

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Центр медицинской химии

(наименование)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Медицинская и фармацевтическая химия

(направленность (профиль)/специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Получение новых фторсодержащих имидазолов по реакции Ван
Лейзена

Студент

К.И. Фарамазян

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.С. Бунев

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Аннотация

Выпускная квалификационная работа состоит из 53 страниц, содержит 36 схем химических реакций, 7 рисунков и 68 зарубежных литературных источников.

Целью данной работы является развитие нового синтетического подхода к получению низкомолекулярных фторсодержащих имидазолов на основе вовлечения фторалкилимидоилбензотриазолидов в реакцию Ван Лейзена.

Объектом исследования в представленной работе являются производные 5-трифторметилимидазола, содержащие в 1-ом положении различные заместители.

В работе синтезирован ряд соединений, структуры которых подтверждены посредством ИК- и ЯМР-спектроскопии. Полученные имидазолы могут рассматриваться как вещества, обладающие широким спектром биологической активности.

Abstract

This graduation work is devoted to the preparation of new fluorine-containing imidazoles by the Van Leusen reaction.

The graduation project consists of an introduction, an explanatory note on 53 pages, including 7 figures, 36 schemes and the list of 68 references.

The aim of the work is to give some information about preparation of new imidazoles containing a trifluoromethyl group in the fifth position by the Van Leusen reaction.

The subject of the graduation project is the development of a new approach to the production of low-molecular-weight fluorine-containing imidazoles by using benzotriazolides in the Van Leusen reaction.

The first part of the project provides detailed information on the biological activity of imidazole derivatives, their structural features and general methods of preparation, including synthesis by the Van Leusen reaction.

The second part of the project includes a description of a new approach to the synthesis of various 5-trifluoromethylimidazoles, indicating the data of NMR spectroscopy on three nuclei: ^1H , ^{13}C and ^{19}F .

The third part of the project is related to the description of general methods for the synthesis of trifluoroacetimidoyl chlorides, benzotriazolides and imidazoles. We also present the results of the experiment, such as the yield of the products, and the physicochemical properties of the obtained compounds.

It can be concluded that the presence of fluorine in imidazole significantly increases the biological activity of compounds based on it.

Содержание

Принятые сокращения	5
Введение.....	6
1 Литературный обзор	7
1.1 Перспективы использования производных имидазола в медицинской химии	7
1.2 Фторированные имидазолы и бензимидазолы.....	10
1.3 Общие подходы к синтезу фторсодержащих имидазолов и связанных с ними аналогов.....	11
1.3.1 Синтез 2-трифторметилимидазолов и бензимидазолов.....	11
1.3.2 Синтез 2-фторарилимидазолов и бензимидазолов.....	14
1.3.3 Синтез 4- и 5-трифторметилимидазолов	16
1.3.4 Синтез 4- и 5-фторарилимидазолов	18
1.3.5 Синтез <i>N</i> -фторарилимидазолов	19
1.4 Синтез фторсодержащих имидазолов по реакции Ван Лейзена	21
1.4.1 Синтез моно- и дизамещенных имидазолов	25
1.4.2 Синтез тризамещенных имидазолов и ряда конденсированных систем.....	30
2 Результаты и их обсуждение.....	34
2.1 Синтез 5-трифторметилимидазолов.....	35
3 Экспериментальная часть.....	39
3.1 Реагенты и оборудование	39
3.2 Синтез исходных соединений.....	39
3.3 Синтез целевых соединений	41
Заключение	48
Список используемой литературы	49

Принятые сокращения

DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан;
DBU	1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен;
DCM	дихлорметан;
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон;
DMF	диметилформаид;
DMSO	диметилсульфоксид;
EGFR	рецепторы эпидермального фактора роста;
FDA	управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов;
IC ₅₀	50% концентрация ингибирования;
<i>in situ</i>	в реакционной смеси;
KHMDS	гексаметилдисилазид калия;
MCF-7	линия клеток аденокарциномы молочной железы человека;
MW	микроволновое облучение;
PIDA	диацетат фенилйодония;
PPA	полифосфорная кислота;
TFAA	ангидрид трифторуксусной кислоты;
THF	тетрагидрофуран;
TOSMIC	тозилметилизоцианид;
VEGFR	рецепторы фактора роста эндотелия сосудов;
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота;
ЯМР	ядерный магнитный резонанс.

Введение

Развитие медицинской химии связано с непрерывным поиском и созданием новых, более эффективных и безопасных лекарственных средств. В современной фармацевтической промышленности наибольшее распространение получили препараты, имеющие в своем составе азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклы. Среди них особенно выделяют имидазолы и их бензоконденсированные аналоги в силу своих уникальных химических и фармакологических свойств.

Гетеросистема имидазола присутствует в ряде природных продуктов, фармацевтических препаратов и агрохимикатов. Имидазольный фрагмент лежит в основе гистидина – незаменимой аминокислоты, играющей важную роль во многих физиологических процессах. Родственный гистидину гормон гистамин служит основным фактором во многих аллергических реакциях. В частности, такие антигистаминные препараты, как Фексофенадин, Лоратадин, Цетиризин и другие являются популярными лекарственными средствами от аллергии [1].

Наличие фтора в имидазольном кольце значительно увеличивает биологическую активность соединений на его основе. Эта тема хорошо раскрывается в последних научных исследованиях [2], [3]. Несмотря на такую перспективу, количество препаратов, содержащих фторированные имидазолы и бензимидазолы, относительно невелико, что частично связано с трудностями в быстром получении большого количества таких структур [4]. Поэтому всё чаще возникает необходимость к простому и селективному синтезу данных веществ. Так, в последние годы реакцию Ван Лейзена с использованием тозилметилизоцианида (TOSMIC) рассматривают в качестве подходящей стратегии для синтеза не только лекарственных средств, но и практических значимых соединений на основе имидазола [5].

В представленной работе предложен новый подход к получению 1,4,5-тризамещенных имидазолов на основе реакции Ван Лейзена.

1 Литературный обзор

1.1 Перспективы использования производных имидазола в медицинской химии

Производные имидазола занимают важное место в медицинской химии и играют главную роль в лечении множества заболеваний, поскольку являются составной частью некоторых весьма значимых биологически активных молекул и лекарственных веществ [6]-[9]. Прежде всего, это объясняется уникальной структурной особенностью имидазольного кольца. Наличие двух гетероатомов азота как пиррольного, так и пиридинового типа, определяет амфотерные свойства имидазола, что позволяет соединениям на его основе легко связываться с различными мишенями посредством водородных связей, а также гидрофобных взаимодействий. В связи с чем, его производные могут сочетать в себе несколько видов фармакологической активности: антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую, противотуберкулезную, аллергическую, ингибирующую и др [5], [10]-[12].

В последние годы интерес к данной гетеросистеме продолжает расти, чему свидетельствует большое количество научных публикаций, описывающих синтез новых производных имидазола и результаты исследований их фармакологической активности (рисунок 1). Многие соединения на основе имидазола разрабатываются и синтезируются в качестве мощных ингибиторов BRaf, VEGFR и EGFR киназ [13]-[15]. В ряде работ описываются противоопухолевые свойства имидазолов и бензимидазолов [16], [17]. Так, например, показано, что производное хинолин-4-амина **1**, содержащее бензимидазольный фрагмент, проявляет сильную противораковую активность против клеточной линии MCF-7, в 9 раз превышающую активность Сунитиниба, взятого в качестве положительного контроля ($IC_{50} = 10.3$ нМ). В одной из последних работ, опубликованных в 2020 году [17], был проведен крупный антипролиферативный анализ

соединений на основе 1,2,3-тризамещенного имидазола, среди которых три структуры **2-4** оказались наиболее перспективными в отношении MCF-7, демонстрирующие превосходную активность по сравнению с Эрлотинибом.

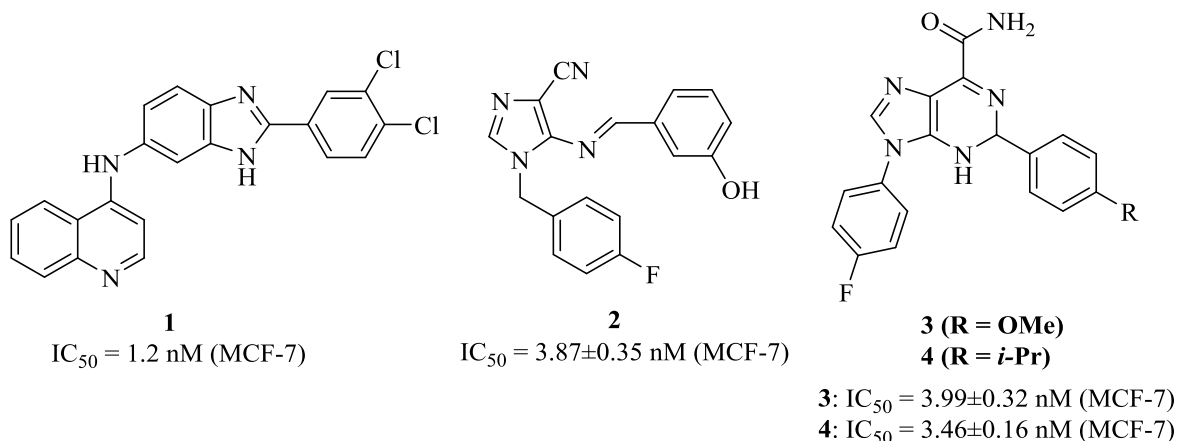


Рисунок 1 – Структуры и активности соединений на основе имидазола и бензимидазола

В работах [18]-[20] показано, что производные бензимидазол-4-карбоксоамида **5-10** способны ингибировать ядерный белок PARP1, принимающего участие в репарации одно- или двунитевых разрывов ДНК, регуляции транскрипции, контроле клеточного цикла, гибели клеток, поддержании целостности генома и других процессах (рисунок 2). Целевые структуры показывают ингибирующую активность с IC₅₀ в диапазоне значений от 2.4 до 4.6 нМ.

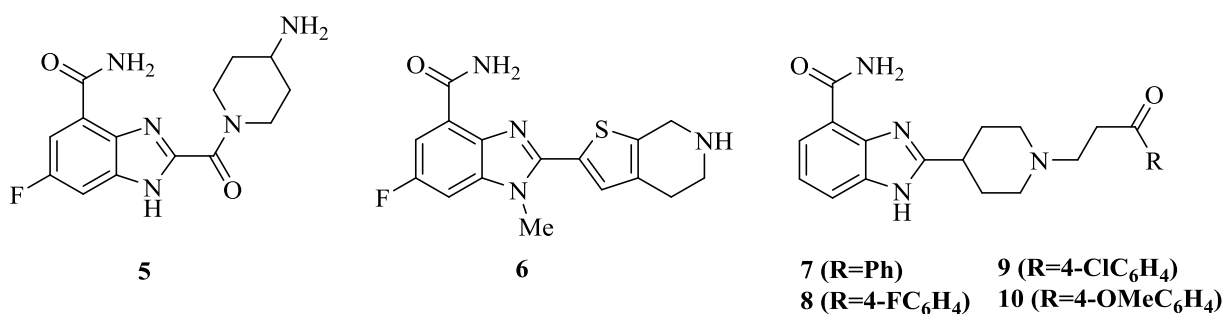


Рисунок 2 – Структуры соединений на основе бензимидазол-4-карбоксоамида

Производные данной гетеросистемы также проявляют и другие виды фармакологической активности: производное **11** обладает снотворным, **12** - антигипертензивным, **13** - противоязвенным, **14** – аллергическим действиями (рисунок 3) [1].

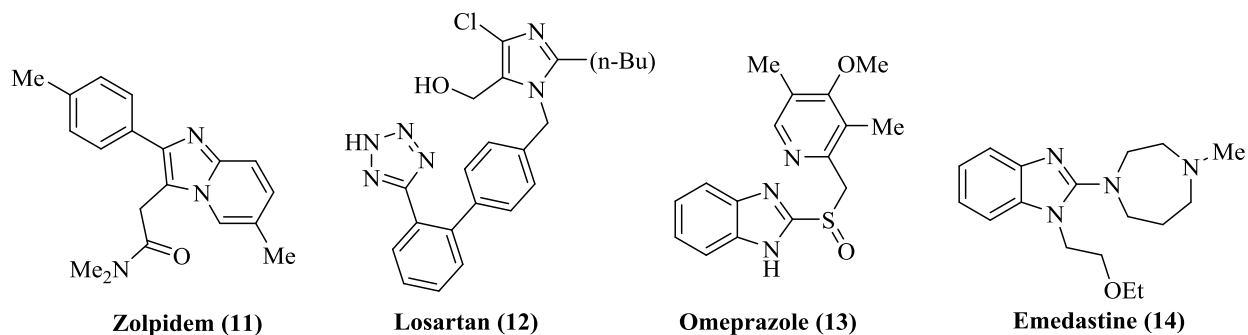


Рисунок 3 – Представители имидазол/бензимидазолсодержащих лекарственных средств

Некоторые производные тризамещенного имидазола находят широкое применение в лечении болезни Альцгеймера (соединение **15**) [21], сахарного диабета (соединение **16**) [22] и малярии (соединение **17**) [23] (рисунок 4).

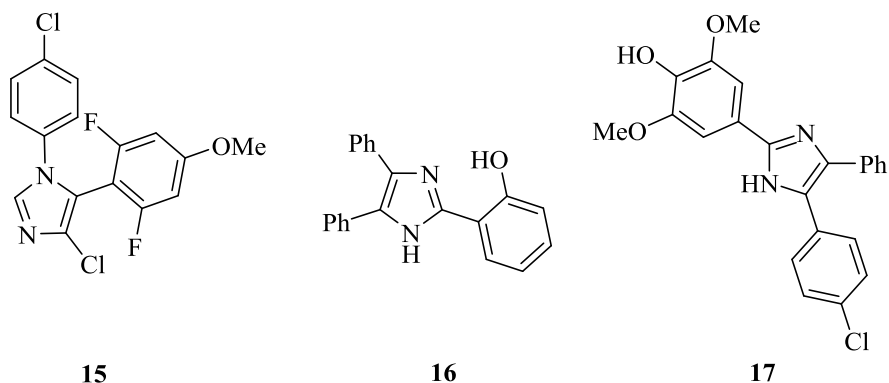


Рисунок 4 – Биологически активные соединения на основе 2,4,5-тризамещенного имидазола

Таким образом, можно сделать вывод, что производные имидазола являются перспективными соединениями, на основе которых могут создаваться новые лекарственные средства.

1.2 Фторированные имидазолы и бензимидазолы

Фторсодержащие гетеросистемы открыли множество новых возможностей в области медицинской и биоорганической химии и стали интересным объектом исследования с точки зрения теории и практики. Это связано с тем, что атом фтор придает органическим веществам уникальные свойства. В частности, введение трифторметильных заместителей в целевые молекулы меняет такие параметры молекул, как липофильность, растворимость, связывание с рецепторами, метаболизм и кислотно-основные характеристики [24]. В дальнейшем такая особенность позволила создать целый ряд фторсодержащих лекарственных препаратов с высоким противоопухолевым эффектом и различными механизмами действия [25]-[27]. В последние годы большой интерес представляют фторированные α -аминокислоты, нуклеозиды и стероиды, поскольку находят свое применение в качестве ингибиторов ферментов, а также в медицинских целях, включая контроль артериального давления, аллергии и роста опухолей [28]-[30].

