCH}_3; \text{ X} = \text{H, OH}; \text{ R}_F = \text{CHF}_2, \text{ CF}_3.$$

новых эффективных регуляторов биосистем. Поэтому разработка новых методов синтеза разнообразных ФСААК, особенно в оптически активной форме, является актуальной и перспективной.

## ЛИТЕРАТУРА

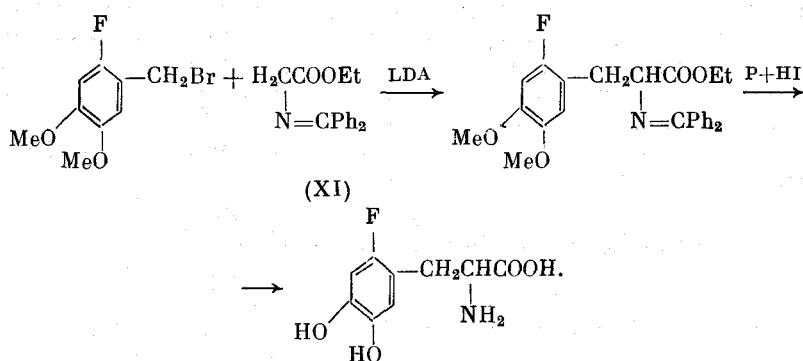
1. Вейганд Ф., Отмайер В. // Успехи химии. 1970. Т. 39. № 5. С. 622.
2. Кухарь В. П., Якупольский Ю. Л., Солошонок В. А. // Там же. 1990. Т. 59. № 1. С. 149.
3. Прудченко А. Т. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1970. № 14. Вып. 6. С. 95.
4. Колычева М. Т., Якупольский Ю. Л., Герус И. И. и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 6. С. 1306.
5. Колычева М. Т., Якупольский Ю. Л., Зайцев Л. М. и др. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. № 2. С. 159.
6. McDonald I., Lacoste M., Bey Ph. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 3354.
7. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // Repts. Goot Ind. Res. Inst. Nagoya. 1977. V. 26. № 8. P. 297 // РЖХим. 1978. 13Ж387.
8. Maki Y. Пат. 55-46385. Япония // РЖХим. 1981. 13Б304П.
9. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // J. Synth. Org. Chem. Japan. 1977. V. 35. № 5. P. 421 // РЖХим. 1978. 3126.
10. Bennet E. L., Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. № 4. P. 1806.
11. Pascal R. A., Chen Y.-O. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 3. P. 408.
12. Kaiser C., Burger A. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. № 16. P. 4365.
13. Bergmann E. D. // Ibid. 1952. V. 74. № 19. P. 4947.
14. Grierson J. R., Adam M. J. // J. Labelled Compd. Radiopharm. 1986. V. 23. № 9. P. 1019.
15. Башкир Е. Ф. // Методы получ. хим. реактив. преп. 1971. № 23. С. 146.
16. Kraft K. // Chem. Ber. 1951. B. 84. № 2. S. 150.
17. Okuda T., Tatsumi S. // J. Biochem. 1957. V. 44. P. 634.
18. Goulding R. W., Palmer A. J., Thakur M. L. // Radioisotopy. 1971. V. 12. № 6. P. 1045.
19. Firnau G., Nahmias C., Garnett S. // J. Med. Chem. 1973. V. 16. № 4. P. 416.
20. Goulding R. W., Gunasekera S. W. // Int. J. Radiat. and Isotop. 1975. V. 26. № 9. P. 561.
21. Kendrick D. A., Kolb M. // J. Fluorine Chem. 1989. V. 45. № 2. P. 265.
22. Edmonds E. J., Volkmann C. M., Beerstecher E. // Chem. Zentr. 1957. P. 5316.
23. Ch'eng-Yeh Yuan, Ch'un-hien Chang, I-Fang Yeh. // Yao Hsueh Hsieh Pao. 1959. V. 7. P. 237; С. 1960. V. 54. 12097D.
24. Мамаев В. П. // Журн. общ. химии. 1957. Т. 27. № 5. С. 1290.
25. Колычева М. Т., Герус И. И., Кухарь В. П. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 11. С. 2367.
26. Колычева М. Т., Герус И. И., Якупольский Ю. Л., Кухарь В. П. // Там же. 1991. Т. 27. № 1. С. 117.
27. Кауров О. А., Смирнова М. Л. // Химия природ. соединений. 1977. № 3. С. 392.
28. Ravichandran K., Rogers L. B. // J. Chromatogr. 1987. V. 402. P. 49.
29. Armstrong D. W., Yang X., Han S. M., Menges R. A. // Anal. Chem. 1987. № 21. P. 2591.
30. Niemann C., Rapport M. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 1671.
31. Bennet E. L., Niemann C. // Ibid. 1950. V. 72. № 4. P. 1800.
32. Fauchere J. L., Schwyzel R. // Helv. chim. acta. 1971. V. 54. № 7. P. 2078.
33. Tong J. H. et al. // Can. J. Biochem. 1971. V. 49. № 8. P. 877.
34. Nestor J. J. et al. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 7. P. 795.
35. Bosshard H. R., Berger A. // Helv. chim. acta. 1973. V. 56. № 6. P. 1838.
36. Porter J., Dykert J., Rivier J. // Int. J. Peptide Protein Res. 1987. V. 30. № 1. P. 13.
37. Miyazawa T., Iwanaga H., Ueji S. et al. // Chem. Lett. 1989. № 12. P. 2219.
38. Lebi M. et al. Пат. 2284316. Чехословакия // РЖХим. 1986. 18О12П.
39. Csuk R., Glanzer B. I. // J. Fluorine Chem. 1988. V. 39. № 1. P. 99.
40. Nagasawa T. et al. // Europ. J. Biochem. 1981. V. 117. № 1. P. 33.
41. Walker T. E. et al. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 8. P. 1175.
42. Tanaka H., Uchida K., Yamabe M. // J. Fluorine Chem. 1987. V. 35. № 1. P. 253.
43. Годунова Л. Ф., Карнейская Е. И., Левитина Е. С. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 6. С. 1359.
44. Годунова Л. Ф. и др. // Там же. 1989. № 2. С. 404.
45. McIntosh J. M. et al. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. № 9. P. 1947.
46. Fitzi R., Seebach D. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 17. P. 5277.
47. Seebach D. et al. // Lieb. Ann. Chem. 1989. № 12. P. 1215.
48. Seebach D., Naeff R. Пат. 334855. Германия // РЖХим. 1986. 9О29П.
49. Солошонок В. А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 7. С. 1630.
50. Солошонок В. А., Кухарь В. П., Галушко С. В. и др. // Там же. 1991. В печати.

мидов с Na-производным малоната (**IX**) с последующими декарбоксилированием в водном ДМСО в присутствии NaCl и щелочным гидролизом приводят к полифторалкокси-, полифторметилтиофенилаланинам (**X**) (с выходом 20–50% в расчете на бензилбромид) [4].

