

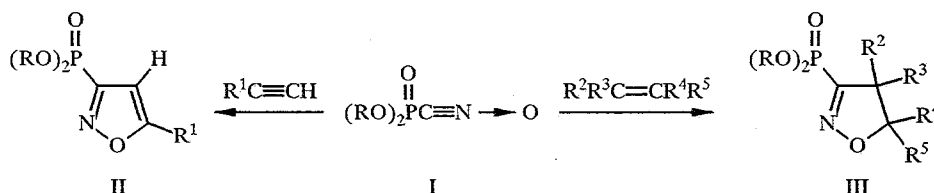
В. А. Павлов, А. И. Курдюков, Б. И. Горин, Ф. Р. Сагитова,  
Н. В. Аристова, Л. И. Дейко, В. В. Москва

### ФОСФОРИЛНИТРИЛОКСИДЫ

#### 5\*. 3-(ДИАЛКОКСИФОСФОРИЛ)ЗАМЕЩЕННЫЕ ИЗОКСАЗОЛЫ И ИЗОКСАЗОЛИНЫ В РЕАКЦИЯХ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

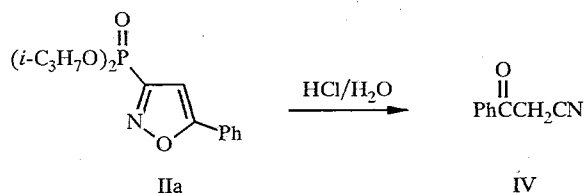
3-Фосфорилированные изоксазолы и изоксазолины в зависимости от строения заместителей в ядре, характера нуклеофила и условий проведения реакции реагируют с нуклеофилами либо с разрывом связи Р—С и последующим раскрытием цикла, либо с сохранением гетероциклического ядра, что позволяет проводить избирательную химическую модификацию исходных соединений.

Гетероциклические соединения, обладающие латентной функциональностью, широко используются в органическом синтезе. Особый интерес в этом плане представляют изоксазолы и их дигидропроизводные — изоксазолины [2, 3]. Ранее нами был разработан удобный препаративный метод синтеза 3-(диалкоксифосфорил)замещенных изоксазолов II и изоксазолинов III реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения фосфорилнитрилоксидов I к соединениям с кратными углерод-углеродными связями [4—6].

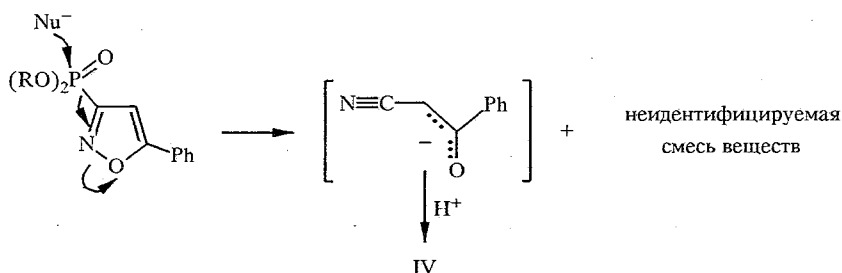


В данной работе излагаются результаты исследования перспектив использования некоторых 3-фосфорилизоксазолов II и -изоксазолинов III в качестве универсальных полифункциональных синтонов для получения разнообразных органических структур. Известно, что легкость раскрытия изоксазолов, например, под действием оснований, а также характер продуктов реакции зависят от наличия и расположения заместителей в ядре [2, 7]. В наибольшей степени действию оснований подвержены изоксазолы, не содержащие заместителя в положении 3. Известно также, что диалкоксифосфорилпиридины в условиях кислого гидролиза легко превращаются в соответствующие пиридилфосфоновые кислоты [8]. Учитывая сказанное выше, мы провели кислый гидролиз 5-фенил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазола (IIa,  $R = i-C_3H_7$ ,  $R^1 = Ph$ ) кипячением в 2 н. водном растворе хлористого водорода (аналогично описанному в работе [8]). При этом вместо ожидаемой изоксазол-3-фосфоновой кислоты с выходом 86% выделены бензоилацетонитрил (IV) и неидентифицируемая смесь фосфорсодержащих веществ.

