

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-АРИЛ-4-[1,2-БИС(ДИАЛКОКСИФОСФОРИЛ)- ВИНИЛ]-5-ЭТОКСИ-1,3-ОКСАЗОЛОВ

П. А. Журавлева, А. И. Колина, Н. И. Свинцицкая*, А. В. Догадина

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия*

**e-mail: nsvincickaya@mail.ru*

Поступило в Редакцию 18 июля 2021 г.

После доработки 28 июля 2021 г.

Принято к печати 30 июля 2021 г.

Взаимодействием тетраметилового эфира этиндифосфоновой кислоты с диэтил-2-ароиламиномалонатами получен ряд новых замещенных фосфорилированных 1,3-оксазолов – 2-арил-4-[1,2-бис(диалкоксифосфорил)винил]-5-этокси-1,3-оксазолов. Реакция протекает стереоселективно с промежуточным образованием соответствующих Z-2-ароиламино-2-[1,2-бис(диалкоксифосфорил)винил]малонатов.

Ключевые слова: фосфорилированные 1,3-оксазолы, амидомалонаты, ацетилендифосфонаты

DOI: 10.31857/S0044460X21100164

Оксазолы – важный класс гетероциклических соединений, привлекающий внимание исследователей благодаря широкому спектру биологической активности [1–4] и синтетическому потенциалу [5]. Характер замещения оксазольного цикла играет ключевую роль в определении биологической активности (антибактериальной [6, 7], противоопухолевой [8–10], противотуберкулезной [11, 12], противовоспалительной [13, 14], антиоксидантной [15] и др.). 1,3-Оксазолы и их производные входят в состав ряда эффективных лекарственных препаратов. Среди них нестероидный противовоспалительный препарат оксапрозин [16], ингибитор агрегации тромбоцитов дитазол [17], антибиотики ризоксин [18, 19] и мадумицин II [20, 21], ингибитор вируса герпеса HSV-1 хенноксазол [22, 23], эффективный ингибитор ВИЧ-1 тиангазол [24], цитотоксический агент тангазол [25] и др.

К настоящему времени получено немало число фосфорилированных 1,3-оксазолов (см. обзор [26]). Среди 4-фосфорилированных 1,3-оксазолов выявлены соединения, проявляющие антигипертензивное (1) [27, 28] и росторегулирующее (2, 3)

действие [29], противовирусную (4) [30] и противогрибковую [31] активность (5, схема 1).

Ранее на примере реакции ацетилендифосфоната, структурного аналога ацетилендикарбоновой кислоты, с диэтиловым эфиром 2-(4-бромбензоиламино)малоновой кислоты нами была показана возможность получения 1,3-оксазолов, содержащих в положении 4 1,2-бис(диалкоксифосфорил)винильный заместитель [32]. Введение диалкоксифосфорильной группы в оксазольное кольцо представляет большой интерес, поскольку известно, что этот фрагмент, являясь изостером карбоксильной группы, моделирует ее переходное состояние при взаимодействии с ферментами. Это делает целесообразным поиск новых ингибиторов ферментов среди подобных соединений [33, 34]. Настоящая работа посвящена синтезу ряда новых 4-фосфорилированных 1,3-оксазолов, а именно 2-арил-4-[1,2-бис(диалкоксифосфорил)винил]-5-этокси-1,3-оксазолов.

Целевые 1,3-оксазолы были получены на основе реакции тетраметилового эфира ацетилендифосфоновой кислоты 6 с диэтил-2-ароиламиномало-

Схема 1.

