

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Біленко Віталій Андрійович

УДК 547.873: 547.78: 615.214.2:
615.272.4

ДИСЕРТАЦІЯ

Синтез фосфоровмісних лігандів для асиметричного каталізу

102 – Хімія

Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник – Комаров Ігор Володимирович, доктор хімічних наук,
професор

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Біленко В. А. Синтез фосфоровмісних лігандів для асиметричного каталізу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія. – ННІ високих технологій, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена розробці методів синтезу монодентатних фосфоланових та бідентатних фосфін-фосфінітних лігандів, прохіральних субстратів на основі похідних 1,2-дигідроізохінолін-4-карбонових кислот, дослідженню їх каталітичного асиметричного гідрогенування з Rh-вмісними каталізаторами на основі отриманих лігандів, визначенню фізико-хімічних властивостей отриманих похідних тетрагідроізохінолінів, а також демонстрації їх потенціалу для застосування в медичній хімії.

Синтезовано нові C_2 -симетричні фосфоланові ліганди для асиметричного каталізу - циклогексилпергідрофуру-[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діони. Вихідною сполукою став доступний в обох хіральних формах 2,3-О-ізопропіліден диметилтарtrat, що забезпечило доступ до обох енантіомерів отриманого ліганду. Відповідно до описаних в літературі перетворень було синтезовано ненасичений хіральний біциклічний дилактон, який був використаний як акцептор Міхаеля для наступної реакції з фенілфосфінобораном та циклогексилфосфінобораном з утворенням фосфоланового циклу. Такого типу гідрофосфінування було вперше використано для формування фосфоланового циклу. При виділенні продукту з реакційної суміші було отримано лише один ізомер фосфолану, що вказує на високу стереоселективність такої циклізації. Структури продуктів було підтверджено за допомогою одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР та рентгеноструктурного аналізу. Було оцінено електронодонорність фосфінових груп за константами спин-спінової взаємодії на ядрах ^{77}Se в спектрах ^{31}P ЯМР синтезованих з лігандів фосфінселенідів та виявлено її залежність від наявності

анельованих циклів до фосфоланового фрагмента. А саме, збільшення кількості анельованих циклів до фосфоланового ядра в молекулі ліганду призводить до зниження його електронодонорності. Отримані хіральні трициклічні фосфолани були випробувані як монодентатні ліганди в гомогенному каталітичному асиметричному гідруванні метилових естерів (Z)- α -ацетамідокоричної, α -ацетамідоакрилової кислоти та метилового і бензилового естерів (2Z)-3-ацетамідобут-2-енової кислоти. Комплекси родію(I) на їх основі каталізували реакцію гідрування бензилового естеру (2Z)-3-ацетамідобут-2-енової кислоти з високою ефективністю, та забезпечили отримання відповідного похідного β -амінокислоти з енантіоселективністю 92%.

Розроблено підхід до синтезу бідентатних фосфін-фосфінітних лігандів. Було проведено синтез 8-бром-камфорхінону та перетворено його у трициклічний (1R,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]-нонан-2-он шляхом взаємодії з дифенілфосфідом літію за раніше описаною реакцією ‘доміно’ за участі однієї з кетогруп та бром-замісника у 8-му положенні. Отриманий дифенілфосфін перетворено шляхом відновлення іншої кетогрупи боргідридом натрію та алюмогідридом літію у відповідні спирти. Встановлено, що взаємодія з боргідридом натрію приводить до утворення переважно екзо-ОН-ізомеру, тоді як при взаємодії з алюмогідридом літію утворювався переважно ендо-ОН-ізомер. Отримані спирти були перетворені в цільові ліганди 3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2-іл-дифеніл та дициклогексилфосфініти при взаємодії з дифеніл- та дициклогексилхлорфосфіном.

Розроблено спрощений синтетичний підхід до [(1R,2R,3S)-(+)-1,2-диметил-2,3-біс(дифенілфосфінометил)циклопен-тил]метанола (ROCKYPhos, CatASium I[®]) — хіального дифосфінового ліганду, що розширив можливості його масштабованого отримання. Цей ліганд був вперше описаний в 2001 році та виявився придатним для отримання високоенантіоселективних каталізаторів гомогенного гідрування. Ключове вдосконалення синтетичної схеми, у порівнянні з описаною раніше, полягало в окиснювальному розщепленні 3,9-

дибромкамфори системою $V_2O_5 - HNO_3$ або $NH_4VO_3 - Cu(NO_3)_2 - HNO_3$, що дало змогу отримати (1S,2R,3S)-2-(бромметил)-1,2-диметилциклопентан-1,3-дикарбонову кислоту з виходом 28%, зберігши загальний вихід ліганду. Це суттєво спростило послідовність реакцій та дозволило виключити хроматографічну очистку одного з інтермедіатів, забезпечивши кращі можливості масштабованого отримання ROCKYPhos. При дослідженні умов реакції окиснення було виділено та охарактеризовано (1S,3R,4S,7R)-3-бromo-7-(бромометил)-1,7-диметил-3-нітробіцикло[2.2.1]гептан-2-он. Дослідження методом ЯМР синтезованого диселенідного похідного ROCKYPhos показало, що одна з дифенілфосфінових груп має сильні донорні властивості, близькі до відповідних значень для триалкілфосфінів.

Досліджено можливості практичного застосування синтезованих лігандів. Розширюючи коло використання отриманих лігандів, нами були синтезовані нові прохіральні субстрати – метил-*N*-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилати. Проведене нами вперше асиметричне гідрування *N*-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилатів у присутності ROCKYPhos забезпечило утворення цільових тетрагідроізохінолінів з енантіомерним надлишком до 53%, що є хорошим результатом для цього класу субстратів. Знайдено умови гідролізу естерної та ацетамідної групи, при яких зберігається оптична чистота отриманих тетрагідроізохінолінів. Розроблено метод синтезу 2-(3-алкоксиметокси-)[3-оксопроп-1-ен-2-іл]бензойних кислот шляхом взаємодії метил-2-(2-метокси-2-) бензоатів з параформом в присутності карбонату калію. Досліджено їх подальшу циклізацію у відповідні 1-оксо-тетрагідроізохіноліни з аліфатичними, ароматичними та гетероароматичними первинними амінами та показано можливість масштабування синтезів цільових сполук до сотень грам. Досліджена реакція 2-(3-алкоксиметокси-)[3-оксопроп-1-ен-2-іл]бензойних кислот з первинними амінами була використана науковцями проекту Covid Moonshot у синтезі сполук DNDI-6510 та ASAP-0017445 інгібіторів протеази SARS-CoV-2, які

показали багатообіцяючі результати в доклінічних дослідженнях, опублікованих в міжнародному журналі Science,

Таким чином, розроблені нові ефективні синтетичні підходи для отримання ROCKYPhos і нових фосфоланових та фосфін-фосфінітних лігандів для асиметричного синтезу розширюють можливості їх застосування для розробки лікарських засобів та інших хімічних потреб. Зокрема показано можливість використання ROCKYPhos для синтезу хіральних тетрагідроізохінолінів, що разом з розробленим методом отримання 1-оксо-тетрагідроізохінолінів забезпечило шлях до кандидатів на протиковідні препарати на основі тетрагідроізохінолінового фрагменту.

Ключові слова: каталітичне асиметричне гідрування, фосфолан, фосфін-фосфініт, SARS-CoV-2, камфора, C_2 -симетрія, конформаційно утруднені ліганди, похідні 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот, CatASium I, ROCKYPhos.

SUMMARY

Bilenko V. A. *Synthesis of phosphorus-containing ligands for asymmetric catalysis*. – Qualification scientific work, manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) by specialty 102 Chemistry. – Educational and Scientific Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2026.

The dissertation is devoted to the development of methods for the synthesis of monodentate phospholane and bidentate phosphine-phosphinite ligands, prochiral substrates based on derivatives of 1,2-dihydroisoquinoline-4-carboxylic acids, the study of their catalytic asymmetric hydrogenation with Rh-containing catalysts based on the obtained ligands, the determination of the physicochemical properties of the obtained tetrahydroisoquinoline derivatives, as well as the demonstration of their potential for application in medicinal chemistry.

New C₂-symmetric phospholane ligands for asymmetric catalysis — cyclohexylperhydrofuro-[2,3':4,5]phospholo[3,2-b]furan-2,6-diones — were synthesized. The starting compound was readily available in both chiral forms, namely 2,3-O-isopropylidene dimethyl tartrate, which provided access to both enantiomers of the resulting ligand. According to transformations described in the literature, an unsaturated chiral bicyclic dilactone was synthesized and used as a Michael acceptor in a subsequent reaction with phenylphosphine borane and cyclohexylphosphine borane to form the phospholane ring. This type of hydrophosphination was employed for the first time for the construction of a phospholane ring. Isolation of the reaction products yielded only one phospholane isomer, indicating high stereoselectivity of the cyclization. The structures of the products were confirmed by one- and two-dimensional NMR spectroscopy and X-ray crystallographic analysis. The electron-donating ability of the phosphine groups was evaluated using spin–spin coupling constants on ⁷⁷Se nuclei in the ³¹P NMR spectra of phosphine selenides synthesized from the ligands, revealing its dependence on the presence of fused rings adjacent to the phospholane fragment. Specifically, increasing the number of fused rings attached to the phospholane core in the ligand molecule led

to decreased electron-donating ability. The obtained chiral tricyclic phospholanes were tested as monodentate ligands in homogeneous catalytic asymmetric hydrogenation of methyl esters of (Z)- α -acetamidocinnamic acid, α -acetamidoacrylic acid, and methyl and benzyl esters of (2Z)-3-acetamidobut-2-enoic acid. Rhodium(I) complexes based on these ligands efficiently catalyzed the hydrogenation of benzyl ester of (2Z)-3-acetamidobut-2-enoic acid and provided the corresponding β -amino acid derivative with 92% enantioselectivity.

An approach to the synthesis of bidentate phosphine–phosphinite ligands was developed. 8-Bromocamphorquinone was synthesized and converted into tricyclic (1R,3S,6S,7S)-3-diphenylphosphanyl-1,6-dimethyl-4-oxatricyclo[4.3.0.0]nonan-2-one through reaction with lithium diphenylphosphide via a previously described domino reaction involving one keto group and the bromine substituent at the 8-position. The obtained diphenylphosphine was converted into the corresponding alcohols by reduction of the second keto group with sodium borohydride and lithium aluminum hydride. It was established that reaction with sodium borohydride predominantly yielded the *exo*-OH isomer, whereas lithium aluminum hydride mainly produced the *endo*-OH isomer. The resulting alcohols were transformed into the target ligands — 3-diphenylphosphanyl-1,6-dimethyl-4-oxatricyclo[4.3.0.0]nonan-2-yl diphenyl- and dicyclohexylphosphinites — through reaction with diphenyl- and dicyclohexylchlorophosphine.

A simplified synthetic approach to [(1R,2R,3S)-(+)-1,2-dimethyl-2,3-bis(diphenylphosphinomethyl)cyclopentyl]methanol (ROCKYPhos, CatASium I®), a chiral diphosphine ligand that expanded the possibilities for scalable synthesis, was developed. This ligand was first described in 2001 and proved suitable for obtaining highly enantioselective homogeneous hydrogenation catalysts. The key improvement of the synthetic scheme compared to the previously described route consisted in the oxidative cleavage of 3,9-dibromocamphor using either the V₂O₅–HNO₃ or NH₄VO₃–Cu(NO₃)₂–HNO₃ system, enabling the preparation of (1S,2R,3S)-2-(bromomethyl)-1,2-dimethylcyclopentane-1,3-dicarboxylic acid in 28% yield while preserving the overall ligand yield. This substantially simplified the reaction sequence and

eliminated chromatographic purification of one of the intermediates, thus improving scalability of ROCKYPhos synthesis. During investigation of the oxidation conditions, (1S,3R,4S,7R)-3-bromo-7-(bromomethyl)-1,7-dimethyl-3-nitrobicyclo[2.2.1]heptan-2-one was isolated and characterized. NMR studies of the synthesized diselenide derivative of ROCKYPhos demonstrated that one of the diphenylphosphine groups possesses strong donor properties comparable to those of trialkylphosphines.

The practical applications of the synthesized ligands were investigated. Expanding the scope of their use, new prochiral substrates — methyl N-acetyl-1,2-dihydroisoquinoline-4-carboxylates — were synthesized. The asymmetric hydrogenation of N-acetyl-1,2-dihydroisoquinoline-4-carboxylates in the presence of ROCKYPhos, carried out for the first time, afforded the target tetrahydroisoquinolines with enantiomeric excesses up to 53%, representing a good result for this class of substrates. Conditions for hydrolysis of the ester and acetamide groups that preserved the optical purity of the resulting tetrahydroisoquinolines were identified. A method for the synthesis of 2-(3-alkoxymethoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)benzoic acids via reaction of methyl 2-(2-methoxy-2-)benzoates with paraformaldehyde in the presence of potassium carbonate was developed. Their subsequent cyclization into the corresponding 1-oxo-tetrahydroisoquinolines with aliphatic, aromatic, and heteroaromatic primary amines was investigated, and the possibility of scaling the synthesis of the target compounds to hundreds of grams was demonstrated. The reaction of 2-(3-alkoxymethoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)benzoic acids with primary amines was employed by scientists of the Covid Moonshot project for the synthesis of compounds DNDI-6510 and ASAP-0017445, SARS-CoV-2 protease inhibitors that showed promising results in preclinical studies published in the international journal *Science*.

Thus, the newly developed efficient synthetic approaches for obtaining ROCKYPhos and new phospholane and phosphine–phosphinite ligands for asymmetric synthesis expand the possibilities for their application in drug development and other chemical applications. In particular, the feasibility of using

ROCKYPhos for the synthesis of chiral tetrahydroisoquinolines was demonstrated, which, together with the developed method for obtaining 1-oxo-tetrahydroisoquinolines, provided a route toward anti-COVID drug candidates based on the tetrahydroisoquinoline scaffold.

Keywords: catalytic asymmetric hydrogenation, phospholane, phosphine-phosphinite, SARS-CoV-2, camphor, C₂-symmetry, conformationally hindered ligands, derivatives of 1-oxo-tetrahydroisoquinoline-4-carboxylic acids, CatASium I, ROCKYPhos.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних виданнях

Bilenko, V.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Komarov, I. V.; Börner, A. New Chiral Monodentate Phospholane Ligands by Highly Stereoselective Hydrophosphination. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2082–2087. DOI: 10.1016/j.tetasy.2006.06.047. Q1.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Bilenko, V. A.; Huliak, V.; Kinakh, S.; et al. Expedient Synthesis of 1-Oxo-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-4-Carboxylates. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**. DOI: 10.1002/ejoc.202500842. Q2.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Boby, M. L.; Fearon, D.; Ferla, M.; et al. Open Science Discovery of Potent Noncovalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. *Science* **2023**, 382 (6671), eabo7201. DOI: 10.1126/science.abo7201. Q1.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних для планування та проведення синтезу деяких сполук та встановлення їх будови).

Bilenko, V. A.; Komarov, I. V.; Gorichko, M. V.; Shishkina, S. V. Molecular and Crystal Structure of (1R,3R,4S,7R)-3-Bromo-7-(bromomethyl)-1,7-dimethyl-3-nitrobicyclo[2.2.1]heptan-2-one. *Acta Crystallogr., Sect. E Crystallogr. Commun.* **2026**, 82 (5). DOI: 10.1107/S2056989026003592. Q3.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Статті у наукових фахових виданнях України:

Bilenko, V. A.; Gorichko, M. V. The improved synthesis of ROCKYPhos and its application for the asymmetric hydrogenation of dihydroisoquinoline derivatives. *J. Org. Pharm. Chem.* **2026**, 24 (1), 13–22. DOI: 10.24959/ophcj.26.353838.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Патенти на винахід

Komarov, I. V.; Bilenko, V. A.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Almeana Perea, P.; Kadyrov, R. Tricyclische Phosphin-Phosphinite und ihre Verwendung in der Katalyse. German Patent DE 10343266 A1, Apr 21, 2005; WO2005/35543 A1.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Тези наукових доповідей за темою дисертації

Bilenko, V.; Komarov, I.; Börner, A. Phospholane Ligands from Tartaric Acid. *Ligands and Catalysis 2006*, University of Rostock, Rostock, Germany, April 18–20, 2006.

Vitalii Bilenko, Igor Komarov, Armin Boërner, доповідь на науковому семінарі «GRK 1213: Neue Methoden für Nachhaltigkeit in Katalyse und Technik», Leibniz-Institut für Katalyse, Rostock, Germany, August 18, 2006.

ЗМІСТ

Розділ	Сторінка
АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ ХІРАЛЬНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ФОСФОРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ В АСИМЕТРИЧНОМУ СИНТЕЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1 Хіральні монофосфолани	26
1.2 Дифосфіни з фосфолановим фрагментом.	43
1.3 Хіральні бісфосфоланові ліганди	48
1.4 Висновки з літературного огляду	61
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ МОНОФОСФОЛАНОВИХ ЛІГАНДІВ, ОТРИМАНИХ З ВИННОЇ КИСЛОТИ	
2.1 Дизайн, синтез та дослідження будови лігандів (3aR,4aR,7aR,7bR)-4-Фенілпергідрофуоро-[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діону 2.5a та (3aS,4aS,7aS,7bS)-4-Циклогексилпергідрофуоро-[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діону 2.5b	62
2.2 Використання отриманих фосфоланів в асиметричному гідруванні	69
2.3 Проміжні висновки до розділу 2	71
2.4 Експериментальна частина	72
РОЗДІЛ 3. ДИЗАЙН ТА СИНТЕЗ БІДЕНТАТНИХ ФОСФІНО-ФОСФІНІТНИХ ЛІГАНДІВ НА ОСНОВІ КАМФОРИ	

3.1 Літературна довідка	76
3.2 Дизайн та синтез нових фосфінітних лігандів (1R,2S,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4- оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2іл-дифенілфосфініту 3.14 , (1R,2R,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4- оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2іл-дифенілфосфініту 3.15 та (1R,2R,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4- оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2іл-дициклогексилфосфініту 3.16	77
3.3 Проміжні висновки до розділу 3	80
3.4 Експериментальна частина	80
РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА СПРОЩЕНОГО ПІДХОДУ ДЛЯ СИНТЕЗУ CatASium I ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ЕЛЕКТРОНОДОНОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	
4.1 Розробка скороченого синтетичного шляху та дослідження електронних властивостей CatASium I	83
4.2 Проміжні висновки до розділу 4	89
4.3 Експериментальна частина	90
РОЗДІЛ 5. ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ ОТРИМАНИХ ЛІГАНДІВ	
5.1 Анотація	94
5.2 Синтез нехіральних похідних 1-оксо- тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот	99
5.3 Синтез хіральних похідних тетрагідроізохінолін-4- карбонових кислот шляхом енантіоселективного гідрування	108
5.4 Проміжні висновки до розділу 5	113
5.5 Експериментальна частина	114

5.5.1 Загальна процедура синтезу метил 2-(2-метокси-2-оксо-етил)бензоатів 5.1а–в	114
5.5.2 Загальна процедура синтезу 2-(1-метоксикарбонілвініл)бензойних кислот 5.2а–в	116
5.4.3 Загальна процедура синтезу метил 2-(2,4-диметоксибензил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилатів 5.3 за винятком 5.3ар	118
5.5.4 Загальна процедура отримання метил 2-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилатів 5.8а–г	133
5.5.5 Синтез тетрагідроізохіноліну 5.9а шляхом асиметричного гідрування	135
5.5.6 Загальна процедура синтезу тетрагідроізохінолін-4-карбоксилатів гас-5.9 (підготовлених для визначення еє)	136
5.5.7 Загальна процедура отримання метилізохінолін-4-карбоксилатів 5.12а–г	137
ВИСНОВКИ	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

Скорочення	Розшифрування
n-BuLi	n-бутиллітій
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMF	диметилформаїд
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
Pyr	піридин
PTS, PTSA, PTC	p-тозилсульфонова кислота
TBAB	тетрабутиламонію бромід
ТГФ, THF	тетрагідрофуран
TEA	триетиламін
TFA	трифторооцтова кислота
ІПС	ізопропанол, пропан-2-ол
PMР	протонний магнітний резонанс
TMC, TMS	тетраметилсилан
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
BPO	фосфабіцикло[3.3.0]октан
LDA	літій діізопропіламід
H,H-COSY	кореляційна спектроскопія протон-протон (2D NMR)
NOESY	двовимірна спектроскопія ядерного ефекту Оверхаузера
COD	1,5-циклооктадієн
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан

HSQC	гетероядерна одноквантова кореляційна спектроскопія
HMBC	гетероядерна багатозв'язкова кореляційна спектроскопія
THP	тетрагідропіран
CCDC	Кембриджський центр кристалографічних даних
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
BPE	1,2-біс(фосфолано)етан
DuPHOS	1,2-біс(2,5-діалкілфосфолано)бензен
DIOP	2,3-О-ізопропіліден-2,3-дигідрокси-1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан
TADDOL	$\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -тетраарил-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4,5-диметанол
ee	енантиомерний надлишок
de	діастереомерний надлишок
CatASium I ROCKYPhos	[(1R,2R,3S)-(+)-1,2-dimethyl-2,3-bis(diphenylphosphinomethyl)cyclopentyl]methanol - хіральний дифосфіновий ліганд
catASium M	серія хіральних бісфосфоланових лігандів
BPO	фосфабіцикло[3.3.0]октан
KCCB	константа спин-спінової взаємодії
TMSCl	триметилсілілхлорид
TMS	триметилсіліл - захистна група
TBDPS	третбутилфенілсіліл- захистна група
UCAP	Отримання незахищених хіральних амінокислот (Unprotected Chiral Amino acid Production)

ВСТУП

Актуальність дослідження. Каталітичні асиметричні процеси важливі як у лабораторному синтезі для отримання енантімерно чистих речовин з легкодоступних прохіральних субстратів, так і в промисловому виробництві лікарських засобів. Більшість сучасних лікарських препаратів є хіральними сполуками, для яких терапевтичну активність зазвичай виявляє лише один енантіомер, тоді як інший може бути неактивним або проявляти небажані властивості. Енантіоселективне гідрування дає змогу отримувати цільовий ізомер із високою селективністю та мінімізувати вміст небажаного дзеркального антипода. Показовими прикладами практичного застосування таких підходів є промисловий синтез адреналіну та аліскірену з використанням каталітичного енантіоселективного гідрування за участю родійовмісних каталізаторів із фосфоровмісними лігандами [1].

Лігандами, що входять у склад багатьох відомих металовмісних каталізаторів і вирішальним чином обумовлюють їхню активність і енантіоселективність є хіральні органічні сполуки тривалентного фосфору. В 2001 році за розробку методів каталітичного асиметричного синтезу було присуджено Нобелівську премію з хімії японському хіміку Нойорі та американському хіміку Ноулсу [2]. Пов'язаний з розробкою металокомплексних каталізаторів активний розвиток хімії фосфорорганічних сполук визначив стерично утруднені фосфоровмісні C_2 -симетричні гетероцикли як найбільш перспективні ліганди для енантіоселективного каталізу. Завдяки C_2 -симетричній будові вони обумовлюють меншу кількість діастереомерних перехідних станів реакцій порівняно з несиметричними лігандами, що сприяє їх енантіоселективності, а завдяки конформаційним утрудненням в їх молекулах різниця енергій перехідних станів є значною, що також сприяє утворенню переважно одного енантіомера [3]. Найвідомішими прикладами таких лігандів є DuPHOS, PipPhos, BPE, та catASium M. Каталізатори на основі таких лігандів широко застосовуються як в препаративному органічному синтезі, так і в промисловості.

Іншим напрямком розвитку хіральных лігандів є створення конформаційно утруднених лігандів на основі природних сполук, що мають жорсткий каркасний скелет. Такий підхід був реалізований науковою групою Комарова І. В. в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка. Було синтезовано ряд конформаційно-утруднених дифосфінів на основі камфори [4]. Розширюючи цю стратегію наявністю додаткових функціональних груп у молекулах ліганду, було отримано CatASium I – дифосфіновий ліганд, що містить первинну спиртову групу для можливої додаткової координації субстрату до каталізатора в перехідному стані [5]. CatASium I використано як ліганд для отримання високоактивних та селективних родієвих каталізаторів гідрування. Серед іншого, каталізатори на основі CatASium I виявилися найбільш ефективними для отримання сполуки МК-8998, потенційного кандидата на новий лікарський засіб проти шизофренії [6].

Спалах пандемії, викликаній вірусом SARS-CoV-2 спонукав світову наукову спільноту до пошуку доступних ліків, які б могли зупинити пандемію та гарантувати не повторення схожих сценаріїв в майбутньому. Отримана в рамках проекту COVID Moonshot [7] хіральна сполука MAT-POS-3ccb8ef6-1, похідна тетрагідроізохінолін-4-карбонової кислоти, виявила високу протівірусну активність [8]. Інша сполука на основі 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонової кислоти, DNDI-6510, пройшла доклінічні випробування і наразі знаходиться на етапі клінічних досліджень [9,10,11,12]. Таким чином, розробка нових методів синтезу тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот шляхом каталітичного гомогенного енантіоселективного гідрування є актуальним для отримання нових енантіомерно чистих кандидатів на лікарські засоби проти вірусу SARS-CoV-2.

Водночас постійна потреба у створенні нових біологічно активних сполук зумовлює необхідність безперервного вдосконалення ефективних і масштабованих методів їх синтезу. Розроблення нових фосфоровмісних лігандів суттєво розширює можливості застосування каталізаторів у нових

енантіоселективних процесах, а дослідження взаємозв'язку між структурою лігандів і їх селективністю дає змогу виявляти важливі закономірності перебігу каталітичних реакцій та підвищувати передбачуваність їх результатів. Отже, розроблення ефективних методів синтезу нових фосфоровмісних лігандів є актуальним завданням сучасної органічної та координаційної хімії, оскільки сприяє розширенню структурного різноманіття хіральних каталізаторів і створює передумови для розробки нових високоселективних підходів до одержання біологічно активних сполук.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі супрамолекулярної хімії Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка та пов'язана з науково-дослідницькою роботою в проекті Covid Moonshot. Експериментальна робота та дослідження структур одержаних сполук була виконана за сприяння ТОВ «НВП Укроргсинтез» та на хімічному факультеті університету м. Росток (Німеччина). Частина роботи була виконана в рамках теми «Нові методи забезпечення сталого розвитку в каталізі та технологіях» (GRK 1213: Neue Methoden für Nachhaltigkeit in Katalyse und Technik), Німецький дослідницький фонд (Deutsche Forschungsgemeinschaft).

Мета і завдання дослідження. Метою даного дисертаційного дослідження є одержання нових фосфоровмісних сполук та дослідження їх як лігандів в каталітичному асиметричному гідрогенуванні.

Завдання дослідження:

1. Спроекувати та синтезувати нові фосфоровмісні ліганди.
2. Дослідити будову та властивості отриманих сполук.
3. Отримати нові прохіральні субстрати для енантіоселективного гідрування.
4. Дослідити можливості використання отриманих лігандів в складі родійвмісних каталізаторів для отримання перспективних будівельних блоків для потреб медичної хімії.

Об'єкт дослідження. Трициклічні фосфолани, дифенілфосфіни на основі карбонового скелету камфори, похідні 4-карбокси-тетрагідроізохіноліну та 1-оксо-4-карбокси-тетрагідроізохіноліну.

Предмет дослідження. Умови синтезу фосфоровмісних сполук з використанням моноарил-, моноалкілфосфінів та диарил- і диалкілхлорфосфінів і природних сполук – винної кислоти та камфори як джерел хіральності, реакції енантіоселективного гідрування з використанням родієвих каталізаторів на основі нових отриманих лігандів; синтез нових прохіральних субстратів і реакції каталітичного асиметричного гідрування цих субстратів в присутності нових каталізаторів; дослідження фізико-хімічних характеристик синтезованих субстратів та фосфоровмісних лігандів.

Методи дослідження. Органічний синтез, одновимірна та двовимірна ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , елементний аналіз, масс-спектроскопія, високоефективна рідинна хроматографія, оптичний аналіз, препаративна і аналітична хроматографія з використанням ВЕРХ на хіральних колонках, рентгеноструктурний аналіз, тощо.

Наукова новизна дослідження: Вперше синтезовані трициклічні хіральні монодентатні фосфоланові ліганди 3,11-діокса-7-фосфатрицикло[6.3.0.0,2,6]ундекан-4,10-діони виходячи з 2,3-О-ізопропіліден диметилтартрату. В процесі синтезу вперше використали реакцію гідрофосфінування похідних α,β -ненасичених карбонових кислот для отримання фосфоланового циклу. Будову лігандів було підтверджено експериментами ^1H -COSY, NOESY та рентгеноструктурними дослідженнями. Досліджено σ -донорні/основні властивості нових фосфінів вимірюванням констант спін-спінової взаємодії (КССВ) ^{31}P - ^{77}Se в спектрах ^{31}P ЯМР- у відповідних фосфінселенідах та встановлено, що збільшення кількості конденсованих кілець у фосфолановому ядрі приводить до зниження σ -донорних/основних властивостей фосфіну, тоді як електронодонорна циклогексильна група підвищує їх основність порівняно з фенільною. Отримані фосфолани були випробувані як монодентатні ліганди в Rh-каталізованому

асиметричному гідруванні функціоналізованих стандартних олефінів та продемонстрували високу активність і селективність, до 92% ee продуктів гідрування прохіральних субстратів.

Вперше отримало трициклічні бідентатні ліганди на основі камфори з фосфіною та фосфітною групами. Досліджено умови відновлення кетогрупи до спиртової в 1-(дифенілфосфаніл)-3а,4-диметилгексагідро-1*H*-1,4-метаноциклопента[с]фуран-7-оні.

Створено вдосконалений метод синтезу хірального дифосфінового ліганду ROCKYPhos, що дозволив скоротити загальну кількість стадій та виключити хроматографічну очистку інтермедіату. Це відкрило шлях до масштабованого отримання ROCKYPhos. Було досліджено електронні властивості ROCKYPhos за допомогою ЯМР-аналізу його диселенідної похідної, що виявило виражену донорну здатність одного з фрагментів PPh_2 , порівнянню з такою у триалкілфосфінів.

Уперше синтезовано метилові естери *N*-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбонових кислот та досліджено їх асиметричне гідрування з використанням Rh-каталізаторів на основі BINAP, Me-BPE, та ROCKYPhos та синтезованих фосфоланів. Використання ROCKYPhos забезпечило утворення тетрагідроізохінолінів з енантіоселективністю до 52% ee.

Розроблено ефективний синтетичний підхід до одержання похідних 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот та досліджено їх хімічні властивості. Запропонована стратегія лягла в основу оптимізованого методу синтезу кандидата на лікарський засіб DNDI-6510, що забезпечило можливість його подальшого масштабування та поглибленого фармакологічного вивчення.

Теоретичне значення. Вивчення синтезованих фосфоланових лігандів виявило залежність їх електронодонорності від кількості анельованих циклів та замісників біля атома фосфору та дозволило прогнозувати їх активність та селективність в каталітичних процесах. В процесі синтезу фосфін-фосфітних лігандів було вивчено вплив відновлюючого реагента на стереохімію

отриманих продуктів при відновленні кето групи. Так встановлено, що при використанні алюмогідриду літію, катіон літію, як жорстка кислота Льюїса координується до кисню в каркасі вихідного кетону та сприяє переважному утворенню одного стереоізомеру. Показано можливість проведення каталітичного енантіоселективного гідрування 4-карбометокси-N-ацетилдигідроізохінолінів та вивчено його умови. Отримані продукти розширили можливості використання каталітичного асиметричного гідрування для отримання нових будівельних блоків. Знайдено новий метод отримання 1-оксо-4-карбометокситетрагідроізохінолінів, досліджено умови його проведення та показано перелік толерантних до цього функціональних груп.

Практичне значення. Синтезовані фосфоровмісні ліганди розширили різноманіття каталізаторів для енантіоселективного гідрування та забезпечили високу активність та селективність гідрування стандартних прохіральних субстратів. Вперше синтезовані заміщені 4-карбометокси-N-ацетилдигідроізохіноліни були використані для отримання хіральних 4-карбометокси-N-ацетилтетрагідроізохінолінів з каталізаторами на основі ROCKYPhos. На прикладі незаміщеного 4-карбометокси-N-ацетилтетрагідроізохіноліну отримано будівельні блоки, що можуть бути використані в інших синтезах. Вдосконалений метод отримання ROCKYPhos може бути використаний для масштабованого (10-100 г) лабораторного синтезу цього ліганду. Розробленим методом отримано нові 1-оксо-4-карбометокситетрагідроізохіноліни в масштабі 2-109г, що забезпечило отримання на їх основі ряду біологічно активних молекул та вивчення їх фармакологічних властивостей. Підтверджено використання досліджених методів та сполук в розробці та масштабованому отриманні принаймні двох доклінічних кандидатів на лікарські засоби. Розроблені та оптимізовані методики синтезів можуть бути використані іншими вченими для отримання аналогічних сполук.

Особистий внесок здобувача. Основну частину експериментальної роботи, обробку, структурування та узагальнення результатів, а також

встановлення молекулярної структури синтезованих сполук здійснено здобувачем особисто. Постановка задачі, формулювання мети та обговорення отриманих результатів їх систематизація та оформлення публікацій проведено спільно з науковим керівником д. х. н., проф. Комаровим І.В. та д. х. н., проф. Григоренко О. О. Обговорення синтезу фосфоланових лігандів на деяких етапах проводилось з Armin Voërner. Обговорення дизайну та деяких аспектів при отриманні фосфін-фосфінітних лігандів проводилося з Axel Monsees, Thomas Riermeier, Perea Almeana та Renat Kadyrov. Обговорення та планування підходів до синтезу метилових естерів 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот здійснений разом з Гуляком В.Д. Деякі етапи їх синтезу проводилися за участі Кінаха С.О., Ryan A. Inwood, Thomas Stowe, Elvis J. M. Maduli, Brian Broadbelt та Rosemary H. Crampton. Обговорення актуальності та шляхів їх використання проводилось з Ed J. Griffen та к.х.м. Матвіюк Т.В. Обговорення підходів до синтезу та синтез біологічно активних похідних 4-карбокси-тетрагідроізохінолінів, дослідження їх активності, будови та фармакологічного профілю проводилося разом з Boby, M. L., Fearon, D., Ferla, M., Filep, M., Koekemoer, L., Robinson, M. C., dagger, C. M. C., Chodera, J. D., Lee, A. A., London, N., von Delft, A., von Delft, F., Achdout, H., Aimon, A., Alonzi, D. S., Arbon, R., Aschenbrenner, J. C., Balcomb, B. H., BarDavid, E., Barr, H., Ben-Shmuel, A., Bennett, J., Borden, B., Boulet, P., Bowman, G. R., Brewitz, L., Brun, J., Bvnbs, S., Calmiano, M., Carbery, A., Carney, D. W., Cattermole, E., Chang, E., Чернищенко Є.О., Clyde, A., Coffland, J. E., Cohen, G., Cole, J. C., Contini, A., Cox, L., Croll, T. I., Cvitkovic, M., De Jonghe, S., Dias, A., Donckers, K., Dotson, D. L., Douangamath, A., Duberstein, S., Dudgeon, T., Dunnett, L. E., Eastman, P., Erez, N., Eyermann, C. J., Fairhead, M., Fate, G., Fedorov, O., Fernandes, R. S., Ferrins, L., Foster, R., Foster, H., Fraisse, L., Gabizon, R., Garcia-Sastre, A., Gawriljuk, V. O., Gehrtz, P., Gileadi, C., Giroud, C., Glass, W. G., Glen, R. C., Glinert, I., Godoy, A. S., Горічко М.В., Gorrie-Stone, T., Griffen, E. J., Haneef, A., Hassell Hart, S., Heer, J., Henry, M., Hill, M., Horrell, S., Huang, Q. Y. J., Гуляк В.Д., Hurley, M. F. D., Israely, T., Jajack, A., Jansen, J., Jnoff, E., Jochmans, D.,

John, T., Kaminow, B., Kang, L., Kantsadi, A. L., Kenny, P. W., Kiappes, J. L., Кінах C.O., Kovar, B., Krojer, T., La, V. N. T., Laghnimi-Hahn, S., Lefker, B. A., Levy, H., Lithgo, R. M., Логвиненко I.Г., Lukacik, P., Macdonald, H. B., MacLean, E. M., Makower, L. L., Malla, T. R., Marples, P. G., Матвіюк Т.В., McCorkindale, W., McGovern, B. L., Melamed, S., Мельников К.П., Мічурін О.М, Miesen, P., Mikolajek, H., Milne, B. F., Minh, D., Morris, A., Morris, G. M., Morwitzer, M. J., Moustakas, D., Mowbray, C. E., Nakamura, A. M., Neto, J. B., Neyts, J., Nguyen, L., Noske, G. D., Oleinikovas, V., Oliva, G., Overheul, G. J., Owen, C. D., Pai, R., Pan, J., Paran, N., Payne, A. M., Perry, B., Pingle, M., Pinjari, J., Politi, B., Powell, A., Psenak, V., Pulido, I., Puni, R., Rangel, V. L., Reddi, R. N., Rees, P., Reid, S. P., Reid, L., Resnick, E., Ripka, E. G., Robinson, R. P., Rodriguez-Guerra, J., Rosales, R., Rufa, D. A., Saar, K., Saikatendu, K. S., Salah, E., Schaller, D., Scheen, J., Schiffer, C. A., Schofield, C. J., Шафеев М.А., Shaikh, A., Shaqra, A. M., Shi, J., Shurrush, K., Singh, S., Sittner, A., Sjo, P., Skyner, R., Smalley, A., Smeets, B., Smilova, M. D., Solmesky, L. J., Spencer, J., Strain-Damerell, C., Swamy, V., Tamir, H., Taylor, J. C., Tennant, R. E., Thompson, W., Thompson, A., Tomasio, S., Tomlinson, C. W. E., Цурупа I.C., Tumber, A., Vakonakis, I., van Rij, R. P., Vangeel, L., Varghese, F. S., Vaschetto, M., Vitner, E. B., Voelz, V., Volkamer, A., Walsh, M. A., Ward, W., Weatherall, C., Weiss, S., White, K. M., Wild, C. F., Witt, K. D., Wittmann, M., Wright, N., Yahalom-Ronen, Y., Yilmaz, N. K., Zaidmann, D., Zhang, I., Zidane, H., Zitzmann, N. & Zvornicanin, S. N. Обговорення результатів масштабованого синтезу ROCKYPhos проводилось з к. х. н. Горічко М.В.

Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з Anke Spannenberg, Wolfgang Baumann та к. х. н. Шишкіною С.В.

Використані в дисертації результати, ідеї та гіпотези інших авторів мають відповідні посилання та застосовані для підкріплення ідей здобувача.

Апробація матеріалів дисертації. Результати роботи представлені на міжнародній конференції «*Ligands and catalysis 2006*» (University of Rostock, Germany, April 18-20, 2006) та науковому семінарі «*GRK 1213: Neue Methoden*

für Nachhaltigkeit in Katalyse und Technik» (Leibniz-Institut für Katalyse, Rostock, Germany, August 18, 2006).

Публікації. За результатами дисертації було опубліковано 5 статей в українських та міжнародних профільних журналах: дві Q1, одна Q2, одна Q3, одна – в українському науковому фаховому виданні. За результатами досліджень одержано міжнародний патент.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення одержаних результатів (розділ 2, 3, 4, 5), висновків, переліку використаних джерел (140 посилання). Зміст дисертації викладений на 162 сторінках машинописного тексту і містить 17 рисунків, 80 схем та 6 таблиць.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено методам синтезу фосфоланових лігандів. Другий розділ висвітлює синтез феніл та циклогексилпергідрофуру-[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діонів-монодентатних трициклічних C₂-симетричних фосфоланових лігандів, вивчення їх будови та електронодонорних властивостей, а також випробовування в складі Rh-вмісних каталізаторів в каталітичному асиметричному гідруванні стандартних прохіральних субстратів. У третьому розділі розглянуто синтез фосфін-фосфінітних лігандів на основі камфорного скелету. У четвертому розділі описано спрощений синтез ROCKYPhos, що розширює можливості його масштабованого отримання, та досліджено його електронодонорні властивості. П'ятий розділ присвячений синтезу метил-N-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилатів, як нової групи прохіральних субстратів та дослідженню їх каталітичного асиметричного гідрування для отримання хіральных тетрагідроізохінолінів за участі Rh-вмісних каталізаторів. Також описаний масштабований синтетичний підхід до ряду похідних рацемічних 1-оксо-4-карбокси-тетрагідроізохінолінів, та дослідження їх хімічних перетворень.

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ ХІРАЛЬНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ФОСФОРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ В АСИМЕТРИЧНОМУ СИНТЕЗІ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ахіральні похідні фосфолану

Ахіральні Р-алкіловані фосфолани вперше синтезував Груттнер (Gruttner) у 1915 році. Для їх синтезу він використав реакцію між алкілдіхлорфосфінами та 1,4-бутилендімагнійдіхлоридом [13]. Надалі хіміками були розроблені методи отримання фосфоланового циклу, виходячи з ди- чи триестерів фосфорної кислоти, амінодіхлорфосфінів, Р-метальованих фосфінів шляхом циклізації, чи з фосфолів та фосфоленив шляхом відновлення.[14]

1.1 Хіральні монофосфолани

Перший хіральний нерацемічний монофосфолан синтезували Бруннер (Brunner) і Сієві (Sievi) в 1987 році [15,16]. Синтетичний підхід включає отримання хірального дитозилату **1.1a,б** (Схема 1.1) з винної кислоти та подальше його перетворення в фосфолани **1.2a,б** внаслідок взаємодії з фосфідом натрію в рідкому амоніаку. Подібним чином авторам вдалося отримати також фенілфосфолани **1.2c** та **1.2d**. Сполуки **1.2a,б** автори використали для синтезу інших Р-заміщених фосфоланів **1.2e-i**.

Сполуки **1.2ф** та **1.2г** отримали при взаємодії **1.2a** з SOCl_2 та наступною взаємодією продукту **2e** з метанолом чи диметиламіном. При реакції **1.2a** з $n\text{-BuLi}$ утворюється фосфід **3**, який можна використати для синтезу інших Р-заміщених фосфінів, хоча ця сполука виявилася дуже чутливою до окиснення. Тому для синтезу **1.2x,i** автори використали альтернативний підхід: сполуку **1.2a** кватернізували з отриманням солей **1.4,1.5**, які при взаємодії з лугом перетворилися на **1.2x,i**.

Оптично активні 2,5-диалкілфосфолани майже одночасно синтезували Вілсон (Wilson)[17] і Бурк (Burk)[18].

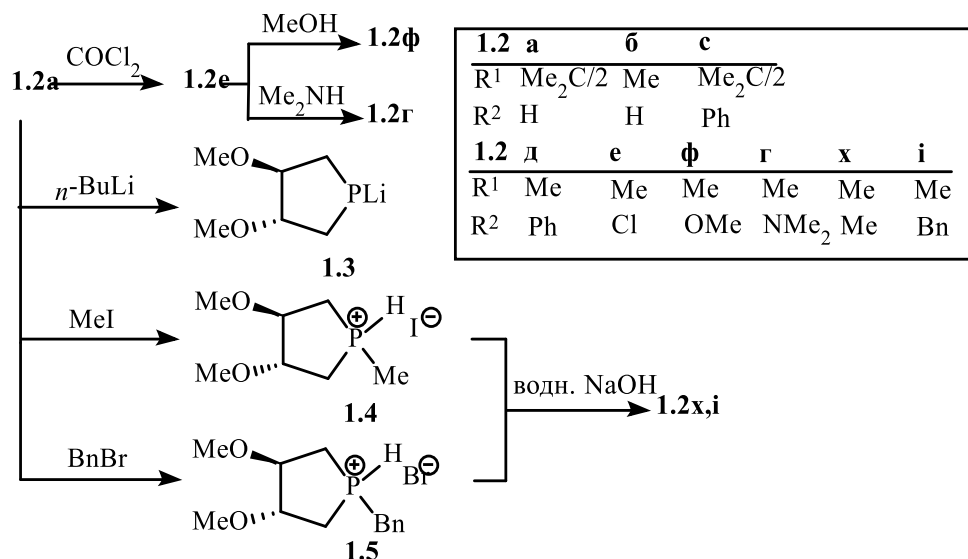
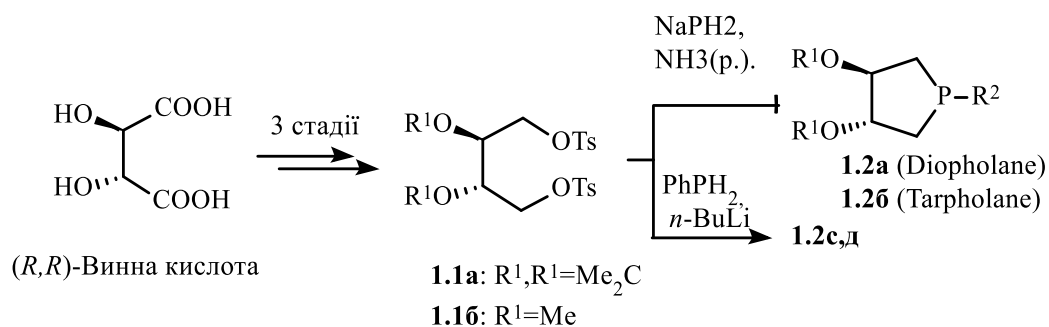


Схема 1.1

Ключовим інтермедіатом обох синтезів став 2,5-дигідроксигексан **1.9a** (Схема 1.2). Вілсон отримав **1.9a** шляхом ферментативного відновлення 1,4-дикетону **1.6a**, тоді як Бурк синтезував його виходячи з β -кетоестеру **1.7a**. В результаті каталітичного відновлення за Нойорі (Noyori) з RuBr_2 -(*R,R*)-*i*-Pr-BPE та омиленням з **1.7a** була отримана β -гидрокси кислота **1.8a**. Далі за реакцією Кольбе з **1.8a** синтезували **1.9a**. Використовуючи підхід, розроблений Бурком, можна отримати обидва енантіомери **1.9a**, тоді як за Вілсоном тільки S,S-ізомер.

Інший підхід отримання **1.9a** опублікував Ачіва (Achiwa) [19]. Він ґрунтується на ферментативному ацилюванні рацемату **1.9a** вінілацетатом в присутності ліпази. Гідроліз **1.10** приводить до R,R-1,4-дигідроксигексану.

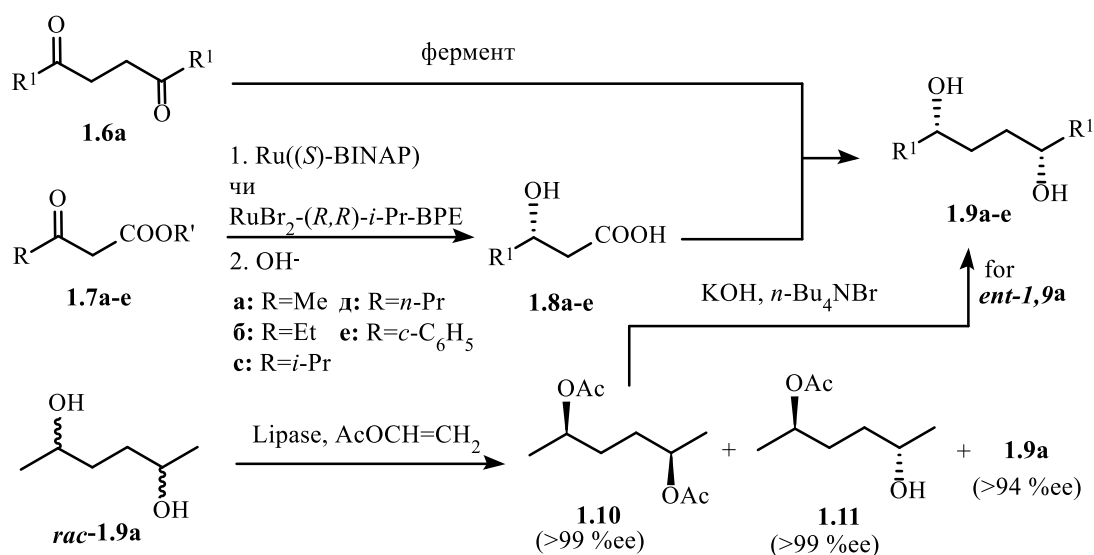


Схема 1.2

Після естерифікації **1.9a** тозил- чи мезилхлоридом продукт **1.12a** вступає в циклізацію з фенілфосфідом літію чи калію з утворенням фосфолану **1.13a**. Таким способом Бурк отримав також фосфолани **1.13б,с** виходячи з відповідних діолів **1.9б,с** (Схема 1.3).

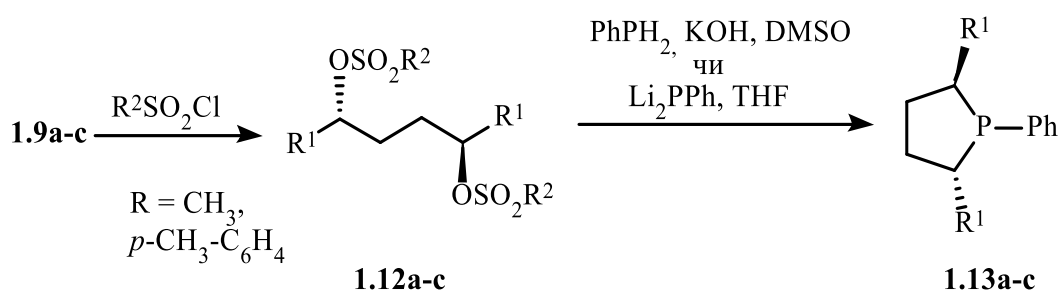


Схема 1.3

Ряд 2,5-диметил-1-арилфосфоланів синтезував Ведейс (Vedejs) в 2004 році, за реакцією 3,5-диалкілфенілфосфінів **1.15a-д** з циклічним сульфатом 2,5-дигідроксигексану в присутності n-BuLi [20] (Схема 1.4). Необхідні первинні арилфосфіни вдалося отримати з відповідних арилцинкхлоридів в результаті послідовних реакцій з PCl₃ та LiAlH₄. Отримані авторами ліганди використали для десиметризації *meso*-гідроксибензоїну.

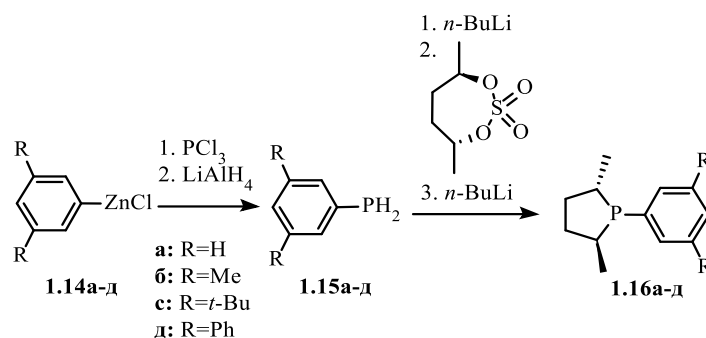


Схема 1.4

Функціоналізовані 3,4-дигідрокси-2,5-диалкіл фосфолани синтезував Чжан (Zhang), виходячи з 3,4-О-дибензил-D-маннітолу [21] (Схема 1.5). 3,4-дибензил-похідну **1.17** легко отримати з D-маннітолу. Наступне регіоселективне тозилювання **1.17** дало дитозилат **1.18**, який автори використали для отримання диєпоксиду **1.19** та діолу **1.20a**. Діол **1.20б** був отримний з **1.19** шляхом регіоселективного нуклеофільного розкриття оксиранових циклів під дією двох еквівалентів бензилмагнійброміду в присутності CuI. Таким способом конфігурації хіральних центрів в 2-му та 5-му положеннях діолів **1.18** та **1.20** не змінюються. З **1.20a,б** було отримано циклічні сульфати **1.21a,б**, які ввели в циклізацію з фенілфосфіном. Отримані таким чином фосфолани **1.22a,б** очищували у вигляді VH_3 -комплексів. Каталітичне дебензилювання **1.22a** та **б** не привело до незахищених дигідроксифосфоланів.

