

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол №\_\_\_\_ засідання кафедри

від “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БІЛДИНГ БЛОКІВ  
НА ОСНОВІ ГЕТЕРОАЛІФАТИЧНИХ ДИМЕТИЛФОСФІНОКСИДІВ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студентки спеціальності

102 Хімія

ОП «Хімія та наноматеріали»

Стоцької Ольги Ігорівни

Науковий керівник

завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2022 р.

## Анотація

В даній роботі розроблено кілька масштабованих синтетичних підходів до насичених гетероциклічних диметилфосфіноксидів, а саме похідних азетидину, піролідину, піперидину та морфоліну. піролідину, піперидину та морфоліну. Ключові етапи реакційної послідовності зазвичай ґрунтуються на реакції  $\text{N}(\text{O})\text{Me}_2$  з електрофілами, а саме, конденсації фосфа-Манніха (типу Кабачника-Філдса) з циклічними імінами або монозахищеними діамінами в присутності формальдегіду, каталізованій паладієм реакції алкенілгалогенідів або трифлатів, нуклеофільне заміщення в алкілоїдидах, приєднання за Міхаелем або реакції розкриття кільця оксирану. В ході роботи фізико-хімічні властивості насичених  $\text{P}(\text{O})\text{Me}_2$ -вмісних гетероциклів, а також деяких їх ізостеричних похідних оцінювали шляхом вимірювання значень  $\text{pK}_a$ ,  $\log P$  та  $S_w$ . Показано, що індуктивний ефект диметилфосфіноксиду сильно вплинув на основність сполуки: введення групи  $\text{P}(\text{O})_{\text{Me}_2}$  в положення  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$  гетероциклічного ядра зменшувало значення  $\text{pK}_a$  приблизно на бл. 4, 2 та 1,6 одиниць відповідно. У всіх випадках введення групи  $\text{P}(\text{O})\text{Me}_2$  в насичені гетероциклічні амінні каркаси призводило до значного підвищення гідрофільності (на 1,4–1,7 одиниць  $\log P$ ), яка зменшувалася в ізомерному ряді:  $\gamma > \beta > \alpha$ . Створення віртуальних бібліотек на основі  $\text{P}(\text{O})\text{Me}_2$ -заміщених піперидинів за допомогою інструменту Nelson's LLAMA показало, що основні будівельні блоки демонстрували продуктивність, більш-менш подібну до їхніх ізостерів, що містять  $\text{SO}_2\text{i-Pr}$  та  $\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ; всі серії трьох сполук могли легко отримати доступ до хімічного простору потенційних лідів навіть відповідно до найсуворіших критеріїв Черчера. На основі цих результатів, автори роботи можуть стверджувати, що досліджені сполуки є дуже перспективними будівельними блоками, які додають значну цінність інструментарію медичних хіміків, і вони знайдуть своє застосування в ранньому відкритті ліків у найближчому майбутньому.

## Annotation

In this paper, several scalable synthetic approaches to saturated heterocyclic dimethylphosphine oxides have been developed, namely azetidine, pyrrolidine, piperidine and morpholine derivatives. pyrrolidine, piperidine and morpholine. The key steps of the reaction sequence are usually based on the reaction of HP(O)Me<sub>2</sub> with electrophiles, namely, the condensation of phosphate-Mannich (Kabachnik-Fields type) with cyclic imines or monoprotected diamines in the presence of formaldehyde catalyzed by palladium alkenyl halides or triflate. , Michael-joining or oxirane ring opening reaction. During the work, the physicochemical properties of saturated P(O)Me<sub>2</sub>-containing heterocycles, as well as some of their isosteric derivatives were evaluated by measuring the values of pK<sub>a</sub>, logP and Sw. It is shown that the inductive effect of dimethylphosphine oxide strongly influenced the basicity of the compound: the introduction of the group P(O)Me<sub>2</sub> in the positions  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  of the heterocyclic nucleus reduced the value of pK<sub>a</sub> by about approx. 4, 2 and 1.6 units, respectively. In all cases, the introduction of the P(O)Me<sub>2</sub> group into saturated heterocyclic amine scaffolds led to a significant increase in hydrophilicity (by 1.4–1.7 LogP units), which decreased in the isomeric series:  $\gamma > \beta > \alpha$ . The creation of virtual libraries based on P(O)Me<sub>2</sub>-substituted piperidines using the Nelson's LLAMA tool showed that the main building blocks demonstrated performance more or less similar to their isosteres containing SO<sub>2</sub>i-Pr and SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; all series of the three compounds could easily gain access to the chemical space of potential ice, even according to Churchher's strictest criteria. Based on these results, the authors can argue that the studied compounds are very promising building blocks that add significant value to the tools of medical chemists, and they will find their application in the early discovery of drugs in the near future.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП.....</b>	<b>5</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....</b>	<b>7</b>
1.1. <b>ФОСФІНОКСИДНІ ПОХІДНІ В МЕДИЧНІЙ ХІМІЇ .....</b>	<b>7</b>
1.2. <b>МЕТОДИ СИНТЕЗУ ДИМЕТИЛФОСФІНОКСИДНИХ ПОХІДНИХ АМІНІВ .....</b>	<b>9</b>
<b>РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ.....</b>	<b>13</b>
2.1 <b>СИНТЕЗ НАСИЧЕНИХ Р(О)МЕ<sub>2</sub>-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ НІТРОГЕНУ .....</b>	<b>13</b>
2.2. <b>ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.....</b>	<b>20</b>
2.3. <b>СТВОРЕННЯ ВІРТУАЛЬНОЇ БІБЛІОТЕКИ .....</b>	<b>25</b>
<b>РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....</b>	<b>29</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>52</b>
<b>ЛІТЕРАТУРА.....</b>	<b>53</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Фосфіноксиди, на відміну від інших органічних сполук, що містять фосфор, протягом тривалого часу розвитку органічного синтезу були в значній мірі відомими як неприємні побічні продукти в органічному синтезі. Тим не менш, ця сторінка в історії  $R_3P=O$  була перегорнута в 2017 році, коли FDA був схвалений перший препарат, що містить мотив фосфіноксиду -**brigatinib** (використовується при лікуванні поширеної анапластичної лімфомакінази (ALK)-позитивного метастатичного недрібноклітинного раку легенів). Однією з ключових особливостей вдалого дизайну цього інгібітора кінази були властивості акцептора водневого зв'язку групи  $P=O$ , що забезпечує ефективну взаємодію з біологічною мішенню. Інші корисні фізико-хімічні властивості оксидів фосфіну включають більш високу розчинність у воді, стабільність як в кислотних, так і в основних умовах, а також мікросомальну стабільність у печінці людини. Вищезгадані сприятливі властивості оксидів фосфіну призвели до підвищеного інтересу науковців та промисловості. хіміків до нових будівельних блоків, що містять метилфосфіновий фрагмент. Беручи до уваги недавній інтерес до  $sp^3$ -збагачених будівельних блоків у ранньому відкритті ліків, у цій роботі ми поставили за мету ефективний синтез насичених  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероциклів Нітрогену та дослідження їх фізико-хімічних властивостей.

**Мета дослідження.** Ефективний синтез насичених  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероциклів Нітрогену, а також оцінка їх фізико-хімічних властивостей

*Об'єкт дослідження* – насичені  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероцикли Нітрогену

*Предмет дослідження* – розробка нових підходів до насичених  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероциклів Нітрогену та дослідження їх фізико-хімічних властивостей.

**Особистий внесок здобувача.** Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення та оформлення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, д. х. н., доц. Рябухіним С.В.

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота викладена на 52 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (41 найменування). Перший розділ присвячений літературному огляду відомих  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероциклів Нітрогену. У другому розділі розглядається  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероциклів Нітрогену та дослідження їх фізико-хімічних властивостей. Третій розділ є описом експериментальної частини дипломної роботи.

Ключові слова: насичені  $P(O)Me_2$ -вмісні гетероцикли Нітрогену, синтез, білдинг-блоки.

## РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Органічні сполуки, що містять фосфор, тобто фосфати, фосфонати та фосфораміди відіграють видатну роль у науках про життя, починаючи від біомолекул, які мають життєво важливі функції в живих організмах, до численних комерційних сільськогосподарських та фармацевтичних агентів [1–7].

### 1.1. Фосфіноксидні похідні в медичній хімії

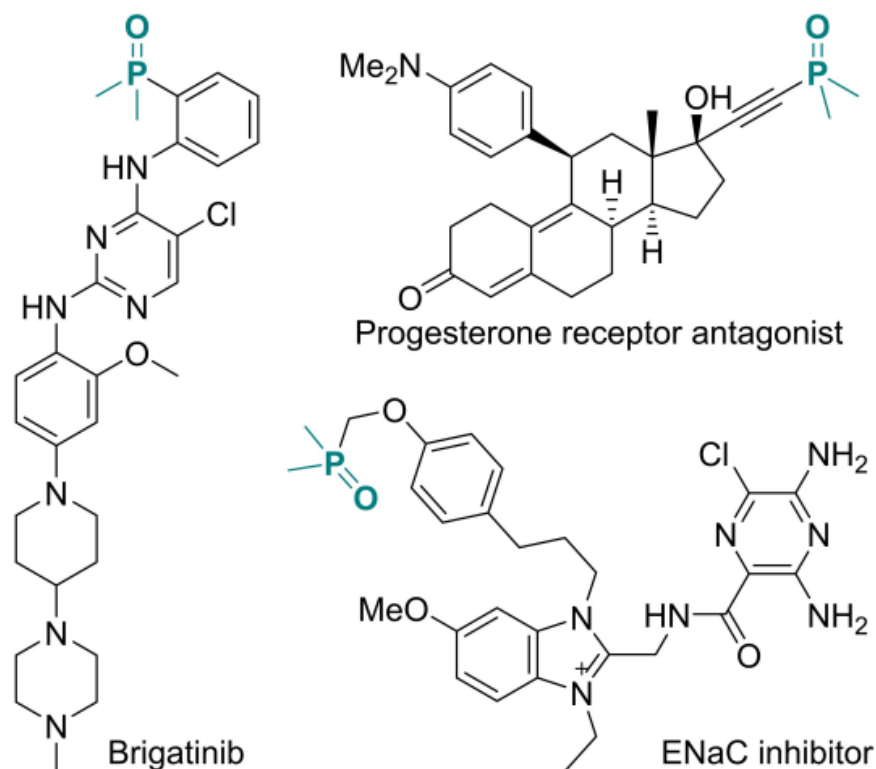
Фосфіноксиди, на відміну від інших органічних сполук, що містять фосфор, протягом тривалого часу розвитку органічного синтезу були в значній мірі відомими як неприємні побічні продукти в органічному синтезі (що утворюються, наприклад, в реакціях Віттіга, Аппеля та Міцунобу). Хоч і використання трифенілфосфіну як відновника є звичайним явищем в органічному синтезі, отримані відходи трифенілфосфіноксиду (ТРРО) важко відокремити від продукту реакції [8].

Тим не менш, ця сторінка в історії  $R_3P=O$  була перегорнута в 2017 році, коли FDA був схвалений перший препарат, що містить мотив фосфіноксиду **-brigatinib** (використовується при лікуванні поширеної анапластичної лімфомакінази (ALK)-позитивного метастатичного недрібноклітинного раку легенів) (Рисунок 1.1)[9,10].

Однією з ключових особливостей вдалого дизайну цього інгібітора кінази були властивості акцептора водневого зв'язку групи  $P=O$ , що забезпечує ефективну взаємодію з біологічною мішенню.

Подальші дослідження показали, що незаряджена частина фосфіноксиду може бути пов'язана з нижчою токсичністю, покращеною проникністю клітин і пероральною біодоступністю порівняно з їх більш

кислими фосфорорганічними аналогами, наприклад фосфати, фосфонати або фосфінати, заряджені при фізіологічному рН [11–13].



**Рисунок 1.1.** Фармацевтично релевантні оксиди диметилфосфіну.

Це призвело до перегляду звичайних фільтрів медичної хімії, які видаляли оксиди фосфіну. Крім того, R<sub>3</sub>P=O є більш полярними, ніж діалкілфосфонати, аміди або сульфонаміди, що можна порівняти з сульфоксидами та сульфоксиминами [14].

Інші корисні фізико-хімічні властивості оксидів фосфіну включають більш високу розчинність у воді, стабільність як в кислотних, так і в основних умовах, а також мікросомальну стабільність у печінці людини.[9,14] Вищезгадані сприятливі властивості оксидів фосфіну призвели до підвищеного інтересу науковців та промисловості. хіміків до нових будівельних блоків, що містять метилфосфіновий фрагмент.

Хоча більшість відомих сполук цього класу містять частину P(O)Me<sub>2</sub>, приєднану до ароматичного кільця [15–22] або алкенів, [23–25], деякі

приклади  $sp$ - і  $sp^3$ -гібридизованих похідних були вивчені як агоніст рецепторів прогестерону та інгібітор епітеліальних  $Na^+$ -каналів (ENaC) відповідно (Малюнок 1) [26].

## 1.2. Методи синтезу диметилфосфіноксидних похідних амінів

Один із відомих підходів для отримання амінів, що містять  $P(O)Me_2$  фрагмент був метод, щоб ґрунтувався на реакції реакції фосфа-Манніха (типу Кабачника-Філдса) вихідного диметилфосфіноксиду ( $HP(O)Me_2$ ) з тримерними імінами. [27]. Так, диметилфосфіноксид реагував з 1,3,5-триметилгексагідро-1,3,5-триазином **1** при температурі 110-120 °С, з розчинником або без нього із утворенням найпростішого ациклічного (N-метил)диметилфосфіноксиду **2** із виходом 45% після виділення та очистки продукту (Схема 1). Варто зауважити, що цей підхід має

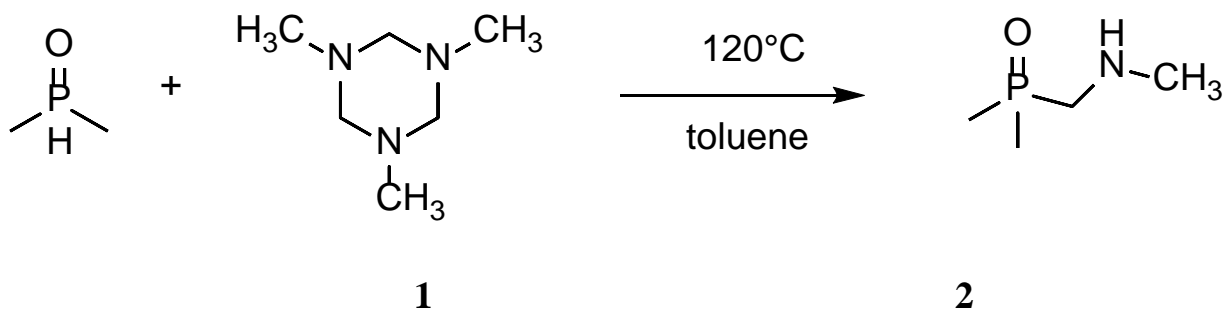


Схема 1

У роботі [28] авторами було проведено реакції  $HP(O)Me_2$  з тетразаміщеними 2,5-дигідрооксазолами та 5,6-дигідро-2Н-1,3-оксазинами. Еквімолярні кількості  $HP(O)Me_2$  субстратів змішували у лігроїні та кип'ятили протягом 12 годин. Оскільки утворені диметилфосфіноксидні похідні неможливо було виділити, для підтвердження структури продуктів реакції, утворені сполуки перетворювали на N-кармабоїльні похідні. Для цього після концентрування сполуки 4, до неї повільно додавали ізоціонат в сухому дихлометані та перемішували реакційну суміш протягом 12 годин при кімнатній температурі до утворення при концентрації реакційної суміші при вакуумі сполуки **5**.

Так, структура диметилфосфіноксидної похідної **4**, яка була отримана реакцією між  $\text{HP(O)Me}_2$  та тетраметил-2,5-дигідроксазолом **3**, була доведена після отримання  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрів її похідної **5** (Схема 2).