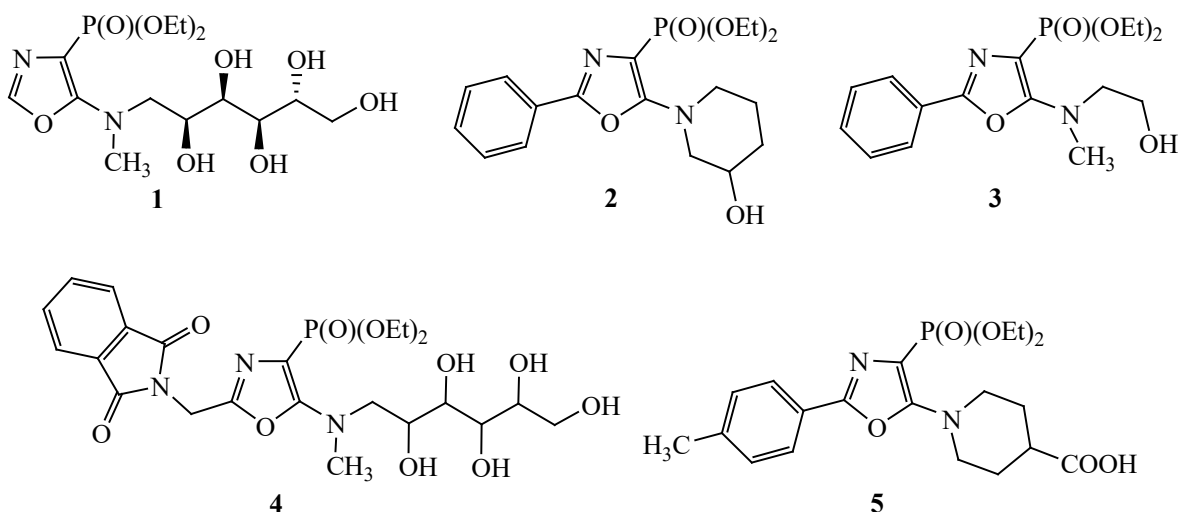
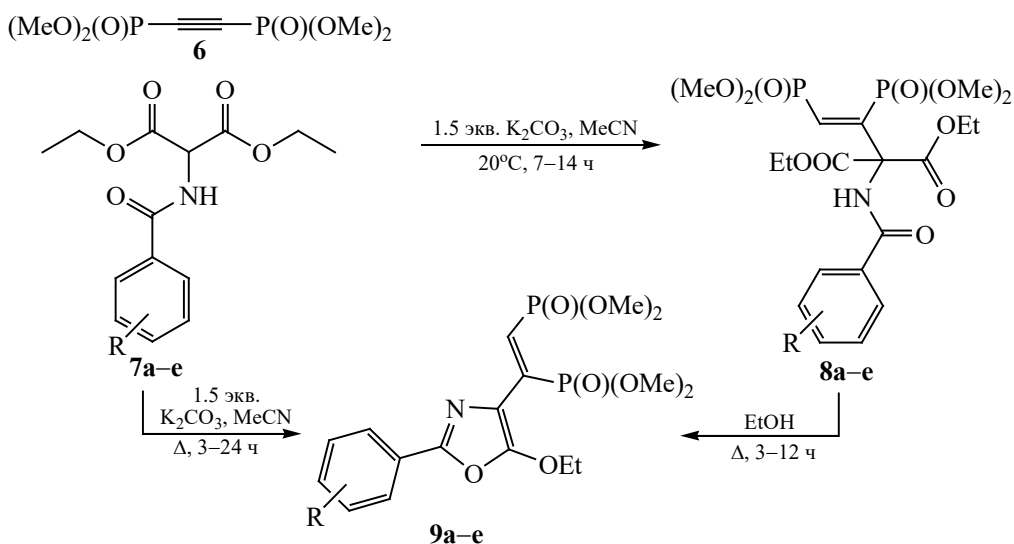


Схема 2.



R = 2-Me (а), 4-Me (б), 2-Cl (в), 4-Cl (г), 2-NO₂ (д), 4-NO₂ (е).

натами **7a–e**. Взаимодействие тетраметилэтинилдифосфоната **6** с диэтил-2-ароиламиномалонатами **7a–e** в ацетонитриле в присутствии 1.5 экв. K₂CO₃ при комнатной температуре первоначально приводит к образованию соответствующих алкендифосфонатов **8a–e** – продуктов присоединения **9a–e**. Реакция протекает стрееоселективно с образованием исключительно *Z*-изомера.

Последующее нагревание полученных 2-ароиламино-2-[1,2-бис(диалкоксифосфорил)винил]-

малонатов **8a–e** в течение 3–12 ч сопровождается декарбоксилированием и внутримолекулярной циклизацией по типу реакции Робинсона–Габриэля [35] с образованием 2-арил-4-[1,2-бис(диалкоксифосфорил)винил]-5-этокси-1,3-оксазолов **9a–e**. Нами установлено, что целевые замещенные 1,3-оксазолы **9a–e** могут быть получены напрямую взаимодействием тетраметилэтинилдифосфоната **6** с диэтил-2-ароиламиномалонатами **7a–e** в ацетонитриле в присутствии 1.5 экв. K₂CO₃ при нагревании в течение 3–24 ч. Это позволяет со-

кратить время реакции, минуя стадию выделения промежуточно образующихся алкендифосфонатов **8**. При этом легче всего протекает реакция с 2-амидомалонатами **7а** и **7б**, имеющими метильную группу в *орто*- или *пара*-положении ариламидного фрагмента. Более длительное нагревание требуется в случае диэтил-2-[(4-нитробензоил)амино]-малонатов **7д**, **е**. Следует отметить, что в случае 2-(2-нитрофенил)амидомалоната **7д** длительное нагревание реакционной смеси привело к образованию целевого 1,3-оксазола лишь в следовых количествах, выделить который нам не удалось.

Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P . Так, в спектрах ЯМР ^1H алкендифосфонатов **8а–е** характерным является сигнал метинового протона PCH= , представленный дублетом дублетов в области 7.00–7.60 м. д. с константами расщепления $^3J_{\text{HP}}$ 52.6–56.2 и $^2J_{\text{HP}}$ 18.1–21.0 Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C атомы углерода при двойной связи резонируют дублетными сигналами в области 136.96–137.66 (PCH=) и 141.02–142.22 м. д. (PC=) с константами спин-спинового взаимодействия с ядром фосфора $^1J_{\text{CP}}$ 188.2–191.2 Гц. Наличие двух дублетных сигналов в спектрах ЯМР ^{31}P алкендифосфонатов **8а–е** в области 13.15–14.04 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{PP}}$ 27.8–30.8 Гц свидетельствует о *Z*-конфигурации кратной связи. Для сравнения в случае *E*-алкендифосфонатов величина $^3J_{\text{PP}}$ составляет 88–95 Гц [36].

