

Н. В. Павленко, Т. И. Ус, Н. В. Кирий, Ю. Л. Ягупольский*,
А. ван Алмсик^а, Л. Виллмс^а

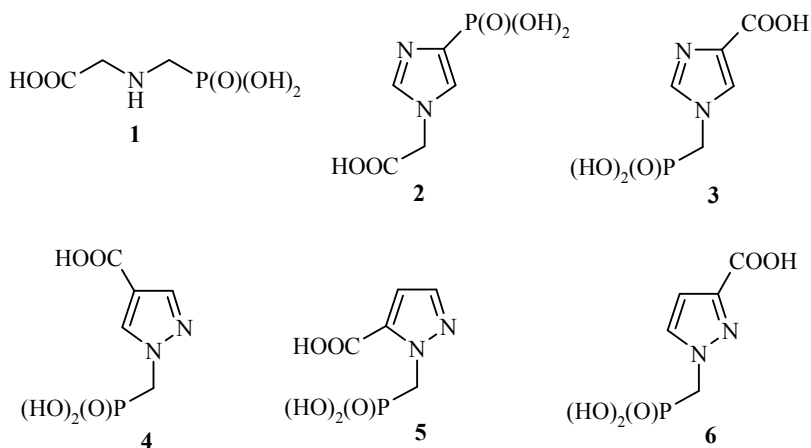
НОВЫЕ СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ ГЛИФОСАТА
НА ОСНОВЕ АЗОЛОВ

2*. N-ЗАМЕЩЁННЫЕ ИМИДАЗОЛЫ И ПИРАЗОЛЫ,
ПОЛУЧЕННЫЕ АЛКИЛИРОВАНИЕМ ГЕТЕРОЦИКЛОВ,
СОДЕРЖАЩИХ КАРБОКСИЛЬНУЮ ИЛИ ФОСФОРИЛЬНУЮ ГРУППУ
В КОЛЬЦЕ

Алкилированием 4(5)-замещённых 1Н-имидазолов с помощью соответствующих реагентов получены 1,4-изомеры имидазола, содержащие попарно фосфорильную и карбоксильную функциональную группу в кольце и в алкильном фрагменте. Изучено алкилирование пиразолов, содержащих карбоксильную группу в положениях 3(5) и 4 кольца, под действием диэтилфосфометилтрифлата.

Ключевые слова: диэтилодметилфосфонат, диэтилфосфометилтрифлат, иодокусный эфир, имидазол, пиразол, алкилирование.

Продолжая исследования в области синтеза новых аналогов глифосата **1** [2], мы обратились к созданию новых форм этого гербицида на основе N-замещённых имидазолов и пиразолов. Целью настоящей работы является разработка методов синтеза выбранных с помощью молекулярного моделирования функционализированных имидазолов **2**, **3** и пиразолов **4–6**.

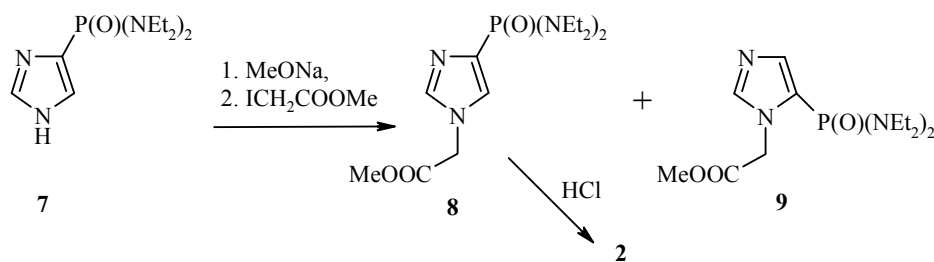


* Сообщение 1 см. [1].

Соединения **2–6** были получены алкилированием 1Н-гетероциклов с нужным заместителем в кольце под действием соответствующих реагентов.

Известно, что ориентация при N-алкилировании 4(5)-замещённых имидазолов контролируется рядом факторов (условия реакции, природа заместителя и алкилирующего агента, растворитель и т. д.). Как правило, алкилирование субстратов, содержащих объёмный или акцепторный заместитель, в основных условиях приводит к преимущественному образованию 1,4-изомера [3].