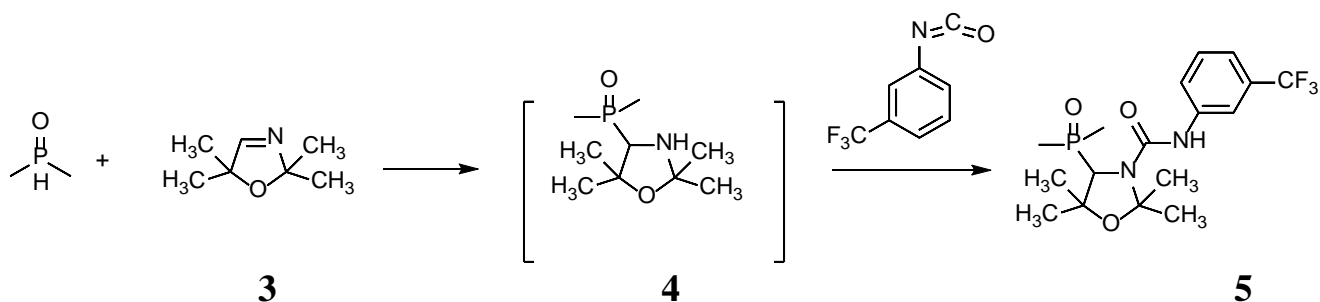


Схема 2

Автори роботи [29] успішно провели синтез диметилфосфідної похідної для ароматичного іміну, отримавши альфа-бензиламінофосфіноксид **7**. Диметилфосфіноксид та імін **6** змішували у співвідношенні 1.2 :1 у присутності  $t\text{-BuOK}$  та гріли в диметоксиетані при температура  $80^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Після виділення та очистки, отримували альфа-бензиламінофосфіноксид **7** із виходом 68%. (Схема 3). Аналогічним чином [30] було отримано цілий ряд аміноарилметилфосфонових кислот із заміщеними ядрами.

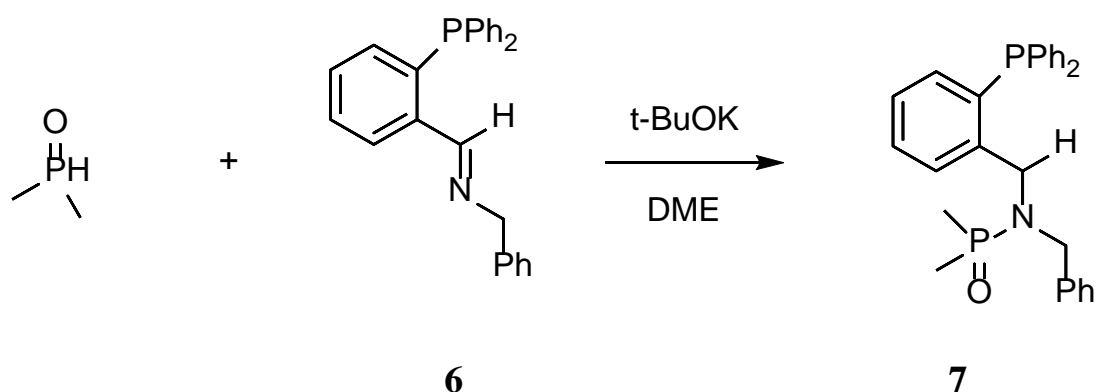


Схема 3

Відрізняється від вищеописаних способів добування диметилфосфіноксидних похідних у роботі [31]. Автори отримували необхідні продукти реакцією алкілметилфосфонохлоридів з реагентами Грін'яра.

Досліджена також можливість приєднання  $\text{HP(O)Me}_2$  до аліл амінів та амідів. У роботі [32] диметилфосфіноксидну похідну L-вінілгліцину **9** було отримано реакцією приєднання по Міхаелю  $\text{HP(O)Me}_2$  до алільного фрагменту захищеного L-вінілгліцину **8** із виходом 62% після виділення та очищення продукту. До 3 еквівалентів диметилфосфіноксиду, попередньо нагрітого до  $120^\circ\text{C}$ , додавали під аргоном протягом 10 хвилин розчин 1 еквіваленту захищеного L-вінілгліцину **8** у ксилолі, що містив кілька крапель трет-бутилпер-2-етилексаноату, як каталізатора. Суміш перемішували при  $120^\circ\text{C}$  протягом 90 хв, а потім концентрували у вакуумі, щоб отримати і очищували отриману сполуку **9** шляхом хроматографії на силікагелі (Схема 4). Аналогічне приєднання провели автори роботи [33].

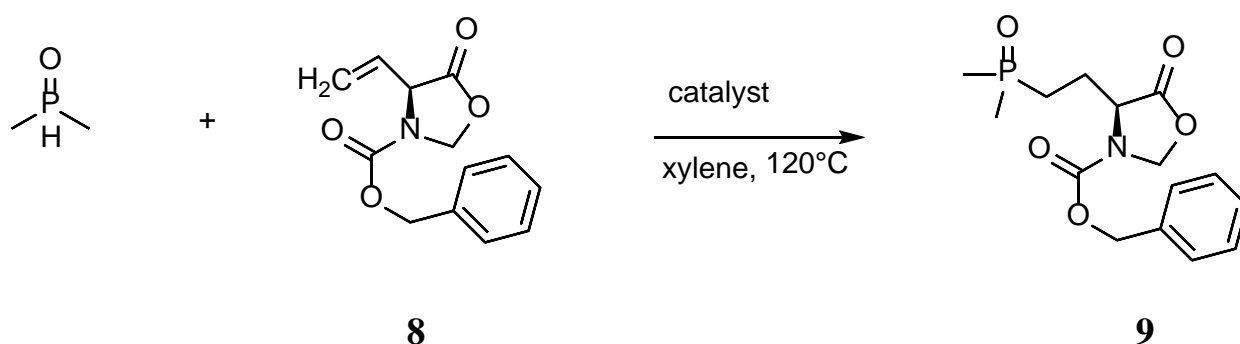
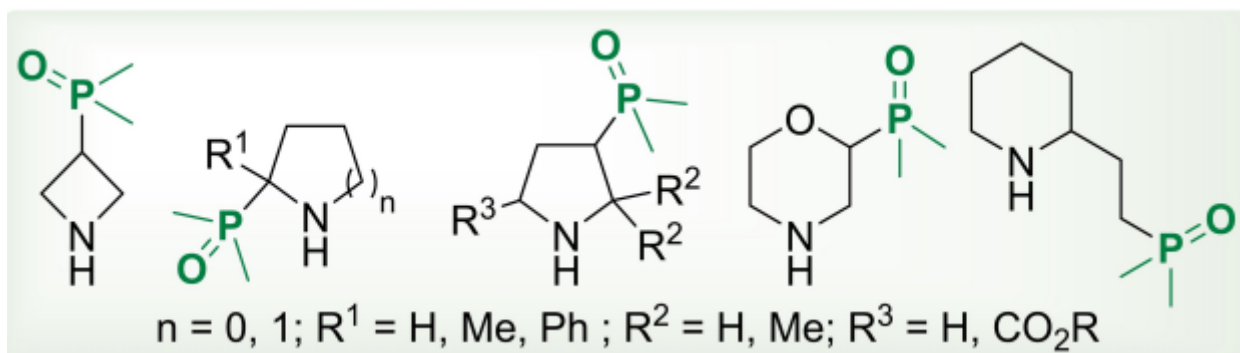


Схема 4

Отже, підведемо деякі висновки. Після вивчення публікацій, пов'язаних із введенням диметилфосфідного фрагменту до ароматичних та аліфатичних амінів, було виявлено кілька основних і найуспішніших підходів синтезу диметилфосфідних похідних амінів. Найбільш відомі реакції, включали в себе взаємодію диметилфосфіноксиду із оксазолами, ароматичні імінами, або альдегідами отриманими з дипептидів, реакції алкілметилфосфонохлоридатів з реагентами Гриньяра, а також як радикальне приєднання до подвійних зв'язків аліламінів та амідів.

Тим часом введення фрагмента диметилфосфіноксиду в низькомолекулярні насичені гетероциклічні аміни (такі як азетидин, піролідин, піперидин або морфолін) досі не досліджувалося в літературі.

Беручи до уваги недавній інтерес до  $sp^3$ -збагачених будівельних блоків у ранньому відкритті ліків [27–29], у цій роботі ми поставили за мету ефективний синтез насичених  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероциклів Нітрогену (Рисунок 1.2), а також оцінуц їх фізико-хімічних властивостей з метою встановлення впливу диметилфосфіноксидної частини на їх потенціал утворення бібліотек білдинг-блоків для медичної хімії.



**Рисунок 1.2.**  $P(O)Me_2$ -заміщені насичені гетероциклічні аміни – цільові сполуки даної роботи

## РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

### 2.1. Синтез насичених P(O)Me<sub>2</sub>-вмісних гетероциклів Нітрогену

По-перше, було вирішено скористатися перевагою реакції фосфа-Манніха, яка була перевірена з циклічними імінами **1a–e** (як правило, існуючими як їх тримери). Таким чином, кип'ятіння HP(O)Me<sub>2</sub> і тримерного **1a** в толуолі давало цільовий продукт **2a** (приблизно 50% за 1Н ЯМР), але його виділення та очищення були складними. Проведення тієї ж реакції з попередньо змішаними HP(O)Me<sub>2</sub> і Et<sub>2</sub>Zn в толуолі при 15°C дало складну суміш продуктів. Подальша оптимізація показала, що **1a–e** реагував із HP(O)Me<sub>2</sub> у присутності кислоти Льюїса (BF<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O) і давав 2-заміщені піролідини **2a** та **2b**, а також піперидини **2c–e** із помірними та хорошими ізольованими виходами (44–60%, Схема 2.1). Примітно, що метод був придатний для приготування більше 50 г цільових будівельних блоків за один запуск. 2-Фенілзаміщені похідні **2c** та **2e** були виділені у вигляді вільних основ, а продукти **2a**, **2b** та **2d** – у вигляді гідрохлориду.

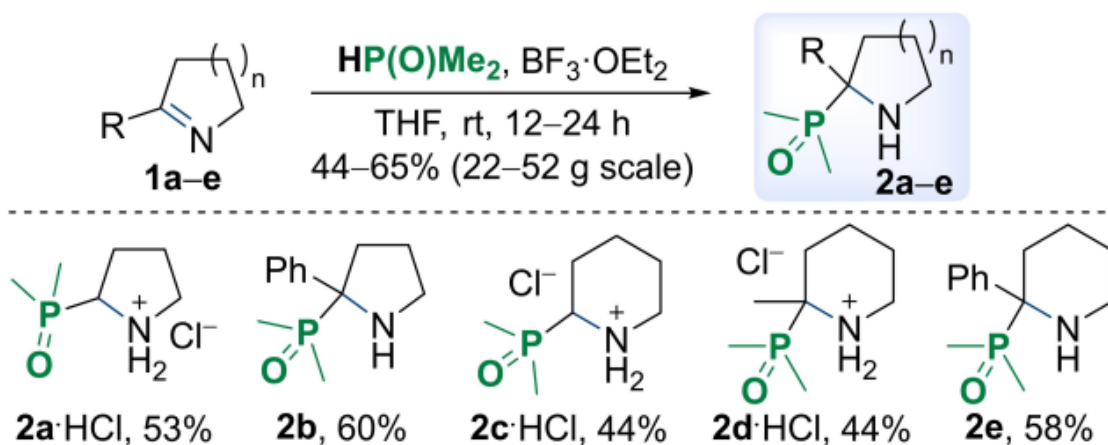


Схема 2.1. Реакція фосфа-Манніха циклічних імінів **1a–e**

Стратегія фосфа-Манніха була також реалізована для монозахищеного піперазину **3**, який реагував з параформальдегідом і диметилфосфіноксидом у присутності TsOH в ТГФ при 60°C з утворенням N-Cbz-захищеного піперазин-1-ілметилового похідного **4** (вихід 93%) (Схема 2.2.).

Гідрогеноліз **4** у присутності Pd C та HCl-1,4-діоксану в MeOH привів до піперазинвмісного диметилфосфіноксиду **5**, виділеного у вигляді дигідрохлориду з виходом 91%.

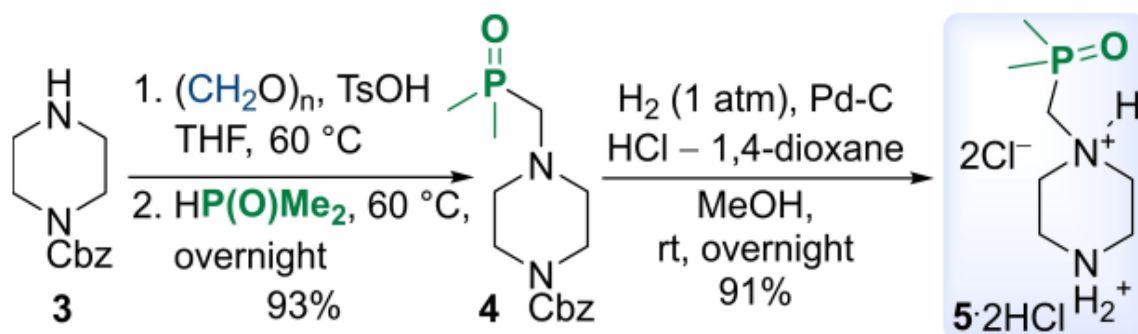


Схема 2.2. Синтез **5·2HCl**

Тим не менш, було очевидно, що підхід на основі фосфа-Манніха не може бути легко розширений для селективного отримання інших ізомерних гетероаліфатичних оксидів фосфіну; тому були розроблені альтернативні синтетичні послідовності. Зокрема, просте отримання диметил(піролідин-3-іл)фосфіноксиду (**6**), ізомеру продукту **2a**, що не містить додаткових замісників, спиралося на побудову піролідинового кільця шляхом 1,3-диполярного циклоприєднання азометинілідів. З цією метою був розроблений надійний і масштабований підхід до синтезу диметил(вініл)фосфіноксиду **7**, який включав обробку вінілброміду вихідним оксидом диметилфосфіну **7** у присутності  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та  $\text{Et}_3\text{N}$  в MeCN (вихід 68%) (Схема 2.3).

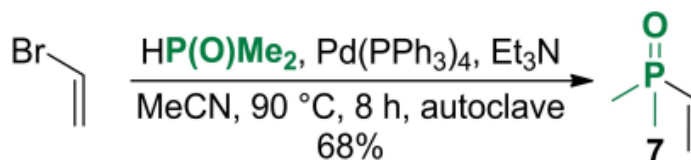


Схема 2.3. Синтез диметил(вініл)фосфіноксиду **7**.

Сполука **7** була залучена до 1,3-диполярного циклоприєднання з утвореним *in situ* азометин-ілідом для синтезу N-бензилпіролідину **8** з виходом 72% (Схема 2.4).

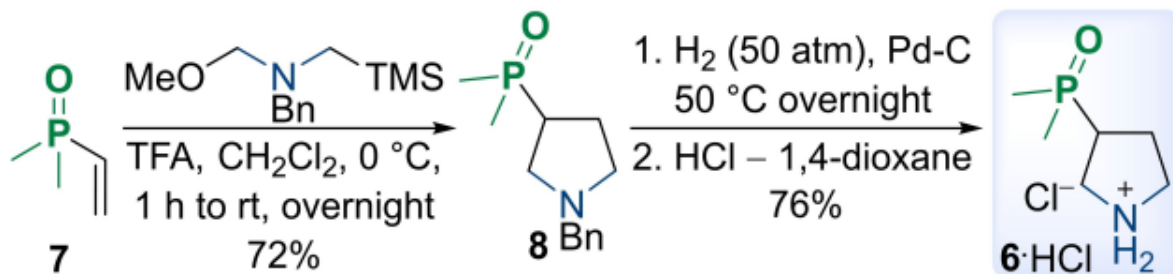


Схема 2.4 1,3-диполярне циклоприєднання для отримання похідного піролідину **6·HCl**

Подальше видалення N-захисної групи з **8** вимагало опосередкованого Pd/C гідрогенлізу в автоклаві під високим тиском H<sub>2</sub> (50 атм) при 50°C; зокрема, частина P(O)Me<sub>2</sub> не заважала цим відносно суворим умовам. Цільову сполуку виділяли з реакційної суміші у вигляді гідрохлориду **6·HCl** після обробки HCl-1,4-діоксаном (вихід 76%).

Синтез близького аналога **6** (2,2-диметилпіролідин-3-іл)диметилфосфіноксиду **9**) розпочали з кетону **10**, який при реакції з LiHDMS перетворювали у відповідний вінілтрифлат **11**, а потім – PhNTf<sub>2</sub>. Без додаткового очищення похідне **11** негайно включали в реакцію з диметилфосфіном подібно до вінілброміду, що дало 2,5-дигідро-1H-пірол **12** з виходом 58% за три стадії (Схема 2.5). Подальше відновлення подвійного зв'язку в **12** проводили H<sub>2</sub> (10 атм) у присутності MeONa. Отриманий таким чином N-захиснений піролідин **13** обробляли HCl 1,4-діоксаном з утворенням піролідину **9·HCl**, який виділяли у вигляді вільної основи з виходом 84%.

Цей підхід був поширений на похідне 4-оксопроліну **14** для одержання фосфіноксидів **15** і **16**, отриманих з проліну (Схема 2.6.). Послідовність реакції включала енолізаційну трифляцію **14** в **17** з наступним включенням

диметилфосфіноксидної групи для синтезу **18** (вихід 80% за три стадії).

