

Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОЗИРЄВ ЄВГЕНІЙ КОСТЯНТИНОВИЧ

УДК 547.551.55 (043.3)

**СИНТЕЗ СПИРО- ТА КАРКАСНИХ N,O,S-ВМІСНИХ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ**

10 ПРИРОДНИЧІ НАУКИ

102 ХІМІЯ

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ (Є.К. Козирєв)

Науковий керівник:

д-р хім. наук, професор

_____Пальчиков В.О.

Дніпро-2024р.

АНОТАЦІЯ

Козирєв Є.К. Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія. – Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, 2024.

Дисертаційну роботу присвячено дослідженню синтезу нових циклобутанових спірогетероциклів, що включають фрагменти 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану, 1-оксаспіро[3.3]гептану та 1-азаспіро[3.3]гептану з подальшою модифікацією функціональних груп для створення бібліотеки похідних які можуть бути використані для дизайну нових ліків. Також в роботі представлено розробку методів синтезу біциклічних каркасних систем, що включають фрагменти піролідину, піперидину та морфоліну. Окрема частина роботи присвячена сульфурвмісним азагетероциклічним системам. Тема дисертаційного проекту є актуальною з огляду на постійну потребу нових унікальних білдинг-блоків для дизайну ліків. Встановлено, що зручним підходом до одержання 1-оксаспіро[3.3]гептанової системи є реакція Джонсона-Корі-Чайковського. Виявлено, що 1-оксаспіро[2.3]гексани реагують набагато швидше та з більшими виходами ніж відповідні циклобутанони.

Розроблено новий спосіб синтезу 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану виходячи з комерційно доступних: (R)-2-((бензилокси)метил)оксирану, (R)-епіхлоргідрину та бензиламіну. Оптимізація ключової стадії отримання (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанолу привела до відкриття one-pot методу синтезу цільової речовини. Стратегія являє собою поетапне додавання (R)-2-((бензилокси)метил)оксирану, (R)-епіхлоргідрину та метилату натрію до бензиламіну з подальшим каталітичним гідруванням обох бензильних груп та перетворення гідрофільного морфолін-2,6-діїлдиметанолу в гідрофобний трет-бутил-2,6-біс(((метилсульфоніл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат. Подальша циклізація у відповідний малоновий дієстер,

декарбоксилювання та лужний гідроліз приводять до отримання 3-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонової кислоти.

З метою синтезу нових похідних піперидину з біциклічним каркасом синтезовано ряд сполук на основі 2-азабіцикло[2.2.1]гептану. Метод базується на внутрішньомолекулярній циклізації похідного 4-оксоциклопентана-1,2-дикарбонової кислоти та бензиламіну.

Розроблено новий спосіб синтезу ненасичених 3,4-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів які можуть знайти використання як білдинг-блоки в синтезі фармацевтичних препаратів. На сьогодні серед сполук, що включають дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидний фрагмент, є такі відомі лікарські засоби, як антиглаукомний препарат Дорзоламід та діуретик Метікран.

Розроблені методи синтезу вищезазначених типів сполук базуються на використанні комерційно доступних вихідних сполук, використанні оригінальних синтетичних прийомів на шляху конструювання гетероциклічних фрагментів та випробувано на мультиграмовому масштабі 10-100 г і вище.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що в дисертації *вперше*:

- розроблено методи синтезу нових кислот, спиртів, амінів, бромідів та кетонів, що включають спіроциклічну циклобутандіоксанову систему (5,8-діоксаспіро[3.5]нонани);
- розроблено умови синтезу нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів та 1-азаспіро[3.3]гептанів використовуючи як вихідні речовини 3-оксоциклобутан-1-карбонову кислоту та 3-метиленциклобутан-1-ол відповідно;
- запропоновано оригінальний шлях синтезу *трет*-бутил 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату виходячи з *трет*-бутил 3-оксоциклобутан-1-карбоксилату;
- отримано нові похідні 2-азабіцикло[2.2.1]гептану виходячи з 4-оксоциклопентан-1,2-дикарбонової кислоти;

- синтезовано широкий ряд нових похідних 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану;
- розроблено оригінальний 10-стадійний метод синтезу 6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти;
- встановлено особливості реакційної здатності *ендо*- та *екзо*-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних ряду норборнену в реакції Міцунобу;
- знайдено нові шляхи синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів та піролідинвмісних похідних на їх основі.

Розділ 1 включає літературний огляд, присвячений новітнім методам синтезу циклобутанвмісних гетероциклів для дизайну ліків, а також оксетанам, азетидинам, сульфонам та морфолінам. Саме цим гетероциклом присвячено найбільшу увагу у дисертації. Якісне опрацювання та аналіз друкованих джерел дозволяє чітко визначитись з напрямом виконання експериментальної синтетичної частини подальшої роботи. У підсумку, автор зосереджує свою увагу на думці, що похідні зазначених гетероциклічних систем є цікавими для створення нових високоефективних і малотоксичних біологічно активних речовин для подальшого біологічного дослідження.

Розділ 2 описує синтез трьох типів спіроциклів, що містять циклобутановий фрагмент, а саме нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів, 1-азаспіро[3.3]гептанів та 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів.

Розділ 3 представляє собою послідовне викладення матеріалів та методів синтезу похідних 6-азабіцикло[3.2.1]октану, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану та 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану. В даному розділі автор описує створені ним нові маршрути синтезу цих важливих білдинг-блоків.

Розділ 4 відтворює алгоритм пошуку оптимальних шляхів вирішення задач які пов'язані з синтезом ненасичених 3,4-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих циклічних сульфонів. Також у цьому

розділі представлено спіро- та конденсовані піролідинвмісні похідні цих сульфонів.

Розділ 5 описує експериментальну частину досліджень, в якому наведені методики синтезу нових сполук та їх ЯМР характеристики, дані мас-спектроскопії та інші фізико-хімічні властивості.

Кожен з розділів містить необхідні висновки, які надають загальну оцінку одержаним результатам.

Загальні висновки демонструють найважливіші наукові результати та їх кореляцію з завданнями, які були поставлені у даній дисертаційній роботі.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано синтетичний підхід до отримання ряду нових 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів, включаючи особливо цінні фторпохідні, у мультиграмових кількостях.

Розроблено умови синтезу заміщених 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонаїв на основі комерційно доступних епоксидів.

Показано перспективи використання алкенів в реакціях з хлорсульфоніл ізоціанатом для синтезу ряду нових 1-азаспіро[3.3]гептанів.

Запатентовано новий спосіб синтезу ненасичених 3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів які можуть знайти використання як білдинг-блоки в «drug design»

Розроблено та оптимізовано методи синтезу широкого ряду практично корисних спіро- та біциклічних сполук, які масштабовані до декаграмових кількостей кінцевих продуктів.

Ключові слова: гетероциклізація, спіросполуки, перегрупування, епоксидування, синтез, аналіз, азетидини, піролідини, альдегіди, каркасні сполуки, масштабування.

SUMMARY

Kozyriev Y. K. Synthesis of spiro- and cage N,O,S-containing heterocyclic systems.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 10 Natural Sciences, specialty 102 Chemistry. - Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, 2024.

The dissertation is devoted to the study of the synthesis of new cyclobutane spiroheterocycles, including 5,8-dioxaspiro[3.5]nonane, 1-oxaspiro[3.3]heptane and 1-azaspiro[3.3]heptane motifs, followed by modification of functional groups to create a library of derivatives that can be used for the design of new drugs. The work also presents the development of methods for the synthesis of bicyclic cage systems that include pyrrolidine, piperidine, and morpholine fragments. A separate part of the work is devoted to sulfur-containing azaheterocyclic systems. The topic of the PhD thesis is relevant in view of the constant need for new unique building blocks for drug design. It has been established that the Johnson-Corey-Chaykovsky reaction is a convenient approach for the preparation of 1-oxaspiro[3.3]heptane system. It was found that 1-oxaspiro[2.3]hexanes react much faster and in higher yields than the corresponding cyclobutanones.

A new method for the synthesis of 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonane was developed based on commercially available (R)-2-((benzyloxy)methyl)oxirane, (R)-epichlorohydrin and benzylamine. Optimization of the key step of (4-benzyl-6-((benzyloxy)methyl)morpholin-2-yl)methanol production led to the discovery of a one-pot synthesis of the target substance. The strategy involves the stepwise addition of (R)-2-((benzyloxy)methyl)oxirane, (R)-epichlorohydrin and sodium methylate to benzylamine, followed by the catalytic hydrogenation of both benzyl groups and the conversion of hydrophilic morpholine-2,6-diylmethanol into hydrophobic tert-butyl 2,6-bis(((methylsulfonyl)oxy)methyl)morpholine-4-carboxylate. Further cyclization to the corresponding malonic diesters, decarboxylation and alkaline hydrolysis lead to 3-(tert-butoxycarbonyl)-9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxylic acid.

A series of compounds based on 2-azabicyclo[2.2.1]heptane was prepared in order to synthesize new piperidine derivatives with a bicyclic cage. The method is based on the intramolecular cyclization of a 4-oxocyclopentane-1,2-dicarboxylic acid derivative and benzylamine.

A new method for the synthesis of unsaturated 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-1,1-dioxides has been developed that can be used as building blocks in the synthesis of pharmaceuticals. To date, among the compounds that include the dihydro-2*H*-thiopyran-1,1-dioxide fragment are well-known drugs as the antiglaucoma agent Dorzolamide and the diuretic Metikran.

The developed methods for the synthesis of the above-mentioned types of compounds based on the use of commercially available starting compounds, the use of original synthetic techniques for the design of heterocyclic motifs and have been tested on a multigram scale of 10-100 g and above.

The scientific novelty of the work lies in the fact that in the dissertation for the first time:

- methods for the synthesis of new acids, alcohols, amines, bromides, and ketones which contain the spirocyclic cyclobutanedioxane system (5,8-dioxaspiro[3.5]nonanes) were developed;
- conditions for the synthesis of new substituted 1-oxaspiro[3.3]heptanes and 1-azaspiro[3.3]heptanes were developed using 3-oxocyclobutane-1-carboxylic acid and 3-methylenecyclobutan-1-ol as starting materials, respectively;
- an original synthesis route for *tert*-butyl 6-oxo-1-azaspiro[3.3]heptane-1-carboxylate based on *tert*-butyl 3-oxocyclobutane-1-carboxylate was proposed;
- new derivatives of 2-azabicyclo[2.2.1]heptane were obtained based on 4-oxocyclopentane-1,2-dicarboxylic acid;
- a wide range of new derivatives of 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonane were synthesized;
- an original 10-step synthesis of 6-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid was developed;

- the peculiarities of the reactivity of *endo*- and *exo*-oriented secondary hydroxyl groups of bicyclic derivatives of the norbornene series in the Mitsunobu reaction were established;
- new ways for the synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2*H*-thiopyran-1,1-dioxides and pyrrolidine-containing derivatives based on them were found.

Chapter 1 includes a literature review on the advanced methods for the synthesis of cyclobutane-containing heterocycles for drug design, as well as oxetanes, azetidines, sulfones, and morpholines. These heterocycles are the focus of this thesis. The qualitative study and analysis of printed sources allows us to clearly define the direction of the experimental synthetic part of further work. As a result, the author focuses his attention on the idea that the derivatives of these heterocyclic systems are interesting for the creation of new highly effective and low-toxic biologically active substances for further biological research.

Chapter 2 describes the synthesis of three types of spirocycles containing a cyclobutane fragment, namely new substituted 1-oxaspiro[3.3]heptanes, 1-azaspiro[3.3]heptanes, and 5,8-dioxaspiro[3.5]nonanes.

Chapter 3 is a sequential exposition of materials and methods of synthesis of 6-azabicyclo[3.2.1]octane, 2-azabicyclo[2.2.1]heptane and 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives. In this section, the author describes new routes for the synthesis of these important building blocks.

Chapter 4 presents an algorithm for finding optimal ways to solve problems related to the synthesis of unsaturated 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-1,1-dioxides. The proposed method extends the possibilities of synthetic approaches to similar functionalized cyclic sulfones. This chapter also presents spiro- and condensed pyrrolidine-containing derivatives of these sulfones.

Section 5 describes the experimental part of the study, which includes the methods of synthesis of new compounds and their NMR characteristics, mass spectroscopy data, and other physical and chemical properties.

Each of the chapters contains the necessary conclusions that provide an overall assessment of the results.

The **general conclusions** demonstrate the most important scientific results and their correlation with the tasks set out in this thesis.

Practical significance of the results.

A synthetic approach to the preparation of a number of new 2-azabicyclo[2.2.1]heptanes, including particularly valuable fluorinated derivatives, in multigram quantities has been proposed.

The conditions for the synthesis of substituted 9-oxa-3-azabicyclo[3.3.1]nonanes based on commercially available epoxides have been developed.

Prospects for the use of alkenes in reactions with chlorosulfonyl isocyanate for the synthesis of a number of new 1-azaspiro[3.3]heptanes have been shown.

A new method for the synthesis of unsaturated 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-1,1-dioxides, which can be used as building blocks in drug design has been patented.

Methods for the synthesis of a wide range of practically useful spiro- and bicyclic compounds scalable to decagram quantities of final products have been developed and optimized.

Key words: heterocyclization, spiro compounds, rearrangement, epoxidation, synthesis, analysis, azetidines, pyrrolidines, aldehydes, cage compounds, scale-up.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Synthesis of challenging 6-functionalized 1-oxaspiro[3.3]heptanes – new scaffolds for drug discovery / **Y.K. Kozyriev**, V.A. Palchykov // Tetrahedron Lett. – 2023. – Vol. 122. – article number 154515. <https://doi.org/10.1016/J.tetlet.2023.154515> (Q2, Scopus, Web of Science) *(Особистий внесок: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, очистка та встановлення будови всіх отриманих сполук, написання експериментальної частини статті).*
2. Synthesis of 2,2-disubstituted and 2,2,3-trisubstituted 1,4-dioxane-derived building blocks / A.V. Bondarenko, **Y.K. Kozyriev**, B.V. Vashchenko, O.O. Grygorenko // Synthesis. – 2023. – Vol. 55, №20. – P. 3402-3414. <https://doi.org/10.1055/a-2092-9205> (Q1, Scopus, Web of Science) *(Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень з синтезу 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів, встановлення будови отриманих сполук, участь у написанні експериментальної частини статті).*
3. Thiopyran-3-one-1,1-dioxides in the synthesis of heterocycles / **E.K. Kozirev**, V.A. Palchykov // Chem. Heteroc. Comp. – 2019. – Vol. 55, № 4-5. – P. 349-351. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02463-z> (Q3, Scopus, Web of Science) *(Особистий внесок: збір та систематизація літературних даних до огляду).*
4. Multigram scale synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran 1,1-dioxides and features of their NMR spectral behavior / R.M. Chabanenko, S.Yu. Mykolenko, **E.K. Kozirev**, V.A. Palchykov // Synth. Commun. – 2018. – Vol. 48, № 17. – P. 2198-2205. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1486427> (Q3, Scopus, Web of Science) *(Особистий внесок: збір літературних даних, синтез та встановлення будови 3,4- і 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів, участь у написанні експериментальної частини статті).*
5. Патент на винахід №120311 Україна, МПК8 C07D 335/02. Спосіб синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів / **Козирєв Є.К.**,

- Чабаненко Р.М., Пальчиков В.О. // Заявка № а201800279. Заявл. 10.01.2018; Опубл. 11.11.2019; Бюл. № 21. – 4 с. (*Особистий внесок: збір літературних даних, синтез та встановлення будови 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів, участь у написанні заявки на патент*).
6. Synthesis of a 1-oxaspiro[3.3]heptanes – new scaffolds for drug discovery / **Kozyriev Y.K.**, Palchykov V.A. // 23th International Conference for Students, PhD students and young scientists "Modern Chemistry Problems", 18-20 May 2022. – Kyiv, Ukraine. – 2022. – P. 68.
 7. New 5,8-dioxaspiro[3.5]nonane amines for drug design / **Е.К. Kozirev**, A.V. Bondarenko, V.A. Palchykov // Матеріали Всеукраїнського симпозіуму з органічної та медичної хімії присвячений 80-річчю проф. Валерія Дмитровича Орлова, 21 – 22 вересня 2021 р., Львів. – 2021. – С. 86.
 8. Метод синтезу спіросполук, що включають тіопіран-1,1-діоксидний та піролідиновий гетероцикли / **Козирєв Є.К.**, Пальчиков В.О. // Матеріали ХІХ Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, 17-20 травня 2021 р., Дніпро. – 2021. – С. 49-52.
 9. Новий метод синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів / **Козирєв Є.К.**, Іванова М.С., Пальчиков В.О. // Тези доп. ХVІ Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії. – Дніпро. – 2018. – С. 89-91.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	6
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ.....	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ДЕЯКИХ N,O,S-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ (ДІОКСАНІВ, ОКСЕТАНІВ, АЗЕТИДИНІВ, МОРФОЛІНІВ, СУЛЬФОНІВ) ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ПЛАТФОРМ ДЛЯ ДИЗАЙНУ ЛІКІВ (огляд літератури).....	22
1.1 Методи синтезу заміщених 1,4-діоксанів	22
1.2 Природні сполуки та лікарські засоби які містять оксетанове кільце	24
1.2.1 Синтез похідних оксетану шляхом внутрішньомолекулярної циклізації.....	27
1.3 Синтез азетидинів.....	35
1.3.1 Циклізація шляхом нуклеофільного заміщення амінонуклеофілів.....	36
1.4 Біциклічні піперидини.....	40
1.4.1 Синтез похідних 2-азанорборнану за допомогою реакції аза-Дільса-Альдера.....	41
1.5 Методи синтезу морфолінів.....	45
1.6 Гетероциклічні системи які містять циклічні сульфони.....	50
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ЦИКЛОБУТАНВМІСНИХ СПІРОГЕТЕРОЦИКЛІВ ...	52
2.1 Синтез заміщених 1,4-діоксанів.....	52
2.2 Синтез функціоналізованих 1-оксаспіро[3.3]гептанів.....	57
2.2.1 Моделювання молекулярних форм будівельних блоків у програмі LLAMA.....	61
2.3 Синтез функціоналізованих 1-азаспіро[3.3]гептанів.....	63

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ НОВИХ БІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ ПРОЛІДИНУ, ПІПЕРИДИНУ ТА МОРФОЛІНУ	67
3.1. Біологічне значення похідних біциклічних амінів.....	67
3.2 Синтез нових похідних 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів.....	70
3.3 Новий підхід до синтезу заміщених 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонанів.....	76
3.4 Новий шлях синтезу функціоналізованих 6-азабіцикло[3.2.1]октанів.....	80
РОЗДІЛ 4. ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ ДЛЯ ДИЗАЙНУ ЛІКІВ.....	87
4.1. Синтез 3,4- та 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів.....	87
4.2. Синтез піролідин вмісніх циклічних сульфонів.....	90
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	94
ВИСНОВКИ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТОК.....	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

(в алфавітному порядку)

Bn	Бензил
Boc	трет-Бутилоксикарбонільна захисна група
Cbz	Бензилоксикарбонільна захисна група
CDCl ₃	Дейтерований хлороформ
CDI	Карбонілдіімідазол
DCM	Дихлорметан
DEAD	Діетилазодикарбоксилат
DIPEA	N,N-Діізопропілетиламін
DMF	Диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> ₆	Дейтерований диметилсульфоксид
DPPA	Дифенілфосфорилазид
Et	Етил
EtOAc	Етилацетат
<i>J</i>	Константа спін-спінової взаємодії
LAH	Алюмогідрид літію
m-CPBA	3-Хлорпероксибензенкарбонова кислота
Me	Метил
MeCN	Ацетонітрил
MeOH	Метанол
Ms	Мезил
MTBE	Метил-трет-бутиловий етер
NaBH ₄	Борогідрид натрію
NBS	N-хлорсукцинімід
NCS	N-бромсукцинімід
NMO	N-Метилморфолін N-оксид
Pht	Фталімідний захист
PPh ₃	Трифенілфосфін

Ra-Ni	Нікель Ренея
SO ₂ (Cl)NCO	Хлорсульфоніл ізоціанат
TBAB	Бромід тетрабутиламонію
TBAF	Фторид тетрабутиламонію
TEA	Тріетиламін
THF	Тетрагідрофуран
Ts	Тозил
δ	Хімічний зсув
Гц	Герц
м.ч.	Мільйонна частка
Спектр ЯМР ¹³ C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ¹³ C
Спектр ЯМР ¹⁹ F	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ¹⁹ F
Спектр ЯМР ¹ H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ¹ H

ВСТУП

Обговорення вибору теми дослідження. Циклобутанові спірогетероцикли, похідні піролідину, піперидину та морфоліну з біциклічним каркасом, а також циклічні сульфони є практично корисними класами речовин, що знайшли використання у медичній хімії та дизайні нових ліків. Загальні методи їх синтезу обговорювалися в оглядах James A. Bull (*Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12150–12233) та Elżbieta Wojaczyńska (*Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6116-6148). Циклічні сульфони присутні у великій кількості біологічно активних молекул. На сьогодні серед сполук, що включають дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидний фрагмент, є такі відомі лікарські засоби, як антиглаукомний препарат Дорзоламід та діуретик Метікран.

Сучасні програми створення ліків стимулюють попит до нових низькомолекулярних біологічно активних молекул та білдинг-блоків. Сьогодні хіміки-медики прагнуть використовувати у своїх дослідженнях невеликі молекули. Протягом останнього десятиліття окса-спіроцикли незаслужено залишалися в тіні порівняно з більш популярними N-вмісними спіроциклічними аналогами. Основна причина - відсутність практичних підходів до них. Показано, що включення атома кисню до спіроциклічної одиниці різко підвищує її розчинність (до 40 разів) і знижує ліпофільність. Крім того, чотиричленне оксетанове кільце все частіше використовують через його контрастну поведінку: вплив на фізико-хімічні властивості продуктів, релевантних до медичній хімії та схильність до реакцій розкриття циклу. У медичній хімії оксетани викликають величезний інтерес як біоізостеричні групи заміщення диметильних і карбонільних груп з покращеними фізико-хімічними властивостями.

Піперидинове кільце входить до найбільш часто використовуваних у медичній хімії сполук, більше того, воно присутнє у структурі понад 30 комерційних лікарських засобів. У 2010 році було запропоновано 2-азаспіро[3.3]гептан як біоізостерна заміна піперидину в біологічно активних сполуках. Впродовж останнього десятиліття були розроблені аналогічні

міметики для 2- та 4-заміщених піперидинів. 2-Азаспіро[3.3]гептани з'явилися щонайменше у 100 наукових статтях, 500 патентах та 7000 нових сполук. Більше того, ці цифри продовжують зростати. У цьому дисертаційному дослідженні ми синтезували та охарактеризували багато перспективних білдинг-блоків, в тому числі 1-азаспіро[3.3]гептани. Наша робота дозволяє використовувати цей молекулярний каркас як нове покоління піперидинбіоізостерів у хімії.

Актуальність обраної теми. Циклічні сульфони, оксетани та піперидинвмісні біоізостери є важливими фармакофорами з широким спектром фармакологічної активності, вони широко використовуються для дизайну лікарських засобів. Вище зазначені фрагменти часто використовуються в медичній хімії для оптимізації хімічних та фізичних властивостей кінцевих сполук. Полярність оксетанів, 1-азаспіро[3.3]гептанів та похідних піперидину з біциклічним каркасом, пов'язана з фізико-хімічними властивостями та допомагає знизити загальну ліпофільність та підвищити водорозчинність лікарського засобу.

Насичені оксазагетероцикли є одними з найважливіших фрагментів у дизайні лікарських засобів, вони дозволяють значно покращити фармакокінетику, розчинність, а також біодоступність цільових молекул.

Скафолди на основі 1,4-діоксанового фрагмента отримали належну увагу завдяки їх значній поширеності в природних продуктах та фармацевтичних препаратах. Антибіотик спектиноміцин, інгібітор c-Met кінази, протираковий препарат МК-2461, інгібітор нерцепторної тирозин-протеїнкінази ТУК2 включають цей фрагмент. Окрім медичної хімії, похідні 1,4-діоксану є лігандами та хіральними допоміжними засобами для асиметричного гідрування, а 3,4-етилендіокси-тіофен (EDOT) використовується як мономер для отримання важливого полімеру PEDOT. Науковий інтерес до цих похідних зростає протягом останнього десятиліття, і спостерігається значний прогрес у синтезі 1,4-діоксанів та розширенні спектру його похідних.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка методів синтезу нових білдинг-блоків на основі циклобутанвмісних спірогетероциклів, а також каркасних сполук, що включають піролідиновий, піперидиновий та морфоліновий фрагменти та можуть використовуватися для дизайну лікарських засобів.

Задачі дослідження:

- розробити методи синтезу нових кислот, спиртів, амінів, бромідів та кетонів, що включають спіроциклічну циклобутандіоксанову систему (5,8-діоксаспіро[3.5]нонани);
- використовуючи 3-оксоциклобутан-1-карбонову кислоту та 3-метиленициклобутан-1-ол розробити умови синтезу нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів та 1-азаспіро[3.3]гептанів;
- розробити методологію синтезу 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату;
- на основі доступної 4-оксоциклопентан-1,2-дикарбонової кислоти розробити методи синтезу похідних 2-азабіцикло[2.2.1]гептану;
- знайти синтетичні шляхи одержання широкого ряду нових похідних 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану;
- розробити метод синтезу 6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти;
- удосконалити методи синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів та отримати їх піролідинвмісні похідні.

Об'єкт дослідження: циклобутанвмісні спірогетероцикли, похідні піролідину, піперидину та морфоліну з біциклічним каркасом, циклічні сульфони.

Предмет дослідження: внутрішньомолекулярні циклізації, реакції [2+2] циклоприєднання в синтезі β -лактамного циклу, 1,3-диполярне [2+3] циклоприєднання, синтез оксетанів в умовах реакції Джонсона-Корі-Чайковського, окиснення Десса-Мартіна, подвійне алкілювання малонових естерів, реакції Міцунобу, Курціуса, Аппеля та Віттіга.

Методи дослідження: органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{19}F , ^{13}C , гомо- та гетерокореляційна спектроскопія COSY, NOESY (або NOE), HSQC (або HMQC), HMBC та мас-спектрометрія (HRMS, ESI, APCI).

Наукова новизна роботи полягає в тому, що в дисертації *вперше*:

- розроблено методи синтезу нових кислот, спиртів, амінів, бромідів та кетонів, що включають спіроциклічну циклобутандіоксанову систему (5,8-діоксаспіро[3.5]нонани);
- розроблено умови синтезу нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів та 1-азаспіро[3.3]гептанів використовуючи як вихідні речовини 3-оксоциклобутан-1-карбонову кислоту та 3-метиленциклобутан-1-ол відповідно;
- запропоновано оригінальний шлях синтезу *трет*-бутил 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату виходячи з *трет*-бутил 3-оксоциклобутан-1-карбоксилату;
- отримано нові похідні 2-азабіцикло[2.2.1]гептану виходячи з 4-оксоциклопентан-1,2-дикарбонової кислоти;
- синтезовано широкий ряд нових похідних 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану;
- розроблено оригінальний 10-стадійний метод синтезу 6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти;
- встановлено особливості реакційної здатності *ендо*- та *екзо*-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних ряду норборнену в реакції Міцунобу;
- знайдено нові шляхи синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів та піролідинвмісних похідних на їх основі.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано синтетичний підхід до отримання ряду нових 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів, включаючи особливо цінні фторпохідні, у мультиграмових кількостях.

Розроблено умови синтезу заміщених 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонаїв на основі комерційно доступних епоксидів.

Показано перспективи використання алкенів в реакціях з хлорсульфоніл ізоціанатом для синтезу ряду нових 1-азаспіро[3.3]гептанів.

Запатентовано новий спосіб синтезу ненасичених 3,4-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів які можуть знайти використання як білдинг-блоки в «drug design»

Розроблено та оптимізовано методи синтезу широкого ряду практично корисних спіро- та біциклічних сполук, які масштабовані до декаграмових кількостей кінцевих продуктів.

Особистий внесок здобувача є вирішальним на всіх етапах наукового дослідження і полягає у обговоренні наукового напрямку дисертаційної роботи, участі у виборі об'єктів дослідження, генерації ідей, постановці експериментальних задач та узагальненні експериментальних даних. Експериментальні дослідження, написання наукових статей, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконано за безпосередньої участі автора. Мною також проведено попередній та поточний детальний патентно-інформаційний пошук з використанням міжнародних наукометричних систем та баз даних, таких як Scopus, SciFinder, Reaxys та Espacenet, який визначив найперспективніші напрямки подальших досліджень. Автор висловлює особливу подяку науковому керівнику д.х.н., проф. Пальчикову В.О. за обговорення питань, що стосуються всіх теоретичних та експериментальних аспектів дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації.

Основні результати дисертації представлені на: 23th International Conference for Students, PhD students and young scientists "Modern Chemistry Problems" (Kyiv, Ukraine, 2022), Всеукраїнському симпозиумі з органічної та медичної хімії присвяченому 80-річчю проф. Валерія Дмитровича Орлова (Львів, 2021), XIX Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 2021) та XVI Всеукраїнській

конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 2018).

Дослідження частково виконано в рамках держбюджетних тем Міністерства освіти і науки України «Конструювання N,O,S-вмісних гетероциклів із залученням нових каталітичних систем. Експериментальне та теоретичне дослідження» (державний реєстраційний номер: 0119U100724, 2019-2021 рр.), «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державний реєстраційний номер: 0122U001220, 2022-2024 рр.).

Публікації.

Результати дисертаційної роботи достатньо повно опубліковано у 9 наукових працях, із них 4 статті у наукових журналах, що входять до баз даних Scopus та Web of Science, 1 патенті України на винахід та 4 тезах доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, літературного огляду (розділ 1), трьох розділів обговорення результатів досліджень (розділи 2-4), експериментальної частини (розділ 5), основних висновків, списку використаної літератури і додатків. Роботу представлено на 209 сторінках машинописного тексту (з яких додатки займають 48 сторінок). Основний текст містить 68 схем, 18 рисунків та список літератури включає 108 джерела (14 стор.).

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ДЕЯКИХ N,O,S-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ (ДІОКСАНІВ, ОКСЕТАНІВ, АЗЕТИДИНІВ, МОРФОЛІНІВ, СУЛЬФОНІВ) ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ПЛАТФОРМ ДЛЯ ДИЗАЙНУ ЛІКІВ

(огляд літератури)

1.1 Методи синтезу заміщених 1,4-діоксанів

Насичені гетероцикли є одними з найважливіших фрагментів у дизайні лікарських засобів, що дозволяють значно покращити тривимірність, фармакокінетику, розчинність, а також біодоступність цільових молекул[1]. Скафолди на основі 1,4-діоксанового ядра отримали належну увагу завдяки їх значній поширеності в природних продуктах та фармацевтичних препаратах(рис 1.1)[2].

Перелік репрезентативних прикладів 1,4-діоксанів включає антибіотик Спектиноміцин **1.1** [3], інгібітор c-Met кінази протираковий препарат МК-2461 **1.2** [4], інгібітор нерцепторної тирозин-протеїнкінази TYK2 **1.3** [5] інгібітори рецептора, що активується епідермальним фактором росту (EGFR) **1.4** [6] антагоністи мускаринових рецепторів (mAChR) **1.5** [7] та противірусний агент **1.6** [8]. Окрім медичної хімії, похідний 1,4-діоксану ліганд **1.7** є відомим хіральним допоміжним засобом для асиметричного гідрування [9], а 3,4-етилendioкси-тіофен (EDOT **1.8**) використовується як мономер для отримання важливого полімеру PEDOT [10]. Науковий інтерес до цих похідних зростає протягом останнього десятиліття, і спостерігається значний прогрес у синтезі 1,4-діоксанів та розширенні спектру легкодоступних похідних. Загальні синтетичні підходи до побудови та модифікації ядра 1,4-діоксану були всебічно розглянуті в нещодавній монографії [11].

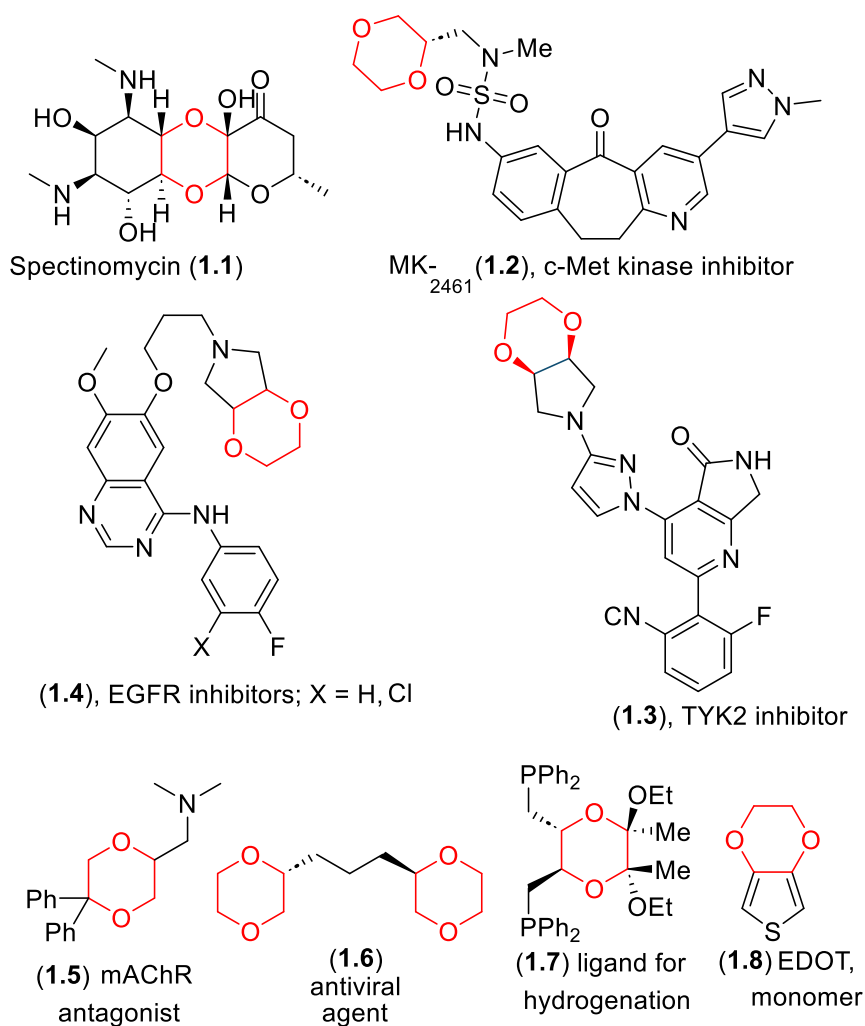


Рисунок 1.1 - Корисні похідні 1,4-діоксану для медицини (1.1-1.6), синтетичної хімії (1.7) та хімії матеріалів (1.8)

Відомі методи синтезу 1,4-діоксанів заліфатичними замісниками можна розділити на дві великі групи: ті, що базуються на модифікації С-Н зв'язку та на побудові гетероциклічного кільця. Найвідоміший підхід, що належить до останньої категорії, ґрунтується на внутрішньомолекулярній циклізації похідних 1,2-діолу **1.9-1.11**, що містять електрофільний фрагмент у відповідному положенні (схема 1.1), шляхи А, В[12], та С[13]. Різновидом цієї стратегії включає найстаріший метод цієї серії, а саме димеризація епіхлоргідрину, та інших епоксидів, а також опосередковану кислотою Льюїса реакцію епоксидів з β -галогенгідринами або 1,2-діолами (D) з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією. Альтернативно, інтермедіати типу **1.9** можуть бути отримані в результаті

реакції 1,2-діолів і 1,2-діелектрофілів, або шляхом димеризації β -галогенгідринів. Інші методи включають йодо- або селеноциклізацію алкенів **1.12** (E), циклізацію алленіленоксидів **1.13** (F), та рециклізацію інших кисневмісних гетероциклів (G, H та I).

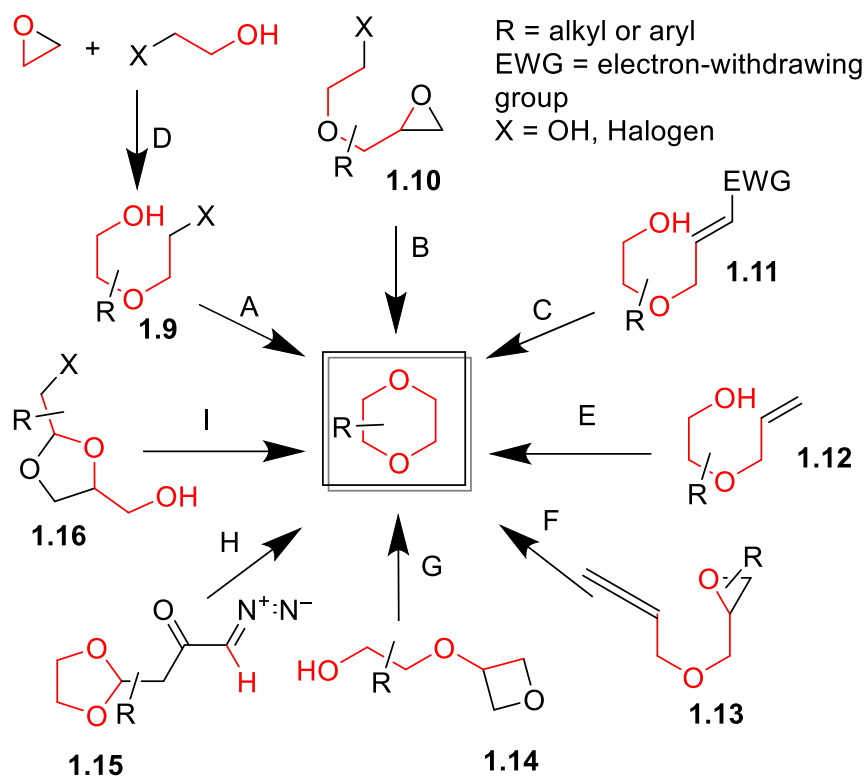


Схема 1.1 - Відомі підходи до побудови заміщеного 1,4-діоксанового кільця.

1.2 Природні сполуки та лікарські засоби які містять оксетанове кільце

Оксетани, як складні циклічні ефіри, являють собою цікаву комбінацію стабільних мотивів для медичної хімії та реакційноздатних проміжних сполук для подальшого синтезу. Ці особливості роблять їх привабливими об'єктами для дедалі ширшого спектру застосувань у хімічних науках. У медичній хімії оксетани викликають величезний інтерес як замісники дорогоцінних диметильних і карбонільних груп з покращеними фізико-хімічними властивостями. Невеликий полярний характер гетероциклу призвів до його включення в якості мотиву для покращення "лікарських" властивостей, зокрема розчинності, а також до переваг з точки зору

інтелектуальної власності. Як наслідок, останніми роками ці одиниці широко застосовуються в програмах з медичної хімії. Ці останні дослідження спираються на добре відомі синтетичні методи та розробку численних нових методологій синтезу та введення оксетану. Відповідно, було розроблено низку нових методів доступу до оксетановмісних сполук. У той же час, були досягнуті значні успіхи у використанні реакційної здатності оксетанів у синтезі складних молекул. Деформація в малому кільці полегшує розкриття нуклеофілами, перегрупування та розширення кільця.

Оксетанове кільце зустрічається у відносно невеликій кількості природних продуктів, але там, де воно присутнє, важлива біологічна активність часто залежить від цього кільця (рис. 1.2).

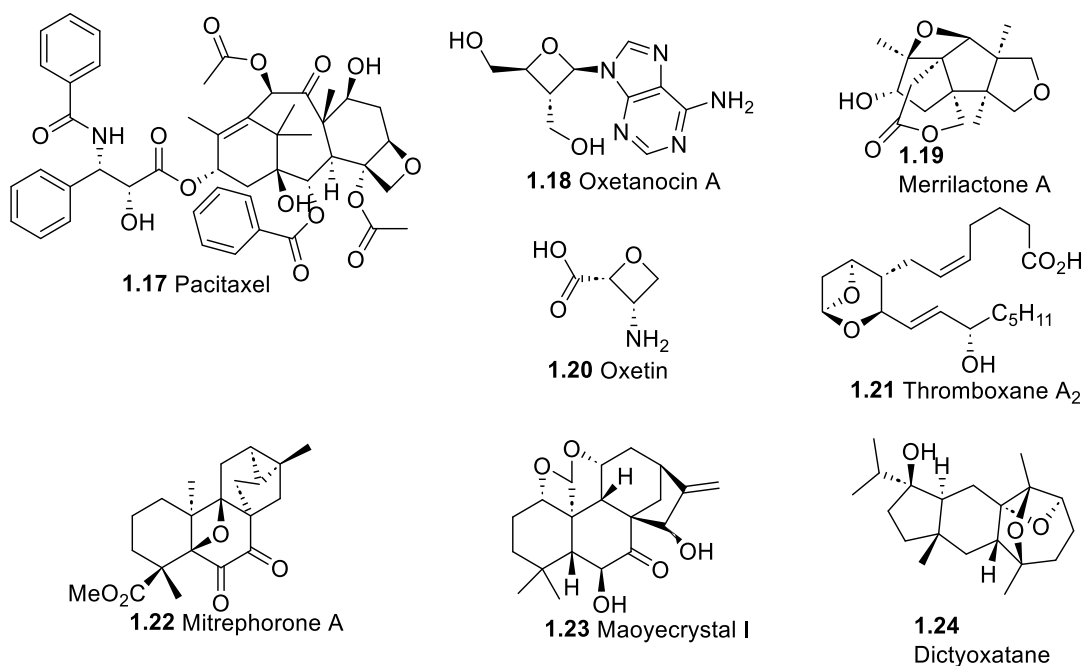


Рисунок 1.2 - Природні сполуки які містять оксетанове кільце

Мабуть, найвідомішим прикладом є Паклітаксел **1.17**, вперше виділений у 1971 році з кори стовбура тиса західного (*Taxus brevifolia*) і використаний у хіміотерапії раку[14]. Він діє, зв'язуючи мікротрубочки і стабілізуючи їх під час поділу клітин[15]. Комп'ютерні дослідження показали, що оксетан діє як конформаційний замок, що робить структуру жорсткішою, або, навпаки, як акцептор водневих зв'язків. Хоча при заміні оксетану на споріднені альтернативні кільцеві структури спостерігалось зниження

активності, нещодавні дослідження показали, що оксетан насправді не є необхідним для біологічної активності[17]. У передбачуваному біосинтезі таксолу циклізація відбувається за допомогою ферментно-опосередкованого механізму перегруповання епоксидного естеру та оксетанового естеру.

Було запропоновано три окремі механізми цього перетворення: нейтрально-концетрований шлях (схема 1.2а)[18], шлях, що каталізується кислотою (схема 1.2б), і дисоціативний шлях (схема 1.2в)[20]. Комп'ютерні дослідження Вілленбрінга і Тантілло не змогли знайти доказів для остаточного розмежування між цими трьома механізмами.

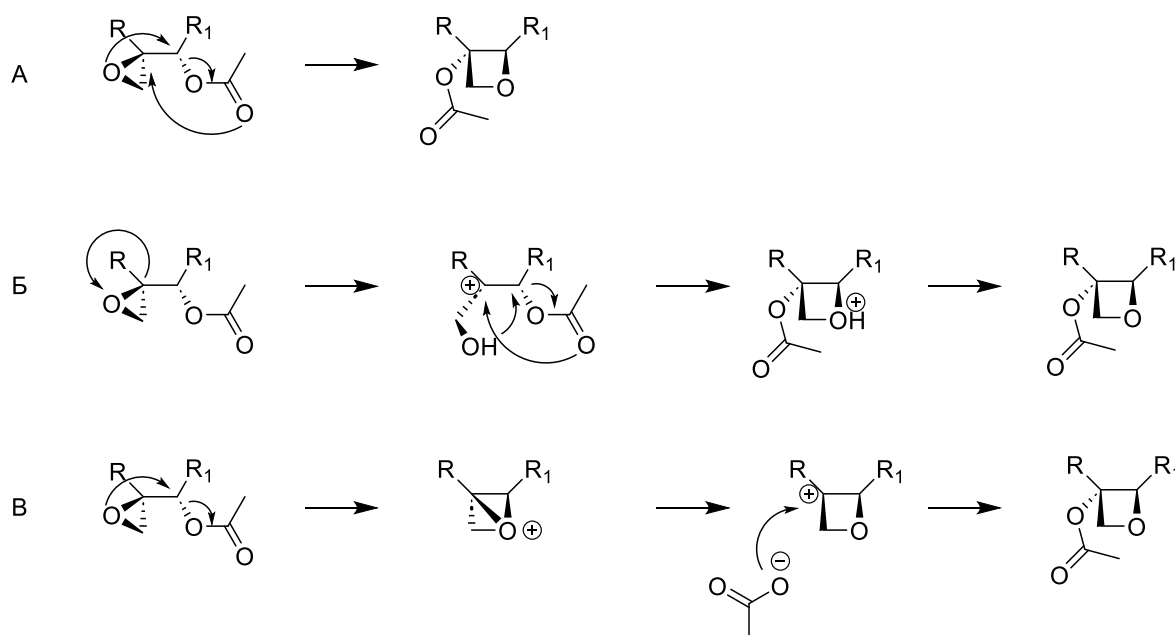


Схема 1.2 - Запропоновані механізми перетворень епоксидного естеру в оксетановий естер

З природних джерел були виділені різні інші оксетановмісні сполуки. Оксетаноцин **А 1.18** був вперше виділений з ґрунтових бактерій *Bacillus megaterium* і пригнічує реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)[21] *in vivo*. Оксетин **1.20** був виділений з *Streptomyces sp.* OM-2317 і має антибактеріальну та гербіцидну дію[22]. Повідомлялося, що він пригнічує *Bacillus subtilis* і *Piricularia oryzae* в мінімальних середовищах, а також проявляє гербіцидну активність, інгібуючи глютамінсинтетазу з листя шпинату. Було показано, що як Маойкрystal I **1.23**, так і Мітрефорон А **1.22** є

цитотоксичними[23]. Тромбоксан A2 **1.21** має протромботичні властивості, а оксетан дуже короткоживучий в організмі через ацетальну структуру[24]. Мерилактон A **1.19** вперше був виділений у 2000 році з перикарпію рослини *Illiciummerrillianum* і було показано, що він стимулює ріст нейронів щурів[25]. Диктіоксатан **1.24** - морський дитерпен, виділений з бурої водорості *Dictyota dichotome*, біологічні властивості якого наразі не вивчені[26]. Ця пентациклічна структура була предметом синтетичного модельного дослідження, спрямованого на вивчення незвичайної трициклічної гетероциклічної частини[27]. Нарешті, брадіоксетин, що виробляється ґрунтовою бактерією *Bradyrhizobium japonicum*, має два підвісних оксетанових кільця[28]. Ця пентациклічна структура була предметом синтетичного модельного дослідження, спрямованого на вивчення незвичайної трициклічної гетероциклічної частини.

