

СИНТЕЗ АМИДОФОСФАТОВ НА ОСНОВЕ АМИНОПИРИДИНОВ

© 2022 г. А. С. Крылов^{а,*}, Ю. Л. Питерская^а, В. В. Гуржий^б,
Д. Ю. Воронина^а, А. В. Догадина^а

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

^б Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: alexandr_krylov@bk.ru

Поступило в редакцию 24 июня 2022 г.

После доработки 18 июля 2022 г.

Принято к печати 19 июля 2022 г.

Хемоселективной реакцией диэтилхлорфосфата с 2-аминопиридинами получены новые диэтил(пиридин-2-ил)фосфорамидаты. Изучено влияние на реакционную способность аминопиридина заместителей в пиридиновом кольце. Строение полученных соединений охарактеризовано методами ЯМР спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P, 2D НМВС ¹H–¹⁵N, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: диэтилхлорфосфат, амидофосфаты, аминопиридины, фосфорилирование

DOI: 10.31857/S0044460X22100067, **EDN:** JXYUHF

Фосфорсодержащие соединения являются важной частью прикладной химии из-за их применения в медицине, в сельском хозяйстве в качестве удобрений, пестицидов и регуляторов роста растений [1, 2].

В последнее время заметно вырос интерес исследователей к амидофосфатам из-за их высокой липофильности. В медицинской химии они используются в качестве пролекарств для значительного улучшения терапевтического потенциала исходных препаратов [3, 4]. Так, более десяти нуклеозидамидофосфатных пролекарств, были испытаны *in vitro* в качестве потенциальных препаратов для лечения вирусных инфекций герпеса, ветряной оспы и цитомегаловируса [5]. Амидофосфаты могут быть использованы в качестве пептидно-нуклеотидных антибиотиков с различной биологической активностью [6]. Кроме того, найдена возможность их использования в качестве антипиренов [7, 8] и агонистов абсцизовой кислоты [9].

Эффективность подхода направленного синтеза биологически активных соединений с заданными свойствами была продемонстрирована в серии работ индийских авторов. В рамках этих исследований было получено несколько серий гетероциклических фосфорамидатов (в том числе пиридиновых), обнаруживших ингибирующую активность в отношении фермента α -амилазы [10–12].

Показано, что идентификация низкомолекулярных метаболитов с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF может быть облегчена путем их дериватизации N-фосфорилированием, что способствует улучшению эффективности ионизации, а также подавлению связанных с матрицей ионных эффектов за счет высокого сродства к протону в газовой фазе фосфорильной группы [13].

Показана возможность использования амидофосфатов в качестве предшественников в синтезе азетидинов [14, 15]. Кроме того, амидофосфаты

являются важными структурными каркасами во многих биологически активных молекулах [16] и некоторых промышленно-значимых реакциях гидроаминирования алкенов [17]. В последние годы амидофосфаты используют в качестве лигандов для каталитических реакций, ограничивающих скорость стадии начального фосфорилирования нуклеозидов. Китайские ученые [18] использовали хиральные амидофосфаты в качестве органо-катализаторов для некоторых реакций, таких как присоединение оксидолов к нитростиролам или реакция Михаэля фторированных силлил-енольных эфиров [19]. Недавно было обнаружено, что хиральные пиридиниевые фосфорамидаты являются эффективными катализаторами в реакции Дильса–Альдера [20]. Стоит отметить склонность амидофосфатов к спонтанному ферментативному гидролизу и способность молекул со связью P–N встраиваться в структуры природных нуклеотидов [21].

Однако, несмотря на широкое практическое применение амидофосфатов, способы их получения ограничены. Исторически первым способом является аминолиз хлорфосфатов [22], который впоследствии был модернизирован генерированием хлорфосфата *in situ* (реакция Тодда–Атертона) [23]. Также амидофосфаты могут быть получены реакцией триалкилфосфитов с органическими азидами, которые генерировались *in situ* из галогенпроизводного и азиды натрия [24]. С хорошим выходом амидофосфаты получают при взаимодействии аренов с фосфорилированными азидами [25]. Недавно был предложен прямой путь получения амидофосфатов фотоактивируемой реакцией аминов с триалкилфосфитом в присутствии органических красителей [26]. В ряде сообщений показана возможность использования йода в качестве катализатора фосфорилирования аминов диалкил- [27, 28] и триалкилфосфитами [29].