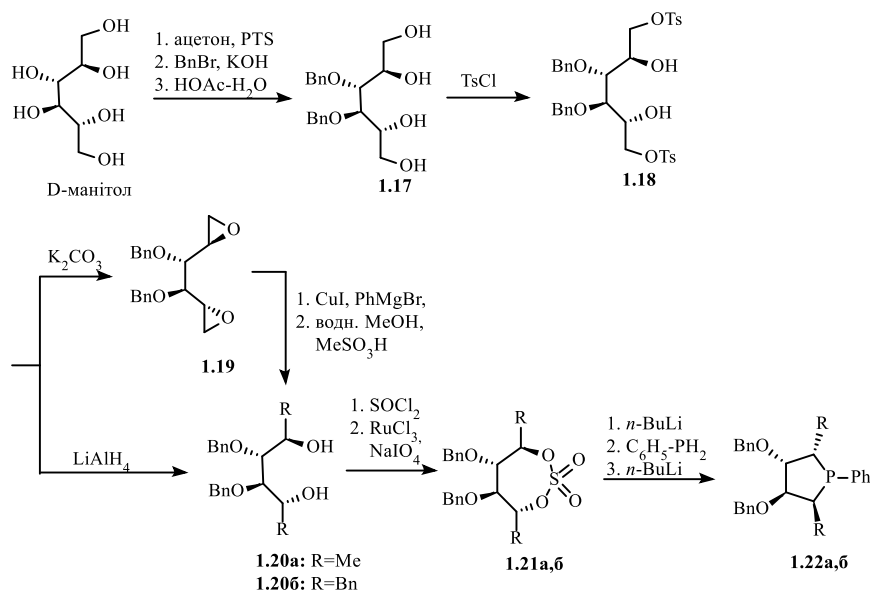


Схема 1.5

Дигідроксифосфолани такого типу можна отримати з відповідних ізопропіліденопохідних **1.28a,б**.

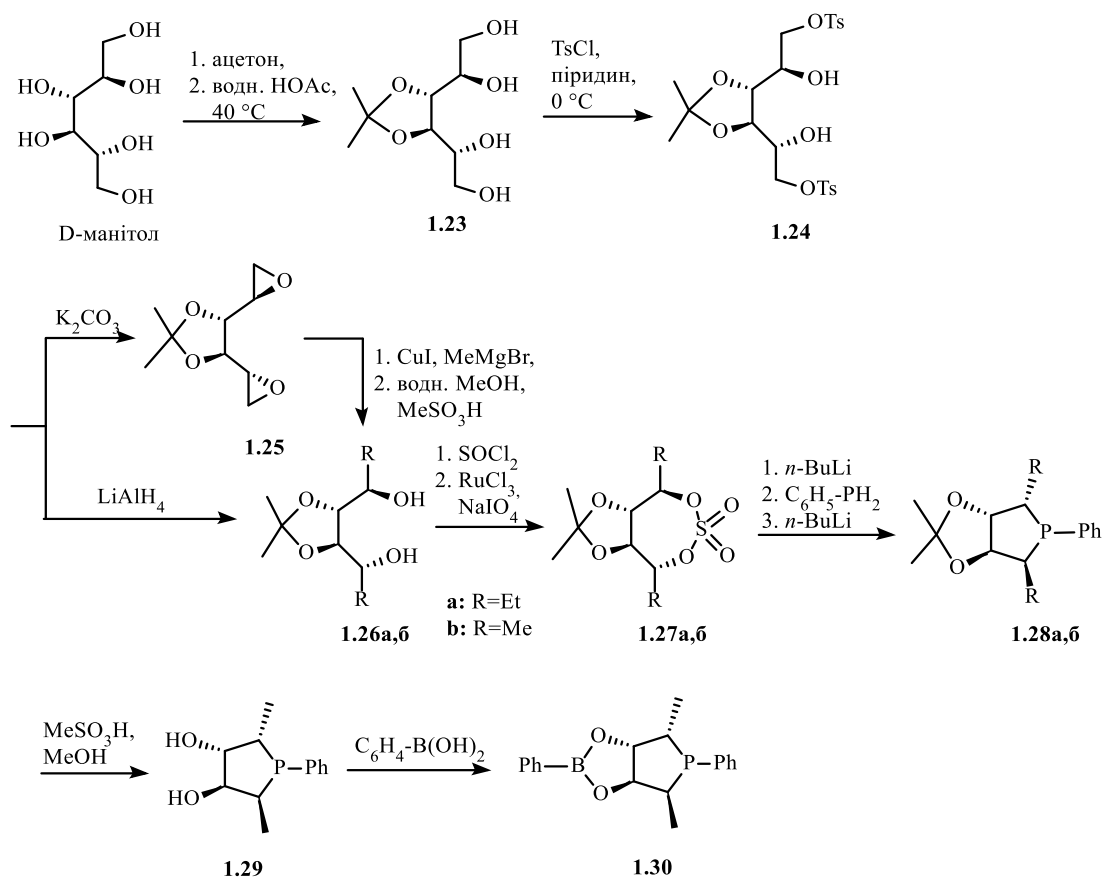


Схема 1.6

які одночасно отримали дослідницькі групи Чжан [77] і РаджанБабу (RajanBabu) [22].

Виходячи з отриманого дигідроксифосфолану **1.29** (Схема 1.6) Чжан показав можливість отримання борних естерів **1.30**.

РаджанБабу розробив метод отримання іншого енантіомеру **1.28б** з ізомерного 2S,5S-діолу **1.31б**, що може бути отриманий з D-маннітолу за іншої синтетичної схеми (Схема 1.7). Проте 2,5-диарилзаміщені фосфолани не вдалось синтезувати виходячи з циклічного сульфату в оптично чистому вигляді.

Синтетичний підхід для отримання таких фосфоланів був розроблений Фіад (Fiaud).

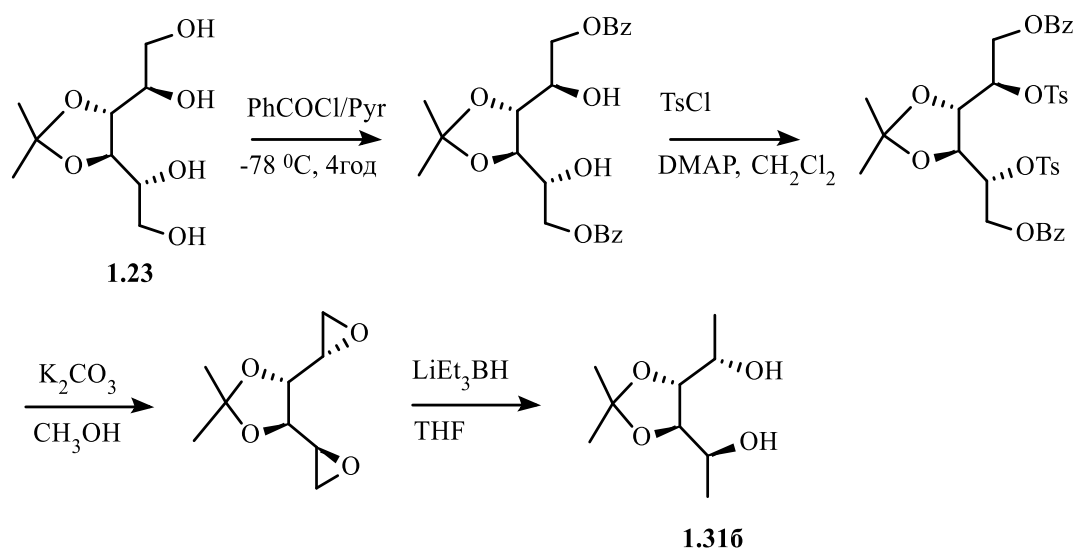


Схема 1.7

В першій роботі цієї серії Фіад описав синтез 1,2,5-трифенілфосфоланоксиду **1.35** виходячи з 1,4-дифенілбутадієну [23] (Схема 1.8).

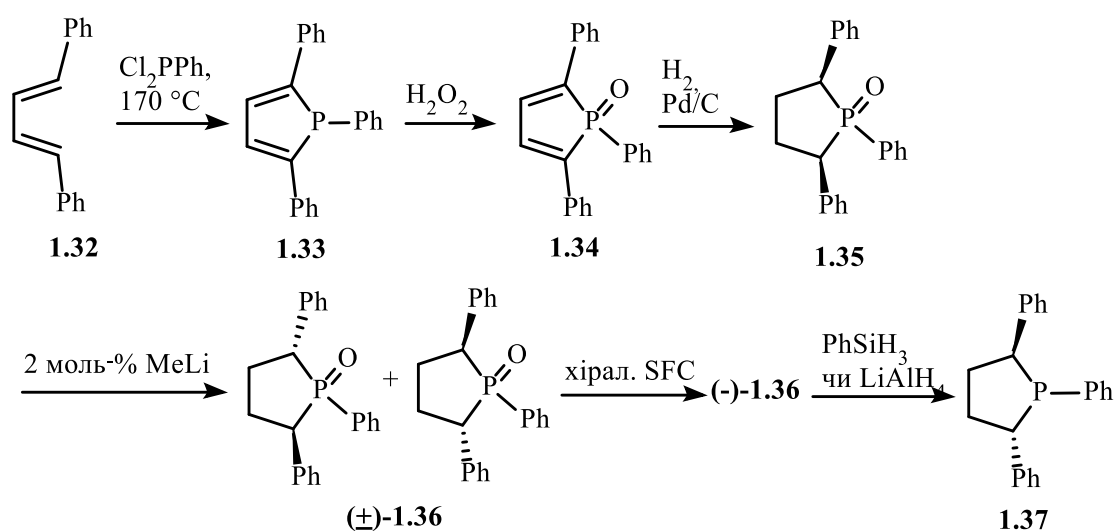


Схема 1.8

Після циклізації бутадієну з дихлорфенілфосфіном фосфол **1.33** окиснили до оксиду **1.34**, який при каталітичному відновленні перетворився на *meso*-фосфоланоксид **1.35**. Останній епімеризували під дією MeLi до більш термодинамічно стабільного **1.36** у вигляді рацемату. Авторам вдалося розділити енантіомери за допомогою хроматографії на закріпленій хіральной

фазі з ee більше 99%. Шляхом відновлення оптично чистого **1.36** за допомогою фенілсилану чи літійалюмогідриду був синтезований 1,2,5-трифенілфосфолан **1.37**.

Пізніше авторам вдалося енантіоселективно епімеризувати **1.35**, використовуючи втор-бутиллітій в присутності спартеїну (Схема 1.9). Як інтермедіат, виявлено продукт літіювання по бензильному положенні, що перетворюється в хіральний оксид з оптичною чистотою біля 45% ee [24].

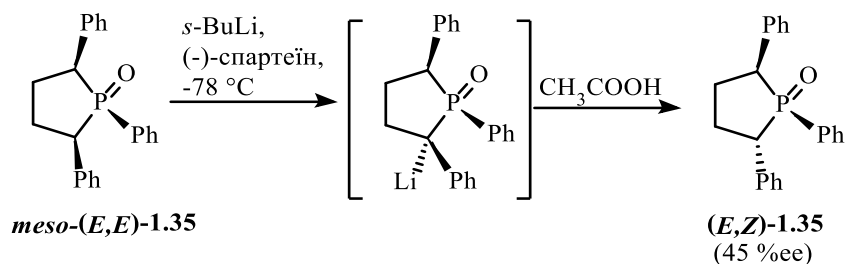


Схема 1.9

В 1999 році ця ж наукова група отримала дифенілфосфолани в оптично чистому вигляді без хроматографічного розділення. 1,4-Дифенілбутадієн циклізується з диметиламінодихлорфосфіном, а *meso*-продукт **1.39** епімеризується в присутності метилату натрію в метиловому спирті до стабільнішого транс-фосфолану (Схема 1.10). Оптично чисту кислоту **1.41** отримали внаслідок кислотного гідролізу **1.40** та наступного розділення шляхом кристалізації хінінових солей.

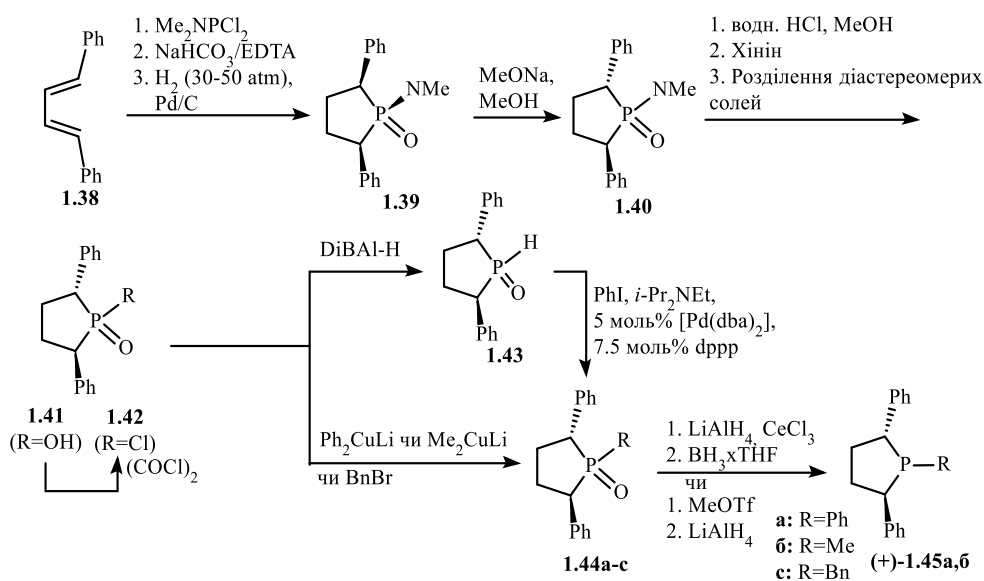


Схема 1.10

Р-Арилювання здійснили двома методами. Хлорофосфоланоксид **1.42** відновили до вторинного фосфіноксиду **1.43**, який при каталітичному арилюванні йодбенzenом перетворився в необхідний продукт **1.44a**. Також розроблено одностадійне отримання **1.44a-c** за допомогою взаємодії **1.42** з Ph_2CuLi чи Me_2CuLi . Останнім кроком до дифенілфосфолану стало відновлення фосфіноксиду, що було проведено за процедурою Imamoto (LiAlH_4 , CeCl_3 та $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) і наступною обробкою BH_3 -комплексу діазобіциклооктаном. Альтернативно, **1.45a,b** отримали трифлатуванням **1.44a,b** та відновленням продукту LiAlH_4 . Отримані ліганди випробували в енантіоселективному гомогенному гідруванні подвійного $\text{C}=\text{C}$ зв'язку [25]. Каталізатор отримували шляхом змішування еквіваленту прекаталізатору $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ з двома еквівалентами фосфіну. Гідрування метилового естеру α -(Z)-N-асетамідокоричної кислоти в метанолі в присутності 1 мольного відсотка каталізатору проведено з 93 % ee, а естерів ітаконової кислоти – з 55-73 % ee. Наступним кроком дослідження стало перетворення **1.46** в 1,2,5-трициклогексилфосфолан **1.48** шляхом каталітичного гідрування всіх бензольних кілець [26] (Схема 1.11).

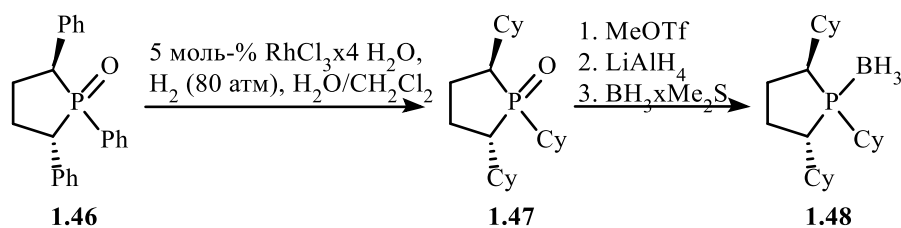


Схема 1.11

meso-1,2,5-Трифенілфосфоланоксид **1.49** Г'юм (Hume) і Сімпкінс (Simpkins) в 1998 році використали для добування різних не C_2 -симетричних хіральних фосфоланів **1.51** [27] (Схема 1.12). Вони металювали **1.49** за допомогою хірального літіїди- α -фенетиламіну в присутності хлориду літію. Генеровану таким чином хіральну літієву сіль вводили у взаємодію з різними електрофілами.

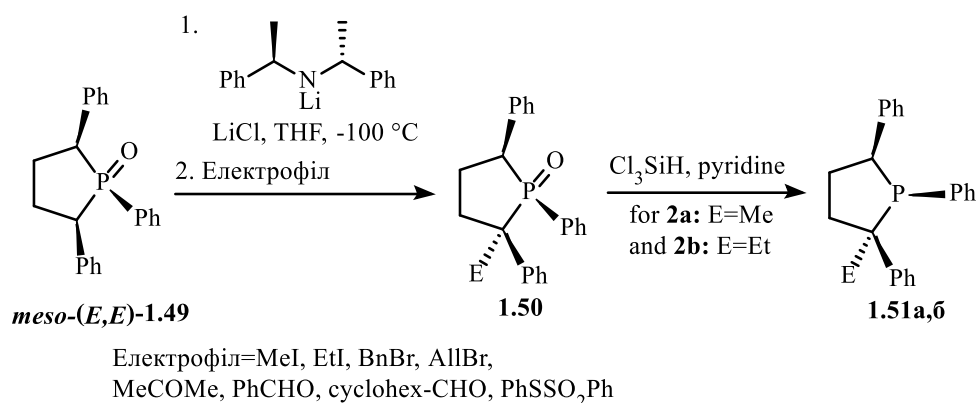


Схема 1.12

Енантіоселективність приєднання електрофілів сягає 82-90%, оптична чистота продуктів в окремих випадках може бути підвищена до 99% її після звичайної кристалізації.

В 1997 році Чжан опублікував синтез конформаційно жорстких біциклічних монофосфінових лігандів **1.57a,b** з фрагментами фосфоланового циклу [28] (Схема 1.13). Ключовою стадією отримання 2,5-диалкіл-7-феніл-7-фосфабіцикло[2.2.1]гептанів **1.57a,b** стало фосфорилування дилітійфенілфосфідом мезильованого хірального діолу **1.54** без рацемізації. В свою чергу, діоли **1.54** можуть бути отримані з пара-диалкілбензенів послідовним відновленням за Берчем, асиметричним гідроборуванням ізопінаконфілбораном та розщепленням отриманого борного естеру перекисом водню.

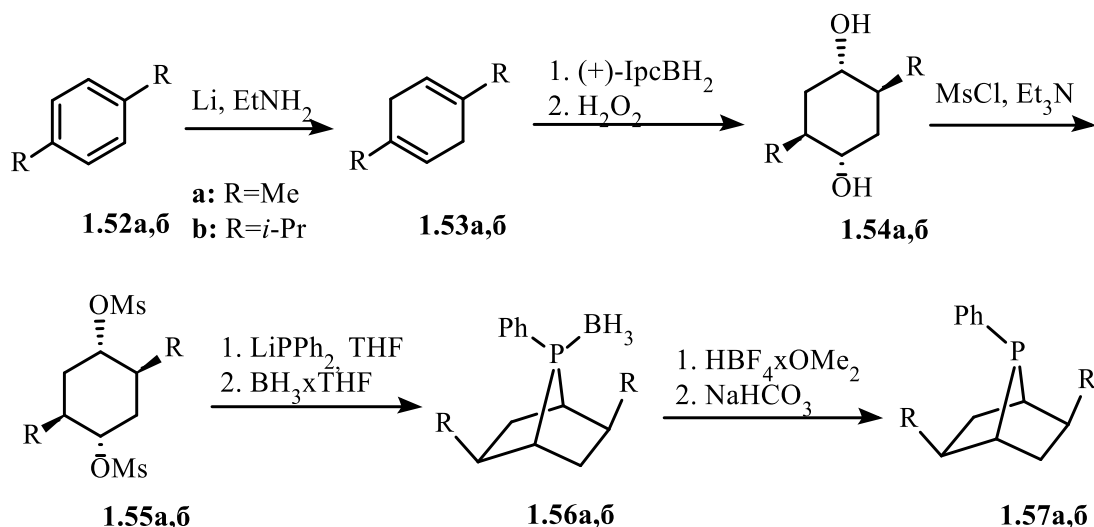


Схема 1.13

Після очищення VH_3 -комплексу захисну групу зняли за допомогою ефірату HBF_4 . Синтезовані фосфіни використали як органічні каталізатори для асиметричного $[2+3]$ циклоприєднання 2,3-бутадієноатів з електронозбідненими алкенами. В згаданій роботі досліджувалась конденсація етил-2,3-бутадієноату з естерами акрилової кислоти. Авторами знайдені умови, за яких циклоприєднання відбувається зі 100% регіоселективністю та з ee 93%.

C_2 -симетричні діазафосфолани **1.60a,b** синтезував Лендіс (Landis) в 2001 році [29] (Схема 1.14). В роботі він використав приєднання первинних фосфінів до активованих хлороводнем діазинів гідразину. Ацилювання отриманих діазафосфоланів хлорангідридом O,O -диметилвинної кислоти привело до утворення ряду діастереомерів, що дало можливість ефективного хроматографічного розділення.

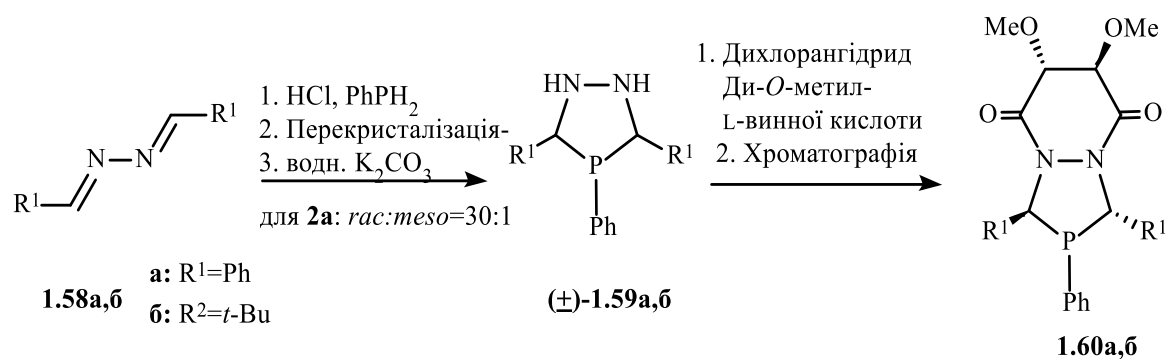


Схема 1.14

Необхідно зазначити, що співвідношення rac/meso -форм утворених продуктів залежить від замісників в 1,2,5-ому положеннях діазафосфоланового циклу. Досліджено, що об'ємні та електроноакцепторні замісники зменшують це співвідношення, тоді як електронодонорні збільшують.

Синтез фосфоланового аналогу проліну **1.63** був опублікований Кобаяші (Kobayashi) в 2001 році (Схема 1.15). 1-фенілфосфолан **1.62** отримали при взаємодії бутилендімагнійдіброміду з PhPCl_2 . Після захисту VH_3 його енантіоселективно депротонували втор- BuLi в присутності (-)-спартеїну і ввели в реакцію з діоксидом вуглецю.

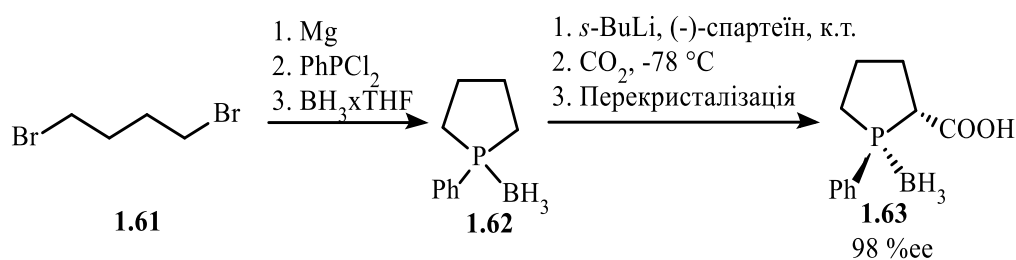


Схема 1.15

транс- та цис- ізомери були розділені хроматографічно, оптичну чистоту транс-ізомеру збільшили до 98% ee шляхом перекристалізації.

Ряд несиметричних фосфоланів синтезувала група Ведейс (Vedejs) виходячи з хірального мезильованого діолу **1.65** [30] (Схема 1.16). Заміщення двох мезильних груп під дією дилітієвої солі фенілфосфіну привело до циклізації в діастереомерні фосфолани **1.66** та **1.67**, що були хроматографічно розділені.

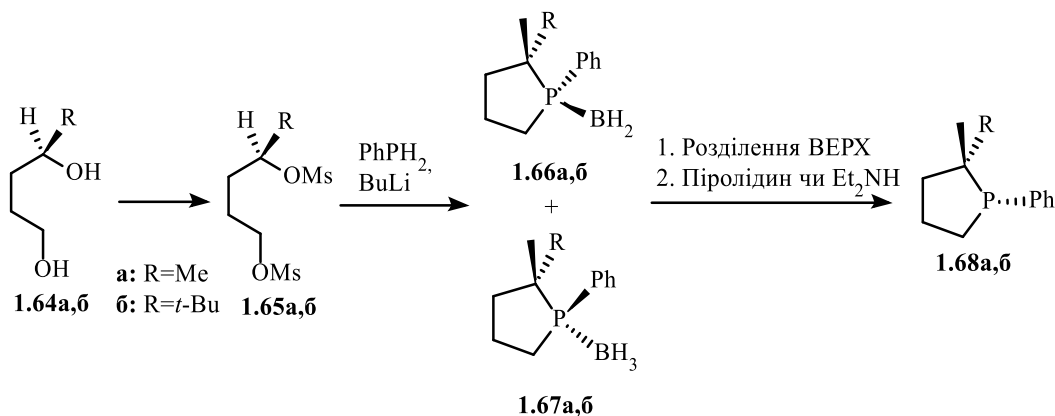


Схема 1.16

Синтез циклоанельованих монофосфоланів також було здійснено Ведейс в 2006 році.[31] (Схема 1.17). Зображена схема демонструє одну зі спроб синтезу фосфабіцикло[3.3.0]октану **1.76** (ВРО). На жаль, циклізація мезильованого діолу в ВРО під дією PhPLi_2 приводить до суміші **1.74** та **1.75** у співвідношенні лише 1:6.7. Проте хроматографічно все ж вдалось виділити необхідний продукт **1.74**, який після взаємодії з піролідином перетворили на вільний ВРО. Більш продуктивний шлях ґрунтується на радикальній циклізації **1.73** під дією азабісізобутиронітрилу і наступному захисті BH_3 .

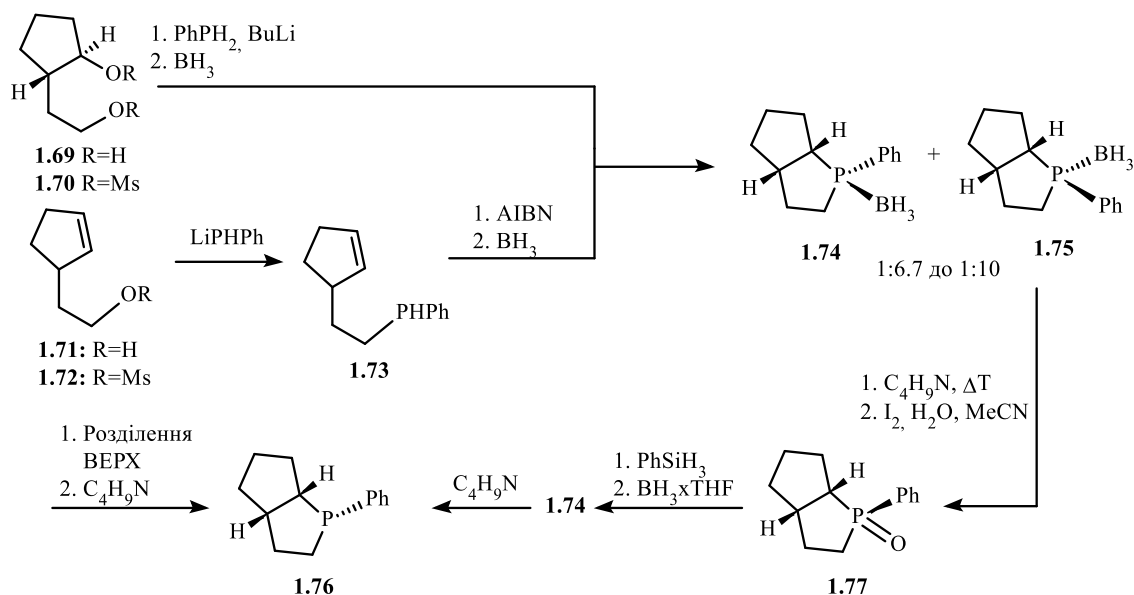


Схема 1.17

В даному випадку продукти **1.74** та **1.75** були отримані в співвідношенні 1:10. Після розділення з **1.75** знімали захист та окиснили під дією йоду у водному ацетонітрилі. Авторами було доведено, що при цьому відбувається інверсія на атомі фосфору, яка приводить до бажаного фосфіноксиду **1.77**. Відновлення **1.77** до фосфіну **1.74** здійснено під дією фенілсилану.

Використовуючи метод радикальної циклізації, Ведейс синтезував також бензоанельований ВРО **1.78**. [31] (Схема 1.18).

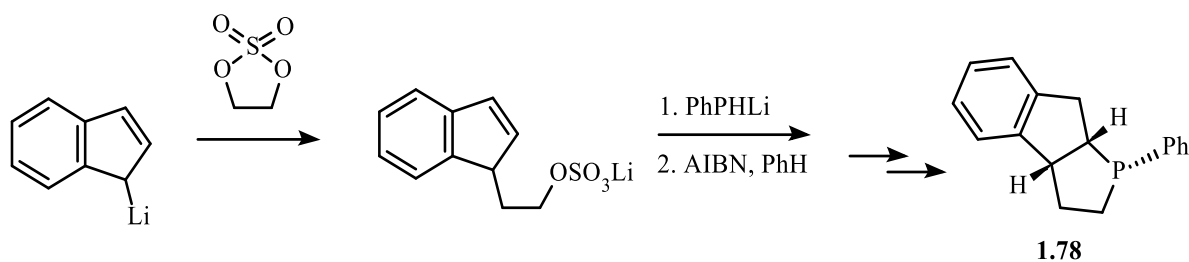


Схема 1.18

Іншим шляхом ВРО отримав Петрусевич (Pietrusiewicz) в 2004 році [32] (Схема 1.19). Його підхід базується на циклоанелюванні фенілфосфоланоксиду чи -сульфіду при обробці LDA та 1,3-дибром- чи дийодпропаном.

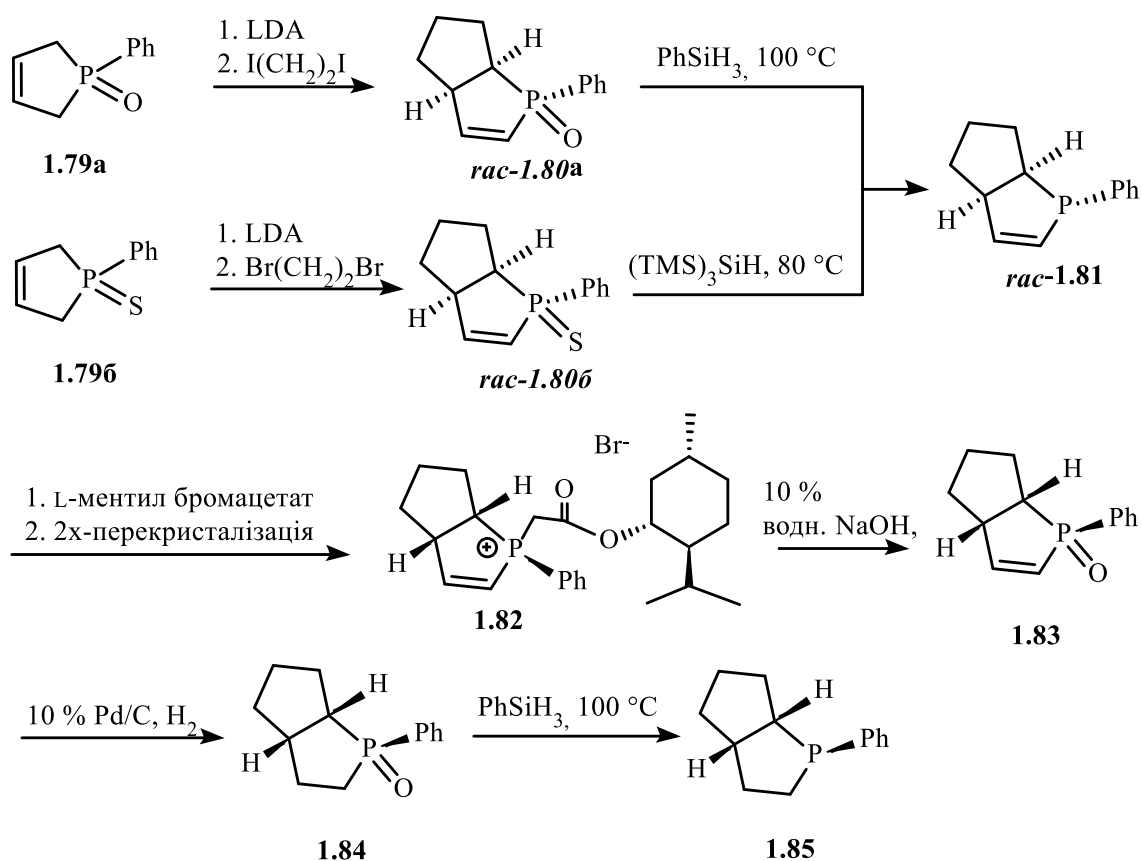


Схема 1.19

Фосфінсульфід краще використовувати при масштабуванні синтезу, оскільки останній реагує з дибромометаном менш екзотермічно. Наступне відновлення фосфоленоксиду **1.80a** фенілсиланом, а фосфоленсульфіду **1.80b** (за радикальним механізмом) трис(триметилсіліл)силаном, приводить до рацемічного фосфолену **1.81**. Розділення енантіомерів було проведено шляхом кристалізації продуктів реакції **1.81** з L-ментилбромоацетатом. Наступне окиснювальне розщеплення **1.82** водним лугом, каталітичне гідрування фосфоленового кільця та відновлення отриманого фосфіноксиду **6** приводить до ВРО **1.85**.

Більш просторово навантажені ВРО **1.92a-c** вдалося синтезувати групі Ведейс, [33] використавши методику Бурка (Схема 1.20). Вихідною речовиною стала диметилзаміщена кетокислота **1.86**, що була асиметрично відновлена до діолу **1.87** та далі перетворена в циклічний сульфат **1.88**. Суміш діастереомерів після фосфорилування **1.88** вдалося розділити за допомогою хроматографії.

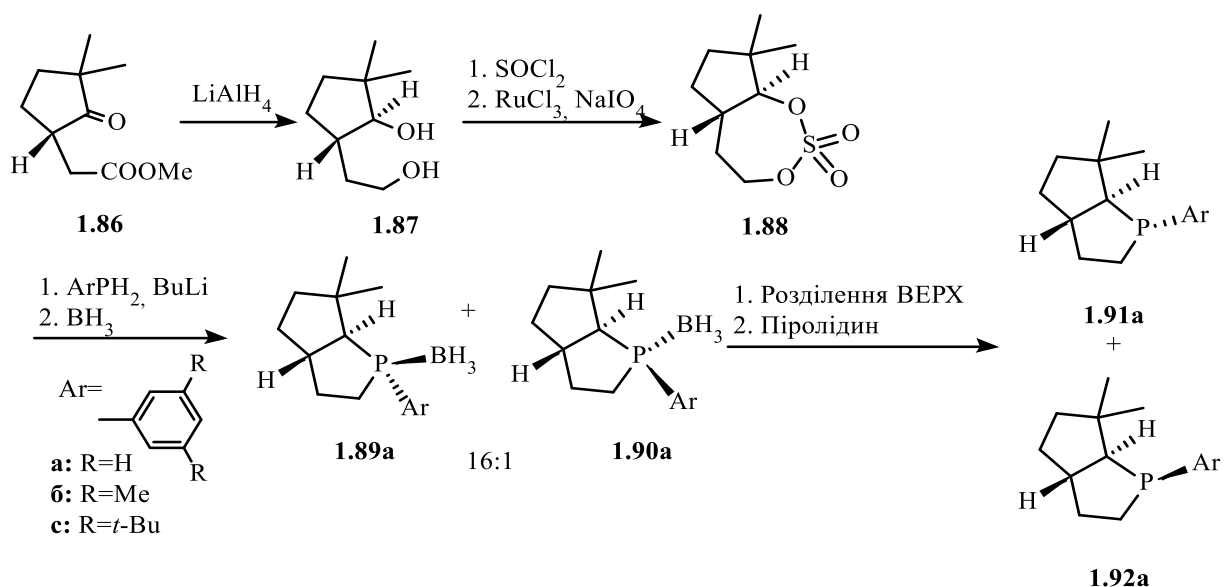


Схема 1.20

Використавши альтернативний підхід [34], Ведейс синтезував також триметилзаміщений ВРО **1.98** (Схема 1.21). Особливістю синтезу було отримання необхідного кетоестеру шляхом взаємодії О-трифлатованого етиллактату **1.93** з літій-5,5-диметилциклопентен-1-олом-1.

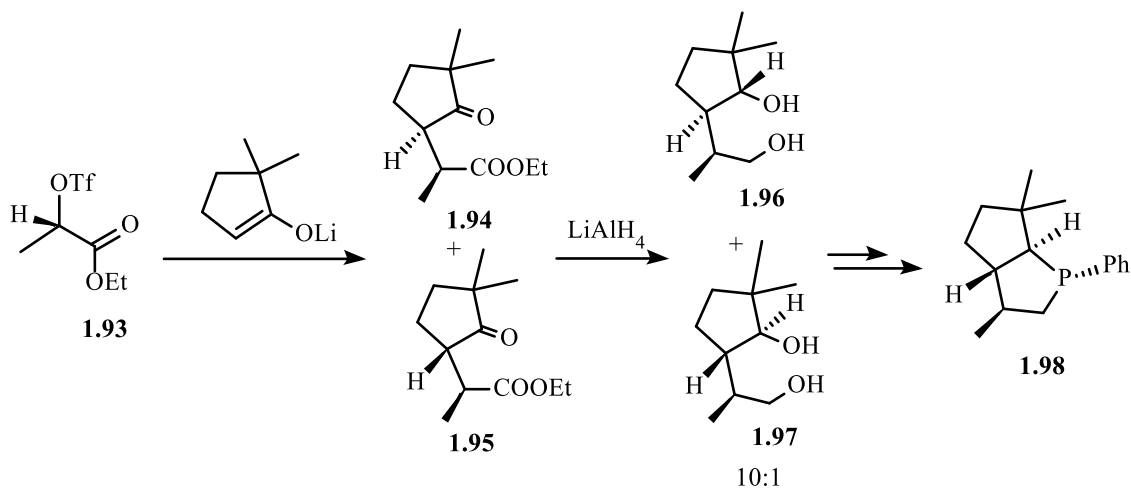


Схема 1.21

Ввівши до молекули ВРО метиленовий місток, Ведейс також синтезував [35] конформаційно утруднений трициклічний фосфолан **1.104** (Схема 1.22). Цього разу синтетичний підхід ґрунтувався на карбометалюванні норборнена при дії дихлориду цирконоцену з триетилалюмінієм чи етилмагнійхлоридом.

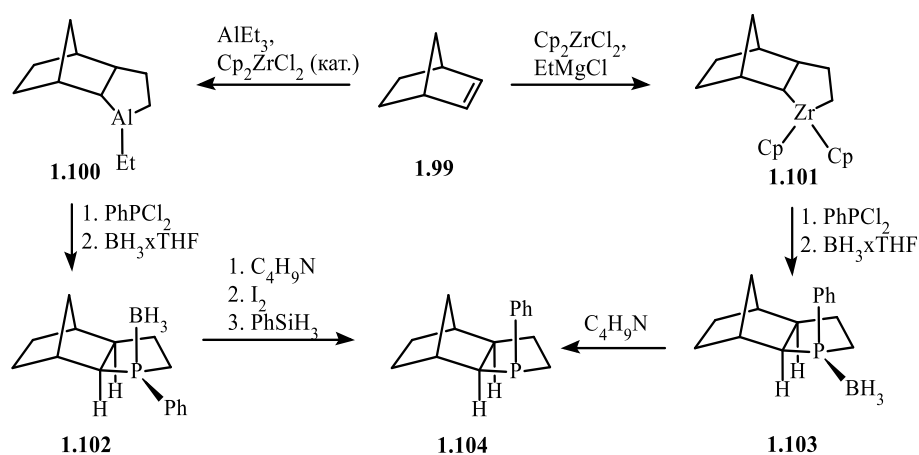


Схема 1.22

Наступна взаємодія **1.100** чи **1.101** з дихлорфенілфосфіном та комплексоутворення з BH_3 приводить до різних діастереомерних норборнан-анельованих фосфоланів **1.102** та відповідно **1.103**. Таким чином, використовуючи один з методів, можна отримувати екзо- чи ендо-фенілзаміщений ізомер. Використавши окиснювальне обернення конфігурації при дії йоду авторам вдалося перетворити ендо-ізомер **1.102** в екзо-фосфолан **1.104**.

Обернення конфігурації конфігурації при атомі фосфору в фосфінах можна провести при нагріванні. Такі процеси вивчені та використані Гоуг (Hoge) для синтезу оптично активних фосфоланів з транс-розміщеним замісником в 2-му положенні [36] (Схема 1.23).

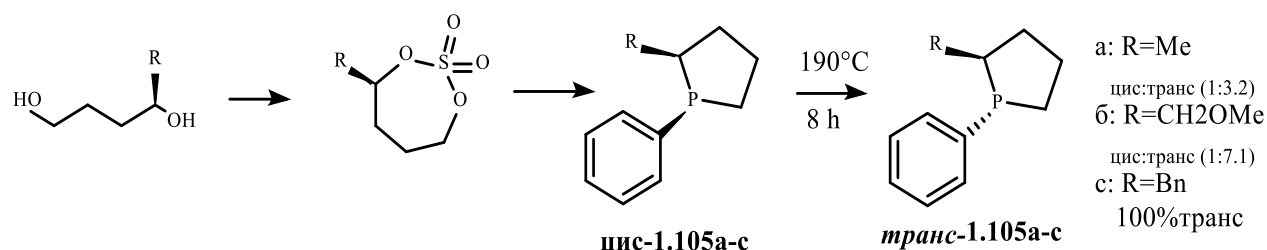


Схема 1.23

Виходячи з несиметричних хіральних циклічних сульфатів, Гоуг синтезував цис-фенілфосфолани **1.105a-c** та епімеризував їх до транс-ізомерів з високими виходами. Такий підхід був використаний також і для дифосфінового ліганду **1.106** (Схема 1.24).

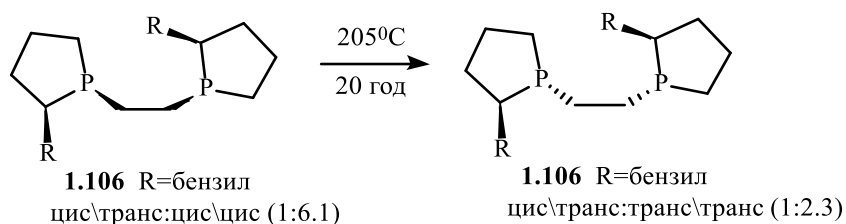


Схема 1.24

Обернення конфігурації відбувається через перехідний стан з sp^2 -гібридизованим атомом фосфору, причому рівновага зміщена в бік термодинамічно стабільнішого епімеру (Рисунок 1.1).

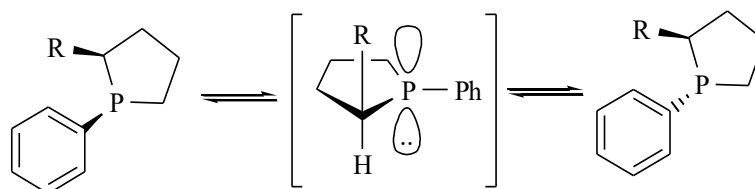


Рисунок 1.1 - Обернення конфігурації через
перехідний стан з sp^2 -гібридизованим атомом фосфору

Селективну цис/транс-епімеризацію в 2-му положенні фосфоланового циклу використав Бьорнер (Boerner) для отримання анельованого фосфолану **1.114** [37] (Схема 1.25). Фосфолановий цикл автори сформуvalи, використавши реакцію циклізації за Маккормаком (McCormack) між 1,3-дієном **1** та $[(\text{Me}_2\text{N})(\text{Cl})\text{P}]^+$. Отриманий **1.108** гідролізували дією HCl до циклічної фосфінової кислоти **1.109**. Альтернативно **1.109** можна отримати шляхом розщеплення P-Ph зв'язку в дибензофосфолані **1.110** при дії Li та наступному окисненні літієвої солі перекисом водню. Далі **1.109** перетворили в насичену цис-фосфінову кислоту **1.112** в умовах каталітичного гідрування. Ключовою стадією синтезу стало перетворення **1.112** в термодинамічно стабільнішу транс-форму **1.113** при дії сильної основи. Подальше розділення рацемічного **1.113** у вигляді солі з $(R)\text{-(+)-N-бензил-}\alpha\text{-метилбензиламіном}$ та відновлення LiAlH_4 привело до хірального ліганду **1.114** в оптично чистій формі.

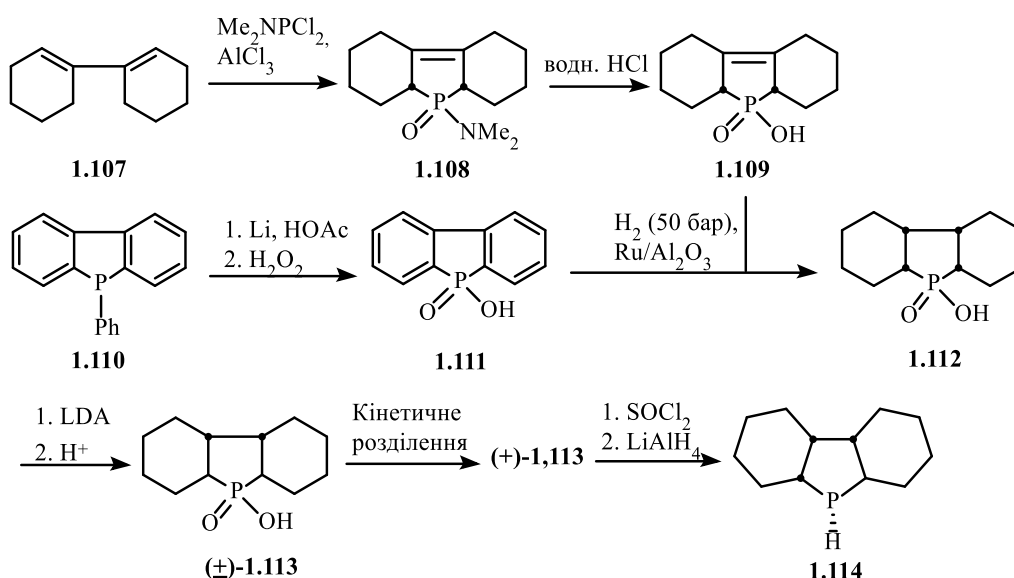


Схема 1.25

Цікавий приклад формування α -гідроксифосфоланового циклу продемонстрували Комаров та Бьорнер [38] використавши внутрішньомолекулярну реакцію вторинної фосфінової групи з карбонільною групою (Схема 1.26). Вихідною речовиною став кеталь 8-бromoкамфори, що при дії PhPRLi перетворили на фосфін **1.116**. Наступний гідроліз в присутності HCl привів до кетофосфіну, що при дії луку в водному ТГФ перетворився на оптично чистий гідроксифосфін **1.117**, який після хроматографічного очищення виділений з загальним виходом 83%. Діастереоселективність реакції циклізації сягає $>99.5\%$ de. Подальше вивчення цього процесу показало, що першою стадією є утворення солі вторинного фосфіну під дією луку, про що свідчить поява сигналу з δ -66.8 в спектрі ^{31}P ЯМР. Далі відбувається циклізація з утворенням відповідного алкогляту, що підтверджується появою сигналу з ^{31}P ЯМР δ -9.5. Протікання реакції циклізації критично залежить від характеру розчинника. Так розчинення алкогляту циклічного фосфолану в бензені і підкислення отриманого розчину приводить до суміші діастереомерних **1.116** в співвідношенні 1 до 1, а наступне розчинення цієї суміші в метанолі дає оптично чистий **1.117**.

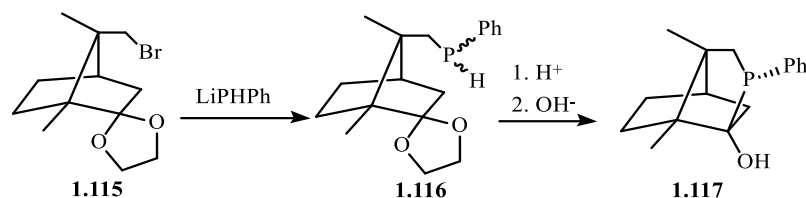


Схема 1.26

1.2 Дифосфіни з фосфолановим фрагментом

Несиметричні дифосфіни з фосфолановим фрагментом можуть бути отримані шляхом приєднання солі вторинного фосфолану до α,β -ненасичених фосфінів чи фосфіноксидів з виходами 66-82% [39] (Схема 1.27). У випадку використання фосфіноксидів тільки продукт **1.120г** вдалось відновити до відповідного дифосфіну з виходом 52% при дії трихлорсилану в автоклаві на протязі 24 годин при 100 °С.

