

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

Институт химии и инженерной экологии
 (наименование института полностью)
Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»
 (наименование кафедры)
04.03.01 «Химия»
 (код и наименование направления подготовки, специальности)
«Медицинская и фармацевтическая химия»
 (наименование(профиль)/специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Новый подход к получению
5-трифторметилсодержащих имидазолов

Студент	Н.В. Мораш	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Руководитель	А.С. Бунев	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Консультанты	Н.В. Яценко	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко _____
 (ученая степень, звание, И.О. Фамилия) (личная подпись)

« _____ » _____ 2017 г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Остапенко Г.И.
« ____ » _____ 2017г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студентке Мораш Наталье Викторовне

1. Тема «Новый подход к получению 5-трифторметилсодержащих имидазолов»
2. Срок сдачи студентом законченной выпускной квалификационной работы июнь 2017
3. Исходные данные к выпускной квалификационной работе литература по теме исследования
4. Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.
5. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н., Н.В. Ященко)
6. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
7. Дата выдачи задания «26» февраля 2017г.

Руководитель выпускной
квалификационной работы

Задание принял к исполнению

(подпись)

(подпись)

А.С. Бунев
(И.О. Фамилия)

Н.В. Мораш
(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Остапенко Г.И.
« ____ » _____ 20__ г.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы**

Студента: Мораш Натальи Викторовны

по теме: «Новый подход к получения 5-трифторметилсодержащих
имидазолов»

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	05.03.2017	05.03.2017	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	29.04.2017	29.04.2017	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	26.05.2017	26.05.2017	Выполнено	

Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	28.05.2017	28.05.2017	Выполнено	
Верстка работы, проверка ВКР научным руководителем	02.06.2017	02.06.2017	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	16.06.2017	16.06.2017	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	19.06.2017	19.06.2017	Выполнено	

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

А.С. Бунев

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Н.В. Мораш

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

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

В работе разработан синтетический подход к построению данных производных и получен ряд новых соединений, которые охарактеризованы посредством ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ.

Полученные производные могут представлять интерес как вещества, обладающие широким спектром биологической активности.

ABSTRACT

This diploma paper is devoted to the preparation of 5-trifluoromethylimidazoles.

The aim of the work is to develop a synthetic approach for the preparation of 5-trifluoromethylimidazole derivatives and to obtain a number of new compounds.

The object of the thesis is 5-trifluoromethylimidazole containing various substituents in the first position.

The subject of the thesis is a new approach to the preparation of trifluoromethyl-containing imidazoles with a higher yield.

The first part of the project provides detailed information on the structural features, methods of obtaining and using imidazoles. For example, preparations based on imidazole derivatives are used to treat: oncological, cardiological and neurotrophic diseases.

The second part of the project gives a detailed description of the structure of the new synthesized compounds using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and high-performance liquid chromatography.

The third part of the project is related to the description of general methods for the synthesis of trifluoroacetimidoyl chloride, benzotriazolides and imidazoles. Also, we present the results of the conducted experiments, such as the yield of the product, and the physical and chemical properties of the compounds obtained.

It can be concluded that the introduction of a fluorine atom increases the biological activity of the heterocyclic compound that is part of the drug.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	9
ВВЕДЕНИЕ.....	10
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1. Фторированные имидазолы и бензимидазолы.....	11
1.2. Синтез 2-трифторметилимидазолов, бензимидазолов и связанных с ним аналогов.....	15
1.2.1. Синтез 2-перфторарилимидазолов и бензимидазолов.....	31
1.2.2. Синтез 2-фторимидазолов и бензимидазолов.....	32
1.2.3. Синтез 4- и 5-трифторметилимидазолов и аналогов.....	34
1.2.4. Синтез 4- и 5-фторимидазолов.....	55
1.2.5. Синтез 4,5,6,7-тетрафторбензимидазолов.....	60
1.2.6. Синтез <i>N</i> -фторалкилимидазолов и бензимидазолов.....	61
1.3. Синтез фторированных кольцом имидазолов.....	64
1.4. Синтез трифторметилимидазолов.....	69
1.5. Фторированные пурины и бензимидазолы.....	70
1.6. Химическая реактивность.....	73
1.7. Биологические свойства фторсодержащих имидазолов.....	73
1.8. Трифторметилимидазолы.....	75
1.9. Трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,5- <i>a</i>]пиперазины.....	76
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	78
2.1. Синтез 1-арил-4-тозил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -имидазолов.....	78
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	87
3.1. Реагенты и оборудование.....	87
3.2. Очистка и сушка растворителей.....	87
3.3. Синтез исходных соединений.....	88

3.3.1. Типовая методика синтеза трифторацетимидоил хлоридов.....	89
3.4. Типовая методика синтеза бензотриазолидов.....	90
3.5. Типовая методика синтеза имидазолов.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ЛИТЕРАТУРА.....	95

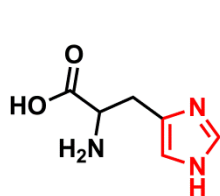
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

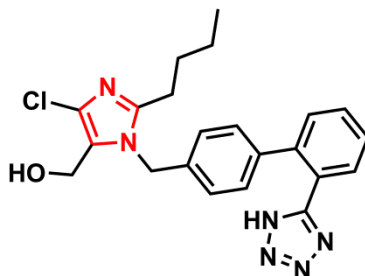
BTI	[бис(трифторэтоксиацетокси)йод]бензол
DAST	(диэтиламино)трифторид серы
DBU	1,8-дiazобикарбо[5.4.0]ундец-7-ен
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DIB	(диацетатоксиод)бензол
HFP	гексафторпропилен
OMe	метокси
PIDA	фенилйод(III)диацета
PIFA	бис(трифторацетат)
S1PL	сфингазин-1-фосфат-лиазы
TBAF	фторид тетра-(н-бутил)-аммония
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусной кислоты ангидрид
THF	тетрагидрофуран
Ts	<i>para</i> -толуолсульфонид (тозил)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМСО	диметилсульфоксид
ПФК	полифосфорная кислота
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

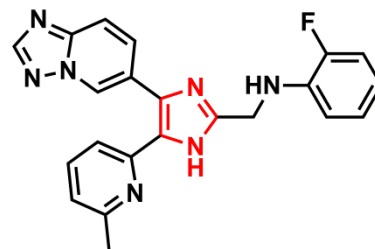
Лидирующее место в органической химии, как в теоретическом, так и в практическом аспектах, занимают азотсодержащие гетероциклические соединения. Особенно в этом классе соединений выделяются производные биогенного гетероцикла – имидазола.



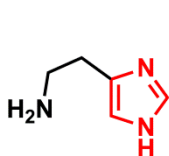
Histidine



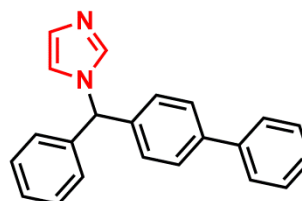
Lasartan



Merck D13021



Histamine



Bifonazole

Известными примерами функциональных производных имидазола проявляющих биологическую активность являются:

- гистидин – незаменимая аминокислота;
- гистамин – медиатор серотониновых рецептор;
- лазартан – антигипертензивное средство;
- бифоназол – антимикотик;
- тризамещенный имидазол D13021 – экспериментальный

противораковый препарат.

Принимая во внимание столь активный интерес к данному гетероциклу, получение новых полифункциональных производных имидазола содержащих трифторметильную группу является актуальной задачей и является целью данного исследования.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Фторированные имидазолы и бензимидазолы

Имидазолы и бензимидазолы являются приоритетными исходниками, которые присутствуют во многих биологически активных молекулах, натуральных продуктах, фармацевтических препаратах и агрохимикатах [1,2]. Гистидин имидазола, содержащий аминокислоты, является предшественником гистамина. Гистидин и гистамин играют важную роль во многих физиологических функциях. Антигистаминные препараты (антагонисты рецепторов 1-Н или обратные агонисты) являются популярными лекарствами аллергии [например, фексофенадин (Аллегра), лоратадин (Кларитин), димедрол (Бенадрил), цетиризин (Зиртек)] (рисунок 1):

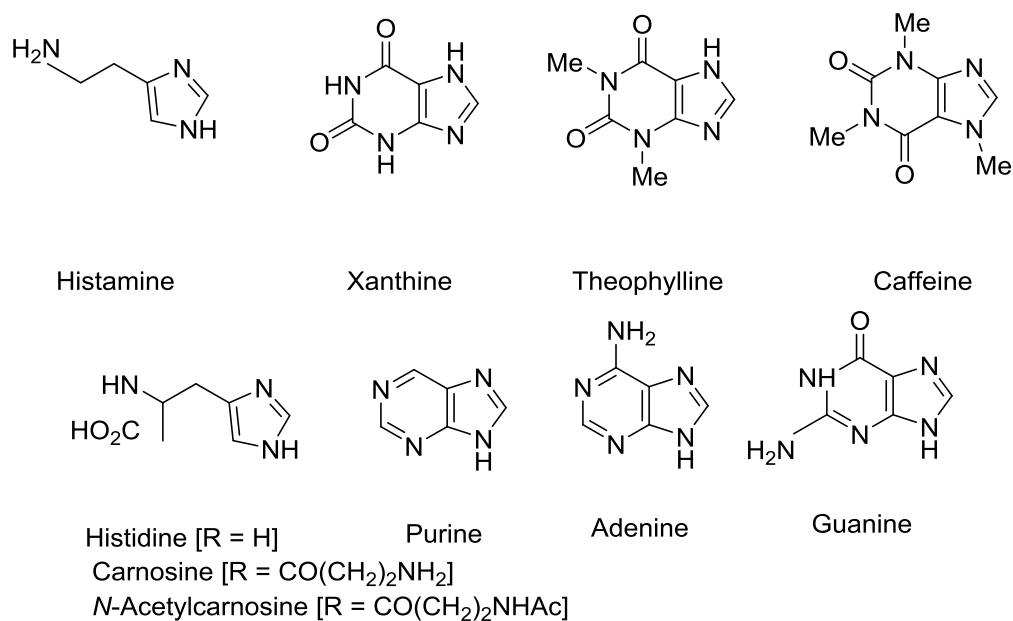


Рисунок 1 - Натуральные соединения, имеющие кольцо имидазола

Пурины (аденин, гуанин), ксантин, теофиллин, кофеин, карнозин, и *N*-ацетил-карнозин имеют кольцо имидазола в их основе. Хотя большое количество фармацевтических препаратов и агрохимикатов содержит имидазол или кольцо бензимидазола, количество фармацевтических препаратов и агрохимикатов, имеющих фторированные имидазолы и бензимидазолы, является относительно маленьким (приблизительно 25-30% фармацевтических препаратов, и агрохимикатов содержат фтор) [3]. Это

может быть связано с трудностями в быстром получении большого количества целевых фторсодержащих имидазола и аналогов бензимидазола во время процесса открытия.

Имидазол на основе лигандов и *N*-гетероциклических карбенов показал замечательные каталитические эффекты во многих органических реакциях [4]. Фторалкил-derivатизированные имидазолии - на основе ионных жидкостей, становятся более важными в материальной области науки. Помимо относительной термической стабильности и возможного использования в качестве зеленых растворителей, имидазолиевые ионные жидкости могут быть использованы в двухфазном реакционном катализе, проводящем мембраны, сенсibilизированные красителем солнечных элементов, с переносом атома радикальной полимеризации, и очистки, как водных агентов [5]. Кроме того, соль 2-трифторметил-4,5-дицианоимидазола лития (LiTDI) показывает обнадеживающие результаты в перезаряжаемой технологии в литиевой аккумуляторной батарее [6].

Как самый электроотрицательный элемент, фтор поляризует связь C-F, которая увеличивает прочность связи (CH₃-F: 109 ккал/моль, Ph-F: 127 ккал/моль vs. CH₃-I: 58 ккал/моль, CH₃-Br: 71 ккал/моль) и уменьшает длину связи (sp³ C-F: 1.39 Å, sp² C-F: 1.34 Å против sp³ C-I: 2.15 Å, sp³ C-Br: 1.95 Å и sp³ C-H: 1.09 Å, sp² C-H: 1.08 Å) [7]. Влияние фтора на физические свойства имидазола иллюстрируется нижней pKa 2- и 4-фторимидазола (pKa ~ 2.4 – 2.5), по сравнению с имидазолом (pKa ~ 6.9). Точно так же, pKa 2- и 4-(дифторметил)имидазола ниже, чем pKa 2- и 4-метилимидазола (~ 7.5-7.9).

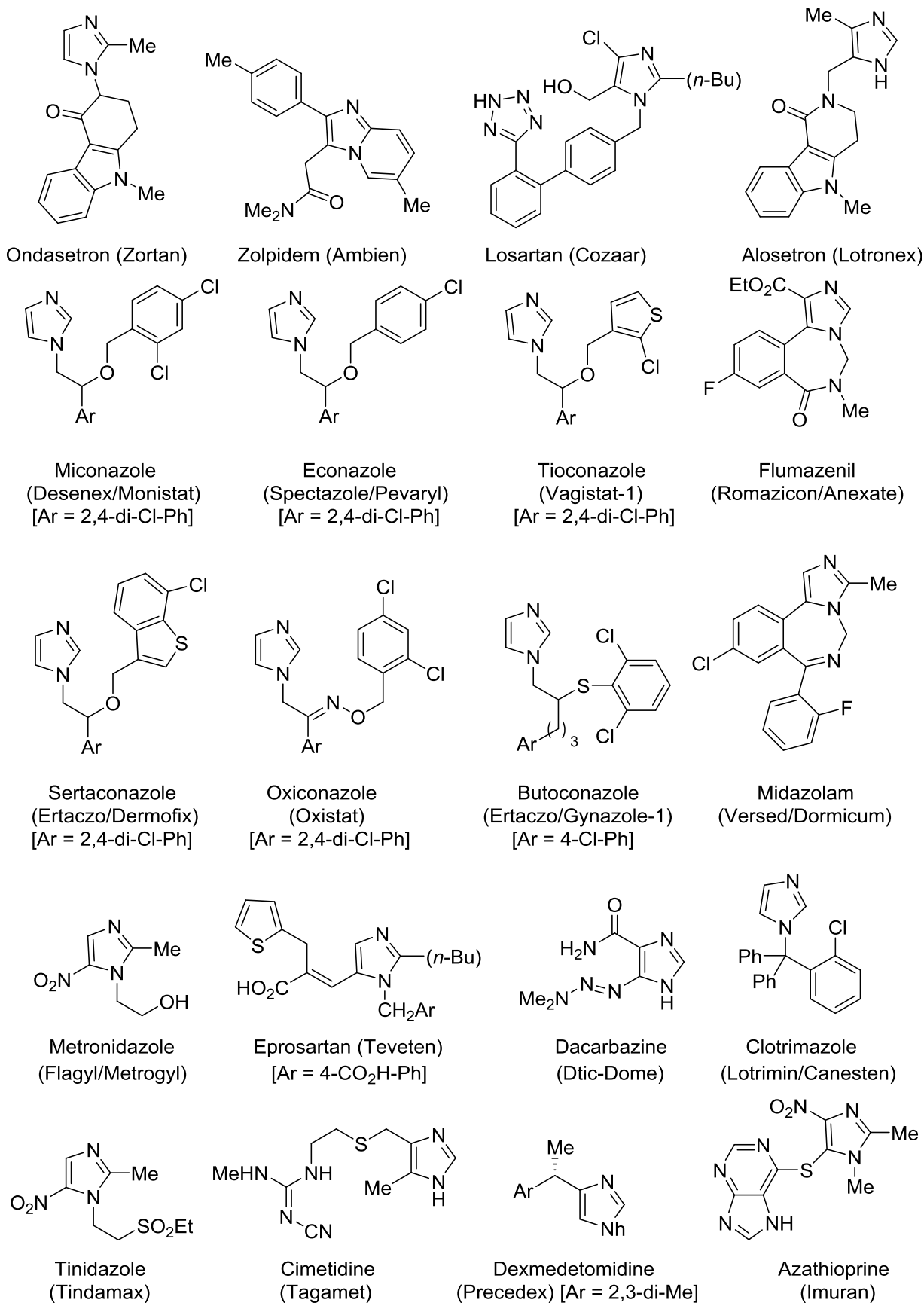


Рисунок 2 - Представители имидазолсодержащих лекарственных средств

Рассмотрим различные теории синтеза, которые допускают получение самых разнообразных фторсодержащих имидазолов и бензимидазолов (рисунок 3,4):

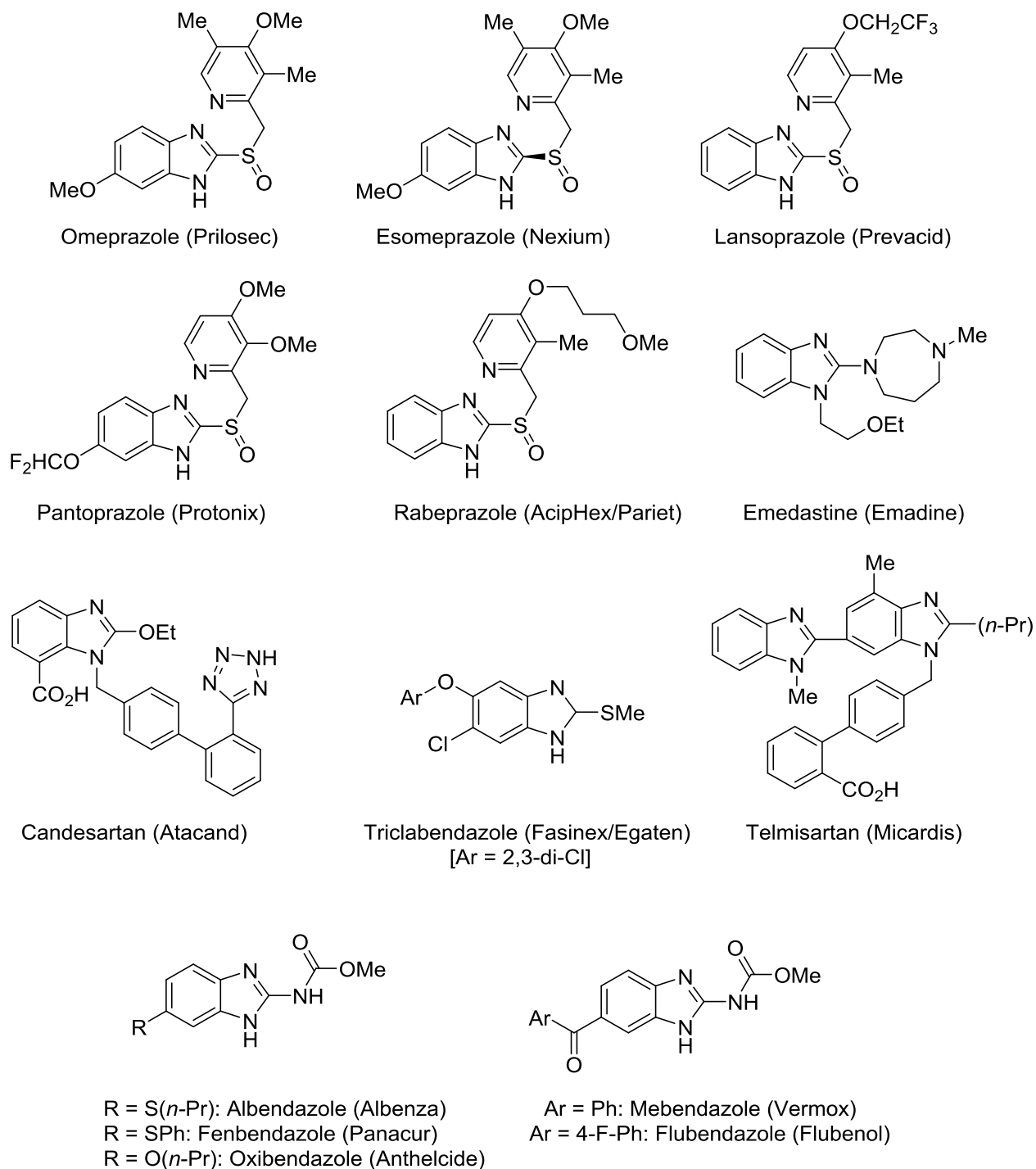


Рисунок 3 - Представители бензимидазолсодержащих лекарственных средств

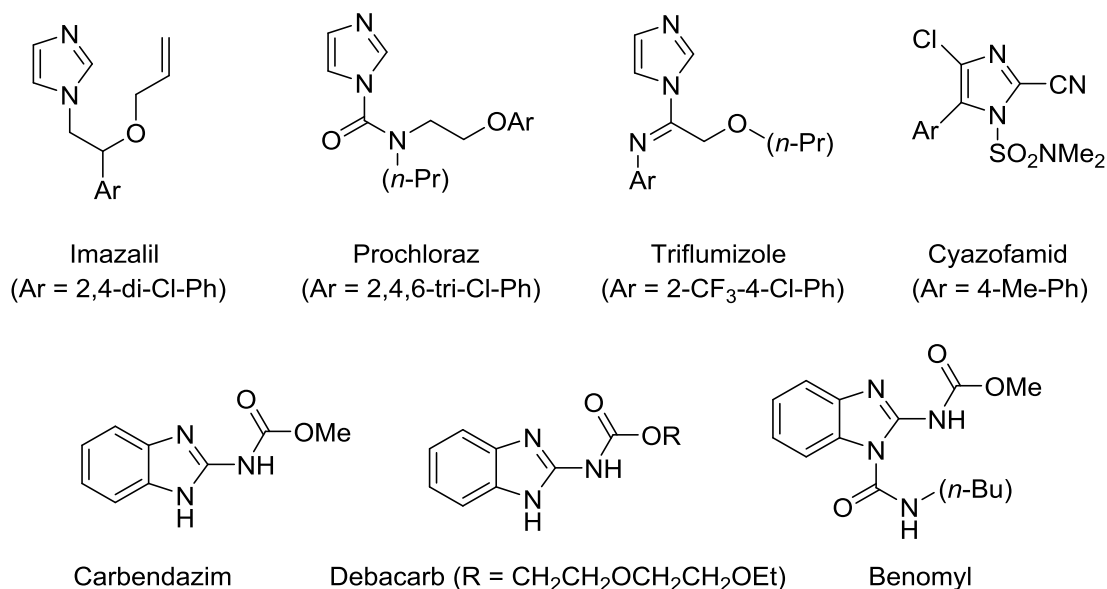
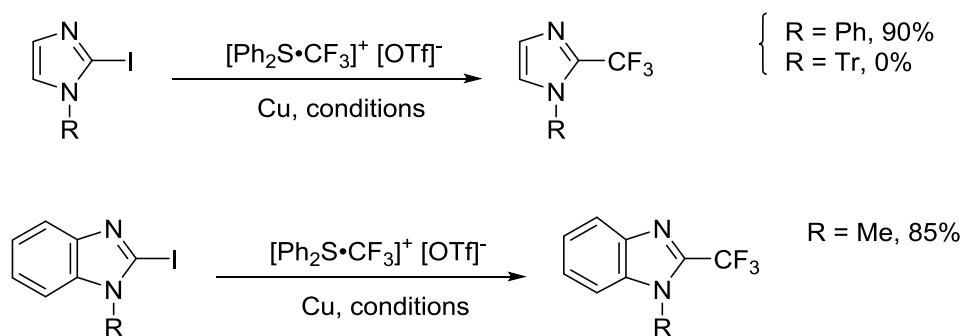


Рисунок 4 - Представители имидазол/бензимидазолсодержащих агрохимикаты

1.2 Синтез 2-трифторметилимидазолов, бензимидазолов и связанных с ним аналогов.

Катализируемое медью трифторметилирование из *N*-фенил-2-йодоимидазола и *N*-метил-2-йодобензимидазола с использованием трифтората *S*-(трифторметил)дифенилйодниона дало *C*-2 трифторметилированные производные с выходом 85-90% [8]. Интересно отметить, что трифторметилирование из *N*-третилимидазола не удалось, даже при 80°C, из-за стерического эффекта группы тритил (Схема 1):

Схема 1

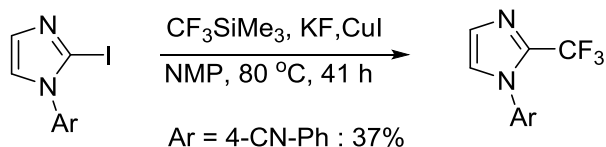


Conditions: DMF, 60 °C, 9-11 h (iodide/triflate/Cu = 1:2:3).

В ходе получения новых имидазолов в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения воспаления, Mano и его сотрудники использовали метод трифторметилирования Urata-Fuchikami, чтобы

преобразовать 2-йодоимидазол к его трифторметилированному производному [9]. Однако умеренный выход был получен для этой реакции (Схема 2):

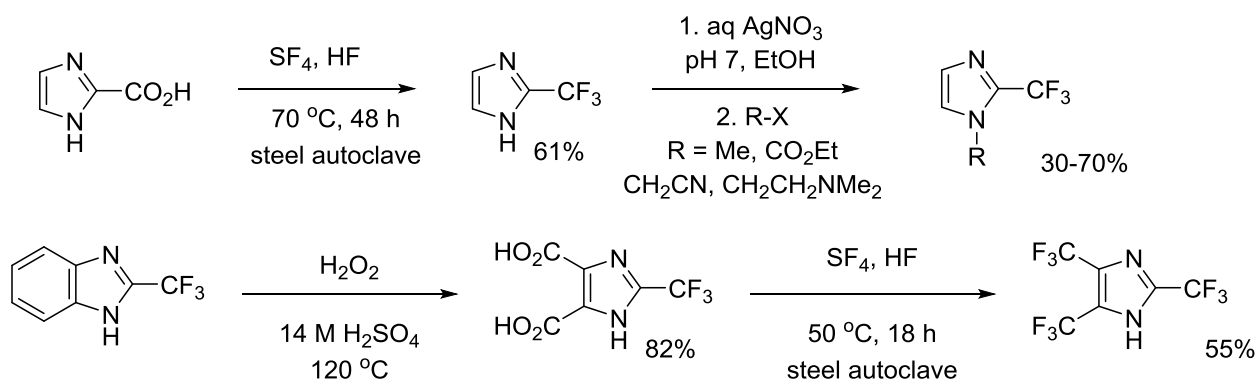
Схема 2



В начальном подходе к синтезу 2-трифторметилимидазола, Tatlow и сотрудники использовали SF_4 для превращения имидазол-2-карбоновой кислоты *N*-незащищенный 2-трифторметилимидазол [10]. Предварительно имидазол-2-карбоновой кислоты получают из *N*-бензилимидазола через низкотемпературное C-2 литирование с использованием MeLi с последующем охлаждением с CO_2 и последующим дебензилированием. 2-трифторметилимидазол склонен к гидролизу, при обработке водным раствором гидроксида натрия, даёт имидазол-2 натрий-карбоксилат [11]. Таким образом, *N*-алкилирование 2-трифторметилимидазола проводили путем смешивания 2-трифторметилимидазола с нитратом серебра для количественного осаждения соли серебра из 2-трифторметилимидазола, который впоследствии обрабатывают алкилирующими агентами, такими как бромметан, этиловый эфир бромуксусной кислоты, *N,N*-диметил-2-хлорэтиламин, и хлорацетонитрил с получением *N*-алкил-2-трифторметилимидазола.

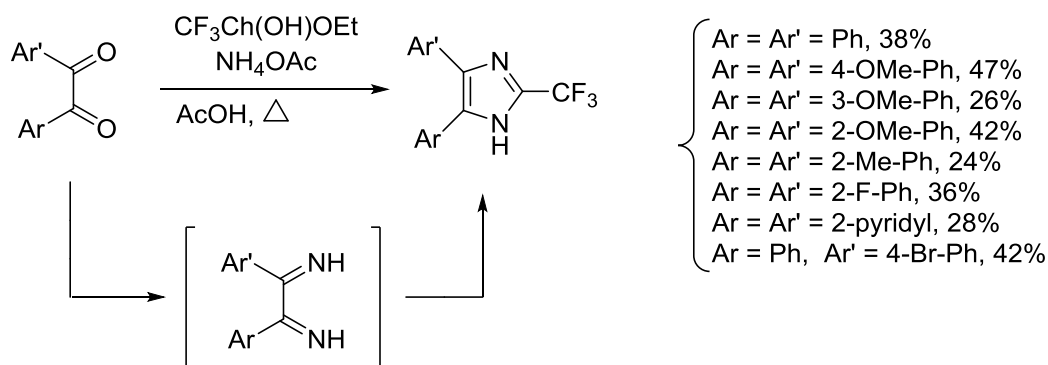
Обработкой 2-трифторметилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, полученной при окислении 2-трифторметилбензилимидазола, с $\text{SF}_4\text{-HF}$ также получали 2,4,5-три(трифторметил)имидазол с умеренным выходом. Синтетической обработкой дикарбоновой кислоты получали *N*-метил-2-(трифторметил)имидазол-4-карбоновой кислоты (Схема 3) [12]:

Схема 3



Один из широко используемых методов синтеза 2-трифторметилимидазола включает реакцию Radziszewski (Debus - реакции Radziszewski) [2a]. После модификации Davidson's (используют ацетат аммония в уксусной кислоте вместо аммиака в спирте) [13a], Lombardino и Wiseman получили серию 2-трифторметилимидазолов через конденсацию α -дикетонильных соединений и трифторацетальдегида этилового полуацеталя [13б]. Реакция предположительно протекает через формирование диимид промежуточного продукта, который затем подвергается конденсации с альдегидом с получением конечного продукта. Безводное условие рекомендовано для лучших выходов имидазолов (Схема 4):

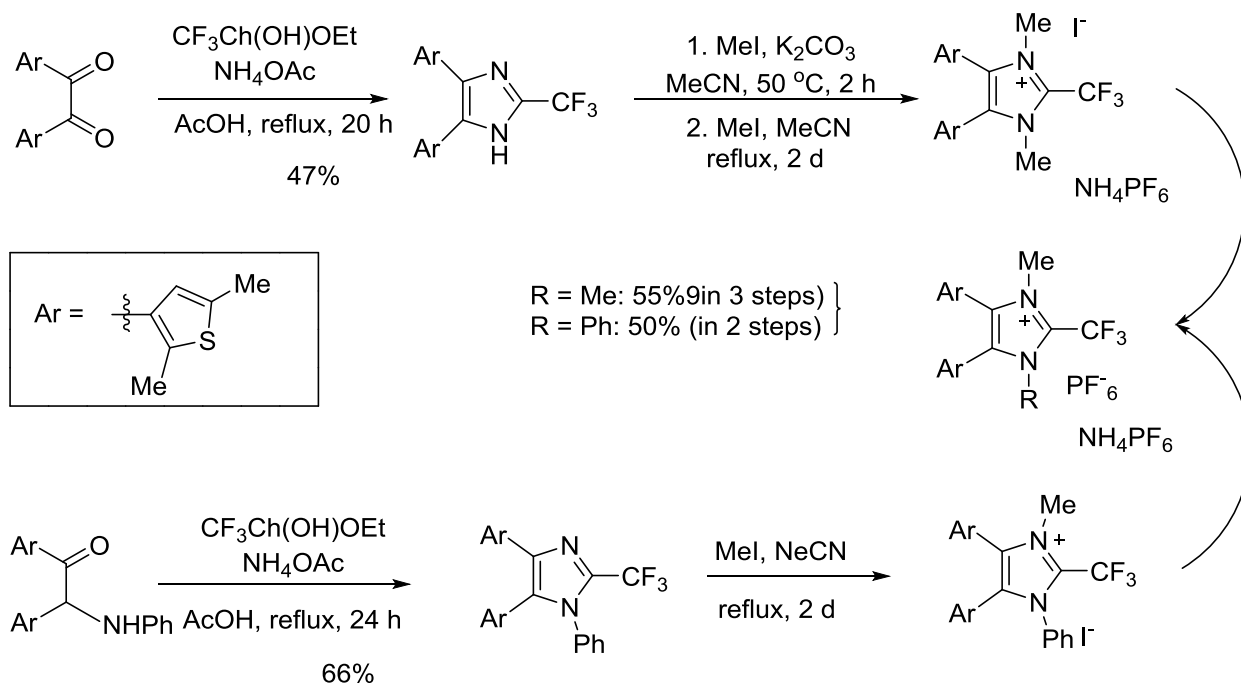
Схема 4



Во время фотохромных исследований дитиенилэтена содержащего производное имидазолия, Yam и коллеги получают 4,5-ди(тиенил)-2-трифторметилимидазол и схожий гексафторфосфату [14]. Конденсацией 1,2-дикетона или альфа-аминокетона с трифторацетальдегидом гемиацеталя получают требуемый 3,4-дизамещенный-2-(трифторметил)имидазол. N-

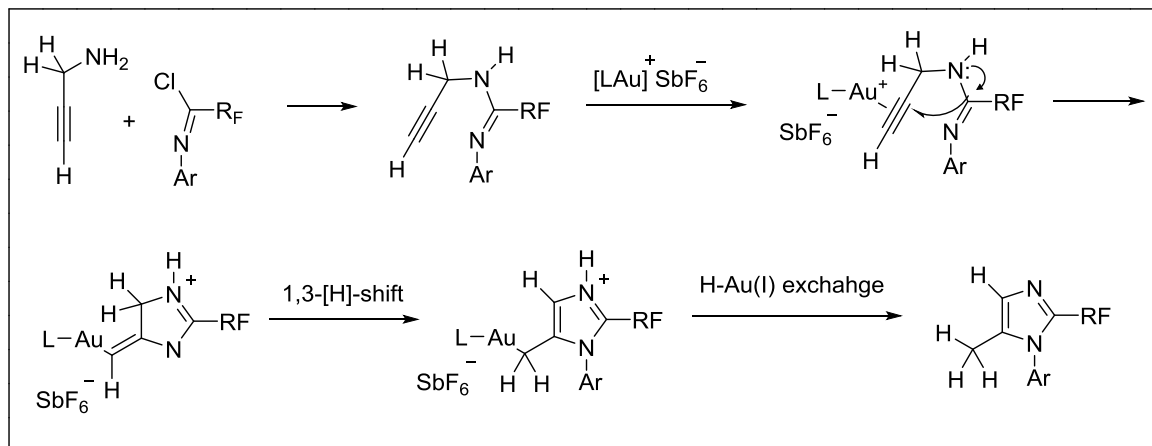
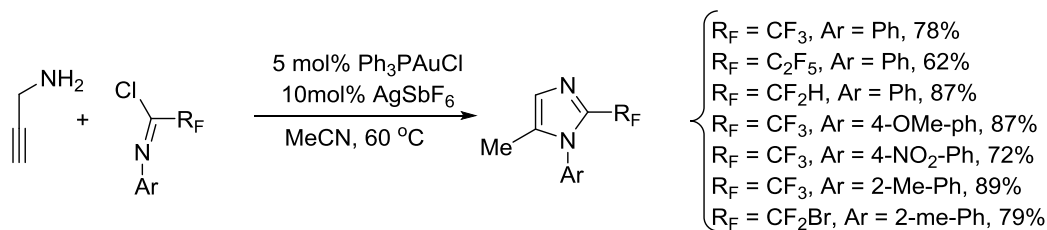
метилированием незамещенного азота с последующей обработкой гексафторфосфат аммония получают соли имидазолия (Схема 5):

Схема 5



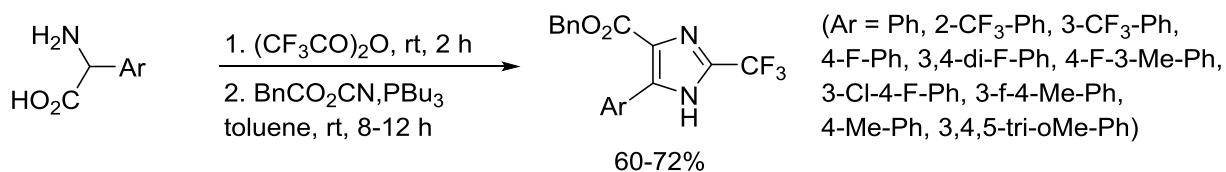
Катализируемая Au (I) - циклизация фторсодержащих *N*-арил-*N'*-пропаргиламидинов, давала *N*-арил-2-фторалкилимидазолы [15]. Такие фторсодержащие пропаргиламидины нестабильны при сильных щелочных условиях. Катализируемая золотом 5-экзоциклическая циклизация пропаргиламидинов привела к желаемому имидазолу с отличными выходами, также эти мягкие условия использовались для различных функциональных групп. Более низкие выходы были получены для замещённых арил-амидинов, имеющих электроно-акцепторную уходящую группу по сравнению с донорной группой, тогда как стерические эффекты показывали большое влияние на выходы продукта. В одно стадийном процессе, катион Au координирует свои действия с алкином, чтобы обеспечить винил-золото промежуточный продукт (Схема 6):

Схема 6



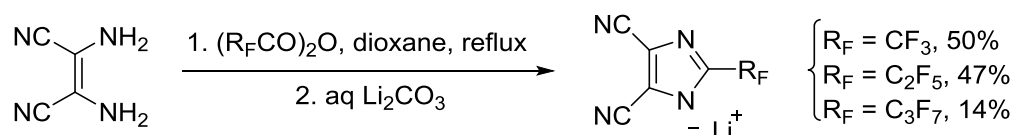
С помощью двухстадийной методики, Flynn синтезирует разнообразные бензил-5-арил-2-(трифторметил)имидазол-4-карбоновые кислоты из арил- глицинов (Схема 7) [16]:

Схема 7



Три литиевые 4,5-дициано-2-(перфторалкил)имидазолы получал Niedzicki путем обработки имидазола водным раствором карбоната лития [6a]. Предварительно 4,5-дициано-2-(перфторалкил)имидазолы были получены с помощью реакции диаминодихлоридамалонитрила с ангидридом трифторуксусной кислоты при кипячении в диоксане (Схема 8):

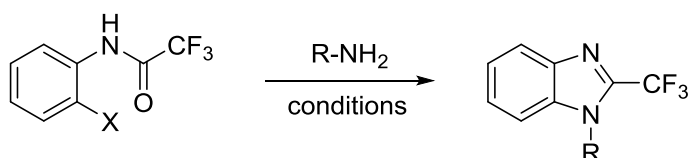
Схема 8



Ма сообщил, что Cu - катализируемым ариламином и конденсацией получил 2-трифторметилбензимидазол из 2-галотрифторацетанилиды [17a]. Стерически менее затрудненные первичные амины подвергались

связыванию с электронодонорным и электроноакцепторным 2-йодотрифторацетанилидом при комнатной температуре с получением 2-трифторметилбензимидазолов (условие А). Хотя орто- NHCOCF_3 группа значительно способствует реакциям аминирования [17b], дальнейшее нагревание требовалось для пространственно затрудненных аминов, чтобы облегчить внутримолекулярную циклизацию возникающих продуктов соединения, с получением 2-трифторметилбензимидазолов (Условие В). В целом, нагревание в уксусной кислоте дает лучшие результаты для этих реакций конденсации, чем непосредственно нагревание в ДМСО. Аминирование 2-бромотрифторацетанилиды с первичными аминами было также эффективно при комнатной температуре, из-за того же влияния орто-заместителя, и, беспрепятственно дает 2-трифторметилбензимидазол после нагревания промежуточных продуктов в уксусной кислоте (условие С). Buchwald синтезировал *N*-гексил-2-трифторметилбензимидазол через аминирование 2-йодотрифторацетанилида с *n*-гексиламином; [18] Тем не менее, дополнительного лиганда не требуется, чтобы облегчить это преобразование (условие D) (Схема 9):

Схема 9



X = I: R = *n*-Hex, 90% (Condition A)

X = I: R = allyl, 90% (Condition A)

X = I: R = $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, 92% (Condition A)

X = I: R = *c*-Hex, 94% (Condition B)

X = I: R = Ph, 74% (Condition B)

X = I: R = $\text{CH}(\text{Bn})\text{CO}_2\text{Me}$, 61% (Condition B)

X = Br: R = *n*-Hex, 80% (Condition C)

X = Br: R = *c*-Hex, 90% (Condition C)

X = Br: R = $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, 90% (Condition C)

X = I: R = *n*-Hex, 86% (Condition D)

Condition A: 5mol% CuI, 10mol% *L*-proline, K_2CO_3 (2 eq), DMSO, rt, 10-24 h.