1.2.1 Синтез похідних оксетану шляхом внутрішньомолекулярної циклізації

Деформація кільця, притаманна продуктам оксетану, робить циклізацію фундаментальною синтетичною проблемою, а кінетика циклізації з утворенням чотиричленних насичених циклічних ефірів значно повільніша, ніж для три-, п'яти- і шестичленних аналогів. Тому для досягнення прийнятних виходів при циклізації функціоналізованих ациклічних прекурсорів до похідних оксетану зазвичай потрібні аніони і хороші відхідні групи. Найпоширенішим способом роз'єднання є утворення С-зв'язку за допомогою реакції внутрішньомолекулярної естерифікації, що досягається кількома підходами, доповненими кількома методами утворення С-С-зв'язку, кількість яких зростає.

Нельсон зі співробітниками[34] описали стереоконтрольований синтез 2,4-заміщених оксетанів з 1,3-діолів (схема 1.3). Син- та антидіоли **1.25** і **1.29** були синтезовані з того самого альдольного попередника шляхом стереоселективного відновлення[36]. Селективний синтез ацетоксибромідів

1.26 і **1.30** з 1,3-діолів був досягнутий за допомогою інверсії стереохімії шляхом перетворення в орто-естери з наступною обробкою ацетилбромідом. Необхідні 1-гідрокси-3-бromo-зв'язки, присутні в проміжних продуктах **1.27** і **1.31**, були відновлені за допомогою діізобутилалюмінієвого гідриду (DIBAL) для подальшого відщеплення ацетильної групи. Внутрішньомолекулярна циклізація до оксетанів **1.28** і **1.32** була досягнута з повною інверсією стереохімії за допомогою гідриду натрію в ТГФ, що призвело до загального збереження стереохімії (через подвійну інверсію в бензильному центрі) протягом трьох кроків від 1,3-діолу. Цікаво, що з метилом у 3-положенні оксетанового продукту спостерігали суміш діастереоізомерів, що, як припускають, пов'язано з утворенням бензильного катіона (не показано). Було також розроблено однопоточну процедуру перетворення **1.26** в **1.28**, яка усуває необхідність відновлення DIBAL, шляхом додавання 1 еквівалента MeOH і надлишку основи.

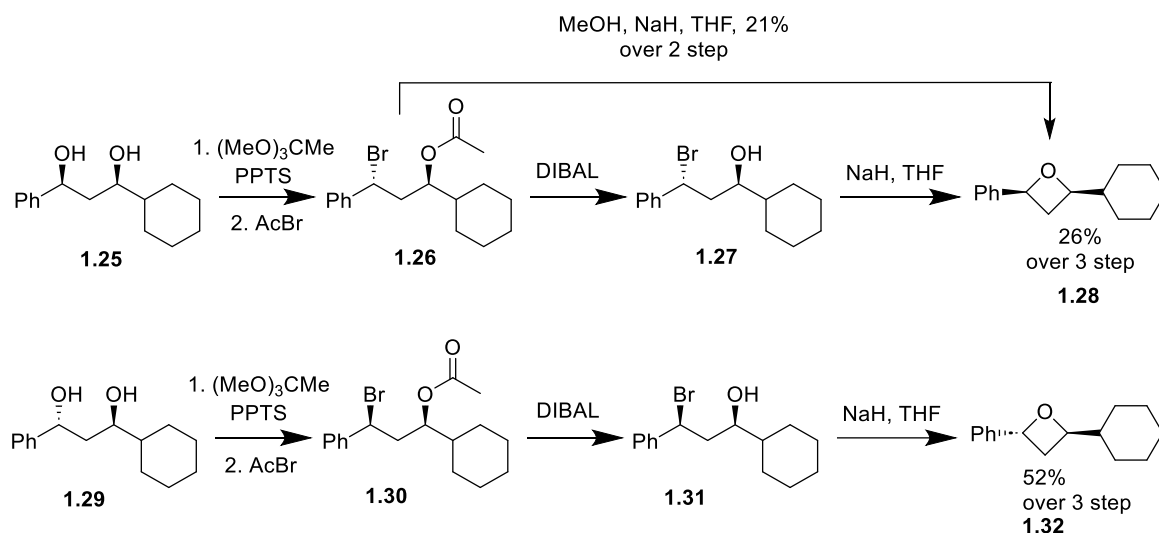


Схема 1.3 - Схема внутрішньомолекулярної циклізації оксетанів

Важливий енантіоселективний синтез оксетанів був описаний у 1986 р. Соаї[38]. Три приклади енантіозбагачених 2-арилзаміщених оксетанів були одержані шляхом енантіоселективного відновлення β -галокетонів з наступною циклізацією естеру Вільямсона під дією гідроксиду калію. Енантіомерні виходи 79-89% були досягнуті енантіоселективним відновленням з хіральним відновлювальним каталізатором, згенерованим in

situ з боргїдриду літію та хїрального ліганду **1.37**. Ацетилювання з подальшим закриттям кільця дозволило отримати оксетани без рацемізації (схема 1.4а).

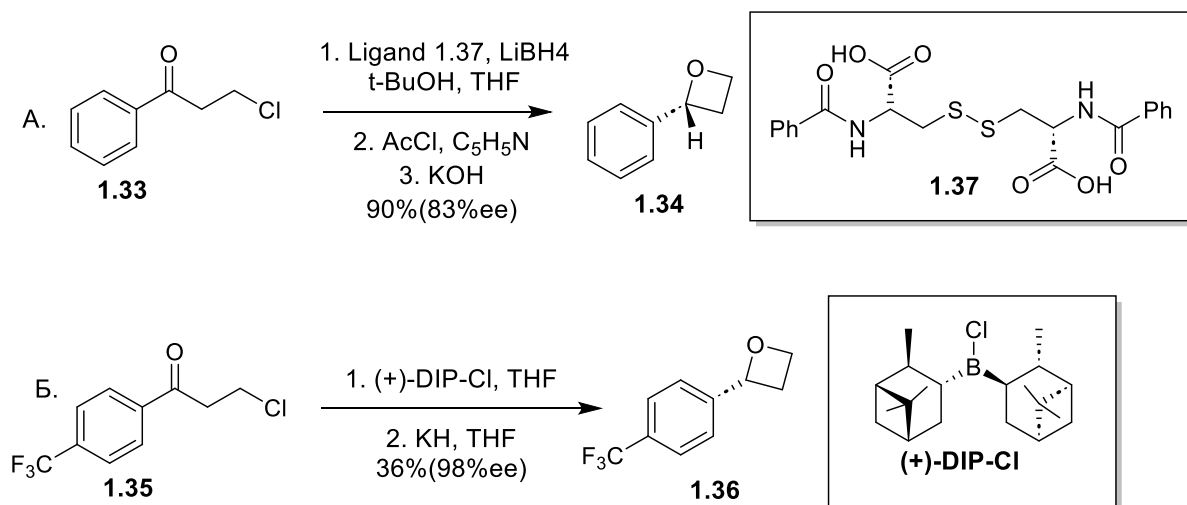


Схема 1.4 - Енантіоселективний метод отримання оксетанів

Нещодавно Ло і Фу[39] продемонстрували одержання енантіо-збагачених оксетанів **1.34** та **1.36** за тим самим підходом з енантіо-збагачених γ -хлорангїдринів. Вони, в свою чергу, були синтезовані з β -хлорокетонів **1.33** та **1.35** відповідно, шляхом асиметричного відновлення з (+)-В-хлордіїзопінокамфєїлбораном [(+)\text{-DIP-Cl}, (схема 1.4б)[40]. Для циклізації використовували КН, і хоча вихід був помірним, енантіомерний надлишок (*ee*) був збережений.

Дюссоте та інші[41] повідомили про отримання енантіо-збагачених оксетанів **1.40** та **1.43** шляхом циклодегідратації відповідних енантіо-збагачених 1,3-діолів **1.39** та **1.42** отриманих з 2,3-епоксиспиртів **1.38** та **1.41** шляхом розкриття кільця біс(2-метоксіетокси)алюміній дигїдрідом натрію (RedAl) або диметилкупратом літію (схема 1.5). Використання K₂O^tBu в THF як для монотозилування, так і для циклізації дало змогу отримати оксетани з високими виходами, як у вигляді однопотокової реакції, так і шляхом виділення монотозилату.

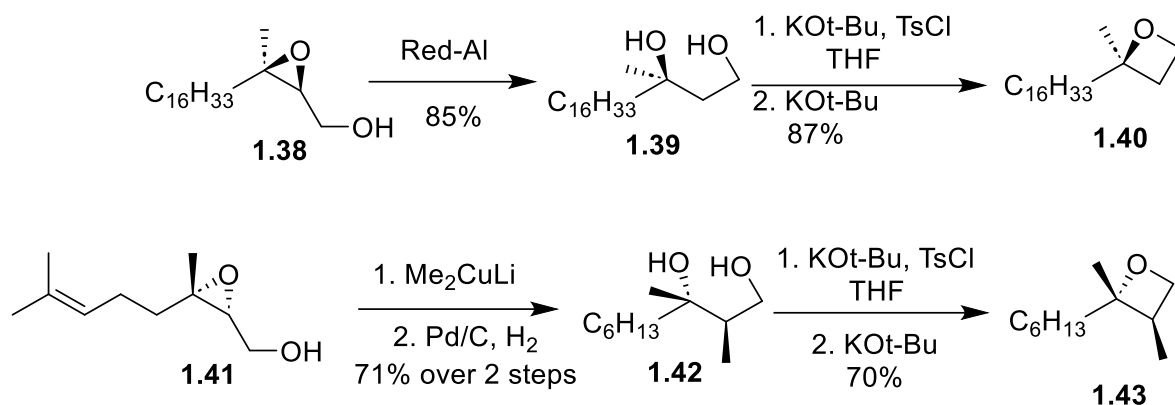


Схема 1.5 - Отримання енантіо-збагачених оксетанів

У 2006 році Мандал та його колеги[42] повідомили про одностадійний синтез різноманітних циклічних ефірів, включаючи оксетани, з використанням протоколу естерифікації за Вільямсоном. Починаючи з бажаних діолів **1.44** та **1.47**, перетворення первинного спирту в йодид **1.45** та **1.48** за допомогою реакції Аппеля з подальшою обробкою основою, утворюються оксетани **1.46** і **1.49** з виходами 82% і 78%, відповідно (схема 1.6).

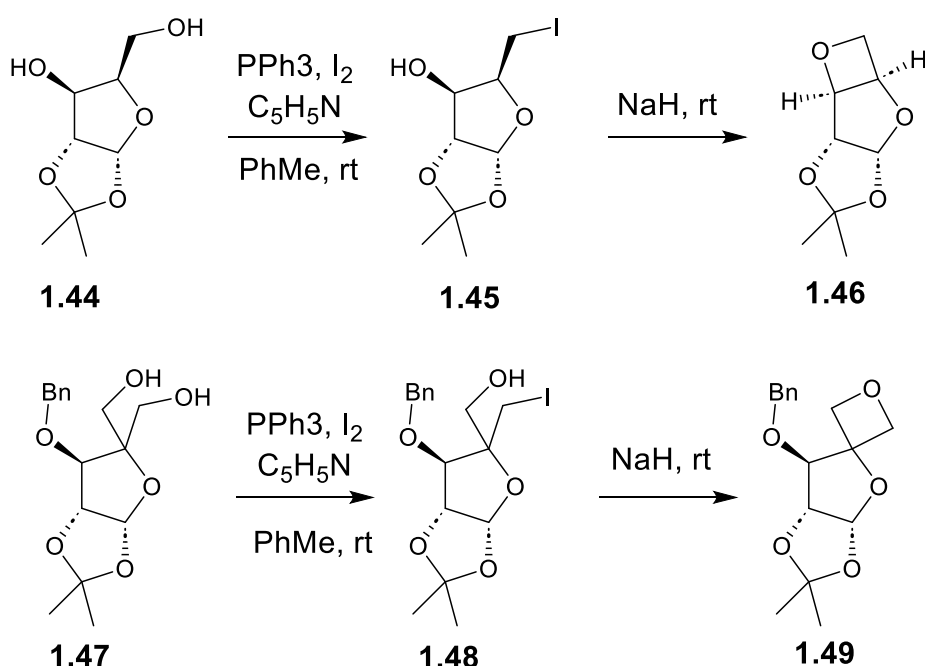
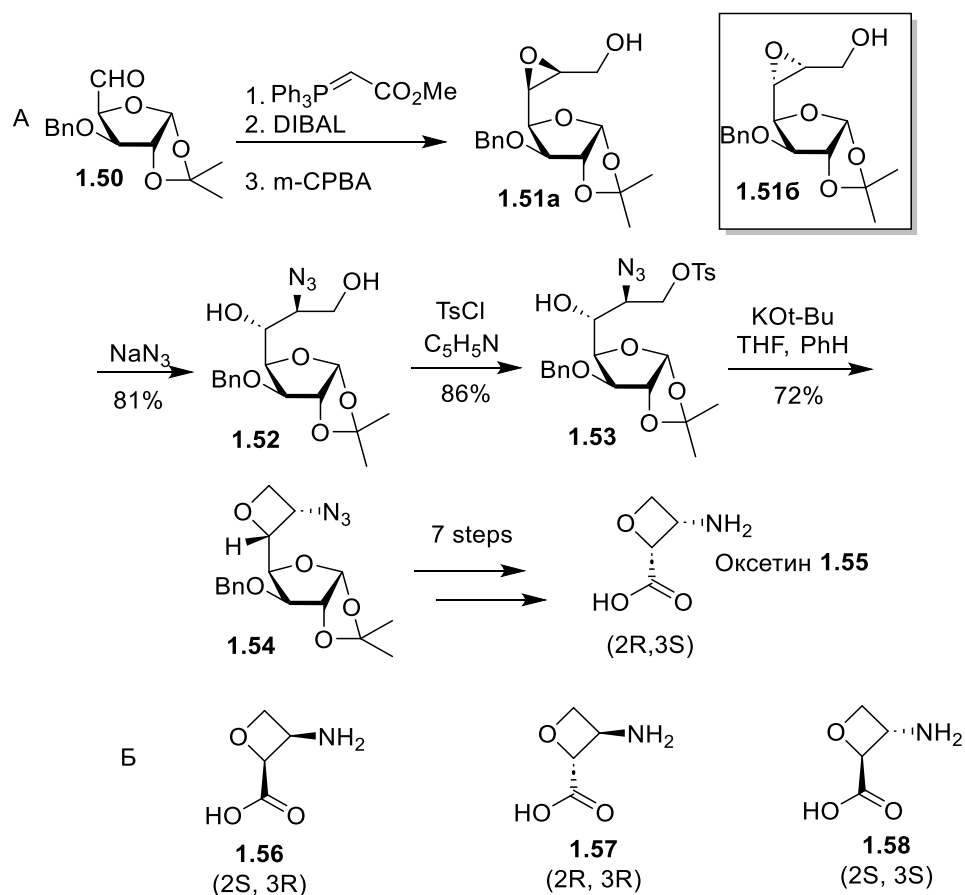


Схема 1.6 - Синтез оксетанів за Вільямсоном

У першому синтезі оксетану використовували традиційну естерифікацію Вільямсона з тозилатною групою, щоб отримати мотив оксетанового кільця з бажаною стереохімією.

Омура з колегами[43] синтезували природний продукт та його тристереоізомери, використовуючи цукор як хіральну допоміжну речовину (схема 1.7a).



З альдегіду **1.50** [44] реакція Віттіга дозволила отримати як *цис*-, так і *транс*-алкени з низькою селективністю (1.3:1 *цис/транс*), але вони можуть бути розділені хроматографією. Зниження естерності за допомогою DIBAL дозволило отримати обидва алільні спирти з високими виходами, а епоксидування *цис*-алкоголю хлоропероксибензойною кислотою (m-CPBA) дало обидва можливі стереоізомери епоксиду **1.51a** та **1.51b**. Регіо- та стереоселективне розкриття епоксиду **1.51a** за допомогою NaN₃ дало змогу отримати єдиний продукт з чудовим виходом 81%. Селективне тозилування первинного спирту з наступною естерифікацією за Вільямсоном з використанням KOtBu дозволило отримати оксетан **1.54** з високим виходом. Маніпуляції з функціональними групами дозволили отримати природний

продукт **1.55**, який очистили методом іонообмінної хроматографії. Решта тристереоізомерів **1.56-1.58** (схема 1.7б.) були отримані тим самим синтетичним шляхом. Згодом всі чотири стереоізомери Оксетину були протестовані на біологічну активність, але лише природний продукт оксетин **1.55** виявив активність.

Синтез Оксетаноцину А був здійснений Ямамурою та його колегами[45] з використанням естерифікації Вільямсона на стадії оксетаноутворення (схема 1.8).

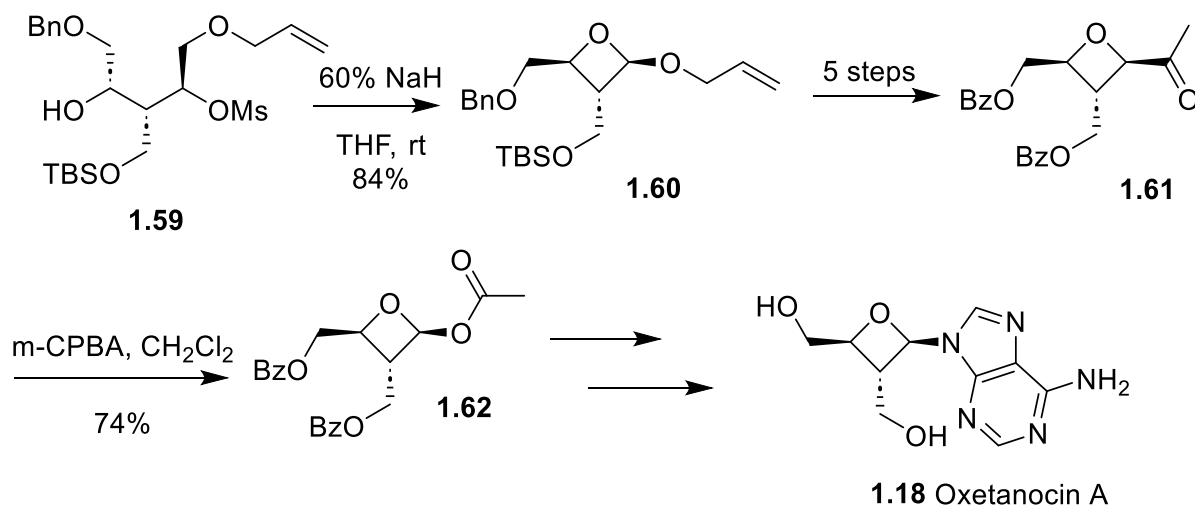


Схема 1.8 - Синтез Оксетаноцину А 1.18

Циклізацію, опосередковану гідридом натрію, було використано для синтезу оксетанового каркасу **1.60** оксетаноцину з високим виходом 84% з мезилатною вихідною групою **1.59**. Цікаво, що 2-гідроксиметильний замісник може бути заміщений на С2 аденіном за допомогою послідовності стадій, що включає перетворення в ацетил **1.61** і окиснення за Байєром-Віллігером з утворенням 2-ацетатного похідного **1.62** [46], з подальшим заміщенням на захищений аденін **1.18**.

У 2009 році Фан і співробітники [57] повідомили про окислювальну циклізацію малонатних адуктів Міхаеля **1.63** з метою селективного доступу до циклопропанів **1.64** і похідних оксетану **1.65** з високою діастереоселективністю (схема 1.9).

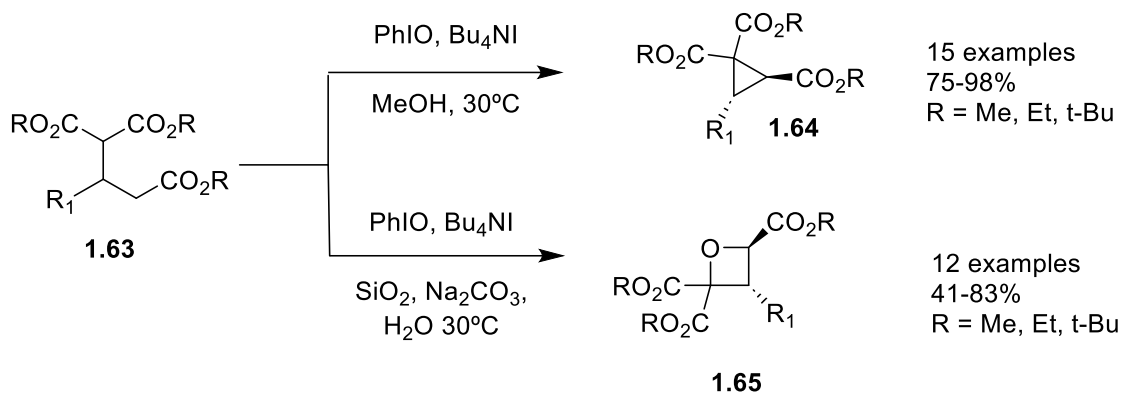


Схема 1.9 - Вплив розчинника на протікання реакції

Циклізацію спостерігали лише при використанні йодособензолу (PhIO) та тетрабутиламоніййодиду (Bu₄NI). Під час оптимізації циклопропани синтезувалися за короткий час реакції, коли використовували спиртові розчинники. І навпаки, коли реакцію проводили у відкритій системі з водою, основним продуктом був оксетан. Субстрати, що містять багаті на електрони арильні групи, давали кращі виходи і селективність для оксетанопродуктів, так само як і додавання SiO₂ і Na₂CO₃.

Після досліджень Каррейри властивостей 3-заміщених оксетанів з'явився значний інтерес до розробки підходів до функціоналізованих 3-заміщених оксетанів. Каррейра та його співробітники розробили чотирьох-стадійний синтез циклічного кетону, який включав внутрішньомолекулярну циклізацію з утворенням оксетану (схема 1.10). Дигідроксиацетоновий димер **1.66** був перетворений у відповідний диметилкеталь **1.67**. Монотозивання TsCl з наступним депротонуванням NaNH спричинило внутрішньомолекулярну циклізацію з утворенням оксетану **1.68**. Кислотне розщеплення кеталю дало оксетан-3-он **1.69** з виходом 62%. Цей мотив широко використовується як будівельний блок для отримання похідних оксетану і зараз є комерційно доступним у багатьох постачальників.

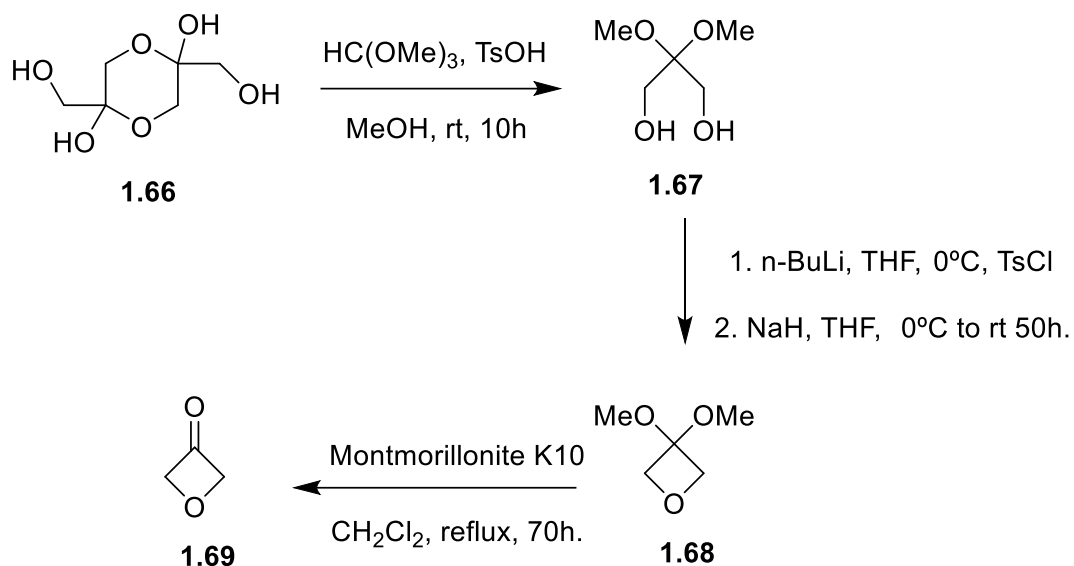


Схема 1.10 - Синтез комерційно доступного оксетану

Спіроциклічний будівельний блок **1.72** був синтезований у дві стадії з 3-бром-2,2-біс(бромметил)пропан-1-олу **1.70** (схема 1.11a).

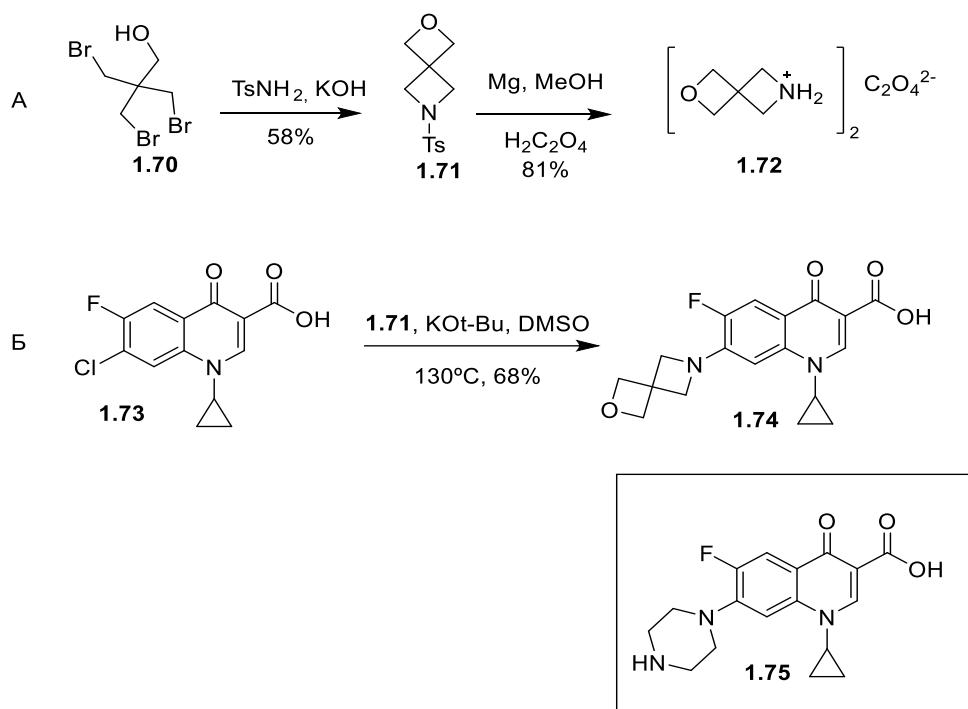


Схема 1.11 - Синтез аналогу ципрофлоксацину

Синтез ципрофлоксацинового аналога **1.74** було досягнуто з виходом 68% за допомогою KOtBu в ДМСО при 130°C (схема 1.13б). Оксетановий аналог **1.74** порівнювали з азетидиновим аналогом та вихідним ципрофлоксацином **1.75** у ряді біологічних тестів. Помірну активність

спостерігали для двох спіроциклічних аналогів було виявлено порівнянну активність, і крім того, не було виявлено метаболізму в мікросомальних аналізах людини.

Карейра та співавтори[30] також повідомили про синтез 2-заміщених спіроциклічних оксетанових азетидинів (схема 1.12).

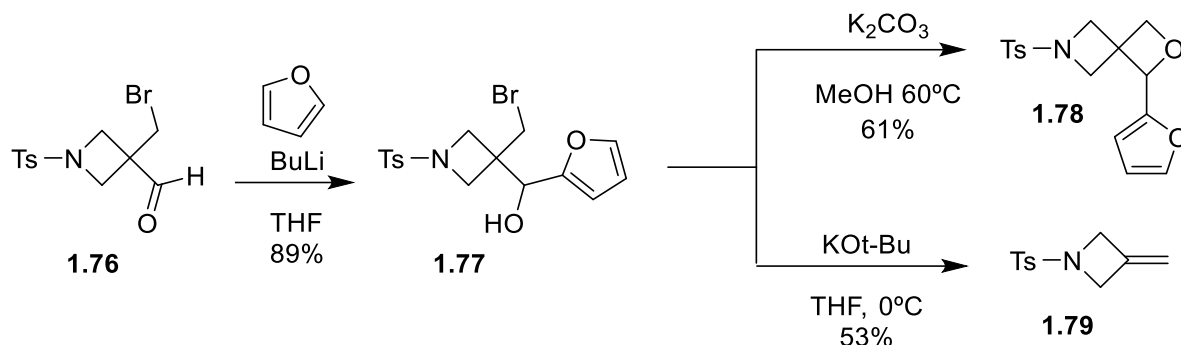


Схема 1.12 - Вплив основ на кінцевий результат

Додавання фуриллітію до азетидинового альдегіду **1.76**, синтезованого в три стадії з трибромпентаеритриту, дозволило отримати попередник циклізації **1.77** з необхідним 1,3-зв'язком між спиртом і електрофільним вуглецем. Циклізація до бажаного спіроциклічного оксетану **1.78** відбувалася успішно в м'яких основних умовах (K_2CO_3 в MeOH). Ця робота висвітлила, як умови, що використовуються для циклізації, можуть бути важливими для визначення результату реакції, коли використовували KOtBu в THF, відбулася фрагментація за Гробом з утворенням 3-екзо-метиленазетідину **1.79** з виходом 53%. Вірогідність Гроб-фрагментації залежить від термодинамічної стабільності утвореного олефіну. Крім того, як розчинник, так і основа, що використовується, впливають на ймовірність виникнення Гроб-фрагментації.

1.3 Синтез азетидинів

Азетидини - важливий клас азагетероциклічних сполук з надзвичайною біологічною активністю, що робить їх цікавим об'єктом синтезу. Порівняно з їхньою важливістю, відносно невелика кількість оглядів, хоча і дуже широких і повних оглядів, присвячених їхньому синтезу. Зокрема,

привертає увагу відсутність ґрунтовних загальних методів синтезу енантіоноактивних азетидинів. Азетидинове кільце знаходить широке застосування як фармакологічний інструмент у багатьох лікарських засобах та біологічно активних сполуках, як правило, у дослідженнях активності лікарських препаратів та біологічно активних сполук. Кількість лише останніх рукописів свідчить про широке використання цієї кільцевої системи в синтезі біологічно активних сполук. В цій частині літературного огляду розглянуті найновіші методи синтезу азетидинового кільця.

Чотиричленні моноциклічні азагетероцикли, незважаючи на їх незаперечну важливість як біологічно активних сполук та фармацевтичних засобів, хімічна спільнота мало цікавиться ними порівняно з вищими гомологічними аналогами. Очевидно, що найбільший інтерес викликали азетидин-2-они (лактами) через їх ключову роль в антибактеріальній активності, але все ж таки основним об'єктом дослідження був синтез біциклічних злитих сполук та їх взаємозв'язок з природними антибактеріальними агентами. Менший загальний інтерес до азетидинів, ймовірно, пов'язаний з їхньою напруженою природою та складністю утворення чотиричленного кільця. Для простих азетидинів, наприклад, відновлення лактамів досі залишається одним з найпоширеніших методів їх синтезу. Проте огляд літератури показує, що похідні цих гетероциклічних систем знайшли широке застосування в медичній хімії як фармакологічні засоби, в пептидоміметиках як неприродні амінокислоти, а також у численних природних продуктах.

1.3.1 Циклізація шляхом нуклеофільного заміщення аміонуклеофілів

Циклізація попередньо сформованого ланцюга шляхом нуклеофільного заміщення відхідної групи (схема 1.13) азотистим нуклеофілом [59] є, безумовно, найпоширенішим методом отримання азетидинів.

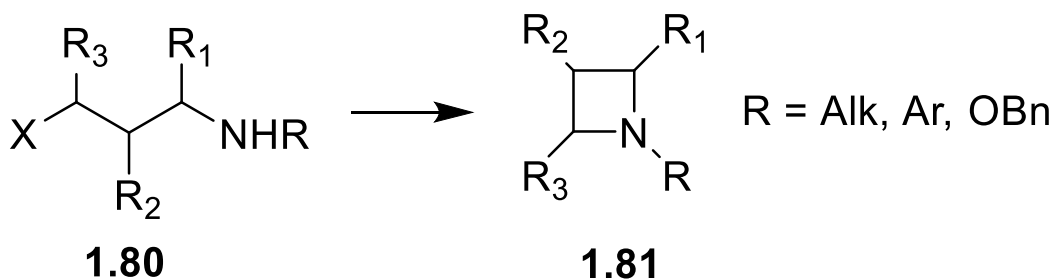


Схема 1.13 – Циклізація шляхом нуклеофільного заміщення

Аміни є найпоширенішими азотними нуклеофілами, оскільки єдиним іншим прикладом є гідроксиламіни. Одним із загальних недоліків реакції є елімінація HX -групи, яка конкурує з циклізацією, очевидно, через деформаційну природу азетидинового кільця, що утворюється. Хлориди та броміди є найпоширенішими галогенідними групи, що зустрічаються, є настільки ж реакційноздатними і більш доступними, ніж йодиди. Однак, йодомалонат **1.83**, утворений анодним окисненням I^- , зазнав кількісної циклізації до азетидину **1.84** (схема 1.14).

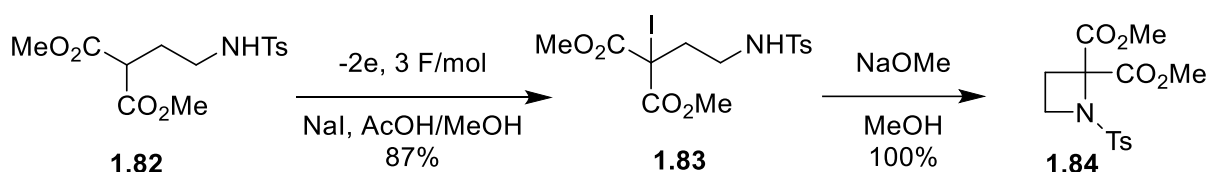


Схема 1.14 – Циклізація йодомалонату **1.83**

Циклізація аніліну **1.85** 1,3-дихлорпропаном **1.86** нещодавно була проведена у воді за допомогою мікрохвиль (80-100 Вт), що дозволило отримати *N*-Ph-азетидин **1.87** з виходом 54% виходом (схема 1.15).

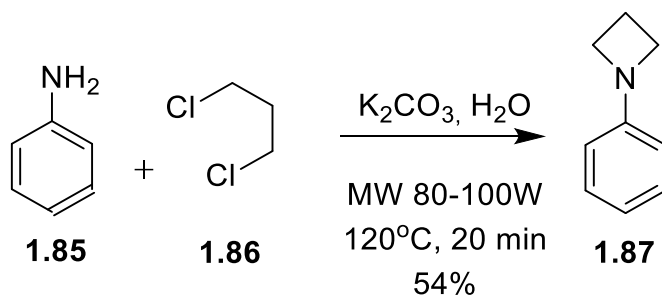


Схема 1.15 – Мікрохвильовий синтез азетидину **1.87**

Традиційні методи в присутності спиртових проміжних продуктів передбачають перетворення спирту в сульфо-естери, переважно мезилат, тозилат і трифлат, з подальшою циклізацією, опосередкованою основою. Трифлати, хоча і менш вивчені, є найбільш реакційноздатними вихідними групами, що дозволяє проводити циклізацію в одному посуді. Хіллер і співавтор [60] довели їхню перевагу над тозилатами, особливо в присутності об'ємних замісників, у синтезі 1,3-заміщених азетидинів **1.90** з 2-заміщених-1,3-пропандіолів **1.88** в однопоточній реакції (схема 1.16а). Цим методом пентаеритрит **1.91** дає спіроциклічний азетидиновий димер **1.92** з виходом 35% (схема 1.16б).

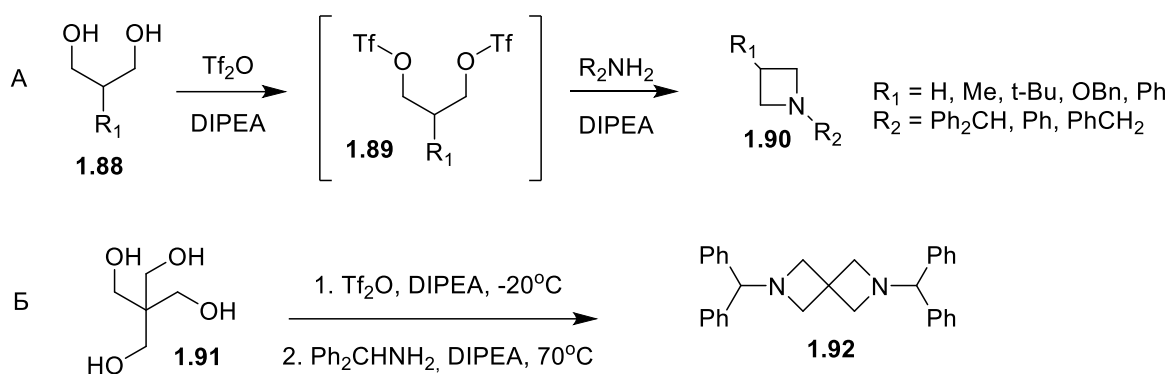


Схема 1.16 - Синтез 1,3-заміщених азетидинів 1.90

Індукована основами внутрішньомолекулярна циклізація N-алкіламінооксиранів залишається важливим синтетичним шляхом до системи азетидинового кільця, зокрема азетидин-3-олів та азетидин-3-олів та азетидин-3-онів. Початковий метод Гартнера складався з конденсації первинних амінів з епіхлоргідрином **1.93** при нагріванні (схема 1.17), що призводило до прямого синтезу 1-алкіл-3-азетидинолів, хоча і з помірними виходами, і з обмеженням, пов'язаним з низькою реакційною здатністю стерично об'ємних амінів.

Використання R-силільованих амінів[61] **1.94** забезпечує хороші виходи азетидинолів **1.96** (схема 1.17). Подібну реакційну здатність демонструють 2-(1-бромалкіл)оксирани. Механізм реакції потребує деяких коментарів. Процес протікає, скоріше за все, за такою схемою з розкриттям

епоксиду аміном, тобто з утворенням проміжний продукт **1.97**, з подальшою циклізацією до азетидину шляхом витіснення галогеніду.

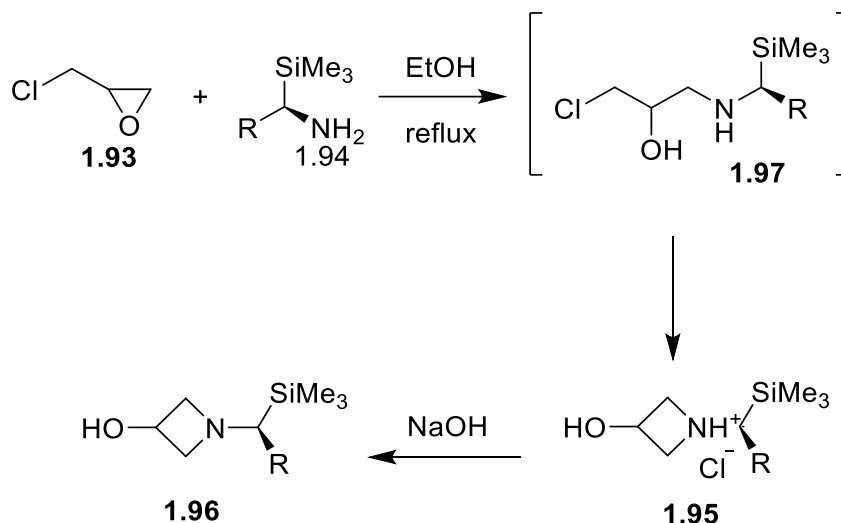


Схема 1.17 - Синтез азетидину **1.96** на основі епоксиду **1.93**

Утворення аміноалкіл оксиранів **1.98** та **1.101** (схема 1.18), шляхом первинного витіснення галогеніду, здається, перешкоджає подальшій циклізації до азетидинів. Однак ці висновки суперечать більш пізніми результатами (схема 1.18), де азетидини **1.99** та **1.102** були отримані з аміноалкілоксиранів простим нагріванням.

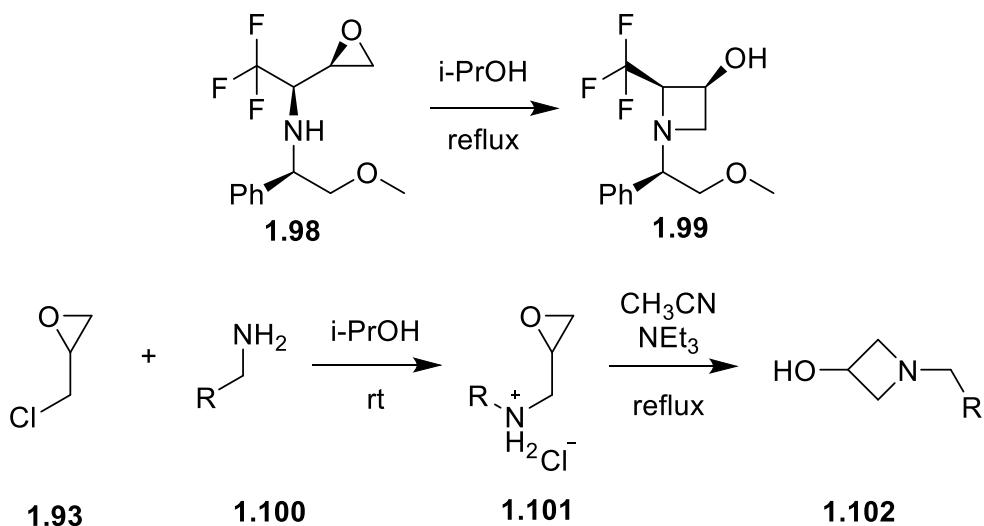


Схема 1.18 - Циклізація аміноалкіл оксиранів **1.98** та **1.101**

1.4 Біциклічні піперидини

Серед трьох ізомерів азанорборнану (азабіцикло[2.2.1]-гептану), що відрізняються положенням атома нітрогену (рис. 1.3), особливе значення має 2-аза-похідне завдяки внутрішній хіральності молекули (рис. 1.4).

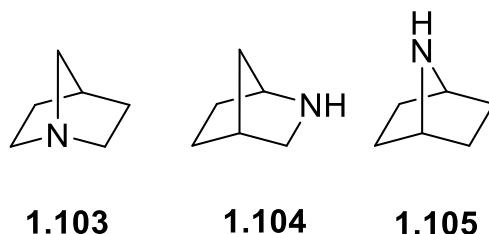


Рисунок 1.3 - 1-азанорборнан (**1.103**), 2-азанорборнан (**1.104**, один з показаних енантіомерів) та 7-азанорборнан (**1.105**)

Ця відносно проста біциклічна система має жорсткий скелет, який може слугувати універсальною платформою для синтезу різноманітних енантіоногенних похідних, що вже знайшли низку застосувань. 2-Азанорборнан (або його ненасичений аналог 2-азанорборнен) є легко синтетично доступним і може бути отриманий в обох енантіомерних формах з недорогих вихідних речовин, також у грамах або навіть кілограмах.

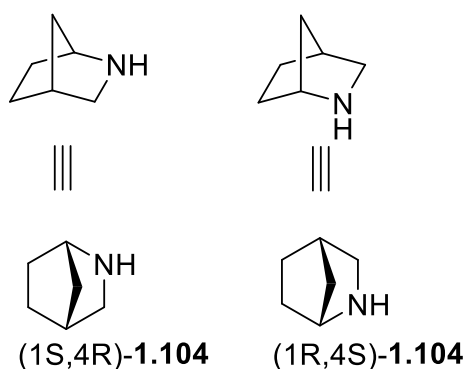


Рисунок 1.4 - Два енантіомери 2-азанорборнану (нумерація наведена для одного з ізомерів).

З двох типових зображень біциклічного скелета, наведених на рисунку, в огляді використовується перше. Зауважимо, що для 2-азанорборнена **1.104**, згідно з правилами Кана-Інгольда-Прелога пріоритету, конфігурації стереоцентрів є протилежними порівняно з його відновленим аналогом.

Базова структура пропонує широкі можливості для різноманітних модифікацій, від простої заміни периферійних замісників до більш складних перетворень, у багатьох випадках з використанням можливої хіральної індукції. Зазвичай використовують 3-заміщені **1.106** похідні, які виділяють у процесі синтезу біциклічної системи у вигляді *екзо*- (основний продукт у більшості препаратів) або *ендо*-ізомерів (рис. 1.5). Це відкриває додаткові шляхи для пристосування модифікованих сполук до певних перетворень.