В наших исследованиях в качестве фосфорилирующего реагента был использован диэтилхлорфосфат благодаря его доступности и высокой реакционной способности. Диэтилхлорфосфат является универсальным реагентом, который может использоваться в качестве мягкого фосфорилирующего [30, 31] и сшивающего агента [32–34]. Его способность образовывать смешанные ангидриды

с карбоновыми кислотами часто используется для синтеза сложных эфиров и амидов [35–37].

Вторым основным реагентом были выбраны аминопиридины, которые широко используются в дизайне синтетических биологически активных соединений [38–40]. Некоторые представители пиридин-2-илфосфорамидатов были получены ранее в условиях реакции Тодда–Атертона и была показана их антибактериальная активность [41]. Однако исследования влияния заместителей в пиридиновом кольце на выход целевых амидофосфатов не проводилось.

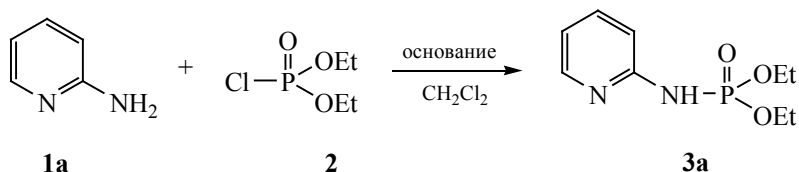
В данной статье мы приводим результаты исследования новой реакции диэтилхлорфосфата с аминопиридинами, фармакофорные свойства которых позволяют предположить в сочетании с фосфорной группой широкую биологическую активность конечных амидофосфатов.

Реакция проходит при комнатной температуре и интенсивном перемешивании реагентов в среде безводных растворителей (метилхлорид, бензол) в присутствии оснований (триэтиламин, пиридин, карбонат калия). Хорошо известно, что ацилирование [42, 43] 2-аминопиридинов хлорангидридами карбоновых кислот приводит к образованию исключительно ациламинопиридинов. Это позволяет предположить, что фосфорилирование может протекать в том же направлении.

Стоит отметить, что реакция очень чувствительна к присутствию даже следовых количеств влаги как в растворителе, так и в воздухе. Основания катализируют быстрый гидролиз исходного диэтилхлорфосфата до диэтилфосфата, что приводит через его реакцию с диэтилхлорфосфатом к образованию тетраэтилпирофосфата. Проведение реакции поэтому затруднено и требует большой тщательности в ее реализации. Мониторинг реакции для установления ее оптимальных параметров проводили с помощью спектроскопии ЯМР ³¹P. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Оптимальными условиями для проведения реакции 2-аминопиридинов **1a–z** с диэтилхлорфосфатом **2** является использование хлористого метилена в качестве растворителя и K₂CO₃ в качестве основания (схема 1). Несомненным преимуществом использования K₂CO₃, по сравнению

Таблица 1. Влияние условий реакции на конверсию^а аминопиридина **1а**



№ опыта	Основание	Температура, °С	Время реакции, ч	Степень конверсии, %
1	K ₂ CO ₃	40	7	100
2	K ₂ CO ₃	25	20	100
3	Et ₃ N	40	12	100
4	MgO	40	24	0
5	Пиридин	40	24	20

^а Препаративный выход несколько ниже.

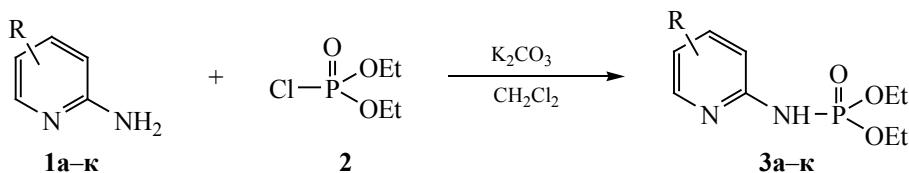
с триэтиламином, является облегчение выделения конечного продукта. Выход целевых диэтил(пиридин-2-ил)фосфорамидатов **3а–з** составил 73–95%. Природа заместителя в аминопиридиновом кольце ожидаемо влияет на время реакции. Аминопиридины с донорными заместителями в пиридиновом кольце более реакционноспособны в реакциях с диэтилхлорфосфатом, чем их аналоги с акцепторными группами. Так, полная конверсия аминопиридинов с донорными заместителями достигается при кипячении за 7 ч. Аналогичная реакция с 2-амино-5-трифторметилпиридином **1ж** доходит до полной конверсии за 24 ч. Еще большее время требуется для проведения реакции с 2-амино-5-нитропиридином, вследствие низкой конверсии продукт выделить не удалось. При проведении реакции с 2-амино-6-бромпиридином в спектре ЯМР

³¹P реакционной смеси продукты не детектировались. Это позволяет предположить путь реакции через первичную атаку по пиридиновому атому азота с дальнейшей миграцией фосфорильного остатка к экзоциклическому азоту.

