

УДК 547.824;547.879

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ 1,4,2-ОКСАЗАФОСФОРИНАНОВ С ПИРИДИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

© 2022 г. Р. Г. Зиннатуллин^а, Е. К. Бадеева^а, К. А. Никитина^а,
К. А. Ившин^а, О. Н. Катаева^а, К. Е. Метлушка^{а,*}

^а *Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия
e-mail: methushka@mail.ru

Поступило в редакцию 4 октября 2022 г.

После доработки 3 ноября 2022 г.

Принято к печати 6 ноября 2022 г.

Синтезирован ряд 1,4,2-оксазафосфоринанов с помощью трехкомпонентной реакции пиридилсодержащих иминов с триалкилфосфитами и хлоруксусной кислотой с последующим дезалкилированием P(O)OAlk-фрагментов в образующихся продуктах. Установлено, что преобладающими диастереомерами полученных гетероциклов являются соединения с одинаковой конфигурацией хиральных центров. Показано, что синтезированные 1,4,2-оксазафосфоринаны проявляют каталитическую активность в реакции Фриделя–Крафтса.

Ключевые слова: 1,4,2-оксазафосфоринаны, хиральные 1,2-аминоспирты, имины, фосфонилирование, аминоксоновые кислоты

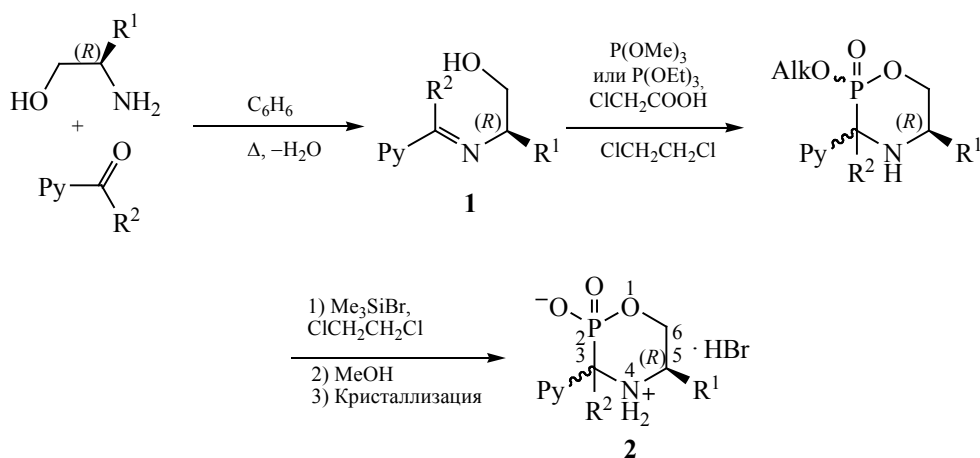
DOI: 10.31857/S0044460X22120113, **EDN:** MVKMVB

Хиральные 1,2-аминоспирты – соединения, сами по себе находящие применение в асимметрическом синтезе как хиральные индукторы или лиганды [1], вызывают даже больший интерес в качестве строительных блоков для получения различных гетероциклических производных. Пожалуй, наиболее изученные и востребованные из последних – это хиральные оксазолины, оксазолидины и оксазолидиноны, широко используемые как в асимметрическом катализе, так и для конструирования биоактивных молекул [2–6]. Однако упомянутыми выше гетероциклами не ограничивается синтетический потенциал хиральных 1,2-аминоспиртов. Так, весьма перспективной областью их использования является получение фосфорсодержащих гетероциклических соединений, в частности, 1,4,2-оксазафосфори-

нанов. Необходимо отметить, что впервые эти соединения были получены в диастереомерно- и энантиоцистом виде реакциями расширения цикла хиральных оксазолидинов, синтезированных на основе фенилглицинола [7, 8]. Описанная позднее серия синтезов хиральных 1,4,2-оксазафосфоринанов включает в себя первичную модификацию 1,2-аминоспиртов по атомам азота или азота и кислорода с последующей циклизацией полученных производных [9–15]. Показано также, что некоторые 2-арил-1,4,2-оксазафосфоринаны проявляют антидепрессантную активность [16].

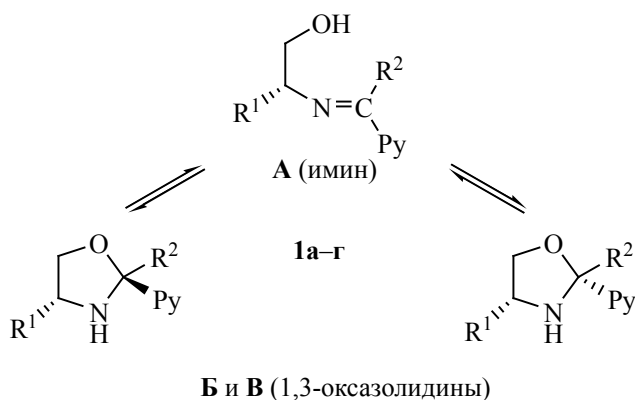
В предыдущих работах, посвященных синтезу 3-арил-1,4,2-оксазафосфоринанов [17, 18] нами был предложен еще один подход к получению этих соединений, заключающийся во взаимодействии иминов, производных хиральных 1,2-ами-

Схема 1.



Py = 2-пиридил, R² = H, R¹ = Et (**1a**, **2a**), Ph (**1b**, **2b**); Py = 3-пиридил, R² = Me, R¹ = Et (**1в**, **2в**), Ph (**1г**, **2г**).

Схема 2.