Кроме уникальных свойств, которыми фтор наделяет лекарственные соединения, основное внимание уделяется включению атома фтора с целью получения эффективных растворителей, ионных жидкостей, лигандов и различных материалов [31]. Так, например, лиганды на основе имидазола в настоящее время активно используются в качестве катализаторов во многих органических реакциях [32]-[34]. Ионные жидкости на основе фторалкил-дериватизированного имидазолия приобретают все большее значение в области материаловедения [1].

На сегодняшний день химия фтора – это хорошо развивающаяся отрасль современной науки, которая принесла огромную пользу в различных областях исследований, начиная с химии материалов и заканчивая медициной. Несмотря на то, что синтез фторированных соединений хорошо изучен, разработка более эффективного и безопасного подхода к получению таких структур считается важной и по-прежнему остается актуальной темой.

1.3 Общие подходы к синтезу фторсодержащих имидазолов и связанных с ними аналогов

Наиболее эффективные и экономичные методы синтеза фторированных имидазолов и их бензоконденсированных систем основаны на реакциях трифторметилирования, многокомпонентной конденсации двух или более веществ и внутримолекулярной гетероциклизации с участием различных окисляющих агентов, растворителей и катализаторов на основе переходных металлов.

1.3.1 Синтез 2-трифторметилимидазолов и бензимидазолов

В 2010 году Флинн описал простой и удобный подход к получению различных бензил-5-арил-2-(трифторметил)имидазол-4-карбоновых кислот [35]. Синтез целевых структур приведен на схеме 1. При обработке арилглицина **18a-j** 2 эквивалентами TFAA первоначально образуется оксазолин **19a-j**, который в присутствии сильного диполярфила, полученного *in situ* из трибутилфосфина PBu_3 и бензилцианоформиата BnCO_2CN , легко вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, давая желаемые продукты **20a-j** с выходом 60-72%.

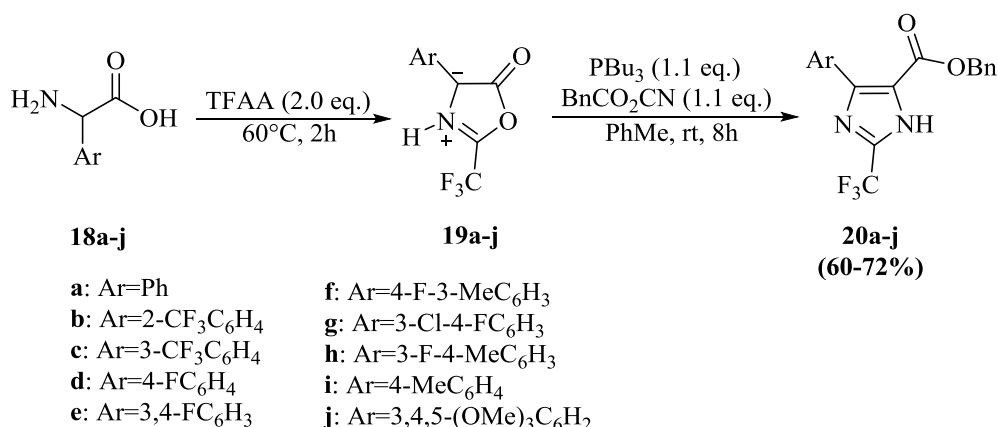


Схема 1 – Синтез имидазол-4-карбоновых кислот

Практический интерес вызывает катализируемая медью реакция трифторметилирования с использованием трифлата *S*-(трифторметил)дифенилйодония $[\text{Ph}_2\text{S}^+\text{CF}_3][\text{OTf}]^-$ [36]. Приведенный способ дает возможность из *N*-фенил-2-йодимидазола **21** и его конденсированного аналога **23** получить 2-трифторметилсодержащие производные **22** и **24** с хорошими выходами (схема 2).

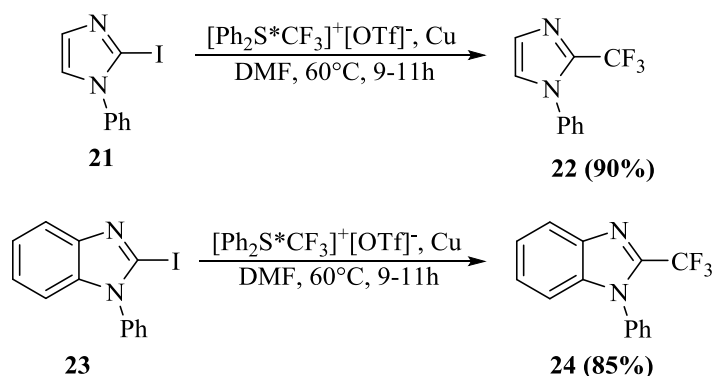


Схема 2 – Синтез *N*-фенил-2-трифторметилимидазола **22** и его аналога **24**

С целью получения лекарственных веществ на основе имидазо[4,5-*d*]пиримидина **1i** и его коллеги предложили метод радикального трифторметилирования [37]. Синтез целевого продукта **26** приведен на схеме 3. В качестве окислителя выступает *трет*-бутилгидропероксид *t*-BuO₂H, а подходящим реагентом для введения CF₃-группы в ароматическое кольцо **25** служит трифторметансульфинат натрия NaSO₂CF₃. Реакцию проводят в системе DCM-H₂O при комнатной температуре в течение 40 часов.

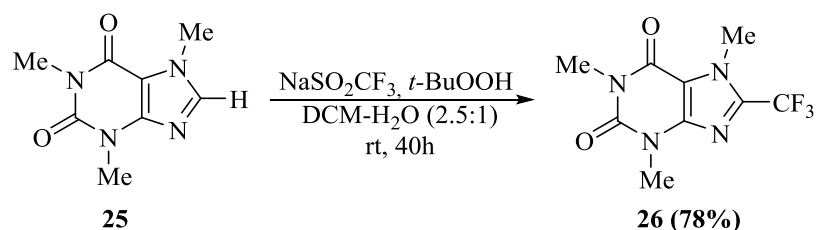


Схема 3 – Синтез фторированного имидазо[4,5-*d*]пиримидина **26**

Эффективный синтез производных 2-трифторметилбензимидазола заключается во внутримолекулярной циклизации соответствующих амидинов (схема 4) [38]. Исходный 2-трифторметил-*N*-фенилацетамидин **28** получают из имидоилхлорида **27** и аммиака. При дальнейшей обработке компонента **28** 1.2 эквивалентами PIDA в ацетоне при 60°C в течение часа образуются целевые продукты **29a-b** с выходами 83% и 97% соответственно.

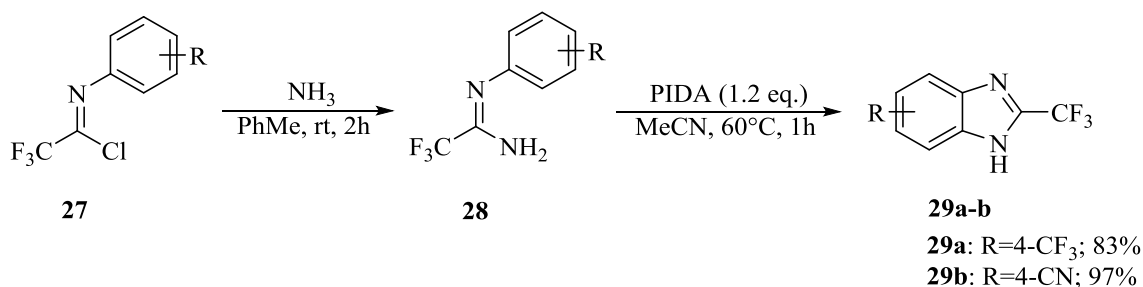


Схема 4 – Синтез 2-трифторметилбензимидазолов

Реакция фторированных пропаргиламидинов **30a-h** с арил-йодидами **31a-h**, катализируемая комплексом палладия Pd (II), дает различные 5-бензил-2-трифторметилимидазолы **32a-h** с выходами от умеренных до хороших (схема 5) [39]. Данная реакция совместима с широким набором функциональных групп. Примечательно, что выходы продуктов практически не зависят ни от стерических и электронных эффектов пропаргиламидинов, ни от природы заместителей в самих арил-йодидах.

В статье [40] предложен весьма интересный подход к получению *N*-фенил-2-трифторметилимидазола. Под действием 1.5 эквивалентов фенола фторированный пропаргиламидин **33** превращается в имидазол-5-карбальдегид **34**. При дальнейшей обработке *tert*-бутоксидом калия *t*-BuOK **34** подвергается декарбонилированию с образованием желаемого имидазола **35** с выходом 84% (схема 6).

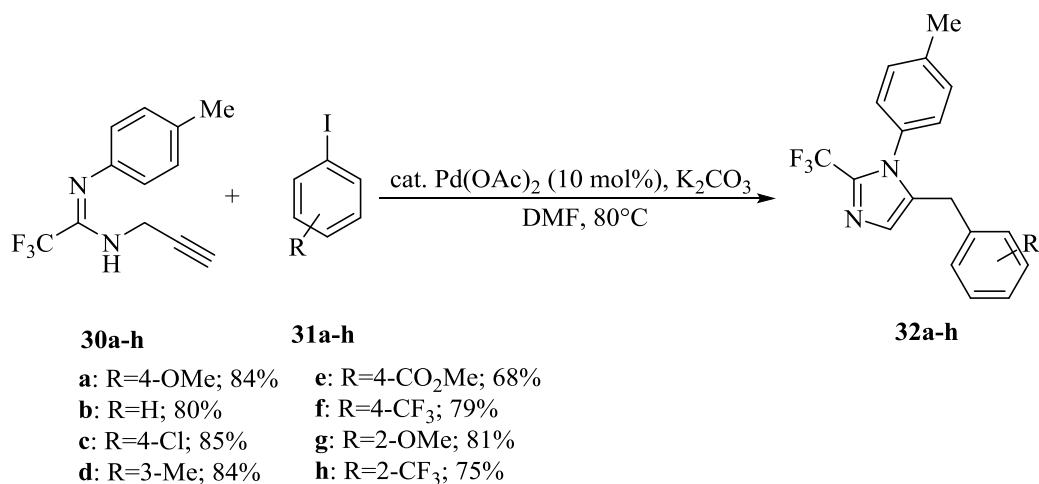


Схема 5 – Синтез 5-бензил-2-трифторметилимидазолов

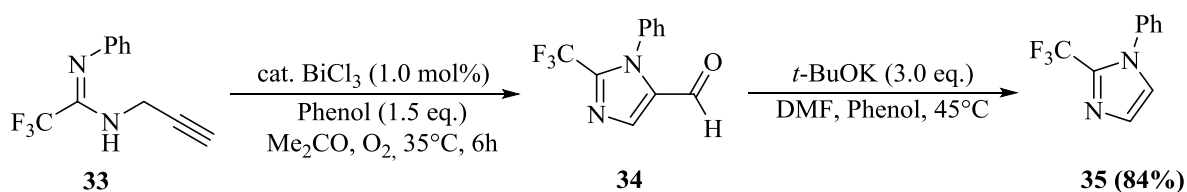


Схема 6 – Синтез *N*-фенил-2-трифторметилимидазола **35**

1.3.2 Синтез 2-фторарилимидазолов и бензимидазолов

Классический подход к сборке 2,4,5-тризамещенных имидазолов, содержащих во 2-ом положении фторарильную группу, осуществляется посредством конденсации различных α -дикетонных с альдегидами и ацетатом аммония в присутствии металлических катализаторов. На схеме 7 в качестве примера приведен экологически чистый и быстрый способ получения 2,4,5-тризамещенного имидазола **38** из дифенилдикетона **36**, 4-фторбензальдегида **37** и ацетата аммония с использованием нанокompозита cellulose/ γ -Fe₂O₃/Ag как катализатора [41]. Источником азота в данном случае является аммиак, который выделяется при разложении ацетата аммония.

Примечательно, что нанокompозит на основе биополимера cellulose/ γ -Fe₂O₃/Ag используется не только как катализатор в синтезе различных органических соединений, но и как мощный антимикробный агент, что

может послужить отправной точкой для его дальнейшего исследования и широкого применения в медицинской химии.

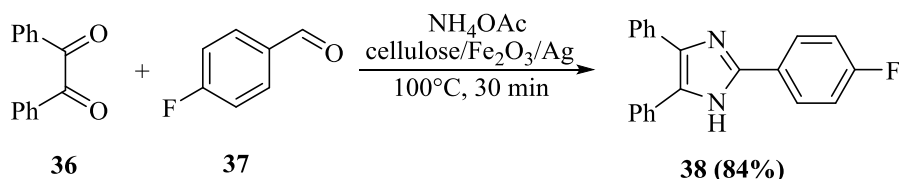


Схема 7 – Синтез 2,4,5-тризамещенного имидазола **38** с использованием нанокompозита cellulose/ γ -Fe₂O₃/Ag в качестве катализатора

Позднее Naidoo и его соавторам удалось расширить традиционный синтез имидазолов подобного типа, применив в качестве исходных реагентов нетерминальный алкин и первичный спирт [42]. Под действием окисляющей системы I₂-DMSO нетерминальный алкин **39** превращается в 1,2-дикетон **36**, а спирт **40** – в соответствующий альдегид **37**, после чего к полученной смеси добавляют ацетат аммония. Реакцию проводят в этаноле при 100°C в течение 2 часов и получают продукт с умеренным выходом (схема 8).



Схема 8 – Синтез 2,4,5-тризамещенного имидазола **38** с использованием окисляющей системы I₂-DMSO

Заслуживает внимание катализируемая никелем внутримолекулярная циклизация амидонитрила **41** с использованием 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина в качестве лиганда, приводящая к образованию различных по структуре 2,4-дизамещенных имидазолов с отличными выходами [43]. Синтез целевого продукта **42** приведен на схеме 9. Реакция протекает в

мягких условиях и проявляет хорошую устойчивость к галогенам и *N*-содержащим гетероциклическим функциональным группам.

Альтернативный подход к синтезу фторированных бензимидазолов **45a-b**, предложенный Shi и его коллегами в 2014 году [16], основан на конденсации коммерчески доступных бензойных кислот **43a-b** с 4-нитрофенил-1,2-диамином **44** с использованием PPA в качестве катализатора (схема 10). Выходы продуктов составляют 84% и 96% соответственно.