Аналогично проходит реакция с 3- и 4-аминопиридинами, приводя к образованию пиридин-3(4)-иламидофосфатов **3и, к** соответственно. Следует отметить, что амидофосфат **3и** упоминается в двух работах [44, 45], однако спектральные данные для него не были получены.

Ожидалось, что реакция 2,6-диаминопиридина **1з** с диэтилхлорфосфатом может проходить с участием обеих NH₂-групп. Однако использование 2-кратного избытка фосфорилирующего агента **2** привело к образованию продукта монофосфорилирования. Образование только одной ковалент-

Схема 1.



R = H (**а**), 5-Cl (**б**), 5-Br (**в**), 3-Me (**г**), 4-Me (**д**), 6-Me (**е**), 5-CF₃ (**ж**), 6-NH₂ (**з**), 3-NH₂ (**и**), 4-NH₂ (**к**).

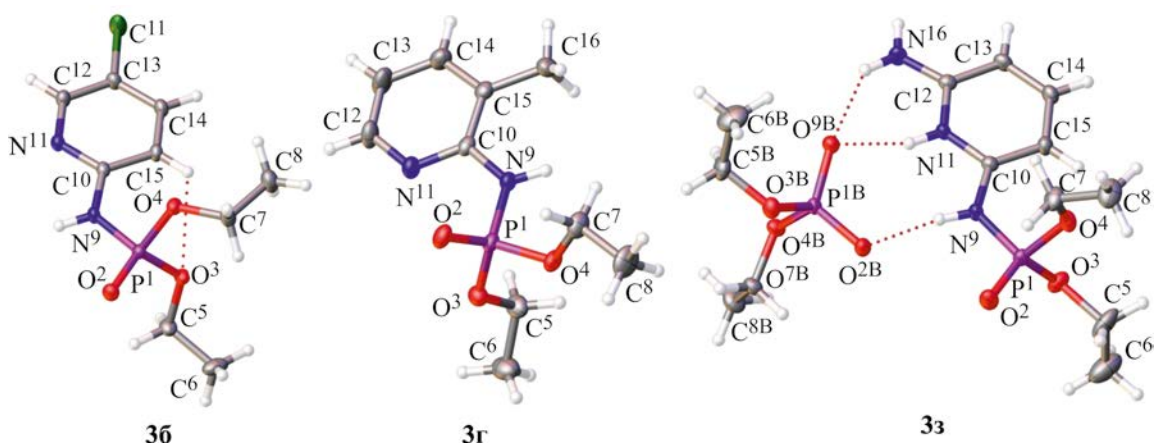


Рис. 1. Общий вид молекул соединений **3б**, **г** и **з** в кристалле по данным РСА. Эллипсоиды тепловых колебаний атомов изображены на уровне вероятности 50%. Пунктирными линиями показаны водородные связи.

ной связи P–N было определено с помощью РСА. Амидофосфат **3з** был выделен в виде соли с диэтилфосфорной кислотой, что подтверждено данными ЯМР ^{31}P . Химический сдвиг фосфора у экзотического атома азота составляет -1.69 м. д., в то время как диэтилфосфатный остаток противоиона резонирует при 0.00 м. д., что было подтверждено данными ЯМР ^1H – ^{31}P НМВС. Отнесение химических сдвигов в спектре ЯМР ^1H было сделано с помощью ^1H – ^{15}N НМВС эксперимента. Так, присутствие кросс-пика протона ^5H (6.32 м. д.) с NH_2 -группой указывает на его положение в более сильном поле относительно протона ^3H (6.50 м. д.).

