

РЕАКЦИИ ТЕТРАМЕТИЛЭТИНИЛДИФОСФОНАТА С ЗАМЕЩЕННЫМИ 2-АМИНОПИРИДИНАМИ

© 2022 г. К. Н. Дакуо^а, А. С. Крылов^а, Н. И. Свинцицкая^{а,*}

^а Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия
*e-mail: nsvincickaya@mail.ru

Поступило в редакцию 14 июля 2022 г.

После доработки 5 августа 2022 г.

Принято к печати 7 августа 2022 г.

Изучена реакция гидроаминирования тетраметилэтинилдифосфоната замещенными 2-аминопиридинами под действием основания. Реакция протекает стереоселективно с образованием (*E*)-енаминофосфонатов. Получен ряд новых фосфоенаминов – диметил-[2-(диметоксифосфорил)-2-(пиридин-2-иламино)-винил]фосфонатов.

Ключевые слова: енамины, енаминофосфонаты, алкинилфосфонаты, аминопиридины, вицинальные бисфосфонаты

DOI: 10.31857/S0044460X22110105, **EDN:** LOPL

Органические производные фосфоновой кислоты, представляющие собой группу как синтетических, так и биогенных веществ, характеризующихся наличием групп C–P(OR)₂ (R = H, Alk, Ar), – это перспективный класс соединений с широким спектром практического применения [1–7]. Среди них большое внимание в последнее время уделяется бисфосфонатам (см. обзоры [8–10]) и, в частности, их важному подклассу – аминобисфосфонатам. Этот повышенный интерес обусловлен наличием у данных соединений различной биологической активности. Эти соединения действуют как сильные ингибиторы резорбции костной ткани, поэтому могут использоваться в качестве препаратов для лечения остеопороза, скелетных осложнений злокачественных новообразований, болезни Педжета, гиперкальциемии и фиброзной дисплазии [11–13]. Растет интерес к их применению в качестве противоопухолевых и антибактериальных агентов [14–17]. Кроме того, аминобисфосфоновые кислоты имеют важное промышленное значение и, в частности, находят применение в качестве ингибиторов образования накипи и коррозии бла-

годаря их способность к комплексообразованию с ионами металлов [18, 19]. Растущий интерес к биологической активности аминобисфосфонатов стимулировал и разработку методов их синтеза [2, 14, 20, 21].

Наибольшую известность имеют геминальные аминобисфосфонаты – их производные (памидронат, алендронат, этидронатом, ибандронат, золедроновая кислота и др.) зарекомендовали себя в качестве эффективных средств при лечении остеопороза [22]. В отличие от геминальных вицинальные бисфосфонаты (соединения типа P–C–C–P), а также соединения, в которых расстояние между фосфорильными группами больше (P–C_n–P, n ≥ 2) неактивны при нарушениях, связанных с обменом кальция. Тем не менее известны примеры, когда введение потенциальных донорных групп по соседству с фосфонатной приводило к проявлению такой активности за счет возможности образования бидентатных хелатов с переходными металлами и кальцием [23, 24], в связи с чем вицинальные аминобисфосфонаты и разработка методов их синтеза также заслуживают отдельного внимания.

Схема 1.

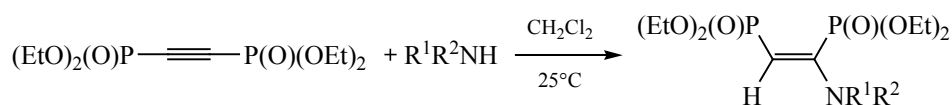
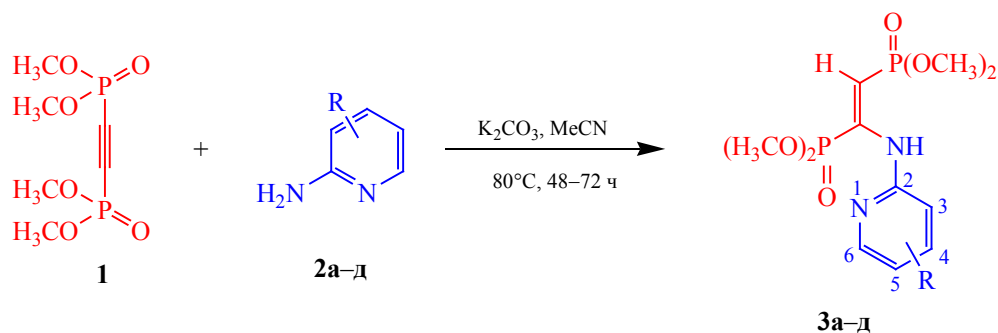


Схема 2.