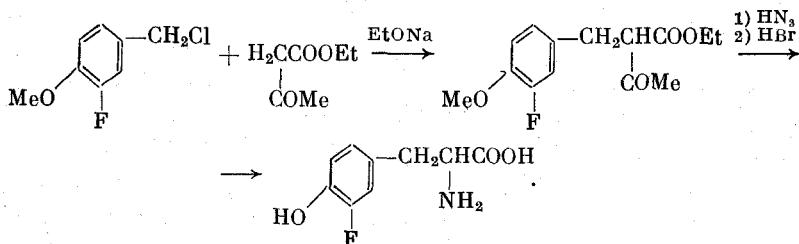


$$R_F X = CHF_2O, CHF_2S, CF_3S, CF_3CH_2O.$$

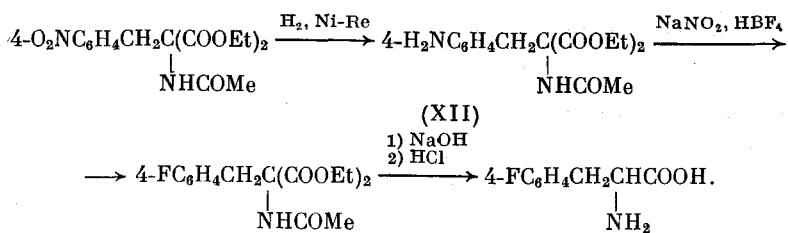
Применение фторсодержащих бензилгалогенидов для синтеза ароматических аминокислот позволяет использовать не только эфиры амино-малоновой кислоты, но и другие соединения, содержащие подвижный атом водорода, например N-ацетиламиноциануксусный эфир [1]. В работе [14] описан синтез 6-фтор-3,4-диоксифенилаланина с использованием эфира глицина (XI), в котором аминогруппа превращена в основание Шиффа действием бензофенона. Генерирование карбаниона проводилось с помощью сильного основания LDA.



3-Фториизин получали конденсацией 3-фтор-4-метоксибензилхлорида с ацетоуксусным эфиром и дальнейшим превращением ацетильной группы в аминогруппу действием азидоводорода. Выходы аминокислоты достигали 63% [15, 16].



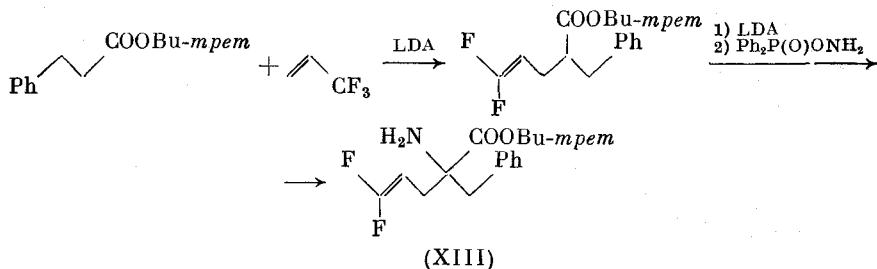
Введение атомов фтора осуществляется и в полупродукты синтеза аминокислот по малоновому методу. Так, после реакции 4-нитробензилхлорида с ацетиламиномалонатом, нитрогруппу восстанавливали водородом на Ni-Ренея и вводили атом фтора по Шиману в соединение (XII) [17].



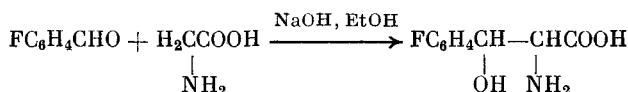
Такой метод введения фтора на одной из последних стадий синтеза особенно часто применяется для получения фенилаланина, меченного короткоживущим изотопом  $^{18}\text{F}$  ( $\tau_{1/2}=109$  мин) [18–20].

### 3. Другие методы

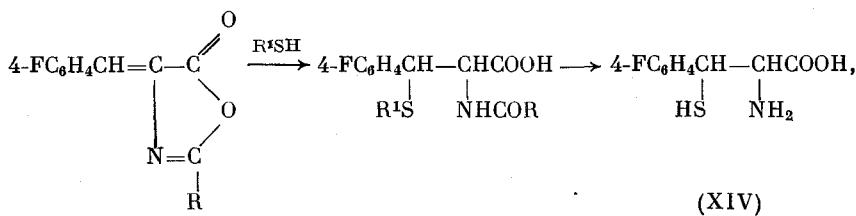
Недавно синтезирован фенилаланин (XIII), содержащий в  $\alpha$ -положении  $\gamma,\gamma$ -дифторалильную группу, исходя из 3,3,3-трифторпропилена, как это показано на приведенной ниже схеме. Для введения аминогруппы в  $\alpha$ -положение к карбоксильной авторы использовали  $\alpha$ -дифенилfos-финилгидроксилямин [21].



Взаимодействием 2- и 4-фторбензальдегидов с глицином в присутствии щелочи получены соответствующие фторсодержащие  $\beta$ -фенилсерины [22, 23].



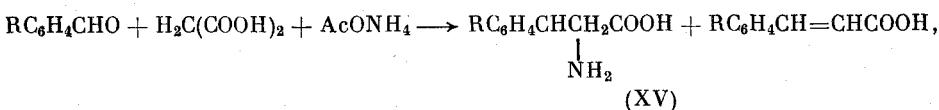
Фторсодержащие  $\beta$ -фенилтиосерины образуются при действии меркаптанов на оксазолон  $\alpha$ -ациламино-4-фторкоричной кислоты в присутствии основания [23]. Деблокированием функциональных групп получена свободная аминокислота (XIV).



$R^1 = Et, PhCH_2.$

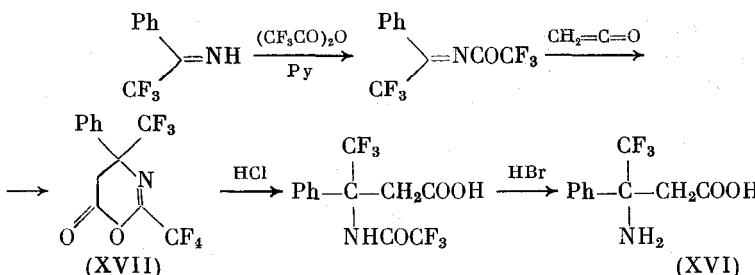
Применение реакции Родионова — взаимодействие бензальдегидов с малоновой кислотой в присутствии аммиака — позволило синтезировать ряд фторсодержащих ароматических аминокислот с аминогруппой в  $\beta$ -положении. Так, 4-фторбензальдегид дает  $\beta$ -(4-фторфенил)- $\beta$ -аланин с хорошим выходом [23, 24]. В аналогичных условиях из 3-фтор-4-метоксибензаль-

дегида с последующей обработкой HBr получен  $\beta$ -(4-окси-3-фторфенил)- $\beta$ -аланин [24]. Из 2- и 4-дифторометоксибензальдегидов синтезированы  $\beta$ -(дифторометоксифенил)- $\beta$ -аланины (XV) [25]. В качестве побочных продуктов в реакции Родионова образуются фторсодержащие коричные кислоты, легко отделяющиеся кристаллизацией.



R = 4-F, 4-OCHF<sub>2</sub>, 2-OCHF<sub>2</sub>.

Трифторацетофенон в условиях реакции Родионова не дает  $\beta$ -трифторометил- $\beta$ -фенил- $\beta$ -аланин (XVI), продуктом реакции является 4,4,4-трифтор-3-фенил-3-гидроксимасляная кислота [25]. Для синтеза аминокислоты (XVI) использовалась циклизация N-трифторацетилимина трифторацетофенона с кетеном и последующий гидролиз оксазинона (XVII) [26].