Подальше гідрування **18** в м'яких умовах забезпечило захищений 4-Р(О)Ме<sub>2</sub>-пролін **19** з виходом 91%

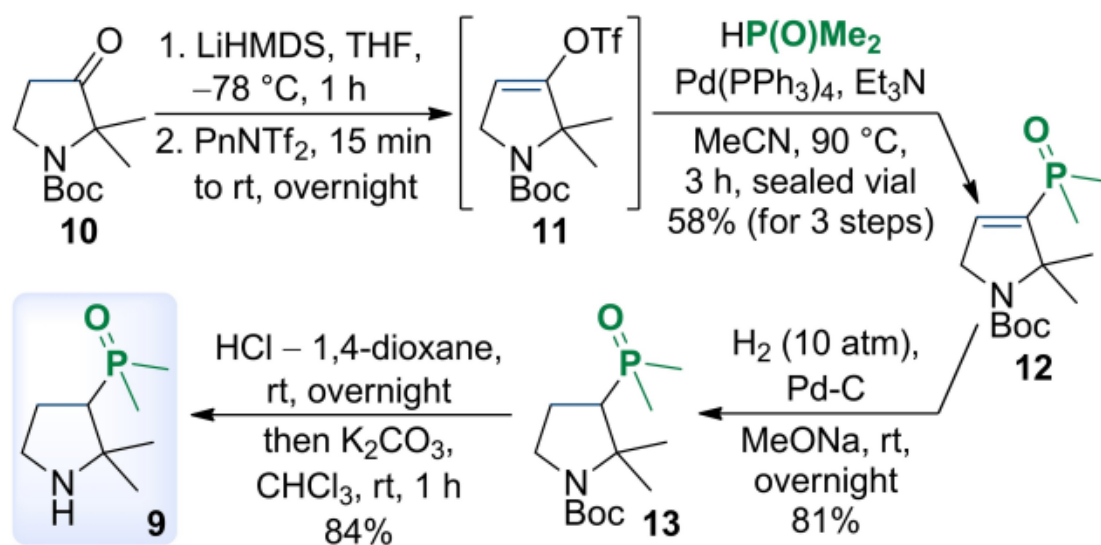


Схема 5.2. Синтез 2,2-дизаміщеного піролідин-3-ілфосфіноксиду.

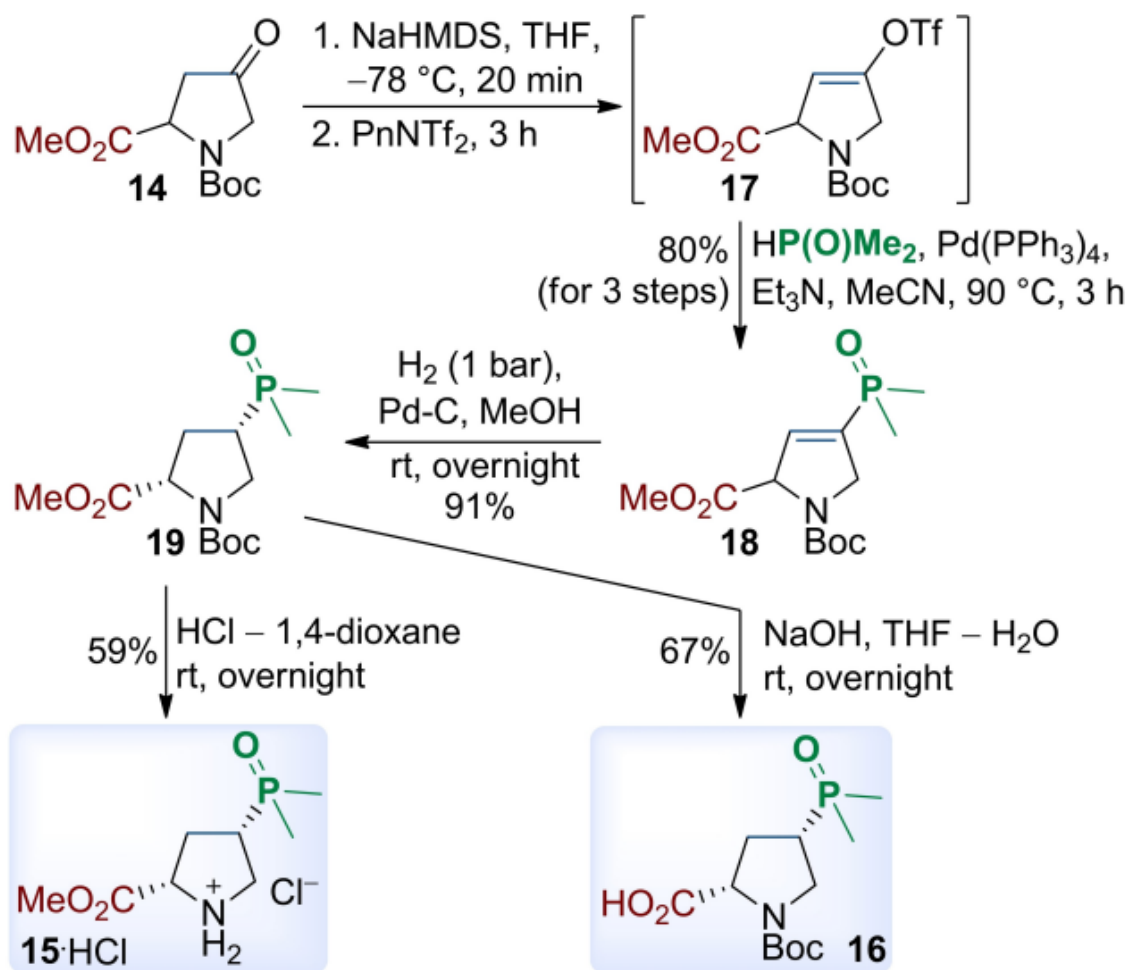


Схема 2.6. Синтез P(O)Me<sub>2</sub>-заміщених похідних проліну **15** і **16** (показано відносні конфігурації).

Відщеплення N-Boc групи **19** використовували для отримання амінофіру **15**·HCl (вихід 59%), тоді як лужний гідроліз у середовищі THF-H<sub>2</sub>O при кімнатній температурі давав N-Boc пролін **16** (вихід 67%).

Інший підхід до гетероаліфатичних фосфіноксидів був розроблений для отримання похідного азетидину. Оскільки отримати відповідний вінілтрифлат досить складно, наша увага звернулася на реакцію алкілгалогенідів з фосфінітовим нуклеофілом [34]. Таким чином, йодид **20** був використаний безпосередньо в NaHMDS-опосередкованій реакції з HP(O)Me<sub>2</sub>, що дало 3-P(O)Me<sub>2</sub> заміщене похідне **21** з виходом 48% (схема 7). Типове N-зняття захисту **21** проходило гладко з отриманням азетидин-3-

ілдиметилфосфіноксиду ( $22 \cdot \text{HCl}$ ) у вигляді гідрохлориду з високим виходом. Продукт  $22 \cdot \text{HCl}$  був отриманий у масштабі до 25 г за один цикл.

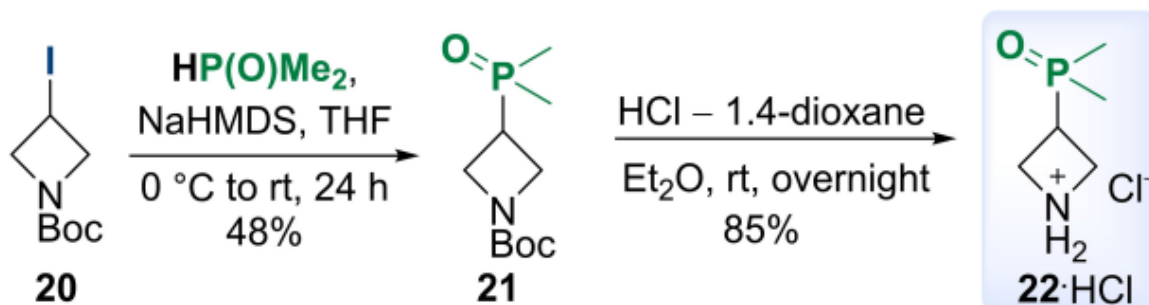


Схема 2.7. Синтез азетидин-3-ілдиметилфосфіноксиду ( $22 \cdot \text{HCl}$ ).

Далі ми мали на меті одержання диметилфосфіноксиду **23**, похідного від морфоліну. Передбачалося, що триатомний ССО-фрагмент ядра морфоліну можна ввести через розкриття оксиранового кільця з N-нуклеофілами. Для цього з 2-хлороацетальдегіду (**25**) шляхом додавання  $\text{HP(O)Me}_2$  до карбонільної групи отримують у дві стадії невідомий диметил(оксиран-2-іл)фосфіноксид (**24**), що забезпечує 2-хлоро-1-гідроксиетилпохідне **26** з виходом 52% (Схема 2.8).

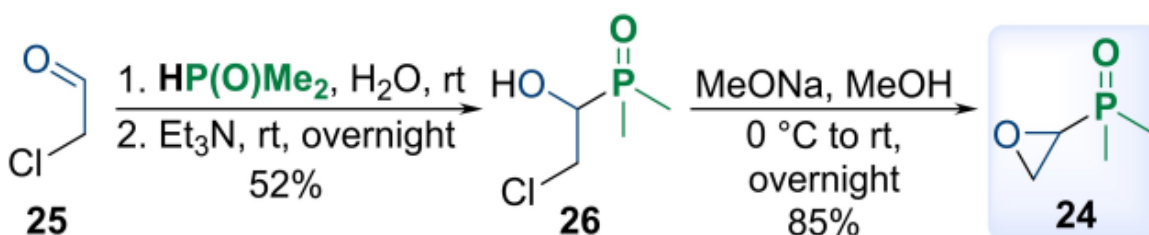


Схема 2.8. Отримання диметил(оксиран-2-іл)фосфіноксиду **24**.

Циклізація **26** у присутності  $\text{MeONa}$  в  $\text{MeOH}$  призвела до оксирану **24** з виходом 85%. Примітно, що цей дуже перспективний реагент був отриманий в масштабі до 70 г за один запуск. Подальші етапи поклалися на розкриття епоксидного кільця  $\text{VnNH}_2$  з подальшим ацилуванням 2-хлорацетилхлоридом у присутності  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ . Утворений таким чином

відповідний 2-хлор-N-(2-гідроксиетил)ацетамід **27** негайно залучався до *t*-BuONa-опосередкованої циклізації в морфолінон **28**, який був отриманий з виходом 62% за три етапи (Схема 2.9).

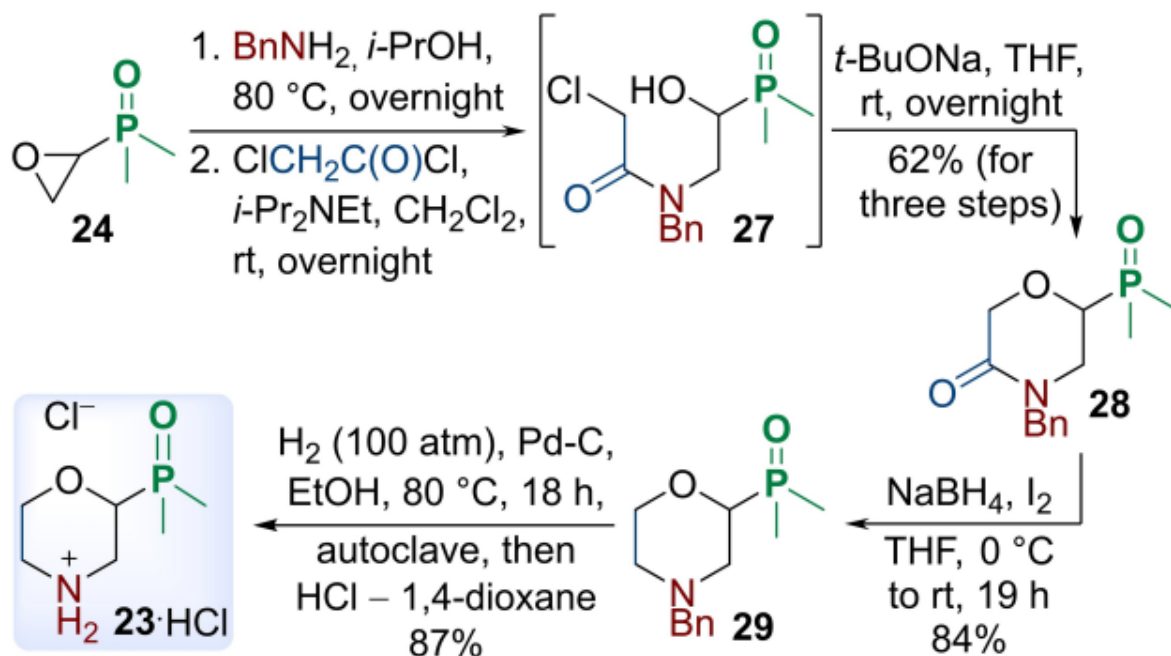


Схема 2.9. Синтез диметил(морфолін-2-іл)фосфіноксиду (**23·HCl**).

Відновлення аміду **28** проходило плавно за допомогою борану (утвореного з NaBH<sub>4</sub> та I<sub>2</sub>) у ТГФ і дало N-бензилморфолін **29** з виходом 84%. Дебензилювання **29** було успішно проведено під високим тиском H<sub>2</sub> (100 атм), а цільовий морфолін **23** був отриманий з виходом 87% у вигляді гідрохлориду після дії HCl-1,4-діоксану.

Нарешті, гомолог етилену **2c**, сполука **30**, був отриманий шляхом опосередкованого основою додавання оксиду диметилфосфіну за Міхаелем до вінілпіридину (**31**) з наступним каталітичним гідруванням диметил(2-(піридин-2-іл)етил)фосфіноксиду (**32**). з H<sub>2</sub> (50 атм) у присутності HOAc та обробкою HCl-1,4-діоксаном, що дало піперидин 30·HCl у вигляді гідрохлориду з виходом 58% (Схема 2.10.)

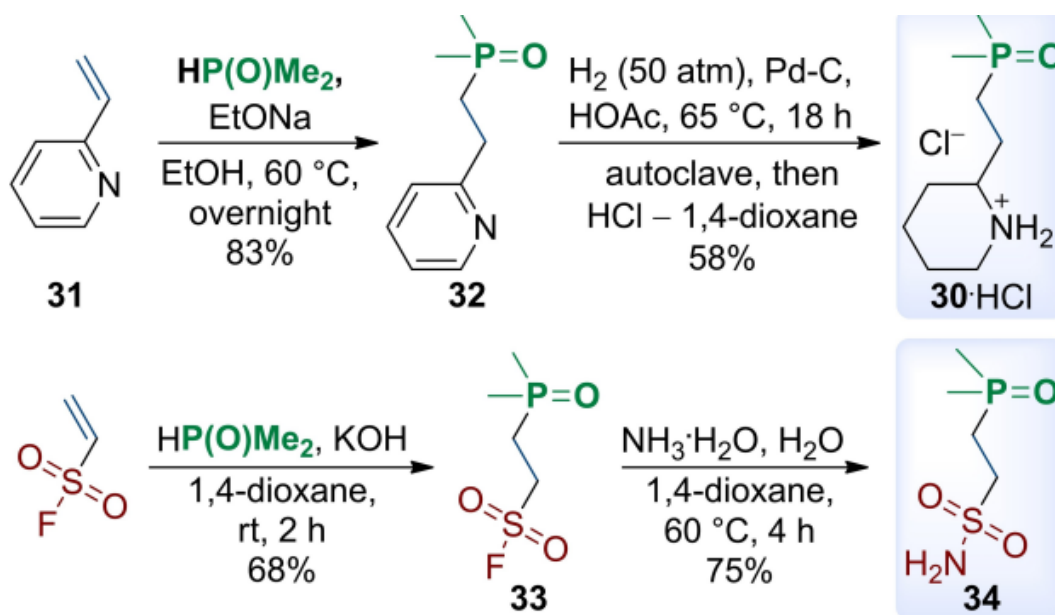


Схема 2.10. Синтез фосфіноксидів 30·HCl, 33 і 34 реакцією приєднання за Майклом.

Надихнувшись вищезгаданими результатами, ми також перевірили етенсульфонілфторид як акцептор Майкла в аналогічних умовах реакції. Його успішно перетворили на 2-Р(О)Ме<sub>2</sub>-заміщений етан-1-сульфонілфторид **33** (вихід 68%), який реагував з водним розчином аміаку в 1,4-діоксані з утворенням відповідного сульфонаміду **34** з виходом 75%.

## 2.2. Фізико-хімічні властивості

Наступна частина роботи була присвячена оцінці основності (pK<sub>a</sub>), ліпофільності (logP) та розчинності у воді (S<sub>w</sub>) насичених гетероциклічних амінів, що містять Р(О)Ме<sub>2</sub>. Ізостеричний сульфон **35** і сульфонамід **36**, що містять групи SO<sub>2</sub>i-Pr і SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> відповідно, були також підготовлені для порівняння їх фізико-хімічних властивостей з Р(О)Ме<sub>2</sub>-заміщеними аналогами. Сполуку **35** отримали з 3-бромпіридину (**37**) нуклеофільним заміщенням і-PrSH NaH, окисленням отриманого таким чином сульфіді **38** до сульфону **39** за допомогою RuCl<sub>3</sub> NaIO<sub>4</sub> та подальшого гідратування Pd/C за допомогою H<sub>2</sub> (45 атм) у водному розчині HOAc (Схема 2.11).