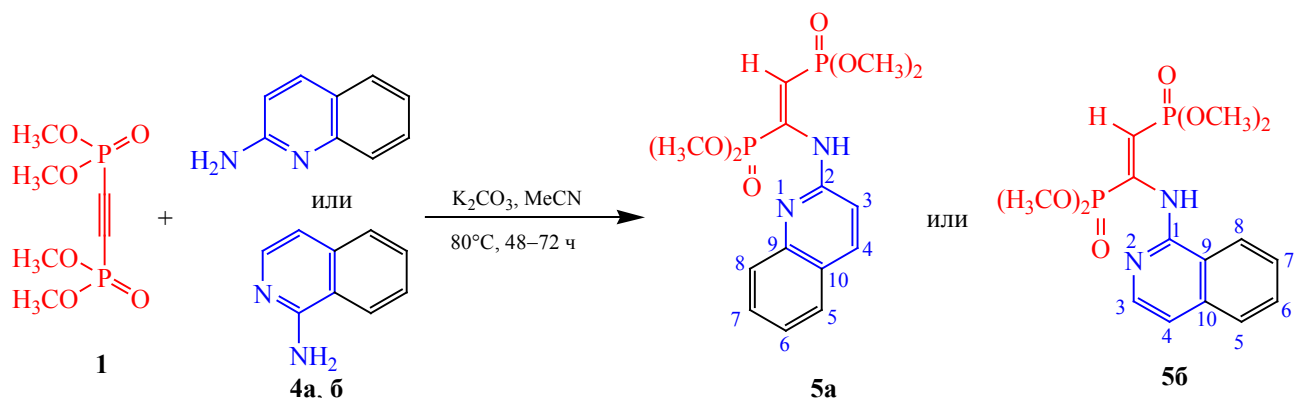
Фосфонилированные енамины являются ценными интермедиатами в органической химии. Например, их литиированные производные оказались эффективными замаскированными гомоенолятными анионами карбоновой кислоты, которые могут использоваться в синтезе различных гетероциклических систем [25–27]. С другой стороны, фосфоенамины, которые можно рассматривать как аналоги дегидроаминокислот, могут быть удобными предшественниками при получении α,β -аминофосфонатов посредством каталитического гидрирования [28–31]. В связи с этим наблюдается интерес к совершенствованию и разработке новых методов синтеза данных соединений (см. обзор [32]).

В продолжение исследований по химии алкинилфосфонатов [33–35] нами предложен подход к синтезу новых енаминобисфосфонатов на основе реакций диметилового эфира этинилдифосфоновой кислоты с замещенными 2-аминопиридинами. На сегодняшний день в литературе представлено всего два примера подобного взаимодействия этинилдифосфонатов с аминами (схема 1) [36, 37]. Ав-

торы указывают, что полученные енамины могут служить предшественниками иминиевых анионов при алкилировании и в реакциях Виттига–Хорнера–Эммонса [37].

В качестве N-нуклеофильных агентов для присоединения по тройной связи алкинилбисфосфоната **1** нами были выбраны 2-аминопиридины, которые являются удобными лигандами для создания различных металлокомплексов, а также универсальными предшественниками для создания молекул с широким спектром биологической активности [38, 39]. Реакцией гидроаминирования тетраметилэтинилдифосфоната **1** 2-аминопиридинами **2a–d** под действием безводного K_2CO_3 (5 мол%) нами получен ряд новых фосфорилированных енаминов – диметил-[2-(диметоксифосфорил)-2-(пиридин-2-иламино)винил]фосфонатов (схема 2). В отличие от реакций с алифатическими аминами взаимодействие алкинилбисфосфоната **1** с 2-аминопиридинами, более слабыми нуклеофилами, проходит в более жестких условиях: кипячение реакционной массы при 80°C в ацетонитриле в течение 48–72 ч в присутствии безводного K_2CO_3 .

