

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря

Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Мельничук Павло Володимирович

УДК 547.854+546.185+547.743.1

ДИСЕРТАЦІЯ

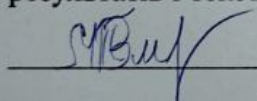
Синтез нових фосфорозаміщених піролідинів

102 – Хімія

10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі хімії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 (Павло Мельничук)

Науковий керівник:

Шабликін Олег Валентинович

кандидат хімічних наук

старший науковий співробітник

Київ – 2025

Анотація

Мельничук П.В. Синтез нових фосфорозаміщених піролідинів. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 "Хімія" (10 – Природничі науки). – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, Київ, 2025.

Дисертація присвячена розробці ефективних методів препаративного синтезу вінілдиметилфосфіноксидів та фосфоровмісних піролідинів на основі реакцій внутрішньомолекулярного [2+2] та [3+2] циклоприєднання, а також їх подальшій функціоналізації.

Синтез нових фосфоровмісних піролідинів має важливе значення у сучасній органічній та медичній хімії завдяки поєднанню структурної різноманітності й потенційної біологічної активності цих сполук. У **першому розділі** подано огляд літератури щодо методів синтезу та хімічних властивостей піролідинів із фосфоровмісним замісником у різних положеннях кільця. При цьому ефективні та універсальні підходи залишаються обмеженими, особливо для синтезу похідних із заміщенням у третьому положенні, що зумовлює актуальність розробки нових стратегій. Синтетичний потенціал похідних диметилфосфіноксиду також реалізований лише частково, про що свідчать поодинокі повідомлення в літературі останніх років.

Експериментальна частина включає в себе розробку методу синтезу конформаційно жорсткого похідного (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонату шляхом реакції внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання, а також використання похідної 2-(аліламіно)-3,3-дихлороакрилонітрилу для отримання N-Вос-захищеного 5,5-дихлоро-2-азабіцикло[2.1.1]-гексан-1-карбонітрилу з нітрильною групою та дихлорометиленовим фрагментом за даною методологією. Основні результати дослідження у цьому напрямку викладені в **другому розділі** дисертації. Було досліджено умови проведення фотохімічного

внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання з використанням таких фотосенсибілізаторів як бензофенон, ксантон та тіоксантон та впливу розчинника при опроміненні світлом з λ_{max} 254 нм та 368 нм. Ці результати демонструють можливість фотохімічної побудови конформаційно обмеженого піролідинового каркасу з фосфоровмісним замісником, що може бути використане для синтезу фрагменту (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонату у цільовій сполуці.

При переході до синтезу фосфоровмісних піролідинів шляхом добудови піролідинового кільця до вже наявного фосфоровмісного фрагменту було розроблено новий реагент для реакції Віттіга, а саме (диметилфосфорил)метил)-трифенілфосфоній бромід. За допомогою нього можна вводити фрагмент диметилфосфіноксиду у реакції з альдегідами та досліджено умови проведення даного перетворення про що викладено у **третьому розділі**. Окрім цього досліджено, що подвійний зв'язок урацилу також вступає у реакцію [3+2] циклоприєднання з *N*-бензил азометиновим ілідом про що у літературі були відсутні повідомлення.

Таким чином було синтезовано 1-гексагідро-2*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,4(3*H*)-діону гідрохлорид, з урацилу як модельного об'єкту який надалі можна селективно модифікувати по всіх функціональних групах.

Наступним етапом дослідження, який викладений у **четвертому розділі** було розроблено загальний підхід до синтезу вінілдиметилфосфіноксидів з циклічних кетонів у два кроки з помірними та високими виходами як у міліграмовій так і у мультиграмових кількостях з використанням найдешевшого на ринку паладієвого каталізатору. Окрім цього було досліджено використання ацетофенонів та вінілбромідів як альтернативних реагентів при синтезі сполук цього класу. Показано можливість введення одержаних сполук у реакції [3+2] циклоприєднання з *N*-бензил азометиновим ілідом з отриманням фосфоровмісних піролідинів, а також досліджено реакційну здатність фосфоровмісного аналогу стиролу у низці класичних перетворень. Проведена функціоналізація отриманих продуктів забезпечила різні будівельні блоки з фрагментом P(O)Me₂ для медичної хімії.

Також було синтезовано аналог антидіабетичного препарату Гліклазиду, в якому замість протону було введено замісник $P(O)Me_2$ що призвело до поліпшення розчинності та зниженню ліпофільності одержаного аналогу.

Завершує основну частину дисертаційної роботи **п'ятий розділ**, що містить опис експериментальних процедур та фізичних (зокрема, спектральних) характеристик синтезованих речовин.

Ключові слова: 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрил, циклоприєднання, конденсовані піролідини, фосфоровмісні піролідини, диметилфосфіноксид, нітрогеновмісні гетероцикли.

Summary

Melnichuk P.V. Synthesis of new phosphorus-substituted pyrrolidines. – Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for a scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 102 – Chemistry (10 – Natural sciences). – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to the development of effective methods for the preparative synthesis of dimethyl(vinyl)phosphine oxides and phosphorus-containing pyrrolidines based on intramolecular [2+2] and [3+2] cycloaddition reactions, as well as their subsequent functionalization.

The synthesis of new phosphorus-containing pyrrolidines is of great importance in modern organic and medicinal chemistry due to the combination of structural diversity and potential biological activity of these compounds. **Chapter 1** provides a literature review on the methods of synthesis and chemical properties of pyrrolidines with a phosphorus substituent in various positions of the ring. However, efficient and universal approaches remain limited, especially for derivatives substituted at the third position, which highlights the relevance of developing new synthetic strategies. The synthetic potential of dimethylphosphine oxide derivatives has also been only partially explored, with just a few reports available in recent years.

The experimental part includes the development of a method for the synthesis of a conformationally rigid derivative, (2-azabicyclo[2.1.1]hexan-1-yl)phosphonate, via intramolecular [2+2] cycloaddition, as well as the use of 2-(allylamino)-3,3-dichloroacrylonitrile for obtaining an N-Boc-protected 5,5-dichloro-2-azabicyclo[2.1.1]hexane-1-carbonitrile bearing both a nitrile group and a dichloromethylene fragment. The main results of this research are presented in **Chapter 2**. Conditions for the photochemical intramolecular [2+2] cycloaddition were studied using photosensitizers such as benzophenone, xanthone, and thioxanthone, along with the influence of solvent under irradiation at λ_{max} 254 nm and 368 nm. These results

demonstrate the possibility of photochemical construction of a conformational-limited pyrrolidine framework with a phosphorus-containing substituent, which can be used for the synthesis of the (2-azabicyclo[2.1.1]hexan-1-yl)phosphonate fragment in the target compound.

In the transition to the synthesis of phosphorus-containing pyrrolidines by building a pyrrolidine ring onto an existing phosphorus-containing fragment, a new reagent dimethylphosphoryl)methyltriphenyl-phosphonium bromide for the Wittig reaction was developed. This reagent enables the introduction of a dimethylphosphine oxide fragment in reactions with aldehydes. The conditions for this transformation are described in **Chapter 3**. Furthermore, it was established that the double bond of uracil also undergoes [3+2] cycloaddition with an *N*-benzyl azomethine ylide, a transformation previously unreported in the literature. As a result, 1-hexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(3H)-dione hydrochloride was synthesized from uracil as a model substrate, which can subsequently be selectively modified at all functional groups.

The next stage of the research, presented in Chapter 4, involved the development of a general approach to the synthesis of dimethyl(vinyl)phosphine oxides from cyclic ketones in two steps, with moderate to high yields, both on milligram and multigram scales, using the most inexpensive palladium catalyst available on the market. Additionally, acetophenones and vinyl bromides were investigated as alternative reagents for the synthesis of compounds of this class. The feasibility of employing the obtained compounds in [3+2] cycloaddition with *N*-benzyl azomethine ylide to afford phosphorus-containing pyrrolidines was demonstrated, along with the reactivity of a phosphorus-containing styrene analogue in a series of classical transformations. Functionalization of the obtained products provided a variety of building blocks incorporating the P(O)Me₂ fragment for applications in medicinal chemistry.

Moreover, an analogue of the antidiabetic drug Gliclazide was synthesized, in which the proton was replaced with a P(O)Me₂ substituent. This modification resulted in improved solubility and reduced lipophilicity of the obtained analogue.

The main body of the dissertation concludes with **Chapter 5**, which contains a description of the experimental procedures and physical (in particular, spectral) characteristics of the synthesized compounds.

Keywords: 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile, cycloaddition, fused pyrrolidines, phosphorus-containing pyrrolidines, dimethylphosphine oxide, nitrogen-containing heterocycles.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у фахових журналах

1. **Melnychuk, P.**, Shablykin, O., Shablykina O. (2022). New photocyclization of 2-(tert-butoxycarbonyl) amino-3,3-dichloroacrylonitrile. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine* (11), 79–86.
DOI: 10.15407/dopovidi2022.05.079
(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті).
2. **Pavlo V. Melnychuk**, Oleh V. Kulish, Sofiia I. Pavlish, Vladimir Kubyshkin, and Pavel K. Mykhailiuk. P(O)Me₂–Alkenes: From Synthesis to Applications. *Organic Letters* 2025 27 (23), 6174-6178.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5c01805
(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, опис методів синтезу і спектральних даних та підготовка статті).
3. **Melnychuk, Pavlo V.**, and Oleg V. Shablykin. 2025. “Synthesis of Novel 1-Benzoylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(3H)-Dione”. *Ukrainica Bioorganica Acta* 20 (1), 46-49.
DOI: 10.15407/bioorganica2025.01.046.
(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті).

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. **Мельничук П.В.**, Шаблікін О.В. Синтез 1-бензоїлгексагідро-2H-піроло[3,4-d]піримідин-2,4(3H)-діону, *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / за загальною ред. А.І. Вовка*. Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 141–143. (Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, пошук літератури та написання тез).
2. **Мельничук П.В.**, Шаблікін О.В. Використання енамідів у реакції [3+2] циклопрієднання для синтезу конденсованих та спіроциклічних піролідинів.

Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 127–129. (Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, пошук літератури та написання тез).

3. **Мельничук П.В., Шабликін О.В.** Одержання заміщених вінілдиметилфосфіноксидів та їх використання у реакції [3+2]-циклоприсєднання з *N*-бензил азометиновим ілідом. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2024. С. 142–145. (Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, пошук літератури та написання тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	14
Розділ 1. ФОСФОРОЗАМІЩЕНІ ПІРОЛІДИНИ: СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ.....	18
1.1. Синтез 2-Фосфорилпіролідинів.....	21
1.1.1. Синтез 2-фосфорилпіролідинів із готового гетероциклічного фрагменту.....	21
1.1.1.1 Синтез 2-фосфорилпіролідинів реакцією Арбузова.....	21
1.1.1.2. Синтез 2-фосфорилпіролідинів декарбоксилювальним фосфорилюванням.....	26
1.1.1.3. Синтез 2-фосфорилпіролідинів прямим фосфорилювання зв'язку С–Н.....	28
1.1.1.4. Синтез 2-фосфорилпіролідинів Реакцією Пудовіка.....	31
1.1.1.5. Синтез 2-фосфорилпіролідинів іншими реакціями.....	33
1.1.2. Синтез 2-фосфорилпіролідинів з ациклічних прекурсорів.....	34
1.1.2.1. Синтез 2-фосфорилпіролідинів циклізацією 4-заміщених похідних бутиламіну.....	34
1.1.2.2. Синтез 2-фосфорилпіролідинів [3+2]-циклоприсєднанням α-імінофосфонатів.....	40
1.1.2.3. Синтез 2-фосфорилпіролідинів циклізацією аміноалкінів та 4-амінокарбонільних сполук.....	43
1.2. Синтез N-фосфорилпіролідинів.....	45
1.2.1. Синтез N-фосфорилпіролідинів з готового гетероциклічного фрагмента.....	45
1.2.1.1. Синтез N-фосфорилпіролідинів фосфорилюванням фосфінілхлоридами.....	45
1.2.1.2. Синтез N-фосфорилпіролідинів фосфорилюванням естерами фосфорних кислот.....	46
1.2.1.3. Синтез N-фосфорилпіролідинів Реакцією Тодда–Атертона.....	48
1.2.2. Синтез N-фосфорилпіролідинів з ациклічних вихідних сполук.....	50
1.3. Синтез 3-Фосфорилпіролідинів.....	51

1.3.1. Синтез 3-Фосфорилпіролідинів паладій-каталізованою реакцією з ДМПО.....	51
1.3.2. Синтез 3-Фосфорилпіролідинів реакцією [3+2] циклоприєднання.....	52
1.3.3. Синтез 3-Фосфорилпіролідинів перегрупуванням оксазолідонів.....	53
1.4. Способи генерації азометинових ілідів.....	53
Висновки до літературного огляду.....	55
РОЗДІЛ 2. ФОТОХІМІЧНИЙ СИНТЕЗ (2-АЗАБІЦИКЛО[2.1.1]ГЕКСАН-1-ІЛ)НІТРИЛУ ТА ФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК КОНФОРМАЦІЙНО ЖОРСТКИХ АНАЛОГІВ 2-ФОСФОРИЛПІРОЛІДИНУ.....	56
2.1. Літературна довідка.....	56
2.2. Синтез (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)нітрилу.....	56
2.3. Синтез (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонової кислоти.....	59
Висновки до розділу 2.....	63
РОЗДІЛ 3. ВИКОРИСТАННЯ N-БЕНЗИЛ АЗОМЕТИНОВОГО ІЛІДУ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ.....	64
3.1. Синтез 5-(1-бензил-4-(диметилфосфорил)піролідин-3-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4(1H,3H)-діону.....	64
3.2. Дослідження реакційної здатності урацилу в реакції [3+2] циклоприєднання з азометиновим ілідом.....	66
Висновки до розділу 3.....	70
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ВІНІЛДИМЕТИЛФОСФІНОКСИДІВ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ.....	71
4.1. Літературна довідка.....	71
4.2. Загальний підхід до синтезу вінілдиметилфосфіноксидів з циклічних кетонів.....	72
4.3. Синтез вінілдиметилфосфіноксидів з ацетофенонів.....	77
4.4. Синтез вінілдиметилфосфіноксидів з вінілбромідів.....	77
4.5. Синтез 3-фосфорозаміщених піролідинів.....	78
4.6. Дослідження реакційної здатності фосфоровмісного аналогу стиролу.....	78
4.7. Синтез фосфоровмісного аналога Гліклазиду та порівняння їх фізико-хімічних характеристик.....	79
Висновки до розділу 4.....	82
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	83

ВИСНОВКИ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141
ДОДАТКИ.....	154

Перелік умовних скорочень та позначень

Ac – ацетил, $\text{CH}_3\text{--C(=O)--}$

Bn – бензил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{--}$

Boc – трет-бутоксикарбонільна група, $(\text{CH}_3)_3\text{C--O--C(=O)--}$

Bu – бутил, $\text{C}_4\text{H}_9\text{--}$

COSY – кореляційна спектроскопія

DIPEA – діізопропілетиламін

Ee – Енантіомерний надлишок

Dd – Діастереомерний надлишок

Et – етил, $\text{C}_2\text{H}_5\text{--}$

HRMS – мас-спектрометрія високої роздільної здатності

HMBC – кореляція гетероядерних множинних зв'язків

HSQC – гетероядерна одноквантова когерентна спектроскопія

Me – метил, $\text{CH}_3\text{--}$

PXMC – рідинна хромато-масова спектрометрія

NOE – ефект Овергаузера

Ph – феніл, $\text{C}_6\text{H}_5\text{--}$

Tf – трифліл, $\text{CF}_3\text{--SO}_2\text{--}$

TFA – трифлуорооцтова кислота

TMS – триметилсиліл, $\text{Me}_3\text{Si--}$

DMCO – диметилсульфоксид

ДХМ – дихлорометан

РСА – рентгеноструктурний аналіз

ТГФ – тетрагідрофуран

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

Вступ

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Піролідинове кільце є одним з найбільш поширених фрагментів у біоактивних сполуках та зустрічається у більш ніж 50 лікарських засобах. Конденсовані піролідинові системи можуть заздалегідь фіксуватися у конформації, сприятливій для біологічної активності, що підвищує ймовірність її взаємодії з рецептором-мішенню. Використання фосфоровмісних замісників, а особливо диметилфосфіноксиду, у будові біоактивних сполук відбувається все частіше внаслідок позитивного впливу даних замісників на фізико-хімічні характеристики молекул.

Попри значну увагу до даної тематики все ще маловивченими є методи введення цього замісника у різні карбоциклічні та гетероциклічні системи, а також модифікація даних сполук майже не описана.

Обрана тема дисертаційного дослідження спрямована на розробку нових підходів до синтезу молекул, що містять фосфоровмісний замісник з їх подальшим використанням у реакцію $[3+2]$ та $[2+2]$ циклоприєднання для побудови фосфоровмісних піролідинів та дослідження можливостей їх хімічних модифікацій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України: «Спрямований синтез нових нітроген- та оксигенвмісних гетероциклічних сполук як низькомолекулярних біорегуляторів» (тема 2.1.10.11-20, № держреєстрації 0120U100309); «Молекулярний дизайн і синтез нових нітрогеновмісних біоактивних гетероциклічних сполук» (тема 2.1.10.11-25, 2025-2029 рр., № держреєстрації 0125U000347).

Мета і завдання дослідження.

Метою роботи є отримання піролідинів, ароматичних і гетероциклічних сполук з фосфоровмісним замісником з використанням реакції [3+2] циклоприєднання.

Завдання дослідження:

1. Розробити новий синтетичний маршрут для одержання раніше не описаного конформаційно жорсткого аналогу 2-фосфорилпіролідину, а також провести його подальшу модифікацію.
2. Синтезувати новий реагент для легкого введення фосфоровмісних замісників шляхом реакції Віттіга.
3. Синтезувати похідну урацилу, що містить у своїй будові фосфоровмісний піролідин добудовою фрагменту піролідину шляхом [3+2] циклоприєднання з фосфоровмісним урацилом.
4. Розробити загальний підхід до синтезу вінілдиметилфосфіноксидів, а також дослідити їх подальшу модифікацію у тому числі з утворенням фосфоровмісних піролідинів.
5. Дослідити вплив на фізико-хімічні характеристики заміни гідрогену у молекулах на фрагмент диметилфосфіноксиду.

Об'єкти дослідження – вінілдиметилфосфіноксиди та фосфоровмісні піролідини.

Предмет дослідження – розробка підходів до синтезу фосфорзаміщених піролідинів та їх карбоциклічних аналогів у тому числі реакціями [2+2] та [3+2] циклоприєднань.

Методи дослідження – сучасні методи органічного синтезу, фотохімічні перетворення, ЯМР-спектроскопія (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P), мас-спектрометрія, мас-спектрометрія високої роздільної здатності (HRMS), рентгеноструктурний аналіз, тонкошарова хроматографія та хроматографічні методи.

Наукова новизна дослідження.

- Вперше отримано захищений конформаційно жорсткий аналог 2-фосфорилпіро-лідину реакцією внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання, а також вперше задіяно похідну 2-(аліламіно)-3,3-дихлороакрилонітрилу для отримання N-Вос-захищеного 5,5-дихлоро-2-азабіцикло[2.1.1]-гексан-1-карбонітрилу з нітрильною групою та дихлорометиленовим фрагментом за даною методологією.
- Вперше отримано реагент для реакції Віттіга, за допомогою якого можна вводити фрагмент диметилфосфіноксиду до альдегідів.
- Вперше проведено [3+2] циклоприєднання *N*-бензилазومتетинового іліду на похідній урацилу.
- Досліджено вплив на фізико-хімічні характеристики заміни гідрогену у молекулі на фрагмент диметилфосфіноксиду.

Теоретичне значення.

Запропоновані підходи до синтезу раніше неописаних фосфорозаміщених піролідинів та нового реагенту для реакції Віттіга розширюють теоретичні уявлення про введення та подальшу функціоналізацію сполук з даним фрагментом. Окрім цього розширено межі застосування реакцій [2+2] та [3+2] циклоприєднання при синтезі фосфорозаміщених піролідинів.

Практичне значення.

Розроблено новий реагент для реакції Віттіга, за допомогою якого можна вводити фрагмент диметилфосфіноксиду у реакціях з альдегідами.

Розроблено загальний підхід до отримання вінілдиметилфосфіноксидів через вінілтрифлати, що дозволяє отримувати цільові сполуки як у міліграмовій, так і у мультиграмовій кількостях. З одержаних речовин завдяки реакції [3+2] циклоприєднання було отримано низку заміщених фосфоровмісних піролідинів.

Окрім синтезу піролідинів показано можливість застосування вінілдиметилфосфіноксидів у синтезі гетероциклічних та карбоциклічних сполук.

Запропонований підхід успішно було використано для синтезу диметилфосфіноксидного аналогу Гліклазиду.

Особистий висновок здобувача.

Основну частину експериментальних досліджень, зокрема проведення синтезів, обробку та інтерпретацію спектральних даних, а також встановлення структури одержаних сполук здобувач виконав особисто. Постановка мети дослідження, обговорення отриманих даних, їх узагальнення та наукове оформлення здійснювались у співпраці з науковим керівником к.х.н., с.н.с. Шабликіним О.В. Підготовка наукових публікацій проводилася спільно з к.х.н., с.н.с. Шабликіним О.В., а також на окремих етапах роботи – за участі д.х.н. Михайлюка П.К. Підтвердження структури продуктів за допомогою двовимірних ЯМР експериментів – з к.х.н. Козицьким А.В. Вирощування кристалів та інтерпретація даних рентгеноструктурного аналізу проводились у співпраці з Шишкіною С.В.

Апробація результатів дослідження.

Результати роботи були представлені й обговорені на трьох українських конференціях.

Публікації.

Результати дисертації відображені в 1 статті у провідному міжнародному журналі 1-го квартилю, 2 статтях у фахових журналах та 3 тезах доповідей на конференціях.

Розділ 1. ФОСФОРОЗАМІЩЕНІ ПІРОЛІДИНИ: СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Піролідин є одним з найбільш вживаних нітрогеновмісних гетероциклів [1,2], що підтверджується тим, що цей фрагмент наявний у більш ніж 50 лікарських засобах [3]. Великий інтерес до цього насиченого гетероциклу зумовлений кількома причинами:

- 1) Можливістю ефективно досліджувати фармакофорний простір завдяки sp^3 гібридизації;
- 2) Внеском у стереохімію молекули;
- 3) Розширенням тривимірним охопленням, спричиненим непланарністю кільця (це явище відоме як «псевдообертання [4]»).

За останні роки речовини, що містять фрагмент біциклічних піролідинів дедалі ширше розглядаються серед нових сполук, які потенційно можуть стати лікарськими засобами (Рис.1.1). Завдяки жорсткій, конденсованій кільцевій системі молекула заздалегідь фіксується у конформації, сприятливій для біологічної активності, що підвищує ймовірність її взаємодії з рецептором-мішенню. Це призводить до поліпшення фармакокінетики та потенційно кращої ефективності лікарського засобу.

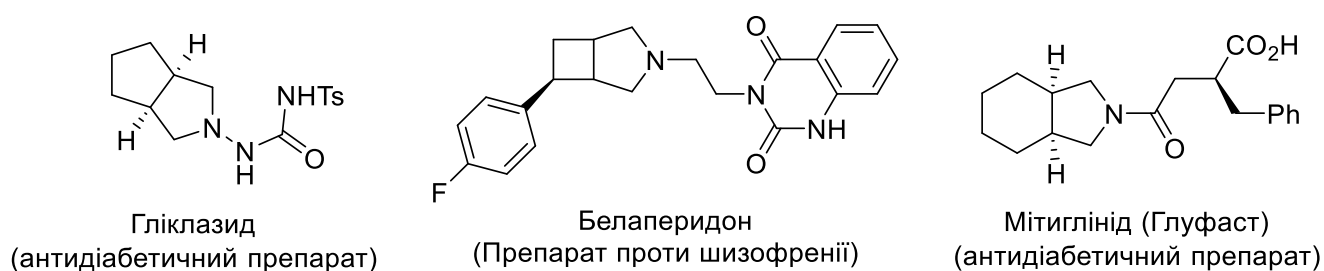


Рис. 1.1. Біологічно активні біциклічні піролідини

Органофосфорні сполуки часто виявляють нейропаралітичну дію, а тому багато з них використовуються як бойові хімічні речовини (табун, зарин, зоман, тощо [5]). З цієї причини фосфоровмісні сполуки досить довгий час були табу серед медичних хіміків. Водночас α -амінофосфонові кислоти, як аналоги природних

амінокислот, відіграють важливу роль у дослідженні біологічно активних молекул [6–8]. Серед них особливий інтерес викликають похідні піролідину, що містять фосфорильну групу, завдяки їх унікальним біологічним властивостям (Рис.1.2). Ці сполуки виявляють бактерицидну, фунгіцидну та гербіцидну активність [9-11]. Деякі з них запатентовані як агоністи рецепторів EDG [12]. Олігопептиди з фосфопроліновим фрагментом представляють інтерес як інгібітори різних протеаз [13-16] та протеази ВІЛ-1 (PR, ретропепсин) [17,18]. Нуклеозид, що містить фосфонопіролідиновий фрагмент, може використовуватися для лікування гепатиту В [19].

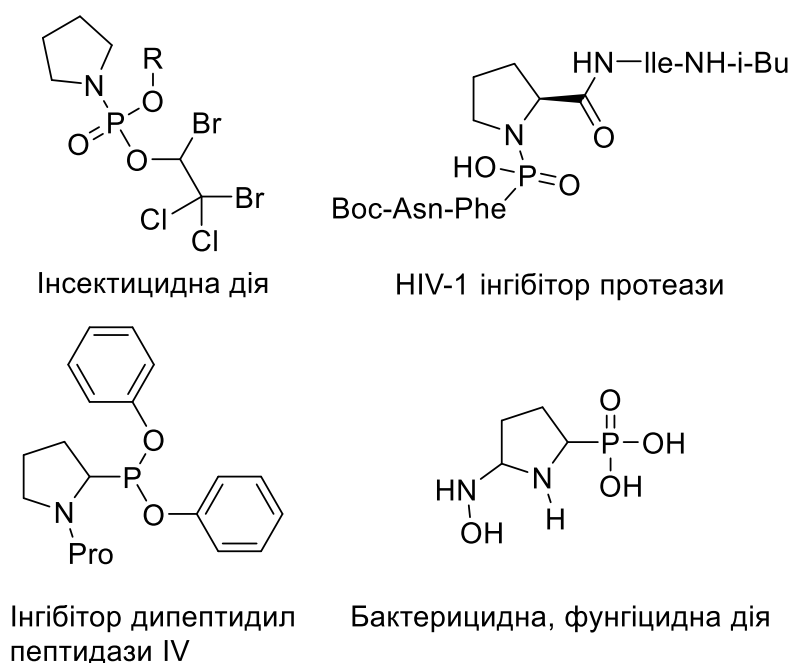


Рис 1.2. Біоактивні фосфоровмісні похідні піролідину.

Ситуація ще більше змінилась коли у 2017 році Управління з продовольства і медикаментів США схвалило протираковий препарат Бригатиніб (Brigatinib), що містить у своїй структурі фрагмент диметилфосфіноксиду [20]. Вчені відразу усвідомили потенціал цієї полярної групи, аналога метилсульфону ($-\text{SO}_2\text{Me}$) [21], а тому її використання стрімко збільшилось [22]. Також, фрагмент диметилфосфіноксиду є сильним акцептором водневих зв'язків, забезпечує високу розчинність і метаболічну стабільність цих сполук [20]. Як результат ще кілька лікарських засобів/кандидатів у лікарські засоби, що містять у своїй будові

фрагмент ДМПО було відкрито за останні роки (Рис. 1.3). Таким чином, у цьому літературному огляді узагальнено сучасні підходи до синтезу піролідинових систем та методи введення до їх структури фосфоровмісних фрагментів.

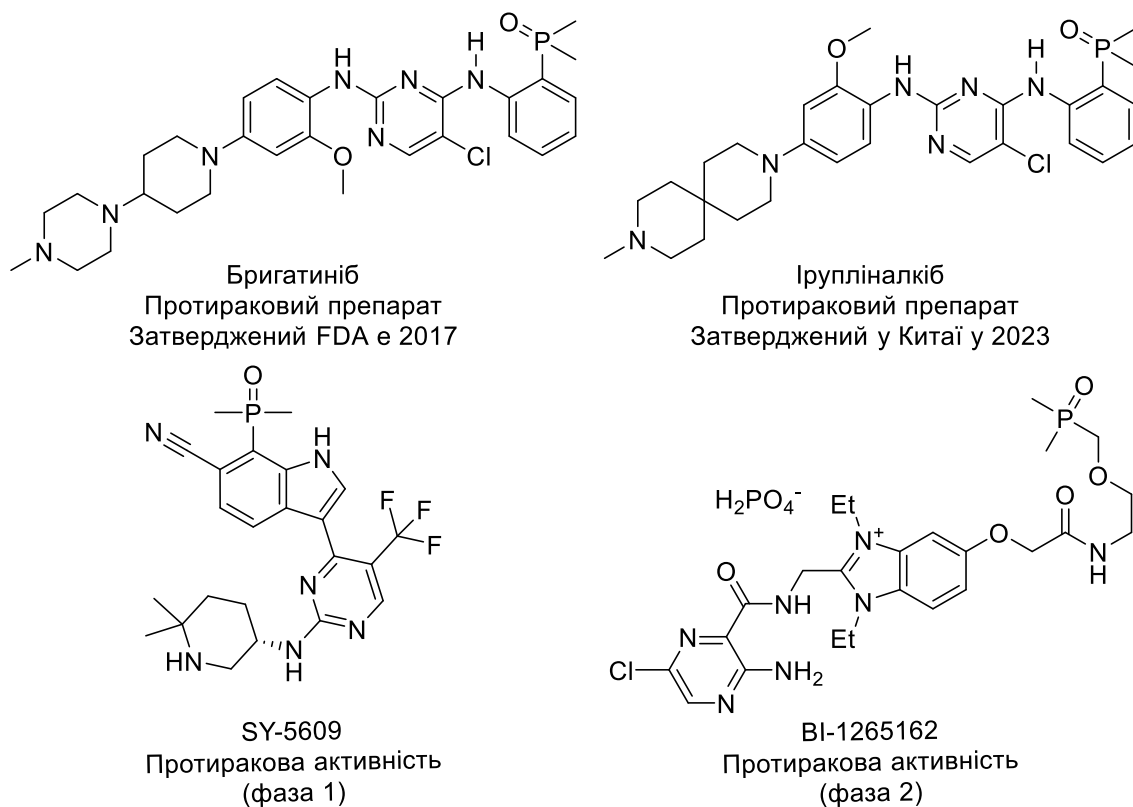


Рис 1.3. Лікарські препарати та біоактивні сполуки з фрагментом ДМПО.

Так як фосфоровмісні піролідини не є комерційно доступними то доцільно розглянути шляхи їх синтезу. Сучасні методи одержання цих сполук ґрунтуються переважно на двох стратегічних підходах:

- пряме фосфорилювання готового гетероциклічного фрагменту;
- синтез цільових структур шляхом циклізації або функціоналізації фосфоровмісних ациклічних попередників.

Окрім цього варто розглянути введення фосфорного замісника як у положення 2 та 3 піролідинового кільця, так і отримання N-фосфорильованих піролідинів.

1.1 Синтез 2-фосфорилпіролідинів

1.1.1 Синтез 2-фосфорилпіролідинів із готового гетероциклічного фрагменту

1.1.1.1 Синтез 2-фосфорилпіролідинів реакцією Арбузова

Реакція Арбузова є досить поширеною для фосфорилювання піролідинового кільця. Взаємодія N-захищеного 2-метоксипіролідину з триметилфосфітом у присутності трифториду бору дозволила отримати відповідний 2-(диметоксифосфорил)піролідін **1.2** у вигляді рацемічної суміші з виходом 80 % (Схема 1.1) [23]. Подальше ферментативне розділення рацемату дало змогу ізолювати окремо (R)- та (S)-енантіомери з енантімерним надлишком 82 % та 94 % відповідно.

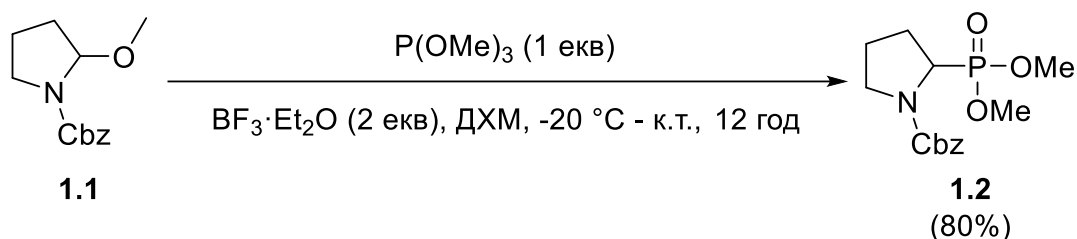


Схема 1.1. Отримання 2-(диметоксифосфорил)піролідину

N-захищений 5-метокси-L-пролін також взаємодіє з різними триалкілфосфітами та трифенілфосфітом з утворенням фосфорильованих похідних проліну **1.4** з виходом до 61 % та діастереомерним надлишком (de) до 85 % (Схема 1.2) [24]; Окрім цього також є відомим синтез піролідину, що містить два фосфорильні фрагменти **1.6** з виходом у 35 % та de = 88 %.

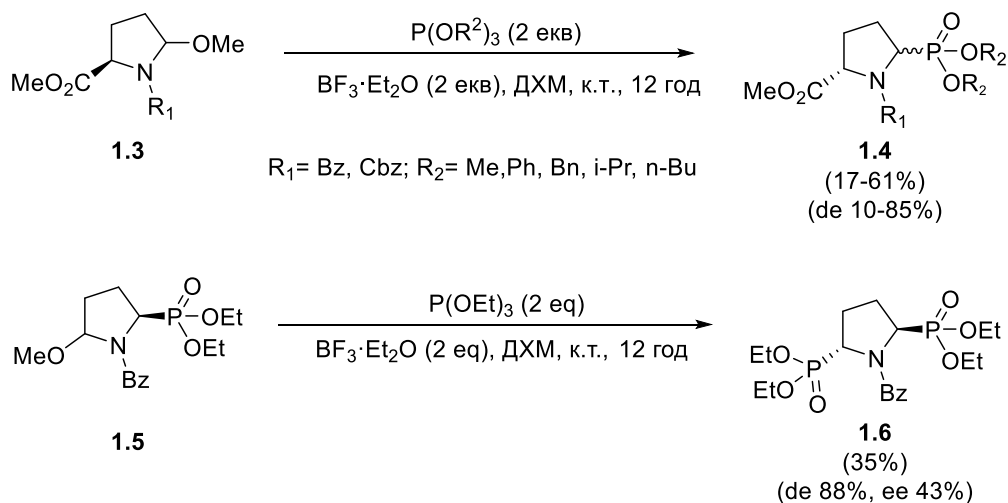


Схема 1.2. Отримання фосфорильованих похідних проліну

Ацетокси-заміщені піролідини можуть бути використані для синтезу 2-фосфорильованих пролінів. Реакція 5-ацетоксипохідних проліну з триметилфосфітом дає 5-(диметоксифосфорил)проліни **1.8** та **1.9** з виходом 45–85 % і діастереомерним співвідношенням до 1 : 1,5-1,9 (Схема 1.3) [25]. Особливістю цієї реакції є проведення її за низьких температур, внаслідок чого досягається успішність цього перетворення зі збереженням захисних груп.

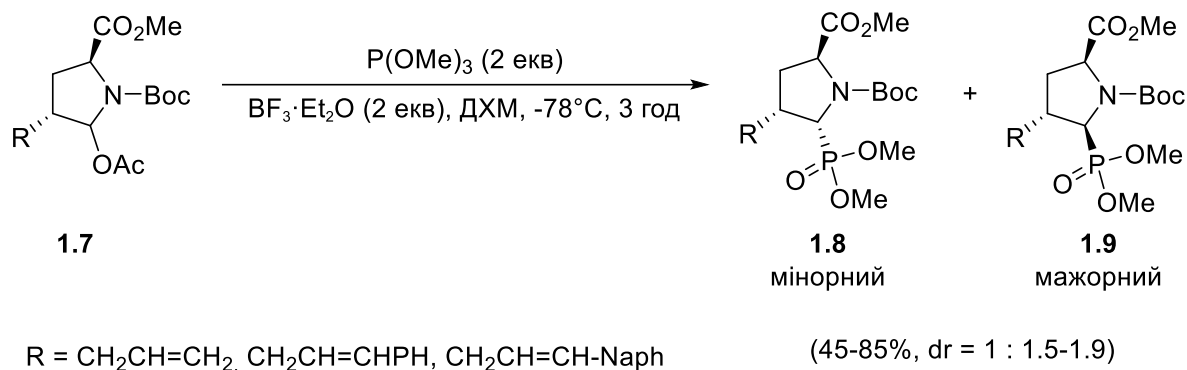


Схема 1.3. Використання ацетоксизаміщених піролідинів для синтезу їх фосфоровмісних аналогів.

Аналогічно, піролідин-2-фосфонат було синтезовано з проліну через *in situ* утворений 2-ацетоксипіролідин (Схема 1.4) [25].

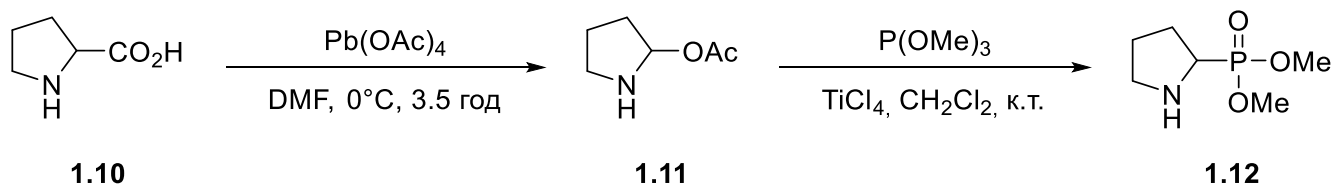


Схема 1.4. Використання ацетокси заміщених піролідинів для синтезу їх фосфоровмісних аналогів.

Цікавою модифікацією методу є використання хірального похідного гексагідропіроло[2,1-*b*]оксазолу як вихідної сполуки, що дає змогу синтезувати цільові 2-фосфорильовані піролідини **1.14** та **1.15** з де до 62 % (Схема 1.5) [26]

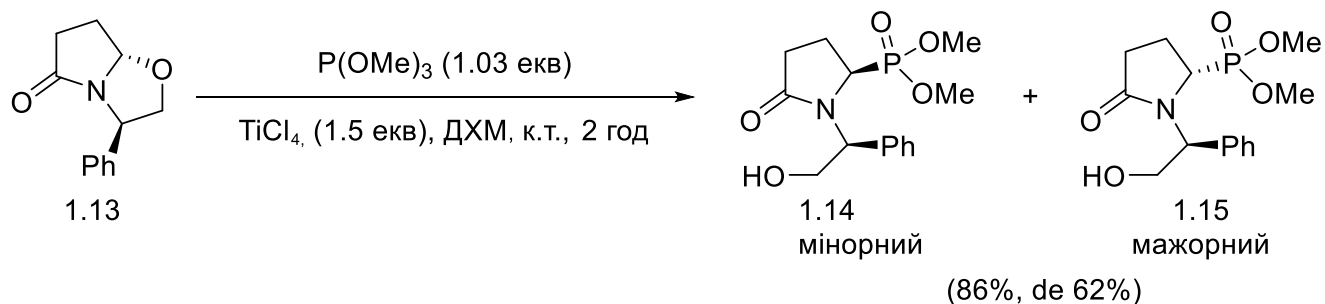


Схема 1.5. Модифікація реакції Арбузова з використанням хіральної вихідної сполуки

Близька за механізмом трансформація (Схема 1.6) проходить із відмінною діастереоселективністю, при цьому цільовий продукт отримують у вигляді єдиного діастереомера **1.17**. Варто зазначити, що в цьому випадку бензотриазольна група виконувала роль вихідної групи [27].

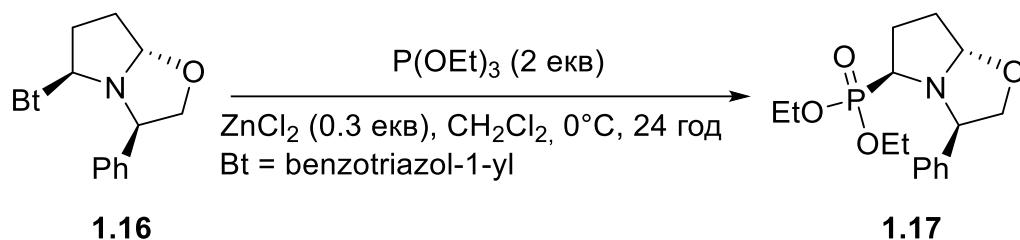
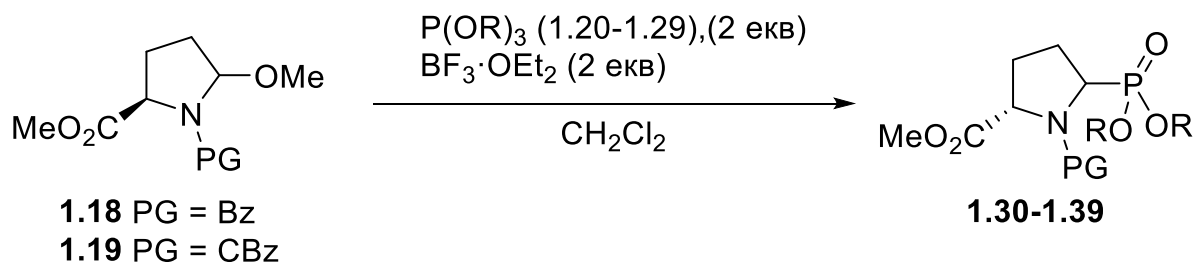


Схема 1.6. Використання ацетокси заміщених піролідинів для синтезу їх фосфоровмісних аналогів.

Реакції, наведені на схемах 1.1-1.6, загалом відбуваються з помірними або добрими виходами, причому в усіх випадках необхідною була присутність каталізатора, а саме кислоти Льюїса. На основі наведених у літературі даних можна зробити висновок, що природа вихідної групи істотно не впливає на перебіг реакції, а різноманітні замісники у піролідиновому кільці стабільні в умовах даного перетворення. Водночас діапазон застосовуваних фосфоровмісних реагентів здебільшого обмежений триметил- та триетилфосфітами, за винятком одного випадку, де використовувалися й інші триалкілфосфіти [28]. У цій роботі було досліджено як вплив захисної групи на азоті піролідинового кільця так і вплив алкогольного залишку фосфіту на перебіг даної реакції. Як можна помітити з таблиці 1.1 при використанні бензоїльного та бензилоксикарбонільного захистів є

можливість провести дане перетворення з помірним виходом (28-72%). Більший внесок на якісне проведення даного перетворення вносив алкогольний залишок фосфіту, а тому ми можемо спостерігати кореляцію, де зі збільшенням стеричного вкладу цих замісників зменшується вихід реакції.



Спроба	Вихідник	Захисна група	P(OR) ₃		Продукт	Вихід (%)	de (%)	Основний ізомер
1	1.18	Bz	Me	1.20	1.30	52	40	trans
2	1.18	Bz	Ph	1.21	1.31	17	57	trans
3	1.18	Bz	Bn	1.22	1.32	0	—	—
4	1.18	Bz	i-Pr	1.23	1.33	61	84	trans
5	1.18	Bz	n-Bu	1.24	1.34	28	10	trans
6	1.19	Cbz	Me	1.25	1.35	72	59	cis
7	1.19	Cbz	Ph	1.26	1.36	34	84	cis
8	1.19	Cbz	Bn	1.27	1.37	0	—	—
9	1.19	Cbz	i-Pr	1.28	1.38	50	85	cis
10	1.19	Cbz	n-Bu	1.29	1.39	45	75	cis

Таблиця 1.1. Вплив захисної групи та фосфіту при отриманні фосфоровмісних піролідинів

Запропонований механізм перетворень, що згадані вище можна проілюструвати на прикладі 2-метоксипіролідину (Схема 1.7). На першому етапі відбувається елімінування метоксигрупи під дією кислоти Льюїса з утворенням 1-піролідинієвого катіону. Останній зазнає нуклеофільної атаки неподіленої пари електронів атома фосфору з утворенням тетракоординованої фосфонієвої солі. Подальша рекомбінація цього проміжного продукту, що супроводжується нуклеофільною атакою метоксианіону на алкоксигрупу, приводить до цільових 2-фосфорильованих піролідинів. Цей процес подібний до механізму класичної

реакції Арбузова [29], за винятком того, що електрофільним реагентом у цьому випадку є не алкілгалогенід, а піролінієвий катіон.

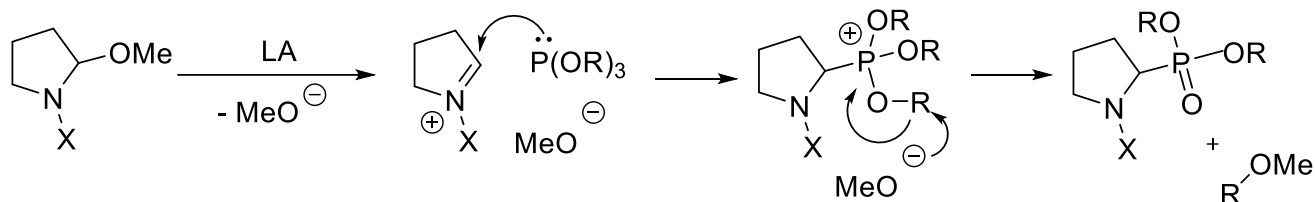


Схема 1.7. Запропонований механізм даного перетворення на прикладі N-захищеного метоксипіролідину

Слід також згадати реакцію піролідин-2-ону з фосфітами у присутності POCl_3 , що приводить до утворення піролідин-2,2-біс(фосфонатів) **1.40**. Показовий приклад цього перетворення [30] разом із запропонованим механізмом наведено на схемі 1.8. Реакція перебігає через утворення на початковому етапі проміжного продукту, подібного до комплексу у реакції Вільсмайєра–Хаака (I), після чого відбуваються дві послідовні перебудови типу Арбузова через що і пояснюється низький вихід на даній реакції.