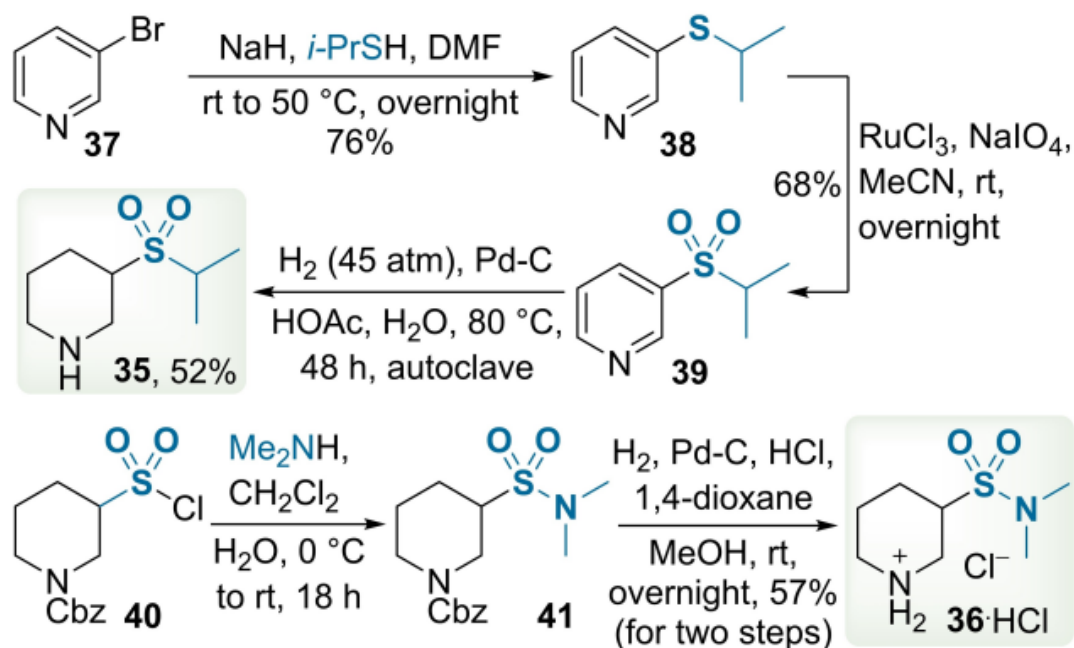


Схема 2.11. Синтез сполук **35** та **36**.

В свою чергу, синтез сульфонаміду **36** покладался на амінування відомого N-Cbz-захищеного сульфонілхлориду **40** в піперидин **41**, що містить SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> фрагмент, який брав участь у гідрогенізації Cbz-групи з утворенням **36**. Нарешті, ізомерні похідні піридину **43** були також додано до серії досліджуваних сполук.

Вимірювання констант дисоціації показало, що введення диметилфосфіноксидної групи в α-положення (**2a** і **2c**) зменшує значення рК<sub>a</sub> більш ніж на 4 одиниці порівняно з вихідним піперидином; розмір кільця (5- або 6-членний), що не показує значного впливу (Рисунок 2.1).

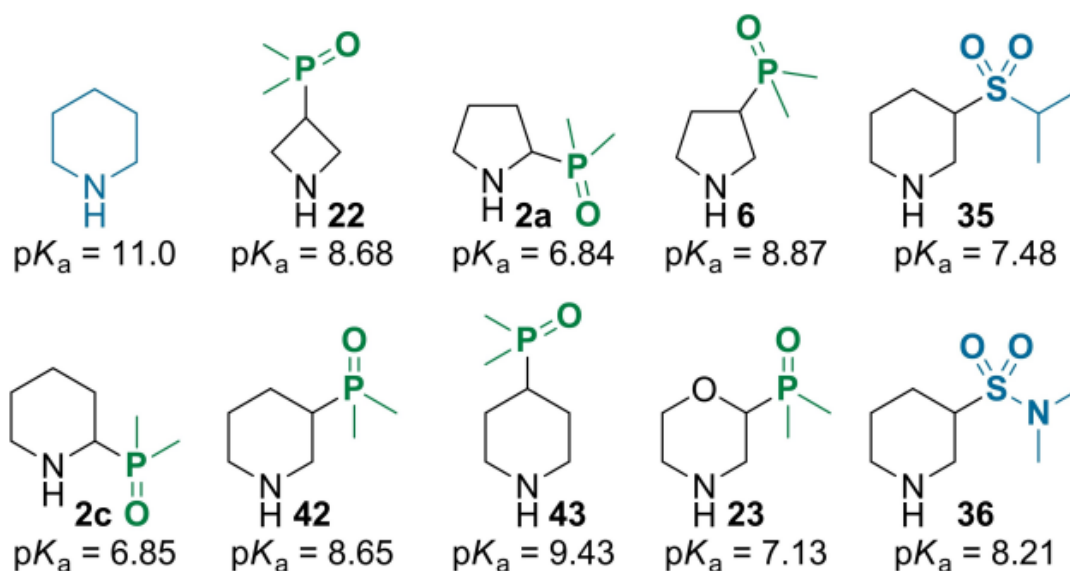


Рисунок 2.1. Константи дисоціації ( $pK_a$ ) циклічних амінів, що містять групи  $P(O)Me_2$ ,  $SO_2i-Pr$  або  $SO_2NMe_2$ , порівняно з такою вихідного піперидину

Очікувалося, що переміщення групи  $PO_2Me$  далі від вторинної амінофункції зменшило цей ефект: для  $\beta$ -ізомерних похідних **6** і **42** значення  $pK_a$  становили приблизно. на 2 од. нижче, ніж для піперидину, тоді як для  $\gamma$ -ізомеру – на 1,6 од.

Для азедитину та похідних морфоліну **22** та **23** значення  $pK_a$  становили 8,68 та 7,13, що цілком можна очікувати для цих гетероциклів. Подальше порівняння **42**, **35** і **36** показало, що група  $P(O)Me_2$  має менш виражений вплив на основність порівняно з частинами  $SO_2i-Pr$  і  $SO_2NMe_2$ : значення  $pK_a$  для **35** і **36** становили 1,13 і 0,44 одиниці, відповідно нижче, ніж для **42**.

Для оцінки ліпофільності ( $\log P$ ) та розчинності у воді ( $S_w$ ) досліджуваних у цій роботі гетероциклів  $N$ -бензоїльовані похідні 44a–і були синтезовані з відповідних амінів **2a**, **2c**, **6**, **23**, **35**, **36**, **42** та **43** (Схема 2.12).

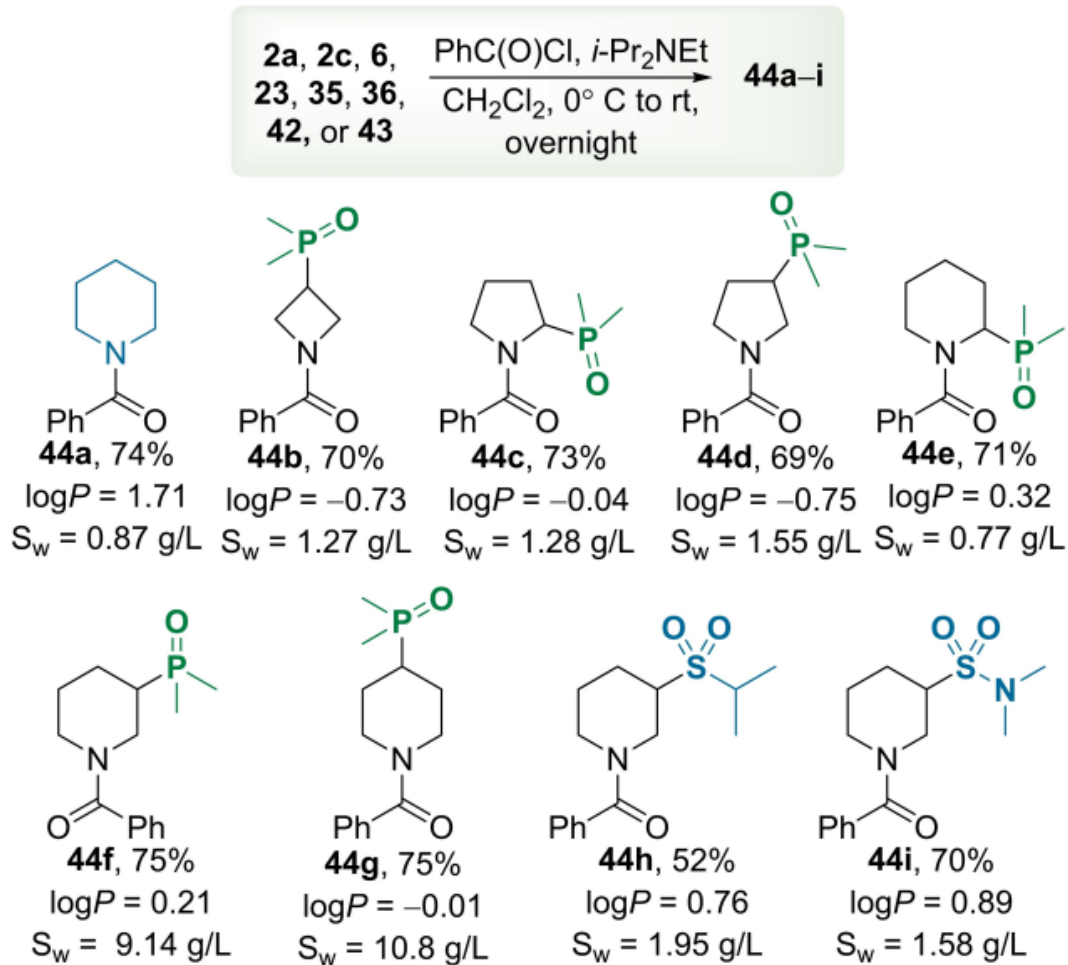


Схема 2.12. Ліпофільність (LogP) і розчинність у воді (Sw) N-бензоїл похідних

Встановлено, що для азетидину **44b**, піролідинів **44c** і **44d** та  $\gamma$ -заміщеного піперидину **44g** спостерігаються негативні значення LogP. Крім того,  $\alpha$ - та  $\beta$ -заміщені піперидини **44e** та **44f** також були досить гідрофільними (LogP=0,32 та 0,21). У всіх випадках значення LogP зросли в межах наступного ряду:  $\gamma < \beta < \alpha$ . Порівняння отриманих значень у ряді піперидинів (включаючи вихідний піперидин **44a**, logP=1,71) показало, що введення групи P(O)Me<sub>2</sub> знижувало ліпофільність на 1,4–1,7 одиниць LogP. Це більше, ніж для заміщених похідних SO<sub>2</sub>i-Pr- і SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>- (**44h** і **44i** відповідно) приблизно на бл. 0,7 од.

Аналіз значень  $S_w$  показав, що для  $P(O)Me_2$ -заміщених піперидинів **44f** і **44g** спостерігалось збільшення розчинності у воді більш ніж у 10 разів порівняно з **44a**. У цьому випадку характер заміщення виявився найважливішим фактором, оскільки інші ізомери не демонстрували такого вираженого ефекту.

Підсумовуючи, фізико-хімічні властивості насичених  $P(O)Me_2$ -вмісних гетероциклів, а також деяких їх ізостеричних похідних оцінювали шляхом вимірювання значень  $pK_a$ ,  $\log P$  та  $S_w$  (Рисунок 2.2.) Показано, що індуктивний ефект диметилфосфіноксиду сильно вплинув на основність сполуки: введення групи  $P(O)Me_2$  в положення  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$  гетероциклічного ядра зменшувало значення  $pK_a$  приблизно на бл. 4, 2 та 1,6 одиниць відповідно. Проте цей ефект був не настільки вираженим, як у випадку ізостерів, що містять  $SO_2i-Pr$ - та  $SO_2NMe_2$ , які були надалі на 1,1 та 0,4  $pK_a$  одиниці меншими основними. У всіх випадках введення групи  $P(O)Me_2$  в насичені гетероциклічні амінні каркаси призводило до значного підвищення гідрофільності (на 1,4–1,7 одиниць  $\log P$ ), яка зменшувалася в ізомерному ряді:  $\gamma > \beta > \alpha$ . У деяких випадках також спостерігалось значне підвищення розчинності у воді (тобто для 3- та 4-заміщених похідних піперидину). Більше того,  $P(O)Me_2$ -заміщені сполуки були при бл. 0,7 одиниць  $\log P$  більш гідрофільні, ніж відповідні сірковмісні ізостери.

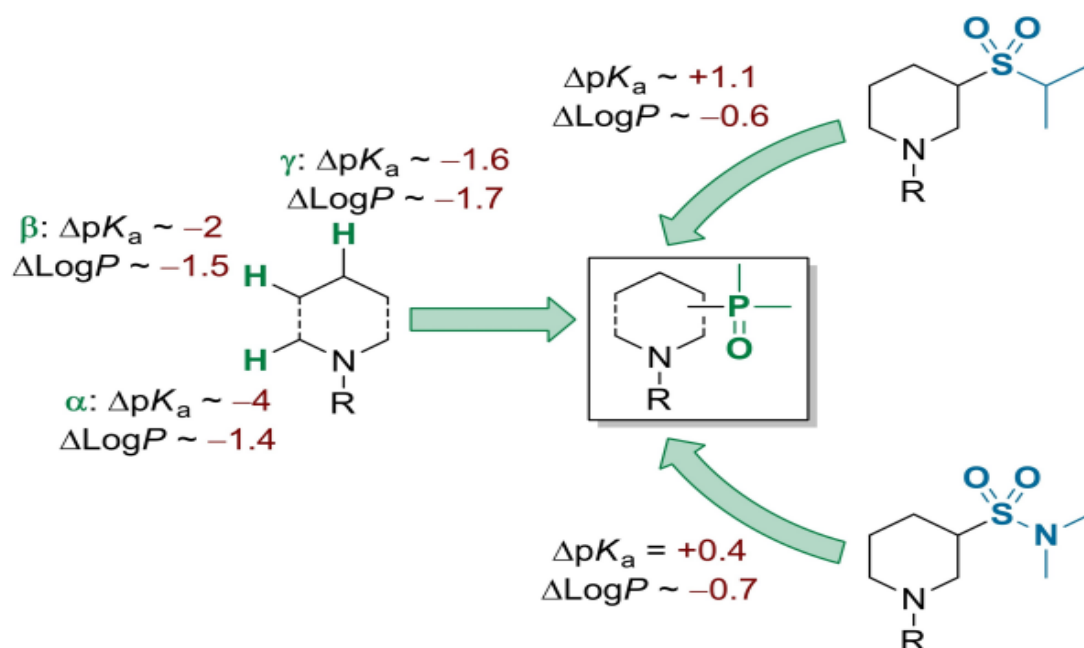


Рисунок 2.2. Фізико-хімічні властивості насичених гетероциклів, що містять P(O)Me<sub>2</sub>, та їх аналогів.

### 2.3. Створення віртуальної бібліотеки

Щоб оцінити потенціал насичених гетероциклічних P(O)Me<sub>2</sub> заміщених білдинг-блоків для дослідження потенційних лідів хімічного простору, ми використали LLAMA, обчислювальний інструмент з відкритим доступом, розроблений Нельсоном та співавторами[35]. Їхній підхід спирається на так званий штраф схожості на лід (lead-likeness penalty -LLP), комбінований показник відповідності сполуки хімічному простору критеріїв схожості на лід на основі його фізико-хімічних властивостей (тобто кількість важких (неводневих) атомів, AlogP, кількість ароматичних кілець та небажаний фільтр функціональної групи) [36]. Параметр LLP має найнижче значення нуль і збільшується, оскільки сполука порушує визначення схожості на лід за Черчером[37].

Для створення віртуальної бібліотеки шість піперидинів, показаних на Рисунку 2.1 (2c, 35, 36, 42, 43 і вихідна сполука), були використані як будівельні блоки. Було виявлено, що бібліотеки, створені з амінів, що містять

$P(O)Me_2$ , мали дещо вищий середній показник LLP порівняно з бібліотеками, отриманими з **35** або **36**; проте він був значно нижчим, ніж у випадку вихідних похідних піперидину (Таблиця 2.1).

Однією з причин цього може сильне зниження показника LLP для сполук із занадто низьким вмістом важких (неводневих) атомів. Усі перераховані члени бібліотеки ідеально підходять для хімічного простору потенційних лідів, як визначено «правилом чотирьох» ( $MW < 400$ ,  $LogP < 4$ ) [52] і навіть частково – набагато суворішими правилами Черчера ( $MW = 200 \dots 350$ ,  $LogP = 1 \dots 3$ ) [51] (Рисунок 2.3,Б).