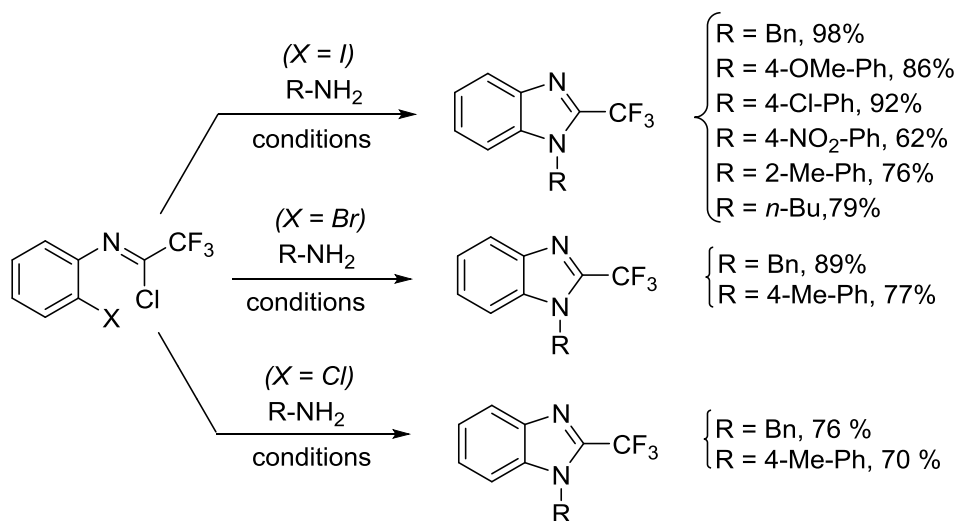
Condition B: i) 5mol% CuI, 10mol% *L*-proline, K_2CO_3 (2 eq), DMSO, 25-40 °C, 17-36 h;
ii) 50-70 °C, AcOH, 2-12 h.

Condition C: i) 5mol% CuI, 10mol% *L*-proline, K_2CO_3 (2 eq), DMSO, rt, 10-24 h;
ii) 50 °C, AcOH, 1-5 h.

Condition D: i) 5mol% CuI, Cs_2CO_3 (2 eq), DMF, rt, 18 h;
ii) AcOH, 50 °C, 2 h.

Zhang синтезировал 2-трифторметилбензимидазолы через Cu - катализируемую пару, процесс формирования связи C–N [19]. Таким образом, реакция *N*-(2-галофенил)трифторацетимидоилхлорида, полученная из 2-гало-анилинов и трифторуксусной кислоты, с первичными аминами в присутствии каталитического CuI-TMEDA даёт *N*-замещенные 2-трифторметилбензимидазолы. Активация связи C–Cl группой CF₃ сделала эти трифторацетимидоилхлориды стремящимися участвовать в реакциях двойного аминирования с алифатическими и ароматическими аминами. В противоположность этому, реакция аналогичного *N*-(2-иодфенил)трифторацетимидоилхлорида с бензиламином не удалась, с получением бензимидазола (Схема 10):

Схема 10

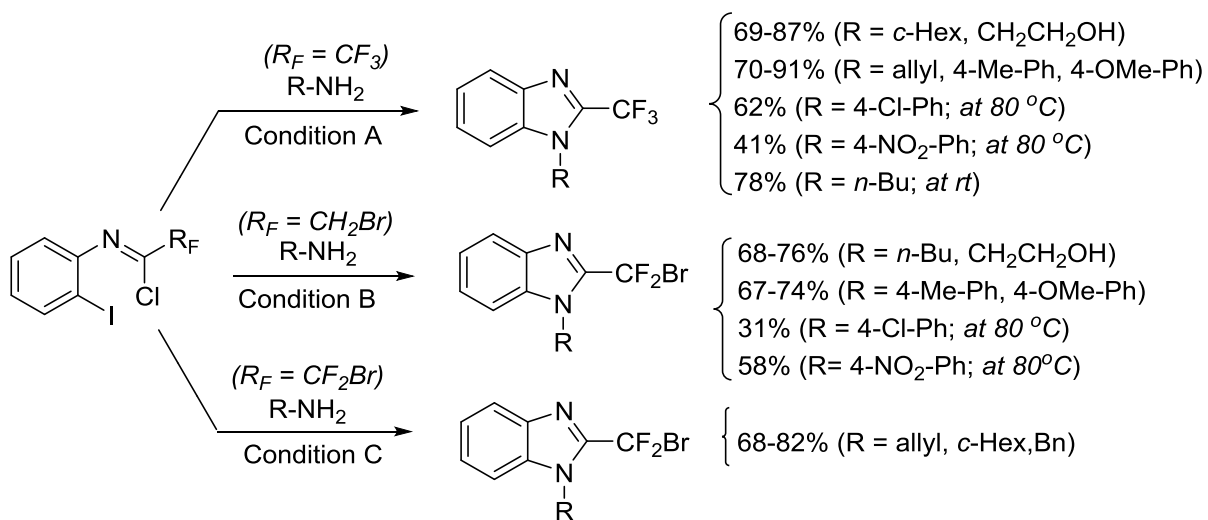


Conditions: 10 mol% CuI, 20 mol% TMEDA, Cs₂CO₃ (2 eq), toluene, 110 °C, 8 h.

Используя Cu(I) - катализированные тандемные реакции имидоилхлоридов с аминами, Wu синтезировал несколько 2-фторалкилбензимидазолов [20]. K₂CO₃ (или K₃PO₄) был подходящим основанием для этой трансформации, и никакие дополнительные лиганды не были использованы в этих реакциях. Оба алифатических и ароматических аминов успешны в сочетании с имидоилхлоридами с получением 2-(трифторметил)- и 2-(бромдифторметил)бензимидазолов. Кроме того, *N*-бутил-2-трифторметилбензимидазол получали с хорошим выходом при комнатной температуре с помощью муфты *N*-(2-иодфенил)трифтор-

ацетимидаилхлорида и *n*-бутиламина. Эта Cu - катализируемая реакция без лигандов также эффективно использовалось для получения региоизомерных чистых 5-нитро- и 6-нитро-2-(бромдифторметил)бензимидазолов (Схема 11):

Схема 11



Condition A : 10 mol% CuI, K₂CO₃ (4 eq), DMF, 40 °C - 60°C.

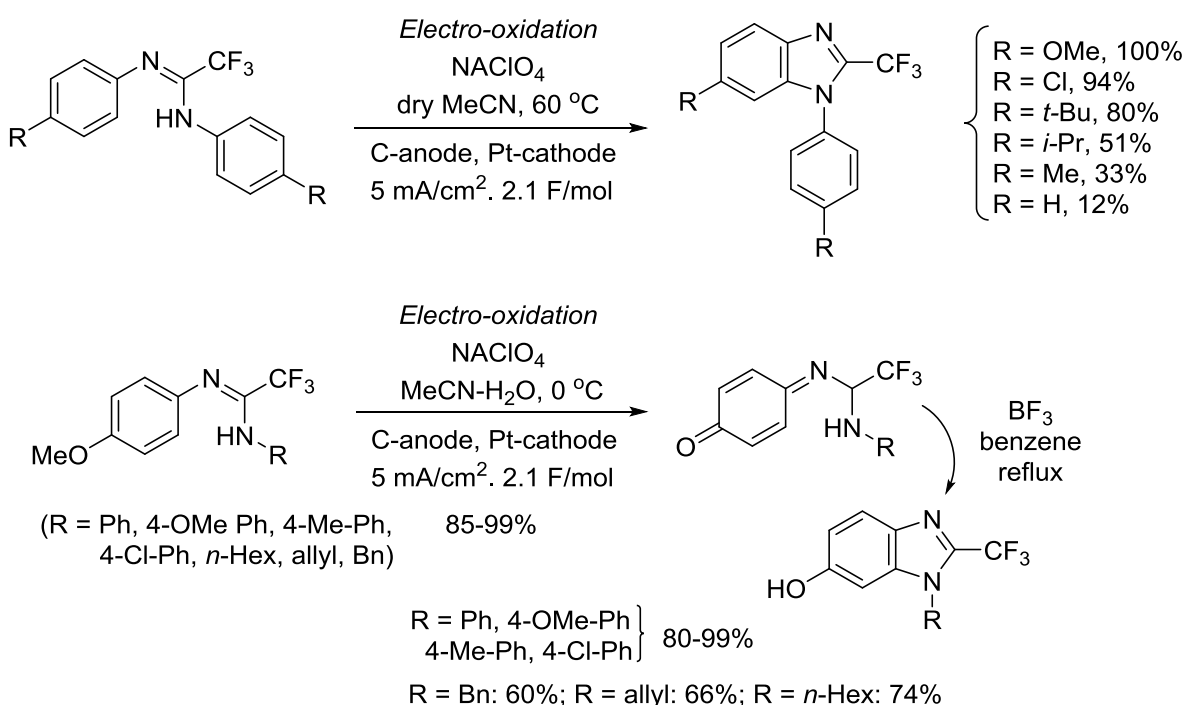
Condition B : 10 mol% CuI, K₂CO₃ (4 eq), DMF, 60°C.

Condition C : 10 mol% CuI, K₃PO₄ (4 eq), DMF, 60°C.

Uneyama сообщил о синтезе 2-трифторметилбензимидазолов путем образования электроокислительной связи C-N в симметричных имидамидах [21]. Реакции проводили в сухом ацетонитриле, более высокая температура благоприятствовала образованию продукта. Хотя имидамиды, содержащие 4-метоксифенильные, 4-хлорфенильные и 4-трет-бутилфенильные заместители, давали превосходные выходы (80-100%), 4-изопропилфенил и 4-метилфенил содержащие имидамиды давали более низкие выходы. Из-за удаления бензильного протона из катионного радикала; что приводит к олигомеризации или полимеризации субстратов. Связанные *N,N'*-дифенилимидамиды также давали низкий выход (12%) 2-трифторметилбензимидазола, где субстрат преимущественно подвергался полимеризации в условиях реакции. В отличие от электроокисления симметричных имидамидов с двумя заместителями 4-метоксифенила, электроокисление несимметричных *N*-(4-метоксифенил)-*N'*-арилимидамидов приводило к образованию сложных смесей двух изомерных бензимидазолов

и *n*-бензохинониминов. Тем не менее, проводя электроокисление в водном ацетонитриле, получали *n*-бензохинонимины, даже с *N*-(4-метоксифенил)-*N'*-фенилимидамидом. Циклизация BF_3 - катализируемых *n*-бензохинониминов давала 6-гидрокси-2-(трифторметил)бензимидазолы (Схема 12):

Схема 12



Окислительная циклизация *N,N'*-диарилимидамида с использованием фенилйода (III), бис(трифторацетата) / [бис(трифторэтоксиацетокси)йод] бензол (PIFA/VTI) давала *N*-арил-2-фторалкилбензимидазолы [22a]. Симметричный *N,N'*-диарилкарбонатфторалкил этанимидамида дал 2-фторалкилбензимидазол, от умеренных до хороших выходов, за исключением имидамида, имеющего нитро группу в обоих арилзамещенных кольцах. Для несимметричного имидамида, циклизация промежуточного соединения нитрамина обычно происходила через бензольное кольцо, обогащенное электронами. Позже исследователи сообщили о опосредованной оксидативной циклизацией *N*-ариламидинов фенилйод(III)диацетатот / (диацетатоксиид)бензолом (PIDA / DIB) в с получением 2-фтор-алкилбензимидазолов [22b]. *N*-арилфторалкилацетамидины были получены из имидоилхлоридов с

использованием аммиака. Предполагается, что *N*-фениламидины, несущие заместители в *орто*- и *пара*-положении бензольного кольца, дали бензимидазолы с хорошими выходами (Схема 13,14):

Схема 13

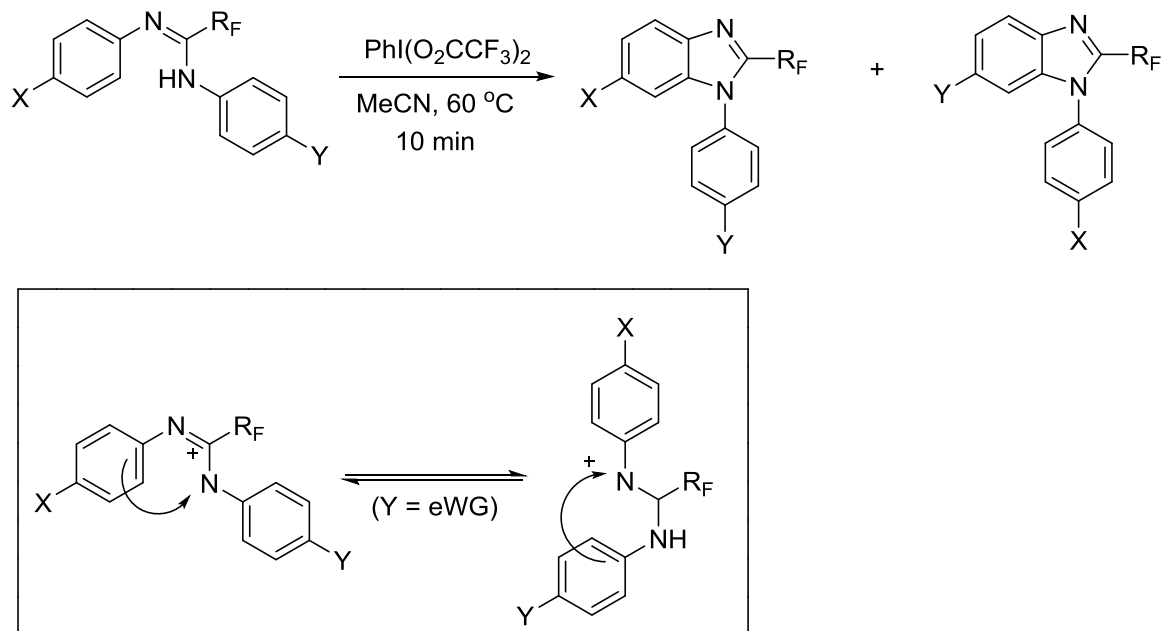
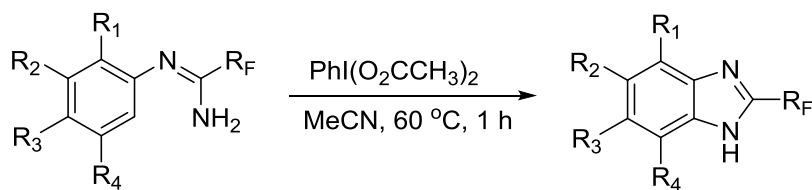


Таблица 1. Синтез *N*-арил-2-фторалкилбензимидазола из имидамидов

Entry	R _F	X	Y	6-X product (%)	6-X/6-Y ^a
1	CF ₃	H	H	83	-
2	CF ₃	Cl	Cl	90	-
3	CF ₃	NO ₂	NO ₂	0	-
4	CF ₂ Br	H	H	62	-
5	CF ₂ Br	H	NO ₂	87	>99:1
6	CF ₂ Br	H	CO ₂ Et	83	>99:1
7	CF ₂ Br	H	COMe	78	>99:1
8	CF ₂ Br	H	Cl	69	1.44:1
9	CF ₂ Br	H	Br	63	1.27:1
10	CF ₂ Br	H	I	83	1:1.2
11	CF ₂ Br	H	Me	73	1:6.7
12	CF ₂ Br	H	OMe	54	<1:99

^a Determined ¹⁹F NMR

Схема 14

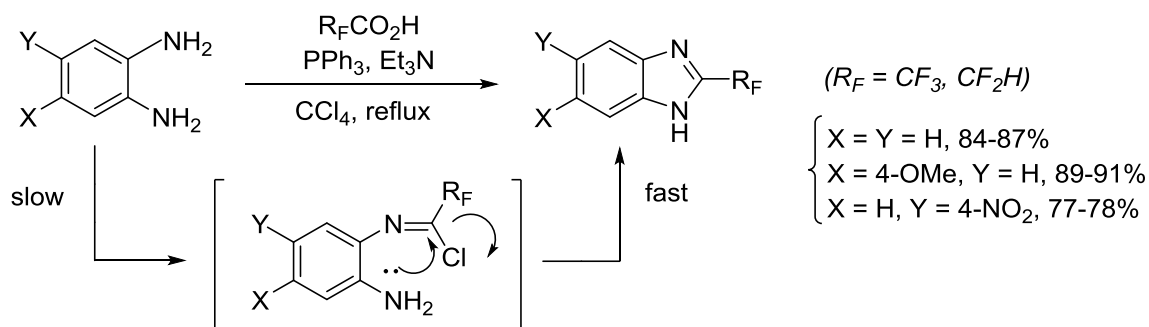


$R_F = CF_3$; $R_3 = CF_3, CN$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$:	83-97%
$R_F = CF_2Br$; $R_3 = H, Br, Cl, CF_3$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$:	80-87%
$R_F = CF_2Br$; $R_3 = CN, Ac, CO_2Et, NO_2$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$:	92-97%
$R_F = CF_2Br$; $R_3 = Me, OMe, I$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$:	65-70%
$R_F = CF_2Br$; $R_1 = Me, I, CF_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$:	78-90%
$R_F = CF_2Br$; $R_2 = Me, CF_3, CN$; $R_1 = R_3 = R_4 = H$:	84-86%

Однако амидины, содержащие *мета*-замещенное бензольное кольцо, получали в одинаковых условиях неразделимую смесь 5(6) - замещенных (основных) и 4(7) - замещенных (минорных; стерических эффектов) региоизомеров.

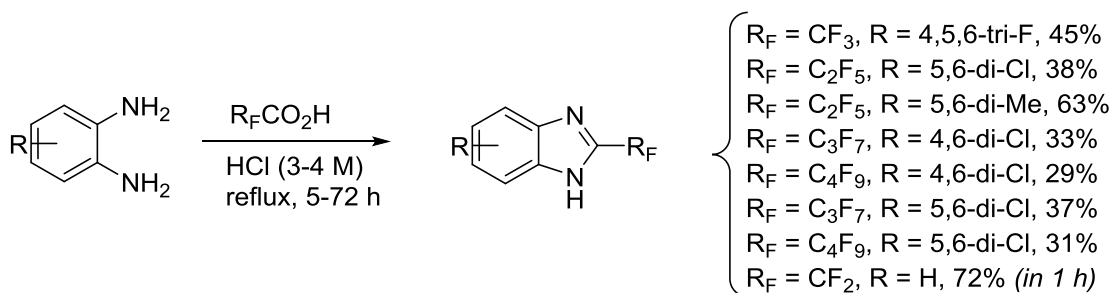
Реакцией *о*-фенилендиамина с трифторуксусной кислотой и дифторуксусной кислотой получали 2-(трифторметил)- и 2-дифторметилбензимидазол [23]. В присутствии избытка триэтиламина, при нуклеофильной атаки *орто*-аминогруппы к электрофильному имидоилхлориду, образованного в *орто*-положении, получали замещенные 2-фторалкилимидазолы. Электронные свойства заместителей в бензольном кольце определяют региоизомерным результатом бензимидазолов в одностадийном процессе. Таким образом, электронодонорная метоксигруппа увеличивает электронную плотность и нуклеофильность *пара*-аминогруппы в *о*-фенилендиаминах и способствует образованию имидоилхлорида в *пара*-положении метоксигруппы в конечном счете ведет к образованию 6-метокси региоизомера. В противоположность этому, электроноакцепторная нитрогруппа уменьшает электронную плотность и нуклеофильность *пара*-аминогруппы в *о*-фенилендиаминах и образование имидоилхлорида происходит через нуклеофильную атаку другой аминогруппы, которая ответственна за образование 5-нитро региоизомера. Положение метокси и нитро заместителей было дополнительно подтверждено с помощью рентгеновской кристаллографии (Схема 15):

Схема 15



Kazimierczuk и её сотрудники получили несколько 2-(полифторалкил)бензимидазолов из *o*-фенилендиаминов с использованием полифторацетиловой кислоты [24]. Аналогично, реакция *o*-фенилендиамина с дифторуксусной кислотой даёт 2-(дифторметил)бензимидазол с 72% выходом (Схема 16) [25]. Несколько других исследовательских групп использовали аналогичные условия для получения целевых 2-(трифторметил)бензимидазолов [26].

Схема 16



Еарен и Tamborski получили несколько 2-перфторалкилбензимидазолов из *o*-фенилендиамина [27]. В то время как 2-пентафторфениэтил- и 2-гептафторпропилбензимидазолы получали путем нагревания *o*-фенилендиамина с ангидридом кислоты и карбоновых кислот, бензимидазол имеющий перфторалкильный эфир в С-2, был получен в двухстадийном процессе с помощью *N*-моноацильных производных *o*-фенилендиамина (Схема 17). Аналогично, бис(бензимидазолы) получали конденсацией *o*-фенилендиамина с 0.5 эквивалентами диэтилового 2,2,3,3,4,4-гексафторпентандиоата (Схема 18):

Схема 17

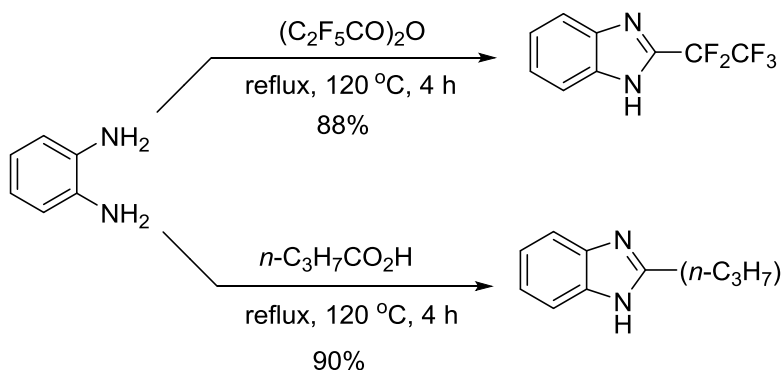
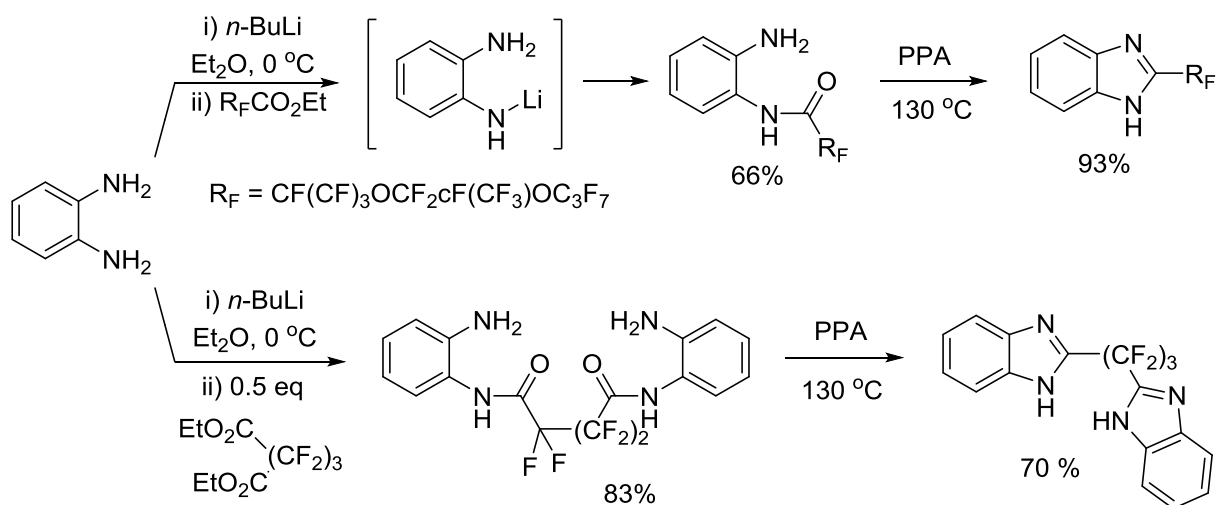
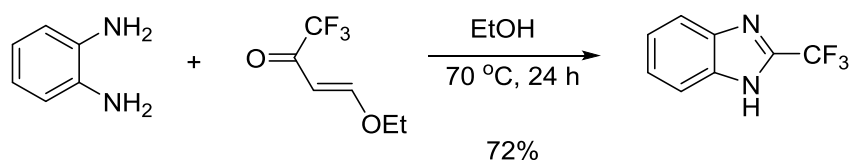


Схема 18



Новая стратегия синтеза 2-трифторметилбензимидазола была представлена Zhu, с помощью реакции *o*-фенилендиамин и 4-этокси-1,1,1-3-трифторуксусного бутен-2-она [28]. Нужный 2-трифторметилбензимидазол получали с выходом 72% вместе с небольшим количеством (5%) имидазола (Схема 19). Промежуточный бензо[*b*][1,4]дiazепин был предложен для этой трансформации.

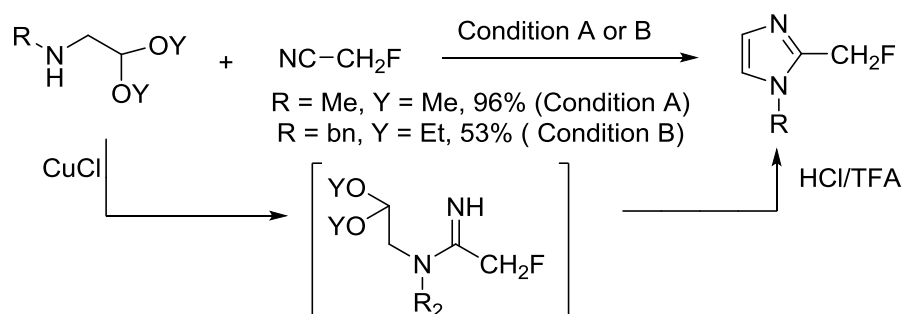
Схема 19



Frutos получал 2-фторметилимидазолы путем циклизации амидинов, образованных Cu (I) - продуцированным добавлением α -аминоацеталей к фторуацетонитрилу [29]. Реакции проводили ступенчато или одной реакцией

(в зависимости от удаления солей меди до или после циклизации), в которой проводили образование амидина в отсутствие какого-либо растворителя, с последующей циклизацией с использованием TFA или HCl-MeOH. Таким образом, добавление (метиламино)ацетальдегиддиметилацетала и (бензиламино)ацетальдегиддиэтилацетала с фторацетонитрилом, с последующей циклизацией дает 2-(фторметил)имидазол с 96% и 53% выходами (Схема 20):

Схема 20

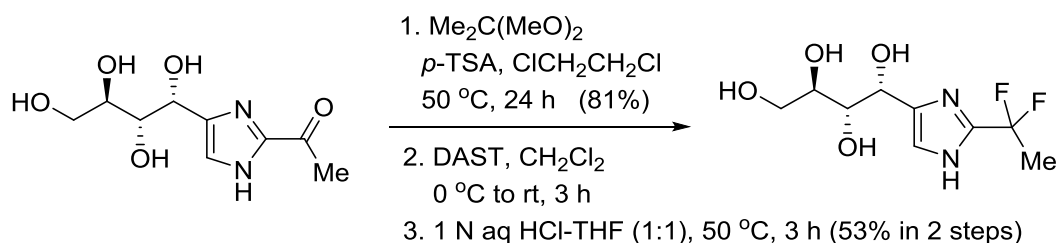


Condition A (one-pot): i) CuCl, 85 °C, 8 h, ii) HCl, MeOH, rt to reflux, 4 h.

Condition B (stepwise): 1. CuCl, 85 °C, 12 h. 2. TFA, 75 °C, 1 h.

