

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.03.058>

УДК 547.892

М.Ю. Бруснаков¹, Scopus ID 57214441083

Ю.О. Шишацька², <https://orcid.org/0000-0002-0601-410X>

О.В. Головченко¹, <https://orcid.org/0000-0001-7756-6019>

В.С. Броварець¹, <https://orcid.org/0000-0001-6668-3412>

Л.М. Потіха^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7632-9246>

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: brusnakov@gmail.com, shyshatska.yulia15@gmail.com,

o.v.golovchenko@gmail.com, brovarets@bpci.kiev.ua, potikha.l.m@gmail.com

Синтез нової гетероциклічної системи [1,3]оксазоло[4,5-с][1,5,2]оксазафосфепіну

Представлено членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком

Досліджено властивості діетилових естерів 2-арил-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот, що містять (2-гідроксіетил)аміногрупу в положенні 5 оксазольного циклу, корисну для подальших структурних перетворень. Ацилюванням діетил 2-арил-5-[(2-гідроксіетил)аміно]-1,3-оксазол-4-ілфосфонатів мезилхлоридом у тетрагідрофурані у присутності триетиламіну отримані 2-[[2-арил-4-(діетоксифосфорил)-1,3-оксазол-5-іл]аміно]етилметансульфонати. N-Метил заміщені метансульфонати у разі нагрівання з триетиламіном в ацетонітрилі, на відміну від стійких у вказаних умовах N-незаміщених похідних, перетворюються на продукти внутрішньомолекулярної циклізації 7-арил-1-етокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1λ⁵-[1,3]оксазоло[4,5-с][1,5,2]оксазафосфепін-1-они – похідні нової гетероциклічної системи. Будову нових сполук доведено даними елементного аналізу, мас-спектрометрії, ІЧ спектрів і спектрів ¹H, ¹³C, ³¹P ЯМР.

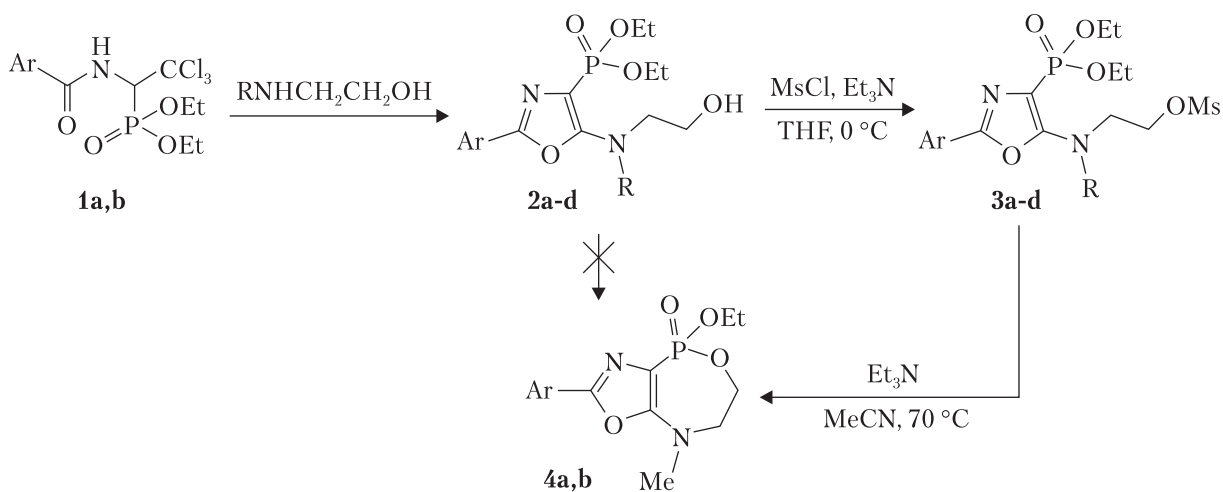
Ключові слова: 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонат, 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонова кислота, ацилювання, [1,3]оксазоло[4,5-с][1,5,2]оксазафосфепін, циклізація.

Оксазоли — це важливий клас п'ятичленних N,O-гетероциклічних сполук із численними застосуваннями, від ліків до агрохімічних продуктів, присутній в природних сполуках. Завдяки здатності легко зв'язуватися з різними ферментами та рецепторами в біологічних системах за допомогою нековалентних взаємодій похідні оксазолу виявляють різноманітну біологічну активність [1–3] — антибактеріальну, протигрибкову, противірусну, протитуберкульозну, протипухлинну, протизапальну тощо. В останні роки похідні оксазолу

Цитування: Бруснаков М.Ю., Шишацька Ю.О., Головченко О.В., Броварець В.С., Потіха Л.М. Синтез нової гетероциклічної системи [1,3]оксазоло[4,5-с][1,5,2]оксазафосфепіну. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2022. № 3. С. 58–67. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.03.058>

значно ширше використовуються у медичній хімії як проміжні продукти для синтезу нових хімічних речовин. Зокрема, похідні 5-аміно-1,3-оксазолу відносять до замаскованих пептидів [4, 5]. На їх хімічні властивості значно впливає електронна природа замісників, а саме наявність у положенні 4 електроноакцепторної діалкоксифосфорильної групи, що сприяє легкому гідролітичному розщепленню оксазольного кільця і спричиняє утворення фосфоровмісних речовин петидної природи [6–8]. З іншого боку, наявність реакційноздатної функціональної групи також обумовлює можливість подальшого використання вказаних похідних оксазолу як вихідних будівельних блоків у синтезі фосфоровмісних гетероциклічних систем. Тому мета даного дослідження полягала у вивченні реакційної здатності 4-фосфорильованих похідних 5-(гідроксіалкіламіно)-1,3-оксазолів для побудови нових гетероциклів.