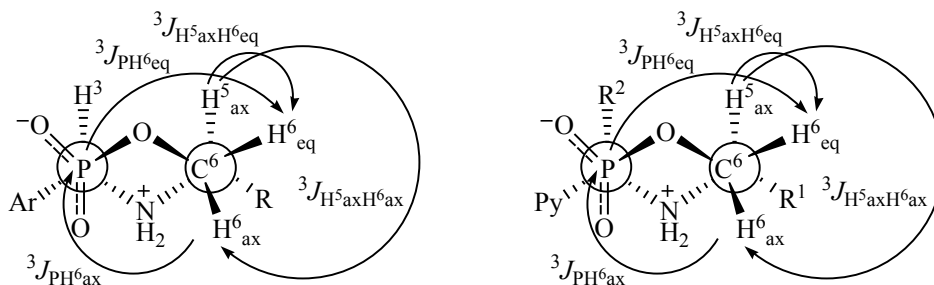


носпиртов, с триэтилфосфитом и галогенуксусными кислотами. Данный метод позволяет не только получать целевые продукты в мягких условиях, но и вводить в их структуру реакционноспособную гидроксильную группу. Целью настоящего исследования явилось применение этого метода для синтеза ранее не описанных в литературе 2-гидрокси-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов, содержащих пиридиновые фрагменты. Добавление атома азота в составе ароматической системы в молекулу, уже содержащую эндоциклическую аминогруппу, позволяет ввести в ее структуру фрагмент, содержащий как донор, так и акцептор водородной связи,

что дает возможность предположить перспективность использования таких производных в органо-катализе.

Исходные имины **1a–г** были получены кипячением растворов (*R*)-2-аминобутан-1-ола или (*R*)-2-фенилглицинола с 2-пиридинкарбальдегидом, 3-ацетилпиридинами в бензоле с азеотропной отгонкой воды. В растворе CDCl₃ имины **1a–г** существуют в виде смеси открытоцепной иминной формы (**A**) и двух циклических *цис*- и *транс*-1,3-оксазолидинов (**B**, **V**, схема 2). После отгонки растворителя имины **1a–г** без дополнительной очистки вводились во взаимодействие с три-

Схема 3.



алкилфосфитами и монохлоруксусной кислотой в 1,2-дихлорэтане (схема 1). Выбор фосфита в каждом случае производился, принимая во внимание результаты пробных экспериментов с небольшими количествами иминов **1а–г**, и зависел от соотношения количества побочно образующихся диалкилфосфитов к количеству целевых продуктов реакций, что определялось методом спектроскопии ЯМР ^{31}P . В качестве со-электрофила использовалась монохлоруксусная кислота. Такой выбор кислоты, как было показано нами ранее [18], позволяет значительно уменьшить содержание других побочных продуктов описанного взаимодействия – открытоцепных α -аминофосфонатов (схема 2).

Образующиеся на стадии фосфонирования циклические α -аминофосфонаты подвергались дезалкилированию при последовательном воздействии триметилбромсиланом и метанолом с последующим выделением основного продукта реакции, что позволило получить 2-гидрокси-2-оксо-3-арил-1,4,2-оксазафосфоринаны **2б–г** в диастеремерно и энантиомерно чистом виде. К сожалению, вне зависимости от условий кристаллизации оксазафосфоринан **2а** выделялся в виде смеси диастереомеров в соотношении $\sim 9:1$. Для установления того, какая конфигурация хиральных C^3 атомов реализуется в основных диастереомерах полученных гетероциклов, мы проанализировали значения вицинальных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) между атомом фосфора и атомами водорода у C^6 , а также между атомами водорода у C^5 и C^6 . Как нами было показано ранее [18], для преобладающих диастереомеров 2-гидрокси-2-оксо-3- Ar -5- R -1,4,2-оксазафосфоринанов (где $\text{Ar} = 2\text{-ОНС}_6\text{H}_4$, $2\text{-ОН-3-МeOC}_6\text{H}_3$, $2\text{-ОН-3,5-Br}_2\text{C}_6\text{H}_2$,

$2\text{-ОН-5-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $\text{R} = \text{Et}$ или Ph) с *цис*-расположением заместителей у хиральных атомов C^3 и C^5 константы $^3J_{\text{PH}^6_{\text{ax}}}$ и $^3J_{\text{PH}^6_{\text{eq}}}$ составляют 2.4–3.1 и 17.6–18.5 Гц, а константы $^3J_{\text{H}^5_{\text{ax}}\text{H}^6_{\text{ax}}}$ и $^3J_{\text{H}^5_{\text{ax}}\text{H}^6_{\text{eq}}}$ – 10.9–11.5 и 2.7–3.2 Гц соответственно (схема 3).

Эти же константы для преобладающего диастереомера соединения **2а** и для выделенных в чистом виде оксазафосфоринанов **2б–г** равны 2.6–3.1 ($^3J_{\text{PH}^6_{\text{ax}}}$), 16.9–17.5 ($^3J_{\text{PH}^6_{\text{eq}}}$), 10.7–11.3 ($^3J_{\text{H}^5_{\text{ax}}\text{H}^6_{\text{ax}}}$) и 3.0–3.7 Гц ($^3J_{\text{H}^5_{\text{ax}}\text{H}^6_{\text{eq}}}$) (схема 3). Таким образом, можно отметить, что значения КССВ $^3J_{\text{PH}^6_{\text{ax}}}$ и $^3J_{\text{H}^5_{\text{ax}}\text{H}^6_{\text{ax}}}$ хорошо совпадают с ранее описанными, тогда как значения $^3J_{\text{PH}^6_{\text{eq}}}$ являются более низкими, а $^3J_{\text{H}^5_{\text{ax}}\text{H}^6_{\text{eq}}}$ более высокими. Эта разница незначительна, что позволяет сделать вывод о том, что преобладающие диастереомеры, полученных в ходе данной работы оксазафосфоринанов, представляют собой соединения с *цис*-расположением арильного заместителя у атома C^3 и заместителя у атома C^5 , т. е., учитывая конфигурацию хирального атома исходных 1,2-аминоспиртов, являются (*R,R*)-диастереомерами. Этот вывод был подтвержден при изучении молекулярной структуры преобладающего диастереомера соединения **2б**, для которого удалось подобрать условия кристаллизации (ацетонитрил–этанол, медленное испарение), позволяющие вырастить кристаллы пригодные для изучения методом РСА (рис. 1).

