

# $S_N^H$ Ar-РЕАКЦИЯ ПИРИДИНОВ С БИС(ПОЛИФТОРАЛКИЛ)ФОСФОНАТАМИ ПРИ СОДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

© 2022 г. П. А. Волков<sup>а</sup>, К. О. Храпова<sup>а</sup>, А. А. Тележкин<sup>а</sup>, А. И. Албанов<sup>а</sup>,  
К. А. Апарцин<sup>б</sup>, Б. А. Трофимов<sup>а,\*</sup>

<sup>а</sup>Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,  
ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия

<sup>б</sup>Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, 664033 Россия

\*e-mail: boris\_trofimov@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 10 июня 2022 г.

После доработки 11 июля 2022 г.

Принято к печати 13 июля 2022 г.

$S_N^H$ Ar-Реакция пиридинов с бис(полифторалкил)фосфонатами при содействии бензоилфенилацетилена (в эквимольном соотношении) при 70–75°C в течение 3.5–7 ч без использования металлокомплексных катализаторов и растворителей приводит к образованию бис(полифторалкил)пиридинилфосфонатов с выходом до 51%. В присутствии фенилцианоацетилена пиридин реагирует с бис(2,2,2-трифторэтил)-фосфонатом при комнатной температуре регио- и стереоселективно, образуя с высоким выходом Z-(цианофенилэтилен)-1,4-дигидропиридин-4-илфосфонат – кинетический продукт  $S_N^H$ Ar-реакции.

**Ключевые слова:** пиридины, ацетилены, бис(полифторалкил)фосфонаты, цвиттер-ионы,  $S_N^H$ Ar-реакция

**DOI:** 10.31857/S0044460X2209013X, **EDN:** JOVXSK

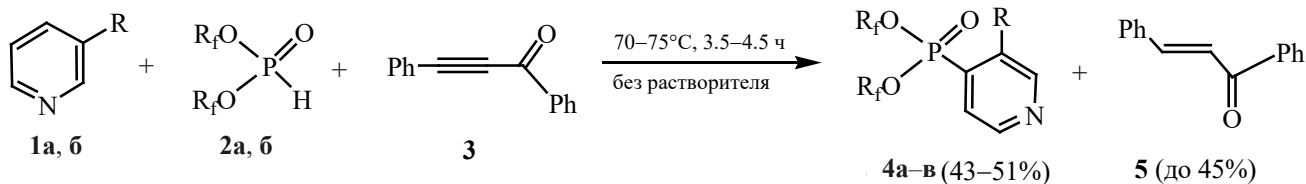
Функционализированные пиридины, содержащие, в частности, фосфонатные фрагменты, являются высоко востребованным классом органических соединений и активно используются как прекурсоры лекарственных средств [1–3], лиганды для дизайна металлокомплексов [4–6], экстрагенты [7], а также как строительные блоки в элементоорганическом синтезе [8–12]. Важной задачей современного фармакоориентированного органического синтеза является направленное введение в молекулы фундаментальных гетероциклов фармакофорных фторорганических заместителей [13–18]. Однако данные о синтезе фторсодержащих пиридинилфосфонатов носят ограниченный характер [19–24]. Поэтому разработка новых удобных способов получения функциональных пиридинов, содержащих одновременно фосфонатные

заместители и атомы фтора, остается актуальной задачей.

Недавно на примере взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами и ацилацетиленами, приводящего к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов, нами обнаружен новый тип нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце ( $S_N^H$ Ar-реакция) [25–29]. Новизна этого процесса состоит в использовании в качестве окислителей ацилацетиленов, которые при этом стереоселективно восстанавливаются до соответствующих E-алкенов.

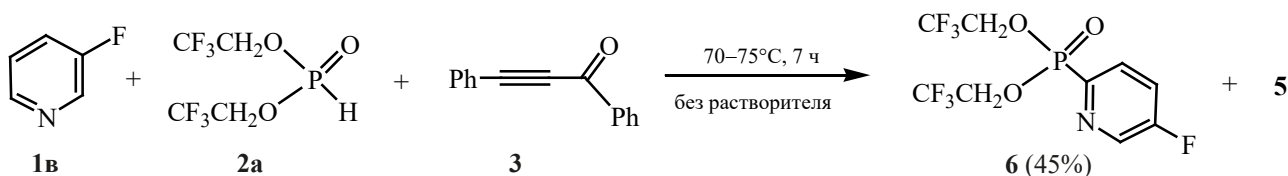
В настоящей работе с целью дальнейшего изучения особенностей этой оригинальной реакции и разработки удобного метода синтеза фторсодержащих фосфорилированных пиридинов мы реализовали и изучили взаимодействие пиридинов с

Схема 1.



R = H, R<sub>f</sub> = CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> (**4a**, 4 ч, 51%); R = H, R<sub>f</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**4б**, 4.5 ч, 43%); R = Me, R<sub>f</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**4в**, 3.5 ч, 45%).

Схема 2.



бис(полифторалкил)фосфонатами в присутствии интернальных электронодефицитных ацетиленов.