В спектрах ЯМР ^1H 2-арил-4-[1,2-бис(диалкоксифосфорил)винил]-5-этокси-1,3-оксазолов **9а–е** также присутствует сигнал группы PCH= в области 6.76–7.00 м. д. с константами расщепления $^3J_{\text{HP}}$ 45.6–60.0 и $^2J_{\text{HP}}$ 12.0–13.1 Гц. Сигналы атомов углерода винильного фрагмента в спектрах ЯМР ^{13}C регистрируются в слабом поле при 126.56–129.34 (PCH=) и 138.33–139.09 м. д. (PC=) с КССВ $^1J_{\text{CP}}$ 184.6–194.2 и $^2J_{\text{CP}}$ 8.8–12.2 Гц. Об образовании оксазольного цикла свидетельствует присутствие дублетных сигналов атомов углерода C^4 и C^5 при 113.63–115.72 и 155.61–159.41 м. д. ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0–15.3 и $^3J_{\text{CP}}$ 25.8–26.2 Гц) и синглетного сигнала атома C^2 в области 147.82–152.25 м. д., а также отсутствие сигналов малонатного фрагмента. Как и в случае алкендифосфонатов **8а–е**, величина константы спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{PP}}$ 24.3–26.2 Гц для двух дублетных сигналов атомов фос-

фора при 12.19–12.86 и 15.91–16.78 м. д. указывает на *цис*-расположение фосфонатных групп.

Таким образом, получен новый ряд 4-фосфорилированных 1,3-оксазолов на основе стереоселективной реакции тетраметилового эфира этинилдифосфоновой кислоты с замещенными 2-(ариламидо)малонатами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay с использованием рабочих частот 400.17 (^1H), 100.62 (^{13}C) и 161.98 МГц (^{31}P). Температуры плавления измеряли на столике Кофлера (VEB Wägenteknik Rapido, РНМК 81/2969). Масс-спектры (HMR-ESI) снимали на масс-спектрометре Bruker MicroTOF.

Общая методика получения соединений **8а–е**.

К раствору 1 ммоль тетраметилэтиндифосфоната **6** в 5 мл безводного ацетонитрила прибавляли 1 ммоль соответствующего 2-(ариламидо)малоната **7а–е** и 1.5 ммоль безводного K_2CO_3 . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7–14 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ЯМР ^{31}P . После окончания реакции осадок отфильтровывали и промывали хлористым метиленом. Фильтрат упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из октана или очищали колоночной хроматографией (хлороформ–метанол).

Диэтиловый эфир Z-2-[1,2-бис(диметоксифосфорил)винил]-2-(2-метилбензоиламино)малоновой кислоты (8а). Выход 88%, бесцветные кристаллы, т. пл. 133–135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.52 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 2.66 с (CH_3Ph), 3.84 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 12.0 Гц), 3.90 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 12.0 Гц), 4.21–4.48 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.00 д. д (1H, PCH= , $^2J_{\text{HP}}$ 20.8, $^3J_{\text{HP}}$ 54.5 Гц), 7.24 д (1H, $\text{H}^{\text{мета}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.26 т (1H, $\text{H}^{\text{мета}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.66 т (1H, $\text{H}^{\text{пара}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.69 д (1H, $\text{H}^{\text{орто}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.76 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 22.13 (CH_3Ph), 52.43 д и 53.03 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.3 Гц), 63.72 (CH_2O), 68.01 д. д [$\text{C}(\text{COOEt})_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 13.9, $^3J_{\text{CP}}$ 21.5 Гц], 125.43 и 126.19 ($2\text{C}^{\text{мета}}$), 127.54 и 129.38 ($2\text{C}^{\text{орто}}$), 131.08 ($\text{C}^{\text{пара}}$), 137.16 д (PCH= , $^1J_{\text{CP}}$ 190.2 Гц), 138.86 ($\text{C}^{\text{инсо}}$), 142.22 д (PC= , $^1J_{\text{CP}}$ 189.6 Гц), 165.75 д (COOEt , $^3J_{\text{CP}}$ 8.5 Гц), 167.84 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 13.15 д и 13.42 д ($^3J_{\text{PP}}$ 28.9 Гц).