Получаемые амидофосфаты в основном имеют кристаллическую структуру и хорошую растворимость в воде. Строение соединений доказывается на основании анализа спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{15}N . Так, в спектре ЯМР ^1H амидофосфата **3а** помимо характерных сигналов этоксигрупп в фосфорильном фрагменте представлены дублетные сигналы протонов ^3H (7.13 м. д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц) и ^6H (8.38 м. д., $^3J_{\text{HH}}$ 4.73 Гц) и более сложные сигналы протонов ^4H (7.60 м. д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц) и ^5H (6.89 м. д., $^3J_{\text{HH}}$ 4.2 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц). В спектре ЯМР ^{13}C амидофосфата **3а** представлены дублетные сигналы ^6C (147.99 м. д., $^4J_{\text{CP}}$ 2.7 Гц), ^2C (153.61 м. д., $^2J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Структура амидофосфатов **3б**, **г**, **з** однозначно установлена по данным рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Таким образом, проведенные исследования показали возможность получения оригинальных пиридиниламидофосфатов хемоселективной реакцией диэтилхлорфосфата с аминопиридинами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на рабочих частотах 400.17 , 100.63 и 162.01 МГц соответственно в растворе CDCl_3 . Химические сдвиги фосфора приведены относительно внешнего стандарта – 85%-ной фосфорной кислоты. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C использовали методы двумерной гетероядерной спектроскопии НМВС. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker MicrOTOF при ионизации вещества распылением в электрическом поле (ESI) (температура ионизационной камеры – 180°C , напряжение ионизации – 70 и 100 эВ). Температуры плавления измерена на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, РНМК 81/2969). Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction XtaLAB Synergy-S HyPix-6000HE при 100 К. Данные были проинтегрированы в программном комплексе CrysAlisPro [46]. Структуры решены с помощью алгоритма двойного пространства и уточнены с использованием программ SHELX [47, 48] встроенных в комплекс OLEX2

[49]. Положения атомов водорода рассчитаны по алгоритмам, заложенным в программном комплексе SHELX, где $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ и C–H 0.98 Å для групп CH_3 , $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ и C–H 0.99 Å для групп CH_2 , $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ и C–H 0.95 Å для групп CH циклических фрагментов, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$ и N–H 0.88 Å для групп NH и $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$ и N–H 0.86 Å для групп NH_2 . Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных [CCDC 2182498 (3б), 2182499 (3г), 2182911 (3з)].

Общая методика синтеза амидофосфатов.

К раствору 1 ммоль аминопиридина **1а–к** в 5 мл безводного метилхлорида добавляли 1.1 ммоль свежепрокаленного безводного K_2CO_3 или триэтиламина и 1.2 ммоль диэтилхлорфосфата. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при кипении до завершения реакции (мониторинг методом ЯМР ^{31}P). Продукт реакции экстрагировали водой, воду удаляли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата или смеси этилацетат–изоктан, 2:1.

Диэтил(пиридин-2-ил)фосфорамидат (3а).

Выход 92%, т. пл. 92–93°C, белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.11 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6.80 д. д (1H, ^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 4.2, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.07 д (1H, ^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.51 м (1H, ^4H), 8.35 д (1H, ^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 4.2 Гц), 9.36 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.12 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц), 62.80 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 5.1 Гц), 110.98 (^5C), 116.76 (^3C), 138.36 (^4C), 147.98 д (^6C , $^4J_{\text{CP}}$ 2.7 Гц), 153.88 д (^2C , $^2J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 0.87 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 231.0897 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}^+$: 231.0893). Спектральные характеристики аналогичны описанным ранее [29].

Диэтил(5-хлорпиридин-2-ил)фосфорамидат (3б).

Выход 95%, белые кристаллы, т. пл. 103–104°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 4.18 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.09 д (1H, ^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 7.56 д. д (1H, ^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9, $^4J_{\text{HH}}$ 2.6 Гц), 7.78 уш. с (1H, NH), 8.29 д (1H, ^6H , $^4J_{\text{HH}}$ 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.08 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц), 63.29 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц), 111.68 (^3C), 124.48 (^5C), 138.06 (^4C), 146.79 д (^6C , $^4J_{\text{CP}}$ 2.4 Гц), 151.93 д (^2C , $^2J_{\text{CP}}$ 3.2 Гц). Спектр

ЯМР ^{31}P : δ_{P} 0.31 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 265.0508 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{PCl}^+$: 265.0503). Данные PCA: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{P}$, пространственная группа $P2_1/n$, a 9.3134(2), b 24.7216(6), c 16.3383(4) Å; β 101.390(2)°, V 3687.68(15) Å 3 , Z 12, $d_{\text{выч}}$ 1.430 г/см 3 , $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.435 мм $^{-1}$, R_1 0.0381 и wR_2 0.1012 (для 8926 $|F_o| \geq 4\sigma F$).

Диэтил(5-бромпиридин-2-ил)фосфорамидат (3в).