Схема 3.



Выход целевых диметил-[2-(диметоксифосфорил)-2-(пиридин-2-иламино)винил]фосфонатов **3a–d** после очистки методом колоночной хроматографии составил 32–78%. Реакция протекает стереоселективно с образованием исключительно *E*-изомера.

Следует отметить, что в проведение реакции в отсутствие K_2CO_3 или с использованием других катализаторов и растворителей не привело к ожидаемому результату: реакция либо не протекала вовсе, либо требовала более длительного нагревания, при этом конверсия исходного тетраметилэтинилдифосфоната и выход конечного продукта реакции были крайне низкими.

Лучше всего в реакцию вступают 2-аминопиридины, имеющие донорные заместители в кольце. При этом легче всего протекает реакция с 2-аминопиридинами **2b–g**, содержащими метильную группу в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении к аминогруппе. Однако в случае 2-амино-3-гидроксипиридина реакция сопровождается значительным осмолением реакционной смеси, вследствие чего выделить ожидаемый енаминобисфосфонат нам не удалось. Более длительное нагревание требуется при использовании 2-амино-5-бромпиридина **2d**. Следует отметить, что в случае менее реакционноспособных 5-хлор-, 4-нитро- и 4-трифторметил-2-аминопиридинов длительное нагревание реакционной смеси приводило к образованию целевого енаминобисфосфоната лишь в следовых количествах, выделить который нам не удалось.

Реакция тетраметилэтинилдифосфоната **1** с аналогами 2-аминопиридина – 2-аминохинолином **4a** и 1-аминоизохинолином **4b** – требует более длительного нагревания (более 5 сут), однако и это не позволяет довести ее до конца. Соответствующие [2-(изо)хинолиниламино]винил]бисфосфонаты **5a**, **б** были выделены с выходом 15–28%. При этом конверсия исходного этинилдифосфоната **1** не превышала 50% (по данным ЯМР ^{31}P).

Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C и ^{31}P . Так, в спектрах ЯМР 1H аминovinилдифосфонатов **3a–d** и **5a**, **б** характерным является сигнал метинового протона $RCN=$, представленный дублетом дублетов в области 5.08–5.88 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия $^2J_{HP}$ 15.2–16.5 и $^3J_{HP}$ 18.2–18.3 Гц, что указывает на *транс*-расположение фосфонатных групп. В спектрах ЯМР ^{13}C атомы углерода при двойной связи резонируют дублетными сигналами в области 104.15–109.15 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия с ядром фосфора $^1J_{CP}$ 187.9–204.1 Гц. Наличие двух дублетных сигналов в спектрах ЯМР ^{31}P алкендифосфонатов **3a–d**, **5a**, **б** в области 12.35–22.18 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{PP}$ 89.6–92.5 Гц свидетельствует о *E*-конфигурации кратной связи. Для сравнения, в случае *Z*-алкендифосфонатов величина $^3J_{PP}$ составляет 27–30 Гц [33, 35, 40].

Таким образом, на основе стереоселективной реакции гидроаминирования тетраметилового

эфира этинилдифосфоновой кислоты замещенными 2-аминопиридинами и амино(изо)хинолинами получен новый ряд (*E*)-енаминобисфосфонатов. Полученные фосфоноенамины могут представлять интерес как ценные синтоны для построения фармацевтически активных молекул.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Замещенные 2-аминопиридины, 2-аминохинолин и 1-аминоизохинолин – коммерческие продукты, использовались без дополнительно очистки. Тетраметилловый эфир этинилдифосфоновой кислоты **1** был получен по методике, описанной ранее [41].

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). Масс-спектры (HMR-ESI) снимали на масс-спектрометре Bruker MicroTOF. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 (Merck, 0.063–0.100 мм).