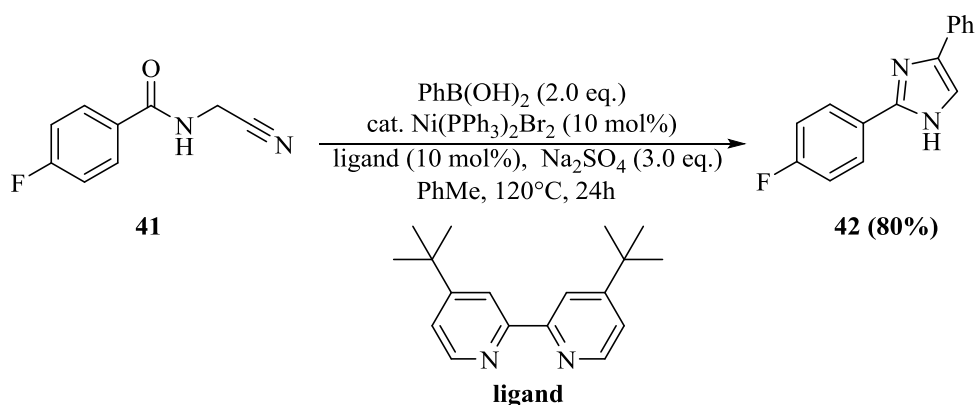


Схема 9 – Синтез 2,4-дизамещенного имидазола **42** с использованием 4,4'-ди-*т*рет-бутил-2,2'-бипиридина в качестве лиганда

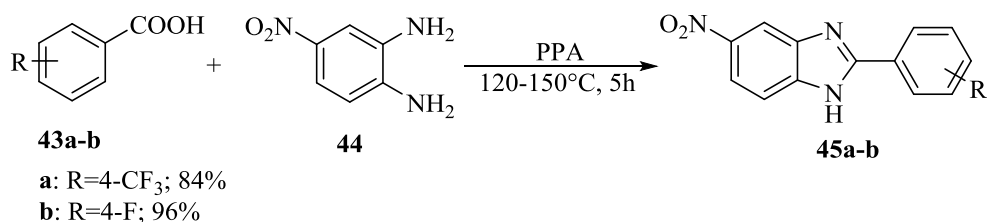


Схема 10 – Синтез фторированных 5-нитробензимидазолов с использованием PPA в качестве катализатора

1.3.3 Синтез 4- и 5-трифторметилимидазолов

Простой и эффективный синтез производных на основе 2-арил-4-трифторметилимидазола заключается в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометинового илида **46** с фторсодержащими имидами **47a-c**, катализируемое комплексом серебра (схема 11) [44]. Первоначально образуется циклоаддукт

тетрагидроимидазола **48a-c**, который под действием окисляющего агента DDQ превращается в дигидроимидазол **49a-c**. После чего при обработке последнего бромтрихлорметаном BrCCl₃ в присутствии сильного основания в растворе THF при комнатной температуре в течение 24 часов получают фторированные имидазолы **50a-c** с хорошими выходами.

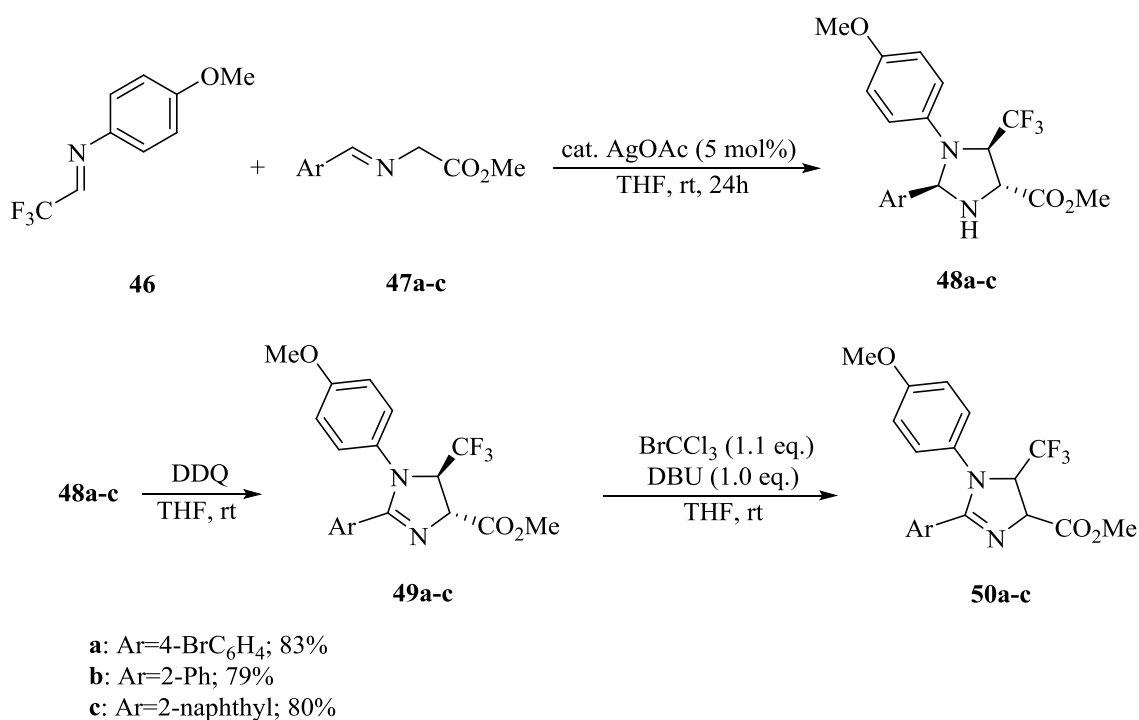


Схема 11 – Синтез производных 2-арил-4-трифторметилимидазола

Катализируемое медью трифторметилирование 5-йодимидазола **51** в присутствии комплекса $[\text{Ph}_2\text{S}^*\text{CF}_3]^+[\text{OTf}]^-$, предложенная в работе [36], также находит свое применение в синтезе 5-трифторметилимидазола **52** (схема 12).

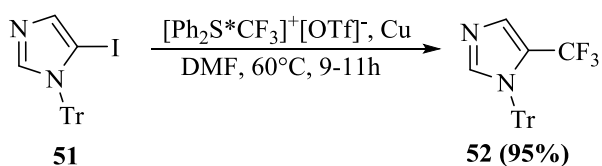


Схема 12 – Синтез *N*-тритил-5-трифторметилимидазола **52** с использованием комплекса $[\text{Ph}_2\text{S}^*\text{CF}_3]^+[\text{OTf}]^-$

1.3.4 Синтез 4- и 5-фторарилимидазолов

В 2012 году Jeong описал удобный и экологически безопасный синтез тризамещенного имидазола, содержащего в 4-ом и 5-ом положении фторарильную группу [45]. В основе предложенного им способа лежит конденсация фторированного 1,2-дикетона **53** с ароматическим альдегидом **54** и ацетатом аммония с использованием фторида индия (III) InF_3 в качестве катализатора (схема 13). Реакция протекает в отсутствие растворителей и обеспечивает быстрое получение продукта **55** с отличным выходом.

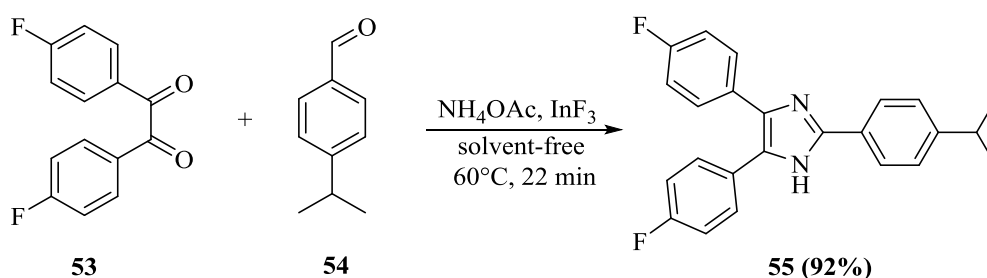


Схема 13 – Синтез 2,4,5-тризамещенного имидазола **55** с использованием InF_3 в качестве катализатора

В последние годы в качестве легкодоступных исходных реагентов в синтезе тризамещенных имидазолов успешно используются амидины. В дополнении к уже рассмотренным методам, следует отметить конденсацию фенилуксусной кислоты **56** с амидином **57** и нитрометаном, катализируемую сульфатом меди CuSO_4 , с применением 2,2'-бипиридина (bipy) в качестве лиганда (схема 14) [46]. Реакция протекает в системе растворителей $\text{DCM}-\text{CH}_3\text{NO}_2$ в атмосфере кислорода при 130°C в течение 8 часов, давая желаемый продукт **58** с умеренным выходом. Механизм реакции включает окислительное декарбоксилирование карбоновой кислоты с образованием альдегида и конденсацию последнего с амидином и нитрометаном с получением замещенного имидазола.

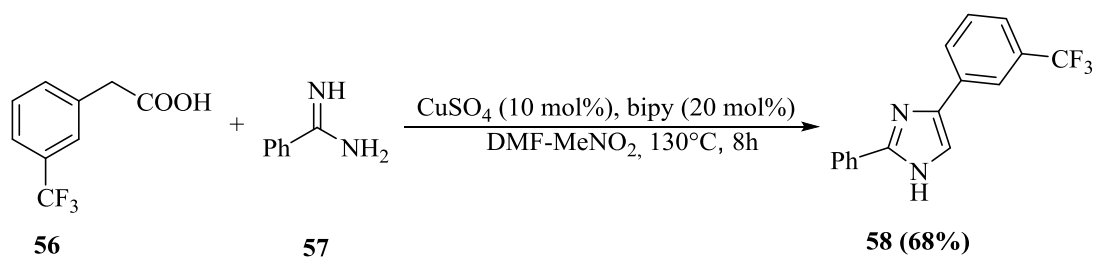


Схема 14 – Синтез 2,4-дизамещенного имидазола **58** с использованием *bipy* в качестве лиганда

Катализируемое кислотой Льюиса ZnCl_2 [3+2]-циклоприсоединение этил-бензимидаата **59** и фторсодержащего 2*H*-азирина **60** дает 2,5-дизамещенный имидазол **61** с хорошим выходом (схема 15) [47]. Механизм реакции предполагает образование катионного азиринового комплекса с ZnCl_2 , раскрытие цикла, внутримолекулярную нуклеофильную атаку атома N на карбокатион и хорошую уходящую группу – OEt, замыкание цикла и последующее удаление катализатора.

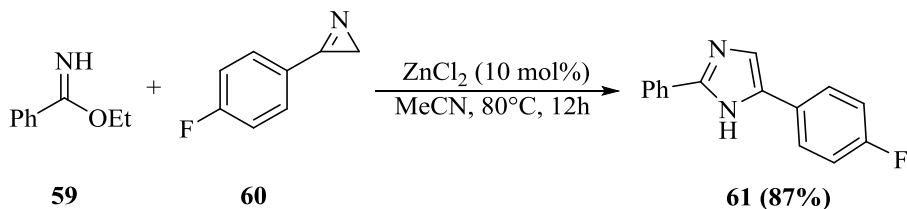


Схема 15 – Синтез 2,5-дизамещенного имидазола **61** на основе 2*H*-азирина

1.3.5 Синтез *N*-фторарилимидазолов

В статье [48] сообщается о быстром и удобном получении *N*-замещенного имидазола **64** на основе трехкомпонентной реакции между дифенилдикетоном **36**, 4-фторбензальдегидом **37** и ароматическим амином **62** с применением ионной жидкости DABCO **63** как надежного катализатора (схема 16). Данная реакция совместима с широким набором функциональных групп. Кроме того, ионная жидкость, используемая в описанном подходе, обеспечивает высокий выход продукта, легко регенерируется и может

повторно использоваться без значительной потери своей каталитической активности.

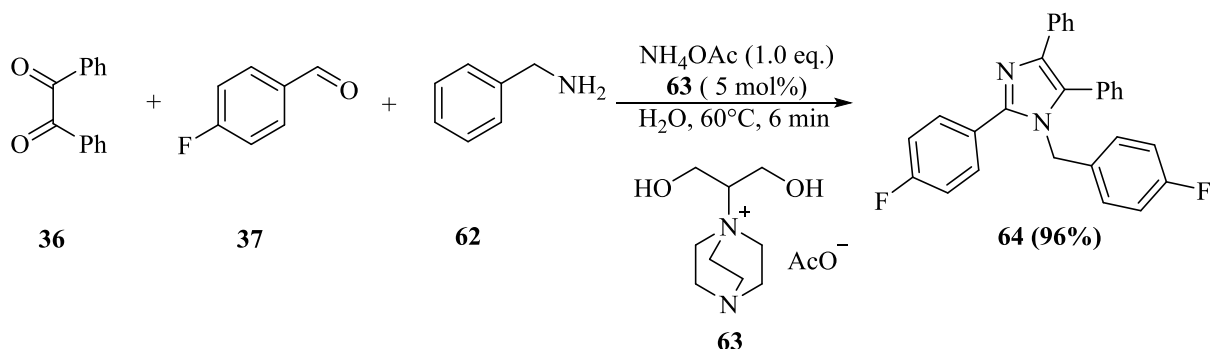


Схема 16 – Синтез 1,2,4,5-тетразамещенного имидазола **64** с использованием DABCO в качестве ионной жидкости

В 2019 году Wang и его сотрудники предложили трехкомпонентный синтез 1,2,5-тризамещенного имидазола без участия металлического катализатора [49]. В основе приведенного ими способа лежит реакция между пропаргиловым альдегидом **65** и амидином **66** с последующим добавлением фенилбороновой кислоты (схема 17). В качестве промотора используется пивалиновая кислота PivOH. Реакция протекает региоселективно с образованием целевой молекулы **67** с умеренным выходом.

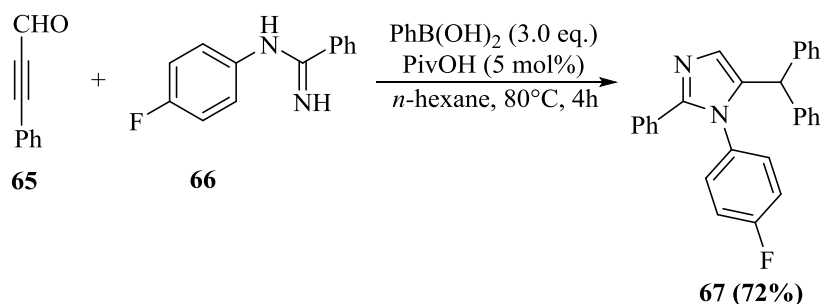


Схема 17 – Синтез 1,2,5 – тризамещенного имидазола **67**

1.4 Синтез фторсодержащих имидазолов по реакции Ван Лейзена

За последние 10 лет было опубликовано большое количество научных статей, описывающих различные подходы к синтезу имидазолов. Несмотря на такой успех, необходимость в разработке более экономичного способа сборки имидазольного кольца до сих пор возрастает. В настоящее время наибольшее предпочтение отдается реакциям [3+2]-циклоприсоединения между изоцианидами, содержащими активную метиленовую группу, и соединениями, несущими C=N фрагмент. При этом источниками C=N связи могут выступать ароматические имины, бензотиазолы, кетенимины, а также изонитрилы. Данные методы в основном протекают с участием металлических катализаторов. Изоцианидам, как правило, отведена главная роль, поскольку они являются мощными синтонами для построения широкого круга *N*-замещенных гетероциклов с высокой биологической активностью. На схемах 18-21 представлены примеры синтеза некоторых производных имидазола с участием указанных выше реагентов.