Эксперименты показали, что пиридин **1a** и 3-метилпиридин **1б** реагируют с бис(полифторалкил)фосфонатами **2a, б** в присутствии бензоилфенилацетилена **3** (эквимольное соотношение реагентов) при нагревании (70–75°C, 3.5–4.5 ч) без растворителей и катализаторов, образуя региоселективно 4-пиридинилфосфонаты **4a–в** (выход 43–51%). Из реакционной смеси выделен также бензоилфенилэтен **5** (результат восстановления ацетилена **3**) с выходом до 45% (схема 1). При комнатной температуре данная реакция не реализуется.

В случае 3-фторпиридина **1в** реакция меняет региоселективность. Так, окислительное кросс-сочетание между пиридином **1в** и бис(2,2,2-трифторэтил)фосфонатом **2a** в присутствии ацетилена **3** протекает по положению 6 пиридинового кольца с образованием бис(2,2,2-трифторэтил) (5-фторпиридин-2-ил)фосфоната **6** (выход 45%) и этена **5** (схема 2).

По данным ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P реакционных смесей, целевые фосфонаты **4** и **6** образуются с выходом 70–75%. Умеренные препаративные выходы этих

соединений связаны, вероятно, с частичной их потерей в ходе выделения и очистки методом колоночной хроматографии. Кроме того, синтезированные фосфонаты могут подвергаться гидролизу при контакте с влажным воздухом или с растворителями, содержащими следы воды. Так, при хранении фосфоната **6** в течение 96 ч в ампуле ЯМР в растворе CDCl<sub>3</sub> наблюдался гидролиз одного из полифторалкильных фрагментов. При этом в спектре ЯМР <sup>31</sup>P наблюдалось появление нового сигнала в области ~5.5 м. д., а в спектре ЯМР <sup>1</sup>H появление уширенного сигнала ОН-группы в области ~8.8 м. д. Аналогичный результат был получен при нагревании реакционной смеси с этанолом (60–65°C, 6 ч).

Также, наряду с целевой реакцией окислительного кросс-сочетания, методом ЯМР <sup>31</sup>P зафиксировано протекание процесса диспропорционирования исходных бис(полифторалкил)фосфонатов **2a, б** под действием основания (в данном случае пиридина **1**), приводящего к соответствующим трис(полифторалкил)фосфитам и солям моно(полифторалкил)фосфористой кислоты с пиридином (схема 3) [30].

Изучаемая реакция, по-видимому, протекает через обратимое образование 1,3(4)-диполя (ин-

Схема 3.

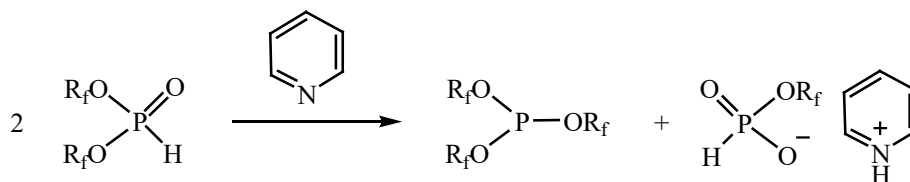
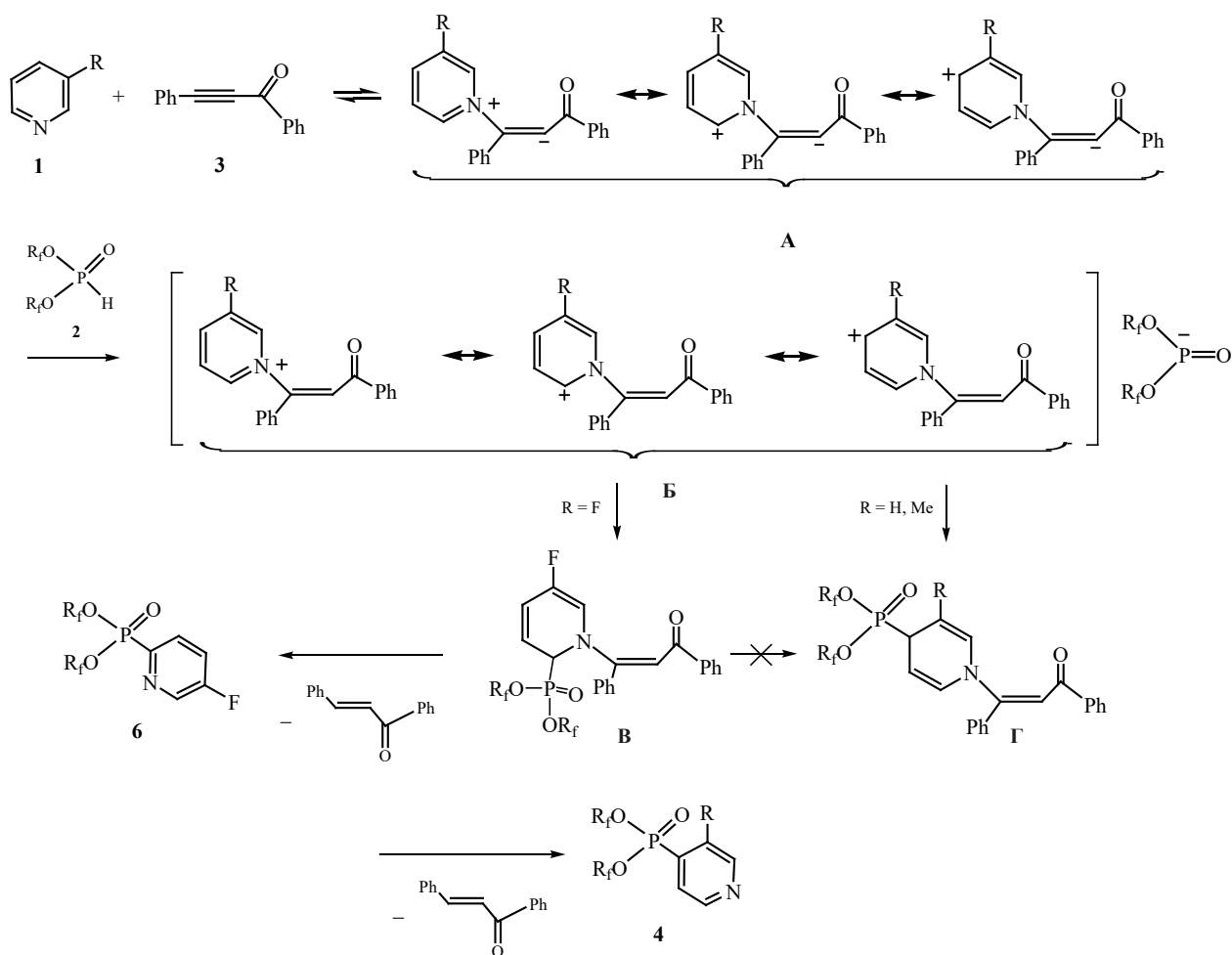