Введение атомов фтора в молекулу аминокислоты позволяет получать целевые соединения в одну стадию. Для этого используются многочисленные реагенты, позволяющие вводить атом фтора в ароматическое кольцо фенилаланина и тирозина. Такие методы фторирования применяются для введения атомов фтора в оптически чистые энантиомеры аминокислот, и реакции протекают, как правило, с сохранением оптической активности. Поэтому прямое фторирование (S)-фенилаланина и (S)-тирозина будет рассмотрено в разделе, посвященном синтезу оптически активных аминокислот.

### III. СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

Получение оптически активных аминокислот, содержащих атомы фтора и фторированные радикалы, проводилось в основном тремя способами: разделением рацематов на энантиомеры различными методами, асимметрическим синтезом и фторированием энантиомеров с сохранением оптической активности.

#### 1. Расщепление рацематов ФСААК

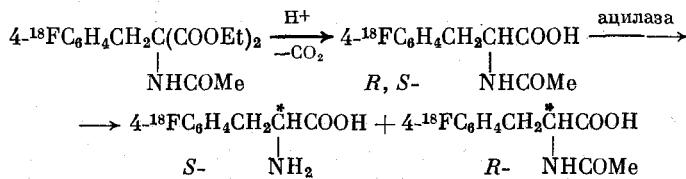
Для получения (S)- и (R)-пентафторфенилаланина применялся метод раскристаллизации диастереомерных солей N-бензоил-(R,S)-пентафторфенилаланина с бруцином [27]. Этот метод ранее широко применялся для расщепления рацематов нефторированных аминокислот, однако он является трудоемким и не обеспечивает высоких выходов.

Более перспективным является хроматографическое разделение рацемических смесей аминокислот с помощью хиральной фазы. Таким методом расщепляли рацемат 4-фторфенилаланина на энантиомеры [28, 29].

Одним из наиболее широко распространенных методов получения опти-

чески чистых энантиомеров фторсодержащих производных фенилаланина и тирозина является ферментативное расщепление рацемических смесей. Этот метод основан на селективном взаимодействии фермента исключительно с энантиомером разнообразных производных аминокислот, обладающим природной *L*-конфигурацией. Так, еще в 1946 г. расщеплением рацемического анилида 3-фтортирозина папаином были получены энантиомеры (*R*)- и (*S*)-3-фтортирозина [30]. Все три изомера фторфенилаланина также были получены в виде (*S*)- и (*R*)-энантиомеров при действии папаина на N-ацетилфторфенилаланины в присутствии фенилгидразина [31]. При этом папаин селективно образует фенилгидразид N-ацетил-*(S)*-фторфенилаланина, который легко отделяется от непрореагировавшего N-ацетил-*(R)*-фторфенилаланина. Дальнейший гидролиз производных (*R*)- и (*S*)-фторфенилаланина дает чистые энантиомеры свободных аминокислот.

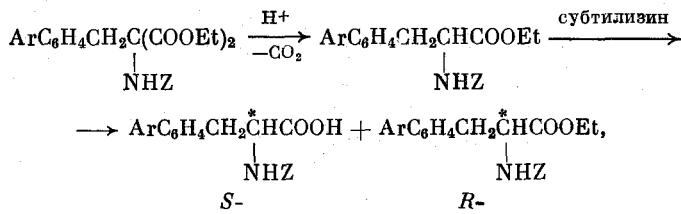
Применение аминоацилазы позволило получить авторам работы [20] (*S*)-4-фторфенилаланин, меченный изотопом  $^{18}\text{F}$ , исходя из его N-ацетильного производного. Использование аминоацилазы, очевидно, целесообразно при синтезе аминокислот малоновым методом, так как этот метод позволяет получить N-ацетилзамещенную аминокислоту, являющуюся субстратом для фермента, без дополнительного ацилирования аминогруппы.



Энантиомеры пентафторфенилаланина также были получены при помощи расщепления рацемата ацилазой [32], однако субстратом служил N-трифторацетил-*(R,S)*-пентафторфенилаланин.

Для получения оптически активного 4-фторфенилаланина использовалось ферментативное расщепление рацемата  $\alpha$ -химотрипсином [33]. Исходный (*R,S*)-4-фторфенилаланин превращался в этиловый эфир и после инкубации с  $\alpha$ -химотрипсином образовывался (*S*)-4-фторфенилаланин, легко отделяющийся от эфира (*R*)-аминокислоты. Этот же фермент был использован при расщеплении рацемата метилового эфира N-ацетилпентафторфенилаланина [34].

В работе [35] авторы использовали субтилизин для разделения на энантиомеры этиловых эфиров N-бензилоксикарбонил-*(R,S)*-фторфенилаланинов, полученных малоновым методом.



$\text{Ar} = 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{F}_5$ ;  $\text{Z} = \text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

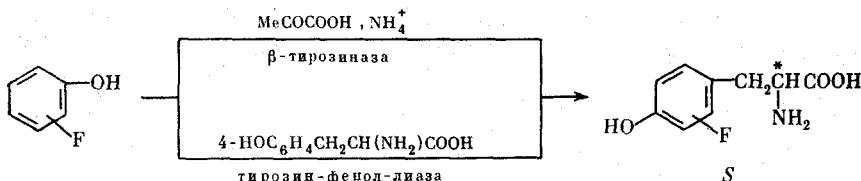
$\alpha$ -Химотрипсин также использовался для расщепления рацематов всех трех изомеров метиловых эфиров N-ацетилфторфенилаланина и 4-трифторометилфенилаланина [36]. Рацематы N-трифторацетильных производных этих же аминокислот были разделены на энантиомеры с помощью карбоксипептидазы A [36]. Для расщепления трех изомеров трифторэтиловых эфиров N-бензилоксикарбонил-*(R,S)*-фторфенилаланинов использовалась

липаза из печени свиньи, что позволило получить N-бензилоксикарбонил-(S)-фторфенилаланины с избытком энантиомера 90–97% [37].

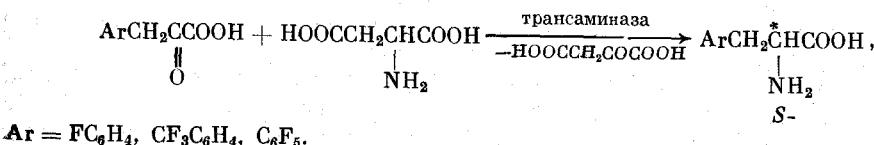
Авторы работы [38] получили (R)-энантиомер 4-фторфенилаланина расщеплением N-бензоил-(R,S)-4-фторфенилаланина при помощи культуры *E. coli*. Применение лиофилизированных дрожжей для расщепления рацематов трех изомеров фторфенилаланина позволило получить (R)-энантиомеры этих аминокислот с выходом 76–86% [39].