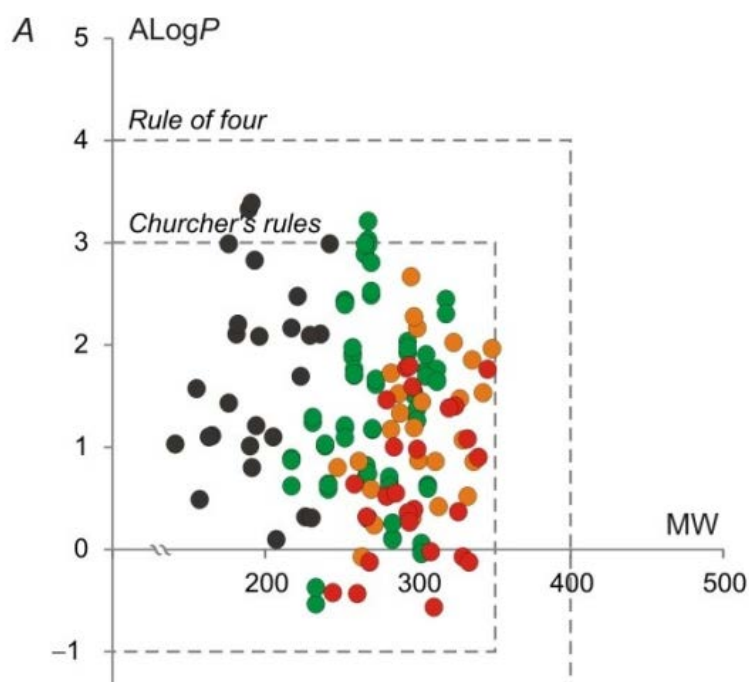
Білдінг блоки(-и)	Розмір бібліотеки	LLP	$F_{sp}^{3\ a,b}$	Площина найбільшої схожості <sup>a,b</sup>
<b>2с, 42, та 4</b>	72	0.78	0.728	0.99
Піперидин	26	2.81	0.675	0.85
<b>35</b>	26	0.38	0.743	0.94
<b>36</b>	26	0.38	0.724	0.96

**Таблиця 2.1.** [а] Наведено середні значення для відповідних бібліотек.

[b] Частка  $sp^3$ -гібридних атомів вуглецю. [с] Площина найкращої відповідності, середня атомна відстань від теоретичної площини, яка проходить через молекулу, налаштована таким чином, щоб мінімізувати значення.

Однією з причин цього може сильне зниження показника LLP для сполук із занадто низьким вмістом важких (неводневих) атомів. Усі перераховані члени бібліотеки ідеально підходять для хімічного простору потенційних лідів, як визначено «правилом чотирьох» ( $MW < 400$ ,  $LogP < 4$ ) [52] і навіть частково – набагато суворішими правилами Черчера ( $MW = 200 \dots 350$ ,  $LogP = 1 \dots 3$ ) [37] (Рисунок 2.3, А).

Тривимірність усіх чотирьох членів бібліотеки була подібною (див. таблицю 2.1 для середніх значень Fsp3 та площини найкращого прилягання (PBF), і всі вони займали однакову частину графіка головного моменту інерції (PMI), що ілюструє загальна форма молекули (Рисунок 2.3, Б) Як і очікувалося, що вихідні похідні піперидину без С-замісників показали дещо гірші результати відповідно до вищезгаданих критеріїв.



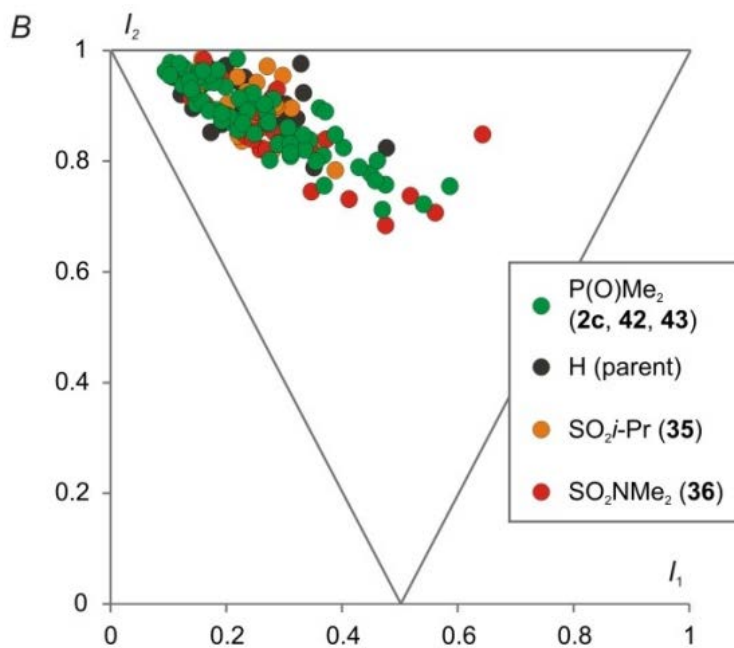


Рисунок 2.3. Віртуальні бібліотеки на основі LLAMA, створені з піперидинів, що містять  $P(O)Me_2$ , та їх аналогів: (A) графік MW-ALogP; (B) графік головного моменту інерції (PMI).

### РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Усі вихідні речовини, синтез яких не описано в експериментальній частині або у відповідних посиланнях, було придбано у компаній Acros, Merck, Aldrich та Fluka chemicals. Розчинники було очищено згідно стандартних процедур [53]. Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР було записано на спектрометрі Varian Unity Plus 400 з робочою частотою 400.1 МГц, 376.7 МГц та 100.7 МГц, відповідно. Хімічні зсуви наведено у м. ч. відносно тетраметилсилану ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР) як внутрішнього стандарту. Мас-спектри було зареєстровано за допомогою інструменту Agilent 1260 LC/MS (колонка Rapid Resolution HT Cartridge 4.6x30mm, 1.8 micron, Zorbx SB-C18) з хімічною іонізацією (CI).

#### Загальна методика для отримання фосфіноксидів 2a–e (наведено для 2a).

##### 2-(Диметилфосфорил)піролідин-1-ий хлорид (2d)

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (5,43 мл, 6,24 г, 44,0 ммоль) повільно додавали шприцом при кімнатній температурі до розчину відповідного циклічного іміну (15,2 г, 0,220 моль) і диметилфосфіноксиду (17,2 г, 0,220 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12-24 год. Завершення реакції контролювали за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР і ТШХ. Потім більшу частину ТГФ випарювали у вакуумі, а залишок розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл). Отриману суміш промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали у вакуумі. Для одержання гідрохлоридів неочищений залишок розчиняли в  $\text{MeOH}$  (200 мл) і додавали 10%  $\text{HCl}$ -1,4-діоксан (150 мл) при кімнатній температурі. Розчинники випарювали, а неочищений продукт очищали шляхом кристалізації з  $t\text{-BuOMe}$  (250 мл).

**2-(Диметилфосфорил)піролідин-1-ій хлорид (2a). Вихід 21,4 г (53% від іміну 1a (15,2 г, 0,220 моль)). Бежева сіль; т.пл. 198–201°C.**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.69 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 4.11–3.19 (m, 3H), 2.26–2.12 (m, 1H), 2.02–1.84 (m, 3H), 1.65 (d,  $J=13.5$  Hz, 3H), 1.60 (d,  $J=13.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  56.1 (d,  $J=67.9$  Hz), 46.1 (d,  $J=4.5$  Hz), 25.1, 23.9, 15.1 (d,  $J=67.5$  Hz), 14.5 (d,  $J=68.1$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  40.6. LC/MS (CI):  $m/z=148$  [ $\text{M}+\text{H HCl}$ ] $^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H HCl}$ ] $^+$  розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NOP}$  148.0886, знайдено 148.0884; [ $\text{M}+\text{Na HCl}$ ] $^+$  розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NNaOP}$  170.0705, знайдено 170.07.

**Диметил(2-фенілпіролідин-2-іл)фосфіноксид (2b). Вихід 32,6 г (60% від іміну 1b (35,3 г, 0,243 моль)). Тверда речовина жовтуватого кольору; т. пл. 92–94°C.**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58–7.47 (m, 2H), 7.34 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.28–7.22 (m, 1H), 3.15 (ddd,  $J=11.1, 8.0, 5.5$  Hz, 1H), 2.99–2.81 (m, 2H), 2.47 (tt,  $J=12.9, 8.7$  Hz, 1H), 2.41–2.29 (m, 1H), 1.97–1.81 (m, 1H), 1.64 (ddt,  $J=13.5, 10.6, 5.2$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J=12.3$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J=12.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.8 (d,  $J=3.4$  Hz), 128.0 (d,  $J=2.7$  Hz), 126.8 (d,  $J=3.1$  Hz), 126.5 (d,  $J=3.9$  Hz), 68.1 (d,  $J=77.9$  Hz), 46.0 (d,  $J=9.1$  Hz), 33.4 (d,  $J=3.5$  Hz), 25.2 (d,  $J=6.9$  Hz), 12.3 (d,  $J=65.8$  Hz), 12.1 (d,  $J=68.0$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.3. LC/MS (CI):  $m/z=146$  [ $\text{M}+\text{H-HP(O)Me}_2$ ] $^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOP}$  224.1199, знайдено 224.1195.

**2-(Диметилфосфорил)піперидин-1-ій хлорид (2c). Вихід 18,4 г 44% з іміну 1c (17,6 г, 0,212 моль)). Тверда речовина жовтуватого кольору; т.пл. 171–174°C.**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 3.64–3.49 (m, 2H), 2.97–2.77 (m, 1H), 2.04–1.89 (m, 1H), 1.89–1.70 (m, 3H), 1.65 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 1.62 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H), 1.61–1.30 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

54.2 (d, J=67.3 Hz), 45.5 (d, J=5.6 Hz), 22.6, 21.9 (d, J=10.5 Hz), 21.4, 15.0 (d, J=67.3 Hz), 14.0 (d, J= 67.8 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  43.1. LC/MS (CI):  $m/z=162$   $[\text{M}+\text{H HCl}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NOP}$  162.1042, found 162.1043;  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OP}$  179.1308, знайдено 179.1308;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NNaOP}$  184.0867, знайдено 184.0861.

**2-(Диметилфосфорил)-2-метилпіперидин-1-ій хлорид (2d). Вихід 21,9 г (44% від іміну 1d (0,235 моль)). Бежева сіль; т.пл. 163-165°C.**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 3.11– 2.97 (m, 2H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.71 (d, J=13.0 Hz, 3H), 1.69–1.62 (m, 5H), 1.59 (d, J=13.0 Hz, 3H), 1.45 (d, J=14.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  55.1 (d, J=69.8 Hz), 39.5 (d, J=3.6 Hz), 27.2, 21.2, 16.6 (d, J=7.3 Hz), 14.7, 13.1 (d, J=65.5 Hz), 12.5 (d, J= 66.1 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  51.7. LC/MS (CI):  $m/z=98$   $[\text{M}+\text{H}-\text{HP}(\text{O})\text{Me}_2]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H HCl}]^+$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{NOP}$  176.1197, found 176.1199;  $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$  розрах. для  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NNaOP}$  198.1018, знайдено 198.1014.

**Диметил(2-фенілпіперидин-2-іл)фосфіноксид (2e). Вихід 52,4 г (58% від іміну 1e (0,380 моль)). Тверда речовина жовтуватого кольору; т.пл. 135–136°C.**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.60–7.45 (m, 2H), 7.39 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.31–7.19 (m, 1H), 2.86–2.66 (m, 2H), 2.50–2.31 (m, 3H), 1.84 (tdd, J=13.1, 8.3, 3.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.38 (p, J=6.4, 4.9 Hz, 2H), 1.19 (d, J=12.3 Hz, 3H), 1.14 (d, J=12.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  137.3, 128.6 (d, J=3.9 Hz), 128.1 (d, J=2.6 Hz), 126.4 (d, J=3.1 Hz), 60.4 (d, J=78.7 Hz), 40.3 (d, J= 11.1 Hz), 27.8, 26.1, 19.9 (d, J=9.8 Hz), 11.6 (d, J=12.9 Hz), 11.1 (d, J=11.8 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  48.5. LC/MS (CI):  $m/z= 160$   $[\text{M}+\text{H}-\text{HP}(\text{O})\text{Me}_2]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOP}$

238.1355, знайдено 238.1332;  $[M+Na]^+$  розраховано для  $C_{13}H_{20}NNaOP$   
260.1175, знайдено 260.321175

#### **Бензил 4-((диметилфосфорил)метил)піперазин-1-карбоксилат (4)**

До розчину бензилпіперазин-1-карбоксилату (3, 49,9 г, 0,227 моль) у ТГФ (500 мл) додавали параформальдегід (6,80 г, 0,227 моль) і рTSA (8,06 г, 46,8 ммоль) і суміш перемішували при 60°C протягом 1 год. Потім додавали  $HP(O)Me_2$  (17,7 г, 0,227 моль) і отриману суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Розчинник упарювали при вакуумі, залишок розчиняли у  $CH_2Cl_2$  (600 мл), промивали  $H_2O$  (200 мл) і насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (200 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і упарювали при вакуумі. Сполуку очищали колонковою хроматографією з використанням  $CHCl_3:MeOH$  (10:1, об/об);  $R_f=0,35$ . Вихід 65,2 г (93%). Жовтувата рідина.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.44–7.31 (m, 4H), 7.31–7.25 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.45–3.33 (m, 4H), 2.65 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.55–2.47 (m, 4H), 1.37 (d,  $J=12.9$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  154.8, 137.4, 128.8, 128.2, 127.9, 79.7, 66.6, 58.4 (d,  $J=83.0$  Hz), 55.0 (d,  $J=7.8$  Hz), 44.0, 15.4 (d,  $J=67.7$  Hz).  $^{31}P$  NMR (202 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  40.2. LC/MS (CI):  $m/z=311$   $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_{15}H_{23}N_2O_3P$ : C 58.06; H 7.47; N 9.03. Знайдено: C 57.70; H 7.42; N 9.03. Found: C 57.70; H 7.42; N 9.41.

#### **Моно(1-((диметилфосфорил)метил)піперазин-1,4-дій) дихлорид (5)**

$Pd/C$  (10%, 6,00 г) і  $HCl$ -1,4діоксан (200 мл) додавали до розчину  $Cbz$ -захищеного аміну **4** (65,15 г, 0,231 моль) у  $MeOH$  (400 мл). Отриману суміш гідрували  $H_2$  (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення абсорбції  $H_2$  реакційну суміш фільтрували через Целіт, а фільтрат упарювали у вакуумі. Сполуку очищали кристалізацією з  $MeCN$  (150 мл). Вихід 47,5 г (91%). Бежева сіль; т.пл. 219-222 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 9.81 (s, 2H), 3.69–3.46 (m, 6H), 3.46–3.37 (m, 4H), 1.63 (d,  $J=13.6$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  54.1 (d,  $J=66.9$

Nz), 50.5 (d, J=4.6 Hz), 40.2, 16.6 (d, J=69.4 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  39.1. LC/MS (CI):  $m/z=177$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}]^+$  розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OP}$  177.1151, знайдено 177.1153;  $[\text{M}+\text{Na}-2\text{HCl}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NNaOP}$  199.0971, знайдено 199.0976.

### **Диметил(вініл)фосфін оксид (7) [38, 39]**

Розчин вінілброміду (110 г, 1,03 моль), диметилфосфіноксиду (80,0 г, 1,03 моль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (23,1 г, 20,0 моль) ) в продуктому аргонем  $\text{MeCN}$  (1500 мл) в автоклаві обробляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (215 мл, 152 г, 1,50 моль) і нагрівали при  $90^\circ\text{C}$  протягом 8 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали у вакуумі до половини об'єму. Залишок розтирали з  $t\text{-BuOMe}$  (800 мл), осад відфільтровували і фільтрат упарювали при вакуумі. Неочищений продукт очищали перегонкою при вакуумі ( $76\text{--}77^\circ\text{C}$ , 1 мбар). Вихід 72,9 г (68%). Тверда сірувата ресовина; т.пл.  $50\text{--}51^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  6.39 (ddd, J=25.5, 19.0, 12.3 Hz, 1H), 6.23–5.94(m, 2H), 1.46 (d, J=13.3 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  134.4(d, J=91.1 Hz), 130.3, 15.9 (d, J=72.4 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  31.1. GC/MS (EI):  $m/z=104$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{OP}$  105.0464, знайдено 105.0459.