Схема 4.



термеиат **A**) в результате нуклеофильной атаки атома азота пиридина на тройную связь ацилацетилена. Карбанионный центр интермеиата **A** нейтрализуется протоном фосфоната **2**, а образующийся при этом фосфорцентрированный анион присоединяется в положение **6** или **4** карбкатиона **B** с получением промежуточных дигидропириди-

нов **B** и **Г**. Элиминирование *E*-ацилфенилэтенон от интермеиатов **B** и **Г** завершает образование продуктов кросс-сочетания. Формально данная реакция кросс-сочетания представляет собой региоселективное нуклеофильное замещение водорода в пиридиновом кольце на фосфонатный фрагмент (схема 4).

Схема 5.

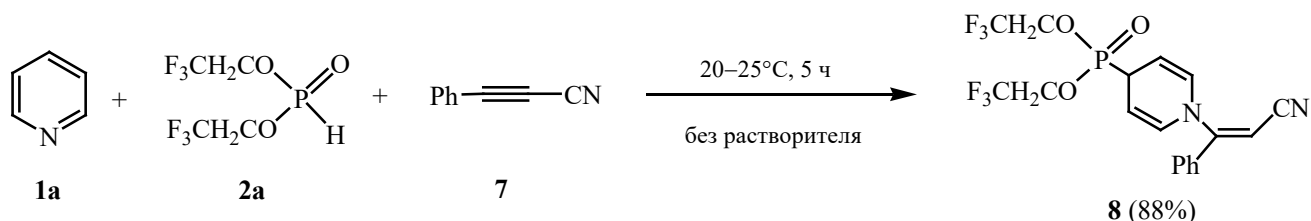
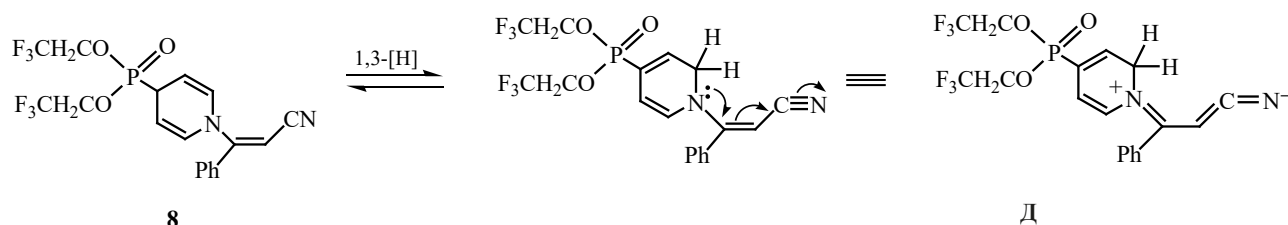


Схема 6.



Зафиксировать образование кинетических интермедиатов типа **B** и **Г** [28, 31] в данном случае нам не удалось.

Взаимодействие пиридина **1a** с бис(2,2,2-трифторэтил)фосфонатом **2a** и фенилцианоацетиленом **7** (комнатная температура, 5 ч) приводит к регио- и стереоселективному образованию соответствующего фосфорилированного 1,4-дигидропиридина **8** (схема 5), т. е. к кинетическому продукту типа **Г** (схема 4). Препаративный выход полифункционального дигидропиридина **8** 88%, при этом побочных продуктов диспропорционирования исходного РН-нуклеофила в реакционной смеси не зафиксировано.

Синтезированный дигидропиридин **8** не подвергается ароматизации даже при длительном нагревании (80–85°C, 48 ч). Такое различие между реакциями с бензоилфенилацетиленом и фенилцианоацетиленом можно объяснить более сильным электроакцепторным эффектом нитрильной группы, что приводит к более сильному смещению неподеленной пары азота на двойную связь акрилатного фрагмента (схема 6), как это показывает граничная структура с условным полным переносом НЭП пиридинового атома азота на нитрильную группу, которая может быть представле-

на иминной группой с отрицательным зарядом на атоме азота (структура **Д**). Соответственно, атом азота пиридинового кольца приобретает положительный заряд. При этом затрудняется разрыв связи между пиридиновым атомом азота и винильным фрагментом с образованием катионоидной частицы и синхронным переносом гидрид-иона из положения 2 пиридинового кольца в 1,2-дигидропиридине – таутомере 1,4-дигидропиридина, который образуется из него за счет 1,3-прототропного сдвига, согласно предложенному ранее механизму [25, 28].