Диэтиловый эфир Z-2-[1,2-бис(диметокси-фосфорил)винил]-2-(4-метилбензоиламино)-малоновой кислоты (8б). Выход 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 2.37 с (CH_3Ph), 3.69 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 12.0 Гц), 3.74 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 12.0 Гц), 4.25–4.49 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.22 д (2H, $\text{H}^{\text{мета}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.60 д. д (1H, PCH , $^2J_{\text{HR}}$ 21.0, $^3J_{\text{HR}}$ 56.0 Гц), 7.69 д (2H, $\text{H}^{\text{орто}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.81 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 21.46 (CH_3Ph), 52.85 д и 53.35 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц), 63.40 (CH_2O), 68.31 д. д [$\text{C}(\text{COOEt})_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 14.1, $^3J_{\text{CP}}$ 21.1 Гц], 127.11 ($2\text{C}^{\text{мета}}$), 129.34 ($2\text{C}^{\text{орто}}$), 130.58 ($\text{C}^{\text{пара}}$), 137.01 д ($\text{PCH}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 191.2 Гц), 141.51 д ($\text{PC}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 187.2 Гц), 142.63 ($\text{C}^{\text{унко}}$), 165.28 д (COOEt , $^3J_{\text{CP}}$ 8.1 Гц), 166.14 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 13.76 д и 14.04 д ($^3J_{\text{PP}}$ 29.2 Гц). Масс-спектр, m/z : 558.1283 [$M + \text{Na}^+$] (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NNaO}_{11}\text{P}_2$: 558.1265).

Диэтиловый эфир Z-2-[1,2-бис(диметокси-фосфорил)винил]-2-(2-хлорбензоиламино)малоновой кислоты (8в). Выход 82%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 3.72 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 4.0 Гц), 3.75 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 4.0 Гц), 4.16–4.26 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.22–7.34 м (3H, Ar), 7.49 д. д (1H, PCH , $^2J_{\text{HR}}$ 18.7, $^3J_{\text{HR}}$ 52.6 Гц), 7.61 д (1H, $\text{H}^{\text{орто}}$), 7.85 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.73 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 52.82 д и 53.29 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.5 Гц), 63.51 (CH_2O), 68.60 д. д [$\text{C}(\text{COOEt})_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 16.1, $^3J_{\text{CP}}$ 23.1 Гц], 127.04 ($\text{C}^{\text{мета}}$), 129.92 ($\text{C}^{\text{мета}}$), 130.54 ($\text{C}^{\text{орто}}$), 131.42 (CCl), 131.89 ($\text{C}^{\text{пара}}$), 133.51 ($\text{C}^{\text{унко}}$), 137.23 д ($\text{PCH}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 189.2 Гц), 141.22 д ($\text{PC}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 186.5 Гц), 164.89 д (COOEt , $^3J_{\text{CP}}$ 7.8 Гц), 165.17 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 13.29 д и 13.97 д ($^3J_{\text{PP}}$ 30.8 Гц).

Диэтиловый эфир Z-2-[1,2-бис(диметокси-фосфорил)винил]-2-(4-хлорбензоиламино)малоновой кислоты (8г). Выход 92%, бесцветные кристаллы, т. пл. 130–132°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 3.73 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 12.0 Гц), 3.77 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 12.0 Гц), 4.24–4.37 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.43 д (2H, $\text{H}^{\text{мета}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.57 д. д (1H, PCH , $^2J_{\text{HR}}$ 18.6, $^3J_{\text{HR}}$ 53.0 Гц), 7.77 д (2H, $\text{H}^{\text{орто}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.89 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.85 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 52.91 д и 53.46 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.3 Гц), 63.56 (CH_2O), 68.36 д. д [$\text{C}(\text{COOEt})_2$, $^2J_{\text{CP}}$

14.3, $^3J_{\text{CP}}$ 22.1 Гц], 128.60 ($2\text{C}^{\text{мета}}$), 129.01 ($2\text{C}^{\text{орто}}$), 131.84 (CCl), 137.33 д ($\text{PCH}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 191.2 Гц), 138.42 ($\text{C}^{\text{унко}}$), 141.32 д ($\text{PC}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 188.2 Гц), 165.13 д (COOEt , $^3J_{\text{CP}}$ 8.1 Гц), 165.21 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 13.59 д и 13.90 д ($^3J_{\text{PP}}$ 29.2 Гц). Масс-спектр, m/z : 578.0752 [$M + \text{Na}^+$] (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClNNaO}_{11}\text{P}_2$: 578.0718).

Диэтиловый эфир Z-2-[1,2-бис(диметокси-фосфорил)винил]-2-(2-нитробензоиламино)малоновой кислоты (8д). Выход 43%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 3.78 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 11.9 Гц), 3.82 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 12.0 Гц), 4.32–4.38 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.01 д. д (1H, PCH , $^2J_{\text{HR}}$ 20.1, $^3J_{\text{HR}}$ 54.0 Гц), 7.57 д (1H, $\text{H}^{\text{орто}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.61 т (1H, $\text{H}^{\text{пара}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.76 т (1H, $\text{H}^{\text{мета}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.17 д (1H, $\text{H}^{\text{мета}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.95 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.64 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 53.79 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.3 Гц), 54.07 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц), 63.72 (CH_2O), 68.48 д. д [$\text{C}(\text{COOEt})_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 12.5, $^3J_{\text{CP}}$ 21.9 Гц], 127.48 ($\text{C}^{\text{орто}}$), 129.98 ($\text{C}^{\text{мета}}$), 131.28 ($\text{C}^{\text{пара}}$), 132.89 ($\text{C}^{\text{мета}}$), 136.96 д ($\text{PCH}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 190.7 Гц), 139.09 ($\text{C}^{\text{унко}}$), 142.17 д ($\text{PC}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 189.3 Гц), 149.03 (CNO_2), 165.04 д (COOEt , $^3J_{\text{CP}}$ 8.3 Гц), 166.05 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 13.67 д и 13.96 д ($^3J_{\text{PP}}$ 28.7 Гц).