Во время синтеза ингибитора сфингазина-1-фосфат-лиазы (S1PL) для лечения аутоиммунных нарушений, Bagdanoff и сотрудники получили *α,α*-дифтор аналог 2-ацетил-4(5)-[1(*R*),2(*S*),3(*R*),4-тетрагидроксибутил]имидазол [30]. Кеталирование диола с использованием 2,2-диметоксипропана с последующей обработкой бискетала с DAST и последующим удалением защитной группы получали целевое производное 2-(1,1-дифторэтил)имидазола (Схема 21):

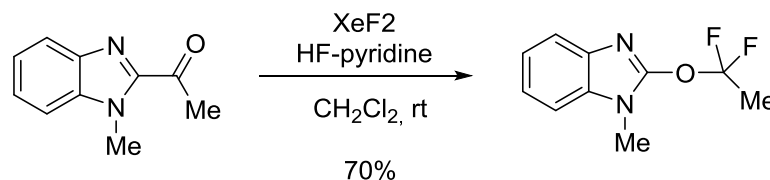
Схема 21



Норге синтезировал *N*-метил-2-(1,1-дифторэтокси)бензимидазол с помощью перегруппировки 2-ацетилимидазола [31]. Реакцию проводил при комнатной температуре в присутствии мягких фторирующих агентов XeP₂ и

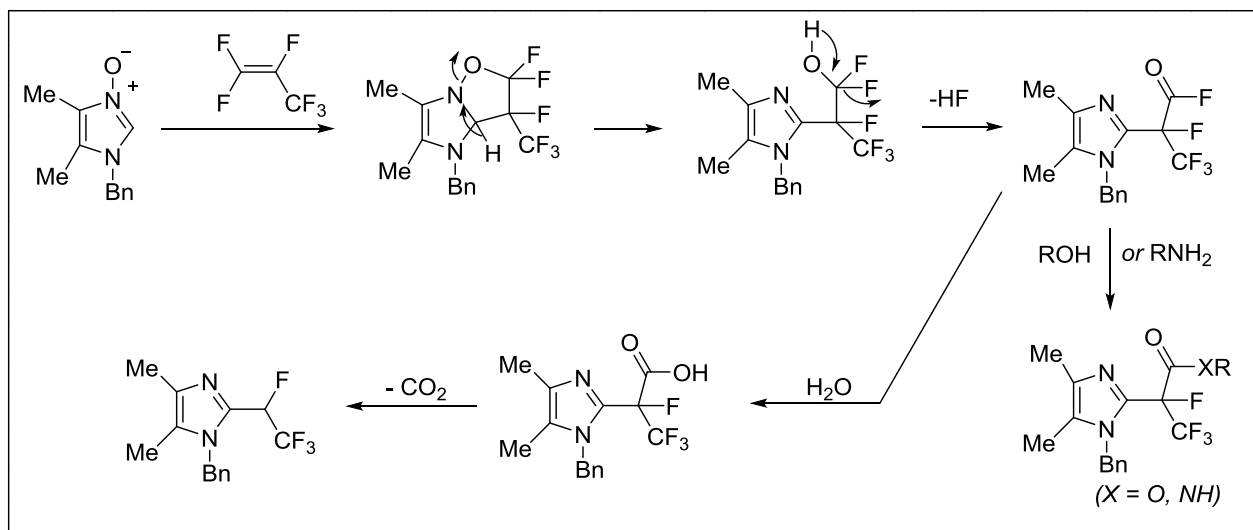
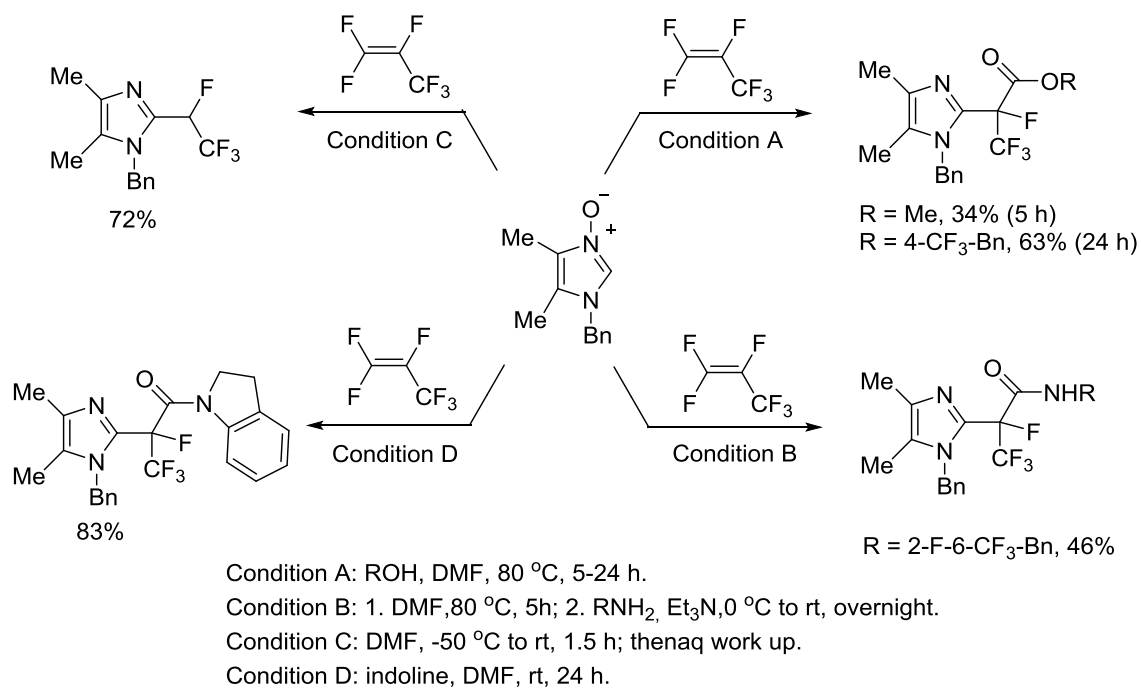
HF-пиридин в дихлорметане. Нежелательное фторирование или разложение бензимидазольного кольца не кажутся проблематичными при примененных условиях, и желаемый продукт получают с выходом 70% (Схема 22):

Схема 22



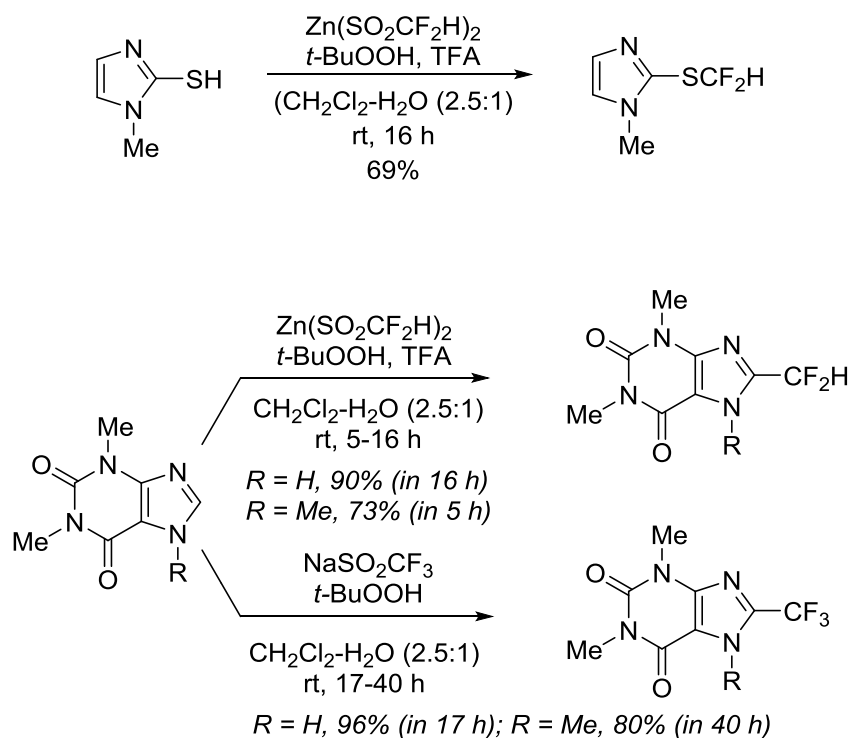
Loska и Makosza наблюдали, что реакция 1-бензил-4,5-диметил-имидазол-3-оксид с гексафторпропиленом (HFP) давала 2-(1,2,2,2-тетрафторэтил)имидазол [32]. Тем не менее, 1-бензил-4,5-диметилимидазол-3-оксид с HFP в присутствии спирта дает сложные эфиры. Несмотря на то, спирты, в отсутствие сильных оснований, не вступают в реакцию с HFP, реакция HFP с первичными аминами происходит быстрее, чем с *N*-имидазол-оксидом. Таким образом, чтобы избежать побочных реакций первичных аминов с HFP, аналоги амидов были получены в две стадии. Индолин, нереакционноспособный вторичный амин, используют в реакции в присутствии HFP, с получением амидов с высоким выходом. Реакция, которая использовалась для получения этих уникальных серий производных 2-(2-имидазолил)пропионовой кислоты предположительно протекает через 1,3-диполярное циклоприсоединение в результате чего получают изоксазолидин аддукта. Повторно ароматизация приводит к разрыву связи N-O, с последующим удалением HF дает ацилфторид на местах, которые подвергаются реакции нуклеофильной атаки спиртом или амином, для получения сложных эфиров или амидов. Напротив, реакция ацилфторида с водой дает нестабильную карбоновую кислоту, которая подвергается спонтанному декарбоксилированию с получением 1,2,2,2-тетрафторэтана (Схема 23):

Схема 23



Варан сообщил о радикальном дифторметилировании *N*-метилимидазол-2-тиола с использованием дифторметансульфина цинка [DFMS; Бис[(((дифторметил)сульфинил)окси)цинк] с получением дифторметилтиоэфира (Схема 24) [33]:

Схема 24



1.2.1 Синтез 2-перфторарилимидазолов и бензимидазолов

Cohen сообщил о фотохимическом перфторарилровании имидазола с $\text{C}_5\text{F}_5\text{I}$ с получением 2-перфторарилимидазола с выходом 8% наряду с основным 4-перфторарилимидазолом в качестве основного продукта (выход 36%) [34]. Eapen и Tamborski получали 2-(пентафторфенил)бензимидазол путем конденсации *орто*-фенилендиамина с пентафторбензойной кислотой в присутствии полифосфорной кислоты (ПФК) (Схема 25) [27]. Yu сообщил о реакции трифторметилирования через активацию C-H, где трифторметильная группа была успешно установлена в *орто*-положении фенильного кольца, используя направляющий эффект имидазола (Схема 26) [35]:

Схема 25

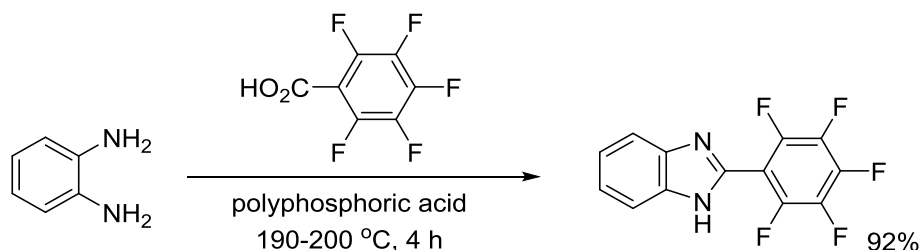
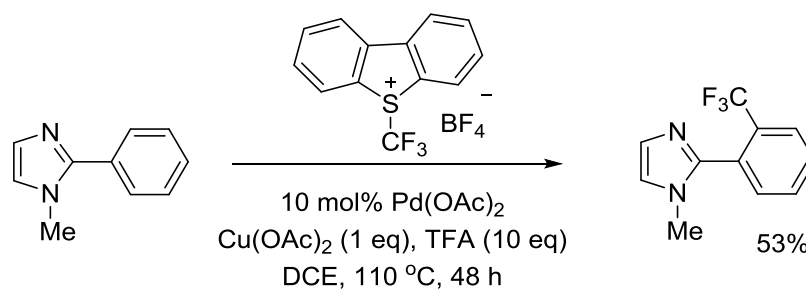


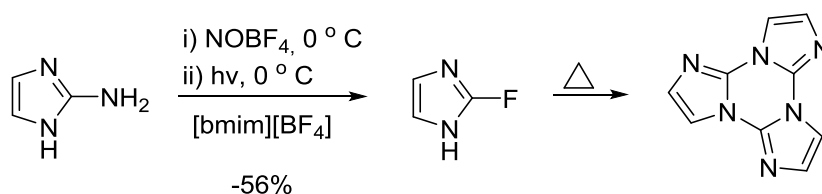
Схема 26



1.2.2 Синтез 2-фторимидазолов и бензимидазолов

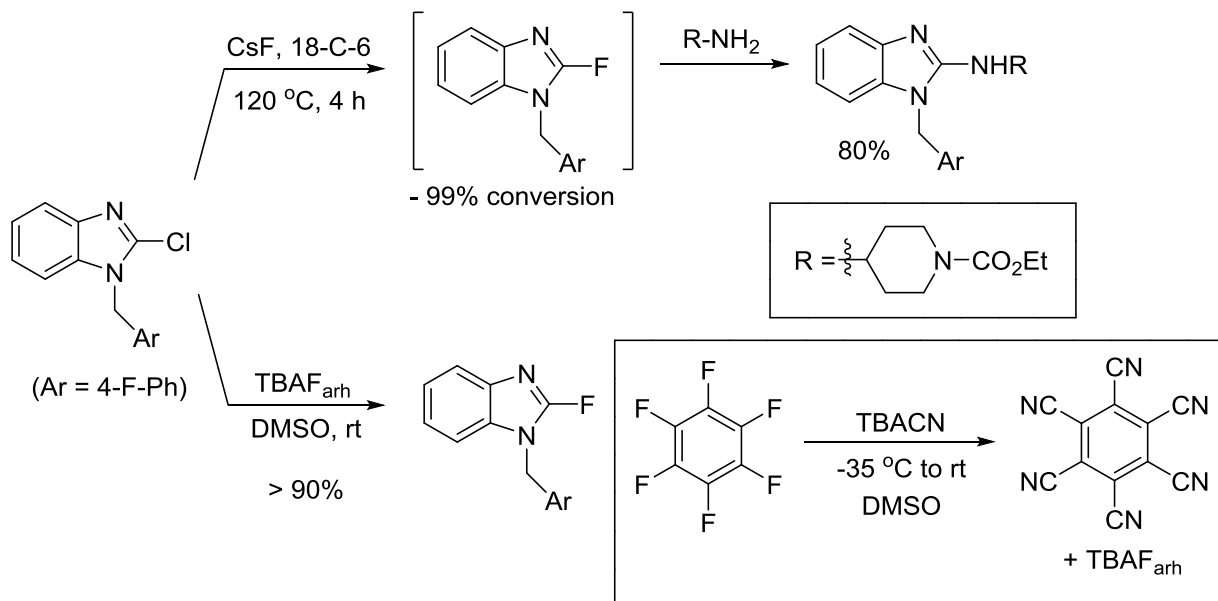
Реакция Balz–Schiemann является одной из первых методов, которые до сих пор используется для генерации фторсодержащих аренов из арильных тетрафторборатов и гексафторфосфатов [36]. Тем не менее, высокая температура, необходимая для этой реакции, вызывает разложение фторбората диазония имидазола. Для избежания термического разложения, Kirk и Cohen использовали фотохимические методы для получения 2-фторимидазола путем выборочной активации диазония хромофора с использованием УФ-излучения, которое отщепляет С–Н связь в соли диазония [37]. Кроме того, образование соли диазония из 2-аминоимидазола и последующего фотохимического фтордедиазонирования может быть проведено в одну стадию без выделения солей диазония. Тем не менее, нуклеофильность растворителя является вредным для арил катиона образованного непосредственно в реакционном в ходе этого процесса. В попытке увеличить выход 2-фторимидазола, Kirk использовал 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторбората (ионная жидкость) в качестве растворителя, чтобы избежать побочных реакций растворителей и для стабилизации заряженного состояния перехода в течение дедиазонирования [38]. Кроме того, NOBF₄ использовали для реакции диазотирования, чтобы полностью исключить присутствие воды в реакционной среде. Следует отметить, что 2-фторимидазол медленно тримеризуется при комнатной температуре и даже при 0 ° С (стабилен при -80 ° С); Тем не менее, 2-фторгистидин стабилен при комнатной температуре (Схема 27) [37]:

Схема 27



Senanayake использовал CSF для генерации *N*-(4-фторбензил)-2-фторбензимидазола из 2-хлоримидазола [39]. Почти количественное превращение из хлорида в фторид наблюдалось через 4 ч при 120 °C, в то время как TBAF с избытком KF обеспечивало ~ 50% превращение после нагревания хлорида при 120 °C в течение 24 ч. Полученный фторид затем обрабатывали подходящим амином, и получали нужный продукт. Таким образом, фторид эффективно способствует превращению 2-хлорбензимидазола до 2-аминобензимидазола с помощью высокоактивного промежуточного продукта 2-фторбензимидазола. Хотя Senanayake отметил низкую степень превращения реакции Halex из *N*-арил-2-хлорбензимидазола с TBAF или циануровым фторидом в кипящем диоксане, Sun и DiMagno смогли получить выход 2-фторбензимидазола >90% всего за 30 минут, после перемешивания ДМСО раствор *N*-(4-фторбензил)-2-хлорбензимидазола при комнатной температуре вместе с безводным TBAF [40a]. Это "действительно" безводный TBAF, способный генерировать 2-фторбензимидазол в мягких условиях, был получен в полярных апротонных растворителях (например, ДМСО, ТГФ, MeCN) реакцией низкотемпературного нуклеофильного ароматического замещения гексафторбензола с CN⁻ из цианида тетрабутиламмония (TBACN) (Схема 28) [40б]:

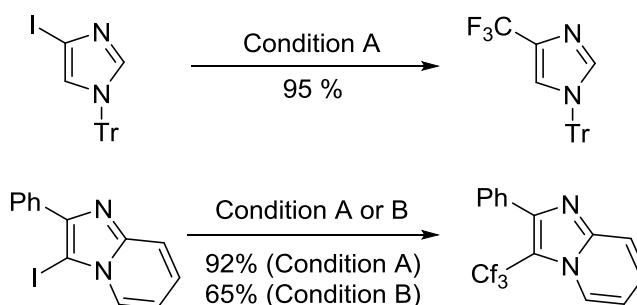
Схема 28



1.2.3 Синтез 4- и 5-трифторметилимидазолов и аналогов

Используя *S*-(трифторметил)дифенил иодоний трифлат, Хiao превращает *N*-тримил-4-иодбензимидазол в 4-(трифторметил)имидазол [8]. Эти условия были подходящими для превращения 3-иод-2-фенилимидазо[1,2- α]пиридина, в его трифторметильное производное, было выдено с выходом 92%. В отличие от этого, этот продукт был ранее получен только с 65% выходом по протоколу $\text{TMSCF}_3\text{-KF-CuI}$ (Схема 29) [41]:

Схема 29



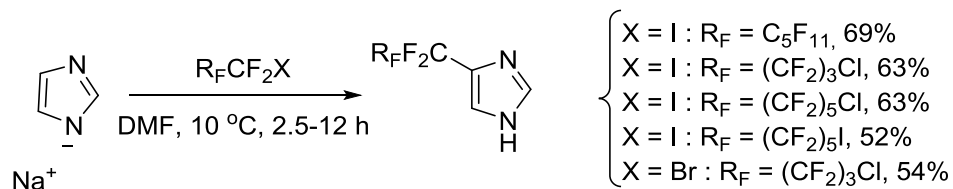
Condition A: $\text{Cu, [Ph}_2\text{S-CF}_3\text{]}^+$, DMF, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 9-11 h (iodide/triflate/Cu = 1:2:3).

Condition B: $\text{CuI, TMS-CF}_3, \text{KF, NMP, rt. 24h.}$

Реакция имидазолида натрия с фторалкил йодидом и бромидом давала 4-фторалкилимидазолы [42]. Снижение перехода наблюдалось путем проведения реакции в темноте (по сравнению с видимым светом), а также в

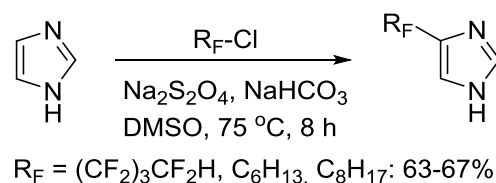
присутствии 20 мол% *p*-DNB или добавки гидрохинона. Механизм S_{RN}^1 был предложен для выполнения этих преобразований из-за известной трудности смещения галогенидов к перфторалкилгалогенидам по S_N^2 или S_N^1 процессам (Схема 30):

Схема 30



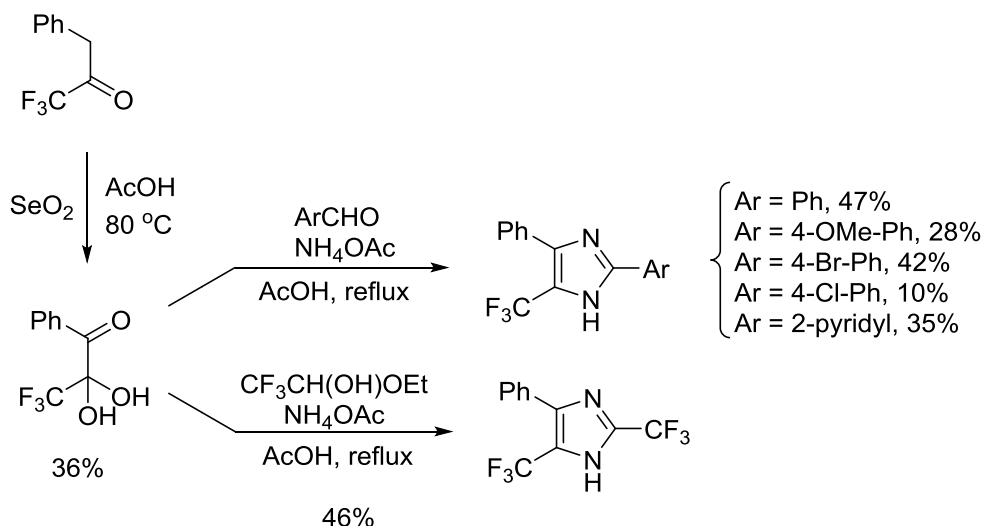
Реакция имидазола с пер(поли)фторалкил хлоридами в присутствии дитионита натрия в ДМСО дает 4(5)-фторалкилимидазолы [43]. В общем случае, электрофильный фторалкильный радикал (R_F^\bullet) претерпевает присоединение к относительно изотопному положению имидазольного кольца (Схема 31). Не наблюдалось бис(фторалкилирования), предположительно из-за электронной плотности в монофторалкилимидазолах.

Схема 31



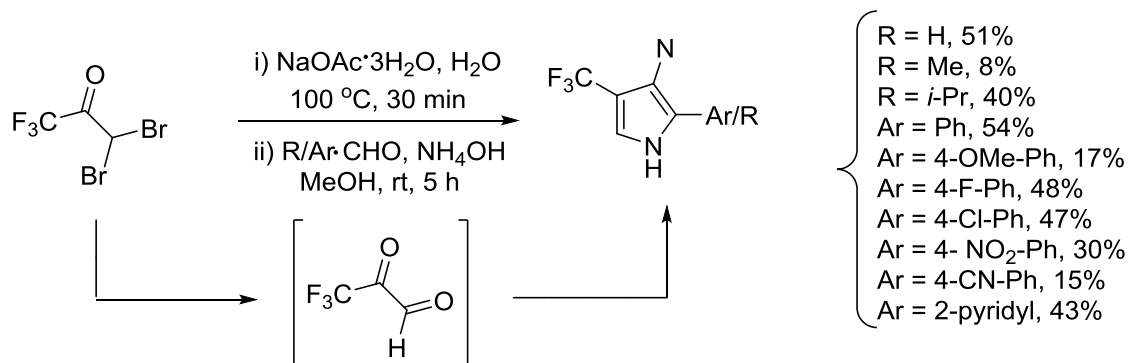
Конденсация моногидрата 1-фенил-3,3,3-трифтор-1,2-пропандиона с различными альдегидами в присутствии ацетата аммония давала 4-фенил-5-трифторметилимидазолы [44]. Для получения 2,5-бис(трифторметил)имидазола, трифторацетальдегид этил полуацеталь использовали в избытке вместо альдегидов. Предварительно дикетон, который был выделен в виде его моногидрата, получают из кетона с использованием SeO_2 (Схема 32):

Схема 32



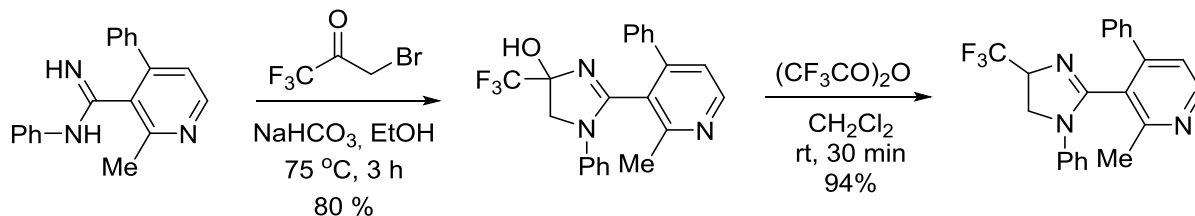
Baldwin получил серию из 4(5)-трифторметилимидазолов из 3,3-дибром-1,1,1-трифторацетона [45]. Гидролиз 3,3-дибром-1,1,1-трифторацетона, который был получен путем бромирования 1,1,1-трифторацетона, с водным раствором ацетата натрия давал глиоксали, которые подвергались конденсации с альдегидами в присутствии аммиака с получением трифторметилимидазола. Matthews и его сотрудники использовали эту методику для получения нескольких 4-трифторметилимидазолов, содержащих арильную группу, такую как 2-имидазолил, 3-пиридил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-фурил, 5-пиразолил и 4-пиразолил, в положении С-2 [46а]. Следует отметить, что при обработке этих 4-трифторметилимидазолов с помощью водного раствора гидроксида аммония получают нитрилы с высокими выходами (Схема 33) [46b]:

Схема 33



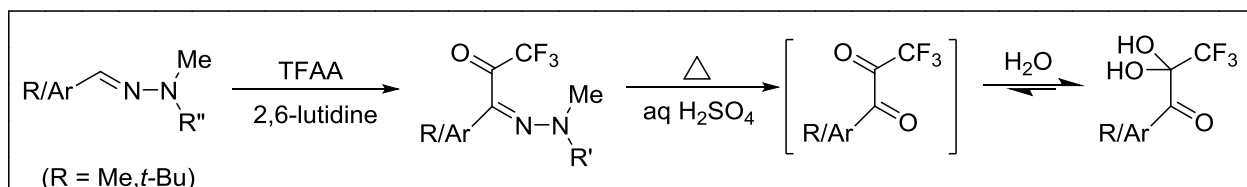
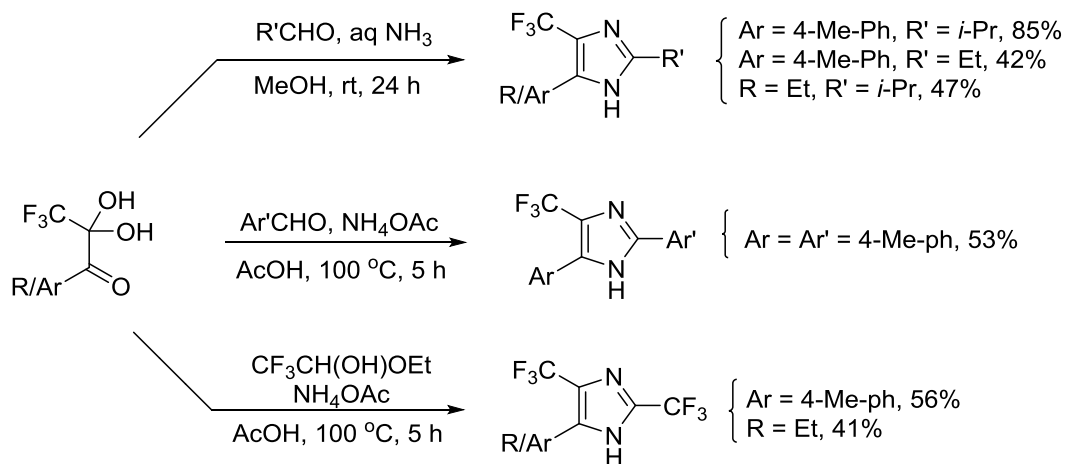
Лукуанов получил 2-(3-пиридил)-4-(трифторметил)имидазол путем конденсации ароматического амидина с 3-бром-1,1,1-трифторацетоном с последующим TFAA способствовало дегидратации (Схема 34) [47]:

Схема 34



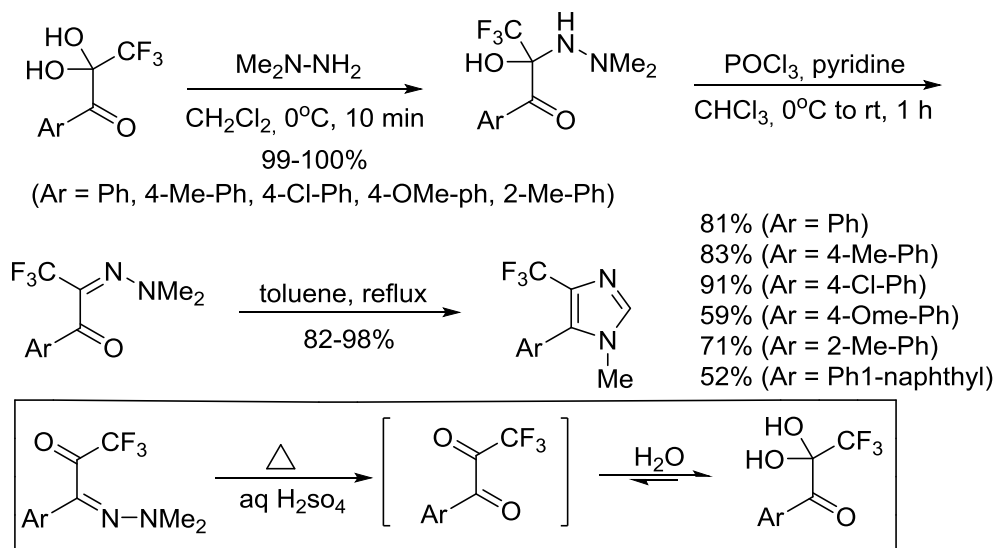
Используя 1,1,1-трифтор-2,3-алкадионы, полученные в качестве моногидратов из кислотного гидролиза 3-(диалкилгидразино)-1,1,1-трифтор-2-алканона, Камитори сообщает о синтезе 4-(трифторметил)имидазола [48]. Для создания имидазольного кольца вокруг скелета дикетона использовали два несколько разных метода. В то время как при комнатной температуре реакции дикетонов и алифатических альдегидов в присутствии избытка аммиака давали 4-(трифторметил)имидазолы, реакции дикетонов с ароматическими альдегидами проводили в горячей уксусной кислоте в присутствии избытка ацетата аммония (Схема 35). Позже метод был также использован для синтеза 2,4-бис(трифторметил)имидазола.

Схема 35



Ноёо сообщил селективный синтез 4-(трифторметил)имидазолов [49]. Дикетоны, полученные из альдегиддиалкилгидразонов путем гидролиза промежуточных соединений 3-(диалкилгидразино)-1,1,1-трифтор-2-алканона, обрабатывали 1,1-диметилгидразином, с получением аддукта. Эти аддукты, как правило, нестабильны даже при комнатной температуре, и, таким образом, немедленно обезвоживались с использованием POCl_3 - пиридина, с получением 3-арил-1,1,1-трифторпропан-2-,3-дион-2-диметилгидразона. Внутримолекулярная циклизация этих гидразонов в кипящем толуоле давала требуемый 4-(трифторметил)имидазол (Схема 36):

Схема 36



Новую циклизацию трифторацетилованных гидразонов, полученных ТФАА обработкой *N,N'*- диалкилальдегидных гидразонов, сообщает Ноё для синтеза 5-метил-трифторимидазола [50]. Формирование 4-(трифторметил) изомеров наблюдалось в некоторых случаях вместе с основными продуктами 5-(трифторметил)имидазола, из-за изомеризации трифторацетилованных гидразонов. Предполагается, что эта изомеризация усиливается в присутствии силикагеля и изомерных трифторацетилованных гидразонов, циклизованных с получением 4- CF_3 -имидазолов в кипящем толуоле (Схема 37):

Схема 37

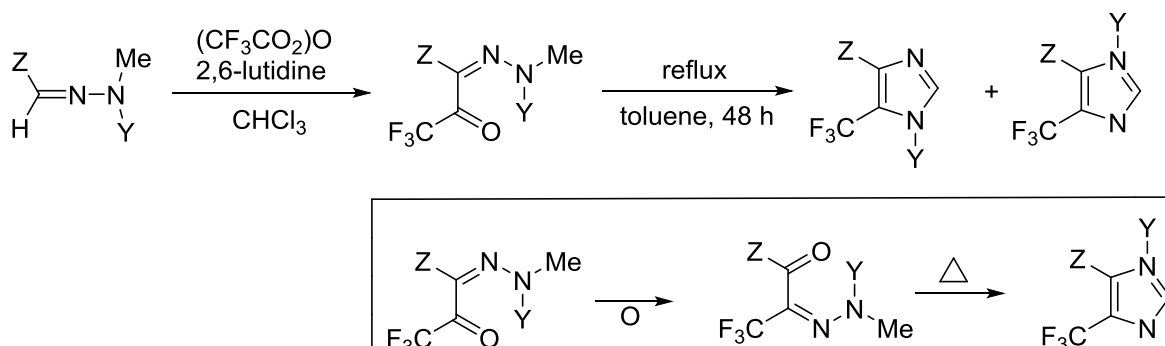


Таблица 2. Синтез 5-трифторметилимидазолов путем циклизации гидразонов

Entry	Y	Z	5-CF ₃ /4-CF ₃ ratio	Isolated yield of 5-CF ₃
1	Me	Ph	93:7	52%
2	Me	4-OMe-Ph	91:9	63%
3	Me	4-Cl-Ph	81:19	65%
4	Me	4-NO ₂ -Ph	75:25	58%
5	<i>t</i> -Bu	Et	100:0	43% (in 4 h)
6	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	100:0	81% 9in 16 h)
7	<i>t</i> -Bu	Bn	100:0	18% (in 24 h)
8	<i>t</i> -Bu	4-Me-Ph	100:0	99%
9	Ph	4-Me-Ph	100:0	88%

Kawase получил серию 4-(перфторалкил)имидазолов из мезоионного 4-(перфторалкил)-1,3-оксазол-5-ата [51]. Эти стабильные и выделяемые 1,3-оксазол-5-аты могут быть получены из *N*-ацил-*N*-алкилглицина с использованием ангидридов кислот (например, уксусной, трифторуксусной пентафторпропионовой, гептафтормасляного ангидрида). Таким образом, получение 1,3-оксазол-5-ата из *N*-ацил-*N*-алкилглицина с последующим добавлением ацетата аммония дает 4-(перфторалкил)дигидроимидазол одной стадией. Методика одной стадии давала лучшие выходы, чем стадийный синтез 4-(перфторалкил)дигидроциклоспоринимидазолов из *N*-ацил-*N*-алкилглицина. В результате дегидратации этих дигидроциклоспоринимидазолов по POCl₃-пиридин, наконец, получают C-4 - перфторалкилимидазол. Последовательность реакции предположительно инициируется нуклеофильной атакой аммиака в C-2 1,3-оксазол-5-ата с последующим раскрытием цикла из-за выдавливания CO₂ и последующей внутримолекулярной циклизацией (Схема 38):

Схема 38

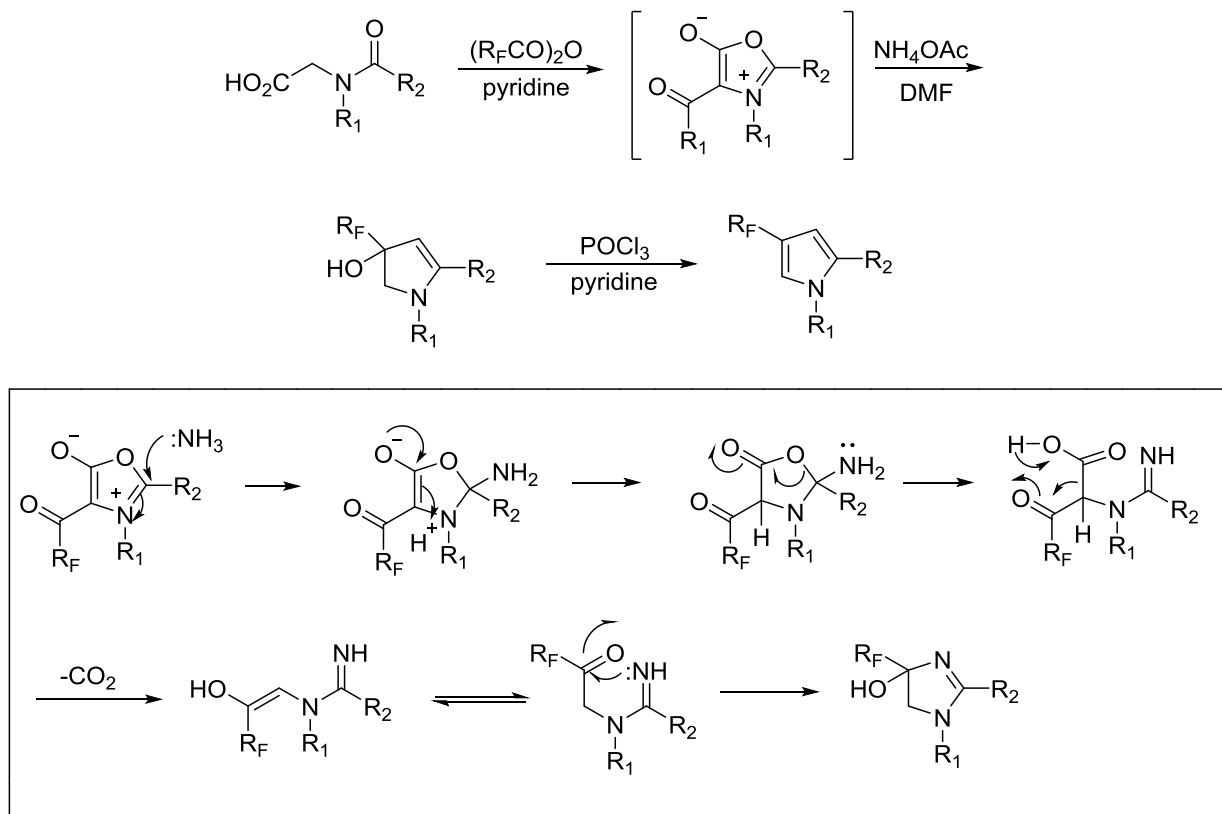


Таблица 3. Синтез 4-(перфторалкил)имидазолов из 1,3-оксазол-5-атов

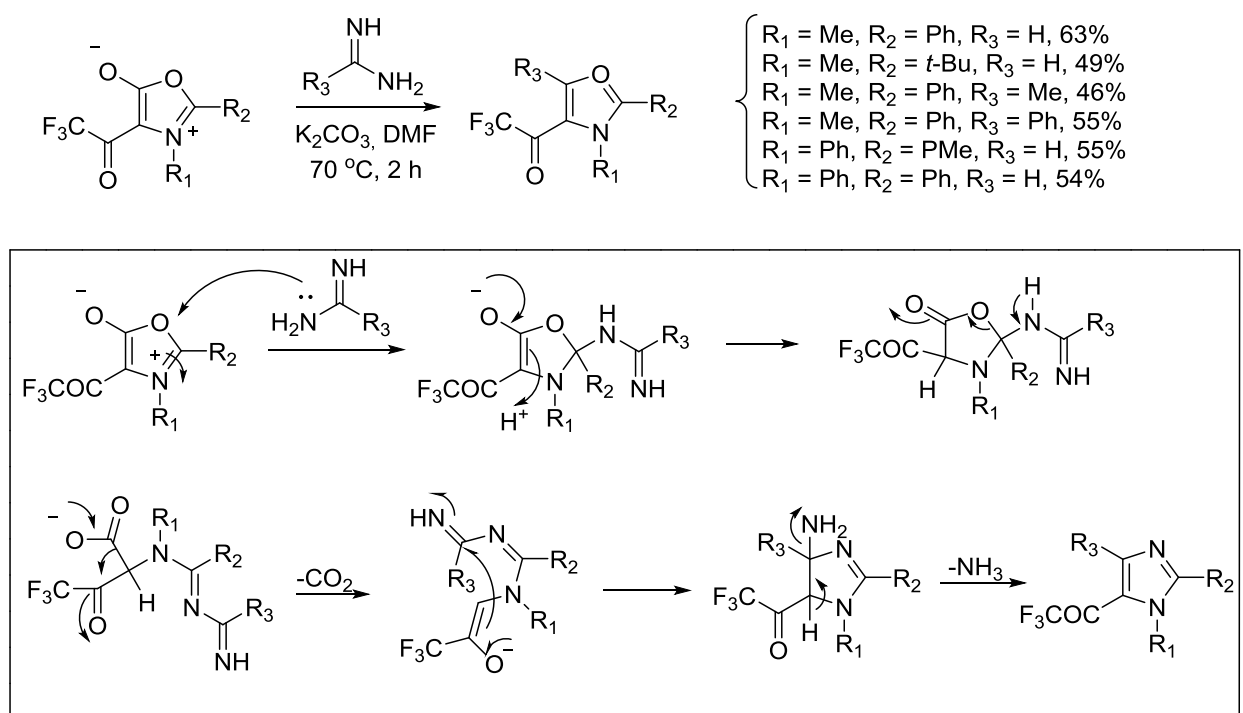
Entry	R _F	R ₁ , R ₂	Dihydroimidazole ^a (%)	Imidazole (%)
1	CF ₃	R ₁ =Me, R ₂ =Ph	92	88
2	CF ₃	R ₁ =Me, R ₂ =Bn	98	91
3	CF ₃	R ₁ =Me, R ₂ = <i>t</i> -Bu	78	88
4	CF ₃	R ₁ =Ph, R ₂ =Ph	84	93
5	CF ₃	R ₁ =Ph, R ₂ =Me	91	96
6	CF ₃	R ₁ =Bn, R ₂ =Ph	89	99
7	CF ₃	R ₁ =Bn, R ₂ =Me	85	94
8	C ₂ F ₅	R ₁ =Me, R ₂ =Ph	93	99
9	C ₃ F ₇	R ₁ =Me, R ₂ =Ph	87	93