Значительно больший интерес для нас представляло точное установление молекулярной структуры соединений **2в** или **2г**, поскольку они являются первыми представителями ряда хиральных 3,5-дизамещенных 1,4,2-оксазафосфоринанов, несущих дополнительный заместитель у атома гетероцикла C^3 . К сожалению, многочисленные попытки

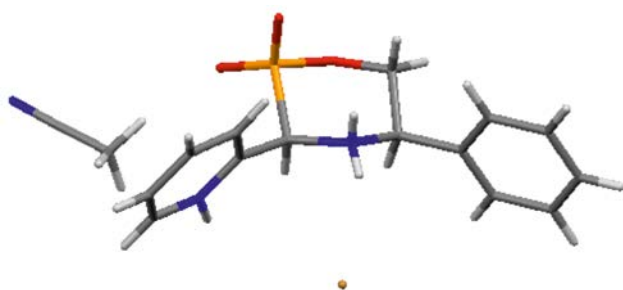


Рис. 1. Молекулярная структура преобладающего диастереомера 1,4,2-оксазафосфоринана **2б**.

получить кристаллы энантиолических образцов пригодные для изучения методом РСА не увенчались успехом. Плодотворной же оказалась идея синтеза и выделения рацематов. Так, при введении (\pm) -2-[1-(3-пиридинил)этилиденамино]-1-бутанола во взаимодействие с триэтилфосфитом и последующей обработке промежуточно образующихся фосфонатов триметилбромсиланом, а затем и метанолом из реакционной смеси выпадали кристаллы гидробромида 2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана необходимого качества. Благодаря этому удалось установить, что преобладающий диастереомер выделенного оксазафосфоринана является $(R,R/S,S)$ -изомером (рис. 2). Этот факт еще раз подтверждает правильность наших рассуждений о структуре 3,5-дизамещенных 1,4,2-оксазафосфоринанов, основанных на анализе отдельных КССВ.

Структурными элементами всех выделенных соединений являются фрагменты $N(H)C^*CN$ или

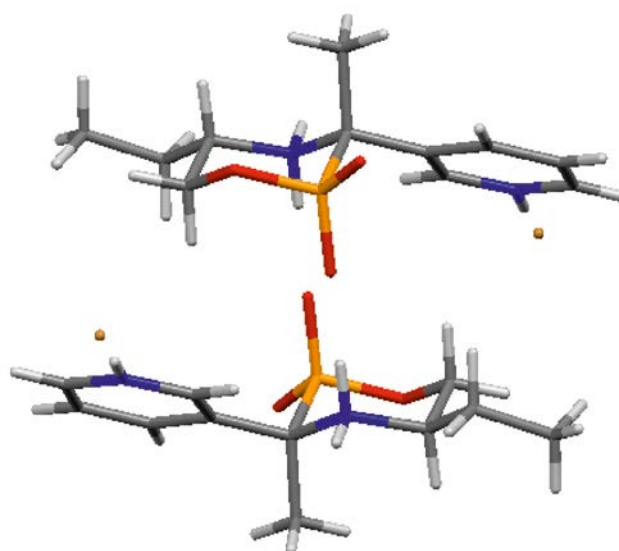
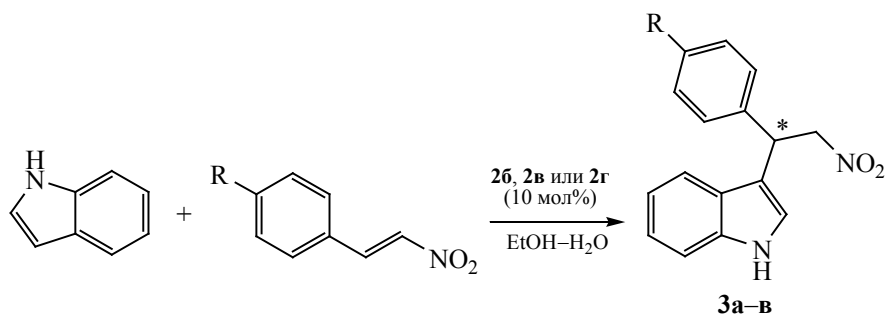


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки гидробромида $(R,R/S,S)$ -2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана.

$N(H)C^*CCN$, содержащие хиральный углеродный атом и атомы азота, которые могут участвовать в двойной активации электрофила и нуклеофила. Таким образом, можно предположить активность полученных оксазафосфоринанов **2б–г** в асимметрическом органокатализе, в частности, в реакции алкилирования индола по Фриделю–Крафтсу (схема 4).

Реакцию индола с *транс*- β -нитростиролом проводили в присутствии оксазафосфоринанов **2б–г** (10 мол%), используя в качестве растворителей смеси этанола, 1,2-диметоксиэтана, тетрагидрофурана или ацетонитрила с водой. Было

Схема 4.



показано, что при проведении описываемых процессов в водно-этанольной смеси полная конверсия исходного нитростирола происходит за 48–72 ч при комнатной температуре, тогда как при использовании других сред время реакций значительно увеличивается. Например, взаимодействие в смеси тетрагидрофурана с водой за 240 ч проходит лишь на 60%, по данным спектроскопии ЯМР ^1H . Нами было также проведено алкилирование индола *транс*-4-метил- β -нитростиролом или *транс*-4-хлор- β -нитростиролом. Время прохождения реакций при комнатной температуре составило 48–72 ч, а при температуре 5°C – 240–288 ч. Продукты взаимодействий **3а–в** были выделены в чистом виде методом колоночной хроматографии, однако углы вращения плоскополяризованного света их растворов в хлористом метиле оказались близкими к нулю.

Таким образом, нами было показано, что вовлечение иминов, содержащих в своем составе пиридинный фрагмент, во взаимодействие с триалкилфосфитами и монохлоруксусной кислотой с последующей обработкой промежуточно образующихся фосфонатов триметилбромсиланом, а затем и метанолом позволяет получать целевые продукты в виде одного диастереомера с общими выходами равными 41–47%. Структура преобладающих диастереомеров всех синтезированных соединений четко установлена совокупностью методов спектроскопии ЯМР и РСА. Было показано, что полученные оксазафосфоринаны являются неселективными органокатализаторами реакции алкилирования индола β -нитростиролами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборах Bruker AVANCE-400 (399.93 МГц) или Bruker AVANCE-600 (600.13 МГц) с использованием сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей (CDCl_3 , D_2O) в качестве стандартов химических сдвигов, спектры ЯМР ^{13}C – на приборах Bruker AVANCE-400 (100.54 МГц) или Bruker AVANCE-500 (125.76 МГц) с использованием ТМС в качестве внешнего стандарта. Спектры ЯМР ^{31}P снимали на приборе Bruker AVANCE-400 (161.86 МГц) с использованием 85%-ной H_3PO_4 в качестве внешнего стандарта.