Диэтиловый эфир Z-2-[1,2-бис(диметокси-фосфорил)винил]-2-(4-нитробензоиламино)малоновой кислоты (8е). Выход 69%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 3.71 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 12.1 Гц), 3.74 д (6H, CH_3OR , $^3J_{\text{HR}}$ 12.0 Гц), 4.23–4.33 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.50 д. д (1H, PCH , $^2J_{\text{HR}}$ 18.1, $^3J_{\text{HR}}$ 56.2 Гц), 7.97 д (2H, $\text{H}^{\text{орто}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.06 с (1H, NH), 8.27 д (2H, $\text{H}^{\text{мета}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.81 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 52.94 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц), 53.54 д (CH_3OR , $^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 63.70 (CH_2O), 68.70 д. д [$\text{C}(\text{COOEt})_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 13.1, $^3J_{\text{CP}}$ 22.1 Гц], 123.93 ($2\text{C}^{\text{орто}}$), 128.40 ($2\text{C}^{\text{мета}}$), 137.66 д ($\text{PCH}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 191.2 Гц), 138.94 ($\text{C}^{\text{унко}}$), 141.02 д ($\text{PC}=\text{}$, $^1J_{\text{CP}}$ 188.2 Гц), 149.89 (CNO_2), 164.35 ($\text{C}=\text{O}$), 164.84 д (COOEt , $^3J_{\text{CP}}$ 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 13.27 д и 13.62 д ($^3J_{\text{PP}}$ 29.2 Гц).

Общая методика получения соединений 9а–е. К раствору 1 ммоль тетраметилэтиндифосфоната **6** в 5 мл безводного ацетонитрила прибавляли 1 ммоль соответствующего 2-(ариламида)малона-

та **7а–е** и 1.5 ммоль безводного K_2CO_3 . Полученную смесь кипятили в течение 3–24 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ЯМР ^{31}P . После окончания реакции осадок отфильтровывали и промывали хлористым метиленом. Фильтрат упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из октана или очищали колоночной хроматографией (хлороформ–метанол).

Тетраметиловый эфир (Z)-1-[2-(2-метилфенил)-5-этоксиоксазол-4-ил]этен-1,2-диилдифосфоновой кислоты (9а). Выход 92%, бесцветные кристаллы, т. пл. 130–132°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.51 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$, $^3J_{HH}$ 6.9 Гц), 2.60 с (3H, $\underline{CH_3}Ph$), 3.82 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 11.3 Гц), 3.90 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 11.3 Гц), 4.47 к (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 7.00 д. д (1H, $PCN=$, $^2J_{HR}$ 12.8, $^3J_{HR}$ 45.6 Гц), 7.25–7.75 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 15.00 ($\underline{CH_3}CH_2O$), 21.89 (CH_3Ph), 52.76 д и 53.49 д (CH_3OR , $^2J_{CR}$ 6.2 Гц), 71.16 (CH_2O), 114.41 д. д ($C^4_{\text{оксазол}}$, $^2J_{CR}$ 15.1, $^3J_{CR}$ 26.2 Гц), 124.97 и 125.86 ($2C^{\text{мета}}$), 127.04 и 129.07 ($2C^{\text{орто}}$), 127.52 д ($PCN=$, $^1J_{CR}$ 194.2 Гц), 129.54 ($C^{\text{пара}}$), 138.54 ($C^{\text{унко}}$), 139.09 д. д ($PC=$, $^1J_{CR}$ 184.6, $^2J_{CR}$ 8.8 Гц), 152.25 ($C^2_{\text{оксазол}}$), 156.39 д ($C^5_{\text{оксазол}}$, $^3J_{CR}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_P , м. д.: 12.86 д и 16.78 д ($^3J_{PP}$ 25.5 Гц).

Тетраметиловый эфир (Z)-1-[2-(4-метилфенил)-5-этоксиоксазол-4-ил]этен-1,2-диилдифосфоновой кислоты (9б). Выход 95%, бесцветные кристаллы, т. пл. 123–125°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.27 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 2.16 с ($\underline{CH_3}Ph$), 3.58 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 8.0 Гц), 3.67 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 8.0 Гц), 4.25 к (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 6.76 д. д (1H, $PCN=$, $^2J_{HR}$ 12.0, $^3J_{HR}$ 46.0 Гц), 7.02 д (2H, $H^{\text{мета}}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.29 с (1H, NH), 7.59 д (2H, $H^{\text{орто}}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.73 ($\underline{CH_3}CH_2O$), 21.17 (CH_3Ph), 52.55 д и 53.17 д (CH_3OR , $^2J_{CR}$ 6.0 Гц), 70.0 (CH_2O), 113.63 д. д ($C^4_{\text{оксазол}}$, $^2J_{CR}$ 15.1, $^3J_{CR}$ 26.2 Гц), 123.84 ($C^{\text{пара}}$), 125.42 ($2C^{\text{мета}}$), 126.56 д ($PCN=$, $^1J_{CR}$ 194.2 Гц), 129.30 ($2C^{\text{орто}}$), 138.33 д. д ($PC=$, $^1J_{CR}$ 184.7, $^2J_{CR}$ 10.0 Гц), 140.38 ($C^{\text{унко}}$), 151.70 ($C^2_{\text{оксазол}}$), 155.61 д ($C^5_{\text{оксазол}}$, $^3J_{CR}$ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_P , м. д.: 12.35 д и 16.41 д ($^3J_{PP}$ 24.7 Гц). Масс-спектр, m/z : 468.0947 [$M + Na^+$] (вычислено для $C_{18}H_{25}NNaO_8P_2$: 468.0953).