Общая методика получения соединений 3а–д, 5а, б. К раствору 1 ммоль тетраметилэтинилдифосфоната **1** в 5 мл безводного ацетонитрила прибавляли 1 ммоль соответствующего 2-аминопиридина **2а–д** или амино(изо)хинолина **4а, б** и 1 ммоль безводного K_2CO_3 . Полученную смесь перемешивали при 80°C течение 48–72 ч (**3а–д**) или 5 сут (**5а, б**). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ЯМР ^{31}P . После окончания реакции осадок отфильтровывали и промывали хлористым метилом. Фильтрат упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали, элюент – CH_2Cl_2 –MeOH (9:1).

Диметилловый эфир (*E*)-2-(диметоксифосфорил)-2-(пиридин-2-иламино)винил]фосфоновой кислоты (3а). Выход 57%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.65 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3 Гц), 3.81 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 10.5 Гц), 4.58 уш. с (1H, NH), 5.77 д. д (1H, РСН=, $^2J_{\text{HP}}$ 16.5, $^3J_{\text{HP}}$ 18.2 Гц), 5.99 т (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 6.50 д (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 6.52 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 8.06 д (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 53.37 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.2 Гц), 52.08 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 105.02 (C^5), 106.49 д (РС=, $^1J_{\text{CP}}$ 189.4 Гц), 107.99 д (РСН=, $^1J_{\text{CP}}$ 187.9 Гц), 108.86 (C^3), 136.09 (C^4), 138.04 (C^6), 155.53 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P ,

δ_{P} , м. д.: 12.86 д и 19.42 д ($^3J_{\text{PP}}$ 91.6 Гц). Масс-спектр, m/z : 359.0517 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{P}_2^+$: 359.0532).

Диметилловый эфир (*E*)-[2-(диметоксифосфорил)-2-(3-метилпиридин-2-иламино)винил]-фосфоновой кислоты (3б). Выход 78%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.15 с (3H, CH_3), 3.53 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.2 Гц), 3.59 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.2 Гц), 4.45 уш. с (1H, NH), 5.08 д. д (1H, РСН=, $^2J_{\text{HP}}$ 15.2, $^3J_{\text{HP}}$ 18.3 Гц), 6.23 т (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 6.64 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 7.97 д (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: д 17.12 (CH_3), 53.26 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 53.53 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), 105.77 д (РСН=, $^1J_{\text{CP}}$ 187.9 Гц), 106.39 д (РС=, $^1J_{\text{CP}}$ 204.1 Гц), 108.08 (C^3), 114.49 (C^5), 137.83 (C^4), 145.49 (C^6), 156.98 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 15.20 д и 22.18 д ($^3J_{\text{PP}}$ 92.0 Гц). Масс-спектр, m/z : 373.0649 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{P}_2^+$: 373.0689).

Диметилловый эфир (*E*)-[2-(диметоксифосфорил)-2-(4-метилпиридин-2-иламино)винил]-фосфоновой кислоты (3в). Выход 72%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.01 с (3H, CH_3), 3.65 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3 Гц), 3.81 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 10.5 Гц), 4.62 уш. с (1H, NH), 5.69 д. д (1H, РСН=, $^2J_{\text{HP}}$ 16.5, $^3J_{\text{HP}}$ 18.3 Гц), 6.23 д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 6.27 с (1H, C^3H), 7.01 д (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.52 (CH_3), 53.28 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.7 Гц), 53.92 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 104.15 д (РСН=, $^1J_{\text{CP}}$ 190.6 Гц), 105.96 д (РС=, $^1J_{\text{CP}}$ 200.2 Гц), 107.77 (C^3), 113.60 (C^5), 137.27 (C^4), 147.52 (C^6), 157.45 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 12.85 д и 19.72 д ($^3J_{\text{PP}}$ 92.5 Гц).