Растворы образцов 1,4,2-оксазафосфоринанов для спектроскопии ЯМР готовили с добавлением карбоната калия (молярное соотношение оксазафосфоринан: $\text{K}_2\text{CO}_3 = 1:5$). ИК спектры записывали на спектрометре Bruker Vector 22 в таблетках КВг в диапазоне длин волн от 4000 до 400 см^{-1} с оптическим разрешением 4 см^{-1} . Масс-спектры ионизации электрораспылением получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH) с ионной ловушкой. Измерение проводилось в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z от 70 до 3000. Напряжение на капилляре распылителя составляло 3500 В. В качестве газа-осушителя использовался азот с температурой 250°C и расходом 10 л/мин. Анализируемый образец растворяли в ацетонитриле (**1а–г** и рацемический имин) или в дистиллированной воде (**2а–г** и рацемический оксазафосфоринан) до концентрации $\sim 10^{-3}$ мг/мл. Элементный анализ осуществлялся на анализаторе EuroEA3028-НТ-ОМ производства Eurovector SpA. Оптическое вращение измеряли на поляриметре PerkinElmer (модель 341) при 20°C . Температуры плавления определяли на нагревательном столике Boetius.

В работе использовали следующие коммерчески доступные реагенты: 2-пиридинкарбальдегид (99%, Alfa Aesar), 3-ацетилпиридин (98%, Acros Organics), (*R*)-(-)-2-аминобутан-1-ол (98%, Acros Organics), (+/-)-2-аминобутан-1-ол (98%, Acros Organics), (*R*)-(-)-2-фенилглицинол (98%, Acros Organics), триметилфосфит (98%, Sigma-Aldrich), триэтилфосфит (98%, Sigma-Aldrich), монохлоруксусная кислота (99%, J&K Scientific), триметилбромсилан (97%, J&K Scientific).

Общая методика получения пиридинсодержащих иминов 1а–г. 2-Пиридинкарбальдегид или 3-ацетилпиридин (9.9 ммоль) растворяли в 10 мл бензола, затем добавляли к полученным растворам (*R*)-2-аминобутан-1-ол (9.9 ммоль) в 2 мл бензола или (*R*)-2-фенилглицинол (9.9 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании и кипении с ловушкой Дина–Старка в течение 5 (для иминов **1а** и **1б**) или 12 ч (для иминов **1в** и **1г**). По окончании реакций удаляли растворитель, полученную вязкую массу анализировали методом спектроскопии ЯМР ^1H и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(R)-2-(2-Пиридинилметиленамино)-1-бутанол (1a). В растворе CDCl_3 существует в виде смеси открытоцепной иминной формы и двух циклических *цис*- и *транс*-1,3-оксазолидинов (схема 2) в соотношении имин **A**–преобладающий изомер 1,3-оксазолидина **B**–минорный изомер 1,3-оксазолидина **B**, равном 1:0.75:0.55. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.88 т (1.3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, **A**), 1.01 т (0.72H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, **B**), 1.07 т (0.98H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, **B**), 1.44–1.81 м (2H, CH_2CH_3 , **A + B + B**), 3.27–4.13 м (3H, OCH_2 и NCH_2Et , **A + B + B**), 5.46 с (0.33H, 2- PyCH , **B**), 5.50 с (0.24H, 2- PyCH , **B**), 7.23–7.97 м (3H, H_{Ar} , **A + B + B**), 8.40 с (0.43H, $\text{CH}=\text{N}$, **A**), 8.61–8.65 (1H, H_{Ar} , **A + B + B**). Масс-спектр (ESI^+), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 179.0 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

(R)-2-(2-Пиридинилметиленамино)-2-фенилэтанол (1b). В растворе CDCl_3 существует в виде смеси открытоцепной иминной формы (**A**) и двух циклических *цис*- и *транс*-1,3-оксазолидинов (**B** и **B**, схема 2) в соотношении **A**:**B**:**B** = 1:0.5:0.35. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.80–4.75 м (3H, OCH_2 и NCHPh , **A + B + B**), 5.67 с (0.27H, 2- PyCH , **B**), 5.68 с (0.19H, 2- PyCH , **B**), 7.29–8.04 м (8H, H_{Ar} , **A + B + B**), 8.51 с (0.54H, $\text{CH}=\text{N}$, **A**), 8.60–8.67 (1H, H_{Ar} , **A + B + B**). Масс-спектр (ESI^+), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 227.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

(R)-2-[1-(3-Пиридинил)этилиденамино]-1-бутанол (1в). В растворе CDCl_3 существует в виде смеси открытоцепной иминной формы (**A**) и двух циклических *цис*- и *транс*-1,3-оксазолидинов (**B** и **B**, схема 2) в соотношении **A**:**B**:**B** = 1:2.9:1.9. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.92 т (0.99H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, **B**), 0.96 т (1.5H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, **B**), 0.97 т (0.51H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, **A**), 1.20–1.71 м (2H, CH_2CH_3 , **A + B + B**), 1.61 с (0.99H, CH_3 , **B**), 1.65 с (1.5H, CH_3 , **B**), 2.33 с (0.51H, CH_3 , **A**), 2.94–3.81 м (3H, OCH_2 и NCH_2Et , **A + B + B**), 7.23–9.19 м (4H, H_{Ar} , **A + B + B**). Масс-спектр (ESI^+), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 193.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

(R)-2-[1-(3-Пиридинил)этилиденамино]-2-фенилэтанол (1г). В растворе CDCl_3 существует в виде смеси открытоцепной иминной формы (**A**) и двух циклических *цис*- и *транс*-1,3-оксазолидинов (**B** и **B**, схема 2) в соотношении **A**:**B**:**B** = 1:2.2:0.9. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.73 с (0.66H, CH_3 , **B**), 1.75 с (1.6H, CH_3 , **B**), 2.27 с (0.74H, CH_3 , **A**), 3.51–4.86 м (3H, OCH_2 и NCHPh ,