\* Сообщение 4 см. [1].



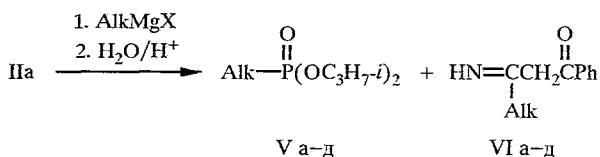
Варьирование условий гидролиза (рН, растворитель, температура, продолжительность), также как и гидролиз в щелочной среде (кипячение в водно-этанольном растворе бикарбоната натрия), приводит к аналогичным результатам, т. е. разрыву связи Р—С и раскрытию изоксазольного цикла. Это обстоятельство позволяет предположить, что исследуемая реакция протекает по типу «необратимого депротонирования» у атома С(3), как это имеет место в случае малоустойчивых к действию нуклеофилов незамещенных в положении 3 изоксазолов [2, 3]. Однако в данном случае происходит отщепление диизопропоксифосфорильного заместителя с последующим раскрытием цикла по связи N—О с образованием цианоенольного аниона в переходном состоянии.



Отмеченная лабильность связи Р—С в молекулах 3-фосфорил-изоксазолов позволила предположить, что последние могут быть использованы, помимо синтеза функциональных соединений с открытой цепью, также в качестве фосфорилирующих агентов в реакциях с нуклеофилами. Однако наши попытки провести реакции изоксазола IIa с различными соединениями, содержащими О-, N-, S-нуклеофильные центры (алкоголяты, первичные и вторичные амины, замещенные гидразины, 4-замещенный и незамещенный тиосемикарбазид, а также тиомочевина) неизменно завершались получением продукта раскрытия цикла IV и неидентифицируемой смеси веществ. Следует отметить, что в этом случае, а также при проведении гидролиза в щелочной среде выход бензоилацетонитрила (IV) существенно ниже и реакционная смесь содержит значительное количество исходного гетероцикла IIa. Известно, что в большинстве случаев расщепление 3,5-дизамещенных изоксазолов происходит лишь при действии сильных оснований [2]. Введение в положение 3 гетероцикла диалкоксифосфорильного заместителя снижает его устойчивость, приводя при определенных условиях, как показано выше, к раскрытию кольца даже под влиянием слабых оснований, как это имеет место у 3Н-5-замещенных изоксазолов.

Расщепление изоксазолов с помощью реагентов Гриньяра имеет ограниченное применение [9]. Этим способом, например, проведено расщепление 3,5-дизамещенных изоксазолов по связи N—О с сохранением связей С—С [10]. Учитывая лабильность связи Р—С в молекулах фосфорилизоксазолов II, их взаимодействие с реагентами Гриньяра, являющимися С-нуклеофилами, должно было привести к образованию новых более прочных фосфор-углеродных связей. Нами проведено

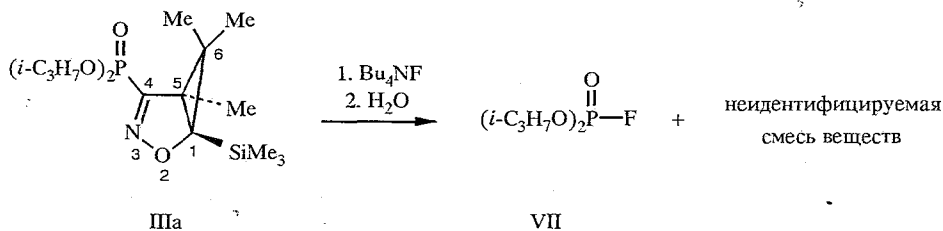
исследование взаимодействия соединения IIa с алкилмагниийгалогенидами, приводящее к получению диизопропиловых эфиров алкилфосфоновых кислот V и кетоиминов VI.