Катализируемая серебром Ag (I) реакция [3+2]-циклоприсоединения трифторметилсодержащего изоцианида **69** с ароматическим имином **68** приводит к быстрому и легкому получению имидазолина **70** с превосходным выходом (схема 18) [50].

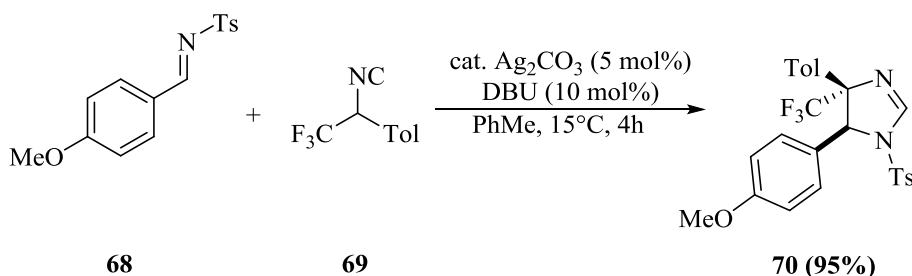


Схема 18 – Синтез имидазолина **70** на основе ароматического имиона

Весьма интересным считается способ сборки бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола, основанный на циклоприсоединении трифторметилсодержащего бензотиазола **71** и метил-2-изоцианоацетата **72** (схема 19) [51]. Реакция протекает в мягких условиях и совместима с широким набором субстратов. Полученное соединение может стать перспективным исходным веществом для синтеза различных биологически активных производных имидазола.

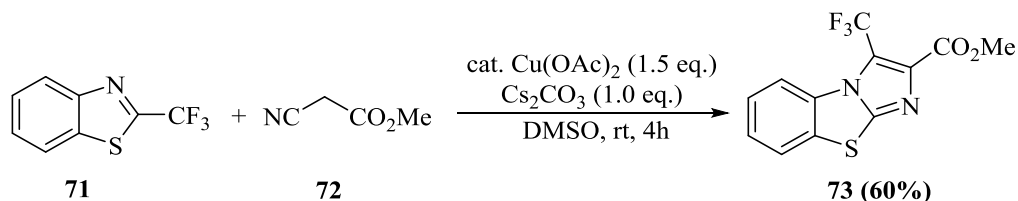


Схема 19 – Синтез бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола **73**

Примечательно, что циклоприсоединение кетенимина **74** и этил-2-изоцианоацетата **75** осуществляется в присутствии *t*-BuOK, без добавления металлического катализатора. Именно эта особенность отличает данный подход от всех остальных. Реакция протекает региоселективно с образованием 1,4,5-тризамещенного имидазола с отличным выходом (схема 20) [52].

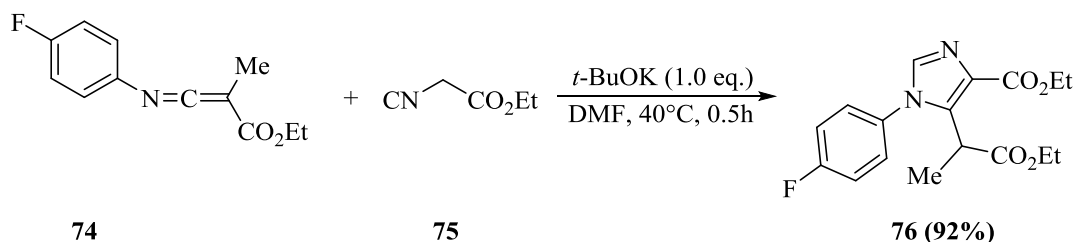


Схема 20 – Синтез 1,4,5-тризамещенного имидазола **76** на основе кетенимина

Конденсация ароматического изонитрила **77** с **72** и сульфеном **78**, катализируемая оксидом меди Cu (II), дает серосодержащий тризамещенный имидазол **79** с умеренным выходом (схема 21) [53].

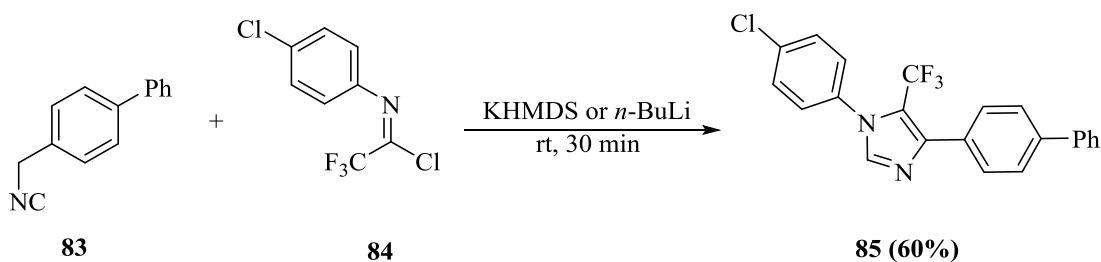


Схема 23 – Синтез 1,4,5-тризамещенного имидазола **85** на основе трифторацетимидаил хлорида

Реакцию Ван Лейзена между имидами и тозилметилизотиоцианидом рассматривают как самый удобный и эффективный подход к синтезу полизамещенных имидазолов, содержащих важные фармакофорные группы (схема 24). Данный метод включает использование легкодоступных реагентов, не чувствителен к влиянию различных заместителей и обеспечивает высокий выход продуктов.

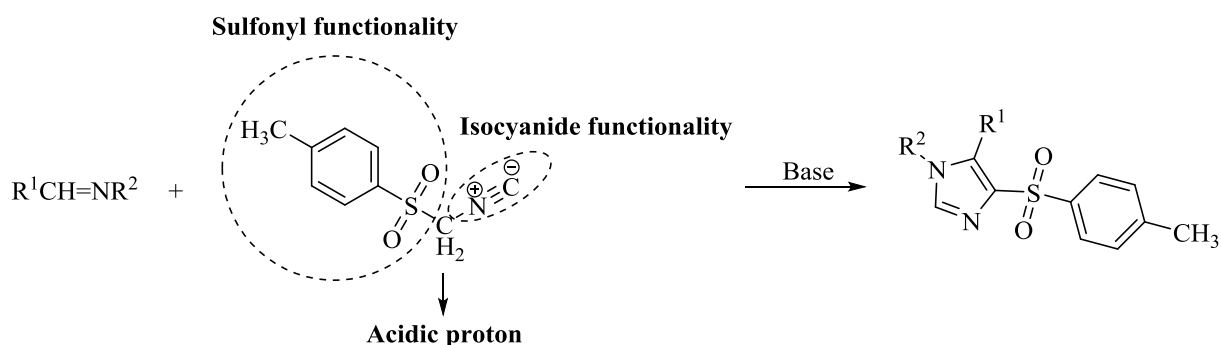


Схема 24 – Синтез 1,4,5-тризамещенных имидазолов по реакции Ван Лейзена с участием TOSMIC

Среди всех изонитрилов, TOSMIC вызывает особый интерес у химиков-синтетиков в силу своей уникальной структурной особенности, стабильности и высокой реакционной способности [55]. Как показано на схеме 24, в состав TOSMIC входит три функциональных фрагмента: изоцианидная группа, которая участвует в типичных реакциях α-присоединения, кислый α-углерод и сульфонильная группа, выполняющая

две функции, действуя как хорошая уходящая группа и дополнительно увеличивая кислотность α -углерода. Не менее важным считается тот факт, что изонитрильная группа имеет двойственную природу. С одной стороны, она обладает карбеным характером, поскольку содержит в своей структуре двухвалентный атом углерода, а с другой – проявляет свойства нуклеофильных реагентов. Изоцианиды очень устойчивы к действию водной щелочи, но в условиях кислотного катализа могут реагировать с такими нуклеофильными агентами, как вода, спирты и др. Высокая реакционная способность тозилметилизоцианида обусловлена меньшими стерическими препятствиями по отношению к α -углеродному атому и повышенной электрофильностью [56].

На сегодняшний день TOSMIC является неотъемлемой частью в построении пятичленных *N*-гетероциклов. Данный реагент очень удобен в практическом применении, ввиду легкого способа получения и способности к более избирательному протеканию реакции. Кроме того, тозилметилизоцианид, по сравнению с другими алифатическими и ароматическими изонитрилами, отличается низкой токсичностью и полным отсутствием запаха. В настоящее время различные производные TOSMIC коммерчески доступны, что облегчает их использование в органическом синтезе.

1.4.1 Синтез моно- и дизамещенных имидазолов

Циклоприсоединение *N*-сульфинилимина **86** и TOSMIC, протекающее в мягких условиях (в присутствии K_2CO_3) без участия металлических катализаторов, обеспечивает быстрое получение 5-фторарил-1*H*-имидазола **87** с умеренным выходом (схема 25) [57]. Данный подход отлично подходит для использования других *N*-сульфинилиминов, содержащих ароматические, гетероароматические, пространственно-затрудненные, электронодонорные и электроноакцепторные заместители.

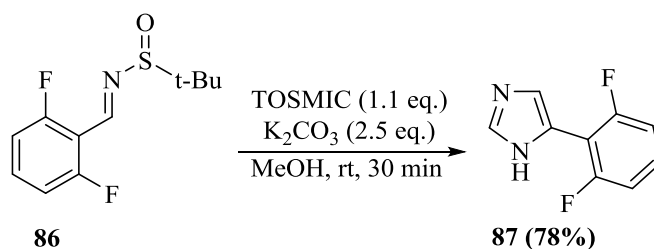


Схема 25 – Синтез 5-(2,6-дифторфенил)-1*H*-имидазола **87**

Синтез 1,4-дизамещенных имидазолов

В 2019 году Necardo и его коллеги описали многокомпонентный синтез 1,4-дизамещенного имидазола **89a-b** на основе соответствующего арил-азида **88a-b** и двух молекул TOSMIC (схема 26) [58]. Уникальность этого способа заключается в том, что роль электрофильной частицы отведена арил-азиду. Более того, при рассмотрении механизма реакции данного процесса, становится очевидным, что две молекулы тозилметилизоцианида действуют по двум разным направлениям. При этом вторая молекула претерпевает фрагментацию по аниону сульфоновой кислоты и цианистому водороду.

Универсальность данного подхода, связанная с коммерческой доступностью арил-азидов, а также быстрым и легким получением целевых имидазолов, делает эту методологию более привлекательной по сравнению с ранее описанными методами.

В том же году Geng получил 1,4-дизамещенный имидазол **92** из ацетофенона **90**, 2-аминобензилового спирта **91** и TOSMIC, используя в качестве катализатора окисляющую систему FeCl₃/I₂-DMSO (схема 27) [59]. Примечательно, что это один из немногих примеров, в котором продукт имидазола региоселективно замещен ароматической группой в положениях N-1 и C-4. Стоит также отметить, что данный метод указывает на отличительную реакционную способность TOSMIC и, в целом, расширяет возможности синтетического применения реакции Ван-Лейзена для получения различных пятичленных *N*-гетероциклов.

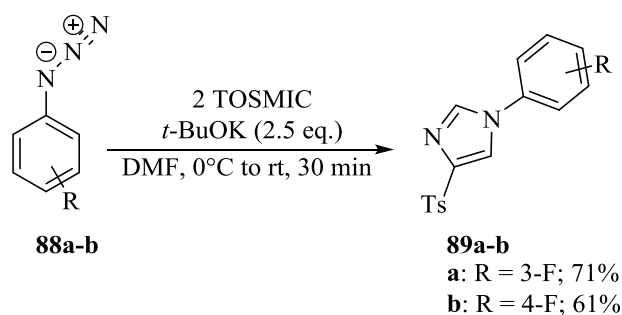


Схема 26 – Синтез 4-тозил-1-арилимидазолов

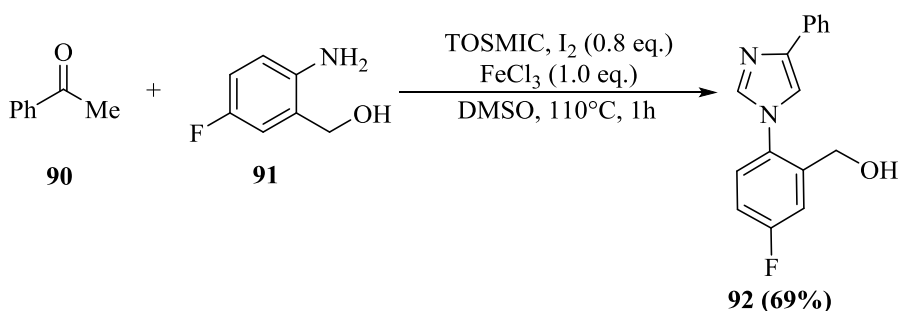


Схема 27 – Синтез 1,4-дизамещенного имидазола **92** с использованием окисляющей системы FeCl₃/I₂-DMSO

Синтез 1,5 и 4,5-дизамещенных имидазолов

В статье [60] приводится эффективный подход к синтезу нескольких серий производных дизамещенного имидазола, содержащих в 1-ом или 5-ом положении 4-метилсульфонилфенильную группу. Суть данного способа заключается в 1,3-диполярном циклоприсоединении ароматических иминов **93a-c** с TOSMIC в присутствии мягкого основания K₂CO₃. Образовавшие сульфиды **94a-c** далее окисляются до сульфонов **95a-c** под действием оксона в водном растворе THF. Выход целевых продуктов составляет 93-97% (схема 28).

Производные 5-арил-1-(4-метилсульфонилфенил)имидазола получают по той же методике. Реакция **93d-f** с TOSMIC с последующим окислением **94d-f** дает продукты **95d-f** с выходом 92-97% соответственно (схема 29).

