

Н. В. Павленко, Т. И. Ус, Ю. Л. Ягупольский*,
А. ван Алмсик,^a Л. Вилмс^a

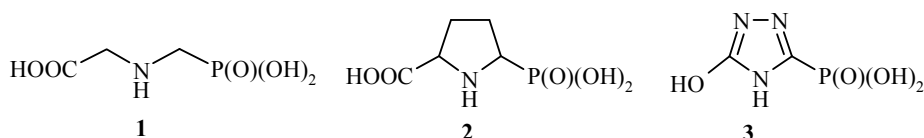
НОВЫЕ СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ ГЛИФОСАТА НА ОСНОВЕ АЗОЛОВ

1. СИНТЕЗ 1Н-ИМИДАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАРБОКСИЛЬНУЮ И ФОСФОРИЛЬНУЮ ГРУППЫ В КОЛЬЦЕ

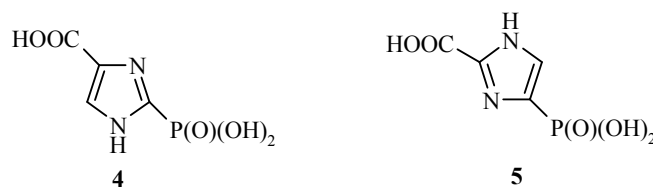
На основе литиевых интермедиатов разработан общий метод синтеза 1Н-имид-азолов, содержащих в положениях 2 или 4(5) кольца фосфорильную группу. Пока-зана также возможность дальнейшей функционализации кольца с помощью электрофилов.

Ключевые слова: имидазол, литиевые интермедиаты, электрофилы, гидролиз, защитные группы, фосфорилирование.

Глифосат – N-фосфометилглицин **1** [1] – является активным компонентом чрезвычайно эффективного, экологически чистого гербицида широкого спектра действия Roundup®. Коммерческий успех глифосата стимулировал интенсивный поиск аналогичных фосфонатов с улучшенными биологическими свойствами [2]. Были синтезированы и циклические структурные аналоги N-фосфометилглицина, например, 5-фосфо-нопролин **2** [3] и 3-гидрокси-1,2,4-триазол-5-илфосфовая кислота **3** [4].



До настоящего времени в этой серии не найдено соединений с биологической активностью, сравнимой с действием глифосата. Продолжая поиск в этом направлении, мы обратились к созданию новых пространственных форм этого гербицида на основе имидазола. Синтез структур миметиков глифосата **4** и **5**, выбранных на основе молекулярного моделирования – задача данного исследования.



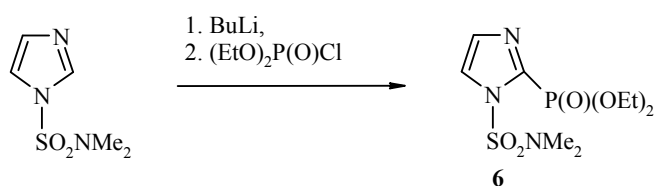
В литературе имеется несколько примеров электрофильного введения

фосфорсодержащих заместителей в кольцо имидазола. Так, имидазол-2-илфосфиновые кислоты были получены при фосфорилировании N-замещённых имидазолов хлорангидридами кислот P(III) [5] и P(V) [6, 7]. Взаимодействием 1,2-дизамещённых имидазолов с галогенпроизводными P(III) в пиридине была получена серия 5-фосфорилированных имидазолов с заместителями в положениях 1 и 2 гетероцикла [8]. Фосфорилирование имидазола в положение 4(5) продемонстрировано также в публикации [9] на примере Pd-катализируемой реакции 4(5)-бромимидазолов с диэтилфосфитом и в патенте [10], где описано взаимодействие соответствующих литиевых производных имидазола с диэтилхлорофосфатом.

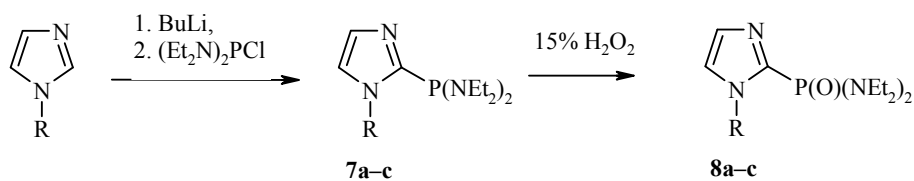
В литературе представлено также несколько методов конструирования имидазол-4(5)-илфосфонатов: гетероциклизация функционализированных енаминов [11], катализируемое основаниями циклоприсоединение диэтил-изоцианометилфосфоната к имидоилхлоридам [12] и конденсация вторичных аминов с диэтил(2,2-дихлор-1-изоцианотенил)фосфонатом [13]. Наконец, описан метод синтеза диэтил-2-(этоксикарбонил)имидазол-4(5)-илфосфоната, заключающийся в термической перегруппировке функционализированного O-винилоксиа [14].