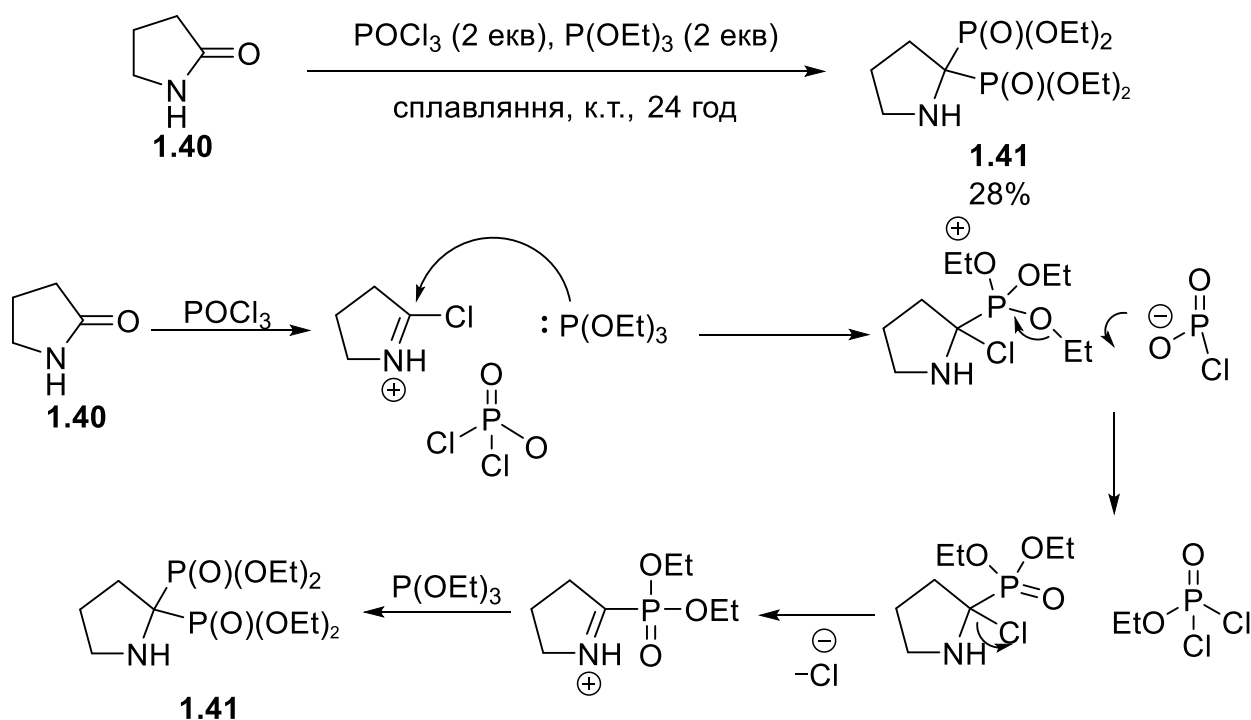


Схема 1.8. Отримання піролідин-2,2-біс(фосфонатів).

1.1.1.2 Отримання 2-фосфорилпіролідинів декарбоксилювальним фосфорилуванням.

Синтез 2-фосфорильованих піролідинів також можливий шляхом декарбоксильного фосфорилування похідних проліну. Boto, Hernández та співавт. [31] описали фотоіндуковане декарбоксилювання рацемічних N-(метоксикарбоніл)- та N-бензоїлпроліну у присутності (діацетокси-йодо)бензолу з подальшою реакцією з триметилфосфітом, каталізованою трифторидом бору (Схема 1.9). Діастереоселективний варіант цієї реакції було реалізовано з використанням (2S,4R)-4-ацетокси-1-ацетилпіролідин-2-карбонової кислоти як субстрату, що дозволило отримати (2S,4R)- та (2R,4R)-діастереомери відповідного диметил(піролідин-2-іл)фосфонату **1.48** та **1.47** з виходами 64 % та 15 % відповідно.

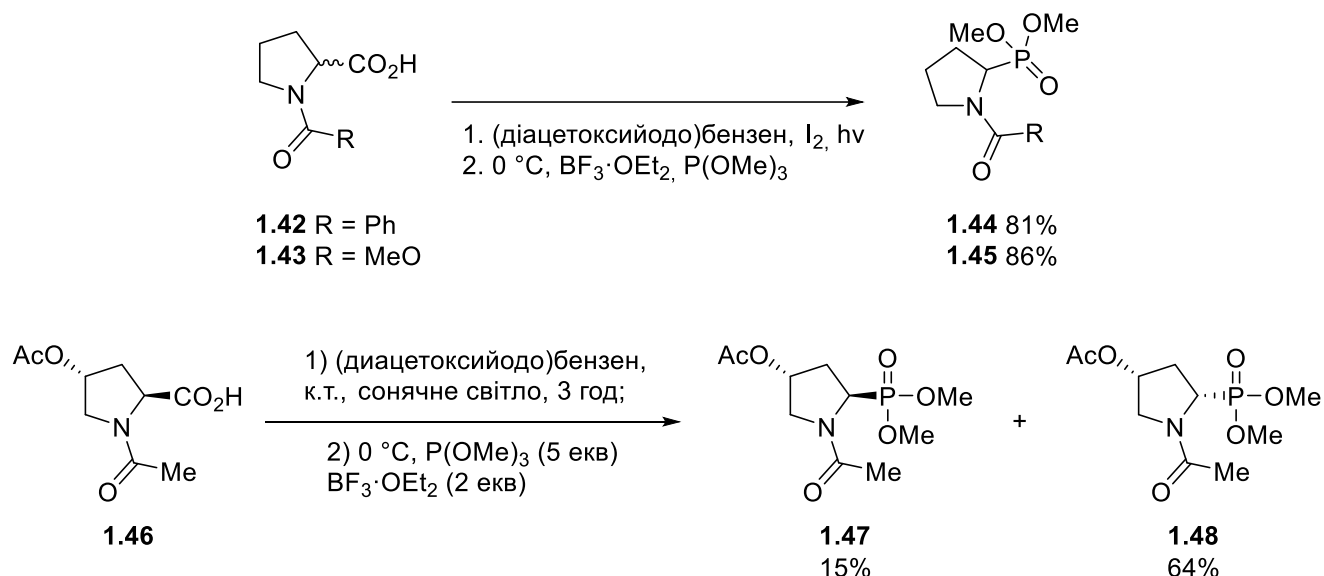


Схема 1.9. Фотоіндуковане декарбоксилювання з наступним фосфорилуванням проліну.

Також відомим є мідь-каталізоване декарбоксилювання з наступним фосфорилуванням N-бензилзахищеного проліну у присутності карбонатів срібла та калію (Схема 1.10) [32]. Незважаючи на використання енантімерно чистого L-проліну, реакція призводила до утворення рацемічного 1-бензил-2-(дифенілфосфорил)піролідину. Запропонований механізм передбачає початкове декарбоксилювання N-бензилпроліну під дією Ag_2CO_3 з утворенням срібного

комплексу **I**. Далі відбувається формування мідь-імінного проміжного комплексу **II**, який у присутності основи взаємодіє з дифенілфосфіноксидом з утворенням проміжної сполуки **III**. Остання дає цільовий піролідин та регенерує мідний каталізатор.

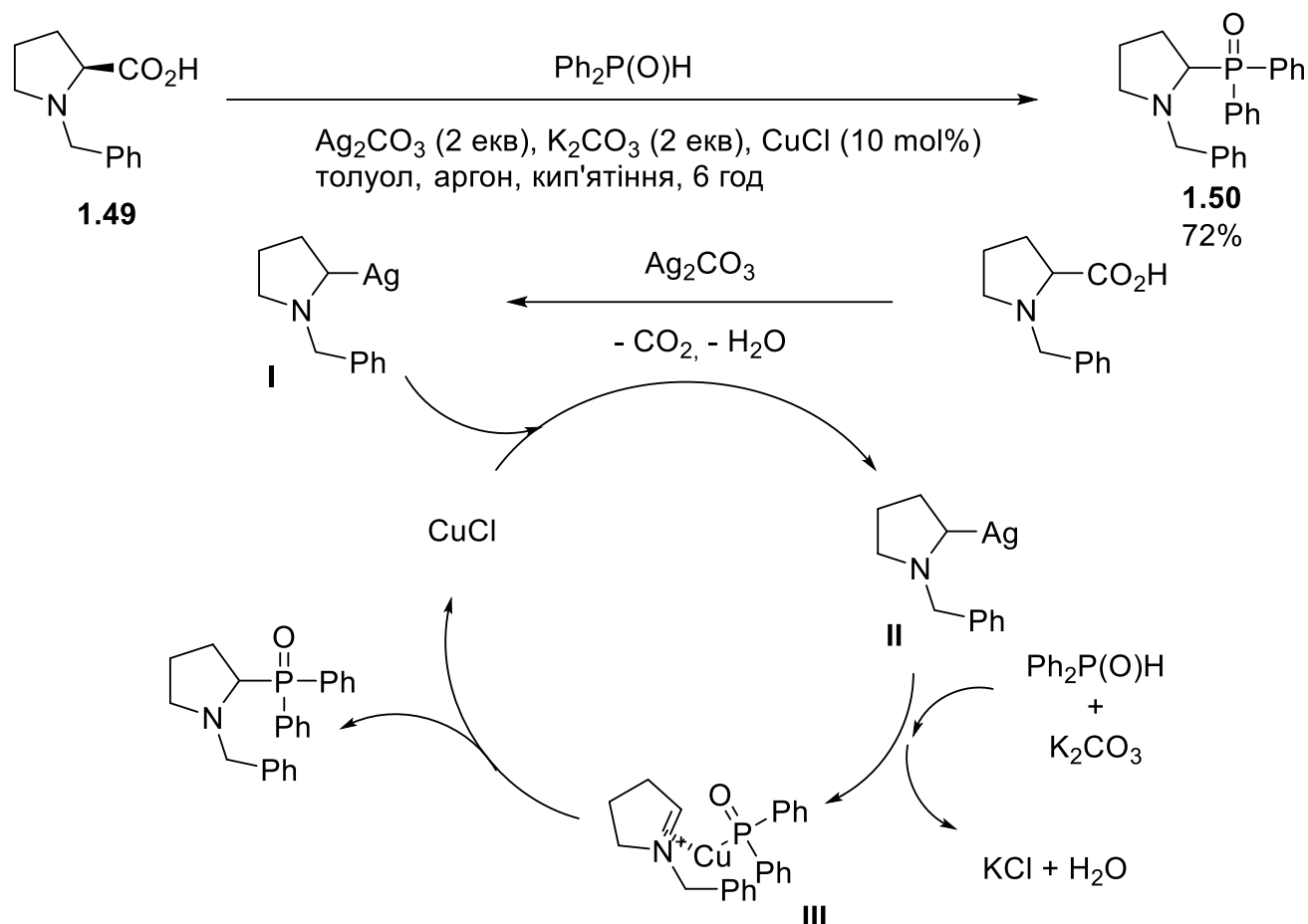


Схема 1.10. Металкаталізоване декарбоксилювання з наступним фосфорилюванням проліну

Янг та співавтори [44] описали трикомпонентну реакцію проліну, ароматичних альдегідів та диетилфосфіту у присутності каталізатора — солі міді(I) та DIPEA (Схема 1.11). Ця реакція подібна до наведеної у схемі 1.9. тим, що в результаті утворюються 1-бензил-2-фосфорильовані піролідини. Бензальдегіди з пара-замісниками як електронноакцепторного, так і електродонорного характеру показали добру реакційну здатність. Натомість орто-заміщені бензальдегіди виявилися менш реакційноспроможними, а 2-нітробензальдегід взагалі не вступав у реакцію, що було пояснено стеричними перешкодами. Було досліджено вплив

різних діалкілфосфітів та дифенілфосфіту, і встановлено, що вони добре взаємодіють у даних умовах. Крім того, реакція відбувалася й за участю дифенілфосфіноксиду та менш реакційноспроможних діетил- і діалілфосфіноксидів. На підставі попередніх досліджень автори запропонували, що реакція розпочинається з утворення азометинового іліду внаслідок конденсації проліну з альдегідом з подальшою декарбоксилюванням. Подальша взаємодія цього проміжного продукту з фосфітом призводить до утворення фосфорильованих піролідинів **1.52**. Роль співкаталізатора-основи полягає в активації фосфіту шляхом зсуву таутомерної рівноваги. Водночас роль міді(I) у механізмі реакції докладно не була розкрита.

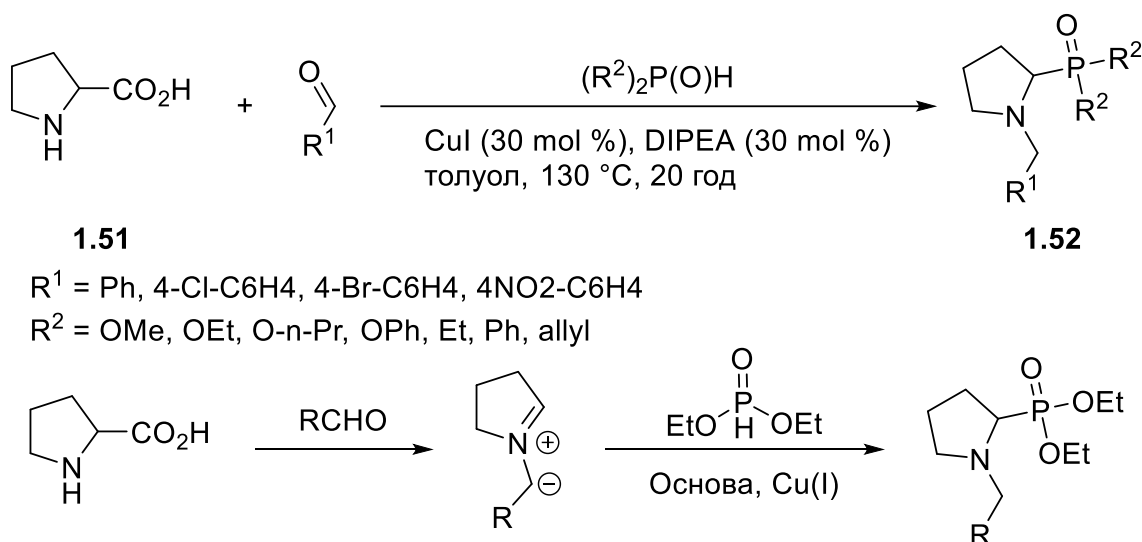


Схема 1.10. Трикомпонентне металкаталізоване декарбоксилювання з наступним фосфорилуванням проліну

1.1.1.3 Синтез 2-фосфорилпіролідинів прямим фосфорилуванням зв'язку С–Н

Пряме фосфорилування неактивованого С–Н-зв'язку у молекулі 1-фенілпіролідину є ще одним цікавим підходом до синтезу фосфорильованих піролідинів (Схема 1.11) [33-35]. Серед основних переваг цього методу можна відзначити:

- Використання простих вихідних сполук, які не містять додаткових функціональних груп, необхідних у багатьох інших підходах;

- Можливість застосування як трет-бутилгідропероксиду [34,45], так і атмосферного кисню [33] як окисника;
- Помірні та добрі виходи цільових 2-фосфорильованих піролідинів.

Разом з тим, реакція потребує використання каталізаторів на основі металів. Як приклади, нанопористі частинки золота (Схема 1.11) [34] та нанокристалічний свинцевий галогенідний перовскіт [33] забезпечили задовільні результати.

Особливу увагу заслуговує робота [35], де як каталізатор використовувався дешевий та доступний хлорид заліза(II). У цьому випадку вихід діетил(1-фенілпіролідин-2-іл)фосфонату був істотно вищим (73%) порівняно з нанопористим золотом та свинцево-галогенним перовскітом (52–61%) Головним недоліком підходу є дуже обмежений спектр застосовних реагентів. Насправді, у реакції фосфорилування використовували лише 1-фенілпіролідин як субстрат, а з органофосфорних реагентів випробовували лише діетил-, диметил- та дифенілфосфіти. Таким чином, попри очевидну привабливість, даний метод не може розглядатися як універсальний підхід до синтезу фосфорильованих піролідинів.

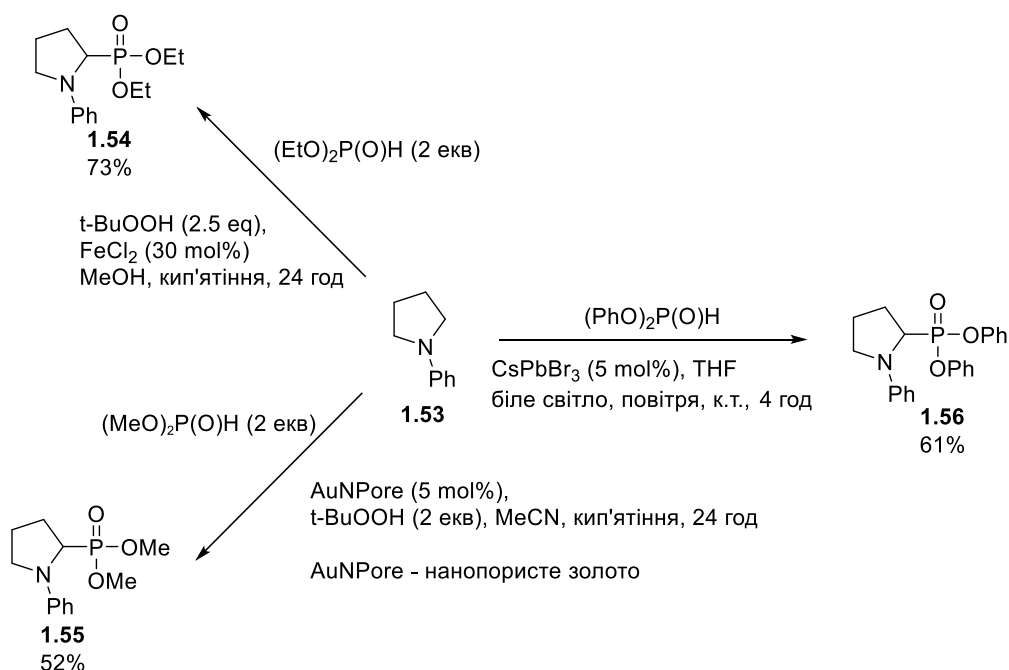


Схема 1.11. Прямє фосфорилування С-Н зв'язку піролідину.

Дослідження механізму реакції було проведено лише для варіанту, каталізованого нанопористим золотом [34]. Згідно з отриманими даними, на початковому етапі амінний субстрат та третбутилгідропероксид адсорбуються на активних центрах каталізатора. Подальший розпад третбутилгідропероксиду призводить до утворення пероксидних частинок $t\text{-BuOO}$, які ініціюють відщеплення α -водню в 1-фенілпіролідіні з утворенням імінієвого катіону. Останній може стабілізуватися через утворення третбутилпероксидного проміжного продукту або завдяки координації з поверхнею золота. Адсорбований імінієвий катіон далі взаємодіє з диметилфосфітом, що призводить до формування цільового 2-фосфорильованого піролідіну.

Ще один приклад синтезу 2-фосфорильованих піролідінів, що заслуговує уваги, було описано Seidel та Das [36]. Авторами реалізовано редокс-нейтральну трикомпонентну реакцію незаміщеного піролідіну, дизаміщеного фосфіноксиду та ароматичного альдегіду в присутності бензойної кислоти під дією мікрохвильового опромінення (Схема 1.12). Отримані цільові продукти **1.59** та **1.60** характеризувалися добрими та високими виходами.

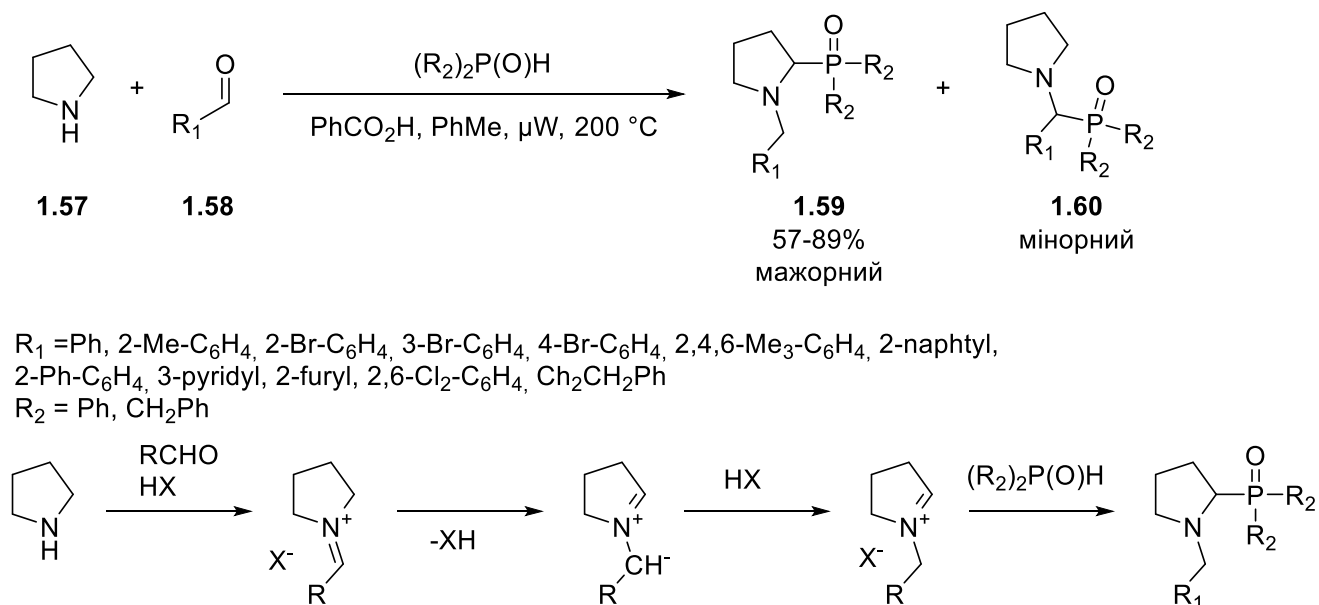


Схема 1.12. Редокс нейтральне трикомпонентне перетворення під дією мікрохвильового випромінювання з отриманням 2-фосфорильованих піролідінів.

Побічними реакціями виступали процеси за механізмом реакції Кабачника–Філдса, внаслідок яких утворювалися арил(піролідин-1-ілметил)фосфіноксиди. Співвідношення основного продукту до побічного змінювалося від 10:1 до понад 25:1 залежно від природи альдегіду. Метод обмежується застосуванням гетероароматичних альдегідів: при використанні 3-фенілпропаналь основним продуктом ставав саме продукт реакції Кабачника–Філдса. Як органофосфорні реагенти найчастіше застосовували дифеніл- або дибензилфосфіноксиди, хоча діетил- та дибензилфосфіти також виявилися придатними для цього перетворення.

Механізм реакції передбачає початкове утворення імінієвого катіону **I**, який через проміжний азометиновий ілід **II** ізомеризується у катіон **III**. Далі катіон **III** вступає у взаємодію з органофосфорним реагентом за механізмом, аналогічним реакції Арбузова, з утворенням цільового продукту. Конкурентний шлях утворення продуктів Кабачника–Філдса реалізується через пряму взаємодію катіону **I** з дизаміщеним фосфіноксидом.

1.1.1.4 Синтез 2-фосфорилпіролідинів Реакцією Пудовіка

У межах даного підходу найбільш поширеним є використання реакції 1-піролінових похідних із гідрофосфорними сполуками (Схема 1.13) [37-41]. Як 2-арил-, так і 2-алкілзаміщені 1-піролінові похідні легко вступають у взаємодію з утворенням відповідних 2-фосфорильованих піролідинів з добрими або високими виходами. У більшості випадків реакції відбувалися без використання каталізатора (Схема 1.13, А [37], В [38] та D [40]). Проте в окремих випадках (Схема 1.13, В [38] та Е [41]) застосовувалися каталізатори на основі кислот Льюїса. Також було продемонстровано, що додавання комплексу борфториду у діетиловому етері істотно прискорює перебіг реакції та підвищує вихід цільових продуктів (Схема 1.13, В [38]).

Наявність громіздких замісників у положенні, суміжному з подвійним зв'язком C=N, істотно ускладнює приєднання диалкілфосфітів. Наприклад, при використанні ди-третбутилфосфіту утворення 2-трет-бутил-2-фосфорильованого

піролідину відбувається лише приблизно з 10% виходом (за даними ЯМР-спектроскопії), тоді як дибутилфосфіт дає відповідний продукт із виходом 54% (ізолюваний вихід). Диметилфосфіт у цих умовах не реагує зовсім [38]. Електронноакцепторні замісники у цьому ж положенні також знижують реакційну здатність зв'язку C=N.

Так, приєднання диетилфосфіту до 2-перфлуоралкілованих 1-піролінів не відбувається у відсутності каталізатора [39]. Навіть за наявності кислоти Льюїса перебіг реакції потребує значно більшого часу порівняно з аналогічними реакціями у нефторованому ряді (Схема 1.13, С). Водночас виходи фторованих сполук (90–94%) перевищували виходи їх нефторованих аналогів.

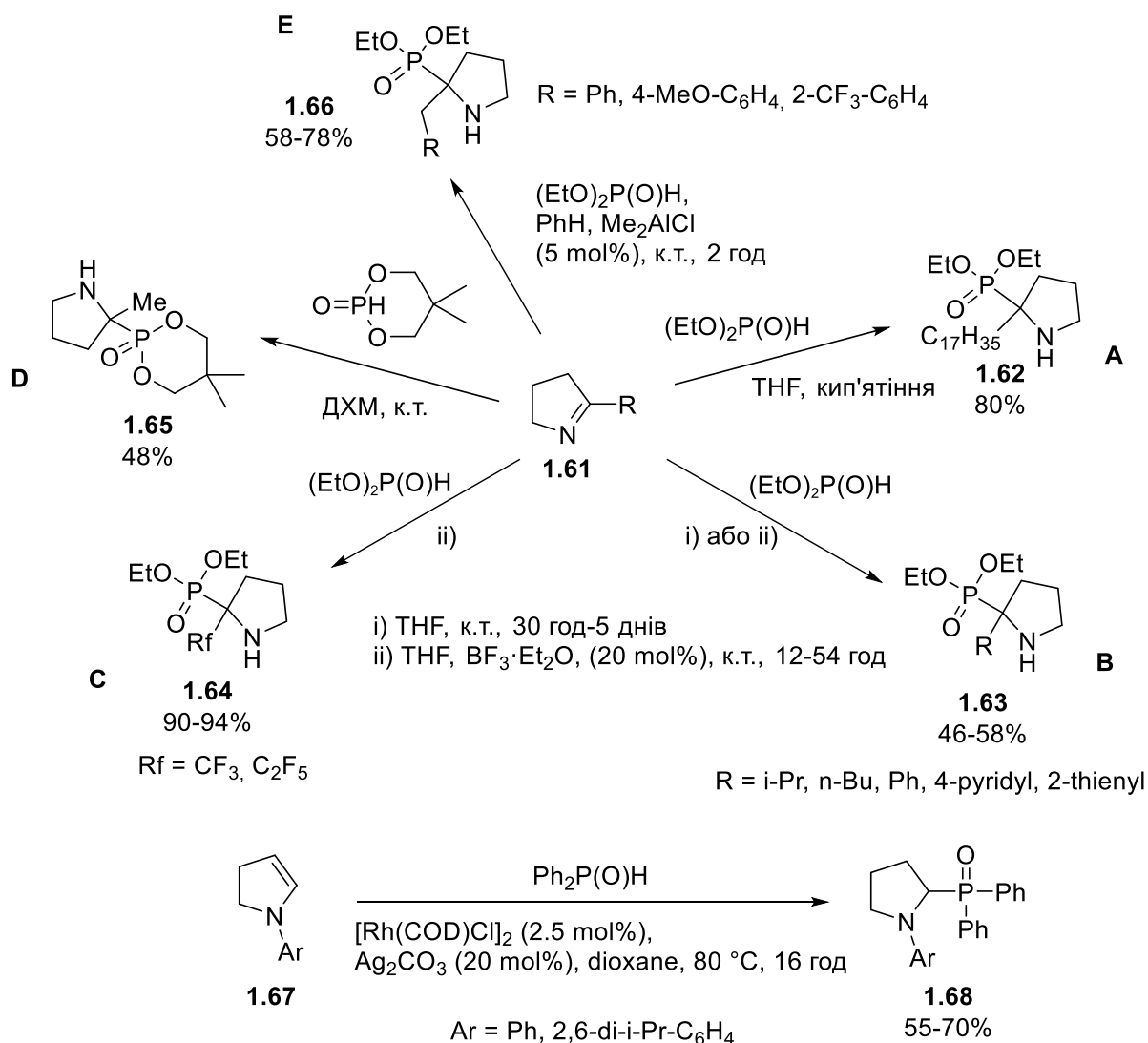


Схема 1.13. Синтез 2-фосфорилпіролідинів з похідних піроліну.

1.1.1.5 Синтез 2-фосфорилпіролідинів іншими реакціями

Незважаючи на те, що цей приклад не є прямим фосфорилюванням піролідинового кільця, заслуговує на увагу кислотно-каталізоване перегрупування диметилового естеру 3-(диметоксифосфорил)-6-оксо-тетрагідропіридазин-1,2-дикарбонової кислоти у піролідин-2-ілфосфонові кислоти **1.70**, описане у публікації [42] (Схема 1.14). Автори не наводять механізму цієї реакції, проте, зважаючи на будову кінцевого продукту, процес, ймовірно, включає гідроліз захисних карбоксильних груп, подальший розрив зв'язку C–N та внутрішньомолекулярну атаку неподіленої електронної пари атома азоту на ацильний катіон з утворенням піролідинового кільця.

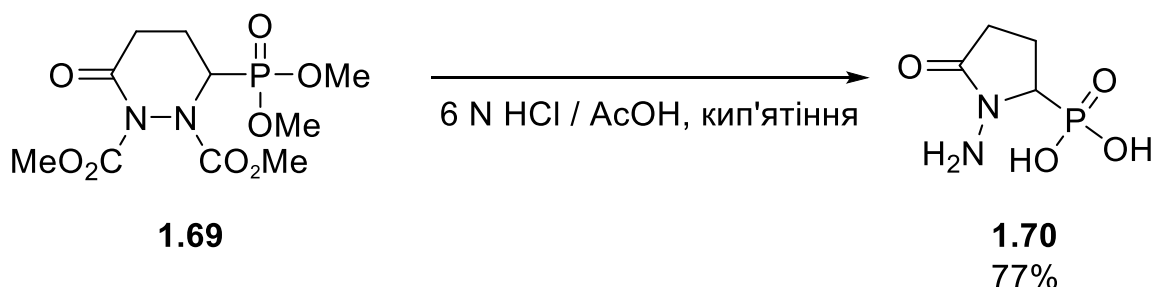


Схема 1.14. Редокс-нейтральне трикомпонентне перетворення під дією мікрохвильового випромінювання з отриманням 2-фосфорильованих піролідинів

Окрім цього групою Григоренка у публікації [43] було перевірено реакцію фосфа-Манніха на циклічних імінах. Кип'ятіння у толуолі з тримером **1.71** та ДМФО приводив до утворення продукту **1.72** (50% за даними ЯМР), але вони не змогли його виділити у чистому вигляді. Проблема була вирішена використанням ефіратного BF_3 , який давав змогу отримувати сполуки з помірним та добрим виходами.

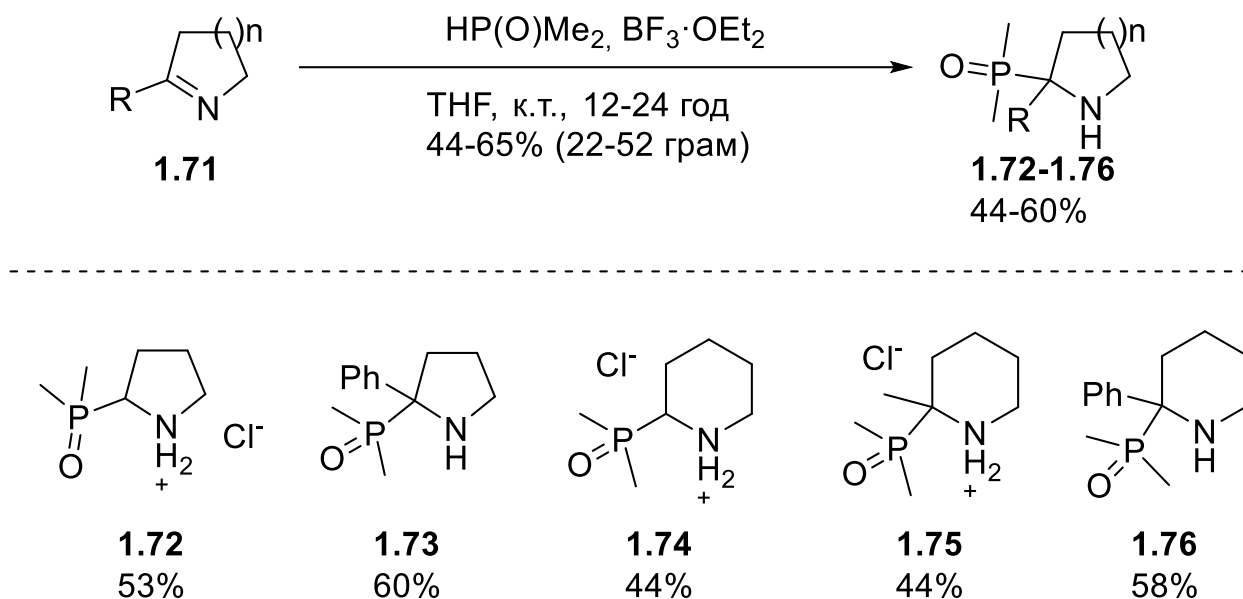


Схема 1.15. Реакція фосфа-Манніха з циклічними імінами

1.1.2 Синтез 2-фосфорилпіролідинів з ациклічних прекурсорів

1.1.2.1 Синтез 2-фосфорилпіролідинів циклізацією 4-заміщених похідних бутиламіну

Одним із підходів, що заслуговує на увагу, є циклізація фосфорильованих 4-амінокарбонільних сполук. Так, групою Девіса було описано синтез 5-фосфорил-1-піролінів **1.78**, отриманих із захищеного сульфініміном 4-амінобутаналь ацеталю та 4-амінопентан-2-он кеталю в кислому середовищі (Схема 1.16) [44]. Очевидно, що початковий етап реакції включає гідроліз ацеталю/кеталю та сульфінілімінного фрагменту. Утворена амінокарбонільна сполука негайно зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням цільових фосфорильованих (R)-1-піролінів.

Вихід 5-фосфорильованих 1-піролінів виявився чутливим до умов проведення реакції та обробки реакційної суміші. Наприклад, нейтралізація твердим NaHCO_3 дозволяла ізолювати диетил (R)-(5-метил-3,4-дигідро-2H-пірол-2-іл)фосфонат (Схема 1.15, А, $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{H}$) з виходом 69%, тоді як використання насиченого водного розчину NaHCO_3 знижувало вихід до 31%.

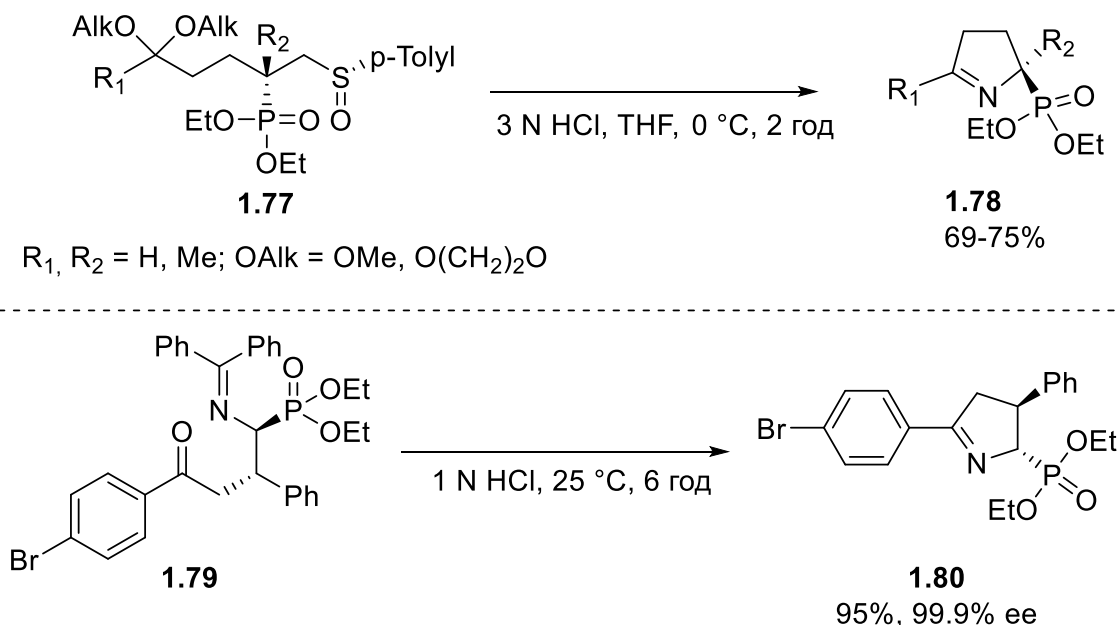


Схема 1.16. Внутрішньомолекулярна циклізація фосфорильованих похідних 4-амінокарбонільних сполук

Аналогічний підхід застосовано для синтезу **1.80** (Схема 1.16) [45], у якому аміногрупа була захищена у вигляді іміну. Цей варіант забезпечив одержання цільового фосфорильованого 1-піроліну з високими виходом та діастереоселективністю.

Різноманітні похідні 4-гало-бутан-1-аміну також знаходять застосування як вихідні сполуки для одержання фосфорильованих піролідинів. Механізм цих реакцій включає добре відоме внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення біля атому Карбону як ключовий етап.

Група Хаммершміда повідомила про синтез рацемічного діізопропілпіролідин-2-ілфосфонату **1.83** при обробці 4-бромобутанонітрилу діізобутилалюмінійгідридом і діізопропілфосфітом з наступним нагріванням реакційної суміші (Схема 1.17,)[46]. Реакція перебігає через утворення проміжного діізопропіл(1-аміно-4-бромобутил)фосфонату, який не виділяли у чистому вигляді.

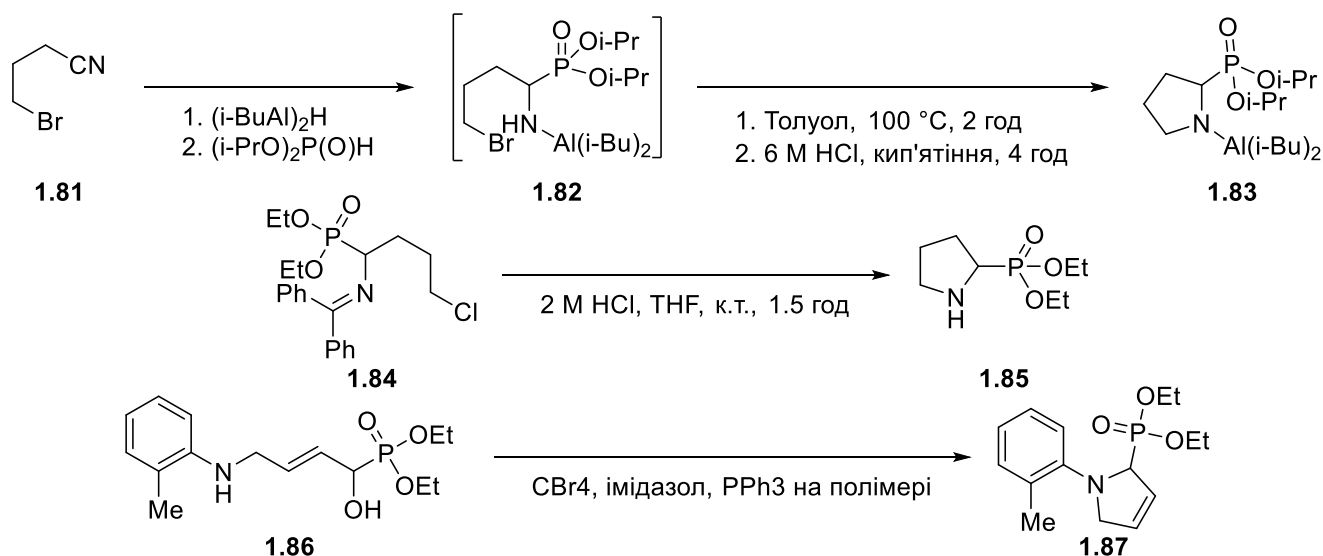


Схема 1.17. Циклізація похідних 4-галобутан-1-аміну.

Аналогічно, диетилпіролідин-2-ілфосфонат **1.85** отримували з фосфорильованого N-(4-хлоробутил)-1,1-дифенілметаніміну шляхом кислотного гідролізу бензофенонімінного фрагмента та подальшої внутрішньомолекулярної циклізації (Схема 1.17) [47].

Маршанд-Брінерд та співавтори синтезували **1.87**, використовуючи як вихідну речовину 4-гідрокси-4-фосфорил-N-толілбутан-1-амін (Схема 1.17) [48]. Першим етапом цього синтезу була реакція Аппеля з утворенням відповідного броміду, який без виділення піддавали внутрішньому циклізації.

Інший підхід, розроблений групою Девіса [49,50], ґрунтується на родій(II)-каталізованій внутрішньомолекулярній реакції металокарбеноїду, отриманого з N-захищених 4-діазо-4-фосфорильованих бутан-1-амінів (Схема 1.18, А). Реакція проходить з помірними та високими виходами. Використання рацемічних вихідних сполук призводило до суміші діастереомерів **1.89** [49], тоді як застосування енантімерно чистого похідного забезпечувало відмінну діастереоселективність при отриманні **1.91** (співвідношення діастереомерів до 99:1) [50].

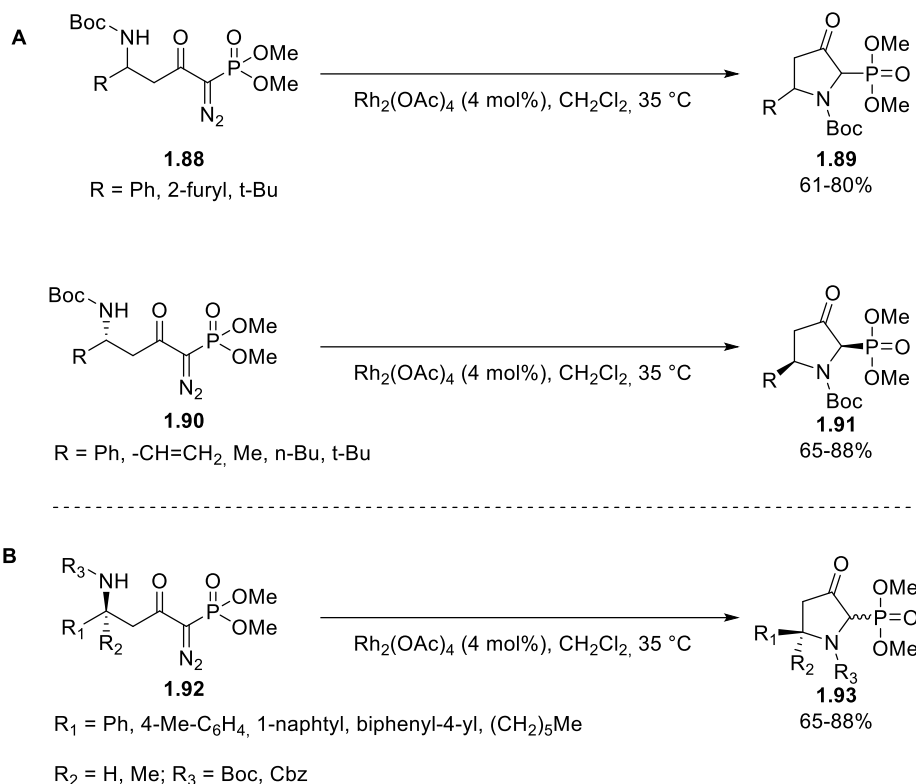


Схема 1.18. Внутрішньомолекулярна циклізація 4-діазо-4-фосфорилбутан-1-амінів.

Дуже подібну трансформацію описали Чен і Юань [51] (Схема 1.17, В), при цьому виходи були близькі до результатів, отриманих групою Девіса, але дані щодо діастереоселективності не наводилися.

У роботі [52] пропонується такий механізм реакції, що діазокарбонільні сполуки можна розглядати як стабілізовані іліди **I**. Оскільки карбоксилати Rh(II) проявляють властивості кислот Льюїса, першим етапом є координація діазокарбонільного похідного до родієвого каталізатора з утворенням комплексу **II**. Далі відбувається відщеплення азоту та зворотна передача електронної густини від атома Rh до карбенового атома Карбону з утворенням родій-карбенового комплексу **III**, який можна розглядати як інвертований ілід **IV**. Початковий комплекс електронодефіцитного Карбону з електронною густиною N–H-зв'язку можна описати як трьохцентровий двоелектронний зв'язок **V**. Наступна одночасна перебудова електронної густини між атомами N, C, Rh та H призводить до

утворення нових зв'язків N–C і C–H, формування цільового продукту та відновлення початкового каталізатора Rh, що завершує цикл реакції (Схема 1.19).

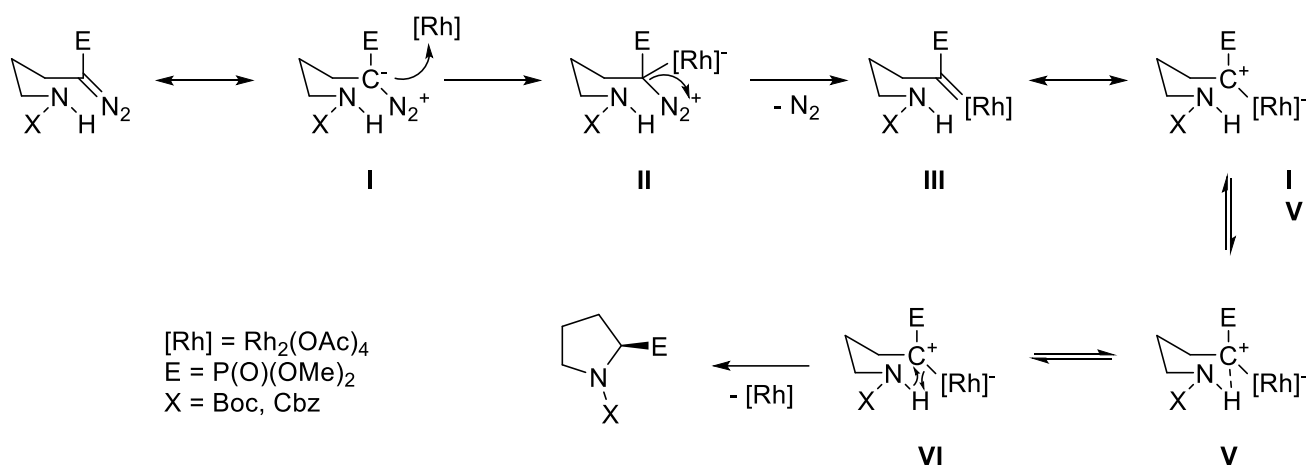
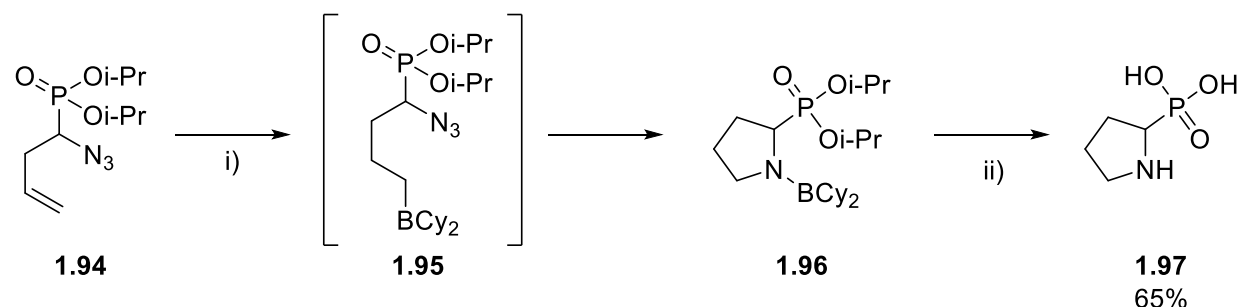


Схема 1.19. Запропонований механізм реакції NH-включення, що приводить до утворення 2-фосфорильованих піролідинів.