Раніше був розроблений зручний препаративний метод для введення діетоксифосфорильної групи в положення 4 1,3-оксазольного циклу, який полягає у взаємодії доступних діетилових естерів 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот з аліфатичними амінами [9]. Його перевагою є можливість селективно вводити в положення 5 різноманітні фрагменти амінів, у тому числі аміноспиртів [8], а також варіювати замісники в положенні 2. Похідні 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот з гідроксіалкіламінім фрагментом в положенні 5 мають у сусідніх положеннях реакційноздатні групи і є перспективними субстратами для створення конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3-оксазолу. Для перевірки цієї гіпотези були вибрані діетилові естери 2-арил-5-[(2-гідроксіетил)аміно]-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**2a–d**). Сполуки **2a,b** отримані за описаними раніше методиками [10] із 1-ароїламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот (**1a,b**) та *N*-метилетаноламіну в м'яких умовах (MeOH, 20–25 °C) (схема). Реакція сполук **1a,b** з менш основним етаноламіном приводить до відповідних 5-[(2-гідроксіетил)аміно]похідних **2c,d** тільки за умов тривалого нагрівання (48 год).



a: R = Me, Ar = Ph; **b**: R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄; **c**: R = H, Ar = Ph; **d**: R = H, Ar = 4-MeC₆H₄

Найбільш очевидним шляхом анелювання гетероциклу до 1,3-оксазолу в сполуках **2a–d** є внутрішньомолекулярна переестерифікація. Для цього були випробувані різні умо-

ви з урахуванням чутливості оксазольного циклу до дії кислотних/основних реагентів. Однак у разі перетворення за відсутності каталізаторів — за умов тривалого нагрівання в ацетонітрилі, бажаного результату не було досягнуто і з реакційної суміші виділено вихідні сполуки у незмінному вигляді. Такий самий результат отримано за умов нагрівання розчинів 5-(гідроксіетиламіно)-1,3-оксазолів **2a–d** у MeCN у присутності йодиду натрію та в піридині протягом 8 год. У кислому середовищі, як було встановлено раніше [9] (HCl за умов нагрівання в діоксані, HI або HSCN в MeCN за кімнатної температури), сполуки **2a, b** легко утворюють продукти розщеплення оксазольного циклу, а використання концентрованої сірчаної кислоти в діоксані спричиняє осмолення.

Одним із відомих ефективних методів отримання естерів фосфонових кислот є трансалкілювання алкілгалогенідами або алкілсульфонатами [10]. З метою перевірки можливості застосування цієї схеми нами були отримані мезильні похідні (2-гідроксіетил)аміно-1,3-оксазолів (**3a–d**). Сполуки **3a–d** легко утворюються у результаті взаємодії оксазолів **2a–d** з метансульфохлоридом у присутності Et₃N у середовищі безводного тетрагідрофурану при 0 °С. Продукти мезилування отримано з високими виходами і з чистотою, що дає змогу використовувати їх у подальших перетвореннях без додаткового очищення. Сполуки **3a–d** являють собою безбарвні кристалічні речовини, погано розчинні у воді й гексані і добре розчинні в спиртах, бензені, хлороформі та ДМСО. Їх склад підтверджено даними елементного аналізу, а будову доведено спектральними методами. Зокрема, на утворення мезилатів вказує наявність у спектрах ¹H ЯМР синглету метильної групи в області 3,00–3,05 м. ч. та в ІЧ спектрах смуг ν^{as} і ν^s валентних коливань зв'язку S=O сульфоксидних груп (при 1348–1351 і 1169–1175 см⁻¹ відповідно) метилсульфонільного фрагмента за відсутності сигналів ОН-групи. З будовою продуктів **3a–d** узгоджується і слабкопольний зсув сигналу метиленової групи фрагмента CH₂OMs, який спостерігається у вигляді триплетів з КССВ 4,9–5,9 Гц в області 4,39–4,53 м. ч., відносно сигналу фрагмента CH₂ОН у вихідних сполуках **2a–d** (триплет, 3,81–3,83 м. ч.). Картина резонансу ядер карбону в спектрах ¹³C ЯМР також повністю відповідає очікуваній для продуктів мезилування.

За подальшого нагрівання розчинів сполук **3a–d** в ацетонітрилі або толуені бажаних перетворень не відбулося. Однак реакція у присутності Et₃N виявилася успішною, проте лише у випадку *N*-метилзаміщених сполук **3a, b** та використання MeCN як розчинника. Неметильовані похідні **3c, d** виявилися інертними в цих умовах.