Диметилловый эфир (*E*)-[2-(диметоксифосфорил)-2-(6-метилпиридин-2-иламино)винил]-фосфоновой кислоты (3г). Выход 57%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.41 с (3H, CH_3), 3.53 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3 Гц), 3.69 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 10.8 Гц), , 4.63 уш. с (1H, NH), 5.73 д. д (1H, РСН=, $^2J_{\text{HP}}$ 16.4, $^3J_{\text{HP}}$ 18.1 Гц), 6.34 д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 6.53 д (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.36 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.13 (CH_3), 52.07 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 53.32 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц), 104.22 д (РСН=, $^1J_{\text{CP}}$ 189.9 Гц), 106.03 д (РС=, $^1J_{\text{CP}}$ 195.8 Гц), 105.51 (C^5), 106.23 (C^3), 138.09 (C^4), 156.47 (C^2), 158.04 (C^6). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 13.07 д и 19.74 д ($^3J_{\text{PP}}$ 92.2 Гц).

Диметиловый эфир (E)-[2-(диметоксифосфорил)-2-(5-бромпиридин-2-иламино)винил]фосфоновой кислоты (3д). Выход 32%, оранжевое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.1 Гц), 3.81 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.1 Гц), 4.57 уш. с (1H, NH), 5.80 д. д (1H, PCH= , $^2J_{\text{HP}}$ 16.4, $^3J_{\text{HP}}$ 18.3 Гц), 7.26 д (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.50 д (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 8.11 с (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.20 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 53.41 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.2 Гц), 106.44 д (PCH= , $^1J_{\text{CP}}$ 190.3 Гц), 107.99 д (PC= , $^1J_{\text{CP}}$ 197.4 Гц), 117.52 (C^3), 138.52 (C^4), 143.35 (C^5), 154.02 (C^6), 157.32 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 12.37 д и 18.74 д ($^3J_{\text{PP}}$ 90.0 Гц).

Диметиловый эфир (E)-[2-(диметоксифосфорил)-2-(хинолин-2-иламино)винил]фосфоновой кислоты (5а). Выход 28%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.63 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 10.7 Гц), 3.69 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 10.7 Гц), 4.82 с (1H, NH), 5.82 д. д (1H, PCH= , $^2J_{\text{HP}}$ 16.2, $^3J_{\text{HP}}$ 18.1 Гц), 7.23 д (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.55 д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.57 т (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.65 т (1H, C^7H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 8.44 д (1H, C^8H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 8.51 д (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.65 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 54.35 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 106.31 д (PCH= , $^1J_{\text{CP}}$ 189.7 Гц), 109.15 д (PC= , $^1J_{\text{CP}}$ 198.4 Гц), 121.58 (C^3), 125.11 (C^6), 128.59 (C^5), 129.64 (C^8), 129.80 (C^{10}), 130.75 (C^7), 135.49 (C^4), 140.74 (C^9), 155.79 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 12.35 д и 18.77 д ($^3J_{\text{PP}}$ 89.6 Гц). Масс-спектр, m/z : 409.0632 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{P}_2^+$: 409.0689).