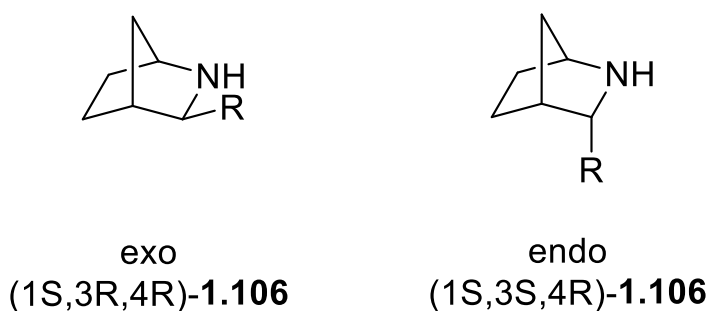


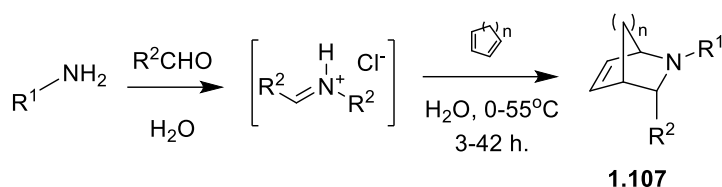
Рис. 1.5 - Два епімери 3-заміщених (1S,4R)-2-азанорборнану **1.106**

1.4.1 Синтез похідних 2-азанорборнану за допомогою реакції аза-Дільса-Альдера

Реакція Дільса-Альдера (ДА) є однією з найпопулярніших трансформацій серед хіміків-органіків для ефективного створення складних молекул. З моменту її відкриття у 1928 році Дільсом і Альдером ця перициклічна реакція за участю спряженого дієну і дієнофілу використовується для діастерео- і регіоселективної генерації шестичленних систем з чотирма стереогенними центрами за одну стадію (Нобелівська премія 1950 р.) [62]. Вона є загальновизнаним способом швидкого, атомно-економічного створення складних структур заданої геометрії з мінімальними відходами. Ці критерії відповідають вимогам масштабованого хімічного процесу, тому застосування цього перетворення в хімічній промисловості є доцільним[63].

Для синтезу 2-азанорборнільних похідних з великим успіхом застосовують аза-ДА - варіант реакції Дільса-Альдера, в якому дієнофіл містить атом нітрогену [64]. Реакція циклопентадієну з імінами, оксимами та

іншими аза-дієнофілами призводить до різних заміщених 2-азабіцикло[2.2.1]гептенів, які можуть бути гідровані до їх насичених аналогів. Крім того, використання хіральних дієнофілів або каталізаторів дозволяє отримати певний енантіомер 2-азанорборнену, що особливо важливо для застосування різних його похідних у стереоселективному синтезі та для біоміметичних досліджень. В огляді Блонде і Моріна, опублікованому в 1982 році, представлено перші досягнення в синтезі 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів, гептенів і гептадієнів [65]. У цьому розділі ми зосереджуємо увагу на подальших розробках у цій галузі, зокрема на енантіоселективних препаративних шляхах. У 1985 році Ларсен і Гріко вперше повідомили, що прості активовані солі імінію, отримані за протоколом Манніха, можуть сполучатися з дієнами в аза-ДА-реакції в м'яких умовах і у водному середовищі [66]. За цим протоколом були отримані 2-азабіцикло[2.2.1]октен **1.107a** та 2-азабіцикло[2.2.1]-гептени **1.107b-f** при взаємодії циклопента- та циклогексадієну з різними імінами, що утворюються з простих альдегідів та гідрохлоридів амінів (схема 1.19).



1.107a: $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $n = 2$

1.107b: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $n = 1$

1.107c: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $n = 1$

1.107d: $R^1 = (\text{S})\text{-CH}(\text{Me})\text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $n = 1$, $\text{dr} = 4:1$

1.107e: $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $n = 1$, $\text{dr} = 1.5:1$

Схема 1.19 - Реакція іонів імінію з дієнами [67]

Після фундаментальних робіт Гріко [68], у 1990 та 1991 роках групи Стелли [69], Бейлі [70] та Вальдмана [71] незалежно один від одного повідомили про ефективний стереоселективний синтез похідних 2-азабіцикло[2.2.1]гептену **1.109** з використанням реакції аза-ДА хіральних імінів **1.108**, отриманих конденсацією енантічного 1-фенілетиламіну та алкілглюксилату, з циклопентадієном, що каталізується TFA/BF₃-Et₂O (схема 1.20).

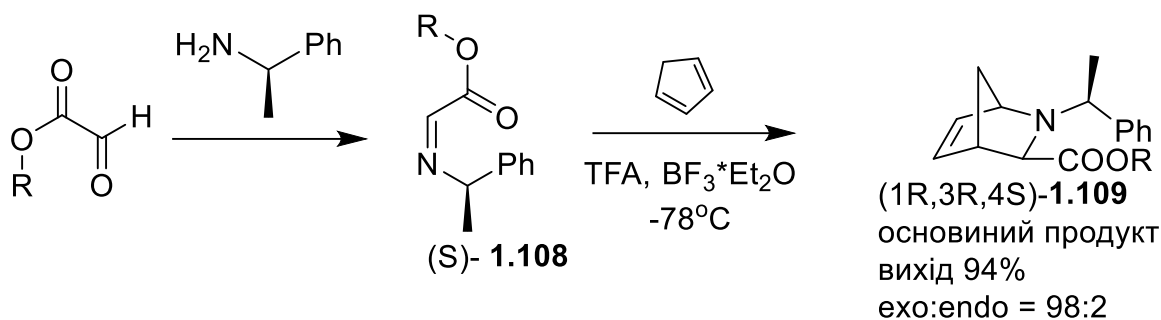


Схема 1.20 - Синтез похідних азабіцикло[2.2.1]гептену **1.109** за допомогою каталізованої TFA/ BF_3 -Et₂O аза-ДА реакції хірального іміну **1.108** з цикlopентадієном[71]

Найкращі результати реакції аза-ДА між дезактивованими імінами та цикlopентадієном отримано з використанням суміші $\text{AlCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ у співвідношенні 3:1 в безводних умовах при 0°C (схема 1.21). Цікаво, що коли використовували імін, похідний від п-анізидину, продукт реакції Поварова утворювався внаслідок зміни ролей: N-арилзаміщений, бідний на електрони імін діяв як азадієн, а цикlopентадієн - як дієнофіл з утворенням похідного хіноліну 14[72].

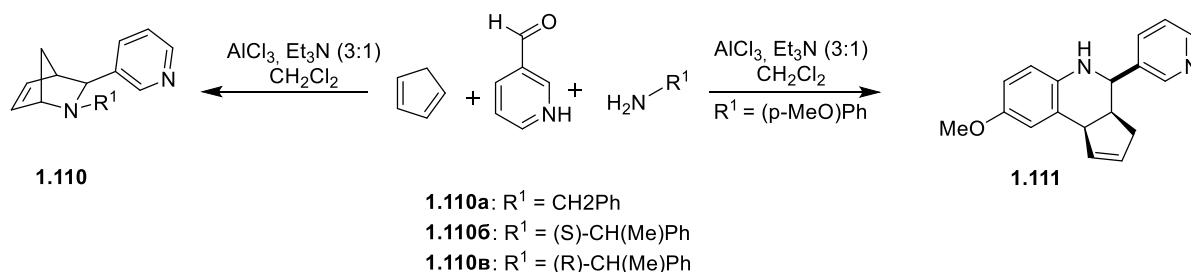


Схема 1.21 – Синтез за допомогою кислоти Льюїса

Було досліджено вплив деяких кислот Льюїса та/або Бренстеда, таких як TFA, BF_3 , AlCl_3 , ZnI_2 або HClO_4 , на [4+2]-гетероциклоприєднання між цикlopентадієном та метилглюксилатним оксимом, що призводить до утворення суміші відповідних екзо-/ендо-адуктів. Крім того, досліджено вплив температури на співвідношення продуктів і вихід. В результаті реакції утворюється суміш екзо/ендо формально [4+2] аза-ДА азанорборненових циклоприєднань **1.112** і **1.113**, а також продукт [3+2] диполярного

циклоприєднання **1.114**, який виявився основним продуктом незалежно від умов. Відносні виходи і діастереоселективності виявилися більш залежними від каталізатора, ніж від температури. Пізніше ці ж автори провели подальші дослідження впливу різних параметрів механізму утворення як 1,3-, так і 1,4-циклопохідних (схема 1.22) [73]. Тип каталізатора мав основний вплив на перебіг реакції та співвідношення *екзо/ендо*-продуктів, оскільки він може координуватися до атомів кисню або нітрогену в оксимі та забезпечувати конкуренцію між 1,3- та 1,4-циклопохідними. Найкращі загальні виходи 2-азанорборбенів **1.112** і **1.113** отримано з використанням ТФА як каталізатора, тоді як використання $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ селективно приводить до ізоксазолідину [74].

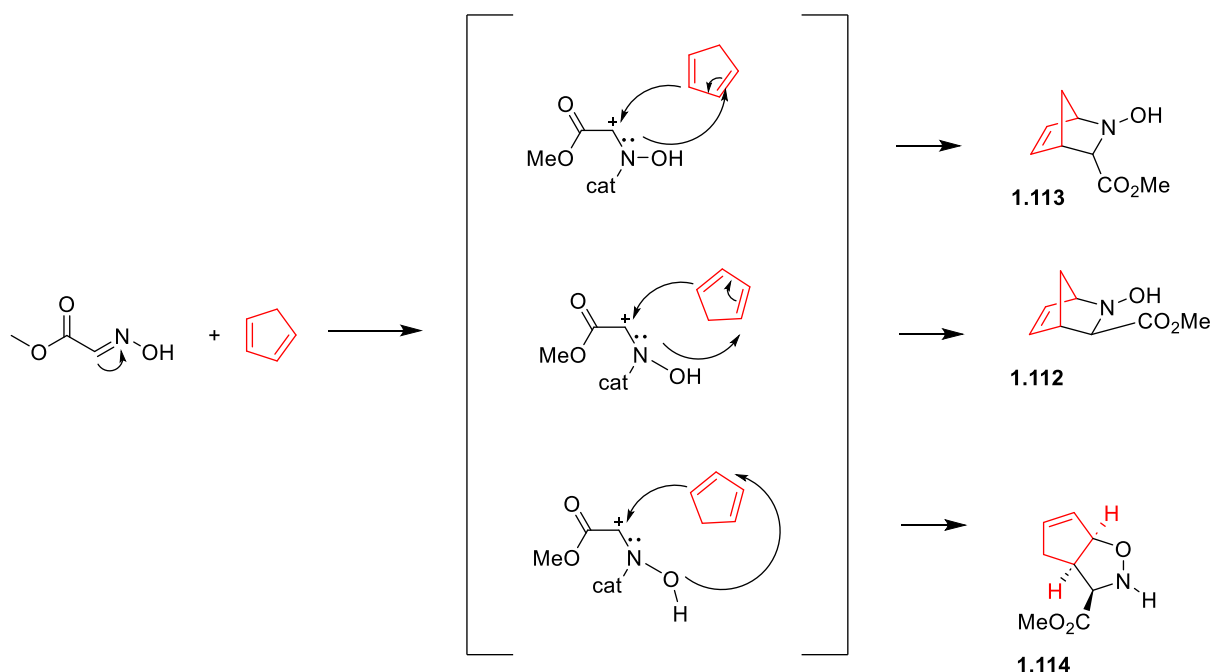


Схема 1.22 – Запропоновано механізм циклоприєднання циклопентадієну до оксимного гліоксилату[72].

Також відомо застосування похідного проліну для стереоселективного одержання 2-азанорборнаної системи було описано Хасхандсом і співробітниками, які одержали сполуку **1.118** (схема 1.23) [74], новий аналог меперидину, μ -опіоїдного агоніста, що проявляє психостимулюючу дію [75].

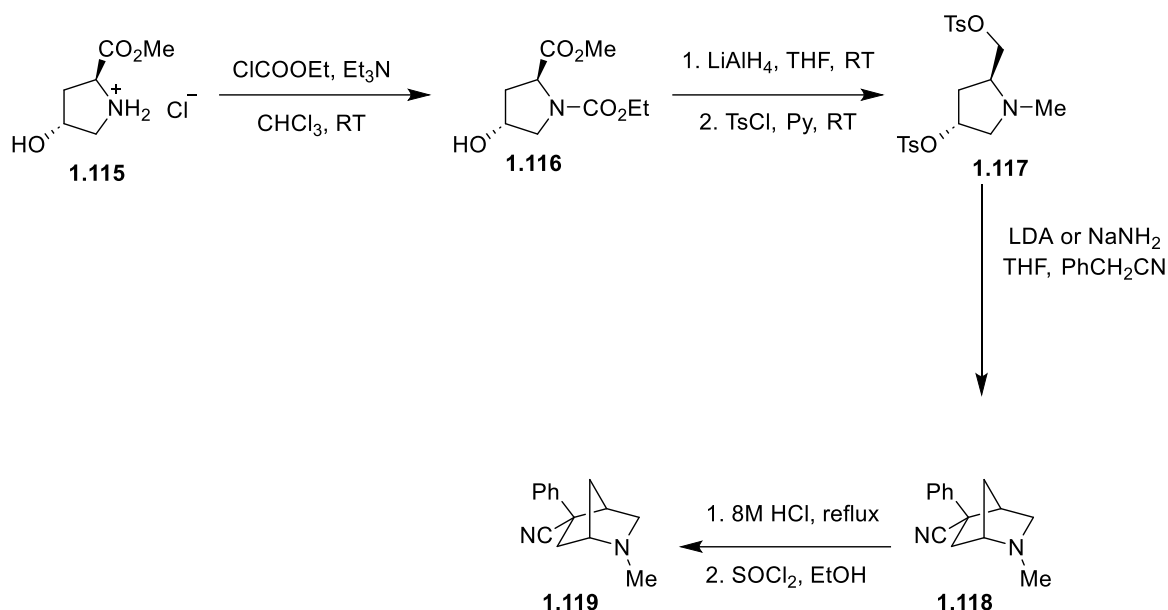


Схема 1.23. Багатостадійне одержання похідного 2-азанорборнану **1.119** [74].

Метилловий естер *транс*-L-гідроксипроліну **1.115**, легко одержаний з комерційно доступного *транс*-L-гідроксипроліну, був перетворений в етилкарбамат **1.116**, який був підданий відновленню літій-алюмінієвим гібридом з наступним тозилуванням утвореного діолу, з утворенням сполуки **1.117** (загальний вихід 18%). Ключовим етапом синтезу було алкілування **1.117** фенілацетонітрильним аніоном з використанням LDA (вихід 48%) або NaNH_2 (вихід 37%) як основи. Цікаво, що алкілування призвело до селективного утворення одного діастереомеру. Нарешті, гідроліз **1.118** з подальшою естерифікацією дав бажане конформаційно обмежене екзофенільне похідне **1.119**.

1.5 Методи синтезу морфолінів

Морфоліни (1,4-оксазинани) часто зустрічаються в біологічно активних молекулах і фармацевтичних препаратах [76]. Методи їх синтезу були висвітлені в ґрунтовних оглядах Пальчикова [77] і Кікеля [78], а ще раніше - Рутеса (2004) [79]. Тут наведені нові, найбільш перспективні приклади і деякі важливі результати, які висвітлені в цьому розділі.

Загальні методи синтезу морфолінів базуються на використанні: 1,2-аміноспиртів, азиридинів, епоксидів та споріднених сполук (рис. 1.6).

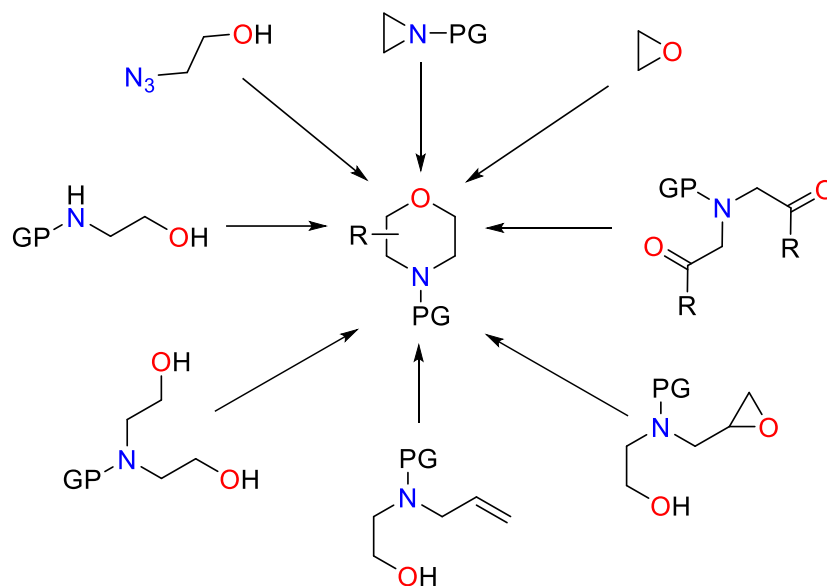


Рисунок 1.6 – Відомі підходи до побудови морфолінів

Загалом 1,2-аміноспирти та їхні похідні є найпоширенішими вихідними речовинами для одержання морфолінів. Розроблено простий і ефективний метод синтезу заміщених морфолінів **1.124** за допомогою послідовності реакцій приєднання, циклізації та відновлення легкодоступних аміноспиртів і хлоридів α -галогенокислот(схема 1.24) [80]. Різноманітні моно-, ди- і тризаміщені морфоліни, спіро- і конденсовані морфоліни, а також гомологи морфоліну були синтезовані з добрими і відмінними виходами за єдиною методологією за схожих умов реакції.

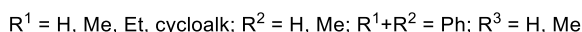
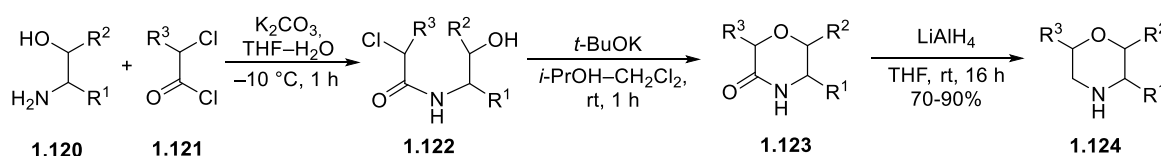


Схема 1.24 – Синтез тризаміщених морфолінів на прикладі **1.124**

Ряд цікавих випадків гетероциклізації аміноспиртів та їх похідних у морфоліни та морфолінони за допомогою твердофазного синтезу описано нещодавно Soural та Bode [81]. У 2017 році було продемонстровано синтез

морфолінів **1.126**, **1.128** з простих амінодіолів за допомогою внутрішньомолекулярної реакції Міцунобу та Cs_2CO_3 -опосередкованої циклізації [82]. Аналогічно було синтезовано ^{14}C -мічений морфолін **1.131** для використання в доклінічних дослідженнях метаболізму ліків як агоніст аміноасоційованих рецепторів (схема 1.25) [83].

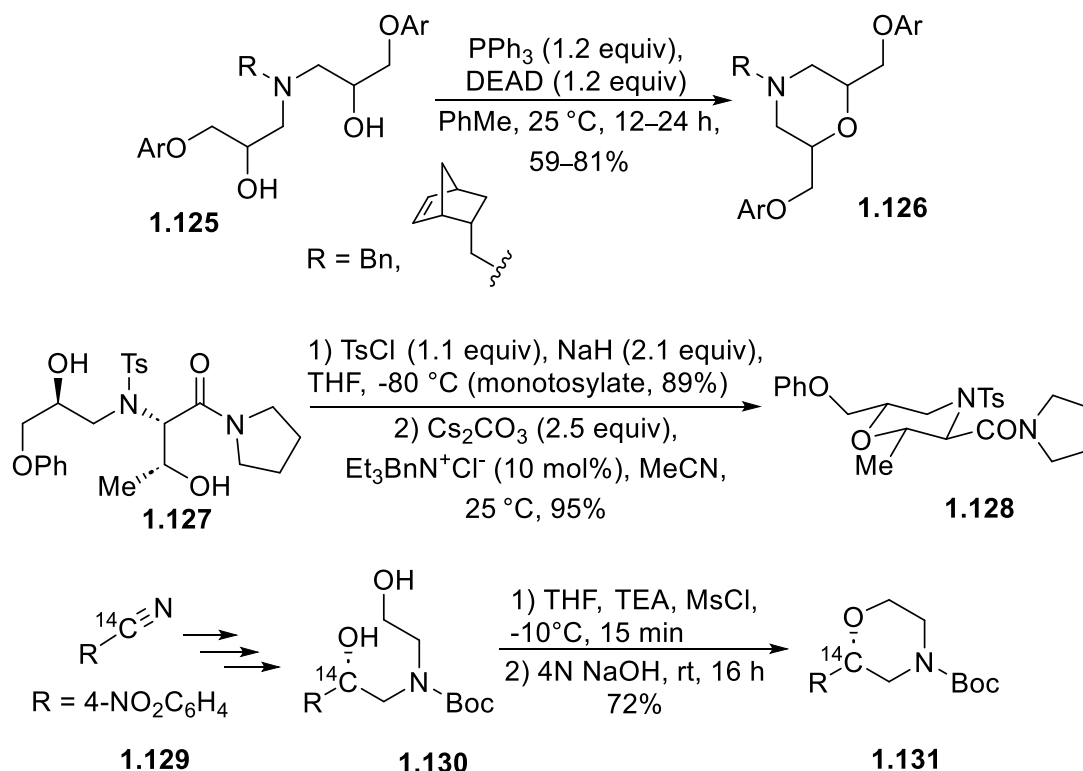


Схема 1.25 – Синтез морфолінів внутрішньомолекулярної циклізації діолів

Масштабований синтетичний шлях до хірального 2,2,6-тризаміщеного морфоліну **1.136** (схема 1.26), як ключового прекурсору для синтезу деяких опіоїдних антагоністів, був розроблений Нuh та співавторами [84]. Цей шлях включає приєднання арильної групи за допомогою сполучення Сузукі-Міяура та стереоселективного гідроалкоксилування, каталізованого ефіром трифториду бору. Пізня стадія приєднання як арильної, так і N-алкільної груп робить цей шлях придатним для подальших досліджень цієї молекули методом SAR.

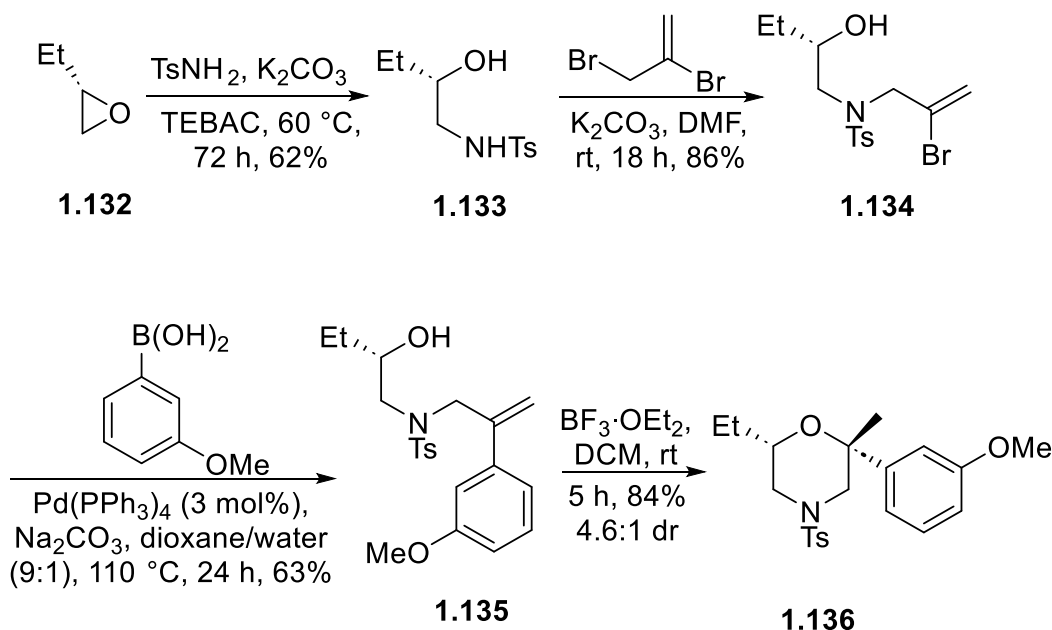


Схема 1.26 – Синтез оптично активного морфоліну **1.136**

Синтез конформаційно обмежених місткових похідних морфоліну **1.140**, приєднаних до фенантренового кільця, було здійснено у тристадійному перетворенні (схема 1.27), що включає: перегрупування Войта, стереоселективне відновлення кетону та йод-опосередковану циклізацію. Спектральний аналіз ЯМР та теоретичні дослідження показують, що заміщення по азоту надає перевагу *екзо*-орієнтації, можливо, для уникнення стеричних взаємодій з фенантреновим фрагментом [85].

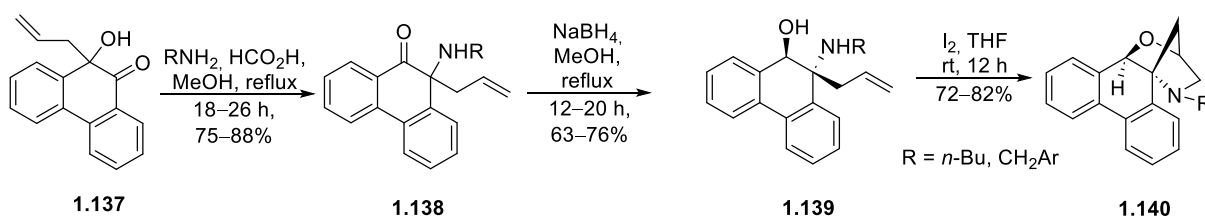


Схема 1.27 – Синтез біциклічного морфоліну з фенантреновим фрагментом

Швидкий і практичний синтез 9-окса-3-азабікло[3.3.1]нонану **1.144** (схема 1.28) як корисного проміжного продукту для синтезу деяких інгібіторів кінази було досягнуто, виходячи з легкодоступної 4*H*-піран-2,6-дикарбонової кислоти та використовуючи термолітичну циклізацію без розчинників як ключову стадію[86].

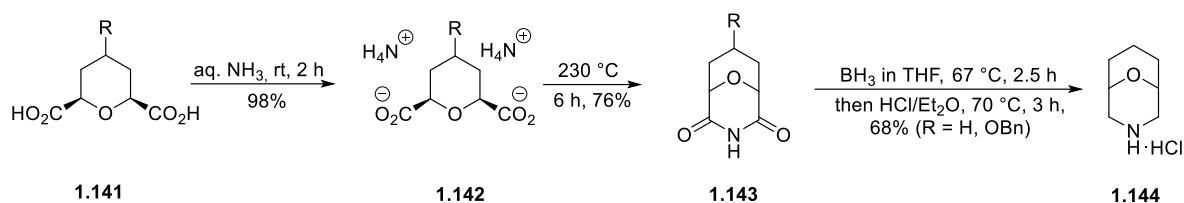


Схема 1.28 – Синтез 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану 1.144

Трабоккі та його група, зосереджені на використанні похідних амінокислот і цукрів для створення пептидоміметичних бібліотек навколо морфолінового циклу (наприклад, сполук **1.145** – **1.150**), оскільки це ключове ядро міститься в багатьох природних продуктах і лікарських засобах. В роботі[87] описано поєднання синтезу, орієнтованого на різноманітність, і хіміко-інформатичного аналізу хімічного простору та молекулярного різноманіття гетероциклічних систем, з особливим інтересом до амінокислотних морфолінових каркасів з більшою часткою sp^3 -атомів вуглецю.

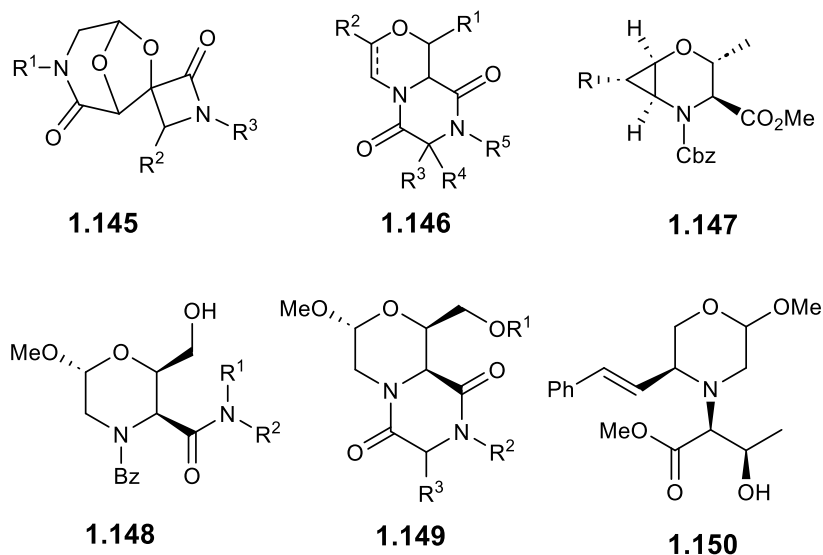


Рисунок 1.7 – Приклади морфолінового циклу в природних речовинах і лікарських засобах

1.6 Гетероциклічні системи які містять циклічні сульфони

В цьому розділі ми повідомляємо про останні найсучасніші приклади використання 6-членних β -кетосульфонів у реакціях гетероциклізації.

Реакцією кетону **1.151** з простими N-алкіл-аміноетанолами (схема 1.29) синтезовано члени нової спірооксазолідинової системи - 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан 7,7-діоксиди **1.152**. Натомість незаміщені аміноетаноли дають лише продукт з відкритим ланцюгом **1.153** [88]. Аналогічно, триазинохіназолінони **1.154** були отримані з бінуклеofilів **1.155**. Відомо, що сполука **1.154** проявляють протизапальну дію, вищу за ефект референтного диклофенаку натрію[89].

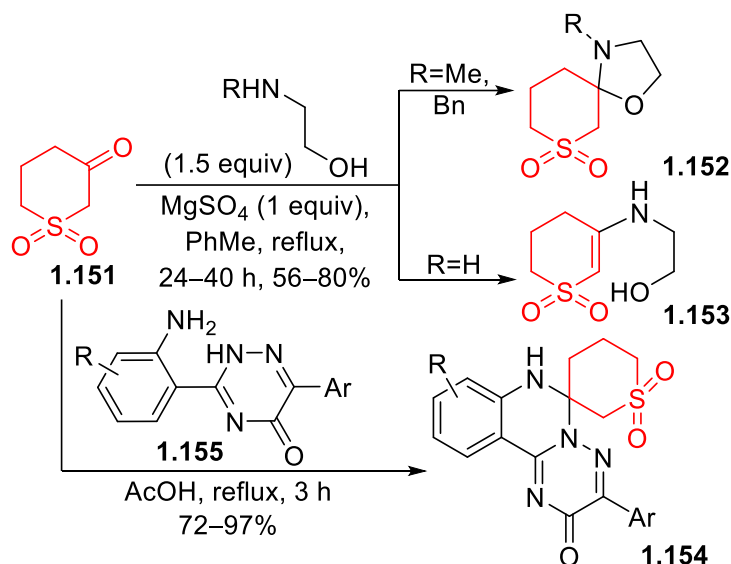


Схема 1.29 Синтез спіроциклічних сульфонів

Під час розробки нових потужних інгібіторів протеази ВІЛ-1 сульфон **1.158** (схема 1.30) був отриманий як перспективний будівельний блок шляхом каталізованого родієм циклоприєднання діазокетону з дигідрофураном [90].

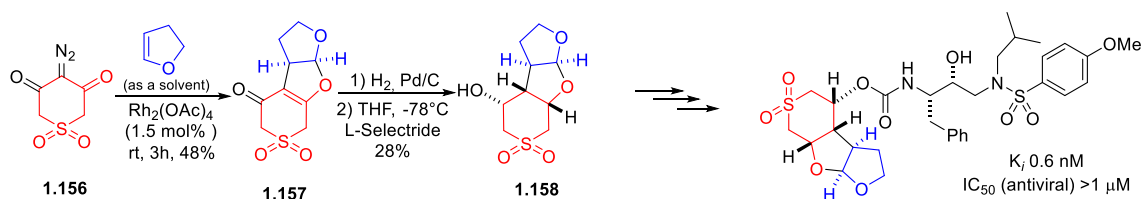


Схема 1.30 Синтез спіроциклічних сульфонів

Сполука **1.162**, отримана за допомогою багатокомпонентної реакції Дімрота, була заявлена як ліганд андрогенних рецепторів [91]. На жаль, загальний вихід був дуже низьким і становив лише 18%.

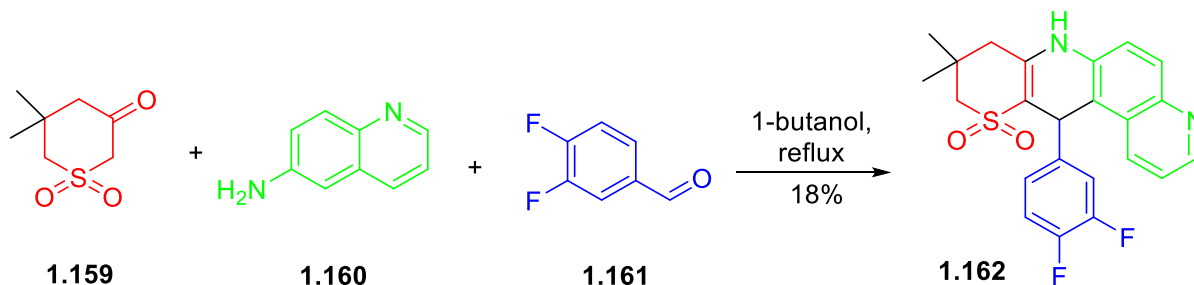


Схема 1.31 Мультикомпонентна реакція кетосульфону

Можна зробити висновок, що кетосульфони пропонують потужне поєднання реакційної здатності, стабільності, доступності та атомної економічності. Як наслідок, їх синтез та реакції є активним напрямком досліджень в останнє десятиліття. Завдяки наявності карбонільної групи та СН-кислотних центрів, ці сполуки можуть бути легко перетворені в широкий спектр нових гетероциклічних систем всього за одну або дві стадії. З нашої точки зору, тіопіран-3-он-1,1-діоксиди є багатоцільовими будівельними блоками, подібними до 1,3-дикарбонільних сполук. Ми вважаємо, що синтетичний потенціал названих сполук у багатокомпонентній реакційній хімії та різних процесах циклоконденсації не повністю використаний. Ми сподіваємося, що наша робота надихне на подальші цікаві розробки, послужить корисним джерелом інформації про сучасний стан науки в цій галузі і, в кінцевому рахунку, призведе до відкриття нових ефективних методів синтезу нових біологічно значущих гетероциклічних мотивів.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ЦИКЛОБУТАНВМІСНИХ СПИРОГЕТЕРОЦИКЛІВ

2.1 Синтез заміщених 1,4-діоксанів

Переважаюча більшість методів синтезу заміщених 1,4-діоксанів ґрунтується на внутрішньомолекулярній циклізації похідних 1,2-діолу, що містять електрофільний фрагмент у відповідному положенні, або на реакції епоксидів за участю кислоти Льюїса з галогенгідринами або 1,2-діолами з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією.

У своїх дослідженнях ми встановили, що метод, який базується на розкритті оксиранового кільця етиленгліколевою сіллю з наступною циклізацією проміжного діолу був оцінений як найпростіший і найефективніший підхід для одержання 1,4-діоксанів (схема 2.1).

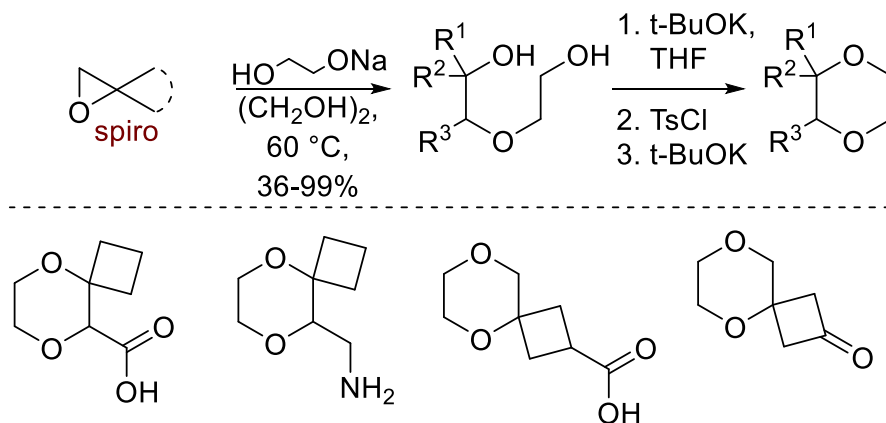


Схема 2.1 – Загальний підхід до синтезу циклобутанвмісних діоксанів

Отримавши оптимальні умови, ми мали на меті розширити ряд похідних 1,4-діоксанів з різноманітними функціональними групами. Нижче наведені успішно синтезовані похідні 1,4-діоксанів.

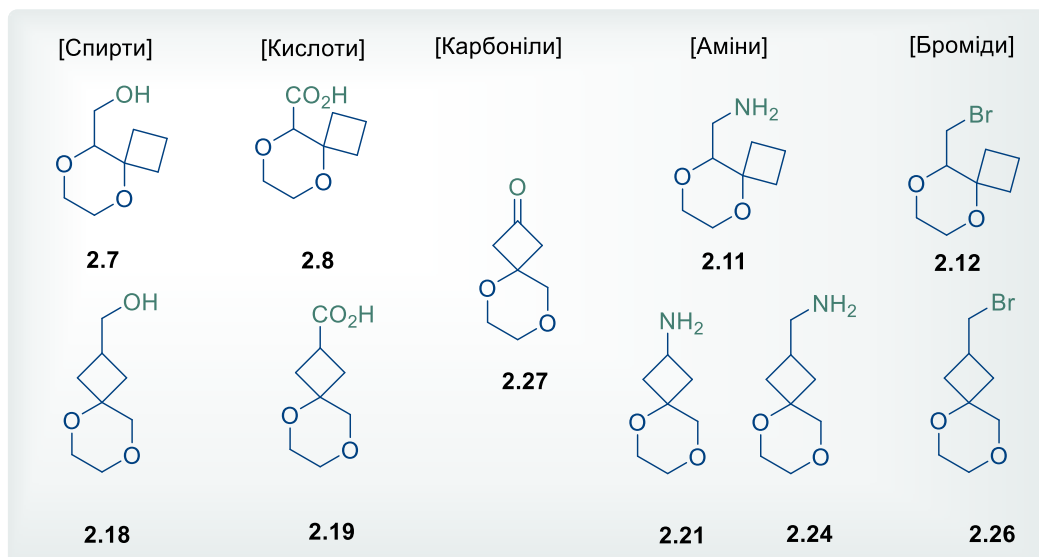


Рисунок 2.1 – Синтезовані похідні 1,4-діоксану

На першому етапі потрібно було синтезувати ключовий прекурсор **2.1** (схема 2.2) виходячи з відповідного етил акрилового естеру **2.1**, оскільки на відміну від його диметильного аналога, циклобутановий не є комерційно доступним реактивом. Поставлена задача була вирішена зворотнім додаванням алюмогідриду літію (LiAlH_4 (0.55 екв.)) до естеру **2.3** в діетиловому етері, оскільки використання стандартної методики відновлення призводило до гідратації подвійного зв'язку. Вихід сполуки **2.2** склав 60%. Подальше введення бензильного захисту відбувалося за допомогою бензилброміду (BnBr (1.05 екв.)) та гідриду натрію (NaH (1.05 екв.)) в полярному апротонному розчиннику за температури 5°C з виходом 66%.

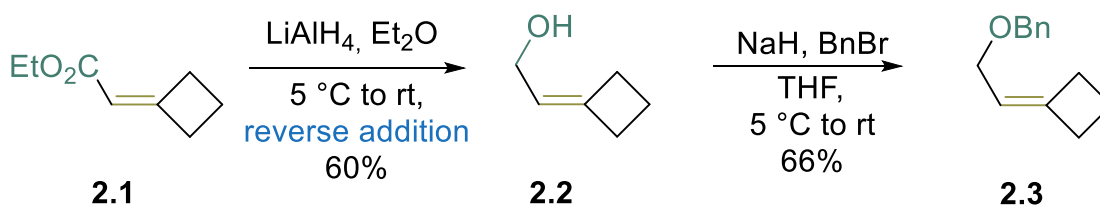


Схема 2.2 – Синтез ((2-циклобутиліденетокси)метил)-бензолу **2.3**

Подальше перетворення **2.3** в спіроциклобутан **2.7** (схема 2.3) почалося з епоксидування подвійного зв'язку за допомогою м-хлорпероксибензойної кислоти (m-CPBA (1.25 екв.)) в дихлорметані при охолодженні до 5°C . Реакція оксирану **2.4** з відповідним моно-літієвим

алкоголятом етиленгліколю протікала 16 годин при 120 °С, а стадія розкриття епоксиду призвела до утворення діолу **2.5**, який вдалося виділити та охарактеризувати. Подальше тозилування і *t*-BuOK-опосередкована циклізація неочищеного діолу **2.5** були проведені в одному реакторі без виділення відповідного О-монотозилатного проміжного продукту, і таким чином 3-((бензилокси)-метил)-2-циклобутил-1,4-діоксан (**2.6**) був отриманий із загальним виходом 68% (з **2.5**).

Каталітичне дибензилювання спирту **2.6** проводили для отримання цільового 1,4-діоксану **2.7** (вихід 83%) в масштабі 300 г за одне завантаження. Наступний етап включав окиснення спирту **2.7** за допомогою RuCl₃ - NaIO₄ у відповідну карбонову кислоту **2.8** в масштабі до 50 г за один раз (вихід 55%).

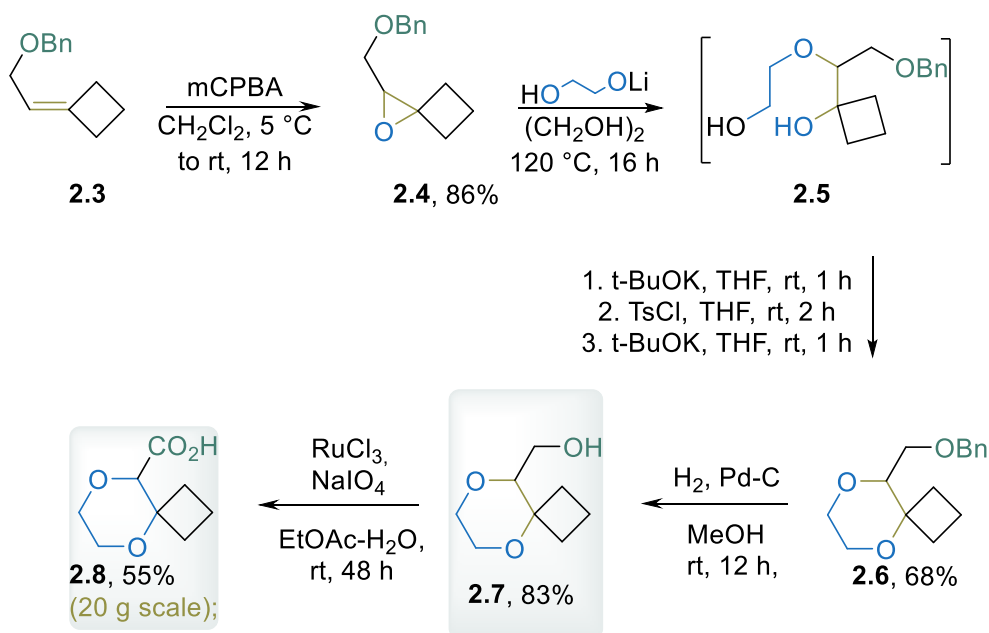


Схема 2.3 – Синтез спіродіоксану **2.8**

(1,4-Діоксаніл)метанол **2.7** був використаний далі для одержання більшості інших цільових будівельних блоків, що представлені в цій роботі. Сполуку **2.7** сульфонілювали TsCl з високими виходами у присутності піридину (схема 2.4). Отриманий тозилат **2.9** вводили в реакцію нуклеофільного заміщення з NaN₃ в ДМСО при 70 °С з утворенням азиду **2.10** (вихід 77%), придатного для клік-хімії. Обробка продукту **2.10** LiAlH₄ з наступною лужною обробкою дала гідрохлорид аміну **2.11** (і подальша реакція

з HCl - 1,4-діоксан) з високим виходом. Тозилат **2.9** піддавали реакції з LiBr у ДМФА при 120 °C, що дозволило отримати **2.12** з виходом 85% у масштабі до 30 г за один раз.

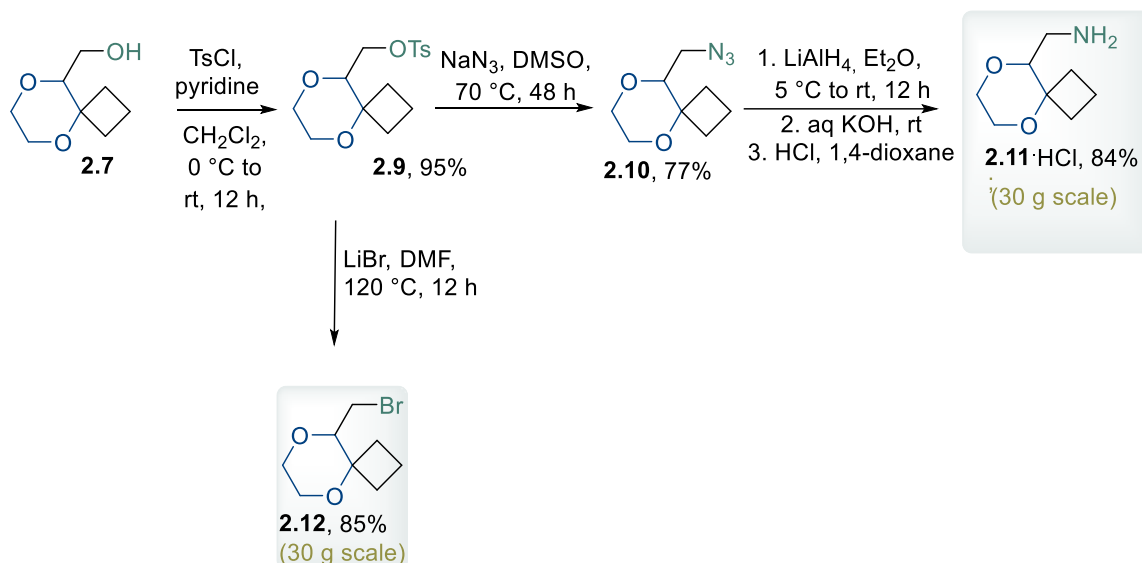


Схема 2.4 – Синтез первинного аміну **2.11** та броміду **2.12**

Заключна частина роботи включала одержання 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану, що містить функціональні групи в циклобутановому ядрі, з використанням оксирану **2.13** як ключового інтермедіату. Сполуку **2.14** отримували шляхом О-бензилювання (3-метиленциклобутил)метанолу **2.15** з виходом 70% та епоксидуванням отриманої таким чином сполуки **2.13**, що дозволило отримати цільову сполуку з виходом 67% за дві стадії (схема 2.5).