Для синтеза 2- и 4(5)-фосфорилированных 1H-имидазолов мы обратились к широко используемому для функционализации этого гетероцикла методу металлирования N-защищённых имидазолов и последующего взаимодействия полученных карбанионов с необходимыми электрофилами [15]. Генерирование карбанионов осуществляли с помощью BuLi. В качестве электрофилов для введения фосфорильной группы использовали соединения P(V) и P(III) – (EtO)₂P(O)Cl и (Et₂N)₂PCl. Для защиты атома азота имидазольного кольца применяли две группы алкильного типа – бензильную и [2-(триметилсилил)этокси]метильную (SEM) и электроноакцепторную диметилсульфамоильную группу SO₂NMe₂.

Исследование начали с изучения C-2 фосфорилирования имидазолов с тремя типами приведённых выше защитных групп с помощью электрофила – (EtO)₂P(O)Cl, позволяющего вводить в кольцо имидазола фрагмент с тетракоординированным атомом фосфора.

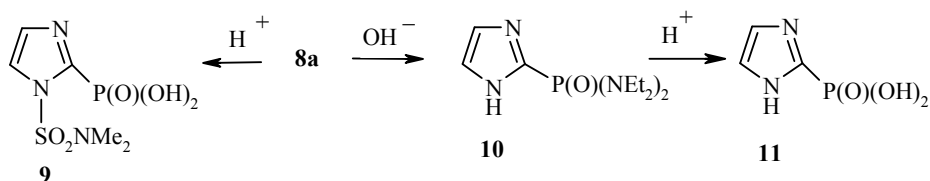


Во всех случаях были получены сложные смеси, выделить в чистом виде удалось только имидазол **6** с выходом ~8%. При использовании в этой реакции бис(диэтиламино)хлорофосфита вместо хлорофосфата и последующем окислении производных P(III) **7a–c** были выделены 2-фосфорилированные имидазолы **8a–c**.



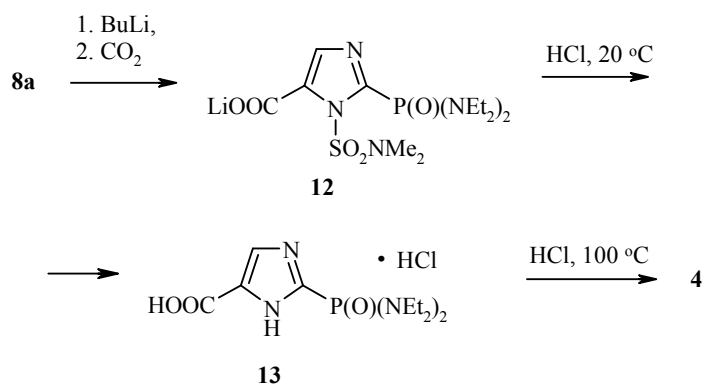
a R = SO₂NMe₂ (85%), **b** R = CH₂Ph (33%), **c** R = SEM (38%)

Образующийся с высоким выходом имидазол **8a** гидролизуется соляной кислотой с образованием N-замещённой имидазолилфосфоновой кислоты **9**; при омылении соединения **8a** удаляется N-защита и образуется известный фосфоамид **10** [7], который под действием кислоты был превращён в имидазол-2-илфосфоновую кислоту **11**.



При действии BuLi на соединение **8a** генерируется карбанион в положении 5 гетероцикла [15], который при карбоксилировании даёт имидазол **12** с выходом 92%.

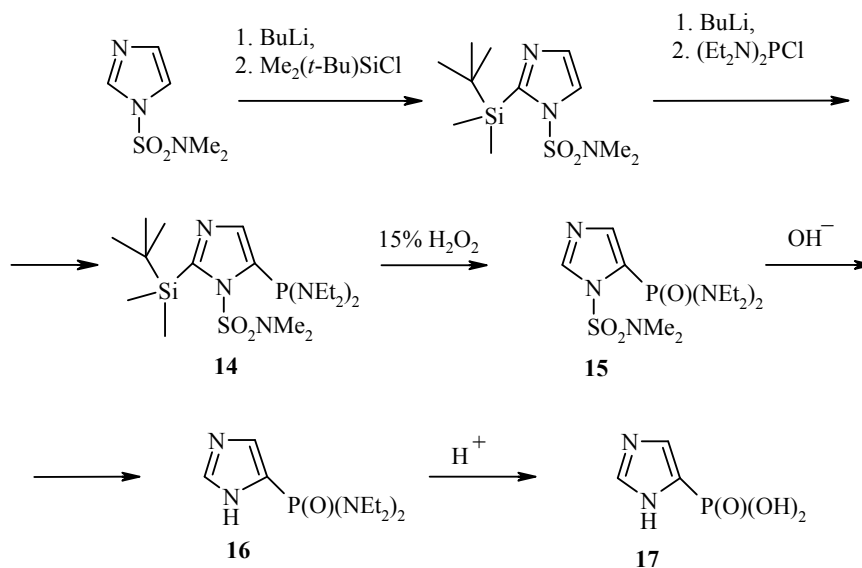
N-Сульфамойльная защита в соединении **12** легко удаляется под действием разбавленной HCl при 20 °C с образованием гидрохлорида **13**, из которого при кипячении в HCl был получен целевой имидазол **4**. Следует отметить, что соединение **4** образуется с выходом 62%, поскольку в ходе гидролиза происходит его частичное декарбоксилирование с образованием фосфоновой кислоты **11**.