Наблюдаемое кросс-сочетание (с выходом 35%) в случае пары дифенилфосфиноксид–фенилцианоацетилен [29], по-видимому, обусловлено повышенной населенностью 1,2-дигидротаутомера, что может быть следствием более сильного сопряжения двойной связи  $\text{C}_3=\text{C}_4$  с карбонильной группой дифенилфосфиноксидного заместителя. В случае бис(полифторалкил)фосфонатного заместителя такое сопряжение должно быть ослаблено за счет конкурентного *p*– $\pi$ -взаимодействия с атомами кислорода полифторалкоксигрупп.

Предложенная схема  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{Ag}$ -реакции (схема 4) позволяет объяснить различную регионаправленность процесса, т. е. образование 4-пиридинил-

фосфонатов **4** при использовании пиридинов **1a**, **б** (схема 1) и 6-пиридинилфосфоната **б** в случае 3-фторпиридина **1в** (схема 2). По-видимому, это связано с дестабилизацией положительного заряда в положении 2 или 4 промежуточного катиона пиридиния за счет электроноакцепторного эффекта атома фтора и, как следствие, снижением заселенности этих резонансных форм. Фосфор-центрированный анион атакует положение 6 карбкатиона **Б**, приводя к промежуточному дигидропиридину **В** и далее к соединению **б** (схема 4). Кроме того, атом фтора, вероятно, также препятствует протеканию известной [28, 31] 2→4-изомеризации промежуточного фосфорилированного 1,2-дигидропиридина в соответствующий 1,4-региоизомер. В то же время, для пиридинов **1a**, **б** данное препятствие отсутствует и процесс реализуется по ожидаемой схеме [25, 26, 28, 29] с образованием 4-пиридинилфосфонатов **4** (схема 4).

Схема 4 позволяет также объяснить различную реакционную способность бензоилфенилацетилена и фенилцианоацетилена в изучаемых реакциях кросс-сочетания между пиридинами и бис(полифторалкил)фосфонатами. Тройная связь фенилцианоацетилена более электрофильна, чем в бензоилфенилацетилене, что облегчает образование первичных 1,3(4)-диполярных цвиттер-ионных интермедиатов типа **А** и приводит к увеличению их концентрации в реакционной смеси. В результате трехкомпонентная реакция легко и практически количественно реализуется уже при комнатной температуре (схема 5).

Попытка ввести в изучаемую реакцию диалкилфосфонаты не увенчалась успехом. Так, длительное нагревание (70–75°C, 120 ч) *n*-дипропилфосфоната, пиридина и бензоилфенилацетилена не привело к образованию каких-либо фосфорсодержащих соединений (данные ЯМР <sup>31</sup>P), хотя известно, что с терминальными ацетиленами (алкилпропиолаты, бензоилацетилен) такое трехкомпонентное взаимодействие реализуется с образованием соответствующих C-фосфорил-N-этиленпиридинов [22, 23, 28].

Таким образом, показана возможность использования бис(полифторалкил)фосфонатов в S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar-реакции пиридинов с РН-нуклеофилами, протекающей при участии электронодефицитных

ацетиленов. Кросс-сочетание пиридинов с бис(полифторалкил)фосфонатами запускается бензоилфенилацетиленом, поляризующим пиридиновый цикл и выполняющим роль внутреннего окислителя, и приводит к бис(полифторалкил)фосфорилпиридинам. В присутствии фенилцианоацетилена пиридин реагирует с бис(полифторалкил)фосфонатом по схеме трехкомпонентного взаимодействия, образуя *Z*-цианофенилэтилен-4-бис(полифторалкил)фосфорил-1,4-дигидропиридин – термодинамически устойчивый интермедиат изучаемой S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar-реакции. Синтезированные фосфорилированные пиридины с фармакофорными полифторорганическими заместителями можно рассматривать как прекурсоры перспективных лекарственных средств.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F и <sup>31</sup>P получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (400.13, 100.62, 376.50 и 161.98 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ГМДС, внешний – CFC1<sub>3</sub> (ЯМР <sup>19</sup>F) и 85%-ная H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (ЯМР <sup>31</sup>P). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H проведено с использованием 2D гомоядерного корреляционного метода COSY. Резонансные сигналы атомов углерода отнесены на основании анализа 2D гетероядерных корреляционных спектров HSQC и HMBC. Бис(полифторалкил)фосфонаты были синтезированы из PCl<sub>3</sub> и фторированных спиртов [30]. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series (для C, H, N). Содержание F и P определено объемным методом сжигания с применением спектрофотометрии [32].

Эксперимент проводился в инертной атмосфере (аргон). Контроль за ходом реакции осуществляли методом спектроскопии ЯМР <sup>31</sup>P.