^aYield for one-pot-procedure

Реакция мезоионных 1,3-оксазол-5-атов с амидами давала 5-(трифторацетил)имидазолы [52]. Механизм новой кольцевой трансформации предположительно инициируется нуклеофильной атакой амидинов на С-2 1,3-оксазол-5-ат. Последующая фрагментация кольца с последующим декарбоксилированием и рециклизацией иона енолята с сопутствующей

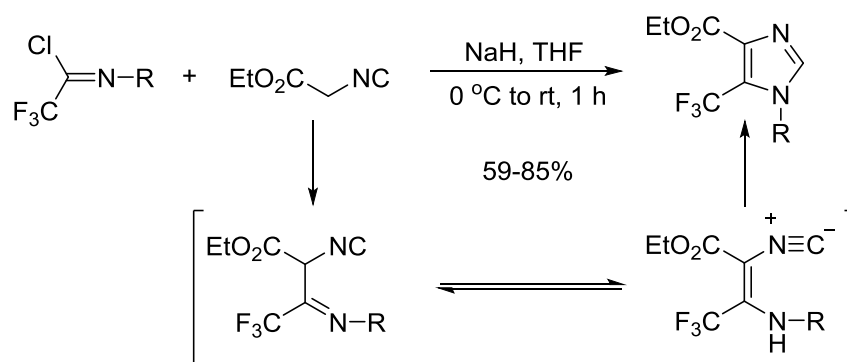
потерей аммиака давала 5-трифторацетилимидазол. Реакция *N*-бензоил-*N*-метилглицина с пентафторпропионовым ангидридом или гептафтормасляным ангидридом с последующей обработкой полученных 1,3-оксазол-5-атов гидрохлоридом формамида также давала 5-перфторацетилимидазолы одной стадией (Схема 39):

Схема 39



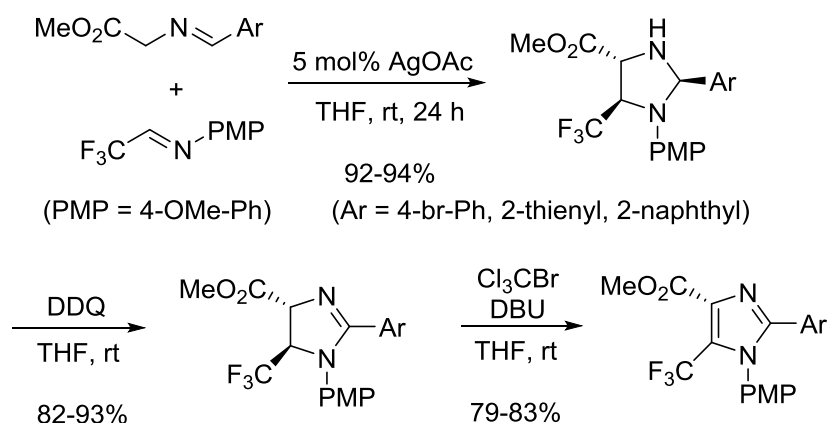
Yuan описал синтез *N*-замещенных 5-трифтор-4-метилимидазол-4-карбоксилатов с помощью индуцированного нижнего циклоприсоединения этилизоцианоацетатов к трифторацетимидазоилхлоридам с последующей внутримолекулярной циклизацией с использованием ароматичности посредством 1,1-присоединения аминогруппы к изоциановой функциональности [53]. Используя этот способ, получают большое количество 5-трифторметилимидазол-4-карбоксилатов, содержащих алкильную или арильную группу в N-1. Кроме того, электронная природа арильной группы, не оказывает существенного влияния на ход реакции (Схема 40):

Схема 40



Ag (I) - катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азометилинидов с трифторметилированными имидами дало 5-(трифторметил)имидазол-4-карбоксилаты [54]. Цитрагидриды тетрагидроимидазола были превращены в дигидроимидазолы путем DDQ окисления, которые в свою очередь обрабатывались BrCCl_3 в присутствии DBU с получением 2-арил-5-трифторметилимидазолов. Азометиновые илиды, содержащие арильные и гетероарильные группы, успешно участвовали в циклоприсоединении при комнатной температуре, катализируемом ацетатом серебра (Схема 41):

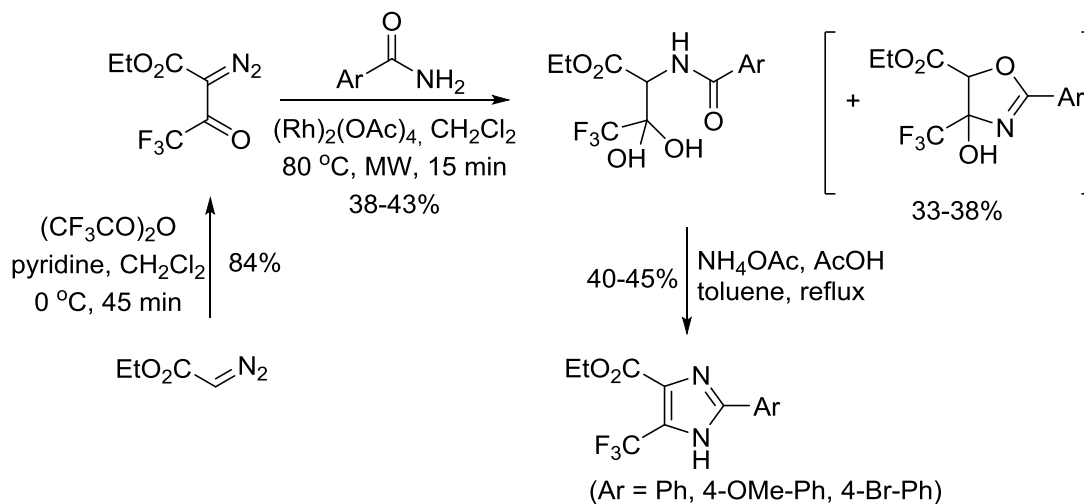
Схема 41



Moody описал синтез 2-арил-5-(трифторметил)имидазол-4-карбоксилата путем циклизации β -кетоамидов в присутствии NH_4OH - AcOH в кипящем толуоле [55]. Предварительно β -кетоамиды были получены, путем добавления N-N карбеноидов родия к ариламидам. Эти кетоамиды выделяли в виде их гидратов из-за повышенной электрофильности

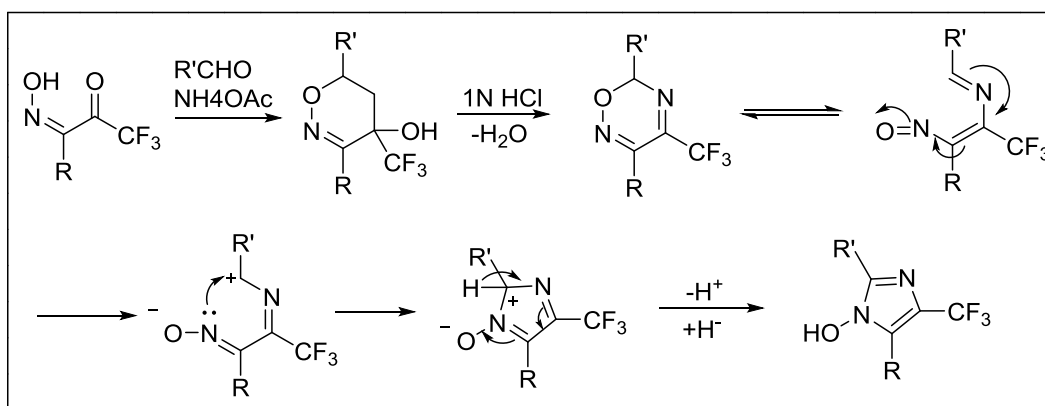
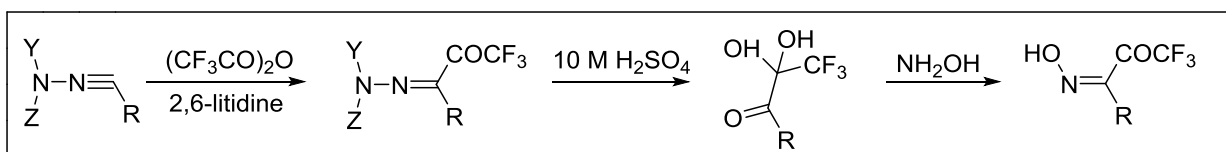
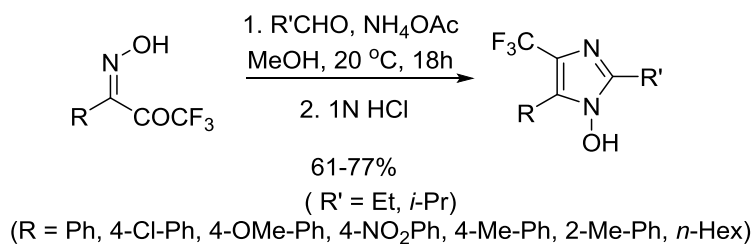
трифторметилкетонов. Введение карбенов O-N, с последующей циклизацией, также приводило к образованию оксазолинов в качестве побочных продуктов при этих Rh-катализируемых условиях (Схема 42):

Схема 42



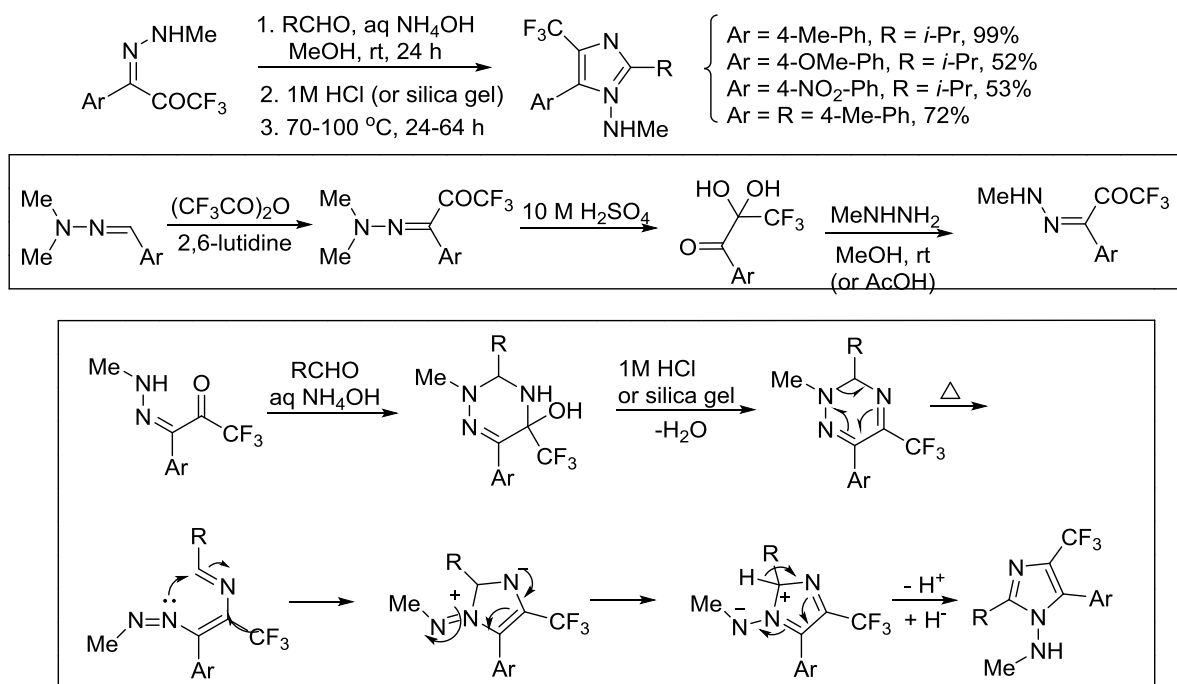
Реакцией 1,1,1-трифторалкан-2,3-дион-3-оксимов с альдегидами в присутствии ацетата аммония и последующего добавления 1н. HCl получали 4-трифторметилимидазол-1-олы [56]. Предварительно 1,1,1-трифторалкан-2,3-дион-3-оксимы получали из альдегиддиалкилгидразонов в три стадии. Трифторацетилирование альдегиддиалкилгидразонов с последующим гидролизом для получения 1,1,1-трифторалкан-2,3-дионов в качестве моногидратов. Затем моногидраты обрабатывали гидроксилмин гидрохлоридом в присутствии ацетата натрия с образованием оксимов. Реакция протекает путем дегидратации оксадиазин аддукта, образованного в результате реакции оксима и альдегида в присутствии NH₄OAc, с последующим электроциклическим раскрытием цикла. Последующая рециклизация с последующим переносом протона дает имидазол-1-олы (Схема 43):

Схема 43



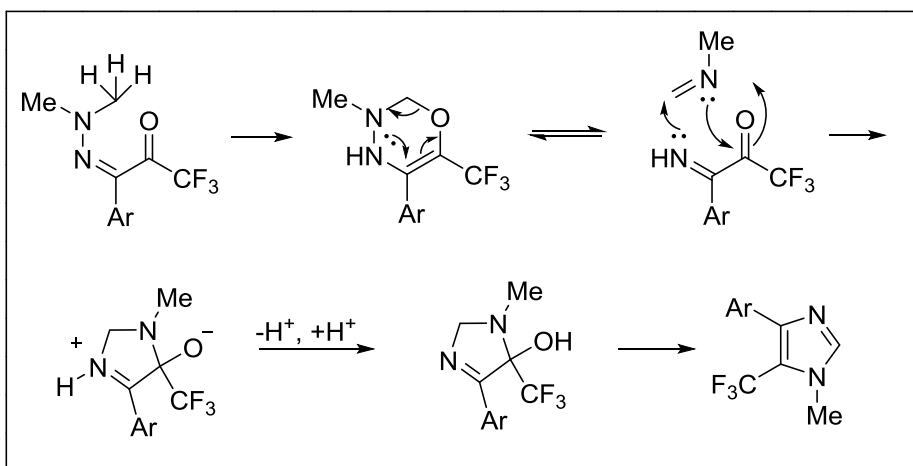
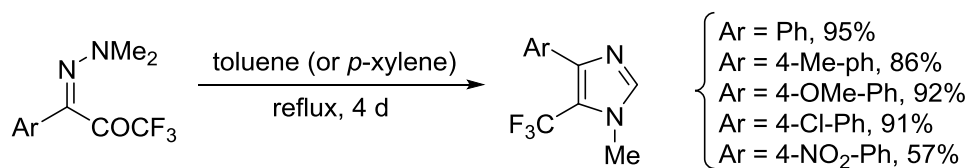
Реакцией 1,1,1-трифторалкан-2,3-дионов с метилгидразином с метиловым гидразоном в $AcOH$ получали 1,1,1-трифтор-3-метилгидразон алкан-2-оны [57]. Реакцией 1,1,1-трифтор-3-метил-гидразон алкан-2-онов с альдегидами в присутствии 28% -ного водного раствора NH_4OH в $MeOH$ с последующей обработкой с помощью $1\ M\ HCl$ получали 5-трифторметил-2,3-дигидро-1,2,4-триазины. Без обработки HCl , 5-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-5-гидрокси-1,2,4-триазины были выделены в качестве основного продукта, тем самым подтверждая роль HCl при дегидратации 5-трифторметил 2,3,4,5-тетрагидро-5-гидрокси-1,2,4-триазина. Для эффективного преобразования дигидротриазинов в тетрагидротриазины достаточно на силикагеле. И, наконец, термической перегруппировкой 5-трифторметил-2,3-дигидро-1,2,4-триазинов, получали *N*-амино-4-трифторметилимидазолы через раскрытие электроциклического кольца с последующей рециклизацией и переносом протонов (Схема 44):

Схема 44



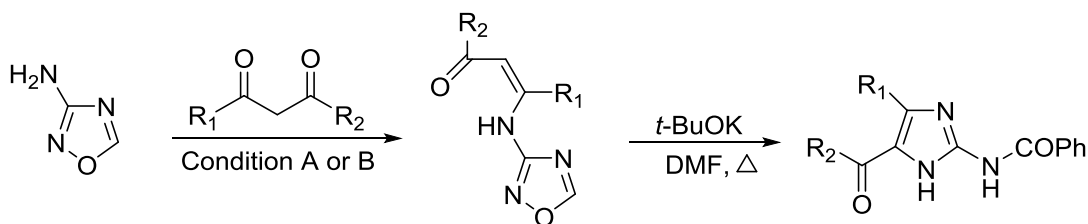
Кипячение с обратным холодильником 3-арил-3-диметил-гидразон-1,1,1-трифтор-2-пропанона в толуоле (или *n*-ксилоле) получали 4-арил-1-метил-5-трифторметилимидазолы через 5-арил-6- трифторметил-3,6-дигидро-2Н- [1,3,4]оксадиазина [58]. Реакция Retro Diels-Alder этих оксадиазинов давала 3-имино-1,1,1-трифтор-2-пропанон и *n*-метилформимин, которые подвергались циклоприсоединению к продуцируемым бетаинам. Перенос протона и последующая дегидратация давали 5-трифторметилимидазолы (Схема 45):

Схема 45



Buscemi получал трифторметилловые и трифторацетилированные 2-(аминобензоил)имидазолы через кольцевую перегруппировку производных 1,2,4-оксадиазола [59]. Конденсация 3-амино-оксадиазола с ангидридами кислот (или β-кетоефиров) в присутствии монтмориллонита K10 с последующей обработкой трет-бутоксидом калия давала фтор-функциональные (2-аминобензил)имидазолы. Гидролиз этих (2-аминобензил)имидазолов обеспечивает фторированные 2-аминоимидазолы (Схема 46):

Схема 46



$R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{CF}_3$: 80% (condition A)
 $R_1 = \text{CF}_3, R_2 = \text{CF}_3$: 25% (condition B)
 $R_1 = \text{CF}_3, R_2 = \text{OEt}$: 57% (condition B)

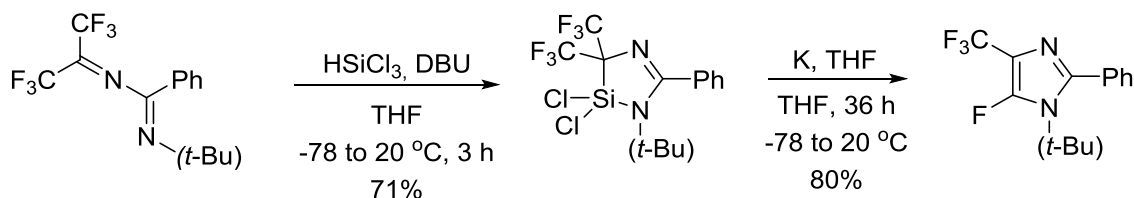
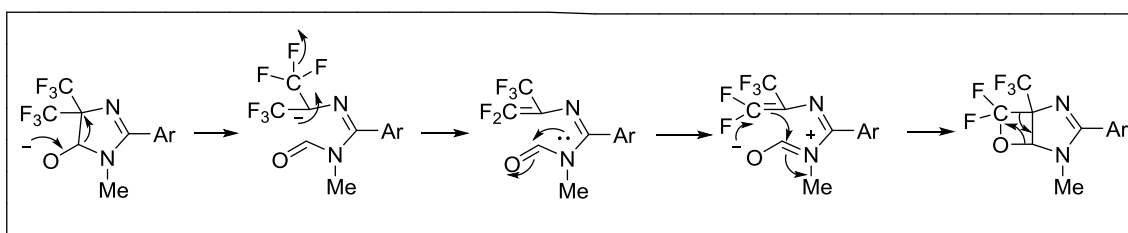
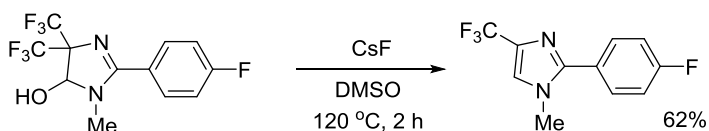
$R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{CF}_3$: 75%
 $R_1 = \text{CF}_3, R_2 = \text{CF}_3$: 69%
 $R_1 = \text{CF}_3, R_2 = \text{OEt}$: 57%

Condition A: Montmorillonite K10, prt ether, rt.

Condition B: Montmorillonite K10, toluene, 100 °C, sealed tube, 6 h.

Li и Boswell наблюдали необычное де-трифторметилирование 4,4-бис(трифторметил)-5-гидроксиимидазолина, которое давало 4-(трифторметил)имидазол [60]. Karsch сообщил об образовании *N*-(трет-бутил)-5-фтор-2-фенил-4-трифторметилимидазола от силагетероцикла в восстанавливающих условиях [61]. Силагетероцикл был получен [4+1]-циклоприсоединением 1,3-диазабутадиена с анионом SiCl_3^- , который был получен депротонированием HSiCl_3 по DBU (Схема 47):

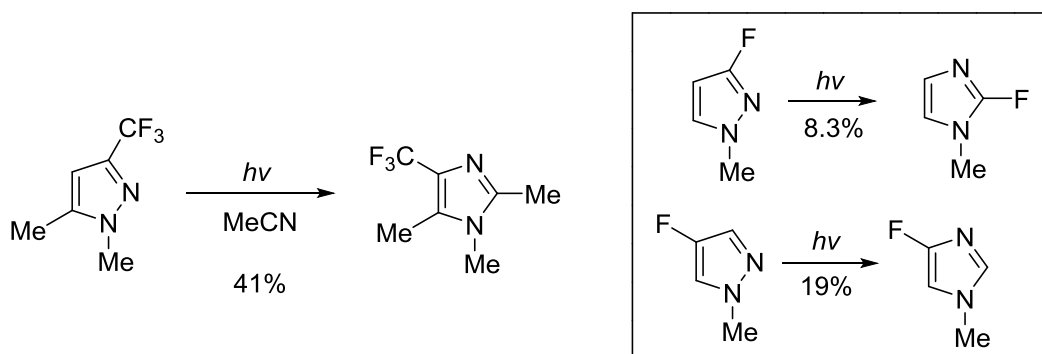
Схема 47



Barltrop и Day отмечали, что облучение 1,5-диметил-3-(трифторметил)пиразола давало исключительно 1,2-диметил-4-(трифторметил)имидазол с выходом 41% [62a]. Также наблюдались

аналогичные фототранзиции ("азот ходить") *N*-метил-3-фторпиразолов с *N*-метил-2-фторимидазолом и *N*-метил-4-фторпиразолы до *N*-метил-4-фторимидазола [62b]. Смесь *N*-метил-4-фторимидазола (23%) и *N*-метил-2-фторимидазола (~ 3%) получали в фототранспозиции химии *N*-метил-5-фторпиразола (Схема 48):

Схема 48

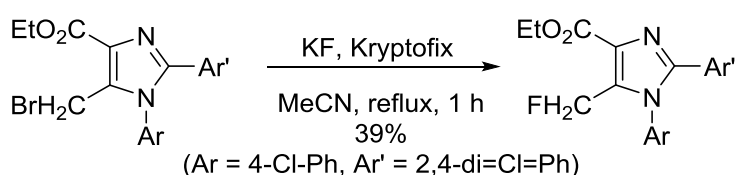


Ferreira синтезировал серию 5-дифторметилимидазолов путем DAST обработки 5-формилимидазолов [63]. Препараторы 5-формилимидазола были получены из *N*-арил-амидинов и 2-броммалональдегида. Lange превращал 5-бромметилимидазол в 5-фторметилимидазол с применением KF в присутствии криптана Кристофикс в кипящем ацетонитриле [64]. Добавление криптанов повышает нуклеофильность фторида путем комплексообразования с катионом. Тем не менее, низкий выход был получен для этого превращения (Схема 49):

Схема 49

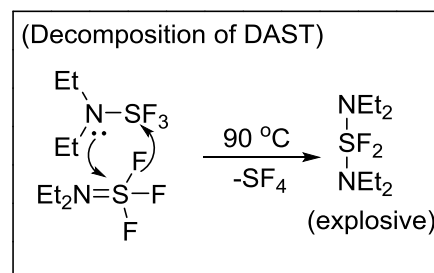
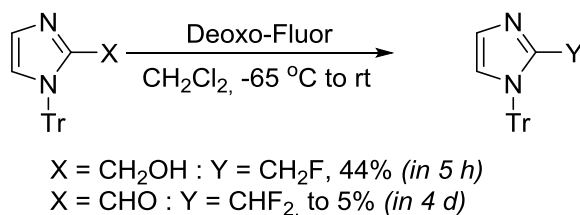
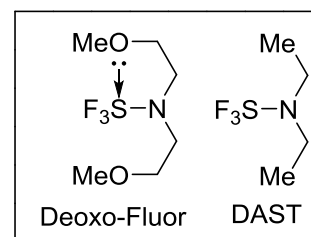
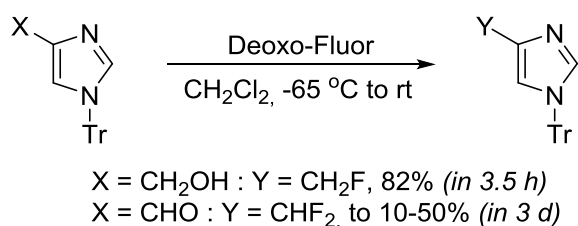


Ar = ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-F-Ph, 4-OMe-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-CN-Ph, 2-Me-Ph, 2,6-di-F-Ph, 4-CF₃-Ph



Dolensky и Kirk получали тритил защищенные 2- и 4-фторметилимидазолы через дезоксифторирование *N*-защищенных (гидроксиметил)имидазолов с использованием дезоксо-фтора [65]. Дезоксо-фтор является безопасным реагентом фторирования, чем DAST благодаря стабилизации по координации метоксигруппы. В то время как DAST разлагается при 90 °С в течение 3 ч, дезоксо-фтор разлагается при той же температуре в течение 25 ч. Несмотря на то, 2- и 4-(фторметил)имидазолы являются стабильными соединениями, низкий выход 2-(фторметил)имидазола получали из-за более высокой лабильности группы тритил в 2-(гидроксиметил) - и 2-(фторметил)имидазолах в этих условиях реакции. Однако дезоксифторирование *N*-незащищенного аналога было полностью неудачным. Дезоксифторирование 2- и 4-(формил)имидазолов также проблематично. Противоречивые результаты были получены для дезоксифторирования *N*-третил-4-(формил)имидазола с выходом *N*-третил-4-(дифторметил)имидазола в пределах от 10 до 50% вместе с 9-13% полученного альдегида исходного материала. Чрезвычайно низкий выход (5%) из *N*-третил-2-(дифторметил)имидазола [вместе с выходом 7% *N*-незащищенного 2-(дифторметил)имидазола и ~ выходом димерного соединения 6%] из 2-(формил)имидазола указывает на потерю третильной группы в условиях реакции. Действительно, третильные группы могут быть легко удалены АсОН-водн НСl из вышеупомянутых фторированных имидазолов, что доказывает *N*-незащищенные имидазолы с 89-100% выходом (Схема 50):

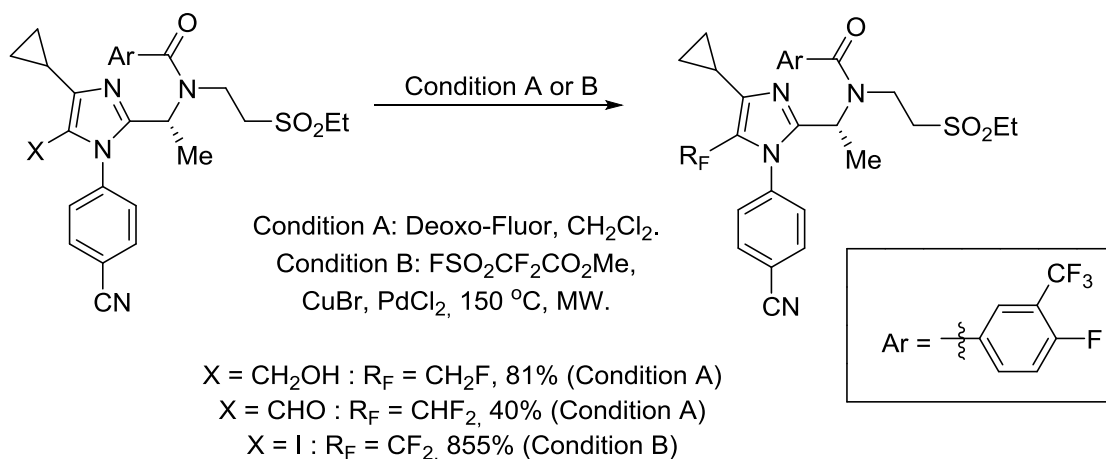
Схема 50



В ходе исследования новых производных имидазола в качестве мощных антагонистов CXCR₃, Medina и коллеги создали короткий ряд C-5 фторалкильных производных имидазолов [66]. В то время как дезоксо-фтор использовали для получения фторметил- и дифторметилпроизводных из спирта и альдегидов, соответственно, 5-иодимидазол превращали в трифторметильное производное с помощью Cu -катализируемой связью с использованием MFSDA (метил фторсульфонилдифторацетата).