Синтез (R)- та (S)-фосфапроліну (піролідин-2-ілфосфонової кислоти) було описано групою Хаммершмідта у 2018 р. [53], починаючи з енантіомерно чистих (R)- та (S)-1-азидобут-3-енілфосфонатів (схема 1.20, А). На першому етапі до подвійного зв'язку субстрату приєднують дициклогексилборан; утворені триалкілборанові похідні є нестабільними і зазнають внутрішньомолекулярної атаки азидною групою по атом бору з подальшим відщепленням азоту. Зняття захисних груп у проміжних N-борилпіролідин-2-ілфосфонатах **1.96** проводили шляхом кип'ятіння у 6 М HCl та подальшої катіонообмінної хроматографії, що дозволило одержати цільові продукти **1.97** з помірними виходами та енантіомерною чистотою понад 99 % ee.

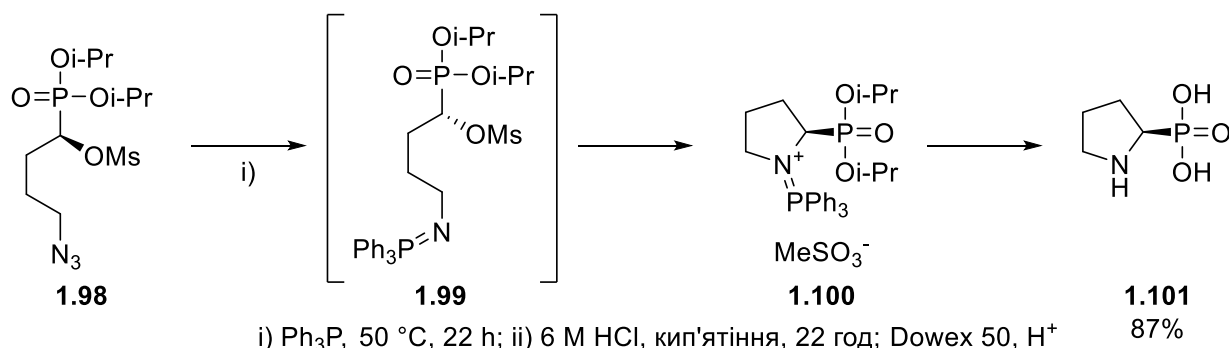
Раніше, у 2011 р., та ж група [54] повідомила синтез (S)-піролідин-2-ілфосфонової кислоти **1.101** з 4-азидо-1-(диізопропоксифосфорил)бутилметансульфонату **1.98** (схема 1.20, В). Проведення реакції Штаудінгера з Ph_3P призводило до утворення імінофосфорану, який циклізувався у 2-(диізопропоксифосфорил)-1-(трифенілфосфораніліден)піролідин-1-ієвий метансульфонат. Подальше зняття

захисту у 6 М НСІ та очищення за допомогою катіонообмінної хроматографії давало (S)-фосфапролін з виходом 87 %.



i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, циклогексан, ДМЕ, к.т., 2 год
ii) 6 М НСІ, кип'ятіння, 22 год; Dowex 50, H^+

A



i) Ph_3P , 50 °C, 22 h; ii) 6 М НСІ, кип'ятіння, 22 год; Dowex 50, H^+

B

Схема 1.20. Запропонований механізм реакції NH-включення, що приводить до утворення 2-фосфорильованих піролідинів.

Окремо варто згадати утворення фосфорильованих піролідин-2-онів з похідних 4-аміно-4-фосфорилбутанової кислоти. Обробка іміносполуки, отриманої з 4-амінобутанової кислоти, призводила до суміші β-фосфорильованого β-амінокислотного естеру **1.103** та фосфорильованого піролідин-2-ону **1.104** з виходами 31 % та 29 % відповідно (Схема 1.21, А) [55]. Очевидно, що початковим етапом реакції є гідроліз вихідної іміногрупи; утворений амін спонтанно циклізується з формуванням цільового лактаму. Подібний підхід було застосовано для синтезу псевдопептиду, що містить фосфоровмісний піролідин-2-оновий фрагмент **1.106** (схема 1.22, В) [56]. Реакцію проводили на твердофазному носії; утворення лактамного кільця в основному середовищі з наступним відщепленням від смоли дало цільовий псевдопептид **1.107** з виходом 84 %.

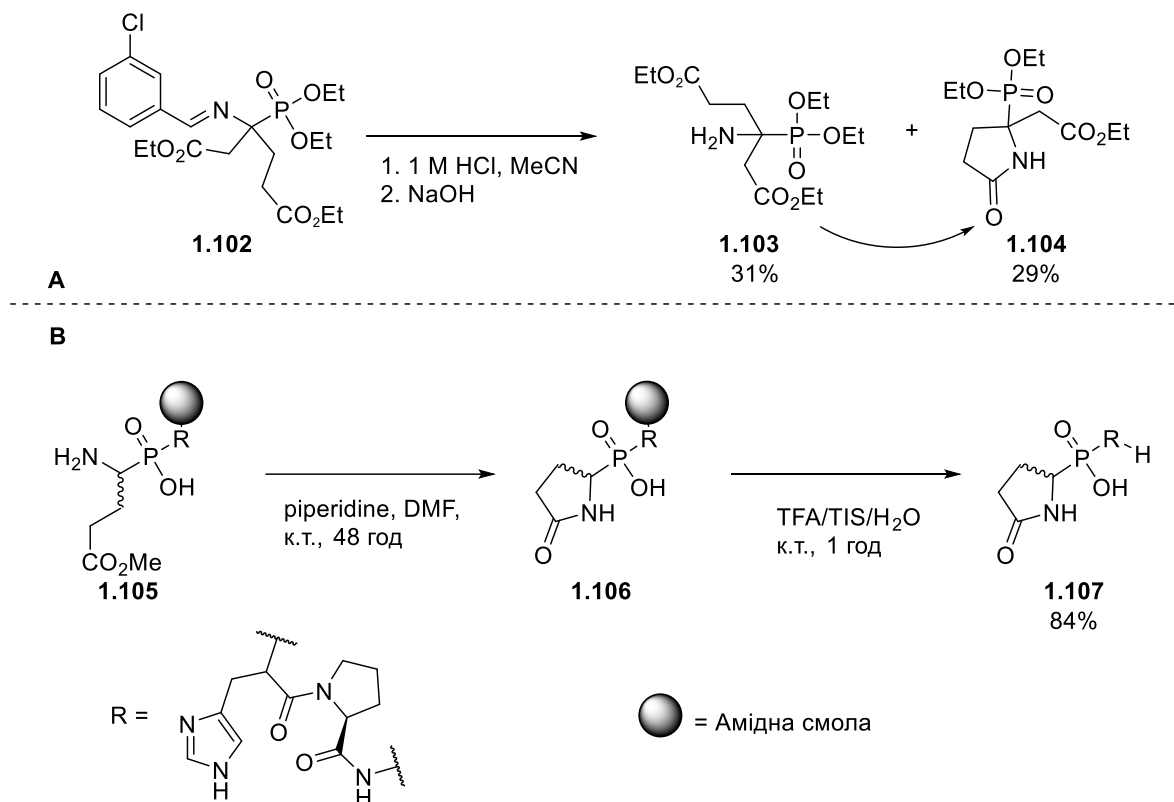


Схема 1.21. Синтез фосфорильованих піролідин-2-онів

1.1.2.2 Синтез 2-фосфорилпіролідинів [3+2]-циклоприєднанням α -імінофосфонатів

[3+2]-Циклоприєднання олефінів та основ Шиффа є одним із найбільш поширених методів побудови піролідинового кільця [57-59]. Проте, для α -фосфорильованих основ Шиффа цей підхід виявляється менш ефективним через недостатню кислотність активних атомів Гідрогену. З цієї причини для досягнення прийнятних виходів зазвичай необхідне використання надстехіометричних кількостей основи. Наприклад, циклоприєднання $\{[(4\text{-хлоробензиліден)аміно}] \text{метил}\}$ диметилфосфіноксиду з алкенами у присутності значного надлишку NaOH дозволяло отримувати 2-фосфорильовані піролідини з доволі високими виходами (Схема 1.22) [60]. Перевагою цього процесу є можливість використання води як розчинника. Проте діастереоселективність реакції була відсутня, і кінцеві продукти виділяли у вигляді суміші діастереомерів у співвідношенні 1:1.

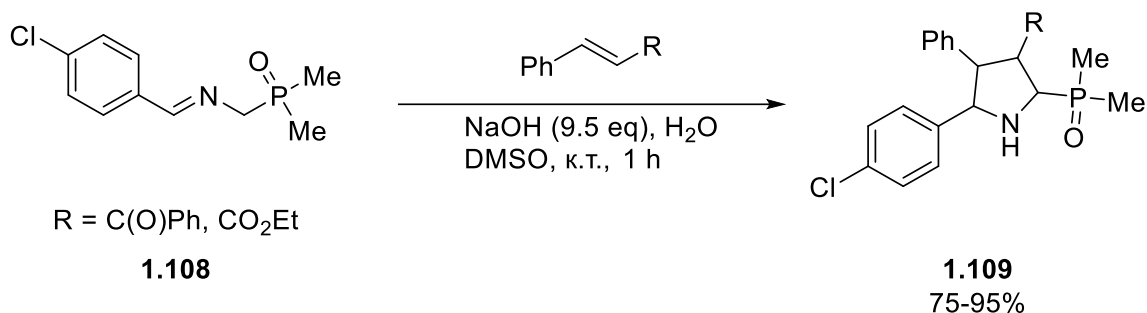


Схема 1.22. Циклоприєднання $\{[(4\text{-хлорбензиліден)аміно}] \text{метил}\}$ диметилфосфін-оксиду з активованими алкенами

На відміну від цього, [3+2]-циклоприєднання амінофосфонатних основ Шиффа з метилакрилатом у присутності солей срібла або літію відбувалося з надзвичайно високою діастереоселективністю, даючи лише один діастереомер **1.111** (Схема 1.23, А) [25]. Виходи цільових 2-(диалкоксифосфорил)піролідін-4-карбоксилатів значно варіювались. Найнижчі (8–12 %) спостерігали для імінів із силосиметильними або гідроксиметильними замісниками у α -положенні, що, ймовірно, заважали циклоприєднанню. Використання N-метилмалеїміду **1.112** та хірального (R)-5-[(1R)-ментилокси]фуран-2(5H)-ону як диполярофілів призводило до утворення відповідно біциклічних октагідропіроло[3,4-с]пірол-1-іл- **1.114** та гексагідро-1H-фууро[3,4-с]пірол-4-ілфосфонатів **1.113**, хоча з низькими або помірними виходами (Схема 1.23, В). У всіх випадках спостерігали утворення лише одного діастереомера.

Високу стереоселективність реакції пояснюють стереоспецифічним утворенням син- або Е,Е-металодиполя (II та/або III) шляхом депротонування комплексованого іміна **I** (Схема 1.23, С). Подальше циклоприєднання метилакрилату приводить до утворення 2-фосфорильованого піролідину як єдиного діастереомера.

Кобаяши та співавтори дослідили циклоприлучення $\{[(\text{гетеро)арилметилєн)аміно}] \text{метил}\}$ фосфонатів з різними активованими алкенами у присутності каталітичних кількостей (3–5 мол.%) хірального комплексу срібла,

синтезованого *in situ* (Схема 1.24) [61,62]. При використанні ліганду DTBM-SEGPPOS L2 реакція давала екзо-продукт з *dr* > 99:1 і енантіоселективністю 82–99 % *ee* [61], тоді як за наявності бідентатного ліганду L1 на основі фероценового фрагмента переважав ендо-продукт (*dr* 79:21 до > 99:1, *ee* 88–99 %) [62]. Було також показано, що замість срібла успішно можна використовувати мідь у поєднанні з лігандом L1.

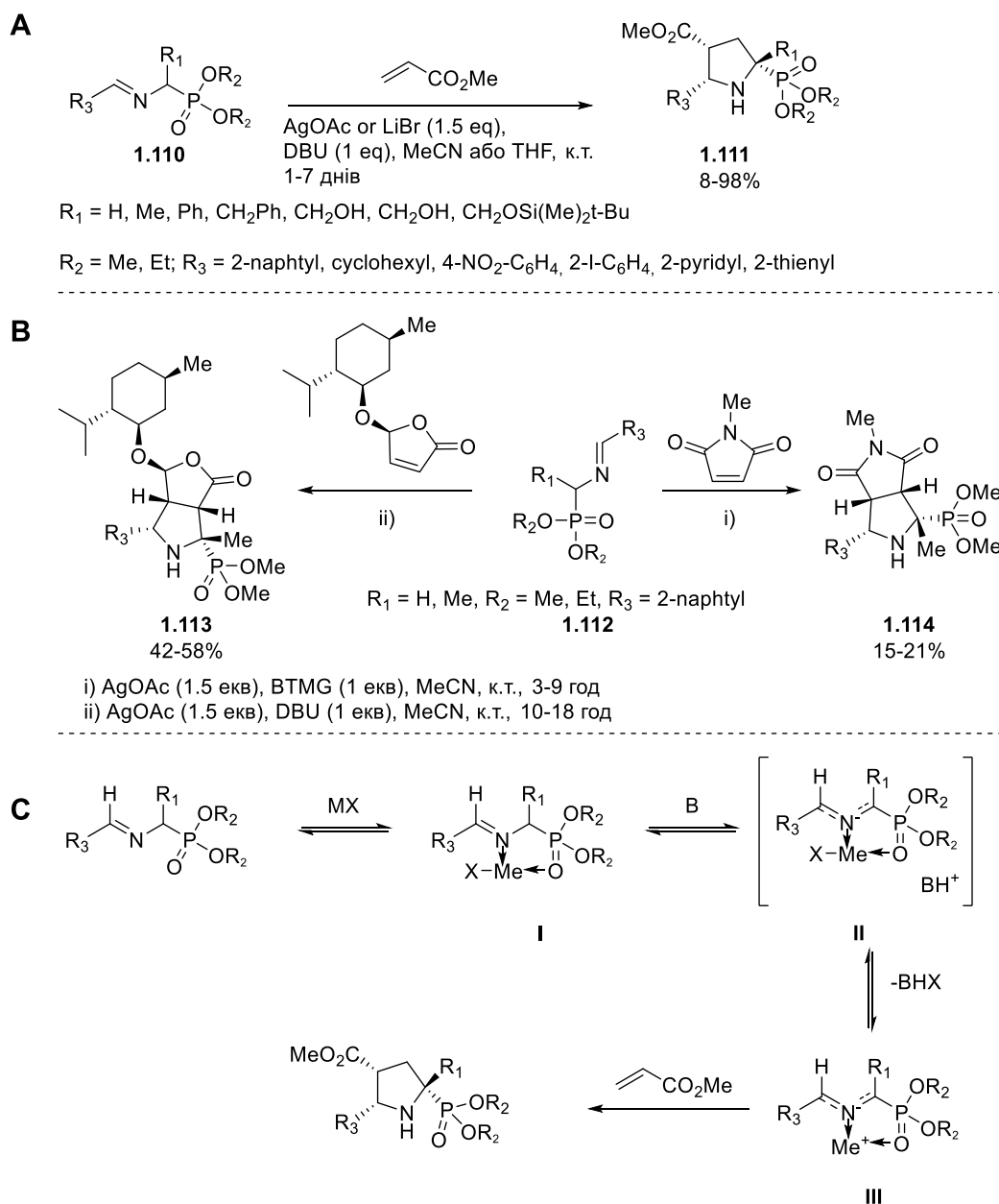


Схема 1.23. Високоселективне металокаталізоване циклопрієднання імінофосфонатів до метилакрилату

Суттєвим недоліком цих методів є потреба у складному та багатоетапному синтезі вихідних сполук, що містять одночасно фосфорильний фрагмент і функціональні групи, необхідні для проведення внутрішньомолекулярного або міжмолекулярного циклоприєднання. Часто також необхідне введення і подальше зняття захисних груп, що ускладнює синтетичну схему та знижує загальні виходи 2-фосфорильованих піролідинів. Крім того, варіація замісників в орґанофосфорному фрагменті є обмеженою, оскільки для кожної зміни необхідний новий синтез вихідної сполуки «з нуля». У більшості випадків продуктами є лише фосфонові кислоти або їх метилові та етилові естери.

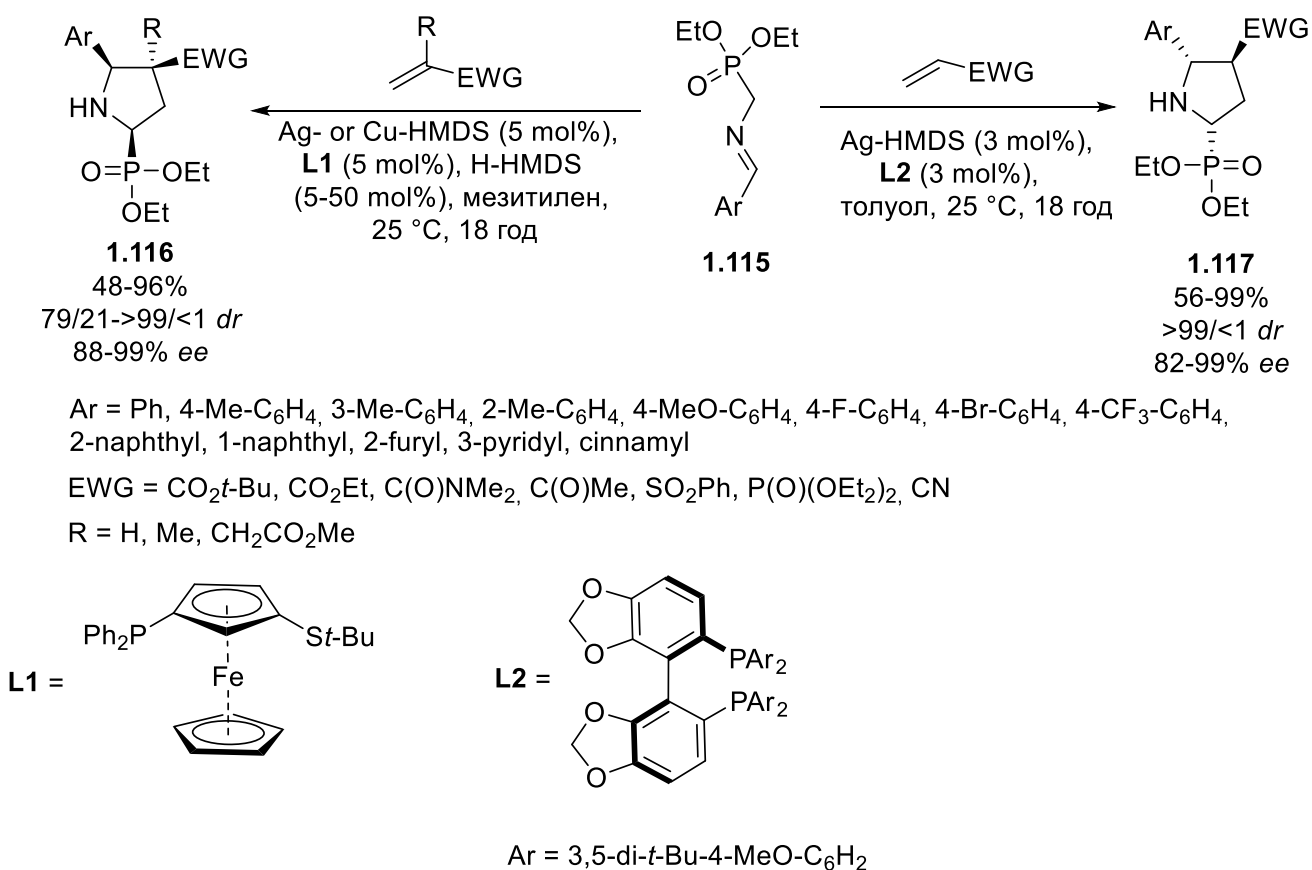


Схема 1.24. Циклоприєднання каталізоване хіральним комплексом срібла та {[(гетеро)арилметиле]аміно]метил}фосфонатів

1.1.2.3 Синтез 2-фосфорилпіролідинів циклізацією аміноалкінів та 4-амінокарбонільних сполук

У 2013 р. Геммонд, Сюй та співавтори [63] розробили мідькаталізований метод синтезу 2-фосфорилпіролідинів **1.119** на основі реакції аміноалкінів із диалкілфосфітами (Схема 1.25). Ключовим етапом є внутрішньомолекулярна циклізація аміноалкіну, яка відбувається відповідно до правил Болдуїна та забезпечує відносно високі виходи цільових продуктів. Запропонований механізм передбачає початкову координацію алкінового фрагмента до кислотного центру каталізатора міді з утворенням комплексу **I**. Подальша внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака неподіленої пари електронів атома азоту призводить до проміжної сполуки **II**, яка реорганізується в єнамін **III**. Цей єнамін утворює комплекс **IV** з міддю, після чого реагує з диалкілфосфітом за механізмом реакції Пудовікова, утворюючи цільовий 2-фосфорилпіролідин. Як альтернативу розглядають шлях через взаємодію єнаміна **III** з бромідом міді та орґанофосфорним нуклеофілом з утворенням іміонного інтермедіату **V** та комплексу нуклеофіл–мідь, однак автори віддають перевагу шляху через єнаміно-мідний комплекс, оскільки інший варіант передбачає утворення енергетично несприятливих проміжних сполук.

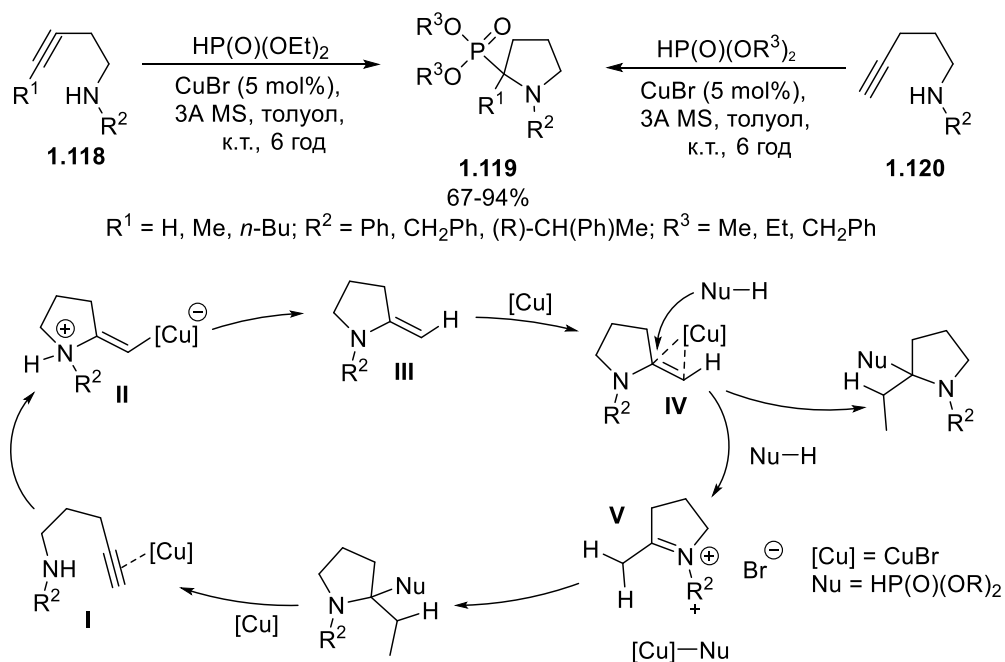


Схема 1.25. Двокомпонентна реакція аміноалкінів з диалкілфосфітами та запропонований механізм її перебігу.

У 2007 р. Сьодзі та співавтори [65] описали одностадійний двокомпонентний синтез, що базується на взаємодії 4-хлорпентан-2-ону **1.122** з дифенілфосфіноксидом **1.121** і аміаком (Схема 1.26). Хоча механізм не обговорювався, імовірно, реакція включає початкове утворення 4-амінопентан-2-ону з подальшою реакцією Кабачніка–Філдса з дифенілфосфіноксидом.

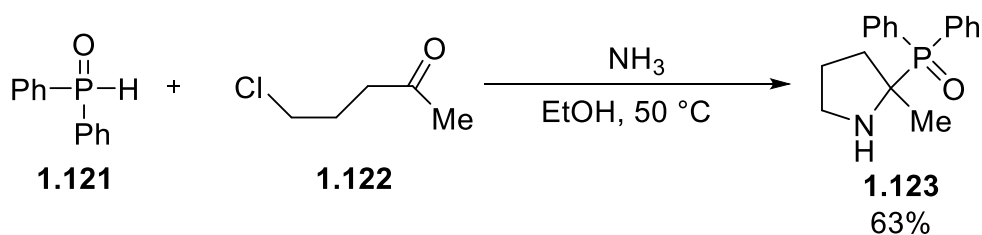


Схема 1.26. Синтез дифеніл(піролідин-2-іл)фосфіноксиду з 4-хлорпентан-2-ону та дифенілфосфіноксиду

1.2 Синтез N-фосфорилпіролідинів

1.2.1 Синтез N-фосфорилпіролідинів з готового гетероциклічного фрагмента

1.2.1.1 Синтез N-фосфорилпіролідинів фосфорилуванням фосфінілхлоридами

Найпоширенішими реагентами для фосфорилування при синтезі N-(фосфорил)піролідинів є фосфінілхлориди. Вибіркове N-фосфорилування може відбуватися навіть за наявності інших нуклеофільних центрів у молекулі, що продемонстровано на прикладі (Схема 1.27) [65]. Отримані таким чином хіральні фосфонаміди **1.125** виявили каталітичну активність у асиметричному відновленні бораном низки прохіральних кетонів, забезпечуючи високі виходи продуктів та енантіомерний надлишок у межах 58–93%. Крім того, каталізатори можна було регенерувати та повторно використовувати без втрати активності.

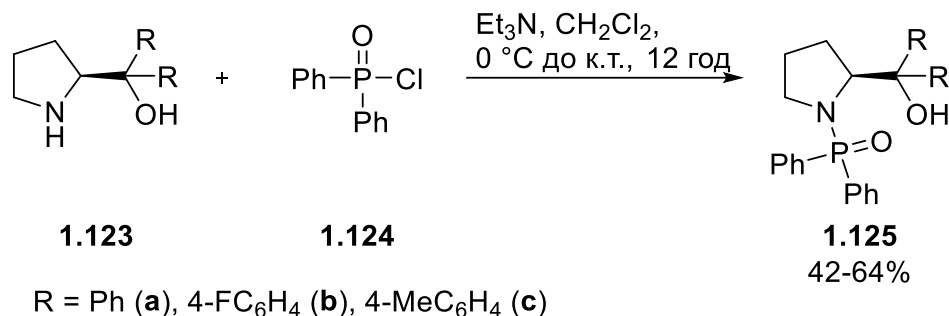


Схема 1.27. Фосфорилування піролідину дифенілфосфінілхлоридом.

Можливе також *in situ* одержання хлоридів кислот. Так, похідне L-проліну **1.127** синтезували з диалілфосфінової кислоти **1.126** шляхом послідовної обробки оксалілхлоридом та (S)-метилпіролідин-2-карбоксилатом (Схема 1.28) [66]. Сполуку **1.127** у подальшому піддавали реакції метатезису замикання кільця з утворенням 1-(піролідин-1-іл)-2,5-дигідрофосфолу 1-оксиду **1.128**.

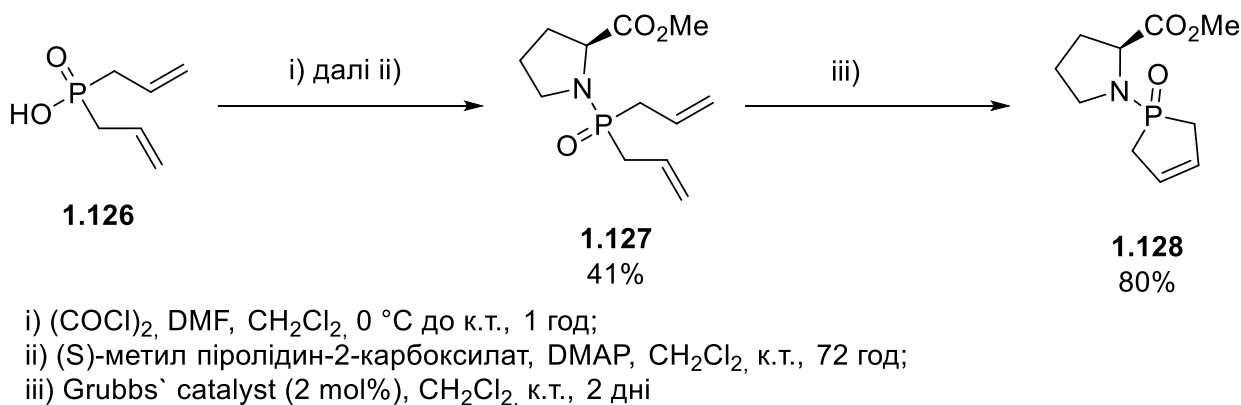


Схема 1.28. Фосфорилування піролідину з *in situ* генерованим фосфінілхлоридом.

1.2.1.2 Синтез N-фосфорилпіролідинів фосфорилуванням піролідинів естерами фосфорних кислот.

Естери фосфорної, фосфонової та фосфінової кислот становлять ще одну важливу групу реагентів для фосфорилування. Однією з їхніх основних переваг є підвищена гідролітична стабільність у порівнянні з кислотними хлоридами. Водночас, при їх застосуванні необхідно враховувати можливість побічного алкілювання деяких субстратів.

Цікавий «зелений» підхід до N-фосфоноамінокислот було запропоновано Жао та співавторами [67]. У водному середовищі рацемічний пролін та низку інших амінокислот фосфорилювали триметафосфатом натрію (Схема 1.29, А). Передбачається, що реакція відбувається через утворення циклічного ангідриду. Автори зазначили, що триметафосфат натрію є дешевшим, м'якшим та зручнішим у використанні реагентом порівняно з іншими засобами фосфорилювання. Проте точний контроль рН є критичним для успішного перебігу реакції.

Інший підхід до фосфонільованих сполук був описаний у публікації [68] і ґрунтується на хемоселективній активації диетилфосфонатів за допомогою трифлатного ангідриду з подальшою взаємодією з нуклеофілами. Зокрема, реакція фосфонату **1.132** з 3,3-дифторопіролідін-1-ідом літію як N-нуклеофілом дозволила одержати (піролідін-1-іл)фосфінат **1.134** (Схема 1.29, В). Цікаво, що подвійний зв'язок у молекулі добре витримує умови даного перетворення з огляду на високий вихід. Запропонований механізм (Схема 1.29, С) включає: (1) утворення фосфонієвої солі внаслідок реакції трифлатного ангідриду з фосфонатом; (2) перебіг реакції Арбузова за участю 2-йодопіридину з утворенням змішаного фосфонату; (3) обробку тетраетиламонійхлоридом для отримання фосфініл хлориду, який після взаємодії з депротонованим нуклеофілом дає очікуваний продукт.

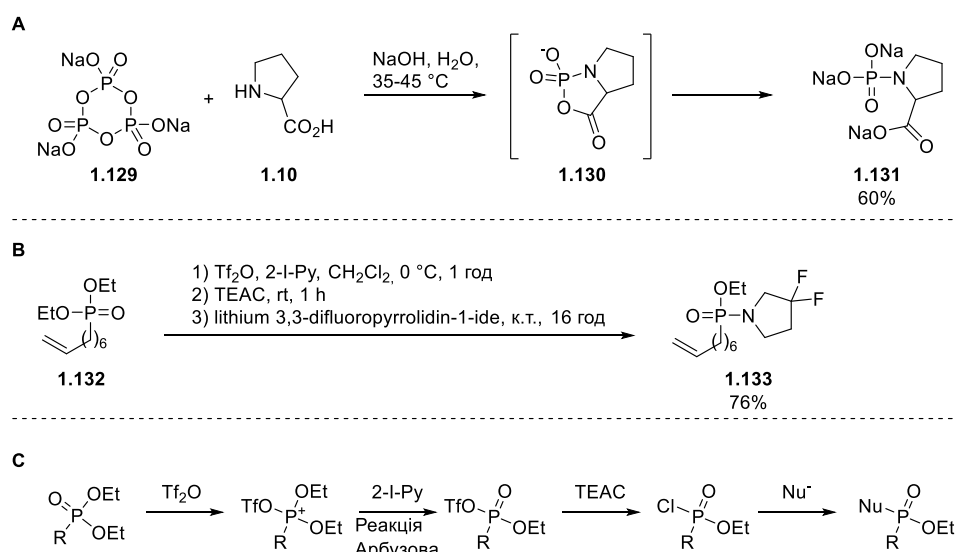


Схема 1.29. Фосфорилювання піролідинів естерами фосфорних кислот.

1.2.1.3 Синтез N-фосфорилпіролідинів Реакцією Тодда–Атертона

Реакція Тодда-Атертона є добре відомим методом синтезу фосфорамідатів, що ґрунтується на взаємодії диалкілфосфіту з аміном у присутності тетрахлориду вуглецю [69]. Класичний механізм цієї реакції передбачає початкове утворення хлорофосфату, який далі виступає як фосфорилуючий агент у реакції з аміном. Таким чином, ці синтези частково споріднені з реакціями, описаними у розділі 1.1.3.1.

Беркман і Ву повідомили про синтез солі фосфо-карбонової кислоти **1.137**, яку отримували з біс(9-флуоренілметил)фосфіту **1.134** та метилового естеру проліну **1.135** (Схема 1.30) [70]. Хоча цей підхід є менш екологічним, ніж метод, запропонований у публікації [67] (див. Схема 1.29, А), проте він забезпечує вищий вихід цільового продукту — 75 % за два кроки.

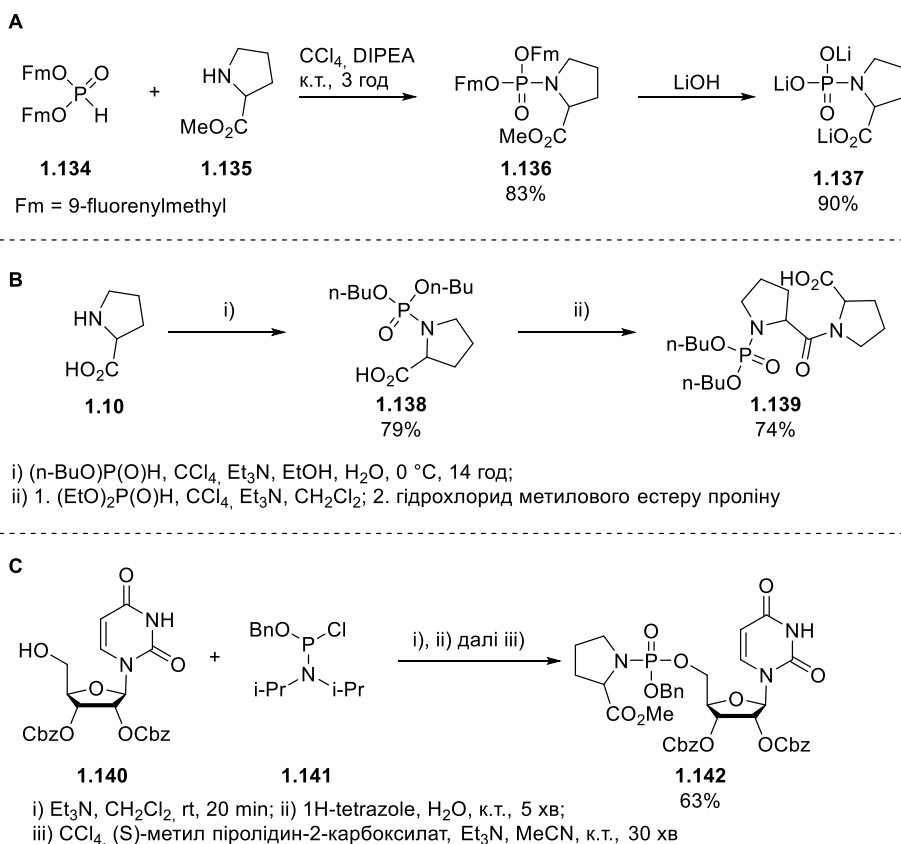


Схема 1.30. Синтез N-(фосфорил)піролідинів за допомогою реакції Тодда-Атертона

Аналогічно, було синтезовано N-[ди(н-бутилокси)фосфорил]пролін **1.138**, який надалі використали для отримання N-фосфорильованого дипептиду **1.139** (Схема 1.29, В) [71]. Цікаво, що другий етап цього синтезу також базується на реакції Атертона–Тодда: спочатку з сполуки **1.138** та диетилфосфонату у CCl_4 з триетиламіном утворювали змішаний ангідрид. Далі його взаємодія з метиловим естером проліну приводила до дипептиду **1.139**.

Ключова роль реакції Атертона–Тодда також була відмічена при одержанні 5'-фосфороамідату **1.142** (Схема 1.30, С) [72]. Фосфитилювання сполуки **1.140** бензил-N,N-диізопропілхлорофосфорамідитом та гідроліз диізопропіламіногрупи давали проміжний диалкілфосфіт. Подальша реакція з метиловим естером L-проліну в CCl_4 з триетиламіном приводила до продукту **1.142** з виходом 63 % за три послідовні кроки.

Варто також згадати мідь-каталізоване окиснювальне крос-сполучення диалкілфосфітів з амідами [73]. Цей процес нагадує реакцію Атертона–Тодда тим, що в ньому також використовуються диалкілфосфіт і NH-нуклеофіл як вихідні реагенти для одержання P(V)–N-похідних. Ефективність цього підходу для синтезу N-фосфорильованих піролідин-2-онів **1.144** була продемонстрована на прикладі одержання змішаних амідів **1.145** (Схема 1.31).

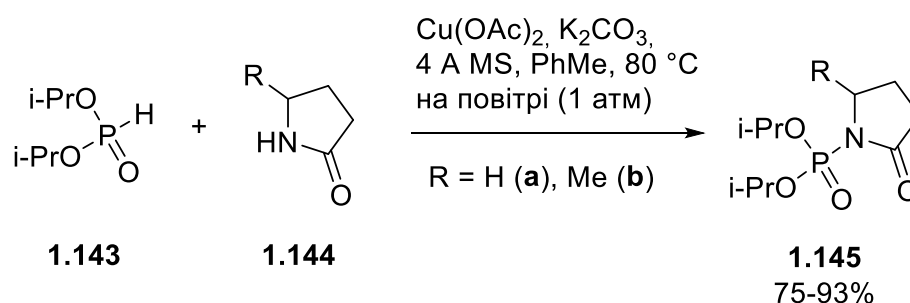


Схема 1.31. Окислювальне крос-сполучення диізопропілфосфіту з 2-піролідонами.

1.2.2 Синтез N-фосфорилпіролідинів з ациклічних вихідних сполук

Енгман зі співавтори досліджували радикальну циклізацію ряду N-аліл-N-[2-(фенілселаніл)етил]фосфінових амідів **1.146** (Схема 1.32) [74,75]. Було показано, що діастереоселективність реакції критично залежить від N-заміщення. Так, для N-фосфорильованих сполук **1.146** переважно утворювалися *cis*-2,4-дизаміщені ізомери **1.147** та **1.148** з відношенням *цис*/*транс* = 10:1–20:1. У той час як реакції незахищених аналогів приводили до *транс*-2,4-дизаміщених піролідинів з відношенням *цис*/*транс* = 1:3,3–1:20

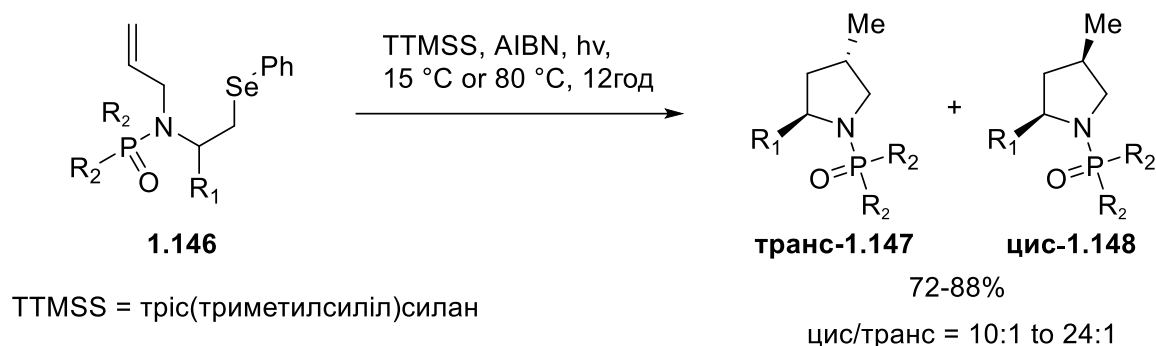


Схема 1.32. Стереоселективна радикальна циклізація N-аліл-N-[2-(фенілселаніл)етил]фосфінових амідів

Стереоселективний синтез (S)-(2-етилпіролідин-1-іл)дифенілфосфіноксиду **63** було здійснено, починаючи з N-(4-бromo-1-тозилбутил)фосфінового амиду **1.149** (Схема 1.32) [76]. На першому етапі тозильну групу замінювали на етильну обробкою диетилцинком у присутності хірального каталізатора. Отриманий фосфіновий амід **1.150** без ізоляції піддавали внутрішньомолекулярній циклізації під дією основи, у результаті чого сполука **1.151** була отримана з доволі високим виходом та відмінною стереоселективністю.

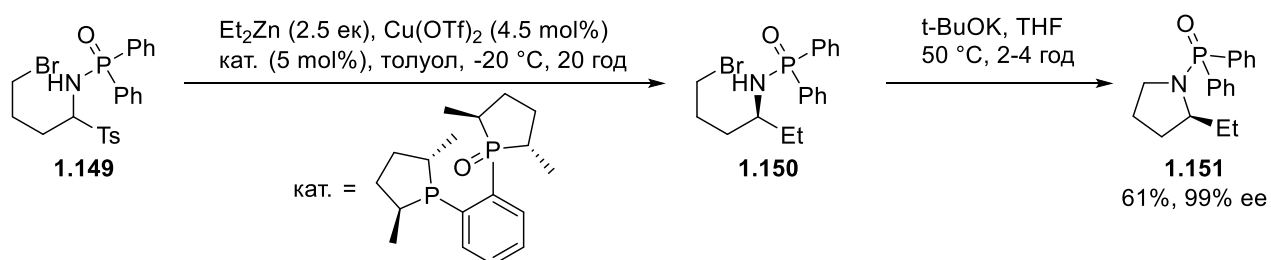


Схема 1.33. Внутрішньомолекулярна циклізація фосфороамідату

Також описано розкриття кільця N-(діетоксифосфорил)азиридинів **64** дианіоном, одержаним із етилового естера ацетооцтової кислоти (Схема 1.34) [77]. Реакція проходить через утворення кетооцтової кислоти **1.154**, яка таутомеризується в єнол **1.155** та далі піддається внутрішньомолекулярній циклізації. Заключний етап можна розглядати як внутрішньомолекулярне утворення енаміна, де амідний атом азоту виступає еквівалентом аміну. Кінцеві продукти **1.156** були отримані з високими виходами.

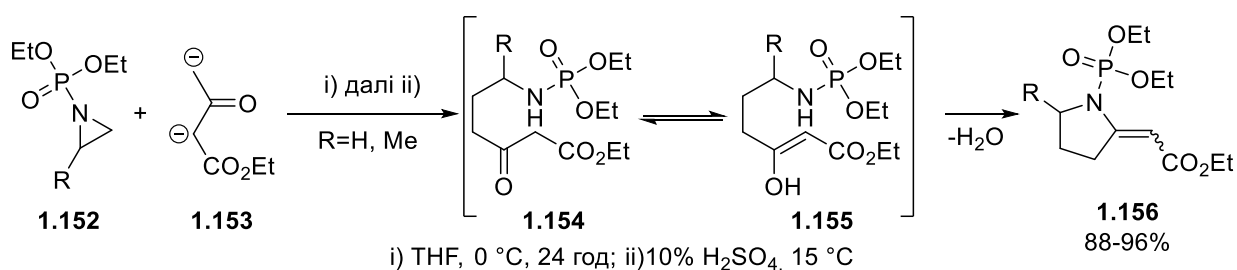
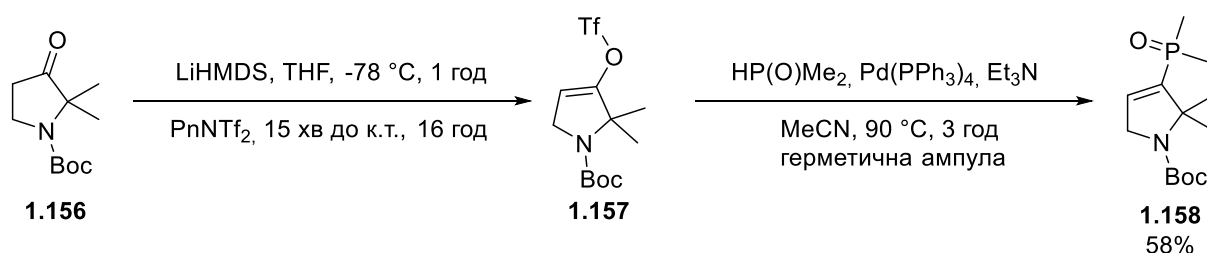


Схема 1.34. Внутрішньомолекулярна циклізація фосфороамідату розкриттям азирину.

1.3 Синтез 3-фосфорилпіролідинів

1.3.1 Синтез 3-фосфорилпіролідинів паладій-каталізованою реакцією з ДМПО

У роботі Григоренка та колег [43] показано, що під дією сильної основи LiHMDS або NaHMDS на речовину **1.156** та **1.159** відповідно у ТГФ при -78 °C з наступним додаванням PhNTf₂ було отримано як інтермедіат вініл трифлат **1.157**, який був використаний далі без додаткової очистки у реакцію крос-сполучення у герметичній ампулі з використанням Pd(PPh₃)₄ як каталізатору з наступним отриманням **1.158** та **1.161** (схема 1.35).