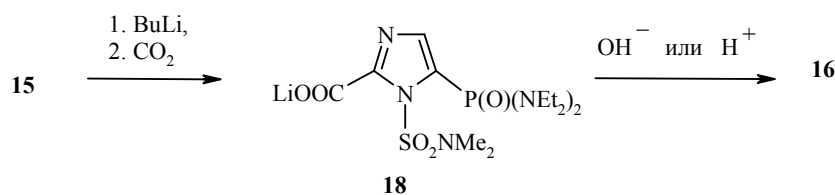
Фосфорилирование в положение 5 N-замещённого имидазольного кольца с помощью литиевых реагентов возможно только в том случае, когда положение 2 защищено. В качестве защитной группы мы использовали устойчивую к литиированию и миграциям, доступную и легко удаляемую

группу $\text{Me}_2(t\text{-Bu})\text{Si}$ (TBDMS) [16], а для защиты атома N гетероцикла – электроноакцепторную сульфамойльную группу, основываясь на положительном опыте, полученном нами при синтезе имидазола **4**.

Ступенчатое литиирование 1-(N,N-диметилсульфамойл)имидазола с последовательным прибавлением Si-, а затем P-электрофила приводит к образованию соединения **14**, окисление которого в водно-ацетоновой среде сопровождается десилилированием, и с высоким выходом получается фосфоамид **15**.

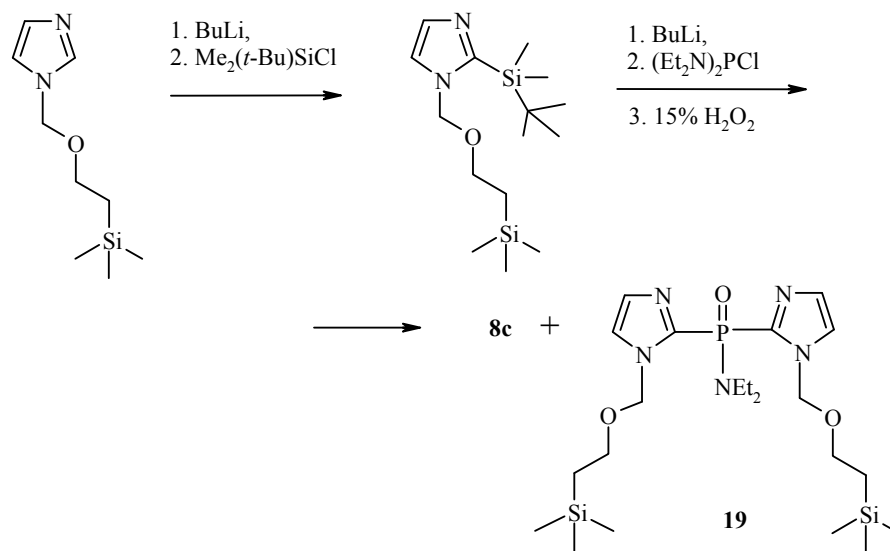


Омыление соединения **15** приводит к удалению N-защиты кольца и образованию 1H-имидазола **16**, из которого кипячением в соляной кислоте была получена имидазол-4(5)-илфосфовая кислота **17**. Литиирование и последующее карбоксилирование фосфоамида **15** позволили нам синтезировать предшественник ключевого имидазола **5** – соединение **18**.



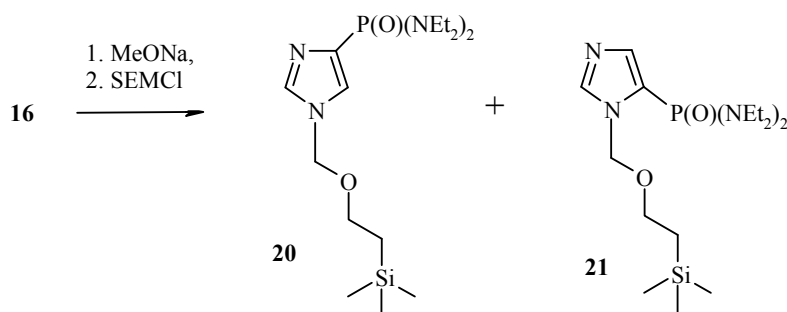
Гидролиз 1,2,5-функционализированного имидазола **18** как в кислых, так и в основных условиях сопровождается декарбоксилированием и образованием фосфоамида **16**. Это не оказалось для нас неожиданностью, поскольку низкая устойчивость имидазол-2-илкарбоновых кислот общеизвестна. Более того, карбоксильная группа может быть использована в качестве C(2)-защитной группы при литиировании N-замещённых

имидазолов в положение 5 кольца [17]. Тем не менее, мы решили повторить синтез предшественника имидазола **5** по приведённой выше схеме, используя N-SEM-защиту, которую можно удалять с помощью F^- в безводных средах [18]. При проведении этого синтеза были получены неожиданные результаты – из реакционной смеси были выделены продукты фосфорилирования имидазола только в положение 2 кольца, несмотря на то, что для блокирования этого положения мы использовали устойчивую к миграциям TBDMS-защиту.