Результатом взаємодії 2-{[2-арил-4-(діетоксифосфорил)-1,3-оксазол-5-іл](метил)аміно}етилметансульфонатів **3a, b** з Et₃N є утворення продуктів внутрішньомолекулярної циклізації — 7-арил-1-етокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1λ⁵-[1,3]оксазоло[4,5-*c*][1,5,2]-оксазафосфепін-1-онів (**4a, b**). Сполуки **4a, b** одержані з високими виходами (89–91 %) і являють собою безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні в хлороформі та полярних розчинниках. Будову одержаних похідних [1,3]оксазоло[4,5-*c*][1,5,2]оксазафосфепіну доведено даними елементного аналізу, ІЧ і ЯМР спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Внаслідок утворення конформаційно жорсткої біциклічної системи з асиметричним центром на атомі фосфору протони метиленових груп оксазафосфепінового циклу є нееквівалентними і їх сигнали в спектрах ¹H ЯМР спостерігаються у вигляді складних спінових

систем. Так, у спектрі 7-феніл-похідної **4a** широкий мультиплет в області 4,49–4,29 м. ч. віднесено до резонансу протонів C(3)H₂. Сигналу протонів групи C(4)H₂ відповідають два дублети дублетів при 3,59 і 3,48 м. ч. з гемінальною КССВ 14,8 Гц та віцинальними КССВ 7,3 і 5,5 Гц відповідно. У випадку 7-толілпохідної **4b** сигнали обох метиленових груп спостерігаються як широкі мультиплети в області 4,38–4,18 м. ч. (C(3)H₂) та 3,52–3,32 м. ч. (C(4)H₂). Слід також відзначити, що утворення циклічної системи зумовило крім змін у мультиплетності сигналів метиленових груп сильнопольний зсув всіх сигналів *N*-метиламіноетанольного фрагмента у порівнянні з вихідними сполуками **3a,b**. При цьому найбільш помітного зсуву (на $\Delta\delta \sim 0,5$ м. ч.) зазнали сигнали протонів групи, сусідньої з *N*-Me. Трипротонний синглет останньої також присутній в більш сильному полі (на $\Delta\delta \sim 0,3$ м. ч.) при 3,14–3,04 м. ч.

У спектрах ¹³C ЯМР сполук **4a,b** зберігається характерна для 4-фосфорильованих 1,3-оксазолів картина резонансу ядер карбону оксазольного циклу, положення яких зазнало незначних змін у межах 0,1–4,0 м. ч. порівняно з вихідними – похідними діетилових естерів 1,3-оксазол-4-ілфосфононих кислот **3a,b**. Істотніші зміни, які узгоджуються з утворенням системи [1,3]оксазоло[4,5-с][1,5,2]оксазафосфепіну, спостерігаються для сигналів *N*-метиламіноетанольного фрагмента: резонансу ядер карбону C-3 відповідають дублети з ²J_{PC} 5,5 Гц при 63,1 (**4a**) і 63,5 м. ч. (**4b**), а сигнал метиленової групи C(4)H₂, сусідньої з *N*-Me (38,8 м. ч., **4a**; 39,2 м. ч., **4b**), зазнав найбільшого сильнопольного зсуву на $\Delta\delta \sim 13,0$ м. ч.

В ІЧ спектрах сполук **4a,b** відсутні смуги коливань сульфоксидних груп і зберігається послідовність сильних сигналів, що відповідають діалкілфосфонатам. Перехід до біциклічної системи супроводжується незначним високочастотним зсувом смуги коливань зв'язку P=O ($\Delta\nu \sim 8$ см⁻¹). Сполуки **4a,b** є похідними нової гетероциклічної системи. За результатами аналізу наукових джерел, серед можливих ізомерів оксазафосфепану на сьогодні відомі похідні лише декількох – 1,4,2- [11], 1,3,2- [12], 1,2,5-оксазафосфепану [13], і в тому числі 1,5,2-оксазафосфепану [14]. Для останнього описано синтез складної поліциклічної молекули, де 1,5,2-оксазафосфепіновий цикл є складовою телурпорфіринової гетеросистеми, що сформована шляхом окиснення 1,5,2-діазафосфоценового фрагмента. Слід також відзначити, що немає даних щодо біциклічних систем на основі 4-фосфорильованих 1,3-оксазолів, які гетероконденсовані по грані с.

Таким чином, досліджено можливість використання 4-фосфорильованих похідних 5-(гідроксіетиламіно)-1,3-оксазолів для побудови нових гетероциклів. Встановлено, що ці сполуки є інертними в умовах реакції переестерифікації, однак легко утворюють продукти *O*-ацилювання мезилхлоридом у м'яких умовах. *N*-Метил заміщені метансульфонати на основі 4-фосфорильованих 5-(гідроксіетиламіно)-1,3-оксазолів за умов нагрівання з триетиламіном в ацетонітрилі перетворюються на продукти внутрішньомолекулярної циклізації, які є похідними нової гетероциклічної системи [1,3]оксазоло[4,5-с][1,5,2]оксазафосфепіну.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Merck 60 F₂₅₄, використовуючи як елюент систему розчинників CHCl₃ : CH₃CN, 7 : 3. Спектри ЯМР виміряні на спектрометрі Bruker Avance DRX-500

та Varian Mercury (робоча частота 500 та 400 МГц для реєстрації ^1H ЯМР і 125 МГц — для ^{13}C ЯМР, внутрішній стандарт — ТМС). Спектри ^{31}P ЯМР виміряні на спектрометрі Varian Mercury (робоча частота 202 МГц, зовнішній стандарт — 85 % H_3PO_4). Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації — хімічна іонізація за умов атмосферного тиску (APCI). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температуру топлення визначено на установці Fisher-Johns.

Діетил 1-(ароїламіно)-2,2,2-трихлоретилфосфонати (**1a,b**) синтезовано за методикою [9], діетил 5-[(2-гідроксіетил)метиламіно]-2-феніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонат (**2a**) — за методикою [15], діетил 5-[(2-гідроксіетил)метиламіно]-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонат (**2b**) — за методикою [8].