Выход 91%, белые кристаллы, т. пл. 40–41°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.36 д (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.22 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6.68 уш. с (1H, NH), 7.05 д (1H, ^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.70 д. д (1H, ^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^4J_{\text{HH}}$ 2.5 Гц), 8.32 д (1H, ^6H , $^4J_{\text{HH}}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.15 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{CP}}$ 7.0 Гц), 63.37 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 5.2 Гц), 112.08 (^3C), 112.33 (^5C), 140.65 (^4C), 149.13 д (^6C , $^4J_{\text{CP}}$ 2.4 Гц), 151.91 д (^2C , $^2J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} –0.22 м. д.

Диэтил(3-метилпиридин-2-ил)фосфорамидат (3г).

Выход 86%, белые кристаллы, т. пл. 79–80°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 2.22 с (3H, CH_3), 4.23 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.50 уш. с (1H, NH), 6.80 д. д (1H, ^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0, $^3J_{\text{HH}}$ 4.3 Гц), 7.38 д. д (1H, ^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0, $^4J_{\text{HH}}$ 1.0 Гц), 8.13 д (1H, ^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 4.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.16 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц), 17.29 (CH_3), 63.26 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 5.6 Гц), 117.10 (^5C), 118.80 (^3C), 138.32 (^4C), 145.85 (^6C), 152.00 д (^2C). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 0.92 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 245.1055 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}^+$: 245.1050). Данные PCA: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$, пространственная группа Cc , a 10.7812(3), b 14.3252(3), c 17.1110(4) Å, β 108.293(3)°, V 2509.13(12) Å 3 , Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.293 г/см 3 , $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.214 мм $^{-1}$, R_1 0.0290 и wR_2 0.0750 (для 6364 $|F_o| \geq 4\sigma F$).

Диэтил(4-метилпиридин-2-ил)фосфорамидат (3д).

Выход 88%, белые кристаллы, т. пл. 73–74°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 2.31 с (3H, CH_3), 4.17 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6.72 д (1H, ^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 6.96 с (1H, ^3H), 8.22 д (1H, ^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 8.55 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.13 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{CP}}$ 6.9 Гц), 21.32 (CH_3), 62.91 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц), 111.19 (^5C), 118.36 (^3C), 147.80 д (^6C , $^4J_{\text{CP}}$ 2.6 Гц), 149.65 (^4C), 153.70 д (^2C , $^2J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 0.18 м. д. Масс-

спектр (HRMS-ESI), m/z : 245.1054 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{10}H_{18}N_2O_3P^+$: 245.1050).

Диэтил(6-метилпиридин-2-ил)фосфорамидат (3е). Выход 93%, желтоватое масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 т (6H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.64 с (3H, CH_3), 4.24 м (6H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.2, $^3J_{HP}$ 10.1 Гц), 6.91 д (1H, 5H , $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 7.57 д (1H, 3H , $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 7.83 м (1H, 4H , $^3J_{HH}$ 8.7, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 16.14 д (CH_3CH_2O , $^3J_{CP}$ 7.1 Гц), 19.20 (CH_3), 63.30 (CH_3CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.6 Гц), 110.64 (5C), 116.67 (3C), 139.07 (4C), 152.21 д (2C , $^2J_{CP}$ 6.9 Гц), 155.32 (6C). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_P 0.83 м. д.

Диэтил(5-трифторметилпиридин-2-ил)фосфорамидат (3ж). Выход 82%, желтоватое масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 т (6H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 4.11–4.29 м (4H, CH_3CH_2O), 7.22 д (1H, 3H , $^3J_{HH}$ 8.8 Гц), 7.80 д. д (1H, 4H , $^3J_{HH}$ 8.8, $^4J_{HH}$ 2.5 Гц), 8.60 с (1H, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 15.84 д (CH_3CH_2O , $^3J_{CP}$ 7.2 Гц), 63.32 д (CH_3CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.1 Гц), 63.00 д (CH_3CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.2 Гц), 110.70 д (3C , $^3J_{CF}$ 3.2 Гц), 119.62 к (5C , $^2J_{CF}$ 33.1 Гц), 123.78 к (CF_3 , $^1J_{CF}$ 270.9 Гц), 135.32 к (4C , $^3J_{CF}$ 3.5 Гц), 145.62 к (6C , $^3J_{CF}$ 2.7 Гц), 156.65 д (2C , $^2J_{CP}$ 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_P -0.12 м. д.