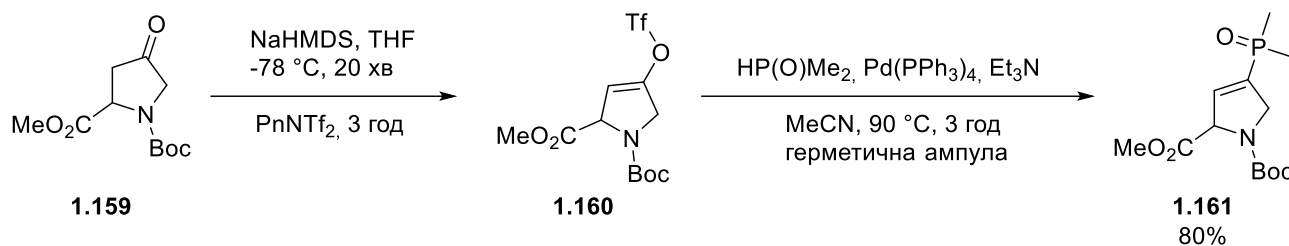


Схема 1.35. Отримання 3-фосфорилпіролідинів з використанням паладієвого каталізу

1.3.2 Синтез 3-Фосфорилпіролідинів реакцією [3+2] циклоприєднання

Реакція [3+2] циклоприєднання з *in situ* генерованим азометиновим ілідом є досить вивченою та широко використовується для отримання заміщених піролідинів у 3 та 4 положеннях [78-81]. У вищезгаданій публікації [43] автори спочатку отримали диметил(вініл)фосфіноксид паладій-каталізованою реакцією з ДМПО, який далі вступав у реакцію 3+2 циклоприєднання з хорошим виходом.

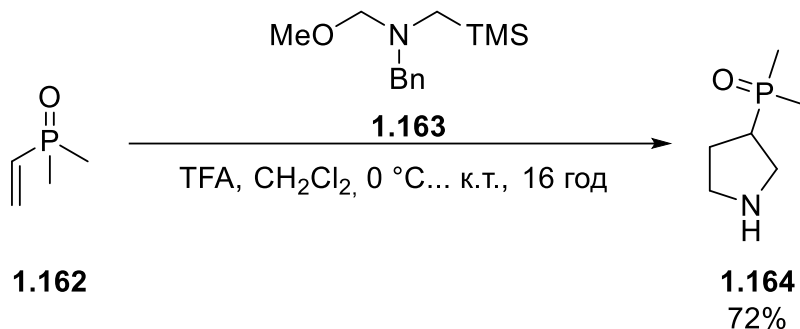


Схема 1.36. Отримання 3-фосфорилпіролідинів за допомогою реакції [3+2] циклоприєднання.

У публікації [82] автори використовують хіральний комплекс срібла для проведення енантіоселективного 3+2 циклоприєднання з вініл фосфонатом. Це дозволило провести дане перетворення з виходом у 85% та *dr*>99% та *ee* 98% при отриманні екзо-**1.167** (Схема 1.37).

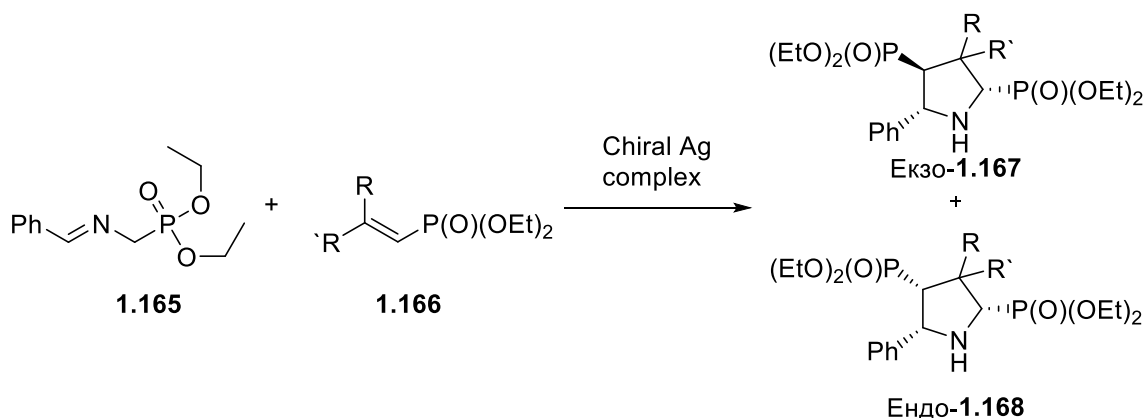


Схема 1.37. Реакція [3+2] циклоприєднання з використанням хірального комплексу срібла.

1.3.3 Синтез 3-Фосфорилпіролідинів перегрупуванням оксазолідонів

Авторами [83] повідомляється, про отримання речовини 1.170 під дією LiHMDS. Реакцію проводили у THF при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 5 годин з основою, після чого реакційну суміш поступово нагрівали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ та витримували ще 1 годину (Схема 1.38). Реакцію гасили оцтовою кислотою, а подальшу обробку здійснювали за стандартними методиками.

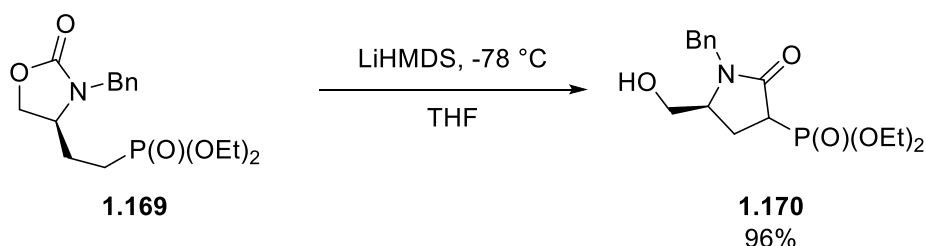


Схема 1.38. Отримання 3-фосфорилпіролідону.

1.3.4 Способи генерації азометинових ілідів

Одним з найбільш широкоживаних способів отримання спіроциклічних [84] та конденсованих [85] *N*-бензил піролідинів, які заміщені у 3 положенні піролідину є синтез за допомогою метиламіносиланів 1.163, 1.172, 1.173 (Схема 1.39). У залежності від наявних функціональних груп у вихідній молекулі азометиновий ілід можна генерувати принципово різними способами, що дозволяє ввести піролідинове кільце до більшого кола субстратів. Дані шляхи використовуються для

добудування піролідинового циклу у реакції як з активованими, так і неактивованими алкенами, при тому, що положення 2 та 5 новоутвореного піролідинового циклу будуть незаміщеними.

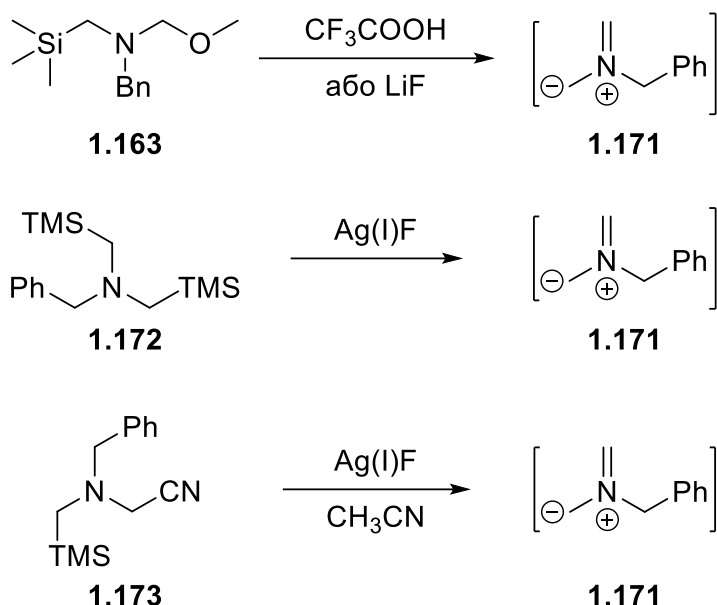


Схема 1.39. Генерація *N*-бензил азометинового іліду з метиламіносиланів.

Іншим можливим варіантом для отримання нестабілізованих азометинових ілідів є використання саркозину та його у присутності бензофенону [86]. Реакція відбувається при сплавлянні за температури 170 °С з поступовим виділенням CO₂ (Схема 1.40). Недоліком цього способу є те, що утворений азометиновий ілід не є симетричним через що можливе утворення кількох продуктів реакції. Також не всі функціональні групи є толерантними до настільки високої температури, через що даний метод має обмежене використання.

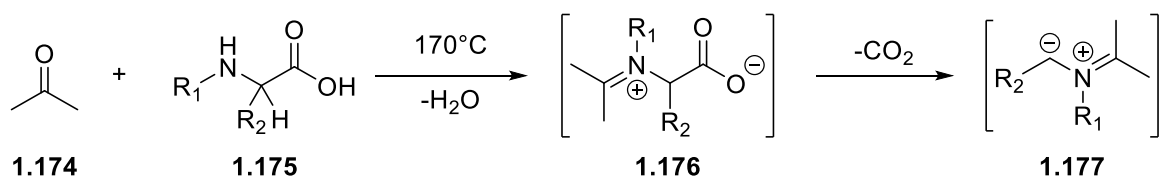


Схема 1.39. Генерація нестабілізованого азометинового іліду з саркозину.

Дані шляхи використовуються для добудування піролідинового циклу до вже готових молекул, при тому, що положення 2 та 5 піролідинового циклу будуть незаміщеними.

Висновки до літературного огляду

Огляд літератури свідчить, що синтез 3-фосфорозаміщених піролідинів наразі представлений лише окремими прикладами. Натомість хімія 2-фосфорозаміщених та N-фосфорозаміщених піролідинів значно краще розроблена: відомо чимало методів їх отримання, подальшої модифікації та застосування, зокрема як біологічно активних сполук. Таким чином, обраний напрямок дослідження вирізняється високою актуальністю та науковою новизною, а у випадку успішної реалізації, а саме розробки нових методів їх отримання та дослідження їх властивостей робота матиме важливе практичне значення.

Розділ 2. ФОТОХІМІЧНИЙ СИНТЕЗ (2-АЗАБІЦИКЛО[2.1.1]ГЕКСАН-1-ІЛ)НІТРИЛУ ТА ФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК КОНФОРМАЦІЙНО ЖОРСТКИХ АНАЛОГІВ 2-ФОСФОРИЛПІРОЛІДИНУ

2.1 Літературна довідка

Спираючись на дані літературного огляду ми побачили наскільки широко описані шляхи синтезу 2-фосфорилпіролідину та його використання. Проте все ще невідомими були шляхи отримання їх конформаційно жорстких аналогів. Даний фрагмент все частіше зустрічається у біоактивних сполуках, що підкреслює важливість розробки синтезу сполук даного класу. Зручним методом для цього є внутрішньомолекулярне [2+2] циклоприєднання, яке дає змогу із ациклічного субстрату з двома кратними зв'язками за одну стадію сформувати біциклічну насичену систему.

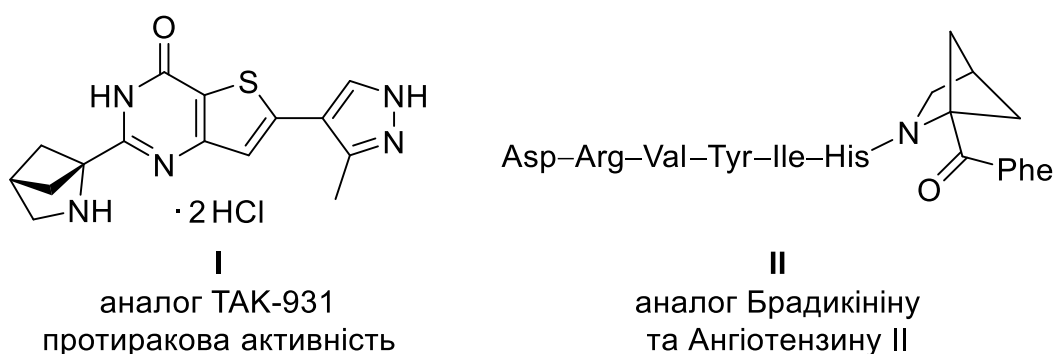


Рис.2.1. Біоактивні сполуки з фрагментом 2,4-метанопроліну

Ми вважаємо, що сполуки такого типу є дуже перспективними для медичної хімії, а тому однією з перших цілей нашого дослідження було дослідити методи отримання сполук даного класу [87].

2.2 Синтез (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)нітрилу

З літератури нам був відомий фотохімічний синтез естеру **2.5** (Схема 2.1) [88]. Автори спочатку отримали одержати похідну **2.4** з серину у кілька простих кроків. Далі два кратні зв'язки, необхідні для подальшої внутрішньомолекулярної циклізації, сформовано за двома незалежними перетвореннями: дегідратацією

гідроксильного фрагменту та N-алілюванням аміногрупи з алілбромідом. Завершальний етап синтезу естеру **2.5** реалізовано методом внутрішньомолекулярної [2+2] фотоциклізації в присутності ацетофенону як сенсibilізатора під час опромінення ртутною лампою середнього тиску.

Надихнувшись даним методом синтезу конформаційно жорстких похідних піролідину ми вирішили використати цей підхід для отримання (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл) фосфонової кислоти, як каркасного фосфоровмісного аналога проліну та фосфонової кислоти. Для цього ми обрали спочатку відтворити дану реакцію на модельному об'єкті для валідації схеми синтезу.

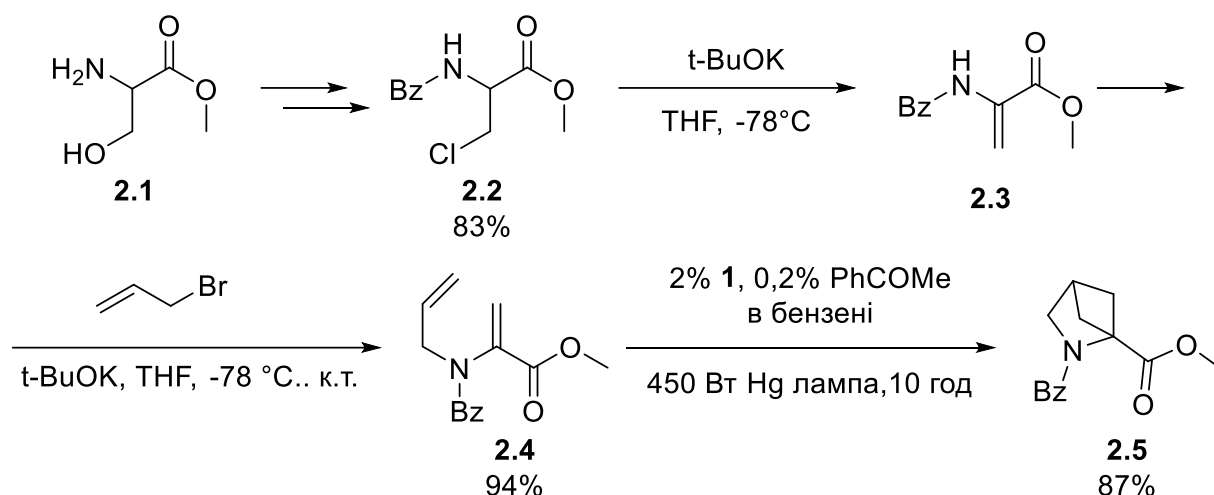


Схема 2.1. Літературний фотохімічний синтез **2.1**

Перш за все ми вирішили провести пряме алкілювання атому азоту у речовину **2.6** для отримання субстрату за типом **2.7**.

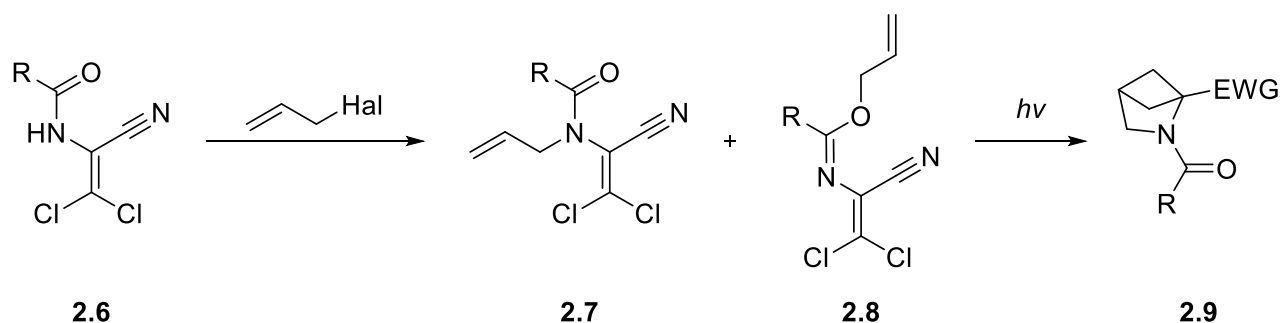


Схема 2.2. Перші спроби синтезу (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)нітрилу та фосфонової кислоти

У ході реакції нами було отримано небажаний продукт О-алкілювання у співвідношенні близькому до 1:1. Нам не вдалось провести якісне хроматографічне розділення даних речовин, а тому ми вирішили змінити підхід та взяти у якості вихідної речовини сполуку **2.14**, оскільки Вос-амідному фрагменту О-алкілювання не властиве та отримання її є відомим [89]. І дійсно, взаємодія сполуки **2.14** з алілбромідом у ацетонітрилі в присутності Cs_2CO_3 відбувається тільки як N-алкілювання з утворенням продукту **2.15** (Схема 2.3). Сполука **2.14** була отримана одноколбовим методом без виділення проміжних речовин, хоча вони є стабільними та відомими у літературі.

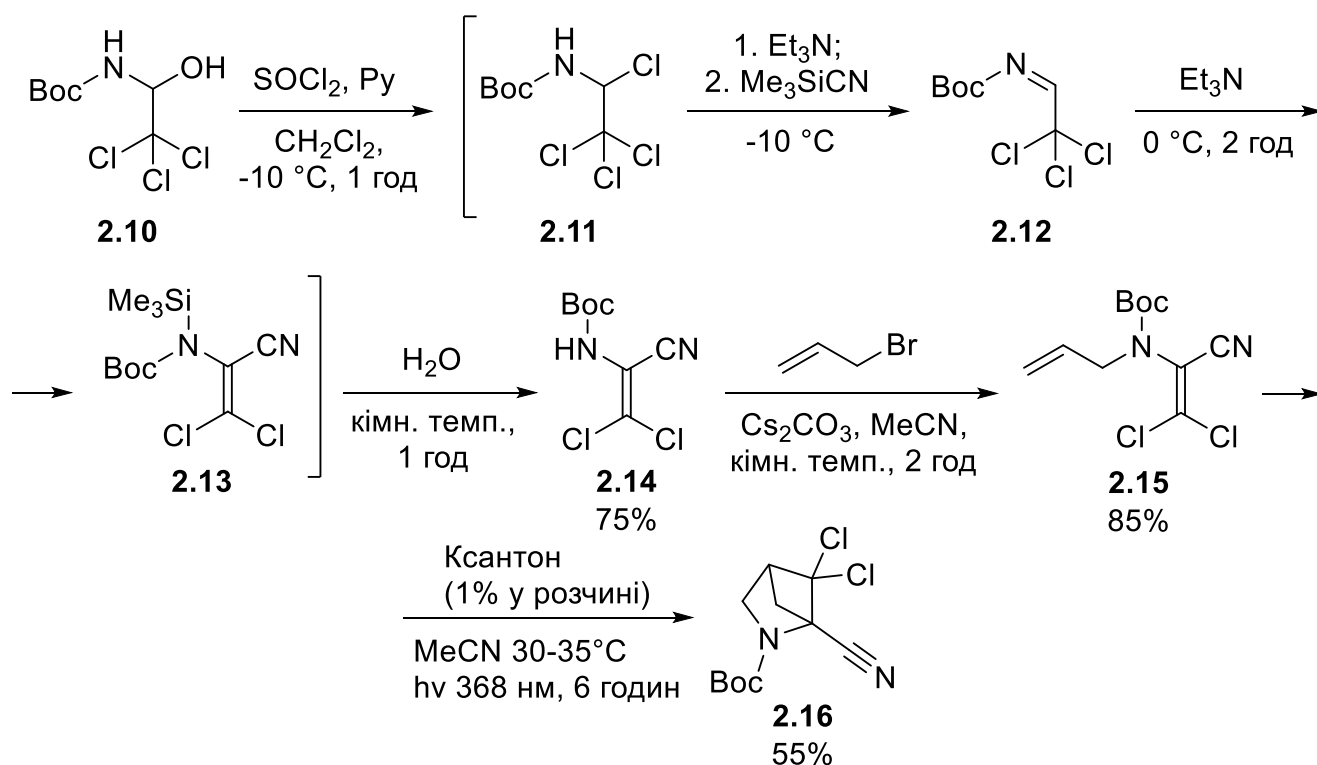


Схема 2.3. Фотохімічне отримання (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)нітрилу

Фотохімічне перетворення проводилось у ацетонітрилі при 368 нм. Концентрація субстрату **2.15** становила 2,5 %, а різниця між ТГФ та ацетонітрилом у ролі розчинника була незначною. Більш важливим виявився вплив природи фотосенсибілізатора: в ряду ацетофенон — тіоксантон — ксантон швидкість утворення продукту **2.16** зростала (повна конверсія вихідної сполуки потребувала відповідно 12, 8 та 6 год). Усі протони біциклічної системи сполуки

2.16 нееквівалентні і в спектрі ^1H ЯМР мають вигляд п'яти окремих мультиплетів. Структуру отриманої сполуки було додатково підтверджено за допомогою кореляцій у спектрах COSY та HMBS.

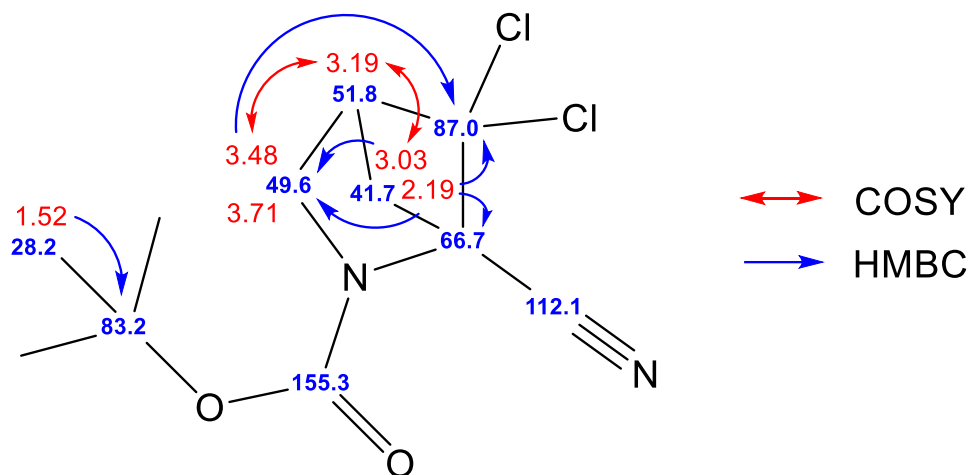


Рис 2.1. Віднесення сигналів (м.ч.) у спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **2.16** та основні кореляції COSY і HMBC

2.3 Синтез (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфорової кислоти

При подальшій роботі зі сполукою **2.16** ми дізнались, що вона є надзвичайно реакційно здатною та не переживає умови лужного і кислого гідролізу. А тому нами було прийнято рішення розробити підхід до отримання фосфоровмісної похідної без атомів хлору для зниження її реакційної здатності, та, можливо, підвищенню її стабільності.

Перш за все нашою задачею було отримати фосфоровмісну сполуку з двома кратними зв'язками для фотохімічного циклоприєднання. Для цього потрібно було провести кілька відомих синтетичних операцій. Спочатку нами було отримано сполуку **2.20** сплавлянням реагентів **2.17-2.19** за температури $160\text{ }^\circ\text{C}$ протягом двох днів [90] після чого її було очищено за допомогою колонкової хроматографії (Схема 2.4). Далі бензильний захист було знято воднем у етанолі з використанням 10% Pd на вугіллі при кип'ятінні з отриманням **2.21** [91]. При використанні чистої вихідної речовини подальша очистка не була потрібною, а тому наступним кроком було введення бензоїльного захисту у метилени при $0\text{ }^\circ\text{C}$ у присутності DIPEA [91]. Після

виділення речовина була доочищена шляхом колонкової хроматографії, де метиленом було відділено домішки, після чого цільова речовина була змита сумішшю ацетонітрилу та етанолу (9-1).

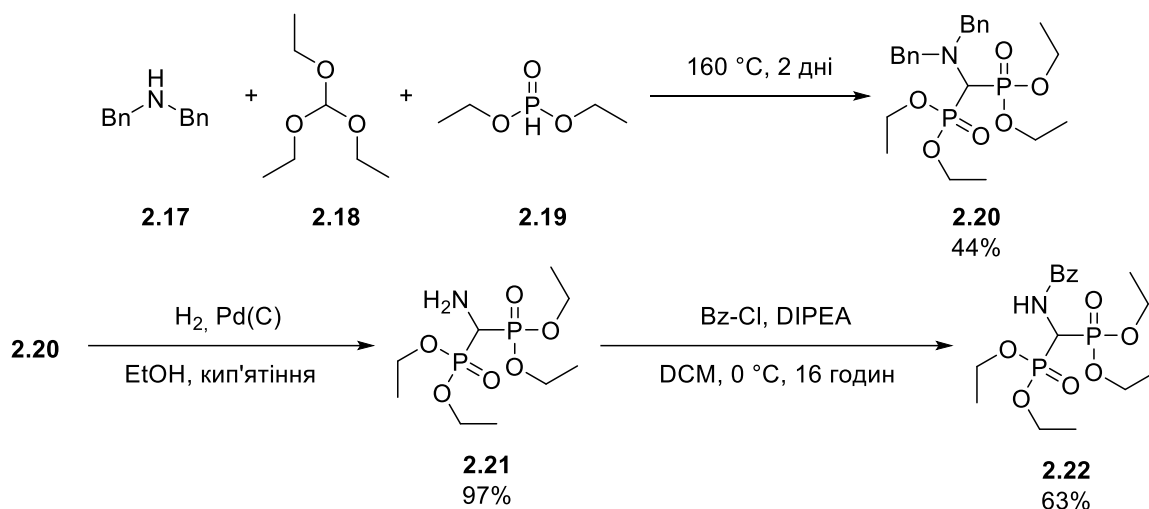


Схема 2.4. Синтез проміжної сполуки **2.22**

Наступною нашою задачею було отримання сполуки з двома кратними зв'язками **2.24** (Схема 2.5). Перш за все було одержано речовину **2.23** реакцією з водним формальдегідом у присутності карбонату цезію при кімнатній температурі [92]. Проблемою даного перетворення було те, що реакція проходила тиждень, а при підвищенні температури кількість цільового продукту значно зменшувалась. Далі прямим алкілюванням атому азоту у речовину **2.23** за допомогою алілброміду у присутності третбутилату калію було отримано сполуку **2.24**. Що цікаво, ми спостерігали лише слідові кількості продукту О-алкілювання, а тому після хроматографічної очистки речовина була використана для фотохімічного [2+2] циклоприсєднання.

При проведенні внутрішньомолекулярної [2+2] фотоциклізації шляхом опромінення з довжиною хвилі 368 нм ми спостерігали лише мінімальну конверсію при використанні таких сенсibilізаторів як бензофенон, ксантон та тіоксантон [93]. Використання опромінення при цій довжині хвилі дозволяло нам використовувати звичайне хімічне скло, оскільки воно пропускає світло з довжиною хвилі більшою ніж 350 нм.

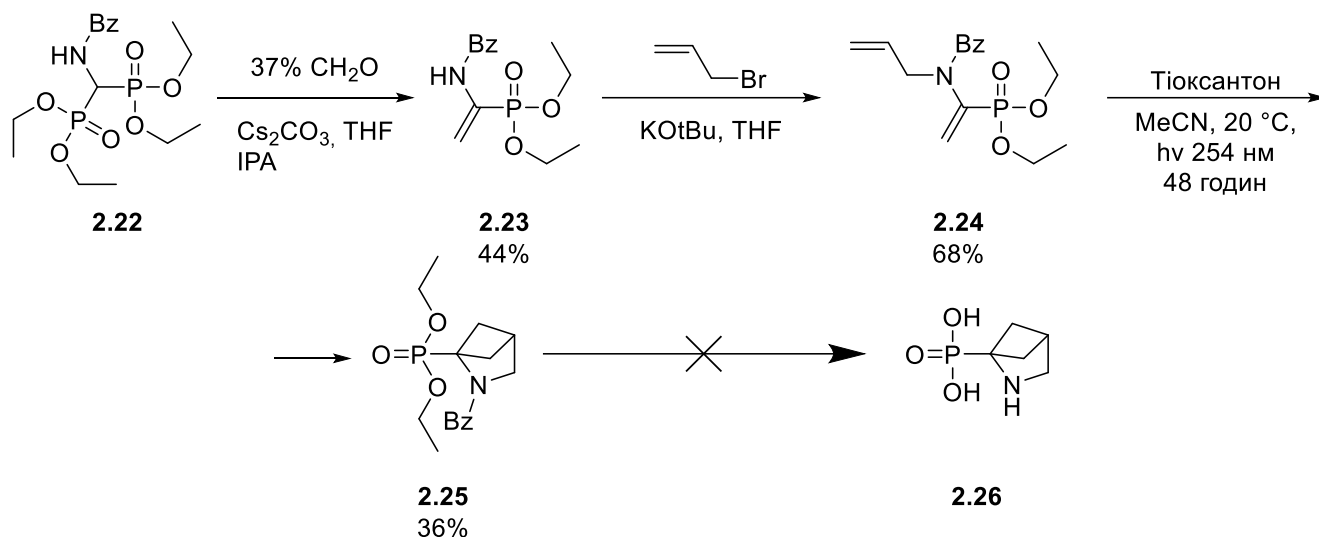


Схема 2.5. Синтез (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонової кислоти

Після цього нами було прийнято рішення проводити дане перетворення у кварцевому посуді при опроміненні з довжиною хвилі 254 нм оскільки світло при цій довжині хвилі володіє вищою енергією потрібною для $\pi \rightarrow \pi^*$ переходів. Дійсно, опромінення з довжиною хвилі 254 вирішило проблему пасивності вихідної сполуки **2.24**, яка була присутня при опроміненні з довжиною хвилі 368 нм, але, водночас, цільову сполуку було отримано з низьким виходом внаслідок перебігу побічних процесів при опроміненні. Найкраще реакція відбувалась у розбавленому розчині ацетонітрилу (на 1г речовини 100 мл ацетонітрилу) з використанням тіоксантону як сенсibilізатору та проходила 2 доби. Структуру даної речовини було підтверджено двовимірними ЯМР-експериментами (COSY, HSQC, HMBC).

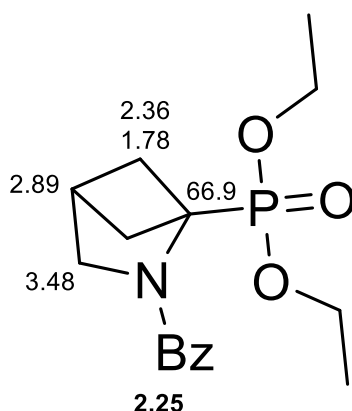


Рис.2.2. Віднесення сигналів (м.ч.) у спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **2.25**

При спробах зняття бензоїльного захисту та/або гідролізу фосфорного естеру ми не детектували цільову сполуку методами РХМС та ЯМР спектроскопії. Ми вважаємо, що сполуки даної будови є надзвичайно реакційноздатними, через що не можуть існувати без захисних груп. Проте, використана синтетична схема дозволяє отримувати конформаційно жорсткі фосфоровмісні аналоги піролідину за допомогою фотохімічного [2+2] циклоприєднання, а отже може бути використана для добудови фрагменту (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонату у цільовій сполуці.

Висновки до розділу 2

Отже, успішне застосування заміщеного 2-аміно-3,3-дихлоракрилонітрилу в фотохімічній ізомеризації може започаткувати використання таких похідних для синтезу нових галогеновмісних нітрilів метанопроліного ряду.

Досліджена процедура підходить для отримання раніше не описаних захищених похідних (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонової кислоти, але потребує вирішення проблема зняття захисних груп шляхом підбору нових умов, або заміни природи захисних груп.

РОЗДІЛ 3. ВИКОРИСТАННЯ *N*-БЕНЗИЛ АЗОМЕТИНОВОГО ІЛІДУ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ

З урахуванням наших попередніх результатів, представлених у розділі 2, нами було вирішено кардинально змінити підхід до синтезу фосфорозаміщених піролідинів, а саме добудовувати піролідиновий цикл до сполук, що вже містять фосфорний замісник. Привабливою була ідея поєднати в одній молекулі фрагмент урацилу та фосфоровмісного піролідину з огляду на широке використання та біоактивну дію окремих фрагментів. У літературному огляді наведено низку біоактивних похідних фосфоровмісних піролідинів, біоактивні речовини на основі урацилу проявляють протиракову [94-96], противірусну [97], антидіабетичну [98-99] дії, що підтверджує важливість подальшого розвитку отримання цих сполук.

3.1 Синтез 5-(1-бензил-4-(диметилфосфорил)піролідин-3-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону

З літературного огляду нам відомо, що введення фрагментів ДМПО реакцією Віттіга не є описаним, а тому у нас з'явилась ідея перевірити можливість даного перетворення. Перш за все нами було проведено алкілювання трифенілфосфіну реагентом **3.1**, який є комерційно доступний, з отриманням нового реагенту **3.2** з хорошим виходом.

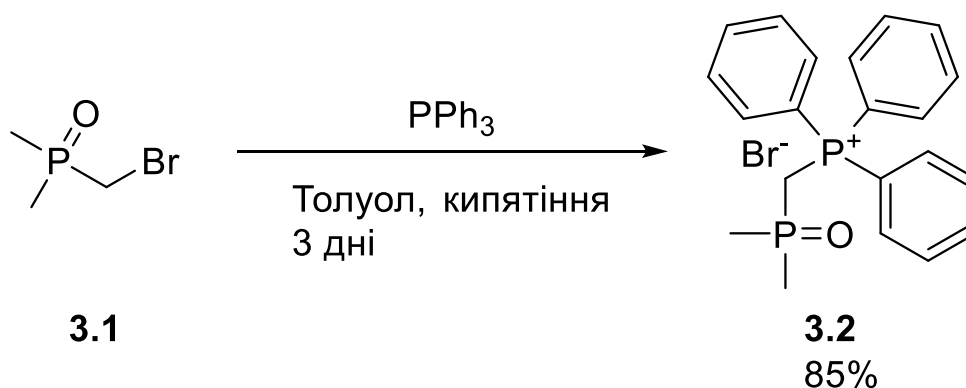


Схема 3.1. Отримання нового реагенту **3.2** для реакції Віттіга.

Після цього ми використали 1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбальдегід (**3.3**) який є комерційно доступний для того,

щоб перевірити можливість проведення реакції Віттіга з новим реагентом **3.2**. Ми дослідили, що утворення іліду відбувається дуже повільно у класичних умовах проведення цієї реакції у толуолі з третбутилатом калію (до 3% за добу). Це пов'язано з тим, що вихідні речовини є погано розчинними у даному розчиннику.

Після цього ми спробували провести це перетворення у системі ТГФ-Толуол 1-1, де ми помітили збільшення швидкості проходження реакції, але вона все ще була надзвичайно низькою. А тому коли ми взяли систему ДМСО-ТГФ 1-1, проблеми з розчиненням більше не було через що ми спостерігали спочатку швидше утворення іліду у реакційній масі (контроль по ТШХ) з наступним утворенням продукту реакції Віттіга (Схема 3.5). Дана речовина була очищена за допомогою колонкової хроматографії. При використанні у даному перетворенні похідного незахищеного урацилу реакція також відбувається, але з дуже мінімальною конверсією (1-2% за добу).

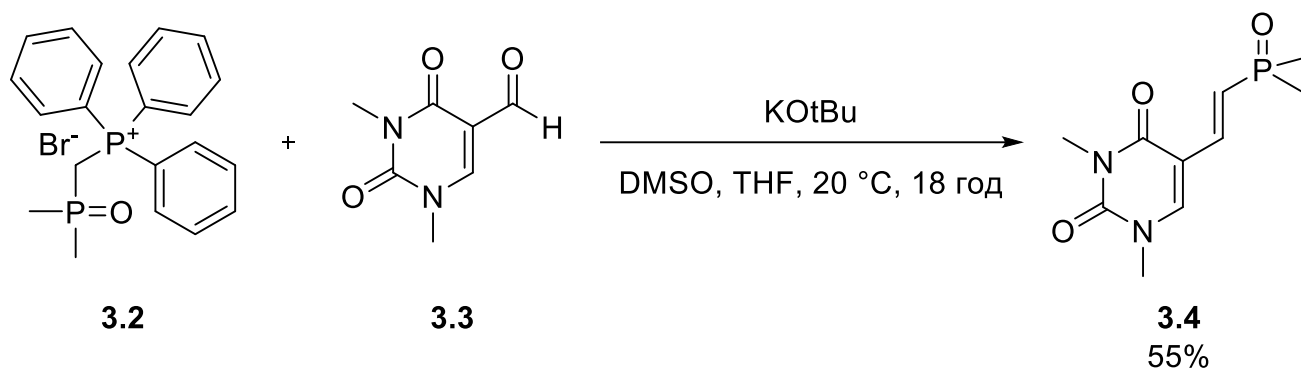


Схема 3.5. Синтез вінілдиметилфосфіноксиду **3.4**

При проведенні реакції [3+2] циклоприєднання з *in situ* генерованим азометиновим ілідом (Схема 3.6), якого ми брали еквівалентну кількість ми очікували отримати переважно речовину **3.5**, але ми отримали складну суміш речовин, з якої ми не змогли відділити окремо цільову речовину внаслідок того, що речовини з фрагментом ДМПО важко відділяються одна від одної хроматографією. Реакція проводилась за всіма описаними в літературному огляді протоколами з отриманням схожої по складу суміші.

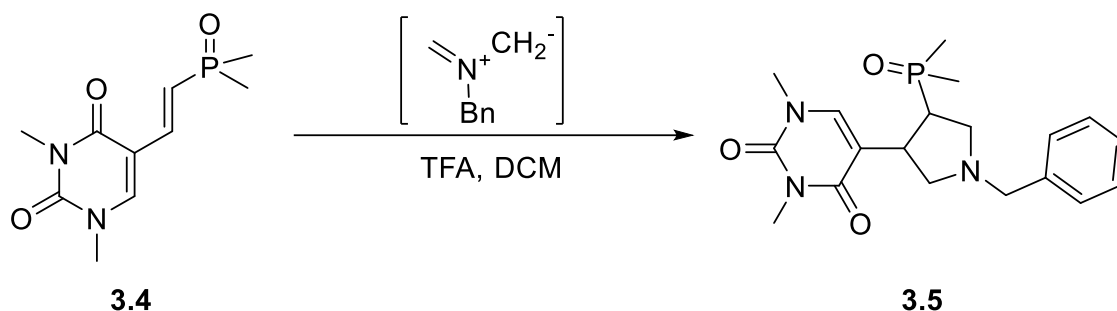


Схема 3.6. Синтез фосфоровмісного піролідину **3.5**

Ми вважаємо, що це може бути пов'язано з тим, що в ході реакції двічі відбувалось приєднання азометинового іліду (по фрагменту вінілдиметилфосфіноксиду, а також подвійному зв'язку урацилу). У літературі немає описаних прикладів проведення [3+2] циклоприєднання з *in situ* генерованим азометиновим ілідом на похідних урацилу, а тому ми вирішили перевірити чи дійсно він вступає у дане перетворення.

3.2 Дослідження реакційної здатності урацилу в реакції [3+2] циклоприєднання з азометиновим ілідом

Початково наше завдання полягало у проведенні реакції [3+2] циклоприєднання на незахищеному урацилі за аналогією з заміщеними піридонами [100-101], у якого подвійний зв'язок є активованим. Проте, незважаючи на застосування всіх доступних процедур для цієї трансформації, реакція стабільно давала або вихідний урацил без змін, або складну суміш продуктів, з якої виділити індивідуальні сполуки виявилось неможливим.

У зв'язку з цим було вирішено виконати трансформацію на дибензоїлзахищеному урацилі, оскільки такий підхід дає змогу вибірково знімати захисні групи на наступних стадіях.

Синтез конденсованого *N*-бензильного похідного піролідину на основі дибензоїлурацилу розпочинали з введення бензоїльних захисних груп з отриманням **3.7** (Схема 3.7). Це здійснювали в ацетонітрилі з використанням піридину та бензоїлхлориду за описаною в літературі методикою [102]. Подальше

[3+2] циклоприєднання проводили у дихлорометані при 0 °С у присутності каталітичної кількості TFA, який слугував для *in situ* генерації нестабільного *N*-бензилового азометинового іліду з *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсиліл)метил)метанаміну. У результаті отримували 1,3-дибензоїл-6-бензилгексагідро-2*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,4(3*H*)-діон (**3.8**). Будову даної сполуки підтверджували за допомогою 2D ЯМР аналізу (COSY, HSQC, NOE) (Рис. 3.1).

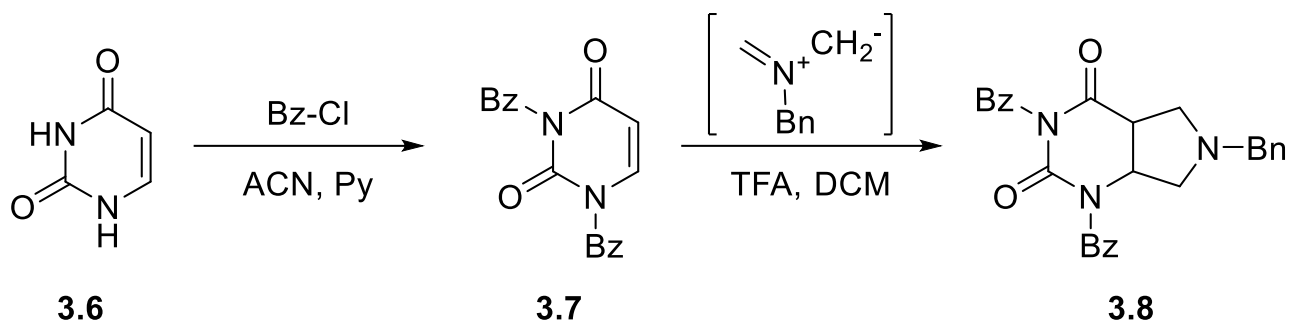


Схема 3.7. Синтез 1,3-дибензоїл-6-бензилгексагідро-2*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,4(3*H*)-діону (**3.8**).

Усі спроби зняття бензильного та бензоїльних захисних груп з метою отримання відповідного N-H аміну у вигляді основи виявилися складними. В усіх випадках або вдавалося регенерувати вихідну сполуку **3.8**, або утворювалася складна суміш продуктів, з якої цільову сполуку — 1-бензоїлгексагідро-2*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,4(3*H*)-діон (**3.9**) виділити не вдалося.

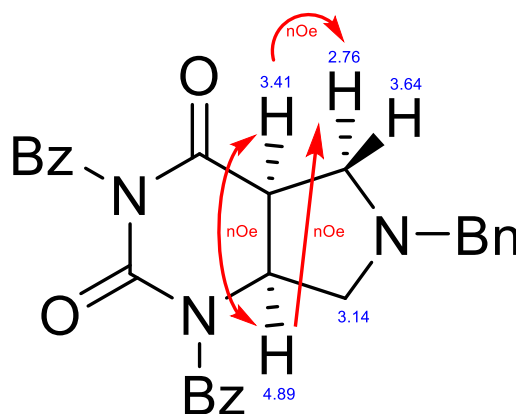


Рис. 3.1. Віднесення сигналів (м.ч.) у спектрах ^1H сполуки **3.8**. Червоним показано кореляції NOE.

Однак, при проведенні каталітичного гідрування на паладієвому каталізаторі в присутності Woc_2O , як реагенту для перехоплення аміногрупи, в автоклаві з нагріванням, відбувалося зняття бензильної захисної групи одночасно з вибіркоким зняттям однієї бензоїльної групи (Схема 3.8). У результаті цієї трансформації було отримано трет-бутил 1-бензоїл-2,4-діоксооктагідро-6*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-6-карбоксилат (**3.9**), структуру якого підтверджено за допомогою аналізу 2D ЯМР-спектрів (COSY, HSQC, ROE) (Рисунок 3.2).

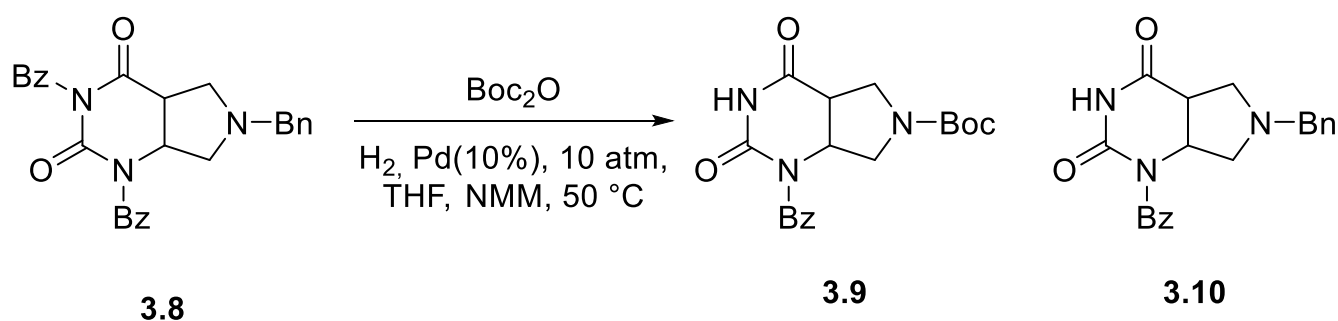


Схема 3.8. Синтез трет-бутил 1-бензоїл-2,4-діоксооктагідро-6*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-6-карбоксилату **3.9**

Крім того, спостерігалось часткове зняття бензоїльної групи з утворенням сполуки **3.10** яка випадала у осад з реакційної суміші, перешкоджаючи подальшому зняттю бензильного захисту. Отриману сполуку було додатково очищено у вигляді її гідрохлориду, внаслідок чого ми отримали чисту речовину (**3.10**) у вигляді гідрохлориду [103].

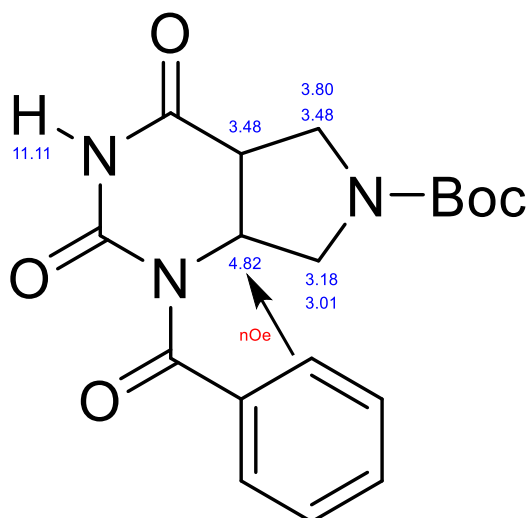


Рис. 3.2. Віднесення сигналів (м.ч.) у спектрах ^1H сполуки **3.9**.