Загальна методика синтезу діетилових естерів 2-арил-5-[(2-гідроксіетил)аміно]-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (2c,d). До розчину 0,01 моль діетил 1-(ароїламіно)-2,2,2-трихлоретилфосфонату **1a,b** у 50 мл метанолу додали 0,045 моль моноетаноламіну, суміш кип'ятили 48 год. Розчинник видалили у вакуумі і отримали оливоподібний залишок. До залишку додали 30 мл води, продукт екстрагували метил-трет-бутиловим етером (3 рази по 30 мл). Об'єднану органічну фазу висушили над Na_2SO_4 і розчинник видалили у вакуумі. Речовини **2c,d** очищали за допомогою колонкової хроматографії у системі $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{CN}$ (7:3).

Діетил 5-[(2-гідроксіетил)аміно]-2-феніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонат (**2c**). Вихід 61 %. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Безбарвні кристали. $T_{\text{пл}}$ 93–95 °C (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3384 (ОН), 3315 (NH), 2933, 1637 (C=N), 1517, 1223 (P=O), 1018 (P-O-C), 967, 791, 552, 518. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 7,88 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$, H-2', H-6'), 7,43–7,33 (3H, м, H-3'-H-5'), 6,22 (1H, уш. с, NH), 4,21–4,02 (4H, м, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,81 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 5,3$, CH_2OH), 3,60–3,50 (2H, м, NHCH_2), 2,88 (1H, уш. с, ОН), 1,33 (6H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 163,7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 39,3$, C-5), 152,3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 22,5$, C-2), 129,5, 128,6 (2C), 127,0 (2C), 125,5, 97,2 (д, $J_{\text{PC}} = 257,5$, C-4), 62,5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5,5$, OCH_2CH_3), 61,3 (CH_2OH), 46,0 (NHCH_2), 16,2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6,5$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{31}P (202 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 13,6. LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 341,3 $[\text{M}+1]^+$ (100).

Діетил 5-[(2-гідроксіетил)аміно]-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонат (**2d**). Вихід 60 %. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Безбарвні кристали. $T_{\text{пл}}$ 90–92 °C (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν , cm^{-1} : 3370 (ОН), 3304 (NH), 2987, 1630 (C=N), 1503, 1206 (P=O), 1025 (P-O-C), 974, 965, 825, 781, 560. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 7,78 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, H-2', H-6'), 7,20 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, H-3', H-5'), 6,21 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 6,1$, NH), 4,25–4,02 (4H, м, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,81 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$, CH_2OH), 3,63–3,52 (2H, м, NHCH_2), 3,47 (1H, уш. с, ОН), 2,47 (3H, с, 4'- CH_3), 1,33 (6H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 163,5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 39,6$, C-5), 152,6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 22,4$, C-2), 139,7, 129,3 (2C), 125,5 (2C), 124,3, 97,1 (д, $J_{\text{PC}} = 256,1$, C-4), 62,4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5,2$, OCH_2CH_3), 61,3 (CH_2OH), 46,0 (NHCH_2), 21,4 (4'- CH_3), 16,2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6,7$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{31}P (202 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 14,2. LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 355,3 $[\text{M}+1]^+$ (100).

Загальна методика синтезу 2-{{2-арил-4-(діетоксифосфорил)-1,3-оксазол-5-іл}аміно}етилметансульфонатів (3a–d). До розчину 0,01 моль 5-[(2-гідроксіетил)аміно]-1,3-оксазолу **2a–d** у 50 мл безводного тетрагідрофурану додали 0,015 моль триетиламіну і по краплях, перемішуючи, розчин 0,013 моль метилсульфонілхлориду у 15 мл тетрагідрофурану при 0 °С. Осад триетиламонію хлориду відфільтровували, розчинник видалили у вакуумі. До залишку додали 30 мл води, продукт екстрагували метил-трет-бутиловим етером (3 рази по 30 мл). Об'єднану органічну фазу висушили над Na₂SO₄, розчинник видалили у вакуумі і отримали сполуки **3a–d**, які не потребували додаткового очищення.

2-{{4-(Діетоксифосфорил)-2-феніл-1,3-оксазол-5-іл}(метил)аміно}етилметансульфонат (3a). Вихід: 77 %. C₁₇H₂₅N₂O₇PS. Безбарвні кристали. *T*_{пл} 69–71 °С (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν, см⁻¹: 2976, 1614 (C=N), 1434, 1349 (^{as}S=O), 1225 (P=O), 1172 (^sS=O), 1042, 1018 (P-O-C), 967, 919, 809, 687, 582. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 7,90 (2H, д, ³*J*_{HH} = 7,6, H-2', H-6'), 7,48–7,31 (3H, м, H-3'-H-5'), 4,53 (2H, т, ³*J*_{HH} = 5,2, CH₂OSO₂), 4,26–4,11 (4H, м, (OCH₂CH₃)₂), 4,01 (2H, т, ³*J*_{HH} = 5,2, NCH₂), 3,31 (3H, с, NCH₃), 3,02 (3H, с, SO₂CH₃), 1,37 (6H, т, ³*J*_{HH} = 6,9, (OCH₂CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 160,8 (д, ²*J*_{PC} = 37,3, C-5), 151,6 (д, ³*J*_{PC} = 21,9, C-2), 129,6, 128,6 (2C), 126,8, 125,5 (2C), 100,8 (д, *J*_{PC} = 255,5, C-4), 67,9 (CH₂OSO₂), 62,6 (д, ²*J*_{PC} = 5,8, OCH₂CH₃), 52,1 (NCH₂), 39,4 (NCH₃), 37,4 (SO₂CH₃), 16,3 (д, ³*J*_{PC} = 6,9, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ³¹P (202 МГц, CDCl₃, δ, м. ч.): 12,6. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 433,2 [M+1]⁺ (100).