### **(1-Бензилпіролідин-3-іл)диметилфосфіноксид (8)**

Прекурсор азометиніліду (85,0 г, 0,358 моль) додавали до розчину диметил(вініл)фосфіноксиду (31,2 г, 0,299 моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) і отриману суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Потім додавали по краплях розчин TFA (2,30 мл, 3,42 г, 30,0 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години (ПРИМІТКА: температура не повинна перевищувати  $5^\circ\text{C}$ ). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали в насичений водний  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл). Органічний шар відокремлюють, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і упарюють у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням

CHCl<sub>3</sub>:MeOH (10:1, об./об.) як елюентів; R<sub>f</sub>=0,35. Вихід 51,1 г (72%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41–7.25 (m, 4H), 7.26–7.19 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (q, J=9.6 Hz, 1H), 2.74–2.53 (m, 3H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.16–2.04 (m, 1H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.44 (d, J=8.1 Hz, 3H), 1.42 (d, J=8.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6, 128.6, 128.3, 127.1, 59.8, 54.0 (d, J=4.8 Hz), 53.4, 37.9 (d, J=73.3 Hz), 24.6 (d, J=1.9 Hz), 14.8 (d, J=2.2 Hz), 14.2 (d, J=2.8 Hz). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 45.5. LC/MS (CI): m/z=238 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NOP: C 65.80; H 8.50; N 5.90. Знайдено: C 66.15; H 8.35; N 6.10.

### **3-(Диметилфосфорил)піролідин-1-ій хлорид (6)**

Суміш N-бензиламіну **8** (4,90 г, 20,6 ммоль) і Pd/C (10%, 400 мг) в MeOH (60 мл) гідрували в автоклаві з H<sub>2</sub> (50 атм) при 50°C протягом ночі. Завершення реакції контролювали за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР. Потім каталізатор відфільтровували, фільтрат обробляли 10% HCl–1,4-діоксаном (60 мл) при кімнатній температурі та отриману суміш упарювали у вакуумі. Неочищений продукт розтирали з MeCN (приблизно 20 мл), а осад, що утворився, фільтрували та сушили у вакуумі. Вихід 2,90 г (76%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 164–167°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 3.48–3.40 (m, 1H), 3.27–3.18 (m, 1H), 3.16–3.01 (m, 2H), 2.58–2.50 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.01–1.86 (m, 1H), 1.45 (d, J=13.0 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 45.0 (d, J=9.3 Hz), 44.2 (d, J=2.0 Hz), 37.4 (d, J=70.9 Hz), 24.8, 15.2 (d, J=69.1 Hz), 14.9 (d, J=68.4 Hz). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 41.4. LC/MS (CI): m/z=148 [M+H+HCl]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H+HCl]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NOP 148.0886, знайдено 148.0887; [M+NH<sub>4</sub>+HCl]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OP 165.1151, знайдено 165.1115; [M+Na+HCl]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NNaOP 170.0705, знайдено 170.0707.

### **трет-бутил 3-(диметилфосфорил)-2,2-диметил-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат (12).**

2,5 M n-BuLi в гексані (214 мл, 0,535 моль) додавали до розчину TMS<sub>2</sub>NH (86,3 г, 0,535 моль) у ТГФ (600 мл) при 30°C і суміш охолоджували до 78°C. Розчин кетону 10 (95,0 г, 0,445 моль) у ТГФ (300 мл) повільно додавали при 78°C і отриману суміш перемішували при 78°C протягом 1 години. Потім розчин PnNTf<sub>2</sub> (207 г, 0,579 моль) у ТГФ (300 мл) при 78°C, суміш перемішували протягом 15 хв і нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Потім додавали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (350 мл), органічний шар відокремлювали та випарювали у вакуумі. Залишок розбавляли EtOAc (1000 мл), промивали розсолем (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали у вакуумі. Залишок піддавали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням гексану: EtOAc (12:1, об/об) в якості елюентів (Rf=0,45) з одержанням при бл. Суміш алкенілтрифлата 11 і PhNHTf у співвідношенні 1:1, яку розчиняли в продутому аргоном MeCN (900 мл) у закритому флаконі. Потім додавали Et<sub>3</sub>N (66,9 мл, 48,6 г, 0,480 моль), HP(O)Me<sub>2</sub> (27,9 г, 0,357 моль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,40 г, 64,0 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 90°C протягом 3 год, потім охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнта CHCl<sub>3</sub>:MeOH (від 19:1 до 14:1, об./об.) як елюентів; Rf=0,20. Сполуку отримували як суміш ротамерів 1:1. Вихід 50,2 г (58%). Безбарвна рідина; т.пл. 150-152°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.35 (dd, J=27.2, 10.9 Hz, 1H), 4.11–4.04 (m, 2H), 1.61–1.55 (m, 9H), 1.54 (d, J=2.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 4.5H) and 1.38 (s, 4.5H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 153.1, 152.1, 144.7 (d, J=94.7 Hz), 134.3 (d, J=10.1 Hz), 134.1 (d, J=10.3 Hz), 79.3 and 78.8, 70.0 (d, J=14.4 Hz) and 69.4 (d, J= 13.9 Hz), 54.3 (d, J=12.9 Hz) and 54.1 (d, J=12.9 Hz), 28.6, 26.3 and 25.3, 19.6 (d, J=72.4 Hz), 19.5(d, J=72.5 Hz). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 29.3 and 29.1. LC/MS (CI): m/z=274 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sup>13</sup>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>P: C 57.13; H 8.85; N 5.12. Знайдено: C 57.49; H 9.15; N 5.06.

**трет-бутил 3-(диметилфосфорил)-2,2-диметилпіролідин-1-карбоксилат (13).**

Перемішаний розчин алкенілдиметилфосфіноксиду **12** (66,0 г, 0,242 моль) і 10% Pd/C (7,00 г) в MeOH (700 мл) гідрували в автоклаві з H<sub>2</sub> (10 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення абсорбції H<sub>2</sub> реакційну суміш фільтрували через Целіт, а фільтрат упарювали у вакуумі. Вихід 53,5 г (81%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 121–122°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.48 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.15 (q, J=8.8 Hz, 1H), 2.33–2.18 (m, 1H), 1.93–1.80 (m, 2H), 1.55 (d, J=8.6 Hz, 3H), 1.46 (d, J=12.8 Hz, 3H), 1.44–1.27 (m, 15H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.8 and 152.0, 78.5 and 77.9, 62.3 and 61.8, 51.1 (d, J=72.9 Hz) and 50.5 (d, J=72.9 Hz), 46.5 (d, J=15.6 Hz) and 46.3 (d, J= 15.6 Hz), 28.2, 27.9 (d, J=141 Hz), 23.3 (d, J=43.8 Hz), 23.6–21.4 (m), 17.4 (d, J=68.3 Hz), 15.9 (d, J=66.7 Hz). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 39.8. LC/MS (CI): m/z=276 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>P: C 56.71; H 9.52; N 5.09. Знайдено: C 57.11; H 9.12; N 5.37.

**(2,2-Диметилпіролідин-3-іл)диметилфосфін оксид (9)**

10% HCl-1,4-діоксан (200 мл) додавали до розчину N-Вос аміну **13** (53,5г, 0,196 моль) в 1,4-діоксані (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчинник випарювали у вакуумі, залишок кристалізували з MeCN (100 мл). Вихід 33,7 г (81%) у вигляді гідрохлориду, який потім розбавляли CHCl<sub>3</sub> (500 мл). Додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 г, 0,797 моль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Осад відфільтровували, промивали CHCl<sub>3</sub> (150 мл) і MeCN (100 мл) і фільтрат упарювали у вакуумі. Вихід 23,3 г (84%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 94–97°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.90–2.77 (m, 2H), 2.05– 1.86 (m, 2H), 1.84–1.68 (m, 1H), 1.42 (d, J=12.5 Hz, 3H), 1.35 (d, J= 12.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 61.7, 49.7 (d, J=68.3 Hz), 43.4 (d, J=11.5 Hz), 29.3, 27.8, 24.1, 17.4 (d, J=66.2 Hz), 16.4 (d, J=67.2 Hz). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 40.6.

LC/MS (CI):  $m/z=176$   $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z: [M+H]^+$  розрах. для  $C_8H_{19}NOP$  176.1199, знайдено 176.1198.

**1-трет-бутил 2-метил 4-(диметилфосфорил)-1H-пірол1,2(2H,5H)-  
дикарбоксилат (18)**

1M NaHMDS в ТГФ (158 мл, 0,158 моль) додавали по краплях до розчину кетону 14 (35,0 г, 0,144 моль) у ТГФ (500 мл) при 78°C. Через 20 хв додавали  $PnNTf_2$  (53,9 г, 0,151 моль) при 78°C і реакційну суміш перемішували при 78°C протягом 3 год, потім гасили насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (350 мл) при 78°C. Реакційну суміш екстрагували  $EtOAc$  (2×350 мл), органічний шар промивали розсолем (350 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали у вакуумі. Неочищену сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням гексанів:  $EtOAc$  (9:1, об/об) як елюентів ( $R_f=0,40$ ) з одержанням при бл. 1:1 суміш алкенілтрифлата 17 і  $PnNHTf$ , яку розчинили продуктом аргонем  $MeCN$  (500 мл) у герметично закритому флаконі. Потім додавали  $Et_3N$  (28,5 мл, 20,7 г, 0,205 моль),  $HP(O)Me_2$  (12,0 г, 0,153 моль) і  $Pd(PPh_3)_4$  (7,88 г, 6,82 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 90°C протягом 3 год, потім охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням  $CHCl_3:MeOH$  (14:1, об./об.) як елюентів;  $R_f = 0,41$ . Сполуку отримали як бл. 3:2 ротамерів. Вихід 33,4 г (80%). Жовтувата рідина.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.48–6.37 (m, 0.6H) and 6.38–6.29 (m, 0.4H), 5.19–5.09 (m, 0.4H) and 5.09–5.01 (m, 0.6H), 4.43–4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.42–3.37 (m, 1H), 1.62–1.53 (m, 6H), 1.43 (s, 3.6H) and 1.38 (s, 5.4H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.8 and 168.6, 152.9 and 152.5, 138.7 (d,  $J=27.9$  Hz) and 137.9 (d,  $J=27.9$  Hz), 135.7 (d,  $J=7.0$  Hz) and 134.7 (d,  $J=7.7$  Hz), 80.5, 67.3 (d,  $J=11.8$  Hz), 67.1 (d,  $J=11.6$  Hz), 53.3 (d,  $J=16.6$  Hz) and 53.2 (d,  $J=17.8$  Hz), 52.1 and 52.0, 27.8 and 27.7, 16.8, 16.7 (d,  $J=9.7$  Hz), 16.5 (d,  $J=73.4$  Hz) and 16.4 (d,  $J=73.4$  Hz) and 16.3 (d,  $J=73.4$  Hz).  $^{31}P$  NMR (202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  27.5 and 27.2. LC/MS (CI):

$m/z=204$   $[M+CO_2-(H_3C)_2C=CH_2+H]^+$ ,  $304$   $[M+H]^+$ . Розрах. для  $C_{13}H_{22}NO_5P$ : C 51.48; H 7.31; N 4.62. Знайдено: C 51.50; H 7.09; N 4.88.

**(2S\*,4S\*)-1-трет-бутил-2-мети-4-(диметилфосфорил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (19)**

Розчин алкенілмдиметилфосфіноксиду 18 (33,4 г, 0,110 моль) і 10% Pd/C (3,00 г) у MeOH (300 мл) при перемішуванні гідрували  $H_2$  (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення абсорбції  $H_2$  реакційну суміш фільтрували через Целіт, а фільтрат упарювали у вакуумі. Сполуку очищали колонковою хроматографією, використовуючи  $CHCl_3:MeOH:Et_3N$  (10:1:0,1, об/об/об). Сполуку отримали як бл. суміш ротамерів 5:4. Вихід 30,5 г (91%). Безбарвна рідина.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.34 (t,  $J=8.5$  Hz, 0.45H), 4.28 (t,  $J=8.5$  Hz, 0.55H), 3.93–3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58–3.46 (m, 1H), 2.59–2.36 (m, 2H), 2.21–2.03 (m, 1H), 1.50 (d,  $J=12.7$  Hz, 6H), 1.45 (s, 4H), 1.40 (s, 5H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.1, 152.8, 80.3, 58.9 (d,  $J=9.0$  Hz), 58.6 (d,  $J=9.0$  Hz), 51.8 and 51.7, 46.2, 38.1 (d,  $J=72.6$  Hz), 30.4 and 29.7, 27.8 and 27.7, 15.2 (d,  $J=69.4$  Hz) and 14.1 (d,  $J=69.4$  Hz).  $^{31}P$  NMR (202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  41.3 and 40.8. LC/MS (CI):  $m/z=306$   $[M+H]^+$ . Розрах. для  $C_{13}H_{24}NO_5P$ : C 51.14; H 7.92; N 4.59. Знайдено: C 51.46; H 7.61; N 4.34.

**(2S\*,4S\*)-4-(диметилфосфорил)-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-хлорид (15)**

10% HCl-1,4-діоксан (100 мл) додавали до розчину N-Вос аміну 19 (15,5г, 50,8 ммоль) в 1,4-діоксані (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчинник випарювали у вакуумі, залишок кристалізували з MeCN (30 мл). Вихід 7,24 г (59%). Бежева тверда речовина; т.пл. 120–122°C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.04 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 4.51–4.33 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59–3.47 (m, 1H), 3.32–3.18

(m, 1H), 2.74–2.59 (m, 1H), 2.59–2.52 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 1H), 1.46 (d,  $J=13.2$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.2, 58.8 (d,  $J=10.2$  Hz), 53.0, 44.8, 37.3 (d,  $J=69.8$  Hz), 28.7, 15.3 (d,  $J=34.2$  Hz), 14.7 (d,  $J=35.3$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  40.5. LC/MS (CI):  $m/z=206$   $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$ . Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{P}$ : C 39.76; H 7.09; N 5.80; Cl 14.67. Знайдено: C 40.11; H 6.78; N 5.94; Cl 14.38. LC/MS (CI):  $m/z=176$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$  розрах. для  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{P}$  206.0941, знайдено 206.0939;  $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$  розрах. для  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NNaO}_3\text{P}$  228.0760, знайдено 228.0753.

**(2S\*,4S\*)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(диметилфосфорил)піролідин-2-карбонова кислота (16)**

Розчин NaOH (2,51 г, 62,9 ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (80 мл) додавали до розчину ефіру 19 (16,0 г, 52,4 ммоль) у ТГФ (150 мл) при кімнатній температурі, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. на ніч. Потім додавали 10% водний  $\text{NaHSO}_4$  до досягнення  $\text{pH}=4$ , розчинники випарювали у вакуумі, залишок розтирали з MeCN (50 мл) і осад відфільтровували. Фільтрат упарюють у вакуумі, залишок розтирали з  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 мл) і фільтрували. Сполуку отримували як прибіл. суміш ротамерів 2:1. Вихід 10,2 г (67%). Безбарвна тверда речовина; т. т. 201-202°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H), 4.10 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.34–3.19 (m, 1H), 2.49–2.37 (m, 2H), 1.99–1.75 (m, 1H), 1.61–1.35 (m, 9H), 1.34 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.3 and 173.7, 153.6 and 153.3, 79.5, 59.7 (d,  $J=9.5$  Hz) and 59.5 (d,  $J=9.1$  Hz), 46.9 (d,  $J=2.7$  Hz) and 46.7 (d,  $J=3.4$  Hz), 38.6 (d,  $J=71.4$  Hz) and 37.9 (d,  $J=71.9$  Hz), 30.8 and 30.1, 28.5 and 28.3, 15.6 (d,  $J=67.7$  Hz) and 15.4 (d,  $J=67.7$  Hz) and 15.3 (d,  $J=68.3$  Hz) and 15.1 (d,  $J=68.3$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  39.6. LC/MS (CI):  $m/z=292$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}$  292.1308, знайдено 292.1309;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NNaO}_5\text{P}$  314.1128, знайдено 314.1129.

**трет-Бутил 3-(диметилфосфорил)азетидин-1-карбоксилат (21)**

Розчин  $\text{HP(O)Me}_2$  (54,6 г, 0,700 моль) у ТГФ (600 мл) охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали по краплях в атмосфері аргону  $\text{NaNMDS}$  (2 М в ТГФ, 350 мл, 0,700 моль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали трет-бутил 3-йодоазетидин-1-карбоксилат (20, 100 г, 0,353 моль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 год реакційну суміш упарюють у вакуумі, залишок розтирають з  $\text{EtOAc}$  (800 мл), осад відфільтровували і фільтрат упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (10:1, об./об.) як елюентів;  $R_f=0,28$ . Вихід 39,2 г (48%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.  $131\text{--}132^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.08 (dt,  $J=13.1, 9.0$  Hz, 2H), 4.03–3.92 (m, 2H), 2.74 (dddd,  $J=15.5, 9.7, 6.0, 3.9$  Hz, 1H), 1.44 (d,  $J=12.5$  Hz, 6H), 1.36 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.8 (d,  $J=2.1$  Hz), 80.0, 48.7, 28.3 (d,  $J=73.2$  Hz), 28.2, 13.7 (d,  $J=69.8$  Hz).  $^{31}\text{P NMR}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.8. LC/MS (CI):  $m/z=178$  [ $\text{M}(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}$ ] $^+$ . Розрах. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$ : C 51.49; H 8.64; N 6.01. Знайдено: C 51.20; H 8.56; N 5.87.