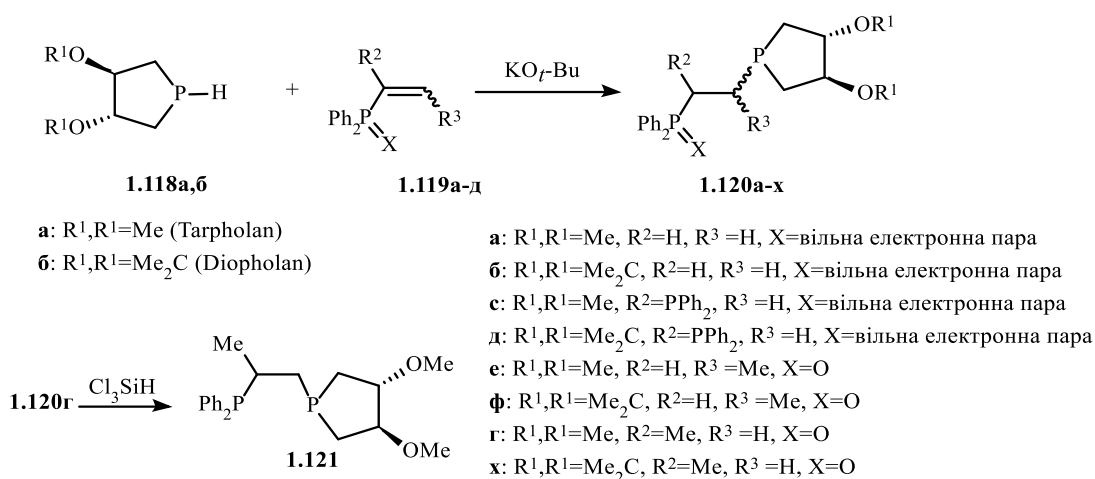


Схема 1.27

Цікавий підхід до синтезу хірального дифосфіну **1.127** опублікував Лю (Leung) [40,41]. Вихідною речовиною став комплекс **1.123**, що отримали з **1.122** регіоселективним координуванням вінілфосфіну (Схема 1.28). Далі автори замінили в **1.123** ліганд Cl⁻ на CH₃CN при дії ацетонітрилу в присутності AgClO₄. Ключовою стадією синтезу стала діастереоселективна реакція Дільса-Альдера між **1.124** та 1-феніл-3,4-диметилфосфолом. Оптично чистий Pd-комплекс **1.125** був виділений з виходом 70% в кристалічному вигляді. Наступне відщеплення індуктора хіральності при дії HCl та декомплексування при дії KCN привело до оптично чистого дифосфіну **1.127**.

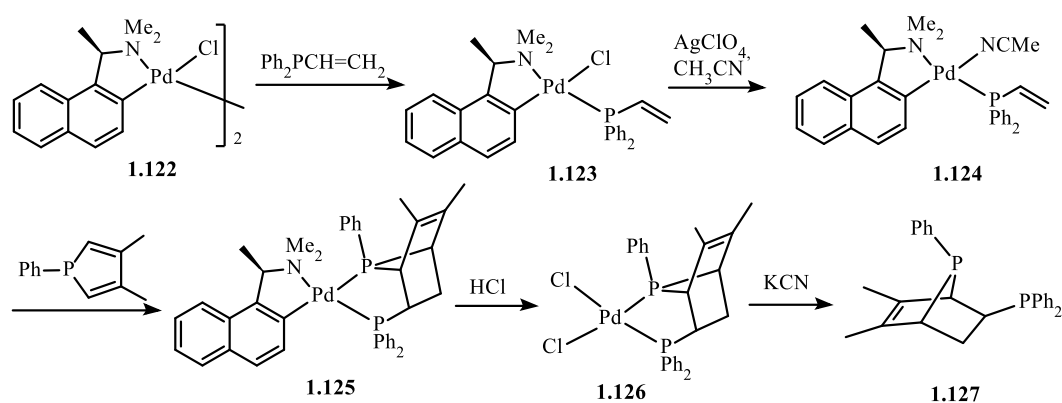


Схема 1.28

Використавши гідрофосфінування діетилвінілфосфонату та формування фосфоланового циклу за Бурком з циклічного сульфату Браун (Brown) синтезував хіральні дифосфіни **1.132** та **1.133** [42] (Схема 1.29).

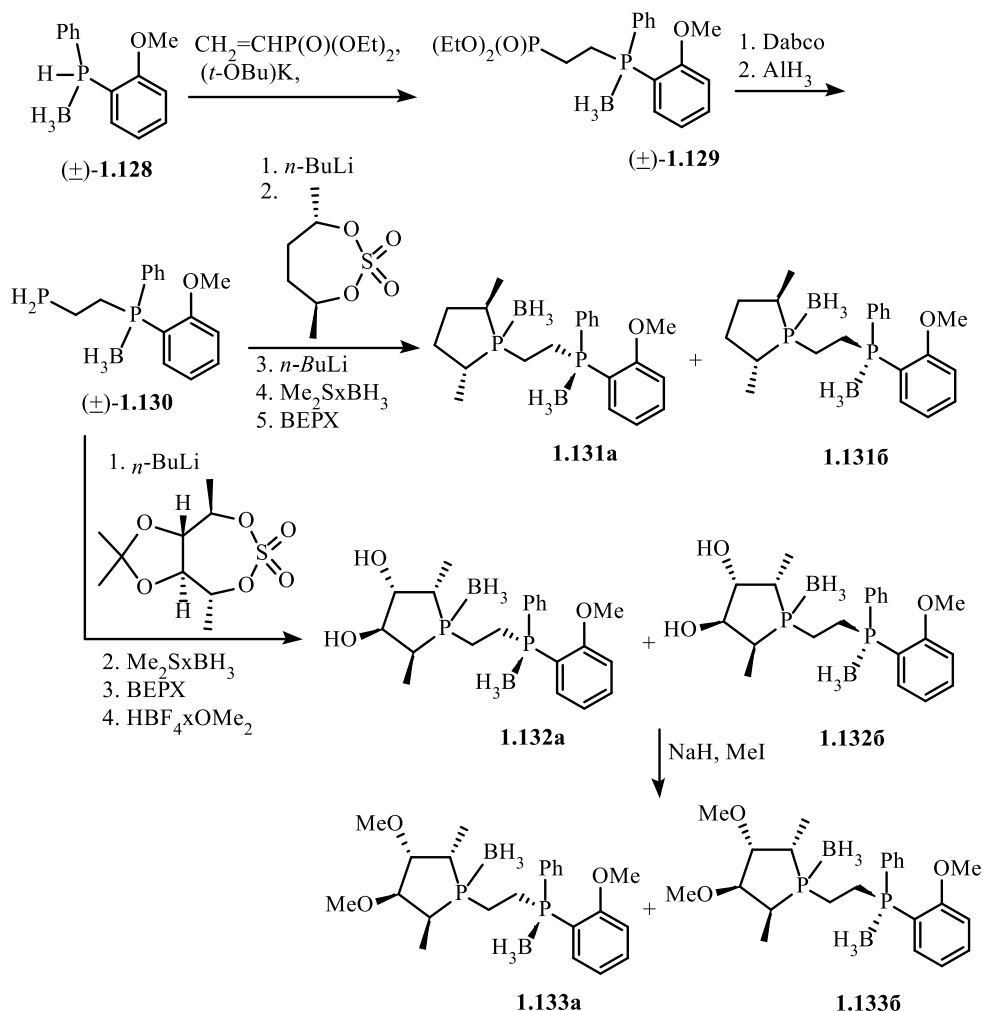


Схема 1.29

Відновлення рацемічного продукту гідрофосфінування **1.129** дією AlH_3 привело до дифосфіну **1.130**, який ввели в реакцію циклізації з різними

циклічними сульфатами. Утворені суміші діастереомерних фосфоланів розділили хроматографічно. Отримані оптично чисті VH_3 -комплекс після *in situ* дегідроборування використали як ліганди в складі Rh-вмісних каталізаторів в процесах каталітичного енантіоселективного гідрування подвійного зв'язку.

Згідно зображеної нижче схеми, Кнохель (Knochles) синтезував хіральний дифосфін **1.141** [43]. Першою стадією синтезу стало фосфінування TBDPS-захищеного (R,R)-гександіолу (Схема 1.30). Отриманий продукт **1.135** при кип'ятінні в толуені протягом 36 годин зазнавав [2.3]-сигматропного перегрупування в **1.136** зі збереженням транс-конфігурації. Наступне зняття захисту приводило до **1.136** з загальним виходом 77%. Далі автори знову фосфорилювали **1.136** і отриманий фосфініт знову піддали сигматропному перегрупуванню.

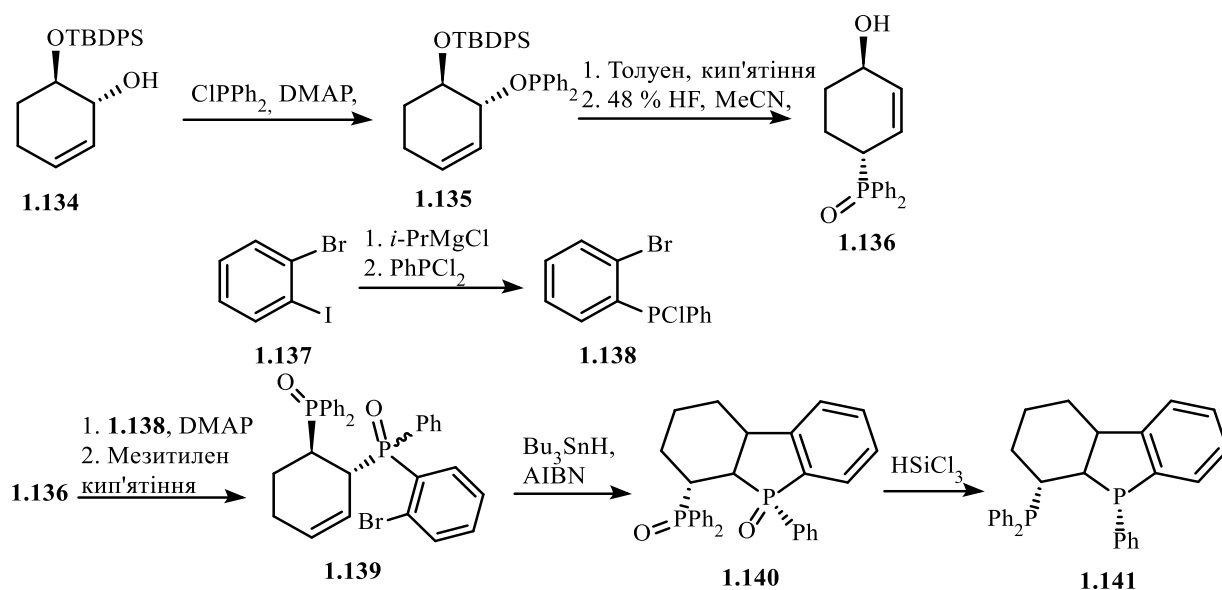


Схема 1.30

Отриману суміш діастереомерів **1.139** піддали внутрішньомолекулярній радикальній циклізації і отримали тільки один ізомер фосфоіндоліноксиду **1.140**. Відновлення **1.140** здійснено під дією трихлорсилану з виходом 88%. Отриманий дифосфін **1.141** випробували як ліганд в складі Rh-вмісних каталізаторів в процесах каталітичного енантіоселективного гідрування подвійного зв'язку в стандартних субстратах (отримані продукти з 21-58% ee).

В 2003 році Шімідзу (Shimizu) та Сайто (Saito) опублікували роботу, в якій описали синтез дифосфінових лігандів групи VeePHOS [44] (Рисунок 1.2).

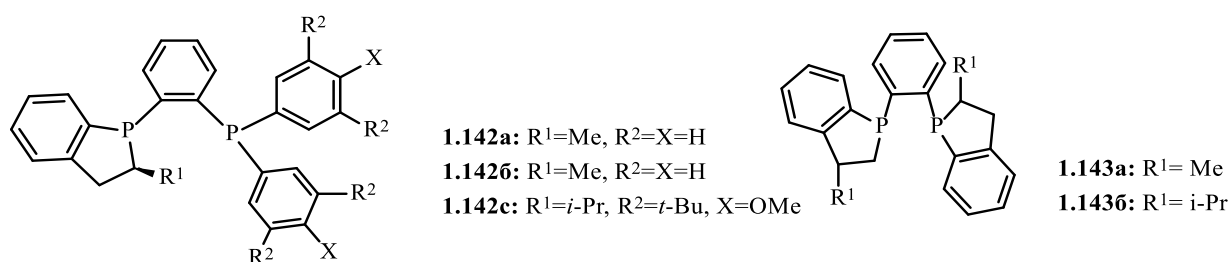


Рисунок 1.2 - Ліганди групи VeePHOS

До складу групи VeePHOS входять як C_2 -симетричні дифосфіни **1.143a** та **1.143b**, так і несиметричні **1.142a-с**. В молекулі останніх один з атомів фосфору включений в фосфолановий цикл, а інший сполучений з трьома арильними замісниками.

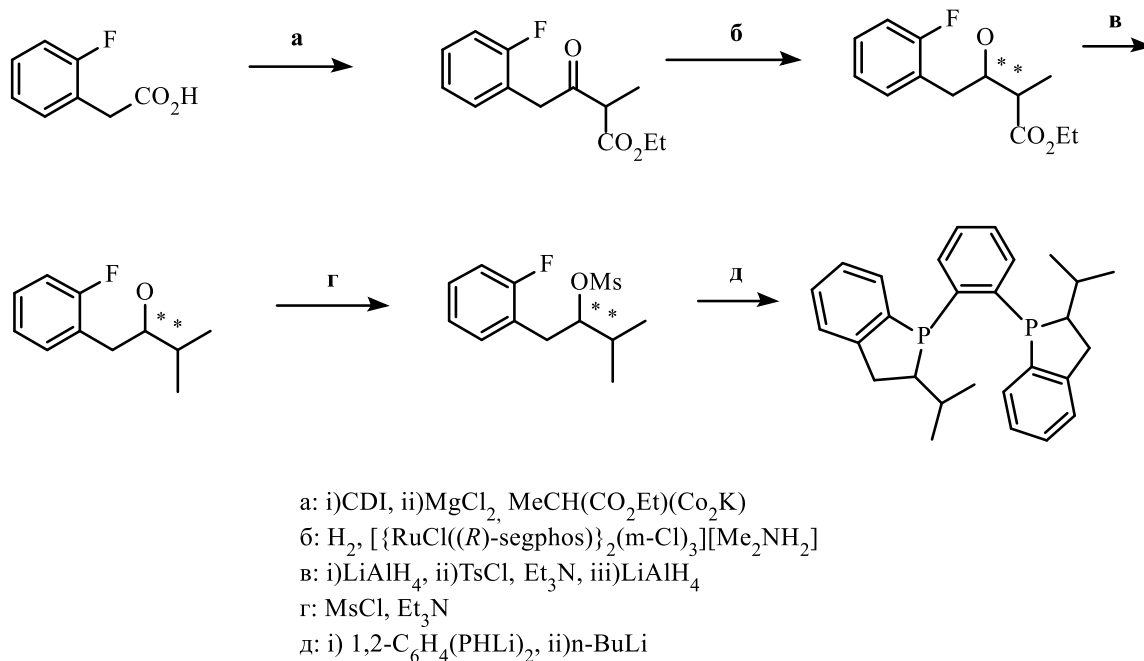


Схема 1.31

Синтез (+)-iPr-VeePHOS зображений на схемі 1.31. Автори випробували синтезовані дифосфіни в гідруванні N-ацетамідокоричних естерів та α -гідроксиметилакрилових естерів в складі Rh-вмістних каталізаторів. Отримані еє складала 47%-98%.

Змішані дифосфінові ліганди, що містять фосфолановий фрагмент Шімідзу та Сайто синтезували за схемою 1.32 [45]. Першою стадією є

фосфорилування трифлату орто-галогенфенолу за роботою Кнохеля [43]. за участі Pd-вмісного каталізатору.

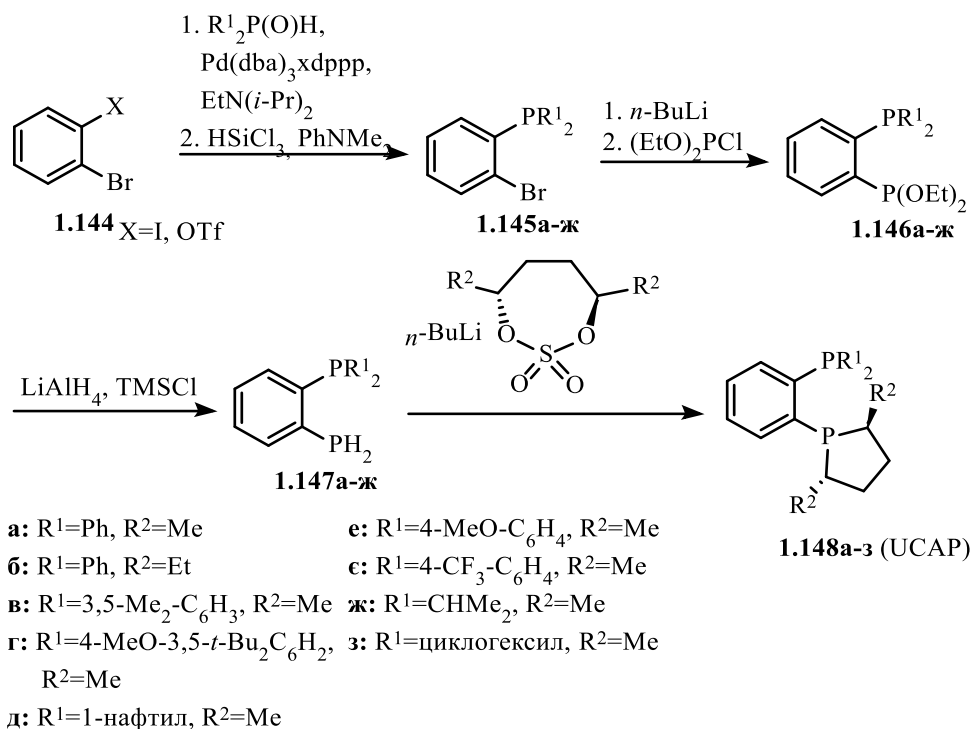


Схема 1.32

Далі фосфінатну групу відновили до фосфінової трихлорсиланом. Потім при дії BuLi та диетоксихлорфосфіну атом галогену був замінений на диетоксифосфінову групу, яку відновили до первинного фосфіну. Наступна взаємодія з циклічним сульфатом привела до **1.148а-з** (група лігандів UCAP). Отримані ліганди в складі Rh-вмісних каталізаторів показали добрі результати при гідруванні (Z)-N-бензоіл-1-фенілпропенаміду (до 99% ee).

Несиметричні фосфолановмістні дифосфінові ліганди на основі фероцену були синтезовані в групі Прінгла (Pringle) [46]. Синтез було здійснено аналогічно Сайто, фосфорилуючи бромфероцен **1.149** за допомогою ClP(O)(OEt)₂ (Схема 1.33). Наступне відновлення та застосування циклізації за Бурком з циклічним сульфатом привело до дифосфіну **1.152**. Тестування отриманих лігандів показало високі результати, особливо при гідруванні N-ацетамідокоричних естерів та єнамідів (81% та 96%).

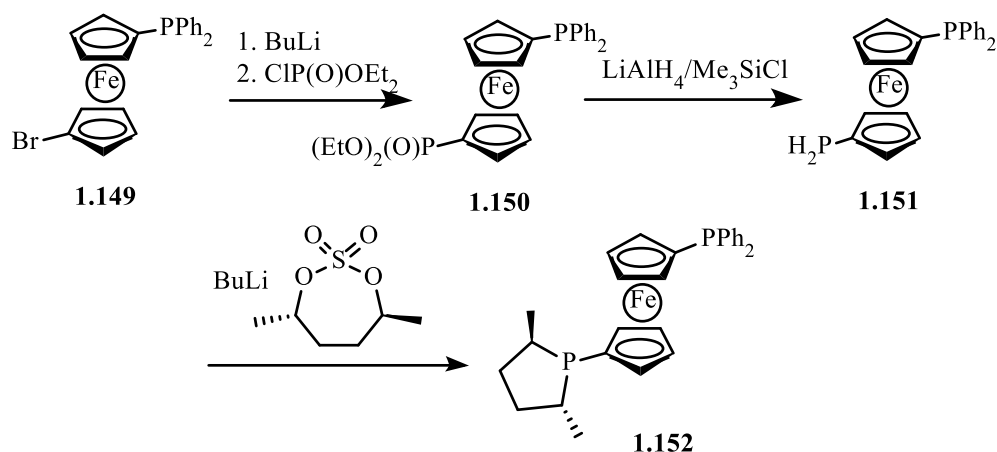


Схема 1.33

1.3 Хіральні бісфосфоланові ліганди

Вперше бідентатні бісфосфоланові ліганди синтезували Бруннер і Сієві в 1987 році [15]. Синтез був проведений, виходячи з винної кислоти (Схема 1.34). За три стадії було отримано бістозилат **1.153**, що використали для утворення фосфоланового кільця при дії NaPH_2 в рідкому амоніяку. Далі **1.154а** перетворили в літієве похідне **1.154б**, яке використали для отримання дифосфіну **1.155** в реакції з хлорфосфоланом **1.154в**. Аналогічно синтезували **1.156** при взаємодії **1.154б** з диброметаном. Отриманий з **1.156** Rh-вмісний комплекс показав енантіоселективність при гідруванні N-ацетамідокоричних кислот біля 16,8% еє.

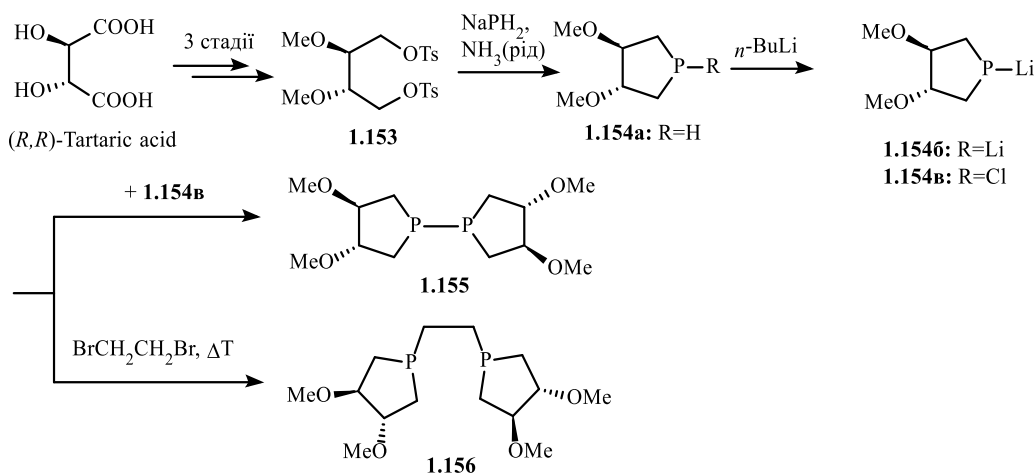


Схема 1.34

Схожу стратегію синтезу за участі бістозилату, отриманого з ізопропілідентартрату, використав Хічкок (Hitchcock) в 1992 році для синтезу бісфосфолану **1.159** [47] (Схема 1.35). Фенілендифосфін **1.157** при послідовній

дії BuLi, триметилхлорсилану та BuLi/тетраметилендіаміну(tmeda) перетворили на кристалічну сіль **1.158**. На останній стадії, використавши для формування фосфоланових кілець 1,4-бістозилат-2,3-ізопропіліденерітролу, перетворили на дифосфін **1.159**.

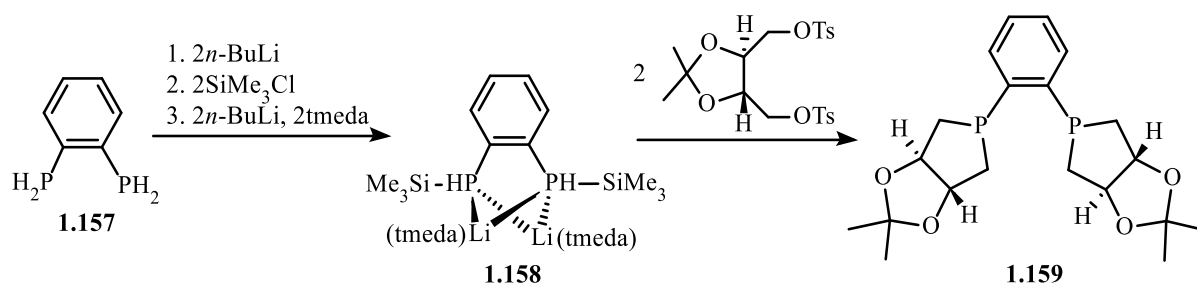


Схема 1.35

Важливим кроком в розвитку синтезу бісфосфоланових лігандів стала робота наукової групи Бурка, опублікована в 1990 році. Тут розроблено підхід для отримання електронозбагачених лігандів з алкільними замісниками в 2 та 5 положенні фосфоланового кільця при одночасній відсутності оксигеновмісних груп в 3 та 4 положенні. Синтез за Бурком включає енантіоселективне відновлення β-кетоестерів в присутності Ru(BINAP)-каталізатору (Схема 1.36). Далі отримані β-гідроксикислоти в умовах реакції Кольбе перетворювали на R,R-2,5-гександіоли. Останні у вигляді бісметилатів при дії PhPLi₂ утворювали хіральні фосфолани. Зрештою, бісфосфолани **1.163** та **1.164** були одержані при взаємодії фосфоланідів літію **1.162** з 1,2-дитозилетаном чи 1,3-дихлорпропаном. Треба зауважити, що при використанні різних енантіомерів BINAP, в такий спосіб були отримані обидва оптичні ізомери бісфосфоланів, а використовуючи різні β-кетоестери було синтезовано широкий ряд лігандів. Їх родієві комплекси виявились добрими індукторами хіральності, виявивши при гідруванні метилового естеру N-ацетамідокоричної кислоти та диметилового естеру ітаконової кислоти 85% е.е. та 91% е.е. відповідно.

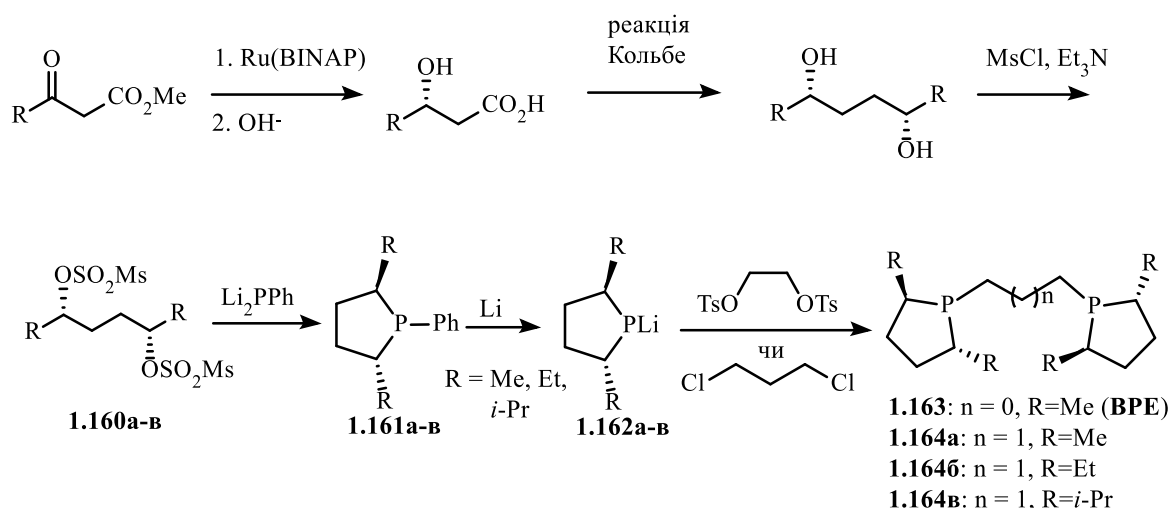


Схема 1.36

Роком поспіль Бурк опублікував розширену та удосконалену роботу по синтезу бісфосфоланів [48] (Схема 1.37).

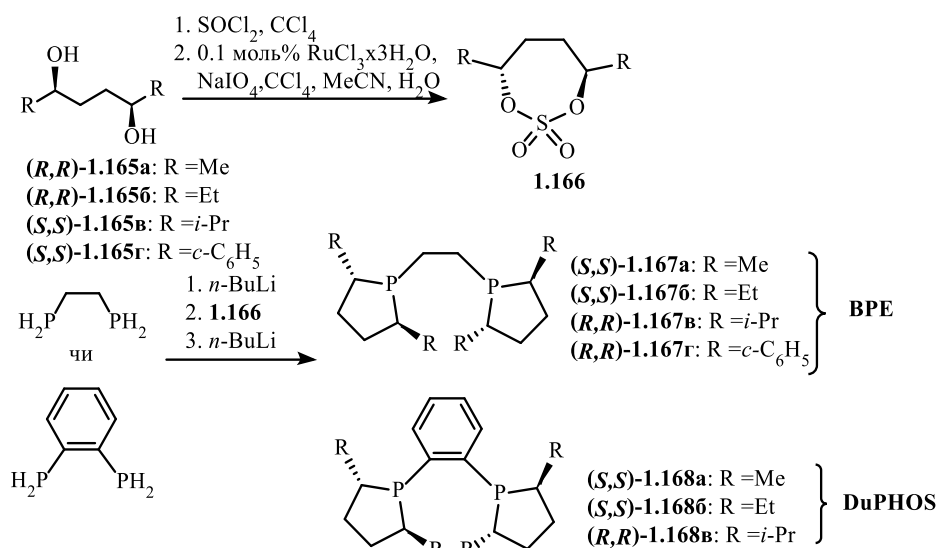


Схема 1.37 - Синтез лігандів серії BPE та DuPHOS

Замість бістозилату було використано циклічний сульфат **1.166**, що був отриманий за процедурою Шарплеса. Циклічний сульфат, що утворювався при взаємодії діолу з тіонілхлоридом, був окиснений до сульфату при дії NaIO₄ в присутності каталітичної кількості RuCl₃. Ключовим перетворенням синтезу стала взаємодія дилітієвої солі етилен- чи фенилендифосфіну з двома еквівалентами сульфату **1.166**, що привела до кінцевого бісфосфолану. В процесі реакції фосфінід заміщує сульфатну групу біля одного з карбонів з

оберненням конфігурації [49,50]. Далі, при додаванні ще двох еквівалентів BuLi, відбувається утворення фосфоланових кілець з вивільненням сульфатного залишку. Важливо відмітити, що BPE та особливо DuPHOS стали найбільш вдалим та вживаним лігандами в асиметричному каталізі [51,52]. Використання цих лігандів в складі Rh-вмісних каталізаторів в реакціях асиметричного гідрування (E)- α -заміщених β -амідоакрилатів та β,β -дизаміщених α -амідоакрилатів привело до продуктів з ee до 67% та 98,6% відповідно [53,54]. Також з енантіоселективністю в 97-99 % ee були отримані хіральні 2-алкілсукцинати з β -заміщених ітаконатів при гідруванні в присутності [Rh(COD)(Et-DuPHOS)]BF₄ (COD = циклоокта-1,4-дієн) та тиску водню в 5,5 атм. [55]. Використання BPE та DuPHOS в асиметричному гідруванні прохіральних N-ацил єнамідів дозволило отримати хіральні ацильовані аміни з 92-99 % ee [56]. Хороші ee дає, до 90% та 99% відповідно, отримано при використанні [RuH(COT)(Me-DuPHOS)]BF₄ прекаталізатору [57] (COT = циклоокта-1,3,5-трієн) при асиметричному гідруванні похідних 2,3-дизаміщених циклопент-2-єнону (таким чином було отримано метилдигідрожазмонат) [58]. Використання комплексу [Rh(Me-DuPHOS)(ацетон)₂] в асиметричному внутрішньомолекулярному гідроацилюванні 4-заміщених пент-4-єналів привело до β -заміщених циклопентанонів з 93-98% ee [59]. Також, в присутності каталізатора Rh-Me-DuPHOS були отримані продукти [4+2] циклоприсєднання дієнінів з ee 72-91% [60]. i-Pr-DuPHOS в складі Pd-вмісного каталізатору забезпечив асиметричне нуклеофільне заміщення з бензильними субстратами з ee до 90% [61]. Також Pd-вмісні каталізатори з Me-DuPHOS каталізують асиметричне фосфінування з 38-78 % ee [62]. Me-DuPHOS в складі Cu(II)-вмісного каталізатору привів до непоганої енантіоселективності (85-96% ee) в реакції Et₂Zn з N-дифенілфосфінолімінами [63].

В 1996 році Ачіва опублікував синтез BH₃-комплексу бісфосфоланів **1.171** [19] (Схема 1.38). Він використав взаємодію дихлоридів з BH₃-комплексами Li-монофосфоланідів. Останні більш стабільні та не взаємодіють

з THF, в якому зазвичай проводиться реакція, на відміну від незахищених солей.

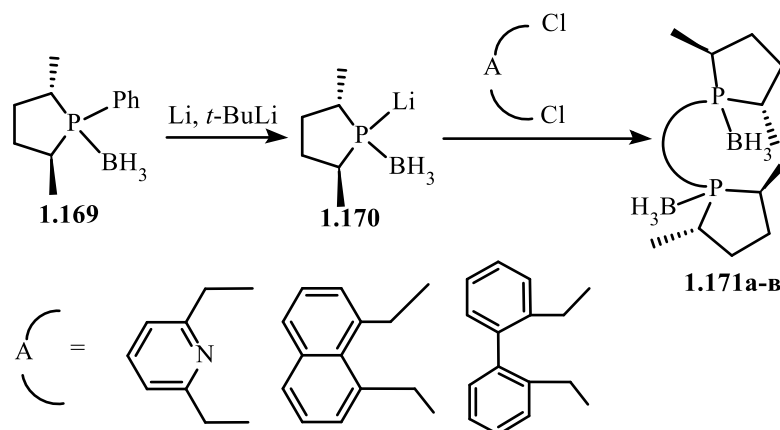


Схема 1.38

В 2000 Орпен (Orpen) та Прінгл (Pringl) синтезували віцинальні біс(2,5-диметилфосфолани) на основі циклопентанового скелету [64,65] (Схема 1.39).

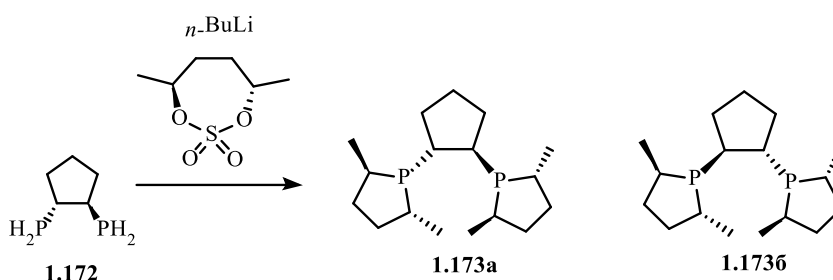


Схема 1.39

Вивчення даних РСА каталізатору у вигляді Pd-комплексу з **1.173b** показало, що аксіальні Н-атоми мають сильніше просторово взаємодіяти з прохіральним субстратом, аніж екваторіальні метильні групи. Таким чином, неплоский циклопентан в складі каталізатору по іншому впливає на стереохімічний результат реакцій, ніж плоский фенілен в DuPHOS-вмісному каталізаторі. Це підтверджується формуванням різних енантіомерів при гідруванні метил ацетамідоакрилатів з Rh-вмісними каталізаторами на основі **1.173b** та DuPHOS.

Схожим чином, у 2000 році були отримані ліганди **1.180** та **1.181** на основі 2,4-пентанового містка [66] (Схема 1.40).

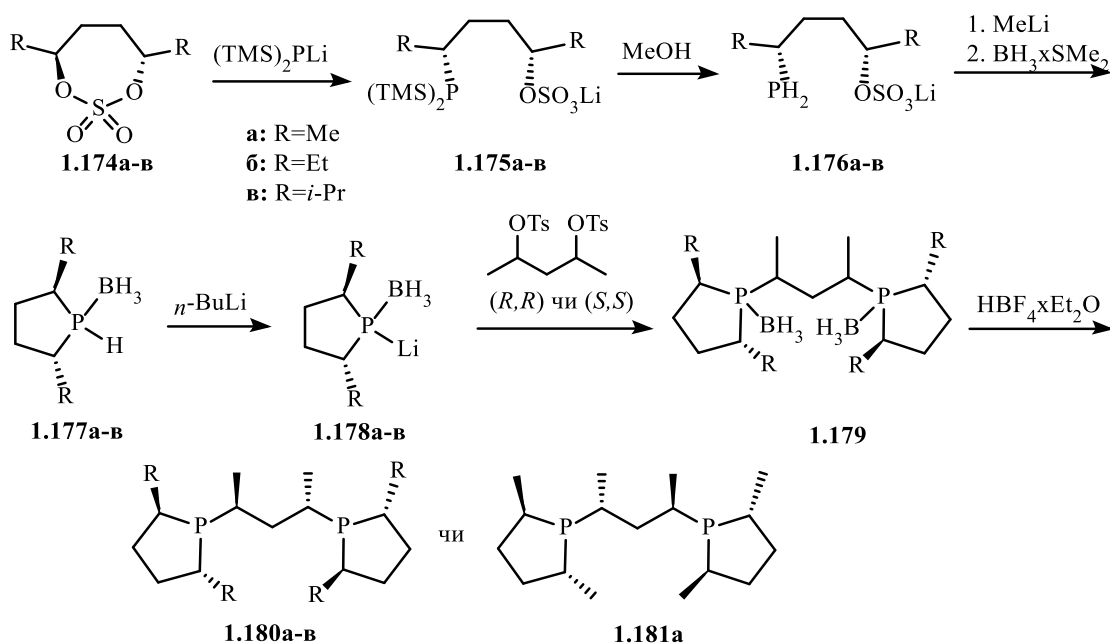


Схема 1.40

При взаємодії циклічного сульфату **1.174** з одним еквівалентом біс(триметилсіліл)фосфіду літію відбувається розкриття циклу з утворенням **1.175**. Далі при гідролітичному розщепленні P-Si-зв'язку в надлишку MeOH автори отримали первинний **1.176** з добрим виходом. Останній при взаємодії з MeLi циклізувався в відповідний фосфолан, що виділяли з реакційної суміші в вигляді BH_3 -аддукту **1.177a-b**. Перетворення від **1.174** до **1.177** відбувається без втрати оптичної чистоти. Потім з **1.177** при обробці BuLi генерували боронований фосфід літію, який взаємодіяв з (R,R) - чи (S,S) -пентан-2,4-біс(О-тозилатом) з утворенням **1.179**. Останнім кроком синтезу стало відщеплення захисної BH_3 -групи в кислотному середовищі. При використанні лігандів **1.180** та **1.181** в складі Rh-вмісного каталізатору автори провели асиметричне гідрування метилових естерів α -(Z)-N-ацетамідокоричних кислот з 60-82 % еє, енамідів з 25-78 % еє та α -кетоестерів з 5-78 % еє. Автори показали, що діастереомер **1.180** в стереоселективних процесах виявляє кращу асиметричну індукцію, ніж діастереомер **1.181**. Це пояснюється узгодженою адитивною дією факторів енантіоселективного наведення в ліганді **1.180**, тоді як в ліганді **1.181** ці фактори діють неузгоджено.

В 1994 році Бурк синтезував бісфосфолани **1.186a,б**, використавши як лінкер фероценільний фрагмент [67] (Схема 1.41). Формування фосфоланових

кілець відбувалось при взаємодії первинного дифосфіну **1.184** з циклічним сульфатом **1.185** при дії BuLi. Фосфін **1.184** автори отримали при послідовній дії на комплекс ТМЕДА-дилітій фєроцену хлордиетилфосфітом, LiAlH₄/Me₃SiCl та MeOH. Використання лігандів в складі прекаталізатору [Rh(COD)L]OTf при енантеоселективному гідруванні дало такі результати: метилові естери α-(Z)-N-ацетамідокоричних кислот гідрувалися з 83-64 % еє, диметилітаконати – з 72-83 % еє, метилацетоацетат – з 33-58 % еє, та N-бензоілацетофєнонгідрозони – з 31 % еє. Найкращі результати в кожному випадку отримали при використанні 2,5-диетилбісфосфолану **1.186б**.

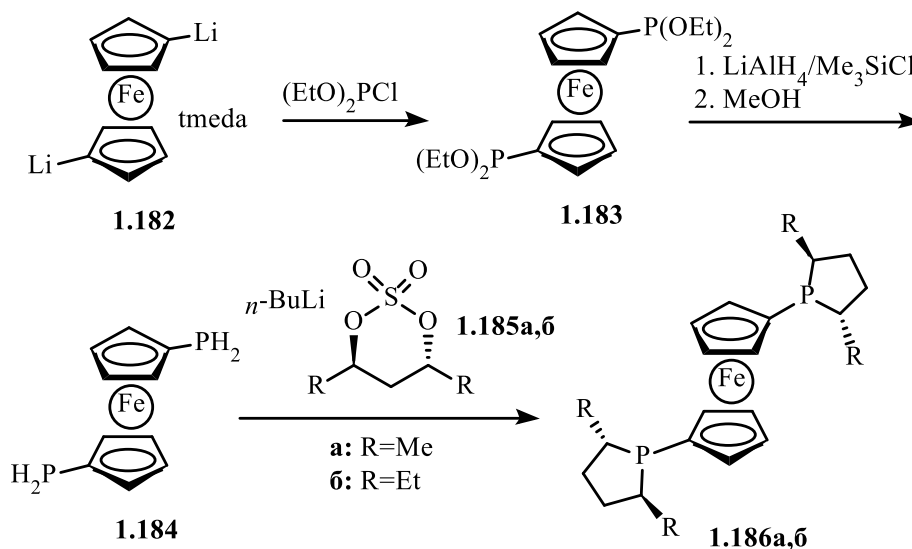


Схема 1.41 - Синтез бісфосфоланів на основі фєроцену

Таку ж синтетичну схему в 1998 році Осборн (Osborn) реалізував для синтезу лігандів серії XantPHOS [68] (Схема 1.42). Вона включає 4 стадії, починаючи з 9,9-диметилксантену чи дибензо-1,4-тіоксину. Найбільш ефективними ці ліганди виявились при асиметричному алілюванні в складі Pd-вмісних каталізаторів.

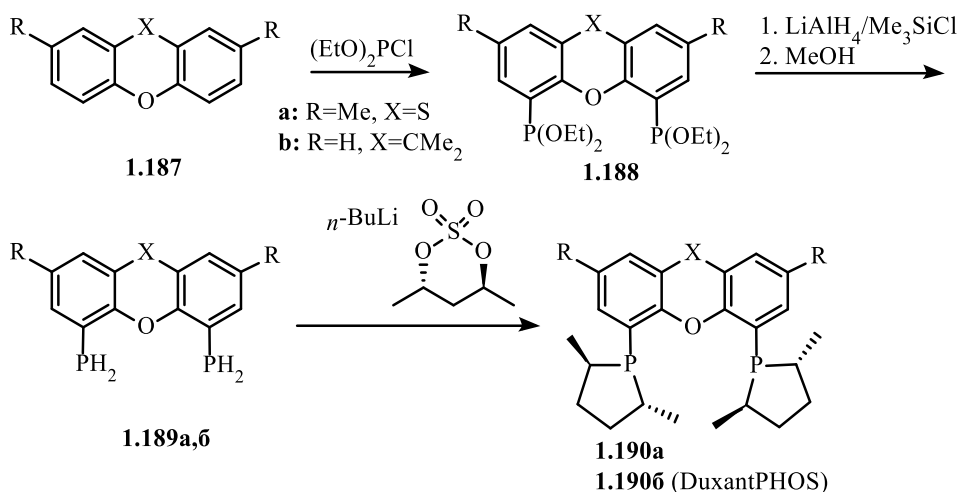


Схема 1.42

Так, при алілуванні алілацетатів диметилмалонатом були отримані продукти з селективністю від 24 до 97 % єе в залежності від субстрату та розчинника [69]. В наступній своїй статті Осборн запропонував загальний механізм цього процесу [70].

Іншим прикладом застосування циклічного сульфату для формування фосфолану став синтез UlluPHOS [71] (Схема 1.43). 3,4-біс(фосфонат) **1.192** отримали з 2,5-диметил-3,4-дибромтіофену **1** реакцією Р-С-здвоювання, каталізованого Pd(OAc)₂. UlluPHOS показав такі ж хороші результати в Rh- та Ru-каталізованому асиметричному гідруванні, як і Me-DuPHOS, завдяки своїм схожим геометричним параметрам. Проте UlluPHOS є більш електронно збагаченим, про що свідчить його менший редокс-потенціал (0.36 V vs. 0.1 V для UlluPHOS).

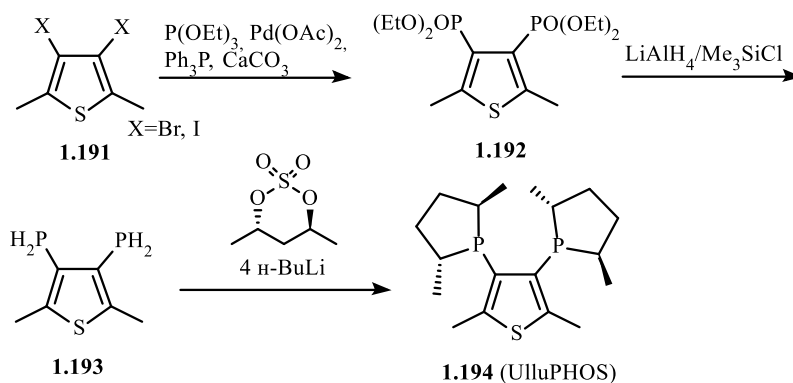


Схема 1.43

Схожим чином Беренс (Berens) отримав бісфосфолановий ліганд **1.195** на основі бензо[*b*]тіофенового скелету [72] (Рисунок 1.3).

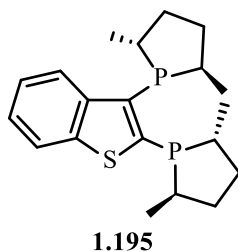


Рисунок 1.3 - Структурна формула **1.195**

3,4-окси-2,5-диалкіл-функціоналізовані хіральні фосфолани синтезували Хольц (Holz) та Бьорнер 1998 [73]. Вихідною сполукою в синтезі став недорогий і комерційно доступний D-манітол (Схема 1.44). С₂-симетричний гексол було перетворено на циклічний сульфат **1.200**, який використали для формування фосфоланових кілець при взаємодії з дифосфіновим лінкером.

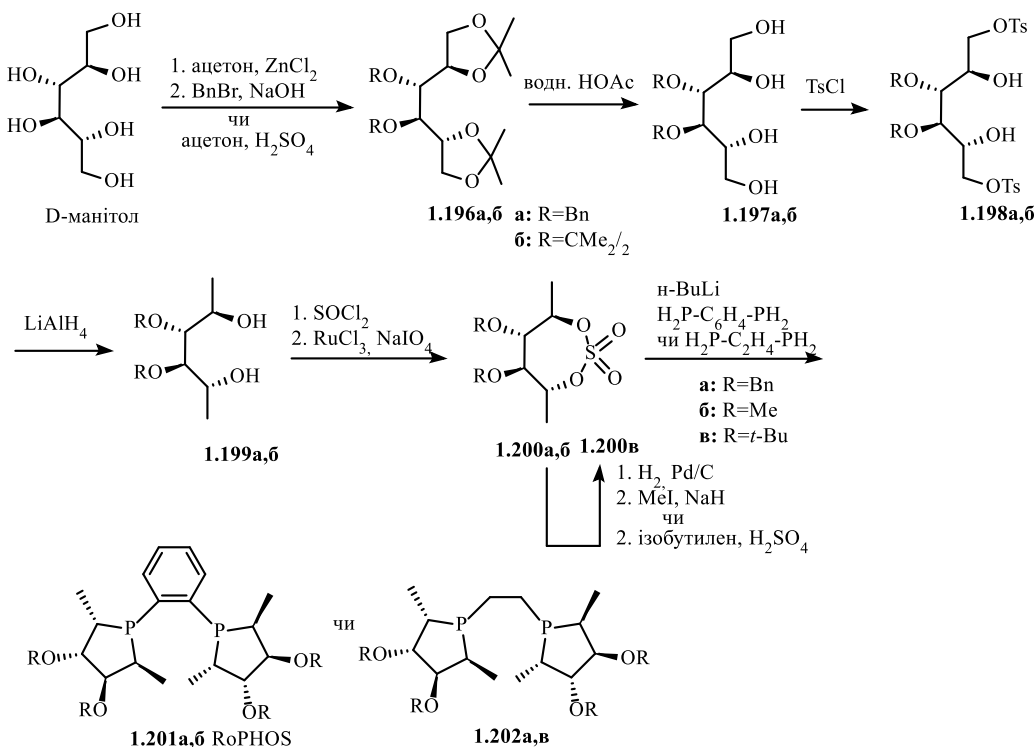


Схема 1.44

Пізніше наукові групи Цанга, [74], [22] та Рігера [75] схожим чином синтезували О-ізопропіліден-захищені бісфосфолани. Ключовими стадіями стало утворення та розкриття бісепоксиду **1.205** (Схема 1.45). Діастереомери

1.205 автори синтезували, використовуючи діастереомерні бістозилати **1.204a** чи **1.204b**. Подальше регіоселективне розкриття бісепоксиду було реалізоване при дії LiEt_3BH , EtMgBr чи PhMgBr в присутності солей Cu(I) . Використання циклічного сульфату дало змогу авторам легко перетворити діол **1.206** на фосфолан **1.207**. Відщеплення кетального захисту привело до тетрагідроксибісфосфолану **1.208**. Використання цих лігандів в Rh-каталізованому асиметричному гідруванні α -ацетамідоакрилатів та похідних ітаконової кислоти дало відповідні продукти з 59-99 % ee [76].

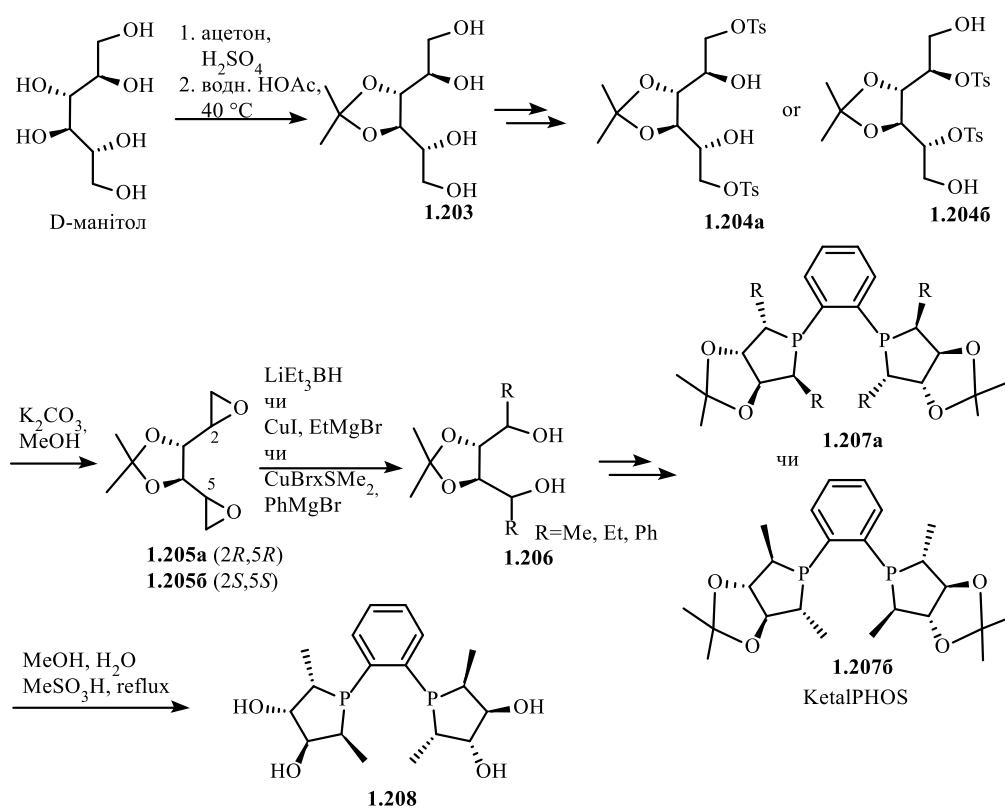


Схема 1.45

Виходячи з D-манітолу Хольц та Бюрнер синтезували ізомерні ліганди з оксиметильними групами в 2 та 5 положеннях фосфоланових кілець (Схема1.46). Окрім вибору та послідовності використання захисних груп, синтез включає формування подвійного зв'язку в **1.210**, виходячи з 1,2;5,6-ди-О-ізопропіліденманітолу **1.209**, та його гідрування в присутності Pd/C . [77, 78].