## 2. Асимметрический синтез

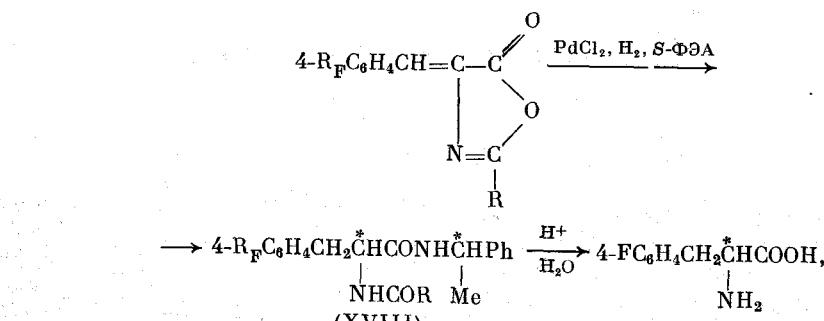
Применение ферментов в синтезе оптически активных фторсодержащих аминокислот не ограничивается их использованием только для расщепления рацематов. Так, 2- и 3-фтор-(S)-тироцины были получены при действии тирозин-фенол-лиазы на 3- или 2-фторфенолы соответственно [40, 41].



Кроме (S)-фтортироцинов описано также получение трифторметил-, моно- и пентафтор-(S)-фенилаланинов, которые образуются при действии трансаминазы на смесь фторсодержащей фенилпировиноградной и аспарагиновой кислот [42].



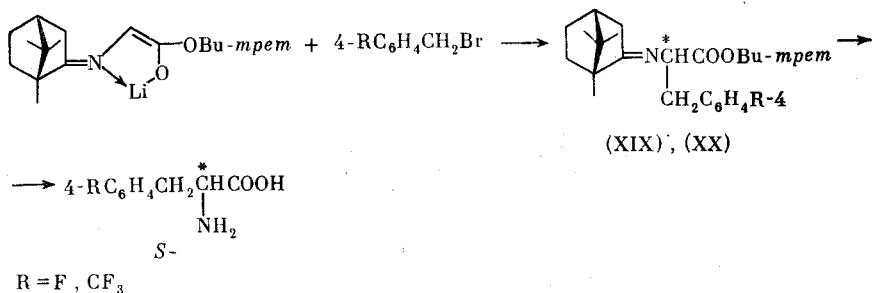
Для синтеза оптически активных производных фенилаланина, содержащих в пара-положении бензольного ядра атом фтора или дифторметоксигруппу использовался метод восстановительного аминолиза [43, 44]. Реакцию восстановительного аминолиза фторсодержащих оксазолонов проводили в различных растворителях в присутствии  $\text{PdCl}_2$  и  $\text{H}_2$  с добавкой (S)-(-)- $\alpha$ -фенилэтиламина (ФЭА), при этом образуются фенилэтиламины N-ацил-(4-фтор,4-дифторметокси)фенилаланина (XVIII) преимущественно (S,S)-конфигурации, с избытком диастереомера до 47%.



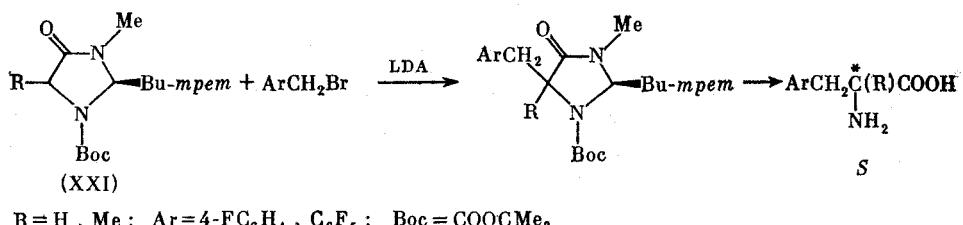
$\text{R}_F = \text{F}, \text{OCHF}_2$ ;  $\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$ .

Кристаллизацией смеси фенилэтиламидов (XVIII) удается выделить чистые (*S,S*)-диастереомеры, гидролиз которых в 6 н. HCl приводит к чистому энантиомеру 4-фтор-(*S*)-фенилаланину [43]. Попытки расщепления амидных связей в соединениях, содержащих дифторметоксигруппу, приводят к потере дифторметильной группы и выделению (*S*)-тироцина [44].

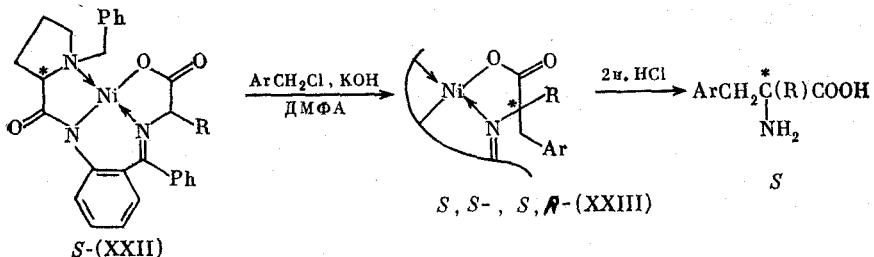
Фторсодержащие ароматические аминокислоты синтезированы методами алкилирования с асимметрической индукцией. В работе [45] описано алкилирование енолята (*1R*)-(+) -камфоримин-*тет*-бутилглицинат а фторированными бензилбромидами. Реакция протекает с оптической индукцией и образуются камфоримины 4-фтор- (XIX) и 4-трифторметилфенилаланинов (XX) с диастереомерным избытком 98 и 76% соответственно. Гидролизом соединений (XIX), (XX) получают соответствующие (*S*)-аминокислоты.



Стереоселективное алкилирование пентафторбензилбромидом или 4-фторбензилбромидом хирального производного имидазолидиона (XXI) позволило получить оптически активные ФСААК [46, 47]. Алкилирование диастереомерного производного аланина (XXI), R=Me, 4-фторбензилхлоридом и последующий гидролиз приводят к оптически активному  $\alpha$ -метод-4-фторфенилаланину [48].

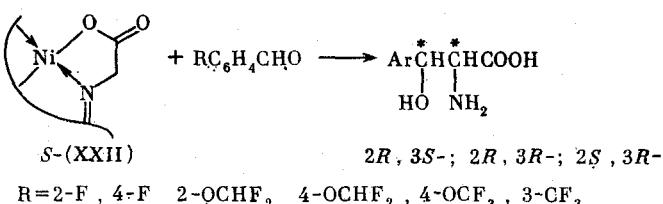


Асимметрический синтез изомеров (*S*)-фторфенилаланина осуществлен на основе хирального никелевого комплекса (*S,S*)-2-N-(N'-бензилпропил)-*o*-аминобензофенона, сконденсированного с глицином [49]. Комплекс (XXII) алкилируется фторбензилхлоридами в растворе ДМФА в присутствии KOH с образованием смеси диастереомерных комплексов (*S,S*)- и (*S,R*)-(XXIII) в соотношении 95:5. Основной комплекс (*S,S*)-(XXIII) можно получить в оптически чистом виде, разложение которого соляной кислотой дает хиральный индуцирующий лиганд и (*S*)-фторфенилаланины с энантиомерной чистотой >99%.



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{Ar} = 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4.$

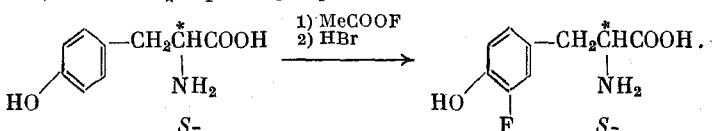
Реакцией фторзамещенных бензальдегидов с хиальным комплексом  $(S)$ -(XXII) можно получить различные диастереомерные  $\beta$ -фенилсерины [50].