Подальша обробка речовини **3.9** 4М хлоридною кислотою у діоксані призвела до отримання речовини **3.11** (Схема 3.3), яку селективно можна модифікувати по всіх функціональних групах.

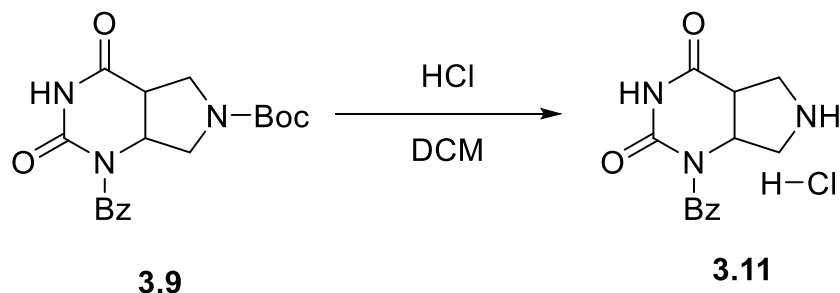


Схема 3.3. Отримання 1-гексагідро-2*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,4(3*H*)-діону гідрохлорид **3.11**

З урахуванням результатів дослідження, що висвітлені в даному розділі ми дійшли до висновку, що при синтезі сполуки **3.5** урацил дійсно вступав у реакцію [3+2] циклоприєднання через що ми отримували суміш вихідного **3.4**, а також двох продуктів моно- та одного продукту дициклоприєднання, що унеможлиблювало провести їх якісне розділення. Проте ми вважаємо підхід до конструювання фосфоровмісних піролідининів на основі сполук, що вже містять фосфорний фрагмент найбільш перспективним і наші подальші дослідження були зосереджені саме на ньому.

Висновки до розділу 3.

Таким чином нам вдалось відпрацювати методику для отримання захищених урацилів, що є конденсовані з піролідиновим кільцем з можливістю селективно модифікувати їх по всіх функціональних групах.

Було отримано новий реагент для реакції Віттіга та оптимізовано умови для його використання з помірним виходом. Даний реагент може бути використаний для введення фрагменту диметилфосфіноксиду у реакціях з альдегідами та кетонами, що раніше для цього не застосовувалось.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ВІНІЛДИМЕТИЛФОСФІНОКСИДІВ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ

4.1 Літературна довідка

Як свідчить матеріал, що представлений у розділі 1, є кілька способів одержання вінілдиметилфосфіноксидів та піролідинів з фрагментом ДМПО, проте описаними є лише поодинокі представники даного класу сполук.

Один з таких методів є описаний у публікації [104], де фрагмент ДМПО був введений у молекулу піридину реакцією крос-сполучення з використанням каталітичної системи $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xantphos}$ (Схема 4.1). Що цікаво, при використанні каталізатору $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ не було отримано навіть слідів очікуваного продукту **4.2**. Так як введення цього фрагменту відбувалось на першій стадії та загальний вихід на 5 стадіях складав 6% отримання речовини **4.3** у грамівій кількості було складною та дорогою задачею.

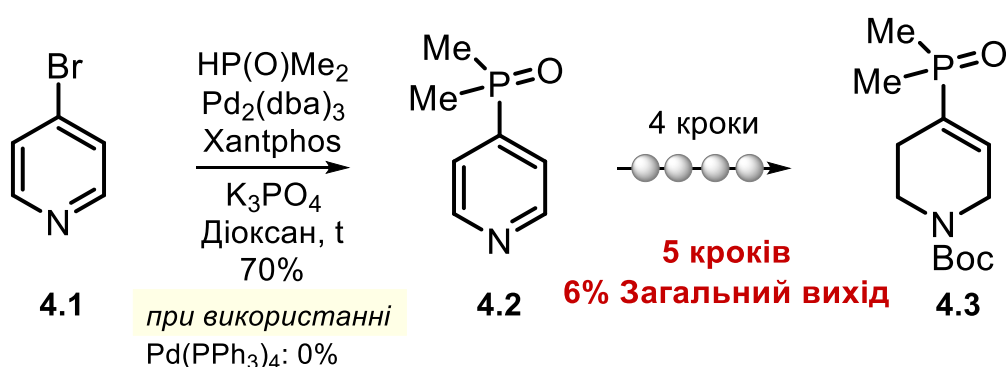


Схема 4.1. Літературний синтез сполуки **4.3**

З огляду на високий інтерес до речовин, що містять у своїй будові фрагмент ДМПО ми вирішили розробити загальний підхід до отримання такого класу сполук [105] відштовхуючись від відомих літературних даних.

4.2 Загальний підхід до синтезу вінілдиметилфосфіноксидів з циклічних кетонів

Проаналізувавши літературу ми дійшли до висновку, що отримання вінілдиметилфосфіноксидів з циклічних кетонів не є дослідженим враховуючи великий потенціал у швидкому двостадійному одержанні сполук даного класу.

Перш за все перед нами була поставлена задача розробити загальну процедуру отримання вінілтрифлатів. Перевірівши процедуру, описану у роботі [43] для синтезу сполуки **4.3** ми зіткнулись з рядом проблем. При отриманні трифлату під дією LiHMDS або KHMDS конверсія на даному перетворенні була не повною (лишалось 30-50% вихідного бок піперидинону **4.4**). Окрім цього під час хроматографічної очистки отриманих трифлатів ми помітили великі втрати у масі цільових речовин, що може бути пояснено високою активністю отриманих сполук.

Перевірівши реакцію крос-сполучення з використанням каталітичної системи $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xantphos}$ нами було отримано сполуку **4.3** з хорошим виходом (91%). Проте, при використанні каталізатору $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ реакція також відбувалася, при чому з мінімальною різницею у виході (89%). Окрім цього при проведенні даної реакції з контролем по ЯМР спектрах ми помітили, що за описаний раніше час відбувається неповна конверсія на стадії отримання фосфіноксидів.

Саме тому нами була розроблена модифікована загальна двостадійна процедура отримання вінілдиметилфосфіноксидів.

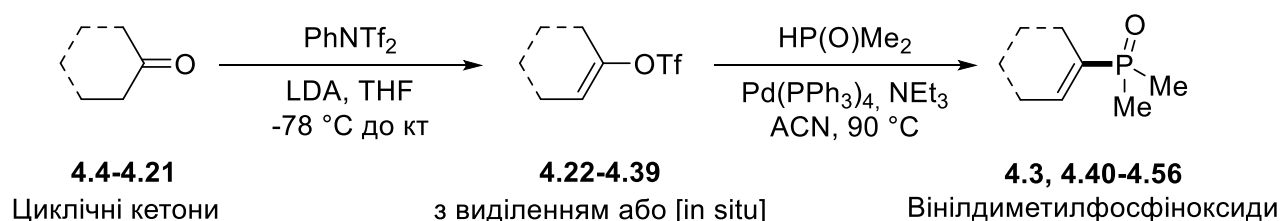


Схема 4.2. Синтез вінілдиметилфосфіноксидів з циклічних кетонів

На першому етапі з циклічних кетонів **4.4-4.21** (Схема 4.3) у THF під дією LDA як основи нами було згенеровано відповідний єнолят за температури $-78\text{ }^\circ\text{C}$ з наступною його обробкою PhNTf_2 з отриманням як гетероциклічних **4.22-4.31**

(Схема 4.4) так і карбоциклічних вінілтрифлатів **4.32-4.39** (Схема 4.5), які були хроматографічно очищені. Як вже було згадано вище не вирішеною була проблема втрати маси на хроматографічній очистці, а тому нами було проведено два протоколи на реакції крос-сполучення для того, щоб оцінити потребу у додатковій очистці отриманих трифлатів. Вихід отриманих трифлатів був у межах 29-96%

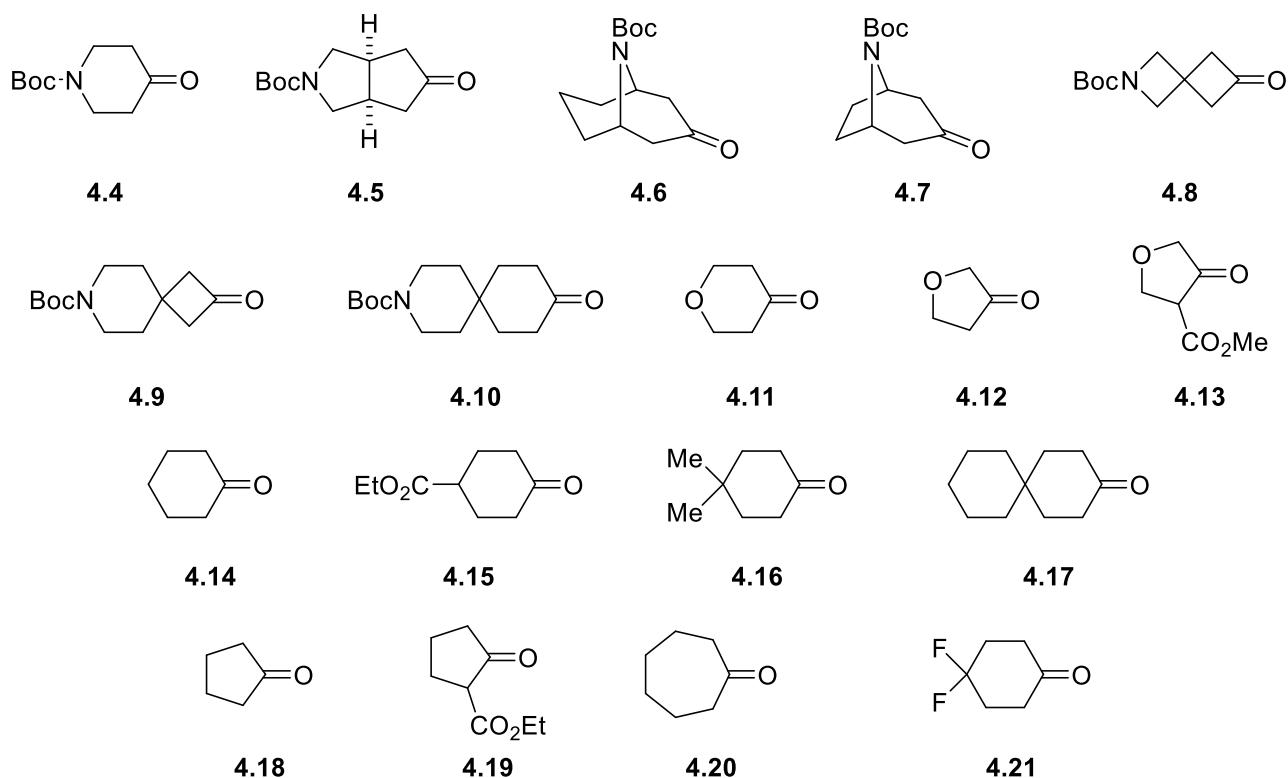


Схема 4.3. Вибірка вихідних циклічних кетонів **4.4-4.21**

Наступним етапом було отримання вінілдиметилфосфіноксидів **4.3,4.40-4.56** з відповідних трифлатів реакцією з ДМПО у автоклаві при 90 °С у ацетонітрилі з використанням $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Як було згадано раніше ми використовували два протоколи на шляху до отримання цих сполук:

- 1) Отримані трифлати **4.22-4.39** після реакції з PhNTf_2 були виділені водною обробкою з наступною хроматографічною очисткою та подальшим використанням у реакції крос-сполучення (Процедура А);
- 2) Отримані трифлати **4.28-4.30, 4.31** та **4.35** використовувались у реакції крос-сполучення одразу після упарювання розчинника (Процедура В).

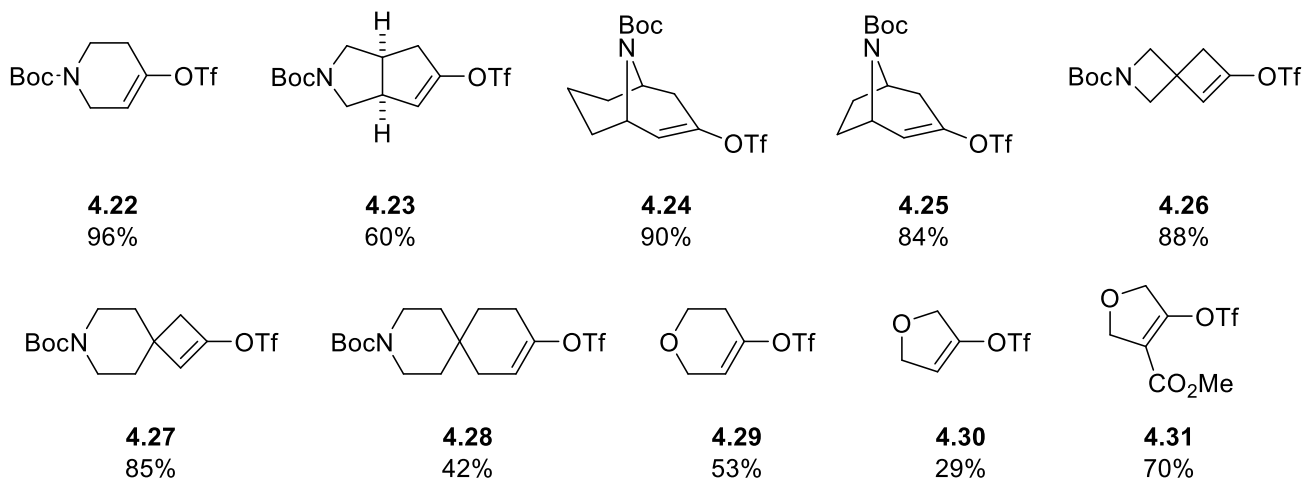


Схема 4.4. Синтезовані гетероциклічні вінілтрифлати

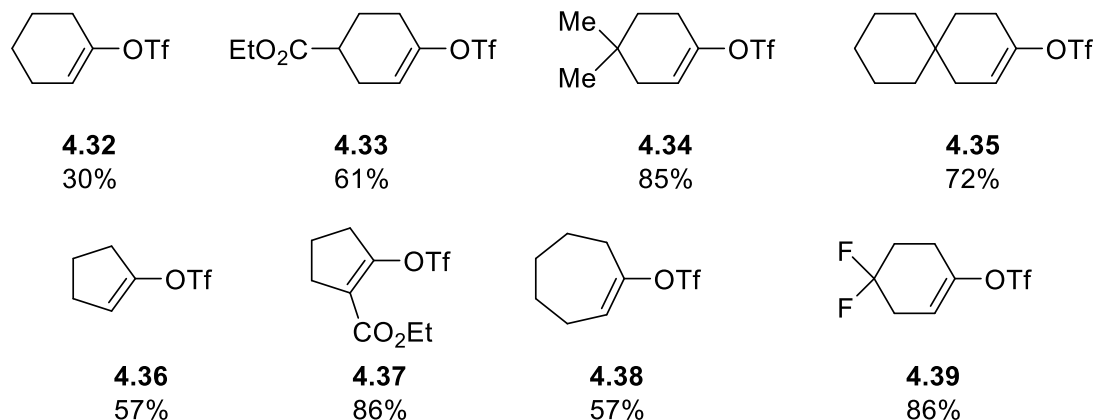


Схема 4.5. Синтезовані карбоциклічні вінілтрифлати

Ці протоколи були використанні для визначення потреби у додатковій очистці отриманих вінілтрифлатів та впливу якості вихідної речовини на перебіг реакції крос-сполучення. Серед отриманих диметилфосфіноксидів були сполуки з конденсованими (**4.40**), містковими (**4.41**, **4.42**) та спіроциклічними (**4.43-4.45**) структурами (Схема 4.6). Варто зазначити, що навіть заміщені циклобутанони **4.8** та **4.9** давали бажані продукти **4.43** та **4.44** з прийнятним виходом. Заміщені циклогексанони (**4.10**, **4.14-4.17**) (Схема 4.7), піранони (**4.11**), циклопентанони (**4.18**, **4.19**) і навіть тетрагідрофуранони поводитися добре і давали очікувані продукти, що містять фрагмент $P(O)Me_2$. Кетоестер **4.13** несподівано дав гідроксизаміщений сполуку **4.48**, ймовірно, в результаті приєднання молекули води за реакцією Міхаеля до утвореного активного $P(O)Me_2$ -алкену. Стереоконфігурація

продукту була визначена за допомогою 2D NMR експериментів (Рис.4.1). Семичленний кетон **4.20** також показав хороші результати на обох етапах. Структури продуктів **4.25**, **4.30**, **4.35**, **4.38** і **4.39** були додатково підтверджені рентгеноструктурним аналізом (таблиця 4.1)

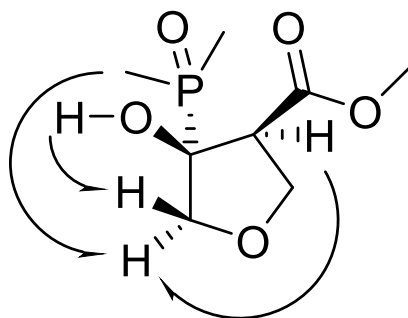
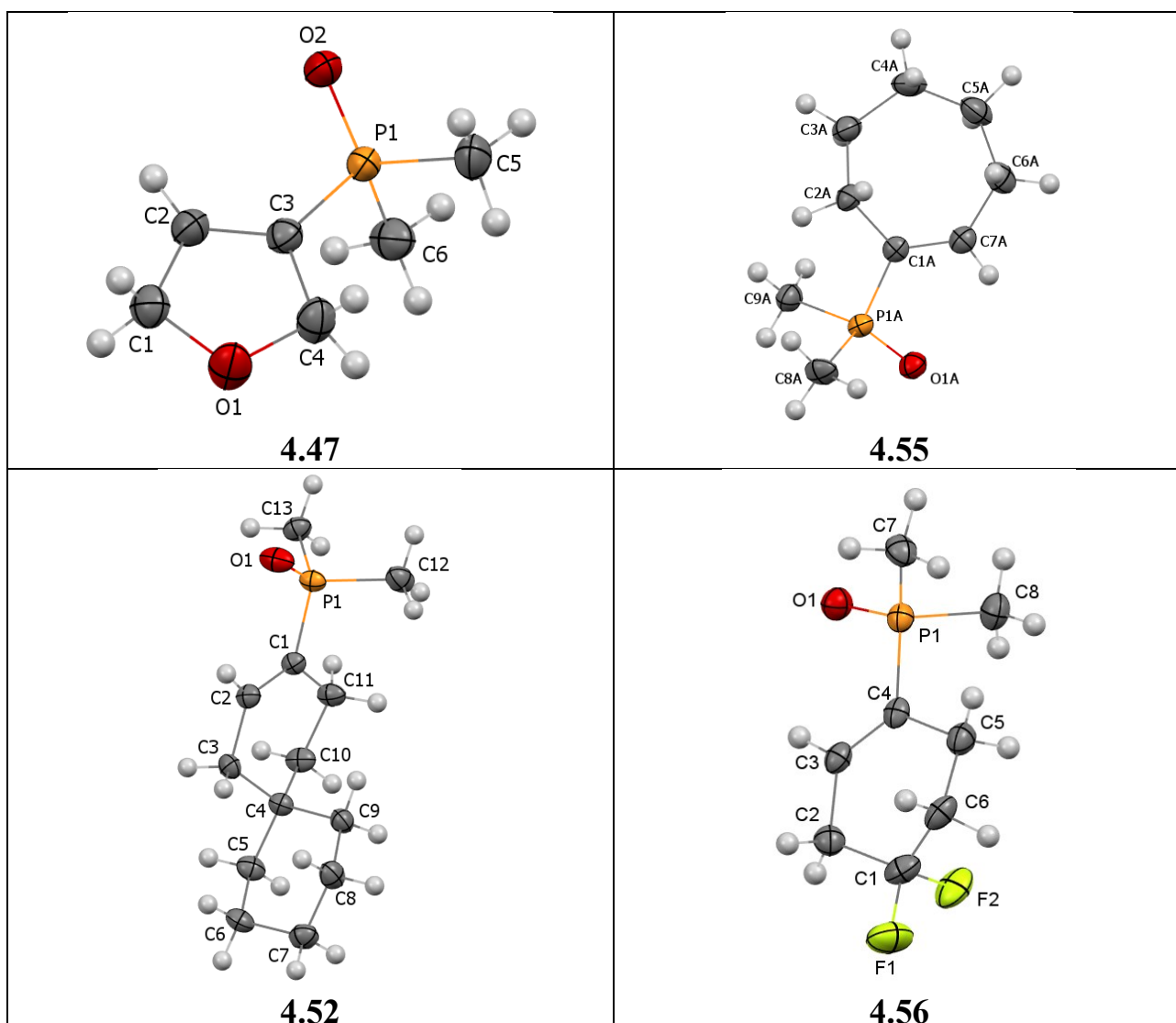
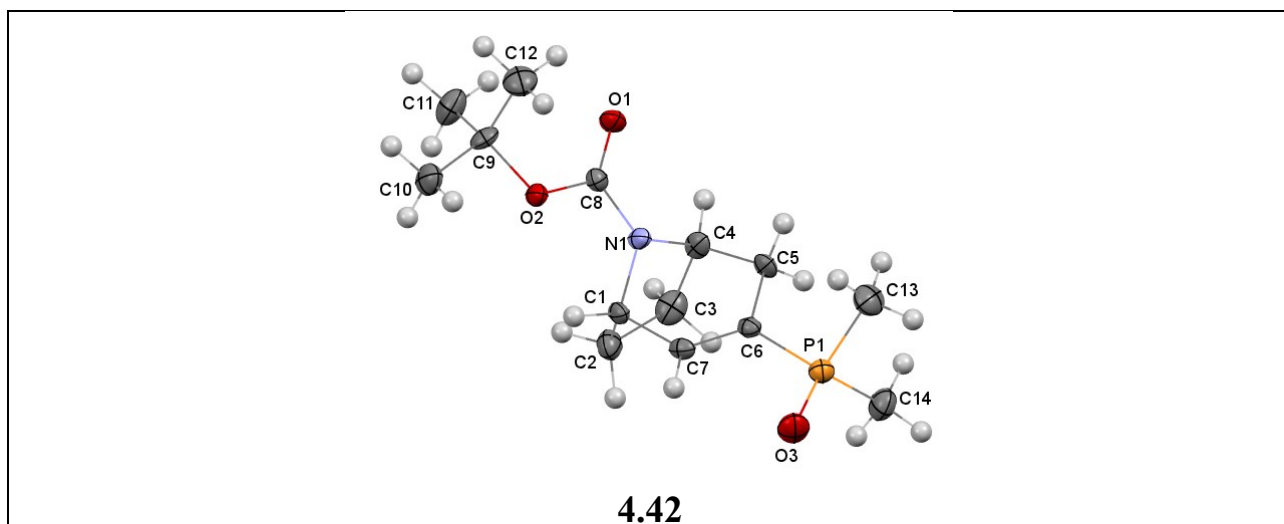


Рис.4.1. Віднесення сигналів (м.ч.) у спектрах ^1H сполуки **3.8**. Стрілками показано кореляції NOE.





Таблиця 4.1. Рентгеноструктурна будова кристалів сполук **4.25**, **4.30**, **4.35**, **4.38** і **4.39**.

Як можна помітити зі схем 4.5 та 4.6 кращим протоколом є процедура А, що передбачає використання чистих трифлатів для реакції крос-сполучення. Отримані речовини було синтезовано у кількості 1-35 грам, а речовину **4.3** було отримано у кількості 126 г, що доводить можливість використання даного методу для отримання мультиграмових кількостей цільових вінілдиметилфосфіноксидів.

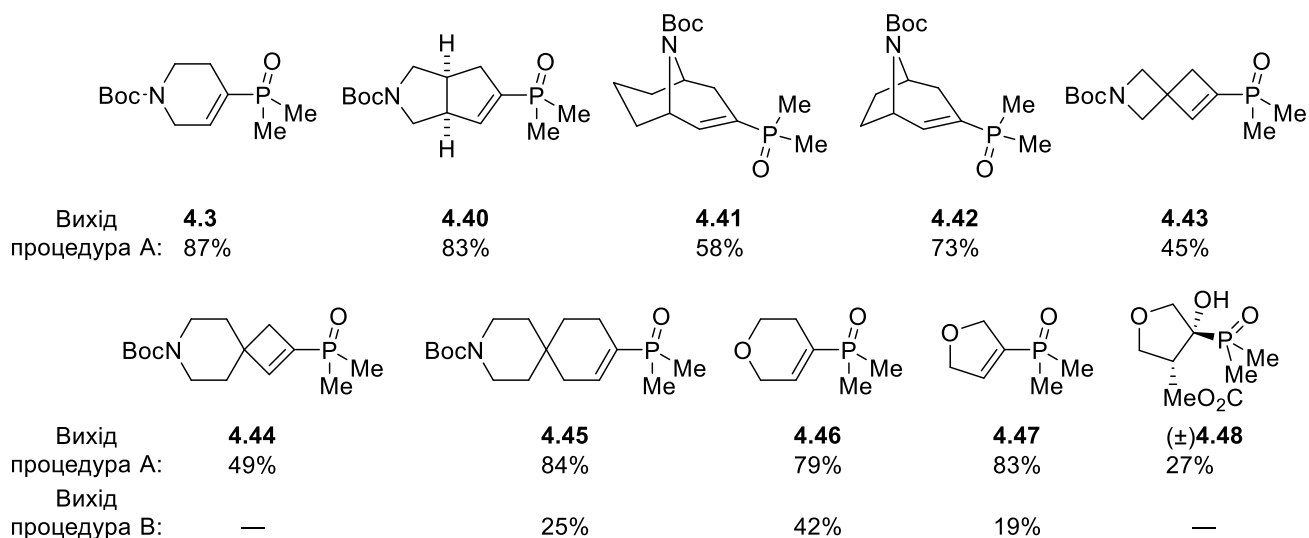


Схема 4.6. Синтезовані гетероциклічні вінілдиметилфосфіноксиди з циклічних кетонів

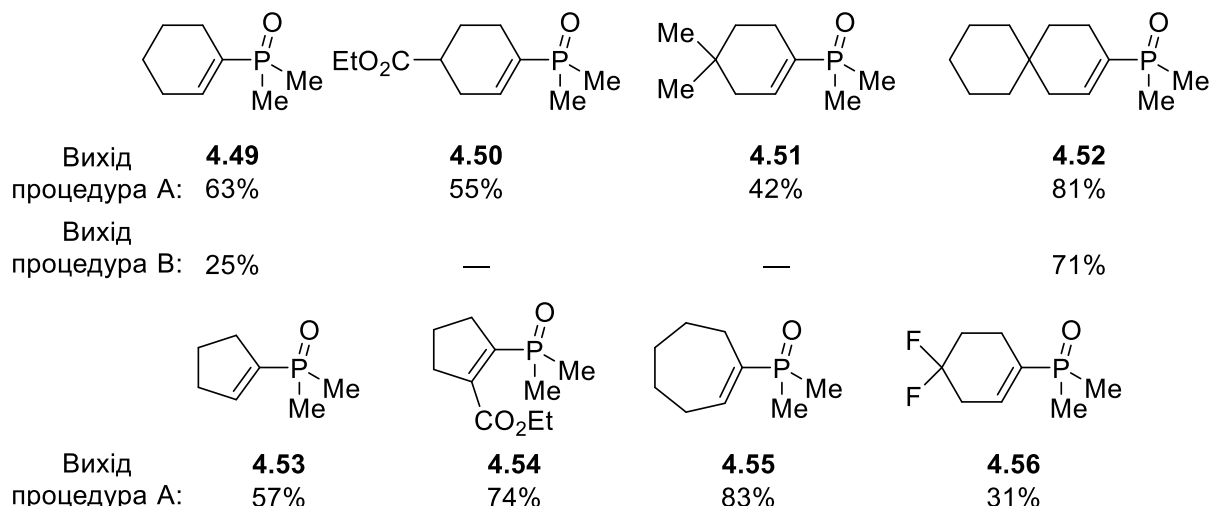


Схема 4.7. Синтезовані карбоциклічні вінілдиметилфосфіноксиди з циклічних кетонів

4.3 Синтез вінілдиметилфосфіноксидів з ацетофенонів

Також нами було досліджено можливість отримання вінілдиметилфосфіноксидів з ацетофенонів за аналогічною процедурою. Вінілтрифлати **4.59-4.60** є ще більш реакційно здатними та миттєво псувались при спробі провести хроматографію, а тому їх використовували без додаткової очистки, через що вихід цільових продуктів **4.61** та **4.62** є помітно меншим (Схема 4.8).

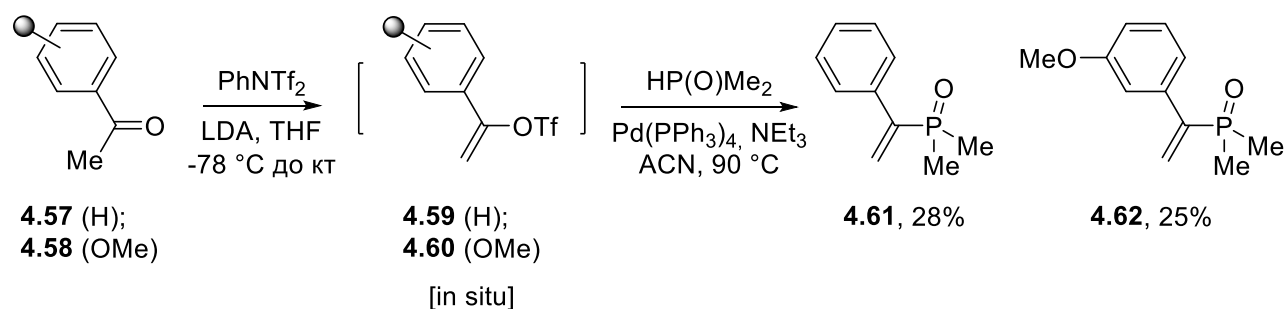


Схема 4.8. Синтез вінілдиметилфосфіноксидів з ацетофенонів

4.4 Отримання вінілдиметилфосфіноксидів з вінілбромідів

Після цього ми вирішили перевірити чи буде відбуватись реакція крос-сполучення на вініл бромідах (Схема 4.9), оскільки таким чином можна оминати нестабільні трифлати. При проведенні її в аналогічних трифлатах умовах ми помітили повільну конверсію, а збільшення температури до 110 °C повністю виправило цю проблему. Нами було отримано три таких представники **4.61**, **4.66** та **4.67** з помірним та хорошим виходами.

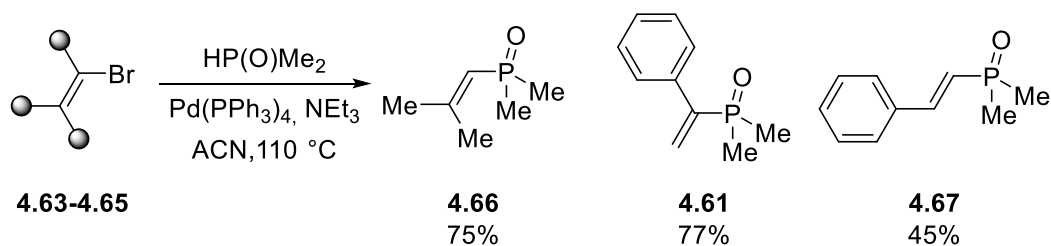


Схема 4.9. Синтез вінілдиметилфосфіноксидів з вінілбромідів

Варто зазначити, що при використанні вінілброміду сполука **4.61** була отримана з виходом у **2.75** рази кращим, ніж при використанні вінілтрифлату. Це можна пояснити тим, що вінілтрифлати є значно більш реакційноздатними та не є стабільними при температурі проходження реакції.

4.5 Синтез 3-фосфорозаміщених піролідинів

Ще одним нашим кроком було введення отриманих вінілдиметилфосфіноксидів у реакцію [3+2] циклоприєднання з *N*-бензил азометиновим ілідом з наступним зняттям бензильного захисту воднем на паладії з отриманням **4.72-4.74** (Схема 4.10). З речовини **4.71** після реакції циклоприєднання було одержано сполуку **4.78** відновленням воднем на паладії з наступним введенням захисної групи Boc, з якої у подальшому отримали **4.75** реакцією дебокування. Окрім цього з речовини **4.75** шляхом простих перетворень було отримано цікаву фосфоровмісну бок амінокислоту **4.77**.

4.6 Дослідження реакційної здатності фосфоровмісного аналогу стиролу

Окрім цільових реакцій нами було проведено ряд класичних перетворень властивих для похідних стиролу з отриманням низки цікавих сполук **4.78-4.83**, що містять фрагмент диметилфосфіноксиду (Схема 4.11). Було проведено реакцію Корі-Чайковського у ДМСО з диметилсульфоксонійметилідом у присутності гідриду натрію з отриманням циклопропану **4.78**. При взаємодії з B_2Pin_2 у метанолі в присутності метилату натрію та CuCl було проведено гідроборування з отриманням сполуки **4.79**.

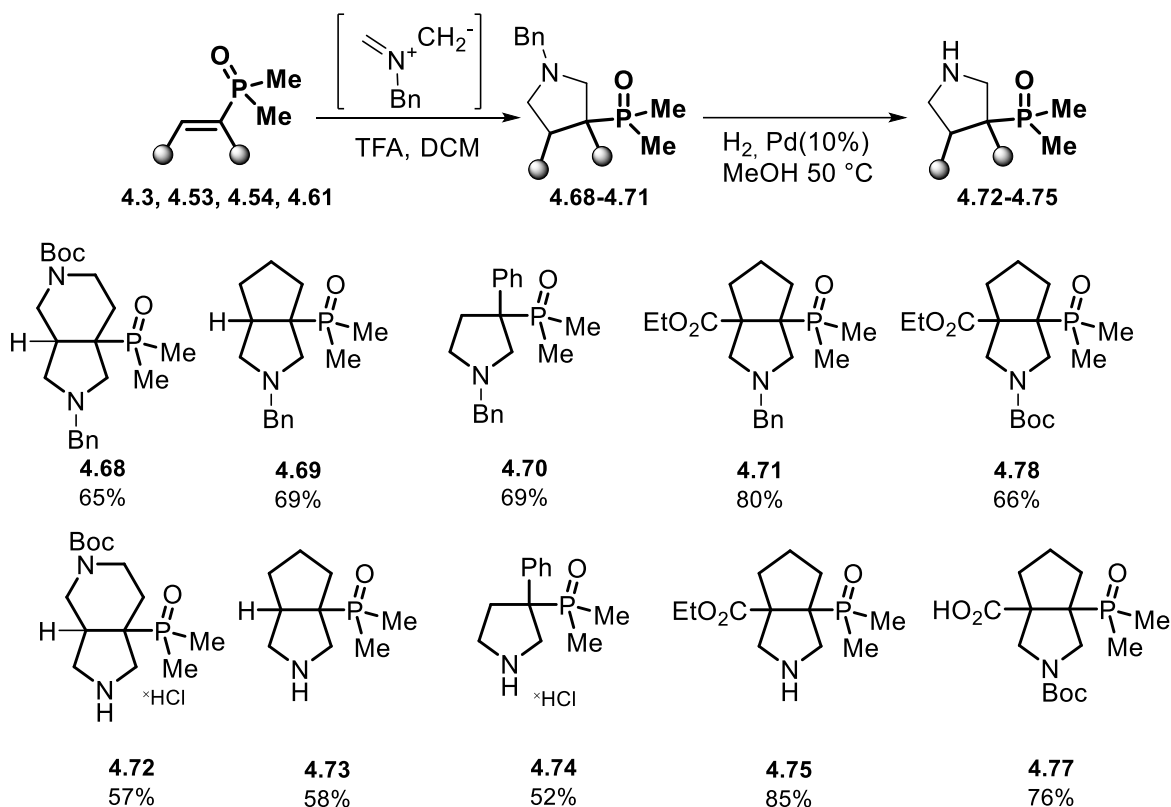


Схема 4.10. Синтез 3-фосфорозаміщених піролідинів

При взаємодії стирулу **4.61** з CF_3CHN_2 , який був генерований *in situ* та наступним температурним розкладом отриманих піразолінових похідних було отримано сполуку **4.8**. Реакція з mCPBA призвела до одержання епоксиду **4.81**. Реакція [3+2] циклоприєднання з нітрилоксидом призвела до утворення ізоксазолу **4.82**, а при взаємодії стирулу з тіооцтовою кислотою за реакцією Міхаєля було отримано сполуку **4.83**.

4.7 Синтез фосфоровмісного аналогу Гліклазиду та порівняння їх фізикохімічних характеристик

Ще однією нашою задачею було зрозуміти вплив фрагмента ДМПО на фізикохімічні властивості біологічно активних сполук. Для цього з аміну **4.73** ми синтезували у кілька кроків сполуку **4.88**, аналог протидіабетичного препарату Гліклазид із замісником $\text{P}(\text{O})\text{Me}_2$ (Схема 4.12). Далі ми експериментально виміряли

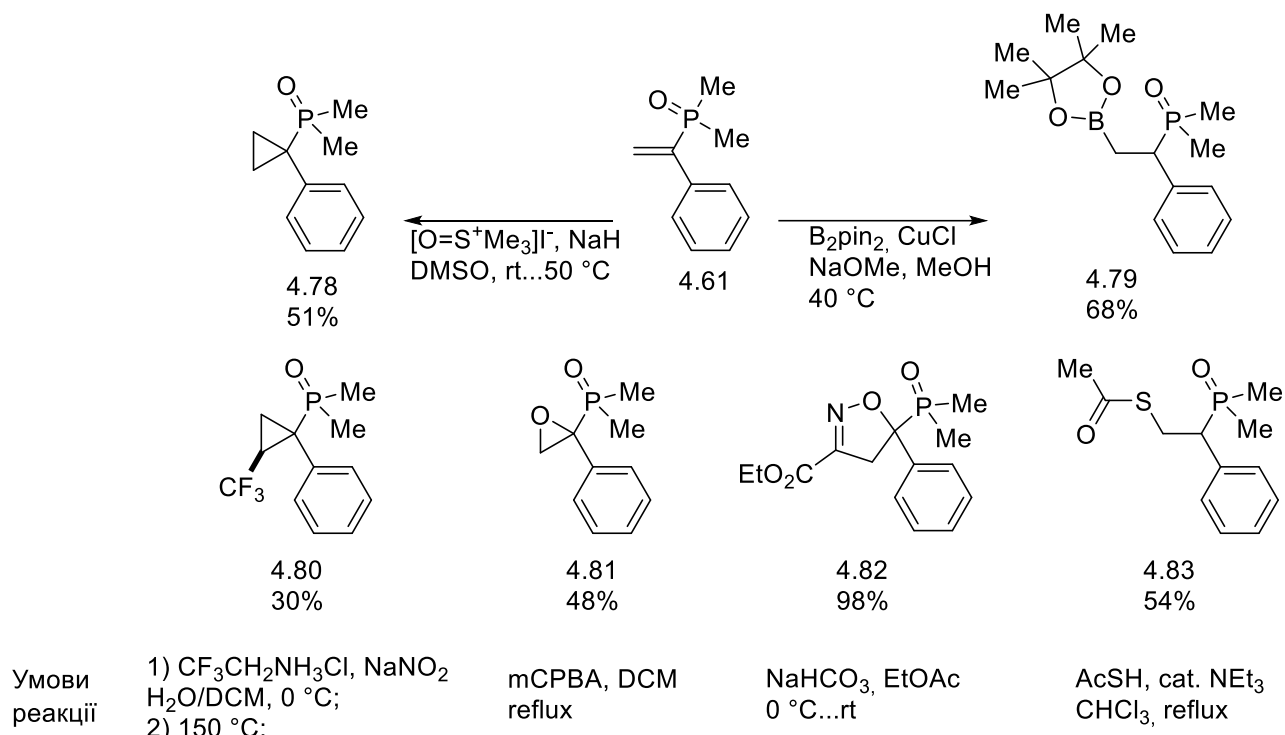


Схема 4.11. Дослідження реакційної здатності фосфоровмісного стирулу

розчинність, ліпофільність і метаболічну стабільність двох сполук і порівняли дані (Таблиця 4.1).

Гліклазид характеризується високою розчинністю у воді; введення замісника $P(O)Me_2$ (сполука **4.88**) дещо її підвищило: 343 μM (гліклазид) проти 361 μM (**4.88**). Для оцінки впливу заміни атома водню на замісник $P(O)Me_2$ на ліпофільність використано два показники: експериментальний $\log D$ та розрахунковий $s\log P$. Включення замісника $P(O)Me_2$ до структури гліклазиду істотно знизило експериментальну ліпофільність більш ніж на одну одиницю $\log D$: 0,4 (гліклазид) проти -0,8 (**4.88**). Аналогічне зменшення ліпофільності зафіксовано й за індексом $s\log P$: 1,7 (гліклазид) проти -0,2 (**4.88**). Впливу замісника $P(O)Me_2$ на метаболічну стабільність не виявлено, що пов'язано з високою стабільністю обох сполук — гліклазиду та його аналога **4.88**.

Отже, заміна атома водню на замісник $P(O)Me_2$ в антидіабетичному препараті гліклазид призвела до підвищення водної розчинності та зниження ліпофільності, що гарно підкреслює потенціал даного фрагменту.

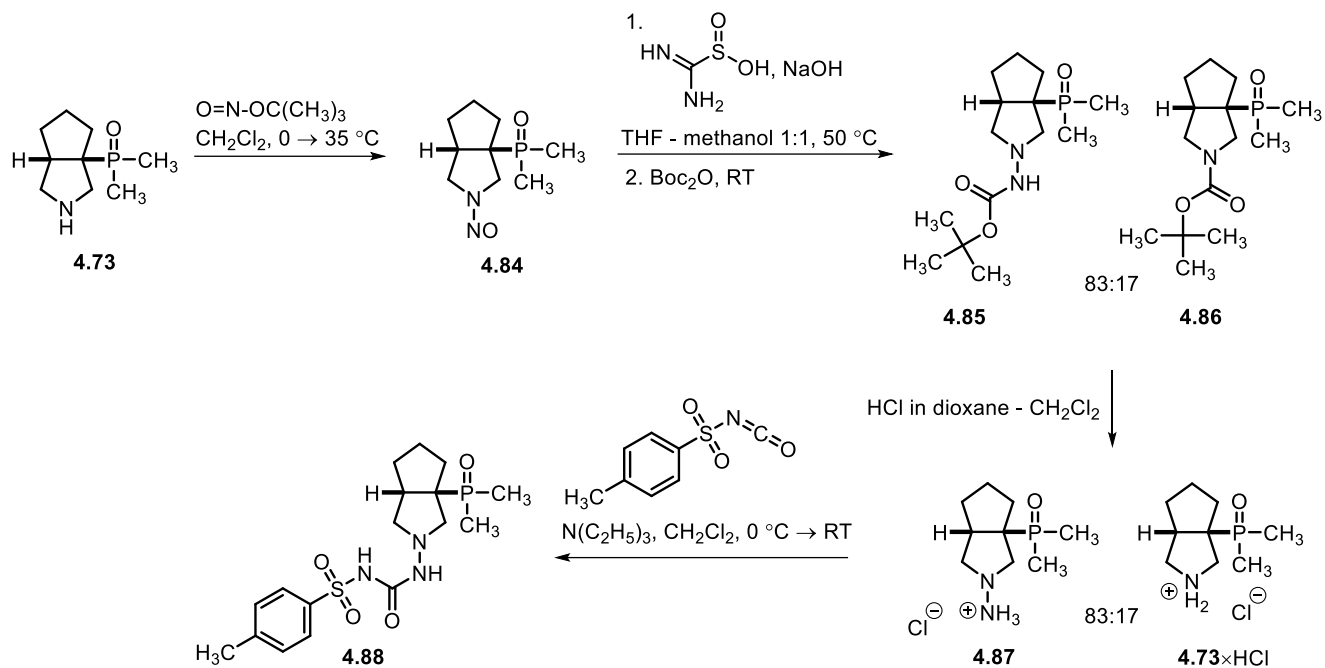


Схема 4.12. Синтез 3-фосфорозаміщеного аналогу Гліклазиду

Фізико-хімічні характеристики	Гліклазид	113
Розчинність (μM)	343	361
logD (7.4)	0.4	-0.8
clogP	1.7	-0.2
Метаболітична стабільність		
CL_{int} ($\mu\text{L min}^{-1} \text{mg}^{-1}$)	4	3
$T_{1/2}$ (хв)	411	600

Таблиця 4.2. Порівняння фізико-хімічних характеристик Гліклазиду та фосфоровмісного аналогу

Висновки до розділу 4

Ми розробили загальний практичний підхід до отримання алкенів, заміщених $P(O)Me_2$, з кетонів і вінілбромідів. Ключова реакція, сполучення з $HP(O)Me_2$, була проведена з використанням найдешевшого доступного $[Pd]$ каталізатора: $Pd(PPh_3)_4$. Реакція була практичною; вона працювала на міліграмах, грамах і навіть мультиграмових кількостях. Функціоналізація отриманих продуктів забезпечила різні будівельні блоки з фрагментом $P(O)Me_2$ для медичної хімії. Включення замісника $P(O)Me_2$ в антидіабетичний препарат Гліклазид дало аналог з поліпшеною розчинністю та зниженою ліпофільністю. Ми сподіваємося, що отримані сполуки з цієї роботи з «незвичайним» замісником $P(O)Me_2$ знайдуть безпосереднє застосування в проектах з розробки лікарських засобів.

РОЗДІЛ 5.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники очищали згідно з стандартними методиками.[112] Всі інші реагенти та вихідні матеріали були отримані з комерційних джерел. Точки плавлення вимірювали в автоматизованій системі плавлення MPA100 OptiMelt. Аналітичну тонкошарову хроматографію проводили за допомогою пластин Polychrom SI F254. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю (230–400 меш) в якості нерухомої фази. ЯМР спектри були записані на Agilent ProPulse 600 спектрометрі (при 600 МГц для ^1H ЯМР, 151 МГц для ^{13}C ЯМР), Bruker 170 Avance 500 спектрометрі (при 500 МГц для ^1H ЯМР, 126 МГц для ^{13}C ЯМР, 470 МГц для ^{19}F ЯМР) та Varian Unity Plus 400 або Varian Mercury 400 спектрометрі (при 400 МГц для ^1H ЯМР, 101 МГц для ^{13}C ЯМР, 376 МГц для ^{19}F ЯМР). Хімічні зсуви подані в мільйонних частках (мч, δ шкала) відносно тетраметилсилану (та CCl_3F для ^{19}F ЯМР) як внутрішнього стандарту та віднесенні до хімічних зсувів дейтерованих розчинників при 7.26 та 77.16 мч для ^1H та ^{13}C в CDCl_3 , 2.50 та 39.52 мч для ^1H та ^{13}C в DMSO-d_6 . Константи сполук (J) показані в Гц. Спектри подані наступним чином: хімічний зсув (δ , мч), мультиплетність, інтеграл, константи спин спінової взаємодії (Гц). РХМС мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 PXMCD SL (хімічна іонізація (XI)) та Agilent 5890 Series II 5972 ГХМС (іонізація електронним ударом (ЕУ)). Очистка методом ВЕРХ проведена за допомогою Agilent Infinity 1260. Високороздільні мас-спектри (HRMS) були отримані з використанням методу електроспрей-іонізації у поєднанні з часопролітною мас-спектрометрією (ESI-TOF).