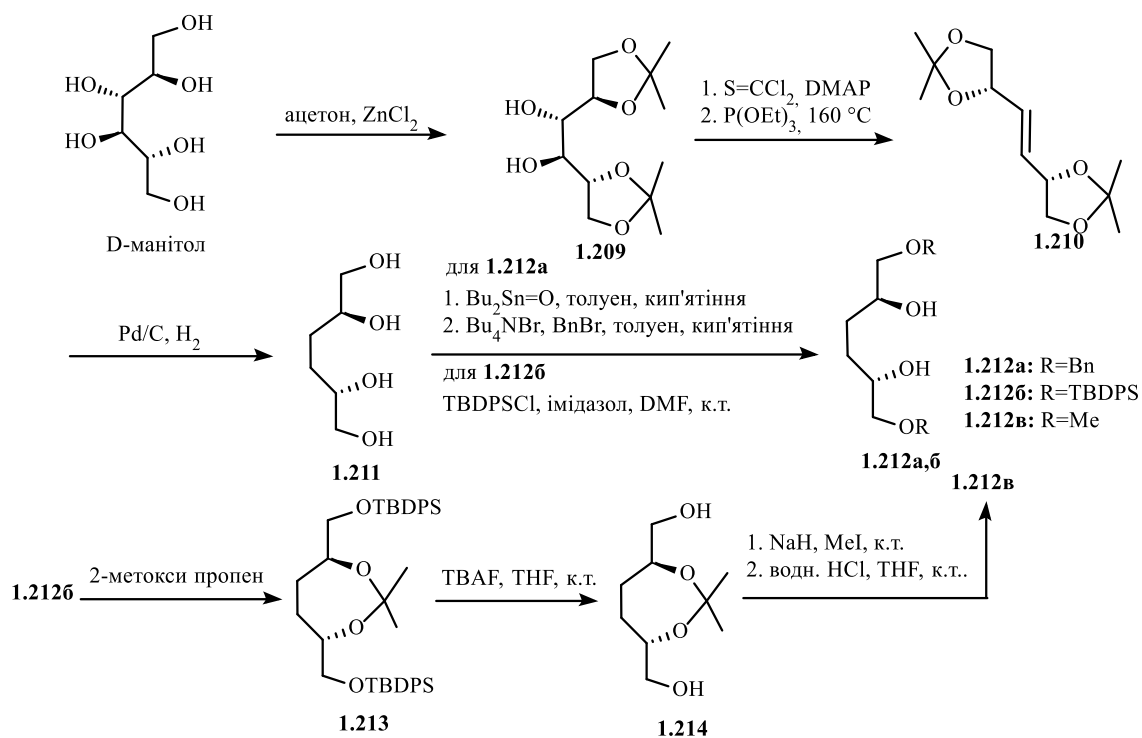


Схема 1.46

1,6-ди-О-захищені тетраоли **1.212а-в** перетворили в циклічні сульфати **1.215а-в** (Схема 1.47), які при взаємодії з первинними дифосфінами утворили бісфосфолани **1.216а,б** (BASPHOS) та **1.217а-г**.

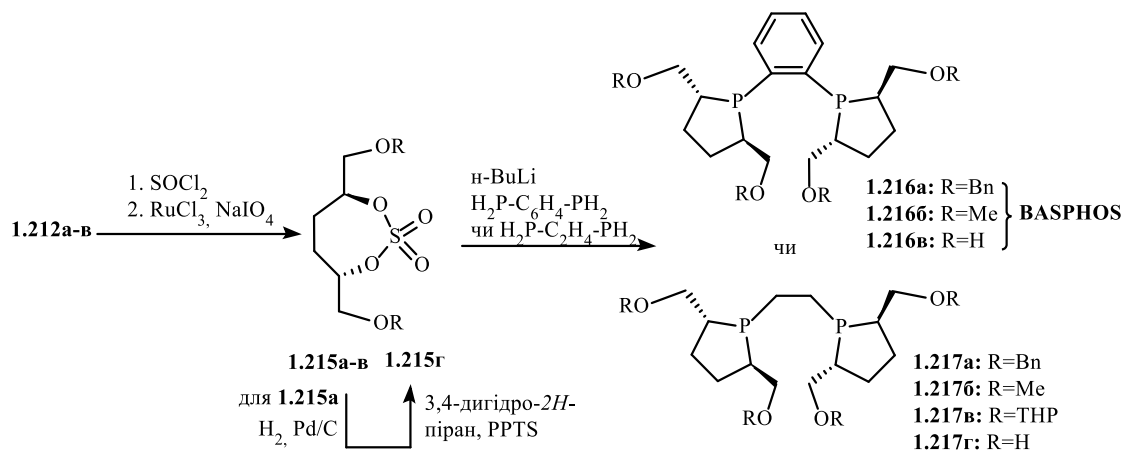


Схема 1.47 - Синтез лігандів серії BASPHOS.

Отримати ліганд **1.217г** з **1.217в** шляхом зняття THP-захисту в кислому середовищі не вдалось, завдяки його високій гідрофільності та схильності до окиснення.

Попереднє утворення комплексу **1.217в** з $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ і наступний гідроліз вирішили проблему (Схема 1.48).

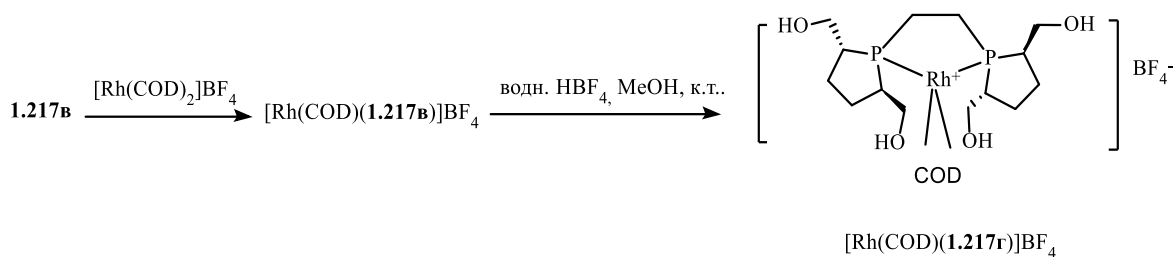


Схема 1.48 - Отримання комплексу $[\text{Rh}((\text{HO})_4\text{-BASP}(\text{HOS}))(\text{COD})]\text{BF}_4$

Ліганди типу BASPHOS забезпечували високу селективність при Rh-каталізованому гідруванні стандартних прохіральних субстратів: α -(Z)-N-ацетамідокорична кислота та її метиловий естер гідрувався з 87-95% еє, ітаконова кислота та її метиловий естер – з 21-96 % еє [77]. Завдяки високій гідрофільності **1.217г**, його прекаталізатор $[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{1.217r})]\text{BF}_4$ використали для асиметричного гідрування у воді 2-ацетамідоакрилової кислоти та її метилового естеру і досягли >99 % еє відповідного продукту гідрування [78].

В 1998 році Цанг описав синтез PennPHOS та його використання в енетіоселективному синтезі (Схема 1.49) [79]. Ця робота стала продовженням опублікованого раніше синтезу хіральних 2,5-диалкіл-7-феніл-7-фосфабіцикло[2.2.1] [28]. Отриманий за описаним раніше методом димезилат **1.121** при дії фенилендифосфіну в присутності NaH перетворився на бісфосфолан **1.122**. Використання Me-PennPHOS при асиметричному гідруванні простих кетонів в присутності 2,6-лутидину дало змогу отримати відповідні спирти з 72-96 % еє.

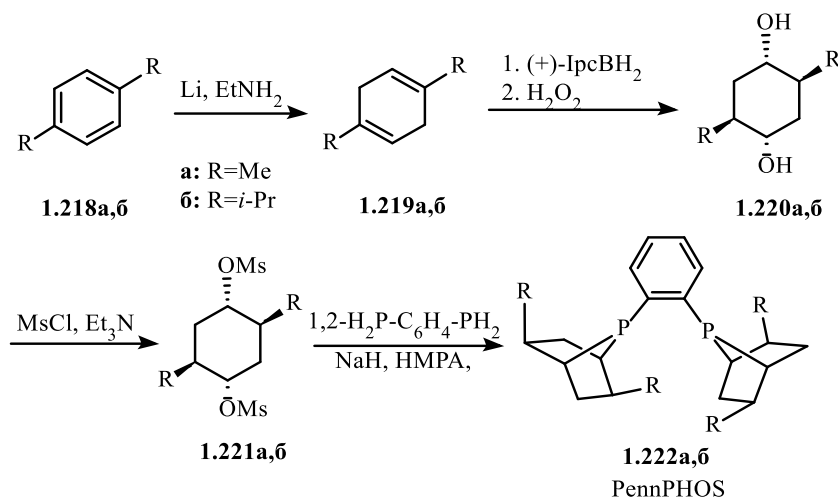


Схема 1.49 - Синтез лігандів серії PennPHOS

Завдяки методології Бурка було отримано широкий ряд фосфоланів, проте цей метод обмежений доступністю первинних фосфінів. Вирішенням цієї проблеми стала робота Хольца, Комарова, Бьорнера, в якій автори описали отримання та використання Р-TMS-захищеного монофосфолану для синтезу бісфосфоланів в реакції з електрофілами. З циклічного сульфату **1.223** автори синтезували Р-TMS-фосфолан **1.225** при дії $P(TMS)_3$ та MeLi [80] (Схема 1.50). Шляхом взаємодії останнього з α,α -дихлормалеїновим ангідридом отримано бісфосфолан **1.226г** (MalPHOS). Подальша робота авторів привела до синтезу Р-TMS-фосфолану зручніше – шляхом розщеплення Р-Ph-зв'язку в фенілфосфолані **1.224а** при дії літію та послідуною взаємодією $TMSCl$ [81]. За оптимізованих умов, епімеризація хіральних центрів при атомах карбону в 2 та 5 положеннях не перевищувала 3 %. Сіліловані фосфолани є досить стійкими сполуками, вони можуть зберігатися в атмосфері аргону кілька місяців та можуть бути очищені дистиляцією. Автори описали їх взаємодію з широким рядом активованих циклічних 1,2-дихлоролефінів. Бісфосфолани **1.226а-к** та **1.227а,б** (комерційно доступні як catASium M) в такий спосіб були отримані в мультиграмових кількостях.

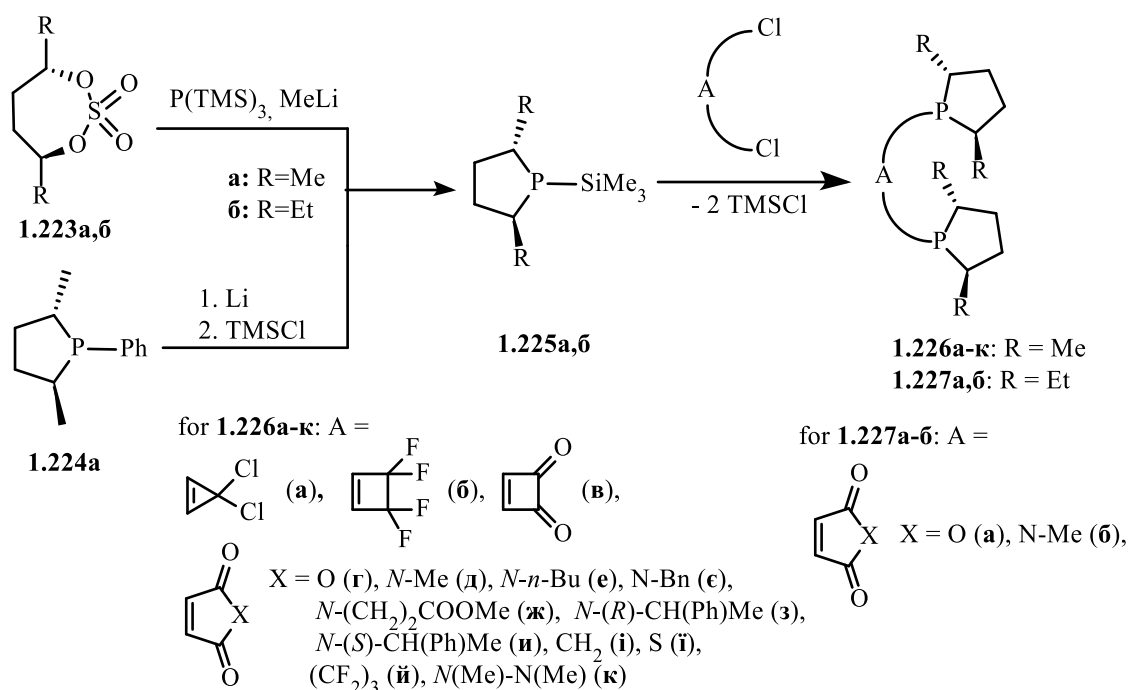


Схема 1.50 - Синтез лігандів серії catASium M

Завдяки варіації замісників в фосфолановому кільці та природи лінкера, група catASium M охоплює ліганди з найрізноманітнішими стеричними та електронними властивостями. Це дає можливість оптимально підібрати пару субстрат-ліганд в асиметричних каталітичних процесах (Рисунок 1.4).

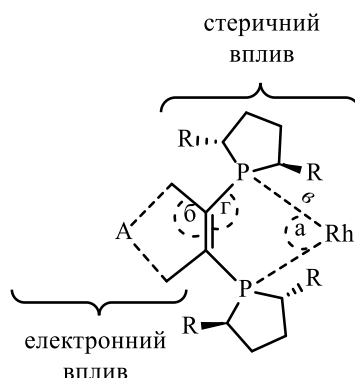


Рисунок 1.4 - Програмування властивостей Rh-каталізаторів з лігандами catASium M

Дані асиметричного гідрування з використанням цих лігандів показали, що в багатьох випадках catASium M виявляють кращу індукцію в порівнянні з каталізаторами типу DuPHOS [82,87,86].

1.4 Проміжні висновки до розділу 1

У літературному огляді проаналізовано сучасні підходи до синтезу хіральних п'ятичленних фосфоровмісних гетероциклів та їх використання в асиметричному каталізі. Показано, що фосфоланові та бісфосфоланові ліганди завдяки поєднанню C_2 -симетрії, конформаційної жорсткості та високої електронодонорності забезпечують високу енантіоселективність Rh-, Ru- та Ir-каталізованих реакцій гідрування. Встановлено, що найбільш перспективними є ліганди, побудовані на жорстких каркасних або природних хіральних фрагментах, зокрема похідних винної кислоти та камфори. Аналіз літературних даних засвідчив актуальність створення нових фосфоланових і фосфін-фосфінітних лігандів із регульованими стеричними та електронними властивостями для застосування в асиметричному синтезі біологічно активних сполук.

РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ МОНОФОСФОЛАНОВИХ ЛІГАНДІВ, ОТРИМАНИХ З ВИННОЇ КИСЛОТИ

2.1 Дизайн, синтез та дослідження будови лігандів

Для практичного використання хіральних металокомплексних каталізаторів в органічному синтезі вкрай важливим є доступність лігандів в обох стереоізомерних формах. Це забезпечує отримання цільового продукту каталітичних перетворень з бажаною конфігурацією. В каталітичному гомогенному гідруванні досить важко передбачити конфігурацію продукту, тому при наявності каталізаторів з лігандами різної стереоконфігурації можна отримати продукт з бажаною конфігурацією, не вдаючись до використання інших лігандів. Плануючи синтез нових лігандів, ми намагалися використати принципи дизайну найуспішніших відомих каталізаторів та охопити якомога ширші межі їх використання. Широко відомо, що класичні, універсальні та найвідоміші ліганди (DIOP, BINAP, BPE, DuPHOSn PipPhos та інші) мають C_2 -симетричну будову. Згідно з теорією квадрантів Ноулза, у більшості випадків C_2 -симетрія обумовлює меншу кількість діастереомерних форм проміжних комплексів каталізатор-субстрат в порівнянні з каталізаторами на основі C_1 -симетричних лігандів, що в свою чергу приводить до збільшення її продуктів гідрування [83]. Тому C_2 -симетрія стала важливим критерієм в дизайні цільових молекул.

Також відомо, що зменшення конформаційної рухливості ліганду загалом забезпечує посилення хіральної індукції, завдяки чіткішому позиціонуванню субстрату по відношенню до ліганду в каталітичному комплексі. Ми вирішили реалізувати цей аспект в своєму плануванні. Ще додатково ми намагались спланувати синтез з невеликою кількістю стадій та врахувати можливість варіації замісників біля атома фосфору в цільовій молекулі.

Отже, основні принципи дизайну наших цільових сполук були такі:

- можливість отримання лігандів в обох хіральних формах;
- C_2 симетрія цільових молекул;

- конформаційна утрудненість молекул лігандів
- відносно коротка схема синтезу
- можливість варіювання замісників біля атома фосфору.

Однією зі стратегій, що дозволяють отримати обидва енантіомери ліганду, є їх синтез, починаючи з природних сполук, що доступні в обох енантіомерних формах. Історично першим хіральним C_2 -симетричним фосфоровмісним лігандом був DIOP, отриманий Каганом зі співробітниками в 1971 році з (+)-диетил тартрату [84]. Винна кислота є відносно дешевою природною сполукою, яка зустрічається в природі в обох енантіомерних формах. DIOP був використаний для енантіоселективного гідрування N-ацетамідоакрилатів та N-ацетамідокоричних кислот. Автори отримували родієвий каталізатор *in situ* та синтезували (R)-N-ацетилфенілаланін з 72% ee. Тому ми вирішили використати диметилтартрат як вихідну речовину для нашого синтезу, відповідно до двох перших принципів нашого дизайну. Слідкуючи за історією розвитку та успіхів різних лігандів, ми обрали за приклад структурний тип DuPHOS і вирішили вбудувати в молекулу фосфолановий фрагмент, таким чином обмеживши конформаційну рухливість молекули. А використання різних монозаміщених фосфінів при його утворенні забезпечило б можливість варіації замісника при атомі фосфору в цільовій молекулі. Проаналізувавши літературу, ми спланували та виконали синтез монодентатних фосфоланових лігандів **2.5a,b**, зображений на Схемі 2.1. [85] Монодентатні хіральні ліганди рідше використовувалися для отримання каталізаторів асиметричного гомогенного гідрування, ніж бідентатні, оскільки серед вчених домінувала думка, що досягти високої енантіоселективності з монодентатними лігандами неможливо. Однак, дослідження останніх десятиліть спростували цю думку [86].

Синтез починався з (R,R)-диметилтартрату **2.0**, гідроксильні групи якого були захищені ізопропідіденовою захисною групою. (S,S)-ізомер сполуки **2.0** також комерційно доступний та може бути використаний в синтезі. Діальдегід **2.1** був отриманий *in situ* зі сполуки та вводився в реакцію Віттіга з ілідом

фосфору без виділення, з отриманням діестеру **2.2** [87]. Подальші перетворення **2.2** в дилактон **2.3**, описані в літературі, потребували виділення *Z,Z*-ізомеру **2.2** в індивідуальній формі за допомогою колонкової хроматографії [88].

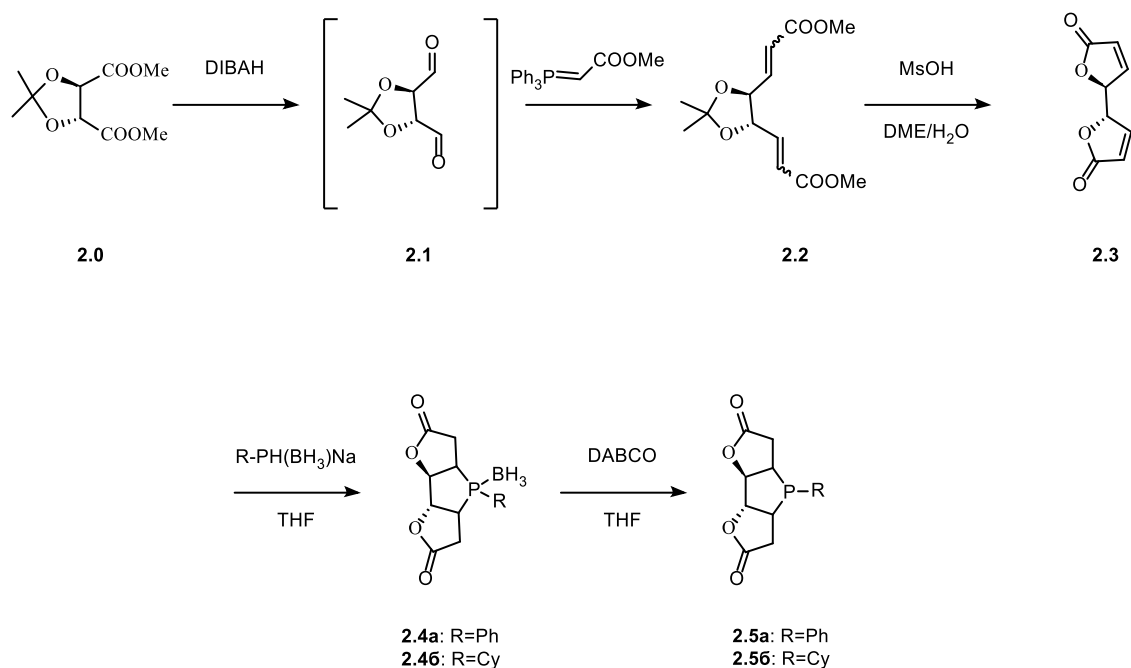


Схема 2.1

Нами було встановлено, що використання отриманої суміші ізомерів **2.2** в цьому перетворенні також ефективне, оскільки продукт **2.3** може бути виділений в чистому вигляді шляхом кристалізації. Таким чином, дилактон **2.3** був синтезований виходячи з (R,R)-ізопропіліден захищеного диметилтартрату **2.0** без очистки на проміжних стадіях з загальним виходом 26 % та без втрати оптичної чистоти. Подальше перетворення в фосфолани **2.4a,b** було проведене шляхом взаємодії **2.3** з натрієвими солями відповідних фосфінборанових комплексів. Фосфінборани є універсальними еквівалентами відповідних фосфінів. BH_3 можна розглядати як захисну групу, оскільки вона запобігає окисненню атома фосфору, а її зняття можна легко здійснити в присутності надлишку високонуклеофільного аміну (наприклад, Et_2NH , морфоліну чи DABCO). Використані нами боранові комплекси феніл- та циклогексилфосфіну ми отримали реакцією між $\text{BH}_3^*\text{SMe}_2$ з відповідними первинними фосфінами,

які, в свою чергу, ми синтезували відновленням дихлорфосфінів за допомогою літійалюмогідриду. Всі операції були виконані з використанням спеціального обладнання та методів роботи в анаеробних умовах, оскільки первинні фосфіни є надзвичайно чутливими до кисню повітря.

Ми вперше використали реакцію гідрофосфінування похідних α,β -ненасичених карбонових кислот для отримання фосфоланового циклу, хоча гідрофосфінування подібних сполук за допомогою боранових комплексів вторинних фосфінів згадується в літературі [89]. Цю реакцію використовували ЛеКорре (Le Corre) та ін. для синтезу спорідненого біс(дифенілфосфін)заміщеного ліганду **2.7** [90]. Згодом Пеллон (Pellon) та його колеги вивчали приєднання $\text{Ph}_2\text{P}^*\text{BH}_3$ до сполуки **2.2** (Схема 2.2) [90]. Хоча **2.2** використовували як суміш Е- та Z-ізомерів, приєднання $\text{Ph}_2\text{PH}^*\text{BH}_3$ при використанні каталітичної кількості КОН (5 мольних відсотків) дало лише один діастереоізомер **2.7**.

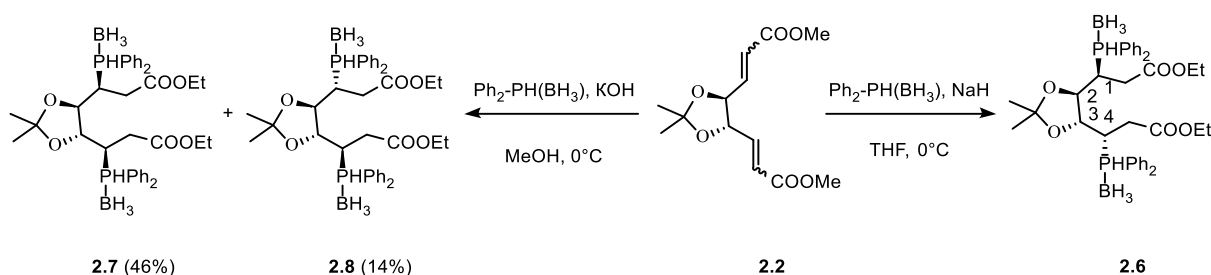


Схема 2.2

Використання стехіометричної кількості основи КОН дало обидва діастереоізомери **2.7** та **2.8**, які були розділені кристалізацією. Ізомер **2.6** був отриманий в результаті реакції $\text{Ph}_2\text{P(BH}_3\text{)Na}$ та **2.2** у THF. Аналогічно авторами було отримано **2.9** в аналогічній реакції з виходом 61% (Схема 2.3).

Однак, аналогічні реакції монофосфінборанових комплексів менш вивчені. [91]. У цьому випадку гідрофосфінування здебільшого супроводжується гідроборуванням та розкладом досить нестабільних фосфін-боранів. Тому ця стадія вимагала ретельного підбору оптимальних умов. Шляхом комбінацій різних розчинників, основ та температури ми встановили, що використання

NaH для генерації фосфід-аніону в THF і проведення реакції при 0 °C дало найвищі виходи фосфолан-боранових комплексів **2.4a** та **2.4б**.

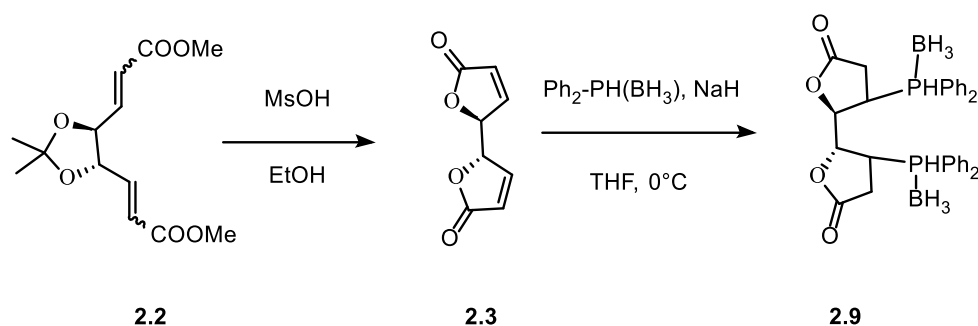


Схема 2.3

Ці сполуки вдалося очистити за допомогою колонкової хроматографії. Нами було виділено лише один діастереомер, навіть слідів іншого діастереомеру (що мав би транс-конденсовані п'ятичленні кільця) не було знайдено. Очевидно, що утворення транс-конденсованих п'ятичленних кілець є енергетично менш сприятливим.

Геометрію сполук було підтверджено експериментами H,H -COSY та NOESY зі сполукою **2.4a** (Рисунок 2.1). За допомогою H,H -COSY ми визначили положення сигналів гідрогенів 4a та 7a і 3a та 7б відповідно. Як показано на малюнку 2.1, в спектрі H,H -COSY чітко видно кореляційні піки гідрогенів 4a та 7a і 3a та 7б відповідно, але не спостерігається кореляцій для 7a та 7б і відповідно для 3a та 4a. Наявність крос-пиків в спектрі NOESY між сигналами протонів 4a та 7a і 3a та 7б відповідно говорить про їх просторову близькість, що може спостерігатись тільки у випадку *транс*-конденсованих п'ятичленних лактонових кілець при фосфолановому фрагменті.

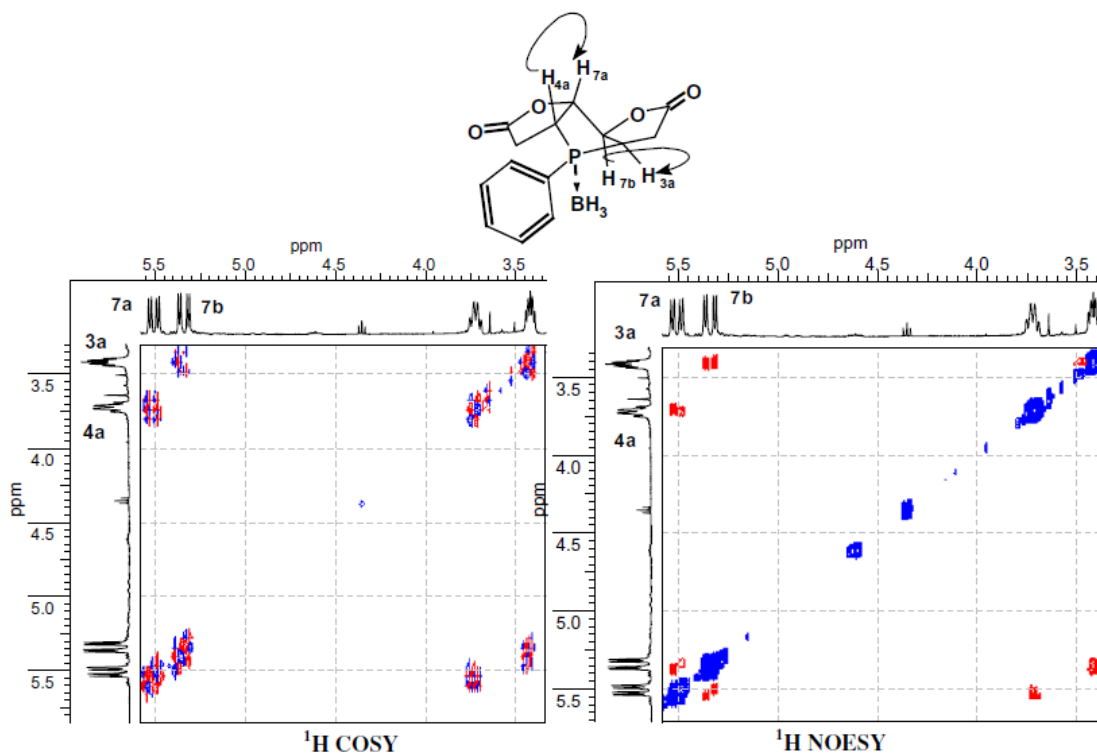


Рисунок 2.1 - ^1H -COSY та NOESY спектри **2.4a** [85]

Також нам вдалося отримати монокристали вільного фосфіну **2.5a** (шляхом повільної кристалізації з бензену) та боранового комплексу **2.4b** (шляхом дифузії розчину речовини в хлороформі в циклогексан (1:1)) та провести рентгеноструктурні дослідження, результати яких остаточно підтвердили C_2 -симетричну будову синтезованих лігандів (Рисунок 2.2).

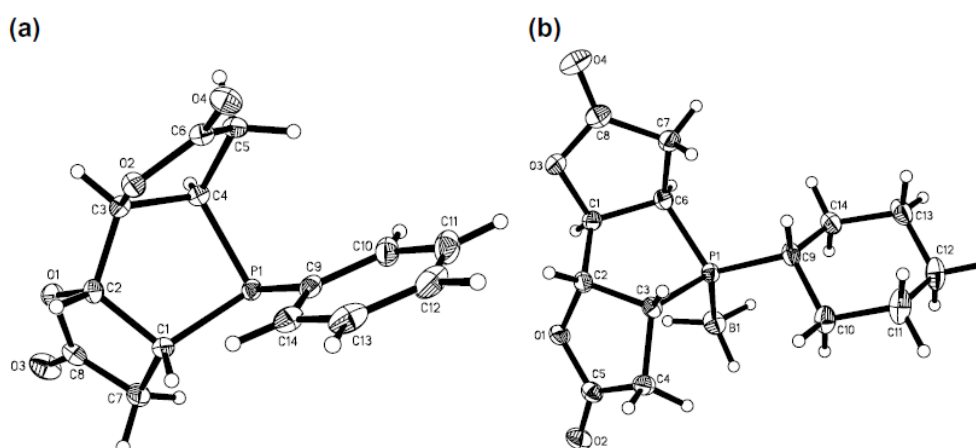


Рисунок 2.2 - Молекулярна структура сполук **2.5a** та **2.4b** за результатами рентгеноструктурних досліджень [85]

Сполуки **2.4a** та **2.4b** є стабільними твердими речовинами, які можна зберігати на повітрі протягом тривалого часу. Вільні фосфолани **2.5a** та **2.5b** були отримані в результаті реакції фосфінборанів **2.4a** та **2.4b** з 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октаном (DABCO) та очищені колонковою хроматографією. Для цього ми використовували попередньо дегазовані елюенти та силікагель, а також проводили збір фракцій в атмосфері аргону.

Було цікаво оцінити σ -донорні/основні властивості нових фосфінів. Для цього було використано вимірювання констант спин-спінової взаємодії (КССВ) ^{31}P – ^{77}Se в спектрах ^{31}P ЯМР- у відповідних фосфінселенідах, які, як відомо, корелюють з σ -донорністю атома фосфору – більші КССВ ^{31}P – ^{77}Se у спектрах селенідів відповідають меншій основності відповідних фосфінів [92]. Наявність об'ємних замісників біля атома фосфору також приводить до зменшення s -характеру неподіленої електронної пари в результаті розширення відповідних кутів зв'язку [93].

Селеніди **2.10a** та **2.10b** були отримані в ампулі ЯМР шляхом обробки фосфінів **2.5a** та **2.5b** надлишком елементарного селену в CDCl_3 при кімнатній температурі (Схема 2.4).

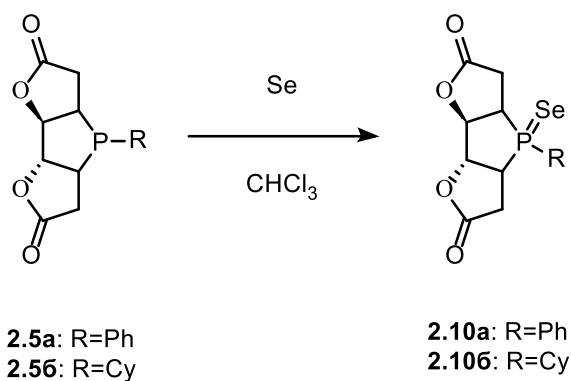


Схема 2.4

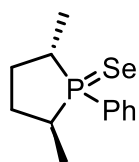
Для селенідів **2.10a** та **2.10b**, спостерігалися більші значення $^1J(^{31}\text{P}$ – $^{77}\text{Se})$, ніж для селенідів **2.11** та **2.12**, отриманих зі структурно схожих фосфоланів (Рисунок 2.3 та Таблиця 1.1). Проаналізувавши КССВ ^{31}P – ^{77}Se в фосфіноселенідах, наведених в Таблиці 1.1 ми знайшли, що збільшення кількості конденсованих кілець у фосфолановому ядрі приводить до зниження

σ -донорних/основних властивостей фосфіну. Також чітко видно вплив замісника біля атома фосфору.

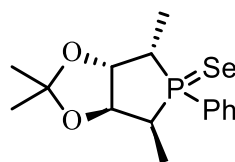
Таблиця 1.1

Константи спін-спінової взаємодії ^{31}P – ^{77}Se в фосфіноселенідах (Hz)

фосфіноселенід	$^1J(^{31}\text{P}–^{77}\text{Se})$ (Hz)
2.10a	783
2.10б	760
2.12	749
2.11	720



2.11



2.12

Рисунок 2.3- Структурно схожі селеніди фосфоланів

Більш електронодонорна циклогексильна група спричиняє зменшення константи розщеплення на ^{77}Se порівняно з фенільною групою. Отримані дані добре корелюють з поведінкою **2.4a** та **2.4б** під час зняття захисної групи за допомогою DABCO. За тих самих умов **2.4a** реагував протягом 30 хвилин, тоді як **2.4б** потребував 3 годин для повного зняття захисної групи. Це свідчить про те, що **2.4б** має вищу основність, ніж **2.4a**.

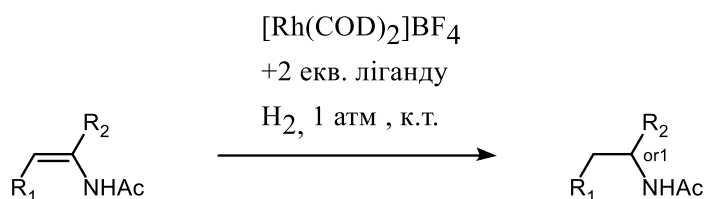
2.2 Використання отриманих фосфоланів в асиметричному гідруванні

Фосфолани **2.5a** та **2.5б** були випробувані як монодентатні ліганди в Rh-каталізованому асиметричному гідруванні функціоналізованих стандартних олефінів. Необхідні прекаталізатори були отримані *in situ* з відповідних лігандів та $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (молярне співвідношення 2:1). Використовувані розчинники були попередньо перегнані в атмосфері аргону та зберігались в аргоні над молекулярними ситами 3Å. Гідрування проводилося в реакторі воднем при

тиску 1 бар та 25°C. Використовували 1-2 мольних відсотки каталізатору відносно прохірального субстрату. Кращі з отриманих результатів наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Rh-каталізоване енантіоселективне гідрування прохіральних олефінів з використанням фосфоланів 2.5a,b як лігандів Rh-вмісних каталізаторів



Ліганд	R ¹	R ²	Співвідношення кат/субстрат	Розчинник	Час ^a (хв)	ee (%)
(<i>rac</i> -S)-2.5a	Ph	COOMe	1:50	MeOH	230	76 ^b (S)
(<i>rac</i> -S)-2.5b	Ph	COOMe	1:50	THF	55	65 ^b (S)
(<i>rac</i> -S)-2.5a	H	COOMe	1:100	MeOH	35	68 ^b (S)
(<i>rac</i> -S)-2.5a	H	COOMe	1:50	CF ₃ CH ₂ OH	17	81 ^b (S)
(<i>rac</i> -S)-2.5b	H	COOMe	1:50	THF	6	78 ^b (S)
(<i>rac</i> -S)-2.5b	COOMe	Me	1:50	CF ₃ CH ₂ OH	200	82 ^г (S)
(<i>rac</i> -S)-2.5b	COOBn	Me	1:50	CF ₃ CH ₂ OH	180	92 ^д (S)

- ^a Визначено після повної конверсії. Аналіз продуктів реакції.
- ^b Визначено за допомогою ГХ, 25 м Chirasil-Val, Alltech, 110 °C.
- ^в Визначено за допомогою ГХ, 4 м, XE 60 L-Valin-(tert.-butylamide), 85 °C.
- ^г Визначено за допомогою ГХ, 50 м, Chiraldex β-PH.
- ^д Визначено за допомогою ВЕРХ, Chiralcel OJ, Daicel, н-гексан–етанол/95:5, 1.4 мл/хв.

З даних таблиці 1.2 видно, що фосфоланові ліганди **2.5a** та **2.5b** утворюють активні та досить селективні каталізатори гідрування. Активність каталізаторів суттєво вища при гідруванні метилових естерів α-ацетамідо-акрилових кислот та метилових естерів (Z)-α-ацетамідо-коричних кислот в порівнянні з гідруванням (Z)-β-ацетамідобутеноатів. Загалом,

енантіоселективність гідрування порівняна з такою, що спостерігалась для раніше отриманих Rh-вмісних каталізаторів на основі лігандів **2.13** [94], **2.14** [21] та **2.15** [95] (Рисунок 2.4).

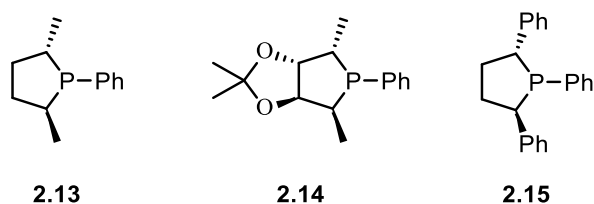


Рисунок 2.4

Структурно схожі фосфоланові ліганди

Варто зазначити, що найкраща енантіоселективність спостерігалась з бензил (Z)- β -ацетиламідобутеноатом як субстратом при проведенні гідрування в трифторетанолі. З аналогічним метиловим естером ми спостерігали нижчу швидкість реакції та нижчий ee. За вказаних умов з (Z)- β -ацетиламідобутеноатами вдалося отримати повну конверсію лише в трифторетанолі протягом кількох годин, тоді як в метанолі та тетрагідрофурані гідрування перебігало повільніше.

2.3 Проміжні висновки до розділу 2

Розроблено підхід до синтезу нових C_2 -симетричних монодентатних трициклічних фосфоланових лігандів на основі похідних винної кислоти. Вперше для формування фосфоланового циклу використано реакцію гідрофосфінування α,β -ненасичених дилактонів. Встановлено високу стереоселективність процесу, що приводила до утворення лише одного діастереомерного ізомеру продукту. Будову синтезованих сполук підтверджено методами одно- та двовимірної ЯМР-спектроскопії і рентгеноструктурного аналізу. Дослідження електронодонорних властивостей показало залежність σ -донорної здатності фосфоланів від кількості анельованих циклів та природи замісника біля атома фосфору. Отримані ліганди продемонстрували високу ефективність у Rh-каталізованому асиметричному гідруванні стандартних прохіральних субстратів, забезпечивши до 92% ee продуктів гідрування.

2.4 Експериментальна частина

Загальні положення

Усі реагенти, якщо не зазначено інше, були придбані з комерційних джерел та використані без додаткової очистки. Розчинники були висушені та перегнані в атмосфері аргону перед використанням. Усі реакції, за участі фосфінів, були проведені в атмосфері аргону з використанням стандартних методів Шленка. Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на попередньо покритих силікагелем пластинах. Температури плавлення наведено скориговані. Кут оптичного обертання вимірювали на приладі «Gyromat-HP». Спектри ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{31}P вимірювали за приладах з такими робочими частотами: 250,13 МГц (^1H), 75,48 МГц (^{13}C), 121,49 МГц (^{31}P). 2D ЯМР-експерименти були проведені на приладі з робочою частотою 400,13 МГц для протонів. Хімічні зсуви в спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C наведені в мільйонних долях в бік слабкого поля відносно ТМС як внутрішнього стандарту. Хімічні зсуви в спектрах ЯМР ^{31}P наведені відносно H_3PO_4 як зовнішнього стандарту. Елементний аналіз проводили за допомогою LECO CHNS-932. Мас-спектри записували на спектрометрі AMD 402. Нижче наведено синтез лише одного енантіомеру з кожної енантіомерної пари. Для синтезу **2.2** ми використали метод, описаний Кріфом [87], за винятком того, що продукт використовували у наступній стадії без подальшої очистки.

Опис експериментів

Синтез (5S)-5-[(2S)-5-Оксо-2,5-дигідро-2-фураніл]-2,5-дигідро-2-фуранону **2.3**.

Неочищену сполуку **2.2** (26 г), отриману за описаним методом [87], кип'ятили зі зворотним холодильником у DME (160 мл) з H_2O (16 мл) та метансульфоною кислотою (0,15 мл). Суміш випарили наполовину та помістили в холодильник. Утворений осад відфільтрували та промивали

гексаном а потім етанолом. Після висушування на повітрі отримали 4,7 г **2.3** (загальний вихід з диметил-3,4-О-ізопропілідентартрату 26%). Т.пл. = 184°C, Т. пл. літ. [87] 183–184°C. $[\alpha]_D^{25} = -1:8$ (с 1, етилацетат), літ. [87] $[\alpha]_D^{25} = -1:8$ (с 1, етилацетат).

Синтез комплексу BH_3 (3aR,4aR,7aR,7bR)-4-фенілпергідрофуоро[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діону **2.4a**.

До розчину комплексу фенілфосфін- BH_3 (1,5 г, 12 ммоль) у ТГФ (80 мл) додали NaH (580 мг, 60% в олії, 14,5 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0°C та 3 годин при кімнатній температурі. Потім розчин додали до розчину **2.3** (2 г, 12 ммоль) у ТГФ (800 мл) при 0 °C. Через 15 хвилин охолоджувальну баню видалили і суміш перемішували протягом 1,5 години при кімнатній температурі, потім додали НОАс (1,3 мл). Розчин випарили у вакуумі та продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії, після чого отримали 0,5 г (вихід 15%) сполуки **2.4a**. Елементний аналіз. Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BO}_4\text{P}$: С, 57,97; Н, 5,56. Знайдено: С, 56,24; Н, 5,42. $[\alpha]_D^{25} = +74:2$ (с 3,0, CHCl_3). МС: $m/z = 290$ (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BO}_4\text{P}$), 276 (M^+ вільного фосфіну), 235, 192, 164, 149, 133, 108, 91, 57. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,80 (шир., 3H, BH_3), 2,04 (дд, 1H), 2,88 (ддд, 1H), 3,05 (ддд, 1H), 3,24 (ддд, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 5,34 (дд, ^1H , $^3\text{J}_{\text{H,P}} = 19,1$ Гц, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 5,7$ Гц), 5,51 (дд, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,P}} = 17,4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 6,5$ Hz), 7,57 (м, 2H), 7,67 (м, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 31.1 (д, $J = 6,5$ Hz, CH_2), 31.6 (д, $J = 2,9$ Hz, CH_2), 37.3 (д, $J = 32,3$ Hz, CH), 39.8 (д, $J = 29,3$ Hz, CH), 85.9 (д, $J = 1,7$ Hz, CH), 86.5 (CH), 123.1 (д, $J = 45,8$ Hz, CP), 130.3 (д, $J = 10,5$ Hz, CH), 133.4 (д, $J = 9,5$ Hz, CH), 133.9 (д, $J = 2,9$ Hz, CH), 173.6 (C=O), 173.7 (C=O). ^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 55.7.

Синтез (3aR,4aR,7aR,7bR)-4-Фенілпергідрофуоро-[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діону **2.5a**.

До розчину **2.4a** (0,5 г, 1,74 ммоль) у THF (20 мл) додали DABCO (0,2 г, 1,78 ммоль) і суміш перемішували при 55 °C протягом 30 хвилин. Розчинник випарували, а фосфін очистили за допомогою колонкової хроматографії на

силікагелі ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20/1) в атмосфері аргону. Отримали 0,38 г (вихід 78%) фосфолану **2.5a**. Аналітичний зразок та кристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу, отримали кристалізацією з бензолу. Т. пл. = 164°C . ^1H ЯМР (C_6D_6) δ : 1,42–1,54 (м, 1H), 1,66–1,82 (м, 1H), 2,13–2,4 (м, 3H), 2,57–2,67 (м, 1H), 4,46 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,77 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,02–7,08 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (C_6D_6) δ : 31,0 (CH_2), 34,1 (д, $J = 34,6$ Гц), 37,2 (д, $J = 24$ Гц, CH), 38,4 (д, $J = 13,2$ Гц, CH), 88,4 (д, $J = 3,3$ Гц, CH), 90,1 (д, $J = 4,4$ Гц, CH), 128,9 (д, $J = 7,2$ Гц, CH), 130,4, 131,3 (д, $J = 23,2$ Гц, CP), 134,4 (д, $J = 21,4$ Гц, $-\text{C}=\text{C}$), 173,3 ($\text{C}=\text{O}$), 173,5 (д, $J = 4$ Гц, $\text{C}=\text{O}$). ^{31}P ЯМР(C_6D_6) δ : 20,8. Для відповідного селеніду **2.10a** ^{31}P ЯМР (CDCl_3) δ : 69,4.

Синтез VH_3 комплексу (3aS,4aS,7aS,7bS)-4-циклогексилпергідрофуоро[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діону **2.46**.

Сполуку **2.46** отримали аналогічно **2.4a** з виходом 11%, після хроматографічного очищення продукт перемішували в суміші CHCl_3 –циклогексан (1:1) до початку кристалізації. Т.пл. = $101\text{--}102^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 33,5$ (с 5, ацетон) ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 0,32–1,14 (шир. кв, $J = 95$ Гц, 3H, VH_3), 1,25–1,62 (м, 5H), 1,7–1,9 (м, 5H), 2,14–2,36 (м, 1H), 2,67–3,17 (м, 4H), 3,4–3,55 (м, 1H), 3,65–3,81 (м, 1H), 5,14–5,35 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (ацетон- d_6) δ : 26,8 (д, $J = 15$ Гц, CH_2), 27,1 (д, $J = 5$ Гц, CH_2), 28,1 (с, CH_2), 29,8 (д, $J = 5,6$ Гц, CH_2), 31,3 (д, $J = 3,4$ Гц, CH_2), 33,3 (д, $J = 28,2$ Гц, CH), 34,3 (д, $J = 32,2$ Гц, CH), 37,8 (д, $J = 33,9$ Гц, CH), 88,1 (д, $J = 6,8$ Гц, CH), 88,6 (д, $J = 2,8$ Гц), 173,6 (д, $J = 2,3$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 173,7 (д, $J = 5,8$ Гц, $\text{C}=\text{O}$). ^{31}P ЯМР (ацетон- d_6) δ : 56,7 (широкий).

Синтез (3aS,4aS,7aS,7bS)-4-Циклогексилпергідрофуоро-[20,30:4,5]фосфоло[3,2-b]фуран-2,6-діону **2.56**.

До розчину **2.46** (0,2 г, 0,69 ммоль) у ТГФ (10 мл) додали DABCO (81 мг, 0,72 ммоль) і суміш перемішували при 55°C протягом 3 годин. Розчинник випарували, а фосфін очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20/1) після чого отримали 0,14 мг (вихід 75%) фосфолану **2.56**. Температура плавлення = 157°C . МС: $m/z = 282$ (M^+ ,

C₁₄H₁₉O₄P), 227, 201, 159, 135, 128, 116, 108, 107, 83, 82, 81, 79, 67, 57, 55, 41. ¹H ЯМР (C₆D₆) δ: 0,88–1,12 (м, 6H), 1,4–1,59 (м, 4H), 1,75–2,38 (м, 7H), 4,3–4,39 (м, 1H), 4,49–4,57 (м, 1H). ¹³C ЯМР (C₆D₆) δ: 26,5 (д, J = 12,4 Гц, CH₂), 26,8 (д, J = 9,6 Гц, CH₂), 29,5 (д, J = 12,9 Гц, CH₂), 31,9 (д, J = 19,8 Гц, CH₂), 34,3 (д, J = 18,1 Гц, CH), 35,0 (д, J = 31 Гц, CH₂), 35,7 (д, J = 24,3 Гц, CH), 37,4 (д, J = 14,7 Гц, CH), 88,3 (с, CH), 88,9 (с, CH), 174,0 (д, J = 1,7 Гц, C=O), 174,7 (с, C=O). ³¹P ЯМР (C₆D₆) δ: 13,2 (с). Для відповідного селеніду **2.106** ³¹P ЯМР (CDCl₃) δ: 73,1.

Рентгеноструктурний аналіз сполук **2.5a** та **2.46**.

Дані були отримані на дифрактометрі STOE-IPDS з використанням графіт-монокроматизованого Мо-Ка випромінювання. Структури були розраховані прямим методом (SHELXS-97) [G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Геттінгенський університет, Німеччина, 1997] та уточнені повноматричним методом найменших квадратів відносно F² (SHELXL-97). [G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Геттінгенський університет, Німеччина, 1997] Для графічного представлення був використаний пакет XP (BRUKER AXS).