### 3. Прямое фторирование энантиомеров аминокислот

Методы введения атомов фтора в молекулы аминокислот с сохранением оптической активности представляются одними из наиболее перспективных методов получения энантиомеров фторированных аминокислот. Они позволяют получать целевые соединения, минуя многостадийный синтез, что особенно удобно для введения радиоактивной метки  $^{18}\text{F}$  в молекулы ароматических аминокислот. При этом могут быть использованы как элементарный фтор, так и его переносчики, такие, как ацетилглиофторит,  $\text{XeF}_2$  и др.

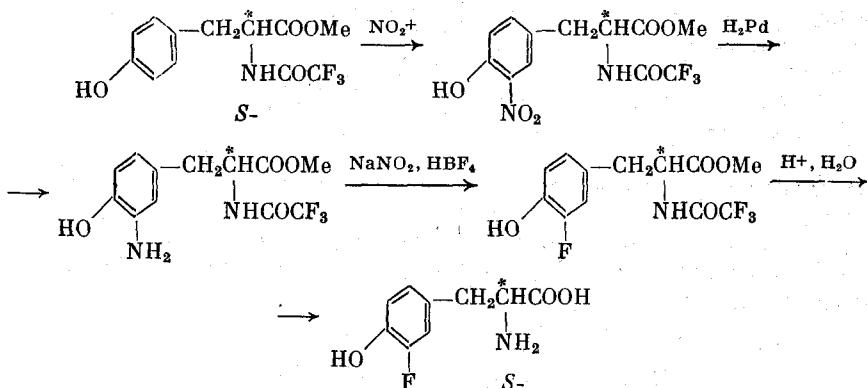
Так, синтез  $(S)$ -3-фтортирозина осуществлен из *o*-метил- $(S)$ -тирозина с помощью ацетилглиофторита [51].



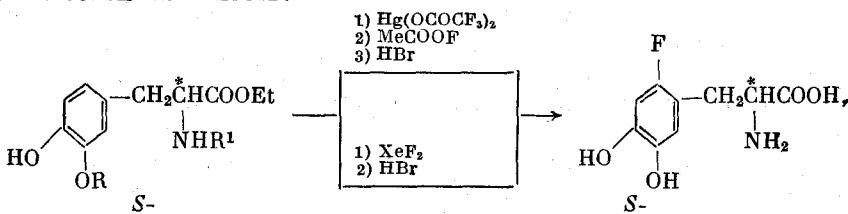
Таким же методом получены изомеры  $(S)$ -монофторфенилаланина и  $(S)$ -3-фтортирозин, меченные изотопом  $^{18}\text{F}$  [52]. Для введения атомов фтора в ароматическое ядро аминокислот применялся также элементарный фтор. При действии разбавленного азотом газообразного фтора на раствор тирозина во фтористоводородной кислоте образуется 3-фтортирозин с выходом 46 %, а при использовании в качестве исходного соединения *O,N*-диацетилтирозина в растворе трифторуксусной кислоты образовывалась смесь 2- и 3-фтортирозина с отношением 2 : 1 соответственно [53]. Этим же методом были получены  $(S)$ -фторфенилаланины, содержащие изотоп  $^{18}\text{F}$  в ядре [54]. При этом образовывалась смесь  $(S)$ -2-, -3- и -4-фторфенилаланинов, которую разделяли с помощью ВЭЖХ.

Чтобы избежать образования смесей фторированных аминокислот, были разработаны способы региоселективного введения атомов фтора в ароматическое ядро. Удобный метод синтеза 3-фтор- и 3,5-дифтор- $(S)$ -ти-

розина предложен в работе [55]. Он основан на нитровании защищенного (*S*)-тироцина, восстановлении нитрогруппы и введении атома фтора по реакции Шимана. Синтез протекает с сохранением оптической активности на всех этапах и выход (*S*)-3-фтортироцина составляет 21%.

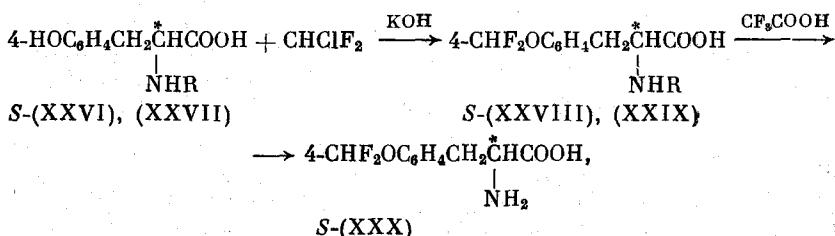


Возможность региоселективного введения атома фтора в положение 6 ароматического ядра диоксифенилаланина показана в работе [56]. Защищенный (*S*)- или (*R*)-диоксифенилаланин подвергался меркурированию исключительно в положение 6 кольца и при действии ацетилгипофторита с выходом 20% образовывался 6-фтордиоксифенилаланин (XXV) в (*S*)- или (*R*)-форме соответственно. Аминокислоту (XXV) получали также прямым фторированием 3-метокси-4-гидроксифенилаланина дифторидом ксенона [57]. После снятия защитных групп выход соединения (XXV) составлял 25% (в расчете на  $\text{XeF}_2$ ). Обе реакции протекают с сохранением оптической активности.



$\text{R} = \text{H, Me.}$

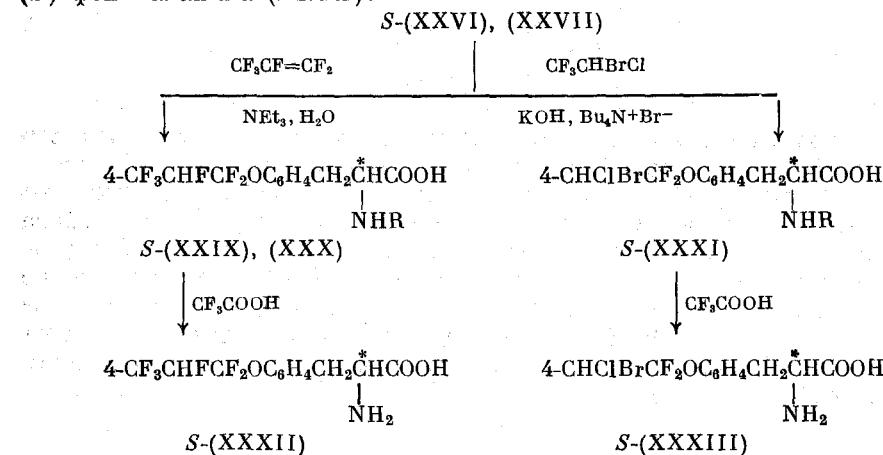
Недавно было осуществлено введение полифторалкильных групп в оптически активную ароматическую аминокислоту — (*S*)-тироцин с помощью методов полифторалкилирования фенолов [58]. При действии хлордифторметана на N-Вoc- (*S*)-тироцин (XXVI) или N-Z- (*S*)-тироцин (XXVII) в присутствии основания образуются N-замещенные дифторметоксифенилаланины (XXVIII), (XXIX), которые можно использовать в пептидном синтезе в качестве карбоксильной компоненты.



$\text{R} = \text{Boc, Z.}$

При действии трифторуксусной кислоты на Вос-производное (XXVIII) количественно образуется аминокислота (XXXI). С помощью лигандо-обменной ВЭЖХ на хиальном сорбенте показано, что в процессе дифторметилирования рацемизация не происходит и содержание (*S*)-энантиомера 4-дифторметоксифенилаланина (XXX) составляет >99,5%.