трет-Бутил(2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбамат (2.14).

До розчину 26,45 г (0,1 моль) амідю **2.10** у 150 мл CH_2Cl_2 додають 8,86 мл (0,11 моль, 1,1 екв) піридину, охолоджують суміш до $-10\text{ }^\circ\text{C}$ та, перемішуючи, прикrapують 8,00 мл (0,11 моль, 1,1 екв) SOCl_2 . Отриману суміш перемішують за

температури $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ще 1 год, після чого прикрапають послідовно 30,50 мл (0,22 моль, 2,2 екв) Et_3N та 13,76 мл (0,11 моль, 1,1 екв) Me_3SiCN . Суміш повільно нагрівають до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, прикрапають 15,25 мл (0,11 моль, 1,1 екв) Et_3N і перемішують ще 2 год, після чого температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної, доливають 100 мл води та перемішують 1 год. Відділяють шар органічного розчинника, промивають 5 % водним розчином лимонної кислоти, додають активоване вугілля та відфільтровують, після чого прозорий фільтрат упарюють за допомогою роторного випарювача, а олієподібний залишок оброблюють сумішшю гексан : МТБЕ 1 : 1. Отриманий продукт спектрально чистий і придатний до подальших синтетичних перетворень. Аналітичний зразок приготовано перекристалізацією із суміші бензен : гексан 1 : 1. Вихід $\sim 75\%$. Тпл. : $132\text{--}133\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 6,58 (уш. с, 1H, NH), 1,50 (с, 9H, Me_3C)

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 150,8 ($\text{C}=\text{O}$), 126,6 (CCl_2), 111,7 ($\text{C}\equiv\text{N}$ або $\text{C}=\text{CCl}_2$), 111,2 ($\text{C}\equiv\text{N}$ або $\text{C}=\text{CCl}_2$), 83,9 (Me_3C), 28,1 (Me_3C).

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 237 $[\text{M}+1]^+$ (27).

трет-Бутил(аліл(2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбамат) (2.15).

До розчину у 250 мл абсолютного ацетонітрилу 23,71 г (0,1 моль) сполуки 10 додають 32,58 г (0,1 моль, 1 екв) Cs_2CO_3 і, підтримуючи температуру суміші в інтервалі $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ за допомогою охолодження водою, прикрапають 10,38 мл (0,12 моль, 1,2 екв) алілброміду (реакція екзотермічна). Отриману суспензію перемішують 2 год за $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$, контролюючи ступінь конверсії за допомогою ТШХ; відфільтровують осад неорганічних солей, розчинник упарюють за допомогою роторного випарювача, залишок очищують за допомогою флеш-

хроматографії, елюент гексан : AcOEt 4 : 1, Rf 0,9, отримуючи спектрально чисту густу олієподібну рідину. Вихід 85 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J, Гц): 5,80 (ддт, J = 16,6, 9,8, 6,5, ^1H , $-\text{CH}=\text{}$), 5,32–5,19 (м, 2H, $=\text{CH}_2$), 4,04 (д, J = 6,5, 2H, CH_2), 1,47 (с, 9H, Me_3C).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 151,9 ($\text{C}=\text{O}$), 139,0 (уш. с, $-\text{CH}=\text{}$), 131,5 ($=\text{CH}_2$), 120,1 (CCl_2), 114,7 ($\text{C}\equiv\text{N}$ або $\text{C}=\text{CCl}_2$), 113,3 ($\text{C}\equiv\text{N}$ або $\text{C}=\text{CCl}_2$), 83,2 (Me_3C), 50,2 (CH_2N), 28,1 (Me_3C).

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 221 [$\text{M}-\text{tBu}+1$] $^+$ (83)

трет-Бутил(5,5-дихлоро-1-ціано-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат) (2.16).

Розчин 2 г (7.2 ммоль) сполуки 11 та 0,8 г (4,1 ммоль) ксантону у 80 мл ацетонітрилу опромінюють у фотореакторі світлом з λ_{max} 368 нм (24 лампи Sylvania F25W T8 BL368 по 25 W) за температури 30–35 °С, контролюючи ступінь конверсії методом ^1H ЯМР спектроскопії. Після досягнення повної конверсії вихідної сполуки розчинник упарюють за допомогою роторного випарювача, залишок очищують флеш-хроматографією в системі гексан — етилацетат 8 : 2. Вихід 55 %. Тпл 99–100 °С.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J, Гц): 3,74—3,69 (м, 1H, H-3 $_{\alpha}$), 3,48 (д, J = 9,3, 1H, H-3 $_{\beta}$), 3,19 (д, J = 3,4, 1H, H-4), 3,03 (уш. д, J = 8,5, 1H, H-6 $_{\alpha}$), 2,19 (д, J = 8,5, 1H, H-6 $_{\beta}$).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 155,3 ($\text{C}=\text{O}$), 112,1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 87,0 (CCl_2), 83,2 (Me_3C), 66,7 (C-1), 51,8 (C-4), 49,6 (C-3), 41,7 (C-6), 28,2 (Me_3C).

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 277.0 [$\text{M}+1$] $^+$ (13).

Тетраетил (дибензиламіно)метилен)біс-(фосфонат) (2.20).

У колбу з круглим дном (100 мл), обладнану дистиляційною насадкою, в атмосфері аргону послідовно завантажували **2.18** (8,89 г, 60 ммоль), **2.19** (16,57 г, 120 ммоль) та **2.17** (11,80 г, 60 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 160 °С протягом 2 днів. Після повного виділення етанолу реакційну масу охолоджували до кімнатної температури, розбавляли хлороформом (300 мл), промивали водним розчином NaOH (2 М, 3×60 мл) та насиченим розчином NaCl (2×75 мл), висушували над MgSO₄. Після упарювання отримано речовину у вигляді олії (25,2 г, 87%). Частину (4,95 г) очищували колонковою хроматографією (елюент: етилацетат:гексан:метанол = 14:4:1), у результаті чого виділено чисту сполуку **2.2** (2,36 г, 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ:1,32 (дт, J = 2,0, 7,0 Гц, 12H), 3,55 (т, J = 25,0 Гц, 1H), 3,95–4,25 (м, 12H), 7,20–7,45 (м, 10H).

Тетраетил (амінометилен)біс(фосфонат) (2.21).

Сполуку **2.20** (2,54 г, 5,25 ммоль) розчиняли у безводному етанолі (75 мл), після чого додавали паладій на вугіллі (1,0 г). Суміш продували воднем та витримували при кип'ятінні під атмосферою водню протягом 22 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт, розчинник упарювали, у результаті чого одержано чистий продукт **2.21** (1,54 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ:7,2 (с, Ar-H), 4,1–4,3 (н, OCH₂), 3,3–3,5 (т, NCH₂), 1,7 (с, CH₂), 1,3–1,4 (октет, CH₃).

Методику синтезу та характеристики *тетраетил (бензамідометилен)біс(фосфонату) (2.22)* див. [91].

Диетил (1-бензамідовініл)фосфонату (2.23)

Сполуку **2.22** (700 мг, 1.72 ммоль) розчиняли у 5 мл суміші ТГФ/2-пропанол (4:1). До розчину додавали Cs₂CO₃ (1.25 екв.) та 37% водний формальдегід (5 екв.),

після чого суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 днів. Після завершення реакції розчинник відганяли, залишок ресуспендували у дихлорметані та фільтрували для видалення твердих домішок. Розчинник знову видаляли під зниженим тиском, та одержану матерію очищували колонковою хроматографією (елюент: етилацетат/гексан 3:2). Отримано **2.23** у вигляді безбарвної олії (449 мг, 1.58 ммоль, 92% виходу).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : δ 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Гц, NH), 7.83–7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.56–7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.49–7.42 (m, 2H, Ar-H), 6.83 (d, 1H, $J = 41.5$ Гц, E- $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.61 (dd, 1H, $J = 19.3, 1.0$ Гц, Z- $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.22–4.07 (m, 4H, CH_2OEt), 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3OEt), 1.35 (t, 3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3OEt).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : δ 166.38 (d, $J = 11.2$ Гц, CO), 134.17 (d, $J = 2.3$ Гц, CAr), 132.26 (CHAr), 131.63 (d, $J = 198.6$ Гц, N-C-P), 128.92 (CHAr), 127.07 (CHAr), 113.40 (d, $J = 9.1$ Гц, $\text{CH}_2=\text{C}$), 63.27 (d, $J = 5.4$ Гц, CH_2OEt), 16.34 (d, $J = 6.5$ Гц, CH_3OEt).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : δ 12.93 ppm.

Диетил (1-(N-алілбензамідо)вініл)фосфонат (2.24)

Речовину **2.23** (4.65г, 0.016 моль) додали до 50мл ТГФ. Далі добавили третбутилат калію (2.39г, 0.021 моль), помішали 5 хв і після цього прикапали алілбромід (2.38г, 0.019 моль). Суміш перемішували ніч після чого розчинник упарили та отриману матерію чистили колонковою хроматографією (елюент: етилацетат:гексан:метанол = 14:4:1). Отримали 3.6 г (68%) сполуки **2.24**

Диетил (2-бензоіл-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонат (2.25)

Розчин 3.65 г (0.011 моль) сполуки **2.25** та 0.77 г (3.6 ммоль) ксантону у 580 мл ацетонітрилу опромінюють у фотореакторі світлом з λ_{max} 254 нм за температури 30–35 °С, контролюючи ступінь конверсії методом ^1H ЯМР

спектроскопії. Після досягнення повної конверсії вихідної сполуки розчинник упарюють за допомогою роторного випарювача, залишок очищують флеш-хроматографією (елюент: етилацетат:гексан:метанол = 14:4:1). Вихід 36 %.

(диметилфосфорил)метил)трифенілфосфоній бромід (3.2)

Речовину **3.1** (5г, 0.029моль) розчинили у 50 мл толуолу, додали до неї трифенілфосфін (7.67г, 0.029моль) та кипятили 3 дні. Після цього реакційну масу охолодили до кімнатної температури та осад, що випав, відфільтрували та промили 3 рази МТБЕ. Отримали 11.6 г (Вихід 92%)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : δ 8.13–7.54 (m, 15H, Ar-H), 4.92 (dd, $J = 16.7$, 12.6 Hz, 2H, CH_2), 1.36 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ : 135.38 (s, Ar-C), 134.49 (d, $J = 11$ Hz, Ar-C), 130.40 (d, $J = 13$ Hz, Ar-C), 120.33 (s, Ar-C), 119.63 (s, Ar-C), 19.66 (s, CH_3), 19.09 (s, CH_3).

^{31}P ЯМР (162 MHz, DMSO- d_6): δ 38.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1P), 21.83 (d, $J = 16.1$ Hz, 1P).

(E)-5-(2-(диметилфосфорил)вініл)-1,3-диметилпіримідин-2,4(1H,3H)-діон (3.4)

У 10мл ДМСО та 10 МЛ ТГФ замішали реагент 3.2 (4.5 г, 0.01 моль) та третбутилат калію (2.33г, 0.02 моль) після чого мішали їх 2 години при кімнатній температурі. Далі до реакційної маси додали регент 3.3 (1.74г, 0.01 моль) після чого лишили реакційну суміш перемішуватись ніч. Після проходження реакції розчинники упарили та одержану суміш хроматографували у системі хлороформ – метанол 9-1. Отримали 1.39 г (Вихід 55%)

^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.98 (s, 1H), 7.24 - 6.91 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.6 (d, $J = 13.4$ Hz, 5H)

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): $(M+H)^+$: 243.4

1,3-добензоїлпіримідин-2,4(1H,3H)-діон (3.7)

До 900 мл сухого ацетонітрилу додавали 60,0 г (0,54 моль) сполуки **3.6**. До утвореної суспензії спочатку вносили 338,7 г (4,28 моль) піридину, після чого повільно прикапуючи додавали 225,7 г (1,60 моль) бензоїлхлориду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Після завершення реакції розчинник відганяли у вакуумі. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан з градієнтом етилацетату від 0 до 70%). У результаті виділено 150,0 г (0,47 моль, 87%) сполуки **3.7**.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,93 (т, $J = 8,1$ Гц, 3H), 7,77 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,66 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,48 (дт, $J = 19,7$; 7,7 Гц, 4H), 6,07 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H).

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): $(M+H)^+$: 321.

1,3-добензоїл-6-бензилгексагідро-2H-піроло[3,4-d]піримідин-2,4(3H)-діон (3.8)

До 100 мл сухого дихлорметану додавали 10,0 г (0,031 моль) сполуки **3.7** та 11,11 г (0,047 моль) *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсиліл)метил)метанаміну. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С у крижаній бані, після чого повільно по краплях додавали 0,36 г (3,1 ммоль) трифтороцтової кислоти. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год.

Після завершення реакції суміш нейтралізували 0,1 М розчином NaHCO_3 . Органічний шар відділяли, промивали насиченим розчином NaCl (1 × 100 мл), висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (елюент: хлороформ з градієнтом ацетонітрилу від 0 до 70%). У результаті отримано 8,20 г (0,018 моль, 58%) сполуки **3.8**.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ : 8,01–7,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,66–7,60 (м, 3H), 7,49 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,42–7,28 (м, 7H), 4,89 (тд, $J = 8,6$; 4,6 Гц, 1H), 3,86 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,63 (т, $J = 10,9$ Гц, 2H), 3,41 (дд, $J = 8,6$; 5,0 Гц, 1H), 3,18–3,09 (м, 2H), 2,76 (дд, $J = 9,3$; 5,2 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 172,44; 170,22; 168,36; 150,00; 137,60; 135,13; 134,48; 132,49; 131,51; 130,56; 129,12; 128,72; 128,59; 128,34; 128,30; 127,54; 60,02; 59,56; 57,61; 53,54; 43,56.

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): $(\text{M}+\text{H})^+$: 454,4.

трет-бутил *1-бензоїл-2,4-діоксооктагідро-6H-піроло[3,4-d]піримідин-6-карбоксилат (3.9)*

Сполуку **3.8** розчиняли у ТГФ (80 мл) в автоклаві, після чого додавали 7,89 г (0,036 моль) Woc_2O та 1,82 г (0,018 моль) 4-метилморфоліну. Далі вносили 0,80 г 10%-ного Pd/C. Суміш дегазували, насичували воднем і нагрівали при 50 °C протягом 24 год. Каталізатор Pd/C відфільтровували, реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: хлороформ з градієнтом ацетонітрилу від 0 до 15%). У результаті отримано 4,30 г (0,012 моль, 66%) сполуки **3.9** та сполуку частково брудну сполуку **3.10**.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ : 11,11 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,54 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,84 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 1,39 (д, $J = 8,1$ Гц, 9H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6) δ : 173,11; 171,25; 153,60; 150,50; 135,79; 79,57; 60,20; 48,77; 48,42; 46,52; 46,18; 40,41; 40,27; 40,13; 7,92.

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): $(\text{M}+\text{H})^+$: 360,4.

1-бензоїл-6-бензилгексагідро-2H-піроло[3,4-d]піримідин-2,4(3H)-діону гідрохлорид (3.10)

До розчину 1,70 г (4,9 ммоль) сполуки **3.10** з попередньої очистки у дихлорметані (40 мл) додавали 1 М розчин HCl у діоксані (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв до повного розчинення вихідної речовини. Після цього розчинник випаровували, а одержаний сирий продукт обробляли МТБЕ (метил-трет-бутиловим етером). У результаті отримано 1,56 г (4,05 ммоль) сполуки **3.10**.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 12,19 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,06 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,78 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,73–7,55 (м, 4H), 7,44 (д, $J = 1,9$ Гц, 3H), 4,46 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,26–3,93 (м, 3H), 2,55 (с, 3H).

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): $(M+H)^+$: 350,4.

1-гексагідро-2H-піроло[3,4-d]піримідин-2,4(3H)-діону гідрохлорид (3.11)

До розчину 4,0 г (0,011 моль) сполуки **3.9** у дихлорметані (40 мл) додавали 1 М розчин HCl у діоксані (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий продукт у вигляді солі відфільтровували, після чого обробляли метил-трет-бутиловим етером (МТБЕ). У результаті було виділено 2,55 г (9,8 ммоль, 88%) сполуки **3.11** як гідрохлориду.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 11,27 (с, 1H), 10,01–9,47 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,55 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4,86 (к, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,76–3,50 (м, 4H), 3,08 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H).

РХМС, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): $(M+H)^+$: 260,4.

Загальна методика синтезу вінілтрифлатів 4.22-4.30, 4.32-4.36, 4.38, 4.39 на прикладі 4.22

Терт-бутил 4-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (4.22).

У трьохгорлу круглодонну колбу задули аргон і добавили розчин N,N-диізопропіламіну (40.88 г, 0.404 моль, 1.15 екв.) у тетрагідрофурані (0.7 л). Розчин охолодили до -78°C і при перемішуванні повільно додали розчин н-бутиллітію (2.5 М у гексані, 159 мл, 0.397 моль, 1.13 екв.). Суміш перемішували ще 35 хв при -78°C , після чого прикапали розчин сполуки 3 (70 г, 0.351 моль, 1.0 екв.) у тетрагідрофурані (70 мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі ще 1 годину. Потім при -78°C прикапали розчин N-феніл-біс(трифлуорметан-сульфоніміду) (138 г, 0.386 моль, 1.1 екв.) у тетрагідрофурані (0.47 л) і суміш витримували при перемішуванні ще 1 годину. Охолоджувальну баню видалили, і реакційну суміш залишили перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш упарили у вакуумі, залишок розбавили холодним метил-трет-бутиловим етером і відфільтрували. Фільтрат упарили у вакуумі, і одержану речовину очистили колонковою хроматографією на силікагелі з градієнтом у системі гексан – етилацетат 10:0 $\rightarrow$ 8:2 ($R_f = 0,3$ у гексан – хлороформ 9:1). У результаті отримали цільову сполуку 4 у вигляді жовтої олії (112 г, 0.338 моль, вихід 96%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.76 (с, 1H), 4.04 (шир., 2H), 3.63 (т, $J = 5.0$ Гц, 2H), 2.44 (шир., 2H), 1.47 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 153.8 (с), 146.4 (с), 117.9 (кв., $J_{\text{C-F}} = 320$ Гц), 115.1 (шир.), 80.1 (с), 41.2 (шир.), 39.4 (шир.), 27.8 (с), 27.6 (шир.).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.3 (шир. с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ обчисл. для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_5\text{S}^+$ 354.0593; знайдено 354.0587.

Трет-бутил (3aS,6aS)-5-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-3,3a,4,6a-тетрагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (4.23)

Продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі з використанням суміші гексан – етилацетат (9:1) ($R_f = 0.47$). Цільову речовину було одержано у вигляді білого твердого осаду (53.1 г, 0.148 моль, 60% вихід), т. пл. = 47–48 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.57 (с, 1H), 3.70 (дд, $J = 11.2, 8.7$ Гц, 1H), 3.51 (дд, $J = 11.5, 8.6$ Гц, 1H), 3.38 (м, 2H), 3.15 (дд, $J = 11.3, 6.6$ Гц, 1H), 2.97–2.84 (м, 2H), 2.38 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 153.6 (с), 147.8 (с), 119.1 (с), 117.9 (кв., $J = 319$ Гц), 79.1 (с), 51.6 (с), 49.1 (с), 44.6 (шир.), 37.7 (шир.), 36.4 (с), 27.9 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : –73.9 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ обчисл. для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NNaO}_5\text{S}^+$ 380.0750; знайдено 380.0746.

Трет-бутил (1S,5R)-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-2-ен-9-карбоксилат (4.24)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 10:0→9:1 ($R_f = 0.32$ у системі гексан – етилацетат 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді безбарвної рідини (28.2 г, 0.076 моль, 90% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери: 5.78 (м, 1H), 4.89 (с) та 4.75 (с, 1H), 4.61 (м) і 4.48 (м, 1H), 2.83 (тд, $J = 18.7, 6.0$ Гц, 1H), 2.15 (дд, $J = 17.8, 3.2$ Гц, 1H), 1.88–1.69 (м, 3H), 1.65–1.52 (м, 3H), 1.46 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 153.1 (с), 148.9 (с) і 148.2 (с), 119.1 (с) і 118.4 (с), 118.0 (к, $J = 320$ Гц), 79.7 (с), 47.3 (с) і 46.1 (с), 45.9 (с) і 44.7 (с), 32.0 (с) і 31.5 (с), 31.0 (с) і 30.7 (с), 27.8 (с), 26.9 (с) і 26.5 (с), 15.1 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери 50:50: –74.3 (с) і –74.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M-tBu+H]^+$ розрах. для $C_{10}H_{13}F_3NO_5S^+$ 316.0461; знайдено 316.0456.

Трет-бутил (1*S*,5*R*)-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (4.25)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 10:0→7:3 (R_f = 0.37 у системі гексан – етилацетат 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді білого легкоплавкого твердого продукту (52.4 г, 0.147 моль, 84% вихід).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 6.09 (с, 1H), 4.46 (м, 2H), 3.04 (м, 1H), 2.23 (шир., 1H), 2.12–1.97 (м, 3H), 1.74 (шир., 1H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ : Вос-ротамери: 153.1 (с), 129.0 (с), 123.1 (с), 117.8 (к, J = 321 Гц), 79.8 (с), 51.6 (шир.), 51.2 (шир.), 36.4 (шир.) і 35.7 (шир.), 34.2 (шир.) і 33.7 (шир.), 29.3 (шир.) і 28.6 (шир.), 27.7 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ : Вос-ротамери 54:46: -74.1 (шир., мінорний) та -74.3 (шир., мажорний).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M-tBu+H]^+$ розрах. для $C_9H_{11}F_3NO_5S^+$ 302.0310; знайдено 302.0301.

Трет-бутил 6-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-2-азаспіро[3.3]гепт-5-ен-2-карбоксилат (4.26)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 10:0→8:2 (R_f = 0.5 у системі гексан – етилацетат 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді жовтого твердого продукту (85.8 г, 0.25 моль, 88% вихід), т.пл. = 71–72 °С.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 5.53 (с, 1H), 4.11 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 4.06 (д, J = 9.2 Гц, 2H), 3.06 (с, 2H), 1.44 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 155.5 (с), 140.0 (с), 118.0 (с), 117.9 (к, $J = 320$ Гц), 79.3 (с), 55.7 (с), 45.3 (с), 36.5 (с), 27.8 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.1 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}^+$ 288.0148; знайдено 288.0141.

Трет-бутил 2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-7-азаспіро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилат (4.27)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 10:0→8:2 ($R_f = 0.32$ у системі гексан – етилацетат 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді білого твердого продукту (28.3 г, 0.076 моль, 85% вихід), т.пл. = 74–75 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.62 (с, 1H), 3.58 (м, 2H), 3.25 (тtd, $J = 13.3, 8.4, 3.6$ Гц, 2H), 2.64 (с, 2H), 1.68–1.54 (м, 4H), 1.46 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 154.3 (с), 140.1 (с), 121.9 (с), 117.9 (к, $J = 320$ Гц), 79.1 (с), 43.8 (с), 41.9 (шир.), 39.2 (с), 34.0 (с), 27.9 (с). 154.3 (с), 140.1 (с), 121.9 (с), 117.9 (к, $J = 320$ Гц), 79.1 (с), 43.8 (с), 41.9 (шир.), 39.2 (с), 34.0 (с), 27.9 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}^+$ 316.0467; знайдено 316.0457.

Трет-бутил 9-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-3-карбоксилат (4.28)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 10:0→8:2 ($R_f = 0.32$ у системі гексан – етилацетат 85:15). Цільову сполуку отримано у вигляді безбарвної олії (3.56 г, 0.009 моль, 42% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.68 (т, $J = 4.0$ Гц, 1H), 3.44 (м, 2H), 3.33 (м, 2H), 2.33 (м, 2H), 2.08 (м, 2H), 1.66 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.41 (т, $J = 5.2$ Гц, 4H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 154.9 (с), 148.1 (с), 118.4 (к, $J = 321$ Гц), 116.5 (с), 79.5 (с), 39.6 (шир.), 34.7 (с), 34.1 (с), 32.0 (с), 29.8 (с), 28.4 (с), 24.4 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.5 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}^+$ 344.0774; знайдено 344.0772.

3,6-дигідро-2H-піран-4-іл трифторметансульфонат (4.29)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 10:0→8:2 ($R_f = 0.32$ у системі гексан – етилацетат 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді коричневої рідини (6.15 г, 0.026 моль, 53% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.82 (м, 1H), 4.26 (к, $J = 2.7$ Гц, 2H), 3.89 (т, $J = 5.5$ Гц, 2H), 2.46 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 145.2 (с), 117.9 (к, $J = 321$ Гц), 116.3 (с), 63.6 (с), 63.4 (с), 27.8 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.3 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) неінформативний.

2,5-дигідрофуран-3-іл трифторметансульфонат (4.30)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 100:0→9:1 ($R_f = 0.25$ у системі гексан – етилацетат 95:5). У результаті було отримано жовту рідину, яка являла собою суміш 85:15 цільової сполуки (7.22 г, 0.033 моль, 29% вихід) та іншого

регіоізомеру — 4,5-дигідрофуран-3-іл трифлуорометансульфонату. Отриманий матеріал темнів і швидко розкладався при зберіганні, тому його було використано на наступному етапі без додаткового очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5.85 (м, 1H), 4.76 (м, 2H), 4.62 (м, 2H).

Інший регіоізомер: 6.64 (м, 1H), 4.51 (т, $J = 9.8$ Гц, 2H), 2.96 (т, $J = 9.9$ Гц, 2H).

Циклогекс-1-ен-1-іл трифторметансульфонат (4.32)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 100:0→95:5 ($R_f = 0.32$ у гексані). Цільову сполуку отримано у вигляді безбарвної олії (3.5 г, 0.015 моль, 30% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.75 (тт, $J = 4.0, 1.3$ Гц, 1H), 2.31 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 1.78 (м, 2H), 1.60 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 149.3 (с), 118.5 (к, $J = 320$ Гц), 118.4 (с), 27.5 (с), 23.9 (с), 22.6 (с), 21.0 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.6 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF): неінформативний.

Етил 4-(((трифторетил)сульфоніл)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (4.33)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – метилтрет-бутиловий етер 100:0→85:15 ($R_f = 0.39$ у системі гексан – етилацетат 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді безбарвної олії (43 г, 0.142 моль, 61% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.77 (м, 1H), 4.16 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.59 (м, 1H), 2.48–2.38 (м, 4H), 2.14 (м, 1H), 1.92 (м, 1H), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 173.4 (с), 147.9 (с), 117.9 (к, $J = 320$ Гц), 116.3 (с), 60.3 (с), 37.3 (с), 26.0 (с), 25.6 (с), 24.5 (с), 13.6 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}^+$ 303.0509; знайдено 303.0502; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}^+$ 320.0774; знайдено 320.0769.

4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл трифторметансульфонат (4.34)

Продукт очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 100:0→95:5 ($R_f = 0.6$ у системі гексан – етилацетат 98:2). Цільову сполуку отримано у вигляді рожевуватої рідини (28.7 г, 0.142 моль, 85% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.67 (тт, $J = 4.0, 1.3$ Гц, 1H), 2.33 (м, 2H), 1.97 (м, 2H), 1.53 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 0.97 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 148.4 (с), 118.5 (к, $J = 320$ Гц), 117.3 (с), 37.6 (с), 35.4 (с), 28.5 (с), 27.5 (с), 25.3 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.5 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF): неінформативний.

Спіро[5,5]ундец-2-ен-3-іл трифторметансульфонат (4.35)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання гексаном ($R_f = 0.27$). Цільову сполуку отримано у вигляді безбарвної олії (6.6 г, 0.022 моль, 72% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.65 (т, $J = 3.8$ Гц, 1H), 2.30 (м, 2H), 2.01 (м, 2H), 1.61 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.44 (м, 6H), 1.32 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 148.3 (с), 118.5 (к, $J = 321$ Гц), 117.0 (с), 35.7 (с), 35.2 (шир.), 32.7 (шир.), 31.0 (с), 26.5 (с), 24.5 (с), 21.8 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.6 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF): неінформативний.

Циклопент-1-ен-1-іл трифторметансульфонат (4.36)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 100:0→95:5 ($R_f = 0.6$ у системі гексан – етилацетат 98:2). Цільову сполуку отримано у вигляді жовтої рідини (250 г, 1.15 моль, 57% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.63 (м, 1H), 2.57 (м, 2H), 2.41 (м, 2H), 2.03 (квінт, $J = 7.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 149.1 (с), 118.0 (к, $J = 321$ Гц), 117.2 (с), 30.3 (с), 27.4 (с), 20.3 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.1 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF): неінформативний.

Циклогепт-1-ен-1-іл трифторметансульфонат (4.38)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – етилацетат 100:0→95:5 ($R_f = 0.45$ у системі гексан – етилацетат 98:2). Цільову сполуку отримано у вигляді безбарвної рідини (6.25 г, 0.025 моль, 57% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.87 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H), 2.51 (м, 2H), 2.15 (м, 2H), 1.70 (м, 4H), 1.63 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 153.1 (с), 123.1 (с), 118.6 (к, $J = 320$ Гц), 33.2 (с), 29.8 (с), 26.3 (с), 24.8 (с), 24.7 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF): неінформативний.

4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-іл трифторметансульфонат (4.39)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом гексан – тетрагідрофуран 100:0→0:100 ($R_f = 0.53$ у системі гексан – етилацетат 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді жовтої рідини (51 г, 0.19 моль, 86% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.67 (м, 1H), 2.71 (тм, $J = 13.3$ Гц, 2H), 2.60 (м, 2H), 2.21 (септ, $J = 6.7$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 146.7 (с), 120.0 (т, $J = 242$ Гц), 118.0 (к, $J = 320$ Гц), 113.2 (т, $J = 6$ Гц), 32.6 (т, $J = 29$ Гц), 29.6 (т, $J = 26$ Гц), 24.8 (т, $J = 6$ Гц).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.2 (с, 3F), -99.0 (с, 2F).

Спектр HRMS (ESI-TOF): неінформативний.

Метил 4-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-2,5-дигідрофуран-3-карбоксилат (4.31)

До розчину **4.13** (30 г, 0.211 моль, 1 екв.) у безводному дихлорметані (400 мл) під аргоном було додано триетиламін (22.1 г, 0.218 моль, 1.03 екв.). Суміш охолодили до -78°C . Трифлуорометансульфонангідрид (61.66 г, 0.218 моль, 1.03 екв.) додавали по краплях протягом 5 хвилин. Реакційну суміш залишали перемішувати при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш розбавили дихлорметаном (400 мл), органічну фазу промили водою (2×500 мл) та насиченим водним розчином NaCl (1×500 мл), висушили над сульфатом натрію та упарили під

зниженим тиском, отримавши цільову сполуку у вигляді жовтої рідини (40.1 г, 0.138 моль, 70% вихід, $R_f = 0.35$ у системі гексан – етилацетат 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 4.90 (т, $J = 5.2$ Гц, 2H), 4.78 (т, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.82 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 160.0 (с), 149.1 (с), 119.1 (с), 118.3 (к, $J = 320$ Гц), 72.8 (с), 71.4 (с), 52.2 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -74.3 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_6\text{S}^+$ 276.9988; знайдено 276.9986. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}^+$ 294.0254; знайдено 294.0251.

Етил 2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)циклопент-1-ен-1-карбоксилат (4.37)

До розчину **4.19** (40 г, 0.256 моль, 1 екв.) у безводному дихлорметані (400 мл) під атмосферою аргону було додано триетиламін (27.2 г, 0.269 моль, 1.05 екв.). Суміш охолодили до -78°C . Трифлуорометансульфонангідрид (75.8 г, 0.269 моль, 1.05 екв.) додавали по краплях протягом 5 хвилин. Реакційну суміш залишали перемішувати при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш розбавили дихлорметаном (400 мл), органічну фазу промили водою (2×500 мл) та насиченим водним розчином NaCl (1×500 мл), висушили над сульфатом натрію та упарили під зниженим тиском, отримавши цільову сполуку у вигляді жовтої рідини (63.5 г, 0.22 моль, 86% вихід, $R_f = 0.3$ у системі гексан – хлороформ 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 4.26 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.72 (м, 4H), 2.01 (квінт, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 161.8 (с), 152.9 (с), 122.9 (с), 117.8 (к, $J = 320$ Гц), 60.6 (с), 32.2 (с), 28.7 (с), 18.3 (с), 13.5 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -75.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M-tBu+H]^+$ розрах. для $C_9H_{12}F_3O_5S^+$ 289.0352; знайдено 289.0344. $[M+NH_4]^+$ розрах. для $C_9H_{15}F_3NO_5S^+$ 306.0618; знайдено 306.0611.

Загальна методика синтезу вінілдиметилфосфіноксидів 4.3, 4.40-4.56 на прикладі 4.3. До синтезу цих речовин застосовувалась лише процедура А, якщо окремо не зазначено інше.

Трет-бутил 4-(диметилфосфорил)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (4.3)

Процедура А. Сполуку **4.22** (112 г, 0.338 моль, 1.0 екв.) розчинили в ацетонітрилі (1.1 л) та помістили в автоклав під атмосферою аргону. Додали триетиламін (51.31 г, 0.507 моль, 1.5 екв.), диметилфосфіноксид (29.02 г, 0.371 моль, 1.1 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (11.72 г, 10.14 ммоль, 0.03 екв.), після чого автоклав герметично закрили, а реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 годин. Потім охолодили до кімнатної температури та відкрили автоклав. Суміш упарили у вакуумі, а сирий продукт очистили методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом хлороформ – метанол 10:0→8:2, отримавши цільову сполуку **1** у вигляді білого твердого продукту (76.3 г, 0.295 моль, 87% вихід, $R_f = 0.18$ у системі дихлорметан – метанол 95:5), т.пл. = 122–123 °С.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 6.42 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H), 3.96 (с, 2H), 3.43 (т, $J = 4.4$ Гц, 2H), 2.19 (м, 2H), 1.41 (д, $J = 12.7$ Гц та с, 15H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ : 154.2 (с), 134.8 (с), 133.7 (д, $J = 93$ Гц), 79.5 (с), 44.1 (шир.), 39.3 (шир.), 28.5 (с), 24.3 (шир.), 15.8 (д, $J = 70$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ : 31.7 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розрах. для $C_{12}H_{23}NO_3P^+$ 260.1410; знайдено 260.1405.

*Трет-бутил (3a*S*,6a*S*)-5-(диметилфосфорил)-3,3a,4,6a-тетрагідроциклопента-
[с]пірол-2(1*H*)-карбоксилат (4.40)*

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.2$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді білого твердого продукту (28.34 г, 0.099 моль, 83% вихід), т.пл. = 97–98 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.33 (шир., 1H), 3.65 (м, 1H), 3.46 (м, 3H), 3.00 (м, 2H), 2.77 (дд, $J = 16.0, 5.6$ Гц, 1H), 2.40 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H), 1.55 (д, $J = 12.7$ Гц, 3H), 1.54 (д, $J = 12.7$ Гц, 3H), 1.42 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 153.7 (с), 144.8 (шир.), 138.3 (д, $J = 95$ Гц), 78.9 (с), 51.6 (с), 50.9 (шир.), 48.9 (с), 40.5 (шир.), 38.1 (шир.), 27.9 (с), 16.0 (д, $J = 72$ Гц), 15.8 (д, $J = 73$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 31.2 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{P}^+$ 286.1567; знайдено 286.1559.

*Трет-бутил (1*S*,5*R*)-3-(диметилфосфорил)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-2-ен-9-
карбоксилат (4.41)*

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→9:1 ($R_f = 0.51$ у системі дихлорметан – метанол 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді білого твердого продукту (13.2 г, 0.045 моль, 58% вихід), т.пл. = 138–139 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери 58:42: 6.64 (дд, $J = 18.2, 3.7$ Гц) та 6.53 (дд, $J = 19.3, 2.9$ Гц, 1H), 4.77 (д, $J = 57.1$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 57.8$ Гц, 1H), 2.64 (м, 1H), 2.09 (дд, $J = 17.6, 5.7$ Гц) та 1.96 (дд, $J = 17.7, 5.7$ Гц, 1H), 1.81–1.61 (м, 4H), 1.61–1.49 (м, 8H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери: 153.3 (с), 138.9 (д, $J = 3$ Гц) та 138.3 (д, $J = 5$ Гц), 134.3 (д, $J = 93$ Гц), 79.3 (с) та 79.2 (с), 48.2 (д, $J = 13$ Гц) та 46.6 (д, $J = 11$ Гц), 45.4 (д, $J = 7$ Гц) та 43.8 (д, $J = 9$ Гц), 31.3 (с) та 31.0 (с), 28.3 (м), 27.9 (с), 26.5 (с) та 26.2 (с), 15.7 (с), 15.6 (д, $J = 71$ Гц), 14.7 (с).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери 58:42: 33.2 (с, мінорний) та 32.6 (с, мажорний).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{P}^+$ 300.1723; знайдено 300.1719.

Трет-бутил (1S,5R)-3-(диметилфосфорил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (4.42)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.18$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді білого твердого продукту (25.6 г, 0.089 моль, 73% вихід), т.пл. = 136–137 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.95 (шир. м, 1H), 4.44 (шир., 2H), 2.83 (шир., 1H), 2.19 (м, 1H), 2.08–1.81 (м, 3H), 1.62 (шир., 1H), 1.46 (д, $J = 12.8$ Гц, 6H), 1.42 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 153.5 (с), 143.1 (шир.), 130.2 (д, $J = 94$ Гц), 79.3 (с), 53.2 (шир.), 51.1 (шир.), 33.1 (шир.), 32.2 (шир.), 28.9 (шир.), 27.8 (с), 15.3 (д, $J = 71$ Гц), 15.0 (д, $J = 71$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери 62:38: 34.2 (шир. с, мінорний) та 33.3 (шир. с, мажорний).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{P}^+$ 286.1567; знайдено 286.1559.

Рентгеноструктурний аналіз: Кристали моноклінні; просторова група $P2_1/c$; $a = 27.3115(16)$ Å, $b = 6.0985(4)$ Å, $c = 10.2828(6)$ Å; $\beta = 90.498(4)^\circ$; $V = 1712.63(18)$ Å³; $Z = 4$; $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073$ Å; точність зв'язків C–C = 0.0065 Å. Повнота 0.999; $\theta_{\text{max}} = 24.998^\circ$; $T = 273$ К; $\mu = 0.164$ мм⁻¹; $F(000) = 616$. $R = 0.0866$ (2849 відб.), $wR2 = 0.1849$ (3018 відб.), $S = 1.228$.

Біциклічний 8-аза-скелет жорстко фіксований; фрагмент C₁–N–C₄ майже планарний із малими торсійними відхиленнями, що вказує на високу конформаційну фіксацію центру кільця. Фосфіноксидний фрагмент –P(O)Me₂ орієнтований від каркасу; взаємне розташування з Вос-групою мінімізує стеричні накладання. Ключові торсійні кути: O3–P1–C6–C7 = –0.6(4); O3–P1–C6–C5 = 177.8(3) (орієнтація P=O відносно зв'язку P–C_{алкену}). P1–C6–C5–C4 = 172.1(3) (ланцюжок від P до алкенового фрагмента). C13–P1–C6–C7 = –123.9(4); C13–P1–C6–C5 = 54.5(4) (один Me при P). • C14–P1–C6–C7 = 124.1(4); C14–P1–C6–C5 = –57.4(4) (другий Me при P). Кристалічну упаковку стабілізують слабкі C–H...O- взаємодії (O=P та карбонілу Вос); класичних взаємодій типу O–H...O немає.

Трет-бутил 6-(диметилфосфорил)-2-азаспіро[3.3]гепт-5-ен-2-карбоксилат (4.43)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.25$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді жовтого твердого продукту (30.2 г, 0.11 моль, 45% вихід), т.пл. = 87–88 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ : 6.79 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 4.06 (с, 4H), 2.87 (с, 2H), 1.54 (д, $J = 13.2$ Гц, 6H), 1.42 (с, 9H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ : 155.6 (с), 148.6 (д, $J = 3$ Гц), 144.0 (д, $J = 87$ Гц), 79.2 (с), 55.8 (шир.), 42.9 (д, $J = 25$ Гц), 41.4 (д, $J = 6$ Гц), 27.8 (с), 15.4 (д, $J = 73$ Гц).

³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ : 24.3 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розрах. для $C_{13}H_{23}NO_3P^+$ 272.1410; знайдено 272.1403.

Трет-бутил 2-(диметилфосфорил)-7-азаспіро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилат (4.44)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.18$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді коричневої олії (3.6 г, 0.012 моль, 49% вихід).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 6.95 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H), 3.57 (м, 2H), 3.25 (ттд, $J = 13.5, 8.5, 3.8$ Гц, 2H), 2.47 (с, 2H), 1.62 (м, 4H), 1.55 (д, $J = 13.2$ Гц, 6H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ : 154.3 (с), 153.4 (д, $J = 2$ Гц), 141.6 (д, $J = 88$ Гц), 79.0 (с), 46.2 (д, $J = 23$ Гц), 41.3 (шир.), 40.1 (д, $J = 5$ Гц), 33.8 (с), 27.9 (с), 15.4 (д, $J = 72$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$) δ : 25.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розрах. для $C_{15}H_{27}NO_3P^+$ 300.1723; знайдено 300.1718.

Трет-бутил 9-(диметилфосфорил)-3-азаспіро[5.5]ундец-8-ен-3-карбоксилат (4.45)

Процедура А Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.54$ у системі дихлорметан – метанол 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді сірого твердого продукту (2.46 г, 7.5 ммоль, 84% вихід), т.пл. = 117–127 °C.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 6.55 (д, $J = 19$ Гц, 1H), 3.46 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.13 (шир., 2H), 2.07 (шир., 2H), 1.56 (т, $J = 5.2$ Гц, 2H), 1.48 (д, $J = 12.6$ Гц, 6H), 1.42 (с, 9H), 1.35 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 154.4 (с), 137.2 (д, $J = 7$ Гц), 131.7 (д, $J = 94$ Гц), 78.8 (с), 38.9 (шир.), 35.7 (д, $J = 14$ Гц), 34.8 (с), 31.4 (д, $J = 9$ Гц), 29.0 (с), 27.9 (с), 20.5 (д, $J = 11$ Гц), 15.2 (д, $J = 71$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 34.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{P}^+$ 328.2036; знайдено 328.2031.

Процедура В: Проміжний вінілтрифлат **4.28** був одержаний за вищезгаданою методикою, проте фільтрат упарювали та використовували у наступній стадії без подальшої очистки (**Крок 1**). Методика синтезу вінілдиметилфосфіноксиду **4.45** (**Крок 2**) аналогічна до вищезгаданої у **процедурі А**, з уточненням, що використовується речовина не після хроматографічної очистки, а після **Кроку 1**.

Крок1. Проміжна сполука **4.22** була отримана у вигляді суміші з PhNHTf (2.6 g, 6.57 ммоль, 80% вихід за даними ЯМР).

Крок 2. Суміш із попереднього етапу була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту дихлорметан – метанол 10:0→8:2. Цільова сполука **4.3** була отримана у вигляді сірого твердого продукту (0.43 g, 1.3 ммоль, 25% вихід, $R_f = 0.54$ у системі дихлорметан – метанол 9:1).

(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)диметилфосфіноксид (4.46)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом метилтрет-бутиловий етер – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.26$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді білого порошку (3.35 г, 21 ммоль, 79% вихід), т.пл. = 83–84 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.61 (дм, $J = 18.8$ Гц, 1H), 4.24 (квінт, $J = 2.7$ Гц, 2H), 3.81 (т, $J = 5.4$ Гц, 2H), 2.23 (м, 2H), 1.50 (д, $J = 12.8$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 137.3 (д, $J = 5$ Гц), 130.7 (д, $J = 95$ Гц), 65.2 (д, $J = 13$ Гц), 63.0 (д, $J = 8$ Гц), 23.6 (д, $J = 8$ Гц), 14.9 (д, $J = 71$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 32.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{P}^+$ 161.0726; знайдено 161.0723.

Процедура В: Проміжний вінілтрифлат **4.29** був одержаний за вищезгаданою методикою, проте фільтрат упарювали та використовували у наступній стадії без подальшої очистки (**Крок 1**). Методика синтезу вінілдиметилфосфіноксиду **4.46** (**Крок 2**) аналогічна до вищезгаданої у **процедурі А**, з уточненням, що використовується речовина не після хроматографічної очистки, а після **Кроку 1**.

Крок 1. Проміжна сполука **4.29** була отримана у вигляді суміші з PhNHTf (8.5 g, 0.025 mol, 60% вихід за даними ЯМР).

Крок 2. Суміш із попереднього етапу була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту дихлорметан – метанол 10:0→8:2. Цільова сполука **4.46** була отримана у вигляді білого порошку (2.4 g, 15 ммоль, 42% вихід, $R_f = 0.26$ у системі дихлорметан – метанол 95:5).

(2,5-дигідрофуран-3-іл)диметилфосфіноксид (**4.47**)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→9:1 ($R_f = 0.23$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді бежевого порошку (4 г, 0.027 моль, 83% вихід), т.пл. = 64–65 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.60 (дм, $J = 10.0$ Гц, 1H), 4.82 (м, 2H), 4.79 (м, 2H), 1.61 (д, $J = 13$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 138.2 (д, $J = 8$ Гц), 135.6 (д, $J = 99$ Гц), 76.3 (д, $J = 14$ Гц), 75.2 (д, $J = 18$ Гц), 16.7 (д, $J = 74$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 26.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{P}^+$ 147.0569; знайдено 147.0567.

Рентгеноструктурний аналіз: Кристали моноклінні; просторова група $\text{P}2_1/\text{n}$; $a = 6.9514(4) \text{ \AA}$, $b = 5.7792(3) \text{ \AA}$, $c = 18.4551(11) \text{ \AA}$; $\beta = 90.722(4)^\circ$; $V = 741.35(7) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; точність $\text{C}-\text{C} = 0.0030 \text{ \AA}$. Повнота 1.000; $\theta_{\text{max}} = 24.996^\circ$; $T = 173 \text{ K}$; $\mu = 0.297 \text{ мм}^{-1}$; $F(000) = 312$. $R = 0.0356$ (1149), $wR2 = 0.0852$ (1300), $S = 1.042$.