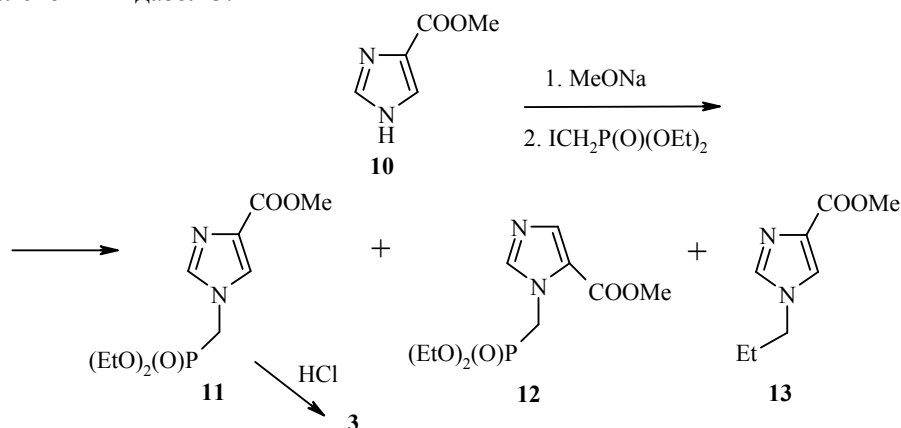
Для синтеза структурного аналога глифосата **2** алкилировали натриевое производное имидазола **7** [1] иодуксусным эфиром.



Полученную смесь изомеров **8** и **9** в соотношении $\sim 10 : 1$ разделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 . Целевую кислоту **2** получали в результате гидролиза мажорного изомера **8** соляной кислотой.

Исходным соединением для синтеза имидазола **3** служил эфир **10** [4], а в качестве алкилирующего агента был выбран коммерчески доступный диэтилиодметилфосфонат.

Следует отметить, что алкилирование происходит только при длительном нагревании с избытком алкилирующего агента и сопровождается значительным осмолением. При этом в реакционной смеси присутствует 40% смеси изомеров **11** и **12** в соотношении $\sim 4 : 1$, по данным спектров ЯМР ^{31}P и ^1H . Реакция осложняется ещё и тем, что в этих условиях диэтилиодметилфосфонат выступает в роли этилирующего агента – в реакционной смеси присутствует около 30% N-этилимидазола **13** [4]. Изомер **11** был выделен из смеси, и после гидролиза из него был получен целевой имидазол **3**.

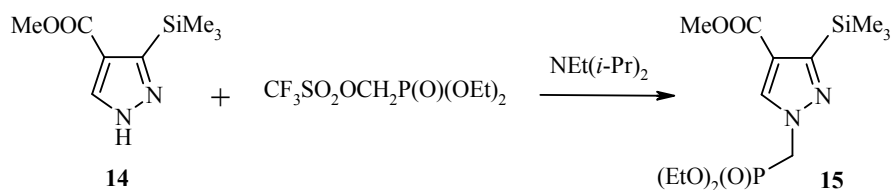


N-Алкилирование является наиболее важной и изученной реакцией

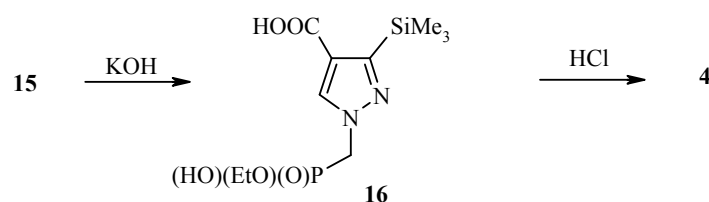
пиразолов. Однако до сих пор точно предсказать ориентацию вводимой в несимметричные пиразолы группы практически невозможно. Как правило, предпочтительно образуются менее пространственно затруднённые изомеры, за исключением тех случаев, когда возле атома азота находятся заместители со свободной электронной парой, ориентирующие введение алкильной группы к соседнему атому азота [5]. К числу таких заместителей относится и группа COOAlk.