Сполука **2.5a**: просторова група *P*2₁2₁2₁, орторомбічна, *a* = 11.014(2), *b* = 11.543(2), *c* = 19.755(4) Å, *V* = 2511.7(9) Å³, *Z* = 8, ρ_{розраховано} = 1.461 г см⁻³, виміряно 38 627 відбиттів, 5775 не залежали від симетрії та 5360 спостерігалися (*I* > 2σ(*I*)), *R*₁ = 0.024, *wR*² (всі дані) = 0.057, 375 параметрів.

Сполука **2.46**: просторова група *P*2₁2₁2₁, орторомбічна, *a* = 6.943(1), *b* = 15.812(3), *c* = 31.454(6) Å, *V* = 3453.3(12) Å³, *Z* = 8, ρ_{розраховано} = 1.323 г см⁻³, 43 526 виміряних відбиттів, 6072 не залежали від симетрії та 5096 спостерігалися (*I* > 2σ(*I*)), *R*₁ = 0.036, *wR*² (всі дані) = 0.086, 431 параметр.

Кристаліграфічні дані (за винятком структурних факторів) були депоновані в Кембриджському центрі кристаліграфічних даних (CCDC 607514 (**2.5a**) та 607515 (**2.46**)).

РОЗДІЛ 3. ДИЗАЙН ТА СИНТЕЗ БІДЕНТАТНИХ ФОСФІНО-ФОСФІНІТНИХ ЛІГАНДІВ НА ОСНОВІ КАМФОРИ

3.1 Літературна довідка

Серед надзвичайного різноманіття сполук тривалентного фосфору, що використовуються в каталітичних процесах важливе місце займають фосфініти. [96] Деякі з них зображені на рисунку 3.1.

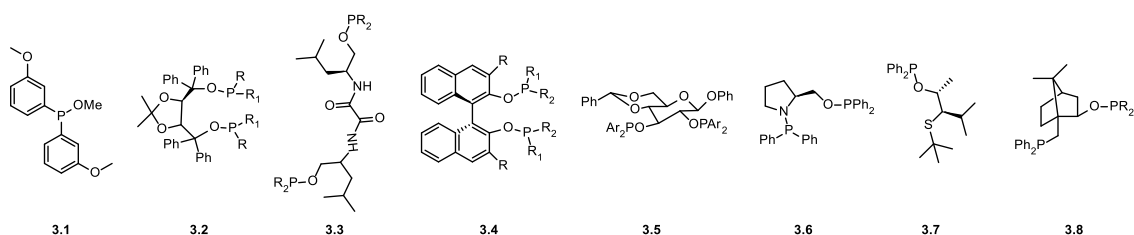


Рисунок 3.1 - Приклади відомих фосфінітних лігандів

Ліганд **3.1** має просту будову і не є хіральним; він виявився придатним для отримання ефективних металовмісних каталізаторів гідроформілювання стирулу. Повне перетворення стирулу в 2-фенілпропаналь у присутності каталізатора на основі **3.1** у толуолі відбувається за 16 год та з співвідношенням лінійний-розгалужений продукт як 2 до 98 [97]. Бідентатні хіральні C_2 -симетричні ліганди **3.2** на основі TADDOL-у та **3.4** ряду BINAPO показали непогані результати як ліганди у каталізаторах багатьох хімічних перетворень [98]. Інші ліганди **3.6-3.8** були синтезовані на основі природних амінокислот, цукрів чи терпеноїдів. Ліганди **3.6** та **3.8** мають гібридну будову, поєднуючи фосфінову та фосфінітну групи. Така будова, що містить дві групи з різною електронодонорністю, може привести до кращої селективності каталізатора, та підвищити його реакційну здатність [99].

Фосфініти демонструють низку суттєвих переваг порівняно з іншими представниками фосфоровмісних лігандів, таких як фосфіти, фосфоніти і фосфіни. На відміну від фосфітів, вони значно менш схильні до перегрупування Арбузова, що підвищує стабільність каталізаторів і розширює спектр умов їх застосування. У порівнянні з фосфонітами, фосфініти містять два замісники, безпосередньо зв'язані з атомом фосфору, що забезпечує можливість тонкого налаштування електронних і стеричних характеристик ліганду шляхом

варіювання цих замісників. Крім того, вони характеризуються нижчою схильністю до гідролізу, ніж фосфіти і фосфоніни.

Фосфініти є кращими π -акцепторами, ніж фосфіни, що відіграє ключову роль у підвищенні активності каталізаторів у реакціях асиметричного гідроформілювання. Їх синтез, як правило, ґрунтується на взаємодії дизаміщених галогенфосфінів зі спиртами, яка відбувається за м'яких умов. Це дозволяє зберегти оптичну чистоту хіральних субстратів і завдяки широкій доступності хіральних спиртів, зокрема природного походження, забезпечує ефективні підходи до отримання оптично активних фосфінітних лігандів. На практиці, ліганди цього типу широко застосовуються в таких процесах: Rh-каталізоване асиметричне гідрування дегідроамінокислот [100], Ni(0)-каталізоване асиметричне гідроціанування алкенів [101], Ni(0)- та Pd(0)-каталізоване алільне заміщення C-нуклеофілами [102], Ni(II)-каталізоване асиметричне гідровінілювання алкенів [103], Rh(I)-каталізоване асиметричне гідроформілювання алкенів [104], Ru-каталізоване асиметричне переносне гідрування кетонів. [105]

3.2 Дизайн та синтез нових фосфінітних лігандів

Нашу увагу привернув ліганд **3.8**, що був вперше описаний Монсес (Monsees) в 2002 році в журналі Synlett. Rh-вмісні каталізатори на його основі проявили високу енантіоселективність при гідруванні метилових естерів (Z)- α -ацетамідокоричних кислот. [106] Маючи досвід роботи з камфорою, ми вирішили синтезувати схожі, але більш конформаційно утруднені змішані бідентатні ліганди **3.14**, **3.15** та **3.16**. [107] (Рисунок 3.2).

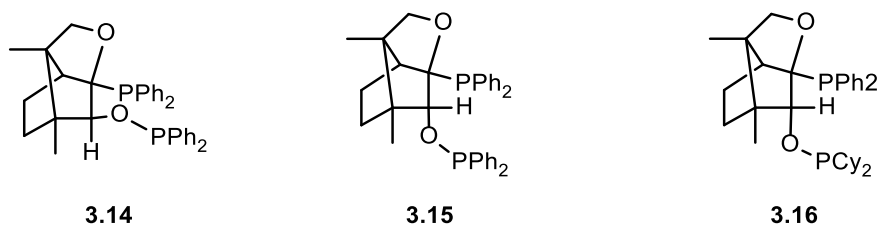


Рисунок 3.2 - Синтезовані нами ліганди на основі камфори

За описаною у дисертаційній роботі М. В. Горічка [108] методикою, з комерційно доступної 8-бромкамфори **3.9** було синтезовано кетофосфін **3.11** (Схема 3.1). Відновлення карбонільної групи у цій сполуці здійснювали двома способами — в присутності борогідриду натрію в ізопропанолі та дією алюмогідриду літію у діетиловому етері. Використання борогідриду натрію призводило до утворення суміші спиртів **3.12** та **3.13** зі співвідношенням 1.31:1, тоді як відновлення алюмогідридом літію забезпечувало переважне формування **3.13** до **3.12** 21:1. У випадку застосування борогідриду натрію обидва спирти були виділені в індивідуальному вигляді методом колонкової хроматографії на силікагелі. Вихід **3.12** становив 46%, а **3.13** — 32%.

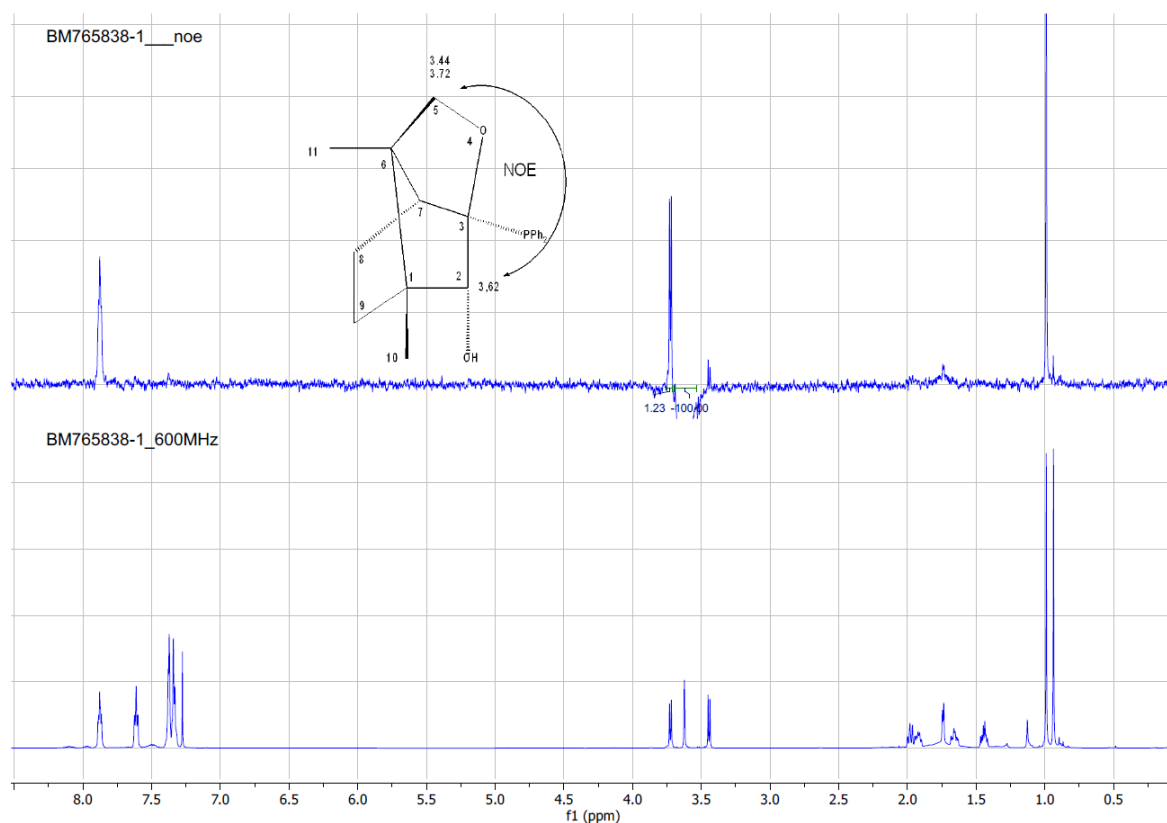


Рисунок 3.3 - Спектральне підтвердження ядерного ефекту Оверхаузера в **3.13**

Їхня структура була підтверджена методом ЯМР-спектроскопії, у тому числі, з використанням двовимірних методик COSY та HSQC. В сполуці **3.13** спостерігався ядерний ефект Оверхаузера між атомами гідрогену в 2-му та 5-му положеннях (Рисунок 3.3).

Відновлення алюмогідридом літію дозволило отримати **3.13** з виходом 53% після хроматографічного очищення. Таким чином, встановлено

можливість цілеспрямованого отримання бажаного ізомеру шляхом вибору відновлювального реагента.

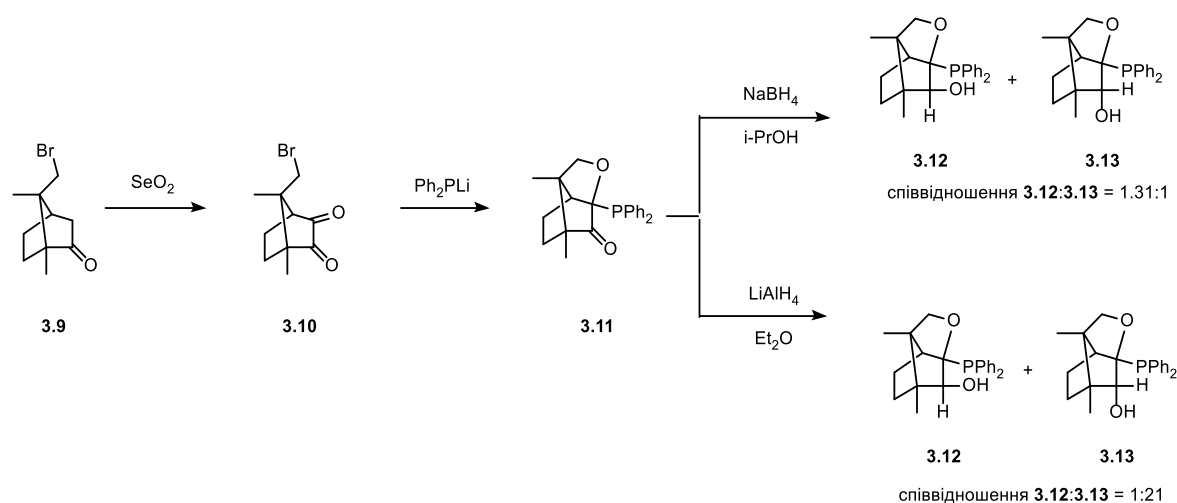


Схема 3.1

Перетворення синтезованих спиртів на фосфін-фосфініти здійснювали взаємодією відповідних алкоголятів з дифенілхлорфосфіном та дициклогексилхлорфосфіном. Спирти депротонували дією $n\text{-BuLi}$ при -75°C у ТГФ, після чого утворені алкоголяти вводили в реакцію з хлорфосфінами. (Схема 3.2). Осад хлориду літію відділяли додаванням бензолу та фільтруванням; подальше упарювання фільтрату дозволило отримати цільові ліганди з високою чистотою.

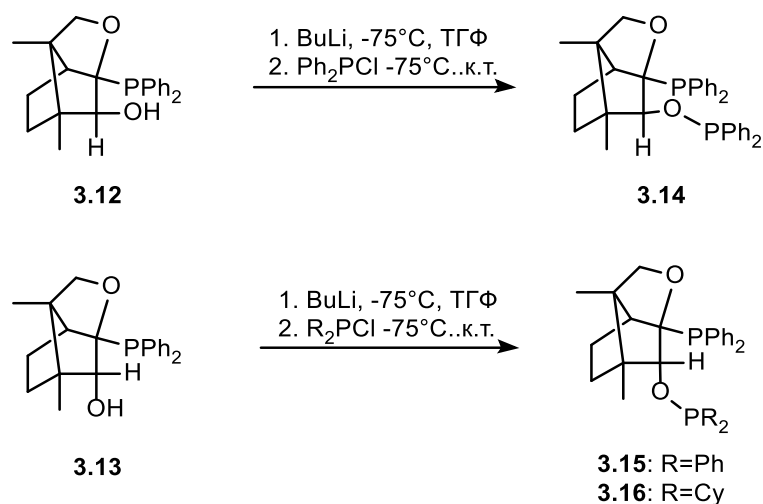


Схема 3.2

Завдяки використанню методу виділення, що не передбачав контакту з водою, вдалося запобігти гідролізу фосфінітної групи й отримати ліганди у незахищеній формі, придатній для подальшого застосування в реакціях енантіоселективного каталізу.

3.3 Проміжні висновки до розділу 3

Запропоновано синтетичний підхід до нових бідентатних фосфін-фосфінітних лігандів на основі жорсткого камфорного каркасу. Отримано ключовий трициклічний дифенілфосфіновий інтермедіат шляхом реакції ‘доміно’-циклізації 8-бромкамфорхінону з дифенілфосфідом літію. Вивчено стереохімічні особливості відновлення кетогрупи різними гідридними реагентами та встановлено, що NaBH_4 і LiAlH_4 забезпечують переважне утворення різних діастереомерних спиртів. На основі отриманих спиртів синтезовано серію фосфін-фосфінітних лігандів із дифеніл- та дициклогексилфосфінітними фрагментами. Отримані результати підтвердили перспективність використання жорстких камфорних структур для створення нових хіральних бідентатних лігандів для асиметричного каталізу.

3.4 Експериментальна частина

Синтез (1R,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]-нонан-2-ону **3.11**.

До розчину дифенілфосфіду літію (1,06 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл), охолоджену до -78°C , додавали розчин (1R,7S)-7-(бромметил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2,3-діону (2,6 г, 1 ммоль) у ТГФ (15 мл). Реакційну суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. Після завершення реакції розчинник видаляли на ротаційному випаровувачі. До отриманого залишку додавали 100 мл діетилового етеру і утворений осад відфільтровували. Органічний фільтрат промивали водою, сушили над безводним Na_2SO_4 , після чого осушувач відфільтровували, а фільтрат випаровували на ротаційному випаровувачі.

Продукт очищали перекристалізацією з ацетону; вихід **3.11** становив 53%. ^1H ЯМР (C_6D_6): $\delta = 0,75$ (3H), 1,05 (3H), 1,24 (3H), 1,62–1,92 (3H), 2,22 (1H), 2,27 (1H), 3,74 (1H), 3,91 (1H), 7,45–7,63 (6H), 8,29–8,34 (2H), 8,52–8,57 (2H). ^{31}P ЯМР (C_6D_6): $\delta = -19,3$.

Синтез (1R,2R,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2-олу **3.13**.

Охолоджений до 0°C розчин кетофосфіну (5,3 г, 15 ммоль) у 80 мл абсолютного діетилового етеру при перемішуванні порційно обробляли алюмінійгідридом літію (1 г). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до кипіння та підтримували кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом однієї години. Надлишок відновника обрежно нейтралізували водою, після чого продукт тричі екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні фази висушували над безводним сульфатом натрію, осушувач відфільтровували, а фільтрат випаровували на ротаційному випаровувачі. Одержаний сирий продукт очищували колонковою хроматографією. Вихід **3.13** становив 66 %. ^1H ЯМР (C_6D_6): $\delta = 0,67$ (3H), 1,05 (3H), 1,23–1,32 (1H), 1,50–1,67 (2H), 1,99–2,07 (1H), 2,19 (1H), 2,44–2,49 (1H), 3,51 (1H), 3,67 (1H), 3,94–3,99 (1H), 7,27–7,45 (6H), 8,17–8,22 (2H), 8,24–8,29 (2H). ^{31}P ЯМР (C_6D_6): $\delta = -16,1$.

Синтез (1R,2S,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2-олу **3.12**.

Для розчину кетофосфіну (0,85 г, 2,43 ммоль) у 2-пропанолі (80 мл), охолоджену до 0°C , при інтенсивному перемішуванні порціями додавали борогідрид натрію (0,30 г). Після завершення додавання реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження до суміші додали 20 мл води та 70 мл діетилового етеру, після чого її перемішували ще 1 годину. Органічний шар відокремили, промили водою, висушили над Na_2SO_4 , після чого осушувач відфільтровували, а фільтрат упарили на ротаційному випаровувачі. Отриманий сирий продукт очищали колонковою хроматографією. Вихід **3.12** становив 46%. ^1H ЯМР (C_6D_6): $\delta = 0,76$ (3H), 0,99

(3H), 1,40–1,50 (1H), 1,67–1,73 (2H), 2,01 (1H), 2,28–2,45 (2H), 3,44 (1H), 3,74 (1H), 3,82 (1H), 7,28–7,43 (6H), 8,05–8,11 (2H), 8,36–8,42 (2H). ^{31}P ЯМР (C_6D_6): $\delta = -22,0$.

Синтез фосфін-фосфінітів **3.14**, **3.15**, **3.16**, загальна методика.

До розчину н-бутиллітію (0,17 мл, 1,6 М у гексані) в 5 мл абсолютного ТГФ при $-75\text{ }^\circ\text{C}$ додавали розчин гідроксифосфіну (93 мг, 0,26 ммоль) у 5 мл ТГФ. Суміш поступово нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Після цього додавали хлорфосфін (0,26 ммоль) і продовжували перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин, після чого реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником ще 3 години. Органічний розчинник випаровували на роторному випаровувачі, після чого до залишку додали 10 мл бензолу. Суспензію фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі.

(1R,2S,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2іл-дифенілфосфініт **3.14**. ^1H -ЯМР (C_6D_6): $\delta = 0,86$ (3H), 0,87 (3H), 1,47–1,50 (1H), 1,60–1,90 (2H), 2,20–2,24 (2H), 3,92 (1H), 4,49 (1H), 4,65–4,70 (1H), 7,40–7,60 (12H), 7,85–8,05 (4H), 8,35–8,43 (2H), 8,60–8,70 (2H). ^{31}P -ЯМР (C_6D_6): $\delta = -13,2, 114$.

(1R,2R,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2іл-дифенілфосфініт **3.15**. ^1H -ЯМР (C_6D_6): $\delta = 0,32$ (3H), 0,63 (3H), 1,08–1,18 (1H), 1,40–1,52 (1H), 1,64 (1H), 1,92–2,02 (1H), 2,30–2,40 (1H), 3,05 (1H), 3,40 (1H), 4,13 (1H), 6,82–7,06 (12H), 7,42 (2H), 7,59 (2H), 7,74 (2H), 8,00 (2H). ^{31}P -ЯМР (C_6D_6): $\delta = -17,7, 116,8$.

(1R,2R,3S,6S,7S)-3-дифенілфосфаніл-1,6-диметил-4-оксатрицикло[4.3.0.0]нонан-2іл-дициклогексилфосфініт **3.16**. ^1H -ЯМР (C_6D_6): $\delta = 0,95$ (3H), 1,31–2,77 (30H), 3,63 (1H), 4,05 (1H), 4,52 (1H), 7,45–7,70 (6H), 8,24 (2H), 8,71 (2H). ^{31}P -ЯМР (C_6D_6): $\delta = -19,6, 143,1$.

РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА СПРОЩЕНОГО ПІДХОДУ ДЛЯ СИНТЕЗУ CatASium I ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ЕЛЕКТРОНОДОНОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

4.1 Розробка скороченого синтетичного шляху та дослідження електронних властивостей CataSium I

Відомо, що функціональні групи, наявні в структурі ліганду, що входить до складу каталізатору, суттєво впливають на кінетичні параметри та енантіоселективність каталізованих за його участі процесів. Так, у своїй роботі Браун (Brown) вказав на можливість координування гідроксильної групи до прохірального субстрату в перехідному стані [109]. Бьорнер зі співавторами синтезував хіральні бісфосфіни **4.1**, що є аналогами ліганду DIOP, та містять гідроксильну групу додатково до дифенілфосфінових залишків (Рисунок 4.1).

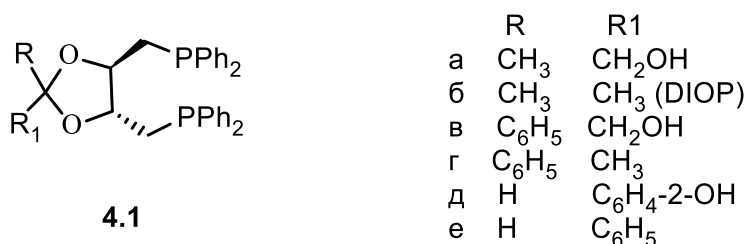


Рисунок 4.1 - Аналоги DIOP з додатковою гідроксильною групою

Автори дослідили асиметричне гідрування прохіральних функціоналізованих олефінів у різних розчинниках в присутності родієвих каталізаторів на основі лігандів **4.1** та порівняли з експериментами за участю аналогічних за структурою лігандів, але без ОН-групи. Було виявлено, що коли гідрування проводили в метиленхлориді або толуолі, спостерігалися значні відмінності в енантіоселективності (до 17 % ee), особливо в реакції з ітаконою кислотою або її диметилловим естером відповідно [110]. Згодом групою Бьорнера були виконані кінетичні дослідження асиметричного гідрування прохіральних олефінів хіральними дифосфінродієновими комплексами на основі **4.1**. Для всіх досліджених гідроксильних каталізаторів спостерігалася

нижча реакційна здатність порівняно з комплексами без гідроксигрупи. Автори також вказали на відсутність прямої взаємодії між НО-групою та реакційним центром, оскільки рентгеноструктурний аналіз одного з комплексів підтвердив віддалене положення ОН-групи відносно атома металу [111]. Це та інші спостереження були доказом того, що гідроксильна група, якщо її належним чином розмістити в каталізаторі, може змінювати електронні та стеричні властивості металовмісного каталізатору і впливати на стереохімічний результат каталітичних реакцій.

У 2002 році Комаров та Бьорнер повідомили про синтез гідроксидифосфінового ліганду **4.2**, отриманого з камфори (пізніше названого ROCKYPhos або CatASium I®), та проілюстрували ефективність родієвих каталізаторів на його основі у реакції асиметричного гідрування ряду похідних α - та β -дегідроамінокислот [5]. Каталізатори на основі CatASium I виявилися найефективнішими для масштабованого отримання сполуки **МК-8998**, потенційного кандидата на новий лікарський засіб проти шизофренії [6]. Ключовою стадією синтезу **МК-8998** стало енантіоселективне гідрування енамиду, що відбувається з 100% конверсією, та приводить до утворення **МК-8998** з 97% еє, при використанні 0,2 мольних % каталізатору (Схема 4.1).

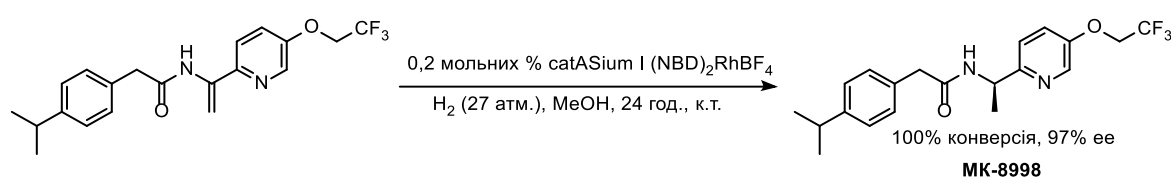


Схема 4.1

Оригінальний синтетичний підхід до ліганду **4.2**, запропонований авторами включав окислення 9-бромкамфори **4.6** за Байєром-Віллігером та виділення потрібного ізомеру шляхом колонкової хроматографії (Схема 4.2). Ця стадія забезпечила помірний вихід лактону **4.7** (33%).

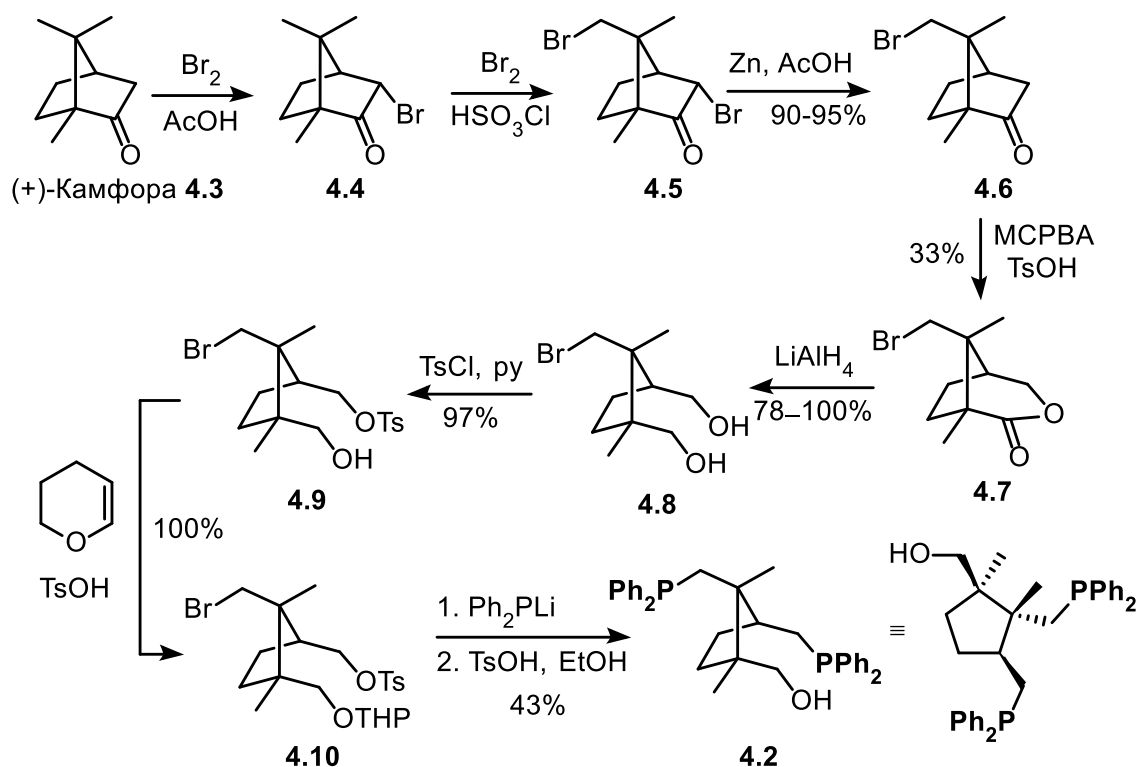


Схема 4.2

Альтернативний підхід включав ще більше стадій, а саме окислення кетону **4.6** за допомогою SeO_2 , реакцію Байєра-Віллігера та відновлення отриманого ангідриду **4.12** (Схема 4.3).

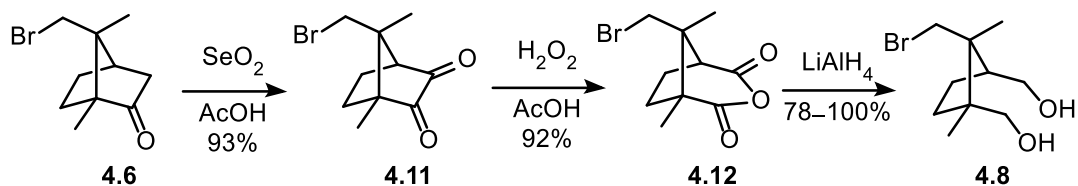


Схема 4.3

У даній дисертаційній роботі ми розробили альтернативний метод отримання ROCKYPhos, скоротивши синтетичну послідовність та виключивши хроматографічну очистку **4.7** [112] (Схема 4.4).

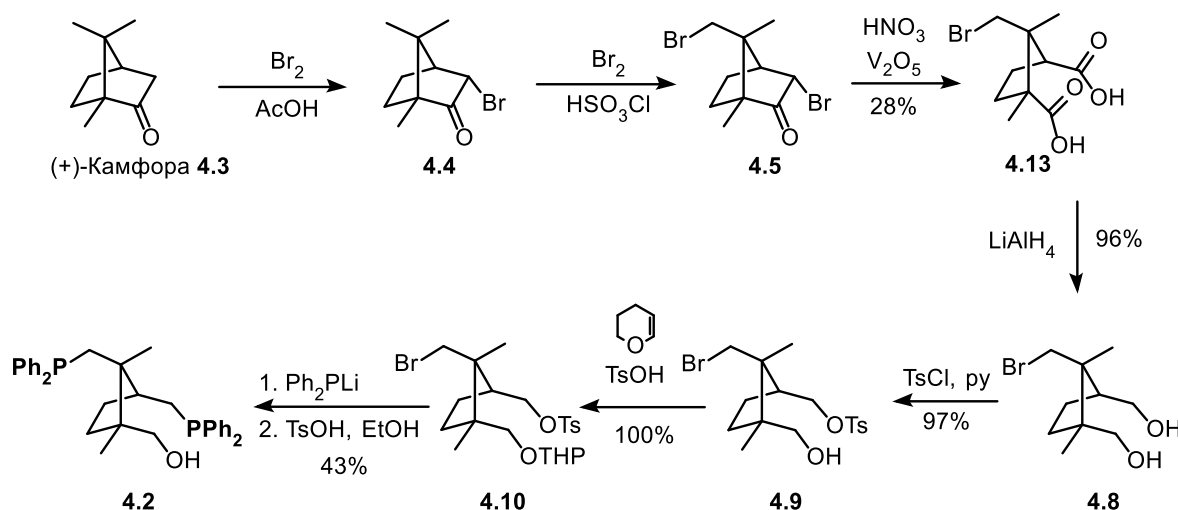


Схема 4.4

За схемою 4.4 діол **4.8** був отриманий з **4.5** з загальним виходом 28%, що співрозмірно з виходом за схемою 4.2. Новий підхід дозволив виключити хроматографічну очистку інтермедіату **4.7** шляхом колонкової хроматографії, забезпечивши кращі можливості масштабованого отримання ROCKYPhos.

Ми дослідили реакцію окиснення 3,9-дибромкамфори **4.5** до бромдикарбонової кислоти **4.13** в азотній кислоті в присутності каталітичної кількості V_2O_5 чи $NH_4VO_3 - Cu(NO_3)_2$ (Схема 4.5).

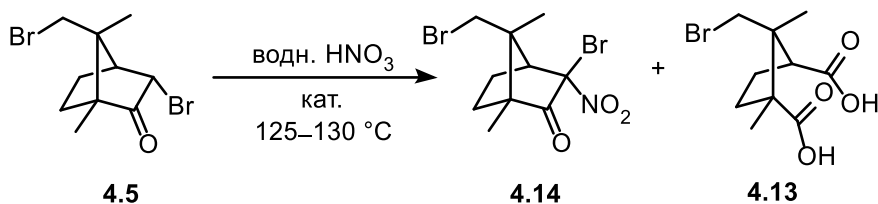


Схема 4.5

Ми виявили, що в реакції сполуки **4.5** з 63% водною HNO_3 при 130 °C протягом 18 годин утворюється нітропохідна - сполука **4.14** з виходом 40% (Таблиця 4.1). При проведенні реакції протягом 78 годин вихід **4.14** збільшується до 68%. Структура сполуки **4.14** була підтверджена COSY, HMBC, HSQC, NOESY, та рентгеноструктурним аналізом [113] (Рисунок 4.2).

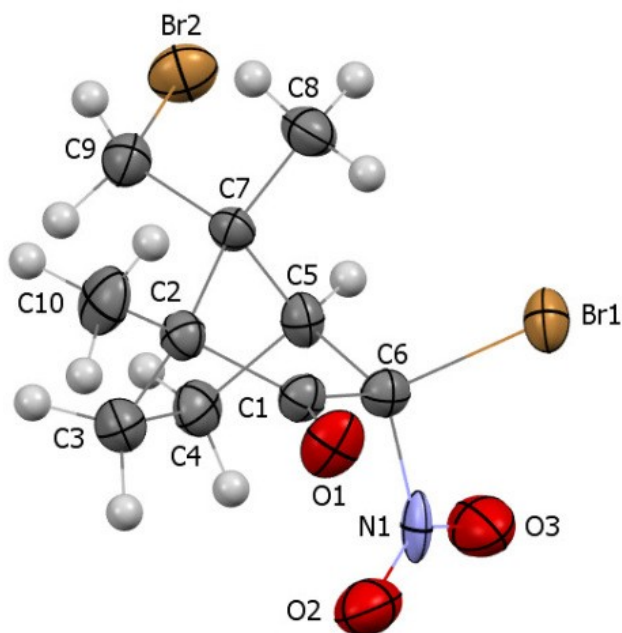


Рисунок 4.2 - Молекулярна структура сполуки **4.14**
за результатами рентгеноструктурних досліджень [113]

Додавання V_2O_5 та проведення реакції протягом 78 годин призвело до утворення суміші сполуки **4.14** (вихід 65%) та цільової дикарбонової кислоти **4.13** (вихід 15%). Зниження концентрації HNO_3 до 53% покращило вихід **4.13** до 28%. Подальше розведення (до 30% HNO_3) сповільнило швидкість реакції та призвело до значного видалення вихідної дибромкамфори зі сфери реакції внаслідок відгонки з водяним паром та кристалізації в холодильнику. Ще один варіант включав використання $NH_4VO_3 - Cu(NO_3)_2$ як каталізатору. Такий підхід використав Віттaker (Whittaker) та співавтори для окиснення циклогексанону до адипінової кислоти [114]. У цьому випадку вихід сполуки **4.13** також становив 28%. Тривале нагрівання сполуки **4.14** за умов реакції не привело до її перетворення на цільову сполуку **4.13**.

Таблиця 4.1

Дослідження окиснення 4.5 в азотній кислоті

#	Час реакції, год.	HNO ₃ концентрація	Каталізатор	Вихід, %		
				4.5	4.14	4.13
1	18	63	—	28	40	—
2	78	63	—	—	68	—
3	78	63	V ₂ O ₅	—	65	15
4	78	53	V ₂ O ₅	—	58	28
5	78	30	V ₂ O ₅	35	12	13
6	78	30	NH ₄ VO ₃ – Cu(NO ₃) ₂	сліди	46	28

Відновлення дикарбонової кислоти **4.13** за допомогою LiAlH₄ дало цільовий діол **4.8** з виходом 96% (Схема 4.6). Подальше перетворення сполуки **4.8** на ліганд **4.2** відбувалося за послідовністю реакції, показаною на Схемі 4.4.

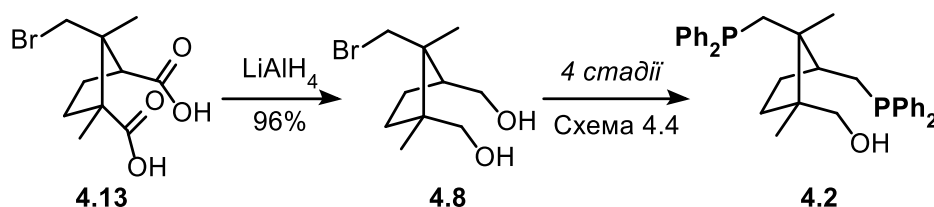


Схема 4.6

Для оцінки донорних властивостей ROCKYPhos **4.2** ми застосували метод, заснований на аналізі констант зв'язку ¹J(³¹P–⁷⁷Se) у відповідних диселенідах. Значення цієї константи корелює з електронодонорними властивостями замісників, приєднаних до атома фосфору [98, 99].

Диселенід **4.15** отримали при нагріванні в атмосфері аргону розчину **4.2** в дейтерохлороформі з 5 еквівалентами елементарного селену при 40 °C протягом 18 год (Схема 4.7).

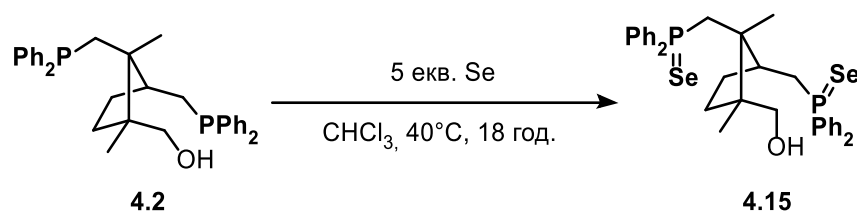


Схема 4.7

Було виявлено, що значення $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ для сполуки **4.15** становили 702 Гц та 720 Гц, що порівнянно або навіть нижче, ніж для диселеніду біс(диметилфосфіно)етану ($^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se}) = 706$ Гц) [115]. Цей результат свідчить про те, що ліганд **4.2** має високі електронодонорні властивості, що може бути обґрунтуванням його високого потенціалу ефективності, оскільки електронозбагачені ліганди прискорюють реакції окисного приєднання водню, яка є лімітуючою стадією каталітичного енантіоселективного гідрування комплексами родію.

4.2 Проміжні висновки до розділу 4

Таким чином, нами розроблено вдосконалений та масштабований шлях отримання хірального дифосфінового ліганду ROCKYPhos з доступної природної хіральної сполуки, камфори. Ключовим досягненням оновленої стратегії є ефективне окисне розщеплення 3,9-дибромкамфори під дією $\text{V}_2\text{O}_5\text{--HNO}_3$ або $\text{NH}_4\text{VO}_3\text{--Cu}(\text{NO}_3)_2\text{--HNO}_3$, що забезпечує відповідну дикарбонову кислоту з виходом 28%, водночас скорочуючи загальну послідовність синтезу.

Електронні властивості ROCKYPhos були досліджені за допомогою ЯМР-аналізу його диселенідної похідної, що виявило виражену донорну здатність одного з фрагментів PPh_2 , порівнянню з такою у триалкілфосфінів. Отримані результати свідчать про ефективність запропонованого синтетичного підходу та перспективність ROCKYPhos як ліганду для високоселективного асиметричного гідрування.

4.3 Експериментальна частина

Загальні положення

Розчинники очищали відповідно до стандартних процедур. [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладійдихлорид(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) (+)-1,2-біс[(2*R*,5*R*)-2,5-диметилфосфолано]етан(1,5-циклооктадієн)родій(I) тетрафторборат [(*R,R*)-MeBPE(COD)Rh]BF₄, (+)-3,9-дибромкамфора **4.5** та інші вихідні реагенти були доступні комерційно та отримані від компанії Enamine Ltd. Усі операції зі сполукою **4.2** виконували під аргоном у боксі з інертною атмосферою. Температури плавлення визначали на автоматизованій системі MPA100 OptiMelt. ¹H, ¹³C{¹H}, ¹⁹F{¹H} та ³¹P{¹H} ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Bruker Avance 500 (500 МГц для ¹H та 126 МГц для ¹³C{¹H}) або Varian Unity Plus 400 (400 МГц для ¹H, 101 МГц для ¹³C{¹H} та 376 МГц для ¹⁹F{¹H}), а також на Agilent ProPulse 600 (600 МГц для ¹H, 151 МГц для ¹³C{¹H} і 243 МГц для ³¹P{¹H}). Хімічні зсуви ЯМР подано в м.ч. (шкала δ) вниз від ТМС або CFCl₃ (для ¹⁹F) як внутрішніх стандартів і відраховано від залишкових сигналів розчинника: 7.26 м.ч. для ¹H та 77.16 м.ч. для ¹³C{¹H} у CDCl₃; 2.50 м.ч. для ¹H та 39.52 м.ч. для ¹³C{¹H} у DMSO-*d*₆; 4.78 і 3.31 м.ч. для ¹H або 49.15 м.ч. для ¹³C{¹H} у CD₃OD. Н₃PO₄ (85% у воді) використовували як зовнішній стандарт для ³¹P{¹H}. Константи спин-спінової взаємодії (J) наведені в Гц. Спектри подано у форматі: хімічний зсув (δ , м.ч.), мультиплетність, інтеграл та константи зв'язку (Гц). Елементний аналіз виконано у Лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LC/MSD SL (APCI — іонізація при атмосферному тиску). Високороздільні мас-спектри (HRMS) отримували на системі Agilent 1260 Infinity UHPLC, з'єднаний із високоточним TOF-мас-спектрометром Agilent 6224.

Опис експериментів

(1S,3R,4S,7R)-3-Бromo-7-(бромометил)-1,7-диметил-3-нітробіцикло[2.2.1]гептан-2-он (**4.14**).

Суміш 3,9-дибромкамфори **4.5** (0,76 г, 2,45 ммоль) та водного розчину азотної кислоти (13 М, 10 мл) нагрівали до кипіння та перемішували при цій температурі під аргоном протягом 72 год. Розчинники видаляли у вакуумі, після чого до залишку додавали дистильовану воду (50 мл). Отриману суміш екстрагували толуолом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали перекристалізацією з 2-пропанолу. Монокристали, придатні для рентгеноструктурного аналізу, отримували додатковою перекристалізацією 3,9-дибром-3-нітрокамфори **4.14** з 2-пропанолу протягом 24 год. Безбарвна тверда речовина. Вихід — 0,350 г (40%). Т. пл. 98–99 °С. $[\alpha]_D^{20} = +43.8$ (*c* = 0,5, MeOH). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD), δ, м.ч.: 1,08 (с, 3H, CH₃), 1,31–1,40 (м, 4H, CH₃ та CH₂), 1,64–1,74 (м, 1H, CH₂), 1,90–2,00 (м, 1H, CH₂), 2,08–2,20 (м, 1H, CH₂), 3,15 (д, J = 4,3 Гц, 1H, CH), 3,38 (дд, J = 10,8; 1,5 Гц, 1H, CH₂), 3,82 (д, J = 10,8 Гц, 1H, CH₂). ¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, CD₃OD), δ, м.ч.: 10,3; 20,6; 24,8; 28,9; 39,7; 48,9; 55,8; 60,7; 92,3; 199,9. HRMS (ESI/QTOF), m/z: розраховано для C₁₀H₁₄Br₂NO₃⁺ 353,9335 [M + H]⁺; знайдено 353,9342.

(1S,2R,3S)-2-(Бромметил)-1,2-диметилциклопентан-1,3-дикарбонова кислота (**4.13**)

Суміш 3,9-дибромкамфори **4.5** (5.00 г, 16.1 ммоль) та оксиду ванадію(V) (0.292 г, 1.60 ммоль) у водному розчині азотної кислоти (11.5 М, 80 мл, приблизно 53% у воді) нагрівали до кипіння та перемішували при цій температурі під аргоном протягом 78 год. Азотну кислоту видаляли у вакуумі; до залишку додавали дистильовану воду (20 мл) і повторно випаровували під зниженим тиском. До отриманого залишку додавали воду (100 мл) та екстрагували його EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок перетирали з

бенzenом, внаслідок чого була виділена дикарбонова кислота **4.13** (1.26 г, 4.5 ммоль, вихід 28%). Безбарвна тверда речовина. Вихід: 1.26 г (28%). Т. пл.: 199–201 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 1.04 (с, 3H, CH₃), 1.22 (с, 3H, CH₃), 1.40–1.49 (м, 1H, CH₂), 1.80–1.99 (м, 2H, CH₂), 2.38 (тд, *J* = 12.2, 7.6 Гц, 1H, CH₂), 3.00 (т, *J* = 9.3 Гц, 1H, CH), 3.79 (д, *J* = 10.5 Гц, 1H, CH₂), 3.89 (д, *J* = 10.5 Гц, 1H, CH₂), 12.34 (с, 2H, OH). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 18.7, 21.3, 23.6, 33.7, 41.6, 48.7, 50.0, 55.8, 174.6, 176.3. HRMS (ESI/QTOF), *m/z*: розраховано для C₁₀H₁₅BrO₄Na⁺: 301.0046 [M + Na]⁺; знайдено 301.0039.

((1S,2R,3S)-2-(Бромметил)-1,2-диметилциклопентан-1,3-диїл)диметанол (**4.8**).

До розчину дикарбонової кислоти **4.13** (1.26 г, 4.52 ммоль) у THF (50 мл) додавали порціями LiAlH₄ (0.690 г, 18.1 ммоль) під слабким потоком аргону. Отриману суспензію нагрівали до кипіння та перемішували 5 год. Після охолодження реакційну суміш до 0 °С (лід/вода) реакцію гасили додаванням води (1.5 мл) при інтенсивному перемішуванні. Далі додавали EtOAc (300 мл), охолодження припиняли і суміш перемішували 2 год при кімнатній температурі. Суспензію висушували над Na₂SO₄ (50 г), фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриману в'язку олію розчиняли у суміші CH₂Cl₂/MeOH (300 мл, 9:1) та фільтрували крізь невелику колонку з SiO₂ (≈100 г). Елюат, що містив продукт, концентрували у вакуумі, отримуючи цільову сполуку **4.8**, яку використовували без додаткового очищення. Безбарвний порошок. Вихід: 1.08 г (96%). Спектральні та фізичні характеристики відповідають опублікованим даним [119].

{[(1R,2S,3S)-2-{[дифеніл(селаніліден)-λ⁵-фосфаніл]метил}-3-(гідроксиметил)-2,3-диметилциклопентил]метил}дифеніл-λ⁵-фосфанеселон (**4.15**).

У NMR-ампулу під аргоном додавали селен (16.5 мг, 0.208 ммоль) до розчину дифосфіну **4.2** (65 мг, 0.095 ммоль) у CDCl₃. Реакційну суміш нагрівали до 40 °С та перемішували протягом ночі. Продукт характеризували без

подальшого виділення чи очищення безпосередньо за NMR-спектрами. Жовтогаряча розчинена речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 0.91–0.69 (м, 1H), 1.07 (с, 3H, CH_3), 1.14 (с, 3H, CH_3), 1.17–1.36 (м, 3H, CH_2), 2.32 (дт, $J = 14.2$, 9.9 Гц, 1H), 2.56–2.73 (м, 1H), 2.82 (т, $J = 14.8$ Гц, 1H, CH), 3.11–3.23 (м, 2H, CH_2), 3.45 (т, $J = 15.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.81 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H, CH_2), 7.22–7.33 (м, 2H, Ph), 7.32–7.53 (м, 10H, Ph), 7.70–7.81 (м, 2H, Ph), 7.79–7.93 (м, 2H, Ph), 7.92–8.07 (м, 4H, Ph). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 14.7 (д, $J_{\text{CP}} = 10.5$ Гц), 33.9 (д, $J_{\text{CP}} = 46.2$ Гц), 34.2, 35.4 (д, $J_{\text{CP}} = 46.5$ Гц), 44.9 (д, $J_{\text{CP}} = 6.2$ Гц), 48.8 (дд, $J_{\text{CP}} = 12.5$, 4.5 Гц), 48.9 (д, $J_{\text{CP}} = 12.9$ Гц), 49.9 (д, $J_{\text{CP}} = 4.8$ Гц), 67.6, 128.5 (д, $J_{\text{CP}} = 12.2$ Гц), 128.7 (д, $J_{\text{CP}} = 12.0$ Гц), 131.4 (дд, $J_{\text{CP}} = 9.2$, 3.0 Гц), 131.6 (д, $J_{\text{CP}} = 14.3$ Гц), 131.7 (д, $J_{\text{CP}} = 14.6$ Гц), 132.5 (т, $J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц), 133.4 (дд, $J_{\text{CP}} = 74.2$, 5.76 Гц). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (243 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 28.0 ($J_{\text{P}^{\text{sc}}} = 702.8$ Гц), 36.6 ($J_{\text{P}^{\text{sc}}} = 720.0$ Гц).

РОЗДІЛ 5. ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ ОТРИМАНИХ ЛІГАНДІВ

5.1 Дослідження можливості одержання хіральних похідних тетрагідроізохінолін-4-карбонових та 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот – літературна довідка і коротка анотація

Методи каталітичного енантіоселективного гідрування широко застосовуються в сучасній лабораторній практиці для цілеспрямованого отримання хіральних оптично чистих сполук. Вони є ключовими інструментами у синтезі біологічно активних сполук для потреб медичної хімії. Можна навести багато прикладів застосування реакції гідрування в присутності хіральних каталізаторів для створення лікарських засобів.

У 2001 році Нобелівську премію з хімії було присуджено Вільяму Ноулзу та Рьодзі Нойорі за розробку методів каталітичного асиметричного гідрування, а також Баррі Шарплесу — за створення хіральних-каталізованих методів оксидації. Метод асиметричного гідрування, запропонований Ноулзом, став ключовим проривом у синтезі енантіомерно чистих сполук і вперше дозволив здійснювати промислове отримання L-DOPA — критично важливого препарату для лікування хвороби Паркінсона. До цього відкриття масштабний синтез чистого L-ізомеру був технічно складним і економічно малопридатним [83].

Високу ефективність каталізаторів на основі досліджуваного нами ліганду CatASium I у синтезі перспективного лікарського кандидата для лікування шизофренії **МК-8998** продемонстрували автори роботи [6]. Каталізатор на основі CatASium I виявився найселективнішим з близько 10 випробуваних у цій роботі інших каталізаторів.

У даній роботі ми також націлились на практично корисне використання тих лігандів, які нами були отримані і вивчені. Можливість такої апробації виникла у рамках міжнародного проєкту **COVID Moonshot**—некомерційної ініціативи відкритої науки, спрямованої на прискорений пошук противірусних засобів проти COVID-19 та потенційних майбутніх пандемій. Нами і іншими учасниками цього проєкту було встановлено, що похідні тетрагідроізохінолінів

MAT-POS-e194df51-1 та **DNDI-6510** є високоефективними інгібіторами головної протеази вірусу SARS-CoV-2 (M^{pro}). [116] Серед них, сполука **DNDI-6510** продемонструвала багатообіцяючі результати в доклінічних дослідженнях (Рисунок 5.1).