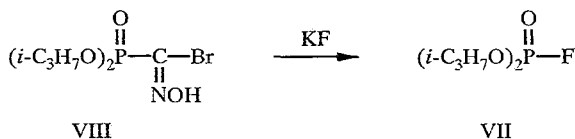
V, VI a Alk = CH<sub>3</sub>, б Alk = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, в Alk = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, г Alk = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, д Alk = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, X = Br, I

Реакция соединения IIa с двухкратным избытком метилмагниийодида протекает в мягких условиях, приводя к образованию диизопропилового эфира метилфосфоновой кислоты (Va) и 1-фенил-1-оксо-3-иминобутана (VIa) с выходом 78%. Однако, как оказалось, уже этилмагниийбромид реагирует с соединением IIa лишь на 13% при пятикратном увеличении продолжительности реакции. При переходе к пропилмагниийбромиду процесс еще более замедляется и после 3 сут удалось выделить лишь около 1% кетоимина VIв. С изопропил- и бутилмагниийбромидом реакция не идет. Варьирование условий проведения реакции не привело к получению продукта замещения и из реакционной смеси удавалось выделить лишь исходное соединение IIa. Полученные результаты свидетельствуют о том, что определяющим фактором в реакции 5-фенил-3-(диизопропокси-фосфорил)изоксазола (IIa) с алкилмагниийгалогенидами являются стерические препятствия, создаваемые объемной диизопропокси-фосфорильной группой для атаки нуклеофильными агентами.

Возможность синтеза функциональных соединений с открытой цепью путем расщепления изоксазолинов основаниями изучена мало, а в отношении 3-замещенных производных до 1976 г. [11] не была описана вообще. При действии оснований на изоксазолины, не замещенные по положению 3, происходит раскрытие цикла по связи N—O. 3-Замещенные изоксазолины расщепляются по связи C—O с образованием еноксимов [2, 3]. В то же время изоксазолиновый цикл часто устойчив к действию многих обычно используемых в синтезе реагентов. Это позволяет проводить модификацию заместителей изоксазолинового кольца, базирующуюся на его способности вступать в реакции замещения (см., например [12]). Учитывая сказанное, мы попытались заменить триметилсилильную группу на водород в 5,6,6-триметил-1-триметилсил-4-(диизопропокси-фосфорил)-2-окса-3-азабикало [3.1.0]гекс-3-ене (IIIa, R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>5</sup> = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = SiMe<sub>3</sub>) последовательным действием на него тетрабутиламмоний-фторидом и водой в тетрагидрофуране. Однако при этом бицикл IIIa подвергался деструкции с образованием нескольких веществ (ТСХ), выделить которые в индивидуальном состоянии не удалось. В то же время, в спектре ЯМР <sup>31</sup>P реакционной смеси четко зафиксирован дублетный сигнал с химическим сдвигом δ<sub>р</sub> -11,30 м. д. и <sup>1</sup>J<sub>рф</sub> 976,45 Гц, относящийся к диизопропилфторфосфату VII, что свидетельствует о конкурентной реакции замещения, протекающей по атому фосфора:

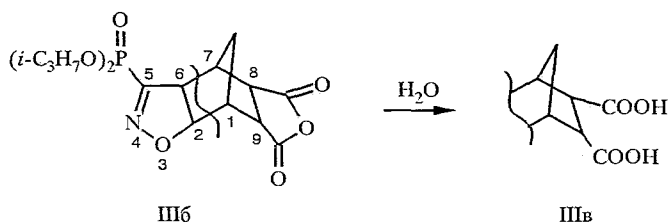


Подобный разрыв связи P—C наблюдался нами и при попытке замещения брома на фтор при обработке оксима диизопропокси-фосфорилкарбонилбромида (VIII) фторидом калия. При этом вместо ожидаемого фторпроизводного фосфорилформгидроксамовой кислоты был выделен с хорошим выходом диизопропилфторфосфат (ЯМР  $^1F$ :  $\delta_F -0,45$  м. д.,  $^1J_{FP} 966,00$  Гц).