В качестве объектов для алкилирования мы выбрали доступные пиразолы, содержащие в цикле группы COOAlk и TMC в различных комбинациях [6]. Диэтиловый эфир иодметилфосфоновой кислоты использовали как алкилирующий агент, принимая во внимание наш опыт по алкилированию имидазолилкарбоновой кислоты, а также имеющийся в литературе пример алкилирования незамещённого пиразола (хлорметил)-диметилфосфиноксидом [7]. К сожалению, при температурах ниже 100 °C алкилирование практически не идёт, а при ужесточении условий приводит к образованию трудно идентифицируемых смесей. Поэтому мы обратились к более эффективному алкилирующему агенту – диэтилфосфометилтрифлату [8].

Метилвый эфир **14** легко взаимодействует с трифлатом при 0 °C в присутствии основания, образуя единственный изомер **15** с высоким выходом.

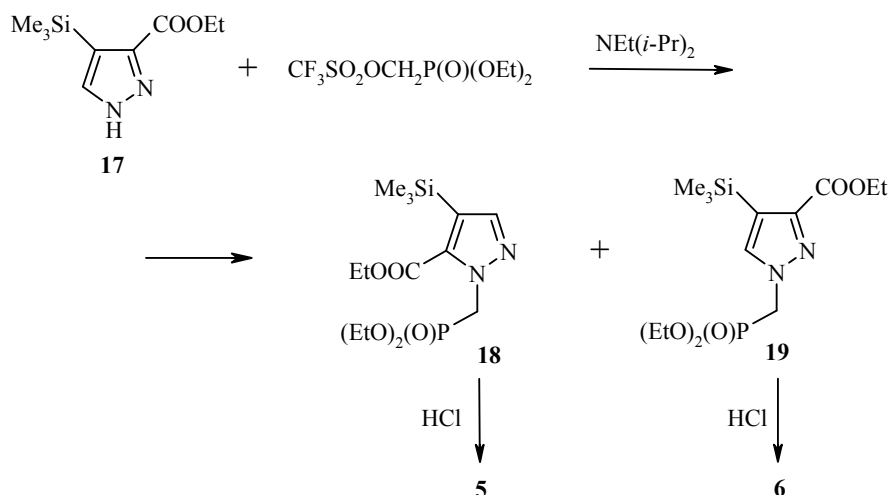


Соединение **15** подвергали гидролизу в щелочных условиях с образованием кислоты **16**, которую нагреванием в соляной кислоте переводили в конечный продукт **4**.



Аналогично алкилировали пиразол **17**, содержащий группу COOEt в положении 3(5) гетероцикла.

При этом получалась смесь изомеров **18** и **19** в соотношении ~ 6 : 1. Изомеры разделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ и каждый отдельно гидролизовали до целевых кислот **5** и **6**.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P регистрировали на приборе Varian VXR-300 (300 и 121 МГц соответственно) в ацетоне- d_6 (соединения **8**, **9**, **16**), CDCl_3 (соединения **11**, **12**, **15**, **18**, **19**) и D_2O (соединения **2–6**), внутренний стандарт остаточные протоны растворителя D_2O (δ 4.79 м. д.). Для хроматографии использовали силикагель фирмы Fluka 40–60 мкм и ионообменную смолу фирмы Aldrich Dowex 50 WX. Контроль чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Все операции, связанные с алкилированием гетероциклов, выполняли в атмосфере сухого аргона с использованием очищенных по стандартным методам растворителей. Контроль за ходом реакций гидролиза проводили методом ЯМР ^{31}P . Элементный анализ синтезированных соединений проводили в аналитической лаборатории ИОХ НАН Украины.

Алкилирование имидазола 7. К раствору 0.9 г (3.49 ммоль) имидазола **7** [1] в 10 мл метанола прибавляют 1.8 мл 2 М раствора MeONa (3.49 ммоль) в метаноле, перемешивают 0.5 ч, метанол упаривают, остаток растворяют в 10 мл безводного ДМФА и прибавляют 0.7 г (3.5 ммоль) ICH_2COOMe . Реакционную смесь нагревают ~ 48 ч при 40 °С, ДМФА отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 30 мл хлороформа, отфильтровывают выпавший NaI , фильтрат упаривают, остаток подвергают градиентной хроматографии на SiO_2 с использованием последовательности элюентов от гексана до смеси гексан–этилацетат, 1 : 1.