### **3-(Диметилфосфорил)азетидин-1-ію хлорид (22)**

10%  $\text{HCl}$ -1,4-діоксан (180 мл) додавали до розчину  $\text{N}$ -Вос аміну **21** (39,2г, 0,17 моль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчинник випарювали у вакуумі і залишок кристалізували з  $\text{MeCN}$  (50 мл). Вихід 24,5 г (85%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.  $139\text{--}142^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.00 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 4.15–3.93 (m, 4H), 3.25 (p,  $J=9.3$  Hz, 1H), 1.43 (d,  $J=13.3$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  44.4 (d,  $J=4.1$  Hz), 30.8 (d,  $J=71.1$  Hz), 14.3 (d,  $J=68.4$  Hz).  $^{31}\text{P NMR}$  (202 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  40.2. LC/MS (CI):  $m/z=134$  [ $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ] $^+$ . HRMS (ESITOF)  $m/z$ : [ $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ] $^+$  розрах. для  $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NOP}$  134.0729, знайдено 134.0732; [ $\text{M}+\text{NH}_4-\text{HCl}$ ] $^+$  розрах. для  $\text{C}_5\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OP}$  151.0995, знайдено 151.0991; [ $\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}$ ] $^+$  розрах. для  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NNaOP}$  156.0554, знайдено 156.0555.

### (2-Хлор-1-гідроксиетил)диметилфосфіноксид (26)

До  $\text{HP(O)Me}_2$  (100 г, 1,28 моль) при  $15^\circ\text{C}$  додавали хлороацетальдегід (45% у  $\text{H}_2\text{O}$ , 225 мл, 1,28 моль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (8,93 мл, 6,50 г, 64,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, завершення реакції контролювали за допомогою  $^1\text{H}$  та  $^{31}\text{P}$  ЯМР до тих пір, поки вихідний матеріал не спостерігався. Потім суміш повторно випарювали тричі у вакуумі з  $\text{MeCN}$  (500 мл), залишок сушили у вакуумі та розтирали з  $t\text{-BuOMe}$  (600 мл) і  $\text{MeCN}$  (100 мл), потім фільтрували та сушили у вакуумі. Вихід 105 г (52%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.  $126\text{--}127^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01 (s, 1H), 4.10–3.88 (m, 2H), 3.67 (ddd,  $J=11.5, 8.9, 5.7$  Hz, 1H), 1.53 (d,  $J=13.0$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J=13.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  70.0 (d,  $J=83.1$  Hz), 44.6 (d,  $J=10.2$  Hz), 13.9 (d,  $J=67.6$  Hz), 11.6 (d,  $J=66.0$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.0. LC/MS (CI):  $m/z=157/159$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ . Розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ClO}_2\text{P}$ : C 30.69; H 6.44; Cl 22.64. Знайдено: C 30.63; H 6.23; Cl 22.60.

### Диметил(оксиран-2-іл)фосфіноксид (24)

$\text{Na}$  (15,3 г, 0,667 моль) обережно додавали в  $\text{MeOH}$  (600 мл) і отриманий розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Потім по краплях додавали розчин гідроксиспирту (105 г, 0,667 моль) у  $\text{MeOH}$  (300 мл). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Розчинник упарюють у вакуумі, залишок розтирають з  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Осад відфільтровували, промивали  $\text{EtOAc}$  (200 мл) і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (10:1, об./об.) як елюентів;  $R_f=0,35$ . Вихід 68,1г (85%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.  $69\text{--}70^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04–2.82 (m, 3H), 1.50 (d,  $J=13.2$  Hz, 3H), 1.37 (d,  $J=13.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  48.0 (d,  $J=98.8$  Hz), 44.7 (d,  $J=2.0$  Hz), 15.0 (d,  $J=70.7$  Hz), 12.7 (d,  $J=72.0$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.3. GC/MS

(EI):  $m/z=120 [M]^+$ . Розраховано для  $C_4H_9O_2P$ : C 40.01; H 7.55. Знайдено: C 39.99; H 7.25.

#### **4-Бензил-6-(диметилфосфорил)морфолін-3-он (28)**

Оксиран **24** (60,0 г, 0,500 моль) розчиняли в *i*-PrOH (300 мл) і додавали  $VnNH_2$  (53,5 г, 0,500 моль). Отриману суміш перемішували при 80°C протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (1000 мл), потім додавали по краплях хлорацетилхлорид (46,0 г, 0,407 моль) і *i*-PrNEt<sub>2</sub> (59,1 г, 0,457 моль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляли  $H_2O$  (250 мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (100 мл), розсолем (100 мл), сушать над  $Na_2SO_4$  і випарюють у вакуумі. Амід **27** розчиняли в ТГФ (1000 мл), розчин охолоджували до 0°C і порціями додавали *t*-BuONa (32,1 г, 0,334 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, утворився осад відфільтровували і фільтрат випарювали у вакуумі. Аналітичний зразок отримували кристалізацією з *t*-BuOMe. Вихід 81,2 г (91%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.102–103°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31–7.20 (m, 5H), 4.71 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J=14.6$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J=16.5, 2.1$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J=16.4$  Hz, 1H), 3.96 (ddd,  $J=11.6, 7.4, 4.3$  Hz, 1H), 3.55–3.40 (m, 2H), 1.53 (d,  $J=13.3$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J=13.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.1, 135.1, 128.4, 127.9, 127.5, 71.1 (d,  $J=86.4$  Hz), 68.2 (d,  $J=12.1$  Hz), 49.3, 44.3 (d,  $J=5.6$  Hz), 14.1 (d,  $J=70.1$  Hz), 11.2 (d,  $J=68.6$  Hz). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  44.8. LC/ MS (CI):  $m/z=268 [M+H]^+$ . Розраховано для  $C_{13}H_{18}NO_3P$ : C 58.42; H 6.79; N 5.24. Знайдено: C 58.75; H 6.44; N 5.45.

#### **(4-Бензилморфолін-2-іл)диметилфосфіноксид (29)**

Розчин  $I_2$  (92,5 г, 0,364 моль) у ТГФ (150 мл) повільно додавали при 0°C до розчину  $NaBH_4$  (27,8 г, 0,735 моль) у ТГФ (600 мл). Отриманий

розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і додавали по краплях при 10°C розчин морфолінону 28 (81,2 г, 0,304 моль) у ТГФ (200 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год і по краплях додавали MeOH (150 мл) при кімнатній температурі. Розчинник упарюють у вакуумі, а залишок розбавляють насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (80 мл) і CHCl<sub>3</sub> (500 мл). Органічний шар відокремлювали, водний шар екстрагували CHCl<sub>3</sub> (4×150 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали у вакуумі. Вихід 62,7 г (84%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 124-125 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46–7.20 (m, 4H), 7.21–7.12 (m, 1H), 3.91–3.73 (m, 2H), 3.61 (td, J=11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J= 13.5, 13.0 Hz, 2H), 3.10 (dt, J=11.5, 2.2 Hz, 1H), 2.64 (dt, J=11.8, 2.0 Hz, 1H), 2.24–2.03 (m, 2H), 1.45 (d, J=13.1 Hz, 3H), 1.42 (d, J= 13.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.1, 129.0, 128.3, 127.3, 74.3 (d, J=89.7 Hz), 68.1 (d, J=11.5 Hz), 63.2, 52.8, 51.9 (d, J= 3.8 Hz), 14.3 (d, J=68.8 Hz), 12.2 (d, J=67.6 Hz). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 44.1. LC/MS (CI): m/z=254 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>P: C 61.65; H 7.96; N 5.53. Знайдено: C 61.75; H 7.94; N 5.17.

### **2-(Диметилфосфорил)морфолін-4-ій хлорид (23)**

Розчин N-бензиламіну **29** (62,7 г, 0,256 моль) в EtOH (400 мл) і Pd/C (10%, 20,0 г) поміщали в автоклав. Суміш гідрогенізували H<sub>2</sub> (100 атм) при 80°C протягом 18 год. Потім каталізатор відфільтровували, фільтрат упарювали у вакуумі і до залишку додавали HCl 1,4-діоксан (350 мл). Отриману суміш упарюють у вакуумі, залишок розбавляють MeCN (30 мл) і t-BuOMe (300 мл). Після інтенсивного перемішування протягом 2 год і фільтрації продукт кристалізувався. Вихід 43,1 г (87%). Безбарвна тверда речовина, т. пл. 165–167°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 4.14 (ddd, J=12.3, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=12.5, 3.7 Hz, 1H), 3.85 (td, J=12.3, 2.4 Hz, 1H), 3.45–3.33 (m, 1H), 3.25– 3.16 (m, 1H), 3.16–2.93 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (d, J=11.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 71.3 (d,

J=84.3 Hz), 64.2 (d, J=10.2 Hz), 42.1, 41.4 (d, J=5.6 Hz), 13.9 (d, J=68.6 Hz), 12.2 (d, J= 68.3 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  41.6. LC/MS (CI): m/z=164 [M HCl+H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H HCl]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>P 164.0835, знайдено 164.0838; [2M+Na-2HCl]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>P<sub>2</sub> 349.1422, знайдено 349.1433.

### **Диметил(2-(піридин-2-іл)етил)фосфіноксид (32)**

Na (10,9 г, 0,476 моль) обережно додавали в EtOH (200 мл) і отриманий розчин додавали по краплях до суміші 2-вінілпіридину (31,50,0 г, 0,476 моль) і НР(О)Me<sub>2</sub> (37,1 г, 0,476 моль) в EtOH (400 мл). Через 15 хв суміш нагрівали до 70°C, потім перемішували при 60°C протягом ночі. Розчинник випарювали у вакуумі, залишок розподіляли між H<sub>2</sub>O (100мл) і EtOAc (400 мл). Органічний шар відокремлювали, водну фазу екстрагували EtOAc (4×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали у вакуумі. Аналітичний зразок отримували колонковою хроматографією на силікагелі з використанням CHCl<sub>3</sub>:MeOH (10:1, об/об) як елюентів; R<sub>f</sub>=0,34. Вихід 72,3 г (83%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.52–8.43 (m, 1H), 7.71 (td, J= 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.26–7.18 (m, 1H), 3.02–2.85 (m, 2H), 2.17–1.99 (m, 2H), 1.37 (d, J=12.9 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  160.6 (d, J=13.9 Hz), 149.0, 136.6, 122.7, 121.5, 30.6 (d, J=67.6 Hz), 29.6 (d, J=2.9 Hz), 16. 1 (d, J=67.2 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  40.5. LC/MS (CI): m/z=184 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NOP: C 59.01; H 7.70; N 7.65. Знайдено: C 58.66; H 7.82; N 8.00.

### **2-(2-(Диметилфосфорил)етил)піперидин-1-ій хлорид (30)**

Суміш піридину **32** (80,0 г, 0,437 моль) і Pd/C (10%, 8,00 г) у HOAc (600 мл) поміщали в автоклав. Суміш гідрогенізували H<sub>2</sub> (50 атм) при 65°C протягом 18 год. Каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали у вакуумі насухо. Потім до залишку обережно додавали 5 М водний NaOH (200 мл) при 0°C до досягнення рН=12 і продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×300 мл).

Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в  $\text{MeCN}$  (200 мл), охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали 10%  $\text{HCl}$ -1,4-діоксан (180 мл). Отриману суміш перемішували протягом 30 хв, утворився осад відфільтровували і сушили у вакуумі. Вихід 57,0 г (58%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.  $143\text{--}144^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.40–9.00 (m, 2H), 3.20 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.10–2.95 (m, 1H), 2.85–2.73 (m, 1H), 2.04–1.52 (m, 8H), 1.45 (d,  $J=3.8$  Hz, 3H), 1.42 (d,  $J=3.7$  Hz, 3H), 1.41–1.22 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  56.1, 56.0, 43.6, 27.4, 26.2 (d,  $J=67.5$  Hz), 25.2, 21.7 (d,  $J=11.6$  Hz), 15.3 (d,  $J=68.9$  Hz), 15.1 (d,  $J=68.9$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  55.1. LC/MS (CI):  $m/z=190$   $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$  розрах. для  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NOP}$  190.1355, знайдено 190.1355;  $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$  розрах. для  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NNaOP}$  212.1175, знайдено 21.1163.

### **2-(Диметилфосфорил)етансульфонілфторид (33)**

Етенсульфонілфторид (58,0 г, 0,527 моль),  $\text{HP}(\text{O})\text{Me}_2$  (41,1 г, 0,527 моль) і  $\text{KOH}$  (7,39 г, 0,132 моль) розчиняли в 1,4-діоксані (500 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, потім розчинник випарювали у вакуумі і залишок кристалізували з  $t\text{-BuOMe}:\text{MeCN}$  (1:1, об./об., 150 мл). Вихід 67,4 г (68%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.  $132\text{--}133^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80–3.62 (m, 2H), 2.30 (ddt,  $J=11.6, 8.9, 4.4$  Hz, 2H), 1.60 (d,  $J=12.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.0 (d,  $J=19.7$  Hz), 25.1 (d,  $J=63.6$  Hz), 16.2 (d,  $J=70.5$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51.7.  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.2. LC/MS (CI):  $m/z=189$   $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах. для  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{FO}_3\text{PS}$  189.0145, знайдено 189.0145;  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  розрах. для  $\text{C}_4\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{PS}$  206.0411, знайдено 206.0411;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розрах. для  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{FNaO}_3\text{PS}$  210.9965, знайдено 210.9964.

### **2-(Диметилфосфорил)етансульфонамід (34)**

Сульфонілфторид (26,0 г, 0,138 моль) розчиняли в 1,4-діоксані (300 мл) і додавали 25% водний  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (98,0 мл, 0,691 моль). Реакційну суміш

перемішували при 60°C протягом 4 год, потім розчинник випарювали у вакуумі, а залишок кристалізували з гарячого EtOH (20 мл). Вихід (19,2 г, 75%). Жовтуваті кристали; т. пл. 213-215°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.72 (s, 2H), 3.19–3.10 (m, 2H), 2.09 (ddt,  $J=12.5, 8.9, 4.5$  Hz, 2H), 1.44 (d,  $J=13.2$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  47.8 (d,  $J=1.8$  Hz), 25.8 (d,  $J=65.0$  Hz), 15.9 (d,  $J=68.2$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  40.0. LC/MS (CI):  $m/z=186$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах. для  $\text{C}_4\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{PS}$  186.0348, знайдено 186.0348;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розрах. для  $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_3\text{PS}$  208.0168, знайдено 208.0165.

### **3-(Ізопропілтію)піридин (38)**

*i*-PrSH (2,05 г, 26,9 ммоль) додавали до суспензії NaH (60%, 1,08 г, 26,9 ммоль) у ДМФА (20 мл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали 3-бромпіридин (37, 2,13 г, 13,5 ммоль), реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали в насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 мл). Суміш розбавляли EtOAc (30 мл), органічну фазу відокремлювали, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  мл), розсоллом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи *t*-BuOMe:MeOH (60:1, об./об.) як елюент;  $R_f=0,40$ . Вихід 1,58 г (76%); жовтувата рідина.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J=4.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.60 (dt,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J=7.9, 4.8$  Hz, 1H), 3.26 (sept,  $J=6.7$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.1, 147.3, 139.1, 131.9, 123.0, 38.0, 22.6. LC/MS (CI):  $m/z=154$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розрах для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NS}$ : C 62.7; H 7.24; N 9.14; S 20.92. Знайдено: C 63.07; H 7.20; N 9.47; S 20.99.

### **3-(Ізопропілсульфоніл)піридин (39)**

Сульфід **38** (1,58 г, 10,3 ммоль) розчиняли в MeCN:H<sub>2</sub>O (1:1, об/об, 20 мл), потім додавали NaIO<sub>4</sub> (4,62 г, 21,6 ммоль) і RuCl<sub>3</sub> (104 мг, 0,515 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, осад відфільтровували і промивали EtOAc (3×15 мл). Фільтрат промивали H<sub>2</sub>O (2×10 мл), розсоллом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюентів гексан: EtOAc (1:2, об/об); R<sub>f</sub>=0,30. Вихід 1,29 г (67%). Жовта рідина. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8.99 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.85 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1H), 8.20–8.13 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.31 (sept, J= 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 153.8, 149.0, 136.4, 133.1, 123.6, 116.9. LC/MS (CI): m/z=186 [M+ H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S: C 51.87; H 5.99; N 7.56; S 17.31. Знайдено: C 52.23; H 5.88; N 7.43; S 17.08.