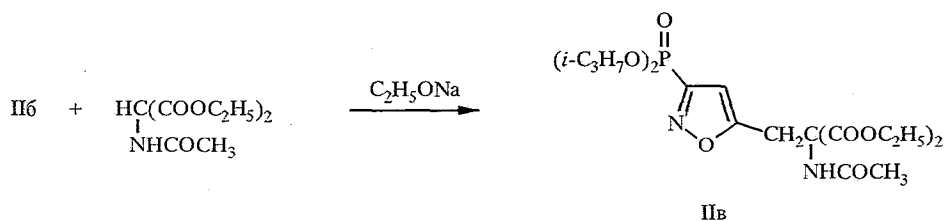
При наличии в молекулах фосфорилированных изоксазолов II и изоксазолинов III иных, кроме диалкоксифосфорильной группы, функциональных заместителей, содержащих электрофильные центры, реакции этих соединений с нуклеофилами могут протекать и без раскрытия гетероцикла. Атака нуклеофила в этом случае направлена на альтернативный заместитель в цикле.

Так, ранее нами было показано [1], что соединение IIIб легко гидролизуется с раскрытием циклического ангидрида уже в присутствии влаги воздуха, давая соответствующую дикарбоновую кислоту IIIв.



Таким образом, была продемонстрирована возможность модификации функциональных фрагментов 3-С-фосфорилированных изоксазолинов с сохранением при этом неизменным изоксазолинового кольца.

Реакция 5-бромметил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазола (IIб, R =  $i\text{-C}_3\text{H}_7$ , R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Br) с ацетамидомалоновым эфиром в присутствии этилата натрия протекает по 5-экзо-углеродному атому, не затрагивая фосфорильную группу и изоксазольный цикл, с образованием 5-[2',2'-ди(этоксикарбонил)-2'-N-ацетило]этил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазола (IIв).

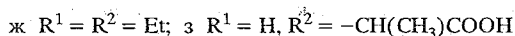
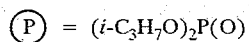
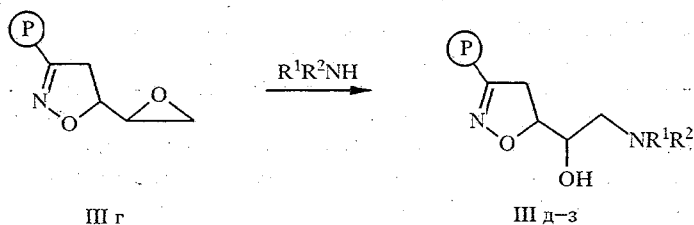


Соединение IIв может быть использовано в синтезе аналогов агонистов возбуждающих  $\alpha$ -аминокислот [13].

Весьма перспективным в плане функционализации фосфорилированных изоксазолинов является 5-оксиэтенил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазолин (IIIг, R =  $i\text{-C}_3\text{H}_7$ , R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = ) [1], который

ввиду высокой лабильности эпоксидного кольца является удобным реагентом для модификации изоксазолина за счет насыщения разнообразными функциональными группами заместителя в положении 5 цикла. Раскрытие эпоксидного кольца различными азотсодержащими нуклеофильными реагентами позволяет довольно легко переходить к соединениям, получение которых иными способами представляется крайне затруднительным.

Реакция соединения IIIг со вторичными аминами, такими, как пирролидин, морфолин, диэтиламин, проходит по терминальному углеродному атому оксигенильного заместителя с образованием 1-[3-(диизопропоксифосфорил)изоксазолин-5-ил]-1-гидрокси-2-замещенных этанов IIIд-ж.



В случае D,  $\alpha$ -аланина процесс протекает в присутствии избытка триэтиламина. В результате выделяется соль триэтиламина и N-(2-[3-(диизопропоксифосфорил)изоксазолин-5-ил]-2-гидрокси)этил-D-аланина (IIIз).