2-Амино-6-[(диэтоксифосфорил)амино]пиридиния диэтилфосфат (3з). Выход 73%, белые кристаллы, т. пл. 143–144°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.27 т (6H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 1.32 т (6H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 3.97 д. т (4H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.1, $^3J_{HP}$ 7.1 Гц), 4.12–4.20 м (4H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.1, $^3J_{HP}$ 10.1 Гц), 6.32 д (1H, 5H , $^3J_{HH}$ 8.50 Гц), 6.50 д (1H, 3H , $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.46 т (1H, 4H , 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 16.04 д (CH_3CH_2O , $^3J_{CP}$ 7.0 Гц), 16.39 д (CH_3CH_2O , $^3J_{CP}$ 7.3 Гц), 61.62 (CH_3CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.7 Гц), 63.88 (CH_3CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.7 Гц), 97.85 (3C), 102.30 (5C), 144.11 (4C), 147.11 д (2C , $^2J_{CP}$ 9.6 Гц), 154.10 (6C). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_P , м. д.: -1.69, 0.00. Данные РСА: $(C_9H_{17}N_3O_3P) \cdot (C_4H_{10}O_4P)$, пространственная группа $P2_1/n$, a 9.7315(2), b 12.8348(3), c 31.4508(8) Å, β 98.804(2)°, V 3881.98(17) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.366 г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.262 мм⁻¹, R_1 0.0438 и wR_2 0.1082 (для 7160 $|F_o| \geq 4\sigma F$).

Диэтил(пиридин-3-ил)фосфорамидат (3и). Выход 94%, белые кристаллы, т. пл. 105–107°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.36 т (6H, CH_3CH_2O ,

$^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 4.18–4.27 м (4H, CH_3CH_2O), 7.79 д. д (1H, 5H , $^3J_{HH}$ 8.7, $^3J_{HH}$ 5.5 Гц), 8.31 д (1H, 4H , $^3J_{HH}$ 5.5 Гц), 8.51 д (1H, 6H , $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 9.12 с (1H, 2H), 9.38 д (1H, NH, $^2J_{HP}$ 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 16.13 д (CH_3CH_2O , $^3J_{CP}$ 6.9 Гц), 64.12 д (CH_3CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.7 Гц), 127.07 (5C), 130.48 д (4C , $^3J_{CP}$ 12.4 Гц), 131.71 (6C), 132.75 д (2C , $^3J_{CP}$ 4.3 Гц), 142.94 д (3C , $^2J_{CP}$ 3.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_P -0.87 м. д.

Диэтил(пиридин-4-ил)фосфорамидат (3к). Выход 90%, белые кристаллы, т. пл. 143–144°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 т (6H, CH_3CH_2O , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 4.22–4.28 м (4H, CH_3CH_2O), 7.87 д (2H, 3,5H , $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 8.42 д (2H, 2,6H , $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 10.45 д (1H, NH, $^2J_{HP}$ 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 16.13 д (CH_3CH_2O , $^3J_{CP}$ 6.9 Гц), 64.43 д (CH_3CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.5 Гц), 113.84 д (3,5C , $^3J_{CP}$ 8.1 Гц), 140.31 (2,6C), 157.66 д (4C , $^2J_{CP}$ 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_P -2.34 м. д.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Крылов Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7802>