### **3-(Ізопропілсульфоніл)піперидин (35)**

Піридин **39** (1,00 г, 5,40 ммоль) і Pd/C (10%, 300 мг) змішували HOAc (40 мл) в автоклаві. Суміш гідрогенізували H<sub>2</sub> (45 атм) при 80°C протягом 48 год. Каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали у вакуумі насухо. Залишок розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням CHCl<sub>3</sub>:MeOH:Et<sub>3</sub>N (10:1:0,1, об/об/об) як елюент; R<sub>f</sub>=0,35. Вихід 537 мг (52%). Жовта рідина. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.38–3.27 (m, 1H), 3.23–3.00 (m, 2H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.87 (t, J=11.2 Hz, 1H), 2.56 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.16–2.04 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.86–1.70 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.8 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.5, 50.1, 45.8, 45.1, 25.2, 23.6, 15.0, 14.9. LC/MS (CI): m/z=192 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: C 50.23; H 8.96; N 7.32; S 16.76. Знайдено: C 50.42; H 8.81; N 7.02, S 16.76.

### **3-(N,N-диметилсульфамойл)піперидин-1-ій хлорид (36)**

40% водний  $\text{Me}_2\text{NH}$  (1,80 мл) додавали при  $0^\circ\text{C}$  до розчину 40 (1,00 г, 3,15 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год, потім промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (15мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали у вакуумі. Отриманий таким чином  $\text{Cbz}$ -захищений амін **41** розчиняли в  $\text{MeOH}$  (10 мл), потім додавали  $\text{Pd/C}$  (10%, 100 мг) і  $\text{HCl}$ -1,4-діоксан (2,0 мл). Отриману суміш гідрували  $\text{H}_2$  (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували через целіт і фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок кристалізували з  $\text{MeCN}$  (2 мл). Вихід 409 мг (57%). Безбарвна тверда речовина; т.пл.  $181\text{--}183^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.66 (s, 2H), 3.71–3.50 (m, 2H), 3.27 (dt,  $J=12.7, 3.9$  Hz, 1H), 3.19–3.07 (m, 1H), 2.91 (td,  $J=12.3, 3.3$  Hz, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.20–2.06 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 1H), 1.88–1.56 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  54.2, 43.5, 42.5, 37.0, 22.5, 20.3. LC/MS (CI):  $m/z=193$   $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$ . HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  193.1005, знайдено 193.1007.

#### Загальна процедура бензоїлування.

$\text{I-PrNEt}_2$  (1,2 ммоль або 1,76 ммоль для гідрохлоридів амінів) і  $\text{PhCOCl}$  (123 мг, 0,880 ммоль) повільно додавали при  $0^\circ\text{C}$  до перемішаного розчину відповідного аміну (0,800 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (від 14:1 до 10:1, об./об.).

**Феніл(піперидин-1-іл)метанон (44a).** Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з використанням  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (45:1, об/об). Вихід 113 мг (75%). Спектральні та фізичні дані були аналогічними звітним.[40,41].  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.46–7.35 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 1.70–1.52 (m, 4H), 1.52–1.36 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  170.9, 138.5, 130.6, 129.8, 128.1, 49.7, 44.0, 27.6, 26.9, 25.8.

**(3-(Диметилфосфорил)азетидин-1-іл)(феніл)метанон (44b).** Сполука існувала як суміш ротамерів 1:1. Вихід 132 мг (70%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 121–123°C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 4.59–4.37 (m, 3H), 4.36–4.23 (m, 1H), 3.01–2.90 (m, 1H), 1.66–1.40 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 131.9, 130.9, 128.0, 127.3, 51.8, 47.8, 28.6 (d,  $J=72.4$  Hz), 13.9 (d,  $J=69.9$  Hz), 13.2 (d,  $J=69.9$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.2. LC/MS (CI):  $m/z=238$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{P}$ : C 60.75; H 6.80; N 5.90. Знайдено: C 60.76; H 6.54; N 6.10.

**(2-(Диметилфосфорил)піролідин-1-іл)(феніл)метанон (44c).** Вихід 146 мг (73%). Тверда речовина жовтуватого кольору; т.пл. 33–34°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.56–7.51 (m, 2H), 7.47–7.39 (m, 3H), 4.57 (ddd,  $J=9.1, 5.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.54–3.46 (m, 1H), 3.46–3.34 (m, 1H), 2.35–2.20 (m, 1H), 2.19–2.07 (m, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.81–1.68 (m, 1H), 1.49 (d,  $J=12.6$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J=12.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  171.8, 138.1, 131.6, 129.6, 128.8, 57.5 (d,  $J=79.3$  Hz), 52.2, 26.6, 25.9, 16.6 (d,  $J=65.4$  Hz) and 15.6 (d,  $J=66.8$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  45.9. LC/MS (CI):  $m/z=252$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$ : C 62.14; H 7.22; N 5.57. Знайдено: C 62.45; H 7.28; N 5.97.

**(3-(Диметилфосфорил)піролідин-1-іл)(феніл)метанон (44d).** Сполуку отримано суміш ротамерів 5:4. Вихід 139 мг (69%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 104–106°C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.58–7.45 (m, 2H), 7.45–7.36 (m, 3H), 3.83–3.38 (m, 4H), 2.52–2.28 (m, 1H), 2.18–1.95 (m, 2H), 1.46–1.26 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  170.2, 138.6, 131.2 and 131.2, 129.7 and 129.6, 128.4, 50.7 (d,  $J=9.3$  Hz) and 47.6 (d,  $J=9.3$  Hz), 49.9 and 47.0, 41.1 (d,  $J=72.5$  Hz) and 39.0 (d,  $J=73.1$  Hz), 27.5 and 25.7, 16.5–15.2 (m).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  41.1 and 40.3. LC/MS (CI):  $m/z=252$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$ : C 62.14; H 7.22; N 5.57. Знайдено: C 62.29; H 7.34; N 5.23.

**(2-(Диметилфосфорил)піперидин-1-іл)(феніл)метанон (44e).**

Сполуку отримано як суміш ротамерів 1:1. Вихід 151 мг (71%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 136–137°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.50–7.43 (m, 5H), 4.97–4.83 (m, 1H), 3.71 (td,  $J=13.0, 2.9$  Hz, 1H), 3.61 (dt,  $J=13.3, 3.2$  Hz, 1H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.22–2.10 (m, 1H), 1.96–1.60 (m, 3H), 1.57 (d,  $J=12.5$  Hz, 3H), 1.51 (d,  $J=12.7$  Hz, 3H), 1.46–1.27 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  171. (d,  $J=2.7$  Hz), 137.7, 130.8, 129.9, 127.9, 51.0 (d,  $J=73.3$  Hz), 47.4, 27.0, 25.7, 21.9, 16.5 (d,  $J=66.7$  Hz), 16.3 (d,  $J=66.7$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  46.2. LC/MS (CI):  $m/z=266$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$ : C 63.38; H 7.60; N 5.28. Знайдено: C 62.99; H 7.27; N 5.67.

**(3-(Диметилфосфорил)піперидин-1-іл)(феніл)метанон (44f).** Сполуку отримано як суміш ротамерів 5:4. Вихід 159 мг (75%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 100–102°C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.47–7.40 (m, 3H), 7.40–7.33 (m, 2H), 4.87–4.62 (m, 1H), 4.56 (s, 0.5H) and 4.06–3.74 (m, 0.4H), 3.73–3.40 (m, 1H), 3.11–2.78 (m, 2H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.90–1.56 (m, 3H), 1.54–1.09 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  171.0, 137.9, 130.8, 129.8, 128.1, 49.1 and 48.5, 43.5 and 42.7, 39.4 and 38.8, 26.8 and 26.4, 25.1, 15.2 (d,  $J=67.7$  Hz) and 14.9 (d,  $J=67.7$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  41.6 and 41.2. LC/MS (CI):  $m/z=266$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$ : C 63.38; H 7.60; N 5.28. Знайдено: C 63.28; H 7.25; N 5.38.

**(4-(Диметилфосфорил)піперидин-1-іл)(феніл)метанон (44g).**

Сполуку отримано як суміш ротамерів 1:1. Вихід 159 мг (75%). Тверда речовина жовтуватого кольору; т.пл. 141–142 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.44–7.39 (m, 3H), 7.38–7.35 (m, 2H), 4.93–4.31 (m, 1H), 3.97–3.48 (m, 1H), 3.08–2.91 (m, 1H), 2.84–2.62 (m, 1H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.80–1.61 (m, 1H), 1.53–1.41 (m, 2H), 1.33 (d,  $J=12.5$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  170.9, 138.1, 130.7, 129.8, 128.1, 48.9, 43.22, 38.64 (d,  $J=71.8$  Hz), 26.34, 25.91, 14.57 (d,  $J=67.3$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  42.8. LC/MS (CI):  $m/z=266$

[M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>P: C 63.38; H 7.60; N 5.28. Знайдено: C 63.33; H 7.56; N 5.05.

**(3-(Ізопропілсульфоніл)піперидин-1-іл)(феніл)метанон(44h)**. Вихід 132 мг (56%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 130–132°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59–7.20 (m, 5H), 5.10–4.73 (m, 1H), 3.90–3.57 (m, 1H), 3.45–2.88 (m, 4H), 2.28 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.05–1.79 (m, 2H), 1.56–1.09 (m, 7H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 135.1, 130.1, 128.6, 127.0, 53.7, 51.1, 47.8, 42.1, 25.0, 22.3, 16.0, 14.1. LC/ MS (CI): m/z=296 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S: C 60.99; H 7.17; N 4.74; S 10.85. Знайдено: C 60.78; H 6.78; N 4.59; S 10.95.

**1-Бензоїл-N,N-диметилпіперидин-3-сульфонамід (44i)**. Сполуку отримано як суміш ротамерів 5:4. Вихід 166 мг (70%). Безбарвна тверда речовина; т.пл. 102–103°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.46–7.36 (m, 5H), 4.85–4.63 (m, 1H), 4.58–4.27 (m, 0.5H), 4.03–3.69 (m, 0.5H), 3.67–3.38 (m, 1H), 3.33–2.61 (m, 9H), 2.19–2.10 (m, 1H), 1.89–1.66 (m, 2H), 1.64–1.38 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 171.3, 137.6, 131.0, 129.9, 128.1, 58.2, 57.8, 48.7, 43.2, 42.9, 38.4, 26.5, 25.7, 25.0. LC/MS (CI): m/z=297 [M+H]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C 56.73; H 6.80; N 9.45; S 10.82. Found: C 56.79; H 7.14; N 9.50; S 11.16.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено кілька масштабованих синтетичних підходів до насичених гетероциклічних диметилфосфіноксидів, а саме похідних азетидину, піролідину, піперидину та морфоліну. Ключові етапи реакційної послідовності зазвичай ґрунтуються на реакції  $\text{HP(O)Me}_2$  з електрофілами, а саме, конденсації фосфа-Манніха (типу Кабачника-Філдса) з циклічними імінами або монозахищеними діамінами в присутності формальдегіду, каталізованій паладієм реакції алкенілгалогенідів або трифлатів, нуклеофільне заміщення в алкілйодидах, приєднання за Міхаелем або реакції розкриття кільця оксирану.
2. Досліджено фізико-хімічні властивості насичених  $\text{P(O)Me}_2$ -вмісних гетероциклів. Показано, що індуктивний ефект диметилфосфіноксиду сильно вплинув на основність сполуки та деяких випадках також спостерігалось значне підвищення розчинності у воді.
3. Створення віртуальних бібліотек на основі  $\text{P(O)Me}_2$ -заміщених піперидинів за допомогою інструменту Nelson's LLAMA показало, що основні будівельні блоки демонстрували продуктивність, більш-менш подібну до їхніх ізостерів, що містять  $\text{SO}_2\text{i-Pr}$  та  $\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ; всі серії трьох сполук могли легко отримати доступ до хімічного простору потенційних лідів навіть відповідно до найсуворіших критеріїв Черчера.

## ЛІТЕРАТУРА

- [1] J. Petkowski, W. Bains, S. Seager, *Molecules* **2019**, 24, 866.
- [2] W. C. Weimer, D. E. Armstrong, *Environ. Sci. Technol.* **1979**, 13, 826–829.
- [3] U. Pradere, E. C. Garnier-Amblard, S. J. Coats, F. Amblard, R. F. Schinazi, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9154–9218.
- [4] H. Cao, J. Li, F. Zhang, D. Cahard, J. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 688–729.
- [5] F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 899–932.
- [6] J.-A. Ma, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 630–636.
- [7] K. Bera, I. N. N. Namboothiri, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1234–1260.
- [8] D. C. Batesky, M. J. Goldfogel, D. J. Weix, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9931–9936.
- [9] W. S. Huang, S. Liu, D. Zou, M. Thomas, Y. Wang, T. Zhou, J. Romero, A. Kohlmann, F. Li, J. Qi, L. Cai, T. A. Dwight, Y. Xu, R. Xu, R. Dodd, A. Toms, L. Parillon, X. Lu, R. Anjum, S. Zhang, F. Wang, J. Keats, S. D. Wardwell, Y. Ning, Q. Xu, L. E. Moran, Q. K. Mohemmad, H. G. Jang, T. Clackson, N. I. Narasimhan, V. M. Rivera, X. Zhu, D. Dalgarno, W. C. Shakespeare, *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 4948–4964.
- [10] K. Uchibori, N. Inase, M. Araki, M. Kamada, S. Sato, Y. Okuno, N. Fujita, R. Katayama, *Nat. Commun.* **2017**, 8, 14768.
- [11] G. He, J. P. Krise, R. Oliyai, in *Prodrugs*, Springer New York, New York, NY, **2007**, pp. 923–964.
- [12] A. J. Wiemer, D. F. Wiemer, in *Pept. Mater.* **2014**, pp. 115–160.
- [13] T. Hunter, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **2012**, 367, 2513–2516.

- [14] P. Finkbeiner, J. P. Hehn, C. Gnam, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 7081–7107.
- [15] E. Łastawiecka, A. Flis, M. Stankevič, M. Greluk, G. Słowik, W. Gac, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2079–2085.
- [16] J. Xu, P. Zhang, Y. Gao, Y. Chen, G. Tang, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8176–8183.
- [17] J. Yang, J. Xiao, T. Chen, L.-B. Han, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 820, 120–124.
- [18] W. C. Fu, C. M. So, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5906–5909.
- [19] J. Xuan, T. T. Zeng, J. R. Chen, L. Q. Lu, W. J. Xiao, *Chem. A Eur. J.* **2015**, 21, 4962–4965.
- [20] R. Beaud, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13183–13186.
- [21] R. Zhao, X. Huang, M. Wang, S. Hu, Y. Gao, P. Xu, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 8185–8195.
- [22] Z. Huang, W. Liu, S. Li, Y. Yang, S. Guo, H. Cai, *Synlett* **2020**, 31, 1295–1297.
- [23] G. Hu, Y. Gao, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4464–4467.
- [24] T. Chen, C. Q. Zhao, L. B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3139–3155.
- [25] L. Liu, D. Zhou, J. Dong, Y. Zhou, S. F. Yin, L. B. Han, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4190–4196.
- [26] W. Jiang, G. Allan, X. Chen, J. J. Fiordeliso, O. Linton, P. Tannenbaum, J. Xu, P. Zhu, J. Gunnet, K. Demarest, S. Lundeen, Z. Sui, *Steroids* **2006**, 71, 949–954.
- [27] J. R. Goerlich, I. Neda, M. Well, A. Fischer, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Z. Naturforsch. B* **1993**, 48, 1161–1168.

- [28] M. Hatam, J. R. Goerlich, R. Schmutzler, H. Gröger, J. Martens, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3685–3698.
- [29] C. Liek, P. Machnitzki, T. Nickel, S. Schenk, M. Tepper, O. Stelzer, *Z. Naturforsch. B* 1999, 54, 1532–1542.
- [30] L. Maier, P. J. Diel, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1991**, 57.
- [31] D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5591–5594.
- [32] H.-J. Zeiss, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8263–8270.
- [33] B. Lal, A. N. Dohadwalla, N. K. Dadkar, A. D'Sa, N. J. De Souza, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1470–1480.
- [34] A. J. Kendall, D. T. Seidenkranz, D. R. Tyler, *Organometallics* **2017**, 36, 2412–2417.
- [35] I. Colomer, C. J. Empson, P. Craven, Z. Owen, R. G. Doveston, I. Churcher, S. P. Marsden, A. Nelson, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7209–7212.
- [36] A. A. Homon, O. V. Hryshchuk, O. V. Mykhailenko, B. V. Vashchenko, K. P. Melnykov, O. Michurin, C. G. Daniliuk, I. I. Gerus, V. O. Kovtunencko, I. Kondratov, O. O. Grygorenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, ejoc.202100414.
- [37] A. Nadin, C. Hattotuwigama, I. Churcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 1114–1122; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1140–1149.
- [38] R. F. Struck, Y. F. Shealy, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 414–416.
- [39] J. Sander, H.-J. Kleiner, M. Finke, *Angew. Chem.* **2006**, 94, 561–562.
- [40] M. Sayes, A. B. Charette, *Green Chem.* **2017**, 19, 5060–5064.
- [41] S. K. Verma, R. Ghorpade, A. Pratap, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2373–2376.