**Трехкомпонентная реакция пиридинов 1a–в с бис(полифторалкил)фосфонатами 2a, б и бензоилфенилацетиленом 3.** Смесь пиридина **1a–в** (1.0 ммоль), бис(полифторалкил)фосфоната **2a, б** (1.0 ммоль) и бензоилфенилацетилена **3** (0.206 г, 1.0 ммоль) перемешивали при температуре 70–75°C в течение 3.5–7 ч (см. схемы 1 и 2). Мониторинг реакции выполняли методом ЯМР <sup>31</sup>P по уменьшению интегральной интенсивности исходного бис(полифторалкил)фосфоната **2a, б** и



увеличению интегральной интенсивности образующегося фосфорилпиридина **4а–в**, **6**. Наряду с целевыми фосфорилпиридинами **4а–в** и **6** в реакционной смеси (до ~35%) в области ~1–2 м. д. присутствовали сигналы соли моно(полифторалкил)фосфористой кислоты с пиридином (продукта диспропорционирования исходного бис(полифторалкил)фосфоната **2а**, **б** [30]). Реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , элюент – этанол), получали пиридинилфосфонаты **4а–в** и **6**.

**Бис(2,2,2-трифторэтил)(пиридин-4-ил)фосфонат (4а)**. Выход 0.165 г (51%), масло темно-коричневого цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.41–4.54 м (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.68 д. д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ , пиридин,  $^3J_{\text{PH}}$  14.5,  $^3J_{\text{HH}}$  5.8 Гц), 8.85 т (2H,  $\text{H}^{2,6}$ , пиридин,  $^4J_{\text{PH}} \sim ^3J_{\text{HH}}$  5.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 61.9 т. д ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  33.4,  $^2J_{\text{CP}}$  5.1 Гц), 122.2 к. д ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  277.7,  $^3J_{\text{CP}}$  8.3 Гц), 124.7 д ( $\text{C}^{3,5}$ , пиридин,  $^2J_{\text{CP}}$  8.7 Гц), 133.8 д ( $\text{C}^4$ , пиридин,  $^1J_{\text{CP}}$  195.2 Гц), 150.4 д ( $\text{C}^{2,6}$ , пиридин,  $^3J_{\text{CP}}$  13.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}}$  –74.9 м. д. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  18.3 м. д. Найдено, %: С 33.63; Н 2.61; F 35.09; N 4.40; P 9.42.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_6\text{NO}_3\text{P}$ . Вычислено, %: С 33.45; Н 2.50; F 35.28; N 4.33; P 9.59.

**Бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)(пиридин-4-ил)фосфонат (4б)**. Выход 0.166 г (43%), масло светло-коричневого цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.46 д. т. д и 4.55 д. т. д (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J_{\text{HF}}$  12.5,  $^2J_{\text{HH}}$  12.2,  $^3J_{\text{PH}}$  8.0 Гц), 5.89 т. т (2H,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^2J_{\text{HF}}$  52.9,  $^3J_{\text{HF}}$  3.3 Гц), 7.66 д. д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ , пиридин,  $^3J_{\text{PH}}$  14.4,  $^3J_{\text{HH}}$  5.9 Гц), 8.84 т (2H,  $\text{H}^{2,6}$ , пиридин,  $^4J_{\text{PH}} \sim ^3J_{\text{HH}}$  5.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 61.9 т. д ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  29.7,  $^2J_{\text{CP}}$  5.2 Гц), 109.2 т. т ( $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  250.8,  $^2J_{\text{CF}}$  37.0 Гц), 113.7 т. т. д ( $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  258.6,  $^2J_{\text{CF}}$  28.6,  $^3J_{\text{CP}}$  7.8 Гц), 125.0 д ( $\text{C}^{3,5}$ , пиридин,  $^2J_{\text{CP}}$  8.6 Гц), 134.2 д ( $\text{C}^4$ , пиридин,  $^1J_{\text{CP}}$  194.2 Гц), 150.5 д ( $\text{C}^{2,6}$ , пиридин,  $^3J_{\text{CP}}$  13.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –123.8 уш. т (4F,  $\text{CF}_2$ ,  $^3J_{\text{HF}}$  12.5 Гц), –136.8 уш. д (4F,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^2J_{\text{HF}}$  52.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{N}}$  –53.5 м. д. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  18.2 м. д. Найдено, %: С 34.30; Н 2.74; F 39.04; N 3.47; P 7.86.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_8\text{NO}_3\text{P}$ . Вычислено, %: С 34.12; Н 2.60; F 39.26; N 3.62; P 8.00.

**Бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)(3-метилпиридин-4-ил)фосфонат (4в)**. Выход 0.181 г (45%), масло рубинового цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),