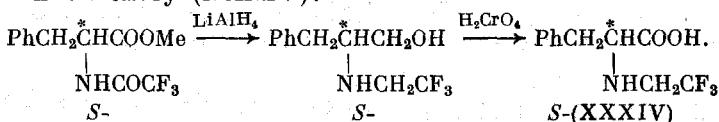
Аналогичным методом авторами [58] осуществлено бис-дифторметилирование N-Вос-(*R,S*)-3,4-диоксифенилаланина и с выходом всего 14% получен 3,4-бис-(дифторметокси)-(*R,S*)-фенилаланин. При взаимодействии гексафторпропилена с производными (*S*)-тироцина (XXVI), (XXVII) при 70°C в водном триэтиламине образуются соответствующие 1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси-(*S*)-аминокислоты (XXIX), (XXX). Обработка N-Вос-(*S*)-тироцина (XXVI) фторотаном (промышленно доступный ингаляционный анестетик) в присутствии 50%-ного водного раствора KOH и межфазного катализатора  $Bu_4N^+Br^-$  дает 4-полигалогенетоксипроизводное N-Вос-(*S*)-фенилаланина (XXXI).



*R* = Вос, Z.

Деблокированием N-Вос-производных (XXIX), (XXXI) в трифторуксусной кислоте при 20°C получены полифторалкоксисодержащие (*S*)-фенилаланины (XXXII), (XXXIII). Содержание (*S*)-энантиомера, определенное методом ПМР с применением хиального лантаноидного сдвигающего реагента Eu(hfc)<sub>3</sub>, превышало 95%, что указывает на отсутствие рацемизации в условиях о-полифторалкилирования N-защищенного (*S*)-тироцина.

Оптически активный фенилаланин, содержащий у атома азота трифторэтильную группу, синтезирован из метилового эфира N-трифторацетил-(*S*)-фенилаланина [59]. Исчерпывающее восстановление LiAlH<sub>4</sub> приводит к оптически активному аминоспирту, окисление которого по Джонсу дает (*S*)-аминокислоту (XXXIV).



#### IV. ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Замена атома водорода на фтор в молекуле аминокислоты не создает новых стерических затруднений, так как ван-дер-ваальсовские радиусы этих атомов очень близки. Вследствие этого обычно организм не отличает фторированную аминокислоту от природной и ошибочно включает ее в обменные процессы. Это явление носит название «эффекта маскировки» и

позволяет использовать фторированные аминокислоты в биохимических и медицинских исследованиях для изучения путей метаболизма, механизма действия различных ферментных систем с применением таких методов, как ЯМР  $^{19}\text{F}$  и радиоактивной метки (введение короткоживущего изотопа  $^{18}\text{F}$ ).

При исследовании активности фенилаланин-аммиак-лиазы было обнаружено, что дезаминирование (*S*)-4-фторфенилаланина протекает в 2 раза медленнее, чем (*S*)-фенилаланина [60]. С помощью 2-, 4-фтор- и 3,4-дифторфенилаланинов и 3-фтортироцина проводились исследования субстратной специфичности таких ферментов, как фенилаланин-т-RНК-лигаза [61], аспартат-трансаминаза [62], хоризмат-мутаза [63], лактопероксидаза [64], тирозин-фенол-лиаза [65]. В работе [6] проводились исследования роли геометрии молекул и распределения электронной плотности при взаимодействии оксидазы аминокислот с субстратами и ингибиторами и определялась корреляция скорости деградации ароматических аминокислот с константами Гамметта заместителей в ароматическом кольце, с применением 3- и 4-фторфенилаланинов.

Исследования инактивации эластазы лейкоцитов некоторыми производными ароматических аминокислот показали, что введение в мета-положение ароматического ядра фенилаланина трифторметильной группы увеличивает инактивирующую способность этого соединения благодаря повышению гидрофобности молекулы [67].

Методом обращенно-фазовой ВЭЖХ проведена количественная оценка липофильности фенилаланинов, содержащих в пара-положении фторированные группы, и показано изменение свободной энергии сорбции по мере накопления атомов фтора в молекулах. Исследованные фторсодержащие группировки можно разместить в следующий ряд по мере увеличения гидрофобности ( $\pi_x$ ) [58].

$R_F$	F	$\text{OCH}_2\text{F}$	$\text{OCF}_2\text{CHClBr}$	$\text{OCH}_2\text{CF}_3$	$\text{SCHF}_2$	$\text{OCF}_3$	$\text{SCF}_3$	$\text{OC}_2\text{F}_5$	$\text{OCF}_2\text{CHFCF}_3$
$\pi_x$	0,14	0,57	0,69	0,93	0,95	1,06	1,43	1,80	1,90

Первые исследования метаболизма 4-фторфенилаланина показали, что он не превращается в тирозин [68], однако, в более поздней работе авторы обнаружили, что образование тирозина из 4-фторфенилаланина происходит в 6 раз медленнее, чем из фенилаланина [69]. Это объясняется более высоким значением энергии связи C—F (116 ккал/моль) по сравнению со связью C—H (99 ккал/моль).

4-Фторфенилаланин является конкурентным антагонистом фенилаланина [70], а также проявляет fungicidные свойства по отношению к ряду возбудителей грибковых заболеваний, поражающих огурцы и картофель [71].

Исследование физиологического действия 3-фтортироцина на мышей показало, что эта аминокислота, включаясь в нормальный метаболизм тирозина, превращается в монофторуксусную кислоту, которая, блокируя цикл Кребса, вызывает судороги и смерть животных [72].

Испытание ряда фторированных производных фенилаланина и тирозина показало, что эти соединения ингибируют рост бактерий *Neurospora crassa*. Наиболее эффективным ингибитором оказался 3-фтортироцин [73]. 2-Фтортироцин также является ингибитором роста *E. coli*, *Streptococcus faecalis* и др. [74]. В работах [75–78] показано, что 4-фторфенилаланин ингибирует развитие злокачественных опухолей.

Исследования субстратной специфичности моноаминооксидазы (МАО В) — ферmenta, играющего большую роль в процессах образования чейротрансмиттеров, происходящих в центральной нервной системе (ЦНС) — показали, что эффективным необратимым ингибитором МАО В является  $\beta$ -фторметилен-мета-тироцин (VIII) в присутствии ферmenta де-

карбоксилазы ароматических аминокислот [79–81].  $\beta$ -Полифторметилзамещенные фенилаланин и тирозин (VI), сходные по структуре с аминокислотой (VIII), также оказывают влияние на ЦНС, проявляя седативные свойства [5].

При исследовании влияния введения атомов фтора и трифторметильной группы в различные положения ароматического ядра фенилаланина и тирозина на опиоидную активность энкефалина было обнаружено, что замена фенилаланина на 4-фторфенилаланин приводит к значительному повышению активности энкефалина, тогда как введение в пара-положение фенилаланина трифторметильной группы, а также замена тирозина на 4-фторфенилаланин, ослабляет его действие [82].

Декапептид ( $P\text{-Glu}\text{-}D\text{-}n\text{-F-Phe}\text{-Trp}\text{-Ser}\text{-Tyr}\text{-}D\text{-Ala}\text{-Leu}\text{-Arg}\text{-Pro}\text{-Gly}\text{-NH}_2$ ), содержащий (*R*)-4-фторфенилаланин в положении 2 проявляет антиовуляторное действие на млекопитающих [83]. (*S*)-4-фторфенилаланин входит в состав трипептида, обладающего анальгезирующим действием [84]. Пептиды, содержащие ФСААК, в частности фторфенилаланин, проявляют противоопухолевую активность [85], а также входят в состав лекарственных препаратов [86].