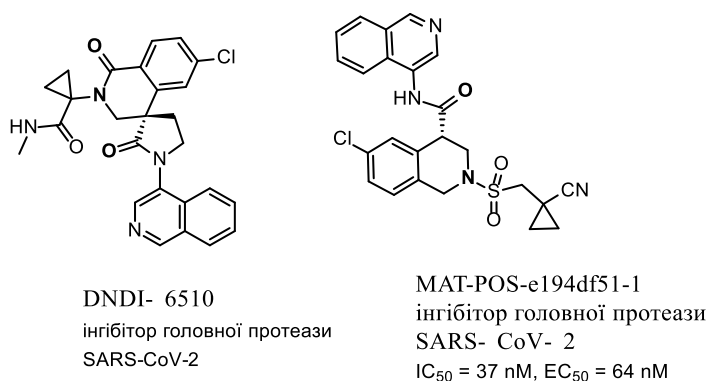


Рисунок 5.1 - Структурні формули **DNDI-6510**
та **MAT-POS-e194df51-1**

У межах нашої участі в міжнародному проєкті COVID Moonshot було виконано синтез тетрагідроізохінолінового похідного **DNDI-6510**, а також розроблено ефективний синтетичний підхід до одержання похідних 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот (сполука **5.3**). Запропонована стратегія лягла в основу оптимізованого методу синтезу кандидата на лікарський засіб **DNDI-6510**, що забезпечило можливість його подальшого масштабування та поглибленого фармакологічного вивчення. (Схема 5.1).

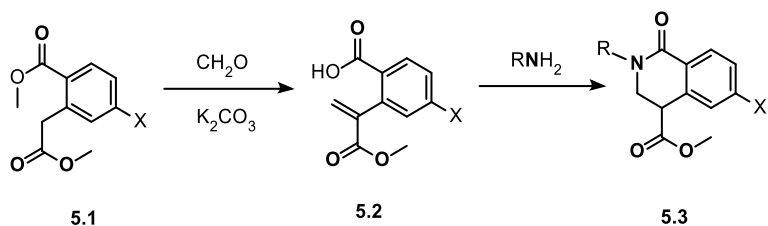


Схема 5.1

Загалом, фрагмент тетрагідроізохіну (ТНІQ) часто трапляється як у природних сполуках, так і в синтетичних лікарських засобах. 1-Оксопохідні ТНІQ також проявляють різноманітну біологічну активність, наприклад, палоносетрон — препарат, що застосовується для лікування шлунково-

кишкових розладів, алкалоїд нороксигідрастинін, протипухлинні агенти та інгібітори полі(АДФ-рибоза)полімерази (PARP) (Рисунок 5.2).

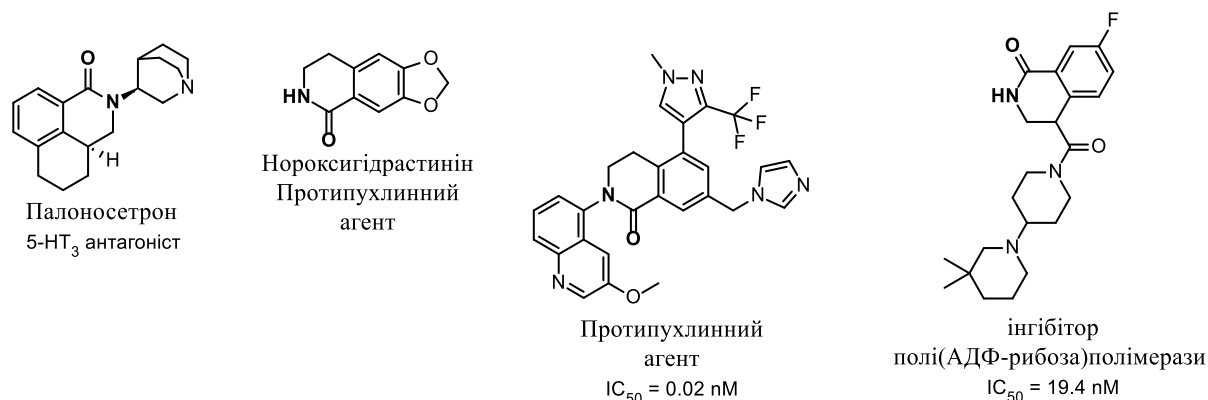


Рисунок 5.2 - Приклади препаратів з тетрагідроізохіноліновим фрагментом

Знайдені в процесі роботи над проектом сполуки **MAT-POS-e194df51-1** та **DNDI-6510** є хіральними. Представляло інтерес розробити загальний підхід до отримання хіральних тетрагідроізохінолінів, використовуючи каталітичне асиметричне гідрування з каталізаторами, отриманими в даній роботі. Тому нами було досліджено можливість одержання хіральних похідних тетрагідроізохінолін-4-карбонових та 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот шляхом енантіоселективного гідрування з використанням каталізаторів на основі синтезованих нами лігандів. Аналіз доступних публікацій засвідчив відсутність описаних у літературі аналогічних перетворень, що підкреслює новизну та актуальність проведених досліджень.

Ненасиченими сполуками-попередниками для цього ми обрали похідні метил 1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилатів (Рисунок 5.3). Враховуючи, що згідно з даними літератури сполука **rac-5.5** утворюється з виходом 88% під час каталізованого паладієм гідрування сполуки **5.4** у автоклаві під тиском водню [117], саме її було обрано як модельний субстрат для початкового етапу наших досліджень (Схема 5.2).

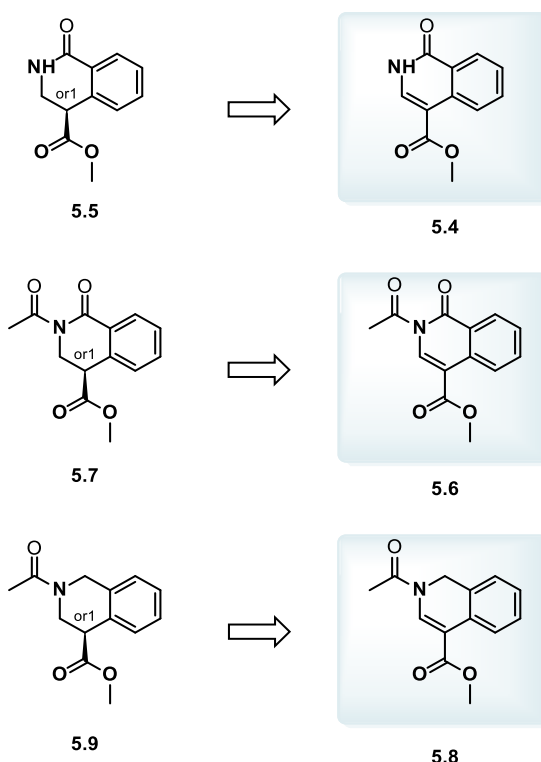


Рисунок 5.3 - Ретросинтетичні попередники тетрагідроізохінолінів

Проте, спроби провести енантіоселективне гідрування **5.4** в присутності родійвмісних каталізаторів, отриманих з лігандів **2.5a**, **4.2** та BINAP виявилися невдалими.

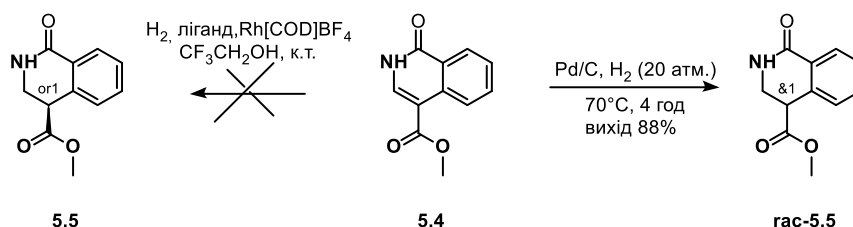


Схема 5.2

Ацильовану сполуку **5.6** також можна розглядати як потенційний прохіральний попередник для наших подальших перетворень. Відомо, що N-ацильовані прохіральні субстрати гідруються у присутності хіральних родієвих каталізаторів з кращою енантіоселективністю, за рахунок додаткової координації N-ацильного замісника до атома родію. Однак, незважаючи на те, що сполука **5.4** під дією гідриду натрію та подальшої обробки алкілагалогенідами (чи тозилхлоридом) успішно перетворюється на N-алкіл-

дигідроізохіноліни (N-тозил-дигідроізохіноліни) **5.10**, отримати цільовий N-ацетил-дигідроізохінолін **5.6** нам не вдалося [118] (Схема 5.3).

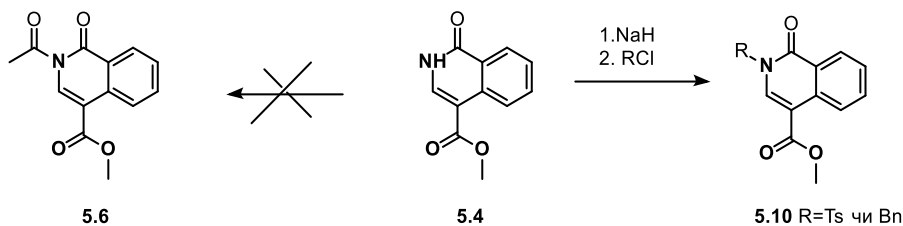


Схема 5.3

У подальших дослідженнях основну увагу було приділено енантіоселективному гідруванню нових похідних ізохінолінів типу **5.8**, які нами були вперше синтезовані з відповідних ізохінолінів **5.11** (Схема 5.4).

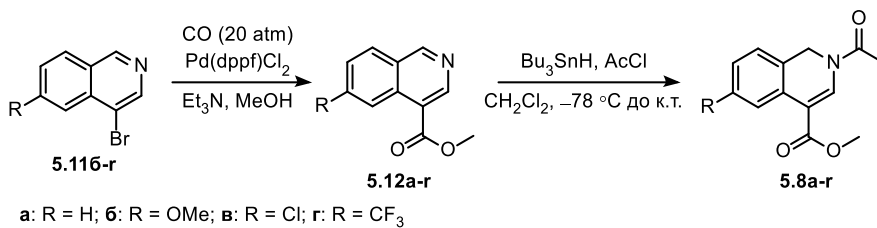


Схема 5.4

Проведені експерименти засвідчили можливість повного перетворення субстрату **5.8a** у продукт **5.9a** з досягненням 53%(*S*) енантіомерного надлишку. у присутності родієвого каталізатора на основі ліганду ROCKYPhos [123] (Схема 5.5).

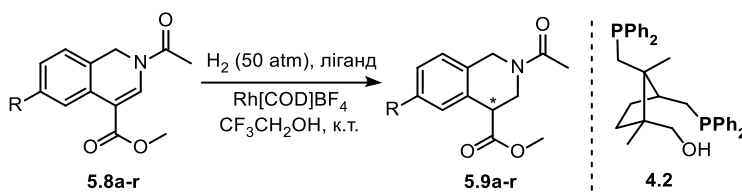


Схема 5.5

Крім того, встановлено умови, за яких подальші стадії — гідроліз та деацетилювання — відбуваються без втрати оптичної чистоти цільових продуктів **5.13** та **5.14** (Схема 5.6).

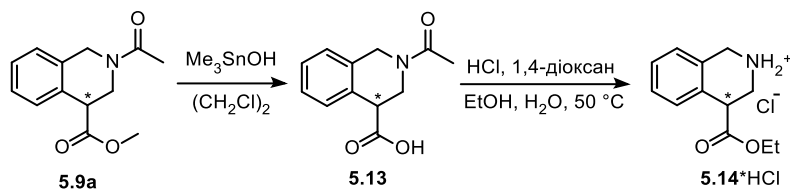


Схема 5.6

5.2 Синтез нехіральних похідних 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот

Відомі підходи до таких хемотипів включають: реакцію Кастаньолі-Кушмана 1,3,5-триазинанів як синтетичних еквівалентів формальдиміну [119] (А) (Схема 5.7), родій(III)-каталізовану С–Н активацію за участю акрилату [120] (Б), та відновну гетероциклізацію похідних орто-ціанометил-бензойної кислоти [121] (В).

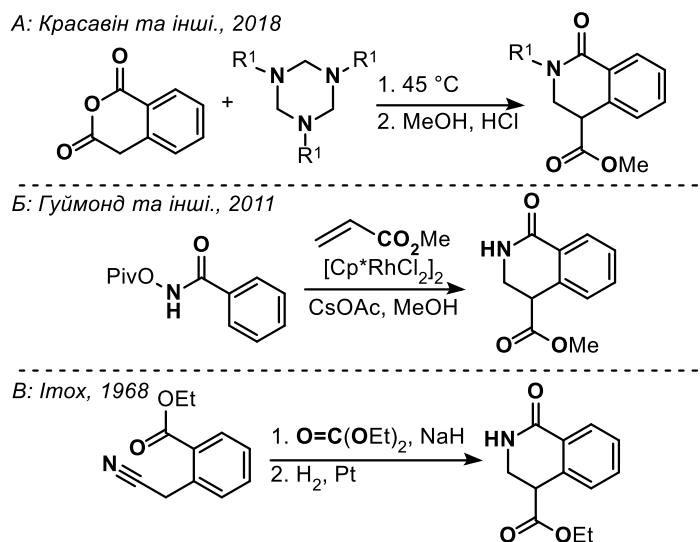


Схема 5.7

Розроблений нами метод отримання похідних **5.3** (Схема 5.1), заснований на приєднанні за Міхаелем – внутрішньомолекулярному утворенні лактаму α,β -ненасичених карбонових кислот **5.2**, які були отримані шляхом конденсації діестерів **5.1** та формальдегіду. [122] Слід зазначити, що тандемне амінування за Міхаелем – лактамізація активованих алкенів, що містять додатковий карбоксилатний фрагмент, було описано раніше: його використовували для синтезу похідних 2-азабіцикло[2.2.2]-октану [123], ізоіндоліну [124], 2,3,5,6-тетрагідро-1,4-тіазину [125] або тетрагідронафтиридину [126]. Але застосування цього підходу до похідних 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот досі не зустрічається в літературі.

Ми розпочали нашу роботу з отримання діестерів **5.1а–д** шляхом подвійного Pd-каталізованого карбонілювання відповідних дибромідів **5.15а–д** в метанолі (Схема 5.10). Далі було проведено конденсацію Кневенагеля **5.1а–д**

з параформальдегідом у присутності K_2CO_3 та тетрабутиламмонію йодиду (ТВАІ) у толуолі при 80 °С. Примітно, що ця двостадійна послідовність реакцій раніше не використовувалась для приготування цільових проміжних продуктів **5.2а–д** або подібних сполук. Оптимізовані нами методики дозволяють отримати до 614 г продукту **5.2а** достатньої чистоти для подальшого використання без очищення.

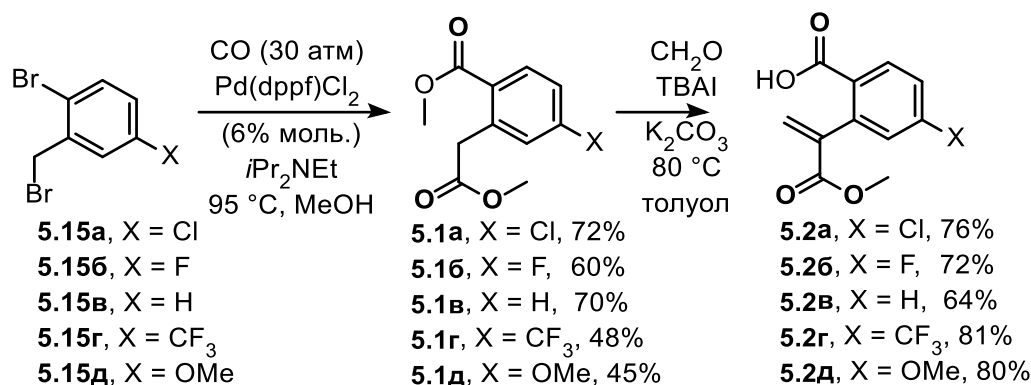


Схема 5.8

Реакцію карбоної кислоти **5.2а** та 2,4-диметоксибензиламіну (**5.16а**) проводили шляхом кип'ятіння вихідних речовин у MeOH. Було виявлено, що цільовий продукт **5.3аа** утворився з виходом 48% разом із карбоною кислотою **5.17аа** (20%) (Таблиця 5.1, Запис 1). Додавання Et₃N (0,05 екв.) не вплинуло на результат реакції (Запис 2). Подальше збільшення кількості Et₃N (до 1 або 2 екв., Записи 3 та 4) дещо збільшило вихід цільового продукту. Заміна розчинника на 1,4-діоксан покращила вихід продукту до 78–83%; дещо кращі результати були отримані при 80–100 °С (Записи 5–9). У цьому випадку додавання Et₃N не виявило жодного суттєвого ефекту. Для досягнення повного перетворення вихідних речовин у естер **5.3аа** ми провели естерифікацію неочищеного продукту шляхом випаровування розчинника з отриманої реакційної суміші згідно з Таблицею 5.1, Запис 8, та нагрівання отриманого продукту з метанольним розчином HCl. Це дозволило виділити цільову сполуку **5.3аа** з виходом 67%.

Оптимізація умов проведення синтезу 5.3аа

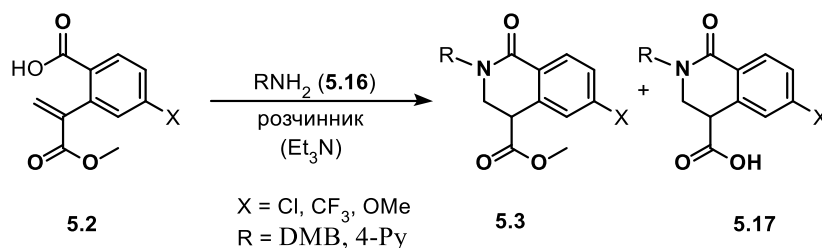


[а] Вихід відповідно до LC-MS; 1,3,5-триметоксибензол використовувався як внутрішній репер.

101

Таблиця 5.2

Вплив часу реакції на вихід продукту у випадку карбонових кислот **5.2а**, **5.2г**, **5.2д** та амінів **5.16а**, **5.16п** як вихідних речовин



#	Реактанти	Продукт	R	X	Розчинник ^[a]	Час, год	Вихід, % ^[6]	
							5.3	5.17
1	5.2а , 5.16а	5.3аа , 5.17аа	DMB	Cl	1,4-діоксан	1	71	19
2						5	72	20
3	5.2а , 5.16п	5.17ап	4-пу	Cl	1,4-діоксан	1	—	67
4						5	—	76
5	5.2г , 5.16а	5.3га , 5.17га	DMB	CF ₃	1,4-діоксан	1	83	—
6					MeOH	1	9	—
7						5	41	—
8						24	64	—
9	5.2г , 5.16п	5.3гп , 5.17гп	4-пу	CF ₃	1,4-діоксан	1	—	48
10						5	—	71
11					MeOH	1	—	—
12						5	—	—
13	5.2д , 5.16а	5.3да , 5.17да	DMB	OMe	1,4-діоксан	1	26	26
14						5	27	32
15					MeOH	1	—	—
16						5	13	18
17						24	20	23
18	5.2д , 5.16п	5.17дп	4-пу	OMe	1,4-діоксан	1	—	41
19						5	—	50

[а] Реакції в MeOH та 1,4-діоксані проводили при 65 °С та 100 °С відповідно.

[б] Вихід згідно з LC-MS

Очікувано, амін **5.16a** реагував набагато швидше і в 1,4-діоксані при 100 °С реакція зазвичай завершувалася протягом 1 години. У MeOH для досягнення найвищої конверсії потрібно було до 24 годин. З 4-амінопіридином (**5.16п**) реакція проходила набагато повільніше і не давала жодного цільового продукту в MeOH, навіть з найбільш реакційноздатним субстратом **5.2г**. У 1,4-діоксані для субстратів **5.2a** та **5.2г** знадобилося близько 5 годин, а для сполуки **5.2д** – майже 24 години. Ще одне цікаве спостереження стосувалося співвідношення продуктів **5.3** та **5.17**. Було виявлено, що менш реакційноздатні реактанти **5.2** або **5.16** схильні давати більші відносні кількості карбонової кислоти **5.17**. Таким чином, у випадку **5.2г** та **5.16a** утворювався лише естер **5.3га**, тоді як 4-амінопіридин **5.16п** давав лише карбонові кислоти **5.17ап**, **5.17гп** або **5.17дп** з усіма трьома дослідженими електрофілами **5.2**. Істотного впливу розчинника на співвідношення **5.3** та **5.17** не спостерігалось.

Маючи ці попередні результати, ми провели реакцію карбонових кислот **5.2a–д** з амінами **5.16a–п**, використовуючи стандартний час реакції 24 години (Схема 5.9). Якщо вихідний амін використовувався як основа та був розчинним у 1,4-діоксані, реакцію проводили в цьому розчиннику при 100 °С (Метод А). В іншому випадку її проводили в киплячому MeOH (Метод Б); для гідрохлоридів аміну також додавали триетиламін. Якщо утворювалася значна кількість карбонової кислоти **5.17**, додатково проводили естерифікацію метанольним HCl (Метод В). Метод працював для різних аліфатичних амінів **5.16a–п**, включаючи ті, що містять естерні, етерні, амідні, спиртові, карбаматні, азольні або азинові фрагменти, а також ароматичні аміни **5.16м–п**. Відповідні 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилати **5.3aa–5.3ap** були отримані з виходом 40–75%.

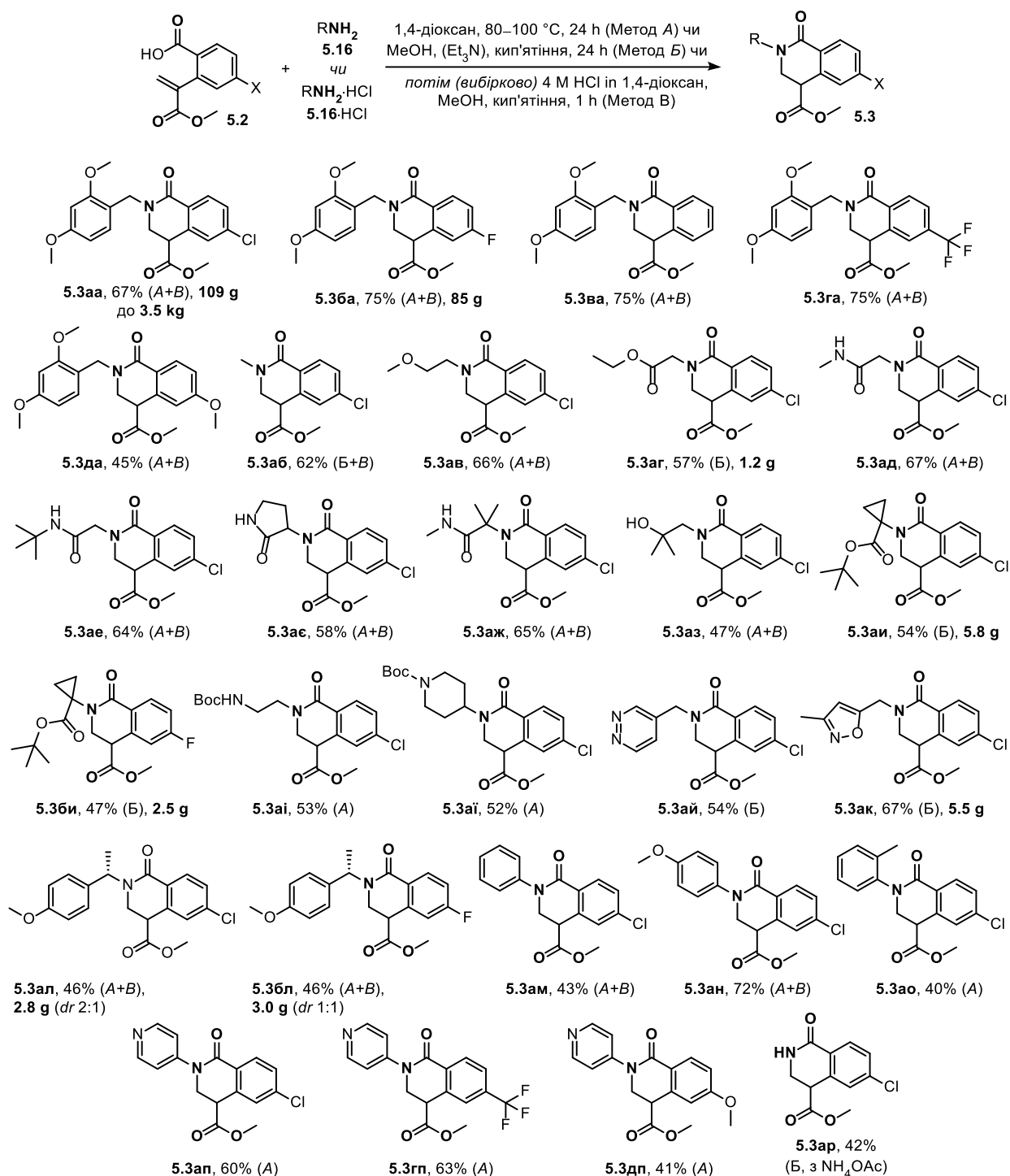


Схема 5.9 - Синтез 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилатів **5.3**
 (значення dr для **5.3ал** та **5.3бл** визначали за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії після очищення ВЕРХ)

Як зазначалося вище, у випадку електрофільних компонентів **5.2** електроноакцепторний замісник (X = CF₃) прискорював реакцію, тоді як електронодонорний (X = OMe) значно знижував її швидкість. Дійсно, карбонова кислота **5.2д** давала нижчий вихід продукту (45% та 41% для **5.3да**

та **5.3дп** відповідно). У випадку хірального аміну **5.16л** продукт **5.3ал** отриманий у вигляді суміші діастереомерів приблизно 2:1, а **5.3бл** у вигляді суміші діастереомерів приблизно 1:1.

Примітно, що метод був дуже масштабованим, завдяки чому за один раз можна було отримати до 109 г (пізніше – до 0,86 кг [127]) сполуки **5.3аа** (для подальшого експерименту зі збільшенням масштабу було використано варіацію протоколу з додаванням Et₃N (2,2 екв.).

Ми також спробували поширити метод використовуючи аміаковмісні нуклеофіли для отримання N-незаміщеної сполуки **5.3ар**. Було виявлено, що при комбінації NH₄Cl та Et₃N у MeOH, згідно з LC-MS, у реакційній суміші утворилося лише 19% цільового продукту. Заміна NH₄Cl на NH₄OAc збільшила вихід неочищеного продукту до 48% (згідно LC-MS), що дозволило виділити продукт **5.3ар** з виходом 42%.

Щоб продемонструвати подальшу корисність отриманих продуктів, ми провели гідроліз естерної групи та зняття захисту з нітрогену на прикладі сполуки **5.3аа** (Схема 5.10). Відповідні продукти **5.17аа** та **5.3ар** були отримані з виходом 81% та 52% відповідно. Іншим прикладом хімічних перетворень, що включають сполуку **5.3аа**, є алкілювання еноляту, яке було використано в синтезі DNDI-6510.

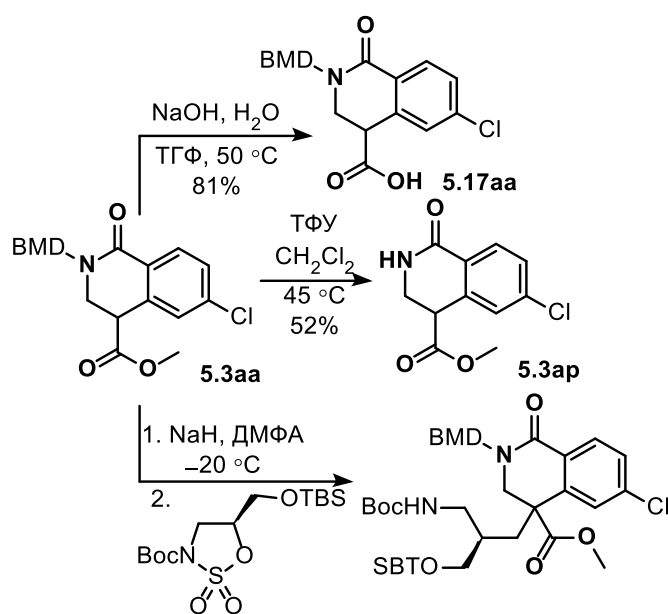


Схема 5.10

Найпростіший механізм утворення похідних **5.3** включає приєднання аміну **5.16** за Міхаелем до активованого подвійного зв'язку сполуки **5.2** (що дає аддукти **5.18**) з подальшим утворенням внутрішньомолекулярного лактаму (Схема 5.11). Примітно, що сполуки з тим самим m/z , що й проміжні продукти **5.18** та **5.20**, були виявлені за допомогою LC-MS на початкових фазах експериментів, описаних у Таблиці 5.2 (для сполук **5.3аа**, **5.3га**, **5.3да**, **5.3гп** та **5.3дп** у MeOH). Ці проміжні продукти повільно перетворюються на продукти **5.3** та/або **5.17** при подальшому нагріванні. Важливою властивістю сполук **5.2** є їхня здатність перетворюватися на лактони **5.19** шляхом ізомеризації за рахунок циклізації-циклорозщеплення, що додає ще один ймовірний шлях реакції, що веде до цільових продуктів **5.3**. У цьому випадку процес починається з нуклеофільної атаки аміну **5.16** на лактонний фрагмент, що призводить до розкриття його кільця та утворення проміжних продуктів **5.20**. Подальша циклізація сполук **5.20** у лактами **5.3**, ймовірно, включає дегідратацію та внутрішньомолекулярну реакцію Міхаеля в проміжних продуктах **5.21**.

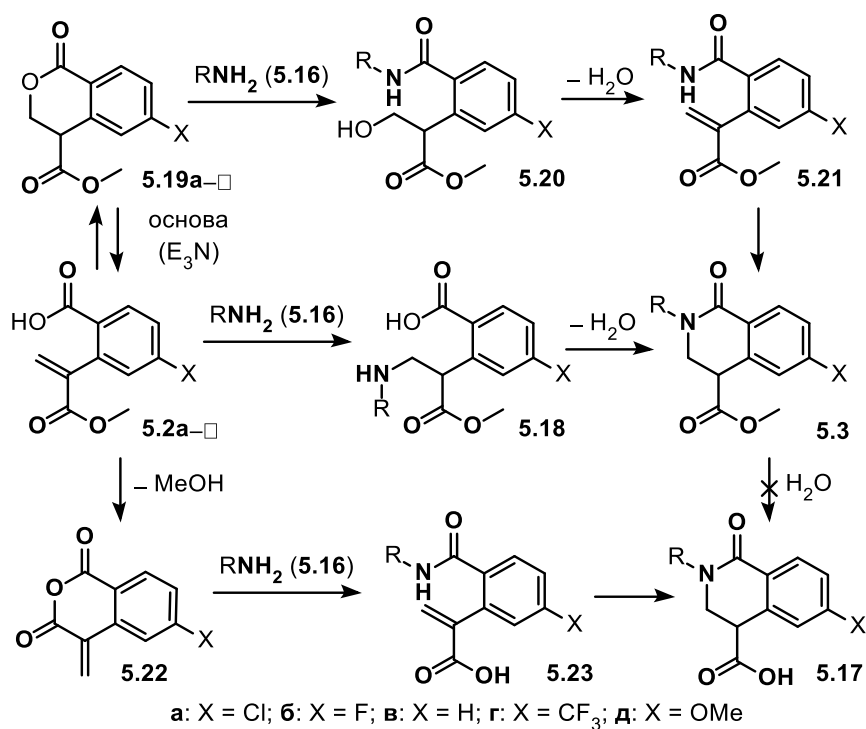


Схема 5.11

Примітно, що ми спостерігали утворення сполуки **5.19a** після додавання субстехіометричної кількості Et_3N до метанольного розчину карбонової кислоти **5.2a** при кімнатній температурі. Через 24 години кількість непрореагованої сполуки **5.2a** дорівнювала кількості доданого Et_3N . Крім того, нам вдалося виділити та охарактеризувати лактон **5.19a**, який перетворювався назад на карбонову кислоту **5.2a** після додавання Et_3N . За відсутності основи метанольний розчин сполуки **5.2a** залишався без змін протягом кількох тижнів. Тим не менш, було показано, що карбонові кислоти **5.2** повільно генерують сполуки **5.19** при тривалому зберіганні. При масштабованому синтезі **5.2a** утворення продукту **5.19a** із замкнутим кільцем також відбувалося під час кінцевого випаровування розчину **5.2a**, але ми показали, що цей побічний продукт також реагував з утворенням продукту **5.3aa** в наступній стадії.

Реакція 2-(3-алкокси-3-оксопроп-1-ен-2-іл)бензойних кислот та первинних амінів є зручним та простим підходом до отримання 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилатів – цінних проміжних продуктів для медичної хімії (що було продемонстровано раніше завдяки відкриттю DNDI-6510, інгібітора протеаз SARS-CoV-2, який зараз проходить клінічні дослідження). Сфера застосування реакції охоплює різні аліфатичні, ароматичні та гетероароматичні аміни; багато функціональних груп є толерантними, включаючи етерну, естерну, карбаматну, спиртову, амідну, азольну та азинову. Запропонований механізм реакції включає очікувану послідовність приєднання за Міхаелем – лактамізації, але також можливий альтернативний шлях, що включає оборотне утворення лактону (шляхом внутрішньомолекулярного приєднання COOH -фрагмента до подвійного зв'язку з утворенням **5.22**) з подальшою його рециклізацією. Таутомерію 2-(3-алкокси-3-оксопроп-1-ен-2-іл)бензойних кислот було підтверджено виділенням відповідного лактону та його оборотним розкриттям кільця при додаванні основи.

5.3 Синтез хіральних похідних тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот шляхом енантіоселективного гідрування

Найочевиднішим попередником хіральних тетрагідроізохінолін-4-карбонових похідних є 1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилати, які внаслідок енантіоселективного гідрування можуть бути перетворені на цільові сполуки. (Рисунок 5.4). Проте ми не знайшли літературних даних, де зустрічається подібне перетворення.

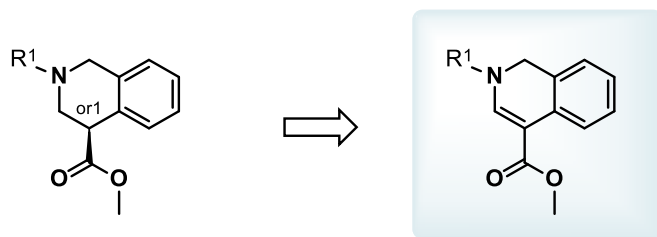
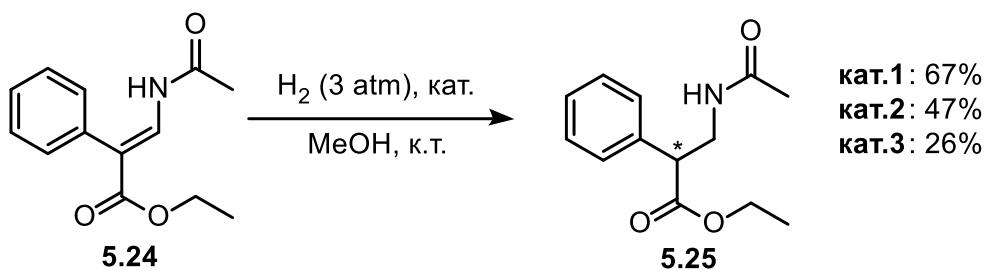


Рисунок 5.4 - Ретросинтетичний підхід до похідних тетрагідроізохінолін-4-карбонових естерів

Широко описане гідрування β -ацетамідокоричних, β -заміщених- β -ацетамідоакрилатів [128] та β -ацетамідобутеноатів, але гідрування α -заміщених- β -ацетамідоакрилатів зустрічається рідше. І лише кілька випадків каталітичного енантіоселективного гідрування α -арил- β -ацетамідоакрилатів нам вдалося знайти в літературі.

В 2005 році Рой Джексон (Roy Jackson) описав синтез хіального етил α -феніл- β -ацетамідопропіонату **5.25** енантіоселективним гідруванням відповідного (*E*)- α -феніл- β -ацетамідоакрилату **5.24** в присутності (*R,R*)-Me-BPE-Rh(I), (*S,S*)-Me-DuPHOS-Rh(I) та (*S,S*)-Et-DuPHOS-Rh(I) [129]. Найкращі результати для **5.2** 67% ee, 47% ee та 26% ee відповідно, були отримані при проведенні реакції в метанолі за кімнатної температури протягом 72 годин та при 4 атм водню. В бензолі реакція йшла дуже повільно, а підвищення тиску водню до 5 атм та температури до 50 °C привели до погіршення енантіоселективності з (*S,S*)-Et-DuPHOS до 33%ee та з (*R,R*)-Me-BPE до 5%e (Схема 5.12).



кат.1 : (+)-1,2-біс[(2R,5R)-2,5-диметилфосфолано]етан(1,5-циклооктадієн)родій(I)
трифторметилсульфонат [(R,R)-Me-BPE-Rh(I)]

кат.2 2. (+)-1,2-біс[(2S,5S)-2,5-диметилфосфолано]бензол(1,5-циклооктадієн)родій(I)
трифторметилсульфонат [(S,S)-Me-DuPHOS-Rh(I)]

кат.3 3. (+)-1,2-біс[(2S,5S)-2,5-диетилфосфолано]бензол(1,5-циклооктадієн)родій(I)
трифторметилсульфонат [(S,S)-Et-DuPHOS-Rh(I)]

Схема 5.12

Роузблейд (Roseblade) та співавтори в 2014 році розробили багатокілограмовий синтез **5.27** [130] (Схема 5.13). Авторами було проведено каталітичний скринінг з використанням більше 25 комплексів Rh, Ru та Ir з комерційно-доступними лігандами в ході більше 70 експериментів. CH_2Cl_2 або MeOH використовували як розчинник у присутності або відсутності триетиламіну як основної добавки за м'яких умов реакції (35 °C, 10 атм. H_2 із завантаженням субстрату до каталізатора (C/K) = 50:1 моль/моль).

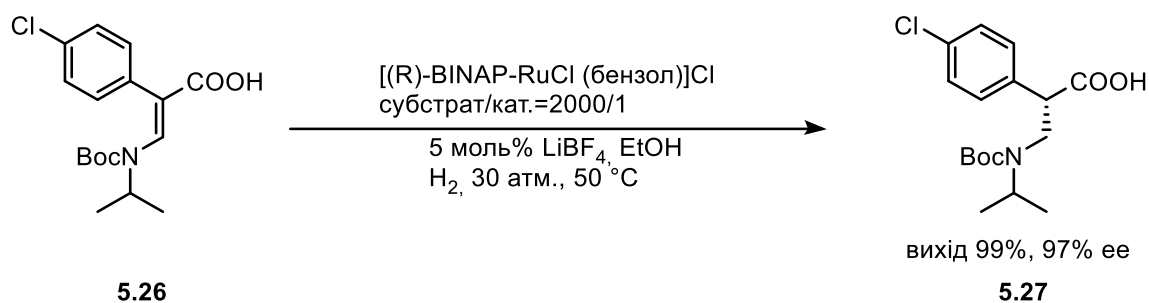


Схема 5.13

Серед протестованих родієвих каталізаторів, каталізатори [Phanefos Rh(COD)]BF₄ та [Ph-BPERh(COD)]BF₄ забезпечили повне перетворення в MeOH у присутності 0,7 еквівалента триетиламіну з помірною енантіоселективністю (40% ee (S) та 57% ee (S)). Родієвий комплекс [(R,R)-BDPP-RhCOD]BF₄ забезпечив 80% ee при повній конверсії. Вищі енантіоселективності спостерігалися при використанні хіральных рутенієвих

комплексів BINAP з обома енантіомерами [BINAP-RuCl₂](DMF)_n, що дає (R)- або (S)-**5.27** з >95% ee з повною конверсією. На відміну від родієвих каталізаторів, додавання Et₃N до карбонової кислоти-субстрату виявилось шкідливим як для конверсії, так і для ee. Хіральні рутенієві комплекси BINAP забезпечили найвищу енантіоселективність серед протестованих каталізаторів.

Сайто (Saito) в 2016 році повідомив про енантіоселективне гідрування α -заміщених- β -тозиламіноакрилатів **5.28** в присутності **Walphos** [131] (Схема 5.14).

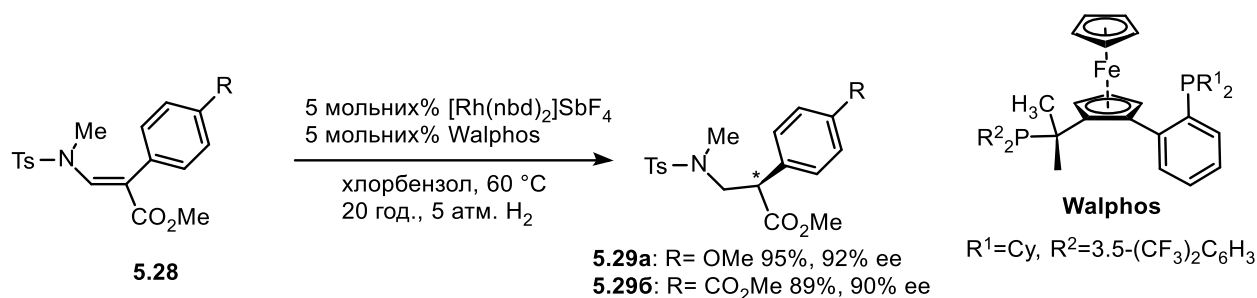


Схема 5.14

Авторам вдалось отримати продукти **5.29a,b** з 92% ee та 90% ee, що є рекордним для родійовмісних каталізаторів.

Енантіоселективне гідрування α -арил- β -ацетамідоакрилатів в присутності каталізаторів на основі монодентатних лігандів виявилися ще менш продуктивним. Любімов використовував ліганди **5.32** BINOL-ного типу з 3-ортоамінокарбораном. Перетворення (Z)- α -феніл- β -ацетамідоакрилату **5.30** в **5.31** в ізопропанолі відбувалось лише з 9% ee і тільки при використанні гексафтор-2-пропанолу як розчинника підвищилось до 49% ee [132]. Бібліотеку лігандів PhthalaPhos **5.33** також було досліджено в родій-каталізованому гідруванні (E)- α -феніл- β -ацетамідоакрилату, проте навіть при тиску водню 100 атм конверсія не спостерігалась [133] (Схема 5.15).

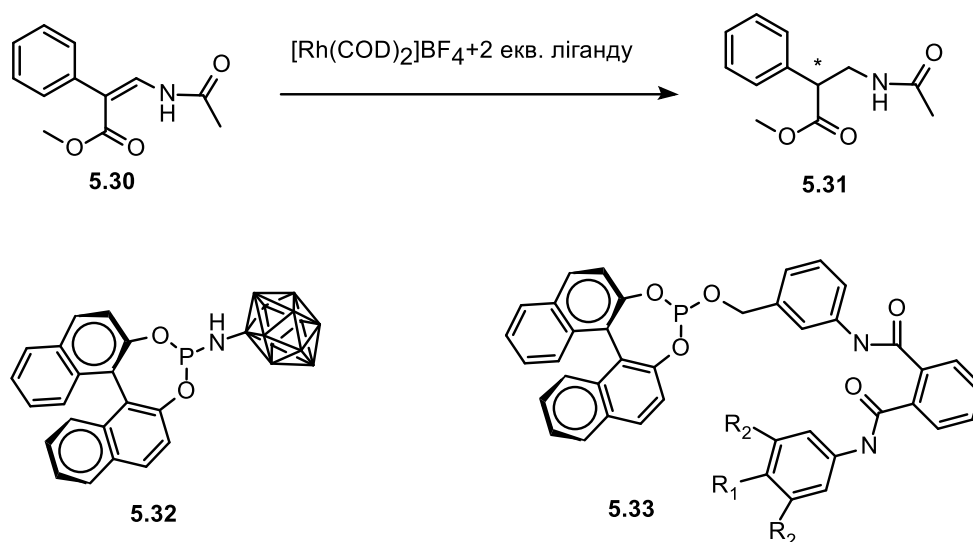


Схема 5.15

В цій роботі ми вперше виконали синтез метилових естерів *N*-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбонових кислот **5.8** та вперше дослідили їх енантіоселективне гідрування в присутності родієвих каталізаторів на основі лігандів BINAP (**5.34**), Me-BPE (**5.35**), **2.5a** та ROCKYPhos **4.2** (Таблиця 5.3).

Синтез метилових естерів *N*-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбонових кислот був здійснений за Схемою 5.16.

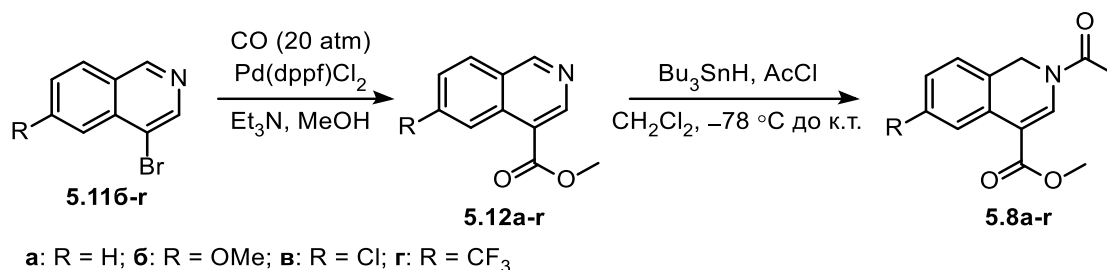


Схема 5.16

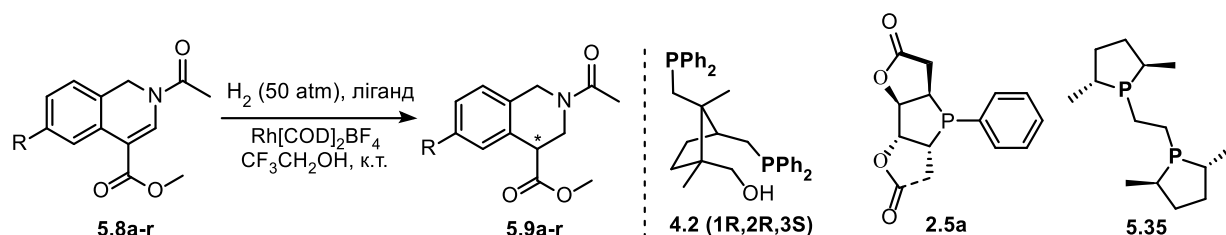
Сполуки **5.8a–г** були отримані з відповідних естерів **5.12a–г**, відновленням трибутилстаннаном в присутності ацетил хлориду, аналогічно методу, що згадується в літературі [134]. Естери ж **5.12b–г** ми синтезували з 4-бромізохінолінів **5.11b–г** метоксикарбонілюванням в присутності Pd(dppf)₂Cl₂ в автоклаві в атмосфері CO.

Спроби енантіоселективного гідрування **5.8a** з каталізаторами (10 мольних % каталізатору по відношенню до субстрату) на основі Me-BPE, BINAP, **2.5a** та ROCKYPhos **4.2** в метанолі при 0,2 атм. надлишкового тиску водню виявилися невдалими. Конверсія за 96 год. складала 6-9%, а з **2.5a**, за

таких умов, продукт не спостерігався. В процесі реакції у всіх випадках спостерігалось випадання осаду Rh, що свідчило про руйнування каталізатору. Заміна розчинника на трифторетанол запобігла руйнуванню каталізатору, але незначною мірою вплинула на конверсію реакції.

Таблиця 5.3

Асиметричне гідрування метилових естерів *N*-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбонових кислот



#	Субстрат	R	Ліганд	Час, д	Конверсія, %	ee, %
1	5.8a	H	4.2	0.75	100	52(S)
2	5.8б	OMe	4.2	7	90	45
3	5.8в	Cl	4.2	7	67	7
4	5.8г	CF ₃	4.2	7	6	—
5	5.8a	H	2.5a	3	55	11
6	5.8a	H	5.35	0.75	21	—
7	5.8a	H	5.35	3	100	1.5

Провівши гідрування розчину в трифторетанолі при 50 атм надлишкового тиску водню, нам вдалося досягти повного перетворення **5.8a** з ROCKYPhos (**4.2**) за 18 годин та з Me-BPE (**5.35**) за 96 годин. З **2.5a** конверсія за 18 годин склала 55%. При подальшому проведенні реакції спостерігалось руйнування каталізатора, а збільшення конверсії не спостерігалось. Аналіз виділеного продукту виявив лише 11% ee. Аналіз продукту **5.9a** отриманого при енантіоселективному гідруванні з Me-BPE виявив 1,5% ee. Як видно з Таблиці 5.3, найкращий результат було досягнуто з **5.8a**, перетворення завершилося через 18 годин і продукт **5.9a** був отриманий з 52% ee (згідно з хіральною стаціонарно-фазовою ВЕРХ). Заміщені похідні **5.8б–г** реагували значно

повільніше. Похідна **5.8б** з електронодонорною OMe групою досягла 90% перетворення через тиждень; відповідний продукт **5.9б** утворився з 45% ее. Гідрування субстратів з електроноакцепторними замісниками (**5.8в**, R = Cl або **5.8г**, R = CF₃) було практично неефективним.

Для підтвердження абсолютної конфігурації основного енантіомера в продукті **5.9а**, його було перетворено на відомий естер **5.14** (Схема 5.17).

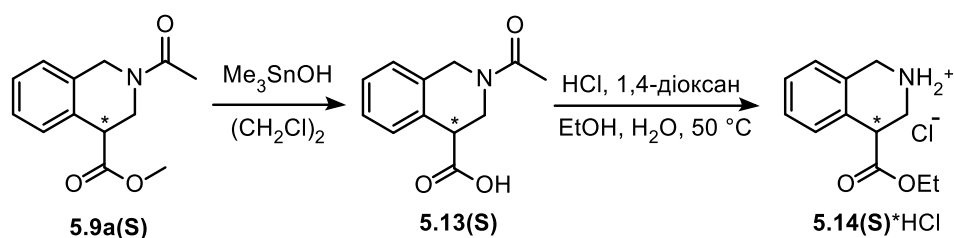


Схема 5.17

Основною проблемою тут було уникнути рацемізації на стадіях гідролізу/естерифікації. Ми досягли цього, виконавши гідроліз естеру за допомогою Me₃SnOH у 1,2-дихлоретані [135], а потім при одночасному амідному гідролізі та естерифікації **5.9а** за допомогою HCl в EtOH при 50 °С. Продукт **5.14*HCl** мав $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,7^0$ (с 1,0, MeOH), що відповідало (S)-енантіомеру (згідно з літературними даними, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42,3^0$ (с 1,0, MeOH) для (R)-ізомеру [135].

Таким чином, ROCKYPhos був успішно застосований в асиметричному гідруванні N-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилатів, що дало відповідні тетрагідроізохіноліни з енантіоселективністю до 52% ее. Цей рівень стереоконтролю є значним прогресом для цього складного класу субстратів і демонструє практичну цінність ROCKYPhos як перспективного ліганду для асиметричного гідрування.

5.4 Проміжні висновки до розділу 5

Розроблено методи синтезу нових прохіральних субстратів — метил-N-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилатів. Вперше досліджено їх Rh-каталізоване асиметричне гідрування в присутності ROCKYPhos та інших

хіральних фосфоровмісних лігандів. Показано, що використання ROCKYPhos забезпечує утворення хіральних тетрагідроізохінолінів з енантіомерним надлишком до 53% е. Встановлено умови гідролізу естерної та ацетамідної груп без втрати оптичної чистоти продуктів. Розроблено масштабований синтетичний підхід до похідних 1-оксо-тетрагідроізохінолінів, який був використаний у створенні кандидатів на противірусні препарати в рамках проекту COVID Moonshot. Отримані результати підтвердили перспективність синтезованих лігандів і субстратів для застосування в медичній хімії та асиметричному синтезі.