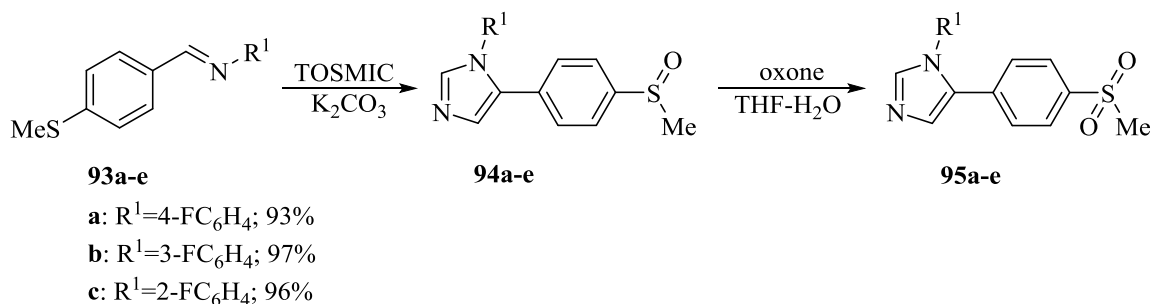


Схема 28 – Синтез производных дизамещенного имидазола, содержащих в 5-м положении 4-метилсульфонилфенильную группу

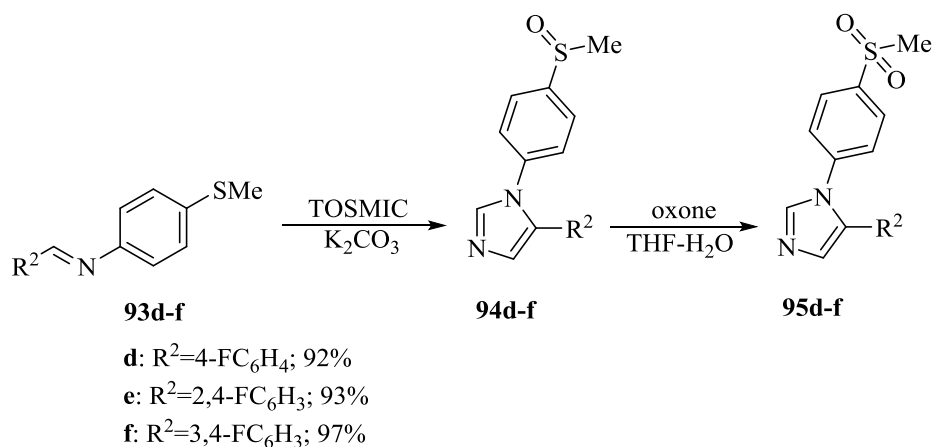


Схема 29 - Синтез производных дизамещенного имидазола, содержащих в 1-м положении 4-метилсульфонилфенильную группу

В обзоре [61] предложен альтернативный синтез биологически активных 4,5- и 1,5-дизамещенных имидазолов на основе различных производных тозилметилизоцианида. Исходные соединения **99a-b** синтезируют из трех компонентов: ароматических альдегидов **96a-b**, формамида **97** и *n*-толуолсульфиновой кислоты **98**. Последующая дегидратация **99a-b** дает серию производных TOSMIC **100a-b**. Целевые имидазолы **102a-b** с выходом 80-98% получают по реакции **100a-b** с ароматическими альдегидами **101a-b** в водном растворе NH₄OH в присутствии пиперазина (схема 30).

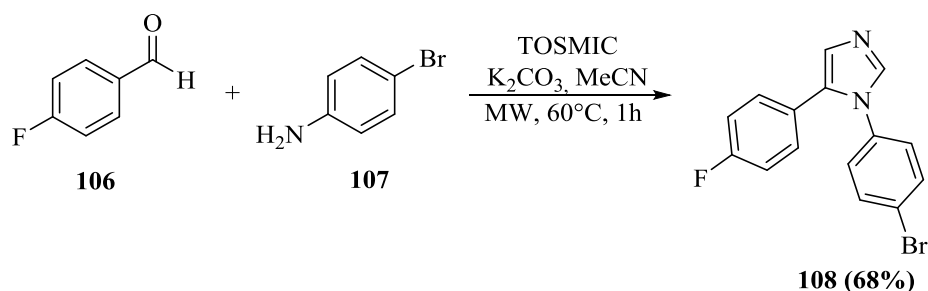


Схема 32 – Синтез 1,5-дизамещенного имидазола **108**

1.4.2 Синтез тризамещенных имидазолов и ряда конденсированных систем

В 2016 году Zhang сообщил об универсальном способе сборки 1,2,5-тризамещенного имидазола на основе двух молекул ацетофенона **109**, анилина **110** и TOSMIC (схема 33) [63]. При рассмотрении механизма данного процесса, становится понятно, что метилкетоны выступают как в роли α -дикарбонильных соединений, так и в роли ароматических амидов. В этом и заключается главная особенность описанного подхода. Реакция протекает в растворе DMSO при 110°C в присутствии йодного катализатора. Выход целевого продукта **111** составляет 78%. Примечательно, что свободный амин в виде аммиака высвобождается из TOSMIC при его взаимодействии с иодистоводородной кислотой, который далее атакует иминный атом углерода и тем самым является источником второго азота в имидазольном кольце.

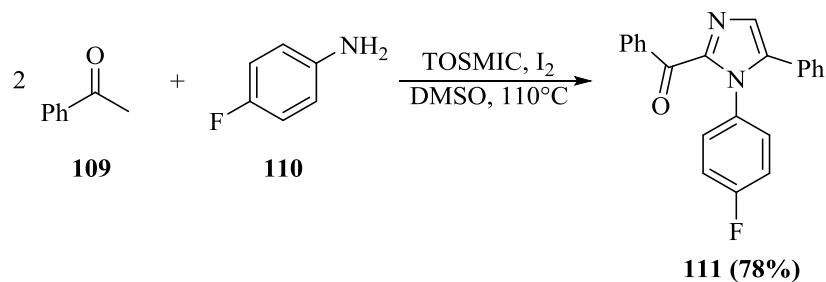


Схема 33 – Синтез 1,2,5-тризамещенного имидазола **111**

В 2020 году Chen и его коллеги получили серию производных 5-трифторметилимидазола по реакции Ван Лейзена между различными трифторацетимидоил хлоридами **112a-n** и TOSMIC (схема 34) [64]. Реакция протекала в суспензии *t*-BuOK и DMF при 60°C в течение часа. Выход целевых продуктов **113a-n** составил 72-97%. При этом более высокие выходы наблюдались в случае имидоилхлоридов, содержащих электронодонорные заместители в арильном фрагменте.

В общей сложности механизм реакции включает 3 основные стадии: депротонирование TOSMIC под действием основания с образованием стабильного карбоаниона **A**, нуклеофильное присоединение **A** к имидоилхлориду **112a** с последующим отщеплением хлорид-иона в качестве уходящей группы. Образовавшийся интермедиат **B** далее претерпевает внутримолекулярную циклизацию, приводящую к желаемому имидазолу **113a** (схема 35).

В заключении следует отметить, что в настоящее время активно ведутся исследования по синтезу биологически активных имидазолов с использованием циклических и ациклических иминов в качестве перспективных исходных реагентов.

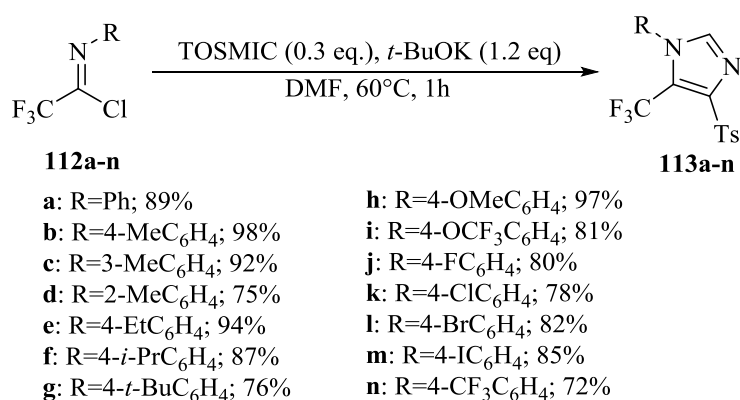


Схема 34 – Синтез 5-трифтометилсодержащих имидазолов по реакции Ван Лейзена с TOSMIC

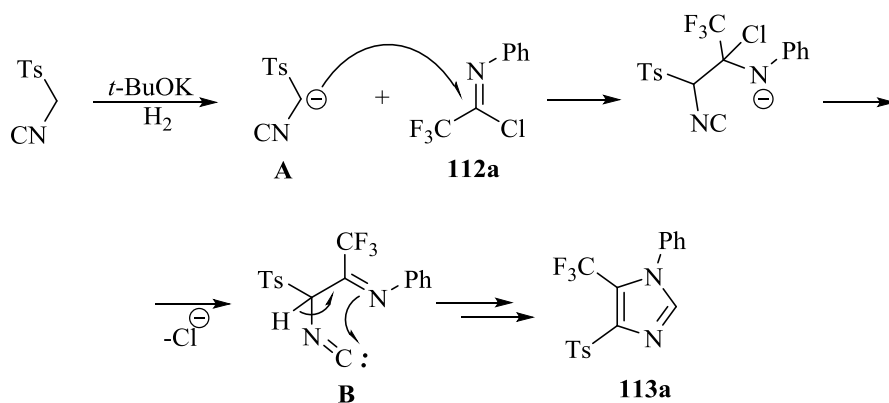


Схема 35 – Механизм реакции

В последние несколько лет большое внимание уделяется изучению и развитию органических превращений в водных средах. Это особенно касается тех реакций, которые напрямую связаны с построением азотсодержащих пяти- и шестичленных гетероциклов, поскольку на их основе создается большое количество лекарственных препаратов. Например, существенный интерес вызывают имидазолы, конденсированные с β -карболином. Предполагается, что такие соединения обладают необычной биологической активностью. Некоторые из них в определенной степени проявляют значительные противоопухолевые свойства [65], другие представляют собой природные алкалоиды, действующие как потенциальные противораковые агенты [66].

В большинстве случаев методы синтеза таких систем основываются на использовании металлических катализаторов, токсичных растворителей и избыточного количества основания. В попытке решить эту проблему, авторам статьи [67] удалось разработать экологически чистый способ сборки имидазольного кольца, оптимизировав условия реакции Ван Лейзена. Согласно их методике, целевой имидазол **116** с выходом 75% может быть получен из дигидро- β -карболина **114** и замещенного TOSMIC **115**. Реакция протекает в водной среде при комнатной температуре в течение 2 часов (схема 36).

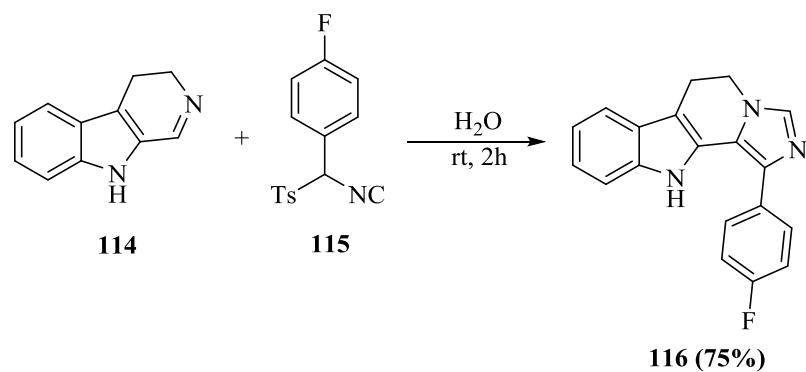


Схема 36 – Синтез имидазола, конденсированного с β -карболином **116** по реакции Ван Лейзена

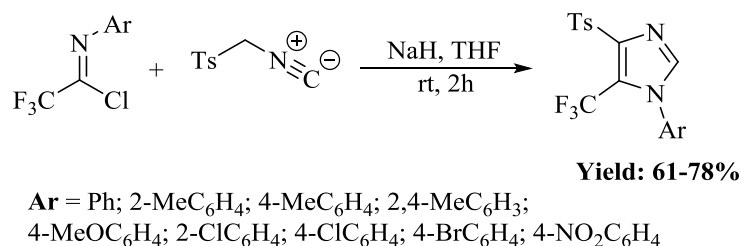
Таким образом, реакция Ван Лейзена играет главную роль в синтезе различных производных имидазола, в том числе биологически активных, необходимых для разработки и создания лекарственных средств на их основе. Из рассмотренных синтетических подходов можно сделать вывод о большом разнообразии применения реакции Ван Лейзена с целью получения практически значимых соединений.

TOSMIC, используемый в реакции Ван Лейзена, является основным компонентом в сборке широкого ряда полифункциональных *N*-гетероциклов. Благодаря своим уникальным структурным особенностям, высокой реакционной способности и относительной устойчивости, этот реагент способен участвовать во многих химических превращениях, включая реакции циклоприсоединения.

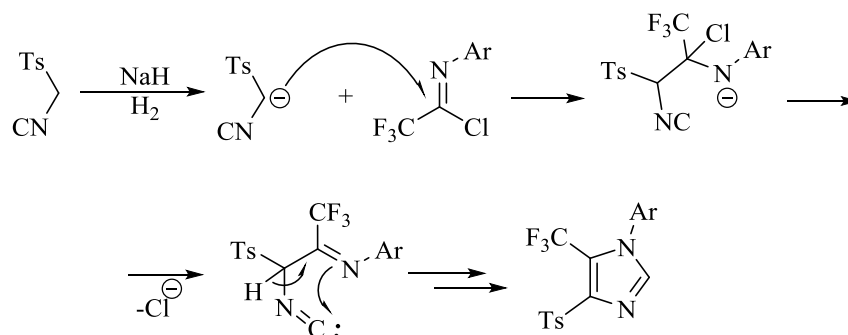
2 Результаты и их обсуждение

На данный момент в литературе описано множество подходов к сборке имидазольного кольца. Данные методы в основном базируются на двух простых схемах, основанных либо на многокомпонентной конденсации двух или более веществ, либо во внутримолекулярной гетероциклизации с участием различных окисляющих агентов, растворителей и катализаторов на основе переходных металлов. Поиск самого удобного и эффективного подхода к синтезу 1,4,5-тризамещенных имидазолов приводит к реакции Ван Лейзена между имидами и TOSMIC.

Ранее в НИЛ ФГС по реакции Ван Лейзена между имидоилхлоридами и TOSMIC под действием гидрида натрия были получены труднодоступные 5-трифторметилимидазолы с умеренным выходом.



Ключевой стадией этого процесса является стадия замещения хлора под действием изоцианидного нуклеофила.

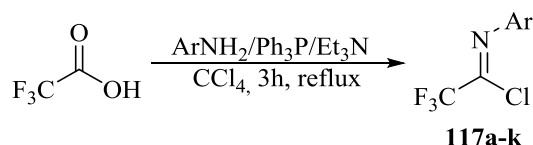


В данном исследовании мы решили изучить возможность использования бензотриазола в качестве уходящей группы при реакции с

TOSMIC для синтеза 1,4,5-тризамещенных имидазолов, содержащих важный фармакофор – трифторметильную группу.