2-{{4-(Діетоксифосфорил)-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл}(метил)аміно}етилметансульфонат (3b). Вихід: 85 %. C₁₈H₂₇N₂O₇PS. Безбарвні кристали. *T*_{пл} 74–76 °С (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν, см⁻¹: 2971, 1609 (C=N), 1585, 1351 (^{as}S=O), 1243 (P=O), 1165 (^sS=O), 1025 (P-O-C), 967, 932, 805, 580, 526. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 7,75 (2H, д, ³*J*_{HH} = 7,9, H-2', H-6'), 7,18 (2H, д, ³*J*_{HH} = 7,9, H-3', H-5'), 4,49 (2H, т, ³*J*_{HH} = 5,9, CH₂OSO₂), 4,21–4,18 (4H, м, (OCH₂CH₃)₂), 3,99 (2H, т, ³*J*_{HH} = 5,1, NCH₂), 3,28 (3H, с, NCH₃), 3,00 (3H, с, SO₂CH₃), 2,36 (3H, с, 4'-CH₃), 1,35 (6H, т, ³*J*_{HH} = 7,0, (OCH₂CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 160,7 (д, ²*J*_{PC} = 37,9, C-5), 152,1 (д, ³*J*_{PC} = 21,9, C-2), 139,9, 129,4 (2C), 125,6 (2C), 124,1, 98,6 (д, *J*_{PC} = 254,8, C-4), 68,0 (CH₂OSO₂), 62,6 (д, ²*J*_{PC} = 6,0, OCH₂CH₃), 52,2 (NCH₂), 39,5 (NCH₃), 37,5 (SO₂CH₃), 21,5 (4'-CH₃), 16,3 (д, ³*J*_{PC} = 6,5, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ³¹P (202 МГц, CDCl₃, δ, м. ч.): 13,4. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 447,0 [M+1]⁺ (100).

2-{{4-(Діетоксифосфорил)-2-феніл-1,3-оксазол-5-іл}аміно}етилметансульфонат (3c). Вихід: 73 %. C₁₆H₂₃N₂O₇PS. Безбарвні кристали. *T*_{пл} 108–110 °С (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν, см⁻¹: 3328 (NH), 2929, 1607, 1518 (C=N), 1342 (^{as}S=O), 1211 (P=O), 1163 (^sS=O), 1025 (P-O-C), 989, 773, 562, 521. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 7,94–7,85 (2H, м, H-2', H-6'), 7,45–7,31 (3H, м, H-3'-H-5'), 6,48 (1H, уш. с, NH), 4,39 (2H, т, ³*J*_{HH} = 4,9, CH₂OSO₂), 4,20–4,05 (4H, м, (OCH₂CH₃)₂), 3,78 (2H, м, NHCH₂), 3,05 (3H, с, SO₂CH₃), 1,34 (6H, т, ³*J*_{HH} = 6,9, (OCH₂CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 162,8 (д, ²*J*_{PC} = 39,6, C-5), 152,6 (д, ³*J*_{PC} = 21,9, C-2), 129,7, 128,7 (2C), 126,8, 125,6 (2C), 98,06 (д, *J*_{PC} = 256,1, C-4), 67,7 (CH₂OSO₂), 62,5 (д, ²*J*_{PC} = 5,7, OCH₂CH₃), 42,7 (NHCH₂), 37,7 (SO₂CH₃), 16,2 (д, ³*J*_{PC} =

= 6,7, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ³¹P (202 МГц, CDCl₃, δ, м. ч.): 12,9. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 419,4 [M+1]⁺ (100).

2-{{4-(Діетоксифосфорил)-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-5-іл}аміно}етилметансульфонат (**3d**). Вихід: 80 %. C₁₇H₂₅N₂O₇PS. Безбарвні кристали. *T*_{пл} 103–105 °С (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν, см⁻¹: 3343 (NH), 2976, 2930, 1619 (C=N), 1348 (asS=O), 1227 (P=O), 1175 (sS=O), 1029 (P-O-C), 975, 818, 774, 582, 528. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 7,79 (2H, д, ³*J*_{HH} = 8,1, H-2', H-6'), 7,21 (2H, д, ³*J*_{HH} = 8,1, H-3', H-5'), 6,34 (1H, т, ³*J*_{HH} = 6,1, NH), 4,39 (2H, т, ³*J*_{HH} = 5,5, CH₂OSO₂), 4,22–4,02 (4H, м, (ОСН₂СН₃)₂), 3,82–3,68 (2H, м, NHСН₂), 3,05 (3H, с, SO₂СН₃), 2,38 (3H, с, 4'-СН₃), 1,34 (6H, т, ³*J*_{HH} = 7,2, (ОСН₂СН₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 160,2 (д, ²*J*_{PC} = 39,4, C-5), 152,5 (д, ³*J*_{PC} = 21,9, C-2), 139,6, 129,0 (2C), 125,2 (2C), 123,1, 97,2 (д, *J*_{PC} = 254,8, C-4), 67,2 (СН₂OSO₂), 62,0 (д, ²*J*_{PC} = 5,5, ОСН₂СН₃), 42,2 (NCH₂), 37,3 (SO₂СН₃), 21,0 (4'-СН₃), 15,1 (д, ³*J*_{PC} = 6,5, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ³¹P (202 МГц, CDCl₃, δ, м. ч.): 13,6. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 433,4 [M+1]⁺ (100).