Широко изучался механизм действия брадикинина и оксиотоцина на организм животных, и для исследования связи структура–активность было синтезировано большое число их аналогов. В частности использовалась замена фенилаланина, входящего в их состав на 4-фторфенилаланин (в оксиотоне) [87] и 3-трифторметилфенилаланин (в брадикинине) [88].

Фторфенилаланин и фтортирозин, включаясь в процессы метаболизма, могут встраиваться в белки [89, 90]. При введении 4-фторфенилаланина кроликам было обнаружено, что эта аминокислота встраивается в белки мышц, печени, крови, заменяя собой фенилаланин. Включаясь в ферменты 4-фторфенилаланин может как изменять их активность, так и не влиять на нее, в зависимости от количества встроенного 4-фторфенилаланина [91].

Ароматические аминокислоты, содержащие изотоп  $^{18}\text{F}$ , используются для изучения метаболизма фтораминокислот и энзиматических реакций [92]. С помощью метки изотопом  $^{18}\text{F}$  исследовали распределение 4-фторфенилаланина– $^{18}\text{F}$  в организме свиньи и обнаружили, что наибольшее его количество накапливается в поджелудочной железе [93]. При изучении возможности клинического использования 4-фторфенилаланина– $^{18}\text{F}$  показано, что это соединение может быть использовано при сканировании поджелудочной железы [94, 95].

Изучение метаболизма (*S*)-6-[ $^{18}\text{F}$ ]-3,4-диоксифенилаланина показало, что это соединение подвергается превращениям быстрее, чем диоксифенилаланин, меченный изотопом  $^{14}\text{C}$ , что позволяет судить о путях метabolизма этой аминокислоты [96].

Спектроскопия ЯМР  $^{19}\text{F}$  находит все более широкое применение в биологических исследованиях [97]. Этим методом исследовали бактериородонсин, содержащий 3-фтортирозин [98], механизм реакции переаминации с участием 4-фторфенилаланина и пиридоксальфосфатзависимыми ферментами [99], ферментативный гидролиз 3-фтортирозинфосфата [100].

\* \* \*

Таким образом, на основе анализа опубликованных данных можно сделать вывод, что наиболее многообещающими направлениями в использовании ФСААК являются: целенаправленное модификация физиологически активных пептидов, изучение строения и механизмов превращений сложных биомолекул с помощью спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ , создание

новых эффективных регуляторов биосистем. Поэтому разработка новых методов синтеза разнообразных ФСААК, особенно в оптически активной форме, является актуальной и перспективной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейганд Ф., Отмайер В. // Успехи химии. 1970. Т. 39. № 5. С. 622.
2. Кухарь В. П., Якупольский Ю. Л., Солошонок В. А. // Там же. 1990. Т. 59. № 1. С. 149.
3. Прудченко А. Т. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1970. № 14. Вып. 6. С. 95.
4. Колычева М. Т., Якупольский Ю. Л., Герус И. И. и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 6. С. 1306.
5. Колычева М. Т., Якупольский Ю. Л., Зайцев Л. М. и др. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. № 2. С. 159.
6. McDonald I., Lacoste M., Bey Ph. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 3354.
7. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // Repts. Goot Ind. Res. Inst. Nagoya. 1977. V. 26. № 8. P. 297 // РЖХим. 1978. 13Ж387.
8. Maki Y. Пат. 55-46385. Япония // РЖХим. 1984. 13Б304П.
9. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // J. Synth. Org. Chem. Japan. 1977. V. 35. № 5. P. 421 // РЖХим. 1978. 3126.
10. Bennet E. L., Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. № 4. P. 1806.
11. Pascal R. A., Chen Y.-O. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 3. P. 408.
12. Kaiser C., Burger A. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. № 16. P. 4365.
13. Bergmann E. D. // Ibid. 1952. V. 74. № 19. P. 4947.
14. Grierson J. R., Adam M. J. // J. Labelled Compd. Radiopharm. 1986. V. 23. № 9. P. 1019.
15. Башкир Е. Ф. // Методы получ. хим. реактив. преп. 1971. № 23. С. 146.
16. Kraft K. // Chem. Ber. 1951. B. 84. № 2. S. 150.
17. Okuda T., Tatsumi S. // J. Biochem. 1957. V. 44. P. 631.
18. Goulding R. W., Palmer A. J., Thakur M. L. // Radioisotopy. 1971. V. 12. № 6. P. 1045.
19. Firnau G., Nahmias C., Garnett S. // J. Med. Chem. 1973. V. 16. № 4. P. 416.
20. Goulding R. W., Gunasekera S. W. // Int. J. Radiat. and Isotop. 1975. V. 26. № 9. P. 561.
21. Kendrick D. A., Kolb M. // J. Fluorine Chem. 1989. V. 45. № 2. P. 265.
22. Edmonds E. J., Volkmann C. M., Beerstecher E. // Chem. Zentr. 1957. P. 5316.
23. Ch'eng-Yeh Yuan, Ch'un-hien Chang, I-Fang Yeh. // Yao Hsueh Hsieh Pao. 1959. V. 7. P. 237; C. 1960. V. 54. 12097d.
24. Мамаев В. П. // Журн. общ. химии. 1957. Т. 27. № 5. С. 1290.
25. Колычева М. Т., Герус И. И., Кухарь В. П. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 11. С. 2367.
26. Колычева М. Т., Герус И. И., Якупольский Ю. Л., Кухарь В. П. // Там же. 1991. Т. 27. № 1. С. 117.
27. Кауров О. А., Смирнова М. Л. // Химия природ. соединений. 1977. № 3. С. 392.
28. Ravichandran K., Rogers L. B. // J. Chromatogr. 1987. V. 402. P. 49.
29. Armstrong D. W., Yang X., Han S. M., Menges R. A. // Anal. Chem. 1987. № 21. P. 2591.
30. Niemann C., Rapport M. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 1671.
31. Bennet E. L., Niemann C. // Ibid. 1950. V. 72. № 4. P. 1800.
32. Fauchere J. L., Schwyzei R. // Helv. chim. acta. 1971. V. 54. № 7. P. 2078.
33. Tong J. H. et al. // Can. J. Biochem. 1971. V. 49. № 8. P. 877.
34. Nestor J. J. et al. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 7. P. 795.
35. Bosshard H. R., Berger A. // Helv. chim. acta. 1973. V. 56. № 6. P. 1838.
36. Porter J., Dykert J., Rivier J. // Int. J. Peptide Protein Res. 1987. V. 30. № 1. P. 13.
37. Miyazawa T., Iwanaga H., Ueji S. et al. // Chem. Lett. 1989. № 12. P. 2219.
38. Lebi M. et al. Пат. 2284316. Чехословакия // РЖХим. 1986. 18012П.
39. Csuik R., Glanzer B. I. // J. Fluorine Chem. 1988. V. 39. № 1. P. 99.
40. Nagasawa T. et al. // Europ. J. Biochem. 1981. V. 117. № 1. P. 33.
41. Walker T. E. et al. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 8. P. 1175.
42. Tanaka H., Uchida K., Yamabe M. // J. Fluorine Chem. 1987. V. 35. № 1. P. 253.
43. Годунова Л. Ф., Карпейская Е. И., Левитина Е. С. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 6. С. 1359.
44. Годунова Л. Ф. и др. // Там же. 1989. № 2. С. 404.
45. McIntosh J. M. et al. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. № 9. P. 1947.
46. Fitzi R., Seebach D. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 17. P. 5277.
47. Seebach D. et al. // Lieb. Ann. Chem. 1989. № 12. P. 1215.
48. Seebach D., Naef R. Пат. 334855. Германия // РЖХим. 1986. 9029П.
49. Солошонок В. А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 7. С. 1630.
50. Солошонок В. А., Кухарь В. П., Галушко С. В. и др. // Там же. 1991. В печати.