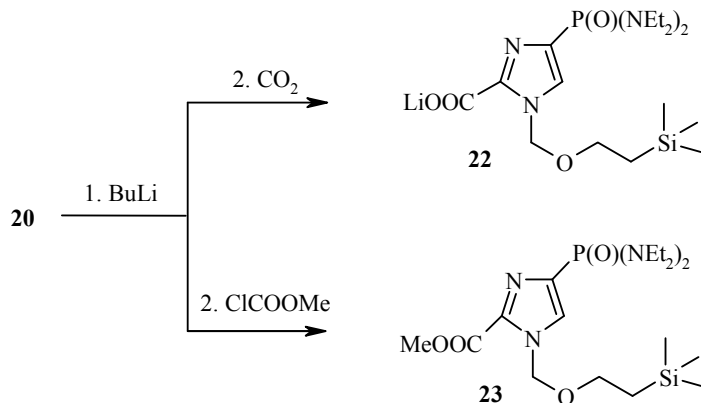


Появление бис(имидазолил)фосфинамида **19** можно объяснить, предположив образование в ходе реакции Et_2NPCl_2 – продукта диспропорционирования используемого электрофильного агента $(Et_2N)_2PCl$.

Чтобы получить предшественник целевого имидазола **5** с N-SEM-защитой, мы проалкилировали фосфонамид **16** с помощью SEMCl и получили смесь изомеров **20** и **21** в соотношении $\sim 6 : 1$.



Соединения **20** и **21** были разделены с помощью колоночной хроматографии. Мажорный 1,4-изомер **20** литиировали, а затем вводили во взаимодействие с CO₂ и хлоругольным эфиром.



Соль **22** и эфир **23** были выделены и охарактеризованы, однако и в этом случае нам не удалось удалить N-защиту с помощью F⁻ (Me₄NF, глим или ацетонитрил), сохранив при этом карбоксильную функцию в положении 2 кольца.

На основании проведенных экспериментов можно сделать вывод, что получить имидазол **5** или его NH-предшественники с помощью литиевых реагентов не представляется возможным.

К сожалению, при первичных испытаниях имидазол **4** не показал биологической активности, сравнимой с активностью глифосата. Однако нами разработан общий метод синтеза 1H-имидазолов, содержащих фосфорильную группу как в положении 2, так и в положении 5 кольца с помощью литиевых реагентов, что позволяет проводить дальнейшую функционализацию гетероцикла под действием различных электрофилов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ³¹P регистрировали на приборе Varian VXR-300 (300 и 121 МГц соответственно) в ДМСО-d₆ (соединение **4**), CDCl₃ (соединения **6**, **8a-c**, **12**, **15**, **16**, **19-23**) и D₂O (соединения **9**, **11**, **13**, **17**, **18**), внутренний стандарт сигналы недеутированных растворителей. Для хроматографии использовали силикагель фирмы Fluka 40–60 мкм и ионообменную смолу фирмы Aldrich Dowex WX-50. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Все операции, связанные с литиированием и алкилированием гетероциклов, выполняли в атмосфере сухого аргона с использованием очищенных по стандартным методикам растворителей. Ход реакций гидролиза контролировали методом ЯМР ³¹P.

Фосфорилирование N-замещённых имидазолов в положение 2 гетероцикла (общая методика). Раствор 5 ммоль N-замещённого имидазола в 30 мл безводного ТГФ охлаждают до –80 °С и прибавляют по каплям 2.2 мл 2.5 М раствора (5.5 ммоль) BuLi в гексане, выдерживают при этой температуре 30 мин, затем прибавляют по каплям раствор 5.5 ммоль (Et₂N)₂PCl или (EtO)₂P(O)Cl в

10 мл ТГФ, поддерживая температуру реакционной смеси -80 ± 2 °С. Перемешивают при этой температуре 30 мин, поднимают температуру до 20 °С и перемешивают 12 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в 10 мл ацетона, охлаждают до 0 °С и прибавляют по каплям 5 мл 15% H_2O_2 . Перемешивают 5 ч при 20 °С, ацетон упаривают в вакууме, остаток разбавляют водой до объёма 30 мл и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат MgSO_4 , эфир упаривают в вакууме, остаток очищают либо кристаллизацией, либо хроматографированием на SiO_2 .

Диэтиловый эфир (1-диметилсульфамоил-1Н-имидазол-2-ил)фосфоновой кислоты (6) получают хроматографированием (элюент этилацетат) в виде бледно-жёлтого воскообразного вещества (8%), R_f 0.86 (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (6H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.99 (6H, с, NCH_3); 4.28 (4H, кв, $^3J = 7.0$, $^3J_{\text{HP}} = 7.0$, POCH_2CH_3); 7.18 (1H, уш. с, Н-4); 7.44 (1H, д, $^3J = 1.5$, Н-5). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 1.5 (м). Найдено, %: С 35.23; Н 6.11. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$. Вычислено, %: С 34.72; Н 5.83.