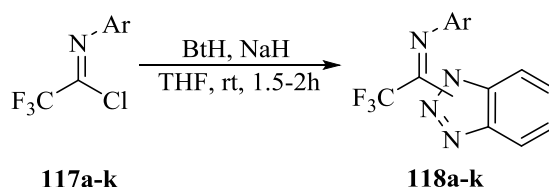
2.1 Синтез 5-трифторметилимидазолов

Серия исходных имидоилхлоридов **117a-k** была получена по методу Унеямы на основе трифторуксусной кислоты.



a: Ar = Ph; **b:** Ar = 2-MeC₆H₄; **c:** Ar = 4-MeC₆H₄; **d:** Ar = 2,4-MeC₆H₃;
e: Ar = 4-OMeC₆H₄; **f:** Ar = 4-CF₃C₆H₄; **g:** Ar = 4-FC₆H₄; **h:** Ar = 2-ClC₆H₄;
i: Ar = 4-ClC₆H₄; **j:** Ar = 4-BrC₆H₄; **k:** Ar = 4-NO₂C₆H₄

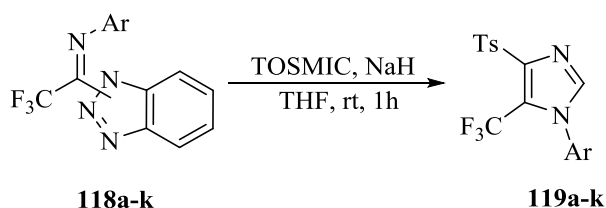
Оптимизируя различные условия алкилирования бензотриазолов **118a-k**, были установлены оптимальные условия, заключающиеся в добавлении имидоилхлоридов **117a-k** к суспензии бензотриазолида натрия в THF. Реакция протекала при комнатной температуре в течение 1.5-2 часов.



a: Ar = Ph; **b:** Ar = 2-MeC₆H₄; **c:** Ar = 4-MeC₆H₄; **d:** Ar = 2,4-MeC₆H₃;
e: Ar = 4-OMeC₆H₄; **f:** Ar = 4-CF₃C₆H₄; **g:** Ar = 4-FC₆H₄; **h:** Ar = 2-ClC₆H₄;
i: Ar = 4-ClC₆H₄; **j:** Ar = 4-BrC₆H₄; **k:** Ar = 4-NO₂C₆H₄

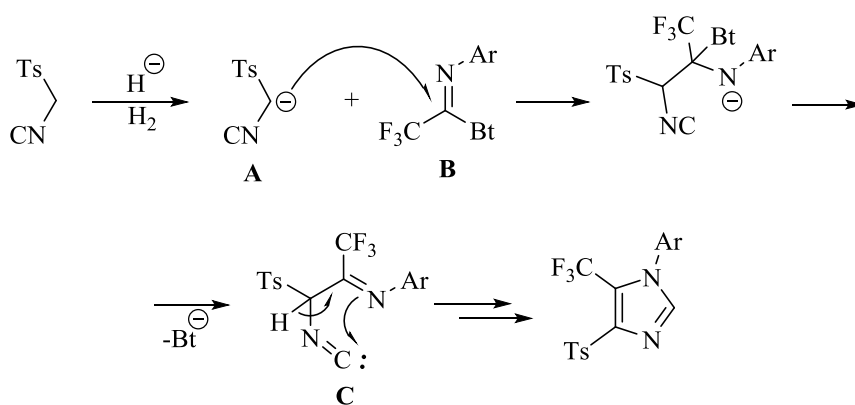
Важно отметить, что бензотриазол преимущественно алкилируется по 1-ому атому N. Но также возможно образование продукта N2-алкилирования. В дальнейшую реакцию Ван Лейзена вводилась смесь бензотриазолидов, поскольку оба изомера проявляют одинаковую реакционную способность и стабильность.

Синтез трифторметилсодержащих имидазолов осуществлялся в формате *one pot*, при обработке гидридом натрия NaH смеси полученных имидоилбензотриазолов **118a-k** и TOSMIC при комнатной температуре в течение часа. Выход целевых имидазолов **119a-k** составил 83-94% и практически не зависел от электронной природы заместителя в имидоилбензотриазоле. Применимость данного метода была продемонстрирована на 11 примерах.



a: Ar = Ph; b: Ar = 2-MeC₆H₄; c: Ar = 4-MeC₆H₄; d: Ar = 2,4-MeC₆H₃;
 e: Ar = 4-OMeC₆H₄; f: Ar = 4-CF₃C₆H₄; g: Ar = 4-FC₆H₄; h: Ar = 2-ClC₆H₄;
 i: Ar = 4-ClC₆H₄; j: Ar = 4-BrC₆H₄; k: Ar = 4-NO₂C₆H₄

При рассмотрении механизма реакции Ван Лейзена можно выделить несколько ключевых стадий: нуклеофильное присоединения аниона TOSMIC **A** к имидоилбензотриазолу **B** и стадию элиминирования бензотриазолид-иона в качестве лучшей уходящей группы.



Замена хлорид-иона на более хорошую уходящую группу, обладающую меньшей нуклеофильностью – бензотриазол, значительно сказывается на характере протекания реакции и выходе конечных продуктов.

По результатам экспериментальных данных можно сделать вывод, что с бензотриазолидами реакция протекает гораздо лучше.

Строение всех полученных имидазолов подтверждено спектроскопией ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F .

Анализ спектров ЯМР ^1H показал характерный сигнал химического сдвига имидазольного протона в интервале 8.2-8.48 м.д. для соединения **119e** (рисунок 5).

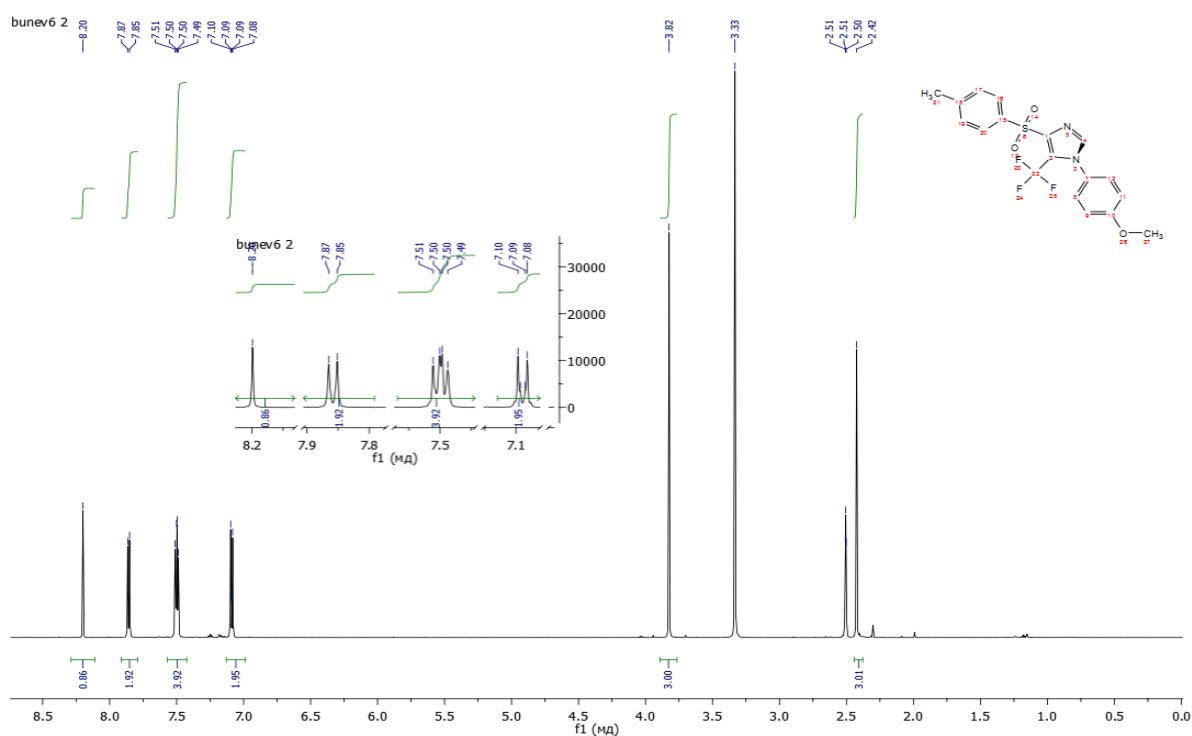


Рисунок 5 – Спектр ЯМР ^1H соединения **119e**

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы, отвечающие химическим сдвигам ядер углерода имидазольного цикла в области 130 – 146 м.д. для структуры **119e** (рисунок 6).

На спектрах ЯМР ^{19}F присутствует только один синглет в диапазоне значений от -51.81 до -53.64 м.д., свидетельствующий о наличии 5-трифторметильной группы в молекуле синтезированного вещества **119e** (рисунок 7).

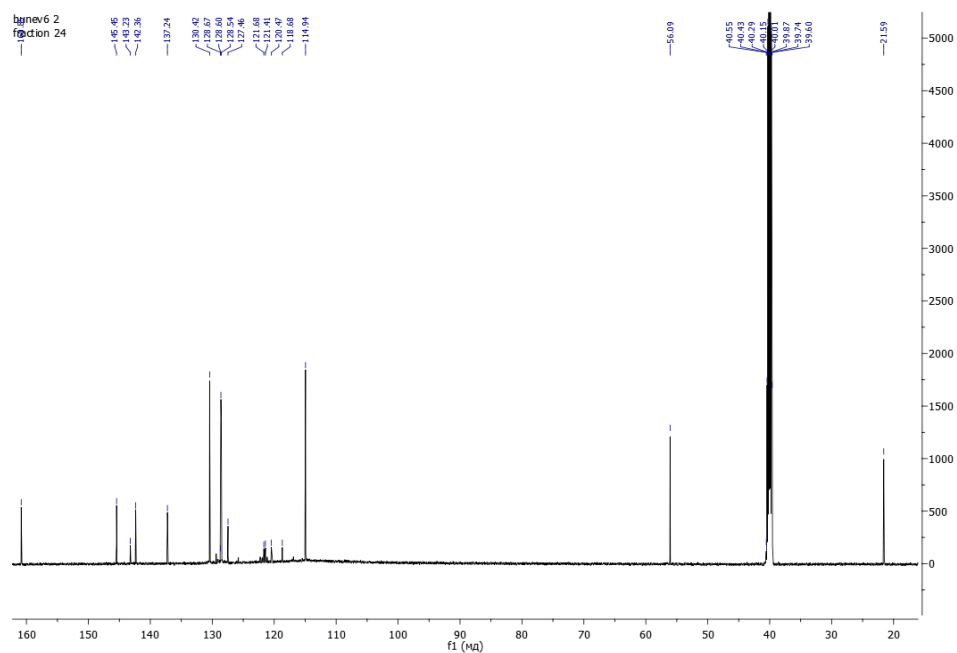


Рисунок 6 – Спектр ЯМР ^{13}C соединения *119e*

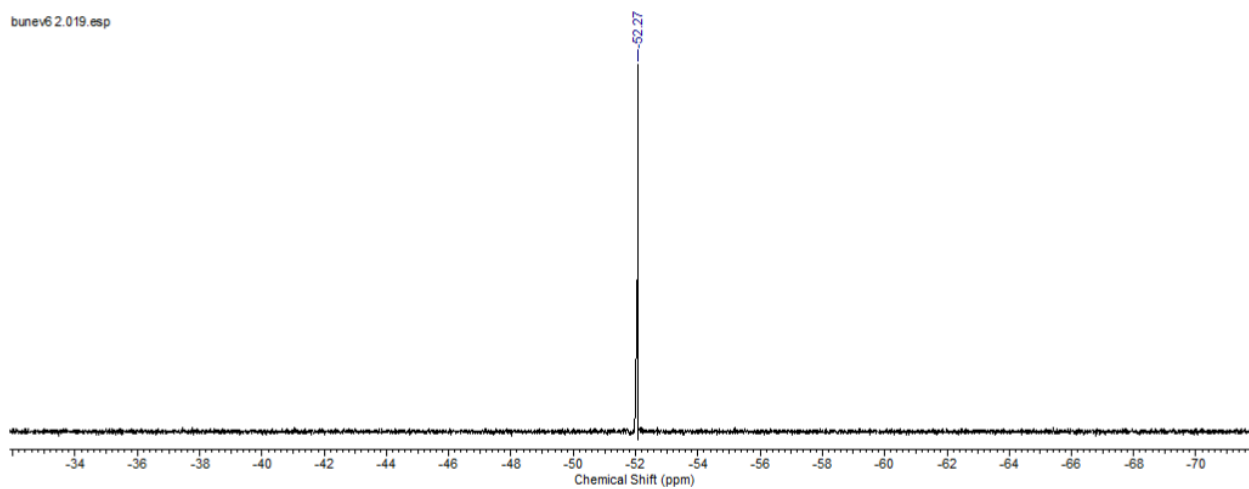


Рисунок 7 – Спектр ЯМР ^{19}F соединения *119e*

3 Экспериментальная часть

3.1 Реагенты и оборудование

Ход реакции синтеза исходных соединений оценивали посредством тонкослойной хроматографии. В качестве элюента применяли смесь растворителей – этилацетат:гексан, 1:9. Обнаружение веществ (проявление пятен) проводили в йодной камере и в концентрированном растворе перманганата калия.

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Данные ЯМР получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) на спектрометре BrukerAvance 600 с рабочей частотой 600 и 150 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно. Сигналы химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C приведены в миллионных долях относительно сигнала тетраметилсилана (ТМС). Спектры ЯМР ^{19}F зарегистрированы на спектрометре BrukerAvance 400, работающем при 377 МГц. Химические сдвиги ^{19}F измеряли относительно CFCl_3 в качестве внешнего стандарта.

Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius и не исправлены.

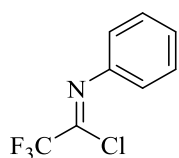
3.2 Синтез исходных соединений

Общая методика получения трифтоацетимидоил хлоридов 117a-k [68].

К смеси Ph_3P (34.5 г, 132 ммоль), Et_3N (7.3 мл, 53 ммоль), CCl_4 (21.1 мл, 220 ммоль) и TFA (3.4 мл, 44 ммоль) добавили соответствующий анилин (53 ммоль), растворенный в CCl_4 (21.1 мл, 220 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании 3 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли

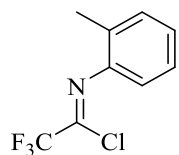
гексаном и фильтровали. Фильтрат упарили на роторном испарителе и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Ниже представлены данные полученных трифторацетимидоил хлоридов, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители.



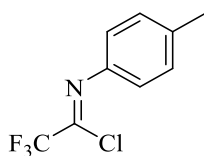
2,2,2-Трифтор-N-фенилацетимидоил хлорид (**117a**) [68]

Желтое масло, выход: 83% (9.13 г).



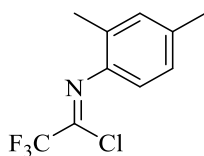
2,2,2-Трифтор-N-(o-толил)ацетимидоил хлорид (**117b**) [68]

Желтое масло, выход: 57% (6.69 г).



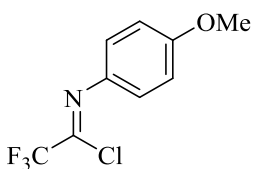
2,2,2-Трифтор-N-(p-толил)ацетимидоил хлорид (**117c**) [68]

Желтое масло, выход: 87% (10.22 г).



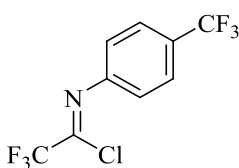
2,2,2-Трифтор-N-(2,4-диметилфенил)ацетимидоил хлорид (**117d**) [68]

Желтое масло, выход: 65% (8.12 г).



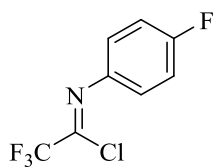
2,2,2-Трифтор-N-(4-метоксифенил)ацетимидоил хлорид (**117e**) [68]

Желтое масло, выход: 84% (10.58 г).



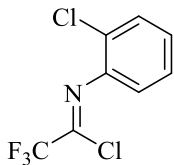
2,2,2-Трифтор-N-(4-трифторметилфенил)ацетимидоил хлорид (**117f**) [68]

Желтое масло, выход: 75% (10.95 г).