51. Hebel D., Lerman O., Rosen Sh. // Bull. Soc. chim. France. 1986. № 6. P. 861.  
 52. Murakami M., Takahashi K., Kondo Y. et al. // J. Labelled Compd. and Radiopharm. 1988. V. 25. № 7. P. 773.  
 53. Chiracal R. et al. // J. Fluorine Chem. 1987. V. 37. № 2. P. 267.  
 54. Coenen H. H. et al. // Nuclearmedizin. Suppl. 1986. V. 22. P. 600.  
 55. Kirk K. L. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 10. P. 2015.  
 56. Luxen A., Barrio J. R. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 13. P. 1501.  
 57. Firnau G. et al. // Can. J. Chem. 1980. V. 58. № 14. P. 1449.  
 58. Колычева М. Т., Герус И. И., Якупольский Ю. Л. и др. // Журн. орган. химии. 1991. В печати.  
 59. Колычева М. Т. и др. // Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по химии фторорганических соединений. Новосибирск, 1990. С. 246.  
 60. Walton D. C. // Plant Physiol. 1968. V. 43. № 7. P. 1120.  
 61. Knorre D. G., Lavrik O. L., Prudchenko A. T., Shumilov V. M. // FEBS Lett. 1971. V. 14. № 3. P. 146.  
 62. Relimpio A., Slebe J. C., Martinez-Carrion M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975. V. 63. № 3. P. 625.  
 63. Zurawski G., Broun K. D. // Biochim. Biophys. Acta. 1975. V. 377. № 2. P. 473.  
 64. Huber R. E., Edwards L. A., Carne T. J. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 3. P. 1381.  
 65. Фалеев Н. Г., Рувинов С. Б., Бахмутов В. И. и др. // Молекуляр. биология. 1987. Т. 21. № 6. С. 1636.  
 66. Zeller E. A. et al. // Helv. chim. acta. 1974. V. 57. № 8. P. 2406.  
 67. Groutas W. C., Brubaker M. J., Zandler M. E. et al. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 7. P. 1302.  
 68. Bergmann E. D., Sicher S., Volcani B. F. // Biochem. J. 1953. V. 54. P. 1.  
 69. Kaufman S. // Biochim. Biophys. Acta. 1961. V. 51. № 3. P. 619.  
 70. Jacquez J. A., Mottram F. // Cancer Res. 1953. V. 13. P. 605.  
 71. van Andel O. M. // Nature. 1962. V. 194. P. 790.  
 72. Weissman A., Koe B. K. // J. Pharmacol. Exp. Therapy. 1967. V. 155. № 1. P. 135.  
 73. Mitchell H. K., Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1947. V. 69. P. 1232.  
 74. McCord T. J. et al. // J. Med. Chem. 1975. V. 18. № 1. P. 26.  
 75. Ryan W. L., Elliot J. A. // Arch. Biochem. Biophys. 1968. V. 125. № 3. P. 797.  
 76. Wheatley D. N., Henderson J. Y. // Exp. Cell. Res. 1974. V. 89. № 2. P. 431.  
 77. Wheatley D. N., Henderson J. Y. // Ibid. 1975. V. 92. № 1. P. 211.  
 78. Otani T. T., Briley M. R. // J. Pharm. Sci. 1985. V. 74. № 1. P. 40.  
 79. Palfreyman M. G., Mir A. K., Kubina M. et al. // Europ. J. Pharmacol. 1986. V. 130. № 1–2. P. 73.  
 80. Kiuchi Y., Ushida E., Yamada F. et al. // Asia Pac. J. Pharmacol. 1987. V. 2. № 3. P. 287; Chem. A. 1988. V. 108, 10633c.  
 81. Sleight A. J. et al. // Eur. J. Pharmacol. 1988. V. 154. № 3. P. 255.  
 82. Maeda M., Kawasaki K., Watanabe I., Kaneto H. // Chem. Pharmacol. Bull. Japan. 1989. V. 37. № 3. P. 826.  
 83. Yardley J. P. Пат. 3928308. США // РЖХим. 1976. 19015П.  
 84. Gesellchen P. D., Shuman R. T. Пат. 4265808. США // РЖХим. 1982. 19016П.  
 85. De Barbieri A., Bekesi J. A., Proter S. P. Пат. 4508740. США // РЖХим. 1986. 14028П.  
 86. Breipohl G., Knolle J., Wegmann H., Ruppert D. Пат. 3601248. Германия // C. A. 1988. V. 108, 38432d.  
 87. Jost K., Eudinger J., Sorm F. // Collect. Czechosl. Chem. Commun. 1961. V. 26. № 10. P. 2496.  
 88. Nicolaides E. D., Lipnik M. // J. Med. Chem. 1966. V. 9. P. 958.  
 89. Sunkara P. S., Chakraborty B. M., Wright D. A., Rao P. N. // Europ. J. Cell. Biol. 1981. V. 23. № 2. P. 312.  
 90. Ghosh R., Bachofen R., Hauser H. // FEBS Lett. 1985. V. 188. № 1. P. 107.  
 91. Westhead E. W., Bayer D. D. // Biochim. Biophys. Acta. 1961. V. 54. P. 145.  
 92. Ido T., Fukushi K., Irie T. // Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry/Eds R. Filler, Y. Kobayashi. Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier Biomedical Press, 1982. P. 143.  
 93. Lin S. S. et al. // J. Nuclear Med. 1971. V. 12. № 6. P. 280.  
 94. Goulding R. W., Palmer A. J. // Int. J. Appl. Radiat. Isotop. 1972. V. 23. № 3. P. 133.  
 95. Cottrall M. F. et al. // Brit. J. Radiol. 1973. V. 46. № 544. P. 277.  
 96. Firnau G., Sood S., Chiracal R. et al. // J. Neurochem. 1987. V. 48. № 4. P. 1077.  
 97. Gerig J. T. // Biomedicinal Aspects of Fluorine Chemistry/Eds B. Filler, Y. Kobayashi. Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier Biomedical Press, 1982. P. 161.  
 98. Кудряшов А. Б., Овечкина В. В., Арсеньев А. С., Цеглин В. И. // Тез. докл. VI Всесоюз. симпозиума по химии белков и пептидов. Рига, 1983. С. 151.  
 99. Dahbi A., Hammam S., Beguin C. // J. Fluorine Chem. 1985. V. 29. № 1–2. P. 185.  
 100. Martin B. L., Graves D. L. // Anal. Biochem. 1988. V. 170. № 1. P. 152.

Институт биоорганической химии и нефтехимии АН УССР, Киев