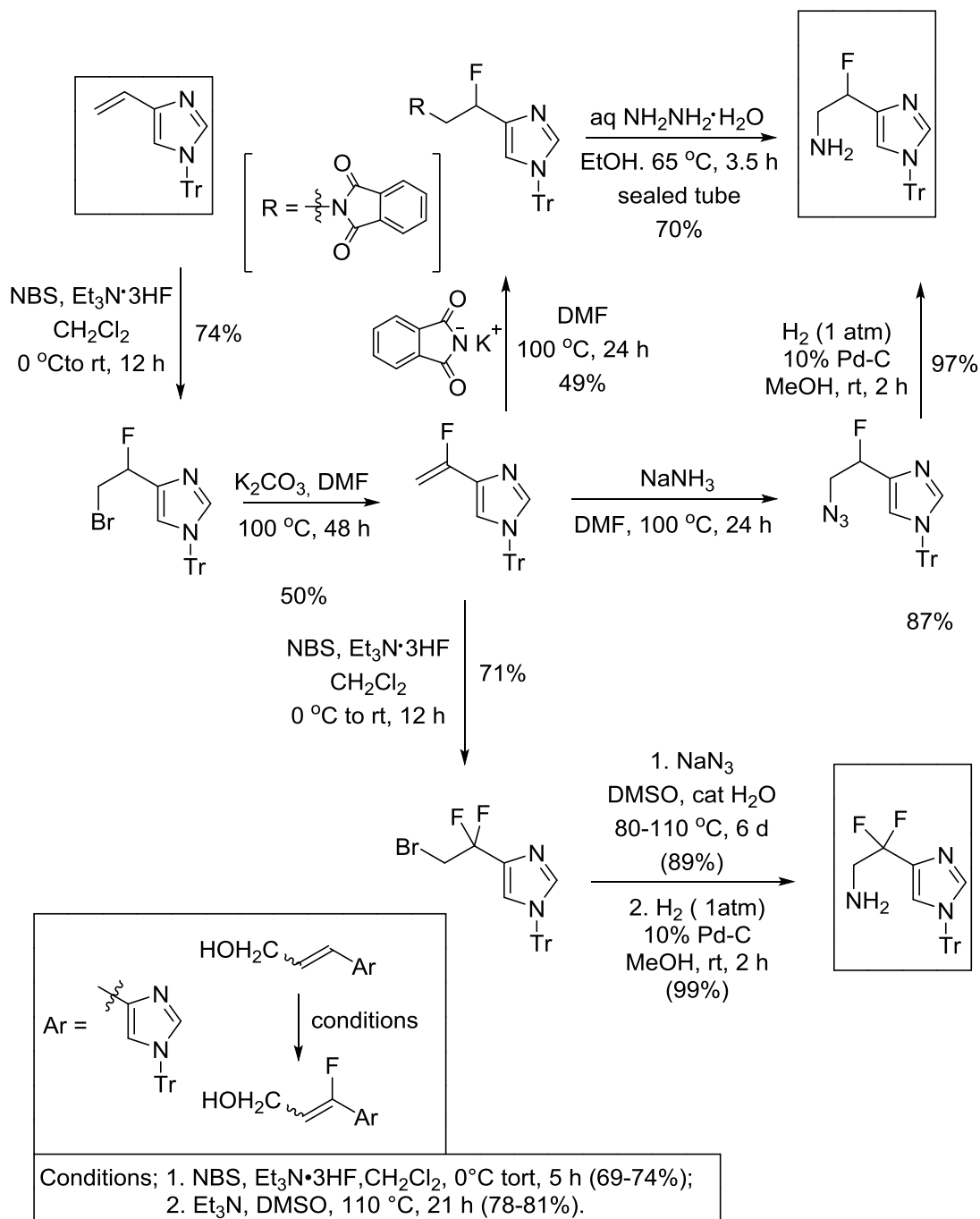
Начиная от N-тритил-4-винилимидазола, Dolensky и Kirk получили несколько фторированных аналогов гистамина [67]. Бромфторирование олефина, с использованием электрофильного источника Br⁺ (NBS) и нуклеофильного источника F⁻ (Et₃N • 3HF) дало бромфтор продукт. Устранением HBr получают 4-(1-фторвинил)имидазол, который превращают в β-фторгистамин путем обработки азида натрия, с последующим восстановлением азида до амина (Схема 51):

Схема 51



В качестве альтернативы, добавление фталимида к фторолефинам с последующим снятием защиты с использованием гидразина также получают β-фторгистамин. Второе бромфторирование 4-(1-фторвинил)имидазола давало аддукт бромдифтора, который превращают в β,β-дифторгистамин путем смещения бромидов с азидом натрия с последующим восстановлением с использованием H₂-Pd / C. Аналогичным образом, добавление "FBr", эквивалентное двойной связи 3-(N-третил-4-имидазолил)проп-2-ен-1-ола с последующим устранением HBr давало β-фторсодержащий спирт [68]. Это соединение было впоследствии легко превращено в β-фторрокановую кислоту (Схема 52):

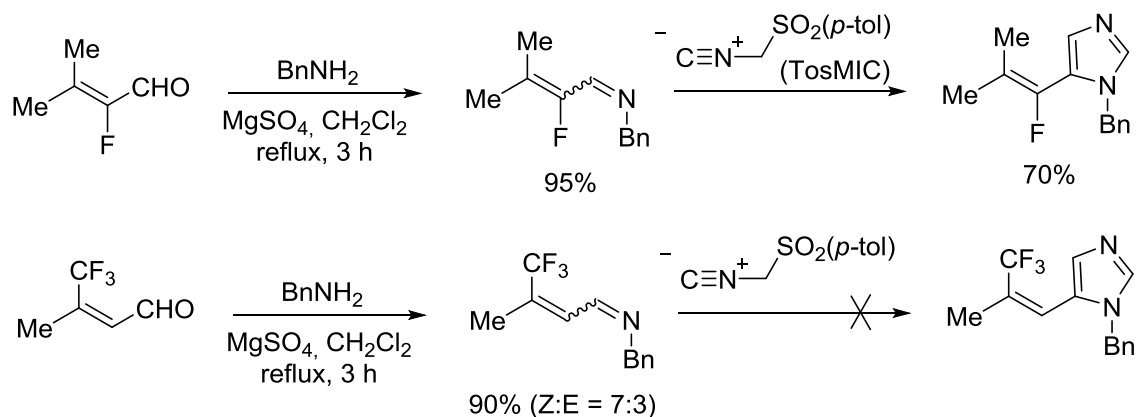
Схема 52



Конденсация имида, полученного из 2-фтор-3-метилбут-2-енала и бензиламина, с тозилметилизоцианидом (TosMIC), продуцировала *N*-бензил-5-(1-фтор-2-метилпропенил)имидазолом [69]. Подобная конденсация между имином из 4,4,4-трифтор-3-метил-бут-2-енала и бензиламина с TosMIC была неэффективной, из-за сильного электроноакцепторного эффекта группы CF₃, вызывавшей неблагоприятный заряд распределения в α,β-ненасыщенной системе имида. Это предотвращает первоначальную атаку TosMIC на имин в

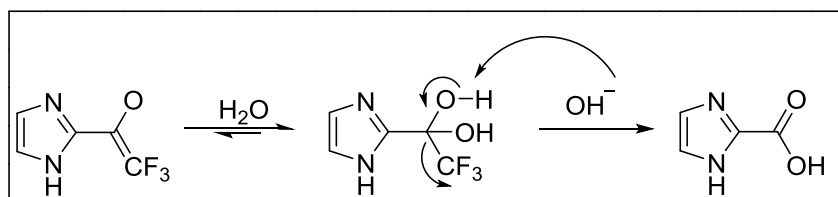
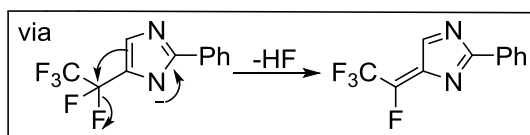
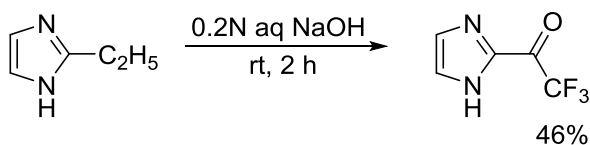
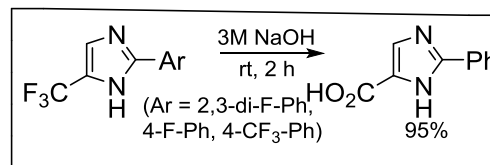
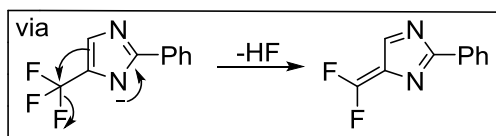
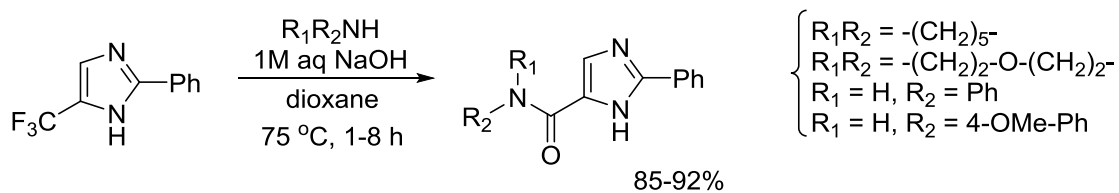
C-положении и приводит к саморазложениям TosMIC в условиях реакции (Схема 53):

Схема 53



Проводя гидролиз 4(5)-(трифторметил)имидазола в присутствии вторичного амина, O'Mahony и Pitts получили третичные амиды в отсутствие каких-либо связующих агентов [70]. Гидролиз 2- и 4(5) - (трифторметил)имидазолов водным раствором NaOH, протекает через электрофильные дифтордиазановые соли, которые получают из-за устранения HF из трифторметилимидазолов. Будучи гораздо более реакционноспособным, чем трифторметильная группа (за счет лучшей стабилизации азафульвенов с CF₃, чем F), пентафторэтильная группа при C-2 или C-4 имидазола превращается в трифторацетилимидазолы почти с количественными выходами (96-99%). Реакции 2- и 4(5)-(пентафторэтил)имидазола с метанольным KOH дают кеталы с хорошими выходами (94-99%). Хотя обработка 2-пентафторфенилэтилимидазола 1n NaOH при комнатной температуре приводит к получению карбоновой кислоты, проводя гидролиз в менее щелочной среде (0,2n водный NaOH при комнатной температуре) получают 2-(трифторацетил)имидазол с умеренным выходом (46%) (Схема 54):

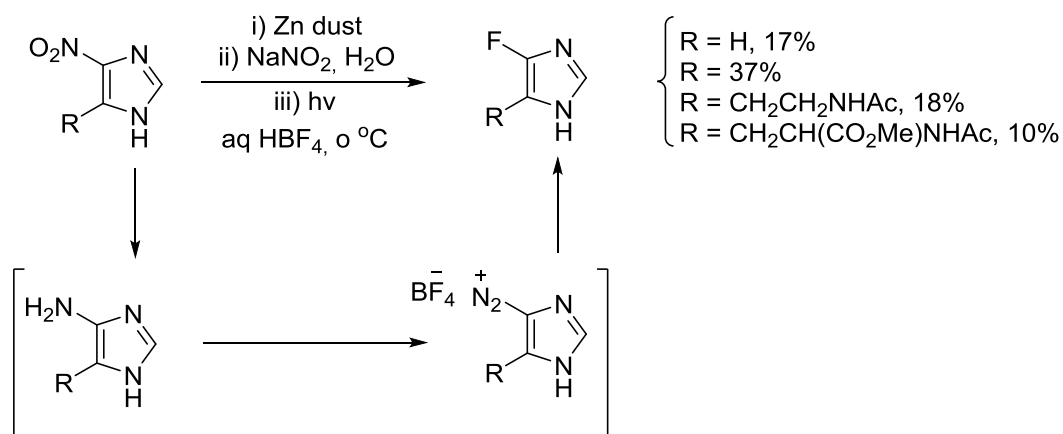
Схема 54



1.2.4 Синтез 4- и 5-фторимидазолов

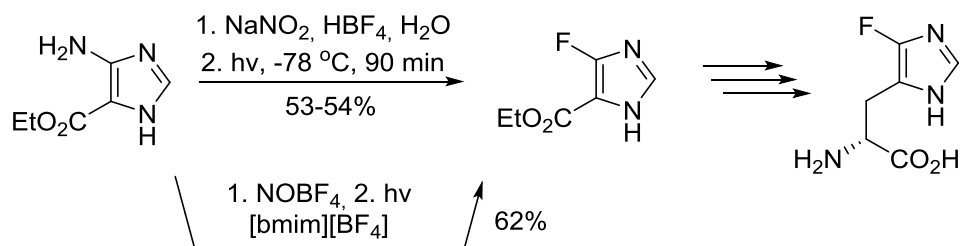
Kirk и Cohen описали синтез 4(5)-фторгистидина и родственных соединений из 4-нитроимидазола через фотолиз солей диазония [71]. Из-за присущей нестабильности этих 4-амино-имидазолов, предшественник амина для соли диазония был получен восстановлением нитро-группы (4-амино-имидазолы также могут быть получены путем кислотно-катализируемого снятия защиты Вос-защищенных аминов) и сразу же диазотируют до солей диазония. Таким образом, восстановление, диазотизация и конечный фотолиз солей диазония удобно проводить одной стадией в водной тетрафторборной кислоте. Brown и его коллеги использовали этот метод для синтеза 4-фторимидазола из 4-нитроимидазола с 30-40% выходом [72].

Схема 55



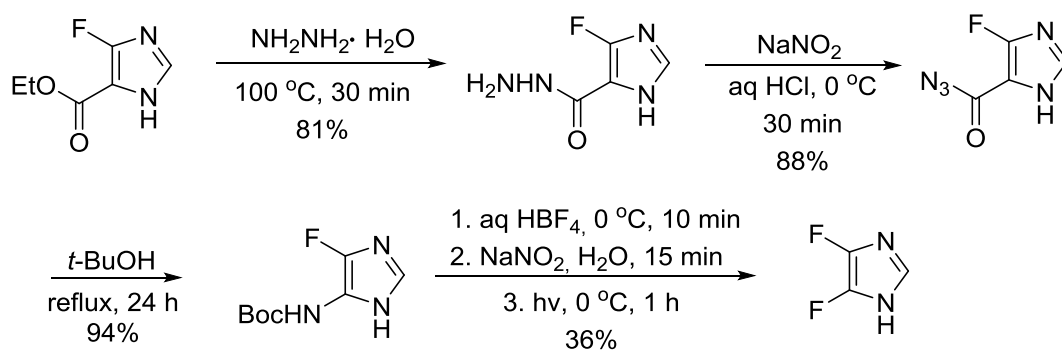
Используя указанную выше реакцию Balz-Schiemann в качестве ключевой стадии, Kirk сообщил об энантиоселективном синтезе (*S*)-4-фторгистидина (Схема 55) [73]. 4-аминоимидазолы, несущие электроноакцепторную группу (такую как карбоксилат) при С-5, в целом стабильны и могут быть выделены. Таким образом, используя 4-аминоимидазол-5-карбоксилат в качестве предшественника диазотирования и последующего фотолиза, 4-фтороимидазол получали с выходом 53-54%. Однако проведение этой реакционной последовательности в ионной жидкости с использованием NOBF_4 позволило получить более высокий выход 4-фтороимидазол-5-карбоксилата (Схема 56) [38]. Преимущество состоит в одностадийном подходе (диазотизация и фотолиз) к 4(5)-фтороимидазолам без выделения промежуточных продуктов соли диазония. Примечательно, что попытка термического разложения стабильного тетрафторбората диазония, полученного из этил-4-аминоимидазол-5-карбоксилата, не смогла получить 4-фтороимидазол.

Схема 56



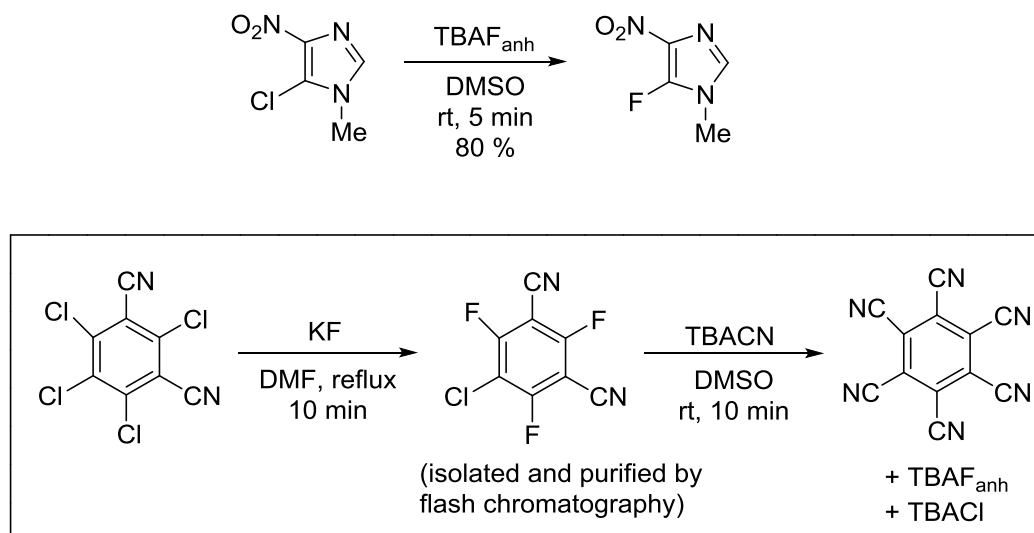
Синтез 4,5-дифторимидазола также был описан Kirk с использованием фотохимической реакции Schiemann [74]. Перегруппировкой Curtius ацилазида, получают в две стадии из этилового эфира 4-фторимидазол-5-карбоновой кислоты через гидразид, получают ключевой интермедиат Вос-защищенный 5-фторимидазол-4-карбоксилат. Удалением Вос-защитной группы с последующим диазотированием амина и фотолизом диазониевого тетрафторбората получали 4,5-дифторимидазолы (Схема 57):

Схема 57



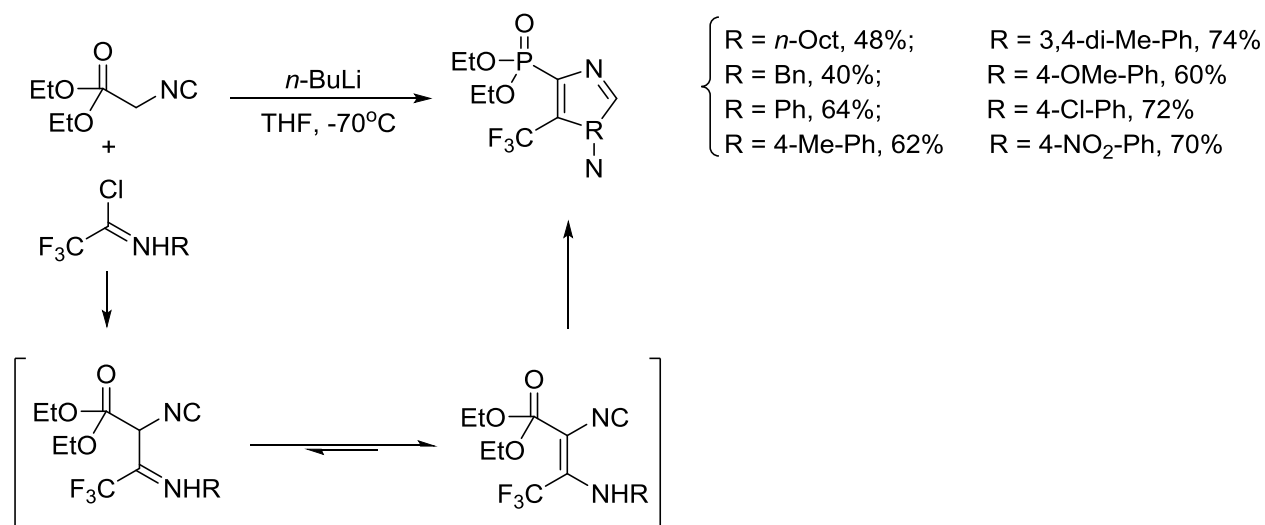
BC и DiMugno продемонстрировали быстрое получение *N*-метил-5-фтор-4-нитроимидазола из хлорангида с использованием "безводного" TBAF, который был получен из KF с помощью "фторид переключателя" [75]. Фтористым переключателем, реакция KF с 2,6-дициано-тетрахлорбензола переносит фторид в арен, который, производит "активированный" безводный фтористый тетрабутиламмоний (TBAF) при добавлении цианида тетрабутиламмония (> 60% выход из KF) (Схема 58), другие полярные апротонные растворители, такие как THF и ацетонитрил, также являются эффективными для этой реакции фторирования C-H.

Схема 58



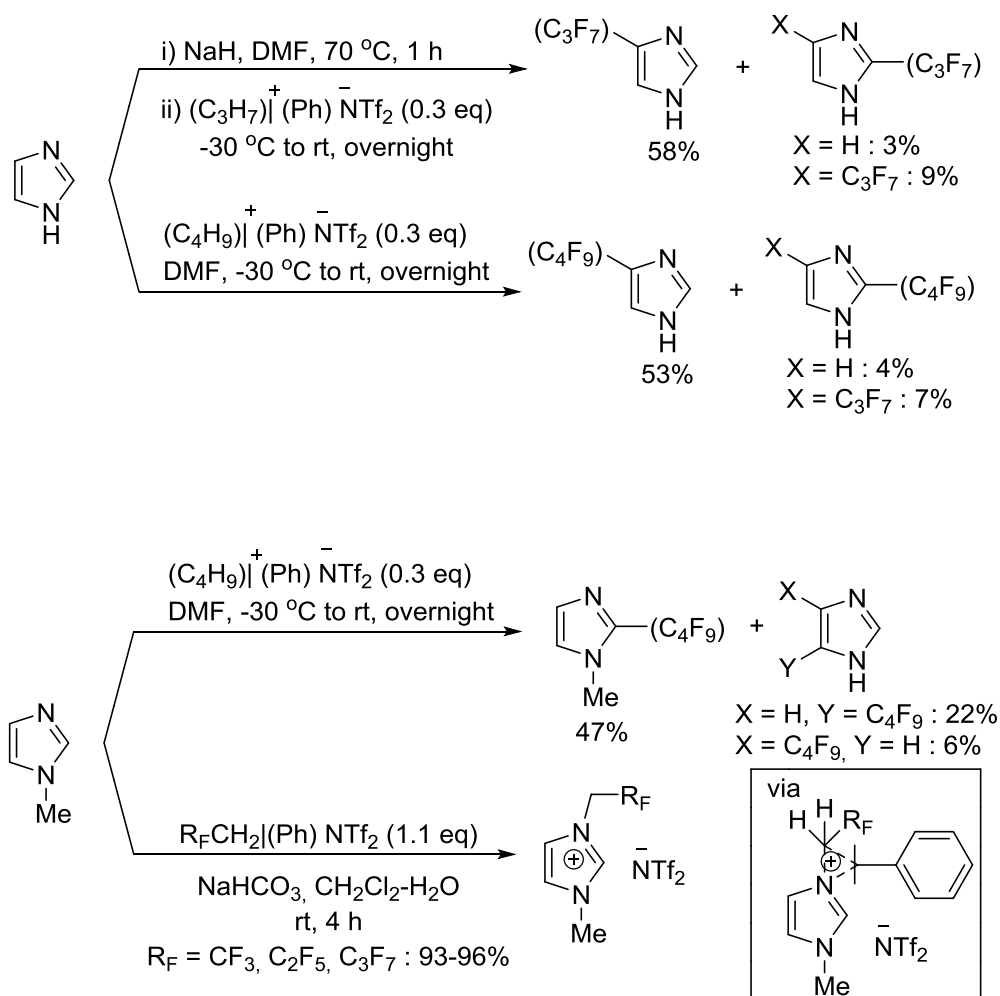
Синтез *N*-замещенных 5-трифторметилимидазол-4-фосфонатов сообщил Yuan [76]. Добавление литированных видов, полученных из диэтилизотиоцианометилфосфоната с использованием *n*-BuLi, к *N*-замещенному трифторацетимидоилхлориду получали промежуточный продукт имина, который подвергался внутримолекулярной циклизации для региоселективного 5-(трифторметил)имидазол-4-фосфоната (Схема 59). Добавление энамина к изоциановому углероду в этих условиях, без каталитической помощи, стимулировала ароматизация. Тем не менее, замена *n*-BuLi на NaN была неэффективна и произвела неотделимую сложную смесь.

Схема 59



Используя гипервалентные соли иодония, DesMarteau сообщил о региоселективном фторалкилировании имидазолов [77]. Таким образом, реакция имидазолил аниона с гептафторпропилиодиония дала 4-(гептафторпропил)имидазол в качестве основного продукта, с помощью процесса S_{RN}^1 . Первоначальное добавление электрофила при C-4 и C-5 имидазолил-аниона в конечном итоге привело к тому же промежуточному продукту. Нонафторбутилирование имидазола, даже в отсутствие NaH, также давал 4-(нонафторбутил)имидазол в качестве основного продукта. Хотя начальное электрофильное добавление в C-5 было выгодно над C-4 в этом случае из-за резонанса, таутомеризацией имидазола NH, наконец, получают C-4 замещенный продукт. Тем не менее, наонафторбутилированием из *N*-метилимидазола в аналогичных условиях (в отсутствие NaH), получают в качестве основного продукта C-2 перфторалкилимидазол. C-5, замещенный продукт был получен с более высоким выходом, чем C-4 замещенный продукт, благодаря электрофильной атаке на C-5 по сравнению с C-4 имидазолом. Метильная группу на N-1 увеличивает плотность электронов при C-2 и C-5. Тем не менее, C-2 стерически менее насыщенный, чем C-5 из-за наличия не поделенной пары на смежном N-2 по сравнению с водородом, присутствующим на C-4. В противоположность этому, реакция *N*-метилимидазола с $[RFCH_2I(Ph)]^+[NTF_2]^-$ способствовала *N'*-1H,1H-перфторалкилированию предположительно через S_N^2 пути (Схема 60):

Схема 60



1.2.5 Синтез 4,5,6,7-тетрафторбензимидазолов

Общие способы получения бензимидазолов, содержащих фтор(ы) или фторалкильную группу(ы) в бензольном кольце включают конденсацию предварительно полученного 1,2-фенилендиамина с альдегидами кислот, сложным эфиром или *орто*-эфиром [2a]. Таким образом, конденсацией 3,4,5,6-тетрафторэтилена 1,2-фенилендиамина с муравьиной кислотой получают 4,5,6,7-тетрафторимидазол с 71% выходом (Схема 62) [78]. Кипячение диамина с трифторуксусным ангидридом давалополучали *N,N'*-бис(трифторацетил) производное, которое впоследствии циклизуется в 2-(трифторметил)имидазол. Точно так же, конденсацией диамина с этиловым эфиром диэтокси уксусной кислоты с последующим кислотным гидролизом диэтилацетата получают 2-формил-тетрафторэтиленимидазол (Схема 61) [79].

Схема 61

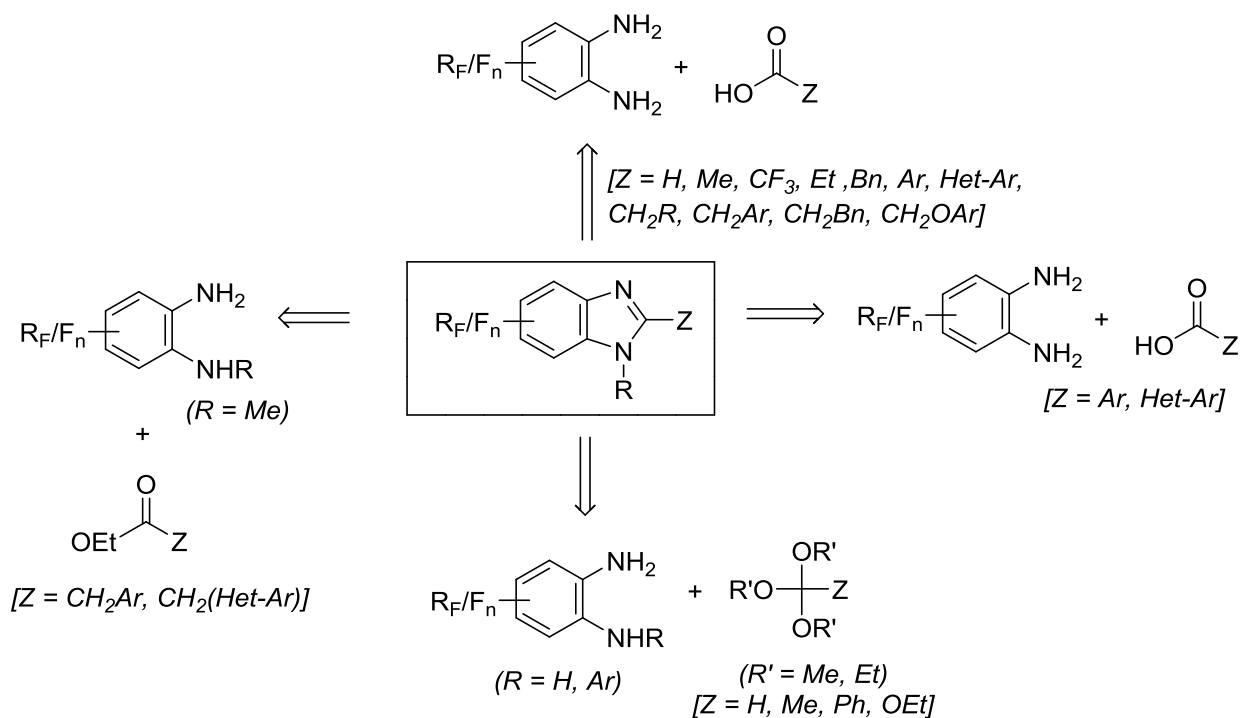
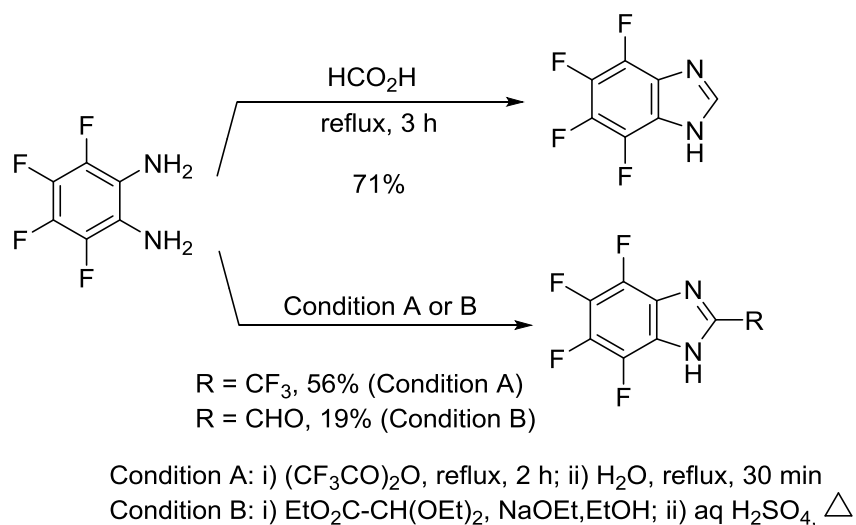


Схема 62

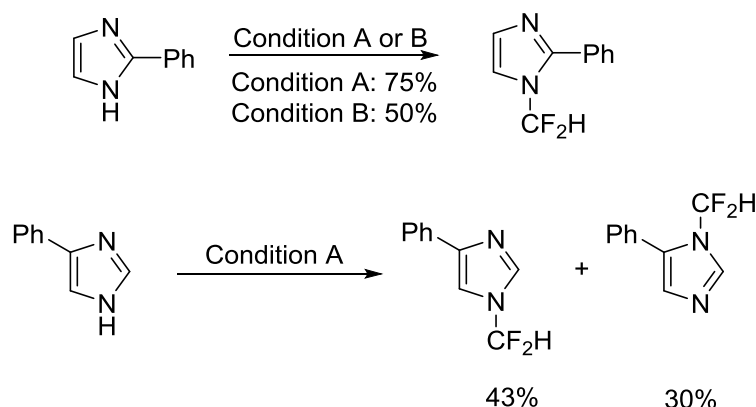


1.2.6 Синтез N-фторалкилимидазолов и бензимидазолов

Лука сообщил о N-дифторметилировании 2- и 4-фенилимидазолов [80]. В то время как обработка 2-фенилимидазола одноэквивалентным NaN с последующим добавлением ClCF₂H давала N-дифторметилимидазол, конденсацией натриевой соли 4(5)-фенилимидазола с ClCF₂H получают смесь двух региоизомерных продуктов в аналогичных условия (Схема 63). В качестве альтернативы, нагреванием смеси 2-фенилимидазола с

метилхлордифторацетатом в присутствии KF также получают *N*-дифторметил-2-фенилимидазол, с более низким выходом.

Схема 63

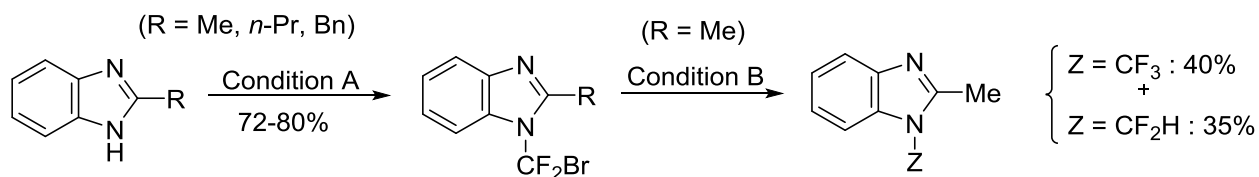


Condition A: i) NaH, THF, rt, 30 min, ii) ClCF₂H, rt, 1 h.
Condition B: KF, 18-crown-6, ClCF₂CO₂Me, diglyme, 85 °C, 16 h.

Yagupolskii описал получение *N*-бромдифторметилированных 2-алкилбензимидазолов с помощью обработки натриевой соли бензимидазолов с CF₂Br₂ [81]. Присутствие Zn пыли ускоряет эти реакции. Кипячение с обратным холодильником смеси *N*-бромдифторметил-2-метилимидазола с тетраметилфторидом аммония приводило к получению смеси *N*-трифторметил и *N*-дифторметилбензимидазолов. Röschenthaler и Kolomeitsev также сообщили о получении при комнатной температуре *N*-бромдифторметилимидазола, 2-фенилимидазола и 2-метилбензимидазола из солей калия (полученного путем металлизации родственных NH-азолов с помощью трет-БуОК в трет-БуОН), с использованием CF₂Br₂ (в ДМФ или ТГФ) с 43%, 71% и 70% выходами [82]. В то время как реакция *N*-(бромдифторметил)имидазола с SbF₃ (60°C, 24ч) давала *N*-трифторметилимидазол с выходом 30%; реакция *N*-(бромдифторметил)имидазола с цинком в водном метаноле (reflux 24 ч) дала *N*-дифторметилимидазол с выходом 95%. Подобным же образом, *N*-(бромдифторметил)-2-фенилимидазол и *N*-бромдифторметил-2-метилбензимидазол также дают *N*-дифторметилированные продукты с 95% выходами в аналогичных условиях. Реакции натриевой соли имидазола и

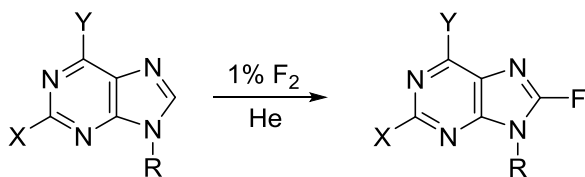
бензимидазола с $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ в присутствии иодида тетра-*n*-бутиламмонийбромид дают *N*-(2-бромтетрафторэтил)азолы (Схема 64) [83].

Схема 64



Condition A: i) NaH, Zn dust, MeCN, -15°C , 3 h; ii) CF_2Br_2 , -15°C to rt, 16 h.

Condition B: Me_4NF , monoglyme, reflux, 5 h.



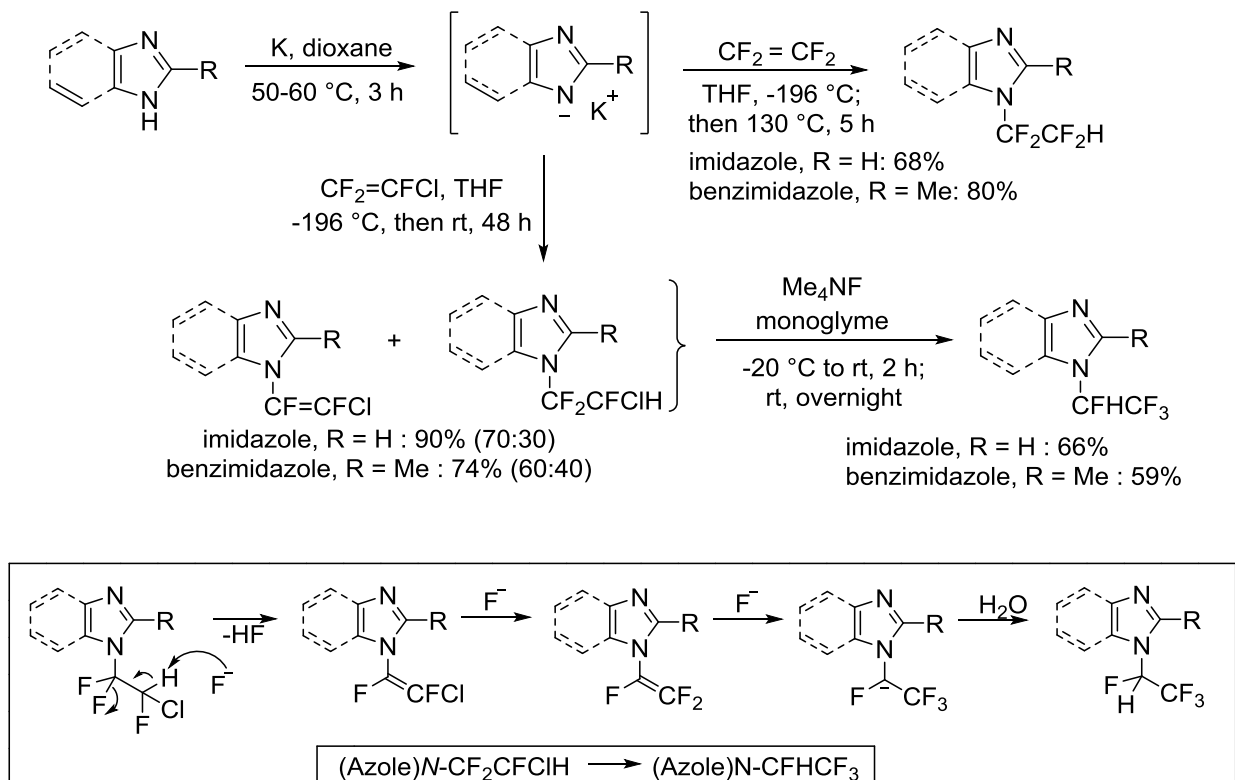
X = NH_2 , NHAc , H

Y = OH, NH_2

R = e.g., -D-ribofuranosyl; protected -D-ribofuranosyl

Добавление CF_2CFCl к калиевой соли имидазола и 2-метилбензимидазола с последующим нагреванием до комнатной температуры дало смесь *N*-(2-хлор-1,2-дифторвинил)азолов и *N*-(2-хлор-1,1,2-трифтор)этилазолов [84]. В противоположность этому, нагревание калиевой соли имидазола и 2-метилбензимидазола с хлортрифторэтиленом (ДМА, рефлюкс, 3 ч) приводит к получению только *N*-(2-хлор-1,2-дифторвинил) производных с 15% и 45% выходами. Обработка смеси *N*-(2-хлор-1,2-дифторвинил)азолов и *N*-(2-хлор-1,1,2-трифторэтил)азолов с фторид тетраметиламмонием давала *N*-(1,2,2, 2-тетрафторэтил)азолы с 66% и 59% выходами. В противоположность этому, добавление фторида тетраметиламмония с *N*-(2-хлор-1,2-дифторвинил)азолам при аналогичных условиях позволило получить *N*-(1,2,2,2-тетрафторэтил)азолы с 35% и 31% выходами. Подобным же образом, реакция калиевой соли имидазола и 2-метилбензимидазола с тетрафторэтиленом давала *N*-(1,1,2,2-тетрафторэтил)азолы с 68% и 80% выходами (Схема 65):

Схема 65



Таким образом, тактические подходы, участвующие в синтезе различных фторированных/фторалкилированных имидазолов и аналогов бензимидазолов мы рассмотрели. Более глубокое понимание этих синтетических получений может обеспечить более легкий доступ к этим молекулам, а также толчок к открытию новых фторимидазолов и бензимидазолов в фармацевтической и агрохимической промышленности.