A + B + B), 7.25–9.19 м (9H, H_{Ar} , **A + B + B**). Масс-спектр (ESI^+), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 241.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

(±)-2-[1-(3-Пиридинил)этилиденамино]-1-бутанол синтезировали по описанному выше общему методу с использованием 3-ацетилпиридина и (±)-2-аминобутан-1-ола в качестве исходных соединений. Спектр ЯМР ^1H идентичен спектру образца имина **1в**. Масс-спектр (ESI^+), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 193.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

Общая методика синтеза 2-гидрокси-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов 2а–г. Имин **1а–г** (9.9 ммоль) растворяли в 10 мл 1,2-дихлорэтана, полученный раствор помещали в охлаждающую баню (лед с солью) и добавляли при перемешивании 11.4 ммоль триметил- (для иминов **1а** и **1б**) или триэтилфосфита (для иминов **1в** и **1г**) в 5 мл 1,2-дихлорэтана, а через 10 мин – монохлоруксусную кислоту (22.8 ммоль) в два приема. Полученную реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре до полной конверсии исходного триалкилфосфита (по данным ЯМР ^{31}P). Затем при охлаждении (лед с солью) добавляли раствор триметилбромсилана (19.8 ммоль) в 5 мл 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении 1 ч, затем выдерживали при комнатной температуре в течение 48 ч. Удаляли растворитель, остаток растворяли в 10 мл метанола и выдерживали полученный раствор при комнатной температуре с медленным испарением растворителя еще 24 ч. В результате во всех случаях образовывался мелкокристаллический осадок.

Гидробромид 2-гидрокси-2-оксо-3-(2-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана (2а). Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на вакууме водоструйного насоса. Получали смесь диастереомеров [D_1 – преобладающий (*R,R*), 90%; D_2 – минорный (*S,R*), 10%] в соотношении ~5:1. Дальнейшая его перекристаллизация из смеси этанола с водой (10:1) позволяла выделить диастереомерную смесь состава ~9:1. Попытки использовать для дальнейшей перекристаллизации изопропанол, его смесь с водой, смесь этанола или изопропанола с ацетонитрилом не приводили к существенному изменению этого соотношения. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O с K_2CO_3), δ , м. д.: 0.93 т (0.3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, D_2), 0.94 т (2.7H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц, D_1), 1.39–1.55 м (1.8H, CH_2CH_3 , D_1), 1.64–1.81 (0.2H, CH_2CH_3 , D_2),

2.95–3.07 м (1H, H⁵, D₁ + D₂), 4.08 д. д. д (0.9H, H⁶_{ax}, ²J_{HH} 11.6, ³J_{HH} 11.2, ³J_{PH} 3.1 Гц, D₁), 4.13–4.17 м (0.1H, H⁶, D₂), 4.24 д. д. д (0.9H, H⁶_{eq}, ³J_{PH} 17.4, ²J_{HH} 11.6, ³J_{HH} 3.3 Гц, D₁), 4.25 д (0.9H, H³, ²J_{PH} 14.7 Гц, D₁), 4.36 д (0.1H, H³, ²J_{PH} 14.9 Гц, D₂), 4.41–4.47 м (0.1H, H⁶, D₂), 7.32–7.50 м (2H, H_{Ar}, D₁ + D₂), 7.79–7.85 м (1H, H_{Ar}, D₁ + D₂), 8.46–8.49 м (1H, H_{Ar}, D₁ + D₂). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ_C, м. д.: 10.39 (C_{Et}, D₂), 10.48 (C_{Et}, D₁), 24.02 (C_{Et}, D₂), 24.08 (C_{Et}, D₁), 58.24 д (C³, ¹J_{PC} 132.0 Гц, D₁), 58.30 д (C³, ¹J_{PC} 130.6 Гц, D₂), 58.38 д (C⁵, ³J_{PC} 3.2 Гц, D₁), 58.44 д (C⁵, ³J_{PC} 2.2 Гц, D₂), 73.91 д (C⁶, ²J_{PC} 4.0 Гц, D₂), 74.11 д (C⁶, ²J_{PC} 5.9 Гц, D₁), 124.71 уш. с (C_{Py}, D₁ + D₂), 124.73 уш. с (C_{Py}, D₁ + D₂), 133.40 уш. с (*ipso*-C_{Py}, D₂), 133.55 д (*ipso*-C_{Py}, ²J_{PC} 4.4 Гц), 136.98 уш. с. (C_{Py}, D₁ + D₂), 148.24 уш. с. (C_{Py}, D₂), 148.30 уш. с. (C_{Py}, D₁). Спектр ЯМР ³¹P (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ_P, м. д.: 10.98 (D₁), 11.25 (D₂). Масс-спектр (ESI⁺), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 243.1 (36) [*M* + H]⁺, 265.1 (72) [*M* + Na]⁺, 281.0 (100) [*M* + K]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 240.9 (100) [*M* – H]⁻. Найдено, %: С 37.29; Н 4.80; Вг 24.48; N 8.83; Р 9.41. C₁₀H₁₅N₂O₃P·HBr. Вычислено, %: С 37.17; Н 4.99; Вг 24.73; N 8.67; Р 9.59.