Гуржий Владислав Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2730-6264>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 0785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института, ресурсных центров «Рентгенодифракционные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22100067 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Demkowicz S., Rachon J., Daško M., Kozaka W. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. N 9. P. 7101. doi 10.1039/C5RA25446A
2. Yu H., Yang H., Shi E., Tanga W. // Med. Drug Discov. 2020. Vol. 8. Art. no. 100063. doi 10.1016/j.medidd.2020.100063
3. McGuigan C., Murziani P., M. Slusarczyk, Gonczy B., Voorde J.V., Liekens S., Balzarini J. // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. N 20. P. 7247. doi 10.1021/jm200815w
4. Mehellou Y., Balzarini J., McGuigan C. // ChemMedChem. 2009. Vol. 4. N 11. P. 1779. doi 10.1002/cmdc.200900289
5. Maiti M., Persoons L., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Herdewijn P. // ChemMedChem. 2013. Vol. 8. N 6. P. 985. doi 10.1002/cmdc.201300035
6. Reader J.S., Ordoukhanian P.T., Kim J.-G., de Crecy-Lagard V., Hwang I., Farrand S., Schimmel P. // Science. 2005. Vol. 309. N 5740. P. 1533. doi 10.1126/science.1116841
7. Nguyen T.-M., Chang S., Condon B., Slopek R., Graves E., Yoshioka-Tarver M. // Ind. Eng. Chem. Res. 2013. Vol. 52. N 13. P. 4715. doi 10.1021/ie400180f
8. Neisius M., Liang S., Mispreuve H., Gaan S. // Ind. Eng. Chem. Res. 2013. Vol. 52. N 29. P. 9752. doi 10.1021/ie400914u
9. Van Overtveldt M., Heugebaert T.S.A., Verstraeten I., Geelen D., Stevens C.V. // Org. Biomol. Chem. 2015. Vol. 13. N 18. P. 5260. doi 10.1039/c5ob00137d
10. Altaff S.K. Md., Rajeswari T.R., Subramanyam C. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. N 4. P. 389. doi 10.1080/10426507.2020.1845679
11. Kumar M.P.P., Anuradha V., Subramanyam C., Babu V.V.H. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. N 11. P. 1010. doi 10.1080/10426507.2021.1960833
12. Addanki H.R., Vallabhaneni M.R., Chennamsetty S., Pullagura P., Sagurthi S.R., Pasupuleti V.R. // Synth. Commun. 2022. Vol. 52. N 2. P. 300. doi 10.1080/00397911.2021.2024574
13. Gao X., Tang Z., Lu M., Liu H., Jiang Y., Zhao Y., Cai Z. // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. N 82. P. 10198. doi 10.1039/c2cc36091h
14. Yadav L.D.S., Awasthi C., Rai V.K., Rai A. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N 45. P. 8037. doi 10.1016/j.tetlet.2007.09.044
15. Yadav L. D.S., Srivastava V.P., Patel R. // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. N 39. P. 5652. doi 10.1016/j.tetlet.2008.07.069
16. Dwek R.A. // Chem. Rev. 1996. Vol. 96. N 2. P. 683. doi 10.1021/cr940283b
17. Garcia P., Lau Y.Y., Perry M.R., Schafer L.L. // Angew. Chem. Int. Ed. 2013. Vol. 52. N 35. P. 9144. doi 10.1002/anie.201304153
18. Ding M., Zhou F., Liu Y.-L., Wang C.-H., Zhao X.-L., Zhou J. // Chem. Sci. 2011. Vol. 2. N 10. P. 2035. doi 10.1039/c1sc00390a
19. Yu J.-S., Liao F.-M., Gao W.-M., Liao K., Zuo R.-L., Zhou J. // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. Vol. 54. N 25. P. 7381. doi 10.1002/anie.201501747
20. Nishikawa Y., Nakano S., Tahira Y., Terazawa K., Yamazaki K., Kitamura C., Hara O. // Org. Lett. 2016. Vol. 18. N 9. P. 2004. doi 10.1021/acs.orglett.6b00608
21. Предводителев Д.А., Суворкин С.В., Нифантьев Э.Е. // ЖОХ. 2001. Т. 71. Вып. 6. С. 930; Predvoditelev D.A., Suvorkin S.V., Nifant'ev E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2001. Vol. 71. N 6. P. 873. doi 10.1023/A:1012319132072
22. Luff B.D.W., Kipping F.S. // J. Chem. Soc. Trans. 1909. Vol. 95. P. 1993. doi 10.1039/ct9099501993
23. Le Corre S.S., Berchel M., Couthon-Gourvès H., Haelters J.-P., Jaffrès P.-A. // Beilstein J. Org. Chem. 2014. Vol. 10. P. 1166. doi 10.3762/bjoc.10.117
24. Dangroo N.A., Dar A.A., Shankar R., Khuroo M.A., Sangwan P.L. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. N 25. P. 2717. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.003
25. Pan C., Jin N., Zhang H., Han J., Zhu C. // J. Org. Chem. 2014. Vol. 79. P. 9427. doi 10.1021/jo5018052
26. Meazza M., Kowalczyk A., Shirley L., Yang J.W., Guo H., Rios R. // Adv. Synth. Catal. 2016. Vol. 358. N 5. P. 719. doi 10.1002/adsc.201501068
27. Dhineshkumar J., Prabhu K.R. // Org. Lett. 2013. Vol. 15. N 23. P. 6062. doi 10.1021/ol402956b
28. Dar B.A., Dangroo N.A., Gupta A., Wali A., Khuroo M.A., Vishwakarma R.A., Singh B. // Tetrahedron Lett. 2014. Vol. 55. N 9. P. 1544. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.064
29. Chen X., Xiao Z., Chu H., Wanga B., Peng A.-Y. // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. N 36. P. 6783. doi 10.1039/c8ob01840e
30. Метлушка К.Е., Садкова Д.Н., Никитина К.А., Шаймарданова Л.Н., Катаева О.Н., Альфонсов В.А. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 371; Metlushka K.E., Sadkova D.N., Nikitina K.A., Shaimardanova L.N., Kataeva L.N., Alfonsov V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 515. doi 10.1134/S107036321603004X
31. Kaboudin B., Karimi M., Zahedi H. // Org. Prep. Proced. Int. 2008. Vol. 40. N 4. P. 399. doi 10.1080/00304940809458101
32. Sardarian A R., Shahsavari-Fard Z. // Synlett. 2008. Vol. 9. P. 1391. doi 10.1055/s-2008-1072767
33. Zarei M. // J. Chem. Res. 2012. Vol. 36. N 2. P. 118. doi 10.3184/174751912X13282660033937