Дигідрофуранове кільце напівпланарне; подвійний зв'язок локалізовано в ділянці $\text{C}2=\text{C}3$. Замісник $-\text{P}(\text{O})\text{Me}_2$ у $\text{C}3$ відхиляється від площини кільця, забезпечуючи низьке стеричне напруження та зручні орбітальні взаємодії з алкеновим фрагментом. Ключові торсійні кути відносно алкену ($\text{C}2=\text{C}3$): $\text{O}2-\text{P}1-\text{C}3-\text{C}2 = 21.5(2)^\circ$ (орієнтація $\text{P}=\text{O}$ відносно зв'язку $\text{P}-\text{C}_{\text{алкену}}$), $\text{C}1-\text{C}2-\text{C}3-\text{P}1 = 174.69(15)^\circ$ (ланцюжок уздовж $\text{C}=\text{C}$ до P); $\text{P}1-\text{C}3-\text{C}4-\text{O}1 = -169.72(15)^\circ$. Спостерігаються слабкі $\text{C}-\text{H}\dots\text{O}$ взаємодії до $\text{O}=\text{P}$; специфічних взаємодій типу $\text{O}-\text{H}\dots\text{O}$ немає.

Процедура В: Проміжний вінілтрифлат **4.30** був одержаний за вищезгаданою методикою, проте фільтрат упарювали та використовували у наступній стадії без подальшої очистки (**Крок 1**). Методика синтезу вінілдиметилфосфіноксиду **4.47** (**Крок 2**) аналогічна до вищезгаданої у **процедурі А**, з уточненням, що використовується речовина не після хроматографічної очистки, а після **Кроку 1**.

Крок 1. Проміжна сполука **4.30** була отримана у вигляді суміші з PhNHTf (18.6 г, 0.051 моль, 60% вихід за даними ЯМР).

Крок 2. Сира суміш із попереднього етапу була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту дихлорметан – метанол

10:0→8:2. Цільова сполука **4.47** була отримана у вигляді білого порошку (1.45 г, 10 ммоль, 19% вихід, $R_f = 0.26$ у системі дихлорметан – метанол 95:5).

Метил (3S,4S)-4-(диметилфосфорил)-4-гідрокситетрагідрофуран-3-карбоксилат (4.48)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом хлороформ – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.54$ у системі дихлорметан – метанол 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді бежевого порошку (7 г, 0.031 моль, 27% вихід), т. пл. = 127–128 °С. Відносну конфігурацію було досліджено за допомогою одновимірних NOESY ЯМР експериментів.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ : 6.02 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, OH), 4.16 (т, $J = 7.7$ Гц, CH–CHN), 4.01 (дд, $J = 9.4, 6.5$ Гц, 1H, CHN), 3.85 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H, CH–CHN), 3.81 (дд, $J = 9.4, 3.1$ Гц, 1H, CHN), 3.60 (с, 3H, CH₃O), 3.48 (дд, $J = 16.5, 8.3$ Гц, 1H, CH), 1.46 (д, $J = 13.3$ Гц, 3H, CH₃–P), 1.37 (д, $J = 12.7$ Гц, 3H, CH₃–P).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ : 169.5 (с), 79.3 (д, $J = 90$ Гц), 75.5 (д, $J = 12$ Гц), 69.5 (д, $J = 7$ Гц), 51.4 (с), 49.4 (д, $J = 7$ Гц), 12.6 (д, $J = 66$ Гц), 12.5 (д, $J = 66$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ : 47.3 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для C₈H₁₆O₅P⁺ 223.0730; знайдено 223.0726.

Циклогекс-1-ен-1-ілдиметилфосфіноксид (4.49)

Процедура А: Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→9:1 ($R_f = 0.35$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку

отримано у вигляді коричнюватих легкоплавких кристалів (1.52 г, 9.2 ммоль, 63% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.63 (дм, $J = 19.5$ Гц, 1H), 2.18 (м, 2H), 2.11 (м, 2H), 1.79 (с, 2H), 1.70 (м, 2H), 1.64 (м, 2H), 1.48 (д, $J = 12.7$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 139.1 (д, $J = 6$ Гц), 132.2 (д, $J = 95$ Гц), 25.4 (д, $J = 14$ Гц), 23.4 (д, $J = 11$ Гц), 21.6 (д, $J = 9$ Гц), 20.9 (с), 15.0 (д, $J = 70$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 34.3 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OP}^+$ 159.0933; знайдено 159.0928.

Процедура В: Проміжний вінілтрифлат **4.32** був одержаний за вищезгаданою методикою, проте фільтрат упарювали та використовували у наступній стадії без подальшої очистки (**Крок 1**). Методика синтезу вінілдиметилфосфіноксиду **4.49** (**Крок 2**) аналогічна до вищезгаданої у **процедурі А**, з уточненням, що використовується речовина не після хроматографічної очистки, а після **Кроку 1**.

Крок 1. Проміжна сполука **4.32** була отримана у вигляді суміші з PhNHTf (11.5 g, 0.032 mol, 65% вихід за даними ЯМР).

Крок 2. Суміш із попереднього етапу була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту дихлорметан – метанол 10:0→9:1. Цільова сполука **4.49** була отримана у вигляді бурих легкоплавких кристалів (1.45 g, 9.2 ммоль, 25% вихід, $R_f = 0.35$ у системі дихлорметан – метанол 95:5).

Етил 4-(диметилфосфорил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (4.50)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.25$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді жовтих легкоплавких кристалів (14.5 г, 0.063 моль, 55% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.61 (д, $J = 19.2$ Гц, 1H), 4.13 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.55 (м, 1H), 2.43 (м, 2H), 2.26 (м, 1H), 2.19 (м, 1H), 2.11 (м, 1H), 1.74 (м, 1H), 1.49 (д, $J = 12.7$ Гц, 6H), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 174.3 (с), 137.0 (д, $J = 7$ Гц), 132.3 (д, $J = 95$ Гц), 60.1 (с), 37.8 (с), 27.7 (д, $J = 14$ Гц), 24.2 (д, $J = 9$ Гц), 22.9 (д, $J = 11$ Гц), 15.2 (д, $J = 71$ Гц), 15.1 (д, $J = 71$ Гц), 13.7 (с).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 35.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{P}^+$ 231.1145; знайдено 231.1140.

(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-іл)диметилфосфіноксид (4.51)

Процедура А: Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.3$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді жовтої рідини (8.1 г, 0.043 моль, 42% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.59 (д, $J = 19.4$ Гц, 1H), 2.15 (м, 2H), 1.97 (м, 2H), 1.51 (д, $J = 12.6$ Гц, 6H), 1.45 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 0.92 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 138.3 (д, $J = 7$ Гц), 131.0 (д, $J = 95$ Гц), 39.3 (д, $J = 14$ Гц), 34.4 (д, $J = 9$ Гц), 27.7 (с), 27.5 (с), 21.5 (д, $J = 11$ Гц), 15.2 (д, $J = 71$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 34.2 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OP}^+$ 187.1246; знайдено 187.1245.

Процедура В: Проміжний вінілтрифлат **4.34** був одержаний за вищезгаданою методикою, проте фільтрат упарювали та використовували у наступній стадії без подальшої очистки (**Крок 1**). Методика синтезу вінілдиметилфосфіноксиду **4.51**

(Крок 2) аналогічна до вищезгаданої у **процедурі А**, з уточненням, що використовується речовина не після хроматографічної очистки, а після **Кроку 1**.

Крок 1. Проміжна сполука **4.34** була отримана у вигляді суміші з PhNHTf (20 г, 0.032 моль, 85% вихід за даними ЯМР).

Крок 2. Суміш із попереднього етапу була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту дихлорметан – метанол 10:0→8:2. Цільова сполука **4.51** була отримана у вигляді жовтої рідини (2.7 г, 14.5 ммоль, 21% вихід, $R_f = 0.3$ у системі дихлорметан – метанол 95:5).

Диметил(спіро[5.5]ундец-2-ен-3-іл)фосфіноксид (4.52)

Процедура А Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.5$ у системі дихлорметан – метанол 9:1). Цільову сполуку отримано у вигляді білого порошку (3.05 г, 0.013 моль, 81% вихід), т.пл. = 123–124 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.54 (д, $J = 19.1$ Гц, 1H), 2.08 (м, 2H), 1.99 (м, 2H), 1.50 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 1.46 (д, $J = 12.7$ Гц, 6H), 1.41 (м, 6H), 1.25 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 138.1 (д, $J = 7$ Гц), 131.2 (д, $J = 95$ Гц), 37.0 (шир.), 35.8 (с), 32.1 (шир.), 30.2 (с), 26.0 (с), 21.1 (с), 20.6 (д, $J = 11$ Гц), 15.2 (д, $J = 70$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 34.1 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OP}^+$ 227.1559; знайдено 227.1557.

Рентгеноструктурний аналіз: Кристали моноклінні; просторова група $\text{P2}_1/\text{n}$; $a = 12.5780(5)$ Å, $b = 6.1372(2)$ Å, $c = 16.5156(7)$ Å; $\beta = 91.730(3)^\circ$; $V = 1274.32(8)$ Å³; $Z = 4$; $\lambda = 0.71073$ Å; точність C–C = 0.0022 Å. Повнота 1.000; θ_{max}

$= 24.990^\circ$; $T = 173$ K; $\mu = 0.190$ мм⁻¹; $F(000) = 496$. $R = 0.0339$ (1920), $wR_2 = 0.0857$ (2244), $S = 1.041$. Спіроцентр формує чітке просторове розділення двох циклів; подвійний зв'язок у спіро-фрагменті планарний. $-\text{P}(\text{O})\text{Me}_2$ виступає назовні від каркасу; метильні групи займають синклінальні положення, уникаючи стеричних конфліктів із спіро-вузлом. Ключові торсійні кути: $\text{O1-P1-C1-C2} = 3.78(16)$; $\text{O1-P1-C1-C11} = -173.36(12)$ (взаємне положення P=O і зв'язку $\text{P-C}_{\text{спіро}}$). $\text{P1-C1-C2-C3} = -176.83(13)$; $\text{P1-C1-C11-C10} = -170.13(12)$ (антиперипланарність щодо обох напрямків від C1). $\text{C12-P1-C1-C2} = 128.58(14)$; $\text{C12-P1-C1-C11} = -48.56(15)$ (Me_1 при P). $\text{C13-P1-C1-C2} = -121.58(14)$; $\text{C13-P1-C1-C11} = 61.28(14)$ (Me_2 при P). Переважають слабкі $\text{C-H}\dots\text{O}$ взаємодії до O=P .

Процедура В: Проміжний вінілтрифлат **4.35** був одержаний за вищезгаданою методикою, проте фільтрат упарювали та використовували у наступній стадії без подальшої очистки (**Крок 1**). Методика синтезу вінілдиметилфосфіноксиду **4.52** (**Крок 2**) аналогічна до вищезгаданої у **процедурі А**, з уточненням, що використовується речовина не після хроматографічної очистки, а після **Кроку 1**.

Крок 1. Проміжна сполука **4.35** була отримана у вигляді суміші з PhNHTf (3.6 г, 0.01 моль, 85% вихід за даними ЯМР).

Крок 2. Суміш із попереднього етапу була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту дихлорметан – метанол 10:0→8:2. Цільова сполука **4.52** була отримана у вигляді білого порошку (1.4 г, 6.2 ммоль, 71% вихід, $R_f = 0.25$ у системі дихлорметан – метанол 95:5).

Циклопент-1-ен-1-ілдиметилфосфіноксид (4.53)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.25$

у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді жовтих легкоплавких кристалів (92.23 г, 0.64 моль, 57% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.49 (дм, $J = 10.2$ Гц, 1H), 2.51 (м, 4H), 1.98 (квінт, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.53 (д, $J = 13.0$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 143.7 (д, $J = 11$ Гц), 138.2 (д, $J = 99$ Гц), 33.8 (д, $J = 16$ Гц), 32.5 (д, $J = 13$ Гц), 23.4 (д, $J = 9$ Гц), 16.0 (д, $J = 72$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 30.1 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{OP}^+$ 145.0777; знайдено 145.0775.

Етил 2-(диметилфосфорил)циклопент-1-ен-1-карбоксилат (4.54)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом дихлорметан – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.25$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді білого порошку (35 г, 0.16 моль, 74% вихід), т.пл. = 71–72 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 4.22 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.91 (м, 2H), 2.81 (м, 2H), 1.95 (квінт, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.75 (д, $J = 13.9$ Гц, 6H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 164.2 (д, $J = 3$ Гц), 149.4 (д, $J = 87$ Гц), 142.9 (д, $J = 7$ Гц), 60.5 (с), 36.9 (д, $J = 9$ Гц), 35.9 (д, $J = 12$ Гц), 21.8 (д, $J = 9$ Гц), 16.6 (д, $J = 73$ Гц), 13.6 (с).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 35.2 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{P}^+$ 217.0988; знайдено 217.0984.

Циклогепт-1-ен-1-ілдиметилфосфіноксид (4.55)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом хлороформ – метанол 10:0→9:1 ($R_f = 0.35$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільову сполуку отримано у вигляді білих кристалів (3.08 г, 0.031 моль, 83% вихід), т.пл. = 67–68 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.83 (дт, $J = 20.3, 6.4$ Гц, 1H), 2.34–2.25 (м, 4H), 1.80 (м, 2H), 1.56–1.49 (м, 4H), 1.47 (д, $J = 12.6$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ : 145.0 (д, $J = 7$ Гц), 138.3 (д, $J = 92$ Гц), 32.1 (с), 29.6 (д, $J = 17$ Гц), 28.1 (д, $J = 13$ Гц), 26.9 (д, $J = 6$ Гц), 25.8 (д, $J = 2$ Гц), 15.3 (д, $J = 70$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 35.8 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{OP}^+$ 173.1090; знайдено 173.1088.

Рентгеноструктурний аналіз. Кристали моноклінні; просторова група **Cc**; $a = 32.125(6)$ Å, $b = 5.9194(9)$ Å, $c = 10.2415(17)$ Å; $\beta = 99.689(17)^\circ$; $V = 1919.8(6)$ Å³; $Z = 8$; $\lambda = 0.71073$ Å; точність C–C = 0.0088 Å. Повнота 0.99 (за наведеним $\theta_{\text{max}} = 24.999^\circ$); $T = 173$ К; $\mu = 0.232$ мм⁻¹; $F(000) = 752$. $R = 0.0534$ (2991), $wR2 = 0.1285$ (3339), $S = 1.059$. Семичленне кільце гнучке; подвійний зв'язок C1=C7 планарний, –P(O)Me₂ орієнтований так, щоб мінімізувати контакти з метиленовими фрагментами. Ключові торсійні кути: O1A–P1A–C1A–C7A = $-4.8(5)^\circ$ (орієнтація P=O відносно P–C_алкеніл), P1A–C1A–C7A–C6A = $176.9(5)^\circ$ O1–P1–C1A–C2 $\approx 173^\circ$ (ланцюжок уздовж C=C до P). Наявні множинні слабкі C–H...O взаємодії.

(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-іл)диметилфосфіноксид (4.56)

Продукт було очищено методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюювання градієнтом метил-трет-бутиловий ефір – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.51$ у системі дихлорметан – метанол 9:1). Цільову сполуку

отримано у вигляді коричневих низькоплавких кристалів (3.2 г, 0.016 моль, 31% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6.49 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H), 2.69 (т, $J = 14.2$ Гц, 2H), 2.44 (м, 2H), 2.11 (септет, $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.54 (д, $J = 12.8$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 133.6 (м), 132.4 (д, $J = 93$ Гц), 121.2 (т, $J = 240$ Гц), 34.9 (тд, $J = 27, 14$ Гц), 29.5 (тд, $J = 25, 9$ Гц), 22.4 (дт, $J = 12, 5$ Гц), 15.2 (д, $J = 71$ Гц).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -96.7 (д, $J = 3$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 33.6 (т, $J = 3$ Гц).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_2\text{OP}^+$ 195.0745; знайдено 195.0743.

Рентгеноструктурний аналіз. Кристали моноклінні; просторова група $\text{P2}_1/\text{n}$; $a = 6.9514(4)$ Å, $b = 5.7792(3)$ Å, $c = 18.4551(11)$ Å; $\beta = 90.722(4)^\circ$; $V = 741.35(7)$ Å³; $Z = 4$; $\lambda = 0.71073$ Å; точність C–C = 0.0030 Å. Повнота 1.000; $\theta_{\text{max}} = 24.996^\circ$; $T = 173$ К; $\mu = 0.297$ мм⁻¹; $F(000) = 312$. $R = 0.0356$ (1149), $wR2 = 0.0852$ (1300), $S = 1.042$. Алкен C3=C4 майже планарний; 4,4-дифтор-замісник підвищує жорсткість кільця; –P(O)Me₂ відхилений від площини алкену. Ключові торсійні кути: O1–P1–C4–C3 = $-2.6(3)$; O1–P1–C4–C5 = $174.6(2)$ (орієнтація P=O відносно P–C_алкену). C2–C3–C4–P1 = $175.9(3)$ (зв'язок алкену до P). C7–P1–C4–C3 = $121.7(3)$; C7–P1–C4–C5 = $-61.2(3)$ (Me_1 при P). C8–P1–C4–C3 = $-126.4(3)$; C8–P1–C4–C5 = $50.7(3)$ (Me_2 при P). Наявні множинні слабкі C–H...O взаємодії.

Загальна процедура отримання вінілдиметилфосфіноксидів 4.61 та 4.62 з ацетофенонів

Диметил(1-фенілвініл)фосфіноксид (4.61)

Крок 1. Тригорлу колбу продували аргоном та додали туди розчин *N,N*-диізопропіламіну (72.64 г, 0.717 моль, 1.15 екв.) у тетрагідрофурані (730 мл). Далі додавали при перемішуванні розчин *n*-бутиллітію (2.5 М у гексані, 282 мл, 0.705 моль, 1.13 екв.) прикапуючи його при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Суміш перемішували ще 35 хв при $78\text{ }^{\circ}\text{C}$, після чого додавали розчин ацетофенону (75 г, 0.624 моль, 1.0 екв.) у ТГФ (65 мл) прикапуючи його. Реакцію продовжували ще 1 год при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Потім додавали розчин *N*-феніл-біс(трифторметансульфоніміду) (245.2 г, 0.687 моль, 1.1 екв.) у ТГФ (900 мл) прикапуючи його при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ та перемішували ще 1 год. Охолодження знімали й суміш залишали вигріватись до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Сирий продукт обробляли гексаном, відфільтровували тверду фазу, а органічний шар концентрували у вакуумі. Отримували проміжний трифлат **4.59** (68.3 г з PhNHTf , 0.189 моль, 70% вихід за ЯМР), який використовували без додаткового очищення.

Крок 2. Проміжний трифлат **4.59** (68.3 г, 0.27 моль, 1.0 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (680 мл) та поміщали в автоклав під аргоном. Додавали триетиламін (82.2 г, 0.81 моль, 3 екв.), диметилфосфіноксид (23.2 г, 0.27 моль, 1.1 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (9.4 г, 8.0 ммоль, 0.03 екв.), автоклав герметизували й нагрівали реакційну суміш при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 16 год. Після охолодження автоклав відкривали, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту хлороформ – метанол 10:0→8:2. В результаті отримували цільову сполуку **4.61** у вигляді жовтого твердого осаду (31.7 г, 0.176 моль, 28% вихід, $R_f = 0.18$ у системі дихлорметан – метанол 95:5), т. пл. = $49\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7.34 (м, 5H), 6.21 (д, $J = 18.6$ Гц, 1H), 5.97 (д, $J = 35.9$ Гц, 1H), 1.55 (д, $J = 13.0$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 146.2 (д, $J = 86$ Гц), 137.5 (д, $J = 11$ Гц), 128.6 (д, $J = 7$ Гц), 128.1 (с), 127.7 (с), 127.3 (д, $J = 4$ Гц), 16.0 (д, $J = 72$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 35.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розрах. для $C_{10}H_{14}OP^+$ 181.0777; знайдено 181.0775.

(1-(3-метоксифеніл)вініл)диметилфосфіноксид (4.62)

Крок 1. Синтез проміжної сполуки **4.60**. Продукт реакції було отримано у вигляді суміші з PhNHTf (5 г, 60% вихід за даними ЯМР).

Крок 2. Суміш із попереднього етапу була очищена колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту ацетонітрил – метанол 10:0→8:2. Цільова сполука **4.62** була отримана у вигляді жовтої олії (0.68 г, 3.2 ммоль, 25% вихід, R_f = 0.21 у системі дихлорметан – метанол 95:5).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 7.26 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 6.862 (м, 1H), 6.855 (с, 1H), 6.19 (dd, J = 18.4, 0.9 Гц, 1H), 5.96 (dd, J = 35.7, 0.8 Гц, 1H), 3.76 (с, 3H), 1.54 (d, J = 12.9 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ : 159.1 (с), 146.0 (д, J = 87 Гц), 138.8 (д, J = 11 Гц), 129.2 (с), 128.7 (д, J = 7 Гц), 119.6 (д, J = 4 Гц), 113.2 (д, J = 4 Гц), 113.0 (с), 54.8 (д, J = 1 Гц), 16.0 (д, J = 72 Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$) δ : 34.8 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розрах. для $C_{11}H_{16}O_2P^+$ 211.0882; знайдено 211.0880.

Загальна процедура синтезу вінілдиметилфосфіноксидуів (4.66, 4.67, 4.61) з вінілбромідів 4.63-4.65 відповідно.

Диметил(2-метилпроп-1-ен-1-іл)фосфіноксиду (4.66)

Речовину **4.63** (55 г, 0.40 моль, 1.0 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (550 мл) та поміщали її в автоклав під аргоном. Додавали триетиламін (61.83 г, 0.61 моль, 1.5 екв.), диметилфосфіноксид (35 г, 0.45 моль, 1.1 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (23.62 г, 20.0 моль, 0.05 екв.). Автоклав герметично закривали, і

реакційну суміш нагрівали при 110 °С протягом 24 годин. Потім автоклав охолоджували до кімнатної температури, відкривали, а розчинник відганяли під зниженим тиском. Отриману речовину очищували колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту хлороформ – метанол 10:0→8:2. Цільова сполука **4.66** була отримана у вигляді білих легкоплавких кристалів (40.5 г, 0.30 моль, 75% вихід, $R_f = 0.25$ у системі дихлорметан – метанол 95:5).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5.38 (d, $J = 26.6$ Hz), 2.14 (d, $J = 2.1$ Hz).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 156.8 (s), 117.9 (d, $J = 100$ Hz), 27.9 (d, $J = 17$ Hz), 20.3 (d, $J = 7$ Hz), 18.0 (d, $J = 73$ Hz).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 30.1 (s).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах.. для $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{OP}^+$ 133.0777; знайдено 133.0776.

(E)-диметил(стирил)фосфіноксид (**4.67**)

Продукт було очищено колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнта хлороформ – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.28$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільова сполука була отримана у вигляді бежевого порошку (24.3 г, 0.135 моль, 77% вихід), т.пл. = 66–95 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 19.5, 17.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 22.2, 17.6$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 143.3 (d, $J = 3$ Hz), 135.3 (d, $J = 18$ Hz), 129.5 (s), 128.8 (s), 127.4 (s), 124.4 (d, $J = 94$ Hz), 17.4 (d, $J = 72$ Hz).

^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 30.3 (s).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчисл. для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OP}^+$ 181.0777; знайд. 181.0775.

Диметил(1-фенілвініл)фосфіноксид (4.61)

Суміш після реакції було очищено колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнта хлороформ – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.18$ у системі дихлорметан – метанол 95:5). Цільова сполука **4.61** була отримана у вигляді білого твердого продукту (103 г, 0.572 моль, 77% вихід). Спектральні дані вже описані нами раніше у цьому ж розділі.

Трет-бутил 2-бензил-7а-(диметилфосфорил)октагідро-5Н-піроло[3,4-с]піридин-5-карбоксилат (4.68)

Сполуку 4.3 (60 г, 0.231 моль, 1.0 екв.), *N*-бензил-1-метокси-*N*((триметилсіліл)метил)метанамін (137.3 г, 0.578 моль, 2.5 екв.) та фторид літію (24 г, 0.925 моль, 4.0 екв.) помістили круглодонну колбу об'ємом 1 л. Суміш нагрівали при 140 °С в масляній бані протягом ночі. Перебіг реакції контролювали методом РХМС. Після завершення реакції суміш охолодили до кімнатної температури та розбавили ацетоном (400 мл). Неорганічні тверді залишки відфільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту хлороформ – метанол (10:0 → 9:1), у результаті чого одержали цільову сполуку у вигляді жовтої олії (58.6 г, 0.48 моль, 65% вихід, $R_f = 0.18$ у системі дихлорметан – метанол 95:5).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери: δ 7.31–7.20 (м, 5H), 3.63–3.46 (м, 3H), 3.41–3.32 (м, 2H), 3.29 та 3.16 (два м, 1H), 3.07 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H) та 2.98 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.79–2.70 (м, 2H), 2.34 (м, 1H), 2.18 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H) та 2.12 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.02 (м, 1H), 1.58 (м, 1H), 1.40 (с, 9H) та 1.36 (с, 9H), 1.32 (д, $J = 12.6$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери: 155.0 (с), 154.6 (с), 139.0 (с), 138.9 (с), 128.2 (с), 126.8 (с), 78.4 (с), 58.9 (с), 58.4 (с), 58.1 (д, $J = 18$ Гц), 57.3 (д, $J =$

13 Гц), 48.6 (с), 45.3 (д, $J = 7$ Гц), 41.0 (шир.), 40.3 (д, $J = 60$ Гц), 37.3 (с), 28.1 (с), 24.0 (с), 12.3 (д, $J = 65$ Гц), 11.9 (д, $J = 65$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : Вос-ротамери: 53.1 (с, осн.) та 53.0 (с, мінор.).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}^+$ 393.2302; знайд. 393.2294.

Трет-бутил 7а-(диметилфосфорил)октагідро-5Н-піроло[3,4-с]піридин-5-карбоксилату гідрохлорид (4.72)

Сполуку **4.68** (58.6 г, 0.48 моль, 1.0 екв.), паладій на вугіллі (10%, 5.8 г) та хлороводневу кислоту (2 М у воді, 37.5 мл) розчинили у метанолі (600 мл) та помістили в автоклав. Реакційну суміш перемішували при 60 °С (нагрівальна мантия) під тиском водню 50 бар протягом ночі. Після завершення реакції суміш охолодили, додали ще одну порцію хлороводневої кислоти (2 М у воді, 37.5 мл), відфільтрували каталізатор, а фільтрат упарили у вакуумі. Залишок розчинили в ацетонітрилі (200 мл), розчин відфільтрували та знову упарили при зниженому тиску, отриманий білий твердий продукт промили невеликою кількістю ацетону та висушили. У результаті одержали цільову сполуку **4.72** у вигляді білого твердого порошку (28.4 г, 0.84 моль, 57% вихід), т.пл. = 182–186 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 10.02 (шир., 1H), 9.41 (шир., 1H), 3.60 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.51–3.34 (м, 4H), 3.28 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.11 (т, $J = 9.7$ Гц, 1H), 2.88 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H), 2.71 (м, 1H), 1.90 (м, 1H), 1.72 (м, 1H), 1.48 (д, $J = 12.2$ Гц, 6H), 1.39 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ : 154.3 (с), 79.1 (с), 50.1 (д, $J = 5$ Гц), 46.1 (д, $J = 5$ Гц), 41.5 (д, $J = 69$ Гц), 40.1 (с), 37.0 (с), 28.0 (с), 25.1 (с), 13.5 (д, $J = 66$ Гц), 12.6 (д, $J = 66$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6) δ : 51.6 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ обчисл. для $C_{14}H_{28}N_2O_3P^+$ 303.1832; знайд. 303.1822.

(2-бензилгексагідроциклопента[с]пірол-3а(1H)-іл)диметилфосфіноксид (4.69)

Сполука **4.53** (77.2 г, 0.536 моль, 1.0 екв.), *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсиліл)метил)метанамін (254 г, 1.071 моль, 2.0 екв.) та фторид літію (41.67 г, 1.61 моль, 3.0 екв.) були змішані у круглодонній колбі об'ємом 1 л. Суміш нагрівали при 150 °С (масляна баня) протягом ночі. Перебіг реакції контролювали за допомогою РХМС. Після того як аналіз показав повне перетворення, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та розбавили ацетоном (600 мл). Неорганічні тверді домішки відфільтрували, фільтрат упарили при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням елюювання градієнтом хлороформ – метанол 10:0→9:1 (R_f = 0.26 у дихлорметан – метанол 95:5). У результаті було отримано цільову сполуку у вигляді бурого олії (103 г, 0.372 моль, 69% вихід).

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.30 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.26 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.21 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 3.49 (с, 2H), 2.77 (дд, J = 14.9, 9.8 Гц, 1H), 2.70 (т, J = 8.3 Гц, 1H), 2.62 (м, 1H), 2.19 (дд, J = 14.0, 9.8 Гц, 1H), 2.10 (дд, J = 8.7, 5.6 Гц, 1H), 1.84 (м, 1H), 1.70 (м, 1H), 1.61–1.46 (м, 4H), 1.31 (д, J = 12.8 Гц, 3H), 1.28 (д, J = 12.7 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ : 139.6 (с), 128.7 (с), 127.3 (с), 62.1 (д, J = 5 Гц), 61.1 (д, J = 4 Гц), 59.2 (с), 52.3 (д, J = 75 Гц), 44.7 (д, J = 1 Гц), 34.1 (д, J = 2 Гц), 33.0 (д, J = 4 Гц), 25.7 (д, J = 7 Гц), 13.6 (д, J = 66 Гц), 13.2 (д, J = 67 Гц).

^{31}P ЯМР (243 МГц, DMSO- d_6) δ : 49.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ обчисл. для $C_{16}H_{25}NOP^+$ 278.1668; знайд. 278.1661.

(Гексагідроциклопента[с]пірол-3а(1H)-іл)диметилфосфіноксид (4.73)

Сполука 4.69 (103 г, 0.372 моль, 1.0 екв.), паладій (10% на вугіллі, 10.3 г) та хлороводнева кислота (12 М у воді, 60 мл) були змішані у метанолі (1 л) у автоклаві. Реакційну суміш перемішували при 60 °С під тиском водню 80 бар протягом ночі. Після завершення реакції суміш відфільтрували від каталізатора, фільтрат упарили при зниженому тиску, а залишок розчинили у воді (500 мл). рН розчину був скорегований до > 9 додаванням 1 М розчину гідроксиду натрію. Водну фазу кілька разів екстрагували сумішшю хлороформ – ізопропанол, об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію та упарили при зниженому тиску, в результаті чого було отримано цільову сполуку **4.73** у вигляді жовтого твердого продукту (29.1 г, 0.155 моль, 58% вихід), т.пл. = 82–83 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 3.47 (т, $J = 13.4$ Гц, 1H), 3.26 (дд, $J = 11.0, 9.2$ Гц, 1H), 2.79 (м, 1H), 2.57 (дд, $J = 16.3, 12.8$ Гц, 1H), 2.45 (дд, $J = 11.0, 7.3$ Гц, 1H), 2.39 (с, 1H), 1.73–1.51 (м, 6H), 1.43 (д, $J = 12.5$ Гц, 3H), 1.40 (д, $J = 12.4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 56.2 (д, $J = 4$ Гц), 54.8 (д, $J = 4$ Гц), 53.9 (д, $J = 74$ Гц), 46.9 (с), 33.8 (д, $J = 5$ Гц), 31.7 (д, $J = 5$ Гц), 24.5 (д, $J = 8$ Гц), 12.8 (д, $J = 66$ Гц), 12.0 (д, $J = 67$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 51.8 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчисл. для $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NOP}^+$ 188.1199; знайд. 188.1194.

(1-бензил-3-фенілпіролідін-3-іл)диметилфосфіноксид (4.70)

Сполука **4.61** (30 г, 0.166 моль, 1.0 екв.), *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсиліл)метил)метанамін (79 г, 0.333 моль, 2.0 екв.) та фторид літію (12.95 г, 0.5 моль, 3.0 екв.) були змішані у круглодонній колбі об'ємом 500 мл, після чого реакційну суміш нагрівали до 150 °С на масляній бані протягом ночі. Перебіг реакції контролювали методом РХМС до повного перетворення вихідної сполуки. Суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили ацетоном (600 мл) та

відфільтрували неорганічні компоненти. Залишок упарили при зниженому тиску до утворення бурого твердого продукту, який промили метилтретбутиловим ефіром з отриманням цільової сполуки у вигляді білого твердого продукту (36 г, 0.115 моль, 69% вихід), т.пл. = 100–101 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7.35–7.23 (м, 10H), 3.69 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 3.61 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H), 3.56 (дд, $J = 13.3, 10.7$ Гц, 1H), 3.01 (м, 1H), 2.86 (дд, $J = 17.2, 8.2$ Гц, 1H), 2.62 (м, 1H), 2.44 (м, 2H), 1.35 (д, $J = 12.1$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 140.3 (с), 138.3 (м), 128.1 (с), 128.0 (д, $J = 4$ Гц), 127.9 (с), 127.7 (д, $J = 2$ Гц), 126.6 (с), 126.4 (с), 60.3 (с), 59.5 (с), 52.8 (д, $J = 2$ Гц), 51.0 (д, $J = 65$ Гц), 32.1 (с), 12.9 (д, $J = 67$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 50.8 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчисл. для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NOP}^+$ 314.1668; знайдено 314.1661.

Диметил(3-фенілпіролідин-3-іл)фосфіноксиду гідрохлорид (4.74)

Сполука 4.70 (36 г, 0.115 моль, 1.0 екв.), паладій на вугіллі (10%, 3.6 г) та хлоридна кислота (12 М у воді, 20 мл) були змішані в метанолі (360 мл). Суміш перемішували при 60 °С під тиском водню 80 бар протягом ночі. Після завершення реакції суміш відфільтрували від залишку каталізатора, фільтрат упарили при зниженому тиску, а залишок розчинили в ацетонітрилі (250 мл). Розчин залишили на ніч у морозильній камері. Осад відфільтрували та висушили у високому вакуумі. Потім осад знову розчинили в ацетонітрилі, внаслідок чого відбулося випадіння продукту. Твердий матеріал відфільтрували та промили додатковою порцією ацетонітрилу з одержанням цільової сполуки **4.74** у вигляді білого твердого порошку (15.4 г, 0.069 моль, 52% вихід), т.пл. = 63–93 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.82 (ш., 1H), 9.53 (ш., 1H), 7.40 (м, 4H), 7.32 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H), 3.98 (т, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.72 (т, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.41 (дт, $J = 10.7$,

7.8 Гц, 1H), 3.13 (дт, $J = 10.5$, 7.0 Гц, 1H), 2.80 (м, 1H), 2.51 (м, 1H), 1.33 (д, $J = 12.6$ Гц, 3H), 1.26 (д, $J = 12.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ : 138.1 (с), 128.5 (д, $J = 2$ Гц), 128.0 (д, $J = 3$ Гц), 127.5 (д, $J = 2$ Гц), 51.8 (д, $J = 63$ Гц), 49.7 (с), 44.3 (д, $J = 3$ Гц), 31.6 (с), 12.8 (д, $J = 67$ Гц), 12.2 (д, $J = 68$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ : 51.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOP}^+$ 224.1199; знайдено 224.1195.

Етил 2-бензил-6а-(диметилфосфорил)гексагідроциклопента[с]пірол-3а(1H)-карбоксилат (4.71)

Сполуку **4.54** (92.72 г, 0.429 моль, 1.0 екв.) та *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсиліл)метил)метанамін (168 г, 0.71 моль, 1.65 екв.) розчинили в дихлорметані (1 л). Суміш охолодили до 0 °С та додавали трифтороцтову кислоту (7.33 г, 0.064 моль, 0.15 екв.) по краплях, підтримуючи температуру на рівні 0 °С. Суміш перемішували ще 1 год при охолодженні, після чого реакцію залишили при кімнатній температурі із перемішуванням протягом ночі. Розчинник видалили при зниженому тиску, залишок розбавили водою (500 мл). Реакційну суміш екстрагували гексаном (3×500 мл), після чого водну фазу екстрагували кілька разів хлороформом, контролюючи наявність речовини методом тонкошарової хроматографії. Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та упарили при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку у вигляді коричневої олії (120 г, 0.344 моль, 80% вихід).

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.32-7.29 (м, 4H), 7.22 (м, 1H), 4.01 (м, 2H), 3.61 (д, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.51 (д, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.81 (д, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 12.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.52 (м, 2H), 2.11 (м, 1H), 1.99 (м, 1H), 1.83 (м, 1H), 1.71 (м,

2H), 1.63 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ : 174.7 (d, $J = 6$ Hz), 139.3 (s), 128.7 (s), 128.6 (s), 127.3 (s), 64.3 (d, $J = 1$ Hz), 62.8 (d, $J = 5$ Hz), 61.2 (s), 60.7 (s), 58.8 (s), 57.7 (d, $J = 70$ Hz), 36.5 (d, $J = 4$ Hz), 26.2 (d, $J = 5$ Hz), 15.3 (d, $J = 66$ Hz), 15.0 (d, $J = 67$ Hz), 14.2 (s).

^{31}P ЯМР (243 МГц, DMSO- d_6) δ : 47.8 (s).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{P}^+$ 350.1880; знайдено 350.1871.

2-(трет-бутил) 3а-етил ба-(диметилфосфорил)тетрагідроциклопента[с]пірол-2,3а(1H,3H)-дикарбоксилат (4.78)

Сполуку **4.71** (120 г, 0.344 моль, 1.0 екв.), паладій на вугіллі (10%, 12 г) та хлороводневу кислоту (12 М, 60 мл) змішували в етанолі (1.2 л) у високотисковому реакторі. Суміш перемішували при 60 °С під тиском водню 80 бар протягом ночі. Після завершення реакції суміш відфільтрували від каталізатора, а фільтрат упарили при зниженому тиску. Залишок розчинили в ацетонітрилі (1 л) і охолодили до 0 °С. Далі послідовно прикапали триетиламін (103.67 г, 1.024 моль, 3.0 екв.) та Wos_2O (111.8 г, 0.512 моль, 1.5 екв.), підтримуючи температуру 0 °С. Після закінчення додавання реакційну суміш залишили при кімнатній температурі з перемішуванням протягом ночі. Розчинник упарили при зниженому тиску, залишок розбавили водою (500 мл), а водну фазу екстрагували хлороформом кілька разів, контролюючи наявність продукту методом тонкошарової хроматографії. Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та упарили при зниженому тиску, отримуючи брудну цільову речовину. Її очистку здійснювали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнту хлороформ – метанол 10:0→9:1 ($R_f = 0.3$ у дихлорметан – метанол 95:5). В результаті одержано цільову

сполуку у вигляді бежевого твердого порошку (81.2 г, 0.226 моль, 66% вихід за 2 стадії), т.пл. = 86–87 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 4.19 (м, 2H), 4.01 (м, 1H), 3.87–3.73 (м, 1H), 3.45 (т, $J = 11.7$ Гц, 1H), 3.35 (дд, $J = 15.9, 12.2$ Гц, 1H), 2.51–2.33 (м, 2H), 2.08 (шир., 1H), 2.00 (м, 1H), 1.85 (шир., 2H), 1.49 (д, $J = 12.3$ Гц, 6H), 1.45 (с, 9H), 1.28 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : ротамери Вос: δ 172.49 (с) і 172.45 (с), 153.8 (шир.), 79.7 (с), 61.1 (с), 60.9 (м), 56.2 (д, $J = 67$ Гц), 54.3 (шир.) і 54.1 (шир.), 52.6 (шир.) і 52.4 (шир.), 36.9 (шир.) і 36.2 (шир.), 32.5 (шир.) і 31.9 (шир.), 27.9 (с), 22.5 (шир.) і 22.2 (шир.), 14.5 (д, $J = 68$ Гц), 13.5 (д, $J = 66$ Гц), 13.4 (с).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 42.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{P}^+$ 360.1934; знайдено 360.1921.

Етил ба-(диметилфосфорил)гексагідроциклопента[с]пірол-3а(1H)-карбоксилат (4.75)

До розчину сполуки **4.78** (18 г, 0.05 моль, 1.0 екв.) у метилтрет-бутиловому ефірі (200 мл) при 0 °С додавали насичену хлороводневу кислоту в діоксані (50 мл). Суміш залишали перемішуватися протягом ночі, дозволяючи нагрітися до кімнатної температури. Білий осад відфільтрували та розчинили у воді (100 мл), після чого рН розчину було відрегульовано до ≈ 8 додаванням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували хлороформом (порції по 200 мл) кілька разів, контролюючи наявність продукту методом тонкошарової хроматографії. Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та упарили при зниженому тиску, в результаті чого одержали цільову сполуку **4.75** у вигляді жовтого легкоплавкого осаду (11.1 г, 0.043 моль, 85% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 4.19 (м, 2H), 3.58 (т, $J = 12.5$ Гц, 2H), 2.75 (т, $J = 13.1$ Гц, 1H), 2.67 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 2.62 (с, 1H), 2.33 (м, 1H), 2.03 (м, 1H), 1.89 (м, 1H), 1.75 (м, 2H), 1.67 (м, 1H), 1.52 (д, $J = 12.1$ Гц, 3H), 1.49 (д, $J = 11.9$ Гц, 3H), 1.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 174.9 (д, $J = 6$ Гц), 64.2 (с), 61.0 (с), 60.0 (д, $J = 69$ Гц), 58.9 (д, $J = 3$ Гц), 57.4 (д, $J = 5$ Гц), 35.8 (д, $J = 2$ Гц), 35.5 (д, $J = 4$ Гц), 23.5 (д, $J = 8$ Гц), 14.6 (д, $J = 67$ Гц), 14.1 (д, $J = 68$ Гц), 13.4 (с).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 50.1 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{P}^+$ 260.1410; знайдено 260.1406.

2-(трет-бутоксикарбоніл)-ба-(диметилфосфорил)гексагідроциклопента[с]пірол-3а(1H)-карбонова кислота (4.77)

До розчину **4.78** (53.7 г, 0.149 моль, 1.0 екв.) у метанолі (400 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (23.9 г, 0.597 моль, 4.0 екв.) у воді (200 мл), після чого суміш перемішували протягом ночі. Після завершення реакції метанол упарювали при зниженому тиску. Водний розчин підкислювали до $\text{pH} \approx 7$ та екстрагували хлороформом кілька разів (порціями по 250 мл), контролюючи наявність цільової сполуки в екстрактах методом тонкошарової хроматографії. Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та упарили при зниженому тиску, отримавши цільову сполуку **4.77** у вигляді білого твердого порошку (37.5 г, 0.113 моль, 76% вихід), т. пл. = 166–167 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.84 (шир., 1H), 3.74 (т, $J = 12.5$ Гц, 2H), 3.26 (д, $J = 11.0$ Гц, 2H), 2.22 (м, 2H), 1.87 (м, 2H), 1.73 (м, 2H), 1.40 (д, $J = 12.6$ Гц, 3H), 1.38 (с, 9H), 1.38 (д, $J = 12.0$ Гц).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ : 174.4 (с), 153.4 (с), 78.8 (с), 60.7 (шир.), 55.9 (д, $J = 65$ Гц), 54.5 (д, $J = 7$ Гц), 52.5 (с), 36.1 (шир.), 32.5 (с), 28.1 (с), 22.1 (д, $J = 4$ Гц), 14.2 (д, $J = 67$ Гц), 14.1 (д, $J = 66$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ : (ротамери Вос 50:50) 46.1 (с) і 46.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{P}^+$ 332.1621; знайдено 332.1614.

Диметил(1-фенілциклопропіл)фосфіноксид (4.78)

До суспензії гідриду натрію (60% дисперсія в парафіні, 0.133 г, 3.33 ммоль, 1.5 екв.) у диметилсульфоксиді (2 мл) під аргоном поступово додавали йодид триметилсульфонію (0.733 г, 3.33 ммоль, 1.5 екв.). Температуру реакційної суміші стабілізували у водяній бані для поглинання тепла. Суміш перемішували додатково протягом 30 хв. Потім порціями додавали сполуку **4.61** (0.4 г, 2.22 ммоль, 1.0 екв.), і реакційну суміш нагрівали при 50 °С (масляна баня) протягом 1 год. До отриманого розчину додавали насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл) та етилацетат (20 мл). Органічний шар відділяли, а водну фазу екстрагували етилацетатом (4×20 мл). Об'єднані органічні витяжки висушували над сульфатом магнію та упарювали у вакуумі. Отриманий залишок очищували методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на стаціонарній фазі C18 з використанням водно-ацетонітрильного градієнта як рухомої фази. Цільову сполуку **4.78** отримано у вигляді бежевої липкої твердої речовини (0.22 г, 1.1 ммоль, 51% вихід).

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.36 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.30 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.24 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 1.29 (м, 1H), 1.25 (д, $J = 12.8$ Гц, 6H), 0.93 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ : 140.3 (д, $J = 5$ Гц), 131.7 (д, $J = 3$ Гц), 128.8 (д, $J = 2$ Гц), 127.6 (д, $J = 2$ Гц), 25.5 (д, $J = 92$ Гц), 14.5 (д, $J = 71$ Гц), 10.2 (д, $J = 1$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ : 41.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{11}H_{16}OP^+$ 195.0933; знайдено 195.0929.

Диметил(1-феніл-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)етил)фосфіноксид (4.79)

До суміші хлориду міді(I) (2.19 г, 0.0222 моль, 0.2 екв.) та метилату натрію (9 г, 0.167 моль, 1.5 екв.) послідовно додавали біспінаколаторидиборан (33.82 г, 0.133 моль, 1.2 екв.), сполуку **4.61** (20 г, 0.11 моль, 1.0 екв.) та метанол (260 мл). Отриману суміш перемішували при 40 °C (масляна баня) до завершення реакції. Потім додавали насичений розчин солі, а метанол відганяли під зниженим тиском. Залишкову водну фазу екстрагували етилацетатом (3×300 мл), об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяли у вакуумі, а залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнта хлороформ – метанол 10:0→8:2 (R_f = 0.32 у дихлорометан – метанол 95:5). Цільову сполуку **4.79** отримано у вигляді білого твердого порошку (23.1 г, 0.075 моль, 68% вихід), т.пл. = 106–107 °C.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 7.30–7.18 (м, 5H), 3.18 (тд, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 1.53 (м, 2H), 1.41 (д, J = 12.2 Гц, 3H), 1.26 (д, J = 12.2 Гц, 3H), 1.02 (с, 6H), 0.97 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ : 137.9 (д, J = 4 Гц), 128.3 (д, J = 5 Гц), 128.0 (д, J = 2 Гц), 126.5 (д, J = 3 Гц), 82.9 (с), 43.3 (д, J = 65 Гц), 24.1 (с), 23.8 (с), 14.1 (д, J = 67 Гц), 12.9 (д, J = 68 Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, $CDCl_3$) δ : 46.6 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{16}H_{27}BO_3P^+$ 309.1785; знайдено 309.1788.