Гидробромид (R,R)-2-гидрокси-2-оксо-3-(2-пиридил)-5-фенил-1,4,2-оксазафосфоринана (2б). Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на вакууме водоструйного насоса. Маточный раствор упаривали и растворяли в 6 мл этанола. Полученный раствор выдерживали еще 48 ч с медленным испарением растворителя, выпавший осадок вновь отфильтровывали и сушили на вакууме водоструйного насоса. Объединяли осадки и получали 1.59 г продукта (общий выход 43.3%), т. пл. 228–231°C (MeOH), [α]_D²⁰ 26.0 (*c* 0.5, H₂O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 696 ср (P–C), 1093 с (P–O–C), 1254 с (P=O), 1458 ср (CH₂-цикл.), 1555 сл, 1620 ср (C=C_{Ar}), 1649 с (C=N_{Ar}), 2686 ш (NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ, м. д.: 4.27 д. д. д (1H, H⁶_{eq}, ³J_{PH} 17.5, ²J_{HH} 11.1, ³J_{HH} 3.0 Гц), 4.32 д. д. д (1H, H⁵, ³J_{HH} 10.7, ³J_{HH} 3.0 Гц), 4.42 д. д. д (1H, H⁶_{ax}, ²J_{HH} 11.1, ³J_{HH} 10.7, ³J_{PH} 2.6 Гц), 7.33–7.54 м (7H, H_{Ar}), 7.81–7.85 м (1H, H_{Ar}), 8.49–8.51 м (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ_C, м. д.: 60.70 д (C⁵, ³J_{PC} 3.7 Гц), 61.24 д (C³, ¹J_{PC} 126.5 Гц), 75.02 д (C⁶, ²J_{PC} 6.2 Гц), 123.48 д (C_{Py}, ³J_{PC} 3.7 Гц), 123.58 д (C_{Py}, ⁵J_{PC} 2.7 Гц), 127.68 (C_{Ph}), 128.93 (C_{Ph}), 129.57 (C_{Ph}), 137.88 (*ipso*-C_{Ph}), 138.23

д (C_{Py}, ⁴J_{PC} 1.5 Гц), 149.30 д (C_{Py}, ⁴J_{PC} 1.8 Гц), 155.16 д (*ipso*-C_{Py}, ²J_{PC} 4.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ_P 9.99 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 291.1 (100) [*M* + H]⁺, 313.1 (21) [*M* + Na]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 288.9 (100) [*M* – H]⁻. Найдено, %: С 45.23; Н 4.10; Вг 21.63; N 7.36; Р 8.06. C₁₄H₁₅N₂O₃P·HBr. Вычислено, %: С 45.30; Н 4.34; Вг 21.53; N 7.55; Р 8.34. Кристаллы пригодные для изучения методом РСА были получены кристаллизацией выделенного продукта из смеси ацетонитрила с этанолом (2:1) при медленном испарении растворителей.

Гидробромид (R,R)-2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана (2в). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме водоструйного насоса. Получили 1.38 г продукта (общий выход 41.3%), т. пл. 276–280°C (MeOH), [α]_D²⁰ 22.4 (*c* 0.5, H₂O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 679 ср (P–C), 1078 с (P–O–C), 1219 с (P=O), 1466 ср (CH₂-цикл.), 1552 сл, 1609 сл (C=C_{Ar}), 1637 ср (C=N_{Ar}), 2668 ш (NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ, м. д.: 0.91 т (3H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.6 Гц), 1.36–1.63 м (2H, CH₂CH₃), 1.69 д (3H, C³CH₃, ³J_{PH} 13.9 Гц), 3.26–3.33 м (1H, H⁵), 4.02 д. д. д (1H, H⁶_{ax}, ²J_{HH} 11.5, ³J_{HH} 11.3, ³J_{PH} 2.7 Гц), 4.24 д. д. д (1H, H⁶_{eq}, ³J_{PH} 17.2, ²J_{HH} 11.5, ³J_{HH} 3.7 Гц), 7.41–7.44 м (1H, H_{Ar}), 7.94–7.98 м (1H, H_{Ar}), 8.39–8.41 м (1H, H_{Ar}), 8.65 уш. с (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ_C, м. д.: 10.42 (C_{Et}), 22.30 уш. с (C_{Me}), 24.57 (C_{Et}), 50.98 д (C⁵, ³J_{PC} 4.4 Гц), 56.55 д (C³, ¹J_{PC} 131.7 Гц), 74.84 д (C⁶, ²J_{PC} 5.9 Гц), 124.45 уш. с (C_{Py}), 135.13 д (C_{Py}, ³J_{PC} 4.4 Гц), 139.42 уш. с (*ipso*-C_{Py}), 146.46 д (C_{Py}, ³J_{PC} 4.8 Гц), 147.57 д (C_{Py}, ⁵J_{PC} 1.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ_P 15.61 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 257.0 (32) [*M* + H]⁺, 279.0 (78) [*M* + Na]⁺, 307.0 (100) [*M* + K]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 254.9 (100) [*M* – H]⁻. Найдено, %: С 39.39; Н 5.49; Вг 23.42; N 8.55; Р 8.98. C₁₁H₁₇N₂O₃P·HBr. Вычислено, %: С 39.19; Н 5.38; Вг 23.70; N 8.31; Р 9.19.

Гидробромид (R,R)-2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-фенил-1,4,2-оксазафосфоринана (2г). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме водоструйного насоса. Получили 1.78 г продукта (общий выход 46.6%), т. пл. 258–261°C, [α]_D²⁰

16.5 (c 0.5, H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 679 ν (P–C), 1079 ν (P–O–C), 1251 ν (P=O), 1459 ν (CH₂-цикл.), 1549 ν , 1609 ν (C=C_{Ar}), 1636 ν (C=N_{Ar}), 2642 ν (NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ , м. д.: 1.81 д (3H, C³CH₃, ³J_{PH} 13.8 Гц), 4.22 д. д. д (1H, H⁶_{eq}, ³J_{PH} 16.9, ²J_{HH} 11.6, ³J_{HH} 3.6 Гц), 4.33 д. д. д (1H, H⁶_{ax}, ²J_{HH} 11.6, ³J_{HH} 11.2, ³J_{PH} 2.9 Гц), 4.58 д. д (1H, H⁵, ³J_{HH} 11.2, ³J_{HH} 3.6 Гц), 7.35–7.53 м (6H, H_{Ar}), 8.01–8.04 м (1H, H_{Ar}), 8.39–8.41 м (1H, H_{Ar}), 8.72 уш. с (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (500 МГц, D₂O с K₂CO₃), δ _C, м. д.: 22.30 д (C_{Me}, ²J_{PC} 8.2 Гц), 54.23 д (C⁵, ³J_{PC} 3.6 Гц), 56.65 д (C³, ¹J_{PC} 132.4 Гц), 74.63 д (C⁶, ²J_{PC} 4.1 Гц), 123.97 уш. с (C_{Py}), 127.41 (C_{Ph}), 128.44 (C_{Ph}), 129.04 (C_{Ph}), 134.67 д (C_{Py}, ³J_{PC} 4.6 Гц), 137.57 (*ipso*-C_{Ph}), 139.17 уш. с (*ipso*-C_{Py}), 146.01 д (C_{Py}, ³J_{PC} 4.8 Гц), 147.14 д (C_{Py}, ⁵J_{PC} 1.4 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (400 МГц, D₂O с K₂CO₃): δ _P 14.74 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305.1 (100) [$M + H$]⁺, 327.1 (15) [$M + Na$]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302.9 (100) [$M - H$]⁻. Найдено, %: C 46.55; H 4.91; Br 20.98; N 7.21; P 8.05. C₁₅H₁₇N₂O₃P·HBr. Вычислено, %: C 46.77; H 4.71; Br 20.74; N 7.27; P 8.04.