Бис(диэтиламид) (1-диметилсульфамоил-1Н-имидазол-2-ил)фосфоновой кислоты (8а) получают вымораживанием из гексана в виде бледно-жёлтого кристаллического вещества (85%), т. пл. 75 °С, R_f 0.75 (этилацетат–метанол, 2 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.02 (6H, с, NCH_3); 3.00–3.20 (8H, м, PNCH_2CH_3); 7.13 (1H, м, Н-4); 7.48 (1H, м, Н-5). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 16.5 (м). Найдено, %: N 19.36. $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{PS}$. Вычислено, %: N 19.17.

Бис(диэтиламид) (1-бензил-1Н-имидазол-2-ил)фосфоновой кислоты (8б) получают хроматографированием (элюент этилацетат–гексан, 1 : 1) в виде бесцветной вязкой жидкости (33%), R_f 0.19 (этилацетат–гексан, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.00 (8H, м, PNCH_2CH_3); 5.64 (2H, с, NCH_2Ph); 6.95 (1H, м, Н-4); 7.15 (1H, м, Н-5); 7.20 (5H, м, Н аром.). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 15.6 (м). Найдено, %: С 62.41; Н 8.03. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 62.05; Н 8.39.

Бис(диэтиламид) {1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1Н-имидазол-2-ил}-фосфоновой кислоты (8с) выделяют хроматографированием (элюент гексан–этилацетат, 8 : 5) в виде бесцветного масла (38%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): -0.07 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.87 (2H, т, $^3J = 8.5$, CH_2Si); 0.99 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.06 (8H, м, PNCH_2CH_3); 3.53 (2H, т, $^3J = 8.5$, OCH_2CH_2); 5.81 (2H, с, NCH_2O); 7.15 (1H, д, $^3J = 1.4$, Н-4); 7.25 (1H, д, $^3J = 1.4$, Н-5). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д. (J , Гц): 16.4 (м, $^3J_{\text{PH}} = 14.5$). Найдено, %: С 52.40; Н 9.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2\text{PSi}$. Вычислено, %: С 52.55; Н 9.60.

(1-Диметилсульфамоил-1Н-имидазол-2-ил)фосфоновая кислота (9). Гидролизуют 0.4 г (1.1 ммоль) соединения **8а** при 80 °С в 15 мл 5 н. HCl в течение ~16 ч. Полученный раствор экстрагируют хлороформом, водный раствор упаривают досуха, остаток растирают с эфиром. Получают 0.24 г (89%) соединения **9** в виде бесцветного порошка, т. пл. 284 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.65 (6H, с, NCH_3); 7.16 (1H, м, Н-4); 7.17 (1H, м, Н-5). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: -10.0 (м). Найдено, %: N 16.09. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$. Вычислено, %: N 16.47.

(1Н-Имидазол-2-ил)фосфоновая кислота (11). К раствору 0.8 г (2.19 ммоль) имидазола **8а** в 15 мл спирта прибавляют 25 мл 2% раствора KOH и кипятят ~24 ч. Спирт упаривают, остаток экстрагируют эфиром, экстракт сушат MgSO_4 , эфир упаривают. Получают 0.48 г амида **10** [7] 90% чистоты (по данным ЯМР ^1H и ^{31}P), к которому добавляют 20 мл 5 н. HCl и кипятят ~12 ч. Полученный раствор экстрагируют хлороформом, воду упаривают, остаток перекристаллизовывают. Получают 0.17 г (53%) кислоты **11** в виде бесцветного гигроскопичного порошка, т. пл. 169 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.27 (1H, с, Н-4); 7.29 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: -8.8 (с). Найдено, %: С 24.12; Н 3.48; N 18.51. $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 24.34; Н 3.40; N 18.93.

Литиевая соль 2-[бис(диэтиламино)фосфорил]-1-(N,N-диметилсульфамил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (12). К охлаждённому до $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 1.89 г (5.18 ммоль) имидазола **8a** в 50 мл ТГФ прибавляют по каплям 2.3 мл (5.75 ммоль) 2.5 М раствора BuLi в гексане, выдерживают при этой температуре 30 мин, затем в реакционную смесь пропускают избыток газообразного CO_2 , регулируя скорость подачи так, чтобы поддерживать температуру реакционной смеси $-80 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, выдерживают при этой температуре 30 мин, затем в течение 3 ч нагревают до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при этой температуре 12 ч. Упаривают растворитель в вакууме, остаток растворяют во влажном ацетоне, отфильтровывают, из фильтрата высаживают эфиром 2.0 г (92%) соли **12** в виде светло-серого порошка, т. пл. $182\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.86 (6H, с, NCH_3); 3.00 (8H, м, PNCH_2CH_3); 7.21 (1H, м, H-4). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 17.7 (м). Найдено, %: C 39.94; H 6.37; N 16.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{LiN}_5\text{O}_5\text{PS}$. Вычислено, %: C 40.48; H 6.55; N 16.86.