Метилловый эфир (4-[бис(диэтиламино)фосфорил]-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты (8). Выделяют 0.75 г (65%) мажорного изомера **8** в виде бесцветного воскообразного вещества. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.06 (8H, м, NCH_2CH_3); 3.74 (3H, с, OCH_3); 5.10 (2H, с, NCH_2COOMe); 7.65 (1H, с, H-5); 7.78 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 23.40 (м). Найдено, %: С 51.10; Н 8.36. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 50.90; Н 8.24.

Метилловый эфир (5-[бис(диэтиламино)фосфорил]-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты (9). С элюентом гексан–этилацетат, 10 : 1, выделяют 0.06 г (5%) минорного изомера **9**, охарактеризованный только спектрально. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (12H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.11 (8H, м, NCH_2CH_3); 3.70 (3H, с, OCH_3); 5.31 (2H, с, CH_2COOMe); 7.28 (1H, с, H-4); 7.84 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д.: 19.68 (м).

(4-Фосфоно-1H-имидазол-1-ил)уксусная кислота (2). В течение 28 ч кипятят 0.41 г (1.24 ммоль) соединения **8** в 10 мл 5 н HCl. Воду упаривают в вакууме, остаток растворяют в 10 мл воды и пропускают через колонку с ионообменной смолой в H⁺-форме, отбрасывая первые 5 капель кислого раствора. Воду упаривают, остаток растирают с ацетоном. Получают 0.2 г (79%) кислоты **2** в виде белого порошка, т. пл. 272 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.88 (2H, с, CH₂COOH); 7.64 (1H, с, H-5); 8.67 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 1.80 (с). Найдено, %: С 29.23; Н 3.52; N 13.30. C₅H₇N₂O₅P. Вычислено, %: С 29.14; Н 3.42; N 13.59.

Алкилирование имидазола 10. К раствору 1.65 г (13.1 ммоль) эфира **10** [4] в 15 мл метанола прибавляют по каплям 6.55 мл (13.1 ммоль) 2 М раствора MeONa в метаноле, перемешивают 0.5 ч, метанол упаривают, остаток растворяют в 25 мл безводного ДМФА и прибавляют 7.23 г (26 ммоль) ICH₂P(O)(OEt)₂. Реакционную смесь нагревают ~ 48 ч при 80 °С, ДМФА отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом, сушат MgSO₄, растворитель упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, используя последовательность элюентов от этилацетата до смеси этилацетат–метанол, 5 : 1

Метилловый эфир 1-[(диэтоксифосфорил)метил]-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (11). С элюентом этилацетат–метанол, 5 : 1, получают 0.86 г (24%) изомера **11** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 109 °С (из гексана), R_f 0.57 (этилацетат–метанол, 5 : 1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.25 (6H, т, ³J = 7.0, CH₂CH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.07 (4H, два к, ³J = 7.0, ³J_{HP} = 7.0, CH₂CH₃); 4.29 (2H, д, ²J_{HP} = 13.0, NCH₂P); 7.52 (1H, с, H-5); 7.67 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 15.42 (м). Найдено, %: С 43.68; Н 6.33. C₁₀H₁₇N₂O₅P. Вычислено, %: С 43.48; Н 6.21.

Метилловый эфир 1-[(диэтоксифосфорил)метил]-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (12) в чистом виде не выделен. С элюентом этилацетат–метанол, 10 : 1, получают 0.28 г смеси имидазола **13** и изомера **12** в соотношении 2 : 1 (по данным спектров ЯМР), R_f 0.46 (этилацетат). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.22 (6H, т, ³J = 7.0, CH₂CH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.01 (4H, два к, ³J = 7.0, ³J_{HP} = 7.0, CH₂CH₃); 4.85 (2H, д, ²J_{HP} = 13.0, NCH₂P); 7.67 (1H, с, H-4); 7.70 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 16.32 (м).

1-(Фосфонометил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота (3). В течение ~ 10 ч кипятят 0.45 г (1.63 ммоль) соединения **11** в 10 мл 5 н HCl. Выделяют по методике, приведённой для соединения **2**, 0.23 г (68%) кислоты **3** в виде белого порошка, т. пл. 303 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.26 (2H, д, ²J_{HP} = 12.0, NCH₂P); 7.84 (1H, уш. с, H-5); 8.65 (1H, уш. с, H-2). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 8.90 (с). Найдено, %: С 28.88; Н 3.69; N 13.29. C₅H₇N₂O₅P. Вычислено, %: С 29.14; Н 3.42; N 13.58.