Наступні стадії включали рециклізацію оксиранового кільця в О-бензилзахищений 1,4-діоксан **2.17** через проміжне утворення діолу **2.16**. Каталітичне дебензилювання сполуки **2.17** дало спирт **2.18** (вихід 80%), який був окислений у відповідну карбонову кислоту **2.19** (вихід 77%).

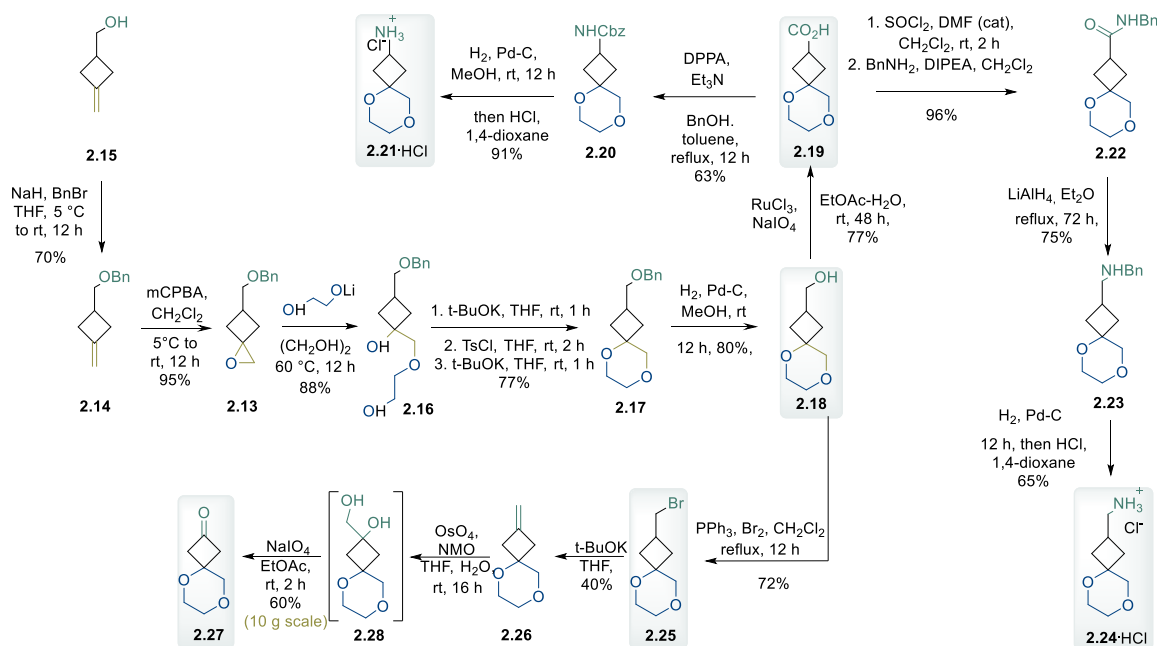


Схема 2.5 – Синтез похідних 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану

Похідне **2.19** піддано модифікованому перегрупуванню Курціуса під дією DPPA в присутності Et₃N і BnOH, що призвело до утворення N-Cbz-захищеного аміну **2.20** з виходом 63%. Відщеплення Cbz-групи протікало гладко при каталітичному гідруванні в присутності Pd/C, після кислотної обробки сполука **2.21** була отримана з виходом 91% в масштабі до 30 г за один раз.

Також карбонова кислота **2.19** була перетворена у відповідний N-бензил амід **2.22** обробкою SOCl₂ з наступною реакцією з BnNH₂ у присутності iPr₂NEt. Відновленням сполуки **2.22** LiAlH₄ в Et₂O отримували N-Bn-заміщений амін **2.23**, який піддавали N-дебензилуванню та кислотній обробці для синтезу аміну **2.24**. Сполука **2.24** була отримана в масштабі до 40 г за один раз (вихід 65%, у вигляді гідрохлориду).

Нарешті, реакція Аппеля спирту **2.18** проходила за допомогою Br₂ і PPh₃ в CHCl₃ з утворенням броміду **2.25** (вихід 72%). Подальша реакція елімінування була успішно проведена з t-BuOK в THF з отриманням метиленциклобутанового похідного **2.26** з виходом 40%. Цільовий циклобутанон **2.27** був отриманий із загальним виходом 60% за дві стадії шляхом дигідроксидування **2.26** в **2.28** з подальшим розщепленням NaIO₄.

Таким чином, реакція оксиранів **2.4** та **2.13** з відповідним монолітієвим алкоголятом етиленгліколю відкрила шлях до препаративного методу синтезу багатьох нових похідних 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів.

Результати роботи за цим підрозділом опубліковані в [95], [100].

Спектри ЯМР основних продуктів наведено на рисунках А.1-А.20 (Додаток)

2.2 Синтез функціоналізованих 1-оксаспіро[3.3]гептанів

Сучасні програми створення ліків стимулюють апетит до нових низькомолекулярних біологічно активних молекул. Протягом останнього десятиліття окса-спіроцикли незаслужено залишалися в тіні порівняно з більш популярними спіроциклічними аналогами. Основна причина - відсутність практичних підходів до них. Показано, що включення атома кисню до спіроциклічної одиниці різко підвищує її розчинність (до 40 разів) і знижує ліпофільність. У медичній хімії оксетани викликають величезний інтерес як біоізостеричні групи заміщення для гем-диметильних і карбонільних груп з покращеними фізико-хімічними властивостями.

В рамках нашої дослідної роботи ми зацікавлені в розробці практичних синтетичних шляхів, які дозволяють отримати доступ до хімічних каркасів (будівельних блоків), що можуть бути використані для створення бібліотеки лікоподібних сполук для біоскринінгу. Хімія 3-оксоциклобутан-1-карбонової кислоти **2.29** привернула значну увагу нашої групи як зручної та недорогої комерційно доступної вихідної сполуки для отримання багатьох лікоподібних сполук. У пошуках зручного методу синтезу нових 1-оксаспіро[3.3]гептанів ми звернули увагу на роботи, в яких кислота **2.29** була використана для синтезу спіро[3.3]гептанів. Надихнувшись цими результатами, ми розробили простий багатостадійний маршрут синтезу спіроциклічних оксетанів як нових будівельних блоків (схема 2.6). Спочатку великомасштабне (600 г) олефінування кислоти **2.29** за Віттігом майже кількісно дало алкен **2.30**. Подальше LiAlH_4 -опосередковане відновлення та

бензилування відповідного спирту **2.15** призвело до захищеного спирту **2.14**, який при окисненні *m*-CPBA дає епоксид **2.13**.

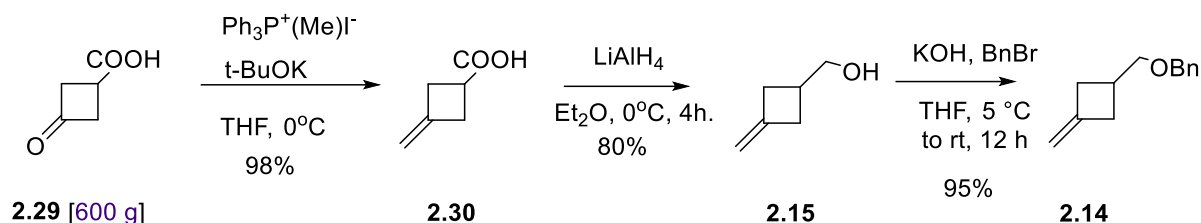


Схема 2.6 – Перетворення кислоти **2.29** в бензильований спирт **2.14**

Утворення оксетанового кільця (схема 2.7) було досягнуто шляхом розширення епоксиду в реакції Кори-Чайковського триметилексосульфонієвим ілідом. Нарешті, відновне дебензилування оксетану **2.31** дало бажаний спирт **2.32** після шести стадій. Окиснення останнього, каталізоване Ru-каталізатором, призвело до утворення кислоти **2.33** з виходом ізольованого продукту 35%. З іншого боку, мезилування відповідного спирту **2.32** призвело до захищеного похідного **2.34**, яке було піддано реакції нуклеофільного заміщення з отриманням **2.35** і **2.36** з виходами 57% та 90% відповідно. Заміщення мезилу на азид з наступним відновленням азиду **2.36** під дією Pd/C каталізатора дозволило одержати амін **2.37**. Бромід **2.35** можна використовувати як цікаву і корисну речовину для синтезу різних сполук за крос-реакціями Хека, Грин'єра, Негіші, Стіллі, що активно застосовуються в медичній хімії.

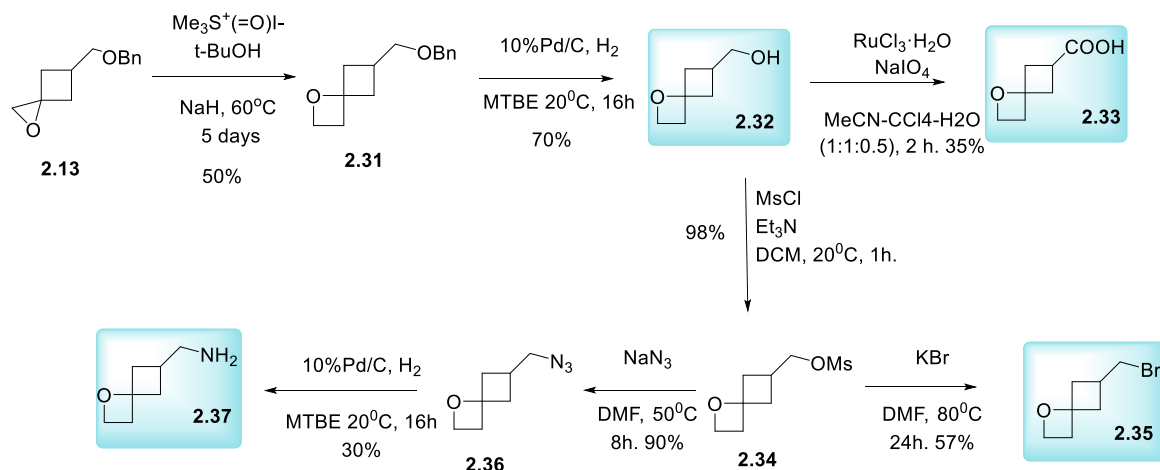


Схема 2.7 – Синтез заміщених 1-окспіро[3.3]гептанів

Ці обнадійливі результати спонукали нас продовжити дослідження хімічного простору спіроциклічних оксетанових систем. Відповідно, було отримано та структурно охарактеризовано нові будівельні блоки. Починаючи з 3-оксоциклобутан-1-карбонової кислоти (схема 2.8) **2.29** і використовуючи загальноприйнятий метод естерифікації за допомогою Boc_2O каталізоване 4-диметиламінопіридином(DMAP) дало необхідний продукт **2.38**. Відновлення кетону **2.38** в присутності боргідриду натрію (NaBH_4) призвело до гідрокси-естеру **2.39**, з наступним захистом гідроксилу в умовах міжфазного алкілювання бензилбромідом каталізоване тетрабутиламоній бромідом(TBAB) призвело до сполуки **2.40**.

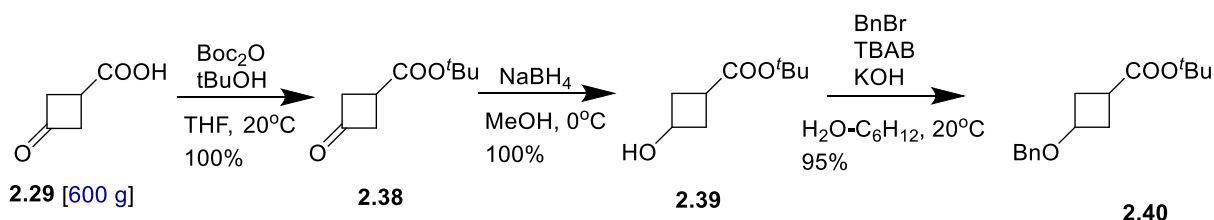


Схема 2.8 – Синтез сполуки **2.40**

Наступний етап (схема 2.9) включав відновлення естеру **2.40** до відповідного спирту **2.41** з наступним мезилуванням призвело до **2.42**. Нуклеофільне заміщення мезилату на йодид з наступним елімінуванням у ключовий алкен **2.44**. Окисненням **2.44** *m*-CPBA отримано епоксид **2.45**. Розширення епоксидного кільця за Корі-Чайковським до оксетану **2.46** з наступним відновним каталітичним гідруванням дало бажаний спирт **2.47**.

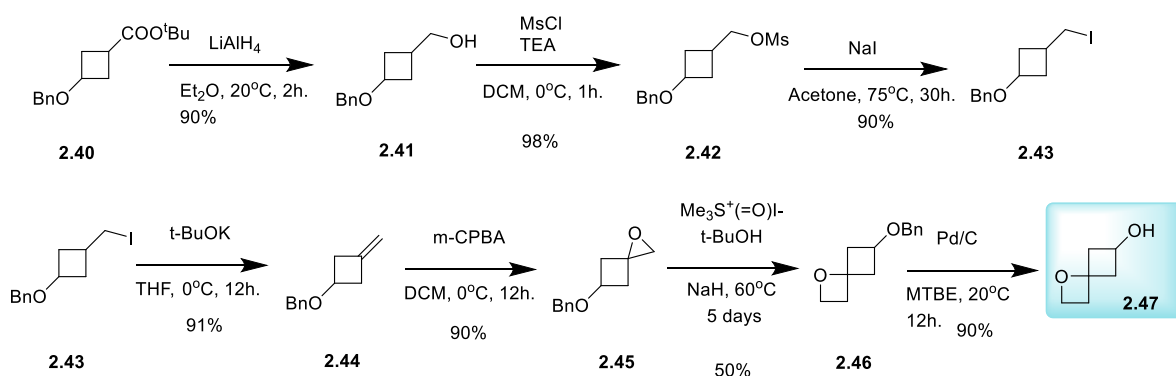


Схема 2.9 – Синтез 1-оксаспіро[3.3]гептан-6-олу **2.47**

Останній був використаний для отримання кетону **2.48** (схема 2.10). Альтернативний синтетичний шлях включає мезилювання **2.47** до **2.49** з наступним нуклеофільним заміщенням, що призводить до азиду **2.50**, і, нарешті, відновлення, каталізоване Pd/C, дозволяє отримати амін **2.51**.

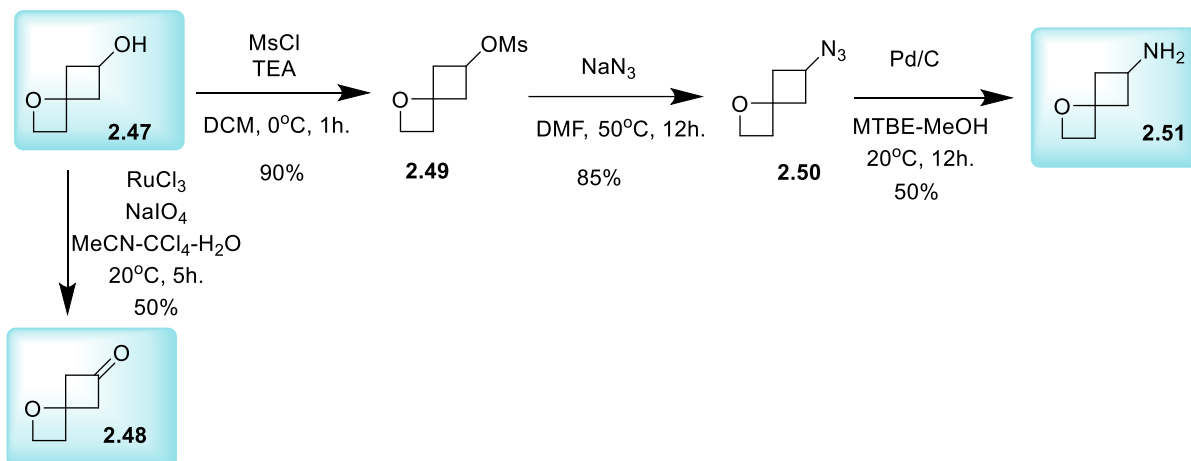


Схема 2.10 – Синтез 1-оксаспіро[3.3]гептан-6-ону **2.48** та 1-оксаспіро[3.3]гептан-6-аміну **2.51**

Комбінація експериментів ЯМР-спектроскопії, включаючи ЯМР- $n\text{Oe}$, підтвердила стереохімічну ідентифікацію спіроциклічного кетону **2.48** та аміну **2.51** (головного діастереоізомеру). Зокрема, сильна $n\text{Oe}$ кореляція спостерігається між метиленовими протонами обох чотиричленних кілець сполуки **2.48**. У випадку аміну **2.51** спектри ЯМР 2D дозволили ідентифікувати сигнали головного ізомеру та його стереохімію (рис. 2.2).

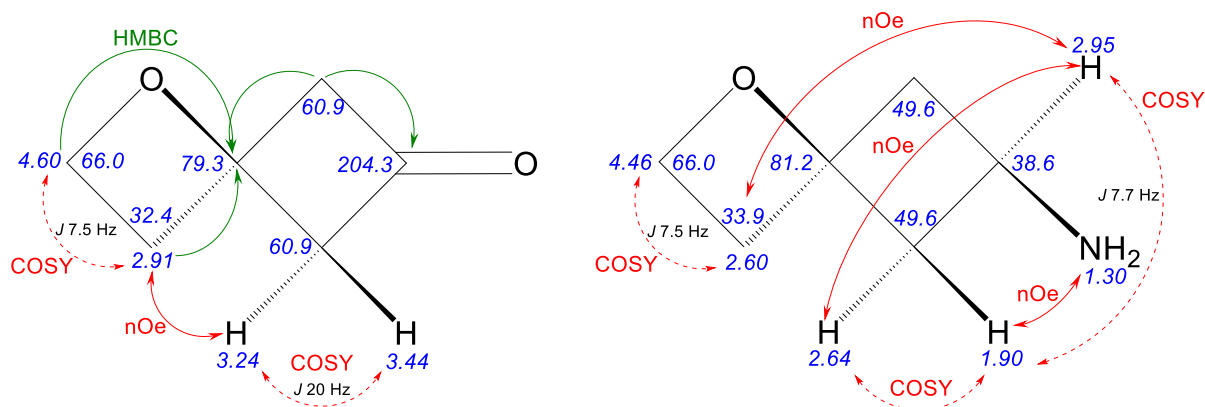


Рисунок 2.2 - Діагностичні кореляції HMBC, COSY та nOe для підтвердження встановленої стереохімії спіроциклічного кетону **2.48** (ліворуч) та аміну **2.51** (праворуч) (CDCl_3 , 600 МГц, м.ч.).

2.2.1 Моделювання молекулярних форм будівельних блоків у програмі LLAMA

Для подальшого вивчення потенціалу синтезованих сполук в медичній хімії ми виділили будівельні блоки **2.32**, **2.33**, **2.35**, **2.37**, **2.47**, **2.48**, **2.51** показані на схемах 2.8 та 2.11. Для аналізу подібності та молекулярної форми віртуальних бібліотек сполук, які можна синтезувати з шести 6-функціоналізованих 1-оксаспіро[3.3]гептанів, використали безкоштовне програмне забезпечення LLAMA. Ми модифікували їх набором реагентів за замовчуванням, використовуючи п'ять стандартних перетворень: (а) відновне амінування; (б) амінування Бухвальда-Гартвіга; (в) синтез сульфонаміду; (г) синтез сечовини та (д) синтез амідів. В результаті була створена віртуальна бібліотека з 560 продуктів реакцій. Важливо зазначити, що 60% молекул лежать у просторі з $\text{MW} < 350$ та $\text{c log P} < 3$ (рис. 2.3).

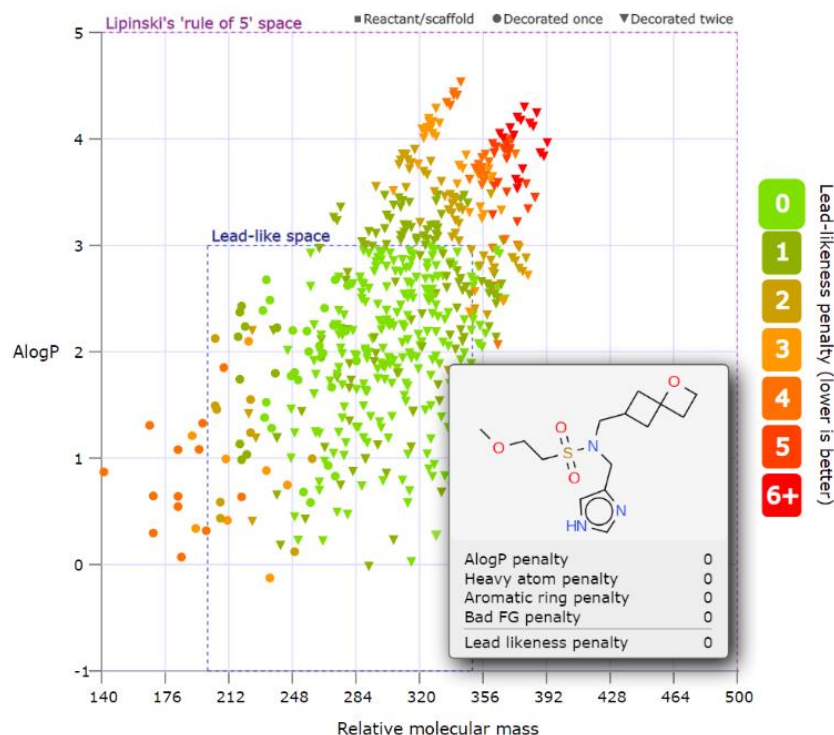


Рисунок 2.3 - Розподіл віртуальних молекул, $\log P(y)$ -MW(x), отриманих шляхом моделювання будівельних блоків на основі **2.32**, **2.33**, **2.35**, **2.37**, **2.47**, **2.48**, **2.51** у програмі LLAMA. Показано хімічну структуру репрезентативного похідного **2.37**.

Середній індекс подібності для всіх 560 сполук склав 1.28. Для оцінки тривимірності бібліотеки було побудовано графік головних моментів інерції (PMI) (рис. 2.4). Цей графік підтвердив, що багато з цих подібних сполук також демонструють значну різноманітність форм. Також було проаналізовано частку sp^3 -гібризованого вуглецю, $F(sp^3)$, в бібліотеці, оскільки раніше було показано, що вона корелює з успіхом у проектах з відкриття ліків. Середній показник $F(sp^3)$ склав 0,65, що значно вище, ніж у випадкової молекули з бази даних ZINC (0,33).

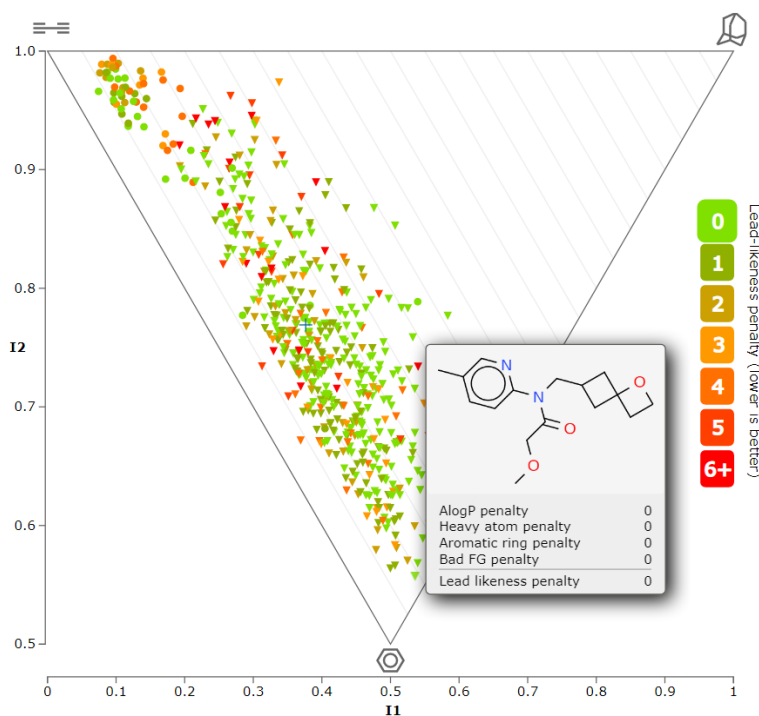


Рисунок 2.4 - Графік головних моментів інерції (PMI) віртуальних молекул, отриманих шляхом декорування будівельних блоків **2.32**, **2.33**, **2.35**, **2.37**, **2.47**, **2.48**, **2.51** у програмі LLAMA. Показано хімічну структуру репрезентативного похідного **2.37**.

Результати роботи за цим підрозділом опубліковані в [94], [99].

Спектри ЯМР основних продуктів наведено на рисунках А.21-А.44 (Додаток)

2.3 Синтез функціоналізованих 1-азаспіро[3.3]гептанів

Відомо, що деякі полізаміщені 1-азаспіро[3.3]гептани описані в літературі. Однак нам потрібен був модульний підхід, який би дозволив отримати сполуки з одним замісником (одним вихідним вектором) в ядрі без додаткового заміщення. Зі структурної точки зору ми припускали, що такі сполуки можуть імітувати монозаміщені піперидини. Цікаво, що хоча незаміщений 1-азаспіро[3.3]гептан вже є відомим та комерційно доступним, а його N-модифікації вже можна знайти в патентах, про його одержання ще не повідомлялося. Раніше був описаний лише синтез β -лактаму, відновлення якого безпосередньо дало б нам бажаний 1-азаспіро[3.3]гептан, проте з

незрозумілих причин він також не був описаний раніше в хімічній літературі. Тому нам потрібно було спочатку розробити практичний метод синтезу 1-азаспіро[3.3]гептанів з використанням доступних вихідних речовин. Ми були стурбовані тим, що виділений β -лактам (схема 2.11) **2.52** при відновленні перетворюється на суміш продуктів: цільовий азетидин **2.53** та аміноспирт **2.54** у співвідношенні 1:2 відповідно, але все ж таки вирішили спробувати власний спосіб відновлення.

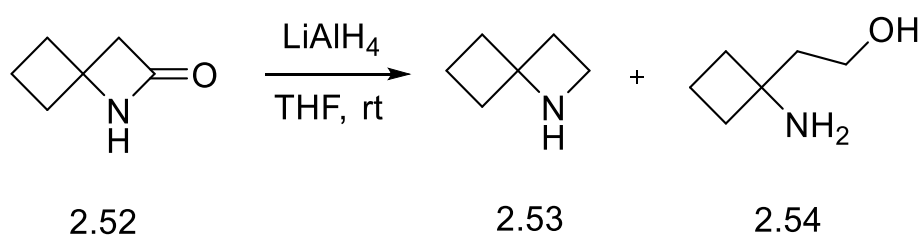


Схема 2.11 – відновлення β -лактаму **2.52**

Синтез 1-азаспіро[3.3]гептану **2.53** було розпочато з комерційно доступного циклобутанону **2.55**. Реакція Віттіга дала алкен **2.56**, який після додавання ізоціанату Графа ($\text{ClO}_2\text{S-NCO}$), дав лактаму **2.52**. Далі була зроблена спроба його відновлення. Дійсно, реакція з $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ дала цільовий амін **2.53**, проте відбулося значне кільцеве розкриття β -лактамного кільця у відповідний аміноспирт (схема 2.12). Аналогічний результат було отримано з $\text{BH}_3\text{-THF}$. Відновлення з LiAlH_4 працювало краще, але розщеплення β -лактамного кільця все ще спостерігалось. Нарешті, ми змогли отримати бажаний амін **2.53** з чудовим виходом 89%, використовуючи алан (AlH_3). Продукт отриманий після відновлення був перетворений у відповідний гідрохлорид, який виділили у вигляді білої твердої речовини з виходом 66%. Цей оптимізований протокол дозволив нам синтезувати **2.53** в декаграмових кількостях за один раз.

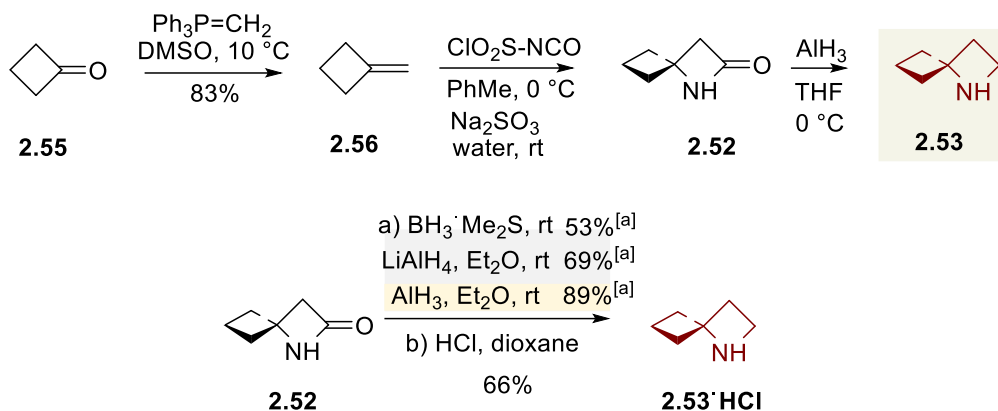


Схема 2.12 – Синтез 1-азаспіро[3.3]гептану

Далі ми вирішили застосувати розроблений підхід на раніше синтезованому алкені **2.44** (схема 2.13). В результаті цього було отримано відповідний β-лактам **2.57**. Наступне відновлення β-лактаму призвело до проміжного 6-бензилокси-1-азаспіро[3.3]гептану **2.58**.

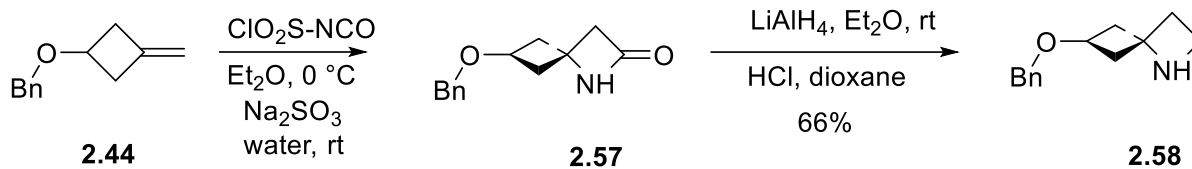


Схема 2.13 – Синтез 6-бензилокси-1-азаспіро[3.3]гептану **2.58**.

Каталітичне дибензилювання спирту **2.58** (схема 2.14) проводили для отримання цільового спирту **2.59** (вихід 89%) на масштабі 150 г за одну загрузку. Наступний етап включав отримання N-Вос похідного для подальшого окиснення спирту **2.60** за допомогою періодата Десса-Мартіна (DMP) у відповідний циклобутанон **2.61** використовуючи наважки до 50 г за раз (вихід 85%). Перетворення кетону **2.61** на відповідний гемінальний дифторид відбулося за допомогою диетиламіносірчастого трифториду (DAST). Вос-захист піддавали дії хлоридної кислоти з метою отримання цільового аміну **2.62**, вихід після двох стадій склав 57%. Наступний етап передбачає перетворення **2.60** у відповідний сульфо-естер **2.63** з виходом 98% та подальше нуклеофільне заміщення з метою отримання моно-фтор похідного **2.64**. Зняття Вос-захисту призвело до цільового моно-фтор похідного 1-азаспіро[3.3]гептану з виходом 75%.

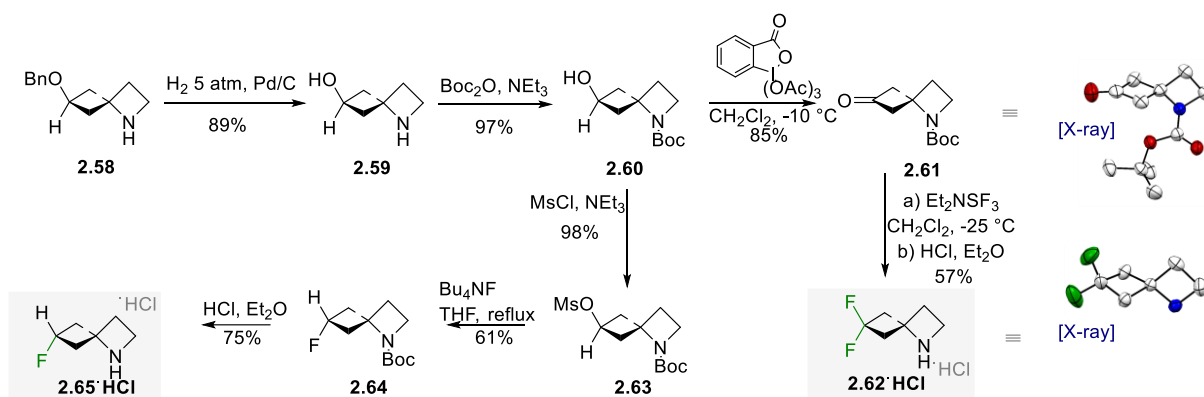


Схема 2.14 – Синтез 6-заміснених 1-азаспіро[3.3]гептанів.

Таким чином, використовуючи на ключовій стадії реакцію [2+2] циклоприєднання ми синтезували та охарактеризували перспективне нове покоління 6-заміснених 1-азаспіро[3.3]гептанів які можуть виступати як біоізостерна заміна піперидинового фрагмента в відомих лікарських засобах (схеми 2.6 – 2.11).

Результати роботи за цим підрозділом опубліковані в [103]

Спектри ЯМР основних продуктів наведено на рисунках А.45-А.58 (Додаток)

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ НОВИХ БІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ ПРОЛІДИНУ, ППЕРИДИНУ ТА МОРФОЛІНУ

3.1 Біологічне значення похідних біциклічних амінів

Насичені біциклічні молекулярні каркаси привертають увагу хіміків-органіків не тільки через їх практичне значення, але й як складні синтетичні мішені. Біциклічні діаміни, α - та β -амінокислоти є прикладами мішеней, які знайшли різноманітне застосування в синтезах природних сполук, медичній хімії та дизайні пептидоміметиків. Зокрема, біциклічні β -амінокислоти, відомі з XIX століття як складові тропанових алкалоїдів наприклад: кокаїну **3.1**, також були використані в повних синтезах алкалоїдів епібатидину **3.2**, анатоксину А **3.3** та ібогаміну **3.4**. З біциклічних β -амінокислот також отримано численні синтетичні біологічно активні сполуки, наприклад, $\alpha 7$ nACh Ragonist **3.5**, потужний селективний агоніст рецепторів меланокортину підтипу (MC4R) RY764 **3.6**, антагоніст інгібіторів білків апоптозу cIAP1 **3.7**, декілька ПЕТ/ОФЕКТ-трекерів **3.8**, що використовуються для візуалізації *in vitro* та *in vivo*, дофамінового транспортера (DAT) або ліганду норадреналінового транспортера (NET) **3.9** (рис. 3.1) [104].

Загалом, побудова будь-якого біциклічного біфункціонального скафолду є синтетичним завданням, яке зазвичай вирішується шляхом розробки специфічного ретросинтетичного підходу [92].

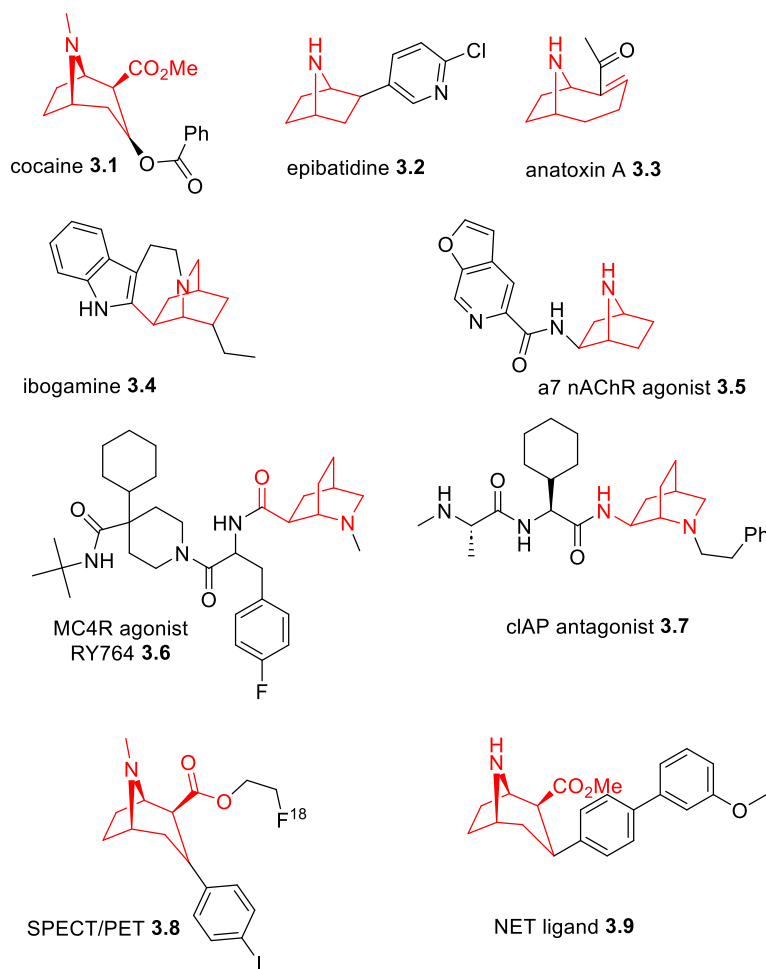


Рисунок 3.1 - Біологічно активні сполуки, отримані з біциклічних β -амінокислот (фрагменти виділено червоним кольором)

Каркасні сполуки характеризуються тривимірними структурами з чітко визначеною жорсткою геометрією і завдяки своїм унікальним властивостям перебувають у фокусі досліджень у галузі створення лікарських засобів, особливо як ліпофільні каркаси для нейроактивних препаратів. На сьогоднішній день огляд літератури показав значний інтерес до медичної хімії поліциклічних похідних з ядрами аза-норборнану [93] та їх ненасичених аналогів (рис. 3.2).

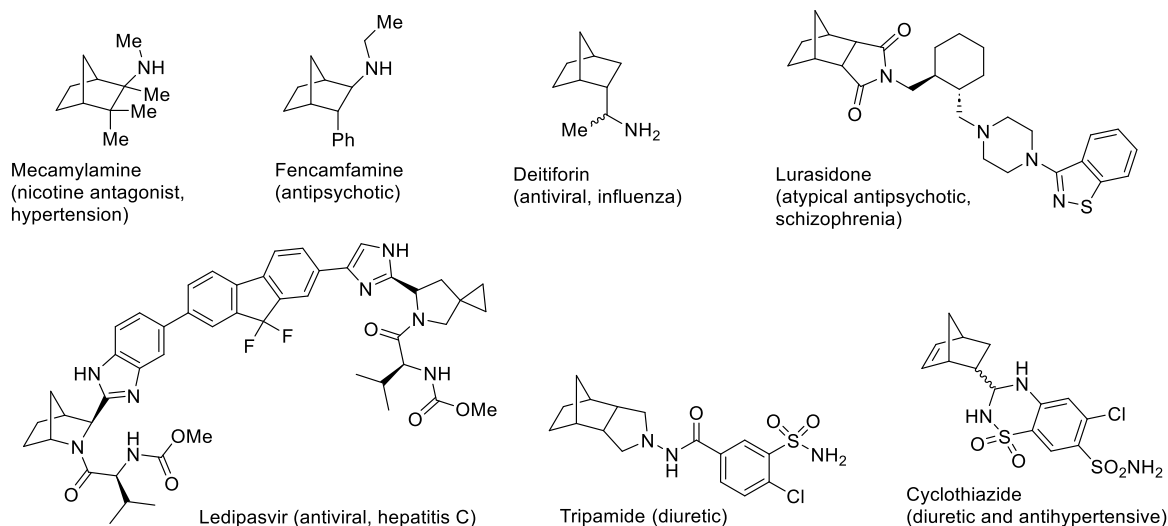


Рисунок 3.2 - Репрезентативні поліциклічні лікарські засоби, що містять норборнаний фрагмент

Ці фрагменти виявлено в багатьох сполуках зі специфічною спорідненістю до опіатних сигма (σ) рецепторів, нестероїдних протизапальних препаратів, потенційних протитуберкульозних засобів, антагоністів рецепторів аденозину A1[93]. Крім того, ряд сполук з цими фрагментами відомі як потенційні інгібітори синтази оксиду азоту, проявляють антиплазмодіальну активність у наномолярних концентраціях та мають видатні протівірусні властивості.

Нещодавно Пальчиков В.О. та інші [93] встановили, що тієно[2,3-d]піримідин-4(3*H*)-он, який містить фрагмент норборнану, має високу токсичність щодо клітин лейкемії людини HL-60, карциноми шийки матки KB3-1 та карциноми товстої кишки HCT116. У зв'язку з цим синтез і хімія біциклічних гетероциклів, що містять азанорборнан та споріднені фрагменти, привернула нашу увагу. Наприклад, похідні 2-азабіцикло[2.2.1]гептану (азанорборнану) також знайшли застосування як зручні прекурсори в стереоселективному синтезі моноциклічних систем, корисних у медичній хімії.

Таким чином, з точки зору сучасної медичної хімії та нових концепцій каркасні молекули є привабливими для створення лікарських засобів, а тому

ми поставили собі за мету розробити та синтезувати нові похідні 5-заміщених-2-азабіцикло[2.2.1]гептанів.

3.2 Синтез нових похідних 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів

Вихідною речовиною для початку своїх досліджень ми обрали комерційно доступну 4-оксоциклопентан-*транс*-1,2-дикарбонову кислоту **3.10**, перша стадія полягала в естерифікації за допомогою йодетану ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$) в присутності N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA) за температури 60°C , вихід склав 90% (схема 3.1). Слід зазначити, що йодетан був обраний через те, що продукт на основі йодметану мав набагато більшу водорозчинність цільового естеру, що в свою чергу призводило до значного падіння виходу продукту на рівні 30%.

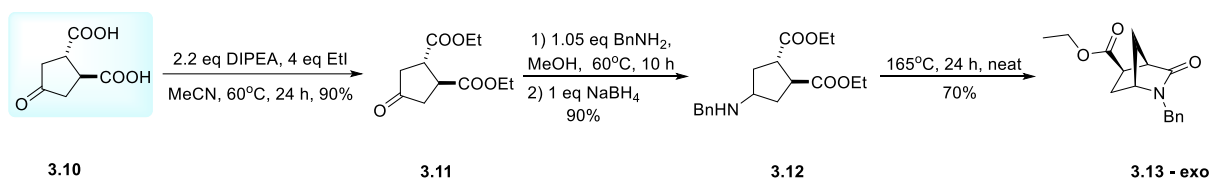


Схема 3.1 – Схема синтезу 2-азабіцикло[2.2.1]гептану **3.13**

На другому етапі перетворення була проведена реакція відновного амінування кетогрупи. Стадія полягала у взаємодії кетону **3.11** з бензиламіном (BnNH_2) з утворенням проміжного іміну (основи Шиффа) за температури 60°C який відновлювали за допомогою боргідриду натрію (NaBH_4) при температурі 10°C , вихід **3.12** сягав 90%. Стадія термічної гетероциклізації представляє собою внутрішньомолекулярне ацилювання аміноестеру **3.12** за температури 165°C протягом 24 годин дало 2-бензил-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-екзо-етилкарбоксилат **3.13** з виходом 70%. Чітко визначена регіохімія продукту **3.13** була відома заздалегідь, за рахунок використання 4-оксоциклопентан-*транс*-1,2-дикарбонової кислоти. Високі виходи на стадії утворення ключового 2-бензил-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-екзо-етилкарбоксилату **3.13** надихнули нас на подальше розширення ряду похідних 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів.

Поставивши за мету синтезувати відповідні похідні аміноспиртів та амінокислот виходячи з **3.13** ми розробили наступну схему перетворень (схема 3.2). Спочатку сполуку **3.13** піддавали подвійному відновленню з метою отримати 2-бензил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-метанол **3.14**. Наступне каталітичне гідрування в присутності Pd/C(10%) дало цільовий аміноспирт **3.15**, загальний вихід якого після двох стадій склав 92%. Подальше перетворення **3.15** в **3.17**, включало проміжне утворення Вос-похідного **3.16**, для захисту аміно групи в реакції окиснення спирту **3.16** у відповідну карбонову кислоту **3.17**. В якості каталізатора виступав хлорид рутенію(III) (RuCl₃), в якості окисника періодат натрію (NaIO₄). Для створення гетерофазних умов реакції, була використана суміш розчинників – хлороформ : ацетонітрил : вода у співвідношенні – 1:1:0.5. Вихід кислоти **3.17** склав 80%. Наступне знаття Вос-захисту та естерифікація в кислих умовах в присутності метанолу призвела до амінокислоти **3.18** та аміноестеру **3.19** з виходом 90% на кожній стадії.