Загальна методика синтезу 7-арил-1-етокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1λ⁵-[1,3]оксазол[4,5-с][1,5,2]оксазафосфенін-1-онів (4a,b). До розчину 0,01 моль сполуки **3a,b** у 50 мл ацетонітрилу додавали 0,05 моль триетиламіну і кип'ятили 8 год. Розчинник видалили у вакуумі, до залишку додали 30 мл води. Осад відфільтрували, промили водою і отримали сполуки **4a,b**, які не потребували додаткового очищення.

1-Етоксид-5-метил-7-феніл-1,3,4,5-тетрагідро-1λ⁵-[1,3]оксазол[4,5-с][1,5,2]оксазафосфенін-1-он (**4a**). Вихід: 91 %. C₁₄H₁₇N₂O₄P. Безбарвні кристали. *T*_{пл} 120–122 °С (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν, см⁻¹: 2979, 2903, 1612 (C=N), 1589, 1367, 1251 (P=O), 1028 (P-O-C), 967, 815, 584. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 7,86 (2H, д, ³*J*_{HH} = 8,5, H-2', H-6'), 7,41–7,25 (3H, м, H-3'-H-5'), 4,49–4,29 (2H, м, C(3)H₂), 4,27–4,11 (2H, м, ОСН₂СН₃), 3,59 (1H, дд, ²*J*_{HH} = 14,8, ³*J*_{HH} = 7,3, H_A-4), 3,48 (1H, дд, ²*J*_{HH} = 14,8, ³*J*_{HH} = 5,5, H_B-4), 3,14 (3H, с, NCH₃), 1,34 (3H, т, ³*J*_{HH} = 6,8, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 158,2 (д, ²*J*_{PC} = 39,6, C-5a), 152,9 (д, ³*J*_{PC} = 22,2, C-7), 129,2, 128,2 (2C), 126,3, 125,2 (2C), 100,9 (д, *J*_{PC} = 251,6, C-8a), 63,1 (д, ²*J*_{PC} = 5,5, C-3), 62,5 (д, ²*J*_{PC} = 6,0, ОСН₂СН₃), 53,9 (NCH₃), 38,8 (C-4), 15,9 (д, ³*J*_{PC} = 5,5, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ³¹P (202 МГц, CDCl₃, δ, м. ч.): 14,2. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 309,3 [M+1]⁺ (100).