Алкилирование 4- и 3(5)-алкоксикарбонилпиразолов 14 и 17 диэтилфосфометилтрифлатом (общая методика). К раствору 10 ммоль соответствующего пиразола и 1.29 г (10 ммоль) *i*-Pr₂NEt в 30 мл безводного эфира при 0 °С прибавляют по каплям раствор 10 ммоль трифлата в 10 мл эфира, перемешивают ~ 3 ч при 20 °С, реакционную смесь промывают насыщенным раствором NaHCO₃, органический слой сушат MgSO₄, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из гексана или хроматографируют на SiO₂, используя последовательность элюентов гексан–этилацетат, 3 : 1 – 1 : 1.

Метилловый эфир 1-[(диэтоксифосфорил)метил]-3-триметилсиллил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (15). Из 1.82 г (9.2 ммоль) пиразола **14** [6] получают 2.98 г (93%) соединения **15** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 40 °С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.27 (9H, с, CH₃Si); 1.23 (6H, т, ³J = 7.0, CH₂CH₃); 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.05 (4H, м, CH₂CH₃); 4.55 (2H, д, ²J_{HP} = 12.0, NCH₂P); 8.05 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ³¹P, δ, м. д.: 17.30 (м). Найдено, %: С 44.80; Н 7.36; N 7.82. C₁₃H₂₅N₂O₅PSi. Вычислено, %: С 44.82;

Н 7.23; N 8.04.

1-[Гидрокси(этоксифосфорил)метил]-3-триметилсилил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (16). Перемешивают суспензию 2.38 г (6.8 ммоль) пиразола **15** в 10 мл 2% раствора КОН при 20 °С до образования прозрачного раствора (~ 24 ч). Полученный раствор экстрагируют эфиром, водный слой пропускают через ионообменную смолу в Н⁺-форме, воду упаривают, остаток растирают с эфиром. Полу-чают 1.89 г (90%) соединения **16** в виде бесцветного крайне гигроскопичного порошка, т. пл. 163 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.29 (9Н, с, СН₃Si); 1.22 (3Н, т, ³*J* = 7.0, СН₂СН₃); 4.06 (2Н, м, РОСН₂СН₃); 4.75 (2Н, д, ²*J*_{НР} = 13.0, NСН₂Р); 8.29 (1Н, д, ⁴*J*_{НР} = 1.0, Н-5). Спектр ЯМР ³¹Р, δ, м. д.: 13.90 (м). Найдено, %: С 38.76; Н 6.72; N 8.68. С₁₀Н₁₉Н₂О₅PSi. Вычислено, %: С 39.21; Н 6.25; N 9.15.

Этиловый эфир 1-(диэтоксифосфорил)метил]-4-триметилсилил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (18). При алкилировании 3.85 г (14.3 ммоль) пиразола **17** [6] и последующем хроматографировании выделяют с элюентом гексан–этилацетат, 2 : 1, 3.14 г (61%) изомера **18** в виде бледно-жёлтой жидкости. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.26 (9Н, с, СН₃Si); 1.25 (6Н, т, ³*J* = 7.0, РОСН₂СН₃); 1.36 (3Н, т, ³*J* = 7.0, СОСН₂СН₃); 4.08 (4Н, м, РОСН₂СН₃); 4.33 (2Н, к, ³*J* = 7.0, СОСН₂СН₃); 5.17 (2Н, д, ²*J*_{НР} = 13.0, NСН₂Р); 6.95 (1Н, с, Н-3). Спектр ЯМР ³¹Р, δ, м. д.: 18.71 (м). Найдено, %: С 46.53; Н 7.78; N 7.46. С₁₄Н₂₇Н₂О₅PSi. Вычислено, %: С 46.39; Н 7.51; N 7.73.