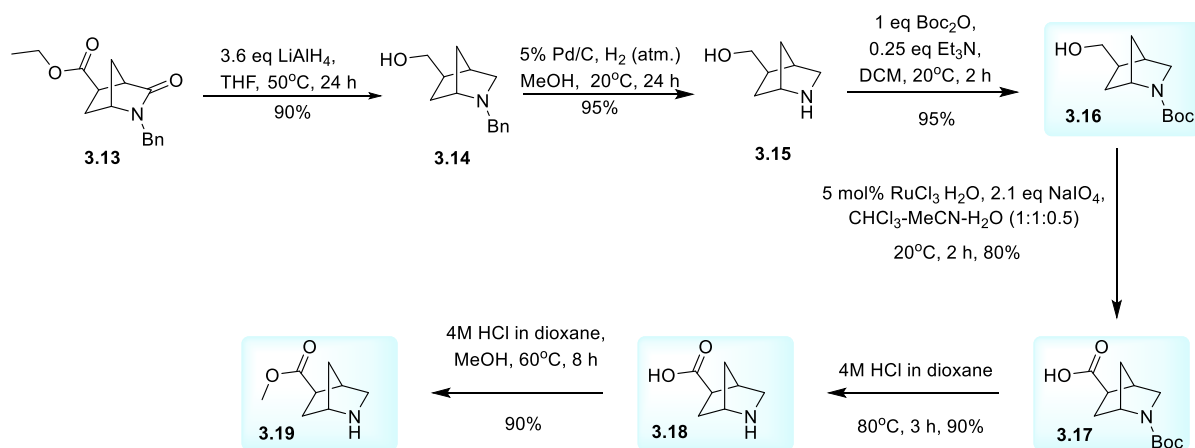


Схема 3.2 – Схема синтезу Вос-амінокислоти **3.17**, амінокислоти **3.18** та аміноестеру **3.19**

В свою чергу тристадійне перетворення гідроксильної групи в молекулі **3.16** на аміногрупу **3.22** було успішно реалізовано (схема 3.3). Перший етап перетворення включав утворення сульфоестеру **3.20** (вихід 99%) з подальшим нуклеофільним заміщенням сульфоестерної групи на фталімідну **3.21** за допомогою фталіміду калію (вихід 90%). Наступним етапом було

зняття фталімідного захисту в метанолі за температури 60°C в присутності надлишку водного розчину гідразину. Після обробки хлоридною кислотою в диетиловому етері вихід гідрохлориду **3.22** склав 75%.

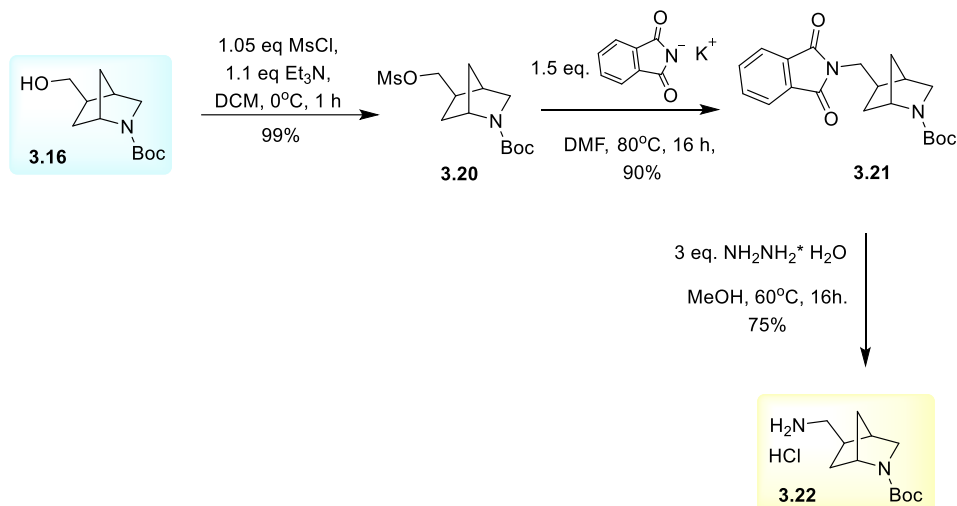


Схема 3.3 – Схема синтезу **3.22** виходячи з **3.16**

Синтез похідно **3.27** (схема 3.4) мав схожі мотиви з синтезом сполуки **3.22**. Послідовне перетворення гідроксильної групи на сульфо-естер перебігало в надлишку триетиламіну, оскільки молекула **3.14** має не захищену аміногрупу в своєму складі, вихід склав 90%. Наступне нуклеофільне заміщення за допомогою азида натрію при температурі 80°C дало нам проміжний алкілазид **3.24** (вихід 80%). Відновлення продукту **3.24** алюмогідридом літію (LiAlH₄) з наступною лужно обробкою дало амін **3.25** з високим виходом на рівні 80%. Подальше перетворення **3.25** в ключовий продукт **3.27** почалося з послідовного синтезу Boc-захищеного аміну **3.26** з каталітичним гідруванням за допомогою Pd/C (10%) в атмосфері водню. Середній вихід сполуки **3.27** за дві стадії склав 92%.

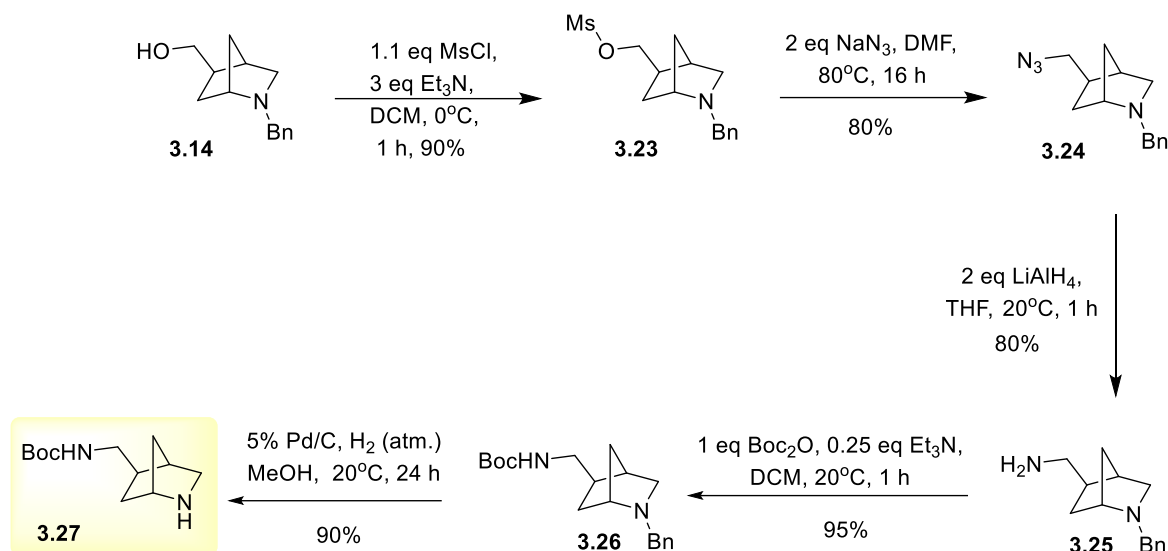


Схема 3.4 – Схема синтезу **3.27** виходячи з **3.14**

Сполука **3.23** була використана для одержання двох інших цільових будівельних блоків цієї роботи (схема 3.5). Вихідний мезилат **3.23** вводили в реакцію нуклеофільного заміщення з тетрабутиламоній фторидом (TBAF) в розчині тетрагідрофурану при 70 °C з утворенням фториду **3.28**, подальша обробка розчином хлоридної кислоти в 1,4-діоксані дала змогу отримати 5-(фторметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан **3.29** з виходом 90%. Мезилат **3.23** піддавали реакції з бромідом калію (KBr) у ДМФА при 100 °C, що дозволило отримати **3.30** з виходом 75% у масштабі до 60 г за один раз. Отриманий алкілбромід **3.30** вводили в реакцію елімінування за допомогою калію *трет*-бутоксиду (*t*-BuO⁻K⁺) за температури 0 °C, вихід алкену **3.31** склав 75%. Цільовий *трет*-бутил-5-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат **3.33** був отриманий із загальним виходом 60% за дві стадії шляхом каталітичного дигідроксилювання з утворенням проміжного 1,2-діолу **3.32** та з подальшим розщепленням з використанням NaIO₄.

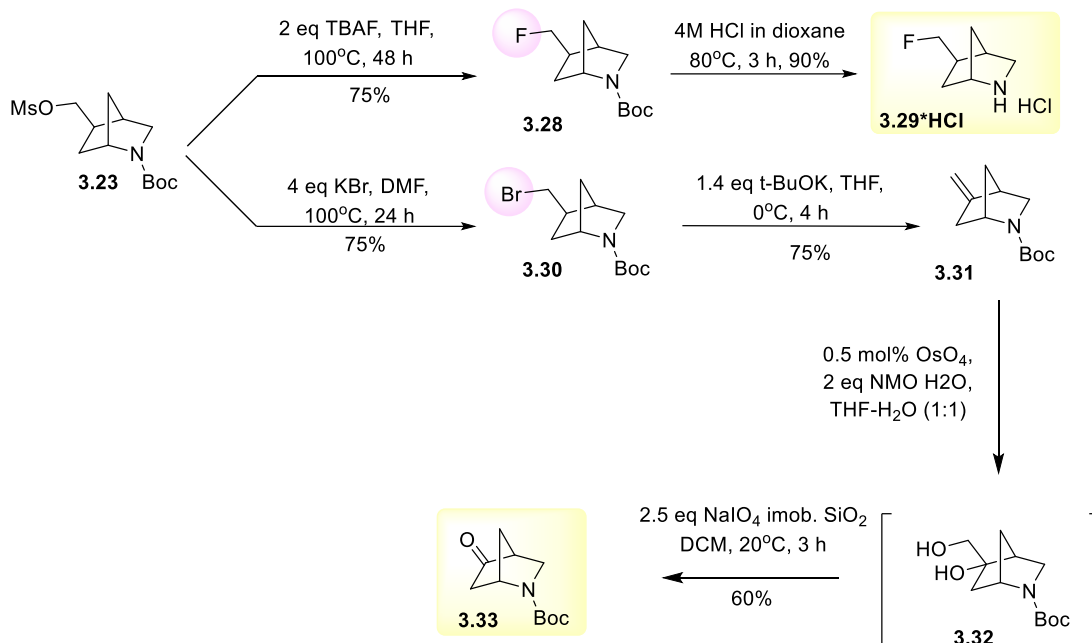


Схема 3.5 – Схема синтезу **3.29** та **3.32** виходячи з мезилату **3.23**

Похідне **3.17** піддано модифікованому перегрупуванню Курціуса (схема 3.6) під дією DPPA в присутності Et₃N і BuOH, що призвело до утворення N-Cbz-захищеного аміну **3.34** з виходом 66%. Відщеплення Cbz-групи протікало гладко при каталітичному гідруванні в присутності Pd/C. Після кислотної обробки сполука **3.35** була отримана з виходом 90% в масштабі до 30 г за один раз.

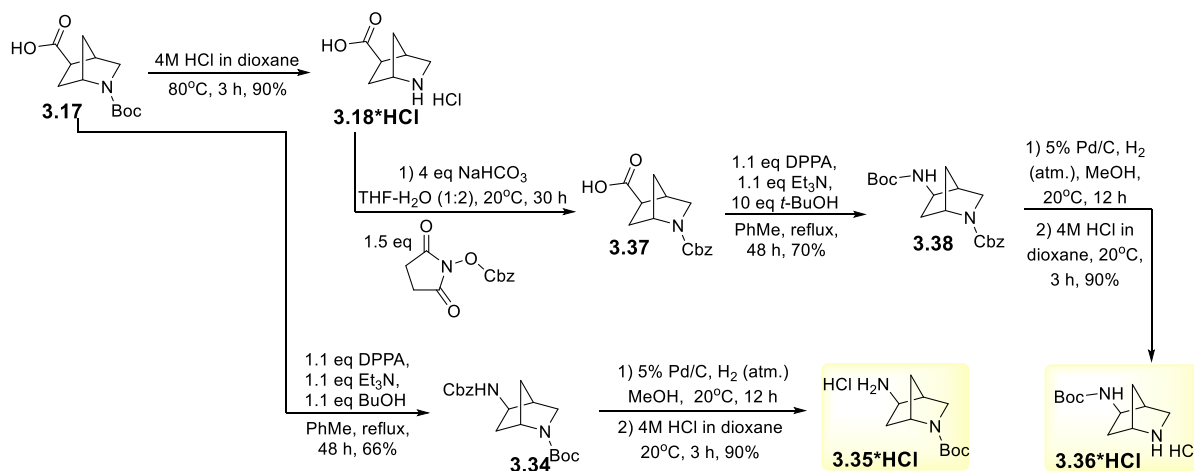


Схема 3.6 – Схема перетворення кислоти **3.17** в цільові аміни **3.35** та **3.36**

Стратегія синтезу **3.36** полягала в утворенні N-Cbz-захищеної кислоти **3.37** яку піддавали модифікованому перегрупуванню Курціуса (схема 3.7) під дією DPPA в присутності Et₃N і t-BuOH, що призвело до утворення N-Boc-

захищеного аміну **3.38** з виходом 70%. Відщеплення Cbz-групи протікало гладко при каталітичному гідруванні в присутності Pd/C. Після кислотної обробки сполука **3.36** була отримана з виходом 90% в масштабі до 50 г за один раз.

Наступний етап (схема 3.7) включав окиснення спирту **3.16** за Сверном до відповідного альдегіду **3.39** з наступним введенням його в реакцію Сейфerta-Гільберта (модифікація Бестманна-Охіри), що привело до ацетилену **3.40**. Наступна обробка розчином хлоридної кислоти в 1,4-діоксані, призвела до цільового продукту **3.41**, вихід склав 90%. В свою чергу перетворення альдегіду **3.39** на відповідний гемінальний дифторид (схема 3.7) відбулося за допомогою диетиламіносірчистого трифториду (DAST). Вос-захист піддавали дії хлоридної кислоти з метою отримання цільового аміну **3.43**, вихід був на рівні 90%.

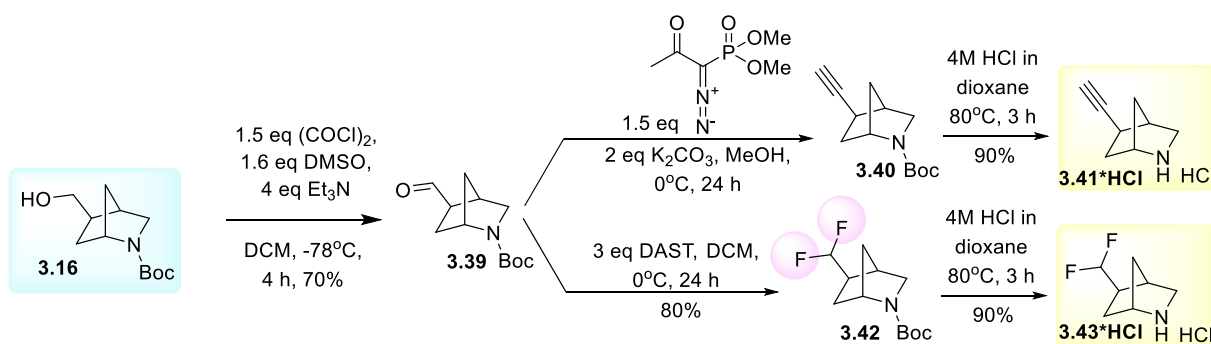


Схема 3.7 – Схема синтезу **3.41** та **3.43** виходячи з спирту **3.16**

Таким чином, на основі реакції гетероциклізації аміноестерів, ми синтезували та охарактеризували перспективне нове покоління 5-заміщених 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів (схеми 3.1 – 3.7).

Спектри ЯМР основних продуктів наведено на рисунках А.66-А.77 (Додаток)

3.3 Новий підхід до синтезу заміщених 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонанів

Сучасні методи створення лікарських засобів створюють попит до нових біологічно активних молекул. Протягом останнього десятиліття біциклічні морфоліни незаслужено мало представлені порівняно з більш популярними морфолінами без біциклічної основи. Основна причина - відсутність практичних шляхів синтезу 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонанів.

В рамках дослідної роботи ми були зацікавлені в розробці практичних шляхів вирішення цієї проблеми, яка дозволить отримати доступ до нових заміщених біциклічних морфолінів, що можуть бути використані для створення бібліотеки похідних для біоскринінгу.

В своїх дослідженнях ми вирішили використовувати комерційно доступні: (R)-2-((бензилокси)метил)оксиран **3.44**, (R)-епіхлоргідрин **3.45** та бензиламін **3.46**. Оптимізація ключової стадії отримання (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанолу **3.47** привела до відкриття опору синтезу цільової речовини. Стратегія (схема 3.8) являє собою поступове додавання (R)-2-((бензилокси)метил)оксирану **3.44** до бензиламіну **3.46** при температурі 5°C з утворенням проміжного (R)-1-(бензиламіно)-3-(бензилокси)пропан-2-олу **3.48** (вихід за даними ЯМР 100%). Наступне додавання (R)-епіхлоргідрину **3.45** за температури 5°C в полярному протонному розчиннику призвело до розкриття епоксидного циклу (R)-епіхлоргідрин **3.45** з утворенням наступного проміжного продукту (R)-1-(бензил((R)-3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-3-хлоропропан-2-олу **3.49**.

Додавання метилату натрію до реакційної суміші за температури -10°C, призводить до утворення проміжного (R)-1-(бензил(((R)-оксиран-2-іл)метил)аміно)-3-(бензилокси)пропан-2-олу **3.50**, який в свою чергу під дією надлишку метилату натрію вступає в реакцію внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням ключового (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанолу **3.47**. Загальний вихід після

чотирьох стадій склав 80%. Розроблена стратегія one-pot синтезу морфоліну **3.47** показала високу ефективність та може бути корисна для подальшого розвитку хімії заміщених морфолінів.

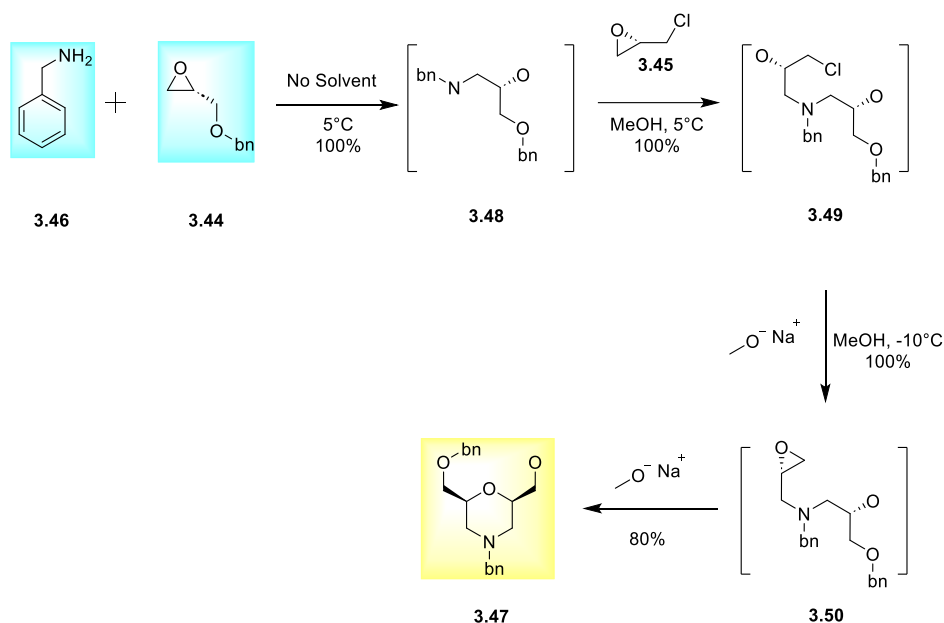


Схема 3.8 - One-pot стратегія синтезу ключового (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанолу **3.47**

Подальше каталітичне гідрування обох бензильних угруповань (схема 3.9) над Pd/C в атмосфері водню призвело до утворення (морфолін-*цис*-2,6-діл)диметанолу **3.51**, вихід склав 95%. Подальше перетворення гідрофільного (морфолін-*цис*-2,6-діл)диметанолу **3.51** в гідрофобний *трет*-бутил 2,6-біс(((метилсульфоніл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат **3.52**, відбулося завдяки послідовному утворенню одного N-Вос захисту та двох сульфо-естерів. Реакція проходить в надлишку триетиламіну (NEt_3) з виходом сполуки **3.52** на рівні 80%.

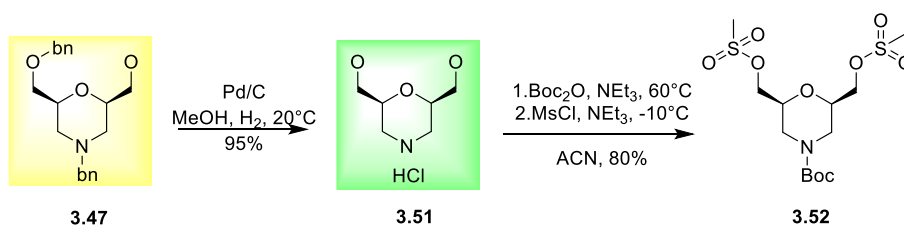


Схема 3.9 - Синтез захищеного похідного **3.52**

Наступний етап (схема 3.10) передбачає перетворення сульфо-естеру **3.52** у відповідний йодид **3.53** з виходом 90% та подальше подвійне алкілювання диметилмалонату ($\text{CH}(\text{COOMe})_2$) в полярному апротонному розчиннику під дією гідриду натрію (NaH) призвело до біциклічного морфоліну **3.54**.

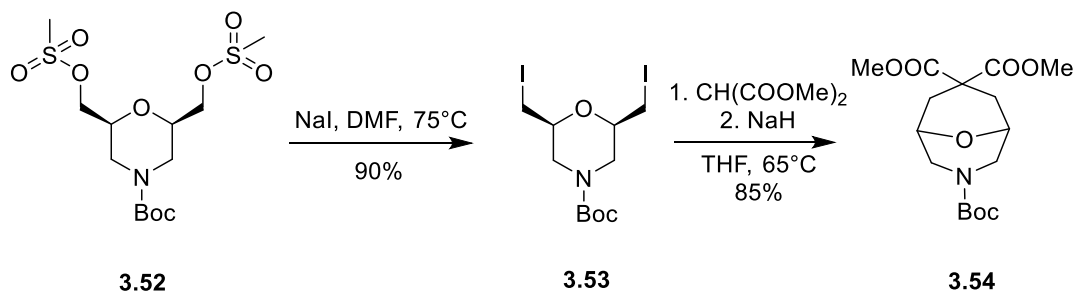


Схема 3.10 - Синтез біциклічного морфоліну **3.54**

Лужний гідроліз **3.54** (схема 3.11) під дією гідроксиду калію (KOH) призвів до похідного дикарбонової кислоти **3.55** з виходом 85%, яку піддавали реакції високотемпературного декарбоксилювання за допомогою лутидину (2,6-диметилпіридину) з метою синтезу ключової 3-(*трет*-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонової кислоти **3.56** з загальним виходом на рівні 60%.

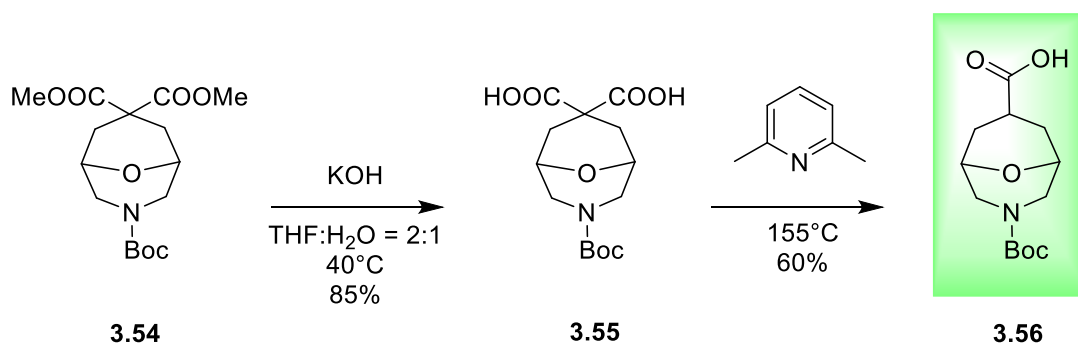


Схема 3.11 - Синтез ключової кислоти **3.56**

Наступне знаття *Boc*-захисту з похідного **3.56** (схема 3.12) та естерифікація в кислих умовах в присутності метанолу призвела до амінокислоти **3.57** та аміноестеру **3.58** з виходом 90% на кожній стадії.

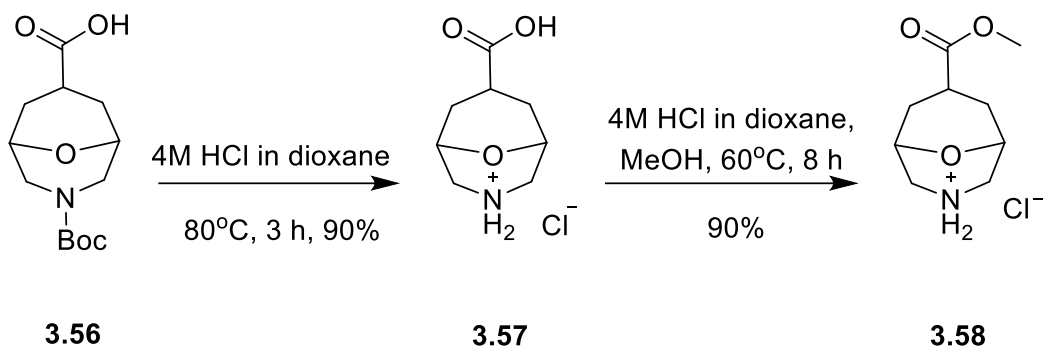


Схема 3.12 - Схема синтезу амінокислоти **3.57** та аміноестеру **3.58**

Похідне **3.56** піддано модифікованому перегрупуванню Курціуса (схема 3.13) під дією DPPA в присутності Et_3N і BuOH , що призвело до утворення N-Cbz-захищеного аміну **3.59** з виходом 70%. Відщеплення Cbz-групи протікало за умов каталітичного гідрування в метанолі за участі Pd/C. Вихід важливого похідного біциклічного морфоліну **3.60** склав 90%.

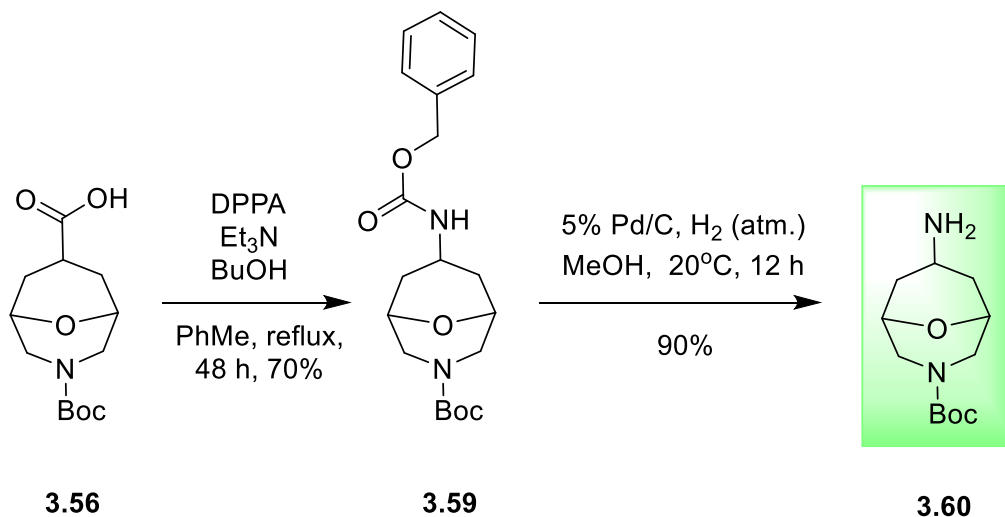


Схема 3.13 - Схема синтезу трет-бутил 7-аміно-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилату **3.60**

Таким чином, нами було успішно вирішено задачу розробки оригінального методу синтезу похідних 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонової кислоти.

Спектри ЯМР основних продуктів наведено на рисунках А.78-А.85 (Додаток)

3.4 Новий шлях синтезу функціоналізованих 6-азабіцикло[3.2.1]октанів

Останні тенденції у відкритті ліків, відхід від плоских молекул та конформаційного обмеження, суттєво змінили структурні вимоги до біологічно активних сполук. Зокрема, медичні хіміки використовують невеликі насичені будівельні блоки замість громіздких ароматичних сполук. З іншого боку, на ранніх стадіях відкриття ліків вчені приділяють велику увагу ліпофільності та водорозчинності біологічно активних сполук. Тому важливого значення набувають прийоми тонкої настройки цих характеристик під час оптимізації "подібність до лідера". Зокрема, вже досягнуто значного прогресу в області біоізостеричних заміщень. Піролідин є одним з найпоширеніших вторинних амінів у медичній хімії. Більше того, його фрагмент присутній у більш ніж 100 препаратах, схвалених FDA. Дійсно, розробка нових біоізостерів піролідину з покращеними фізико-хімічними характеристиками представляє інтерес для хіміків-медиків.

Проаналізувавши літературні джерела стало зрозуміло, що 2-заміщенні 6-азабіцикло[3.2.1]октани мало описані, оскільки досі не було представлено препаративного, декаграмового методу їх синтезу. Тому було вирішено виправити цю прогалину та створити новий, препаративний метод їх синтезу. Свою увагу ми зосередили на структурах, що включають такі функціональні групи: гідроксильна група (OH), кето-група (C=O) та карбоксильна група (COOH) (рис. 3.3).

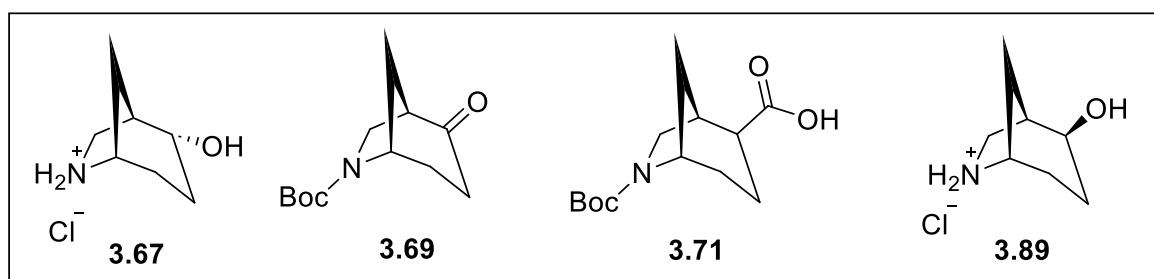


Рисунок 3.3 – Перші представники 2-заміщених 6-азабіцикло[3.2.1]октанів

Свій шлях ми розпочали з комерційно доступного вихідного **3.61** (схема 3.14), який вводили в реакцію відновного амінування з бензиламіном

та триацетоксиборгідридом натрію в якості відновника і отримали N-бензил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-амін **3.62** з виходом 95%. Обробка гідрохлоридною кислотою проводилася для вивільнення кето-групи. Подальша лужна обробка реакційної суміші призвела до отримання 4-(бензиламіно)циклогексан-1-ону **3.63**. Взаємодія хлорангідриду трихлороцтової кислоти з 4-(бензиламіно)циклогексан-1-оном **3.63** дала N-бензил-2,2,2-трихлор-N-(4-оксоциклогексил)ацетамід **3.64** із загальним виходом 92% в три стадії.

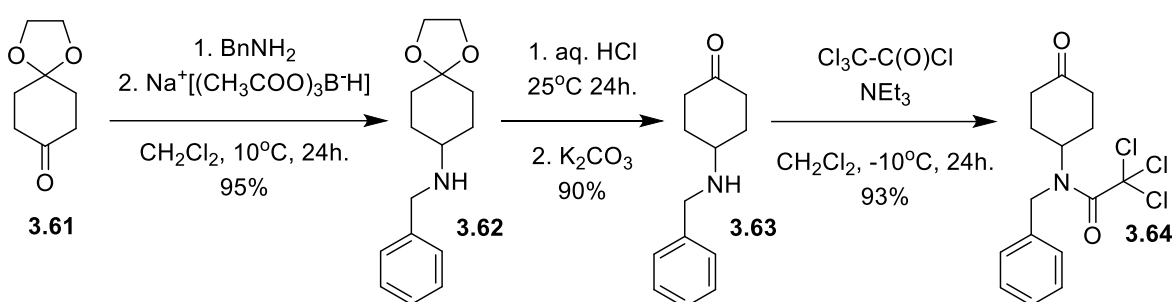


Схема 3.14 - Схема перетворення кетону **3.61** в ключову проміжну сполуку **3.64**

Наступна гетероциклізація (схема 3.15) з метою отримання біциклічного похідного відбувалась за умов нагрівання вихідної сполуки **3.64** в толуені (PhMe) та каталізована піролідином (C_4H_9N) з високим виходом (95%) давала 6-бензил-6-азабіцикло[3.2.1]октан-2,7-діон **3.65**. Останній піддавали подвійному відновленню за допомогою алюмогідриду літію ($LiAlH_4$) і після наступної кислотної обробки отримали N-бензилзахищений аміноспирт **3.66**. Каталітичне гідрування за допомогою Pd/C в атмосфері водню з метою відщеплення N-бензильного захисту дало ключове похідне **3.67** з високим виходом 95%.

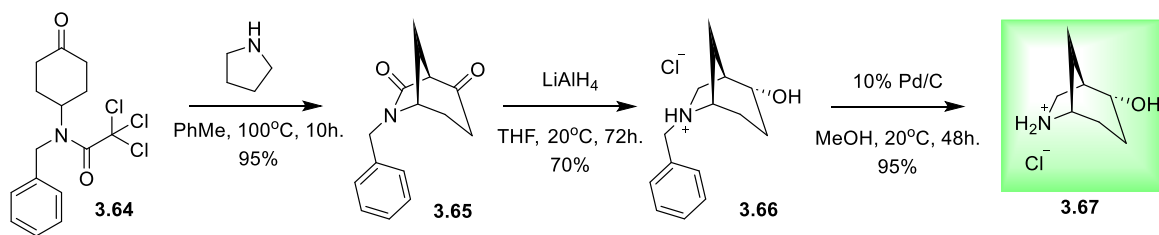


Схема 3.15 - Схема синтезу 6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-олу **3.67**

Наступний етап включав отримання N-Вос похідного (схема 3.16) для подальшого окиснення спирту **3.68** за допомогою періодата Десса-Мартіна (DMP) у відповідний кетон **3.69** в масштабі до 50 г за один раз (вихід 85%). Подальше перетворення кетону **3.69** у відповідний нітрил **3.70** відбувалося при температурі -40°C за допомогою толуолсульфонілметил ізонітрилу (TosMIC), з виходом 50%. Наступний лужний гідроліз призвів до 6-(трет-бутоксикарбоніл)-6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти **3.71**.

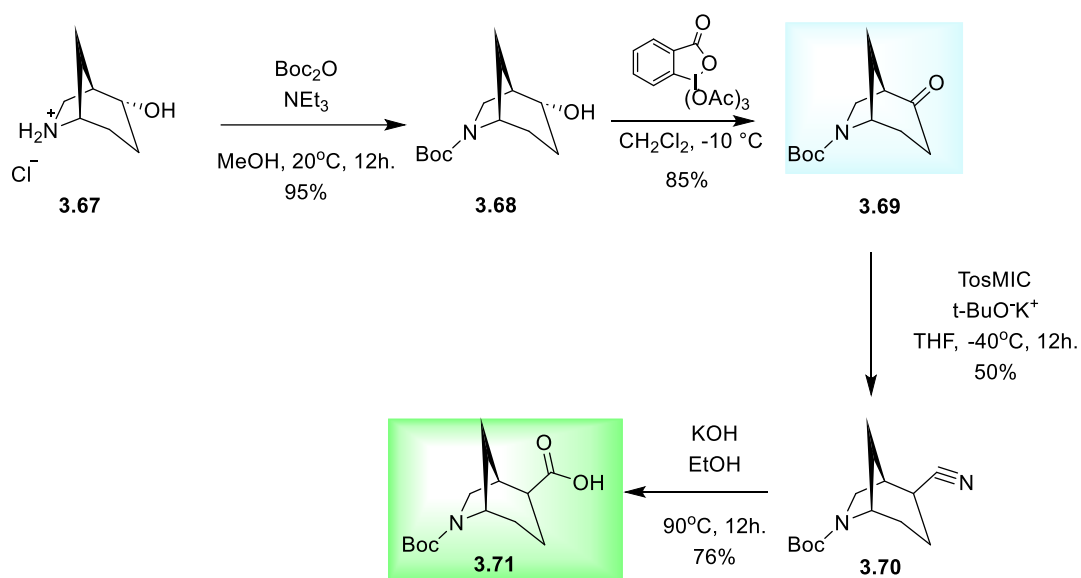


Схема 3.16 - Схема синтезу 6-(трет-бутоксикарбоніл)-6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти **3.71**

В наших подальших дослідженнях вдалося встановити закономірності реакційної здатності *ендо*- та *екзо*-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних в реакції Міцунобу (схема 3.17). Показано, що відновлення кетогрупи біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ону **3.72** за допомогою алюмогідриду літію (LiAlH_4) відбувається не стереоселективно з утворенням суміші продуктів **3.74-*exo*** та **3.74-*endo*** у співвідношенні *exo* : *endo* = 1 : 2 відповідно. На наше здивування, ми отримали продукт **3.75-*exo*** з дуже низьким виходом 30% використовуючи цю суміш **3.74-*exo*** та **3.74-*endo***. Після розділення суміші ізомерів ми піддавали їх реакції Міцунобу окремо. Було помічено, що **3.74-*exo*** дає суміш продуктів: вихідного **3.74-*exo*** та продукту

елімінування води, відповідного норборнадієну **3.76**, у співвідношенні 85% : 15% відповідно. В свою чергу **3.74-endo** дав необхідний продукт **3.75-exo** з виходом 75%. Відновлення кетогруп в **3.77** та **3.82** за допомогою боргідриду натрію (NaBH_4) відбулося регіоселективно з утворення продуктів **3.78-endo** та **3.83-endo** відповідно. Вихід склав 95% в обох випадках. Наступна реакція Міцунобу на основі **3.78-endo** та **3.83-endo** дала необхідні продукти **3.79-exo** та **3.84-exo** з високим виходом 80% та 65% відповідно. Для підтвердження вище отриманих результатів сполуки **3.79-exo** та **3.84-exo** піддавали лужному гідролізу з метою отримання відповідних *екзо*-гідроксильних груп **3.80-exo** та **3.85-exo** з наступним введенням їх в реакцію Міцунобу. У випадку **3.80-exo** вихід склав 10%, продуктам реакції були вихідна сполука **3.80-exo** та продукт елімінування **3.81** у співвідношенні 20% : 80% відповідно. В свою чергу **3.85-exo** в реакції Міцунобу перетворюється виключно в продукт елімінування **3.86**.

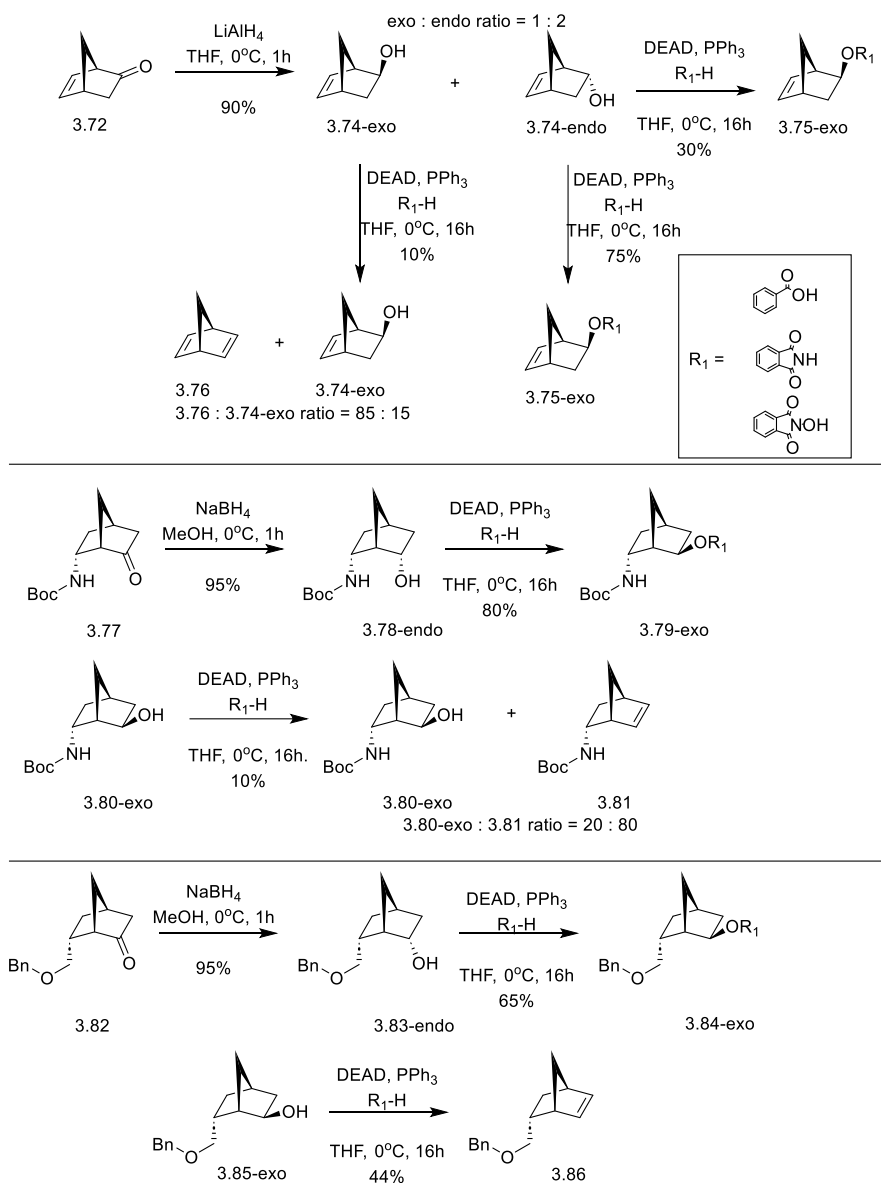


Схема 3.17 – Особливості реакційної здатності вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних в реакції Міцунобу

Знайдені особливості реакційної здатності біциклічних вторинних спиртів в реакції Міцунобу були підтверджені в синтезі **3.89** (схема 3.18). Вихід сполуки **3.87** був на рівні 88%. Подальший лужний гідроліз складного естеру з метою отримати **3.88** та подальша обробка розчином гідрохлоридною кислотою в 1,4-діоксані призвела до ключової сполуки **3.89**, загальний вихід після обох стадій склав 93%. В свою чергу обробка **3.87** водним розчином гідрохлоридної кислоти призвела до цільового продукту **3.89** зі значно гіршим виходом на рівні 40%.

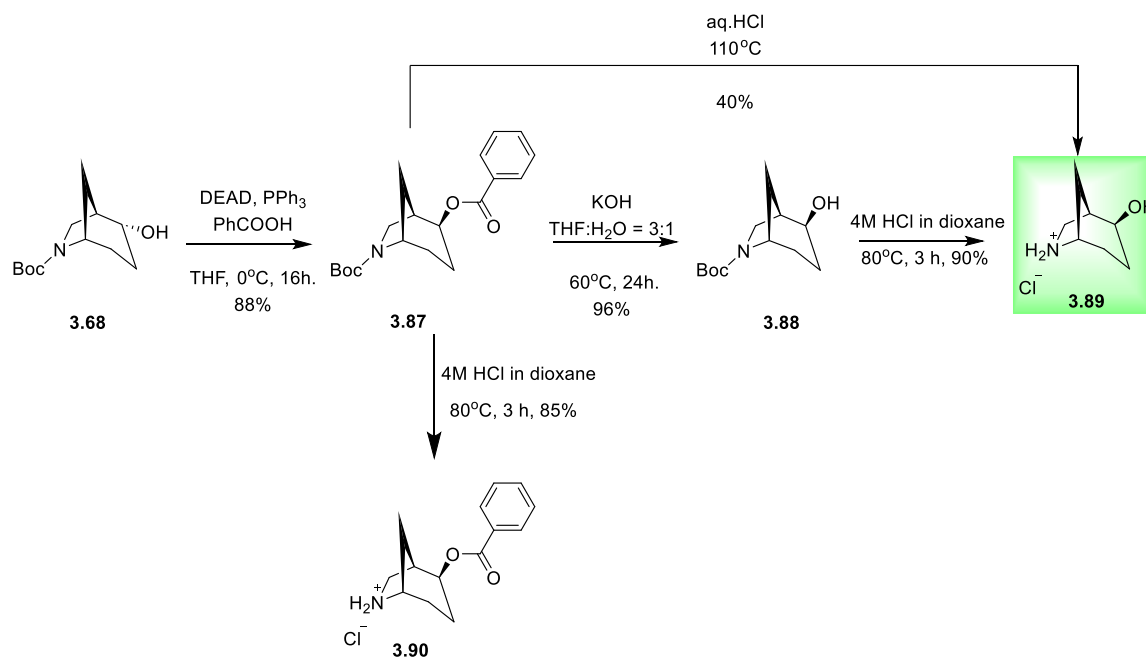


Схема 3.18 – Схема синтезу цільового аміну **3.89**

За допомогою спектрів 2D ЯМР вдалося ідентифікувати сигнали головного ізомеру та стереохімію сполук: **3.67**, **3.71**, **3.74** та **3.90** (рис. 3.4).