5.5 Експериментальна частина

Загальні положення

Визначення енантіомерного надлишку проводили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хіральних колонок Chiralpak IA-U (для **5.9a**), Chiralcel OJ-H (для **5.13**) та Chiralpak IC (для **5.14·HCl**).

Опис експериментів

5.5.1 Загальна процедура синтезу діестерів **5.1a–в**

УВАГА! Оксид вуглецю (II) – дуже токсичний газ без запаху; експеримент слід проводити у належним чином обладнаній лабораторії. До розчину відповідного 1-бром-2-(бромметил)бензолу **5.15** (1,00 моль) у MeOH (2,0 л), попередньо поміщеного в автоклав, додали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (43,9 г, 0,060 моль) та $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (297,0 г, 2,30 моль, 400,3 мл). Реакційну посудину продували аргоном протягом 10 хвилин, потім наповнювали CO_2 з газового балона та витримували в атмосфері CO_2 під тиском 30 бар. Реакційну суміш поступово нагрівали до 95 °C (приблизно 5 годин). Після припинення поглинання CO_2 посудину охолоджували до 30 °C та повільно скидали тиск. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до отримання желеподібного залишку. Додавали

EtOAc (1,5 л) та отриманий осад відфільтровували. Фільтровий осад промивали EtOAc (2 × 1,2 л), фільтрат пропускали через діоксид кремнію (0,5 кг) та концентрували досуха у вакуумі, отримуючи неочищений діестер у вигляді забарвленої твердої речовини. Залишок очищали перекристалізацією із суміші MeOH – H₂O (5 л, 4:1 об./об.), отримуючи цільовий продукт, який використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Метил 4-хлор-2-(2-метокси-2-оксо-етил)бензоат (5.1a).

Вихід 614,0 г, 2,53 моль, 72%: чистота 88% (з 1,00 кг, 3,52 моль **5.15a**). Темно-жовта тверда речовина, т. пл. = 54 – 55 °С. Аналітичний зразок отримували подвійною перекристалізацією із суміші MeOH – H₂O (4:1 об./об.). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,60 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 170,8, 166,0, 138,2, 136,9, 132,2, 132,1, 128,3, 127,4, 52,0, 51,5. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₁H₁₂ClO₄⁺: 243.0419; Знайдено: 243.0417.

Метил 4-фтор-2-(2-метокси-2-оксоетил)бензоат (5.16).

Вихід 106.5 г, 0.471 моль, 60% (з 211.0 г, 0.788 моль **5.15b**). Жовта тверда речовина, т. пл. = 44 – 45 °С. Спектральні дані узгоджуються з раніше опублікованими. [136] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (дд, J = 8,7, 5,9 Гц, 1H), 7,07–6,99 (м, 1H), 6,96 (дд, J = 9,3, 2,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,69 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 171,4, 166,6, 164,8 (д, J = 254,1 Гц), 139,4 (д, J = 8,8 Гц), 133,7 (д, J = 9,3 Гц), 125,9 (д, J = 3,4 Гц), 119,4 (д, J = 22,1 Гц), 114,4 (д, J = 21,0 Гц), 52,1, 52,1, 40,5. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ –107,1. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₁H₁₂FO₄⁺: 227,0714; Знайдено: 227,0709.

Метил 2-(2-метокси-2-оксоетил)бензоат (5.1в).

Вихід 42,2 г, 0,203 моль, 70% (від 72,5 г, 0,290 моль **5.15в**). Безбарвний порошок, т. пл. = 47–49 °С. Спектральні дані узгоджуються з раніше опублікованими [137]. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,01 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, перекривається піком залишків розчинника), 4,00 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,69 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 172,0, 167,6, 136,1, 132,5, 132,4, 131,1, 129,8, 127,5, 52,1, 52,0, 40,6. Аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$: С 63,45; Н 5,81. Знайдено: С 63,06; Н 6,00.

Метил 2-(2-метокси-2-оксоетил)-4-(трифторметил)бензоат (**5.1г**).

Вихід 1,20 г, 4,35 ммоль, 48% (з 2,85 г, 9,00 ммоль **5.15г**). Безбарвна тверда речовина, т. пл. = 40–42 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,82 (д, $J = 1,2$ Гц, 3H), 3,61 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 170,9, 166,0, 137,0, 133,5, 131,9 (q, $J = 32,1$ Гц), 131,1, 129,1, 124,3, 123,6 (q, $J = 274,8$ Гц), 52,4, 51,6, один сигнал перекривається з піком залишків розчинника. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$: С 52,18; Н 4,01. Знайдено: С 52,58; Н 4,39.

Метил 4-метокси-2-(2-метокси-2-оксоетил)бензоат (**5.1д**).

Вихід 1,44 г, 6,05 ммоль, 45% (з 3,75 г, 13,4 ммоль **5.15д**). Безбарвна, небезпечна олія. Спектральні дані узгоджуються з раніше опублікованими [138]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J = 8,8, 2,7$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,69 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 171,9, 167,1, 162,6, 138,6, 133,4, 121,8, 118,1, 112,4, 55,4, 51,9, 51,8, 40,9. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}^+$: 261,0733; Знайдено: 261,0735.

5.5.2 Загальна процедура синтезу карбонових кислот **5.2а–в**

До розчину відповідного дієстеру **5.1** (1,00 моль) у толуолі (5 л) додають параформальдегід (66,2 г, 2,20 моль), $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (36,9 г, 0,100 моль) та K_2CO_3 .

(415,0 г, 3,00 моль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім нагрівали до 80 °С і витримували при цій температурі протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали H₂O (2,5 л). Шари розділяли, а водний шар екстрагували EtOAc (2 × 1,25 л). Початкові органічні екстракти відкидали, водний шар підкислювали 4 М водним розчином HCl (2,20 л) до pH = 2, а потім екстрагували EtOAc (3 × 1,20 л). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (1,30 л), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували насухо, отримуючи цільову кислоту, яку використовували на наступному етапі без очищення.

4 Хлор-2-(1-метоксикарбонілвініл)бензойна кислота (**5.2a**).

Вихід 887,0 г, 3,87 моль, 76%: чистота 92% (з 1,18 кг **5.1a**). Коричневата тверда речовина, т. пл. = 131–133 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,35–7,30 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,73 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 171,2, 166,3, 141,7, 141,5, 139,7, 132,6, 131,4, 128,7, 127,0, 126,8, 52,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M-H]⁻ Розраховано для C₁₁H₈ClO₄⁻: 239,0117; Знайдено: 239,0115.

4-Фтор-2-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-2-іл)бензойна кислота (**5.2b**).

Вихід 75,6 г, 0,337 моль, 72% (від 106,0 г **5.1b**). Сіра тверда речовина, т. пл. = 135–136 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (дд, J = 8,7, 5,8 Гц, 1H), 7,21–7,10 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,76 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 171,0, 166,3, 165,5 (д, J = 256,0 Гц), 142,9 (д, J = 9,2 Гц), 141,9, 133,9 (д, J = 9,6 Гц), 126,7, 124,7 (д, J = 3,2 Гц), 118,7 (д, J = 22,7 Гц), 115,5 (д, J = 21,3 Гц), 52,3. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ –105,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M-H]⁻ Розраховано для C₁₁H₈FO₄⁺: 223,0412; Знайдено: 223,0412.

2-(3-Метокси-3-оксопроп-1-ен-2-іл)бензойна кислота (**5.2в**).

Вихід 26,7 г, 0,130 моль, 64% (з 42,0 г **5.1в**). Безбарвний порошок, т. пл. = 123 – 124 °С. Спектральні дані узгоджуються з раніше опублікованими. [139] ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 1H), 7,50 – 7,43 (м, 1H), 7,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,74 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 172,3, 166,8, 142,7, 139,8, 133,4, 131,4, 131,2, 128,58, 128,55, 126,2, 52,2. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4^-$: 205,0506; Знайдено: 205,0507.

2-(3-Метокси-3-оксопроп-1-ен-2-іл)-4-(трифторметил)бензойна кислота (**5.2г**).

Вихід 0,930 г, 3,39 ммоль, 81% (з 1,16 г, 4,20 ммоль сполуки **5.1г**). Жовтуваті кристали, т. пл. = 102–105 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,78 (широкий с, 1H), 8,20 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,53 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171,3, 166,3, 141,4, 140,3 (д, $J = 3,2$ Гц), 134,9 (кв, $J = 32,8$ Гц), 131,9, 131,8 та 131,5, 128,2 (широкий). 127,8 (д, $J = 12,7$ Гц) та 127,4 (д, $J = 13,7$ Гц), 125,5 та 125,4, 123,4 (t, $J = 273,0$ Гц), 52,6 та 52,2 (сполука існувала у вигляді суміші атропоізомерів). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_4^+$: 275,0526; Знайдено: 275,0528.

4-Метокси-2-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-2-іл)бензойна кислота (**5.2д**).

Вихід 1,05 г, 4,45 ммоль, 80% (з 1,32 г, 5,54 ммоль **5.1д**). Безбарвні кристали, т. пл. = 100 – 137 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J = 8,8, 2,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,72 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,73 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 171,8, 166,8, 163,5, 143,0, 142,4, 133,6, 125,8, 120,7, 117,3, 113,2, 55,7, 52,2. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{Na}^+$: 259,0577; Знайдено: 259,0578.

5.5.3 Загальна процедура синтезу естерів 5.3 за винятком 5.3ар

Метод А (для реакцій з амінами **5.16а**, **5.16в**, **5.16д–з**, **5.16і**, **5.16ї** та **5.16л–п**): Карбонову кислоту **5.2** (0,100 моль) розчинили у 1,4-діоксані (250 мл) та додали відповідний амін **5.16** (0,110 моль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння та залишали при перемішуванні при тій самій температурі на 24 години. Розчинник випаровували на ротаційному випаровувачі, а залишковий неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, отримуючи продукт **5.3**.

Метод Б (для реакцій з гідрохлоридами аміну **5.16б**, **5.16г**, **5.16и**, **5.16й** та **5.16к**): До розчину карбонової кислоти **5.2а** або **5.2б** (10,0 ммоль) у MeOH (30 мл) додавали Et₃N (10,0 ммоль), а потім відповідний гідрохлорид аміну **5.16*HCl** (10,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65 °С протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розбавили EtOAc (30 мл), промили H₂O (7 мл), насиченим водним розчином NaCl (7 мл), висушили над Na₂SO₄ та випарили у вакуумі, отримавши неочищений продукт, який очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії, отримавши продукт **5.3**.

Спосіб В (вибірково): Неочищений продукт, отриманий після видалення всіх летких речовин з реакційної суміші згідно із загальними методами А або Б, розчинили у MeOH (250 мл для методу А+В або 30 мл для методу Б+В), а потім додали приблизно 4 М HCl у 1,4-діоксані (0,020 моль, 330 мл для методу А+В або 0,002 моль, 33 мл для методу Б+В); Отриману суміш піддали нагріванню зі зворотним холодильником протягом 4 години, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії або препаративної ВЕРХ, отримавши продукт **5.3**.

Метил 6-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3аа**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (петролейний ефір/EtOAc = від 10:1 до 2:8 об./об. як елюент). Вихід 109 г, 0,279 моль, 67% (зі 100,2 г, 0,416 моль **5.2а**

(чистота 92%) та 76,4 г, 0,457 моль 2,4-диметоксифеніл)метанаміну **5.16a**). Жовтий порошок, т. пл. = 105 – 106 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,13–4,08 (м, 1H), 3,83–3,76 (м, 4H), 3,76–3,69 (м, 4H), 3,47 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 161,9, 160,0, 158,2, 147,1, 137,6, 136,1, 130,0, 129,4, 128,1, 128,0, 116,7, 104,7, 98,3, 55,4, 55,1, 52,2, 47,2, 44,1, 42,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5^+$: 390,1103; Знайдено: 390,1084.

Метил 2-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-6-фтор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.36a**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (гексани/ EtOAc = від 7:3 до 1:10 об./об. як елюент). Вихід 85,0 г, 0,228 моль, 75% (з 68,0 г, 0,303 моль **5.26** та 55,8 г, 0,334 моль **5.16a**). Жовта кристалічна речовина, т. пл. = 134 – 135 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,97 (дд, J = 8,6, 5,9 Гц, 1H), 7,31–7,21 (м, 2H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 4,7, 3,0 Гц, 1H), 3,82–3,74 (м, 3+1H), 3,75–3,69 (м, 3+1H), 3,48 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 163,6 (д, J = 249,6 Гц), 161,9, 160,0, 158,2, 138,4 (д, J = 9,2 Гц), 130,4 (д, J = 9,3 Гц), 129,9, 125,8, 116,8, 115,0 (д, J = 22,6 Гц), 114,95 (д, J = 21,5 Гц), 104,7, 98,3, 55,4, 55,1, 52,2, 47,3, 44,0, 42,5. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –109,1. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FNO}_5^+$: 374.1398; Знайдено: 374.1380.

Метил 2-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.36a**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (петролейний ефір/ EtOAc = від 8:2 до 1:9

об./об. як елюент). Вихід 26,7 г, 75,0 моль, 75% (з 20,6 г, 0,100 моль **5.2в** та 18,4 г, 0,110 моль **5.16а**). Безбарвна в'язка олія. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J = 14,7$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J = 14,8$ Гц, 1H), 4,07 (т, $J = 3,8$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,77 – 3,68 (м, 5H), 3,48 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 171,3, 162,7, 159,9, 158,2, 135,5, 131,5, 129,9, 129,1, 128,2, 127,8, 127,4, 116,9, 104,7, 98,3, 55,4, 55,1, 52,0, 47,3, 44,1, 42,6. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5^+$: 356,1492; Знайдено: 356,1480.

Метил 2-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-1-оксо-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3га**).

Сполуку отримали згідно зі способом А та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (гексани/ EtOAc = від 5:1 до 3:2 об./об. як елюент). Вихід 0,590 г, 1,39 ммоль, 75% (з 0,510 г, 1,86 ммоль сполуки **5.2г** та 0,342 г, 2,02 ммоль сполуки **5.16а**). Безбарвний порошок, т. пл. = 125 – 127 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,27 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, перекривається піком залишкового розчинника), 6,46 (с, 1H+0,5×1H), 6,44 (д, $J = 2,4$ Гц, 0,5×1H), 4,77 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,97 (дд, $J = 12,9, 3,6$ Гц, 1H), 3,83 (кв, $J = 4,1$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (дд, $J = 12,9, 4,7$ Гц, 1H), 3,56 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170,7, 162,5, 160,7, 158,8, 135,7, 133,4 (кв, $J = 32,5$ Гц), 132,7, 131,7, 129,3, 125,2 (кв, $J = 3,8$ Гц), 124,9 (q, $J = 3,9$ Гц), 123,72 (q, $J = 272,8$ Гц), 117,2, 104,4, 98,5, 55,52, 55,48, 52,8 (q, $J = 2,3$ Гц), 47,5, 45,2, 43,8. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –63,4. Аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$: C 59,57; H 4,76; N 3,31. Знайдено: C 59,28; H 4,58; N 3,17.

Метил 2-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-6-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3да**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (гексани/EtOAc = від 7:3 до 1:4 об./об. як елюент). Вихід 350 мг, 0,910 ммоль, 45% (з 0,475 г, 2,01 ммоль **5.2д** та 0,370 г, 2,21 ммоль **5.16а**). Безбарвний порошок, т. пл. = 126 – 127 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J = 8,7, 2,5$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,47–6,41 (м, 2H), 4,74 (д, $J = 14,8$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J = 14,6$ Гц, 1H), 3,88 (дд, $J = 12,5, 4,0$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,76–3,66 (м, 2H), 3,57 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171,4, 163,9, 162,3, 160,4, 158,8, 136,9, 131,4, 130,8, 122,5, 117,9, 113,5, 113,0, 104,4, 98,5, 55,54, 55,49, 52,6, 47,8, 44,8, 44,3. Аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C 65,44; H 6,02; N 3,63. Знайдено: C 65,53; H 5,71; N 3,69.

Метил 6-хлор-2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3аб**).

Сполуку отримали згідно з методом Б+В та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 196 мг, 0,773 ммоль, 62% (з 300 мг, 1,25 ммоль сполуки **5.2а** та 1,25 ммоль хлориду метиламіну **5.16б**·HCl). Безбарвна тверда речовина, т. пл. = 101 – 102 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,52–7,47 (м, 2H), 4,17 (т, $J = 3,7$ Гц, 1H), 3,87 (дд, $J = 13,1, 4,5$ Гц, 1H), 3,79 (дд, $J = 13,1, 2,9$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,00 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170,8, 161,9, 137,6, 136,0, 129,2, 128,2, 127,9, 127,7, 52,4, 49,0, 42,1, 34,5. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$: 254,0578; Знайдено: 254,0577.

Метил 6-хлор-2-(2-метоксиетил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ав**).

Сполуку було отримано згідно з методом А+В та очищено за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 245 мг, 0,823 ммоль, 66% (з 300 мг, 1,25 ммоль **5.2а** та 95,5 мг, 1,27 ммоль 2-метоксиетан-1-аміну **5.16в**). Жовтувата тверда речовина, т. пл. = 82 – 83 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (д, $J = 8,9$ Гц,

1H), 7,53–7,47 (м, 2H), 4,15 (т, J = 3,6 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 3,7, 1,8 Гц, 2H), 3,70–3,64 (м, 3+1H), 3,58–3,50 (м, 1H), 3,49–3,43 (м, 2H), 3,24 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 170,8, 161,8, 137,7, 136,1, 129,4, 128,1, 128,0, 127,9, 69,5, 57,9, 52,3, 48,2, 45,9, 42,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4$ ⁺: 298,0841; Знайдено: 298,0840.

Метил 6-хлор-2-(2-етокси-2-оксоетил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3аг**).

Сполуку отримали згідно з методом Б та очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = від 9:1 до 2:8 об./об. як елюент). Вихід 1,21 г, 3,68 ммоль, 57%. (з 1,68 г, 6,46 ммоль (92% чистота) **5.2а** та 0,902 г, 6,46 ммоль **5.16г**·HCl). Жовтий порошок, т. пл. = 120 – 122 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,55–7,50 (м, 2H), 4,37 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,23–4,18 (м, 1H), 4,15 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,13–4,07 (м, 2H), 3,97 (дд, J = 12,9, 4,6 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 12,9, 2,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,20 (т, J = 7,1 Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170,7, 168,7, 162,5, 138,00, 136,6, 129,4, 128,3, 128,1, 127,1, 60,6, 52,4, 49,0, 48,8, 42,3, 13,9. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}_5$ ⁺: 326,0790; Знайдено: 326,0786.

Метил 6-хлор-2-[(метилкарбамоїл)метил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ад**).

Сполуку було отримано згідно з методом А+В та очищено за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 344 мг, 1,10 ммоль, 67% (з 400 мг, 1,66 ммоль сполуки **5.2а** та 150 мг, 1,70 ммоль 2-аміно-N-метилацетаміду **5.16д**). Безбарвні кристали, т. пл. = 174 – 175 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,91 – 7,85 (м, 2H), 7,55 – 7,49 (м, 2H), 4,27 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 3,9 Гц, 1H), 3,96 (дд, J = 12,9, 4,7 Гц, 1H), 3,89 – 3,77 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,60 (д, J = 4,5 Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 170,8, 167,9, 162,3, 137,8, 136,3, 129,5, 128,1, 128,0, 127,6, 52,4, 50,1, 48,9, 42,3, 25,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ⁺: 311,0793; Знайдено: 311,0790.

Метил 2-[(трет-бутилкарбамоїл)метил]-6-хлор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ає**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 281 мг, 0,797 ммоль, 64% (з 300 мг, 1,25 ммоль сполуки **5.2а** та 165 мг, 1,27 ммоль 2-аміно-N-(трет-бутил)ацетаміду **5.16є**). Безбарвна кристалічна речовина, т. пл. = 144 – 145 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,54–7,48 (м, 2H), 4,22 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,19–4,14 (м, 1H), 3,93 (дд, J = 13,0, 4,7 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,76 (дд, J = 12,9, 3,2 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,26 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 171,1, 166,8, 162,3, 137,9, 136,4, 129,6, 128,3, 128,1, 127,6, 52,5, 50,3, 49,0, 42,3, 28,6. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₇H₂₂ClN₂O₄⁺: 353,1263; Знайдено: 353,1259.

Метил 6-хлор-1-оксо-2-(2-оксопіролідин-3-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ає**).

Сполуку було отримано згідно з методом А+В та очищено за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 310 мг, 0,961 ммоль, 58% (з 400 мг, 1,66 ммоль сполуки **5.2а** та 170 мг, 1,70 ммоль 3-амінопіролідин-2-ону **5.16є**). Бежева тверда речовина, т. пл. = 197 – 198 °С. Сполука існує у вигляді суміші ротамерів приблизно 3:2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,02 (с, 0,6×1H, NH), 7,95 – 7,87 (м, 0,4×1H+1H), 7,55 – 7,47 (м, 2H), 5,28 (т, J = 9,5 Гц, 0,6×1H) та 4,91 (т, J = 9,7 Гц, 0,4×1H), 4,20 (т, J = 3,2 Гц, 0,6×1H) та 4,17 (т, J = 3,7 Гц, 0,4×1H), 3,87 (дд, J = 12,8, 4,7 Гц, 0,4×1H), 3,70 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 0,4×3H), 3,63-3,59 (м, 0,6×3H+0,6×1H), 3,33 – 3,18 (м, 2H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,16 – 2,02 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 172,9 та 172,3, 170,7 та 170,7, 162,4 та 162,3, 137,9 та 137,6, 136,5 та 136,4, 129,6 та 129,6, 128,5 та 128,0, 128,2 та 128,0, 127,8 та 127,5, 56,0 та 54,2, 52,4 та 52,3, 46,1 та 43,4, 42,5 та 42,1, 38,10 та 38,06, 24,2 та 23,9. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₅H₁₆ClN₂O₄⁺: 323,0793; Знайдено: 323,0786.

Метил 6-хлор-2-[1-метил-1-(метилкарбамоїл)етил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3аж**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 275 мг, 0,812 ммоль, 65% (з 300 мг, 1,25 ммоль сполуки **5.2а** та 148 мг, 1,27 ммоль 2-аміно-N,2-диметилпропанаміду **5.16ж**). Безбарвна тверда речовина, т. пл. = 169 – 171 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52–7,46 (м, 2H), 7,19 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,24 (т, J = 3,9 Гц, 1H), 4,05 (дд, J = 13,1, 3,5 Гц, 1H), 3,83 (дд, J = 13,1, 4,1 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,54 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 174,2, 171,2, 162,1, 137,7, 136,2, 129,6, 128,8, 128,0, 127,8, 61,5, 52,5, 43,4, 42,8, 26,1, 24,5, 24,0. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₆H₂₀ClN₂O₄⁺: 339,1106; Знайдено: 339,1101.

Метил 6-хлор-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3аз**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 183 мг, 0,587 ммоль, 47% (з 300 мг, 1,25 ммоль сполуки **5.2а** та 114 мг, 1,28 ммоль 1-аміно-2-метилпропан-2-олу **5.16з**). Жовта тверда речовина, т. пл. = 129–131 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52–7,46 (м, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,16–4,11 (м, 1H), 4,04 (дд, J = 13,3, 3,0 Гц, 1H), 3,93 (дд, J = 13,3, 4,6 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,46–3,36 (м, 2H), 1,07 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 171,1, 162,4, 137,8, 136,1, 129,6, 128,1, 127,91, 127,85, 70,9, 56,9, 52,3, 49,6, 42,4, 27,5, 27,4. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₅H₁₉ClNO₄⁺: 312,0997; Знайдено: 312,0995.

Метил 2-{1-[(трет-бутоксик)карбоніл]циклопропіл}-6-хлор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3аи**).

Сполуку отримали згідно зі способом Б та очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (CHCl₃/MeOH = від 9:1 до 6:4 об./об. як

елюент). Вихід 5,80 г, 15,2 ммоль, 54% (з 6,83 г, 25,8 ммоль (92% чистота) сполуки **5.2a** та 5,00 г, 25,8 ммоль гідрохлориду трет-бутил 1-аміноциклопропанкарбоксилату **5.16и**). Жовтуваті кристали, т. пл. = 190 – 191 °С. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,92 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,55–7,49 (м, 2H), 4,19 (т, $J = 3,4$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J = 12,8, 4,0$ Гц, 1H), 3,80 (дд, $J = 12,7, 2,8$ Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,62 (широкий с, 1H), 1,33 (с, 10H), 1,22–1,16 (м, 1H), 1,12 (широкий с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 170,7, 170,3, 163,6, 138,0, 136,7, 129,5, 128,7, 128,1, 127,5, 80,8, 52,5, 49,2, 42,7, 41,2, 27,6, 19,3, 15,9. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5\text{Na}^+$: 402,1079; Знайдено: 402,1073.

Метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)циклопропіл]-6-фтор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3би**).

Сполуку було отримано згідно зі способом Б та очищено за допомогою колонкової флеш-хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = від 9:1 до 7:3 об./об. як елюент). Вихід 2,50 г, 6,88 ммоль, 47% (з 3,28 г, 14,6 ммоль сполуки **5.2б** та 2,83 г, 14,6 ммоль гідрохлориду трет-бутил-1-аміноциклопропанкарбоксилату **5.16и**). Жовта кристалічна речовина, т. пл. = 153 – 154 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,96 (дд, $J = 9,1, 5,9$ Гц, 1H), 7,32–7,24 (м, 2H), 4,16 (т, $J = 3,5$ Гц, 1H), 3,98–3,92 (м, 1H), 3,80 (дд, $J = 12,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,60 (шир. с, 1H), 1,32 (с, 9H), 1,21–1,13 (м, 1H), 1,09 (шир. с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170,6, 170,3, 163,8 (д, $J = 250,0$ Гц), 163,5, 138,8 (д, $J = 9,5$ Гц), 130,5 (д, $J = 9,5$ Гц), 125,3, 115,4 (д, $J = 23,0$ Гц), 115,1 (д, $J = 21,6$ Гц), 80,7, 52,3, 49,1, 42,9, 41,1, 27,5, 18,8, 16,0. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –108,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNO}_5\text{Na}^+$: 386,1374; Знайдено: 386,1361.

Метил 2-(2-{[(трет-бутоксик)карбоніл]аміно}етил)-6-хлор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ai**).

Сполуку отримали згідно зі способом А та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 254 мг, 0,664 ммоль, 53% (з 301 мг, 1,25 ммоль сполуки **5.2a** та 204 мг, 1,28 ммоль трет-бутил(2-аміноетил)карбамату **5.16i**). Безбарвна в'язка олія. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,87 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,53–7,46 (м, 2H), 6,82 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,20 (т, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,91 (дд, $J = 12,9, 4,4$ Гц, 1H), 3,79 (дд, $J = 13,0, 3,2$ Гц, 1H), 3,67–3,55 (м, 4H), 3,40–3,33 (м, 1H, перекривається із залишковим піком H_2O), 3,17–3,01 (м, 2H, перекривається із залишковим піком N-Вос-етаноламіну), 1,34 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 170,8, 161,9, 155,5, 137,6, 136,1, 129,4, 128,0, 127,9, 127,9, 77,6, 52,4, 47,9, 46,6, 42,3, 37,7, 28,1. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_5^+$: 383,1368; Знайдено: 383,1363.

Метил 2-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-6-хлор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ai**).

Сполуку отримали згідно зі Методом А та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 365 мг, 0,863 ммоль, 52% (з 400 мг, 1,66 ммоль сполуки **5.2a** та 340 мг, 1,70 ммоль трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату **5.16i**). Безбарвна тверда речовина, т. пл. = 136–138 °С. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,89 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,52–7,47 (м, 2H), 4,61–4,52 (м, 1H), 4,17 (т, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,05 (широкий с, 2H), 3,83 (дд, $J = 13,2, 2,7$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,61–3,57 (м, 1H), 2,80 (широкий с, 2H), 1,64–1,49 (м, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 170,7, 161,5, 153,7, 137,4, 136,1, 129,6, 128,2, 128,1, 128,0, 78,7, 52,4, 50,1, 42,7, 42,3, 42,3, 28,4, 28,0. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_5^+$: 423,1681; Знайдено: 423,1673.

Метил 6-хлор-1-оксо-2-[(піридазин-4-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3aj**).

Сполуку отримали згідно з методом Б та очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 6:4$ до $2:8$ об./об. як елюент).

Вихід 230 мг, 0,694 ммоль, 54% (з 310 мг, 12,9 ммоль **5.2a** та 187 мг, 12,9 ммоль піридазин-4-ілметан-амініум хлориду **5.16й**). Помаранчева тверда речовина, т. пл. = 132 – 134 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (дд, J = 5,2, 1,0 Гц, 1H), 9,17–9,13 (м, 1H), 7,93 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,57–7,49 (м, 3H), 4,89 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 4,7, 2,6 Гц, 1H), 4,00 (дд, J = 13,1, 4,6 Гц, 1H), 3,86 (дд, J = 13,0, 2,6 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 170,8, 162,6, 151,3, 151,2, 137,7, 137,0, 136,6, 129,5, 128,3, 128,1, 127,3, 125,2, 52,3, 48,1, 47,3, 42,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₆H₁₅ClN₃O₃⁺: 332,0796; Знайдено: 332,0794.

Метил 6-хлор-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ак**).

Сполуку отримали згідно з методом Б та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (гексани/EtOAc = від 2:3 до 1:10 об./об. як елюент). Вихід 5,50 г, 16,4 ммоль, 67% (з 5,88 г, 22,2 ммоль (92% чистота) сполуки **5.2a** та 3,30 г, 22,2 ммоль (3-метилізоксазол-5-іл)метанамінію хлориду **5.16к**). Жовта кристалічна речовина, т. пл. = 100 – 101 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,56–7,50 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 4,85 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,20 (дд, J = 4,5, 2,7 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 13,0, 4,4 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 13,0, 2,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,20 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 170,7, 167,7, 162,1, 159,5, 137,8, 136,6, 129,6, 128,4, 128,2, 127,4, 103,6, 52,4, 48,0, 42,3, 41,8, 10,8. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₆H₁₆ClN₂O₄⁺: 335,0793; Знайдено: 335,0786.

Метил 6-хлор-2-[1-(4-метоксифеніл)етил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ал**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексани/THF = від 8:2 до 0,5:9,5 об./об. як елюент). Вихід 2,80 г, 7,45 ммоль, 46% (з 4,30 г, 16,4 ммоль (92% чистота) **5.2a** та 255 мг, 16,9 ммоль (S)-1-(4-метоксифеніл)етан-1-аміну **5.16л**). Безбарвний

порошок, т. пл. = 215 – 217 °С. Виділено у вигляді суміші діастереомерів 2:1: ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 – 7,92 (м, 1H), 7,55 – 7,42 (м, 2H), 7,24 (д, $J = 8,3$ Гц, $0,65 \times 2\text{H}$) та 7,19 (д, $J = 8,3$ Гц, $0,35 \times 2\text{H}$), 6,93 (д, $J = 8,7$ Гц, $0,35 \times 2\text{H}$) та 6,90 (д, $J = 8,3$ Гц, $0,65 \times 2\text{H}$), 5,95 – 5,84 (м, 1H), 4,14 – 4,09 (м, $0,65 \times 1\text{H}$), 4,06 – 4,01 (м, $0,35 \times 1\text{H}$), 3,77 – 3,68 (м, $3\text{H} + 0,35 \times 1\text{H}$), 3,66 – 3,59 (м, $0,65 \times 3\text{H} + 0,65 \times 1\text{H}$), 3,43 (дд, $J = 12,9$, $2,6$ Гц, $0,35 \times 1\text{H}$), 3,24 (с, $0,35 \times 3\text{H}$), 3,16 (дд, $J = 13,3$, $4,5$ Гц, $0,65 \times 1\text{H}$), 1,44 та 1,45 ($2 \times$ д, $J = 7,1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170,7 та 170,6, 161,6, 158,4, 137,4 та 137,3, 136,2 та 136,1, 132,0 та 131,6, 129,7 та 129,6, 128,43 та 128,37, 128,3 та 128,1, 127,98 та 127,95, 117,6, 113,8 та 113,6, 55,04 та 54,97, 52,3 та 51,9, 49,3 та 49,2, 42,32 та 42,27, 42,0 та 41,8, 16,0 та 15,0. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4^+$: 374.1154; Знайдено: 374.1156.

Метил 6-фтор-2-[1-(4-метоксифеніл)етил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.36л**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (гексан/THF = від 8:2 до 0.5:9.5 об./об. як елюент). Вихід 3.02 г, 8.40 ммоль, 46% (з 4.10 г, 18.3 ммоль **5.26** та 3.04 г, 20 ммоль (S)-1-(4-метоксифеніл)етан-1-аміну **5.16л**). Жовті кристали, т. пл. = 73 – 75 °С. Ізольований як приблизно. Суміш діастереомерів 1:1: ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 – 7,96 (м, 1H), 7,32 – 7,20 (м, 3H), 7,19 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J = 13,2$, $8,2$ Гц, 2H), 5,96 – 5,84 (м, 1H), 4,10 (т, $J = 4,0$ Гц, $0,5 \times 1\text{H}$), 4,03 (т, $J = 4,0$ Гц, $0,5 \times 1\text{H}$), 3,79 – 3,66 (м, $3\text{H} + 0,5 \times 1\text{H}$), 3,66 – 3,59 (м, $0,5 \times 3\text{H} + 0,5 \times 1\text{H}$), 3,42 (дд, $J = 13,0$, $2,8$ Гц, $0,5 \times 1\text{H}$), 3,25 (с, $0,5 \times 3\text{H}$), 3,16 (дд, $J = 13,2$, $4,5$ Гц, $0,5 \times 1\text{H}$), 1,45 та 1,44 ($2 \times$ д, $J = 6,3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170,7 та 170,6, 163,7 (д, $J = 249,5$ Гц), 161,61 та 161,58, 158,40 та 158,43, 138,3 (д, $J = 9,7$ Гц) та 138,2 (д, $J = 9,0$ Гц), 132,1 та 131,7, 130,6 (широкий), 128,4 та 128,2, 126,2 та 125,9, 114,97 (д, $J = 22,7$ Гц), 114,93 (д, $J = 21,6$ Гц), 113,8 та 113,6, 55,03 та 54,96, 52,3 та 51,9, 49,2 та 49,1, 42,5 та 42,2, 42,3 та 41,9, 16,0 та 15,0. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$

ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –108,9, –109,1. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ m/z : розраховано для $C_{20}H_{21}FNO_4^+$: 358,1449; Знайдено: 358,1444.

Метил 6-хлор-1-оксо-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ам**).

Сполуку отримали згідно з методом А+В та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 198 мг, 0,628 ммоль, 43% (з 350 мг, 1,45 ммоль сполуки **5.2а** та 140 мг, 1,50 ммоль аніліну **5.16м**). Безбарвний порошок, т. пл. = 105 – 106 °С. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,62–7,59 (м, 1H), 7,56 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 7,4, 8,0 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 12,7, 4,2 Гц, 1H), 4,33–4,30 (м, 1H), 4,09 (дд, J = 12,6, 2,4 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 170,8, 161,6, 142,6, 138,0, 136,7, 129,9, 128,8, 128,5, 128,3, 128,1, 126,4, 125,8, 52,6, 50,9, 42,7. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ m/z : розраховано для $C_{17}H_{15}ClNO_3^+$: 316,0735; Знайдено: 316,0708.

Метил 6-хлор-2-[1-(4-метоксифеніл)етил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ан**).

Сполуку було отримано згідно з методом А+В та очищено за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 312 мг, 0,903 ммоль, 72% (з 301 мг, 1,25 ммоль **5.2а** та 157 мг, 1,28 ммоль 4-метоксианіліну **5.16н**). Безбарвна кристалічна тверда речовина, т. пл. = 169–170 °С. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,28–7,22 (м, 2H), 7,02–6,95 (м, 2H), 4,34–4,26 (м, 2H), 4,02 (дд, J = 15,2, 4,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 170,8, 161,6, 157,5, 137,8, 136,5, 135,4, 129,7, 128,4, 128,1, 127,0, 114,0, 55,2, 52,5, 51,1, 42,7. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ m/z : розраховано для $C_{18}H_{17}ClNO_4^+$: 346,0841; Знайдено: 346,0838.

Метил 6-хлор-2-(2-метилфеніл)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ао**).

Сполуку отримали в 1,4-діоксані згідно з методом А та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 170 мг, 0,516 ммоль, 40% (з 309 мг, 1,28 ммоль сполуки **5.2а** та 140 мг, 1,31 ммоль о-толуїдину **5.16о**). Безбарвний порошок, т. пл. = 136 – 137 °С. Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів приблизно 3:2. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 (дд, J = 8,4, 3,7 Гц, 1Н), 7,64–7,59 (м, 1Н), 7,55 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1Н), 7,34–7,16 (м, 4Н), 4,50 (дд, J = 12,7, 4,5 Гц, 0,6×1Н) та 4,22 (дд, J = 13,1, 4,4 Гц, 0,4×1Н), 4,35–4,30 (м, 1Н), 3,96 (дд, J = 13,0 Гц, 0,4×1Н) та 3,85 (д, J = 12,6 Гц, 0,6×1Н), 3,72 (с, 0,4×3Н) та 3,64 (с, 0,6×3Н), 2,14 (с, 0,4×3Н) та 2,05 (с, 0,6×3Н). ¹³С {¹Н} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 171,3 та 171,0, 161,5 та 161,00, 141,8 та 141,5, 138,10 та 137,99, 136,66 та 136,68, 135,3 та 135,1, 130,6 та 130,4, 129,8 та 129,7, 128,8 та 128,4, 128,3 та 128,2, 127,9 та 127,8, 127,7 та 127,3, 127,5 та 126,8, 127,1 та 125,5, 52,7 та 52,6, 51,1 та 50,6, 42,82 та 42,76, 17,6 та 17,2. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ m/z: розраховано для C₁₈H₁₇ClNO₃⁺: 330,0891; Знайдено: 330,0889.

Метил 6-хлор-2-(піридин-4-іл)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3ап**).

Сполуку отримали в 1,4-діоксані згідно з методом А та очистили за допомогою препаративної ВЕРХ. Вихід 170 мг, 0,516 ммоль, 40% (з 315 мг, 1,31 ммоль **5.2а** та 125 мг, 1,33 ммоль піридин-4-аміну **5.16п**). Бежева тверда речовина, т. пл. = 131 – 133 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (д, J = 4,3 Гц, 1Н), 7,98 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,58 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,46 (д, J = 4,7 Гц, 1Н), 4,42–4,35 (м, 2Н), 4,28–4,21 (м, 1Н), 3,62 (с, 3Н). ¹³С ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 170,5, 161,7, 150,2, 149,2, 138,0, 137,2, 130,2, 128,6, 128,4, 127,5, 118,9, 52,7, 49,6, 42,4. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ m/z: розраховано для C₁₈H₁₇ClNO₃⁺: 330,0891; Знайдено: 330,0889.

Метил 1-оксо-2-(піридин-4-іл)-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3гп**).

Сполуку отримали в 1,4-діоксані згідно з методом А+В та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = від 8:2 до 1:1 об./об. як елюент). Вихід 327 мг, 0,935 ммоль, 63% (з 0,405 г, 1,48 ммоль сполуки **5.2г** та 0,142 г, 1,50 ммоль піридин-4-аміну **5.16п**). Жовті кристали, т. пл. = 128–130 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 2H), 4,40 (дд, J = 12,6, 3,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 12,6, 4,2 Гц, 1H), 4,05 (т, J = 3,6 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 169,9, 161,9, 150,8, 149,3, 135,8, 134,4 (кв, J = 32,4 Гц), 132,0, 130,0, 125,5 (ш.), 123,5 (кв, J = 273,0 Гц), 119,1, 53,2, 49,8, 43,6. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –63,5. Аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: С 58,29; Н 3,74; N 8,00. Знайдено: С 58,04; Н 4,02; N 8,38.

Метил 6-метокси-1-оксо-2-(піридин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.3дп**).

Сполуку отримали в 1,4-діоксані згідно з методом А+В та очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 6:4 до 1:8 об./об. як елюент). Вихід 245 мг, 0,785 ммоль, 41% (з 0,450 г, 1,90 ммоль **5.2д** та 0,183 г, 1,95 ммоль піридин-4-аміну **5.16п**). Бежевий порошок, т. пл. = 144 – 146 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (с, 2H), 8,12 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,45–7,39 (м, 2H), 6,97 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 12,3, 3,7 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 12,4, 4,2 Гц, 1H), 3,94 (т, J = 4,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,70 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170,7, 163,22, 163,15, 150,4, 150,1, 137,0, 131,6, 121,5, 119,0, 114,2, 113,5, 55,7, 53,0, 49,9, 44,1. Аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: С 65,38; Н 5,16; N 8,97. Знайдено: С 65,16; Н 5,23; N 9,21.

Метил 6-хлор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилаткарбоксилат (**5.3ар**).

Сполуку було отримано згідно зі способом Б (реакцію проводили в герметичній посудині в атмосфері аргону) та очищено за допомогою колонкової флеш-хроматографії ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = від 9:1 до 6:4 об./об. як елюент). Вихід 1,08 г, 4,50 ммоль, 42% (з 2,60 г, 10,8 ммоль (92% чистота) сполуки **5.2a** та NH_4OAc (1,25 г, 16,2 ммоль). Бежевий порошок, т. пл. = 141–142 °C. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,97 (дт, J = 12,6, 4,2 Гц, 1H), 3,83 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 3,80–3,72 (м, 1H), 3,72 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 170,7, 164,9, 138,7, 137,3, 130,0, 128,9, 128,5, 127,2, 53,0, 43,7, 42,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z : розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{Na}^+$: 262,0241; Знайдено: 262,0228.

Синтез метил 6-хлор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату (**5.3ар**) шляхом депротекції сполуки (**5.3аа**).

До розчину метил 6-хлор-2-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату **5.3аа** (0,650 г, 1,67 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл) додали трифтороцтову кислоту (4,76 г, 41,7 ммоль, 3,20 мл). Реакційну суміш перемішували при 45 °C протягом 18 годин в атмосфері аргону, а потім концентрували при зниженому тиску. В'язкий залишок суспендували в EtOAc (50 мл) та нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл) (ОБЕРЕЖНО! Рекомендується повільне додавання з періодичним охолодженням для запобігання інтенсивному виділенню газу)). Утворений осад відфільтрували, а органічний шар зібрали. Водний шар повторно екстрагували EtOAc (2×20 мл), а об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи **5.3ар**. Вихід 209,0 мг, 0,872 ммоль, 52%.

5.5.4 Загальна процедура отримання сполук 5.8а-г

До попередньо охолодженого до -78 °C розчину відповідного ізохінолінметилкарбоксилату **5.12а-г** (1 ммоль) у CH_2Cl_2 (6 мл) послідовно додавали Bu_3SnH (0,292 г, 1 ммоль), а потім чистий ацетилхлорид (79,0 мкл, 1,1

ммоль, 87,0 мг) при перемішуванні в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували, підтримуючи ту саму температуру протягом 2 годин. Потім охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні. У разі неповного перетворення (визначеного за допомогою LC-MS невеликої аліквоти реакційної суміші), реакційну суміш обробляли додатковими окремими порціями Bu_3SnH та ацетилхлориду при -40°C , підтримуючи перемішування при цій температурі в атмосфері аргону протягом 2 годин перед нагріванням до кімнатної температури. Після завершення реакції додавали насичений водний розчин NH_4Cl і суміш перемішували протягом ночі. Шари розділили, органічний шар висушили над Na_2SO_4 та концентрували під зниженим тиском. Залишок затерли сумішшю гексанів/ $t\text{-BuOMe}$ (5 мл, 4:1, об./об.).

Метил 2-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.8a**).

Сполуку синтезували згідно із загальною процедурою з **5.12a** (0.750 г, 4.00 ммоль).

Бежевий порошок. Вихід 0.668 г (72%). Т.пл. $88\text{--}91^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,34 (с, 3H, CH_3), 3,86 (с, 3H, CH_3), 4,88 (с, 2H, CH_2), 7,11 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, Ar), 7,21 (т, $J = 7,4$ Гц, Ar), 7,28 (т, $J = 7,7$ Гц, Ar), 7,86 (с, 1H, CH), 8,16 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21,5, 44,9, 51,8, 110,4, 125,1, 126,1, 127,8, 128,1, 128,2, 128,9, 136,7, 166,1, 169,3. HRMS (ESI/QTOF), m/z : розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3^+ 232,0968$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; знайдено 232,0971.

Метил 2-ацетил-6-метокси-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.8b**).

Сполуку синтезували за загальною процедурою з **5.12b** (0.560 г, 2.58 ммоль).

Безбарвний порошок. Вихід 0.522 г (78%). Т. пл. $86\text{--}87^\circ\text{C}$. Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, %: C 64.36; H 5.79; N 5.36. Знайдено, %: C 64.43; H 5.83; N 5.06. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,34 (с, 3H, CH_3), 3,83 (с, 3H,

CH₃), 3,86 (с, 3H), 4,83 (с, 2H, CH₂), 6,77 (дд, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H, Ar), 7,02 (д, J = 8,5 Гц, 1H, Ar), 7,83 (с, 1H, Ar), 7,89 (с, 1H, CH). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 21,5, 44,5, 51,8, 55,5, 103,4, 110,6, 113,6, 121,0, 127,0, 129,3, 137,2, 159,5, 166,1, 169,3 (сполука продемонструвала значну швидкість розкладання в розчині). MS (APCI), m/z: 262 [M+H]⁺.

Метил 2-ацетил-6-хлор-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.8в**).

Сполуку синтезували за загальною процедурою з **5.12в** (0,325 г, 1,50 ммоль).

Жовтувата тверда речовина. Вихід 0,260 г (67%). Т.пл. 112 – 114 °С. Аналіз розраховано для C₁₃H₁₂ClNO₃, %: С 58,77; Н 4,55; N 5,27; Cl 13,34. Знайдено, %: С 58,81; Н 4,68; N 5,40; Cl 13,22. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2,35 (с, 3H, CH₃), 3,87 (с, 3H, CH₃), 4,85 (с, 2H, CH₂), 7,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H, Ar), 7,18 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H, Ar), 7,91 (с, 1H, CH), 8,23 (с, 1H, Ar). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 21,5, 44,5, 52,0, 109,1, 125,2, 127,0, 127,3, 127,6, 129,8, 134,1, 137,7, 165,7, 169,3. MS (APCI), m/z: 266 [M+H]⁺.

Метил 2-ацетил-6-(трифторметил)-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.8г**).

Сполуку синтезували за загальною процедурою з **5.12г** (0,250 г, 1,00 ммоль).

Бежевий порошок. Вихід – 0,192 г (65 %). Т. пл. 104 – 106 °С. Аналіз розраховано для C₁₄H₁₂F₃NO₃, %: С 56,19; Н 4,04; N 4,68. Знайдено, %: С 56,42; Н 4,25; N 4,72. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: δ 2,37 (с, 3H, CH₃), 3,89 (с, 3H, CH₃), 4,95 (с, 2H, CH₂), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H, Ar), 7,47 (д, J = 8,5 Гц, 1H, Ar), 7,96 (с, 1H, CH), 8,54 (с, 1H, Ar). ¹³C{¹H} ЯМР, δ, м.д.: спектр неінформативний через розкладання сполуки під час експерименту ЯМР. MS (APCI), m/z: 300 [M+H]⁺.

5.5.5 Синтез тетрагідроізохіноліну **5.9a** шляхом асиметричного гідрування

Суміш **5.8a** (500,0 мг, 2,16 ммоль), біс(1,5-циклооктадієн)родію(І) тетрафторборату (43,9 мг, 108,1 мкмоль) та [(1R,2R,3S)-2,3-біс[(дифенілфосфаніл)метил]-1,2-диметилциклопентил]метанолу **4.2** (56,7 мг, 108,1 мкмоль) розчинили в дегазованому $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (5 мл). Всі операції з реагентами для асиметричного гідрування виконували в аргонівій камері. Отриманий розчин перенесли в автоклав. Згодом автоклав вакуумували та заповнювали H_2 (50 бар) з газового балона. Реакційну суміш енергійно перемішували при 20 °С протягом 18 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, а залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії ($t\text{-BuOMe/MeOH}$ = від 1:0 до 5:1, об./об. як елюент), отримуючи тетрагідроізохінолінметилкарбоксилат **5.9a**.

Метил 2-ацетил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат (**5.9a**).

В'язка олія. Вихід – 451,0 мг (1,94 ммоль, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), сполука існує у вигляді суміші ротамерів (приблизно 2:1) δ , м.ч.: 2,18 (с, $0,36 \times 3\text{H}$, CH_3), 2,25 (с, $0,64 \times 3\text{H}$, CH_3), 3,57 (дд, $J = 13,4, 4,1$ Гц, $0,64 \times 1\text{H}$, CH_2), 3,64–3,69 (м, $0,36 \times 1\text{H}$, CH_2), 3,71 (м, 3H , CH_3), 3,87 (дт, $J = 12,7, 4,3$ Гц, 1H , CH), 4,34 (дд, $J = 13,4, 3,6$ Гц, $0,64 \times 1\text{H}$, CH_2), 4,42 (д, $J = 17,4$ Гц, $0,64 \times 1\text{H}$, CH_2 АВ система), 4,47 (дд, $J = 13,3, 5,1$ Гц, $0,36 \times 1\text{H}$, CH_2), 4,60 (д, $J = 16,2$ Гц, $0,36 \times 1\text{H}$, CH_2 АВ система), 4,74 (д, $J = 16,2$ Гц, $0,36 \times 1\text{H}$, CH_2 АВ система), 5,06 (д, $J = 17,6$ Гц, $0,64 \times 1\text{H}$, CH_2 АВ система), 7,12 – 7,25 (м, 2H , Ph), 7,28 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H , Ph). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3), сполука існує у вигляді суміші ротамерів (приблизно 2:1) δ , м.ч.: 21,5 та 21,9, 41,6 та 44,2, 44,3 та 45,0, 45,5 та 48,1, 52,5 та 52,6, 126,5 та 126,7, 127,0 та 127,3, 127,8 та 128,0, 129,2 та 129,7, 129,9 та 130,6, 133,3 та 133,8, 169,9 та 170,3, 172,0 та 172,5. HRMS (ESI/QTOF), m/z : розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}^+$ 256,0944 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; знайдено 256,0951. $ee = 52\%$ (визначено за допомогою хіральної ВЕРХ).

5.5.6 Загальна процедура синтезу тетрагідроізохінолін-4-карбоксилатів гас-5.9 (підготовлених для визначення ee)

У посудині високого тиску до розчину відповідного дигідроізохінолін-4-карбоксилату **5.8a** (0,50 ммоль) у MeOH (5 мл) однією порцією додали Pd/C (10% w/w, 10,0 мг). Реакційну посудину вакуумували та заповнювали H₂ з газового балона (повторювали 2 рази) і суспензію витримували при кімнатній температурі з інтенсивним перемішуванням в атмосфері H₂ під тиском 50 бар протягом 24 годин. Каталізатор відфільтровували, осад промивали MeOH (3×2 мл). Фільтрат концентрували під зниженим тиском, залишок твердої речовини сушили під вакуумом (1 мм рт. ст.), отримуючи названий продукт (±)-**5.9a**.