Диметил((2R)-1-феніл-2-(трифторметил)циклопропіл)фосфіноксид (4.80)

Розчин нітриту натрію (0.306 г, 4.44 ммоль, 2 екв.) у воді (2 мл) додавали до розчину сполуки **4.61** (0.4 г, 2.22 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (4 мл). Суміш охолоджували до 0 °С, після чого невеликими порціями при перемішуванні додавали гідрохлорид 2,2,2-трифтороетиламіну (0.602 г, 4.44 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 1 год, після чого охолоджувальну баню забирали та перемішування продовжували ще 12 год. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим розчином солі (1×2 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували під зниженим тиском, отримуючи суміш піразолінів, яку поміщали у круглодонну колбу об'ємом 50 мл, обладнану магнітною мішалкою та повітряним холодильником (25 см), і повільно нагрівали до 150 °С (температура масляної бані), підтримуючи цю температуру протягом 2 год. Після завершення реакції (контроль за ¹H ЯМР) одержану речовину очищали високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) з використанням C18-стаціонарної фази та градієнта вода–ацетонітрил як рухомої фази. Цільову сполуку **4.80** було отримано у вигляді жовтого в'язкого масла (0.185 г, 0.7 ммоль, 30% вихід).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.38 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.93 (ddd, J = 14.0, 6.5, 5.4 Гц, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.41 (d, J = 13.0 Гц, 3H), 1.18 (d, J = 13.1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-d₆) δ: 139.6 (d, J = 4 Гц), 131.0 (d, J = 2 Гц), 129.1 (d, J = 1 Гц), 128.3 (d, J = 2 Гц), 126.6 (q, J = 273, 4 Гц), 32.4 (d, J = 83 Гц), 28.9 (q, J = 39, 3 Гц), 17.0 (d, J = 74 Гц), 15.1 (d, J = 71 Гц), 14.1 (c).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -56.4 (c).

³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ: 38.3 (c).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ розрах. для C₁₂H₁₅F₃OP⁺ 263.0807; знайдено 263.0799.

Диметил(2-фенілоксиран-2-іл)фосфіноксид (4.81)

До розчину сполуки **4.61** (16 г, 88.8 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (300 мл) при 0 °С порціями додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (45 г, 0.266 моль, 3 екв.). Реакційну суміш залишали кипіти зворотнім холодильником і перемішуванням на ніч (масляна баня). Після охолодження надлишок мета-хлорпероксибензойної кислоти відфільтровували, фільтрат розбавляли насиченим розчином бісульфіту натрію (200 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (150 мл) та насиченим розсолем (150 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням елюенту хлороформ – метанол 10:0→9:1 ($R_f = 0.25$ у дихлорметан – метанол 95:5), отримуючи цільову сполуку **4.81** у вигляді білого твердого порошку (8.32 г, 42.4 ммоль, 48% вихід), т.пл. = 96–97 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : (d, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.35 (м, 3H), 3.45 (dd, $J = 5.1$, 4.1 Гц, 1H), 2.96 (dd, $J = 5.1$, 2.3 Гц, 1H), 1.50 (d, $J = 13.2$ Гц, 3H), 1.42 (d, $J = 12.9$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 134.0 (d, $J = 13$ Гц), 128.12 (с), 128.09 (с), 126.5 (d, $J = 2$ Гц), 57.2 (d, $J = 99$ Гц), 52.4 (с), 14.0 (d, $J = 70$ Гц), 11.5 (d, $J = 72$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 44.6 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{P}^+$ 197.0726; знайдено 197.0721.

Етил 5-(диметилфосфорил)-5-феніл-4,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилат (4.82)

Суміш сполуки **4.61** (0.3 г, 1.67 ммоль, 1 екв.) та гідрокарбонату натрію (0.685 г, 8.16 ммоль, 4.9 екв.) суспендували в етилацетаті (5 мл). Суміш охолодили до 0 °С та додали етил 2-хлоро-2-(гідроксііміно)ацетат (0.378 г, 2.5 ммоль, 1.5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин.

Після завершення реакції додавали дистильовану воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Органічний шар промивали дистильованою водою (1×20 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (1×20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під зниженим тиском. У результаті отримали цільову сполуку **4.82** у вигляді жовтого твердого порошку (0.484 г, 1.6 ммоль, 98% виходу), т.пл. = 144–145 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.35 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 4.14 (t, $J = 19.0$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J = 18.4, 14.4$ Гц, 1H), 1.57 (d, $J = 12.6$ Гц, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.27 (d, $J = 12.9$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 159.0 (с), 151.1 (d, $J = 5$ Гц), 137.6 (d, $J = 4$ Гц), 128.3 (с), 128.1 (d, $J = 1$ Гц), 124.8 (d, $J = 2$ Гц), 89.1 (d, $J = 80$ Гц), 62.0 (с), 43.2 (d, $J = 4$ Гц), 13.5 (с), 12.4 (d, $J = 69$ Гц), 11.5 (d, $J = 68$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ : 48.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{P}^+$ 296.1046; знайдено 296.1039.

S-(2-(диметилфосфорил)-2-фенілетиловий) етантіоат (**4.83**)

До розчину сполуки **4.61** (14.3 г, 0.0794 моль, 1 екв.) у хлороформі (150 мл) додавали тіооцтову кислоту (18.12 г, 0.238 моль, 3 екв.) та каталітичну кількість триетиламіну. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі (масляна баня). Після завершення реакції розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі з використанням елюювання градієнтом хлороформ – метанол 10:0→8:2 ($R_f = 0.34$ у дихлорметан – метанол 95:5) з отриманням цільової сполуки **4.83** у вигляді чорного склоподібного твердого порошку (11 г, 0.042 моль, 54% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 7.33 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.29–7.25 (m, 3H), 3.65 (ddd, $J = 13.6, 5.7, 4.0$ Гц, 1H), 3.37 (td, $J = 13.1, 6.3$ Гц, 1H), 3.21 (td, $J = 12.1, 3.5$ Гц, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 12.7$ Гц, 3H), 1.13 (d, $J = 12.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ : 195.4 (с), 136.8 (d, $J = 5$ Гц), 129.5 (d, $J = 5$ Гц), 128.8 (d, $J = 2$ Гц), 127.6 (d, $J = 2$ Гц), 47.4 (d, $J = 59$ Гц), 30.9 (с), 28.9 (d, $J = 1$ Гц), 15.5 (d, $J = 66$ Гц), 15.0 (d, $J = 68$ Гц).

^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ : 42.4 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{PS}^+$ 257.0760; знайдено 257.0755.

Диметил((3aR,6aS)-2-нітрозогексагідроциклопента[с]пірол-3a(1H)-іл)фосфіноксид (4.84)

Розчин сполуки **4.73** (2.5 г, 0.013 моль, 1 екв.) у дихлорметані (25 мл) добавили у тригорлу колбу, попередньо продувши та підтримуючи її під інертною атмосферою аргону. Розчин охолоджували до 0 °С на крижаній бані, після чого додавали прикапуванням трет-бутилнітрит (3.3 г, 0.032 моль, 3 екв.). Після завершення додавання крижану баню вилучали, а реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім залишали при 35 °С на ніч (масляна баня). Розчинник та надлишок трет-бутилнітриту видаляли під зниженим тиском, отримуючи сполуку **4.84** у вигляді твердого продукту (2.8 г, 0.013 моль, 98% виходу), яку використовували на наступному етапі без очищення. Аналітичний зразок отримували методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням C18-нерухомої фази та градієнту вода – ацетонітрил із 0.1% мурашиної кислоти як рухомої фази.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ : ротамери 58:42: 4.76 (t, $J = 14.7$ Гц, 0.4H), 4.44 (dd, $J = 12.3, 8.4$ Гц, 0.6H), 4.17 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 16.2$ Гц, 0.6H), 3.83 (dd, $J =$

14.5, 9.0 Гц, 0.4H), 3.43 (t, J = 14.6 Гц, 0.6H), 3.32 (dd, J = 14.8, 3.8 Гц, 0.4H), 3.00 (m, 0.6H), 2.91 (m, 0.4H), 1.98–1.50 (m, 6H), 1.39 (d, J = 12.3 Гц, minor) та 1.37 (d, J = 12.3 Гц, major, 3H), 1.36 (d, J = 12.3 Гц, minor) та 1.32 (d, J = 12.3 Гц, major, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ : ротамери: 56.1 (d, J = 6 Гц), 56.7 (d, J = 2 Гц), 51.7 (d, J = 6 Гц), 51.1 (d, J = 2 Гц), 51.0 (d, J = 72 Гц), 50.6 (d, J = 72 Гц), 42.8 (s), 42.3 (s), 34.6 (d, J = 4 Гц), 33.8 (d, J = 6 Гц), 33.7 (d, J = 4 Гц), 33.1 (d, J = 6 Гц), 25.5 (d, J = 7 Гц), 25.4 (d, J = 7 Гц), 13.1 (d, J = 66 Гц), 13.0 (d, J = 66 Гц), 12.9 (d, J = 67 Гц), 12.6 (d, J = 67 Гц).

^{31}P ЯМР (243 МГц, DMSO- d_6) δ : ротамери 53:47: 49.5 (s, major) та 48.8 (s, minor).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчисл. для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}^+$ 217.1100; знайдено 217.1093.

Трет-бутил ((3aR,6aS)-3a-(диметилфосфорил)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)карбамат (4.85)

До розчину **4.84** (1.6 г, 7.4 ммоль, 1 екв.) у суміші тетрагідрофурану (32 мл) та метанолу (31 мл) додали водний розчин гідроксиду натрію (1 М, 32 мл, 0.032 моль, 4.3 екв.). Далі додавали формаїдин сульфїнову кислоту (4 г, 37.0 ммоль, 5 екв.), і реакційну суміш перемішували при 50 °С (масляна баня) протягом 16 годин. Після завершення реакції додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3.55 г, 0.016 моль, 2.2 екв.), і суміш перемішували ще 16 годин. Органічні розчинники видаляли у вакуумі, а залишкову водну фазу екстрагували сумішшю дихлорметану – ізопропанолу 9:1 (4×50 мл). Органічну фазу концентрували у вакуумі, одержуючи суміш **4.85** та **Вос-4.73** (83:17 за даними ЯМР, 1.5 г), яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

((3aR,6aS)-2-аміногексагідроциклопента[с]пірол-3a(1H)-іл)диметилфосфіноксиду гідрохлорид (4.87)

До розчину суміші, отриманої на попередньому етапі, у дихлорметані (20 мл) додавали розчин хлоридної кислоти у діоксані (4 М, 20 мл, 0.08 моль, 15 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Білий осад відфільтровували та промивали дихлорметаном (3×10 мл), одержуючи суміш сполук **4.87** та **4.73**·HCl (83:17, 1 г), яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Аналітичний зразок було отримано методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням C18-стаціонарної фази та градієнту вода–ацетонітрил із додаванням 0.003% хлоридної кислоти як рухомої фази.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.63 (шир., 2H), 3.40 (дд, J = 13.9, 11.8 Гц, 1H), 3.29 (т, J = 8.3 Гц, 1H), 2.89 (дд, J = 11.8, 13.4 Гц, 1H), 2.75 (м, 2H), 1.77 (м, 1H), 1.71–1.51 (м, 5H), 1.40 (д, J = 12.3 Гц, 3H), 1.39 (д, J = 12.3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ: 61.7 (д, J = 3 Гц), 60.8 (с), 52.0 (д, J = 72 Гц), 43.2 (с), 34.1 (с), 32.4 (д, J = 4 Гц), 25.1 (д, J = 7 Гц), 13.0 (д, J = 66 Гц), 12.5 (д, J = 67 Гц).

³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ: 52.0 (с).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ розрах. для C₉H₂₀N₂OP⁺ 203.1308; знайдено 203.1303.

N-(((3aR,6aS)-3a-(диметилфосфорил)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)карбамоіл)-4-метилбензолсульфонамід (4.88)

Суміш продуктів з попереднього кроку (83:17, 0.8 г) змішували з дихлорметаном (20 мл), після чого охолоджували до 0 °С у льодовій бані. Додавали триетиламін (1 г, 0.01 моль, 3 екв.) і перемішували суміш протягом 5 хвилин при 0 °С. Потім додавали розчин 4-метилбензолсульфоніл ізоціанату (0.661 г, 3.35 ммоль,

1 екв.) у дихлорметані (2 мл) по краплях, і суміш перемішували протягом 16 годин. Розчинник відганяли у вакуумі, а крудову суміш очищали методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням C18-стаціонарної фази та градієнту вода–ацетонітрил як рухомої фази. Сполуку **4.88** було одержано у вигляді твердого продукту (0.557 г, 1.4 ммоль, 18.85% виходу з **4.84**).

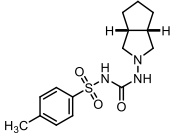
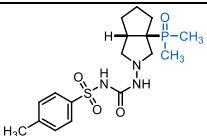
^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ : 7.91 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 3.43 (шир., 1H), 3.32 (шир., 1H), 3.06–2.82 (шир., 2H), 2.53 (шир., 1H), 2.44 (с, 3H), 2.31 (шир., 1H), 1.85–1.57 (шир., 6H), 1.53 (d, $J = 12.3$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD) δ : 152.8 (с), 144.3 (с), 137.1 (с), 129.0 (с), 127.6 (с), 61.7 (шир.), 60.7 (шир.), 42.3 (шир.), 32.8 (с), 30.6 (шир.), 23.5 (шир.), 20.1 (с), 11.2 (d, $J = 68$ Гц), 10.5 (d, $J = 66$ Гц).

^{31}P ЯМР (243 МГц, CD_3OD) δ : 57.9 (шир.).

Спектр HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчисл. для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}^+$ 400.1454; знайдено 400.1443.

Для гліклазиду та його хімічного аналога **4.88** ми виміряли кінетичну розчинність, ліпофільність (коефіцієнт розподілу) та метаболічну стабільність у мікросомах печінки людини, як зазначено в таблиці S2. Розрахована ліпофільність була обчислена за допомогою MarvinSketch 23.16. Детальні методи розрахунку даних параметрів наведені у [105]

Сполука	Структура	Розчинність у PBS pH 7.4	Ліпофільність			Стабільність у мікросомах	
			Розрахована		Експериментальна	CLint, $\mu\text{L min}^{-1} \text{mg}^{-1}$	$t_{1/2}$, min
			clogP	clogD _{7.4}	logD _{7.4}		
Гліклазид		343±1	+1.73	+0.82	+0.41	4	411.4
4.88		361±5	-0.21	-1.23	-0.80	3	600.0

Таблиця 5.1. Узагальнені властивості гліклазиду та його аналога **4.88**.

Висновки

Розроблено зручні методи синтезу вінілдиметилфосфіноксидів та фосфорвмісних піролідинів різними шляхами та доведено покращення фізико-хімічних характеристик речовин при заміні атому гідрогену на фрагмент диметилфосфіноксиду.

1. Уперше показана можливість введення N-аліл-2-(трет-бутоксикарбоніл-аміно)-3,3-дихлоракрилонітрилу у внутрішньомолекулярному [2+2] циклоприєднанні завдяки чому було синтезовано новий представник класу каркасних α -амінонітрилів — N-Вос-захищений 5,5-дихлоро-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонітрил.
2. Підтверджено, що досліджена процедура фотохімічного [2+2] циклоприєднання підходить для отримання раніше не описаних захищених похідних (2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)фосфонової кислоти.
3. Розроблено метод введення фрагменту диметилфосфіноксиду за допомогою нового реагенту для Реакції Віттіга.
4. Підтверджено припущення (зроблене на основі практичних результатів), що подвійний зв'язок урацилу вступає у реакцію [3+2] циклоприєднання з N-бензил азометиновим ілідом.
5. Розроблено метод отримання вінілдиметилфосфіноксидів двостадійним перетворенням з відповідних циклічних кетонів.
6. Встановлено, що добудовування піролідинового кільця до молекул, що вже містять фосфоровмісний фрагмент є одним з найкращих підходів до отримання 3-фосфорозаміщених піролідинів.
7. Показано, що отримані вінілдиметилфосфіноксиди можна використовувати не тільки для отримання піролідинів, а й у синтезі нових гетероциклічних та карбоциклічних сполук.

Список використаних джерел

1. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* 2014, 57 (14), 5845–5859. <https://doi.org/10.1021/jm4017625>.
2. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* 2014, 57 (24), 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
3. Knox, C.; Wilson, M.; Klinger, C. M.; et al. DrugBank 6.0: Enriched, Harmonized, and Crowdsourced. *Nucleic Acids Res.* 2024, 52 (D1), D1265–D1275. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1073>.
4. Kunitski, M.; et al. Pseudorotation and Bond-Angle Alternation in Pyrrolidine. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010, 12 (1), 72–81. <https://doi.org/10.1039/B916748B>.
5. Szinicz, L. History of Chemical and Biological Warfare Agents. *Toxicology* 2005, 214 (3), 167–181. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.06.011>.
6. Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. Oxazolidinones: New Therapeutic Agents Active against Gram-Positive Pathogens. *Curr. Med. Chem.* 2010, 17, 264–289. <https://doi.org/10.2174/092986710790416326>.
7. Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* 2004, 104, 6177–6216. <https://doi.org/10.1021/cr020094i>.
8. Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Ł. Remarkable Potential of Phosphonic Derivatives in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 5955–5967. <https://doi.org/10.1021/jm200703j>.
9. Sirrenberg, W.; Hammann, I.; Homeyer, B. US 3911058, 1975.
10. Sirrenberg, W.; Hammann, I. O-(1-Methyl-2-alkylmercapto-vinyl)-Phosphoric Acid Ester Amides US 3856892, 1999.
11. Hassan, J. US 6812224, 2004.
12. Bugianesi, L. R.; Doherty, G. A.; Gentry, A.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Mills, S. G.; Neway, EDG Receptor Agonists. US 7479504, 2009.

13. Van der Veken, P.; Soroka, A.; Brandt, I.; Chen, X.; Maes, M.-B.; Lambeir, A.-M.; De Meester, I.; Augustyns, K. Molecular Docking as a Starting Point for New Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Design. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 5568–5570. <https://doi.org/10.1021/jm070831i>.
14. Belyaev, A.; Zhang, Z.; Augustyns, K.; Lambeir, A.-M.; De Meester, I.; Vedernikova, I.; Scharpé, S.; Haemers, A. Synthesis and Structure–Activity Relationship of Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors Incorporating 2-Cyanopyrrolidide or 2-Cyanopyrrolidine Fragments. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1041–1052. <https://doi.org/10.1021/jm981095l>.
15. Gilmore, B. F.; Carson, L.; McShane, L.; Quinn, D.; Coulter, W. A.; Walker, B. Synthesis, Kinetic Evaluation, and Utilization of a Biotinylated Dipeptide Proline Diphenyl Phosphonate for the Disclosure of Dipeptidyl Peptidase IV-like Serine Proteases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 347 (1), 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.113>.
16. Sabidó, E.; Tarragó, T.; Niessen, S.; Cravatt, B. F.; Giralt, E. Activity-Based Probes for Monitoring Postproline Protease Activity. *ChemBioChem* 2009, 10 (14), 2361–2366. <https://doi.org/10.1002/cbic.200900244>.
17. Camp, N. P.; Hawkins, P. C. D.; Hitchcock, P. B.; Gani, D. Synthesis of Stereochemically Defined Phosphoramidate-Containing Peptides: Inhibitors for the HIV-1 Proteinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 2, 1047–1052. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)80616-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)80616-2).
18. Camp, N. P.; Perrey, D. A.; Kinchington, D.; Hawkins, P. C. D.; Gani, D. Synthesis of Peptide Analogues Containing Phosphoramidate Methyl Ester Functionality: HIV-1 Proteinase Inhibitors Possessing Unique Cell Uptake Properties. *Bioorg. Med. Chem.* 1995, 3, 297–312. [https://doi.org/10.1016/0968-0896\(95\)00022-9](https://doi.org/10.1016/0968-0896(95)00022-9).
19. Iyer, R. P.; Jin, Y.; Roland, A. WO 03002587, 2003
20. Huang, W. S.; Liu, S.; Zou, D.; Thomas, M.; Wang, Y.; Zhou, T.; Romero, J.; Kohlmann, A.; Li, F.; Qi, J.; Cai, L.; Dwight, T. A.; Xu, Y.; Xu, R.; Dodd, R.; Toms, A.; Parillon, L.; Lu, X.; Anjum, R.; Zhang, S.; Wang, F.; Keats, J.; Wardwell, S. D.; Ning, Y.; Xu, Q.; Moran, L. E.; Mohemmad, Q. K.; Jang, H. G.; Clackson, T.

- Narasimhan, N. I.; Rivera, V. M.; Zhu, X.; Dalgarno, D.; Shakespeare, W. C. Discovery of Brigatinib (AP26113), a Phosphine Oxide-Containing, Potent, Orally Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4948–4964.
21. Poplavskiy, Y.; Ripenko, V.; Bova, S.; Biitseva, A.; Dmitriv, Y. V.; Tolmachev, A. A.; Sadkova, I. V.; Pishel, I.; Grygorov, O.; Phan, V. Q. H.; Dias, H. V. R.; Mykhailiuk, P. K. A reagent to access methyl sulfones. *Nat. Commun.* **2025**, *16*, 1132.
22. Since 2017, >500 patents by pharmaceutical and agrochemical companies have appeared that mentioned applications of P(O)Me substituted compounds (Reaxys.db search on 01.05.2025).
23. Arizpe, A.; Rodríguez-Mata, M.; Sayago, F. J.; Pueyo, M. J.; Gotor, V.; Jiménez, A. I.; Gotor-Fernández, V.; Cativiela, C. *Enzymatic and Chromatographic Resolution Procedures Applied to the Synthesis of the Phosphoprolin Enantiomers. Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26* (24), 1469–1477. DOI: 10.1016/j.tetasy.2015.10.016
24. Hirata, S.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Facile Synthesis of Both Enantiomers of (Pyrrolidin-2-yl)phosphonate from L-Proline. Tetrahedron* **2011**, *67* (48), 9411–9416. DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.080
25. Dondas, H. A.; Durust, Y.; Grigg, R.; Slater, M. J.; Sarker, M. A. B. *[1,3]-Dipolar Cycloaddition Reactions of Metallo-Azomethine Ylides Derived from Iminophosphonates. Tetrahedron* **2005**, *61* (45), 10667–10682. DOI: 10.1016/j.tet.2005.08.079
26. Baussanne, I.; Chiaroni, A.; Royer, J. Asymmetric synthesis of 5-substituted pyrrolidinones via a chiral *N*-acyliminium equivalent. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1219. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00195-1)
27. Amedjkouh, M.; Westerlund, K. *Self-reproduction of Chirality on α -Aminophosphonates: Asymmetric Synthesis of α -Alkylated Diethyl Pyrrolidin-2-yl-phosphonate. Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (26), 5175–5177. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.04.009

28. Hirata, S.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Facile Synthesis of Both Enantiomers of (Pyrrolidin-2-yl)phosphonate from L-Proline. Tetrahedron* **2011**, *67* (48), 9411–9416. DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.080
29. Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Michaelis–Arbuzov Rearrangement. Chem. Rev.* **1981**, *81* (4), 415–430. DOI: 10.1021/cr00044a004
30. Chmielewska, E.; Miszczyk, P.; Kozłowska, J.; Prokopowicz, M.; Młynarz, P.; Kafarski, P. Reaction of Benzolactams with Triethyl Phosphite Prompted by Phosphoryl Chloride Affords Benzoannulated Monophosphonates instead of Expected Bisphosphonates. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *785*, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.03.005>.
31. Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, R.; Saavedra, C. J. One-Pot Synthesis of α -Amino Phosphonates from α -Amino Acids and β -Amino Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (45), 7807–7811. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.09.019>.
32. Hu, J.; Zhao, N.; Yang, B.; Wang, G.; Guo, L.-N.; Liang, Y.-M.; Yang, S.-D. Copper-Catalyzed C–P Coupling through Decarboxylation. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5516–5521. <https://doi.org/10.1002/chem.201003561>.
33. Wu, W.-B.; Wong, Y.-C.; Tan, Z.-K.; Wu, J. Photo-Induced Thiol Coupling and C–H Activation Using Nanocrystalline Lead-Halide Perovskite Catalysts. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 4257–4263. <https://doi.org/10.1039/C8CY01240G>.
34. Ho, H. E.; Ishikawa, Y.; Asao, N.; Yamamoto, Y.; Jin, T. *Highly Efficient Heterogeneous Aerobic Cross-Dehydrogenative Coupling via C–H Functionalization of Tertiary Amines Using a Nanoporous Gold Skeleton Catalyst. Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12764–12767. DOI: 10.1039/C5CC04856G
35. Han, W.; Mayer, P.; Ofial, A. R. *Iron-Catalyzed Oxidative Mono- and Bis-Phosphonation of N,N-Dialkylanilines. Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (10), 1667–1676. DOI: 10.1002/adsc.201000092
36. Das, D.; Seidel, D. Redox-Neutral α -C–H Bond Functionalization of Secondary Amines with Concurrent C–P Bond Formation/N-Alkylation. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4358–4361. <https://doi.org/10.1021/ol401858k>.

37. Huang, S.; Chen, Z.; Du, L.; Tian, Q.; Liu, Y.; Zheng, Y.; Liu, Y. Site-Specific Detection of Free Radicals in Membranes Using an Amphiphilic Spin Trap. *Appl. Magn. Reson.* **2015**, *46* (5), 489–504. <https://doi.org/10.1007/s00723-015-0646-7>
38. Odinet, I.; Artyushin, O.; Shevchenko, N.; Petrovskii, P.; Nenajdenko, V.; Röschenthaler, G.-V. Efficient Synthesis of Substituted Cyclic α -Aminophosphonates. *Synthesis* **2009**, *2009* (4), 577–582. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083349>.
39. Odinet, I. L.; Artyushin, O. I.; Lyssenko, K. A.; Shevchenko, N. E.; Nenajdenko, V. G.; Röschenthaler, G.-V. Facile Synthesis of Cyclic α -Perfluoroalkyl- α -Aminophosphonates. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130* (7), 662–666. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.05.002>.
40. Kamibayashi, M.; Oowada, S.; Kameda, H.; Okada, T.; Inanami, O.; Ohta, S.; Ozawa, T.; Makino, K.; Kotake, Y. Synthesis and Characterization of a Practically Better DEPMPO-Type Spin Trap, 5-(2,2-Dimethyl-1,3-Propoxy Cyclophosphoryl)-5-Methyl-1-Pyrroline N-Oxide (CYPMPO). *Free Radic. Res.* **2006**, *40* (11), 1166–1172. <https://doi.org/10.1080/10715760600883254>.
41. Haak, E.; Bytschkov, I.; Doye, S. A One-Pot Procedure for the Synthesis of α -Amino Phosphonates from Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (3), 457–463.
42. Kaname, M.; Arakawa, Y.; Yoshifuji, S. Synthesis of Novel (R)- and (S)-Piperidazine-3-Phosphonic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (16), 2713–2716. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00283-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00283-0).
43. A. Fedyk, E. Y. Slobodyanyuk, O. Stotska, B. V. Vashchenko, D. M. Volochnyuk, D. A. Sibgatulin, A. A. Tolmachev, O. O. Grygorenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6591.
44. Davis, F. A.; Lee, S. H.; Xu, H. Asymmetric Synthesis of Cyclic α -Amino Phosphonates Using Masked Oxo Sulfinimines (N-Sulfinyl Imines). *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (11), 3774–3781. <https://doi.org/10.1021/jo040127x>.
45. Li, J.-S.; Cui, H.-F.; Zhang, K.-F.; Nie, J.; Ma, J.-A. Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of (Iminomethyl)phosphonates to α,β -Unsaturated Ketones: Access to α -Aminophosphonic Acid Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (17), 2545–2552. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700249>.

46. Qian, R.; Horak, J.; Hammerschmidt, F. Conversion of Nitriles to 1-Aminophosphonic Acids and Preparation of Phosphahomocysteines of High Enantiomeric Excess. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192* (6), 737–744. <https://doi.org/10.1080/10426507.2017.1284844>.
47. Ramírez-Marroquín, O. A.; Romero-Estudillo, I. I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. Convenient Synthesis of Cyclic α -Aminophosphonates by Alkylation–Cyclization Reaction of Iminophosphoglycinates Using Phase-Transfer Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (2), 308–313. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501203>.
48. Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. The Mitsunobu Reaction under Flow. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (16), 5478–5486. <https://doi.org/10.1021/jo100793k>.
49. Davis, F. A.; Bowen, K. A.; Xu, H.; Velvadapu, V. Synthesis of Polysubstituted Pyrroles from Sulfinimines (N-Sulfinyl Imines). *Tetrahedron* **2008**, *64* (19), 4174–4182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.02.102>.
50. Davis, F. A.; Wu, Y.; Xu, H.; Zhang, J. Asymmetric Synthesis of cis-5-Substituted Pyrrolidine 2-Phosphonates Using Metal Carbenoid NH Insertion and δ -Amino β -Ketophosphonates. *Org. Lett.* **2004**, *6* (24), 4523–4525. <https://doi.org/10.1021/ol048157+>.
51. Chen, Q.; Yuan, C. A Facile Synthesis of Chiral 4-(tert-Butylsulfinylamino)-2-oxophosphonates and Their Conversion into 5,5-Disubstituted 2-Benzylidene-3-oxopyrrolidines. *Synthesis* **2008**, *2008* (7), 1085–1093. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1032127>.
52. Taber, D. F.; You, K. K.; Rheingold, A. L. Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C–H Insertion. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (3), 547–556. <https://doi.org/10.1021/ja9515213>.
53. Qian, R.; Kalina, T.; Horak, J.; Giberti, S.; Forlani, G.; Hammerschmidt, F. Preparation of Phosphonic Acid Analogues of Proline and Proline Analogues and Their Biological Evaluation as Δ^1 -Pyrroline-5-Carboxylate Reductase Inhibitors. *ACS Omega* **2018**, *3* (4), 4441–4450. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00356>.

54. Wuggenig, F.; Schweifer, A.; Mereiter, K.; Hammerschmidt, F. Chemoenzymatic Synthesis of Phosphonic Acid Analogues of L-Lysine, L-Proline, L-Ornithine, and L-Pipecolic Acid of 99% ee—Assignment of Absolute Configuration to (–)-Proline. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011 (10), 1870–1878. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001655>.
55. Beck, J.; Gharbi, S.; Herteg-Fernea, A.; Vercheval, L.; Bebrone, C.; Lassaux, P.; Zervosen, A.; Marchand-Brynaert, J. *Aminophosphonic Acids and Aminobis(phosphonic Acids) as Potential Inhibitors of Penicillin-Binding Proteins*. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 85–97. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800812>
56. Matziari, M.; Bauer, K.; Dive, V.; Yiotakis, A. *Synthesis of the Phosphinic Analogue of Thyrotropin Releasing Hormone*. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (21), 8591–8593. <https://doi.org/10.1021/jo8014215>
57. Li, G.; Wu, M.; Liu, F.; Jiang, J. One-Pot, Highly Regioselective 1,3-Dipole Cycloaddition Promoted by Montmorillonite for the Synthesis of Spiro[indole-pyrrolizine], Spiro[indole-indolizine], and Spiro[indole-pyrrolidine] gem-Bisphosphonates. *Synthesis* 2015, 47, 3783–3796. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560463>
58. Pursley, D.; Plietker, B. A Lewis Acid/Metal Amide Hybrid as an Efficient Catalyst for Carbon–Carbon Bond Formation: Reduction of Nitrobenzyl Bromides with Arylmagnesium Reagents. *Synlett* 2014, 25, 2316–2318. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379180>
59. Robles-Machín, R.; González-Esguevillas, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. Cu-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with β -Phenylsulfonyl Enones. Ligand-Controlled Diastereoselectivity Reversal. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 233–236. <https://doi.org/10.1021/jo902103z>. (Highlighted in *Synfacts* 2010, 4, 0451.)
60. Cholakova, T.; Zagariarsky, Y.; Simova, S.; Varbanov, S.; Dobrev, A. A Simple Synthesis of Dimethylphosphinyl-Substituted Tetrahydropyrroles. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2005, 180, 1721–1728. <https://doi.org/10.1080/104265090885183>

61. Yamashita, Y.; Guo, X.-X.; Takashita, R.; Kobayashi, S. Chiral Silver Amide–Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of α -Aminophosphonates with Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 3262–3263. <https://doi.org/10.1021/ja100101n>
62. Yamashita, Y.; Nam, L. C.; Dutton, M. J.; Yoshimoto, S.; Kobayashi, S. Catalytic Asymmetric endo-Selective [3+2] Cycloaddition of Schiff Bases Derived from α -Aminophosphonates. *Chem. Commun.* 2015, 51, 17064–17066. <https://doi.org/10.1039/C5CC07138E>
63. Han, J.; Paton, R.; Xu, B.; Hammond, G. Synthesis of Cyclic α -Aminophosphonates through Copper-Catalyzed Enamine Activation. *Synthesis* 2013, 45, 463–470. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317984>
64. Shioji, K.; Matsumoto, A.; Takao, M.; Kurauchi, Y.; Shigetomi, T.; Yokomori, Y.; Okuma, K. Cycloadditions of 3,4-Dihydro-2H-pyrrole N-Oxide with Thioketones and a Selenoketone (Short Review). *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2007, 80, 743–***. <https://doi.org/10.1246/bcsj.80.743>
65. Li, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Chen, Q.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. Asymmetric Carbonyl Reduction with Borane Catalyzed by Chiral Phosphinamides Derived from L-Amino Acid. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 95–100. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00789-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00789-9)
66. Hetherington, L.; Greedy, B.; Gouverneur, V. Ring-Closing Olefin Metathesis for the Synthesis of P-Heterocycles. *Tetrahedron* 2000, 56, 2053–2068. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)01024-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)01024-X)
67. Ni, F.; Sun, S.; Huang, C.; Zhao, Y. Catalyst- and Solvent-Free Synthesis of α -Aminophosphonates under Microwave Irradiation. *Green Chem.* 2009, 11, 569–573. <https://doi.org/10.1039/B817013D>
68. Adler, P.; Pons, A.; Li, J.; Heider, J.; Brutiu, B. R.; Maulide, N. Imidate Umpolung by Triflic Anhydride Activation Enables the Synthesis of the Anomeric Amide of Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2018, 57, 13330–13334. <https://doi.org/10.1002/anie.201806343>

69. Le Corre, S. S.; Berchel, M.; Couthon-Gourvès, H.; Haelters, J.-P.; Jaffrès, P.-A. Phosphorylation of Alkanols and Alkanediols by the Atherton–Todd Reaction. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 1166–1196. <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.117>
70. Wu, L. Y.; Berkman, C. E. Synthesis of N-Phosphoryl Amino Acids Using Bis(9-Fluorenylmethyl)phosphite. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5301–5303. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.06.022>
71. Ma, X.; Zhao, Y. Synthesis and Novel Properties of N-Phosphoryl Peptides. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4005–4008. <https://doi.org/10.1021/jo00277a054>
72. Sun, Q.; Gong, S.; Sun, J.; Liu, S.; Xiao, Q.; Pu, S. A P(V)–N Activation Strategy for the Synthesis of Nucleoside Polyphosphates. *J. Org. Chem.* 2013, 78, 8417–8421. <https://doi.org/10.1021/jo4011156>
73. Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Copper-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of H-Phosphonates and Amides to N-Acylphosphoramidates. *Org. Lett.* 2013, 15, 418–421. <https://doi.org/10.1021/ol303420g>
74. Shanks, D.; Berlin, S.; Beşev, M.; Ottosson, H.; Engman, L. On the Origin of Cis Selectivity in the Cyclization of N-Protected 2-Substituted 3-Aza-5-Hexenyl Radicals: A Density Functional Study. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1487–1491. <https://doi.org/10.1021/jo030294h>
75. Beşev, M.; Engman, L. Pyrrolidines from β -Aminoselenides via Radical Cyclization. Diastereoselectivity Control by the N-Substituent. *Org. Lett.* 2000, 2, 1589–1592. <https://doi.org/10.1021/ol005829x>
76. Bonnaventure, I.; Charette, A. B. Stereoselective Synthesis of N-Heterocycles: Application of the Asymmetric Cu-Catalyzed Addition of Et₂Zn to Functionalized Alkyl and Aryl Imines. *Tetrahedron* 2009, 65, 4968–4976. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.002>
77. Osowska-Pacewicz, K.; Zwierzak, A. Reactions of N-Phosphorylated Aziridines with Dianions Derived from Ethyl Acetoacetate and 1,3-Diketones: New Route to Substituted Pyrrolines and Pyrrolidines. *Synth. Commun.* 1998, 28, 1127–1137. <https://doi.org/10.1080/00397919808005953>

78. Sokolenko, Y. M.; Yurov, Y. Y.; Vashchenko, B. V.; Hryshchuk, O. V.; Filimonova, Y.; Ostapchuk, E. N.; Artemenko, A.; Zaremba, O. V.; Grygorenko, O. O. Far Away from Flatland. Synthesis and Molecular Structure of Dihetera[3.3.n]propellanes and Trihetera[3.3.n]propellanes: Advanced Analogues of Morpholine/Piperazine. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13908–13921. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02067>
79. Mykhalchuk, V. L.; Yarmolchuk, V. S.; Doroschuk, R. O.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. [3+2] Cycloaddition of an Azomethyne Ylide and Vinyl Sulfonyl Fluorides—An Approach to Pyrrolidine-3-sulfonyl Fluorides. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (22), 2870–2876. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800521>
80. Yarmolchuk, V. S.; Mukan, I. L.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. An Entry into Hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (17), 7010–7016. <https://doi.org/10.1021/jo200878t>
81. Homon, A. A.; Hryshchuk, O. V.; Trofymchuk, S.; Michurin, O.; Kuchkovska, Y.; Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 3-Azabicyclo[3.2.0]heptane-Derived Building Blocks via [3+2] Cycloaddition. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (40), 5596–5604. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800972>
82. Yamashita, Y.; Guo, X.-X.; Takashita, R.; Kobayashi, S. Chiral Silver Amide—Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of α -Aminophosphonates with Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (10), 3262–3263. <https://doi.org/10.1021/ja100101n>
83. Sarah Gibson, Hollie K. Jacobs, Aravamudan S. Gopalan, Chiral oxazolidinones as electrophiles: intramolecular cyclization reactions with carbanions and preparation of functionalized lactams, *Tetrahedron Letters*, Volume 52, Issue 8, 2011, Pages 887-890, ISSN 0040-4039, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.12.062>.
84. Chalyk, B.A., Isakov, A.A., Butko, M.V., Hrebenuk, K.V., Savych, O.V., Kucher, O.V., Gavrilenko, K.S., Druzenko, T.V., Yarmolchuk, V.S., Zozulya, S. and Mykhailiuk, P.K. (2017), Synthesis of 6-Azaspiro[4.3]alkanes: Innovative Scaffolds for Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**: 4530-4542. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700536>

85. Savych, V. I.; Mykhalchuk, V. L.; Melnychuk, P. V.; Isakov, A. O.; Savchuk, T.; Timoshenko, V. M.; Siry, S. A.; Pavlenko, S. O.; Kovalenko, D. V.; Hryshchuk, O. V.; Reznik, V. A.; Chalyk, B. A.; Yarmolchuk, V. S.; Rusanov, E. B.; Mykhailiuk, P. K. Bicyclic Pyrrolidines for Medicinal Chemistry via [3 + 2]-Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (19), 13289–13309. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01327>
86. Rizzi, G. P. Evidence for an Azomethine Ylide Intermediate in the Carbonyl-Assisted Decarboxylation of Sarcosine. Novel Synthesis of *dl*-Phenylephrine Hydrochloride. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (6), 2069–2072. <https://doi.org/10.1021/jo00831a098>
87. Мельничук П.В., Шабликін О.В., Шабликіна О.В. New photocyclization of 2-(tert-butoxycarbonyl) amino-3,3-dichloroacrylonitrile. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine* (11), 79–86. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.05.079>
88. Hughes P., Martin M., Clardy J. Synthesis of 2,4-methanoproline. *Tetrahedron Lett.* 1980. 21, Iss. 48. P. 4579—4580. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(80\)80078-5](https://doi.org/10.1016/0040-4039(80)80078-5)
89. Joe'lle Vidal, Jean-Christophe Hannachi, Gwe'nae'lle Hourdin, Jean-Christophe Mulatier, Andre' Collet, N-Boc-3-trichloromethyloxaziridine: a new, powerful reagent for electrophilic amination, *Tetrahedron Letters*, Volume 39, Issue 48, 1998, Pages 8845-8848, ISSN 0040-4039, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01983-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01983-2).
90. Chakraborty S, Goswami D, Chakravarty R, Mohammed SK, Sarma HD, Dash A. Syntheses and evaluation of ⁶⁸Ga- and ¹⁵³Sm-labeled DOTA-conjugated bisphosphonate ligand for potential use in detection of skeletal metastases and management of pain arising from skeletal metastases. *Chem Biol Drug Des.* 2018; 92: 1618–1626. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13327>
91. Thomas Schrader* , Reiner Kober, Wolfgang Steglich Synthese von 1-Aminophosphonsäure-Derivaten über Acyliminophosphonsäure-Ester *Synthesis* 1986; 1986(5): 372-375 DOI: 10.1055/s-1986-31638
92. Jiménez-Andreu, M.M., Bueno-Morón, J., Sayago, F.J., Cativiela, C., Tejero, T. and Merino, P. (2019), 1-Aminovinylphosphonate Esters as Substrates for the Diels-Alder Reaction: First Synthetic and Theoretical Study. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019: 1268-1272. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801633>

93. Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. *Chem* **2020**, *6* (8), 1888–1903. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.07.010>
94. Schilsky RL, Kindler HL. Eniluracil: an irreversible inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000 Jul;9(7):1635-49. doi: 10.1517/13543784.9.7.1635. PMID: 11060767
95. Jelena Dinić, Thomas Efferth, Alfonso T. García-Sosa, Jelena Grahovac, José M. Padrón, Ilza Pajeva, Flavio Rizzolio, Simona Saponara, Gabriella Spengler, Ivanka Tsakovska, Repurposing old drugs to fight multidrug resistant cancers, *Drug Resistance Updates*, Volume 52, 2020, 100713, ISSN 1368-7646, <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100713>.
96. Yasuhiro Fujiwara, Ken Kobayashi, Oncology drug clinical development and approval in Japan: the role of the pharmaceuticals and medical devices evaluation center (PMDEC), *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 42, Issue 2, 2002, Pages 145-155, ISSN 1040-8428, [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(02\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(02)00010-0).
97. John W. Gnann, Michelle R Salvaggio, Chapter 146 - Drugs for herpesvirus infections, Editor(s): Jonathan Cohen, Steven M. Opal, William G. Powderly, *Infectious Diseases (Third Edition)*, Mosby, 2010, Pages 1454-1463, ISBN 9780323045797, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04579-7.00146-5>.
98. McKeage, K. Trelagliptin: First Global Approval. *Drugs* **2015**, *75* (10), 1161–1164. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0431-9>
99. Kaku, K. Safety Evaluation of Trelagliptin in the Treatment of Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Expert Opin. Drug Saf.* **2017**, *16* (11), 1313–1322. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1369526>
100. Synthesis of Highly Substituted Azepanones from 2H-Azirines by a Stepwise Annulation/Ring-Opening Sequence Alexandre Dupas, Pierre-Alexandre Lhotellier, Gérard Guillaumot, Christophe Meyer, and Janine Cossy *Organic Letters* 2019 *21* (10), 3589-3593 DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00999
101. The Discovery and Hit-to-Lead Optimization of Tricyclic Sulfonamides as Potent and Efficacious Potentiators of Glycine Receptors Howard Bregman, Jeffrey R.

- Simard, Kristin L. Andrews, Shawn Ayube, Hao Chen, Hakan Gunaydin, Angel Guzman-Perez, Jiali Hu, Liyue Huang, Xin Huang, Paul H. Krolikowski, Sonya G. Lehto, Richard T. Lewis, Klaus Michelsen, Pamela Pegman, Matthew H. Plant, Paul L. Shaffer, Yohannes Teffera, Shuyan Yi, Maosheng Zhang, Jacinthe Gingras, and Erin F. DiMauro *Journal of Medicinal Chemistry* 2017 60 (3), 1105-1125 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b0149
102. Kenneth A. Cruickshank, Josef Jiricny, Colin B. Reese, The benzylation of uracil and thymine, *Tetrahedron Letters*, Volume 25, Issue 6, 1984, Pages 681-684, ISSN 0040-4039, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99971-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99971-4).
103. Melnychuk, Pavlo V., and Oleg V. Shablykin. 2025. "Synthesis of Novel 1-Benzoylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(3H)-Dione". *Ukrainica Bioorganica Acta* 20 (1), 55-58. <https://doi.org/10.15407/bioorganica2025.01.046>
104. Stambirskyi, M. V.; Kostiuk, T.; Sirobaba, S. I.; Rudnichenko, A.; Titikaiev, D. L.; Dmytriv, Y. V.; Kuznietsova, H.; Pishel, I.; Borysko, P.; Mykhailiuk, P. K. Phosphine Oxides (–POMe₂) for Medicinal Chemistry: Synthesis, Properties, and Applications. *J. Org. Chem.* 2021, 86, 12783–12801.
105. Pavlo V. Melnychuk, Oleh V. Kulish, Sofia I. Pavlish, Vladimir Kubyshkin, and Pavel K. Mykhailiuk. P(O)Me₂–Alkenes: From Synthesis to Applications. *Organic Letters* 2025 27 (23), 6174-6178. DOI: 10.1021/acs.orglett.5c01805
106. W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier: Oxford, 2003

ДОДАТКИ

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. Мельничук П.В., Шабликін О.В., Шабликіна О.В. New photocyclization of 2-(tert-butoxycarbonyl) amino-3,3-dichloroacrylonitrile. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine* (11), 79–86.

DOI: 10.15407/dopovidi2022.05.079

(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті).

2. Pavlo V. Melnychuk, Oleh V. Kulish, Sofia I. Pavlish, Vladimir Kubyshkin, and Pavel K. Mykhailiuk. P(O)Me₂–Alkenes: From Synthesis to Applications. *Organic Letters* 2025 27 (23), 6174-6178.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5c01805

(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, опис методів синтезу і спектральних даних та підготовка статті).

3. Melnychuk, Pavlo V., and Oleg V. Shablykin. 2025. “Synthesis of Novel 1-Benzoylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,4(3H)-Dione”. *Ukrainica Bioorganica Acta* 20 (1), 46-49.

DOI: 10.15407/bioorganica2025.01.046

(Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті).

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Мельничук П.В., Шабликін О.В. Синтез 1-бензоїлгексагідро-2н-піроло[3,4-d]піримідин-2,4(3н)-діону, *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 141–143. (Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, пошук літератури та написання тез).

2. Мельничук П.В., Шабликін О.В. Використання енамідів у реакції [3+2] циклоприєднання для синтезу конденсованих та спіроциклічних піролідинів. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 127–129. (Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, пошук літератури та написання тез).
3. Мельничук П.В., Шабликін О.В. Одержання заміщених вінілдиметилфосфіноксидів та їх використання у реакції [3+2]-циклоприєднання з *N*-бензил азометиновим ілідом. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2024. С. 142–145. (Особистий внесок здобувача: планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів, пошук літератури та написання тез).