Гидрохлорид 2-[бис(диэтиламино)фосфорил]-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты (13). Перемешивают 1.3 г (3.13 ммоль) соли **12** с 15 мл 5 н. HCl в течение 12 ч при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, полученный раствор упаривают досуха, остаток растирают с ацетоном. Получают 0.82 г (78%) гидрохлорида **13** в виде белого порошка, т. пл. $178\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.88 (8H, д, к, $^3J_{\text{PH}} = 11.0$, $^3J = 7.0$, PNCH_2CH_3); 7.91 (1H, д, $^4J_{\text{PH}} = 2.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 13.2 (м). Найдено, %: C 42.47; H 6.54; N 16.44. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 42.54; H 7.14; N 16.54.

2-Фосфоно-1H(3H)-имидазол-4(5)-карбоновая кислота (4). Нагревают 0.52 г (1.54 ммоль) гидрохлорида **13** в 10 мл 5 н. HCl при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ~ 48 ч, периодически охлаждая реакционную смесь и отфильтровывая выпадающий при этом имидазол **4**. В фильтрате (по данным ЯМР ^1H и ^{31}P) накапливается продукт декарбоксилирования – фосфоновая кислота **11**. Получают 0.18 г (62%) соединения **4** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. $291\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.) (из воды). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.91 (1H, уш. с, NH); 8.05 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: -7.6 . Найдено, %: C 24.84; H 3.04. $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: C 25.01; H 2.62.

Фосфорилирование N-замещённых имидазолов в положение 5 гетероцикла (общая методика). К раствору 10 ммоль N-замещённого имидазола в 50 мл безводного ТГФ, охлажденному до $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, прибавляют по каплям 4.4 мл (11 ммоль) 2.5 М раствора BuLi в гексане, выдерживают при этой температуре 30 мин, затем прибавляют по каплям раствор 1.66 г (11 ммоль) (*t*-Bu) Me_2SiCl в 5 мл ТГФ, поддерживая температуру реакционной смеси $-80 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемешивают при этой температуре 30 мин, поднимают температуру до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивают 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, прибавляют по каплям ещё 11 ммоль BuLi, выдерживают 30 мин и прибавляют 2.31 г (11 ммоль) $(\text{Et}_2\text{N})_2\text{PCl}$ в 10 мл ТГФ. Перемешивают при этой температуре 1 ч, поднимают температуру до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч и выдерживают ещё 12 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в 20 мл ацетона, охлаждают до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прибавляют по каплям 10 мл 15% H_2O_2 . Перемешивают 5 ч при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, ацетон упаривают в вакууме, остаток разбавляют водой до объёма 50 мл и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат MgSO_4 , эфир упаривают в вакууме, остаток очищают либо кристаллизацией, либо хроматографированием на SiO_2 .

Бис(диэтиламид) (1-диметилсульфамил-1H-имидазол-5-ил)фосфоновой кислоты (15) получают хроматографированием на SiO_2 (элюент этилацетат) в виде бледно-жёлтого воскообразного вещества (72%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.98 (6H, с, NCH_3); 3.04 (8H, м, PNCH_2CH_3); 7.22 (1H, м, H-4); 8.06 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 14.80 (м). Найдено, %: C 42.92; H 8.12. $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{PS}$. Вычислено, %: C 42.73; H 7.72.

Бис(диэтиламин) [3Н(1Н)-имидазол-4(5)-ил]фосфоновой кислоты (16). Растворяют 1.6 г (4.38 ммоль) имидазола **15** в 15 мл спирта и добавляют 25 мл 2% раствора КОН, кипятят ~28 ч, реакционную смесь экстрагируют эфиром, водный слой упаривают досуха, остаток экстрагируют кипящим хлороформом, растворитель упаривают, остаток очищают вымораживанием из гексана. Получают 0.94 г (83%) соединения **16** в виде бледно-жёлтых кристаллов, т. пл. 67 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.01 (12H, т, ³J = 7.0, CH₂CH₃); 3.06 (8H, м, PNCH₂CH₃); 7.33 (1H, м, Н-4(5)); 7.48 (1H, уш. с, NH); 7.67 (1H, д, ⁴J_{PH} = 1.5, Н-2). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 15.80 (м). Найдено, %: С 50.91; Н 8.89. С₁₁H₂₃N₄OP. Вычислено, %: С 51.14; Н 8.97.