5.5.7 Загальна процедура отримання сполук 5.12a–г

В автоклаві до розчину відповідного 4-бромізохіноліну **5.11** (10,0 ммоль) у MeOH (100 мл) послідовно додали Pd(dppf)Cl₂ (0,220 г, 0,3 ммоль) та Et₃N (1,7 мл, 12,0 ммоль, 1,22 г) при температурі 25°C. Реакційну посудину продували аргонem протягом 5 хвилин, потім заповнювали CO₂ з газового балона. Реакційну суміш енергійно перемішували при зазначених температурах (80°C для **5.12a,в**; 120°C для **5.12б**; 110°C для **5.12г**) в атмосфері CO₂ під тиском 20 бар протягом 16 годин (з контролем конверсії за допомогою LC-MS аналізу реакційних аліквот). Після завершення реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок розтирали з безводним ТГФ (10 мл) та фільтрували. Фільтрат випарювали під зниженим тиском, а залишковий сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Метилізохінолін-4-карбоксилат (**5.12a**).

Сполуку синтезували згідно із загальною процедурою з **5.11a** (3,00 г, 14,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 годин.

Бежевисті кристали. Вихід 2,64 г (98%). Т.пл. 81–82 °C. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,97 (с, 3H, CH₃), 7,79 (т, J = 7,6 Гц, 1H, Ar), 7,95 (т, J = 7,7 Гц, 1H,

Ar), 8,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H, Ar), 8,76 (д, J = 8,7 Гц, 1H, Ar), 9,05 (с, 1H, Ar), 9,53 (с, 1H, Ar). МС (APCI) m/z: 188 [M+H]⁺. Аналітичні дані узгоджуються з тими, що були опубліковані раніше [140].

Метил 6-метоксиізохінолін-4-карбоксилат (**5.12б**).

Сполуку синтезували згідно із загальною процедурою з **5.11б** (2,50 г, 10,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом ночі.

Безбарвний порошок. Вихід 2,04 г (90 %). Т. пл. 122 – 124 °С. Аналіз розраховано для C₁₂H₁₁NO₃, %: С 66,35; Н 5,10; N 6,45. Знайдено, %: С 66,07; Н 5,47; N 6,38. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4,01 (с, 3H, CH₃), 4,02 (с, 3H, CH₃), 7,29 (дд, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H, Ar), 7,91 (д, J = 9,0 Гц, 1H, Ar), 8,40 (д, J = 2,5 Гц, 1H, Ar), 9,20 (д, J = 15,4 Гц, 2H, Ar). ¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, ppm: 52,2, 55,7, 103,1, 119,0, 120,9, 124,5, 130,1, 136,5, 148,0, 156,0, 162,8, 167,3. MS (APCI), m/z: 218 [M+H]⁺.

Метил 6-хлорізохінолін-4-карбоксилат (**5.12в**).

Сполуку синтезували за загальною процедурою з **5.11в** (2,44 г, 10,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 18 годин.

Світло-коричневий порошок. Вихід 2,03 г (92 %). Т. пл. 111 – 112 °С. Аналіз розраховано для C₁₁H₈ClNO₂, %: С 59,61; Н 3,64; N 6,32; Cl 15,99. Знайдено, %: С 59,93; Н 3,82; N 6,60; Cl 16,11. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 3,96 (с, 3H, CH₃), 7,83 (дт, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H, Ar), 8,31 (дд, J = 8,8, 1,8 Гц, 1H, Ar), 8,82 (с, 1H, Ar), 9,10 (с, 1H, Ar), 9,55 (с, 1H, Ar). ¹³C {¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆), δ, ppm: 52,5, 118,8, 123,2, 126,4, 128,6, 130,9, 133,3, 137,7, 147,0, 157,1, 165,8. HRMS (ESI/QTOF), m/z: розраховано для C₁₁H₉ClNO₂⁺ 222,0316 [M+H]⁺; знайдено 222,0314.

Метил 6-(трифторметил)ізохінолін-4-карбоксилат (**5.12г**).

Сполуку синтезували згідно із загальною процедурою з **5.11г** (2,80 г, 10,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом ночі.

Коричневий порошок. Вихід 2,57 г (99%). Т. пл. 76–78 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4,06 (с, 3H, CH₃), 7,87 (дд, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H, Ar), 8,18 (д, J = 8,5 Гц, 1H, Ar), 9,31 (с, 1H, Ar), 9,37 (с, 1H, Ar), 9,47 (с, 1H, Ar). ¹³C {¹H}

ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 52,7, 121,0, 123,4 (кв, ³JCF = 4,7 Гц), 123,7 (кв, ³JCF = 2,6 Гц), 123,8 (кв, ¹JCF = 272,9 Гц), 129,3, 129,5, 133,3, 133,8 (кв, ²JCF = 32,5 Гц), 148,1, 157,1, 166,4. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: -62,2. HRMS (ESI/QTOF), m/z: розраховано для C₁₂H₉F₃NO₂+ 256,0580 [M+H]⁺ ; знайдено 256.0575.

2-Ацетил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбонова кислота (**5.13**).

До розчину тетрагідроізохінолінметилкарбоксилату **5.9a** (0,400 г, 1,72 ммоль) у дихлоретані (50 мл) додали чистий триметилстаннол (0,936 г, 5,17 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння та витримували при цій температурі з перемішуванням протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури отриманий розчин розбавили CH₂Cl₂ (100 мл), промили водним 1М розчином NaHSO₄ (2×50 мл), потім насиченим водним розчином NaCl (40 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na₂SO₄ та концентрували під зниженим тиском, отримавши неочищений продукт, який використовували в наступній стадії без подальшого очищення. Аналітичний зразок було отримано після очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (виконаної на колонці puriFlash C18-HP з використанням градієнтів CH₃CN–H₂O–0,1%НСООН).

Безбарвний порошок. Вихід 0,353 г (94%). Т. пл. 155–157 °С. ee 53% (визначено за допомогою ВЕРХ). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD), сполука існує у вигляді суміші ротамерів (приблизно 2:1) δ, м.ч.: 2,18 (с, 0,34×3H, CH₃), 2,24 (с, 0,66×3H, CH₃), 3,50 (дд, J = 13,2, 4,6 Гц, 0,34×1H, CH₂), 3,58 (дд, J = 13,6, 4,1 Гц, 0,64×1H, CH₂), 3,88 (т, J = 4,4 Гц, 0,34×1H, CH), 3,91 (т, J = 3,6 Гц, 0,64×1H, CH), 4,34 (д, J = 17,3 Гц, 0,64×1H, система CH₂ АВ), 4,35 – 4,47 (м, 0,66×1H, CH₂), 4,56 (дд, J = 13,2, 4,2 Гц, 0,34×1H, CH₂), 4,65 (д, J = 16,4 Гц, 0,34×1H, система CH₂ АВ), 4,79 (д, J = 16,4 Гц, 0,34×1H, система CH₂ АВ), 5,01 (д, J = 17,3 Гц, 0,64×1H, система CH₂ АВ), 7,15 – 7,36 (м, 4H, Ph). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CD₃OD), сполука існує у вигляді суміші ротамерів (приблизно 2:1) δ, м.ч.: 21,4

та 21,7, 42,8, 45,5 та 45,7, 45,1 та 46,7, 127,5 та 127,64, 127,60, 128,0 та 128,7, 130,1 та 130,8, 132,8 та 133,5, 134,0 та 134,1, 172,6 та 172,9, 175,1 та 175,6. HRMS (ESI/QTOF), m/z : розраховано для $C_{12}H_{14}NO_3^+$ 220,0968 $[M + H]^+$; знайдено 220,0964.

Етил 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилат гідрохлорид (**5.14*HCl**).

До розчину тетрагідроізохінолінкарбонової кислоти **5.13** (100,0 мг, 0,456 моль) в EtOH (5 мл) додали водний розчин HCl (0,2 мл, 10 М). Отриману суміш перемішували при 50°C протягом 9 днів. Після завершення реакції (підтвердженої 1H ЯМР спектрами невеликих аліквот реакційної суміші) всі леткі речовини видалили при зниженому тиску. Залишок розчинили в сухому EtOH (4 мл), розчин підкисили безводною HCl (0,2 мл, приблизно 3,6 М у 1,4-діоксані) та потім перемішували при 50°C протягом 36 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи тетрагідроізохіноліну гідрохлорид **5.37** з достатньою чистотою.

Безбарвний порошок. Вихід 109,6 мг (99 %). Т. пл. 124 – 126 °C. ϵ 57 % (визначено за допомогою ВЕРХ). $[\alpha]_D^{20} = +19.7^\circ$ (c 1.0, MeOH) (lit. $[\alpha]_D = -42.3^\circ$ (c 1.0, MeOH) [8]). Аналіз розраховано для $C_{12}H_{16}ClNO_2$: C 59,63; H 6,67; N 5,79; Cl 14,67. Знайдено: C 60,02; H 6,39; N 5,62; Cl 14,59. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1,23 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_3), 3,54 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H, CH_2), 4,18 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH_2), 4,22–4,31 (м, 3H, CH_2 та CH), 7,25–7,30 (м, 1H, Ph), 7,32 (дт, $J = 7,2$, 3,6 Гц, 2H, Ph), 7,35–7,39 (м, 1H, Ph). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. δ 14,4, 40,9, 42,2, 43,8, 61,8, 127,6, 128,1, 128,2, 128,9, 129,6, 129,7, 171,2. MS (APCI), m/z : 206 $[M+H]^+$. Спектральні та фізичні дані узгоджуються з тими, що були опубліковані раніше [142].

Синтез 6-хлор-2-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбонової кислоти (**5.17aa**).

До розчину метил 6-хлор-2-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-карбоксилату **5.3aa** (400,0 мг, 1,03 ммоль) у ТГФ (20 мл) додали розчин NaOH (82,2 мг, 2,06 ммоль) у воді (10 мл) та реакційну суміш

перемішували при 50 °С протягом 18 годин. Розчинники випарували під зниженим тиском, а залишок розчинили у воді (10 мл) та підкисили 1М водним розчином HCl до pH 3. Отриману суміш екстрагували t-BuOMe (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали під зниженим тиском, отримуючи **5.17аа**.

Вихід 310,0 мг, 0,83 ммоль, 81%. Безбарвний порошок, т. пл. = 179 – 180 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (широкий с, 1H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,52–7,45 (м, 2H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,45 (дд, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,98 (т, J = 3,9 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76–3,68 (м, 5H). ¹³C {¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 172,0, 162,1, 159,9, 158,2, 138,5, 136,1, 129,8, 129,4, 128,3, 127,9, 127,7, 116,7, 104,6, 98,3, 55,5, 55,2, 47,7, 44,8, 42,6. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ m/z: розраховано для C₁₉H₁₉ClNO₅⁺: 376,0946; Знайдено: 376,0930.

Метил 6-хлор-1-оксо-3,4-дигідро-1H-2-бензопіран-4-карбоксилат (**5.19а**).

До розчину **5.2а** (100,0 мг, 415,6 мкмоль) у MeOH (1 мл) додали Et₃N (6,30 мг, 62,3 мкмоль, 8,7 мкл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 67 годин. Потім її підкисили безводним HCl (приблизно 3,6 М у діоксані, 2,5 мл) до pH 4, а потім концентрували під зниженим тиском. Отриманий залишок екстрагували EtOAc (5 мл), органічний шар відокремили, промили розсоллом, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та випарили під зниженим тиском, отримавши сирий продукт, який очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці (CH₂Cl₂/t-BuOMe = від 9:1 до 1:9 об./об. як елюент), отримавши **5.19а**.

Вихід 27,0 мг, 0,112 ммоль, 27%. Безбарвна в'язка олія. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,89 (дд, J = 11,5, 3,8 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,4, 3,9 Гц, 1H), 3,91 (т, J = 3,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H). ¹³C {¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 169,5, 163,4, 140,6, 138,0, 132,3, 129,6, 128,2, 123,4, 68,1, 53,3, 43,3. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ m/z: розраховано для C₁₁H₁₀ClO₄⁺: 241,0262; Знайдено: 241,0260.

ВИСНОВКИ

1 Розроблено підхід до синтезу нових C_2 -симетричних монодентатних трициклічних фосфоланових лігандів на основі похідних винної кислоти. Вперше для формування фосфоланового циклу використано реакцію гідрофосфінування α,β -ненасичених дилактонів. Встановлено високу стереоселективність процесу з утворенням лише одного діастереомерного ізомеру. Будову синтезованих сполук підтверджено методами ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу. Показано залежність σ -донорної здатності фосфоланів від кількості анельованих циклів і природи замісника при атомі фосфору. Отримані ліганди забезпечили до 92% ee у Rh-каталізованому асиметричному гідруванні прохіральних субстратів.

2. Запропоновано синтетичний підхід до нових бідентатних фосфін-фосфінітних лігандів на основі жорсткого камфорного каркасу. Отримано ключовий трициклічний дифенілфосфіновий інтермедіат шляхом реакції 'доміно'-циклізації 8-бромкамфорхінону з дифенілфосфідом літію. Вивчено стереохімічні особливості відновлення кетогрупи різними гідридними реагентами та встановлено, що $NaBH_4$ і $LiAlH_4$ забезпечують переважне утворення різних діастереомерних спиртів. На основі отриманих спиртів синтезовано серію фосфін-фосфінітних лігандів із дифеніл- та дициклогексилфосфінітними фрагментами. Отримані результати підтвердили перспективність використання жорстких камфорних структур для створення нових хіральных бідентатних лігандів для асиметричного каталізу.

3. Розроблено вдосконалений та масштабований шлях отримання хірального дифосфінового ліганду ROCKYPhos з доступної природної хіральної сполуки, камфори. Ключовим досягненням оновленої стратегії є ефективне окисне розщеплення 3,9-дибромкамфори під дією $V_2O_5-HNO_3$ або $NH_4VO_3-Cu(NO_3)_2-HNO_3$, що забезпечує відповідну дикарбонову кислоту з виходом 28%, водночас скорочуючи загальну послідовність синтезу.

Електронні властивості ROCKYPhos були досліджені за допомогою ЯМР-аналізу його диселенідної похідної, що виявило виражену донорну здатність одного з фрагментів PPh_2 , порівнянню з такою у триалкілфосфінів. Отримані результати свідчать про ефективність запропонованого синтетичного підходу та перспективність ROCKYPhos як ліганду для високоселективного асиметричного гідрування.

4. Розроблено методи синтезу нових прохіральних субстратів — метил-N-ацетил-1,2-дигідроізохінолін-4-карбоксилатів і похідних 1-оксо-тетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот. Вперше досліджено їх Rh-каталізоване асиметричне гідрування в присутності ROCKYPhos та інших хіральних фосфоровмісних лігандів. Показано, що використання ROCKYPhos забезпечує утворення хіральних тетрагідроізохінолінів з енантіомерним надлишком до 53% ee. Встановлено умови гідролізу естерної та ацетамідної груп без втрати оптичної чистоти продуктів. Розроблено масштабований синтетичний підхід до похідних 1-оксо-тетрагідроізохінолінів, який був використаний у створенні кандидатів на противірусні препарати в рамках проекту COVID Moonshot. Отримані результати підтвердили перспективність синтезованих лігандів і субстратів для застосування в медичній хімії та асиметричному синтезі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Boogers J. A. F., Felfer U., Kotthaus M. et al. A mixed-ligand approach enables the asymmetric hydrogenation of an α -isopropylcinnamic acid en route to the renin inhibitor aliskiren. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (3), 585–591. DOI: 10.1021/op0602369; Klingler, Franz Dietrich, Asymmetric hydrogenation of prochiral amino ketones to amino alcohols for pharmaceutical use. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 12, 1367–1376. DOI: 10.1021/ar700100e
2. Knowles W. S. Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture). *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007
3. Knowles W. S. Asymmetric hydrogenations. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16* (3), 106–112; Noyori R., Kitamura M., Okuma T. Catalytic asymmetric hydrogenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101* (15), 5356–5362. DOI: 10.1073/pnas.0307928100.
4. Komarov, I. V., Monsees, A., Spannenberg, A., et al. Chiral Oxo-and Oxy-Functionalized Diphosphane Ligands Derived from Camphor for Rhodium (i)-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 138–150.
5. Komarov I. V., Monsees A., Kadyrov R. et al. Hydroxydiphosphines as ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1615–1620.
6. Zhong Y.-L., De Vries A. H. M., Koenig S. G., et al. Scalable asymmetric synthesis of MK8998, a Ttype calcium channel antagonist. *J. Org. Chem.* **2021**, *87* (4), 2120–2128.
7. COVID Moonshot. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) Official Page, Online. Available at <https://dndi.org/research-development/portfolio/covid-moonshot/>, 2020.
8. Boby M. L., Fearon D., Ferla M. et al. Antiviral discovery against SARSCoV2. *Science* **2023**, *382*, eabo7201.
9. Griffen E. J. The Open Science Discovery of DNDi6510..., Online. Available at <https://www.youtube.com/watch?v=sWzE6qJs6fk> (2024)..

-
10. Katsnelson A. Covid Moonshot yields novel coronavirus antivirals. *Chem. Eng. News* **2023**, Online. Available at <https://cen.acs.org/biological-chemistry/infectious-disease/Covid-Moonshot-yields-novel-coronavirus/101/web/2023/11>.
11. Griffen E. J., Fearon D., McGovern B. L. et al. Preclinical antiviral candidates. *bioRxiv* **2025**. DOI: 10.1101/2025.06.16.660018.
12. E. J. Griffen, D. L. Cousins, J. E. Stacey-Jepson, B. A. Lefker, R. Robinson Jr., Chemical Compounds, 2025, PCT Int. Pat. WO 2025125695.
13. Gruttner G., Wiernik M. *Synthesis* of phospholanes. *Chem. Ber.* **1915**, 48, 1473–1485.
14. Emrich R., Jolly W. A one-step synthesis of 1, 4-bis (1-phospholano) butane. *Synthesis* **1993**, 39–40.
15. Brunner H., Sievi R. Asymmetric catalyses: XXXIII. New optically active phospholanes derived from tartaric acid. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 328, 71–80.
16. Brunner H., Limmer S. Enantioselective Catalyses: LIX. Addition of Optically Active PH Compounds to P-Substituted Olefins. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 413, 55–63.
17. Wilson S. R., Pasternak A. Preparation of a New Class of C₂-Symmetric Chiral Phosphines: The First Asymmetric Staudinger Reaction. *Synlett* **1990**, 199–200.
18. Burk M. J., Feaster J. E., Harlow R. L. New electron-rich chiral phosphines for asymmetric catalysis. *Organometallics* **1990**, 9, 2653–2655.
19. Morimoto T., Ando N., Achiwa K., Convenient Method for the Synthesis of Bis (trialkylphosphine)-Boranes Bearing Two Phospholanes. *Synlett* **1996**, 1211–1212.
20. Vedejs E., Daugulis O., Tuttle N. Desymmetrization of meso-Hydrobenzoin Using Chiral, Nucleophilic Phosphine Catalysts. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1389–1392.

-
21. Li W., Zhang Z., Xiao D., Zhang X. Synthesis of chiral hydroxyl phospholanes from D-mannitol and their use in asymmetric catalytic reactions. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3489–3496.
22. Yan Y.-Y., RajanBabu T. V. Highly flexible synthetic routes to functionalized phospholanes from carbohydrates. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 900–906.
23. Fiaud J.-, Legros J.-Y. Preparation of optically pure 1, 2, 5-triphenylphospholane. Use as ligand for enantioselective transition-metal catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5089–5092.
24. Guillen F., Moinet, Fiaud J.-Synthesis of enantioenriched (Z, E)-1, 2, 5-triphenylphospholane oxide by a lithiation-protonation sequence. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 371–374.
25. Guillen, F., Rivard, M., Toffano, M., et al. Synthesis and first applications of a new family of chiral monophosphine ligand: 2, 5-diphenylphospholanes. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5895–5904.
26. Toffano M., Dobrota, Fiaud J. Synthesis of Enantiopure 1-r-Aryl-2-c, 5-t-diphenylphospholane Oxides and Boranes by Pd-Catalyzed C–P Bond Formation. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 650–656.
27. Hume S., Simpkins N. S., A Novel Enantioselective Access to Enantiomerically Pure Phospholanes Using the Chiral Lithium Amide Base Approach. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 912–913.
28. Zhu G., Chen Z., Jiang Q., Xiao D., Cao, Zhang X. Asymmetric [3+ 2] cycloaddition of 2, 3-butadienoates with electron-deficient olefins catalyzed by novel chiral 2, 5-dialkyl-7-phenyl-7-phosphabicyclo [2.2. 1] heptanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3836–3837.
29. Landis R., Jin W., Owen J. S., Clark T., Rapid Access to Diverse Arrays of Chiral 3, 4-Diazaphospholanes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3432–3434.
30. Vedejs E., Daugulis O., Harper L. A. et al. A comparison of monocyclic and bicyclic phospholanes as acyl-transfer catalysts. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5020–5027.

-
31. MacKay J. A., Vedejs E. Synthesis and reactivity of new chiral bicyclic phospholanes as acyl-transfer catalysts. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 498–503.
32. Pakulski Z., Demchuk O. M., Frelek J. et al. New Monodentate P, C-Stereogenic Bicyclic Phosphanes: 1-Phenyl-1, 3a, 4, 5, 6, 6a-hexahydrocyclopenta [b] phosphole and 1-Phenyloctahydrocyclopenta [b] phosphole. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3913–3918.
33. Vedejs, E., Daugulis, O., Harper, L. A., et al. A comparison of monocyclic and bicyclic phospholanes as acyl-transfer catalysts. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (13), 5020–5027. Vedejs E., Daugulis O. A highly enantioselective phosphabicyclooctane catalyst for the kinetic resolution of benzylic alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4166–4173.
34. Vedejs E., Daugulis O. 2-Aryl-4, 4, 8-trimethyl-2-phosphabicyclo [3.3. 0] octanes: Reactive chiral phosphine catalysts for enantioselective acylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813–5814.
35. MacKay J. A., Vedejs E. Cyclic phospholanes Synthesis and reactivity of new chiral bicyclic phospholanes as acyl-transfer catalysts. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 498–503.
36. Hoge G. Stereoselective cyclization and pyramidal inversion strategies for P-chirogenic phospholane synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9920–9921.
37. Dubrovina, N. V., Jiao, H., Tararov, V. I., et al. A new access to chiral phospholanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3412–3420.
38. Komarov, I. V., Spannenberg, A., Holz, J., Börner, A., Highly stereoselective, thermodynamically controlled and reversible formation of a new P-chiral phosphine. *Chem. Commun.* **2003**, 2240–2241.
39. Brunner H., Limmer S. Organophosphorus ligands. *J. Organometal. Chem.*, **1991**, *413*, 55–63.
40. Brunner H., Limmer S.; Aw B.-H., Leung -H. A simple route to an enantiomerically pure diphosphine ligand containing a phosphorus stereogenic centre. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1167–1170. Brunner H., Limmer S.,

Enantioselective Catalyses: LIX. Addition of Optically Active PH Compounds to P-Substituted Olefins. *J. Organometal. Chem.*, **1991**, 413, 55–63.

41. Aw B.-H., Hor T., Selvaratnam, S., A. et al. Asymmetric Synthesis of P-Chiral Diphosphines. Steric Effects on the Palladium-Complex-Promoted Asymmetric Diels–Alder Reaction between a Dimethylphenylphosphole and (E/Z)-Methyl-Substituted Diphenylvinylphosphines. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2138–2146.

42. Carmichael D., Doucet H., Brown J. M. Hybrid P-chiral diphosphines for asymmetric hydrogenation. *Chem. Commun.* **1999** (3), 261–262.

43. Demay S., Lotz M., Polborn K., Knochel Preparation of a rigid bicyclic diphosphine by radical cyclisation. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 909–914.

44. Shimizu H., Saito T., Kumobayashi H. Synthesis of novel chiral benzophospholanes and their application in asymmetric hydrogenation. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 185–189.

45. Matsumura, K., Shimizu, H., Saito, T., & Kumobayashi, H., Synthesis and application of chiral phosphoranes ligands bearing a sterically and electrically adjustable moiety. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 180–184.

46. Basra S., de Vries J. G. Hyett, D. J., et al. Efficient asymmetric hydrogenation with rhodium complexes of C 1-symmetric 2, 5-dimethylphospholane-diphenylphosphines. *Dalton Trans.* **2004**, 1901–1905.

47. Hitchcock B., Lappert M. F., Yin A dilithium o-phenylenediphosphide [Li (tmeda)] 2 [C 6 H 4 (PR) 2-1, 2] as a [C 6 H 4 (PR–) 2-1, 2] or [C 6 H 4 (P 2–) 2-1, 2] synthon: the X-ray structures of C 6 H 4 [PCH 2 CHOCMe 2 OCHCH 2-RR] 2-1, 2 and [C 6 H 4 {P (SiBu t-P)-1, 2}] 3 (μ 3-SiBu t)(R= SiMe 3, tmeda=[Me 2 NCH 2] 2). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1598–1599.

48. Burk M. J. C2-symmetric bis (phospholanes) and their use in highly enantioselective hydrogenation reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518–8519; Burk M. J., Harper T. G., Kalberg S. Highly Enantioselective Hydrogenation of. beta.-Keto Esters under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4423–4424.

49. За цією реакцією також можна отримати несиметричні дифосфіни: Fries, G., Wolf, J., Pfeiffer, M., Stalke, D., & Werner, H., A New Route to

Unsymmetrical 1, 2-Bis(phosphanyl)ethanes and 1-Arsanyl-2-phosphanylethanes with and without a Stereogenic Center. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 575–578; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 564–566.

50. Описане отримання рацемічних фосфоланів шляхом каталітичного внутрішньомолекулярного гідрофосфінування на лантанвмісних: Kawaoka A. M., Douglass M. R., Marks T. J. Homoleptic lanthanide alkyl and amide precatalysts efficiently mediate intramolecular hydrophosphination/cyclization. Observations on scope and mechanism. *Organometallics* **2003**, *22*, 4630–4632.

51. Огляд використання DuPHOS-лігандів в асиметричному каталізі: Burk M. J. Modular phospholane ligands in asymmetric catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363–372; Burk M. J. Applications in catalysis. *Chemtracts-Org. Chem.*, **1998**, *11*, 787–802. Огляд по гідруванню субстратів, перспективних в медичній хімії: Burk, M. J., Gross, M. F., Harper, T. G., Kalberg, S., Lee, J. R., Martinez, J. Asymmetric catalytic routes to chiral building blocks of medicinal interest. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 37–44.

52. Використання Rh-DuPHOS для асиметричного гідрування в іонних рідинах: Guernik S., Wolfson A., Herskowitz M., Greenspoon N., Geresh S. Asymmetric hydrogenation in ionic liquids. *Chem. Commun.* **2001**, 2314–2315.

53. Elaridi J., Thaqi A., Prosser A., Jackson W. R., Robinson A. J., An enantioselective synthesis of β 2-amino acid derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1309–1319.

54. Burk M. J., Gross M. F., Martinez J. Asymmetric catalytic synthesis of. beta.-branched amino acids via highly enantioselective hydrogenation of. alpha.-enamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375–9376.

55. Burk M. J., Bienwald F., Harris M., Zanotti-Gerosa A. Asymmetric hydrogenation catalysts. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2034–2037; Practical Access to 2-Alkylsuccinates through Asymmetric Catalytic Hydrogenation of Stobbe-Derived Itaconates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931–1933.

-
56. Burk M. J., Casy G., Johnson N. B., A three-step procedure for asymmetric catalytic reductive amidation of ketones. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084–6085.
57. Wiles J. A., Bergens S. H., Vanhessche K. M. et al. A Versatile and High-Yield Route to Active and Well-Defined Catalysts [Ru (bisphosphane)(H)(solvent)₃](BF₄). *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 914–919.
58. Dobbs, D. A., Vanhessche, K., Brazi, E., Rautenstrauch, V. V, Lenoir JY, Genêt JP, Wiles J, Bergens SH. Industrial Synthesis of (+)-cis-Methyl Dihydrojasmonate by Enantioselective Catalytic Hydrogenation; Identification of the Precatalyst. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992–1995.
59. Barnhart R. W., McMorran D. A., Bosnich B., Asymmetric catalytic intramolecular hydroacylation of 4-substituted pent-4-enals to β -substituted cyclopentanones. *Chem. Commun.* **1997**, 589–590.
60. Gilbertson S. R., Hoge G., Genov D. G. Rhodium-catalyzed asymmetric [4+ 2] cycloisomerization reactions. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10077–10080.
Gilbertson S. R., DeBoef B. Rhodium catalyzed [4+ 2+ 2] cycloaddition and alkyne insertion: A new route to eight-membered rings. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8784–8785.
61. Assié M., Legros J.-Y., Fiaud J.-Asymmetric palladium-catalyzed benzylic nucleophilic substitution: high enantioselectivity with the DUPHOS family ligands. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1183–1187.
62. Moncarz J. R., Laritcheva N. F., Glueck D. S. Palladium-catalyzed asymmetric phosphination: enantioselective synthesis of a P-chirogenic phosphine. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13356–13357.
63. Boezio A. A., Charette A. B., Catalytic enantioselective addition of dialkylzinc to N-diphenylphosphinoylimines. A practical synthesis of α -chiral amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692–1693.
64. Fernandez E., Gillon A., Heslop K. et al. Palladium complexes with P, N-ligands: efficient catalysts for the catalytic hydroboration of styrene. *Chem. Commun.* **2000**, 1663–1664.

-
65. Обговорення synthesis діастереомерних лігандів та механізму Rh-каталізованого гідрування: Dahlenburg L. P-Modular Homochiral Bis (phosphanes) with 1, 2-Disubstituted Cyclopentane Backbones in Asymmetric Hydrogenation. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2733–2747.
66. Burk M. J., Pizzano A., Martin J. A. et al. Bis (phospholane) ligands containing chiral backbones. Matching and mismatching effects in enantioselective hydrogenation of α -keto esters. *Organometallics* **2000**, 19, 250–260.
67. Burk M. J., Gross M. F. New chiral 1, 1'-bis (phospholano) ferrocene ligands for asymmetric catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9363–9366.
68. Dierkes, Ramdeehul S., Barloy L. et al. Versatile Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3116–3118. Kamer J., van Leeuwen W. N. M., Reek J. N. H. Wide bite angle diphosphines: Xantphos ligands in transition metal complexes and catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 895–904.
69. Malaise G., Ramdeehul S., Osborn J. A. et al. Palladium Complexes with Chiral Diphospholane Ligands: Comparative Catalytic Properties and Analysis of (η^3 -Allyl) palladium Species. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3987–4001.
70. Ramdeehul, S., Dierkes, , Aguado, R., Kamer, , van Leeuwen, W. M., Osborn, J. A., Mechanistic Implications of the Observation of Kinetic Resolution in a Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3118–3121.
71. Benincori T., Pilati T., Rizzo S. et al. 2, 5-Dimethyl-3, 4-bis [(2 R, 5 R)-2, 5-dimethylphospholano] thiophene: First Member of the Hetero-DuPHOS Family. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5436–5441. It. Pat. MI2002A000415 (2002).
72. Berens U. Solvias ligands., WO 03/031456 A2 (2003).
73. Holz J., Quirnbach M., Schmidt U. et al. Synthesis of a new class of functionalized chiral bisphospholane ligands and the application in enantioselective hydrogenations. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8031–8034.

-
74. Li W., Zhang Z., Deming X., Zhang X. Rhodium-hydroxyl bisphospholane catalyzed highly enantioselective hydrogenation of dehydroamino acids and esters. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6701–6704.
75. Bayer A., Murszat, Thewalt U., Rieger B. Chiral Mono-and Bidentate Ligands Derived from d-Mannitol and Their Application in Rhodium (i)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation Reactions. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2614–2624.
76. Dai Q., Wang -J., Zhang X. Chiral bisphospholane ligands (Me-ketalphos): synthesis of their Rh (I) complexes and applications in asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron* **2006**, 62, 868–871.
77. Holz J., Stürmer R., Schmidt U. et al. Synthesis of Chiral 2, 5-Bis (oxymethyl)-Functionalized Bis (phospholanes) and Their Application in Rh-and Ru-Catalyzed Enantioselective Hydrogenations. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4615–4624.
78. Holz J., Heller D., Stürmer R., Börner A. Synthesis of the first water-soluble chiral tetrahydroxy diphosphine Rh (I) catalyst for enantioselective hydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7059–7062.
79. Jiang Q., Jiang Y., Xiao D., Cao, Zhang X. Highly enantioselective hydrogenation of simple ketones catalyzed by a Rh–PennPhos complex. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1100–1103.
80. Holz J., Monsees A., Jiao H. et al. Synthesis of a new chiral bisphospholane ligand for the Rh (I)-catalyzed enantioselective hydrogenation of isomeric β -acylamido acrylates. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1701–1707.
81. Holz J., Zayas, O., Jiao, H., et al. A highly tunable family of chiral bisphospholanes for Rh-catalyzed enantioselective hydrogenation reactions. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12 (19), 5001–5013.
82. Almena J., Monsees A., Kadyrov R. et al. Highly Enantioselective Hydrogenation of Itaconic Acid Derivatives with a Chiral Bisphospholane-Rh (I) Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1263–1266.
83. Knowles W. S. Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture). *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, № 1–2.

-
84. Dang T., Kagan H. B. The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino-acids by homogeneous catalytic hydrogenation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. DOI: 10.1039/C29710000481.
85. Bilenko, V.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Komarov, I. V.; Börner, A. New Chiral Monodentate Phospholane Ligands by Highly Stereoselective Hydrophosphination. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2082–2087. DOI: 10.1016/j.tetasy.2006.06.047.
86. Komarov I. V., Börner A. Highly enantioselective or not?—Chiral monodentate monophosphorus ligands in the asymmetric hydrogenation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40(7), 1197–1200.
87. Krief A., Dumont W., Pasau, Lecomte Stereoselective synthesis of methyl (1R) trans-and (1R) cis-hemicaronaldehydes from natural tartaric acid: Application to the synthesis of s-bioallethrin and deltamethrin insecticides §. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3039–3052.
88. Gourdel Y., Pellon, Toupet L., Le Corre M. Stereoselective synthesis of new functionalized bisphosphines. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1197–1200.
89. Enders D., Saint-Dizier A., Lannou M.-I., Lenzen A. The phosphamichael addition in organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006(1), 29–49. DOI: 10.1002/ejoc.200500593.
90. Pellon, Le Goaster, Toupet L. Diastereoselective synthesis of diphosphines, effect of their configuration in asymmetric catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4713–4716.
91. Bourumeau K., Gaumont A., Denis J. Hydrophosphination of α , β -unsaturated esters by primary phosphine-boranes; a useful entry to symmetrical and unsymmetrical phosphine-boranes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1923–1926; *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 205–213. Malisch W., Kluepfel B., Schumacher D., Nieger M. Hydrophosphination with cationic primary phosphine iron complexes: synthesis of P-chiral functionalized phosphines. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 95–110.

92. Dubrovina, N. V., Tararov, V. I., Monsees, A., Spannenberg, A., Kostas, I. D., Börner, A., New chiral 1, 3-diphosphine ligands for Rh-catalyzed enantioselective hydrogenation: a search for electronic effects. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3640–3649; Herseczki Z., Gergely I., Hegedüs et al. Electronic and steric effects of ligands as control elements for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1673–1676; RajanBabu T. V., Ayers T. A., Halliday G. A. et al. Carbohydrate phosphinites as practical ligands in asymmetric catalysis: Electronic effects and dependence of backbone chirality in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenations. Synthesis of R-or S-amino acids using natural sugars as ligand precursors. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012–6028; RajanBabu T. V., Ayers T. A., Casalnuovo A. L. Electronic amplification of selectivity in Rh-catalyzed hydrogenations: D-glucose-derived ligands for the synthesis of D-or L-amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4101–4102; RajanBabu T. V., Radetich B. et al. Electronic effects in asymmetric catalysis: structural studies of precatalysts and intermediates in Rh-catalyzed hydrogenation of dimethyl itaconate and acetamidocinnamic acid derivatives using C 2-symmetric diarylphosphinite ligands. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3429–3447.

93. Allen D. A., Taylor B. F. The chemistry of heteroarylphosphorus compounds. Part 15. Phosphorus-31 nuclear magnetic resonance studies of the donor properties of heteroarylphosphines towards selenium and platinum (II). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 51–54; Stec W., Okruszek A., Uznanski B., Michalski J. Phosphorus compounds. CLXII. Stereochemistry of nucleophilic substitution at the phosphorus atom in trisubstituted phosphoryl and thiophosphoryl systems. *Phosphorus Relat. Group V Elem.*, **1972**, *2*, 97–99; Pinnell R., Megerle, Manatt S., Kroon, Nuclear magnetic resonance of phosphorus compounds. VII. Evidence for steric effects on the phosphorus-31-selenium-77 coupling and phosphorus-31 chemical shifts. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 977–978.

94. Wilson S. R., Pasternak A., Preparation of a New Class of C2-Symmetric Chiral Phosphines: The First Asymmetric Staudinger Reaction. *Synlett* **1990**, 199–

200. Burk M. J., Feaster J. E., Harlow R. L. New electron-rich chiral phosphines for asymmetric catalysis. *Organometallics* **1990**, *9*, 2653–2655.

95. (a) Fiaud J.-, Legros J.-Y. Preparation of optically pure 1, 2, 5-triphenylphospholane. Use as ligand for enantioselective transition-metal catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5089–5092; (6) Guillen F., Fiaud J.-, Enantiomerically pure 1, 2, 5-triphenylphospholane through the synthesis and resolution of the chiral trans-(2, 5)-diphenylphospholanic acid. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2939–2942; (B) Dobrota, To M., Fiaud J.-, Chiral 1, 2, 5-triphenylphospholanium tetrafluoroborate as ligand precursor in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of methyl (Z)-2-acetamidocinnamate. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8153–8156.

96. Kamer J., van Leeuwen W. N. M. Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis. In: Phosphinite and Phosphonite Ligands., **2012**, *751*, 159–232. DOI: 10.1002/9781118299715.ch5.

97. Tewari T., Kumar R., Chandanshive A., Recent Advances in the Chemistry of Phosphinites: Synthesis and Applications. *Chem. Rec.*, **2021**, *21*, 1–18.

98. Fernandez-Perez H., Etayo, Panossian A., Vidal-Ferran A. Phosphine–phosphinite and phosphine– phosphite ligands: Preparation and applications in asymmetric catalysis. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119–2176.

99. Inoguchi K., Sakuraba S., Achiwa K., Design concepts for developing highly efficient chiral bisphosphine ligands in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenations. *Synlett* **1992**, 169–178.

100. (a) Tanaka M., Ogata I. Asymmetric hydrogenation by chiral diphosphinite rhodium complexes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 735; (6) Cesarotti E., Chiesa A., Ciani G., Sironi A. Diphosphinite complexes. Synthesis and structure of [(R, R)-DIOXOP-H₂]Rh(L, L')⁺ derivatives and their use in asymmetric hydrogenation. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *251*(1), 79–92; (B) Zhou Y. G., Tang W. J., Wang W. B., Li W. G., Zhang X. M. Highly effective chiral ortho-substituted BINAPO ligands (o-BINAPO): Applications in Ru-catalyzed asymmetric hydrogenations of β -aryl-substituted β -(acylamino) acrylates and β -keto esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952–4953.

101. RajanBabu T. V., Casalnuovo A. L., Ayers T. A. Ligand tuning in asymmetric catalysis: hydrocyanation and hydrogenation reactions. *Advances in Catalytic Processes* / Ed. Doyle M., 2, JAI Press, 1998, 1.

102. Ayers T. A., RajanBabu T. V., Casalnuovo A. L. Sugar diphosphinites as ligands for allylation reactions: quasienantiomeric relationship of ligands derived from D-glucose. *Proceedings of Organometallic Chemistry Directed toward Organic Synthesis (OMCOS 8)*., Santa Barbara, 1995, 89.

103. RajanBabu T. V. Asymmetric hydrovinylation reaction. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845-2860.

104. (a) RajanBabu T. V., Ayers T. A. Electronic effects in asymmetric catalysis: hydroformylation of olefins. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4295-4298; (b) van der Slot, S., Duran, J., Luten, J., Kamer, , van Leeuwen, W., Rhodium-catalyzed hydroformylation and deuterioformylation with pyrrolyl-based phosphorus amidite ligands: Influence of electronic ligand properties. *Organometallics* **2002**, *21*, 3873–3883.

105. Aydemir M., Meric N., Baysal A., Kayan, Togrul M., New chiral phosphinite ligands with C₂-symmetric axis and their possible applications in Ru-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation. *Appl. Organometal. Chem.*, **2010**, *24*, 215–221.

106. Monsees A., Laschat S. Bidentate camphane phosphine phosphinites as ligands in asymmetric hydrogenation of α -dehydroamino acids. *Synlett* **2002** (6), 1011–1013.

107 Komarov, I. V.; Bilenko, V. A.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Almeana Perea, P.; Kadyrov, R. Tricyclische Phosphin-Phosphinite und ihre Verwendung in der Katalyse. German Patent DE 10343266 A1, Apr 21, 2005; WO2005/35543 A1.

108. Горічко М. В. Взаємодія бромопохідних камфори з нуклеофільними реагентами: дисертація кандидата хімічних наук: 02.00.03 / Горічко Мар'ян Віталійович; Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2000, 102 л.

-
109. Carmichael D., Doucet H., Brown J. M. Hybrid P-chiral diphosphines for asymmetric hydrogenation. *Chem. Commun.* **1999**, 261–262.
110. Holz J., Börner A., Kless A., Borns S., Trinkhaus S., Hydroxyalkylphosphines in asymmetric hydrogenations. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1973–1988.
111. Heller D., Holz J., Borns S., Spannenberg A., Kempe R., Schmidt U., Börner A., Influence of a remote hydroxy group in the ligand on the reactivity of a chiral hydrogenation catalyst. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 213–222.
112. Bilenko, V. A.; Gorichko, M. V. The Improved Synthesis of ROCKYPhos and Its Application for the Asymmetric Hydrogenation of Dihydroisoquinoline Derivatives. *J. Org. Pharm. Chem.* **2026**, 24 (1), 13–22. DOI: 10.24959/ophcj.26.353838.
113. Bilenko, V. A.; Komarov, I. V.; Gorichko, M. V.; Shishkina, S. V. Molecular and Crystal Structure of (1R,3R,4S,7R)-3-Bromo-7-(bromomethyl)-1,7-dimethyl-3-nitrobicyclo[2.2.1]heptan-2-one. *Acta Crystallogr., Sect. E Crystallogr. Commun.* **2026**, 82 (5). DOI: 10.1107/S2056989026003592.
114. Smith J. R. L., Richards D. I., Thomas B., Whittaker M. The role of vanadium(V) in the oxidation of cyclohexanol to adipic acid by nitric acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985** (10), 1677–1682.
115. Tiedemann M. A., Mandell L., Chan B., Nataro, X-ray structures and oxidative electrochemistry of phosphine sulfides and phosphine selenides. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, 422, 193–201.
116. Boby, M. L.; Fearon, D.; Ferla, M.; et al. Open Science Discovery of Potent Noncovalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. *Science* **2023**, 382 (6671), eabo7201. DOI: 10.1126/science.abo7201.
117. BAYER INTELLECTUAL PROPERTY. US2014/302987, 2014, A1.
118. (a) Francis S., Croft D., Schüttelkopf A. W., Parry Ch., Pugliese A., Cameron K., Claydon S., McKinnon H., Bower J., Structure-based design, synthesis and biological evaluation of a novel series of isoquinolone and pyrazolo [4, 3-c] pyridine inhibitors of fascin 1 as potential anti-metastatic agents. *Bioorg. Med.*

Chem. Lett. **2019**, 29 (8), 1023–1029. (6) AMGEN. WO2007/62007, 2007, A1. (B) Hoshino M., Watanabe K., Ohtake Y., Diels-alder reaction of 2-pyridones having an acyl or a sulfonyl group on nitrogen. *Heterocycles.*, **2009**, 77 (1), 263–272.

119. (a) Safrygin A., Zhmurov, Dar'in D., et al. 1-Oxo-3, 4-dihydroisoquinoline-4-carboxamides as novel druglike inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) with favourable ADME characteristics. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2021**, 36, 1968–1983. (6) Guranova N., Dar'in D., Krasavin M., Facile access to 3-unsubstituted tetrahydroisoquinolonic acids via the Castagnoli–Cushman reaction. *Synthesis* **2018**, 50, 2001–2008.

120. (a) Hyster T. K., Knörr L., Ward T. R., Rovis T., Biotinylated Rh (III) complexes in engineered streptavidin for accelerated asymmetric C–H activation. *Science* **2012**, 338, 500–503. (6) Guimond N., Gorelsky S. I., Fagnou K., Rhodium (III)-catalyzed heterocycle synthesis using an internal oxidant: improved reactivity and mechanistic studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6449–6457.

121. Itoh N., Synthesis and structure of 4-substituted decahydroisoquinoline derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 455–470.

122 Bilenko, V. A.; Huliak, V.; Kinakh, S.; et al. Expedient Synthesis of 1-Oxo-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-4-Carboxylates. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**. DOI: 10.1002/ejoc.202500842.

123. Cuthbertson J. D., Godfrey A. A., Taylor R. J. K., Tandem Amination/Lactamisation Route to 2-Azabicyclo [2.2. 2] octanones. *Synlett* **2010**, 2805–2807.

124. Ali S. A., Bhaumik S., Jana A., Manna S. K., et al., NaN₃/NH₄Cl-Promoted Aza-Cyclization: A Convenient Route for Bio-Active Diverse Isoindolinone Derivatives. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 11950–11956.

125. Takahashi M., Yuda J., Synthesis of 2, 3, 5, 6-tetrahydro-4H-1, 4-thiazin-3-one 1, 1-dioxides from methyl (styrylsulfonyl) acetate. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 235–238.

126. Turlington, M., Malosh, , Jacobs, J., Manka, J. T., Noetzel, M. J., Vinson, N., Stauffer, S. R. Tetrahydronaphthyrine and dihydronaphthyrinone

ethers as positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor 5 (mGlu5). *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5620–5637.

127. Griffen E. J. et al. Chemical Compounds., 2025, PCT Int. Pat. WO 2025125695.

128. Stephan M., Jeran M., Mohar B., [Metal–Diphosphine]-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β -Amido β -Substituted Acrylates: A Practical Literature Overview. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 11–25.

129. Elaridi J., Thaqi A., Prosser A., Jackson W. R., Robinson A. J., An enantioselective synthesis of β 2-amino acid derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (7), 1309–1319.

130. Remarchuk T., Babu, S., Stults, J., et al. An efficient catalytic asymmetric synthesis of a β 2-amino acid on multikilogram scale. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (1), 135–141.

131. Saito N., Abdullah I., Hayashi K., et al., Enantioselective synthesis of β -amino acid derivatives via nickel-promoted regioselective carboxylation of ynamides and rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (42), 10080–10089.

132. Lyubimov S. E., Rastorguev E. A., Verbitskaya T. A., et al. The use of a new carboranylamidophosphite ligand in the asymmetric Rh-catalyzed hydrogenation of α - and β -dehydroamino acid derivatives. *Polyhedron* **2011**, *30*, 1258.

133. Cettolin M., Puylaert, de Vries J. G. Homogeneous Hydrogenation of Esters, Amides and Nitriles. *Top. Organomet. Chem.*, **2018**, *61*, 231–262.

134. Yamaguchi R., Hamasaki T., Utimoto K. Synthesis and radical cyclization of 2-(β -haloacyl)-1, 2-dihydroisoquinolines by means of tin hydride. One-pot synthesis of benzo [f] indolizidine systems from isoquinolines. *Chem. Lett.* **1988**, 913–916.

135. Bucci R., Bonetti, A., Clerici, F., et al. Tandem tetrahydroisoquinoline-4-carboxylic acid/ β -alanine as a new construct able to induce a flexible turn. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10822–10831.

-
136. Hayashida J., Yoshida S. A new method using 1, 3, 5-triazine as an umpolung hydrogen cyanide equivalent toward the syntheses of isoquinolinone and 2-pyridone derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3876–3879.
137. (a) Billamboz M., Bailly F., Cotelte Facile synthesis of 4-alkoxycarbonylisoquinoline-1, 3-diones and 5-alkoxycarbonyl-2-benzazepine-1, 3-diones via a mild alkaline cyclization. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 392–398. (6) Thombal R. S., Jadhav A. R., Jadhav V. H. Biomass derived β -cyclodextrin-SO₃H as a solid acid catalyst for esterification of carboxylic acids with alcohols. *RSC Adv.* **2015**, 5, 12981–12986.
138. Zhang D., Decker, A. M., Woodhouse, K., et al. Isoquinolone derivatives as lysophosphatidic acid receptor 5 (LPA5) antagonists: Investigation of structure-activity relationships, ADME properties and analgesic effects. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 243, Art. 114741.
139. Padwa A., Zhang H. Synthesis of some members of the hydroxylated phenanthridone subclass of the amaryllidaceae alkaloid family. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2570–2582.
140. Ishii H., Minegishi K., Nagatsu K., Zhang M.-R. Pd (0)-mediated [11C] carbonylation of aryl and heteroaryl boronic acid pinacol esters with [11C] carbon monoxide under ambient conditions and a facile process for the conversion of [carbonyl-11C] esters to [carbonyl-11C] amides. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1588–1596.

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в іноземних виданнях

1. Bilenko, V.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Komarov, I. V.; Börner, A. New Chiral Monodentate Phospholane Ligands by Highly Stereoselective Hydrophosphination. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2082–2087. DOI: 10.1016/j.tetasy.2006.06.047. Q1. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).*
2. Bilenko, V. A.; Huliak, V.; Kinakh, S.; et al. Expedient Synthesis of 1-Oxo-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-4-Carboxylates. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**. DOI: 10.1002/ejoc.202500842. Q2. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).*
3. Boby, M. L.; Fearon, D.; Ferla, M.; et al. Open Science Discovery of Potent Noncovalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. *Science* **2023**, 382 (6671), eabo7201. DOI: 10.1126/science.abo7201. Q1. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних для планування та проведення синтезу деяких сполук та встановлення їх будови).*
4. Bilenko, V. A.; Komarov, I. V.; Gorichko, M. V.; Shishkina, S. V. Molecular and Crystal Structure of (1R,3R,4S,7R)-3-Bromo-7-(bromomethyl)-1,7-dimethyl-3-nitrobicyclo[2.2.1]heptan-2-one. *Acta Crystallogr., Sect. E Crystallogr. Commun.* **2026**, 82 (5). DOI: 10.1107/S2056989026003592. Q3. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).*

1. Bilenko, V. A.; Gorichko, M. V. The improved synthesis of ROCKYPhos and its application for the asymmetric hydrogenation of dihydroisoquinoline derivatives. *J. Org. Pharm. Chem.* **2026**, 24 (1), 13–22. DOI: 10.24959/ophcj.26.353838. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Патенти на винахід

1. Komarov, I. V.; Bilenko, V. A.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Almeana Perea, P.; Kadyrov, R. Tricyclische Phosphin-Phosphinite und ihre Verwendung in der Katalyse. German Patent DE 10343266 A1, Apr 21, 2005; WO2005/35543 A1.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, планування та проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Тези наукових доповідей за темою дисертації

1. Bilenko, V.; Komarov, I.; Börner, A. Phospholane Ligands from Tartaric Acid. *Ligands and Catalysis 2006*, University of Rostock, Rostock, Germany, April 18–20, 2006.

2. Vitalii Bilenko, Igor Komarov, Armin Boërner, доповідь на науковому семінарі «GRK 1213: Neue Methoden für Nachhaltigkeit in Katalyse und Technik», Leibniz-Institut für Katalyse, Rostock, Germany, August 18, 2006.