Таким образом, на основании проведенного исследования можно констатировать, что 3-фосфорилированные изоксазолы и изоксазолины в зависимости от строения заместителей в ядре, характера нуклеофила и условий реакции реагируют либо с расщеплением гетероцикла, которому предшествует разрыв связи P—C, либо с сохранением гетероциклического ядра, что позволяет проводить избирательную химическую модификацию молекулы.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  с применением гетероядерной спиновой развязки от протонов  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  записаны на Фурье-спектрометре Bruker WM-250 ( $\nu_0$  62,94 МГц), спектры ЯМР  $^1\text{H}$  — на спектрометрах Varian T-60, Bruker WP-80 и Bruker WM-250. Спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$  записаны на спектрометрах Bruker WP-80 ( $\nu_0$  32,38 МГц) и Bruker WM-250 ( $\nu_0$  101,26 МГц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  получен на спектрометре Bruker CXF-200 ( $\nu_0$  188,22 МГц). Химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  определены относительно ТМС. Химические сдвиги фосфора измерены относительно  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (внешний стандарт), фтора — относительно  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (внешний стандарт). ИК спектры получены на приборах UR-20 и IFS-113V (Bruker), с накоплением и компьютерной обработкой. Масс-спектр получен на приборе Finnigan 4021. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Препаративное хроматографическое разделение проводили на силикагеле типа Merck 9385 с дисперсностью 40...63 мкм. Соотношение сорбент : вещество в пределах от 50 : 1 до 100 : 1.

Данные элементного анализа на С, Н, N, P соответствуют вычисленным.

Гидролиз 5-фенил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазола (IIа). Соединение IIа получено по методике, описанной в работе [1]. Гидролиз в кислой среде. Раствор 0,15 г соединения IIа в 10 мл 2 н. HCl кипятят 8 ч. Экстрагируют хлороформом или бензолом, растворитель упаривают в

вакууме. Выделяют 0,06 г (86%) бензоилацетонитрила (IV). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,95, 7,55 (5H, м, Ph), 2,62 м. д. (2H, с, CH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 145(5), 105(100), 77(14). ИК спектр: 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2220  $\text{cm}^{-1}$  (CN). Гидролиз в щелочной среде. К раствору 0,3 г изоксазола Па в 7 мл этанола добавляют 0,07 г бикарбоната натрия в 5 мл воды, кипятят 5 ч. Экстрагируют бензолом, сушат безводным сульфатом натрия, растворитель упаривают в вакууме. Выделяют 0,04 г (28%) соединения IV и 0,2 г (68%) соединения Па.

Взаимодействие 5-фенил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазола (Па) с алкилмагнийгалогенидами. К свеженеприготовленному раствору 20 ммоль алкилмагнийгалогенида в 15 мл абсолютного эфира добавляют по каплям при перемешивании раствор 10 ммоль изоксазола Па в эфире. Смесь кипятят 5...72 ч, охлаждают и добавляют 10 мл насыщенного водного раствора хлористого аммония, а затем — соляную кислоту до полного растворения осадка. Отделяют эфирный слой, сушат безводным сульфатом натрия. Полученные вещества выделяют препаративной колоночной хроматографией. Приведены: алкилмагнийгалогенид (время реакции, ч) — название и выход (%) образующихся продуктов реакции и их спектральные характеристики. Метилмагнийдид (5) — диизопропиловый эфир метилфосфоновой кислоты (Va,  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{PO}_3$ ), 1,4 г (78%),  $m/z$  ( $I$ , %): 181(9), 165(3), 123(58), 97(100), 79(26); 1-фенил-1-оксо-3-иминобутан (VIa,  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ ), 1,26 г (78%),  $m/z$  ( $I$ , %): 161(49), 160(100), 145(8), 144(4), 105(12), 84(81), 77(18), 65(4). ИК спектр: 1640 ( $\text{HN}=\text{C}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 3300  $\text{cm}^{-1}$  (NH). Этилмагнийбромид (24) — 1-фенил-1-оксо-3-иминопентан (VIb,  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ ), 0,23 г (13%),  $m/z$  ( $I$ , %): 175(32), 174(100), 159(12), 158(10), 105(10), 98(60), 79(14), 77(21). ИК спектр: 1642 ( $\text{HN}=\text{C}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 3310  $\text{cm}^{-1}$  (NH). Пропилмагнийбромид (72) — 1-фенил-1-оксо-3-иминогексан (VIв,  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ ), 0,02 г (1%),  $m/z$  ( $I$ , %): 189(52), 188(100), 173(15), 174(8), 105(12), 84(95), 77(28).