1.3 Синтез фторированных кольцом имидазолов.

Синтетические пути к фторированным кольцом имидазолам несколько ограничены. Единственная общая методика до настоящего времени является фотохимическая реакция Schiemann, 1971 [85], развитая после того, как набор других методик фторирования, включая тепловую реакцию Schiemann, оказался полностью напрасным. Последовательность включила нахождение и облучение соли диазония имидазола в водной фторборной кислоте. Это было первоначально применено к стабильным, 2-аминоимидазолам и 4-аминоимидазолам, которые были стабилизированы

электроноакцепторной группой (эфир карбоновой кислоты) в 5 положении [85-87]. Методика оказалась применима к широкому спектру производных имидазола, а также к другим ароматическим и гетероароматическим системам.

Входящие в биологические представители этого нового класса фторсодержащих гетероциклов были 2- и 4-фторгистидины, 2- и 4-фторгистамины, 2- и 4-фтор уроканиновые кислоты, и 4-фторимидазол-5-карбоксамид рибозид [86-88].

Функционализированные 2-аминоимидазолы, необходимые для прямого синтеза более сложных производных, таких как 2-фторгистидина и 2-фторгистамина получали каталитическим восстановлением 2-арил-азоимидазолов, продукты соединения имидазольного кольца с арил- diazonиевой соли [89]. 4-Амино-имидазолы нестабильны, если электроноакцепторная группа присутствует на имидазольном кольце. 4-фтор-имидазол первоначально был получен в местах снятия защитной группы Вос-защищенного амина в холодной фтороборной кислоте с последующим немедленным диазотированием и облучением [85,86]. Более прямой маршрут синтез был разработан на основе сокращения 4-нитроимидазола с цинковой пылью в холодной фтороборной кислоте, затем диазотированием и облучением [90]. Общий выход по этим трем реакциям является скромным, прямота процесса делает эффективный путь к 4-фтор производным имидазола. В более ранней работе, которая будет опубликована, группа *N*-ацетил будет заменена на *N*-трифторацетил, чтобы обеспечить лучшую растворимость в органических растворителях и более легкое снятие защиты.

Оба 4,5-дифтор- и 2,4-дифторимидазолы были разработаны. Первый из них был синтезирован из этилового эфира 4-фторимидазол-5-карбоновой кислоты с помощью перегруппировки Curtius, которая обеспечивала Вос-защищенный 4-фтор-5-амино-имидазол. На месте удаление защитной группы, диазотирование и фотолиз получали 4,5-дифторимидазол (рисунок 5) [91].

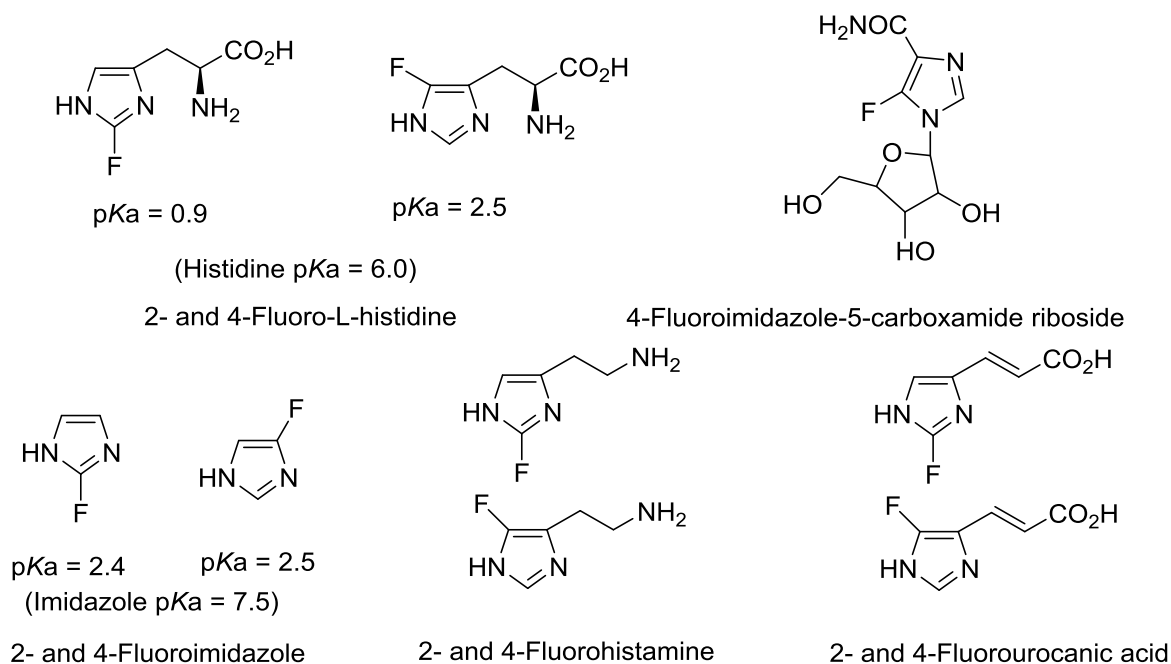
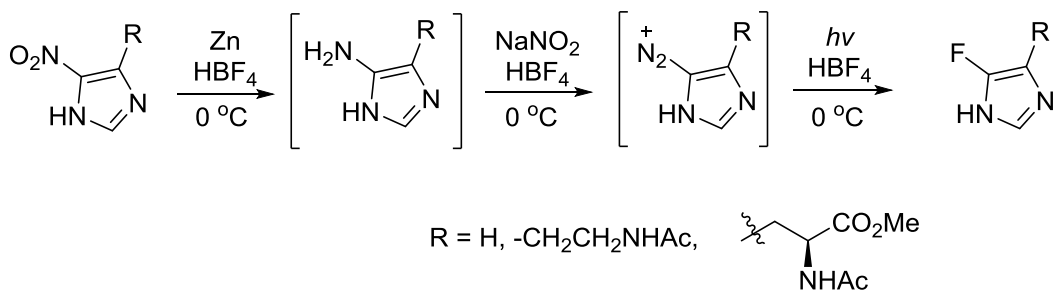


Рисунок 5 - Структуры кольцевых фторированных имидазолов

Попытки получения 2,4-дифторимидазола проходили с трудностью из-за лабильности фтора во 2-положении. Этил-2,4-дифторимидазолкарбоксилат был получен с помощью последовательности, которые участвуют в арил азосочетание этил-4-фторимидазол-5-карбоновой кислоты с получением арил-азо промежуточного продукта, сокращенного на 2-амино-производное с использованием формамидинсульфиновой кислоты (ФАЗА) и фотохимической реакций Schiemann [92]. Подобная последовательность с использованием 4-фторимидазолкарбоксамида давала 2,4-дифторимидазол-5-карбоксамид (Схема 66). Попытки разработать аминокислотную боковую цепь в качестве пути к 2,4-дифторгистидину были разрушены потерей 2-фтор-заместителя при восстановлении сложного эфира в гидроксиметил-промежуточное соединение (Схема 67).

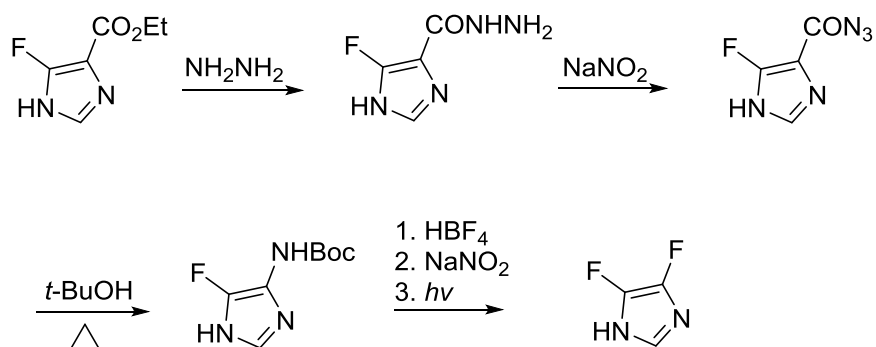
Другие пути к фторимидазолу были изучены, некоторые из которых лишь в конкретных структурных процессах. Например, метильные и фтор-заместители использовались в исследовании фотоперемещений 1-метилпиралозольного кольца. Механизм "азот ходьбы" давал фторированные имидазолы из фторсодержащих пиразолов (Схема 68) [93].

Схема 66



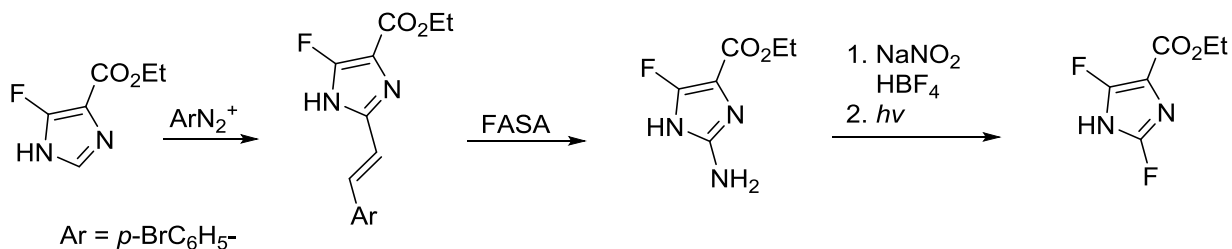
Синтез 4-фтороимидазолов из 4-нитроимидазолов.

Схема 68



Синтез 4,5-дифтороимидазола.

Схема 67

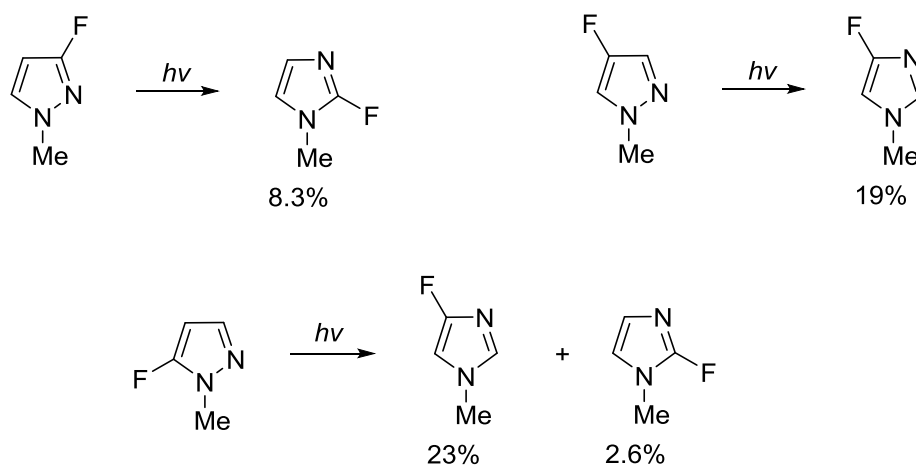


Синтез 2,4-дифтороимидазолов.

Первоначальные попытки получить кольцевые фторированные имидазолы, нуклеофильным замещением активированных галогенов с фторидом были неудачным [85]. Однако при достаточной активации может происходить обмен галогенидом. Таким образом, 1-метил-2-фтор-4,5-дицианоимидазол получали из 1-метил-2-бром-4,5-дицианоимидазола реакцией с распылением KF в присутствии 18-краун-6-эфир в качестве катализатора [94].

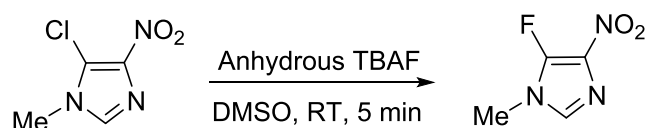
Недавнее развитие безводных высоко нуклеофильных фторидных солей сделало такие нуклеофильные замещения поверхностным преобразованием [95]. 1-метил-5-хлор-4-нитро-имидазол, одно из нескольких оснований, подвергшееся быстрому нуклеофильному фторированию, превращавшийся в имидазол. Этот новый процесс может представлять собой второй общий метод к кольцеобразным фторированным имидазолам.

Схема 69



Фотохимически индуцированный «проход азота» для доступа к фтороимидазолам.

Схема 70



Использование безводного TBAF для получения фторированных имидазолов.

Фторированные синтоны использовались, чтобы получить доступ к фторированным имидазолам. Снижение оснований Schiff, полученных из амидинов и гексафторацетона с SnCl_2 , приводило к 5-фтор-4-трифтор-метил-имидазолу [96,97]. Поскольку 5-фтор заместитель легко вытесняется нуклеофилами, такими как алкоксид, цианид, и другие, этот процесс обеспечивает доступ к целому ряду трифторметил замещенных имидазолов [97].

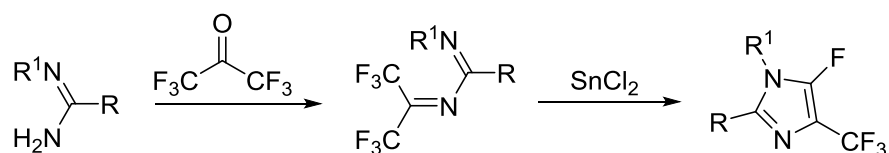
Также были методы о подготовке фторимидазолов к электрофильным фторированиям металлизированных интермедиатов, хотя результаты были скромными. Так существует неопубликованный метод о том, что выход 2-фтор-1-метилимидазола более чем 50% получали в результате реакции 2-литий-1-метилимидазола с перхлорилфторидом [98]. В другой попытке получения фторимидазола путем электрофильного замещения, взаимодействием 1-метил-2-триметилстаннилимидазола, 1-метил-4-триметилстаннилимидазола, или 1,2-ди-метил-5-триметилстаннилимидазола с разбавленным газообразным фтором при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ получали смеси продуктов, которые содержали фторированный имидазол, обнаруженный с помощью ЯМР-спектроскопии. Продукты не были выделены [99].

1.4 Синтез трифторметилимидазолов.

Доступны несколько подходов к имидазолам, замещенным трифторметильной группой. К ним относятся введение трифторметильной группы на кольцо, а также построение имидазольного кольца из трифторметильной **building block** (Схема 71). Работа Burger, является примером последней стратегии. Конденсация альдегидов с 3,3-дифром-1,1,1-трифторацетоном в присутствии аммиака обеспечивает легкий синтез 2-замещенных 4-метил-трифторимидазолов (Схема 72) [100]. Гидролиз группы CF_3 обеспечивает процесс до карбоновых кислот имидазола.

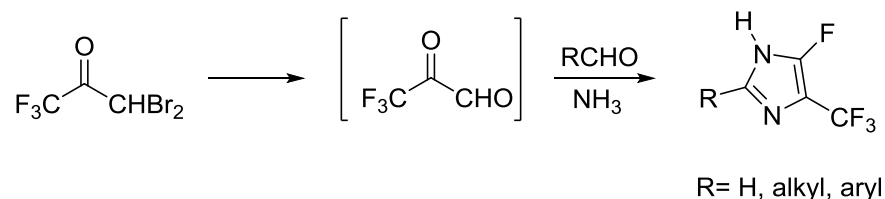
Реакция имидазола и замещенных имидазолов с бензоилхлоридом производит производные этендибензамида (расщепление Bamberger). Реакция этого промежуточного соединения с ангидридом трифторуксусной кислоты (Tf_2O) обеспечивает процесс до 2-трифторметилимидазолов [101].

Схема 71



Подход фторированных **building block** к фторированным имидазолам.

Схема 72



Синтез 2-замещенных-4-трифторметилимидазолов.

Прямое введение трифторметильной группы обеспечивает еще один общий процесс. Облучением метанольного раствора трифторметилюдида и имидазолом получают смесь 2- и 4-трифторметилимидазола и 2,4-бистрифторметилимидазола. Это может быть применено к простым имидазолам и замещенным имидазолам. Фотохимический процесс обеспечивает удобный синтез производных трифторметилзамещенных гистидина и гистамина [102,103].

1.5 Фторированные пурины и бензимидазолы.

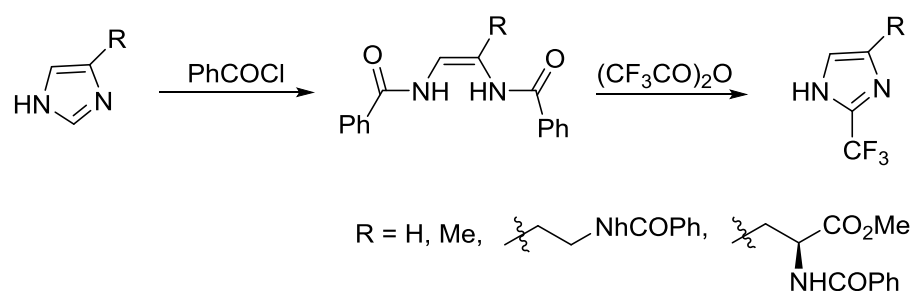
Важность производных фторированных пуриновых и пиримидиновых в качестве противовирусных и противоопухолевых агентов увеличила потребность в эффективных способах введения фтора в эти гетероциклические системы.

Это обсуждение будет ограничено примерами в которых, функциональность фтора находится на кольце имидазола пуринов и связанных комплексов.

Процессы к 8-фторпуринам были ограничены до недавнего времени. Однако об эффективном одностадийном синтезе сообщили в 1996, который сделал доступным эти комплексы для множества исследований. Таким образом, реакция серии защищенных оксипуринов и защищенного аденозина с 1%-м F₂ дала 8-фторзамещенные производные с выходами 25-30% [104].

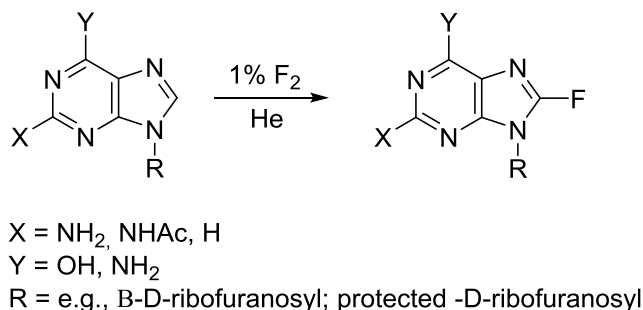
2',3',5'-три-*O*-ацетил-8-фторадеозин, полученный таким образом, подвергается дефторированию при нормальных условиях снятия защиты. Термолабильная гидролаза впоследствии использовалась для осуществления удаления защитных групп, для получения, в первый раз, свободного 8-фторадеозина [105]. Более детальные исследования по механизму дефторирования 8-фторпуринов показали, что кислотные условия несовместимы с 8-фторгуанином и 8-фторадеозином, в то время как основные условия также несовместимы с 8-фторадеозином [106].

Схема 73



Синтез 2-трифторметилимидазолов расщеплением Бамбергера.

Схема 74



Синтез 8-фторпуринов прямым фторированием.

Прямое фторирование разбавленными элементами [¹⁸F]F₂ использовали для получения 8-[¹⁸F] фторгуанина, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которая была использована для экспрессии гена изображения [107].

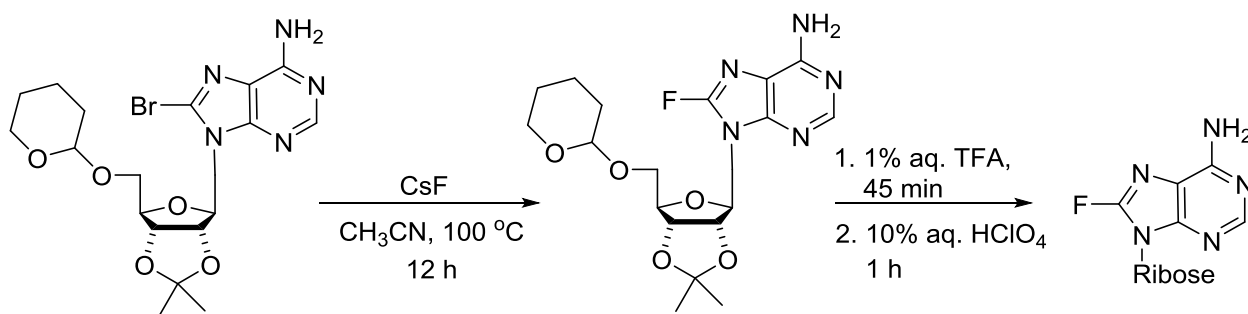
Неуловимый 8-фторадеозин был получен галогенным обменом бромпурина с последующим неферментативным удалением защитных групп из промежуточных соединений, с получением 8-фторадеозина [108]. Среди препятствий, которые необходимо преодолеть были внутримолекулярное

смещение промежуточного фторированного продукта 5'-гидроксильной группы, перемещение фторида по экзоциклическому пурину азота и лабильность кислоты. Тщательный выбор защитных групп и условий реакции приводил к эффективному пути к 8-фтораденозину (Схема 75).

Существуют немного сообщений о синтезе 2-фторбензимидазолов. Реакция 1-(4-фторбензил)-2-хлорбензимидазола с CsF в присутствии 18-краун-6 в течение 4 ч дала хороший выход 2-фтор производного. Так как фтор быстро замещают аминными нуклеофилами, была разработана последовательность, в которой хлорбензимидазол превращали непосредственно в антигистаминный норастемизол. Фторид функционирует как катализатор, создавая высоко реакционную способность, и реформируется путем вытеснения амина [109].

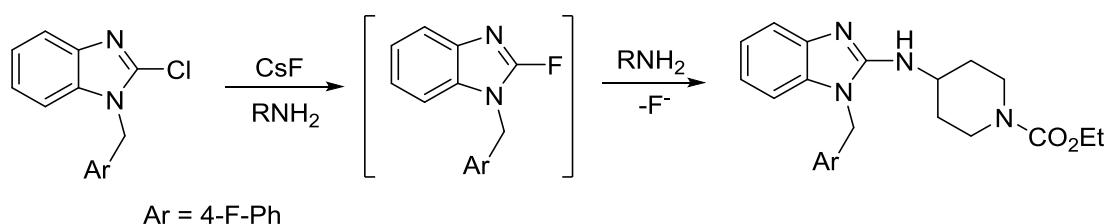
BC и DiMagno использовали 1-(4-фторбензил)-2-хлорбензимидазол в качестве субстрата для изучения недавно разработанного безводного TBAF и сообщили о > 90% превращении в 2-фтор производное в течение 30 мин при комнатной температуре [110]. Мягкие условия показывают реактивность безводного TBAF.

Схема 75



Синтез 8-фтораденозина галогеновым обменом.

Схема 76



Катализ фтора при получении антигистаминного 2-аминобензимидазола.

1.6 Химическая реактивность

Главным следствием фторирования имидазольного кольца является резкое падение pK_a на несколько единиц pH. Например, pK_a от 2-фтор- и 4-фторгистидинов определяли с помощью ЯМР-титрования, химический сдвиг привел к 0.9 и 2.5 [111]. Значение 6.0 говорит о гистидине.

4-Фторимидазолы стабильны при различных условиях, если не активируются электроноакцепторными группами, такими как CF_3 . В противоположность этому, фтор в положении 2 подвергается нуклеофильному замещению даже при отсутствии активации электроноакцепторных групп [87].

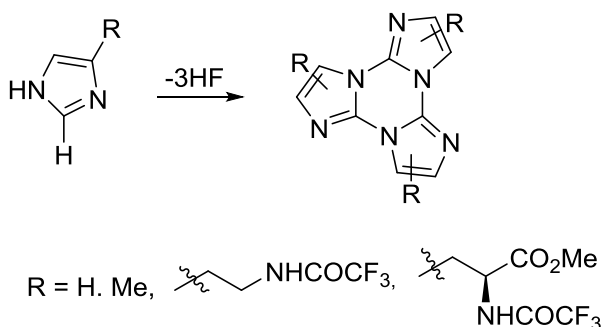
Особый интерес представляет наблюдение, что твердые образцы 2-фторимидазолов при тримеризации, при хранении, при комнатной температуре, быстрее при нагревании, дают “тримидазолы” [112]. Протонирование и активация имидазольного кольца по HF, которое получают предположительно в результате автокаталитического процесса.

Преимущество было в лабильности фтора в 2-фторимидазолах, для синтеза ряда аналогов 7-имидазолиламиноцефалоспорина. Раствор 2-фторимидазола сначала обрабатывали C-7-аминоцефалоспориновым эфиром для осуществления перемещения фторида. Широкий диапазон заместителей в 4-м положении имидазольного кольца использовали для получения ряда соединений, которые были изучены в зависимости стабильности к β -лактамазе и активности против микроорганизмов [113].

1.7 Биологические свойства фторсодержащих имидазолов

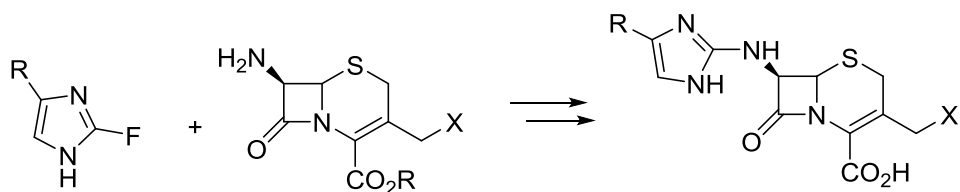
Важность имидазольного кольца в биологической структуре и функций, объединено сильными воздействиями на физико-химические свойства, которые следуют в результате замены фтора, чтобы сделать фторированные имидазолы классом комплексов с широким спектром биологических действий.

Схема 77



Спонтанная тримеризация 2-фтороимидазолов.

Схема 78



Синтез аналогов цефалоспорина путем смещения фтора.

Они были изучены экстенсивно, но здесь только свойства фтор замещенного гистидина будут кратко рассмотрены.

2-Фторгистидин, но не изомерный 4-фторгистидин, является субстратом для биосинтеза белка, входит в бактериальные, вирусные и млекопитающие белки. Это различие в поведении может объяснить тот факт, что 2-фтор-изомер отображается антибактериальной, антивирусной, и противомаларийной активностью, в то время как 4-фтор-изомер, по существу, является неактивными [88].

2-Фторзамещенный гистидин также блокирует ферментативное действие, в результате присоединения к белку [114]. Точно так же резкий спад на крысиных уровнях лейкоцита [115] может быть связан с объединением 2-фторзамещенного гистидина в крысином белке в естественных условиях [116]. С недавних исследований эксплуатировали специальные свойства 2-фторзамещенного гистидина, чтобы изучить роль остатков гистидина в механизме сибирской язвы при интоксикации [117].

1.8 Трифторметилимидазолы

Флюмизол является иммунорегуляторным и противовоспалительным средством. Известно, что в исследованиях на животных было установлено, что в несколько раз более активной по сравнению с индометацином (отек ног у крыс и тесты простагландинов синтетазы) (рисунок 6) [118].

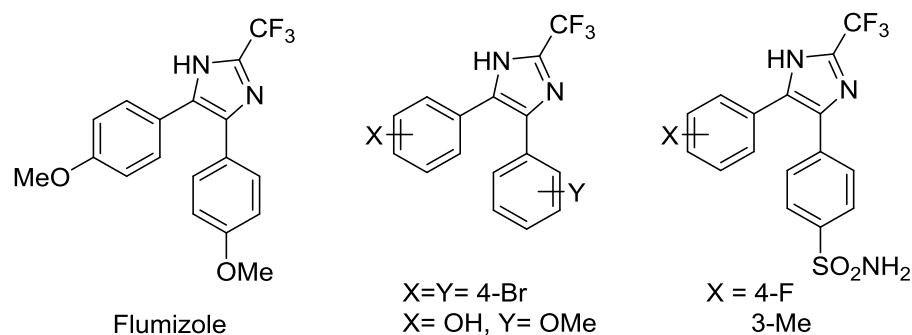


Рисунок 6 - Флумизол и родственные имидазолы

Связанный 4,5-диарил-2-трифторметилимидазол [118] и [119] обладают сильным противовоспалительным действием.

Имидазолы синтезируют путем конденсации эквивалента трифторацетальдегида с применимыми диарилдисульфидов-1,2-дикетонами [118], где карбонильная группа замещена иминогруппой в присутствии ацетата аммония [120]. Имидазол синтезируется последовательностью реакций замещения-конденсации α -бромкетона с трифторацетиминоамидом [120].

Синтез 2-метилбензтрифторимидазолов представлен на схеме. Конденсация фенилендиаминами с трифторуксусной кислотой является удобным методом [121], реакция фенилендиамина либо с производными трифторацетиминоамида [122] или [123] также дает бензимидазолы с хорошими выходами. Прямое радикальное трифторметилирование имидазольного кольца с трифторметилйодидом имеет плохую региоселективность [124].

1.9 Трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,5-а]пиперазины

Ситаглиптин является мощным, новым пероральным антидиабетическим препаратом, используемый для контроля сахарного диабета 2 типа.

Схема 79

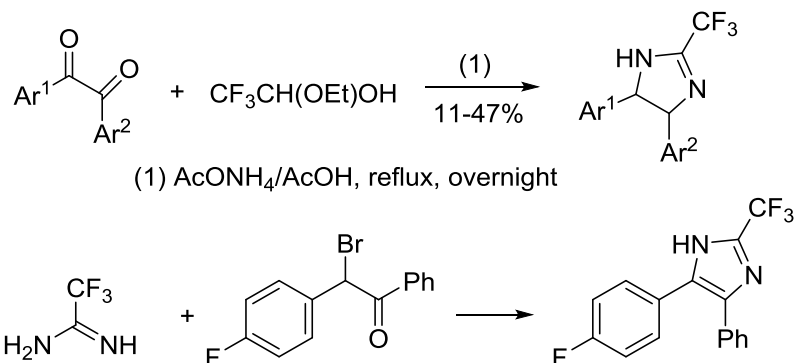


Схема 80

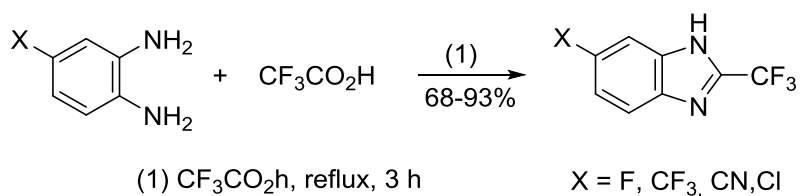


Схема 81

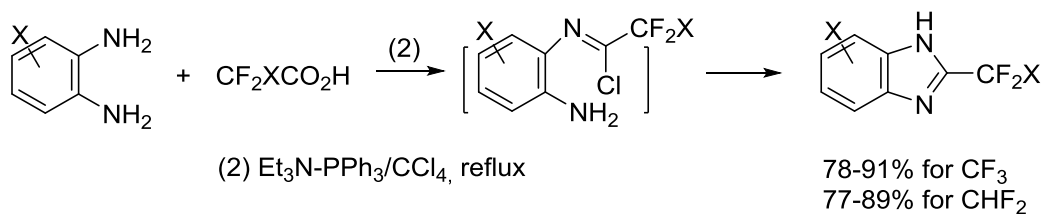
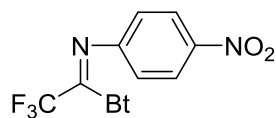
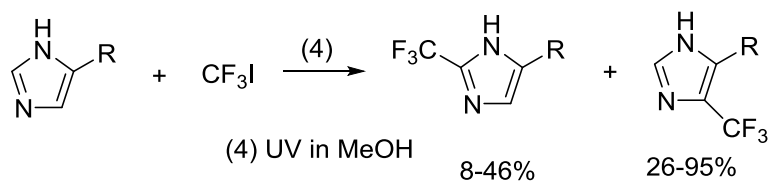


Схема 82



(Z)-1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2,2,2-трифлуоро-N-(4-нитрофенил)этан-1-имин

Схема 83



Ситаглиптин, обнаруженный посредством оптимизации класса OFB-аминокислот, ингибирует дипептидилпептидазу IV (DPP-4), которая деактивирует образование глюкагоноподобных пептидов 1 (GLP-1), и глюкозависимых инсулиотропных полипептидов (GIP) [125] и это увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина из β -клетки. Что касается GLP-1, он также ингибирует секрецию глюкагонов. Это соединение было синтезировано конденсацией OFB-аминокислоты с 3-трифторметил-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиперазинами. Производные 2,5- и 3,4-дифторфенил и 2,4,5-трифторфенил группы получали по той же методике [126].

Два синтеза триазолопиперазинов показаны на схемах. Пиперазиновое кольцо может быть построено либо внутримолекулярной конденсацией - циклизация этилендиамина с хлоруксусным фрагментом [127] или гидрированием триазолопиперазина [128]. Кольцо 3-трифторметил[1,2,4]триазола конструировали путем внутримолекулярной дегидратации. Общий выход через оксодиазол является удовлетворительным, однако, выходы 3-пентафторэтил и 2,2,2-трифторэтил с помощью 2-гидразопиперазина страдают от низкого выхода.

N-метил и *N*-бензил производные ($R^2 = \text{Me}, \text{Bn}$) также получают с помощью реакции оксодиазола с *N*-метил- и *N*-бензилдиаминов этилена с 72% и 66% выходами [129]. 6-Замещенные производные также известны [130].