$\delta$ , м. д.: 2.56 с (3H, Me), 4.47, 4.56 д. т. д (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J_{\text{HF}}$  12.5,  $^2J_{\text{HH}}$  12.5,  $^3J_{\text{PH}}$  7.9 Гц), 5.89 т. т (2H,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^2J_{\text{HF}}$  53.2,  $^3J_{\text{HF}}$  3.3 Гц), 7.71 д. д (1H,  $\text{H}^5$ , пиридин,  $^3J_{\text{PH}}$  15.6,  $^3J_{\text{HH}}$  4.9 Гц), 8.64 д (1H,  $\text{H}^6$ , пиридин,  $^3J_{\text{HH}}$  4.9 Гц), 8.65 уш. с (1H,  $\text{H}^2$ , пиридин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 17.7 д (Me,  $^3J_{\text{CP}}$  3.4 Гц), 61.6 т. д ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  29.5,  $^2J_{\text{CP}}$  5.4 Гц), 109.1 т. т ( $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  250.5,  $^2J_{\text{CF}}$  37.1 Гц), 113.6 т. т. д ( $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  250.5,  $^2J_{\text{CF}}$  28.7,  $^3J_{\text{CP}}$  7.7 Гц), 125.9 д ( $\text{C}^5$ , пиридин,  $^2J_{\text{CP}}$  9.2 Гц), 132.5 д ( $\text{C}^4$ , пиридин,  $^1J_{\text{CP}}$  188.9 Гц), 135.4 д ( $\text{C}^3$ , пиридин,  $^2J_{\text{CP}}$  8.8 Гц), 147.4 д ( $\text{C}^6$ , пиридин,  $^3J_{\text{CP}}$  13.4 Гц), 152.2 д ( $\text{C}^2$ , пиридин,  $^3J_{\text{CP}}$  13.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –123.9 уш. т (4F,  $\text{CF}_2$ ,  $^3J_{\text{HF}}$  12.5 Гц), –136.9 уш. д (4F,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^2J_{\text{HF}}$  53.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{N}}$  –55.0 м. д. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  19.0 м. д. Найдено, %: С 36.14; Н 3.11; F 37.71; N 3.56; P 7.59.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{NO}_3\text{P}$ . Вычислено, %: С 35.93; Н 3.01; F 37.88; N 3.49; P 7.72.

**Бис(2,2,2-трифторэтил)(5-фторпиридин-2-ил)фосфонат (6)**. Выход 0.154 г (45%), масло коричневого цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4.47, 4.52 д. квинтетов (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  12.1,  $^3J_{\text{HF}} \sim ^3J_{\text{PH}}$  8.0 Гц), 7.64 д. т (1H,  $\text{H}^3$ , пиридин,  $^3J_{\text{PH}}$  15.7,  $^3J_{\text{HH}} \sim ^4J_{\text{HF}}$  4.9 Гц), 8.58 т. д (1H,  $\text{H}^4$ , пиридин,  $^3J_{\text{HH}}$  4.8,  $^4J_{\text{PH}}$  1.0 Гц), 8.61 уш. д (1H,  $\text{H}^6$ , пиридин,  $^3J_{\text{HF}}$  7.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 62.9 к. д ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  38.4,  $^2J_{\text{CP}}$  5.2 Гц), 121.9 д. д ( $\text{C}^2$ , пиридин,  $^1J_{\text{CP}}$  195.3,  $^4J_{\text{CF}}$  15.3 Гц), 122.3 к. д ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  277.4,  $^3J_{\text{CP}}$  8.4 Гц), 126.3 д ( $\text{C}^3$ , пиридин,  $^2J_{\text{CP}}$  5.2 Гц), 139.5 д. д ( $\text{C}^6$ , пиридин,  $^2J_{\text{CF}}$  24.3,  $^3J_{\text{CP}}$  6.7 Гц), 146.2 д. д ( $\text{C}^4$ , пиридин,  $^2J_{\text{CF}}$  12.9,  $^3J_{\text{CP}}$  5.4 Гц), 158.7 д ( $\text{C}^5$ , пиридин,  $^1J_{\text{CF}}$  264.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –75.1 т (6F,  $\text{CF}_3$ ,  $^3J_{\text{HF}}$  8.0 Гц), –117.8 д (1F,  $\text{FC}^5$ ,  $^4J_{\text{HF}}$  4.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{N}}$  –44.4 м. д. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  13.6 м. д. Найдено, %: С 31.83; Н 2.19; F 38.82; N 4.03; P 8.92.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_7\text{NO}_3\text{P}$ . Вычислено, %: С 31.69; Н 2.07; F 38.99; N 4.11; P 9.08.

**Бис(2,2,2-трифторэтил){1-[(Z)-2-циано-1-фенилэтинил]-1,4-дигидропиридин-4-ил}фосфонат (8)**. Смесь пиридина **1а** (0.079 г, 1.0 ммоль), бис(2,2,2-трифторэтил)фосфоната **2а** (0.276 г, 1.0 ммоль) и фенилцианоацетилена **7** (0.127 г, 1.0 ммоль) перемешивали при температуре 20–25°C в течение 5 ч (схема 5). Мониторинг реакции выполняли методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  по уменьшению