Этиловый эфир 1-(диэтоксифосфорил)метил]-4-триметилсилил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (19). При алкилировании 3.85 г (14.3 ммоль) пиразола **17** [6] и последующем хроматографировании выделяют с элюентом гексан–этилацетат, 1 : 1, 0.68 г (13%) изомера **19** в виде бледно-жёлтой жидкости. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.36 (9Н, с, СН₃Si); 1.28 (6Н, т, ³*J* = 7.0, РОСН₂СН₃); 1.34 (3Н, т, ³*J* = 7.0, СОСН₂СН₃); 4.10 (4Н, м, РОСН₂СН₃); 4.34 (2Н, к, ³*J* = 7.0, СОСН₂СН₃); 4.62 (2Н, д, ²*J*_{НР} = 13.0, NСН₂Р); 6.88 (1Н, с, Н-5). Спектр ЯМР ³¹Р, δ, м. д.: 17.57 (м). Найдено, %: С 46.70; Н 7.88; N 7.34. С₁₄Н₂₇Н₂О₅PSi. Вычислено, %: С 46.39; Н 7.51; N 7.73.

Гидролиз пиразолов 16, 18 и 19 в кислых условиях (общая методика). Перемешивают 5 ммоль соответствующего пиразола в 10 мл 5 н раствора НСl при 80 °С до исчезновения исходного пиразола в спектре ЯМР ³¹Р (от 24 до 72 ч). Полученный раствор экстрагируют эфиром, воду упаривают, остаток растирают с ацетоном.

1-(Фосфонометил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (4). Из 0.92 г (3 ммоль) пиразола **16** получают 0.58 г (94%) соединения **4** в виде бесцветного порошка, т. пл. 246 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.24 (2Н, д, ²*J*_{НР} = 12.0, NСН₂Р); 7.72 (1Н, с, Н-3(5)); 7.95 (1Н, уш. с, Н-3(5)). Спектр ЯМР ³¹Р, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.40 (т, ²*J*_{НР} = 12.0). Найдено, %: С 29.05; Н 3.68; N 13.58. С₅Н₇Н₂О₅Р. Вычислено, %: С 29.14; Н 3.42; N 13.65.

1-(Фосфонометил)-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота (5). Из 1.90 г (5.52 ммоль) пиразола **18** получают 0.81 г (75%) соединения **5** в виде бесцветного порошка, т. пл. 265 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.75 (2Н, д, ²*J*_{НР} = 13.0, NСН₂Р); 6.77 (1Н, м, Н-4); 7.40 (1Н, м, Н-3). Спектр ЯМР ³¹Р, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.20 (т, ²*J*_{НР} = 13.0). Найдено, %: С 28.98; Н 3.64; N 13.59. С₅Н₇Н₂О₅Р. Вычислено, %: С 29.14; Н 3.42; N 13.65.

1-(Фосфонометил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота (6). Из 0.68 г (1.89 ммоль) пиразола **19** получают 0.26 г (67%) соединения **6** в виде бесцветного порошка, т. пл. 229 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.29 (2Н, д, ²*J*_{НР} = 12.0, NСН₂Р); 6.67 (1Н, м, Н-4); 7.53 (1Н, м, Н-5). Спектр ЯМР ³¹Р, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.00 (т, ²*J*_{НР} = 12.0). Найдено, %: С 28.92; Н 3.71; N 13.61. С₅Н₇Н₂О₅Р. Вычислено, %: С 29.14; Н 3.42; N 13.65.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. В. Павленко, Т. И. Ус, Ю. Л. Ягупольский, А. ван Алмсик, Л. Вилмс, *XГС*, **52** (2011). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 36 (2011)].
2. J. E. Franz, Ger. Pat. 2327680; *Chem. Abstr.*, **80**, 70958 (1974).
3. M. R. Grimmet, in: *Best Synthetic Methods. Sub-Series: Key Systems and Functional Groups*, O. Meth-Cohn (Ed.), Acad. Press, Harcourt Brace & Com. Publ., London, 1997, p. 195.
4. М. А. Мишин, Л. Н. Познякова, Л. Б. Пиотровский, Г. Б. Ерусалимский, *ЖОХ*, **62**, 2576 (1992).
5. J. Elguero, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1984, vol. 5, p. 229.
6. G. Guillermin, A. L'Honore, L. Veniard, G. Pourcelot, J. Benaim, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2739 (1973).
7. L. Maier, G. Rist, *Phosphorus, Sulfur, Relat. Elem.*, **32**, 65 (1987).
8. D. P. Phillion, S. S. Andrew, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1477 (1986).

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

Поступило 29.03.2010

^aBayer CropScience GmbH Chemistry
Frankfurt, G 836
Industriepark Höchst,
65926 Frankfurt am Main, Germany