5,6,6-Триметил-1-триметилсил-4-(диизопропоксифосфорил)-2-окса-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен (IIIa,  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{PSi}$ ). К раствору 0,53 г (2,55 ммоль) диизопропоксифосфорилнитрилоксида, полученного по методике [1], в 40 мл абсолютного эфира добавляют при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 2 мин раствор 0,46 г (3-ммоль) 1,3,3-триметил-2-триметилсилциклопропена [14] в 15 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при  $-60^\circ\text{C}$ , а затем — еще 16 ч при постепенном повышении температуры до комнатной. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент этилацетат—гексан, 1 : 2. Выделяют 0,7 г (81%) маслообразного вещества IIIa. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,28...1,33 (12H, м,  $2(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 4,72 (2H, м,  $2(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 0,78 (3H, с, *эндо*- $\text{CH}_3$ ), 1,14 (3H, с, *экзо*- $\text{CH}_3$ ), 1,42 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ), 0,12 м. д.  $^2J_{\text{HSi}} = 6,8$  (9H, с,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 23,62, 23,76, 23,87, 24,05 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 72,17, 72,27,  $^2J_{\text{POC}} = 5,8$  ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 11,08 (*эндо*- $\text{CH}_3$ ), 17,95 (*экзо*- $\text{CH}_3$ ), 18,47 (5- $\text{CH}_3$ ), -1,05,  $^1J_{\text{CSi}} = 53,0$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 79,59,  $^1J_{\text{CSi}} = 64,1$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 4,2$  ( $\text{C}_{(1)}$ ), 155,77,  $^1J_{\text{PC}} = -209,2$  ( $\text{C}_{(4)}$ ), 49,93  $^2J_{\text{PC}} = 24,2$  ( $\text{C}_{(5)}$ ), 15,68 м. д. ( $\text{C}_{(6)}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,34 м. д. (с). ИК спектр: 2978,7, 2935,2, 2875,9, 2237,0, 1735,7, 1546,9, 1467,2, 1453,8, 1385,6, 1375,3, 1252,1, 1179,2, 1142,2, 1105,7, 998,0, 927,9, 842,3, 770,2, 733,3, 625,7, 585,6  $\text{cm}^{-1}$ .

Фторирование оксима (диизопропоксифосфорил)карбонилбромида (VIII). Синтез оксимов (диалкоксифосфорил)карбонилгалогенидов описан в работах [15, 16]. К раствору 6,0 г (20 ммоль) оксима (диизопропоксифосфорил)карбонилбромида (VIII) в 15 мл ацетона добавляют при перемешивании раствор 4,0 г (40 ммоль) фторида калия в 15 мл воды. Температура реакционной смеси поднимается до 36...37  $^\circ\text{C}$ . Перемешивают при комнатной температуре 3 ч, экстрагируют хлороформом, растворитель упаривают в вакууме. Выделяют 3,0 г (79%) диизопропилфторфосфата (VII). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ : -11,5 м. д. (д),  $^1J_{\text{PF}} 989,4$ . Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ацетон- $\text{D}_6$ ): -0,45 м. д. (д),  $^1J_{\text{FF}} 966,0$ .