интегральной интенсивности исходного бис(перфторалкил)фосфоната **2a** и увеличению интегральной интенсивности образующегося дигидропиридина **8**. Продукт осаждали из раствора в хлороформе, используя в качестве осадителя гексан. Выход 0.398 г (88%), масло светло-коричневого цвета. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 3.80 д. т (1H, H<sup>4</sup>, пиридин, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 26.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.3 Гц), 4.45, 4.50 д. к (4H, CH<sub>2</sub>O, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> 8.2 Гц), 4.72 с (1H, =CHCN), 4.85 д. д. д (1H, H<sup>3,5</sup>, пиридин, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> ~ <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 4.1 Гц), 6.41 д. д (1H, H<sup>2,6</sup>, пиридин, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 5.7 Гц), 7.39–7.42 м (2H, H<sup>o</sup>), 7.43–7.47 м (2H, H<sup>m</sup>), 7.49–7.53 м (1H, H<sup>n</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 34.7 д (C<sup>4</sup>, пиридин, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 149.4 Гц), 62.7 к. д (CH<sub>2</sub>O, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 38.4, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 7.2 Гц), 78.1 д (=CHCN, <sup>6</sup>J<sub>CP</sub> 2.5 Гц), 98.4 д (C<sup>3,5</sup>, пиридин, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 10.1 Гц), 117.2 (CN), 122.6 к. д (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 277.9, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 7.0 Гц), 128.8, 129.2 (C<sup>o,m</sup>), 131.2 д (C<sup>2,6</sup>, пиридин, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 10.8 Гц), 131.7 (C<sup>n</sup>), 133.9 (C<sup>unco</sup>), 158.7 (PhC=). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>P</sub> 22.5 м. д. Найдено, %: C 31.86; H 2.19; F 38.78; N 4.06; P 8.87. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P. Вычислено, %: C 31.69; H 2.07; F 38.99; N 4.11; P 9.08.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Павел Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7985-8226>

Храпова Ксения Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0040-8877>

Тележкин Антон Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-0700>

Апарцин Константин Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0577-9001>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Структурные исследования синтезированных соединений выполнены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-10080П).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fiszbein D.J., Brown V., Thiele N.A., Woods J.J., Wharton L., MacMillan S.N., Radchenko V., Ramogida C.F., Wilson J.J.* // *Inorg. Chem.* 2021. Vol. 60. P. 9199. doi 10.1021/acs.inorgchem.1c01269
2. *Deng L., Diao J., Chen P., Pujari V., Yao Y., Cheng G., Crick D.C., Prasad B.V.V., Song Y.* // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. P. 4721. doi 10.1021/jm200363d
3. *Johansson T., Kers A., Stawinski J.* // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 2217. doi 10.1016/S0040-4039(01)00115-0
4. *Knighton R.C., Soro L.K., Troadec T., Mazan V., Nonat A.M., Elhabiri M., Saffon-Merceron N., Djenad S., Tripier R., Charbonniere L.J.* // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. P. 10311. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01456
5. *Charpentier C., Salaam J., Lecointre A., Jeannin O., Nonat A., Charbonniere L.J.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2019. P. 2168. doi 10.1002/ejic.201900069
6. *Xie Y., Shaffer D.W., Lewandowska-Andralojc A., Szalda D.J., Concepcion J.J.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016. Vol. 55. P. 8067. doi 10.1002/anie.201601943
7. *Matveev P.I., Huang P.-W., Kirsanova A.A., Ananyev I.V., Sumyanova T.B., Kharcheva A.V., Khvorostinin E.Yu., Petrov V.G., Shi W.-Q., Kalmykov S.N., Borisova N.E.* // *Inorg. Chem.* 2021. Vol. 60. P. 14563. doi 10.1021/acs.inorgchem.1c01432
8. *Adam M.S.S., Kuhl O., Kindermann M.K., Heinicke J.W., Jones P.G.* // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. P. 7960. doi 10.1016/j.tet.2008.06.010
9. *Palacios F., Gil M.J., Marigorta E.M., Rodríguez M.* // *Tetrahedron.* 2000. Vol. 56. P. 6319. doi 10.1016/S0040-4020(00)00570-6
10. *Chen A.Y., Thomas P.W., Cheng Z., Xu N.Y., Tierney D.L., Crowder M.W., Fast W., Cohen S.M.* // *ChemMedChem.* 2019. Vol. 14. P. 1271. doi 10.1002/cmdc.201900172
11. *Salaam J., Tabti L., Bahamyirou S., Lecointre A., Alba O.H., Jeannin O., Camerel F., Cianferani S., Bentouhami E., Nonat A.M., Charbonniere L.J.* // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57. P. 6095. doi 10.1021/acs.inorgchem.8b00666
12. *Dziuganowska Z.A., Ślepokura K., Volle J.-N., Virieux D., Pirat J.-L., Kafarski P.* // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. P. 4947. doi 10.1021/acs.joc.6b00220
13. *Song B., Yang S., Hong Y., Zhang G., Jin L., Hu D.* // *J. Fluor. Chem.* 2005. Vol. 126. P. 1419. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.08.005