Тетраметиловый эфир (Z)-1-[2-(2-хлорфенил)-5-этоксиоксазол-4-ил]этен-1,2-диилдифос-

фоновой кислоты (9в). Выход 74%, масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.37 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 3.52 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 6.0 Гц), 3.79 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 6.0 Гц), 4.27 к (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 6.84 д. д (1H, $PCN=$, $^2J_{HR}$ 12.3, $^3J_{HR}$ 58.4 Гц), 7.28–7.36 м (3H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 16.25 ($\underline{CH_3}CH_2O$), 52.79 д и 53.17 д (CH_3OR , $^2J_{CR}$ 7.0 Гц), 70.96 (CH_2O), 115.72 д. д ($C^4_{\text{оксазол}}$, $^2J_{CR}$ 15.3, $^3J_{CR}$ 26.0 Гц), 126.68 и 128.29 ($C^{\text{мета}}$), 128.02 д ($PCN=$, $^1J_{CR}$ 194.0 Гц), 130.07 ($C^{\text{орто}}$), 131.69 (CCl), 132.47 ($C^{\text{пара}}$), 134.01 ($C^{\text{унко}}$), 139.09 д. д ($PC=$, $^1J_{CR}$ 185.0, $^2J_{CR}$ 11.0 Гц), 152.25 ($C^2_{\text{оксазол}}$), 156.39 д ($C^5_{\text{оксазол}}$, $^3J_{CR}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_P , м. д.: 12.86 д и 16.78 д ($^3J_{PP}$ 25.5 Гц).

Тетраметиловый эфир (Z)-1-[2-(4-хлорфенил)-5-этоксиоксазол-4-ил]этен-1,2-диилдифосфоновой кислоты (9г). Выход 87%, бесцветные кристаллы, т. пл. 128–130°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.35 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 3.54 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 6.1 Гц), 3.83 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 6.1 Гц), 4.35 к (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 6.81 д. д (1H, $PCN=$, $^2J_{HR}$ 12.5, $^3J_{HR}$ 57.5 Гц), 7.54 д (2H, $H^{\text{мета}}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц), 7.83 д (2H, $H^{\text{орто}}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 16.72 ($\underline{CH_3}CH_2O$), 52.69 д и 53.48 д (CH_3OR , $^2J_{CR}$ 6.8 Гц), 70.83 (CH_2O), 114.91 д. д ($C^4_{\text{оксазол}}$, $^2J_{CR}$ 15.0, $^3J_{CR}$ 25.8 Гц), 125.97 ($2C^{\text{мета}}$), 127.37 ($2C^{\text{орто}}$), 129.34 д ($PCN=$, $^1J_{CR}$ 194.0 Гц), 129.85 ($C^{\text{пара}}$), 131.69 (CCl), 134.01 ($C^{\text{унко}}$), 138.93 д. д ($PC=$, $^1J_{CR}$ 185.7, $^2J_{CR}$ 11.7 Гц), 150.05 ($C^2_{\text{оксазол}}$), 159.41 д ($C^5_{\text{оксазол}}$, $^3J_{CR}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_P , м. д.: 12.19 д и 16.00 д ($^3J_{PP}$ 25.0 Гц). Масс-спектр, m/z : 488.0448 [$M + Na^+$] (вычислено для $C_{17}H_{22}ClNaO_8P_2$: 488.0401).

Тетраметиловый эфир (Z)-1-[2-(2-нитрофенил)-5-этоксиоксазол-4-ил]этен-1,2-диилдифосфоновой кислоты (9е). Выход 54%, масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.28 т (3H, $\underline{CH_3}CH_2O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 3.74 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 12.0 Гц), 3.79 д (6H, CH_3OR , $^3J_{HR}$ 12.0 Гц), 4.12 к (2H, $CH_3\underline{CH_2}O$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 6.83 д. д (1H, $PCN=$, $^2J_{HR}$ 13.1, $^3J_{HR}$ 56.4 Гц), 8.03 д (2H, $H^{\text{орто}}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 8.33 д (2H, $H^{\text{мета}}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 15.81 ($\underline{CH_3}CH_2O$), 52.87 и 53.76 д (CH_3OR , $^2J_{CR}$ 6.0 Гц), 70.71 (CH_2O), 115.72 д. д ($C^4_{\text{оксазол}}$, $^2J_{CR}$ 15.3, $^3J_{CR}$ 26.0 Гц), 124.53 ($2C^{\text{орто}}$), 125.60 ($2C^{\text{мета}}$), 129.34 д ($PCN=$, $^1J_{CR}$ 194.0 Гц), 132.01 ($C^{\text{унко}}$), 139.83 д. д ($PC=$, $^1J_{CR}$ 187.5, $^2J_{CR}$ 12.2 Гц), 147.25 (CNO_2),