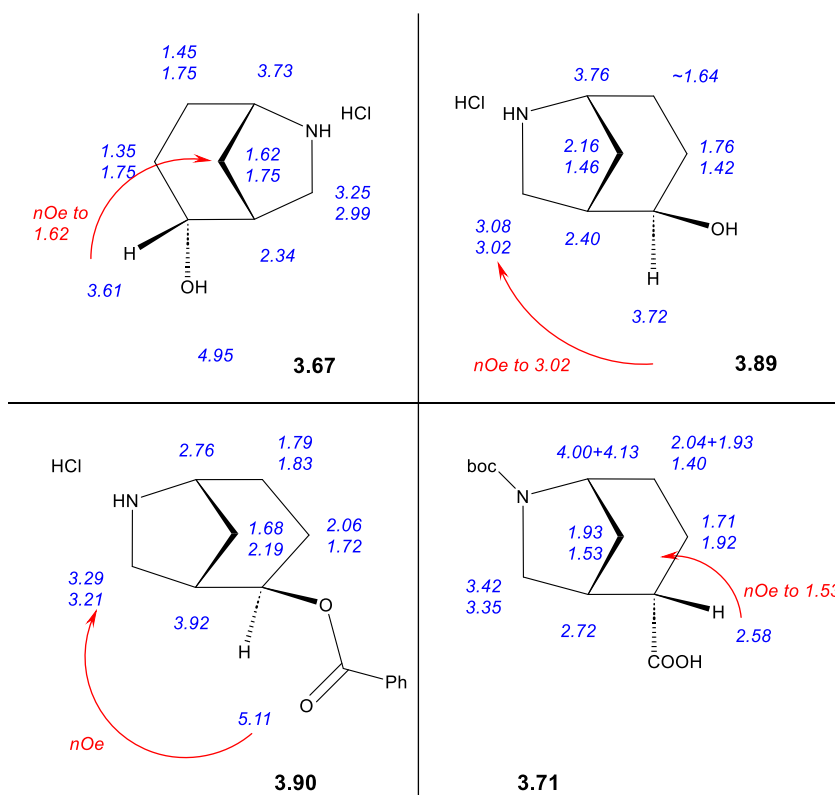


Рисунок 3.4 - Діагностичні кореляції *nOe* для підтвердження встановленої стереохімії 6-азабікло[3.2.1]октанів : **3.67**, **3.71**, **3.89** та **3.90** (DMSO-*d*₆ або CDCl₃, 600 МГц, м.ч.).

Таким чином, в цій частині роботи було розроблено синтез ряду цінних похідних 6-азабіцикло[3.2.1]октану, а також встановлено особливості реакційної здатності *ендо*- та *екзо*-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних в реакції Міцунобу. *ендо*-Спирти реагують з інверсією реакційного центру і з високими виходами дають *екзо*-похідні (відповідні естери), а основним напрямком реакційної здатності *екзо*-спиртів є елімінування води з утворенням ненасичених похідних.

Спектри ЯМР основних продуктів наведено на рисунках А.86-А.91 (Додаток)

РОЗДІЛ 4

ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ ДЛЯ ДИЗАЙНУ ЛІКІВ

Циклічний сульфон присутній у великій кількості біологічно активних молекул і знайшов широке застосування в органічному синтезі. Метою цього розділу є розробка більш практичного методу синтезу 3,4- та 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1** та **4.2**, які можуть бути використані як будівельні блоки для синтезу регуляторів росту рослин, гербіцидів, пестицидів, фармацевтичних препаратів та лікоподібних сполук. Залежно від характеру заміщення основного тіопіранового кільця, цей клас сполук демонструє різноманітний спектр біологічної активності - від протизапальної та противірусної до відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів (наприклад, сполуки **4.3-4.5**) [105]. Антиглаукомний засіб дорзоламід **4.6** та діуретик метикран **4.7** навіть стали зареєстрованими лікарськими засобами (рис. 4.1) [106].

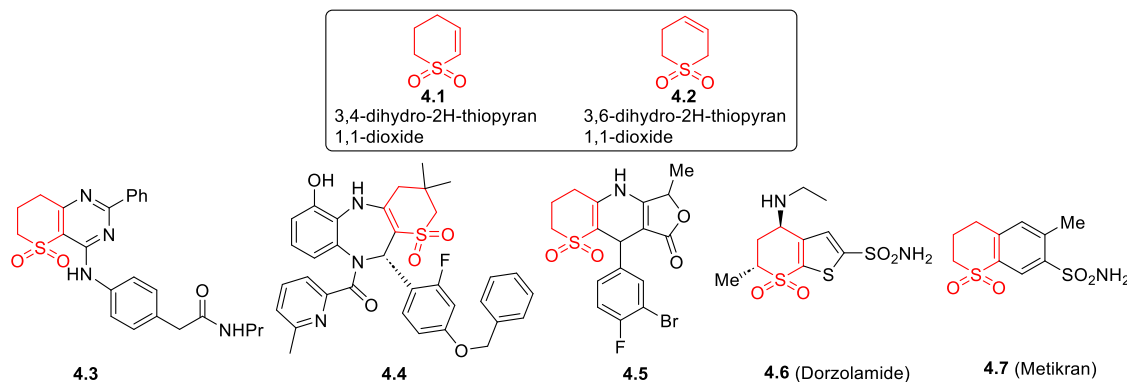


Рисунок 4.1 - Структура 3,4- та 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1**, **4.2** та окремих біологічно важливих сполук на основі тіопірану **4.3-4.7**

4.1 Синтез 3,4- та 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів

Раніше дигідротіопірандіоксиди **4.1** і **4.2** отримували з дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-ону **4.8** в чотири стадії з загальними виходами 35 і 40% відповідно (схема 4.1) [107]. Крім того, було показано, що сульфон **4.1** може бути конвертований в **4.2** за основних умов. За цим методом кетон **4.8**

відновлюють великим надлишком ізопропоксиду алюмінію, а отриманий спирт **4.9** потім бромують трибромідом фосфору (описаний вихід **4.10** становить 74%, але в наших умовах він не перевищував 50% при багаторазовому повторенні). Тіопіранове кільце **4.10** далі окиснюється до тіопірандіоксиду **4.11** пероксибензойною кислотою (використання доступного пероксиду водню дає вихід лише 49%) з подальшим елімінування броміду водню за різних умов призводило до **4.1** або **4.2**. Основним недоліком цього методу є низький загальний вихід цільових сульфонів **4.1**, **4.2**, відтворюваність деяких стадій, а також використання високотоксичних реагентів (PBr_3 , PhCO_3H).

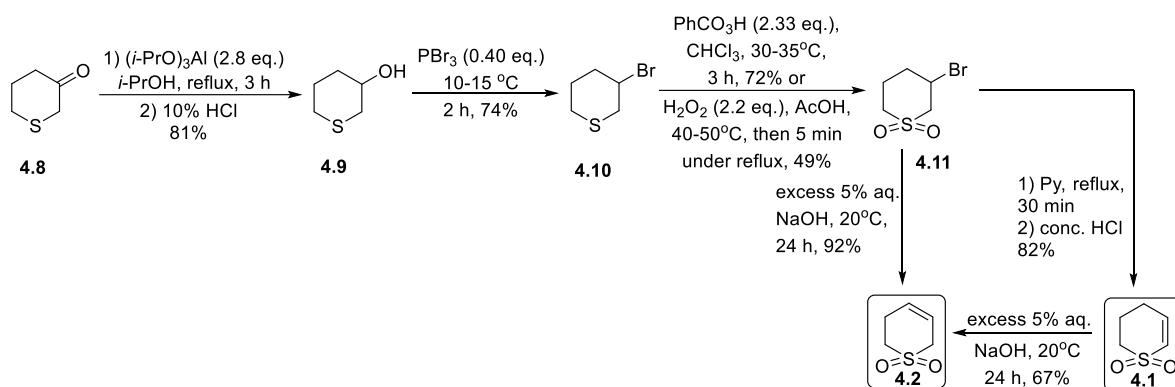


Схема 4.1 - Відомий методи синтезу 3,4- та 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1**, **4.2**.

При розробці більш зручного методу синтезу 3,4- та 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1** та **4.2** на першому етапі ми провели окиснення кетону **4.8** до кетосульфону **4.12** сумішшю водних розчинів H_2O_2 - AcOH - Ac_2O . Проте 3-хлоропероксибензойна кислота є дещо гіршим варіантом, що дає вихід **4.12**, на рівні 71%. Другий етап - відновлення кето-групи боргідридом натрію (NaBH_4) в метанолі. Взаємодія отриманого спирту **4.13** з мезилхлоридом (MsCl) майже кількісно дає відповідний сульфо-естер **4.14** (середній вихід на кожній стадії становить не менше 90%). Відщеплення метансульфонової кислоти від сульфо-естері **4.14** в основних умовах приводить до цільових сульфонів **4.1**, **4.2** з хорошими виходами (схема 4.2).

Встановлено, що природа основи відіграє ключову роль у регіоселективності цього процесу. Використання водного розчину NaOH дає виключно **4.2**, натомість кип'ятіння в піридині призводить до **4.1**. Реакція з триетиламіном (NEt₃) дає суміш ізомерів **4.1**, **4.2**, яка може бути легко перетворена в **4.2** обробкою 5% водним розчином NaOH за кімнатної температури, вихід склав 77%. Таким чином, описаний метод призводить до цільових сполук **4.1**, **4.2** в декаграмових кількостях із загальними виходами 64% і 74% відповідно.

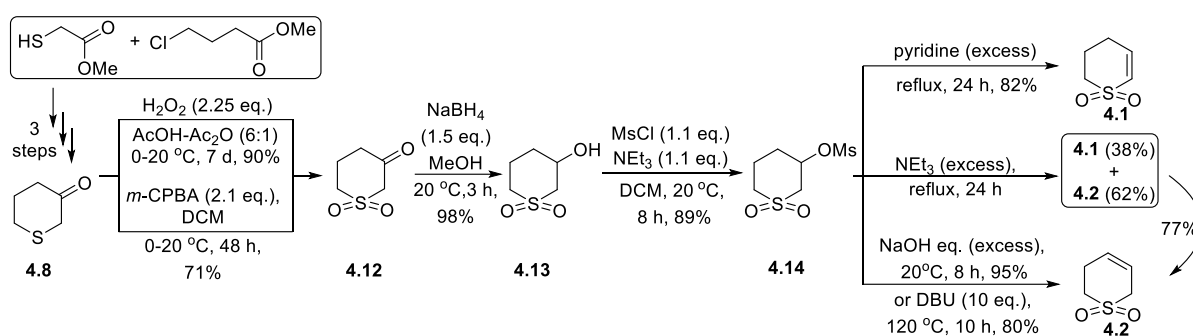


Схема 4.2 - Новий метод синтезу 3,4- та 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1**, **4.2**.

Як інший можливий варіант синтезу сульфонів **4.2** ми провели детозилування сполуки **4.15** в різних умовах. Це здається більш зручним методом, але кип'ятіння у 10% водному розчині NaOH призводить лише до вихідної речовини **4.15**, в той час нагрівання з піридином дає **4.2** з різко низьким виходом 32%. У випадку використання DBU спостерігається набагато кращі виходи на рівні 83% (схема 4.3). Також було виявлено, що обробка отриманого сульфону **4.2** надлишком DBU в розчині CH₂Cl₂ при кімнатній температурі протягом 7 днів дає суміш ізомерів **4.1** і **4.2** у співвідношенні 5:95% відповідно. Це означає, що сульфон **4.2** є значно більш термодинамічно вигідним продуктом, ніж **4.1**. Таким чином, описані вище методи синтезу **4.1** і **4.2** з сульфо-естеру **4.14** є значно ефективнішими.

Тозилат **4.15** синтезували з комерційно доступного кетону **4.16** через сполуки **4.17** і **4.18** або через кетосульфон **4.9**. Нам не вдалося отримати кетон **4.9** окисненням 30% водним розчином пероксиду водню в AcOH або суміші

АсОН-Ас₂О при 20°C (за даними ЯМР ¹Н не спостерігали бажаного кетосульфону **4.9**). Зрештою, ми синтезували продукт **4.9** у розчині метанолу, використовуючи більший надлишок пероксиду водню та Na₂WO₄ як каталізатор. Перетворення **4.9** в **4.15** було здійснено в одній посудині в дві стадії без очищення проміжного спирту **4.17**. Таким чином, ми отримали **4.15** двома різними шляхами з кетону **4.16** із загальними виходами 58 і 34% (схема 4.3).

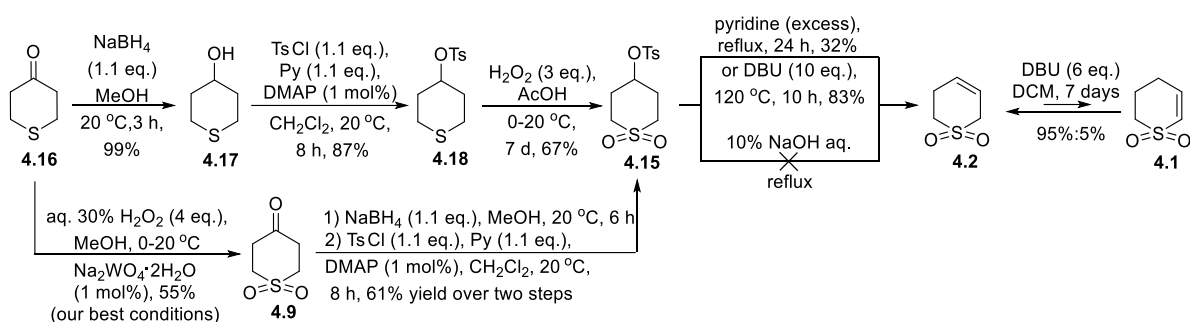


Схема 4.3 - Альтернативний метод синтезу сульфону **4.2**

Результати роботи за цим підрозділом опубліковані в [97], [98], [102].

4.2 Синтез піролідін вмісніх циклічних сульфонів

Свою увагу ми зосередили на розробках способу синтезу піролідін вмісніх циклічних сульфонів та фторвмісних тіопіран-1,1-діоксидів, спіросполучених із піролідиновим фрагментом (рис. 4.2). Введення фтору та фторовмісних угруповань в органічні молекули є наразі дуже актуальною задачею синтезу, оскільки близько 30% всіх фармпрепаратів та агрохімікатів є фторвмісними сполуками [108].

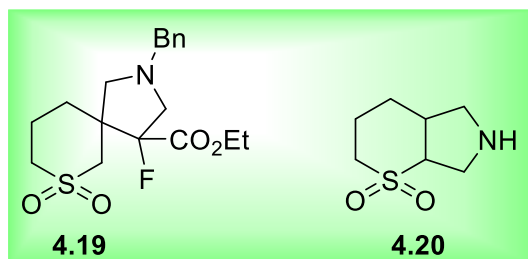


Рисунок 4.2 - Синтезовані піролідін вмісні циклічні сульфони

Свої дослідження ми розпочали з синтетично доступного вихідного **4.8**, за реакцією Хорнера-Водсворта-Еммонса при участі відповідного фторованого похідного **4.21** отримано естер **4.22** у вигляді суміші (*Z/E*)-ізомерів, співвідношення ізомерів 1 : 1 (рис. 4.3), з виходом 90%.

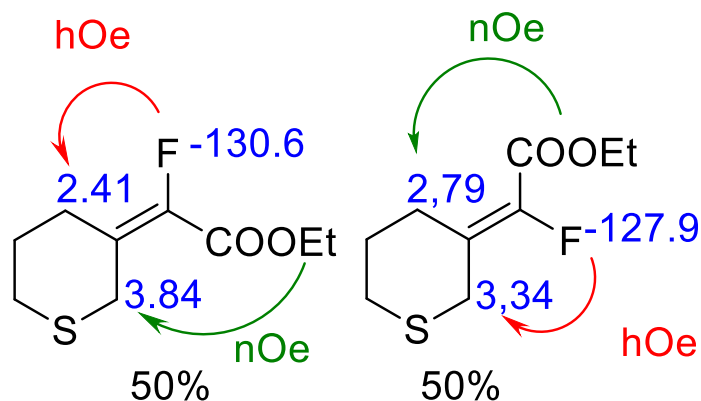


Рисунок 4.3 – Кореляція hOe та nOe для суміші (*Z/E*)-ізомерів **4.22**

Далі було проведено окиснення за допомогою пероксимоносульфату калію (OxoneTM). Обраний окисник регіоселективно окиснює сірку не чіпаючи електронodefіцитний зв'язок C=C, тому нам вдалося тримати сполуку **4.23** з високим виходом 60%. Наступна стадія включає 1,3-диполярне [2+3]-циклоприєднання із утворенням цільового піролідинового гетероциклу **4.19** (схема 4.4). Після каталітичного дебензилювання відповідний амін, отриманий з похідного **4.19**, може бути використано як новий унікальний білдинг-блок для синтезу комбінаторних бібліотек біологічно активних речовин ряду тіопіран-1,1-діоксиду. Робота по синтезу аналогів цільової сполуки **4.19** наразі продовжується.

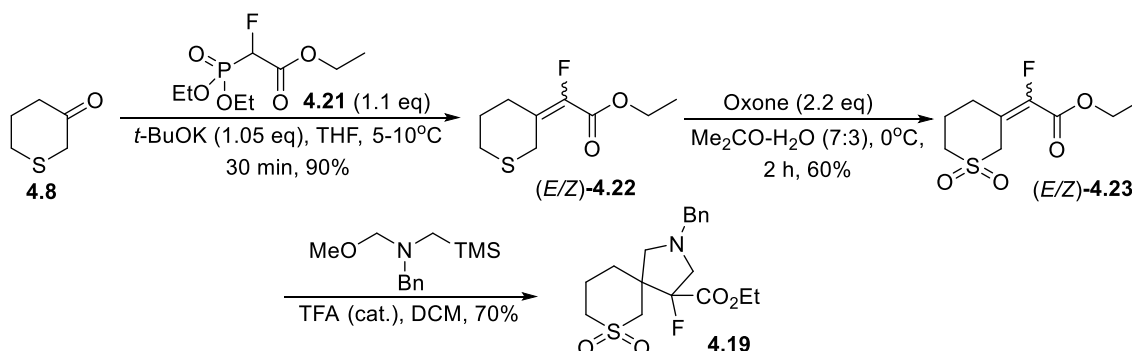


Схема 4.4 - Синтез тіопіран-1,1-діоксиду **4.19**

Також, реакцію [2+3]-циклоприєднання ми вирішили застосувати на вже відомих алкенах **4.1** та **4.2**. Не зважаючи схожої структури, вони показали абсолютно різну реакційну здатність (схема 4.5). Вихідна сполука **4.1** давала продукт [2+3]-циклоприєднання, за м'яких умов, **4.24** з виходом 73%. В свою чергу **4.2** не вступає в реакції [2+3]-циклоприєднання, навіть за більш жорстких умов. Ми пов'язуємо цю особливість з недостатнім електронакцепторним впливом сульфонового фрагменту ($-\text{SO}_2-$) на подвійний зв'язок.

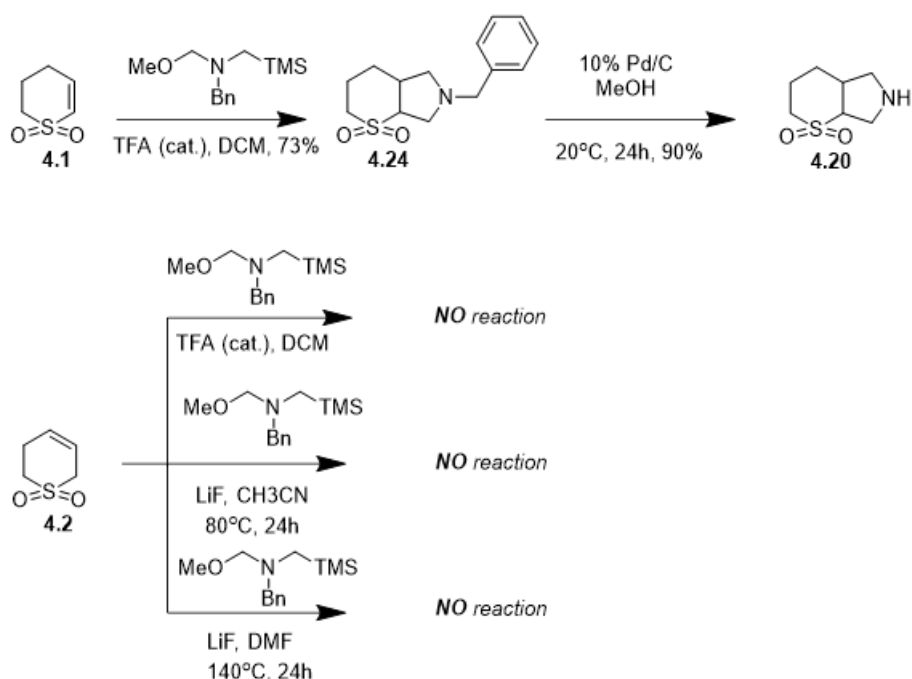


Схема 4.5 – Реакційна здатність сульфонів **4.1** та **4.2** в реакції [2+3]-циклоприєднання

Розроблено новий метод синтезу 3,4- та 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1** та **4.2** з дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-ону **4.8**. Описаний метод використовує легкодоступні реагенти і приводить до цільових тіопіран-1,1-діоксидів **4.1**, **4.2** із загальними виходами 64% і 74% відповідно. Запропонований синтетичний протокол розширює можливості доступу до подібних функціоналізованих циклічних сульфонів для створення комбінаторних бібліотек біологічно активних речовин. Розширення спектру

нашої уваги на реакційну здатність сульфонів **4.1**, **4.2** та дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-ону **4.8** в реакції [2+3]-циклоприєднання, призвело до отримання цікавих похідних піролідину **4.19** та **4.20**. В свою чергу, було помічено, що сульфон **4.2** не вступає в реакцію [2+3]-циклоприєднання за будь-яких умов.

Результати роботи за цим підрозділом опубліковані в [96], [101].

Спектри ЯМР основних продуктів наведено на рисунках А.59-А.65

(Додаток)

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Усі хімічні речовини були поставлені компанією Enamine Ltd. (www.enamine.net). Усі розчинники були очищені за стандартною методикою. Тонкошарову хроматографію (ТСХ) проводили з використанням пластин Merck з алюмінієвою підкладкою DC₆₀ F₂₅₄ 0.2 мм пластини із попереднім покриттям. Потім плями візуалізували гасінням ультрафіолетової флуоресценції ($\lambda_{\text{max}}=254$ нм), а потім забарвлювали та нагрівали, або розчином перманганату калію. Спектри ЯМР (¹H, ¹³C, ¹⁹F) вимірювали на спектрометрах Bruker з використанням дейтерованих DMSO ($\delta=2.50$ м.ч. для ¹H і 39.52 м.ч. для ¹³C) та CDCl₃ ($\delta=7.26$ м.ч. для ¹H і 77.16 м.ч. для ¹³C). Константи (*J*) наведені в Гц, сигнали подано як s (синглет), d (дублет), t (триплет), dd (дублет дублетів), m (мультиплет) і br (широкий). Мас-спектрометри високої роздільної здатності (HRMS) були записані на Agilent. LC/MSD TOF методом електророзпилювальних іонізаційних експериментів з часпролітним рефлектроном. Усі спектральні характеристики для відомих сполук відповідають раніше опублікованим даним.

Загальна методика синтезу А: О- та N-дебензилювання для 2.7, 2.18, 2.32, 2.47 та 2.24

10% Pd-C (2.58 г) додавали до розчину вихідної сполуки (39.3 ммоль) у MeOH (150 мл). Розчин ретельно дегазували і енергійно перемішували під 1 атм H₂ за кімнатної температури до повного завершення реакції. Каталізатор відфільтровували і суміш випарювали у вакуумі. Сирий продукт переганяли у вакуумі.

(5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-9-іл)метанол (2.7)

Вихід: 198 г (83%), $T_{\text{кип.}} = 64\text{--}66\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.2\text{ мм.рт.ст.}$, маслоподібна речовина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 3.88 – 3.62 (m, 5H), 3.59 – 3.42 (m, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 3H), 1.90 – 1.74 (m, 1H), 1.55 – 1.42 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 80.9, 76.5, 66.2, 61.7, 61.5, 30.6, 27.9, 12.5. GC/MS (EI): $m/z = 158\text{ [M]}^+$.

(5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-2-іл)метанол (2.18)

Вихід: 104 г (80%), жовте масло, $T_{\text{кип.}} = 110\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.7\text{ мм.рт.ст.}$ ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 3.79 – 3.51 (m, 7H), 3.50 (s, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 0.55H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 0.45H), 1.95 (s, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.74 (td, $J = 8.8, 2.8\text{ Гц}$, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 74.2, 73.6, 72.9, 71.8, 67.1, 66.7, 66.5, 66.4, 62.0, 61.9, 33.2, 32.0, 28.7, 28.3. GC/MS (EI): $m/z = 158\text{ [M]}^+$.

(5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-2-іл)метамін (2.24)

Вихід: 38.8 г (65%), жовті кристали, $T_{\text{пл.}} = 179\text{--}182\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 8.13 (br s, 3H), 3.55 – 3.47 (m, 4H), 3.45 (s, 0.67H), 3.42 (s, 1.33H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 1.33H), 2.11 – 1.98 (m, 1.33H), 1.88 – 1.72 (m, 1.33H), 1.72 – 1.61 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 73.4, 72.5, 71.8, 70.8, 65.6, 61.2, 61.0, 44.1, 43.5, 34.3, 32.7, 24.8, 23.8. LC/MS (ES-API): $m/z = 158\text{ [M-HCl+H]}^+$.

1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-ол (2.47)

Вихід: 167.4 г (90%), безбарвна рідина, $T_{\text{кип.}} = 85\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.1\text{ мм.рт.ст.}$ ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 4.49 (t, $J = 7.5\text{ Гц}$, 2H), 4.34 (p, $J = 5.7\text{ Гц}$, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5\text{ Гц}$, 2H), 2.62 (dd, $J = 7.5\text{ Гц}$, $J = 3.0\text{ Гц}$, 2H), 2.58 (br.s, 1H), 2.17 (dd, $J = 13.9\text{ Гц}$, $J = 4.8\text{ Гц}$, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 86.12, 80.45, 66.50, 66.32, 61.90, 58.16, 48.97, 47.43, 33.99, 33.68. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 115.0755, обчислено для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{ [M+H]}^+$ 115.0754.

1-Окспіро[3.3]гептан-6-ілметанол (2.32)

Вихід: 140 г (70%), безбарвне масло, $T_{\text{кип.}} = 60\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.1\text{ мм.рт.ст.}$ ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 4.49 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.54 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H), 3.51 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.42 (t, $J = 9.1$ Гц, 1H), 2.35 (q, $J = 5.3$ Гц, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.09 (dd, $J = 14.0$ Гц, $J = 4.0$ Гц, 1H), 2.02 (br.s, 1H), 1.96 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 87.88, 84.74, 66.90, 66.44, 65.89, 65.74, 40.92, 39.93, 35.28, 34.37, 28.29, 26.61. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 129.0911, обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 129.0910.

Загальний метод синтезу Б: окиснення спиртів до відповідних карбонових кислот 2.8, 2.19 та 2.33

Спирт (0,1 моль) розчиняли в суміші H_2O (200 мл) і EtOAc (600 мл) при 0°C . RuCl_3 (0.24 г, 1.16 ммоль) додавали однією порцією. NaIO_4 (53.8 г, 0.251 моль) додавали десятьма порціями протягом 3 год при контролі температури. Отриману суміш фільтрували, потім до розчину додавали додатково EtOAc (900 мл), органічну фазу відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і випарювали у вакуумі.

5,8-діокспіро[3.5]нонан-9-карбонова кислота (2.8)

Вихід: 24.1 г (83%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 12.88 (br s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.58 – 3.44 (m, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 170.2, 78.4, 75.8, 64.3, 60.4, 30.1, 28.1, 12.4. GC/MS (EI): m/z = 172 $[\text{M}]^+$.

5,8-діокспіро[3.5]нонан-2-карбонова кислота (2.19)

Вихід: 99.1 г (77%), маслоподібна речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 11.37 (br s, 1H), 3.68 – 3.48 (m, 6H), 3.27 – 3.04 (m, 0.55H), 2.79 – 2.61 (m, 0.45H), 2.45 – 2.20 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 181.2, 180.0, 73.5,

72.9, 72.1, 71.0, 66.3, 66.2, 62.0, 61.9, 34.1, 33.2, 30.2, 29.3. GC/MS (EI): m/z = 172 [M]⁺.

1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-карбонова кислота (2.33)

Вихід: 54.2 г (35%), білі кристали, $T_{пл.}$ = 56-57 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 10.30 (br.s, 1H), 4.44 and 4.42 (2×t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.89 (sept, J = 4.7 Гц, 1H), 2.64 (dd, J = 14.5 Гц, J = 7.4 Гц, 2H), 2.52 (dd, J = 9.0 Гц, J = 6.0 Гц, 2H), 2.46 (d, J = 6.0 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ : 180.79, 179.27, 128.32, 87.59, 83.81, 66.08, 65.78, 41.59, 40.77, 34.38, 33.55, 29.98, 27.71. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 143.0701, обчислено для C₇H₁₁O₃ [M+H]⁺ 143.0703

Загальна процедура відновлення В: за допомогою LiAlH₄

Розчин вихідної речовини (100 ммоль) у 100 мл ТГФ додавали по краплях до суспензії LiAlH₄ (3.8 г, 100 ммоль) у ТГФ (100 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі; потім по краплях додавали 10% водний розчин КОН (15 мл). Отриману суміш фільтрували і розчин упарювали у вакуумі. Залишок переганяли при зниженому тиску.

(5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-9-іл)метанамін (2.11)

Вихід: 32.1 г (84%), білі кристали, $T_{пл.}$ = 182-183 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 8.26 (br s, 3H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 10.9, 2.2 Гц, 1H), 3.57 – 3.43 (m, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.99 – 2.79 (m, 1H), 2.22 – 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.69 (m, 3H), 1.56 – 1.39 (m, 1H). ¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ : 76.1, 75.7, 64.7, 60.5, 38.0, 29.6, 26.9, 12.0. LC/MS (ES-API): m/z = 158 [M–HCl+H]⁺.

Загальна методика синтезу Г: Синтез бромідів

Відповідний тозилат/мезилат (31.2 г, 100 ммоль) розчиняли у ДМФ (250 мл) і додавали LiBr (43.4 г, 500 ммоль) додавали. Суміш нагрівали до 120 °C протягом 12 год. Після повного використання вихідної речовини суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (1000 мл) та екстрагували *t*-BuOMe (500 мл). Органічний шар промивали бажаним

розсоллом (3×200 мл), сушили над Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі, сирий продукт переганяли при зниженому тиску.

9-(бромметил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан (2.12)

Вихід: 28.1 г (85%), жовте масло, $T_{\text{кип.}} = 61\text{--}63\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.7\text{ мм.рт.ст.}$ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 3.85 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 6H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.61 – 1.46 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ : 80.1, 77.6, 65.5, 61.4, 30.7, 30.6, 27.6, 12.7. GC/MS (EI): $m/z = 220/222\text{ [M]}^+$.

6-Бромометил-1-оксаспіро[3.3]гептан (2.35)

Вихід: 116.5 г (57%), безбарвна рідина, $T_{\text{кип.}} = 60\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.1\text{ мм.рт.ст.}$ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 4.47 (tt, $J = 7.5\text{ Гц}, J = 1.5\text{ Гц}, 2\text{H}$), 3.37 (d, $J = 7.0\text{ Гц}, 2\text{H}$), 2.66 and 2.63 (2×t, $J = 7.5\text{ Гц}, 2\text{H}$), 2.51 (d, $J = 12.5\text{ Гц}, 2\text{H}$), 2.47 (p, $J = 7.5\text{ Гц}, 1\text{H}$), 2.10 (dd, $J = 13.1, 4.0\text{ Гц}, 1\text{H}$), 1.94 (td, $J = 9.2, 2.1\text{ Гц}, 1\text{H}$). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ : 86.55, 82.96, 65.93, 65.78, 43.59, 42.18, 38.83, 38.51, 34.90, 34.07, 29.09, 27.30. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 191.0067, обчислено для C₇H₁₂BrO [M+H]⁺ 191.0066.

5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-2-он (2.27)

Алкен **2.26** (14.0 г, 0.100 моль) розчиняли в THF - H₂O (90 мл, 2:1, v/v). Потім додавали NMO (17.5 г, 0.150 моль) та OsO₄ (38.0 г, 1.50 ммоль). Суміш перемішували при rt протягом 16 годин, потім додавали NaHSO₄ (24.0 г, 0,200 моль). Отриману суміш екстрагували EtOAc (600 мл), органічний шар додавали до розчину NaIO₄ (21.3 г, 0.100 моль) у H₂O (400 мл). Після інтенсивного перемішування протягом 2 годин органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали у вакуумі. Сирий продукт переганяли у вакуумі.

Вихід: 8.61 г (60%), безбарвне масло, $T_{\text{кип.}} = 63\text{--}66\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.7\text{ мм.рт.ст.}$ ¹H ЯМР (600 МГц, C₆D₆), δ : 3.23 – 3.19 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.17 – 3.13 (m, 6H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 2H). ¹³C ЯМР (151 МГц, C₆D₆, APT), δ : 202.9, 71.7, 67.7, 66.1, 63.5, 54.7. GC/MS (EI): $m/z = 142\text{ [M]}^+$.

5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-2-амін (2.21)

Вихід: 31.1 г (91%), жовті кристали, $T_{пл.}=151-154^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.50 (br s, 3H), 3.76 – 3.64 (m, 0.5H), 3.62 – 3.42 (m, 6H), 3.41 – 3.30 (m, 0.5H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 72.6, 71.7, 71.2, 69.1, 65.5, 61.6, 61.4, 37.0, 35.9, 34.3. LC/MS (ES-API): $m/z = 144$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Отримання броміду 2.25 (реакція Аппеля)

PPh_3 (361 г, 1.37 моль) розчиняли в CHCl_3 (2,8 л) і додавали по краплях Br_2 (210 г, 1.32 моль) при 0°C . Відповідний спирт (1.2 моль) розчиняли у CHCl_3 (300 мл) і додавали в атмосфері аргону. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Після охолодження її випарювали у вакуумі; залишок суспендували в гексані (2000 мл) і охолоджували до 0°C . Після витримування протягом ночі осад відфільтровували і фільтрат випарювали у вакуумі. Сиру сполуку очищали перегонкою.

2-(бромметил)-5,8-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан (2.25)

Вихід: 31.0 г (72%), жовте масло, $T_{кип.}=60-61^{\circ}\text{C} / 0.7$ мм.рт.ст. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 3.68 – 3.57 (m, 4H), 3.53 (s, 0.9H), 3.49 (s, 1.1H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 0.55H), 2.39 – 2.13 (m, 2.45H), 1.85 – 1.77 (m, 1.1H), 1.77 – 1.64 (m, 0.9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 74.3, 72.6, 72.4, 70.3, 66.4, 62.1, 61.9, 39.0, 38.8, 36.2, 34.7, 29.7, 28.8. GC/MS (EI): $m/z = 220/222$ $[\text{M}]^+$.

((2-Циклобутиліденетокси)метил)бензол (2.3)

Вихід: 12.4 г (66%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.45 – 7.20 (m, 5H), 5.37 – 5.27 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.74 – 2.64 (m, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 146.4, 138.7, 128.4, 127.9, 127.6, 116.7, 72.0, 66.6, 31.3, 29.6, 17.2.

Загальна методика синтезу епоксидів 2.4 та 2.13

Розчин алкену (1 моль) у CH_2Cl_2 (1000 мл) охолоджували до 5°C . Потім протягом 1-2 год порціями додавали *m*-CPBA (1.33 моль) при 5°C , і суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Осад відфільтровували, фільтрати упарювали у вакуумі при 35 °С. Напівтвердий залишок розчиняли в *t*-BuOMe (1000 мл) і промивали 500 мл холодного 3М розчину КОН. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і випаровували у вакуумі. Чистота отриманих таким чином матеріалів була достатньою для використання без подальшого очищення.

2-((Бензилокси)метил)-1-оксаспіро[2.3]гексан (2.4)

Вихід: 184 г (90%), жовте масло. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 7.37 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 3.58 – 3.54 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.2, 5.8 Гц, 1H), 3.07 (dd, *J* = 5.8, 4.7 Гц, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 138.1, 128.5, 128.4, 127.9, 73.4, 70.0, 62.9, 59.2, 31.2, 28.7, 13.1.

5-((Бензилокси)метил)-1-оксаспіро[2.3]гексан (2.13)

Вихід: 194 г (95%), жовте масло. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 7.48 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 0.9H), 2.69 – 2.63 (m, 1.1H), 2.63 – 2.53 (m, 1.5H), 2.53 – 2.34 (m, 1.45H), 2.33 – 2.24 (m, 0.9H), 2.22 – 2.13 (m, 1.1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 128.9, 128.7, 128.5, 128.5, 127.8, 127.8? 127.8, 77.4, 74.7, 74.0, 73.2, 52.8, 52.7, 34.4, 33.5, 26.6, 26.3.

Загальний метод розкриття оксиранового кільця 2.5 та 2.16 літієвою сіллю етиленгліколю з подальшим тозилуванням та внутрішньомолекулярною циклізацією у відповідні 2.6 та 2.17

Монолітієву сіль етиленгліколю (32.4 г, 0.76 моль) суспендували в етиленгліколі (200 мл) і додавали відповідний оксиран (0.366 моль) однією порцією в атмосфері аргону. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 12 годин (для **2.16**) або при 120 °С протягом 16 годин (для **2.5**). Потім темну суміш виливали в 1500 мл розсолу і екстрагували *t*-BuOMe (500 мл). Органічний шар

промивали два рази 200 мл розсолу і випарювали у вакуумі. Чистота отриманих таким чином матеріалів була достатньою для використання без подальшого очищення.

Отриманий таким чином діол (0.3 моль) розчиняли у ТГФ (200 мл), додавали порціями розчин *t*-BuOK (32.5 г, 0.29 моль) у ТГФ (250 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім додавали розчин TsCl (55.3 г, 0.29 моль) додавали однією порцією, і суміш перемішували за кімнатною температурою протягом 2 год. Потім додавали розчин *t*-BuOK (49.3 г, 0.439 моль) в THF (325 мл), отриману суспензію перемішували протягом 1 год. Додавали H₂O (300 мл), потім більшу частину THF видаляли у вакуумі. Залишок екстрагували *t*-BuOMe або бензолом (500 мл) і промивали розсалом (3x100 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі.

1-(2-(Бензилокси)-1-(2-гідроксиетокси)етил)циклобутанол (2.5)

Вихід: 87.7 г (90%), жовте масло. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 7.54 – 7.09 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.87 – 3.54 (m, 7H), 3.19 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.67 – 1.51 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 137.6, 128.6, 127.9, 127.9, 83.4, 74.0, 73.8, 72.2, 70.0, 62.6, 33.8, 32.4, 12.7.

9-((Бензилокси)метил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан (2.6)

Вихід: 68.1 г (75%), жовте масло. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ: 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 2H), 3.77 – 3.51 (m, 7H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ: 138.0, 128.4, 127.7, 127.7, 79.4, 76.8, 73.6, 69.4, 66.1, 61.3, 30.6, 27.6, 12.7.

**3-((Бензилокси)метил)-1-((2-гідроксиетокси)метил)циклобутанол
(2.16)**

Вихід: 83.8 г (88%), коричневе масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 4.83 – 4.26 (m, 3H), 3.83 – 3.37 (m, 7.45H), 3.19 (br s, 1H), 2.69 (tt, $J = 9.2, 6.2$ Гц, 0.55H), 2.34 – 2.17 (m, 0.9H), 2.13 (dd, $J = 13.1, 9.5$ Гц, 1.1H), 1.99 – 1.88 (m, 1.1H), 1.88 – 1.77 (m, 0.9H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 138.6, 138.4, 128.5, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 78.4, 74.6, 74.1, 73.2, 73.1, 73.0, 72.8, 72.8, 72.6, 72.2, 71.0, 65.8, 61.7, 61.7, 36.4, 35.2, 26.7, 26.1.

2-((Бензилокси)метил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан (2.17)

Вихід: 57.2 г (68%), коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 3.87 – 3.48 (m, 6H), 3.47 (d, $J = 6.2$ Гц, 0.8H), 3.43 (d, $J = 6.5$ Гц, 1.2H), 2.70 – 2.59 (m, 0.6H), 2.29 – 2.11 (m, 2.4H), 1.88 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Гц, 1.2H), 1.76 (dd, $J = 11.3, 8.4$ Гц, 0.8H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 138.6, 138.4, 129.8, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 74.8, 74.0, 73.9, 73.6, 73.2, 73.0, 72.7, 71.8, 69.5, 67.9, 66.3, 65.7, 61.9, 61.7, 33.9, 32.4, 31.2, 27.0, 26.5, 26.1.

Метод синтезу тозилату 2.9

Розчин спирту **2.7** (0.5 моль) у піридині (200 мл) охолоджували до 0 °C і додавали порціями TsCl (0.55 моль) за температури 0-10°C. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год, потім витримували при 0 °C протягом 16 год, після чого розбавляли 800 мл води та екстрагували толуолом (400 мл). Органічний шар промивали 5% HCl (400 мл) і випарювали у вакуумі.

Загальна методика синтезу Д: Синтез мезилатів з відповідних спиртів.

Розчин відповідного спирту (0.5 моль) та Et_3N (1.1 екв) у ДХМ (400 мл) охолоджували до 0 °C і додавали порціями MsCl (0.55 моль) за температури 0-

10°C. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год, потім витримували при 0 °C протягом 16 год, після чого розбавляли 800 мл води та екстрагували МТБЕ (2x00 мл). Органічний шар промивали 5% HCl (400 мл), сушили над Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі.

5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-9-ілметил-4-метилбензолсульфонат (2.9)

Вихід: 148 г (95%), помаранчеве масло. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 7.81 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 4.26 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Гц, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.74 – 3.46 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.14 – 1.91 (m, 4H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.56 – 1.40 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 145.0, 133.0, 130.0, 128.1, 77.5, 76.3, 68.4, 65.2, 61.3, 30.4, 27.8, 21.8, 12.6.

Загальна методика синтезу Е: Азидів

Відповідний мезилат (0.1 моль) розчиняли в ДМФА (100 мл) і додавали NaN₃ (0.2 моль, 2екв.). Отриману суміш нагрівали при 75°C протягом 12 годин. Після повного використання вихідного матеріалу суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (400 мл) та екстрагували t-BuOMe (500 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (200 мл), сушили над Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі.

9-(Азидометил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан (2.10)

Вихід: 27.4 г (95%), безбарвна рідина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 3.82 – 3.60 (m, 3H), 3.60 – 3.42 (m, 3H), 3.35 (dd, *J* = 12.6, 2.5 Гц, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.56 – 1.42 (m, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 79.5, 76.7, 65.9, 61.4, 50.6, 30.5, 27.6, 12.7. GC/MS (EI): *m/z* = 183 [M]⁺.

(3-метиленциклобутил)метанол (2.15)

Вихід: 185 г (75%), безбарвна рідина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 4.80 – 4.73 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.55 – 2.34 (m, 3H), 1.85 – 1.79 (m, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ: 146.8, 106.5, 66.6, 66.6, 34.3, 31.7.

(((3-метиленциклобутил)метокси)метил)бензол (2.14)

Вихід: 13.2 г (70%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.44 – 7.29 (m, 5H), 4.84 – 4.79 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.54 (d, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 147.1, 138.6, 128.4, 127.7, 127.6, 106.4, 74.4, 73.1, 34.9, 29.7.

Бензил 5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-2-іл карбамат (2.20)

Вихід: 62.9 г (63%), жовте масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.61 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 0.55H), 3.72 – 3.63 (m, 0.45H), 3.56 – 3.40 (m, 6H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 155.2, 137.1, 128.4, 127.8, 127.8, 73.2, 71.7, 68.7, 65.6, 65.2, 61.6, 61.4, 38.5, 37.7, 37.0.

N-Бензил-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан-2-карбоксамід (2.22)

Вихід: 45.1 г (96%), коричневі кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.35 – 7.15 (m, 5H), 5.82 (br s, 0.45H), 5.74 (br s, 0.55H), 4.37 (t, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.64 – 3.48 (m, 6H), 2.97 – 2.89 (m, 0.55H), 2.56 – 2.45 (m, 0.45H), 2.36 – 2.15 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 174.2, 173.1, 139.6, 128.2, 127.1, 126.7, 79.2, 72.8, 72.1, 71.7, 70.3, 65.6, 65.5, 61.2, 61.1, 42.1, 33.6, 30.4, 32.7, 29.6.

Процедура відновлення 2.22 за допомогою LiAlH_4

Амід **2.22** (7.3 г, 27.8 ммоль) додавали невеликими порціями до суспензії LiAlH_4 (44.2 г, 1.17 моль) в Et_2O (2.3 л) при обережному перемішуванні. Після завершення додавання (близько 2 год) реакційну суміш кип'ятили з зворотним холодильником протягом 72 год і охолоджували льодом. Потім додавали по краплях 10% аq NaOH (180 мл) при кімнатній температурі (застосовували зовнішнє охолодження на водяній бані з льодом). Отриману суспензію інтенсивно перемішували протягом 1 год, осад відфільтровували, промивали Et_2O (700 мл) і фільтрат випарювали у вакуумі.

N-(5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-2-ілметил)-1-фенілметанамін (2.23)

Вихід: 5.15 г (75%), коричнева рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 9.51 (br s, 2H), 7.69 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.28 (m, 3H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.62 – 3.42 (m, 6H), 3.08 – 2.81 (m, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 0.55H), 2.40 – 2.26 (m, 0.45H), 2.20 (ddd, $J = 10.7, 8.0, 2.8$ Гц, 0.9H), 2.10 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Гц, 1.1H), 1.84 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Гц, 1.1H), 1.78 – 1.57 (m, 0.9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 132.0, 130.2, 128.8, 128.5, 73.4, 71.7, 72.6, 70.8, 66.3, 65.6, 61.2, 61.0, 51.6, 51.2, 49.9, 49.7, 34.8, 33.2, 23.6, 22.4.

2-метилен-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан (2.26)

Бромід **2.25** (22.1 г, 0.100 моль) розчиняли у ТГФ (150 мл). Потім краплями додавали *t*-BuOK (16.8 г, 0.150 моль) у вигляді розчину в THF (150 мл) при 0°C протягом 1 год. Реакційну суміш розділяли між *t* BuOMe (100 мл) та H_2O (400 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали розсолем (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали у вакуумі.

Вихід: 5.6 г (40%), жовта рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 4.93 – 4.87 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.68 (s, 4H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 140.2, 108.6, 72.0, 66.3, 62.8, 40.8.

6-Бензилоксиметил-1-оксаспіро[3.3]гептан (2.31)

До розчину Me_3SOI (1032.6 г, 4.69 моль) та NaH (60% в олії, 168.9 г, 4.22 моль) у *t*-BuOH (2 л) додавали 5-бензилоксиметил-1-оксаспіро[2.3]гексан **2.13** (638.9 г, 3.128 моль) по краплях протягом 4 годин. Суміш потім інтенсивно перемішували протягом 6 днів при 60°C. Суміш розбавляли гексаном (2 л) і відфільтровували. Потім фільтрат промивали розсолем (2x500 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Очищення вакуумною перегонкою.