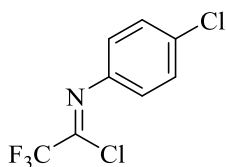
2,2,2-Трифтор-N-(4-фторфенил)ацетимидоил хлорид
(117g) [68]

Желтое масло, выход: 87% (10.40 г).



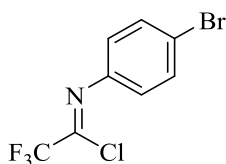
2,2,2-Трифтор-N-(2-хлорфенил)ацетимидоил хлорид
(117h) [68]

Желтое масло, выход: 79% (10.13 г).



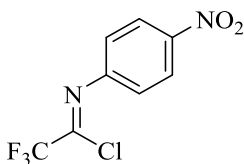
2,2,2-Трифтор-N-(4-хлорфенил)ацетимидоил хлорид
(117i) [68]

Желтое масло, выход: 76% (9.75 г).



2,2,2-Трифтор-N-(4-бромфенил)ацетимидоил хлорид
(117j) [68]

Желтое масло, выход: 74% (11.24 г).



2,2,2-Трифтор-N-(4-нитрофенил)ацетимидоил хлорид
(117k) [68]

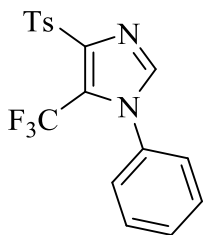
Желтое масло, выход: 77% (10.31 г).

3.3 Синтез целевых соединений

Общая методика получения 1-арил-4-тозил-5-трифторметил-1H-имидазолов 119a-k

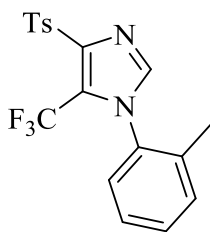
К суспензии гидрида натрия NaH (0.132 г, 5.5 ммоль) и THF (30 мл) добавили бензотриазол (0.596 г, 5 ммоль). После прибавления смесь перемешали в течение 15 минут до прекращения выделения водорода. К полученной смеси прикапывали имидоилхлорид, растворенный в THF (5 мл), и выдерживали при перемешивании 1.5 часа до завершения реакции. Ход

реакции оценивали по ТСХ (EtOAc-гексан, 1:9). Далее в раствор внесли TOSMIC (0.976 г, 5 ммоль) в THF (10 мл) и, порционно, добавляли NaN (0.132 г, 5.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 час, после чего аккуратно обработали ледяной водой (200 мл). Образовавшийся продукт отфильтровали, осадок просушили и перекристаллизовали из смеси толуола и гексана (9:1).



4-Тозил-5-трифторметил-1-фенил-1H-имидазол (119a)

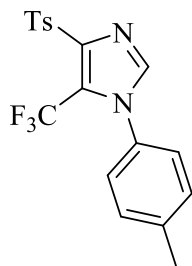
Выход: 89%, т. пл. 201 – 203 °С. ИК-спектр: ν^{-1} : 3106, 1584, 1498, 1385, 1335, 1190, 1150, 680, 593. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.42 (с, 3H, CH₃), 7.49 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.1$ Гц), 7.53-7.64 (м, 5H, H_{аром.}), 7.87 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.0$ Гц), 8.28 (с, 1H, H²). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH₃), 118.7, 120.4, 121.3, 121.5, 127.1, 128.6, 128.77, 129.9, 130.4, 130.6, 130.8, 134.9, 137.1, 142.2, 143.4, 145.5. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -52.15.



4-Тозил-1-(о-толил)-5-трифторметил-1H-имидазол (119b)

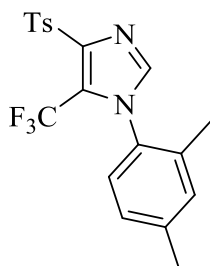
Выход: 89%, т. пл. 179 – 180 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3105, 1593, 1495, 1335, 1181, 1151, 771, 661, 594. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.97 (с, 3H, CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃), 7.41-7.35 (м, 1H, H_{аром.}), 7.46 (д, 1H, H_{аром.}, $J = 7.0$ Гц), 7.51 (тд, 4H, H_{аром.}, $J = 5.5$ и 2.8 Гц), 7.88 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.3$ Гц), 8.26 (с, 1H, H²). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 16.8 (CH₃), 21.6 (CH₃), 127.5, 128.2, 128.6,

130.5, 131.2, 131.4, 134.0, 135.2, 137.1, 142.2, 143.3, 145.5. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -53.47.



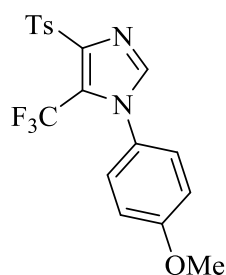
*4-Тозил-1-(*p*-толил)-5-трифторметил-1H-имидазол (119с)*

Выход: 86%, т. пл. 159 – 161 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3104, 1594, 1516, 1472, 1337, 1191, 1152, 1006, 683, 593. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3), 7.36 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.2$ Гц), 7.45 (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.3$ Гц), 7.48 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.2$ Гц); 7.88 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.2$ Гц), 8.24 (с, 1H, H^2). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.1 (CH_3), 21.6 (CH_3), 118.7, 120.5, 121.3, 126.8, 128.0, 128.6, 129.1, 129.8, 130.3, 130.9, 132.4, 137.2, 143.4, 145.5. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -52.25.



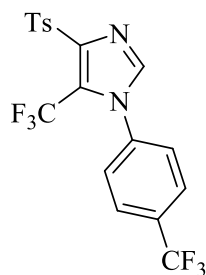
1-(2,4-Диметилфенил)-4-тозил-5-трифторметил-1H-имидазол (119d)

Выход: 89%, т. пл. 177 – 179 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3111, 1596, 1336, 1261, 1185, 1154, 1008, 813, 682, 594. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H, CH_3), 2.43 (с, 3H, CH_3), 7.36 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.50 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.1$ Гц), 7.57-7.60 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.88 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 7.4$ Гц), 8.29 (с, 1H, H^2). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 19.0 (CH_3), 21.6 (CH_3), 21.6 (CH_3), 127.1, 128.7, 129.9, 130.5, 130.8, 134.9, 137.1, 142.2, 145.5. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -53.32.



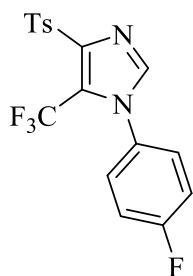
1-(4-Метоксифенил)-4-тозил-5-трифторметил-1H-имидазол (119e)

Выход: 83%, т. пл. 201 – 202 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3110, 1586, 1502, 1336, 1261, 1185, 1154, 1008, 682, 584. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.42 (с, 3H, CH_3), 3.82 (3H, OCH_3), 7.07-7.11 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.50 (дд, 4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.4$ и 5.8 Гц), 7.86 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.3$ Гц), 8.20 (с, 1H, H^2). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH_3), 56.1 (OCH_3), 114.9, 121.7, 127.4, 128.5, 128.6, 130.4, 137.2, 142.3, 143.2, 145.4, 160.83. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -52.28.



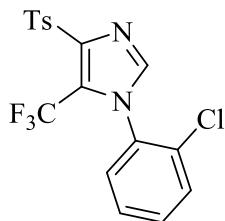
4-Тозил-5-трифторметил-1-(4-трифторметил-фенил)-1H-имидазол (119f)

Выход: 94%, т. пл. 149 – 150 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3106, 1598, 1497, 1341, 1179, 1155, 773, 666, 591. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.42 (с, 3H, CH_3), 7.50 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.2$ Гц), 7.89 (д, 4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.2$ Гц), 7.99 (д, 2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, $J = 8.4$ Гц), 8.34 (с, 1H, H^2). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH_3), 127.2, 128.4, 128.6, 130.5, 137.1, 138.4, 142.2; 143.7, 145.6. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -51.96 (CF_3), -61.34 ($4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$).



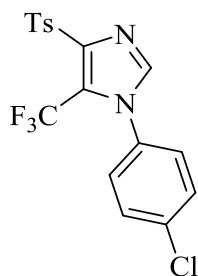
4-Тозил-5-трифторметил-1-(4-фторфенил)-1H-имидазол
(119g)

Выход: 86%, т. пл. 164 – 166 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3108, 1598, 1488, 1336, 1187, 1152, 1018, 677, 596. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.42 (с, 3H, CH₃), 7.40-7.47 (м, 2H, H_{аром.}), 7.50 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.1$ Гц), 7.67-7.74 (м, 2H, H_{аром.}), 7.87 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.3$ Гц), 8.26 (с, 1H, H²). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH₃), 116.7, 128.6, 129.7, 130.4, 131.2; 137.1, 142.3, 143.3, 145.5. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -52.21 (CF₃), -110.57 (4-FC₆H₄).



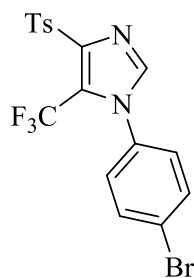
4-Тозил-5-трифторметил-1-(2-хлорфенил)-1H-имидазол
(119h)

Выход: 83%, т. пл. 198 – 200 °С. ИК спектр, ν^{-1} : 3107, 1593, 1490, 1335, 1180, 1153, 1008, 676, 594. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.42 (с, 3H, CH₃), 7.51 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.1$ Гц), 7.57 (тд, 1H, H_{аром.}, $J = 7.7$ и 1.4 Гц), 7.66 (тд, 1H, H_{аром.}, $J = 7.7$ и 1.4 Гц), 7.77 (дд, 1H, H_{аром.}, $J = 8.1$ и 1.4 Гц), 7.85 (дд, 1H, H_{аром.}, $J = 7.9$ и 1.6 Гц), 7.88 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.3$ Гц), 8.35 (с, 1H, H²). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH₃), 118.5, 120.3, 122.1, 128.6, 128.9, 131.3, 132.5, 133.0, 137.0, 142.4, 143.3, 145.6. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -53.64.



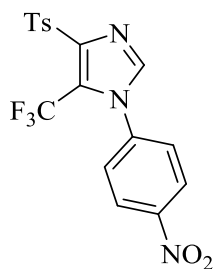
4-Тозил-5-трифторметил-1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол (119i)

Выход: 89%, т. пл. 201 – 202 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3107, 1594, 1499, 1336, 1190, 1151, 1022, 839, 664, 593. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.41 (с, 3H, CH₃), 7.49 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.1$ Гц), 7.65-7.68 (м, 4H, H_{аром.}), 7.87 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.2$ Гц), 8.28 (с, 1H, H²). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH₃), 118.6, 121.4, 121.7, 128.6, 129.2, 129.3, 129.9, 130.4, 133.8, 135.6, 137.1, 142.2, 143.5, 145.5. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -52.12.



1-(4-Бромфенил)-4-тозил-5-трифторметил-1H-имидазол (119j)

Выход: 92%, т. пл. 204 – 205 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3106, 1533, 1495, 1336, 1190, 1152, 1020, 836, 662, 593. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.41 (с, 3H, CH₃), 7.49 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.1$ Гц), 7.58 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.4$ Гц), 7.79 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.7$ Гц), 7.87 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.0$ Гц), 8.28 (с, 1H, H²). ЯМР ^{13}C , (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH₃), 118.6, 120.4, 121.3, 121.6, 124.2, 129.0, 130.4, 132.9, 134.2, 137.1, 142.1, 143.5, 145.5. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -52.09.



1-(4-Нитрофенил)-4-тозил-5-трифторметил-1Н-имидазол
(119k)

Выход: 87%, т. пл. 265 – 267 °С. ИК-спектр, ν^{-1} : 3116, 1596, 1515, 1344, 1177, 1150, 1020, 657, 592, 534. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.42 (3H, CH₃), 7.50 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.0$ Гц), 7.88 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.1$ Гц), 7.94 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.7$ Гц); 8.36 (с, 1H, H²), 8.42 (д, 2H, H_{аром.}, $J = 8.9$ Гц). ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.6 (CH₃), 118.6, 120.4, 121.4, 121.7, 125.2, 128.7, 128.9, 130.5, 137.0, 140.0, 142.1, 143.8, 145.6, 148.8. ЯМР ^{19}F (377 МГц, ДМСО- d_6) δ : -51.81.

Заключение

В ходе анализа литературных данных было установлено, что производные имидазола, в особенности фторсодержащие гетеросистемы, являются важными органическими соединениями в лечении широко спектра заболеваний, поскольку обладают уникальными химическими и фармакологическими свойствами.

Были рассмотрены различные подходы к сборке имидазольного скаффолда. К наиболее перспективным методам синтеза относят многокомпонентную конденсацию двух или более веществ, среди которых всегда имеется источник азота – ацетат аммония, первичный амин и др., а также внутримолекулярную циклизацию замещенных амидинов и пропаргиламидинов. В настоящее время наибольшее предпочтение отдается реакции Ван Лейзена между имидами и TOSMIC, приводящей к формированию имидазольного цикла по связи 1,2 и 4,5. Данный метод находит широкое применение в синтезе полизамещенных имидазолов, содержащих важные функциональные группы.

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Предложен новый синтетический подход к получению 1,4,5-тризамещенных имидазолов, содержащих фармакофорную трифторметильную группу, на основе вовлечения в реакцию Ван Лейзена трифторметилимидоилбензотриазолидов;
2. Получена серия производных 5-трифторметилимидазола **119a-k**, содержащих в 1-ом положении различные заместители, с хорошими выходами (83-94%);
3. Синтезированные соединения могут служить перспективными исходными веществами для получения различных биологически активных производных имидазола, поскольку имеют в своем составе интересные функциональные группы.

Список используемой литературы

1. Gribble, G. W. Fluorinated imidazoles and benzimidazoles / G. W. Gribble, S. Roy, S. Roy // *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*. – 2014. – Vol. 1. – P. 323-367.
2. Daraji, D. G. Synthesis and applications of 2-substituted imidazole and its derivatives: A review / D. G. Daraji, N. P. Prajapati, H. D. Patel // *J. Heterocycl. Chem.* – 2019. – Vol. 56. № 9. – P. 2299-2317.
3. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011) / J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena et al // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114. № 4. – P. 2432-2506.
4. Fluorine in pharmaceutical industry: Fluorine-containing drugs Introduced to the market in the last decade (2001–2011) / J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena et al // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 114. № 4. – P. 2432-2506.
5. Zheng, X. Review: Synthesis of imidazole-based medicinal molecules utilizing the van Leusen imidazole synthesis / X. Zheng, Z. Ma, D. Zhang // *J. Pharmaceuticals*. – 2020. – Vol.13. № 3. – P. 1-19.
6. Mishra, R. Imidazole as an antiepileptic: An overview / R. Mishra, S. Ganguly // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – P. 3929-3939.
7. Zhang, L. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry / L. Zhang, X. M. Peng, G. L. Damu, R. X. Geng, C. H. Zhou // *Med. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 34. – P. 340-437.
8. Gaba, M. Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: Recent advances and future directions / M. Gaba, C. Mohan // *Med. Chem. Res.* – 2015. – Vol. 25. № 2. – P. 173-210.
9. Recent advances of imidazole-containing derivatives as anti-tubercular agents / Y.-L. Fan, X.-H. Jin, Z.-P. Huang et al // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 150. – P. 347–365.
10. Synthesis and biological activity of 2-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazole derivatives against some protozoa and *Trichinella spiralis* / F.