34. Yarovenko V.N., Shirokov A.V., Zavarzin I.V., Krupinova O.N., Ignatenko A.V., Krayushkin M.M. // *Synthesis*. 2004. N 1. P. 17. doi 10.1055/s-2003-44377
35. McNulty J., Krishnamoorthy V., Robertson A. // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. N 44. P. 6344. doi 10.1016/j.tetlet.2008.08.074
36. Lee H.-W., Kang T.W., Cha K.H., Kim E.-N., Choi N.-H., Kim J.-W., Hong C.I. // *Synth. Commun.* 1998. Vol. 28. N 1. P. 35. doi 10.1080/00397919808005071
37. Zhang W., Zhu Y., Wei D., Zhang C., Sun D., Tang M. // *Comp. Theor. Chem.* 2011. Vol. 963. N 1. P. 13. doi 10.1016/j.comptc.2010.09.003
38. Rao R.N., Chanda K. // *Chem. Commun.* 2022. Vol. 58. N 3. P. 343. doi 10.1039/D1CC04602K
39. Sedehizadeh S., Keogh M., Maddison P. // *Clin. Neuropharmacol.* 2012. Vol. 35. N 4. P. 191. doi 10.1097/wnf.0b013e31825a68c5
40. Крутиков В.И., Еркин А.В., Крутикова В.В. // *ЖОХ*. 2012. Т 82. Вып. 5. С. 713; *Krutikov V.I., Erkin A.V. Krutikova V.V.* // *Rus. J. Gen. Chem.* 2012. Vol. 82. N 5. P. 822. doi 10.1134/S1070363212050039
41. Kostadinova I., Danchev N. // *Pharmacia*. 2019. Vol. 66. N 2. P. 67. doi 10.3897/pharmacia.66.e35976
42. Deady L.W., Stillman D.C. // *Aust. J. Chem.* 1978. Vol. 31. N 8. P. 1725. doi 10.1071/ch9781725
43. Deady L.W., Stillman D.C. // *Aust. J. Chem.* 1979. Vol. 32. N 2. P. 381. doi 10.1071/ch9790381
44. Арбузов А.Е. // *ЖОрХ*. 1966. Т. 2. Вып. 12. С. 2190; *Arbusov A.E.* // *J. Org. Chem. USSR*. 1966. Vol. 2. N 12. P. 2148.
45. Chamberland S., Lee V.J., Leger R., Malouin F. Pat. WO 2008/113161 A1 (2008). US
46. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, Version 1.171.41.103a, 2021.
47. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
48. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
49. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of Phosphoramidates Based on Aminopyridines

A. S. Krylov^{a,*}, Yu. L. Piterskaya^a, V. V. Gurzhiy^b, D. Yu. Voronina^a and A. V. Dogadina^a

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

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: alexandr_krylov@bk.ru

Received June 24, 2022; revised July 18, 2022; accepted July 19, 2022

Reaction of diethyl chlorophosphate with aminopyridines furnished a series of new diethyl phosphoramidates. The effect on the reactivity of substituents in the pyridine ring was studied. The structure of the obtained compound was characterized by ¹H, ¹³C, ³¹P, 2D HMBC ¹H–¹⁵N NMR spectroscopy, mass-spectrometry, X-ray diffraction analysis.

Keywords: diethyl chlorophosphate, phosphoramidates, aminopyridines, phosphorylation