5-[2,2-ди(этоксикарбонил)-2-N-ацетида]этил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазол (IIв,  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$ ). К раствору 0,23 г (10 ммоль) металлического натрия в 45 мл абсолютного этанола добавляют 2,2 г (10 ммоль) N-ацетамидомалонового эфира. Смесь перемешивают 10 мин. Добавляют раствор 3,6 г (10 ммоль) 5-бромметил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазола (IIб), полученного по методу [1], в 5 мл абсолютного этанола. Перемешивают 4 ч при температуре 60...65  $^\circ\text{C}$  до исчезновения исходных веществ (контроль ТСХ, элюент гексан—ацетон, 3 : 2). Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в хлороформе, отфильтровывают осадок  $\text{KBr}$ , удаляют хлороформ. Оставшееся масло очищают препаративной колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ—эфир, 1 : 1). Выделяют 4,0 г (78%) соединения IIв в виде бесцветных кристаллов с  $T_{\text{пл}} 55...57^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,30 (18H, м,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,95 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,87 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 4,20 (4H, к,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,73 (2H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6,20 (1H, с, NH), 6,75 м. д. (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (ацетон- $\text{D}_6$ ): 3,70 м. д. (с).

1-[3-(Диизопропоксифосфорил)изоксазолин-5-ил]-1-гидрокси-2-N-пирролидинилэтан (IIIд, C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P). К раствору 0,42 г (1,5 ммоль) 5-оксизетинил-3-(диизопропоксифосфорил)изоксазолина (IIIг) в 10 мл бензола добавляют 5 мл этанола и раствор 0,13 мл (1,5 ммоль) пирролидина в 5 мл бензола. Раствор кипятят 2 ч. Хроматографически на колонке с силикагелем в ацетонитриле выделяют 0,39 г (62%) маслообразного вещества IIIд. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,38 (д), 1,40 (д), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 (12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,82 (4H, м, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,65 (6H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3,22 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>), 3,85 (1H, м, -СНОН), 4,63 (1H, м, 5-СН), 4,79 (2H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5,17 м. д. (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): 3,04 м. д. (с).

1-[3-(Диизопропоксифосфорил)изоксазолин-5-ил]-1-гидрокси-2-N- морфолинилэтан (IIIе, C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P). Синтез соединения IIIе аналогичен синтезу соединения IIIд. Из 0,49 г (1,75 ммоль) изоксазолина IIIг и 0,16 г (1,75 ммоль) морфолина после препаративной колоночной хроматографии выделяют 0,35 г (53%) вещества IIIе. Элюент ацетонитрил. *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4533. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (д), 1,38 (д) <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,2 (12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,40...2,80 (6H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3,21 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>), 3,69 (4H, м, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,92 (1H, м, СНОН), 4,47 (1H, с, ОН), 4,68 (1H, м, 5-СН), 4,76 м. д. (2H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (ацетон-D<sub>6</sub>): 5,13 м. д. (с). ИК спектр: 3400, 2990, 2945, 2860, 1820, 1740, 1580, 1460, 1390, 1380, 1300, 1260, 1185, 1140, 1125, 1080, 1020, 945, 910, 890, 875, 810, 780, 760, 590, 540 см<sup>-1</sup>.

1-[3-(Диизопропоксифосфорил)изоксазолин-5-ил]-1-гидрокси-2-N- диэтиламиноэтан (IIIж, C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P). Синтез соединения IIIж аналогичен синтезу соединения IIIд. Из 1,09 г (4 ммоль) изоксазолина IIIг и 0,4 г (4 ммоль) диэтиламина получают 0,45 г (33%) маслообразного соединения IIIж. Очистку производят с помощью препаративной колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент этилацетат. *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4740. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,10 <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 (6H, т, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,41 <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 (12H, д, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,40...2,90 (6H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3,21 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>), 3,31 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>), 3,50...3,90 (2H, м, СНОН), 4,40...4,97 м. д. (3H, м, 5-Н, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (ацетон-D<sub>6</sub>): 5,20 м. д. (с). ИК спектр: 3400, 2985, 2940, 2880, 2830, 1740, 1580, 1470, 1460, 1390, 1380, 1260, 1185, 1150, 1110, 1010, 945, 910, 890, 780, 750, 590 см<sup>-1</sup>.