Диметиловый эфир (E)-[2-(диметоксифосфорил)-2-(изохинолин-1-иламино)винил]фосфоновой кислоты (5б). Выход 15%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.75 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3 Гц), 3.78 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3 Гц), 5.02 с (1H, NH), 5.88 д. д (1H, PCH= , $^2J_{\text{HP}}$ 16.8, $^3J_{\text{HP}}$ 18.5 Гц), 7.55 д (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.58 т (1H, C^7H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.66 т (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.84 д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц), 8.29 д (1H, C^8H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 8.53 д (1H, C^3H , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.56 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 54.35 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 107.27 д (PCH= , $^1J_{\text{CP}}$ 188.4 Гц), 109.86 д (PC= , $^1J_{\text{CP}}$ 197.8 Гц), 121.36 (C^4), 125.88 (C^9), 126.49 (C^8), 126.69 (C^5), 132.35 (C^6), 132.71 (C^7), 135.22 (C^{10}), 137.84 (C^3), 153.50 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 12.12 д и 20.68 д ($^3J_{\text{PP}}$ 90.9 Гц).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 0785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Quin L.D.* A guide to organophosphorus chemistry. Toronto: John Wiley & Sons Inc., 2000.
2. *Galęzowska J., Gumienna-Konteczka E.* // *Coord. Chem. Rev.* 2012. Vol. 256. N 1–2. P. 105. doi 10.1016/j.ccr.2011.07.002
3. *Yücesan G., Zorlu Y., Stricker M., Beckmann J.* // *Coord. Chem. Rev.* 2018. Vol. 369. P. 105. doi 10.1016/j.ccr.2018.05.002
4. *Manghi M.M., Masiol M., Calzavara R., Graziano P.L., Peruzzi E., Pavoni B.* // *Chemosphere.* 2021. Vol. 283. P. 131187. doi 10.1016/j.chemosphere.2021.131187
5. *Cao H.-Q., Li J.-K., Zhang F.-G., Cahard D., Ma J.-A.* // *Adv. Synth. Catal.* 2021. Vol. 363. N 3. P. 688. doi 10.1002/adsc.202001345
6. *Maeda K.* // *Micropor. Mesopor. Mater.* 2004. Vol. 73. N 1–2. P. 47. doi 10.1016/j.micromeso.2003.10.018
7. *Krečmerová M., Majer P., Rais R., Slušer B.S.* // *Front. Chem.* 2022. doi 10.3389/fchem.2022.889737
8. *Popov K., Oshchepkov M., Tkachenko S., Sergienko V., Oshchepkov A.* // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 351. P. 118619. doi 10.1016/j.molliq.2022.118619
9. *Ebetino F.H., Sun S., Cherian P., Roshandel S., Neighbors J.D., Hu E., Dunford J.E., Sedghizadeh P.P., McKenna C.E., Srinivasan V., Boeckman R.K., Russell R.G.* // *Bone.* 2022. Vol. 156. P. 116289. doi 10.1016/j.bone.2021.116289
10. *Золотухина М.М., Крутиков В.И., Лаврентьев А.Н.* // *Усп. хим.* 1993. Т. 62. № 7. С. 691;