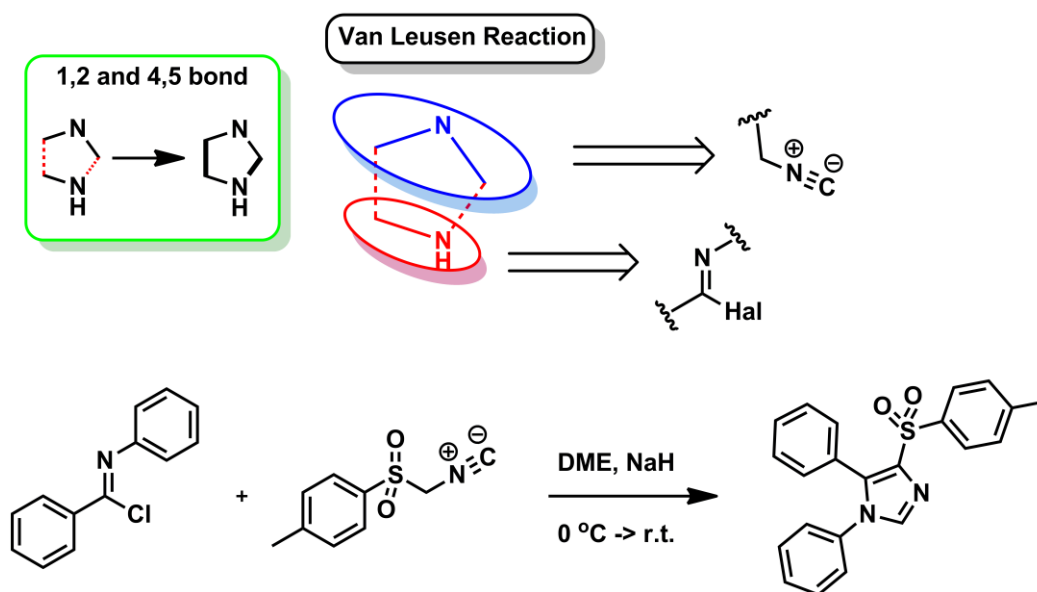
2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент в литературе описано порядка 40 различных подходов к построению имидазольного цикла. Данные методы в основном базируются на двух принципиальных схемам, заключающихся либо в многокомпонентной конденсации двух и более реагентов, либо во внутримолекулярной гетероциклизации. Однако, важной отличительной особенностью всех имеющихся данных в литературе, является практически полное отсутствие информации по синтезу имидазолов содержащих трифторметильную группу – важного фармакофора. На устранение этого пробела и направлено данное исследование.

2.1 Синтез 1-арил-4-тозил-5-(трифторметил)-1*H*-имидазолов

В основе предлагаемого нами способа лежит метод из группы многокомпонентных конденсаций, приводящий к формированию имидазольного цикла по 1,2 и 4,5 связи (Схема 84). Одним из первых таких синтетических протоколов была реакция Ван Лейзена предложенная в 80-ые года для получения 1,4,5-тризамещенных имидазолов.

Схема 84



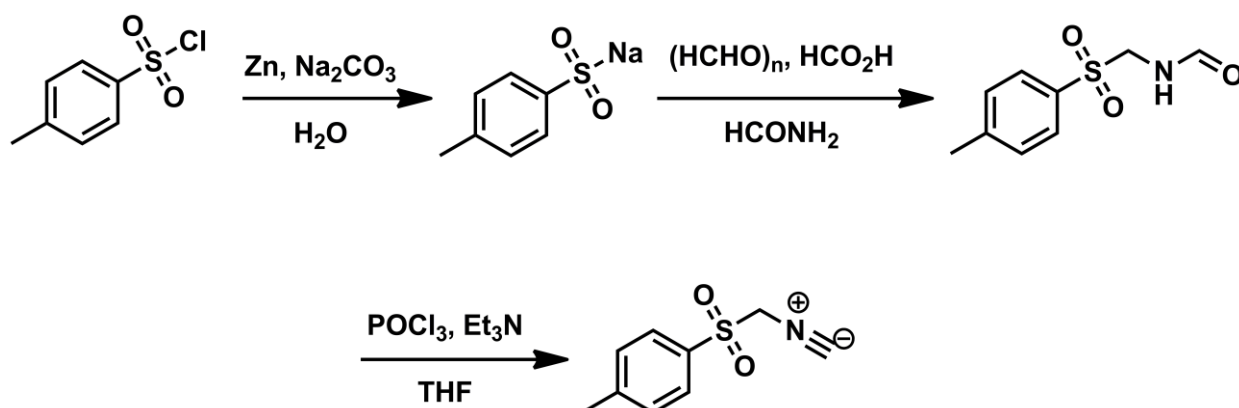
J. Org. Chem., 42 (1977) 1153-1159

Ретросинтетическое рассмотрение предлагаемого метода позволяет выделить два биполярных синтота, синтетическими эквивалентами которых, являются молекулы тозилметилизонитрила и имидоилхлорида.

Стоит отметить существенное удобство в использовании тозилметиизоцианида по сравнению с другими алифатическими или ароматическими изонитрилами ввиду его низкой токсичности, отсутствию запаха и легкому методу получения

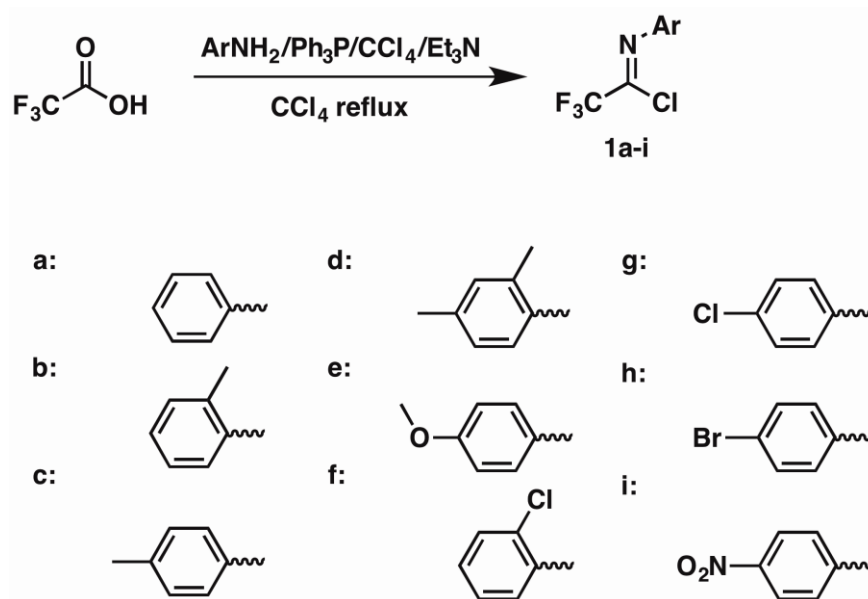
Используемый в работе TOSMIC был синтезирован следующим образом. На первом этапе был получен *n*-толилсульфинат натрия, который вводили в реакцию Маниха (Схема 85), что приводило к формамиду. Мягкая низкотемпературная дегидратация последнего под действием оксихлорида фосфора привела к желаемому продукту с суммарным выходом 51%.

Схема 85



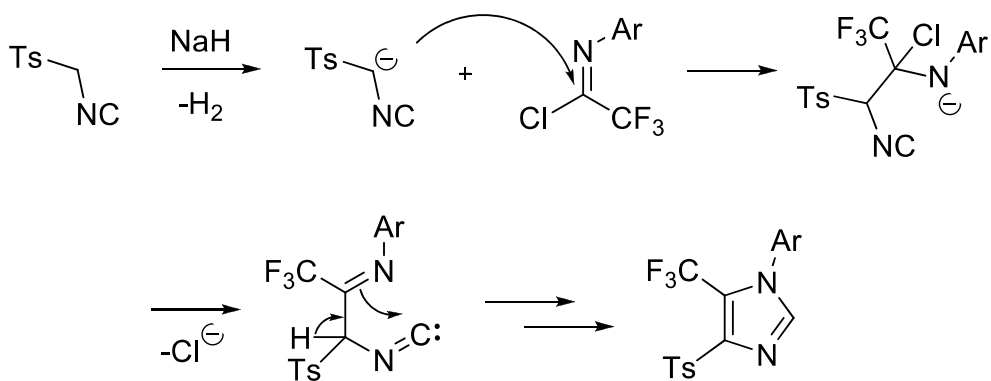
Для целенаправленного введения трифторметильной группы в ядро имидазола нами была получена серия трифторсодержащих имидоилхлоридов по методу Унзэмы на основе трифторуксусной кислоты (Схема 86):

Схема 86



Рассматривая механизм классической реакции Ван Лейзена, становится очевидным, что одной из ключевых стадий является стадия нуклеофильного присоединения аниона TOSMIC, к молекуле имидоилхлорида с последующим элиминированием хлорид иона (Схема 87):

Схема 87

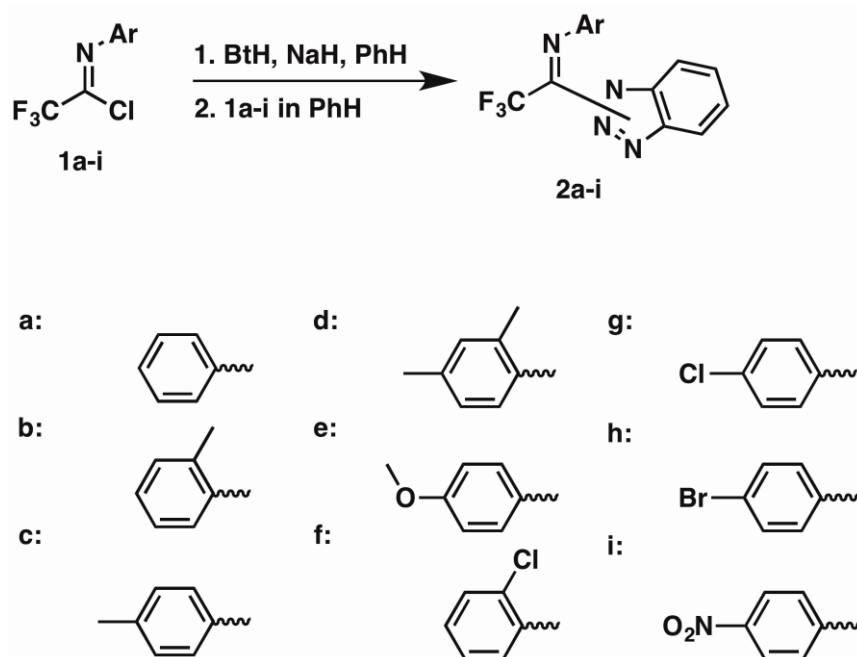


В данной работе мы решили заменить хлорид ион на более хорошую уходящую группу, обладающую меньшей нуклеофильностью – бензотриазол.

Для этого полученные ранее имидоилхлориды мы трансформировали в соответствующие бензотриазолиды (Схема 88). Оптимизируя различные условия алкилирования бензотриазола нами были найдены оптимальные

условия, заключающиеся в добавление соответствующего имидоилхлорида к суспензии бензотриазолида натрия в бензоле.

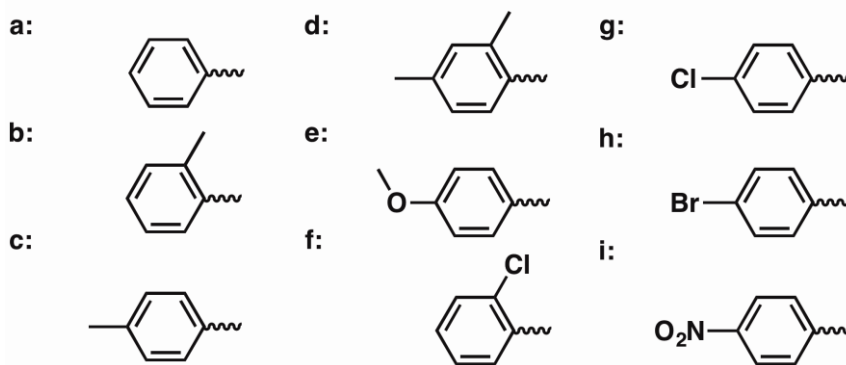
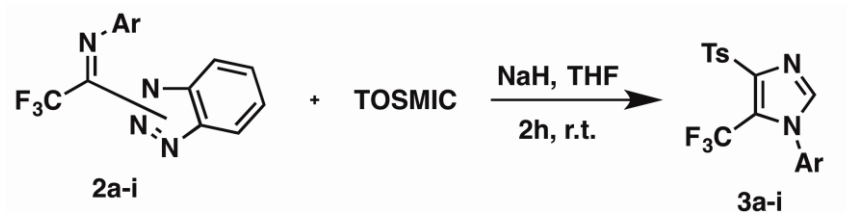
Схема 88



По данным ВЭЖХ продукт реакции был выделен в виде смеси двух продуктов N1 и N2 алкилирования (соотношение 3:1). В дальнейшую реакцию Ван Лайзена вводилась смесь бензотриазолидов.

Синтез трифторметилсодержащих имидазолов осуществлялся в тетрагидрофуране, при комнатной температуре под действием гидрида натрия (Схема 89). Выход целевых имидазолов составил 78-92% и практически не зависел от электронной природы заместителя в имидоилхлориде. Применимость данного метода была продемонстрирована на 9 примерах.

Схема 89



Строение впервые синтезированных соединений было подтверждено с применением спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ¹H, ¹³C и ¹⁹F. В спектрах ЯМР ¹H характерной особенностью является наличие синглета в области 8.2-8.48 м.д. отвечающего сигналу химического сдвига протона имидазольного цикла (рисунок 7):

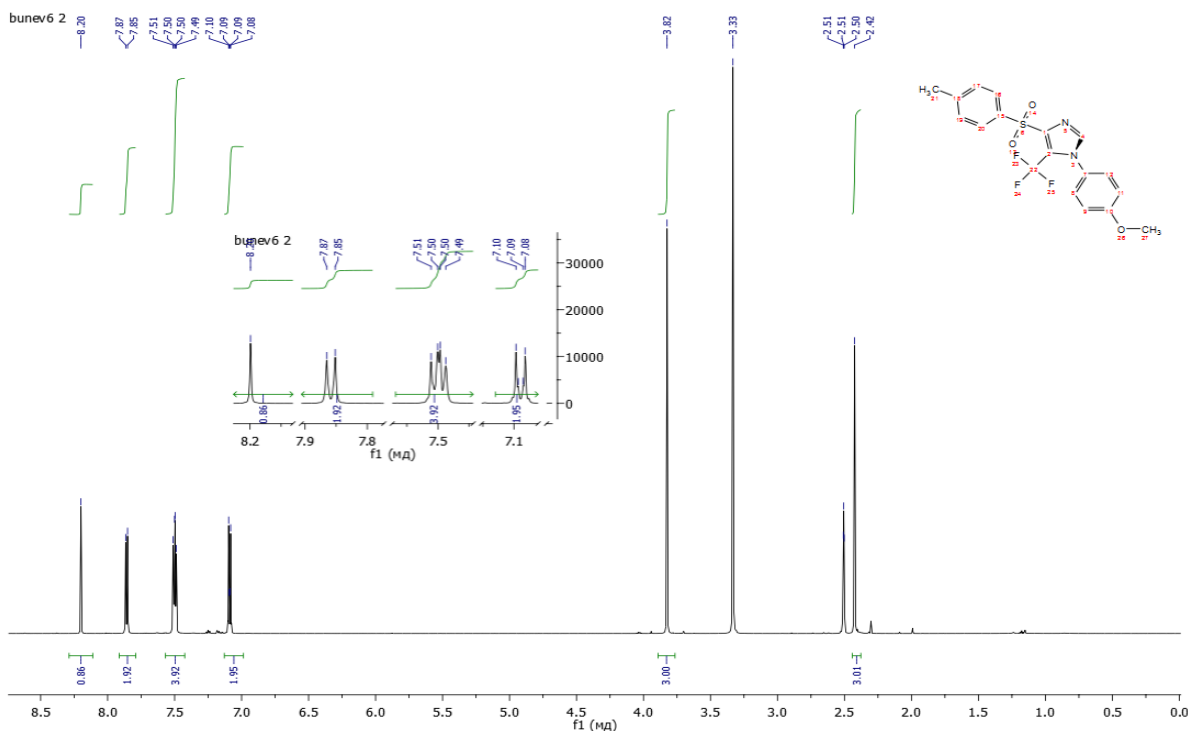


Рисунок 7 – ЯМР ^1H спектр 1-(4-метоксифенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1*H*-имидазола.

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристические сигналы отвечающие химическим сдвигам ядер углерода имидазольного цикла в области 130-146 м.д. (рисунок 8):

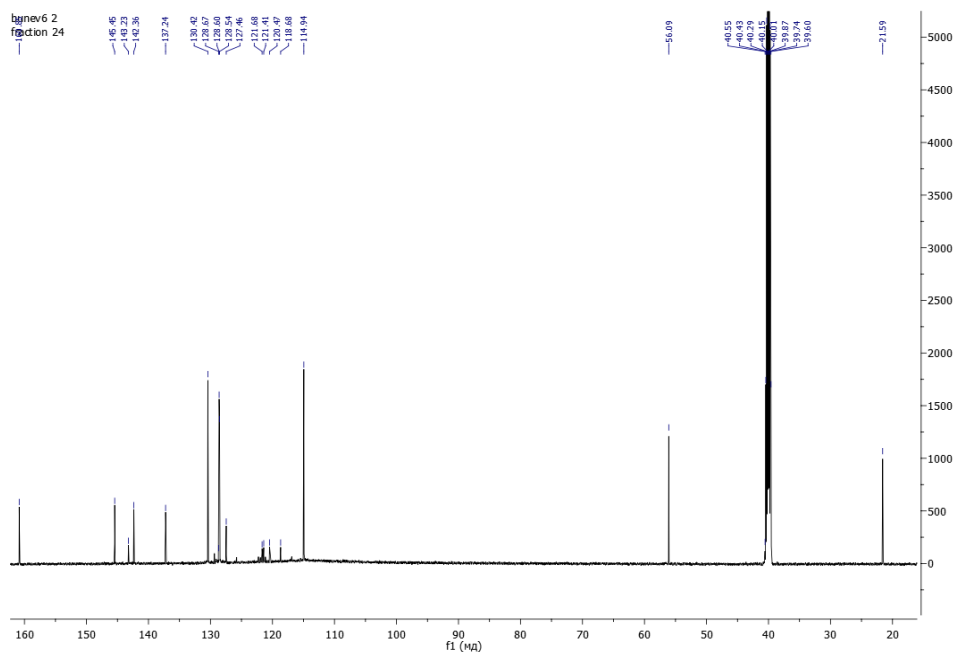


Рисунок 8 – ЯМР ^{13}C спектр 1-(4-метоксифенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1*H*-имидазола.

На спектрах ЯМР ^{19}F присутствует только один синглет в диапазоне от -53.64 до -51.81 м.д., свидетельствующий о наличии трифторметильной группы в молекулах синтезированных соединений (рисунок 9):

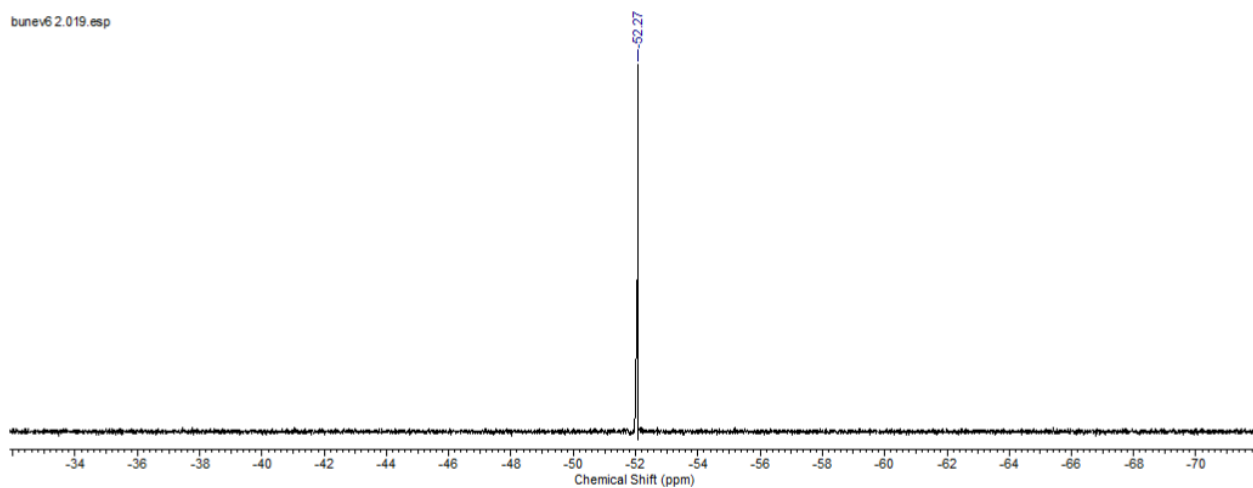


Рисунок 9 – ЯМР ^{19}F спектр 1-(4-метоксифенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1*H*-имидазола.

Таблица 4. Характеристические данные полученных имидазолов

№ п/п	Соединение	Т. пл., °С	ЯМР ^1H (δ , J)	ЯМР ^{13}C (δ , J)	ЯМР ^{19}F (δ , J)
1	2	3	4	5	6
1.	3a	202-204	2.42 (с, 3H), 7.49 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.64-7.53 (м, 5H), 7.87 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 8.28 (с, 1H)	21.59, 118.65, 120.44, 121.28, 121.54, 127.14, 128.63, 128.77, 129.94, 130.44, 130.60, 130.83, 134.90, 137.12, 142.16, 143.42, 145.50	-52.15 (с)
2.	3b	179-180	1.97 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 7.41-7.35 (м, 1H), 7.46 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц), 7.51 (тд, 4H, $J = 5.5$ Гц и 2.8 Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 8.26 (с, 1H)	16.83, 21.59, 127.46, 128.21, 128.56, 130.48, 131.18, 131.37, 134.00, 135.23, 137.12, 142.20, 143.28, 145.52	-53.47 (с)
3.	3c	158-159	2.37 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 7.36 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 7.45 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 7.48 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 8.24 (с, 1H)	21.10, 21.55, 118.66, 120.45, 121.29, 126.84, 128.04, 128.61, 129.11, 129.75, 130.31, 130.86, 132.37, 137.19, 143.38, 143.40, 145.45	-52.25 (с)
4.	3d	176-177	2.40 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 7.36 (с, 1H), 7.50 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.60-7.57 (м, 2H), 7.88 (д, 2H, $J = 7.4$ Гц), 8.29 (с, 1H)	19.02, 21.59, 21.62, 127.14, 128.70, 129.94, 130.45, 130.83, 134.90, 137.12, 142.16, 145.50	-53.32 (с)
5.	3e	202-203	2.42 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 7.11-7.07 (м, 2H), 7.50 (дд, 4H, $J = 8.4$ и 5.8 Гц), 7.86 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 8.20 (с, 1H)	21.59, 56.08, 114.93, 121.66, 127.44, 128.52, 128.59, 130.41, 137.22, 142.34, 143.21, 145.43, 160.83	-52.28 (с)

Продолжение таблицы 4.

1	2	3	4	5	6
6.	3f	198-199	2.42 (с, 3H), 7.51 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.57 (тд, 1H, $J = 7.7$ и 1.4 Гц), 7.66 (тд, 1H, $J = 7.7$ и 1.4 Гц), 7.77 (дд, 1H, $J = 8.1$ и 1.4 Гц), 7.85 (дд, 1H, $J = 7.9$ и 1.6 Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 8.35 (с, 1H)	21.60, 118.51, 120.30, 122.07, 128.58, 128.65, 128.89, 131.25, 132.48, 133.01, 137.01, 142.39, 143.28, 145.64	-53.64 (с)
7.	3g	200-201	2.41 (с, 3H), 7.49 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.68-7.65 (м, 4H), 7.87 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц) 8.28 (с, 1H)	21.57, 118.61, 121.39, 121.66, 128.63, 129.16, 129.33, 129.93, 130.43, 133.78, 135.61, 137.11, 142.18, 143.47, 145.51	-52.12 (с)
8.	3h	202-203	2.41 (с, 3H), 7.49 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.58 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 7.79 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.87 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 8.28 (с, 1H)	21.58, 118.60, 120.39, 121.33, 121.60, 124.18, 129.00, 130.44, 132.89, 134.21, 137.10, 142.13, 143.47, 145.52	-52.09 (с)
9.	3i	261-263	2.42 (с, 3H), 7.50 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.94 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 8.36 (с, 1H), 8.42 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц)	21.59, 118.56, 120.35, 121.42, 121.69, 125.18, 128.65, 128.90 130.48, 136.99, 139.98, 142.09, 143.79, 145.62, 148.79	-51.81 (с)

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Реагенты и оборудование

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker AvanceTM 600 (600.22 МГц для ^1H и 150.93 МГц для ^{13}C). Химические сдвиги даны относительно сигнала остаточных протонов растворителя (2.50 ppm) для ^1H и ^{13}C по отношению к DMSO- d_6 . Спектры ЯМР ^{19}F зарегистрированы на приборах Bruker AvanceTM 400 и 300, работающих при 376.5 и 282.4 МГц соответственно. ^{19}F химические сдвиги измерены относительно CFCl_3 , использованного в качестве внешнего стандарта. Определение температуры плавления производилось на нагревательном столике Voetius.

3.2 Очистка и сушка растворителей

Тetraгидрофуран

Тetraгидрофуран сушили над KOH, затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего перегоняли над CaH_2 при атмосферном давлении. Т. кип. 66.5 °C.

Тetraхлорметан

Тetraхлорметан кипятили с обратным холодильником 18 ч с пентаоксидом фосфора, затем перегоняли. Т. кип. 76.8 °C.

Бензол

Бензол осушали азеотропной перегонкой, отбрасывая первые 10 % дистиллята. Затем добавляли натриевую проволоку, до тех пор пока не прекратилось выделение водорода. Т. кип. 80.1 °C.

Ацетон

Ацетон сушили над пентаоксидом фосфора в течении 1 часа, прибавляя время от времени свежий осушитель. Т. кип. 56.2 °C.

3.3 Синтез исходных соединений

Синтез пара-толуолсульфината натрия

В суспензию цинковой пыли (45.0 г, 0.69 моль) в 500 мл воды, нагретую до 70 °С внесли порциями *пара*-толуолсульфонилхлорид (50.0 г, 0.26 моль). После 15 мин перемешивания прикапывали в течение 3 мин раствор гидроксида натрия (12.0 г, 0.30 моль) в 25 мл воды и затем добавили карбонат натрия (20.0 г, 0.19 моль). Горячую суспензию быстро отфильтровали, осадок промыли 500 мл горячей воды, фильтраты объединили и упарили примерно до 125 мл. Раствор охладили при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровали и просушили. Получено 39.7 г *пара*-толуолсульфината натрия (выход 85 %).

Синтез N-(тозилметил)формамида

Смесь *пара*-толуолсульфината натрия (27.5 г, 0.15 моль), формамида (51.0 г, 1.13 моль), параформа (18.0 г, 0.20 моль) и 28.5 мл муравьиной кислоты нагревали при 90 °С в течение двух часов. Затем смесь охладили при комнатной температуре, внесли 100 мл воды и поместили смесь в морозильную камеру на 2 суток. Выпавший осадок отфильтровали, промыли 50 мл холодной воды, и сушили при 45 °С. Получено 18.7 г *N*-(тозилметил)формамида (выход 58 %).

Синтез тозилметилизоцианида (TOSMIC)

К охлажденной примерно до -5 °С смеси *N*-(тозилметил)формамида (28.68 г, 0.134 моль), 95 мл триэтиламина и 130 мл THF, прикапывали при перемешивании в течение 30 мин 27 мл POCl₃. Выдержанную при охлаждении в течение 35 мин реакционную смесь перенесли в литровый стакан на половину заполненный льдом. Когда лед растаял, выпавший осадок отфильтровали и промыли его двумя небольшими порциями холодной воды. Осадок просушили при 45 °С и перекристаллизовали из бензола и гексана. Получено 21,11 г тозилметилизоцианида (выход 81 %).

3.3.1 Типовая методика синтеза трифторацетимидоил хлоридов (**1a-i**)

К смеси Ph_3P (17.25 г, 66 ммоль), Et_3N (3.65 мл, 27 ммоль) CCl_4 (10.6 мл, 110 ммоль) и TFA (1.7 мл, 22 ммоль) приливали при комнатной температуре раствор соответствующего анилина (27 ммоль) в CCl_4 (10.6 мл, 110 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании (3 ч). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали гексаном и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, продукт собирали в виде масла.

2,2,2-Трифтор-N-фенилацетимидоил хлорид (1a)

Выход 90 %, желто-оранжевое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(2-метилфенил)ацетимидоил хлорид (1b)

Выход 88 %, желтое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(4-метилфенил)ацетимидоил хлорид (1c)

Выход 85 %, оранжевое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(2,4-диметилфенил)ацетимидоил хлорид (1d)

Выход 87 %, оранжевое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(4-метоксифенил)ацетимидоил хлорид (1e)

Выход 91 %, желтое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(2-хлорфенил)ацетимидоил хлорид (1f)

Выход 86 %, оранжевое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(4-хлорфенил)ацетимидоил хлорид (1g)

Выход 91 %, желтое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(4-бромфенил)ацетимидоил хлорид (1h)

Выход 92 %, желтое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

2,2,2-Трифтор-N-(4-нитрофенил)ацетимидоил хлорид (1i)

Выход 75 %, оранжево-коричневое масло. Физико-химические свойства соответствуют литературным данным.

3.4 Типовая методика синтеза бензотриазолидов (**2a-i**)

К раствору бензотриазола (0.70 г, 0.0059 моль) в бензоле (15 мл) при охлаждении добавляли NaH (0.1536 г, 0.0064 моль). После прибавления смесь перемешивали в течении 10 мин. К полученной суспензии прикапывали имидоилхлорид, растворенный в бензоле (15 мл). И выдерживали при перемешивании 6 ч. Далее реакционную смесь выливали в смесь H₂O (50 мл) и брайна (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом, сушили органическую фазу сульфатом натрия и удаляли растворитель на ротационном испарителе. Полученное масло использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

3.5 Типовая методика синтеза имидазолов (**3a-i**)

Раствор TOSMIC (0.976 г, 5 ммоль) и соответствующего трифторацетимидоил бензотриазолида **2a-i** (5 ммоль) в THF (15 мл) прикапывали в течение 15 мин к суспензии гидрида натрия (0.12 г, 5 ммоль) в сухом THF (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали (2 ч), и затем медленно вылили в воду. Осадок собрали и перекристаллизовали из смеси толуола и гексана (9:1).

1-Фенил-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (3a)

Выход 88 %, т. пл. 202-204 °C, R_f = 0.19 (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3106, 1584, 1498, 1385, 1335, 1190, 1150, 680, 593. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2.42 (с, 3H), 7.49 (д, 2H, *J* = 8.1 Гц), 7.64-7.53 (м, 5H), 7.87 (д, 2H, *J* = 8.0 Гц), 8.28 (с, 1H). ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆): δ 21.59, 118.65, 120.44, 121.28, 121.54, 127.14, 128.63, 128.77, 129.94, 130.44, 130.60, 130.83,

134.90, 137.12, 142.16, 143.42, 145.50. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -52.15 (с). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С 55.73; Н 3.58; N 7.65. Найдено, %: С 55.62; Н 3.51; N 7.68.

1-(о-Толил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (3b)

Выход 86 %, т. пл. 179-180 °С, $R_f = 0.21$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3105, 1593, 1495, 1335, 1181, 1151, 771, 661, 594. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.97 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 7.41-7.35 (м, 1H), 7.46 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц), 7.51 (тд, 4H, $J = 5.5$ Гц и 2.8 Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 8.26 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 16.83, 21.59, 127.46, 128.21, 128.56, 130.48, 131.18, 131.37, 134.00, 135.23, 137.12, 142.20, 143.28, 145.52. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -53.47 (с). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С 56.84; Н 3.97; N 7.36. Найдено, %: С 56.80; Н 3.91; N 7.41.

1-(п-Толил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (3c)

Выход 85 %, т. пл. 158-159 °С, $R_f = 0.28$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3104, 1594, 1516, 1472, 1337, 1191, 1152, 1006, 683, 593. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.37 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 7.36 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 7.45 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 7.48 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц), 8.24 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 21.10, 21.55, 118.66, 120.45, 121.29, 126.84, 128.04, 128.61, 129.11, 129.75, 130.31, 130.86, 132.37, 137.19, 143.38, 143.40, 145.45. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -52.25 (с). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С 56.84; Н 3.97; N 7.36. Найдено, %: С 56.77; Н 4.01; N 7.31.

1-(2,4-Диметилфенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (3d)

Выход 92 %, т. пл. 176-177 °С, $R_f = 0.21$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3111, 1596, 1336, 1261, 1185, 1154, 1008, 813, 682, 594. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.40 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 7.36 (с, 1H), 7.50 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.60-7.57 (м, 2H), 7.88 (д, 2H, $J = 7.4$ Гц), 8.29 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 19.02, 21.59, 21.62, 127.14, 128.70, 129.94, 130.45, 130.83, 134.90, 137.12, 142.16, 145.50. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ

-53.32 (с). Вычислено для $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2S$, %: С 57.86; Н 4.34; N 7.10. Найдено, %: С 57.91; Н 4.29; N 7.04.

1-(4-Метоксифенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (3e)

Выход 88 %, т. пл. 202-203 °С, $R_f = 0.17$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3110, 1586, 1502, 1336, 1261, 1185, 1154, 1008, 682, 584. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$): δ 2.42 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 7.11-7.07 (м, 2H), 7.50 (дд, 4H, $J = 8.4$ и 5.8 Гц), 7.86 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 8.20 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$): δ 21.59, 56.08, 114.93, 121.66, 127.44, 128.52, 128.59, 130.41, 137.22, 142.34, 143.21, 145.43, 160.83. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$): δ -52.28 (с). Вычислено для $C_{18}H_{15}F_3N_2O_3S$, %: С 54.54; Н 3.81; N 7.07. Найдено, %: С 54.48; Н 3.77; N 7.11.

1-(2-Хлорфенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (3f)

Выход 77 %, т. пл. 198-199 °С, $R_f = 0.17$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3107, 1593, 1490, 1335, 1180, 1153, 1008, 676, 594. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$): δ 2.42 (с, 3H), 7.51 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.57 (тд, 1H, $J = 7.7$ и 1.4 Гц), 7.66 (тд, 1H, $J = 7.7$ и 1.4 Гц), 7.77 (дд, 1H, $J = 8.1$ и 1.4 Гц), 7.85 (дд, 1H, $J = 7.9$ и 1.6 Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц), 8.35 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$): δ 21.60, 118.51, 120.30, 122.07, 128.58, 128.65, 128.89, 131.25, 132.48, 133.01, 137.01, 142.39, 143.28, 145.64. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$): -53.64 (с). Вычислено для $C_{17}H_{12}ClF_3N_2O_2S$, %: С 50.94; Н 3.02; N 6.99. Найдено, %: С 50.89; Н 2.99; N 7.02.

1-(4-Хлорфенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (3g)

Выход 83 %, т. пл. 200-201 °С, $R_f = 0.19$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3107, 1594, 1499, 1336, 1190, 1151, 1022, 839, 664, 593. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$): δ 2.41 (с, 3H), 7.49 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.68-7.65 (м, 4H), 7.87 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц) 8.28 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$): δ 21.57, 118.61, 121.39, 121.66, 128.63, 129.16, 129.33, 129.93, 130.43, 133.78, 135.61, 137.11, 142.18, 143.47, 145.51. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$): δ -52.12 (с). Вычислено для $C_{17}H_{12}ClF_3N_2O_2S$, %: С 50.94; Н 3.02; N 6.99. Найдено, %: С 51.01; Н 3.08; N 7.02.

1-(4-Бромфенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (149h)

Выход 78 %, т. пл. 202-203 °С, $R_f = 0.20$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3106, 1533, 1495, 1336, 1190, 1152, 1020, 836, 662, 593. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.41 (с, 3H), 7.49 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.58 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 7.79 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.87 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 8.28 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 21.58, 118.60, 120.39, 121.33, 121.60, 124.18, 129.00, 130.44, 132.89, 134.21, 137.10, 142.13, 143.47, 145.52. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -52.09 (с). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С 45.86; Н 2.72; N 6.29. Найдено, %: С 45.79; Н 2.79; N 6.33.