Hernandez-Luis, A. Hernandez-Campos, R. Castillo et al // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. № 7. – P. 3135-3141.

11. Hille, U. E. First selective CYP11B1 inhibitors for the treatment of cortisol-dependent diseases / U. E. Hille, C. Zimmer, C. A. Vock, R. W. Hartmann // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 2. № 1. – P. 2-6.

12. Novel inhibitors of nitric oxide synthase with antioxidant properties / L. Salerno, M. N. Modica, G. Romeo // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 49. – P. 118-126.

13. Discovery of RAF265: A potent mut-B-RAF Inhibitor for the treatment of metastatic melanoma / T. E. Williams, S. Subramanian, J. Verhagen et al // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 6. № 9. – P. 961-965.

14. Targeting receptor tyrosine kinase VEGFR2 in hepatocellular cancer: Rational design, synthesis and biological evaluation of 1,2-disubstituted benzimidazoles / H. T Abdel-Mohsen, M. A Abdullaziz, A. M. El-Kerdawy et al // Article: *Molecules* – 2020. – Vol. 25. № 4. – P. 770-807.

15. Günther, M. Lung Cancer: EGFR inhibitors with low nanomolar activity against a therapy-resistant L858R/T790M/C797S mutant / M. Günther, M. Juchum, G. Kelter, H. Fiebig, H. S. Laufer // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – Vol. 55. № 36. – P. 10890-10894.

16. Shi, L. Discovery of *N*-(2-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)quinolin-4-amine derivatives as novel VEGFR2 kinase inhibitors / L. Shi, T.-T. Wu, Z. Wang, J.-Y. Xue, Y.-G. Xu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 84. № 12. – P. 698-707.

17. Anticancer potential of some imidazole and fused imidazole derivatives: exploring the mechanism via epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibition / K. Sourav, J. Gaurav, K. Manvendra et al // *RSC Med. Chem.* – 2020. – № 8. – P. 1-17.

18. Discovery of 2-substituted 1*H*-benzo[*d*]imidazole-4-carboxamide derivatives as novel poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors with *in vivo* antitumor activity / J. Zhou, J. Ming, Z. Zhu et al // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 132. – P. 26-41.

19. Design and synthesis of 2-(4,5,6,7-tetrahydrothienopyridin-2-yl)-benzoimidazole carboxamides as novel orally efficacious Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitors / X. Chen, X. Huan, Y. Whang et al // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 148. – P. 389-403.
20. Synthesis and biological evaluation of piperidyl benzimidazole carboxamide derivatives as potent PARP-1 inhibitors and antitumor agents / X. Zhang, C. Zhang, L. Tang et al // *Chin. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 31. №. 1. – P. 136-140.
21. Multitargeted imidazoles: potential therapeutic leads for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases / A.-S. Cornec, L. Monti, J. Kovalevich et al // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60. № 12. – P. 5120-5145.
22. Yar, M. Organocatalyzed solvent free an efficient novel synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles for α -glucosidase inhibition to treat diabetes / M. Yar, M. Bajda, S. Shahzad et al // *Bioorg. Chem.* – 2015. – Vol. 58. – P. 65-71.
23. Wicht, K. J. Identification and mechanistic evaluation of hemozoin-Inhibiting triarylimidazoles active against *Plasmodium falciparum* / K. J. Wicht, J. M. Combrinck, P. J. Smith, R. Hunter, T. J. Egan // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8. № 2. – P. 201-205.
24. Al-Harthy. T. Importance of fluorine in benzazole compounds / T. Al-Harthy, W. Zoghaib, R. Abdel-Jali // *Molecules* – 2020. – Vol. 25. № 20. – P. 4667.
25. Zhang, W. Synthesis and evaluation of radiolabeled phosphoramidate mustard with selectivity for hypoxic cancer cells / W. Zhang, W. Fan, Z. Zhou, J. Garrison // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8. № 12. – P. 1269-1274.
26. Deadman, B. The synthesis of *Bcr-Abl* inhibiting anticancer pharmaceutical agents imatinib, nilotinib and dasatinib / B. J. Deadman, M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11. № 11. – P. 1766–1800

27. Partridge, B. M. Enantioenriched synthesis of escitalopram using lithiation–borylation methodology / B. M. Partridge, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 67. № 52. – P. 10082–10088.
28. Qiu, X. -L. Recent advances in the synthesis of fluorinated amino acids / X.- L. Qiu, F.- L. Qing // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 2011. № 18. – P. 3261-3278.
29. Salwiczek. M. Fluorinated amino acids: compatibility with native protein structures and effects on protein-protein interactions / M. Salwiczek, E. K Nyakatura, U. I. M. Gerling, S. Ye, B. Kokschi // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41. № 6. – P. 2135-2171.
30. Marsh, E.N.G. Fluorinated proteins: From design and synthesis to structure and stability / E.N.G. Marsh // *ACC Chem. Res.* – 2014. Vol. 47. № 10. – P. 2878-2886.
31. From prochiral *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) to optically pure metal complexes: New opportunities in asymmetric catalysis / L. Kong, J. Morvan, D. Pichon et al // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – Vol. 142. № 1. – P. 93-98.
32. New type of imidazole based salts designed specifically for lithium ion batteries / L. Niedzicki, G. Z. Żukowska, M. Bukowska et al // *Electrochim. Acta.* – 2010. – Vol. 55. № 4. – P. 1450-1454.
33. Liquid electrolytes based on new lithium conductive imidazole salts / L. Niedzicki, M. Kasprzyk, K. Kuziak et al // *J. Power Sources.* – 2011. Vol. 196. № 3. – P. 1386-1391.
34. Zhou, Q. Phase behavior and crystalline phases of ionic liquid-lithium salt mixtures with 1-alkyl-3-methylimidazolium salts / Q. Zhou, K. Fitzgerald, P. D. Boyle, W. A. Henderson // *Chem. Mater.* – 2010. – Vol. 22. № 3. – P. 1203-1208.
35. Dietrich, J. Application of a novel [3+2] cycloaddition reaction to prepare substituted imidazoles and their use in the design of potent DFG-out allosteric B-Raf inhibitors / J. Dietrich, V. Gokhale, X. Wang, L. H. Hurley, G. A. Flynn // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. № 1. – P. 292-304.

36. Copper-mediated trifluoromethylation of heteroaromatic compounds by trifluoromethyl sulfonium salts / C.- P. Zhang, Z.- L. Wang, Q.-Y. Chen et al // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – Vol. 50. № 8. – P. 1896-1900.
37. Innate C-H trifluoromethylation of heterocycles / Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter et al // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 108. № 35. – P. 14411–14415.
38. An efficient method to access 2-fluoroalkylbenzimidazoles by PIDA oxidation of amidines / J. Zhu, Z. Chen, H. Xie // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – Vol. 133. – P. 134-138.
39. Pd-catalyzed coupling reaction of fluorinated propargyl amidines with aryl iodides / S. Li, Y. Yuan, Y. Li et al // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11. № 1. – P. 41-43.
40. Bi(III)-catalyzed aminooxygenation of propargyl amidines to synthesize 2-fluoroalkyl imidazole-5-carbaldehydes and their decarbonylations / S. Li, Y. Li, B. Feng et al // *Chem. Commun.* – 2020. – Vol. 56. № 47. – P. 6400-6403.
41. Maleki, A. Design and development of a novel cellulose/ γ -Fe₂O₃/Ag nanocomposite: a potential green catalyst and antibacterial agent / A. Maleki, H. Movahed, R. Paydar // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. № 17. – P. 13657–13665.
42. Naidoo, S. Molecular iodine/DMSO mediated oxidation of internal alkynes and primary alcohols using a one-pot, two step approach towards 2,4,5-trisubstituted imidazoles: Substrate scope and mechanistic studies / S. Naidoo, V. Jeena // *Tetrahedron.* – 2020. – Vol. 76. № 12. – P. 1-10.
43. Fang, S. Nickel- catalyzed construction of 2,4- disubstituted imidazoles via C–C coupling and C–N condensation cascade reactions / S. Fang, H. Hu, X. Yang, J. Li, L. Shao // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – Vol. 361. № 14. – P. 3312-3317.
44. Xie, H. Diastereoselective silver-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with fluorinated imine / H. Xie, J. Zhu, Z. Chen, S. Li, Y. Wy // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. № 21. – P. 7468-7471.
45. Reddy, V. M. Indium trifluoride: A highly efficient catalyst for the synthesis of fluorine-containing 2,4,5-trisubstituted imidazoles under solvent-free

conditions / M. V. Reddy, Y. T. Jeong // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – Vol. 142. № 2. – P. 45–51.

46. Melone, L. Copper-catalyzed simultaneous activation of C–H and N–H bonds: three-component one-pot cascade synthesis of multi-substituted imidazoles / L. Melone, A. Chaskar, S. Pardeshi, P. Sathe, K. Vadagaonkar // *Synthesis.* – 2019. – Vol. 50. № 2. – P. 361-370.

47. Shi, S. ZnCl₂-catalyzed [3+2] cycloaddition of benzimidates and 2*H*-azirines for the synthesis of imidazoles / S. Shi, K. Xu, C. Jiang, Z. Ding // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. № 23. – P. 14791-14796.

48. Ahmed Arafa, W. A. An eco-compatible pathway to the synthesis of mono and bis-multisubstituted imidazoles over novel reusable ionic liquids: an efficient and green sonochemical process / W. A. Ahmed Arafa // *RSC Adv.* – 2018. – Vol. 8. № 29. – P. 16392-1699.

49. Wang, C. Metal-free C–B bond cleavage: an acid catalyzed three-component reaction construction of imidazole-containing triarylmethanes / C. Wang, Y. Yu, Z. Su, X. Li, H. Cao // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. № 12. – P. 4420-4423.

50. Zhang, X. Silver-catalyzed formal [3+2]-cycloaddition of α -trifluoromethylated methyl isocyanides: a facile stereoselective synthesis of CF₃-substituted heterocycles / X. Zhang, X. Wang, Y. Gao, X. Xu // *Chem/ Commun.* – 2017. – Vol. 53. № 16. – P. 2427-2430.

51. Wang, J. Copper-promoted cycloaddition of α -methylene isocyanides with benzothiazoles: Tunable access to benzo[*d*]imidazothiazoles / J. Wang, J. Li, Q. Zhu // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. № 21. – P. 5336-5339.

52. Cai, J. Base-mediated regioselective [3+2] annulation of ketenimines and isocyanides: efficient synthesis of 1,4,5-trisubstituted imidazoles / J. Cai, H. Bai, Y. Wang, X. Xu, H. Xie, J. Liu // *Chem. Commun.* – 2019. – Vol. 55. № 26. – P. 3821-3824.

53. Copper- catalyzed reaction of aryl isocyanides with active methylene isocyanides and arylsulfonothioates : Synthesis of sulfur- containing trisubstituted

imidazoles / P. Xu, Y.-M. Zhu, X.-J. Li et al // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – Vol. 361. № 21. – P. 4909-4913.

54. Li, Y. Isonitrile alkylations: a rapid route to imidazo[1,5-*a*]pyridines / Y. Li, A. Chao, F. F. Fleming // *Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 52. № 10. – P. 2111-2113.

55. Kumar, K. TosMIC: A powerful synthon for cyclization and sulfonylation / K. Kumar // *Chemistry Select.* – 2020. – Vol. 5. № 33. – P. 10298-10328.

56. Mathiyazhagan, A. D. Recent advances and applications of *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide (TOSMIC) / A. D. Mathiyazhagan, G. Anilkumar // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. № 28. – P. 6735-6747.

57. Ramaiah, M. M. Novel synthesis of *N*-unsubstituted imidazoles *via* the cycloaddition of *N*-(*tert*-butylsulfinyl)imines and TOSMIC / M. M. Ramaiah, P. Babu Shubha, H. Prasad, N. Swamy Shivananju // *Tetrahedron Lett.* – 2020. Vol. 61. № 14. – P. 151705.

58. Aryl azides as forgotten electrophiles in the Van Leusen reaction: a multicomponent transformation affording 4-tosyl-1-arylimidazoles / C. Necardo, A. I. Alfano, E. Del Grosso et al // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84. – P. 16299-16307.

59. Employing TOSMIC as a C₁-N₁ “two-atom synthon” in imidazole synthesis by neighboring group assistance strategy / X. Geng, C. Wang, C. Huang et al // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 22. № 1. – P. 140-144.

60. Che, H. 1,5-Diarylimidazoles with strong inhibitory activity against COX-2 catalyzed PGE2 production from LPS-induced RAW 264.7 cells / H. Che, T. N. Tuyen, H. P. Kim, H. Park // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. № 14. – P. 4035-4307.

61. *In silico*-driven multicomponent synthesis of 4,5- and 1,5-disubstituted imidazoles as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors / S. Fallarini, A. Massarotti, A. Gesù, et al // *Med. Chem. Comm.* – 2016. – Vol. 7. № 3. – P. 409-419.

62. Design, synthesis and biological evaluation of imidazole and oxazole fragments as HIV-1 integrase-LEDGF/p75 disruptors and inhibitors of microbial pathogens / T. J Rashamuse, A. T. Harrison, S. Mosebi et al // *Bioorg. Med. Chem.*- 2020. – P. 28. № 1. – P. 115210.

63. Dual roles of methyl ketones in Radziszewski-type reaction: Formal [2 + 1 + 1 + 1] synthesis of 1,2,5-trisubstituted imidazoles / J. Zhang, Q. Gao, X. Wu et al // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. № 7. – P. 1686-1689.

64. Hu, S. Base-mediated [3+2] annulation of trifluoroacetimidoyl chlorides and isocyanides: An improved approach for regioselective synthesis of 5-trifluoromethyl-imidazoles / S. Hu, H. Yang, Z. Chen, X. - F. Wu // *Tetrahedron.* – 2020. – Vol. 76. № 19. – P. 131-168.

65. Synthesis of β -carboline-based *N*-heterocyclic carbenes and their antiproliferative and antimetastatic activities against human breast cancer cells / S. U. Dighe, S. Khan, I. Soni et al // *J. Med. Chem* – 2015. – Vol. 58. № 8. – P. 3485-3499.

66. Pegaharmalines A and B, two novel β -carboline alkaloids with unprecedented carbon skeletons from *Peganum harmala* / K. - B.Wang, C.-M. Yuan, C.-M. Xue et al // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4. № 96. – P. 53725-53729.

67. Suriseti, S. Base-free van Leusen reaction of cyclic imines on water: Synthesis of *N*-fused imidazo 6,11-dihydro β -carboline derivatives // S. Suriseti, K. Satyam, V. Murugesh // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. № 21. – P. 5234-5238.

68. Uneyama, K. One-pot synthesis of trifluoroacetimidoyl halides / K. Tamura, H. Mizukami, K. Maeda, H. Watanabe, K. Uneyama // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58. № 1. – P. 32-35.