14. Kirk K.L. // J. Fluor. Chem. 2006. Vol. 127. P. 1013. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.06.007
15. Hagmann W.K. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. P. 4359. doi 10.1021/jm800219f
16. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. // Chem. Soc. Rev. 2008. Vol. 37. P. 320. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
17. Гусарова Н.К., Верхотурова С.И., Арбузова С.Н., Казанцева Т.И., Албанов А.И., Налибаева А.М., Бишимбаева Г.К. // ЖОРХ. 2017. Т. 53. Вып. 11. С. 1591; Gusarova N.K., Verkhoturova S.I., Arbuzova S.N., Kazantseva T.I., Albanov A.I., Nalibaeva A.M., Bishimbaeva G.K. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. P. 1623. doi 10.1134/S107042801711001X
18. Верхотурова С.И., Налибаева А.М., Арбузова С.Н., Казанцева Т.И., Зинченко С.В., Михайленко В.Л., Чернышева Н.А., Бишимбаева Г.К., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 4. С. 574; Verkhoturova S.I., Nalibaeva A.M., Arbuzova S.N., Kazantseva T.I., Zinchenko S.V., Mikhailenko V.L., Chernysheva N.A., Bishimbaeva G.K., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 708. doi 10.1134/S107036321904011X
19. Redmore D. // J. Org. Chem. 1973. Vol. 38. P. 1306. doi 10.1021/jo00947a012
20. Redmore D. // Phosphorus, Sulfur Relat. Elem. 1979. Vol. 5. P. 271. doi 10.1080/03086647908077725
21. Lee S.-J., Kim H.-S., Yang H.-W., Yoo B.-W., Yoon C.M. // Bull. Kor. Chem. Soc. 2014. Vol. 35. P. 2155. doi 10.5012/bkcs.2014.35.7.2155
22. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Afonin A.V., Trofimov B.A. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. P. 3515. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.105
23. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Trofimov B.A. // J. Fluor. Chem. 2018. Vol. 210. P. 137. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.03.013
24. Абакумов Г.А., Пискунов А.В., Черкасов В.К., Федюшкин И.Л., Анаников В.П., Еремин Д.Б., Гордеев Е.Г., Белецкая И.П., Аверин А.Д., Бочкарев М.Н., Трифонов А.А., Джемилев У.М., Дьяконов В.А., Егоров М.П., Верещагин А.Н., Сыроешкин М.А., Жуйков В.В., Музафаров А.М., Анисимов А.А., Арзуманян А.В., Кононевич Ю.Н., Темников М.Н., Синяшин О.Г., Будникова Ю.Г., Бурилов А.Р., Карасик А.А., Миронов В.Ф., Стороженко П.А., Щербакова Г.И., Трофимов Б.А., Амосова С.В., Гусарова Н.К., Потанов В.А., Шур В.Б., Бурлаков В.В., Богданов В.С., Андреев М.В. // Усп. хим. 2018. Т. 87. С. 393; Abakimov G.A., Piskunov A.V., Cherkasov V.K., Fedushkin I.L., Ananikov V.P., Eremin D.B., Gordeev E.G., Beletskaya I.P., Averin A.D., Bochkarev M.N., Trifonov A.A., Dzhemilev U.M., D'yakonov V.A., Egorov M.P., Vereshchagin A.N., Syroeshkin M.A., Jouikov V.V., Muzafarov A.M., Anisimov A.A., Arzumanyan A.V., Kononevich Yu.N., Temnikov M.N., Sinyashin O.G., Budnikova Yu.H., Burilov A.R., Karasik A.A., Mironov V.F., Storozhenko P.A., Shcherbakova G.I., Trofimov B.A., Amosova S.V., Gusarova N.K., Potapov V.A., Shur V.B., Burlakov V.V., Bogdanov V.S., Andreev M.V. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. P. 393. doi 10.1070/RCR4795
25. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Chupakhin O.N. // Chem. Commun. 2018. P. 3371. doi 10.1039/c8cc01155a
26. Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Borodina T.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // Mendeleev Commun. 2018. Vol. 28. P. 582. doi 10.1016/j.mencom.2018.11.005
27. Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. // Усп. хим. 2020. Т. 89. С. 225; Gusarova N.K., Trofimov B.A. // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. P. 225. doi 10.1070/RCR4903
28. Trofimov B.A., Volkov P.A., Telezhkin A.A. // Molecules. 2021. Vol. 26. P. 6824. doi 10.3390/molecules26226824
29. Volkov P.A., Gusarova N.K., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Vasilevskiy S.F., Trofimov B.A. // Mendeleev Commun. 2021. Vol. 31. P. 670. doi 10.1016/j.mencom.2021.09.026
30. Миронов В.Ф., Коновалова И.В. // ЖОХ. 1993. Т. 63. Вып. 10. С. 2228.
31. Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. P. 6206. doi 10.1039/d1nj00245g
32. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Г.М., Купаренко Л.М., Резл В. Методы количественного органического элементного микроанализа. М.: Химия, 1987. 295 с.



# S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar Reaction of Pyridines with Bis(polyfluoroalkyl)phosphonates with The Assistance of Electron-Deficient Acetylenes

P. A. Volkov<sup>a</sup>, K. O. Khrapova<sup>a</sup>, A. A. Telezhkin<sup>a</sup>, A. I. Albanov<sup>a</sup>, K. A. Apartsin<sup>b</sup>, and B. A. Trofimov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

<sup>b</sup> Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

\*e-mail: boris\_trofimov@irioch.irk.ru

Received June 10, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 13, 2022

S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar reaction of pyridines with bis(polyfluoroalkyl)phosphonates proceeds with the assistance of benzoyl-phenylacetylene (equimolar ratio of reagents) under eco-friendly conditions (70–75°C, 3.5–7 h, catalyst- and solvent-free) and leads to bis(polyfluoroalkyl)pyridinylphosphonates in up to 51% yield. At the presence of phenylcyanoacetylene, pyridine reacts with bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonate at room temperature to regio- and stereoselectively form Z-(cyanophenylethenyl)-1,4-dihydropyridin-4-ylphosphonate, S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar reaction kinetic product, in high yield.

**Keywords:** pyridines, acetylenes, bis(polyfluoroalkyl)phosphonates, zwitterions, S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar reaction