[3Н(1Н)-Имидазол-4(5)-ил]фосфовая кислота (17). Гидролизуют 0.35 г (1.36 ммоль) амида **16** при 60 °С в 10 мл 5 н. HCl в течение ~12 ч, реакционную смесь экстрагируют хлороформом, водный слой упаривают досуха, остаток растворяют в 10 мл 10% раствора NH₄OH, перемешивают 15 мин, упаривают досуха, остаток растирают с ацетоном, полученный кристаллический продукт растворяют в 5 мл воды. Хроматографированием полученного раствора на катионите в H⁺-форме выделяют 0.16 г (80%) гидрата кислоты **17** в виде белого порошка, т. пл. 127 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.18 (1H, уш. с, Н-4(5)); 8.37 (1H, уш. с, Н-2). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: -4.5 (уш. с). Найдено, %: С 21.27; Н 4.38; N 16.72. С₃H₇N₂O₄P. Вычислено, %: С 21.69; Н 4.25; N 16.87.

Литиевая соль 5-[бис(диэтиламино)фосфорил]-1-(диметилсульфамил)-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты (18). Синтез проводят по методике получения соединения **12**. Из 2.25 г (6.16 ммоль) амида **15** получают 1.9 г (74%) соединения **18** в виде бледно-жёлтого гигроскопичного порошка, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.89 (12H, т, ³J = 7.0, CH₂CH₃); 2.79 (6H, с, NCH₃); 2.91 (8H, м, PNCH₂CH₃); 7.13 (1H, д, ⁴J_{PH} = 2.4, Н-4). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 19.9 (м). Найдено, %: С 40.06; Н 6.83; N 16.48. С₁₄H₂₇LiN₅O₅PS. Вычислено, %: С 40.48; Н 6.55; N 16.86.

Диэтиламин бис(1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1Н-имидазол-2-ил)-фосфиновой кислоты (19). Из 2 г (10.1 ммоль) N-SEM-имидазола получают реакционную смесь, из которой хроматографированием на SiO₂, используя градиентное элюирование смесями гексан-этилацетат, (5:1) – (1:1), выделяют 0.52 г имидазола **8с** (элюент гексан-этилацетат, 3:1) и 0.18 г (3.5%) соединения **19** (элюент гексан-этилацетат, 1:1) в виде бледно-жёлтого воскообразного вещества. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): -0.06 (18H, с, SiCH₃); 0.83 (4H, м, CH₂Si); 1.12 (6H, т, ³J = 7.0, CH₂CH₃); 3.30 (4H, д, к, ³J_{PH} = 14.0, ³J = 7.0, PNCH₂CH₃); 3.48 (4H, м, OCH₂CH₂); 5.72 (4H, с, NCH₂O); 7.27 (2H, д, ³J = 1.4, Н-4(5)); 7.32 (2H, д, ³J = 1.4, Н-5(4)). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д. (J, Гц): 9.59 (кв, ³J_{PH} = 14.0). Найдено, %: С 51.61; Н 8.75. С₂₂H₄₄N₅O₃PSi₂. Вычислено, %: С 51.43; Н 8.63.

Алкилирование фосфонамида 16 с помощью SEMCl. К раствору 2.88 г (11 ммоль) соединения **16** в 30 мл безводного ТГФ, охлаждённому до -78 °С, прибавляют по каплям 4.6 мл (11.5 ммоль) 2.5 М раствора BuLi в гексане, выдерживают при этой температуре 15 мин, затем прибавляют по каплям раствор 1.92 г (15 ммоль) SEMCl в 10 мл ТГФ, выдерживают 15 мин, поднимают температуру до 20 °С, перемешивают 2 ч. ТГФ упаривают, к остатку при 0 °С добавляют 30 мл 1 н. HCl, экстрагируют этилацетатом, сушат MgSO₄, растворитель упаривают, остаток хроматографируют с градиентным элюированием последовательно этилацетатом и смесью этилацетат-метанол, 10:1, выделяя изомерные имид-азолы **20** и **21**.

Бис(диэтиламин) (1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1Н-имидазол-4-ил)-фосфоновой кислоты (20). Выделяют 1.69 г (40%) соединения **20** (элюент этилацетат-метанол, 10:1) в виде бледно-жёлтого масла, R_f 0.54 (этилацетат-метанол, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): -0.07 (9H, с, SiCH₃); 0.87 (2H, т,

$^3J = 8.5$, CH_2Si); 1.02 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.10 (8H, м, PNCH_2CH_3); 3.44 (2H, т, $^3J = 8.5$, OCH_2CH_2); 5.28 (2H, с, NCH_2O); 7.69 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 2.1$, H-5); 7.77 (1H, уш. с, H-2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 20.9 (м). Найдено, %: С 52.81; Н 9.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2\text{PSi}$. Вычислено, %: С 52.54; Н 9.60.

Бис(диэтиламинид) (1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1H-имидазол-5-ил)-фосфоновой кислоты (21). Выделяют 0.29 г (7%) соединения **21** (элюент этилацетат) в виде бледно-желтого масла, R_f 0.73 (этилацетат–метанол, 10 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): -0.04 (9H, с, SiCH_3); 0.88 (2H, т, $^3J = 8.5$, CH_2Si); 1.02 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.04 (8H, м, PNCH_2CH_3); 3.55 (2H, т, $^3J = 8.5$, OCH_2CH_2); 5.62 (2H, с, NCH_2O); 7.26 (1H, уш. с, H-4); 7.83 (1H, уш. с, H-2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 17.73 (м). Найдено, %: С 52.93; Н 9.78. $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2\text{PSi}$. Вычислено, %: С 52.54; Н 9.60.