Гидробромид (*R,R/S,S*)-2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана синтезировали по описанному выше общему методу с использованием (\pm)-2-[1-(3-пиридинил)этилиденамино]-1-бутанола в качестве исходного соединения. Выделяли как описано для соединения **3a**. Получали 1.16 г продукта (общий выход 34.7%), т. пл. 274–278°C (MeOH). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 679 ν (P–C), 1079 ν (P–O–C), 1218 ν (P=O), 1468 ν (CH₂-цикл.), 1552 ν , 1608 ν (C=C_{Ar}), 1636 ν (C=N_{Ar}), 2686 ν (NH₂⁺). Спектры ЯМР ¹H и ³¹P (400 МГц, D₂O с K₂CO₃) идентичны спектрам образца оксазафосфоринана **2b**. Масс-спектр (ESI⁺), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257.0 (81) [$M + H$]⁺, 279.0 (100) [$M + Na$]⁺, 307.0 (30) [$M + K$]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254.8 (100) [$M - H$]⁻. Найдено, %: C 39.38; H 5.57; Br 23.40; N 8.10; P 9.18. C₁₁H₁₇N₂O₃P·HBr. Вычислено, %: C 39.19; H 5.38; Br 23.70; N 8.31; P 9.19.

Общая методика проведения алкилирования индола по реакции Фриделя–Крафтса. К раствору оксазафосфоринана **2b–г** (0.035 ммоль) в смеси 1.5 мл этанола и 1.5 мл дистиллированной воды добавляли индол (0.42 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали до полного раство-

рения индола, затем либо при комнатной температуре, либо после охлаждения до 5°C (только в случае соединения **2b**) добавляли *транс*- β -нитростирол (в случае соединений **2b–г**), *транс*-4-метил- β -нитростирол (в случае соединения **2b**) или *транс*-4-хлор- β -нитростирол (в случае соединения **2b**) (0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до полной конверсии нитростирола (контроль методом ТСХ), затем упаривали. Остаток растворяли в смеси 5 мл этилацетата и 3 мл дистиллированной воды и интенсивно перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, сушили MgSO₄, затем упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле 60 (0.035–0.070 мм), используя в качестве элюента смесь гексана и этилацетата в соотношении 4:1. Получали: соединение **3a** 0.082 г (88.1%) (катализатор **2b**), 0.078 г (83.8%) (катализатор **2b**, охлаждение), 0.077 г (82.7%) (катализатор **2b**), 0.073 г (78.4%) (катализатор **2г**); соединение **3b** 0.084 г (85.7%) (катализатор **2b**); соединение **3в** 0.080 г (76.1%) (катализатор **2b**). Физико-химические характеристики выделенных продуктов совпадают с описанными в литературе [19].

Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединения **2b** и гидробромид (*R,R/S,S*)-2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана проведено на дифрактометре Bruker D8 Quest с рентгеновским излучением MoK α (λ 0.71073 Å) при 130(2) К для соединения **2b** и 122(2) К для гидробромид (*R,R/S,S*)-2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана. Используемые программы: APEX3 [20], SAINT [21], учет поглощения – SADABS [22] версии 2.10, расшифровка структуры SHELXT [23], уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL [23].

Кристаллы соединения 2b ромбические, C₁₆H₁₉BrN₃O₃P; размер кристалла 0.043×0.055×0.227 мм³, M 412.22 г/моль, пространственная группа $P2_12_1$, Z 4, a 5.5350(7) Å, b 13.0824(17) Å, c 24.466³ Å, V 1771.6(4) Å³, $d_{\text{выч}}$ 1.545 г/см³, μ 2.430 мм⁻¹, собрано отражений 153325 ($-7 \leq h \leq 7$, $-17 \leq k \leq 17$, $-33 \leq l \leq 33$), в пределах θ от 2.279 до 28.745°, 4589 независимых (R_{int} 0.0835) и 4537 наблюдаемых отражений [$I \geq 2\sigma(I)$], 230 параметров уточнения, R_1 0.0374, wR^2 0.0885, максимальная остаточная электронная плотность

0.570 (–1.075) $e/\text{Å}^3$. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2209835).

Кристаллы гидробромида (R,R/S,S)-2-гидрокси-2-оксо-3-метил-3-(3-пиридил)-5-этил-1,4,2-оксазафосфоринана моноклинные, $C_{11}H_{18}BrN_2O_3P$; размер кристалла $0.105 \times 0.248 \times 0.375$ мм³, M 337.15 г/моль, пространственная группа $P2_1/c$, Z 4, a 12.1826(8) Å, b 10.6871(7) Å, c 12.0421(7) Å, β 110.502(2)°, V 1468.53(16) Å³, $d_{\text{выч}}$ 1.525 г/см³, μ 2.910 мм⁻¹, собрано отражений 47814 ($-16 \leq h \leq 16$, $-14 \leq k \leq 14$, $-16 \leq l \leq 16$), в пределах θ от 2.611 до 28.698°, 3774 независимых (R_{int} 0.0873) и 2991 наблюдаемых отражений [$I \geq 2\sigma(I)$], 181 параметр уточнения, R_1 0.0434, wR^2 0.1025, максимальная остаточная электронная плотность 0.861 (–0.772) $e/\text{Å}^3$. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2209836).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования выполнены с использованием оборудования Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зиннатуллин Рузаль Габделхабинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6516-9232>