Вихід: 341.4 г (50%), жовте масло, $T_{\text{кип.}} = 110^\circ\text{C} / 0.1$ мм.рт.ст. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.40–7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 4.5$ Гц, 2H), 4.49 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.42 (d, $J = 6.2$ Гц, 1H), 3.39 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.59 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.48–2.39 (m, 2H),

2.13 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 2.01 (p, $J = 10.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 138.62, 138.42, 128.52, 128.47, 127.90, 127.79, 127.74, 127.71, 127.69, 127.65, 87.87, 84.80, 74.80, 73.85, 73.08, 72.25, 65.88, 65.73, 41.81, 40.44, 35.42, 34.44, 25.97, 24.57. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 219.1383, обчислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.1380.

1-Окспіро[3.3]гептан-6-іл метилметансульфонат (2.34)

До розчину 1-окспіро[3.3]гептан-6-ілметанола **2.32** (140 г, 1.09 моль) у DCM (1 л) додавали порціями Et_3N (137.9 г, 188.9 мл, 1.36 моль) та MsCl (137.4 г, 92.5 мл, 1.20 моль). Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 1 год при 0°C . Суміш промивали розсолем (2×500 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з отриманням продукту, який фільтрували через короткий шар SiO_2 (1 см).

Вихід: 220.3 г (98%), рожеве масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 4.45 (dd, $J = 14.0$ Гц, $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.11 (dd, $J = 6.2$ Гц, $J = 4.8$ Гц, 2H), 2.97 and 2.96 ($2 \times \text{s}$, 3H), 2.66 and 2.64 ($2 \times \text{t}$, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.48 and 2.47 ($2 \times \text{d}$, $J = 10.7$ Гц, 2H), 2.41 (td, $J = 7.3$ Гц, $J = 2.9$ Гц, 1H), 2.17 and 2.16 ($2 \times \text{t}$, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.02 (td, $J = 9.7$ Гц, $J = 2.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 86.80, 84.07, 73.10, 72.59, 65.79, 65.69, 40.89, 39.71, 37.43, 37.37, 34.78, 33.97, 25.53, 23.99. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 207.0688, обчислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.0686.

6-Азидометил-1-окспіро[3.3]гептан (2.36)

До розчину 1-окспіро[3.3]гептан-6-ілметилметансульфонату **2.34** (220.3 г, 1.07 моль) у ДМФ (2 л) додавали KBr (254.7 г, 2.14 моль). Суміш потім інтенсивно перемішували протягом 24 годин при 80°C . Суміш розбавляли МТБЕ (3 л) і промивали водою (3×500 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Очищення вакуумною перегонкою

Вихід: 147.5 г (90%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 4.47 (td, $J = 7.5$ Гц, $J = 3.3$ Гц, 2H), 3.24 (d, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.65 (p, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.51–2.41 (m, 2H), 2.10 (dd, $J = 13.5$ Гц, $J = 3.8$ Гц, 1H), 2.01 (p, $J = 9.4$ Гц, 1H). ^{13}C

ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 87.21, 84.28, 65.89, 65.73, 56.24, 55.84, 42.25, 40.84, 34.97, 34.14, 26.09, 24.41. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 126.0914, обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$ $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ 126.0913.

1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-іл метанамін (2.37)

До розчину 6-азидометил-1-оксаспіро[3.3]гептану **2.36** (147.5 г, 0.96 моль) у МТБЕ (1 л) додавали паладій на активованому вугіллі (10% реагенту, 14 г). Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі за атмосферного тиску газоподібного водню і каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очищення вакуумною перегонкою

Вихід: 36.6 г (30%), безбарвна рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 4.47 (tt, $J = 7.5$ Гц, $J = 1.9$ Гц, 2H), 3.38 (d, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.66 and 2.63 ($2\times$ t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.52–2.42 (m, 3H), 2.10 (dd, $J = 13.0$ Гц, $J = 4.0$ Гц, 1H), 1.94 (td, $J = 9.6$ Гц, $J = 2.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 86.55, 82.96, 65.93, 65.78, 43.59, 42.18, 38.83, 38.51, 34.90, 34.07, 29.10, 27.30. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 128.1070, обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 128.1070.

Трет-бутил 3-оксоциклобутанкарбоксилат (2.38)

До розчину 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти **2.29** (600 г, 5.26 моль) у сухому THF (2 л) додавали $t\text{-BuOH}$ (974.7 г, 1257.7 мл, 13.15 моль) та Woc_2O (1377.6 г, 6.31 моль) і суміш інтенсивно перемішували при 20°C протягом 24 годин. Потім суміш промивали розсолем (3 л). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і розчинник випарювали при зниженому тиску з отриманням продукту у вигляді безбарвної олії, яку фільтрували через короткий шар кремнезему (1 см).

Вихід: 895 г (100%), коричнева рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 3.33 (dd, $J = 20.0$ Гц, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.21 (dd, $J = 20.0$ Гц, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.10 (p, $J = 7.7$ Гц, 1H), 1.46 (s, 9H, $\text{CH}_3\times 3$). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 204.45, 173.35, 81.55, 51.59, 28.52, 28.10.

Трет-бутил 3-гідроксициклобутанкарбоксилат (2.39)

До розчину трет-бутил 3-оксоциклобутанкарбоксилату **2.38** (895 г, 5.26 моль) у MeOH (2 л) додавали порціями NaBH₄ (199 г, 5.26 моль) і суміш інтенсивно перемішували при 0°C протягом 1 год. Реакцію розбавляли насиченим розчином NaCl (2 л) і екстрагували EtOAc (3×1л). Шар EtOAc промивали насиченим сольовим розчином (3×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Очищення вакуумною перегонкою.

Вихід: 905 г (100%), безбарвне масло, T_{кип.} = 88-90 °C / 0.1 мм.рт.ст. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ: 4.10 (p, J = 7.3 Гц, 1H), 2.89 (br.s, 1H, OH), 2.51 (dd, J = 14.4 Гц, J = 6.4 Гц, 2H), 2.48 (p, J = 8.0 Гц, 1H), 2.07 (dd, J = 18.7 Гц, J = 9.7 Гц, 2H), 1.41 (s, 9H, CH₃×3). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ: 174.53, 80.52, 63.22, 36.96, 30.13, 28.12.

Трет-бутил 3-бензилоксициклобутанкарбоксилат (2.40)

До суспензії трет-бутил 3-гідроксициклобутанкарбоксилату **2.39** (905 г, 5.26 моль) у водно-гексановій суміші (1:1, 3 л) додавали TBAВ (339.1 г, 1.05 моль), BnBr (989.6 г, 5.79 моль) і KOH (590.2 г, 10.52 моль). Потім суміш інтенсивно перемішували при 20°C протягом 20 годин. Вихідний органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували DCM (3×200 мл), а об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску з отриманням продукту **15** у вигляді безбарвної олії, яку відфільтровували через короткий шар кремнезему (1 см).

Вихід: 1310.9 г (95%), жовте масло. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 7.38-7.26 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.93 (p, J = 7.2 Гц, 1H), 2.51 (p, J = 8.4 Гц, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.44 (s, 9H, CH₃×3). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ: 173.84, 138.22, 128.50, 127.96, 127.77, 80.33, 70.09, 68.51, 33.99, 30.46, 28.15. HRMS (ESI-TOF), m/z: Знайдено 263.1644, обчислено для C₁₆H₂₃O₃ [M+H]⁺ 263.1642.

3-бензилоксициклобутилметанол (2.41)

До суспензії LiAlH_4 (189.8 г, 5.00 моль) у сухому Et_2O (4л) додавали порціями трет-бутил 3-бензилоксициклобутанкарбоксилат **2.40** (1310.9 г, 5.00 моль) при обережному зворотному холодильнику і суміш інтенсивно перемішували при 20°C протягом 4 годин. Потім суміш гасили водним розчином NaOH , потім водою, фільтрували від солей і концентрували при зниженому тиску з отриманням продукту у вигляді безбарвної олії, яку додатково фільтрували через короткий шар кремнезему (1 см).

Вихід: 865.1 г (90%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.36–7.31 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.94 (p, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.56 (t, $J = 5.4$ Гц, 2H), 2.33 (qd, $J = 7.0$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 2H), 1.99 (dt, $J = 19.3$ Гц, $J = 5.0$ Гц, 2H), 1.71 (qd, $J = 9.0$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 138.27, 128.58, 128.46, 128.33, 128.09, 127.86, 127.58, 70.05, 69.61, 69.44, 67.12, 33.00, 28.33.

3-бензилоксициклобутил метилметансульфонат (2.42)

До розчину 3-бензилоксициклобутилметанолу **2.41** (865.1 г, 4.50 моль) у DCM (3 л) додавали порціями Et_3N (569.2 г, 781.9 мл, 5.63 моль) та MsCl (567.1 г, 381.9 мл, 4.95 моль). Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 1 год при 0°C. Суміш промивали розсолом (3×1,5 л). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з отриманням продукту у вигляді безбарвної олії.

Вихід: 1192.2 г (98%), рожеве масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.41–7.23 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.19 (d, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.97 (p, $J = 7.2$ Гц, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.42 (qd, $J = 7.0$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 2H), 2.25 (p, $J = 7.4$ Гц, 1H), 1.81 (qd, $J = 9.0$ Гц, $J = 2.9$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 138.10, 128.54, 127.98, 127.84, 73.36, 70.24, 69.17, 37.50, 33.29, 25.69.

3-Йодометилциклобутоксиметилбензол (2.43)

До розчину 3-бензилоксициклобутилметилметансульфонату **2.42** (1192.2 г, 4.41 моль) в ацетоні (3 л) порціями додавали NaI (1983 г, 13.23 моль). Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 30 годин при 75°C.

Вихід: 1199.2 г (90%), коричнева рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.43–7.23 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (p, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.23 (dd, $J = 9.0$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 2H), 2.42 (qd, $J = 7.1$ Гц, $J = 2.5$ Гц, 2H), 2.16 (p, $J = 7.5$ Гц, 1H), 1.59 (qd, $J = 9.6$ Гц, $J = 2.5$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 138.20, 128.54, 128.00, 127.82, 70.24, 66.70, 37.68, 29.86, 13.27. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 303.0243, обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.0240.

3-метиленциклобутоксиметилбензол (2.44)

До розчину 3-йодметилциклобутоксиметилбензолу **2.43** (1199.2 г, 3.97 моль) у сухому THF (3л) додавали *t*-BuOK (556.7 г, 4.96 моль) і суміш інтенсивно перемішували при 0°C протягом 12 год. Суміш випарювали у вакуумі, розбавляли МТБЕ (2л) і промивали розсолом (3л). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і розчинник випарювали при зниженому тиску.

Вихід: 629.5 г (91%), безбарвна рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.37 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 4.88 (t, $J = 2.2$ Гц, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (p, $J = 6.6$ Гц, 1H), 2.91 (dd, $J = 17.9$ Гц, $J = 6.0$ Гц, 1H), 2.77 (dd, $J = 18.0$ Гц, $J = 5.8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 141.20, 138.19, 128.51, 127.99, 127.78, 107.11, 70.57, 68.97, 40.38.

5-бензилокси-1-оксаспіро[2.3]гексан (2.45)

До розчину 3-метиленциклобутоксиметилбензолу **2.44** (629.5 г, 3.61 моль) у DCM (3л) додавали *m*-CPBA (70% реагенту, 1112 г, 4.51 моль) порціями при 0°C протягом 12 годин. Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 12 годин при 0°C і фільтрували. Фільтрат промивали водним 10% розчином Na_2SO_3 (2×1л), 10% розчином K_2CO_3 (1л) та розсолом (1л). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 618.1 г (90%), маслоподібна рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.36-7.28 (m, 5H), 4.47 (d, $J = 4.0$ Гц, 2H), 4.34 (p, $J = 5.8$ Гц, 1H), 2.73 (d, $J = 9.4$ Гц, 2H), 2.58 (qd, $J = 13.1$ Гц, $J = 4.5$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 138.35, 138.30, 128.46, 127.82, 127.68, 127.55, 73.20, 72.39, 72.16, 42.01, 39.02.

6-Бензилокси-1-оксаспіро[3.3]гептан (2.46)

До розчину Me_3SOI (1073,3 г, 4,88 моль) у $t\text{-BuOH}$ (2л) та NaNH (60% в олії, 175.6 г, 4.39 моль) додавали 5-бензилокси-1-оксаспіро[2.3]гексан **2.45** (618.1 г, 3.25 моль) по краплях протягом 4 годин. Суміш потім інтенсивно перемішували протягом 5 днів при 60°C . Суміш розбавляли гексаном (2 л) і відфільтровували. Потім фільтрат промивали розсолем (2x500мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Очищення вакуумною перегонкою.

Вихід: 331.9 г (50%), безбарвна рідина, $T_{\text{кип.}} = 100\text{-}102^\circ\text{C} / 0.1$ мм.рт.ст. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.37–7.26 (m, 5H), 4.51 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (p, $J = 5.7$ Гц, 1H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.62 (dd, $J = 14.1$ Гц, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.30 (dd, $J = 14.1$ Гц, $J = 4.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 138.20, 138.13, 128.47, 127.91, 127.87, 127.71, 86.25, 80.78, 70.65, 70.53, 68.05, 66.39, 66.19, 63.80, 46.18, 44.81, 34.15, 34.00. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 205.1224, обчислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.1223.

1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-он (2.48)

До розчину 1-оксаспіро[3.3]гептан-6-олу **2.47** (167.4 г, 1.47 моль) у суміші $\text{MeCN-CCl}_4\text{-H}_2\text{O}$ (1:1:0,5, 2 л) додавали порціями $\text{RuCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ (5 моль%, 16.6 г, 73.5 ммоль) та NaIO_4 (660.3 г, 3.09 моль) при 5°C протягом 2 годин. Суміш потім інтенсивно перемішували протягом 5 годин за кімнатної температури. Реакцію зупиняли додаванням $i\text{-PrOH}$ (50 мл) і органічний розчинник випарювали при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (2 л) і відфільтровували солі. Фільтрат промивали 10% розчином Na_2SO_3 (2x200 мл) та розсолем (200 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Очищення вакуумною перегонкою.

Вихід: 82.4 г (50%), безбарвна рідина, $T_{\text{кип.}} = 70\text{ }^{\circ}\text{C} / 20\text{ мм.рт.ст.}$ ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3), δ : 4.60 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.44 (d, $J = 20$ Гц, 2H), 3.24 (d, $J = 20$ Гц, 2H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 204.26, 79.25, 65.97, 60.94, 32.39. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 113.0599, обчислено для $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 113.0597.

1-Окспіро[3.3]гептан-6-іл метилметансульфонат (2.49)

До розчину 1-окспіро[3.3]гептан-6-олу **2.47** (167.4 г, 1.47 моль) у DCM (2л) додавали порціями Et_3N (185.9 г, 254.7 мл, 1.84 моль) та MsCl (185.2 г, 124.7 мл, 1.62 моль). Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 1 год при 0°C . Суміш промивали розсолем (1 л). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску

Вихід: 254.3 г (90%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 5.01 (p, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.50 (ddd, $J = 8.6$ Гц, $J = 6.3$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 14.2$ Гц, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.73 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.56 (dd, $J = 14.2$, $J = 4.9$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 85.22, 70.74, 66.55, 45.64, 38.14, 33.58 для головного діастереоізомеру: 80.37, 66.36, 65.75, 46.59, 38.40, 33.11. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 193.0530, обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193.0529.

6-Азидо-1-окспіро[3.3]гептан (2.50)

До розчину 1-окспіро[3.3]гептан-6-іл метансульфонату **2.49** (254.3 г, 1.32 моль) у ДМФ (1л) додавали NaN_3 (214.5 г, 3.30 моль). Суміш потім інтенсивно перемішували протягом 12 годин при 50°C . Суміш розбавляли МТБЕ (3л) і промивали водою ($2 \times 1\text{л}$). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 151.6 г (85%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 4.50 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.42 (p, $J = 5.9$ Гц, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.0$, $J = 5.4$ Гц, 2H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.31 (dd, $J = 13.0$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ : 81.06, 66.12, 44.98, 44.09, 33.39 для головного діастереоізомеру:

85.97, 66.29, 49.68, 45.85, 33.82. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 112.0758, обчислено для $C_6H_{10}NO [M-N_2+H]^+$ 112.0757.

1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-амін (2.51)

До розчину 6-азидо-1-оксаспіро[3.3]гептану **2.50** (156.1 г, 1.12 моль) у МТБЕ-МеОН (1:1, 2л) додавали паладій на активованому вугіллі (10% реагенту, 10 г). Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі під барботуванням водню (атмосферний тиск) і відфільтровували каталізатор. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очищення вакуумною перегонкою.

Вихід: 69.8 г (50%), прозора рідина, $T_{\text{кип.}} = 60\text{ }^{\circ}\text{C} / 10\text{ мм.рт.ст.}$ ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3), δ : 4.46 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.95 (p, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.64 (dd, $J = 12.3$ Гц, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.60 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.91 (dd, $J = 12.3$ Гц, $J = 8.9$ Гц, 2H), 1.30 (br.s, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 81.17, 66.00, 49.58, 38.61, 33.85 для головного діастереоізомеру: 86.52, 66.23, 47.71, 41.48, 34.37. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 114.0913, обчислено для $C_6H_{12}NO [M+H]^+$ 114.0913.

6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (2.57)

Розчин ((3-метиленциклобутокси)метил)бензолу **2.44** (232.9 г, 1.34 моль, 1 екв.) в діетиловому ефірі (2 л) охолоджували до 0°C . 1 М діетиловий ефірний розчин сульфурізоціанатидного хлориду (227 г, 1.60 моль, 1.2 екв.) додавали по краплях протягом 3 годин. Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Тверду речовину, що випала в осад з суміші, збирали, промивали крижаним діетиловим ефіром (1×500 мл) і сушили на відкритому повітрі (кінцева маса 279г, 0.88 моль). Твердий матеріал розчиняли в метилтрет-бутиловому ефірі, додавали розчин сульфату натрію (245 г, 1.94 моль, 2,2 еквівалента до проміжного сульфамоїлхлориду) у воді (2 л) при інтенсивному перемішуванні. Через 1 годину органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли при зниженому тиску. Основний діастереомер був перетворений згідно з даними ЯМР-спектроскопії.

Вихід: 150 г (50%), зелене масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.37-7.27 (m, 5H), 6.37 (br. s, 0.7H), 6.24 (br. s, 0.3H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (tt, $J = 6.5, 4.8$ Гц), 3.88 (q., $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.01-2.92 (s, 2H), 2.63 (ddd, $J = 9.9, 6.5, 3.3$ Гц.) та 2.56 (m, 2H), 2.45 (dd, $J = 13.5, 4.6$ Гц) та 2.37 (ddd, $J = 9.9, 7.2, 3.0$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 167.6 та 166.8, 137.8 та 137.7, 128.48 та 128.47, 127.87 та 127.80, 127.85 та 127.77, 70.7 та 70.6, 67.8 та 65.3, 52.8 та 49.0, 50.3 та 49.9, 41.9 та 40.7. HRMS: m/z Обчислено для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ 218.1176, Знайдено 218.1175.

6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл (2.58)

Реактор об'ємом 10 л завантажили безводним діетиловим ефіром (5 л) та літій алюміній гідридом (78.5 г, 2.07 моль, 3 екв.). Реактор охолоджували до 0 °C і додавали по краплях 1 М розчин **2.57** (150 г, 0.69 моль, 1 екв.) в діетиловому ефірі. Суміш перемішували ще 36 годин при кімнатній температурі. Реактор охолоджували до 0°C і по краплях додавали воду (149.2 мл, 8.3 моль, 12 екв.). Розчин відфільтровували від осаду, розчинник відганяли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в метил-трет-бутиловому ефірі, додавали діетиловий ефір соляної кислоти до кислої реакції за допомогою вологого рН-паперу (рН~1). Осад, що утворився, відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням цільового гідрохлориду.

Вихід: 111 г (79%), жовте масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 9.59 (broad s, 2H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 4.05 (quint., $J = 6.6$ Гц) та 3.84 (quint., $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.99-2.64 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.19 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 138.5, 128.7, 128.2, 128.0, 69.9, 67.4, 64.7, 42.0, 40.8, 40.7, 31.2. HRMS: Обчислено m/z для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ 204.1383, Знайдено 204.1382.

1-Азаспіро[3.3]гептан-6-ол (2.59)

Сполуку **2.58** (111 г, 0.55 моль, 1 екв.) і 10% паладію на вугіллі (5 г) у метанолі (1,5л) перемішували в атмосфері водню при 5 атм і кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин відфільтровували, розчинник

відганяли при зниженому тиску, сирий продукт очищали вакуумною перегонкою.

Вихід: 55 г (89%), жовте масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 4.00 (q., $J = 6.5$ Гц) та 3.67 (q., $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.20 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.42 (ddd, $J = 8.5$, 6.5, 3.0 Гц) та 2.30 (m, 2H), 2.13 (t, $J = 7.2$ Гц) та 2.09 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.91 (m,) та 1.76 (td, $J = 8.3$, 3.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 60.7 та 60.4, 58.0 та 57.0, 48.4 та 47.5, 41.0 та 40.9, 33.7 та 33.4. HRMS: Обчислено m/z для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}^+$ 114.0914, Знайдено 114.0914.

Трет-бутил 6-гідрокси-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (2.60)

Сполуку **2.59** (55 г, 0.49 моль, 1 екв.) і триетиламін (67 мл, 0.48 моль, 1 екв.) розчиняли в дихлорметані (1л) і додавали по краплях ди-трет-бутилдикарбонат (106 г, 0.49 моль, 1 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, промивали 1М розчином натрій гідрогенсульфату (2×300 мл), сушили над безводним натрій сульфатом. Розчинник видаляли під зниженим тиском.

Вихід: 100 г (97%), білі кристали, $T_{\text{пл.}} = 54$ °C. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), δ : 4.50 (br. m) та 4.42 (br. m, 1H), 3.94 (br. m) та 3.73 (br. m, 2H), 2.91 (br. m) та 2.66 (br. m, 2H), 2.43, 2.26 та 2.13 (br. m, 4H), 1.48 (s) та 1.43 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD), δ : 154.7 та 154.1, 79.4 та 78.6, 64.6 та 64.1, 60.6 та 57.8, 44.8, 43.8, 43.5, 43.1, 42.9, 30.2, 29.3, 26.9. HRMS: Обчислено m/z для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3^+$ 236.1258, Знайдено 236.1257.

Трет-бутил 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (2.61)

Розчин сполуки **2.60** (50.5 г, 0.24 мол, 1 екв.) у дихлорметані охолоджували до -10 °C, і додавали періодинан Десса-Мартіна (115.5 г, 0.27 моль, 1.1 екв.) додавали. Суміш перемішували протягом 24 години. Її фільтрували, фільтрат промивали розчином бікарбонату натрію (1×500 мл), розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий матеріал очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші метил-трет-бутилового

ефіру та гексану 3:5 як елюенту ($R_f = 0.35$). Продукт являв собою жовтий кристалічний порошок

Вихід: 43.2 г (85%), жовті кристали, $T_{пл.} = 89\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 3.81 (t, $J = 6.7$ Гц) та 3.73 (t, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.55 (d, $J = 18.4$ Гц) та 3.42 (d, $J = 19.0$ Гц, 2H), 3.30 (d, $J = 18.5$ Гц) та 3.21 (d, $J = 18.4$ Гц, 2H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.37 (s) та 1.34 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 205.4 та 205.1, 153.9 та 153.8, 79.7 та 79.4, 59.5 та 59.3, 58.3 та 57.0, 46.3 та 44.6, 28.5 та 28.3. HRMS: обчислено m/z для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 229.1547, Знайдено 229.1547.

6,6-Дифтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл хлорид (2.62)

До розчину хлоридної кислоти в насиченому діетиловому ефірі (250 мл) додавали до розчину трет-бутил 6,6-дифтор-1-азаспіро[3.3] гептан-1-карбоксилату (42 г, 0.18 г, 1 екв.) в метилтретбутиловому ефірі (500 мл). Суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового гідрохлориду.

Вихід: 25 г (82%), бежевий порошок, $T_{пл.} = 123\text{--}142\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.73 (broad s, 2H), 3.76 (t, $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 8.3$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 118.0 (dd, $J = 278$, 274 Гц), 57.2 (dd, $J = 14$, 11 Гц), 45.7 (t, $J = 24$ Гц), 29.8 (d, $J = 4$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (367 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : -89.5 (d, $J = 196$ Гц, 1F), -93.0 (d, $J = 196$ Гц, 1F). HRMS: Обчислено m/z для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}^+$ 134.0776, Знайдено 134.0775.

Трет-бутил 6-((метилсульфоніл)окси)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (2.63)

Розчин сполуки **2.60** (5 г, 0.023 моль, 1 екв.) і триетиламіну (4.1 мл, 0.029 моль, 1.25 екв.) в індихлорметані охолоджували до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ і по краплях додавали метансульфонілхлорид (3 г, 0.026 моль, 1.1 екв.). Суміш перемішували протягом 1 години, потім промивали 1М розчином натрій гідрогенсульфату

(1×50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, розчинник видаляли під зниженим тиском.

Вихід: 6.6 г (98%), жовтий порошок, $T_{\text{кип.}} = 69\text{ }^{\circ}\text{C} / 10\text{ мм.рт.ст.}$ ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 5.26 (br. m) та 4.76 (quint., $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.79 (t, $J = 7.3$ Гц) та 3.76 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.10 (br. s, 2H), 2.97 (s) та 2.96 (s, 2H), 2.60 (br. m) та 2.51 (d, $J = 14.2$ Гц, 2H), 2.27 (t, $J = 7.2$ Гц) та 2.23 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.47 (br. s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 53.7, 79.5, 70.1, 66.5, 63.6, 42.4, 37.5, 29.7, 28.0. HRMS: Обчислено m/z для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ 314.1033, Знайдено 314.1031.

Трет-бутил-6-фтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (2.64)

У реактор об'ємом 2 л завантажили 1 М розчином тетра-н-бутиламоній фториду в тетрагідрофурані (500 мл, 0.5 моль, 2.2 екв.), після чого додавали сполуку **2.63** (6.6 г, 0.023 моль, 1 екв.). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 72 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в метилтрет-бутиловому ефірі (300 мл). Органічну фазу промивали водою (5×100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 . Видалення розчинника при пониженому тиску.

Вихід: 3 г (61%), коричнева рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 5.24 (d, $J = 57$ Гц) та 4.78 (d. q., $J = 56, 6.7$ Гц, 1H), 3.79 (t, $J = 7.2$ Гц) та 3.77 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.02 (br., 2H), 2.52 (m) та 2.38 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Гц) та 2.18 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.48 (s) та 1.46 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 154.1 (s), 80.0 (d, $J = 211$ Гц), 58.8 (d, $J = 23$ Гц), 44.4 (br), 42.4 (br), 30.1 (s), 29.6 (s), 28.0 (s). ^{19}F {1H} NMR (CDCl_3 , 376 МГц), δ : -173.9 (br) та -174.9 (br). HRMS: Обчислено m/z для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{FNNaO}_2^+$ 238.1214, Знайдено 238.1213.

6-Фтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл (2.65)

До розчину сполуки **2.64** (3.0 г, 0.014 г, 1 екв.) у метилтрет-бутиловому ефірі (30мл) додавали насичений розчин соляної кислоти (25мл) у діетиловому ефірі. Суміш перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі.

Осад, що утворився, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового гідрохлориду.

Вихід: 1.6 г (75%), білі кристали, $T_{пл.} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), δ : 5.13 (d.q., $J = 56$, 6.0 Гц) та 4.94 (d.q., $J = 56$, 6.0 Гц, 1H), 3.92 (t, $J = 8.2$ Гц, 2H), 3.10 (td, $J = 14.3$, 6.6 Гц, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 8.3$ Гц) та 2.63 (t, $J = 7.9$ Гц, 2H), 2.61 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3OD), δ : 82.4 (d, $J = 207$ Гц) та 80.7 (d, $J = 210$ Гц), 64.8 (d, $J = 13$ Гц) та 60.6 (d, $J = 19$ Гц), 42.2 (d, $J = 22$ Гц), 41.4 (d, $J = 23$ Гц), 41.2 (d, $J = 29$ Гц), 30.9 (s) та 30.6 (d, $J = 1$ Гц). ^{19}F {1H} NMR (CD_3OD , 376 МГц), δ : -175.1 (s) та -177.1 (s). HRMS: Обчислено m/z для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{FN}^+$ 116.0871, Знайдено 116.0870.

Діетил-4-оксоциклопентан-1,2-дикарбоксилат (3.11)

Вихідну кислоту **3.10** (754.2г, 4.38моль) розчиняли бл CH_3CN та додали DIPEA (1245г, 9.63моль, 2.2екв.). Реакційну суміш нагрівали до 60°C та додавали етилйодид (2049г, 13.15моль, 3 екв) та продовжували нагрівання протягом 30 годин. Після завершення реакції органічний розчинник видаляли за зниженим тиском. Утворений коричневий осад розчинял у воді. Водний шар екстрагували МТБЕ (3×1000 мл), органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 . Видаляли розчинник при пониженому тиску.

Вихід: 900 г (90%), темно-коричнева рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.18 (q, $J = 7.1$, 2.1 Гц, 4H), 3.40 – 3.27 (m, $J = 8.1$ Гц, 2H), 2.56 (ddd, $J = 26.9$, 19.0, 7.2 Гц, 4H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 212.94, 173.06, 61.71, 44.18, 41.32, 14.42.

Діетил-N-бензил-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат (3.12)

В 10л реакторі вміщували **3.11** (765г, 3.35моль) та додавали 5л метанолу та додавали бензиламін (358.9г, 3.35моль, 1екв.), реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 10 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до 5°C та порційно додавали NaBH_4 (126.7г, 3.35моль, 1екв.). Після завершення реакції органічний розчинник видаляли за зниженим тиском. Утворене густе масло

розчиняли у воді. Водний шар екстрагували ДХМ (3×1500 мл), органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Видаляли розчинник при пониженому тиску.

Вихід: 964 г (90%), жовта рідина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.30 – 7.15 (m, 5H), 4.09 (q, *J* = 7.0 Гц, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.09 (q, *J* = 8.3 Гц, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.20 (td, *J* = 7.0, 2.4 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 175.02, 174.48, 140.26, 128.46, 128.14, 127.02, 60.78, 57.93, 52.18, 45.90, 45.12, 36.81, 36.60, 14.25.

Етил-N-бензил-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат (3.13)

В 2л колбу вмішували **3.12** (810г, 2.53моль) активно перемішуючи нагрівали до 165°C протягом 24 годин. Речовину очищали перекристалізацією з гексану.

Вихід: 567 г (70%), світло-коричневі голчасті кристали, *T*_{пл.} = 120-125 °C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.35 – 7.17 (m, 5H), 4.60 (d, *J* = 15.0 Гц, 1H), 4.21 – 4.05 (m, *J* = 10.8, 7.1 Гц, 2H), 3.99 (d, *J* = 15.0, 3.0 Гц, 1H), 3.69 (d, *J* = 15.3 Гц, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 12.7, 4.7, 2.3 Гц, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 176.61, 174.14, 137.26, 61.50, 58.99, 50.12 (d, *J* = 10.2 Гц), 45.10, 42.20, 38.57, 32.82 – 32.63, 14.55. HRMS (ESI-TOF), *m/z*: Знайдено 273.1368, обчислено для C₁₆H₁₉O₃N [M+H]⁺ 273.1365.

(N-бензил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)метанол (3.14)

В 10л реактор обладнаний зворотним холодильником та верхньопривідною мішалкою вмішували бл ТГФ та додавали LiAlH₄ (139г, 3.65моль, 4 екв.), нагрівали до 50°C та додавали **3.13** (250г, 0.91моль, 1екв.) протягом 3 годин, Реакційну суміш залишали перемішуватись на 16 годин за кімнатної температури. Реакцію завершували додаванням H₂O (263.4г, 14.63моль, 16екв.). Утворений осад відфільтровували. Видаляли розчинник при пониженому тиску.

Вихід: 180.3 г (90%), прозоре масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.34 – 7.16 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.32 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.75 (dd, $J = 9.2$, 3.6 Гц, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.27 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 1.94 (t, $J = 15.4$, 6.0 Гц, 1H), 1.80 – 1.75 (m, $J = 12.8$, 7.3 Гц, 1H), 1.57 (d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 1.29 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 0.94 – 0.88 (m, 1H), 0.84 (dd, $J = 13.4$, 6.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 139.87, 128.45, 128.30, 126.81, 66.20, 60.24, 60.05, 59.09, 43.90, 39.64, 32.52, 31.40. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 217.1464, обчислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217.1467.

(2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)метанол (3.15)

Вихідну сполуку **3.14** (257.7г, 1.2 моль) розчинял в 2800мл метанолу, додавали 30г Pd/C (10%). Розчин ретельно дегазували і енергійно перемішували під 1 атм H_2 за кімнатної температури до повного завершення реакції. Каталізатор відфільтровували, утворений розчин охолоджували та концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 244.8 г (95%), прозоре масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.39 (s, 1H), 3.29 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.84 (dd, $J = 9.4$, 3.2 Гц, 1H), 2.56 (d, $J = 9.4$ Гц, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H), 1.38 (dd, $J = 30.1$, 9.9 Гц, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 65.42, 55.31, 51.38, 43.67, 38.36, 36.33, 34.50. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 127.0995, обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 127.0997.

Трет-бутил-5-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.16)

Вихідну сполуку **3.15** (252.1г, 1.98 моль) розчинял в 4000мл ДХМ, додавали Et_3N (50г, 0.49моль, 0.25екв.) та по краплям протягом 3 годин додавали Woc_2O (432.7г, 1.98 моль, 1екв.). Розчин енергійно перемішували до повного завершення реакції. Утворений розчин концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 428.7 г (95%), білий порошок, $T_{\text{пл.}} = 98\text{--}105\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4.14 (s, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.6$,

3.3 Гц, 1H), 2.96 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.78 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 10.1$ Гц, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (ddd, $J = 12.5, 4.8, 2.3$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 154.63, 79.16, 66.00, 53.16, 43.20, 38.87, 34.74, 34.62, 31.30, 28.67. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 227.1521, обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.1521.

2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбонова кислота (3.17)

До розчину трет-бутил-5-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату **3.16** (260.2 г, 1.14 моль) у суміші $\text{MeCN-CCl}_4\text{-H}_2\text{O}$ (1:1:0.5, 3000мл) додавали порціями $\text{RuCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ (5 моль%, 10.6 г, 48 ммоль) та NaIO_4 (536.3 г, 2.5 моль, 2.2 моль) при 5°C протягом 2 годин. Суміш потім інтенсивно перемішували протягом 5 годин за кімнатної температури. Реакцію зупиняли додаванням $i\text{-PrOH}$ (50 мл) і органічний розчинник випарювали при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (2500 мл) і відфільтровували солі. Фільтрат промивали 10% розчином Na_2SO_3 (2×200 мл) та розсоллом (200 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Очищували перекристалізацією з суміші гексан:мтбе – 8:2.

Вихід: 221 г (80%), білі кристали, $T_{\text{пл.}} = 128\text{-}131^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.20 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 55.7$ Гц, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.03 (dd, $J = 29.3, 9.8$ Гц, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.59 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 9.6$ Гц, 2H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 175.68, 153.45, 78.19, 56.21, 55.18, 52.01, 51.66, 43.94, 40.94, 40.38, 35.62, 35.11, 35.01, 34.63, 28.20. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 241.1314, обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.1314.

2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбонова кислота гідрохлорид (3.18)

2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбонову **3.17** кислоту (121г, 0.5моль) розчиняли в 400 мл розчині хлоридної кислоти в діоксані та нагрівали протягом 3 годин до 80°C . Утворений осад відфільтровували та сушили на повітрі 48 годин.

Вихід: 80.2 г (90%), білі кристали, $T_{\text{пл.}} = 228-238\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.52 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 254.1$ Гц, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.59 (q, $J = 8.3, 4.6$ Гц, 1H), 2.12 (t, $J = 13.7, 9.4$ Гц, 1H), 1.87 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 1.59 (dd, $J = 27.6, 10.9$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174.71, 56.24, 48.28, 43.36, 34.54, 29.83. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 141.0788, обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 141.0790.

Метил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат гідрохлорид (3.19)

2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбонова кислота **3.18** гідрохлорид (38г, 0.21моль) розчинял в 400 мл метанолу та додавали 20 мл розчину хлоридної кислоти в діоксані та нагрівали до 50°C протягом 8 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, утворений осад сушили на повітрі 48 годин.

Вихід: 36.9 г (90%), рожеві кристали, $T_{\text{пл.}} = 217-220\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.23 (d, $J = 266.0$ Гц, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.68 (q, $J = 8.8, 4.8$ Гц, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 13.9$ Гц, 1H), 1.59 (dd, $J = 28.9, 10.8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 173.72, 56.14, 51.95, 48.10, 43.06, 38.96, 34.55, 29.91. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 155.0942, обчислено для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 155.0946.

Трет-бутил-5-(((метилсульфоніл)окси)метил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.20)

Речовина була синтезована за загальним методом Д.

Вихід: 164.9 г (99%), світло-коричневий порошок. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4.20 (d, $J = 73.7$ Гц, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.27 (t, $J = 9.7$ Гц, 1H), 3.04 (d, $J = 9.8$ Гц, 0.5H), 3.01 (s, 3H), 2.97 (d, $J = 9.0$ Гц, 0.5H), 2.52 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.96 (t, $J = 9.7$ Гц, 0.5H), 1.87 (t, $J = 9.7$ Гц, 0.5H), 1.59 (dd, $J = 23.5, 10.1$ Гц, 1H), 1.43 (d, $J = 5.0$ Гц, 9H), 1.22 – 1.16 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 154.51, 154.27 – 154.25, 79.40, 71.65, 71.48, 56.68, 55.70, 53.08, 52.54, 40.09, 39.85, 38.86, 37.62, 34.93, 34.84, 34.42, 28.66.

Трет-бутил-5-((1,3-діоксоіндолін-2-іл)метил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.21)

Речовина була синтезована за загальним методом Е.

Вихід: 81.3 г (90%), світло-коричневий порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 48.8$ Гц, 1H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 10.7$ Гц, 1H), 2.92 (dd, $J = 26.8, 9.6$ Гц, 1H), 2.33 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 0.5H), 1.88 – 1.81 (m, 0.5H), 1.78 (s, 1H), 1.66 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H), 1.63 – 1.54 (m, 1H), 1.41 (br. s., 9H), 1.30 (d, $J = 12.1$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 168.70, 166.94, 134.49, 134.18, 132.07, 131.79, 123.86, 123.45, 57.00, 56.05, 53.09, 52.50, 42.19, 40.56, 40.03, 39.90, 39.63, 36.32, 35.98, 34.88, 34.39, 28.65.

Трет-бутил (-5-(амінометил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.22)

Трет-бутил-5-((1,3-діоксоіндолін-2-іл)метил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат **3.21** (90г, 0.265 моль) розчиняли в 1000мл метанолу та додавали надлишок гідразин гідрату (39г, 3 екв.) та нагрівали до 60°C протягом 16 годин. Утворений білий осад відфільтровували, розчинник видаляли при зниженому тиску.

Вихід: 34.3 г (75%), прозоре масло. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 3H), 4.00 (d, $J = 15.0$ Гц, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, $J = 15.7, 9.9$ Гц, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 13.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 153.53, 153.24, 78.15, 56.39, 55.38, 52.74, 52.38, 42.50, 38.42, 38.22, 36.08, 35.66, 34.19, 33.64, 28.20. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 226.1680, обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1681.

(N-бензил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)метилметансульфонат (3.23)

Речовина була синтезована за загальним методом Д.

Вихід: 229.3 г (90%), рожеве масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.37 – 7.19 (m, 5H), 3.99 (dd, $J = 10.9, 7.9$ Гц, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 9.3, 3.6$ Гц, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 10.3$ Гц, 1H), 1.36 (d, $J = 10.3$ Гц, 1H), 1.03 (dd, $J = 8.9, 6.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 128.59, 128.38, 126.95, 72.18, 60.30, 59.65, 59.14, 40.51, 39.85, 37.57, 32.60, 31.60.

5-(азидометил)-N-бензил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан (3.24)

Речовина була синтезована за загальним методом Е.

Вихід: 156.1 г (80%), жовте масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.40 – 7.17 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.80 (dd, $J = 9.3, 3.6$ Гц, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 10.1$ Гц, 1H), 1.34 (d, $J = 10.1$ Гц, 1H), 1.03 (dtf, $J = 12.7, 4.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 140.06, 128.52, 128.29, 126.79, 60.45, 59.83, 59.04, 55.77, 41.01, 40.66, 33.09, 32.63.

(N-бензил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)метанамін (3.25)

Речовина була синтезована за загальним методом В.

Вихід: 128 г (80%), прозоре масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 – 7.18 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.78 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Гц, 1H), 2.57 (dd, $J = 12.3, 8.3$ Гц, 1H), 2.46 (dd, $J = 12.4, 6.9$ Гц, 1H), 2.28 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.02 (t, $J = 10.3$ Гц, 1H), 1.65 – 1.56 (m, $J = 16.6, 8.8$ Гц, 3H), 1.32 (d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 0.96 (d, $J = 12.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 140.18, 128.62, 128.30, 126.77, 60.48, 60.25, 59.08, 47.36, 45.33, 40.43, 33.16, 32.76.

Трет-бутил-((N-бензил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)метил)карбамат (3.26)

Вихід: 170.2 г (95%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.42 – 7.13 (m, 5H), 4.48 (br. s., $J = 89.5$ Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.05 – 2.84 (m, $J = 23.7$ Гц, 2H), 2.77 (dd, $J = 9.1, 3.4$ Гц, 1H), 2.25 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.00 (t, $J = 9.4$ Гц, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 10.2$ Гц, 2H), 0.99 (d, $J = 12.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 140.74, 90.97, 90.70, 89.18, 22.81, 22.26, 21.25, 20.64, 20.33, 7.65, 4.29, 2.92, -4.85, -6.27, -9.09, -11.59.

Трет-бутил-((2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)метил)карбамат (3.27)

Речовина була синтезована за загальним методом А.

Вихід: 111.1 г (90%), білі кристали. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.99 (dd, $J = 10.6, 3.0$ Гц, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 1.99 (dd, $J = 12.6, 9.6$ Гц, 1H), 1.78 – 1.72 (m, $J = 13.9$ Гц, 1H), 1.57 (dd, $J = 60.0, 11.1$ Гц, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.17 (dt, $J = 14.4, 5.2, 4.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.75, 77.59, 56.41, 49.18, 43.72, 40.06, 37.42, 33.15, 30.57, 28.24. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 226.1679, обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1681.

Трет-бутил-5-(фторметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.28)

Вихід: 97.4 г (75%), жовті кристали, $T_{\text{пл.}} = 68-70$ °C. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4.34 – 4.17 (m, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.27 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.01 (dd, $J = 46.2, 9.5$ Гц, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.14 – 2.03 (m, $J = 14.4, 6.1$ Гц, 1H), 1.85 (dt, $J = 50.5, 10.6$ Гц, 1H), 1.56 (dd, $J = 22.2, 10.2$ Гц, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 – 1.13 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 154.66, 86.14, 85.02, 79.27, 56.72, 55.71, 53.28, 52.75, 41.23 – 40.46, 39.19, 38.75, 35.05, 34.48, 33.66 (d, $J = 7.4$ Гц), 33.21, 28.72. ^{19}F ЯМР (564 МГц, CDCl_3) δ -214.27 (td, $J = 47.8, 15.6$ Гц), -215.50 (td, $J = 47.3, 16.8$ Гц).

5-(фторметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан (3.29)

Речовина була синтезована за загальним методом Ж.

Вихід: 44.6 г (90%), білі кристали, $T_{пл.} = 124-125\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.27 (d, 2H), 4.34 – 4.30 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.00 (t, $J = 10.2, 8.5$ Гц, 1H), 2.89 (t, $J = 9.1, 7.7$ Гц, 1H), 2.53 (d, $J = 5.7$ Гц, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.64 (dd, $J = 62.7, 11.1$ Гц, 2H), 1.22 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ 85.62, 84.52, 56.68, 49.56, 37.23, 37.20, 33.71, 28.74 (s, $J = 8.3$ Гц), 28.69. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 129.0955, обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 129.0954.

Трет-бутил-5-(бромметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.30)

Речовина була синтезована за загальним методом Г.

Вихід: 64.2 г (75%), світло-коричневі кристали, $T_{пл.} = 77-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ 4.22 (d, $J = 77.7$ Гц, 1H), 3.34 – 3.19 (m, 3H), 3.00 (dd, $J = 38.0, 9.7$ Гц, 1H), 2.55 (d, $J = 11.3$ Гц, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.98 (dt, $J = 15.4, 9.9, 9.4$ Гц, 1H), 1.56 (dd, $J = 22.7, 9.6$ Гц, 1H), 1.44 (d, $J = 5.7$ Гц, 9H), 1.26 – 1.19 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 154.58, 79.32, 57.21, 56.29, 53.19, 52.62, 43.84, 43.60, 41.37, 41.02, 38.66, 38.29, 37.25, 37.12, 34.85, 34.35, 28.69.

Трет-бутил-метилен-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.31)

Бромід **3.30** (50.1 г) розчиняли у ТГФ (350 мл). Потім краплями додавали $t\text{-BuOK}$ (30.8 г) у вигляді розчину в THF (250 мл) при 0°C протягом 1 год. Реакційну суміш розділяли між МТБЕ (1100 мл) та H_2O (400 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали розсолем (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали у вакуумі.