1-Етоксид-5-метил-7-(4-метилфеніл)-1,3,4,5-тетрагідро-1λ⁵-[1,3]оксазол[4,5-с][1,5,2]оксазафосфенін-1-он (**4b**). Вихід: 89 %. C₁₅H₁₉N₂O₄P. Безбарвні кристали. *T*_{пл} 123–125 °С (з Petroleum ether 80–110). Спектр ІЧ, ν, см⁻¹: 2975, 2901, 1607 (C=N), 1580, 1363, 1250 (P=O), 1020 (P-O-C), 965, 809, 582. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 7,64 (2H, д, ³*J*_{HH} = 8,1, H-2', H-6'), 7,06 (2H, д, ³*J*_{HH} = 8,1, H-3', H-5'), 4,38–4,18 (2H, м, C(3)H₂), 4,13–4,04 (2H, м, ОСН₂СН₃), 3,52–3,35 (2H, м, C(4)H₂), 3,04 (3H, с, NCH₃), 2,23 (3H, с, 4'-СН₃), 1,21 т (3H, т, ³*J*_{HH} = 6,9, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м. ч., *J*/Гц): 158,5 (д, ²*J*_{PC} = 39,9, C-5a), 153,4 (д, ³*J*_{PC} = 22,4, C-7), 139,9, 129,3 (2C), 125,5 (2C), 123,9, 103,0 (д, *J*_{PC} = 254,3, C-8a), 63,5 (д, ²*J*_{PC} = 5,5, C-3), 62,7 (д, ²*J*_{PC} = 6,0, ОСН₂СН₃), 54,2 (NCH₃), 39,2 (C-4), 21,4 (4'-СН₃), 16,3 (д, ³*J*_{PC} = 5,5, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ³¹P (202 МГц, CDCl₃, δ, м. ч.): 13,3. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 323,0 [M+1]⁺ (100).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- Guerrero-Pepinosa N.Y., Cardona-Trujillo M.C., Garzón-Castaño S.C., Veloza L.A., Sepúlveda-Arias J.C. Antiproliferative activity of thiazole and oxazole derivatives: A systematic review of *in vitro* and *in vivo* studies. *Biomed. Pharmacother.* 2021. **138**. 111495. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111495>
- Bendif B., Ibrahim-Ouali M., Dumur F. Recent syntheses of steroidal oxazoles, oxazolines and oxazolidines. *ARKIVOC*. 2021. Part i. P. 471–490. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.512>
- Mhlongo J.T., Brasil E., de la Torre B.G., Albericio F. Naturally occurring oxazole-containing peptides. *Mar. Drugs*. 2020. **18**, № 4. 203. <https://doi.org/10.3390/md18040203>
- The chemistry of heterocyclic compounds. Oxazoles. Vol. 45: Turchi I.J. (Ed.). New York: Wiley, 1986. 1064 p.
- Oxazoles: synthesis, reactions and spectroscopy. Part A. The chemistry of heterocyclic compounds. Vol. 20: Palmer D.C. (Ed.). New Jersey: Hoboken, 2003. 640 p.
- Абдурахманова Е.Р., Кондратюк К.М., Головченко О.В., Броварець В.С. Синтези та перетворення 4-фосфорильованих похідних 1,3-азолів. *Журн. орг. фарм. хім.* 2018. **16**, вип. 2. С. 3–30. <https://doi.org/10.24959/ophcj.18.939>
- Lukashuk O.I., Abdurakhmanova E.R., Kondratyuk K.M., Golovchenko O.V., Khokhlov K.V., Brovarets V.S., Kukhar V.P. Introduction of chiral 2-(aminoalkyl) substituents into 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in phosphonodipeptide synthesis. *RSC Adv.* 2015. **5**, № 15. P. 11198–11206. <https://doi.org/10.1039/C4RA13819H>
- Golovchenko O.V., Abdurakhmanova E.R., Brusnakov M.Y., Vladimirov S.O., Shyshatska Y.O., Khilya O.V., Volovenko Yu.M., Brovarets V.S. Synthesis of novel phosphorylated peptidomimetics which contain ω -haloalkyl and ω -thiocyanoethyl residues. *Curr. Chem. Lett.* 2020. **9**, № 3. P. 131–142. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2019.12.002>
- Драч Б.С., Свиридов Э.П., Шатурский Э.П. Взаимодействие диэтиловых эфиров 1-ациламидо-2,2-дихлорвинилфосфоновых кислот с первичными и вторичными аминами. *Журн. общ. химии.* 1974. **44**, № 8. С. 1712–1715.
- Bell H.M. Transalkylation of phosphonates. Equilibrium studies. *J. Org. Chem.* 1969. **34**, № 3. P. 681–685. <https://doi.org/10.1021/jo01255a043>
- Salgado-Escobar O., Chavelas-Hernández L., Domínguez-Mendoza B.E., Linzaga-Elizalde I., Ordoñez M. Synthesis of chiral 1,4,2-oxazaphosphepines. *Molecules*. 2015. **20**, № 8. P. 13794–13813. <https://doi.org/10.3390/molecules200813794>
- Wu J., Bishop L., Guo J., Guo Zh. An investigation of the reactions between azido alcohols and phosphoramidites. *Synlett*. 2019. **30**, № 3. P. 348–352. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611461>
- Grigg R., Dorrity M.J., Heaney F., Malone J.F., Rajviroongit Sh., Sridharan V., Surendrakumar S. X=Y-ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 34. Generation of nitrones from oximes. Tandem Michael addition-1,3-dipolar cycloaddition reactions. Class 2 processes utilising bifunctional Michael acceptordipolarophile components. *Tetrahedron*. 1991. **47**, № 38. P. 8297–8322. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91022-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91022-1)
- Pacholska-Dudziak E., Ulatowski F., Ciunik Z., Latos-Grażyński L. N-Fusion approach in construction of contracted carbaporphyrinoids: formation of N-fused telluraporphyrin. *Chem. Eur. J.* 2009. **15**, № 41. P. 10924–10929. <https://doi.org/10.1002/chem.200900841>
- Абдурахманова Э.Р., Лукашук Е.И., Головченко А.В., Броварець В.С. Синтез и свойства 4-фосфорильованих 5-гидроксиламино-1,3-оксазола. *Журн. общ. химии.* 2016. **86**, № 7. С. 1106–1118.

Надійшло до редакції 18.02.2022

REFERENCES

- Guerrero-Pepinosa, N. Y., Cardona-Trujillo, M. C., Garzón-Castaño, S. C., Veloza, L. A. & Sepúlveda-Arias, J. C. (2021). Antiproliferative activity of thiazole and oxazole derivatives: A systematic review of *in vitro* and *in vivo* studies. *Biomed. Pharmacother.*, 138, 111495. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111495>