147.85 ($C_{\text{оксазол}}^2$), 159.41 д ($C_{\text{оксазол}}^5$, $^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 12.37 д и 15.91 д ($^3J_{\text{PP}}$ 26.2 Гц).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Свинцицкая Наталья Иосифовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-767X>

Догадина Альбина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-0324>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Н.Б. Викторову (Санкт-Петербургский государственный технологический институт) за предоставление образцов диэтил-2-ароиламиномалонатов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 19-03-00365_A) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.И. Свинцицкая является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Joshi S., Bisht A.S., Juyal D. // *Pharm. Innov. J.* 2017. Vol. 6. N 1. P. 109.
- Swellmeen L. // *Der Pharma Chemica.* 2016. Vol. 8. N 13. P. 269.
- Kakkar S., Narasimhan D. // *BMC Chem.* 2019. Vol. 13. Article number 16. doi 10.1186/s13065-019-0531-9
- Zhang H.Z., Zhao Z.L., Zhou C.H. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 144. P. 444. doi 10.1016/j.ejmech.2017.12.044
- Ram V.J., Sethi A., Nath M., Pratap R. In: *The Chemistry of Heterocycles.* Elsevier, 2019, P. 149. doi 10.1016/B978-0-08-101033-4.00005-X
- Zhang W., Liu W., Jiang X., Jiang F., Zhuang H., Fu L. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. N 9. P. 3639. doi 10.1016/j.ejmech.2011.05.028
- Aaglawe M.J., Dhule S.S., Bahekar S.S., Wakte P.S., Shinde D.B. // *J. Kor. Chem. Soc.* 2003. Vol. 47. N 2. P. 133. doi 10.5012/jkcs.2003.47.2.133
- Chiacchio M.A., Lanza G., Chiacchio U., Giofrè S.V., Romeo R., Iannazzo D., Legnani L. // *Curr. Med. Chem.* 2019. Vol. 26. N 41. P. 7337. doi 10.2174/092986732666181203130402
- Zhang X., Jia Y. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. N 16. P. 1468. doi 10.2174/156802662066620309161444
- Yan X., Wen J., Zhou L., Fan L., Wang X., Xu Z. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. N 21. P. 1916. doi 10.2174/1568026620666200624161151
- Moraski G.C., Chang M., Villegas-Estrada A., Franzblau S.G., Möllmann M., Miller M.J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. N 5. P. 1703. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.074
- Lu X., Liu X., Wan B., Franzblau S.G., Chen L., Zhou C., You Q. // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 49. P. 164. doi 10.1016/j.ejmech.2012.01.007
- Kuang R., Shue H.J., Blythin D.J., Shih N.Y., Gu D., Chen X., Schwerdt J., Lin L., Ting P.C., Zhu X., Aslanian R., Piwinski J.J., Xiao L., Prehusky D., Wu P., Zhang J., Zhang X., Celly C.S., Minnicozzi M., Billah M., Wang P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 5150. doi 10.1016/j.bmcl.2007.06.092
- Singh N., Bhati S.K., Kumar A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43. N 11. P. 2597. doi 10.1016/j.ejmech.2007.12.024
- Parveen M., Ali A., Ahmed S., Malla A.M., Alam M., Silva P.S.P., Silva M.R., Lee D.U. // *Spectrochim. Acta (A).* 2013. Vol. 104. P. 538. doi 10.1016/j.saa.2012.11.054
- Seidler J., McGovern S.L., Doman T.N., Shoichet B.K. // *J. Med. Chem.* 2003. Vol. 46. N 21. P. 4477. doi 10.1021/jm030191r
- Marcucci F., Riva R., Gomeni R., Zavattini G., Salva Lacombe P., Mussini E. // *J. Pharm. Sci.* 1978. Vol. 67. N 5. P. 705. doi 10.1002/jps.2600670537
- Hearn B.R., Shaw S.J., Myles D.C. // *Compr. Med. Chem. II.* 2007. Vol. 7. P. 81. doi 10.1016/B0-08-045044-X/00205-4
- Newman D.J., Cragg G.M., Kingston D.G.I. In: *The Practice of Medicinal Chemistry / Eds C.G. Wermuth, D. Aldous, P.R.D. Rognan.* Academic Press, 2015, P. 101. doi 10.1016/B978-0-12-417205-0.00005-5
- Osterman I.A., Khabibullina N.F., Komarova E.S., Kasatsky P., Kartsev V.G., Bogdanov A.A., Dontsova O.A., Konevega A.L., Sergiev P.V., Polikanov Yu.S. // *Nucleic Acids Res.* 2017. Vol. 45. N 12. P. 7507. doi 10.1093/nar/gkx413
- Ghosh A.K., Liu W. // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62. N 23. P. 7908. doi 10.1021/jo971616i
- Ichiba T., Yoshida W.Y., Scheuer P.J., Higa T., Gravalos D.G. // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. Vol. 113. N 8. P. 3173. doi 10.1021/ja00008a056