Литиевая соль 1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-4-[бис(диэтиламино)-фосфорил]-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (22). Синтезируют по методике получения соединения **12**. Карбоксилируют 0.27 г (0.69 ммоль) соединения **20**, остаток после упаривания ТГФ экстрагируют кипящим этилацетатом, этилацетат упаривают, остаток экстрагируют кипящим гексаном, вымораживанием из гексанового раствора получают 0.12 г (40%) имидазола **22** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 198 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): -0.06 (9H, с, SiCH_3); 0.87 (2H, т, $^3J = 8.5$, CH_2Si); 0.97 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.07 (8H, м, PNCH_2CH_3); 3.57 (2H, т, $^3J = 8.5$, OCH_2CH_2); 5.72 (2H, с, NCH_2O); 7.67 (1H, д, $^3J_{\text{PH}} = 2.0$, H-5). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 25.1 (м). Найдено, %: С 48.82; Н 8.34; N 13.08. $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{LiN}_4\text{O}_4\text{PSi}$. Вычислено, %: С 49.30; Н 8.28; N 12.78.

Метилловый эфир (1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-4-[бис(диэтиламино)фосфорил]-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (23). Литируют 1.29 г (3.3 ммоль) соединения **20** по методике получения соединения **12**, к полученному раствору при -78 °С прибавляют по каплям 0.35 г (3.65 ммоль) ClCOOMe , перемешивают 30 мин при этой температуре, а затем 12 ч при 20 °С, ТГФ упаривают, к остатку при 0 °С добавляют 30 мл 1 н. HCl , экстрагируют этилацетатом, сушат MgSO_4 , растворитель упаривают, остаток хроматографируют (элюент этилацетат). Получают 0.42 г (29%) соединения **23** в виде вязкого бесцветного масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): -0.08 (9H, с, SiCH_3); 0.89 (2H, т, $^3J = 8.5$, CH_2Si); 1.03 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.10 (8H, м, PNCH_2CH_3); 3.52 (2H, т, $^3J = 8.5$, OCH_2CH_2); 3.92 (3H, с, OCH_3); 5.72 (2H, с, NCH_2O); 7.85 (1H, уш. с, H-5). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 21.5 (м). Найдено, %: С 50.86; Н 8.12; N 13.10. $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4\text{PSi}$. Вычислено, %: С 51.10; Н 8.80; N 12.55.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. E. Franz, Germ. Pat. 2327680 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 70958 (1974).
2. L. Maier, *Heteroatom Chem.*, **11**, 454 (2000).
3. P. J. Diehl, L. Maier, *Phosphorus, Sulfur, Relat. Elem.*, **18**, 482 (1983).
4. D. K. Anderson, D. L. Deuwer, J. A. Sikorski, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 893 (1995).
5. А. А. Толмачев, А. А. Юрченко, А. В. Роженко, М. Г. Семенова, *ЖОХ*, **63**, 1911 (1993).
6. I. V. Komarov, M. Yu. Kornilov, A. V. Turov, M. V. Gorichko, V. O. Popov, A. A. Tolmachev, A. J. Kirby, *Tetrahedron*, **51**, 12417 (1995).
7. I. V. Komarov, A. V. Strizhak, M. Yu. Kornilov, A. N. Kostyuk, A. A. Tolmachev, *Synth. Commun.*, **28**, 2355 (1998).
8. А. А. Yurchenko, А. N. Huryeva, E. V. Zarudnitskii, А. P. Marchenko, G. N. Koidan, А. M. Pinchuk, *Heteroatom Chem.*, **20**, 289 (2009).

9. J. Lin, Ch. M. Thompson, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 1701 (1994).
10. M. A. Poss, US Pat. 5208234 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 139549 (1993).
11. F. Palacios, A. M. O. de Retana, J. Oyarzabal, J. M. Ezpeleta, *Tetrahedron*, **54**, 2281 (1998).
12. W. Huang, C. Yan, *Synthesis*, 511 (1996).
13. M. Schnell, M. Ramm, A. Kockritz, *J. Prakt. Chem.*, **336**, 29 (1994).
14. M. Vuilhorgne, J. Malpart, S. Mutti, S. Mignani, *J. Heterocycl. Chem.*, **40**, 159 (2003).
15. B. Iddon, R. I. Ngochindo, *Heterocycles*, **38**, 2487 (1994).
16. R. I. Ngochindo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1645 (1990).
17. G. Shapiro, B. Gomez-Lor, *J. Org. Chem.*, **59**, 5524 (1994).
18. B. H. Lipshutz, B. Huff, W. Hagen, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3411 (1988).

*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094,
ул. Мурманская, 5, Украина
e-mail: Yagupolskii@ioch.kiev.ua*

Поступило 29.03.2010

^a*Bayer CropScience GmbH
Chemistry Frankfurt, G 836
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Germany*