Триэтиламинная соль N-(2-[3-(диизопропоксифосфорил)изоксазолин-5-ил]-2-гидрокси)этил-D- аланина (IIIз, C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P). Смешивают раствор 0,92 г (3,5 ммоль) изоксазолина IIIг в 2 мл ацетона, 0,5 мл триэтиламина, 10 мл воды и 0,3 г (3,5 ммоль) D, α-аланина. Через сутки реакционную смесь промывают эфиром и удаляют воду на роторном испарителе. Выделившиеся бесцветные кристаллы промывают ацетоном. Получают 0,35 г (23%) соли IIIз с T<sub>пл</sub> 196...198 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-D<sub>6</sub>): 1,25 (24H, м, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,70...2,90 (2H, м, NCH<sub>2</sub>), 2,90...3,52 (8H, м, 4-CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,52...3,90 (2H, м, СНОН), 3,65 (4H, м, 5-СН, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,80...6,00 м. д. (2H, NH, NH<sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (H<sub>2</sub>O): 6,11 м. д. (с). ИК спектр: 3350, 3100, 3200...2400, 2600, 1625, 1580, 1415, 1380, 1370, 1310, 1260, 1180, 1150, 1110, 1000, 900, 860, 780 см<sup>-1</sup>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлов В. А., Курдюков А. И., Аристова Н. В., Горин Б. И., Зябликова Т. А., Москва В. В. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64.
2. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрунач В. А. // ХГС. — 1981. — № 9. — С. 1155.
3. Лахвич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. // ХГС. — 1989. — № 4. — С. 435.
4. Pavlov V. A., Aristova N. V., Gorin B. I. // Xth Symp. on the Chem. of Heterocyclic Comp. Kosice. Czechoslovakia. Abstracts. Part II. — 1990. — P. 69.
5. Аристова Н. В., Горин Б. И., Коваленко С. В., Павлов В. А., Москва В. В. // ХГС. — 1990. — № 9. — С. 1287.
6. Павлов В. А., Курдюков А. И., Племенков В. В., Халиуллин Р. Р., Москва В. В. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63. — С. 637.
7. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. — М.: Химия, 1985. — Т. 9. — С. 489.
8. Redvort D. // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35. — P. 4114.
9. Кочетков Н. К., Солоков С. Д. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 1442.
10. Шевчук М. И., Толочко А. Ф., Бальон М. Г., Халатурник М. В. // ЖОРХ. — 1978. — Т. 14. — С. 2003.
11. Jager V., Grund H. // Angew. Chem. — 1976. — Bd 88. — S. 27.
12. Cardirola P., Ciancaglione M., Amici M., Micheli C. // Tetrah. Lett. — 1986. — Vol. 27. — P. 4647.
13. Дейко Л. И., Варлыго К. В. // Физиология и биохимия глутаматэргических синапсов: Материалы всесоюз. конф. «Исследование глутаматэргических синапсов. Теоретические и прикладные аспекты» / Отв. ред. Ю. Е. Мандельштам. — Л.: Наука, 1989. — С. 25.

14. *Hussain H. H.* Synthetic and Mechanistic Studies Relating to Halogenated Cyclopropanes and Cyclopropenes / Ph. D. Thesis, University of Newcastle, U. K., 1987.
15. *Соколов М. П., Бузыкин Б. И., Павлов В. А.* // ЖОХ. — 1990. — Т. 60. — С. 223.
16. *Шагидуллин Р. Р., Павлов В. А., Бузыкин Б. И., Аристова Н. В., Чертанова Л. Ф., Вандюкова И. И., Плямоватый А. Х., Еникеев К. М., Соколов М. П., Москва В. В.* // ЖОХ. — 1991. — Т. 61. — С. 1590.

*Казанский государственный технологический университет, Казань 420015*

*Поступило в редакцию 28.04.94*

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка 142432*

*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург 191186*