23. *Smith T.E., Kuo W.-H., Bock V.D., Roizen J.L., Balskus E.P., Theberge A.B.* // *Org. Lett.* 2007. Vol. 9. N 6. P. 1153. doi 10.1021/ol070244p
24. *Parsons R.L., Jr., Heathcock C.H.* // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. N 17. P. 4733. doi 10.1021/jo00096a012
25. *Fukuyama T., Xu L.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115. N 18. P. 8449. doi 10.1021/ja00071a065
26. *Abdurakhmanova E.R., Kondratyuk K.M., Holovchenko O.V., Brovarets V.S.* // *J. Org. Pharm. Chem.* 2018. Vol. 16. N 2. P. 13. doi 10.24959/ophcj.18.939
27. *Iakovenko I.N., Lukashuk O.I., Kondratyuk K.M., Golovchenko A.V., Zhirnov V.V., Brovarets V.S.* // *J. Org. Pharm. Chem.* 2013. Vol. 11. N 3. P. 43. doi 10.24959/ophcj.17.921
28. *Nizhenkovska I.V., Matskevych K.V., Golovchenko O.V., Golovchenko O.I.* // *Maced. Pharm. Bull.* 2020. Vol. 66. Suppl. 1. P. 51. doi 10.33320/maced.pharm.bull.2020.66.03.025
29. *Tsygankova V.A., Andrusevich Ya.V., Shtompel O.I., Romaniuk O.V., Yaikova M.Yu., Hurenko A.O., Solomyanny R.M., Abdurakhmanova E.R., Klyuchko S.V., Holovchenko O.V., Bondarenko O.M., Brovarets V.S.* // *Int. J. Med. Biotech. & Genetics* 2017. Special Issue S2:002. P. 10. doi 10.19070/2379-1020-SI02002
30. *Abdurakhmanova E.R., Brusnakov M.Y., Golovchenko O.V., Pilyo S.G., Velychko N.V., Harden E.A., Prichard M.N., James S.H., Zhirnov V.V., Brovarets V.S.* // *Med. Chem. Res.* 2020. Vol. 29. P. 1669. doi 10.1007/s00044-020-02593-6
31. *Semenyuta I.V., Kobzar O.L., Hodyna D.M., Brovarets V.S., Metelytsia L.O.* // *Heliyon.* 2019. Vol. 5. N 4. Article no. e01462. doi 10.1016/j.heliyon.2019. e01462
32. *Егоров Д.М., Петросян А.А., Путерская Ю.Л., Свиницкая Н.И., Догадина А.В.* // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 11. С. 1911; *Egorov D.M., Petrosyan A.A., Piteriskaya Yu.L., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 11. P. 2435. doi 10.1134/S1070363218110294
33. *Kafarski P., Lejczak B., Kukhar V.P., Hudson H.R., Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids – Chemistry and Biological Activity.* Chichester: John Wiley & Sons, 2000. P. 407.
34. *Mucha A., Kafarski P., Berlicki L.* // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N 17. P. 5955. doi 10.1021/jm200587f
35. *Caillé F., Buron F., Tóth É., Suzenet F.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 11. P. 2120. doi 10.1002/ejoc.201001691
36. *Шехаде А., Дидковский Н.Г., Догадина А.В., Ионин Б.И.* // *ЖОХ.* 2004. Т. 74. Вып. 10. С. 1750; *Shekhade A., Didkovskii N.G., Dogadina A.V., Ionin B.I.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2004. Vol. 74. N 10. P. 1627. doi 10.1007/s11176-005-0071-y

Synthesis of New 2-Aryl-4-[1,2-bis(dialkoxyphosphoryl)vinyl]-5-ethoxy-1,3-oxazoles

P. A. Zhuravleva, A. I. Kolina, N. I. Svintsitskaya*, and A. V. Dogadina

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

**e-mail: nsvincickaya@mail.ru*

Received July 18, 2021; revised July 28, 2021; accepted July 30, 2021

A series of new substituted phosphonylated 1,3-oxazoles, 2-aryl-4-[1,2-bis(dialkoxyphosphoryl)vinyl]-5-ethoxy-1,3-oxazoles, was obtained by the reaction of ethynyldiphosphonic acid tetramethyl ester with diethyl 2-arylamino-1,3-oxazoles. The reaction proceeds stereoselectively with the intermediate formation of the corresponding Z-2-arylamino-2-[1,2-bis(dialkoxyphosphoryl)vinyl]malonates.

Keywords: phosphonylated 1,3-oxazoles, amidomalones, acetylene diphosphonates