- Bendif, B., Ibrahim-Ouali, M. & Dumur, F. (2021). Recent syntheses of steroidal oxazoles, oxazolines and oxazolidines. *ARKIVOC*, Part i, pp. 471-490. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.512>
- Mhlongo, J. T., Brasil, E., de la Torre, B. G. & Albericio, F. (2020). Naturally occurring oxazole-containing peptides. *Mar. Drugs*, 18, No. 4, 203. <https://doi.org/10.3390/md18040203>
- Turchi, I. J. (Ed.). (1986). *The chemistry of heterocyclic compounds. Oxazoles*, vol. 45. New York: Wiley.
- Palmer, D. C. (Ed.). (2003) *Oxazoles: synthesis, reactions and spectroscopy. Part A. The chemistry of heterocyclic compounds*, vol. 20. New Jersey: Wiley.
- Abdurakhmanova, E. R., Kondratyuk, K. M., Holovchenko, O. V. & Brovarets, V. S. (2018). The synthesis and transformation of 4-phosphorylated derivatives of 1,3-azoles. *J. Org. Pharm. Chem.*, 16, Iss. 2, pp. 3-30 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24959/ophcj.18.939>
- Lukashuk, O. I., Abdurakhmanova, E. R., Kondratyuk, K. M., Golovchenko, O. V., Khokhlov, K. V., Brovarets, V. S. & Kukhar, V. P. (2015). Introduction of chiral 2-(aminoalkyl) substituents into 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in phosphonodipeptide synthesis. *RSC Adv.*, 5, No. 15, pp. 11198-11206. <https://doi.org/10.1039/C4RA13819H>
- Golovchenko, O. V., Abdurakhmanova, E. R., Brusnakov, M. Y., Vladimirov, S. O., Shyshatska, Y. O., Khilya, O. V., Volovenko, Yu. M. & Brovarets, V. S. (2020). Synthesis of novel phosphorylated peptidomimetics which contain ω -haloalkyl and ω -thiocynoethyl residues. *Curr. Chem. Lett.*, 9, No. 3, pp. 131-142. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2019.12.002>
- Drach, B. S., Sviridov, E. P. & Shaturkii, E. P. (1974). Reaction of diethyl esters of 1-acylamido-2,2-dichlorovinylphosphonic acids with primary and secondary amines. *Zhurn. Obshch. Khimii*, 44, No. 8, pp. 1712-1715 (in Russian).
- Bell, H. M. (1969). Transalkylation of phosphonates. Equilibrium studies. *J. Org. Chem.*, 34, No. 3, pp. 681-685. <https://doi.org/10.1021/jo01255a043>
- Salgado-Escobar, O., Chavelas-Hernández, L., Domínguez-Mendoza, B. E., Linzaga-Elizalde, I. & Ordoñez, M. (2015). Synthesis of chiral 1,4,2-oxazaphosphepines. *Molecules*, 20, No. 8, pp. 13794-13813. <https://doi.org/10.3390/molecules200813794>
- Wu, J., Bishop, L., Guo, J. & Guo, Zh. (2019). An investigation of the reactions between azido alcohols and phosphoramidites. *Synlett*, 30, No. 3, pp. 348-352. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611461>
- Grigg, R., Dorrity, M. J., Heaney, F., Malone, J. E., Rajviroongit, Sh., Sridharan, V. & Surendrakumar, S. (1991). X=Y-ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 34. Generation of nitrones from oximes. Tandem Michael addition-1,3-dipolar cycloaddition reactions. Class 2 processes utilising bifunctional Michael acceptordipolarophile components. *Tetrahedron*, 47, No. 38, pp. 8297-8322. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91022-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91022-1)
- Pacholska-Dudziak, E., Ulatowski, F., Ciunik, Z. & Latos-Grażyński, L. (2009). *N*-Fusion approach in construction of contracted carbaporphyrinoids: formation of *N*-fused telluraporphyrin. *Chem. Eur. J.*, 15, No. 41, pp. 10924-10929. <https://doi.org/10.1002/chem.200900841>
- Abdurakhmanova, E. R., Lukashuk, E. I., Golovchenko, A. V. & Brovarets, V. S. (2016). Synthesis and properties of 4-phosphorylated derivatives of 5-hydroxyalkylamino-1,3-oxazoles. *Russ. J. Gen. Chem.*, 86, No. 7, pp. 1584-1596. <https://doi.org/10.1134/S1070363216070094>

Received 18.02.2022

M.Y. Brusnakov¹, Scopus ID 57214441083

Y.O. Shyshatska², <https://orcid.org/0000-0002-0601-410X>

O.V. Golovchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-7756-6019>

V.S. Brovarets¹, <https://orcid.org/0000-0001-6668-3412>

L.M. Potikha^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7632-9246>

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: brusnakov@gmail.com, shyshatska.yulia15@gmail.com,

o.v.golovchenko@gmail.com, brovarets@bpci.kiev.ua, potikha.l.m@gmail.com

SYNTHESIS OF A NEW HETEROCYCLIC SYSTEM

[1,3]OXAZOLO[4,5-c][1,5,2]OXAZAPHOSPHEPIN

This paper is devoted to the study of the properties of diethyl esters of 2-aryl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acids, which contain a (2-hydroxyethyl)(R)amino group in the adjacent 5th position of the oxazole ring, useful for further structural transformations. Acylation of diethyl 5-[(2-hydroxyethyl)(R)amino]-2-aryl-1,3-oxazol-4-ylphosphonates with mesyl chloride in tetrahydrofuran in the presence of triethylamine gave 2-[[2-aryl-4-(diethoxyphosphoryl)-1,3-oxazol-5-yl](R)amino]ethyl methanesulfonates. *N*-methyl substituted methanesulfonates are converted into intramolecular cyclization products upon heating with triethylamine in acetonitrile – 7-aryl-1-ethoxy-5-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-1λ⁵-[1,3]oxazolo[4,5-c][1,5,2]oxazaphosphepin-1-ones, which are derivatives of the new heterocyclic system. Derivatives of [1,3]oxazolo[4,5-c][1,5,2]oxazaphosphepine are representatives of the new heterocyclic system. The structure of the new compounds was proved by data of elemental analysis, mass spectrometry and data of IR spectra and ¹H, ¹³C, ³¹P NMR spectra.

Keywords: 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonate, 1-acylamino-2,2,2-trichloroethylphosphonic acid, acylation, [1,3]oxazolo[4,5-c][1,5,2]oxazaphosphepin, cyclization.