- Zolotukhina M.M., Krutikov V.I., Lavrent'ev A.N. // Russ. Chem. Rev. 1993. Vol. 62. N 7. P. 647. doi 10.1070/RC1993v062n07ABEH000038
11. Russell R.G. // Bone. 2011. Vol. 49. P. 2. doi 10.1016/j.bone.2011.04.022
 12. Ebetino F.H., Hogan A.M., Sun S., Tsuompra M.K., Duan X., Triffitt J.T., Kwaasi A.A., Dunford J.E., Barnett B.L., Oppermann U., Lundy M.W., Boyde A., Kashemirov B.A., McKenna C.E., Russell R.G. // Bone. 2011. Vol. 49. P. 20. doi 10.1016/j.bone.2011.03.774
 13. Maraka S., Kennel K.A. // Br. Med. J. 2015. Vol. 351. P. h3783. doi 10.1136/bmj.h3783
 14. Kaboudin B., Daliri P., Faghieh S., Esfandiari H. // Front. Chem. 2022. doi 10.3389/fchem.2022.890696
 15. Shi C.G., Zhang Y., Yuan W. // Am. J. Ther. 2016. Vol. 3. P. e894. doi 10.1097/MJT.0000000000000236
 16. Chmielewska E., Kafarski P. // Open Pharm. Sci. J. 2016. Vol. 3. P. 56. doi 10.2174/1874844901603010056
 17. Demkowicz S., Rachón J., Daško M., Kozak W. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 7101. doi 10.1039/C5RA25446A
 18. Studnik H., Liebsch S., Forlani G., Wieczorek D., Kafarski P., Lipok J. // New Biotechnol. 2015. Vol. 32. P. 1. doi 10.1016/j.nbt.2014.06.007
 19. Turhanen P.A., Vepsäläinen J.J., Peräniemi S. // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. Article no. 8992.
 20. Chmielewska E., Kafarski P. // Molecules. 2016. Vol. 21. N 11. P. 1474. doi 10.3390/molecules21111474
 21. Chmielewska E., Kafarski P. // Molecules. 2012. Vol. 17. N 9. P. 10928. doi 10.3390/molecules170910928
 22. Widler L., Jaeggi K.A., Glatt M., Müller K., Bachmann R., Bisping M., Born A.-R., Cortesi R., Guiglia G., Jeker H., Klein R., Ramseier U., Schmid J., Schreiber G., Seltenmeyer Y., Green J.R. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. N 17. P. 3721. doi 10.1021/jm020819i
 23. Van Gelder J.M., Breuer E., Ornoy A., Schlossman A., Patlas N., Golomb G. // Bone. 1995. Vol. 16. P. 511. doi 10.1016/8756-3282(95)00081-N
 24. Golomb G., Schlossman A., Saadeh H., Levi M., Van Gelder J.M., Breuer E. // Pharm. Res. 1992. Vol. 9. P. 143. doi 10.1023/A:1018956516640
 25. Palacios F., Ochoa de Retana A.M., Pascual S., López de Munain R., Oyarzabal J., Ezpeleta J.M. // Tetrahedron. 2005. Vol. 61. N 5. P. 1087. doi 10.1016/j.tet.2004.11.061
 26. Palacios F., Ochoa de Retana A.M., Oyarzabal J. // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. N 18. P. 5947. doi 10.1016/S0040-4020(99)00257-4
 27. Palacios F., Ochoa de Retana A.M., Oyarzabal J. // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. N 10. P. 3091. doi 10.1016/S0040-4020(99)00068-X
 28. Zhang Z., Tamura K., Mayama D., Sugiya M., Imamoto T. // J. Org. Chem. 2012. Vol. 77. P. 4184. doi 10.1021/jo300454n
 29. Zhang J., Li Y., Wang Z., Ding K. // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 50. P. 11743. doi 10.1002/ange.201104912
 30. Wassenaar J., Kuil M., Lutz M., Spek A.L., Reek J.N.H. // Chem. Eur. J. 2010. Vol. 16. P. 6509. doi 10.1002/chem.200903476
 31. Zhou M., Xue Z., Cao M., Dong X.-Q., Zhang X. // Org. Biomol. Chem. 2016. Vol. 14. N 20. P. 4582. doi 10.1039/c6ob00540c
 32. Adler P., Fadel A., Rabasso N. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. N 30. P. 4437. doi 10.1016/j.tet.2014.04.086
 33. Журавлева П.А., Колина А.И., Свинцицкая Н.И., Дозадина А.В. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 10. С. 1479; Zhuravleva P.A., Kolina A.I., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 10. P. 2031. doi 10.1134/S1070363221100169
 34. Krylov A.S., Petrosian A.A., Piterskaya J.L., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2019, Vol. 15. P. 1563. doi 10.3762/bjoc.15.159
 35. Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V., Starova G.L., Trifonov R.E. // Tetrahedron Lett. 2014. Vol. 55. N 39. P. 5381. doi 10.1016/j.tetlet.2014.08.018
 36. Whitesell M.A., Kyba E.P. // Tetrahedron Lett. 1983. Vol. 24. N 16. P. 1679. doi 10.1016/S0040-4039(00)81743-8
 37. Whitesell J.K., Whitesell M.A. // Synthesis. 1983. N 7. P. 517. doi 10.1055/s-1983-30409
 38. Berry J.F., Roy M. // Compr. Coord. Chem. III. 2021. P. 406. doi 10.1016/B978-0-08-102688-5.00075-1
 39. Rao R.N., Chanda K. // Chem. Commun. 2022. Vol. 58. N 3. P. 343. doi 10.1039/D1CC04602K
 40. 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
 41. Ионин Б.И., Петров А.А. // ЖОХ. 1965. Т. 35. С. 1917.

Reactions of Tetramethyl Ethynyldiphosphonate with Substituted 2-Aminopyridines

K. N. Dakuo^a, A. S. Krylov^a, and N. I. Svintsitskaya^{a,*}

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

*e-mail: nsvincickaya@mail.ru

Received July 14, 2022; revised August 5, 2022; accepted August 7, 2022

The base-catalyzed hydroamination reaction of tetramethyl ethynyldiphosphonate with substituted 2-aminopyridines was studied. The reaction proceeds stereoselectively with the formation of (*E*)-enaminophosphonates. A series of new phosphonoenamines, namely dimethyl [2-(dimethoxyphosphoryl)-2-(pyridin-2-ylamino)vinyl]-phosphonates, was obtained.

Keywords: enamines, enaminophosphonates, alkynylphosphonates, aminopyridines, vicinal bisphosphonates