Бадеева Елена Казимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7305-8949>

Никитина Кристина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5890-1715>

Ившин Камилль Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9720-7977>

Катаева Ольга Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9763-5947>

Метлушка Кирилл Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3438-5522>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ager D.J., Prakash I., Schaad D.R. // Chem. Rev. 1996. Vol. 96. N 2. P. 835. doi 10.1021/cr9500038
2. McManus H.A., Guiry P.J. // Chem. Rev. 2004. Vol. 104. N 9. P. 4151. doi 10.1021/cr040642v
3. Nakano H., Okuyama Y., Kwon E. // Heterocycles. 2014. Vol. 89. N 1. P 1. doi 10.3987/REV-13-784
4. Yang G., Zhang W. // Chem. Soc. Rev. 2018. Vol. 47. N 5. P. 1783. doi 10.1039/C7CS00615B
5. Zadsirjan V., Heravi M.M. // Curr. Org. Synth. 2018. Vol. 15. N 1. P. 3. doi 10.2174/1570179414666170601115831
6. Morales-Monarca G.H., Gnecco D., Terán J.L. // Eur. J. Org. Chem. 2022. N 33. P. e202200267. doi 10.1002/ejoc.202200267
7. Maury C., Gharbaoui T., Royer J., Husson H.-P. // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. N 11. P. 3687. doi 10.1021/jo960020c
8. Maury C., Wang Q., Gharbaoui T., Chiadmi M., Tomas A., Royer J., Husson H.-P. // Tetrahedron. 1997. Vol. 53. N 10. P. 3627. doi 10.1016/S0040-4020(97)00086-0
9. Fadel A., Tesson N. // Tetrahedron: Asym. 2000. Vol. 11. N 9. P. 2023. doi 10.1016/S0957-4166(00)00134-8
10. Dimukhametov M.N., Davydova E.Y., Bayandina E.V., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Alfonsov V.A. // Mendeleev Commun. 2001. Vol. 11. N 6. P. 222. doi 10.1070/MC2001v011n06ABEH001506
11. Димухаметов М.Н., Баяндина Е.В., Давыдова Е.Ю., Зябликова Т.А., Добрынин А.Б., Литвинов И.А., Альфонсов В.А. // Изв. РАН. Сер. хим. 2001. № 12. С. 2357; Dimukhametov M.N., Bayandina E.V., Davydova E.Y., Zyablikova T.A., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Alfonsov V.A. // Russ. Chem. Bull. 2001. Vol. 50. N 12. P. 2468. doi 10.1023/A:1015072621603
12. Linzaga I., Escalante J., Muñoz M., Juaristi E. // Tetrahedron. 2002. Vol. 58. N 44. P. 8973. doi 10.1016/S0040-4020(02)01152-3
13. Pirat J.-L., Monbrun J., Virieux D., Volle J.-N., Tillard M., Cristau H.-J. // J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. N 18. P. 7035. doi 10.1021/jo050201r
14. Volle J.-N., Virieux D., Starck M., Monbrun J., Clarion L., Pirat J.-L. // Tetrahedron: Asym. 2006. Vol. 17. N 9. P. 1402. doi 10.1016/j.tetasy.2006.05.003
15. Alfonsov V.A., McKenna C.E., Bayandina E.V., Kashemirov B.A., Yarmieva L.N., Punegova L.N., Kataeva O.N. // Heteroatom Chem. 2008. Vol. 19. N 6. P. 575. doi 10.1002/hc.20480
16. Volle J.-N., Filippini D., Krawczyk B., Kaloyanov N., Van der Lee A., Maurice T., Pirat J.-L., Virieux D. //

- Org. Biomol. Chem. 2010. Vol. 8. N 6. P. 1438. doi 10.1039/B919345F
17. *Metlushka K.E., Sadkova D.N., Nikitina K.A., Yamaleeva Z.R., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Alfonso V.A.* // *Mendeleev Commun.* 2018. Vol. 28. N 6. P. 579. doi 10.1016/j.mencom.2018.11.004
18. *Зиннатуллин Р.Г., Никитина К.А., Бадеева Е.К., Метлушка К.Е.* // *Изв. АН. Сер. Хим.* 2021. Т. 70. № 7. С. 1383; *Zinnatullin R.G., Nikitina K.A., Badeeva E.K., Metlushka K.E.* // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2021. Vol. 70. N 7. P. 1383. doi 10.1007/s11172-021-3227-y
19. *Tang R.-J., Milcent T., Crousse B.* // *RSC Adv.* 2018. Vol. 8. N 19. P. 10314. doi 10.1039/C8RA01397G
20. *APEX3 Crystallography software Suite*; Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA, 2016.
21. *SAINTE. Crystallography software Suite*; Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA, 2016.
22. *Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2015. Vol. 48. P. 3. doi 10.1107/S1600576714022985
23. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A)*. 2008. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930

Synthesis of Chiral 1,4,2-Oxazaphosphorinanes Bearing Pyridyl Substituents

**R. G. Zinnatullin^a, E. K. Badeeva^a, K. A. Nikitina^a, K. A. Ivshin^a,
O. N. Kataeva^a, and K. E. Metlushka^{a,*}**

^a *A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

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

Received October 4, 2022; revised November 3, 2022; accepted November 6, 2022

A series of 1,4,2-oxazaphosphorinanes was synthesized by the three-component reaction of chiral pyridyl-containing imines with trialkyl phosphites and monochloroacetic acid, followed by dealkylation of the P(O)OAlk-fragments in the resulting products. It was established that the major diastereomers of the obtained heterocycles have the same configuration at both chiral centers. Synthesized 1,4,2-oxazaphosphorinanes show catalytic activity in Friedel–Crafts reaction.

Keywords: 1,4,2-oxazaphosphorinanes, chiral 1,2-amino alcohols, imines, phosphorylation, aminophosphonic acids