1-(4-Нитрофенил)-4-тозил-5-(трифторметил)-1H-имидазол (149i)

Выход 72 %, т. пл. 261-263 °С, $R_f = 0.15$ (гексан/этилацетат, 7:3). ИК спектр: ν^{-1} 3116, 1596, 1515, 1344, 1177, 1150, 1020, 657, 592, 534. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.42 (с, 3H), 7.50 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц), 7.88 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.94 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 8.36 (с, 1H), 8.42 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 21.59, 118.56, 120.35, 121.42, 121.69, 125.18, 128.65, 128.90, 130.48, 136.99, 139.98, 142.09, 143.79, 145.62, 148.79. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -51.81 (с). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, %: С 49.64; Н 2.94; N 10.22. Найдено, %: С 49.53; Н 3.01; N 10.31.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Впервые получены бензотриазолиды на основе трифторметилсодержащих имидоилхлоридов. Показано, что процесс алкилирования бензотриазолид иона происходит как по N1, так и по N2 положению с преобладанием первого.
2. Предложен простой двухкомпонентный синтез полифункциональных 1,4,5-тризамещенных имидазолов, содержащих фармакоформульную трифторметильную группу, с хорошими выходами (78-92%).

ЛИТЕРАТУРА

1. (a) Boiani M. Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic Agents / M. Gonzalez, M. Boiani // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 5 (2005).-C.409–424; (b) De Luca L. Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities / L.De Luca // *Curr. Med. Chem.* - 13 (2006). C.1–23; (c) Bhattacharya S. Medical implications of benzimidazole derivatives as drugs designed for targeting DNA and DNA associated processes / S. Bhattacharya ,P. Chaudhuri // *Curr. Med. Chem.* - 15 (2008). C. 1762–1777.
2. (a) Grimmett M.R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M.R. Grimmett // *Academic Press.* (1997); (b) Xi N. In: *Comprehensive heterocyclic chemistry III* / N. Xi, Q. Huang, L. Liu // (2008). C. 143–364; (c) Kirk K.L. Fluorinated five-membered nitrogen containing heterocycles. In: Petrov VA (ed) *Fluorinated heterocyclic compounds: synthesis, chemistry and applications* / K.L. Kirk // *Wiley, Hoboken.* (2009). C. 91–158; (d) Alford P.E. Lithiation-based and magnesation-based strategies for the functionalization of imidazole: 2001–2010. In: Gribble GW (ed) *Metalation of azoles and related five-membered ring heterocycles* / P.E. Alford // *Springer, Berlin/Heidelberg,* (2012). C. 77–102.
3. (a) Müller K. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition / K. Müller, C. Faeh, F. Diederich // *Science.* - 317 (2007). C. 1881–1886; (b) Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur // *Chem. Soc. Rev.* - 37 (2008). C. 320–330; (c) Hagmann W.K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry / W.K. Hagmann // *J. Med. Chem.* - 51 (2008) C. 4359–4369; (d) S. Roy, B.T. Gregg, G.W. Gribble, V-D. Le, *Tetrahedron.* - 67 (2011). C. 2161–2195.
4. (a) Park S.B. Highly efficient, recyclable Pd(II) catalysts with bisimidazole ligands for the Heck reaction in ionic liquids / S.B. Park, H.

- Alper // *Org. Lett.* - 5 (2003). C. 3209–3212; (b) Reddy K.R. Palladium–imidazole derivatives as highly active catalysts for Heck reactions / K.R. Reddy, G.G. Krishna // *Tetrahedron Lett.* - 46 (2005). C. 661–663; (c) Marion N. N-Heterocyclic carbenes as organocatalysts / N. Marion, S. Díez-González, S.P. Nolan // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 46 (2007). C. 2988–3000; (d) Fortman G.C. N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union / G.C. Fortman, S.P. Nolan // *Chem. Soc. Rev.* - 40 (2011). C. 5151–5169.
5. (a) Green M.D. Designing imidazole-based ionic liquids and ionic liquid monomers for emerging technologies / M.D. Green, T.E. Long // *Polymer Rev.* - 49 (2009). C. 291–314; (b) Task-specific ionic liquids for the extraction of metal ions from aqueous solutions / A.E. Visser [и др.] // *Chem. Commun.* (2001) - C. 135–136; (c) Xiao J-C. Synthesis of 2,2'-biimidazolium-based ionic liquids: use as a new reaction medium and ligand for palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions / J-C. Xiao, J.M. Shreeve // *J. Org. Chem.* - 70 (2005). C. 3072–3078; (d) Deng W-Q. Fluorinated imidazoles as proton carriers for water-free fuel cell membranes / W-Q Deng, V. Molinero, W.A. Goddard // *J. Am. Chem. Soc.* - 126 (2004). C. 15644–15645.
6. (a) New type of imidazole based salts designed specifically for lithium ion batteries / L. Niedzicki [и др.] // *Electrochimica. Acta.* – 55 (2010). C. 1450–1454; (b) Modern generation of polymer electrolytes based on lithium conductive imidazole salts / L. Niedzicki [и др.] // *J. Power Source.* – 192 (2009). C. 612–617; (c) Liquid electrolytes based on new lithium conductive imidazole salts / L. Niedzicki [и др.] // *J. Power Source.* - 196 (2011). C. 1386–1391; (d) 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.* - 22 (2010). C. 203–1208.

7. (a) Hiyama T. Organofluorine compounds: chemistry and applications / T. Hiyama // Springer, Berlin. (2000); (b) Kirsch P. Modern fluoroorganic chemistry / P. Kirsch // Wiley, Weinheim. (2006); (c) Uneyama K. Organofluorine chemistry / K. Uneyama // Blackwell, Oxford. (2006); (d) Chambers R.D. Fluorine in organic chemistry / R.D. Chambers // CRC Press. (2004).
8. Copper-mediated trifluoromethylation of heteroaromatic compounds by trifluoromethyl sulfonium salts / C-P. Zhang [и др.] // Angew. Chem. Int. Ed. - 50 (2011). C. 1896–1900.
9. Novel imidazole compounds as a new series of potent, orally active inhibitors of 5-lipoxygenase / T. Mano [и др.] // Bioorg. Med. Chem. - 11 (2003). C. 3879–3887.
10. Owen M.D. 2-Trifluoromethylimidazole, 2,4,5-tris(trifluoromethyl)imidazole and related compounds / M.D. Owen, R.G. Plevey, J.C. Tatlow // J. Fluor. Chem. - 17 (1981). C. 179–186.
11. Kimoto H. Fluorine reactivity in 2-(trifluoromethyl)imidazoles / H. Kimoto, L.A. Cohen // J. Org. Chem. - 44 (1979). C.2902–2906.
12. Fluorinated imidazoles as ¹⁹F probes for biomimetic studies of heme a₃-Cu site in cytochrome c oxidase / J.P. Collman, R. Boulatov, C.J. Sunderland, M. Zhong // J. Fluor. Chem. - 106 (2000). C. 189–197.
13. (a) Davidson D. The action of ammonia on benzyl / D. Davidson, M. Weiss, M. Jelling // J. Org. Chem - 2 (1937). C. 319–327; (b) Lombardino J.G., Wiseman E.H. Preparation and antiinflammatory activity of some nonacidic trisubstituted imidazoles / J.G. Lombardino, E.H. Wiseman // J. Med. Chem. - 17 (1974). C. 1182–1188.
14. Duan G. Syntheses and photochromic studies of dithienylethene-containing imidazolium derivatives and their reactivity towards nucleophiles / G. Duan, N. Zhu, VW-W. Yam // J. Chem. Eur. - 16 (2010). C. 13199–13209.

15. Au(I)-catalyzed intramolecular hydroamination of the fluorinated N'-aryl-N-propargyl amidines: mild conditions for the synthesis of 2-fluoroalkyl imidazole derivatives / S. Li [и др.] // *Org Lett.* - 14 (2012). C.1130–1133.
16. 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 [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 18 (2010). C. 292–304.
17. (a) Zou B. Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles by a Cu-catalyzed cascade aryl amination/condensation process / B. Zou, Q. Yuan, D. Ma // *Angew Chem., Int. Ed.* - 46 (2007). C. 2598–2601; (b) Cai Q. Mild Ullmann-type biaryl ether formation reaction by combination of ortho-substituent and ligand effects / Q. Cai, B. Zou, D. Ma // *Angew Chem., Int. Ed.* - 45 (2006). C. 1276–1279.
18. Zheng N. Copper-catalyzed regiospecific synthesis of N-alkylbenzimidazoles / N. Zheng, S.L. Buchwald // *Org. Lett.* - 9 (2007). C. 4749–4751.
19. Copper-catalyzed tandem C–N bond formation reaction: selective synthesis of 2-(trifluoromethyl)benzimidazoles / M-W. Chen, X-G. Zhang, P. Zhong, M-L. Hu // *Synthesis.* (2009). C. 1431–1436.
20. Synthesis of 2-fluoroalkylbenzimidazoles via copper(I)-catalyzed tandem reactions / J. Zhu [и др.] // *Chem. Commun.* (2009). C. 2338–2340.
21. Uneyama K. Chemistries of trifluoroacetimidoyl halides: preparation, reactions, and applications for the synthesis of fluorinated heterocycles / K. Uneyama // *J. Fluor. Chem.* - 97 (1999). C. 11–25.
22. Synthesis of N-substituted 2-fluoromethylbenzimidazoles via bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene-mediated intramolecular cyclization of N,N'-disubstituted fluoroethanimidamides / J. Zhu [и др.] // *Synlett.* (2009). C. 3299–3302; (b) An efficient method to access 2-

- fluoroalkylbenzimidazoles by PIDA oxidation of amidines / J. Zhu [и др.] // *J. Fluor. Chem.* - 133 (2012). С.134–138.
23. One-pot synthesis of 2-trifluoromethyl and 2-difluoromethyl substituted benzo-1,3-diazoles / F. Ge [и др.] // *Tetrahedron Lett.* - 48 (2007). С. 3251–3254.
24. (a) Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles / M. Andrzejewska [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 37 (2002). С. 973–978; (b) Synthesis and antimycobacterial activity of 2-substituted halogenobenzimidazoles / Z. Kazmierczuk, M. Andrzejewska, J. Kaustova, V. Klimešova // *Eur. J. Med. Chem.* - 40 (2005). С. 203–208.
25. Synthesis and biological evaluation of novel analogues of the pan class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor 2-(difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474) / G.W. Rewcastle [и др.] // *J. Med. Chem.* - 54 (2011). С. 7105–7126.
26. (a) Synthesis and antiprotozoal activity of some 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole bioisosteres / G. Navarrete-Vázquez [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 41 (2006). С. 135–141; (b) Synthesis and antiparasitic activity of albendazole and mebendazole analogues / G. Navarrete-Vázquez [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 11 (2003). С. 4615–4622; (c) Synthesis and biological activity of 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole derivatives against some protozoa and *Trichinella spiralis* / F. Hernández-Luis [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 45 (2010). С. 3135–3141.
27. Eapen K.C. Synthesis of some benzimidazoles containing 2-perfluoro substituents / K.C. Eapen, C. Tamborski // *J. Fluor. Chem.* - 18 (1981). С. 243–257.
28. Zhu S. A new route to 5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1,4-diazepine and 2-trifluoromethylbenzimidazole / S. Zhu, Q. Chu, Y. Wang // *Heteroat. Chem.* - 11 (2000) С. 27–30.

29. Expedient synthesis of substituted imidazoles from nitriles / R.P. Frutos [и др.] // *Tetrahedron Lett.* - 46 (2005). С. 8369–8372.
30. Inhibition of sphingosine-1-phosphate lyase for the treatment of autoimmune disorders / J.T. Bagdanoff [и др.] // *J. Med. Chem.* - 52 (2009). С. 3941–3953.
31. Synthesis and conformational analysis of α , α -difluoroalkyl heteroaryl ethers / D.B. Horne [и др.] // *Tetrahedron Lett.* - 50 (2009). С. 5452–5455.
32. (a) Loska R. Simple method for the introduction of tetrafluoroethyl substituents into nitrogen heterocycles / R. Loska , M. Małkosza // *Mendeleev. Commun.* - 16 (2006). С. 161–163; (b) Loska R. New synthesis of 2-heteroarylperfluoropropionic acids derivatives by reaction of azine N-oxides with hexafluoropropene / R. Loska, M. Małkosza // *Chem. Eur. J.* - 14 (2008). С. 2577–2589.
33. Innate C-H trifluoromethylation of heterocycles / Y. Ji [и др.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 108 (2011). С. 14411–14415.
34. Kimoto H. Photochemical perfluoroalkylation of imidazoles / H. Kimoto, L.A. Cohen // *J. Org. Chem.* - 47 (1982). С. 2867–2872.
35. Wang X. Pd(II)-catalyzed ortho-trifluoromethylation of arenes using TFA as a promoter / X. Wang, L. Truesdale, J-Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* - 132 (2010). С. 3648–3649.
36. Laali K.K. Fluorodediazoniatioin in ionic liquid solvents: new life for the Balz–Schiemann reaction / K.K. Laali, V.J. Gettwert // *J. Fluor. Chem.* - 107 (2001). С.31–34.
37. (a) Cohen L.A. Photochemical decomposition of diazonium fluoroborates. Application to the synthesis of ring-fluorinated imidazoles / L.A. Cohen, K.L. Kirk // *J. Am. Chem. Soc.* - 93 (1971). С. 3060–3061; (b) Kirk K.L. Photochemistry of diazonium salts. I. Synthesis of 4-fluoroimidazoles, 4-fluorohistamine, and 4-fluorohistidine / K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Am. Chem. Soc.* - 95 (1973). С.4619–4624; (c) Kirk

- K.L. Selective fluorination of biologically important imidazoles and indoles. In: Soloshonok V (ed) Fluorine-containing synthons, ACS symposium series: 911 / K.L. Kirk // American Chemical Society, Washington, DC. (2005) C. 303–316.
38. Heredia-Moya J. Photochemical Schiemann reaction in ionic liquids / J. Heredia-Moya, K.L. Kirk // J. Fluor. Chem. - 128 (2007). C. 674–678.
39. Properly tuned first fluoride-catalyzed TGME-mediated amination process for chloroimidazoles: inexpensive technology for antihistaminic norastemizole / C.H. Senanayake [и др.] // Tetrahedron Lett. - 40 (1999). C. 6875–6879.
40. (a) Sun H. Room-temperature nucleophilic aromatic fluorination: experimental and theoretical studies / H. Sun, S.G. DiMagno // Angew. Chem. Int. Ed. - 45 (2006). C. 2720–2725; (b) Sun H. Anhydrous tetrabutylammonium fluoride / H. Sun, S.G. DiMagno // J. Am. Chem. Soc. - 127 (2005). C. 2050–2051.
41. Phosphorescent iridium complexes based on 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine ligands: tuning of emission color toward the blue region and application to polymer light-emitting devices / S. Takizawa [и др.] // Inorg. Chem. - 46 (2007). C. 4308–4319.
42. Chen Q-Y. Studies on fluoroalkylation and fluoroalkoxylation. Regioselective synthesis of fluoroalkylated imidazoles / Q-Y. Chen, Z-M. Qiu // Chem. Commun. (1987). C. 1240–1241.
43. Huang X-T. Fluoroalkylation of aromatic compounds with per(poly)fluoroalkyl chlorides initiated by sodium dithionite in DMSO / X-T. Huang, Z-Y. Long, Q-Y. Chen // J. Fluor. Chem. - 111 (2001). C. 107–113.
44. Lombardino J.G. Synthesis of 2-aryl-4-phenyl-5-trifluoromethylimidazoles / J.G. Lombardino // J. Heterocycl. Chem. - 10 (1973). C.697–698.

45. 4-Trifluoromethylimidazoles and 5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazoles, new classes of xanthine oxidase inhibitors / J.J. Baldwin [и др.] // *J. Med. Chem.* - 18 (1975). С. 895–900.
46. (a) Synthesis and cardiotoxic activity of novel biimidazoles / D.P. Matthews [и др.] // *J. Med. Chem.* - 33 (1990). С. 317–327; (b) Matthews D.P. A convenient procedure for the preparation of 4(5)-cyanoimidazoles / D.P. Matthews, J.P. Whitten, J.R. McCarthy // *J. Org. Chem.* - 51 (1986). С. 3228–3231.
47. Lukyanov S.M. Synthesis of sterically hindered 3-(azolyl)pyridines / S.M. Lukyanov, I.V. Bliznets, S.V. Shorshnev // *ARKIVOC.* - iv (2009). С. 21–45.
48. Kamitori Y. A facile synthesis of fluorine-containing heterocycles – use of 1,1,1-trifluoro-2-alkanones as a convenient synthetic intermediate / Y. Kamitori // *J. Heterocycl. Chem.* - 38 (2001). С. 773–776.
49. Convenient and selective synthesis of 4-trifluoromethylimidazoles / Y. Kamitori [и др.] // *Heterocycles.* - 31 (1990) С. 2103–2106.
50. 4- and 5-trifluoromethylimidazoles. Novel cyclization of trifluoroacetylated aldehyde dimethylhydrazones / Y. Kamitori [и др.] // *J. Heterocycl. Chem.* - 27 (1990). С. 487–495.
51. (a) Kawase M. An efficient synthesis of 4-trifluoromethylated and 4-perfluoroalkylated imidazoles from mesoionic 1,3-oxazolium-5-olates / M. Kawase, S. Saito, T. Kurihara // *Heterocycles.* - 41 (1995). С.1617–1620; (b) Kawase M. Convenient synthesis of 4- trifluoromethyl-substituted imidazole derivatives / M. Kawase, S. Saito, T. Kurihara // *Chem. Pharm. Bull.* - 49 (2001).С. 461–464.
52. Kawase M. A novel ring transformation of mesoionic 1,3-oxazolium-5-olates into 5- trifluoroacetylated and 5-perfluoroacylated imidazoles by reaction with amidines / M. Kawase // *Chem. Commun.* (1994). С. 2101–2102.

53. Huang W.S. Facile synthesis of 1-substituted 5-trifluoromethylimidazole-4-carboxylates / W.S. Huang, C.Y. Yuan, Z.Q. Wang // *J. Fluor. Chem.* - 74 (1995) C. 279–282.
54. Diastereoselective silver-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with fluorinated imine / H. Xie [и др.] // *J. Org. Chem.* - 75 (2010). C. 7468–7471.
55. Diverse trifluoromethyl heterocycles from a single precursor / M.A. Honey, R. Pasceri, W. Lewis, C.J. Moody // *J. Org. Chem.* - 77 (2012). C. 1396–1405.
56. Kamitori Y. A convenient synthesis of 4-trifluoromethylimidazol-1-ols / Y. Kamitori // *Heterocycles.* - 53 (2000). C. 107–113.
57. A convenient and facile synthesis of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazine derivatives / Y. Kamitori [и др.] // *Heterocycles.* - 39 (1994). C. 155–162.
58. Kamitori Y. Thermal reaction of 5-aryl-6-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-[1,3,4]oxadiazines accessing 5-trifluoromethylimidazols / Y. Kamitori, T. Sekiyama, E. Okada // *Heterocycles.* - 74 (2007). C. 351–356.
59. Synthesis of trifluoromethylated 2-benzoyl- and 2-aminoimidazoles from ring rearrangement of 1,2,4-oxadiazole derivatives / Piccionello A.P. [и др.] // *Tetrahedron.* - 64 (2008). C. 4004–4010.
60. An unusual trifluoromethyl elimination reaction from the 4,4-bis(trifluoromethyl)-5-hydroxyimidazoline ring system / H-Y. Li, I. DeLucca, S. Drummond, G.A. Boswell // *J. Org. Chem.* - 62 (1997). C. 2550–2554.
61. New method for the synthesis of silaheterocycles and the first pentacoordinate silanol / H.H. Karsch [и др.] // *J. Am. Chem. Soc.* - 117 (1995). C. 5160–5161.
62. (a) Competing pathways in the phototransposition of pyrazoles / J.A. Barltrop [и др.] // *Chem. Commun.* (1981). C. 604–606; (b) Pavlik

- J.W. Phototransposition chemistry of 1-methylpyrazole. Deuterium, methyl, and fluorine substitution / J.W. Pavlik, E.M. Kurzweil // *J. Org. Chem.* - 56 (1991). C. 6313–6320.
63. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents / S.B. Ferreira [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 42 (2007). C. 1388–1395.
64. Bioisosteric replacements of the pyrazole moiety of rimonabant: synthesis, biological properties, and G.W. Gribble et al. molecular modeling investigations of thiazoles, triazoles, and imidazoles as potent and selective CB1 cannabinoid receptor antagonists / J.H.M. Lange [и др.] // *J. Med. Chem.* - 48 (2005). C. 1823–1838.
65. Dolensky B. Preparation of (fluoromethyl)- and (difluoromethyl)imidazoles / B. Dolensky, K.L. Kirk // *Collect Czech Chem. Commun.* - 67 (2002). C. 1335–1344.
66. Design and optimization of imidazole derivatives as potent CXCR3 antagonists / X. Du [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 18 (2008). C. 608–613.
67. Dolensky B. New building blocks for fluorinated imidazole derivatives: preparation of β -fluoro- and β,β -difluorohistamine / B. Dolensky, K.L. Kirk // *J. Org. Chem.* - 66 (2001). C. 4687–4691.
68. Dolensky B. New building blocks for fluorinated bioimidazole derivatives II: preparation of β -fluorourocanic acids / B. Dolensky, K.L. Kirk // *J. Org. Chem.* - 67 (2002). C. 3468–3473.
69. Fluorinated analogues of the imidazole insect growth regulator KK42 / C. Arbonés [и др.] // *Heterocycles.* - 31 (1990). C. 67–78.
70. O'Mahony G. Synthesis of tertiary amides from anionically activated aromatic trifluoromethyl groups / G. O'Mahony, A.K. Pitts // *Org. Lett.* - 12 (2010). C. 2024–2027.

71. Kirk K.L. Photochemistry of diazonium salts. III. A new and facile synthesis of 4-fluoroimidazoles / K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Org. Chem.* - 38 (1973). C. 3647–3648.
72. Regio- and stereoselective glycosylation: synthesis of 5-haloimidazole α -ribonucleosides / T. Chandra, X. Zou, E.J. Valente, K.L. Brown // *J. Org. Chem.* - 71 (2006). C. 5000–5003.
73. Hajduch J. An enantioselective synthesis of (S)-4-fluorohistidine / J. Hajduch, J.C. Cramer, K.L. Kirk // *J. Fluor. Chem.* - 129 (2008). C. 807–810.
74. Synthesis of 4,5-difluoroimidazole / B. Dolensky, Y. Takeuchi, L.A. Cohen, K.L. Kirk // *J. Fluor. Chem.* - 107 (2001). C. 147–148.
75. Sun H., DiMagno S.G. Fluoride relay: a new concept for the rapid preparation of anhydrous nucleophilic fluoride salts from KF / H. Sun, S.G. DiMagno // *Chem. Commun.* (2007). C. 528–529.
76. Huang W. Studies on organophosphorus compounds 92: a facile synthesis of 1-substituted 5-trifluoromethylimidazole-4-phosphonates / W. Huang, C. Yuan // *Synthesis.* (1996). C. 511–513.
77. Lu C. Fluoroalkylation of imidazoles by hypervalent iodonium salts / C. Lu, D. VanDerveer, D.D. DesMarteau // *Org. Lett.* - 10 (2008). C. 5565–5568.
78. Heaton A. Polyhalogenonitrobenzenes and derived compounds. Part 5. Improved preparations of 1,2,3,4-tetrafluoro-5,6-dinitrobenzene and 3,4,5,6-tetrafluoro-1,2-phenylenediamine, and the use of the latter for the synthesis of tetrafluorobenzheterocycles / A. Heaton, M. Hill, F. Drakesmith // *J. Fluor. Chem.* - 81 (1997). C. 133–138.
79. 2-(4,5,6,7-Tetrafluorobenzimidazol-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazole-3-oxide-1-oxyl, a hydrogen-bonded organic quasi-1D ferromagnet / H. Murata [и др.] // *J. Am. Chem. Soc.* - 130 (2008). C. 186–194.

80. Lyga J.W. N-difluoromethylation of phenylazoles / J.W. Lyga, R.M. Patera // *J. Fluor. Chem.* - 92 (1998). C. 141–145.
81. (a) N-Trihalomethyl derivatives of benzimidazole, benzotriazole and indazole / L.M. Yagupolskii [и др.] // *J. Fluorine. Chem.* - 106 (2000). C. 181–187; (b) Yagupolskii L.M. 2-Alkyl-1-(2-aryl-1,1-difluoro-2-hydroxyethyl)benzimidazoles: potential angiotensin II receptor antagonists / L.M. Yagupolskii, D.V. Fedyuk // *Tetrahedron Lett.* - 41 (2000). C. 2265–2267.
82. Generation of heteroarylium-N-difluoromethylides and heteroaryl- N-difluoromethyl anions and their reactions with electrophiles: heteroaryl- and heteroarylium-N-difluoromethyl trimethylsilanes and a new heteroaryl- N-trifluoromethane / G. Bissky [и др.] // *J. Fluor. Chem.* - 109 (2001). C. 173–181.
83. N-(2-bromotetrafluoroethyl) derivatives of five-membered nitrogen-containing heterocycles / K.I. Petko, T.M. Sokolenko, A.V. Bezdudny, L.M. Yagupolskii // *J. Fluor. Chem.* - 126 (2005). C. 1342–1346.
84. Rudyuk V.V. N-polyfluoroethyl and N-2-chlorodifluorovinyl derivatives of azoles / V.V. Rudyuk, D.V. Fedyuk, L.M. Yagupolskii // *J. Fluor. Chem.* - 125 (2004). C. 1465–1471.
85. Kirk K.L. Photochemical decomposition of diazonium fluoroborates. Application to the synthesis of ring-fluorinated imidazoles / K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Am. Chem. Soc.* - 93 (1971). C. 3060–3061.
86. Kirk K.L. Photochemistry of diazonium salts I. Synthesis of 4-fluoroimidazoles, 4-fluorohistamine, and 4-fluorohistidine // K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Am. Chem. Soc.* - 95 (1973). C. 4619–4624.
87. Kirk K.L. Photochemistry of diazonium salts. II. Synthesis of 2-fluorohistidine and 2-fluorohistamine, and the halogen mobility of 2-fluoroimidazoles / K.L. Kirk, W. Nagai, L.A. Cohen // *J. Am. Chem. Soc.* - 95 (1973). C. 8389–8392.

88. Kirk K.L. Biochemistry and pharmacology of ring-fluorinated imidazoles. In *Biochemistry of the Carbon–Fluorine Bond*, ACS Symposium Series No28 / K.L. Kirk, L.A. Cohen // Filler, R., Ed.; American Chemical Society, Washington D.C. (1976). C. 23–36.
89. Nagai W. Synthesis of 2-amino-L-histidine and 2-aminohistamine / W. Nagai, K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Org. Chem.* - 38 (1973). C. 1971–1974.
90. Kirk K.L. Photochemistry of diazonium salts. III. A new and facile synthesis of 4-fluoroimidazoles / K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Org. Chem.* - 38 (1973). C. 3647–3648.
91. Synthesis of 4,5-difluoroimidazole / B. Dolensky, Y. Takeuchi, L.A. Cohen, K.L. Kirk // *J. Fluorine Chem.* – 107 (2001). C. 147–148.
92. Takahashi K. Photochemistry of diazonium salts. 5. Synthesis of ethyl 2,4-difluoroimidazole-5-carboxylate and related compounds / K. Takahashi, K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Org. Chem.* - 49 (1984). C. 1951–1954.
93. Pavlik J.W. Phototransposition chemistry of 1-methylpyrazole. Deuterium, methyl, and fluorine substitution / J.W. Pavlik, E.M. Kurzwil // *J. Org. Chem.* - 56 (1991). C. 6313–6320.
94. Coad E.C. Synthesis and characterization of derivatives and dimers of 4,5-dicyanoimidazole / E.C. Coad, H. Liu, P.G. Rasmussen // *Tetrahedron.* - 55 (1999). C. 2811–2826.
95. Sun H. Fluoride relay: a new concept for the rapid preparation of anhydrous nucleophilic fluoride salts from KF / H. Sun, S.G. DiMaggio // *Chem. Commun.* (2007). C. 528–529.
96. Burger K. Übereine neue Methode zur positionselektiven Einführung von Trifluormethyl-Gruppen in Heteroaromaten, Teil 1. Synthese von trifluormethylsubstituierten 1,3-

- Azolen (oxazole, thiazole, imidazole) / K. Burger, G. Geith, D. H€ubel // Synthesis. (1988). C. 189–194.
97. Burger K. U̇ber eine neue Methode zur positionselektiven Einf€uhrung von Trifluormethyl-Gruppen in Heteroaromaten, Teil 2. Nucleophile Substitution an 5-fluor-4-trifluormethyl-substituierten 1,3-Azolen / K. Burger, D. H€ubel, K. Geith // Synthesis. (1988). C.194–198.
98. Bouchet P. Les fluoroazoles: syntheses, proprietes et applications / P. Bouchet, C. Coquelet, J. Elguero // Bull. Soc. Chim. Fr. (1977). C. 171–180, and thesis cited therein.
99. Electrophilic fluorination of tin and mercury derivatives as a route to fluoroaromatics / M.R. Bryce, R.D. Chambers, S.T. Mullins, A. Parkin // Bull. Chim. Soc. Fr. (1986). C. 930–932.
100. 4-Trifluoromethylimidazoles and 5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazoles, new classes of xanthine oxidase inhibitors / J.J. Baldwin, P.A. Kasinger, F.C. Novello, J.M. Sprague // J. Med. Chem. - 18 (1975). C. 895–900.
101. Kimoto H. A facile synthesis of 2-(trifluoromethyl)histamine and 2-(trifluoromethyl)histidine / H. Kimoto, K.L. Kirk, L.A. Cohen // J. Org. Chem. - 43 (1978). C. 3403–3405.
102. Kimoto H. Photochemical trifluoromethylation of some biologically significant imidazoles / H. Kimoto, S. Fujii, L.A. Cohen // J. Org. Chem. - 49 (1984). C. 1060–1064.
103. Kimoto H. Photochemical perfluorination of imidazoles / H. Kimoto, S. Fujii, L.A. Cohen // J. Org. Chem. - 47 (1982). C. 2867–2872.
104. Elemental fluorine to 8-fluoropurines in one step / J.R. Barrio, M. Namavari, M.E. Phelps, N. Satyamurthy // J. Am. Chem. Soc. - 118 (1996). C. 10408–10411.
105. The elusive 8-fluoroadenosine / J.R. Barrio, M. Namavari, R.E. Keen, N. Satyamurthy // Tetrahedron Lett. - 39 (1998). C. 7231–7234.

106. Liu J. Kinetics and mechanism of the defluorination of 8-fluoropurine nucleosides in basic and acidic media / J. Liu, J.R. Barrio, N. Satyamurthy // *J. Fluorine Chem.* – 127 (2006). С. 1175–1187.
107. Synthesis of 8-[¹⁸F]fluoroguanine derivatives: in vivo probes for imaging gene expression with positron emission tomography / M. Namavari [и др.] // *Nucl. Med. Biol.* – 27 (2000). С. 157–162.
108. The elusive 8-fluoroadenosine: a simple non-enzymatic synthesis and characterization / G. Butora [и др.] // *Tetrahedron.* - 63 (2007). С. 3782–3789.
109. Properly tuned first fluoride-catalyzed TGMEmediated amination process for chloroimidazoles: inexpensive technology for antihistaminic norastemizole / C.H. Senanayake [и др.] // *Tetrahedron Lett.* - 40 (1999). С. 6875–6879.
110. Sun H. Room-temperature nucleophilic aromatic fluorination: experimental and theoretical studies / H. Sun, S.G. DiMugno // *Angew Chem., Int. Ed.* – 45 (2006). С. 2720–2725.
111. ¹⁹F and ¹H nuclear magnetic resonance studies of ring-fluorinated imidazoles and histidines / H.J.C. Yeh, K.L. Kirk, L.A. Cohen, J.S. Cohen // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* - 2 (1975). С. 928–934.
112. Takeuchi Y. Imidazole cyclotrimers (trimidazoles), a novel heteroannular series / Y. Takeuchi, K.L. Kirk, L.A. Cohen // *J. Org. Chem.* - 44 (1979). С. 4243–4246.
113. Synthesis and structure–activity relationships of new cephalosporins with aminoimidazoles at C-7. Effect of the pK_a of the C-7 aminoimidazole on antibacterial spectrum and β-lactamase stability / F. Jung, D. Boucherot, C. Delvare, A. Olivier // *J. Antibiot.* – 46 (1993). С. 992–1012.
114. Klein D.C. 2-Fluoro-L-histidine: a histidine analog which inhibits enzyme induction. In *Biochemistry of the Carbon–Fluorine Bond*, ACS

- Symposium Series; Filler, R., Ed. / D.C. Klein, K.L. Kirk // American Chemical Society, Washington D.C. (1976). C. 37–56.
115. Creveling C.R. Effect of 2-fluorohistidine upon leukocytopoiesis in mice / C.R. Creveling, K.L. Kirk, B. Highman // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 16 (1977). C. 507–522.
116. Incorporation of 2-fluorohistidine in murine proteinin vivo / C.R. Creveling [и др.] // Life Sci. – 51 (1992). C. 1197–1204.
117. Effect of 2-fluorohistidine labeling of the anthrax protective antigen on stability, pore formation, and translocation / D.S. Wimalasena [и др.] // Biochemistry – 46 (2007). C.14928–14936.
118. Lombardino J.G. Synthesis of 2,4,5-Triphenyl Imidazole Derivatives Using Diethyl Ammonium Hydrogen Phosphate as Green, Fast and Reusable Catalyst / J.G. Lombardino, E.H. Wiseman // J. Med. Chem. – 17 (1974). C. 1182–1188.
119. Barta T.E., Stealey M.A., Collins P.W., Weier R.M. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 8 (1998). C. 3443–3448.
120. Watson N.S., Chan, C., Ross B.C. Ger. Offen. DE 3932887 A1 19900405 (1990).
121. Synthesis and antiprotozoal activity of some 2-trifluor-1H-benzimidazole bioisosteres / G. Navarrete-Vazquez [и др.] // Eur. J. Med. Chem. – 41 (2006). C. 135–141.
122. One-Pot Synthesis of 2-Trifluoromethyl and 2-Difluoromethyl Substitude Benzo-1,3-diazoles / Ge F. [и др.] // Tetrahedron Lett. – 48 (2007). C. 3251–3254.
123. Barlow M.G., Bell D., O'Reilly N.J., Tipping E. J. Fluorine Chem. – 23 (1983). C. 293–299.
124. Kimoto H., Fujii S., Cohen L.A. J. Org. Chem. - 47 (1982). C. 2867–2872.
125. Drucker D. Sitagliptin / D. Drucker, C. Easley, P. Kirkpatrick // Nature Rev. – 6 (2007). C. 109–110.

126. (3R)-4-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(2,2,2trifluoroethyl)-1,4-diazepan-2-one, a selective dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes / T. Biftu [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 17 (2007). С. 49–52.
127. (a) Synthesis of [1,2,4]triazolo[4,3-] piperazines via highly Reactive chloromethyl oxydiazoles / J. Balsells // *III.Org. Lett.* – 7 (2005). С. 1039–1042. (b) Process to chiral beta amino acid derivatives by asymmetric hydrogenation / Y. Xiao [и др.] // *PCT Int. Appl. WO 2006081151 A1 20060803* (2006).
128. Hansen K.B., Balsells J., Dreher S., Hsiao Y., Kubryk M., Palucki M., Rivera N., Steinhuebel D., Armstrong J.D., III; Askin D., Grabowski E.J.J. *Org. Process. Res. Dev.* – 9 (2005). С. 634–639.
129. Balsells J., DiMichele L., Liu J., Kubryk M., Hansen K., Armstrong J.D., III. *Org. Lett.* – 7 (2005). С. 1039–1042.
130. (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: A Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes / D. Kim [и др.] // *J. Med. Chem.* – 48 (2005). С. 141–151.