Вихід: 24.8 г (75%), прозоре масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.88 (d, $J = 104.8$ Гц, 2H), 4.28 (d, $J = 50.1$ Гц, 1H), 3.31 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H), 3.08 (dd, $J = 28.5, 9.1$ Гц, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.41 – 2.17 (m, 2H), 1.70 (t, $J = 11.0$ Гц, 1H), 1.54 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 1.42 (d, $J = 7.6$ Гц, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.59,

154.39, 150.92, 150.39, 105.75, 105.55, 79.10, 57.77, 56.82, 53.17, 52.58, 46.50, 45.88, 38.97, 38.86, 38.70, 38.45, 28.62.

Трет-бутил-5-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.33)

Алкен **3.31** (22.0 г) розчиняли в THF - H₂O (90 мл, 2:1, v/v). Потім додавали NMO (17.5 г, 1.5 екв.) та OsO₄ (38.0 г, 1.50 ммоль). Суміш перемішували при rt протягом 16 годин, потім додавали NaHSO₄ (24.0 г, 0,200 моль). Отриману суміш екстрагували EtOAc (600 мл), органічний шар додавали до розчину NaIO₄ (21.3 г, 0.100 моль) у H₂O (400 мл). Після інтенсивного перемішування протягом 2 годин органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали у вакуумі. Сирий продукт перекристалізовували з гексану.

Вихід: 15 г (75%), білі кристали, $T_{пл.} = 99-101\text{ }^{\circ}\text{C}$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.57 (d, $J = 47.4$ Гц, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.31 (dd, $J = 19.8, 10.3$ Гц, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.35 – 2.10 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.93 (d, $J = 10.4$ Гц, 1H), 1.44 (s, 9H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 213.23, 212.68 – 212.63, 153.70 – 153.56, 79.46, 55.69, 54.81, 50.44, 49.76, 47.06, 46.55, 45.11, 37.10, 36.73, 27.92. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 211.1206, обчислено для C₁₁H₁₇O₃N [M+H]⁺ 211.1208.

Загальна методика синтезу Є : Реакція Курціуса

Відповідну кислоту (0.1моль, 1екв.) розчиняли в 300мл толуолу, додавали Et₃N (0.11моль, 1.1екв.) та необхідний спирт(бензиловий або трет-бутиловий) (0.2моль, 2екв.), після нагріву до 95°C по краплям додавали DPPA (0.105моль, 1.05екв.), після чого нагрівали 110°C протягом 48 годин. Після проходження реакції реакційну суміш охолоджували до 10°C та обробляли розчином гідроксиду калію 10% (KOH) (2×150 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину перекристалізували з МТБЕ за температури -20°C.

Трет-бутил-5-аміно-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.35)

Речовина була синтезована за загальним методом А.

Вихід: 56.6 г (90%), білі кристали, $T_{пл.} = 244-248\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 3H), 4.09 (d, $J = 19.5$ Гц, 1H), 3.16 (dd, $J = 18.7, 9.4$ Гц, 1H), 2.93 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 4.2$ Гц, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ 153.10 – 153.00, 78.39, 56.13, 55.11, 50.95, 49.78, 49.40, 33.87, 33.39 – 33.32, 28.14. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 248.1293, обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.1292.

Трет-бутил(-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)карбамат (3.36)

Речовина була синтезована за загальним методом А.

Вихід: 50.2 г (90%), білі кристали, $T_{пл.} = 214-216\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 2H), 7.10 (dd, $J = 20.2, 7.5$ Гц, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.96 (dd, $J = 11.0, 3.8$ Гц, 1H), 2.78 (d, $J = 11.0$ Гц, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.16 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Гц, 1H), 1.78 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 1.52 (d, $J = 11.2$ Гц, 1H), 1.46 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ 150.23 – 150.17, 75.48 – 75.25, 56.14, 51.34, 46.66, 41.40, 34.88 – 34.58, 33.42, 28.66. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 248.1290, обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.1292.

2-((бензилокси)карбоніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбонова кислота (3.37)

Вихід: 111.4 г (90%), рожеве масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 7.37 – 7.11 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.34 (d, $J = 31.0$ Гц, 1H), 3.34 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.11 (dd, $J = 15.3, 10.1$ Гц, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.59 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H).

Бензил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.38)

Речовина була синтезована за загальним методом Є.

Вихід: 98.5 г (70%), білі кристали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 20.5$ Гц, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.29 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.08 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.53 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H).

Трет-бутил-5-форміл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.39)

До 6л реактора вміщували 4л ДХМ, створювали інертну атмосферу за допомогою аргону, охолоджували до -78°C та поступово з інтервалами в 30хв додавали вихідні сполуки: Оксаліл хлорид (140 г, 1.1 моль, 1.3 екв.), ДМСО (99.5г, 1.27 моль, 1.5 екв.), **3.16** (194.6г, 0.85 моль, 1екв.) та Et_3N (343г, 3.4 моль, 4 екв.). Після завершення реакції суміш доводили до кімнатної температури та оргічний шар промивали водою (2х400мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали у вакуумі. Чистота сирого продукту задовільна для наступних перетворень.

Вихід: 134.9 г (70%), жовте масло. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.32 (dd, $J = 9.8, 3.3$ Гц, 1H), 3.08 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.61 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Гц, 1H), 1.99 (ddd, $J = 12.8, 5.2, 2.4$ Гц, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.58 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 201.45, 145.23 – 145.16, 84.33 – 83.43, 79.52, 73.21 – 71.78, 52.68, 35.74, 31.66.

Трет-бутил-5-етиніл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.40)

До суміші Трет-бутил-5-форміл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат **3.39** (68.3 г, 0.3моль) та 1-діазо-1-диметоксифосфорил-пропан-2-ону (86.7 г, 0.45 моль) у метанолі (600 мл) додавали по калій карбонат (83.1 г, 0.6 моль) при 5°C . Суміш перемішували при 25°C протягом 12 годин. До суміші додавали воду (500 мл) і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 х 400 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолом (2 х 500 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Олію очищали хроматографією на колонці з силікагелем (9:1 – пентан : мтбе).

Вихід: 54.2 г (80%), прозоре масло. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4.22 (s, 1H), 3.23 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Гц, 1H), 2.96 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.53 – 2.49 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 10.1$ Гц, 1H), 1.70 (ddd, $J = 12.7,$

4.6, 2.7 Гц, 1H), 1.66 – 1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 12H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 154.37 – 154.34, 88.28, 79.40, 68.74, 51.95, 44.25, 40.36, 35.96, 31.22, 28.69.

Загальна методика синтезу Ж: зняття Вос-захисту

До Вос-захищеного аміну (0.1моль) додавали 150 мл розчину хлоридної кислоти в діоксані та нагрівали до 80°C протягом 3 годин. Утворений осад відфільтровували та сушили на повітрі протягом 48 годин.

5-етиніл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан (3.41)

Сполука була синтезована за загальним методом Ж.

Вихід: 28.7 г (90%), білі кристали, $T_{\text{пл.}} = 144\text{--}146\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (600 МГц, D_2O) δ 3.36 (d, $J = 12.8$ Гц, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 3H), 2.31 (dd, $J = 12.7, 9.2$ Гц, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, D_2O) δ 69.50, 48.36, 40.30, 35.26, 33.08, 32.89, 30.20. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 121.0888, обчислено для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 121.0891.

Трет-бутил-5-(дифторметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3.42)

Діетиламіносурфур трифторид (DAST) (46г, 0.57 моль, 2 екв.) додавали до розчину Трет-бутил-5-форміл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат **3.39** в ДХМ 1000мл охолодженого до 0°C протягом 30 хвилин. Через 1 годину прибирали з льодової бані і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Охолодіть суміш на льодяній бані і обережно виливали в насичений водний розчин NaHCO_3 . Розділіть шари та екстрагували водний шар за допомогою ДХМ (2 x 300 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолем (2 x 100 мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували.

Вихід: 56.6 г (80%), коричневі кристали. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 5.77 – 5.53 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 80.4$ Гц, 1H), 3.28 (t, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.02 (dd, $J = 42.9, 9.6$ Гц, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.92 (dt, $J = 56.5, 10.5$ Гц, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 1.45 (d, $J = 8.6$ Гц, 9H). ^{13}C ЯМР (151

МГц, CDCl₃) δ 162.59, 79.52, 56.57, 55.68, 53.32, 52.78, 38.21, 37.72, 36.03, 35.61, 32.43, 28.69.

5-(дифторметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан (3.43)

Сполука була синтезована за загальним методом Ж.

Вихід: 24.6 г (90%), білі кристали, $T_{пл.} = 109-111\text{ }^{\circ}\text{C}$. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 6.02 (td, $J = 56.6, 5.5$ Гц, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 11.3$ Гц, 1H), 1.59 (d, $J = 10.6$ Гц, 1H), 1.57 (t, $J = 3.8$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 56.22, 49.04, 42.33, 40.43, 35.90, 34.11, 26.93. HRMS (ESI-TOF), m/z : Знайдено 147.0860, обчислено для C₇H₁₁F₂N [M+H]⁺ 147.0857.

(R)-1-(бензиламіно)-3-(бензилокси)пропан-2-ол (3.48)

До бензиламіну (1309г, 12.2 моль, 5 екв.) в 3 літровому реакторі нагрітого до 55°C по краплям додавали (R)-2-((бензилокси)метил)оксиран **3.44** (401г, 2.44 моль, 2.44 екв.) та перемішували протягом 24 годин, після чого видаляли надлишок бензиламіну при зниженому тиску.

Вихід: 619.6 г (97%), зелене масло. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (tt, $J = 7.3, 3.6$ Гц, 10H), 4.55 (s, 2H), 3.94 – 3.89 (m, $J = 10.3, 5.9, 3.1$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 4.7$ Гц, 2H), 3.54 – 3.45 (m, $J = 9.7, 5.2$ Гц, 2H), 2.76 (dd, $J = 12.1, 4.0$ Гц, 1H), 2.68 (dd, $J = 12.1, 7.7$ Гц, 1H), 2.46 (br.s., 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 140.18, 138.15, 128.52, 128.19, 127.82, 127.12, 73.52, 72.99, 69.08, 53.90, 51.56.

(R)-1-(бензил((R)-3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)аміно)-3-хлоропропан-2-ол (3.49)

До (R)-1-(бензиламіно)-3-(бензилокси)пропан-2-олу **3.48** (619г, 2.44 моль, 1 екв.) додавали 1500 мл метанолу та охолоджували до 0°C. Додавали (R)-епіхлоргідрин **3.45** протягом 60 хвилин, та залишали перемішуватися за кімнатної температури 18 годин. Продукт реакції без виділення вводили в наступну стадію.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36 – 7.24 (m, 10H), 4.51 (d, $J = 11.1$ Гц, 2H), 3.95 – 3.83 (m, $J = 15.8, 10.2$ Гц, 2H), 3.80 (d, $J = 13.8$ Гц, 1H), 3.61 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.46 (d, $J = 5.0$ Гц, 2H), 3.44 – 3.40 (m, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.37 (d, $J = 6.3$ Гц, 1H), 3.09 (br.s., 2H), 2.70 – 2.59 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 138.37, 137.95, 129.11, 128.57, 128.52, 127.86, 127.47, 73.53, 72.53, 68.63, 68.18, 60.23, 57.88, 57.32, 47.28.

(4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанол (3.47)

Метилат натрію (330 г, 6.1 моль, 2.5 екв.) поступово додавали до **3.49** охолодженого до -10°C в метанолі після попередньої стадії. Перемішували протягом 48 годин. Метанол видаляли при зниженому тиску, до утворенної білої суспензії додавали 2л води. Водний шар екстрагували МТБЕ (3×1200 мл), а об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 641 г (80%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36 – 7.24 (m, 10H), 4.56 – 4.50 (m, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.55 – 3.52 (m, 1H), 3.51 (d, $J = 2.8$ Гц, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 2.68 (d, $J = 11.0$ Гц, 1H), 2.43 (br.s., 1H), 1.91 (dd, $J = 17.6, 10.5$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 138.10, 137.62, 129.29, 128.48, 128.39, 127.81, 127.78, 127.31, 74.96, 73.47, 71.47, 64.09, 63.33, 55.30, 54.22.

(морфолін-цис-2,6-діл)діметанол (3.51)

(4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанол **3.47** (640г, 1.93 моль, 1екв) розчинял в 4000мл метанолу, додавали надлишок хлоридної кислоти 400мл та 30г Pd/C (10%). Розчин ретельно дегазували і енергійно перемішували під 1 атм H_2 за кімнатної температури до повного завершення реакції. Каталізатор відфільтровували, утворений розчин охолоджували до -30°C , протягом 24 годин. Утворені білі кристали відфільтровували та промивали 500мл МТБЕ, сушили на повітрі.

Вихід: 249.7 г (70%), білі кристали, $T_{пл.} = 175\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.65 (br.s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.43 (ddd, $J = 26.6, 11.3, 4.9$ Гц, 4H), 3.18 (d, $J = 11.7$ Гц, 2H), 2.67 (t, $J = 11.9$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) δ 73.33, 61.67, 43.70.

Трет-бутил 2,6-біс(((метилсульфоніл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат (3.52)

Розчин **3.51** (108.8 г, 0.59 моль, 1 екв.) та 210г Et₃N (надлишок) у ACN (2000 мл) охолоджували до 0 $^{\circ}\text{C}$ і додавали порціями Вос₂O (130г, 0.59 моль, 1 екв.) за температури 0-10 $^{\circ}\text{C}$. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год, потім охолоджували до -10 $^{\circ}\text{C}$ та додавали MsCl (135г, 1.18 моль, 2 екв.) протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, до утворенної білої суспензії додавали 2000мл води. Водний шар екстрагували МТБЕ (3×1200 мл). Органічний шар промивали 5% HCl (400 мл) сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 220 г (92%), рожевий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.26 – 4.22 (m, 4H), 4.00 (br.s., 2H), 3.80 – 3.74 (m, $J = 7.4, 3.2$ Гц, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.69 (br.s., 2H), 1.45 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 153.16, 79.84, 72.13, 67.88, 36.54, 27.12.

Трет-бутил-2,6-біс(йодометил)морфолін-4-карбоксилат (3.53)

До розчину Трет-бутил 2,6-біс(((метилсульфоніл)окси)метил)морфолін-4-карбоксилат **3.52**. (220 г, 0.54 моль, 1екв,) в ацетоні (3 л) порціями додавали NaI (401 г, 2.7 моль, 5 екв.). Потім суміш інтенсивно перемішували протягом 30 годин при 75 $^{\circ}\text{C}$. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали 1500 мл води. Водний шар екстрагували МТБЕ (2×1000 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 203.9 г (80%), білі кристали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.15 (br.s., 2H), 3.49 (ddd, $J = 8.4, 5.9, 3.0$ Гц, 2H), 3.22 – 3.09 (m, 4H), 2.54 (br.s., 2H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 159.18, 154.35, 80.75, 75.32, 28.47, 3.73.

3-(трет-бутил)-7,7-диметил 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3,7,7-трикарбоксилат (3.54)

В 10л реактор вмішували диметил малонат (139.6г, 1.056моль, 3.3екв.) та поступово додавали NaN (60% в олії, 41г, 1.025 моль, 3.2екв.). Після завершення виділення водню (H_2) суміш нагрівали до 75°C та додавали Трет-бутил-2,6-біс(йодометил)морфолін-4-карбоксилат **3.53** (149.6г, 0.32моль, 1 екв.) та перемішували протягом 24 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали 500 мл води. Водний шар екстрагували EtOAc (2×1000 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт вмішували в наступну стадію без очистки.

Вихід: 99г (90%), жовте масло. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 3.98 (br.s., 2H), 3.64 (d, J = 9.5 Гц, 6H), 2.95 (d, J = 48.2 Гц, 4H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, J = 7.3 Гц, 2H), 1.41 (d, J = 4.8 Гц, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 171.38, 170.82, 155.06, 79.24, 52.73, 52.70, 50.28, 32.30, 28.05, 27.98.

9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонова кислота (3.57)

3-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонову кислоту **3.56** (117.6г, 0.43моль, 1екв.) обробляли розчином хлоридної кислоти в діоксані за температури 80°C. Утворений осад відфільтровували та сушили на повітрі.

Вихід: 81 г (90%), білі кристали, $T_{пл.} = 214-230$ °C. 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.31 (s, 1H), 10.15 (d, J = 43.6 Гц, 1H), 8.98 (s, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.95 (d, J = 12.4 Гц, 2H), 2.40 (td, J = 12.9, 6.4 Гц, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 175.41, 66.34, 62.22, 45.70, 45.66, 32.12, 27.28.

3-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонова кислота (3.56)

Лутидин (2,6-диметилпіридин) (157.98г, 1.47моль, 4екв.) додавали до **3.55** (116.2г, 0.36моль, 1екв.) та нагрівали до 155°C протягом 6 годин.

Органічний шар промивали 5% HCl (400 мл) сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 60.3 г (60%), білі кристали, $T_{пл.} = 154\text{ }^{\circ}\text{C}$. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 4.01 (br.s., 2H), 3.74 (br.s., 2H), 3.08 (br.s., J = 3.8 Гц, 2H), 2.66 (p, J = 6.7 Гц, 1H), 2.26 (dt, J = 14.0, 7.2 Гц, 2H), 1.96 (ddd, J = 13.7, 6.9, 2.6 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 178.64, 155.98, 80.34, 34.09, 28.47.

Трет-бутил 7-((((бензилокси)карбоніл)аміно)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат (3.59)

3-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонову кислоту **3.56** (80г, 0.294моль, 1екв.) розчиняли в 1500мл толуолу, додавали Et₃N (32.8г, 0.324моль, 1.1екв.) та бензиловий спирт (38.26г, 0.353моль, 1.2екв.), після нагріву до 95 $^{\circ}$ C по краплям додавали DPPA (85.2г, 0.309моль, 1.05екв.), після чого нагрівали 110 $^{\circ}$ C протягом 48 годин. Після проходження реакції реакційну суміш охолоджували до 10 $^{\circ}$ C та обробляли розчином гідроксиду калію 10% (KOH) (2 \times 350 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину перекристалізували з МТБЕ за температури -20 $^{\circ}$ C.

Вихід: 77.7 г (90%), білі кристали. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.34 (s, 5H), 7.21 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.15 (s, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 155.33, 155.01, 137.16, 128.33, 127.81, 127.77, 79.02, 65.25, 65.14, 41.71, 32.34, 28.06.

Трет-бутил-7-аміно-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат (3.60)

Трет-бутил-7-((((бензилокси)карбоніл)аміно)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат **3.59** (76.9г, 0.2 моль, 1екв) розчинял в 800мл метанолу, додавали 30г Pd/C (10%). Розчин ретельно дегазували і енергійно перемішували під 1 атм Н₂ за кімнатної температури до повного завершення реакції. Каталізатор відфільтровували, утворений розчин охолоджували та концентрували при зниженому тиску.

Вихід: 44.1 г (90%), білі кристали, $T_{пл.} = 147\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4.05 (br.s., 1H), 3.69 (br.s., 1H), 3.04 (br.s., 1H), 2.97 (ddd, $J = 16.3, 10.9, 5.5$ Гц, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (br.s., 1H), 1.15 – 1.09 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 155.99, 79.97, 66.31, 41.87, 36.84, 28.37.

N-бензил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-амін (3.62)

1,4-циклогександіон етиленкеталь **3.61** (500 г, 3.2 моль, 1 екв.), триацетоксиборогідрид натрію (814 г, 3.84 моль, 1.2 екв.) і бензиламін (350 мл, 3.2 моль, 1 екв.) змішували в ДХМ (5000 мл) за кімнатної температури. Перемішували протягом 20 годин. Додавали 800 мл 5% розчину NaOH в воді. Перемішували протягом 10 хвилин. Екстрагували 3 рази метиленхлоридом (1500 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію та відганяли за зниженим тиском.

Вихід: 751 г (95%), жовте масло. ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 – 7.18 (m, 5H), 3.91 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 7.9, 4.4$ Гц, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 6H).

4-(бензиламіно)циклогексан-1-он (3.63)

N-бензил-1,4-діоксаспіро[4.5]силан-8-амін **3.62** (750 г) завантажували в реактор з 7000мл HCl (2 моль/л). Після перемішування при кімнатній температурі протягом доби, було додано ще 1500мл HCl (2 моль/л). Після повної конверсії вихідної речовини, під крижаною банею додавали NaOH до рН – 9-10. Екстрагували дихлорметаном (4x1500мл). Органічну фазу об'єднують, промивають насиченим розчином хлориду натрію (30 мл), сушать безводним сульфатом магнію, фільтрують з відсмоктуванням, фільтрат випарюють при зниженому тиску.

Вихід: 554.4 г (90%), коричневе масло. ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34 – 7.22 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, $J = 17.2, 11.7$ Гц, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, $J = 8.4$ Гц, 2H), 1.44 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 211.49, 140.37, 128.52, 128.04, 127.08, 52.88, 51.53, 38.38, 31.92.

N-бензил-2,2,2-трихлор-N-(4-оксоциклогексил)ацетамід (3.64)

Вихід: 402.6 г (93%), білий порошок. ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37 – 7.13 (m, 5H), 5.03 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.99 (s, 2H).

6-бензил-6-азабіцикло[3.2.1]октан-2,7-діон (3.65)

N-бензил-2,2,2-трихлор-N-(4-оксоциклогексил)ацетамід **3.64** (400г, 1 екв.) розчинял в 2800 мл толуолу, додавали пірролідину (15 г, 0.05 екв.) та нагрівали до 100°C протягом 10 годин. Органічний шар випаровували та отриману коричневе масло обробляли сумішу розчинників гексан:МТБЕ = 1:1 та охолоджували до 0°C. Уторені кристали відфільтровували та сушили на повітрі.

Вихід: 267.9 г (95%), жовті кристали. ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35 – 7.26 (m, $J = 11.2, 5.3$ Гц, 5H), 4.75 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.28 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.20 (d, $J = 5.1$ Гц, 1H), 2.57 (ddd, $J = 10.9, 7.8, 5.0$ Гц, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 2.02 (s, $J = 11.8$ Гц, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.80 (dt, $J = 13.9, 8.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 202.20, 170.79, 136.18, 128.86, 128.14, 127.97, 58.00, 54.45, 45.29, 35.75, 34.84, 26.96.

6-бензил-2-гідрокси-6- азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид (3.66)

Сполука була синтезована за загальним методом В.

Вихід: 119 г (70%), білий порошок. ^1H (600 МГц, DMSO) δ 7.32 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.45 (d, $J = 4.2$ Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.55 – 3.50 (m, $J = 3.3$ Гц, 1H), 2.90 (t, $J = 4.1$ Гц, 1H), 2.80 (d, $J = 9.8$ Гц, 1H), 2.54 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Гц, 1H), 2.19 – 2.16 (m, $J = 1.9$ Гц, 1H), 1.75 (dtd, $J = 7.8, 5.3, 2.7$ Гц, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.60 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Гц, 1H), 1.33 (ddd, $J = 23.5, 12.9, 6.4$ Гц, 1H), 1.25 (d, $J = 11.0$ Гц, 1H), 1.17 (td, $J = 12.9, 5.4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 141.30, 128.47, 128.39, 126.85, 70.03, 57.97, 57.57, 53.05, 43.48, 34.57, 29.70, 29.01.

***endo*-2-гідрокси-6- азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид (3.67)**

Сполука була синтезована за загальним методом А.

Вихід: 66.5 г (95%), білий порошок. ^1H (600 МГц, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 3.9$ Гц, 1H), 3.73 (t, $J = 3.9$ Гц, 1H), 3.61 (dd, $J = 6.9, 3.3$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 11.5$ Гц, 1H), 2.99 (dd, $J = 11.5, 5.7$ Гц, 1H), 2.34 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 1.78 – 1.72 (m, 3H), 1.62 (d, $J = 12.3$ Гц, 1H), 1.45 (td, $J = 13.6, 5.8$ Гц, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 68.16, 54.64, 43.90, 41.55, 34.33, 27.07, 26.75.

Трет-бутил-2-оксо-6-азабіцикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат (3.69)

Розчин сполуки **3.68** (81.25 г, 0.356 мол, 1 екв.) у дихлорметані охолоджували до -10°C , і додавали періодинан Десса-Мартіна (166.2 г, 0.39 моль, 1.1 екв.) додавали. Суміш перемішували протягом 24 години. Її фільтрували, фільтрат промивали розчином бікарбонату натрію (1×500 мл), розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий матеріал очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші метил-трет-бутилового ефіру та гексану 3:5 як елюенту ($R_f = 0.4$).

Вихід: 64.6 г (85%), білий кристалічний порошок. ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 4.23 (d, $J = 48.1$ Гц, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 25.4, 8.3$ Гц, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.36 – 2.29 (m, $J = 8.5$ Гц, 2H), 2.17 (dd, $J = 32.8, 17.8$ Гц, 2H), 1.85 (d, $J = 11.8$ Гц, 1H), 1.67 (dd, $J = 19.2, 10.5$ Гц, 1H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 210.25 (sf), 153.68, 79.39, 52.89, 52.38, 49.42, 48.89, 48.55, 48.49, 35.62, 34.94, 34.23, 30.46, 29.69, 28.08.

6-(трет-бутоксикарбоніл)-6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота (3.71)

трет-бутил-2-ціано-6-азабіцикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат **3.70** (34.8 г, 0.147 моль) розчиняли в 250 мл етанолу, додавали КОН (24.8г, 0.44 моль, 3 екв.) та нагрівали до 90°C . Після проходження реакції в охолоджену реакційну суміш додавали 30% розчин у воді NaHSO_4 (58.2 г, 0.48 моль, 3.3 екв.), та екстрагували EtOAc (2х350 мл). Органічну фазу об'єднували, промивають

насиченим розчином хлориду натрію (2х30 мл), сушать безводним сульфатом магнію, фільтрують з відсмоктуванням, фільтрат випарюють при зниженому тиску.

Вихід: 28.6 г (76%), жовті кристали. ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ 9.86 (s, 1H), 4.07 (dt, $J = 78.4$, 4.6 Гц, 1H), 3.45 – 3.30 (m, $J = 11.3$ Гц, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.08 – 1.85 (m, $J = 20.3$, 12.2, 6.2 Гц, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), 1.53 (dd, $J = 11.0$, 7.8 Гц, 1H), 1.45 (d, $J = 4.7$ Гц, 9H), 1.40 (td, $J = 13.0$, 6.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 179.66, 178.27, 154.42, 153.82, 79.57, 79.26, 48.57, 48.34, 37.33, 37.07, 29.52, 28.95, 21.13 (d, $J = 9.3$ Гц).

exo-2-гідрокси-6- азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид (3.89)

Сполука була синтезована за загальним методом Ж.

Вихід: 27.6 г (90%), білі кристали. ^1H (600 МГц, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 4.2$ Гц, 1H), 2.42 – 2.38 (m, $J = 4.7$ Гц, 1H), 2.16 (d, $J = 11.9$ Гц, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 66.79, 55.63, 46.55, 40.59 – 40.35 (m), 29.90, 25.44, 24.91.

2-(бензоїлокси)-6- азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид (3.90)

Сполука була синтезована за загальним методом Ж.

Вихід: 74.6 г (85%), коричневі кристали. ^1H (600 МГц, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Гц, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.76 (dd, $J = 9.2$, 4.4 Гц, 1H), 2.19 (d, $J = 12.4$ Гц, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 13.5$ Гц, 1H), 1.79 (dt, $J = 12.4$, 6.2 Гц, 1H), 1.74 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 165.25, 133.89, 130.27, 129.70, 129.22, 71.28, 55.29, 46.26, 37.72, 30.86, 25.15, 22.79.

3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид (4.1)

Розчин мезилату **4.14** (27.00 г, 0.118 моль) у сухому піридині (100 мл) перемішували при 120°C на масляній бані протягом 24 годин. Після

охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші повільно додавали воду (200 мл) з охолодженням на льодяній бані, а потім концентровану HCl (~95 мл) до pH~2. Продукт екстрагували дихлорметаном (4×200 мл). Водний шар насичували кристалічним хлоридом натрію, і продукт додатково екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі до маслянистого залишку, який переганяли у вакуумі.

Вихід сирого продукту 12,80 г (82%). Продукт додатково очищували перекристалізацією з 400 мл суміші гептан-етилацетат (~3:1) при переохолодженні до мінус 30 °C. Вихід: 11.03 г (довгі прозорі голки, чистота за даними GCMS 98%), $T_{пл.} = 46-46\text{ °C}$, $R_f = 0.21$ (етилацетат : гексан, 1:1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 6.43 (d, $J = 11.2$ Гц, 1H), 6.38 (d, $J = 11.2$ Гц, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ : 138.71, 130.10, 50.69, 24.81, 20.72. Мас-спектр (EI, 70eV), m/z (і.р.с., %): 132 (M*, 18), 103.0 (88), 87.0 (78), 83.1 (71), 67.1 (56), 55.1 (56), 41.1 (65), 39.1 (100).

6-Дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид (4.2)

До 5% водного розчину натрій гідроксиду (200 мл) додавали мезилат **4.14** (27.00 г, 0.118 моль) і реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 8 годин. Продукт екстрагували дихлорметаном (4×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі до маслянистого залишку, який перекристалізовували з метил-трет-бутилового ефіру (500 мл).

Вихід: 14.81 г (95%), $T_{пл.} = 67-69\text{ °C}$, $R_f = 0.29$ (етилацетат : гексан, 1:1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 5.88 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H), 5.65 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3), δ : 126.83, 119.42, 50.79, 47.43, 25.80. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ : 5.80 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H), 5.61 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6), δ : 126.21, 119.96,

49.95, 46.46, 25.62. Мас-спектр (EI, 70eV), m/z (i.p.c., %): 131.9 (M^* , 1), 68.0 (22), 67.1 (100), 53.0 (24), 39.0 (21), 41.0 (14).

Дигідро-2*H*-тіопіран -3(4*H*)-он-1,1- діоксид (4.12)

Метод А. До розчину дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-ону **4.8** (71.30 г, 0.614 моль) у суміші оцтової кислоти та оцтового ангідриду (250 мл, 6:1) повільно по краплях додавали 30% водний розчин гідроген пероксиду (156.41 г, 1.380 моль) з охолодженням на льодяній бані протягом 6 годин (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 20 °C!). Перемішування продовжували на льодяній бані протягом 24 годин, а потім при 20 °C протягом 6 діб. Розчинник випарювали у вакуумі (температура бані не більше 30-35 °C!) до в'язкої олії. Сирий продукт очищали перекристалізацією з етанолу при переохолодженні до -30 °C.

Метод Б. До розчину дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-ону **4.8** (30.00 г, 0.258 моль) в 1 л дихлорметану м-ХНБК (124.77 г, 0.542 моль, 75% чистоти) повільно додавали при охолодженні на льодяній бані протягом 4 годин (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 20 °C!). Перемішування продовжували на льодяній бані протягом 1 доби, а потім при 20 °C протягом 1 доби. Твердий м-ХНБК відфільтровували та промивали дихлорметаном (200 мл). Отриманий фільтрат промивали 10% водним розчином сульфату натрію (3×100 мл), сушили над сульфатом натрію та випарювали у вакуумі до твердого залишку. Сирий продукт двічі перекристалізовували з етанолу (цільовий кетосульфон **4.12** та м-ХНБК мають суттєво різну розчинність).

Вихід: 81.90 г (90%), $T_{пл.} = 140-142$ °C, $R_f = 0.21$ (етилацетат : гексан, 1:1). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ : 4.28 (s, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ : 221.03, 76.51, 57.09, 46.87, 26.11. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ : 3.99 (c, 2H), 3.29 (t, $J=5.3$ Гц, 2H), 2.60 (t, $J=6.5$ Гц, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H).

3-Гідрокситетрагідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксид (4.13)

До суміші кетосульфону **4.12** (40.10 г, 0.271 моль) у метанолі (700 мл) порціями додавали борогідрид натрію (15.36 г, 0.406 моль) при перемішуванні та охолодженні на льодяній бані протягом 1 години (сильно екзотермічна реакція!). Потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 20 °С, випарювали у вакуумі до твердого залишку і додавали суміш насиченого водного розчину натрій гідрокарбонату (150 мл) та етилацетату (250 мл) (обережно: продукт розчинний у воді!). Після інтенсивного струшування шари розділяли, а водний шар додатково екстрагували етилацетатом (4×250 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і випарювали розчинник у вакуумі до твердого залишку.

Вихід: 39.89 г (98%), $T_{\text{пл.}} = 85-88\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f - 0.50$ (етилацетат). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 5.34 (d, $J=4.4$ Гц, -ОН), 3.80 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 3.17 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H), 3.05-2.86 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 12.9$ Гц, 1H), 1.65 (d, $J = 25.6, 12.9$ Гц, 1H), 1.41-1.35 (m, 1H). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 4.33-4.27 (m, 1H), 3.30 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 3.06-2.92 (m, ОН+2H), 2.82 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ : 66.53, 57.89, 50.73, 32.37, 19.32.

Тетрагідро-2*H*-тіопіран-4-ол (4.17)

Вихід: 46.00 г (99%), отримано у вигляді рідини, яка застигає при $T_{\text{пл.}} = 48-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, R_f (етилацетат : гексан, 1 : 1) - 0,47.

1,1-Діоксидотетрагідро-2*H*-тіопіран-3-іл метансульфонат (4.14)

До розчину 3-гідрокситіопіран діоксиду **4.13** (39.80 г, 0.265 моль) та триетиламіну (29.50 г, 0.291 моль) у сухому дихлорметані (400 мл) додавали мезилхлорид (33.40 г, 0.291 моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі, після чого промивали розсоллом (2×100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі.

Вихід: 54.10 г (89%), $T_{\text{пл.}} = 102-103\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f - 0.70$ (етилацетат). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 5.08-5.02 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ : 74.24, 56.4, 50.68, 38.87, 31.11, 19.21. Елементний аналіз, розрахований для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}_2$, С, 31.57; Н, 5.30; S, 28.09; знайдено С, 31.81; Н, 5.05; S, 27.90%.

Тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонат (4.18)

До розчину тетрагідро-2H-тіопіран-4-олу **4.17** (46.00 г, 0.390 моль), ДМАП (0.48 г, 1 моль%) та піридину (33.93 г, 0.429 моль) у сухому дихлорметані (500 мл) додавали тозилхлорид (81.70 г, 0.429 моль) при 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі, після чого промивали 5% HCl (2×200 мл) та розсолем (100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі.

Вихід: 92.00 г (87%), $T_{\text{пл.}} = 92-94\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f - 0.67$ (етилацетат : гексан, 1 : 1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.79 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ : 144.87, 130.16, 130.02, 127.74, 45.18, 33.22, 25.13, 21.79. Елементний аналіз, розрахований для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$, С, 52.92; Н, 5.92; S, 23.54; знайдено С, 53.11; Н, 5.78; S, 23.29%.

1,1-Діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонат (4.15)

До розчину тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонату **4.18** (91.00 г, 0.334 моль) в оцтовій кислоті (400 мл) повільно додавали по краплях 30% водний розчин гідроген пероксиду (113.62 г, 1.002 моль) з охолодженням на льодяній бані протягом 6 годин (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 20°C !). Перемішування продовжували на льодяній бані протягом 1 доби, а потім при 20°C протягом 6 діб. Розчинник випарювали у

вакуумі, а сирий продукт титрували водою (400 мл), фільтрували і сушили на повітрі.

Вихід: 68.00 г (67%), $T_{\text{пл.}} = 118-120\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.48$ (етилацетат : гексан, 1:1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.81 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ : 145.69, 133.51, 130.33, 127.81, 73.30, 46.58, 29.81, 21.84. Елементний аналіз, розрахований для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$, С, 47.35; Н, 5.30; S, 21.07; знайдено С, 47.19; Н, 5.53; S, 21.30%.

Дигідро-2H-тіопіран-4(3H)-он 1,1-діоксид (4.9)

До розчину кетону **4.16** (0.50 г, 4.304 ммоль) у метанолі (40 мл) повільно додавали по краплях 30% водний розчин гідроген пероксиду (1.67 г, 17.21 ммоль) з охолодженням на крижаній бані протягом 1 години (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 20°C !). Перемішування продовжували на льодяній бані протягом 8 годин, а потім 1 доби при кімнатній температурі. Твердий осад невідомих побічних продуктів відфільтровували. Фільтрат випарювали у вакуумі з отриманням чистого продукту.

Вихід: 0.35 г (55%), $T_{\text{пл.}} = 172-175\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.50$ (етилацетат). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 3.51 (t, $J=6.5$ Гц, 4H), 2.76 (t, $J=6.5$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6), δ : 203.24, 48.20, 37.89.

6-Бензилоктагідротіопірано[2,3-с]пірол 1,1-діоксид (4.24)

Сполуку **4.1** (35.55 г, 0.15 моль, 1.5 екв.) та LiF (9.36 г, 0.36 моль, 3.0 екв.) додавали до розчину N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанамін (21.70 г, 0.1 моль, 1.0 екв.) у CH_3CN (500 мл), і суміш перемішували зі зворотним холодильником на масляній бані з термopарою протягом 12 годин. Коли ^1H ЯМР-спектроскопія показала, що реакція завершилася, розчинник випарювали при зниженому тиску, а залишок розчиняли в EtOAc (500 мл). Суміш промивали 10% холодним розчином K_2CO_3 (2×100 мл), насиченим водним розчином CuSO_4 (3×100 мл) та розсолom (1×100 мл). Органічну фазу відокремлювали і сушили над Na_2SO_4 ,

а розчинник випарювали. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією в суміші гексанів/EtOAc = 8:2

Вихід: 18.55 г, (50%), жовта масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.36-7.25 (m, 5H), 3.75 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.23 (dd, $J=11,2, 6,6$ Гц, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 3H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 138.8, 128.7, 128.5, 127.3, 61.7, 59.9, 58.2, 51.3, 48.9, 39.7, 24.9, 21.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ 266.1215; знайдено 266.1202.

Октагідротіопірано[2,3-с]пірол 1,1-діоксид гідрохлорид (4.20)

Речовина була синтезована за загальним методом А.

Вихід: 19.46 г, 92%, білі тверді кристали, $T_{\text{пл.}} = 228-229$ °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.87 (s, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.61 (dd, $J=13,0, 5,2$ Гц, 1H), 3.50 (dd, $J=12,9, 8,0$ Гц, 1H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.09-1.85 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 59.6, 48.5, 47.2, 42.0, 39.0, 21.4, 20.5. LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 176. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ 176.0745; знайдено 176.0732.

ВИСНОВКИ

1) Розроблено методи синтезу нових кислот, спиртів, амінів, бромідів та кетонів, що включають спіроциклічну циклобутандіоксанову систему (5,8-діоксаспіро[3.5]нонани). Ключовий етап формування 1,4-діоксанового циклу включав розкриття оксиранового фрагменту монологією сіллю етиленгліколю з подальшою циклізацією отриманих діолів.

2) Розроблено умови синтезу нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів та 1-азаспіро[3.3]гептанів на основі 3-оксоциклобутан-1-карбонової кислоти та 3-метиленциклобутан-1-олу відповідно.

3) Виходячи з 4-оксоциклопентан-1,2-дикарбонової кислоти розроблено оригінальні 7-9 стадійні маршрути синтезу широкого ряду нових похідних 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, що включають спиртову, карбонільну, карбоксильну, альдегідну, амінну, етинову, метиленову, фтор\бромметильну, дифторметильну функціональні групи.

4) Розроблено новий підхід до синтезу заміщених 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонанів з використанням дешевої та доступної сировини (бензиламін, бензилгліцидиловий етер, малоновий естер).

5) Розроблено оригінальний 10-стадійний метод синтезу 6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти, яка може знайти використання як аналог гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) при дослідженні перспективних фармакопрепаратів з дією на ЦНС.

6) Встановлено особливості реакційної здатності *ендо*- та *екзо*-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних ряду норборнену в реакції Міцунобу. *ендо*-Спирти реагують з інверсією реакційного центру і з високими виходами дають *екзо*-похідні (відповідні естери), а основним напрямком реакційної здатності *екзо*-спиртів є елімінування води з утворенням ненасичених похідних.

7) Покращено методики синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів та розроблено синтез піролідинвмісних похідних на їх основі за рахунок реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання.

8) Більшість цільових сполук, що представлено в цій дисертаційній роботі, є новими, високореакційноздатними, низькомолекулярними білдинг-блоками, які отримано в декаграмових кількостях та можуть бути використані в медичній хімії та дизайні лікарських засобів (drug design) для покращення фармакологічних властивостей біологічно активних речовин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Leeson, P. D., St-Gallay, S. A., Wenlock, M. C. Impact of ion class and time on oral drug molecular properties. *Med.Chem.Comm.*, 2, **2011**, 91-101, <https://doi.org/10.1039/C0MD00157K>
2. Kim, H. Y., Patkar, C., Warriar, R., Kuhn, R., Cushman, M. Synthesis, antimicrobial and antiviral activity of substituted benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, **2015**, 3207-3211. <https://doi.org/10.1080/14756360802694427>
3. Weiland, J., Ritzau, M., Megges, R., Schön, R., Watson, T. R., Repke, K. R. H. Synthesis of acetates of gomphogenin and gomphoside and evaluation of structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.*, 10, **1995**, 763-767. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(96\)88295-X](https://doi.org/10.1016/0223-5234(96)88295-X)
4. McCormack, W. M., Finland, M. Drugs five years later. Spectinomycin. *Ann. Intern. Med.*, 6, **1976**, 712-716. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-6-712>
5. Del Bello, F., Bonifazi, A., Giorgioni, G., Petrelli, R., Quaglia, W., Altomare, A., Falcicchio, A., Matucci, R., Vistoli, G., Piergentili, A. Novel muscarinic acetylcholine receptor hybrid ligands embedding quinuclidine and 1,4-dioxane fragments. *Eur. J. Med. Chem.*, 137, **2017**, 327-337. <https://doi.org/10.1016/J.ejmech.2017.06.004>
6. Yang, W., Sun, J. Enantioselective Oxetane Ring Opening with Chloride: Unusual Use of Wet Molecular Sieves for the Controlled Release of HCl. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, **2016**, 6954-6958. <https://doi.org/10.1002/anie.201601844>
7. Li, W., Waldkirch, J. P., Zhang, X. J. Chiral C2-symmetric ligands with 1,4-dioxane backbone derived from tartrates: Syntheses and applications in asymmetric hydrogenation. *Org. Chem.*, 67, **2002**, 7618-7623. <https://doi.org/10.1021/Jo020250t>
8. Gu, Z., Tang, Y., Jiang, G.-F. J. Catalytic asymmetric silicon-carbon bond-forming transformations based on Si-H functionalization. *Org. Chem.*, 82, **2017**, 5441-5449. <https://doi.org/10.1007/s11426-022-1480-y>
9. Sawant, R. T., Stevenson, J., Odell, L. R., Arvidsson, P. I. *Tet. Asym.*, 24, **2013**, 134-141. <https://doi.org/10.1002/chin.201448228>

10. VishnuvaJala, B. R., Swain, W. E., Rector, D. H., Cook, C. E., Petrow, V., Reel, J. R., Allen, S. K. M., Levinel, S. G. Synthesis and biological activity of zoapatanol analogues. *J. Med. Chem.*, 26, **1983**, 426-30.
<https://doi.org/10.1021/Jm00357a019>
11. Gu, Q., You, S. L. Desymmetrization of Cyclohexadienones via Asymmetric Michael Reaction Catalyzed by Cinchonine-Derived Urea. *Org. Lett.*, 13, 2011, 5192-5195. <https://doi.org/10.1021/ol202073p>
12. Von Richter, V. Ber. *Dtsch. Chem. Ges.*, 10, **1877**, 679-684
13. Kohler, E. P., Tishler, M., Potter, H., Thompson, H. T. The Preparation of Cyclic Ketones by Ring Enlargement. *J. Am. Chem. Soc.*, 61, **1939**, 1057-1061. <https://doi.org/10.1021/Ja01874a021>
14. Mc, W. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.*, 19, **1972**, 2325–2326, <https://doi.org/10.1021/Ja00738a045>
15. Gunatilaka, A. A., L Ramdayal, F. D., Sarragiotto, M. H., Kingston, D. G. I., Sackett, D. L., Hamel, E. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Paclitaxel (Taxol) D-Ring Modified Analogues. *J. Org. Chem.*, 64, **1999**, 2694–2703, <https://doi.org/10.1021/Jo982095h>
16. Marder-Karsenti, R., Dubois, J., Bricard, L., Guenard, D., Gueritte-Voegelein, F. Synthesis and Biological Evaluation of D-Ring-Modified Taxanes: 5(20) Azadocetaxel Analogs. *J. Org. Chem.*, 15, **1997**, 6631–6637, <https://doi.org/10.1021/Jo9706842>
17. Wang, M., Cornett, B., Nettles, J., Liotta, D. C., Snyder, J. P. The oxetane ring in taxol. *The Journal of organic chemistry*, 65(4), **2000**, 1059–1068, <https://doi.org/10.1021/Jo9916075>
18. Hefner, J., Rubenstein, S. M., Ketchum, R. E., Gibson, D. M., Williams, R. M., Croteau, R. Cytochrome P450-catalyzed hydroxylation of taxa-4(5), 11(12)-diene to taxa-4(20), 11(12)-dien-5a-ol: the first oxygenation step in taxol biosynthesis. *Chemistry & biology*, 3(6), **1996**, 479–489.

19. Gueritte-Voegelein, F., Guenard, D., Potier, P. Taxol and Derivatives: A Biogenetic Hypothesis. *J. Nat. Prod.*, 50, **1987**, 9–18, <https://doi.org/10.1021/np50049a002>
20. Swindell, C. S., Britcher, S. F. Construction of the taxane C-ring epoxy alcohol moiety and examination of its possible involvement in the biogenesis of the taxane 3-oxetanol structure. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(6), **1986**, 793–797, <https://doi.org/10.1021/Jo00356a005>
21. Shimada, N., Hasegawa, S., Harada, T., Tomisawa, T., Fujii, A., Takita, T. Oxetanocin, a novel nucleoside from bacteria. *The Journal of antibiotics*, 39(11), **1986**, 1623–1625, <https://doi.org/10.7164/antibiotics.39.1623>
22. Omura, S., Murata, M., Imamura, N., Iwai, Y., Tanaka, H., Furosaki, A., Matsumoto, T. Oxetin, a new antimetabolite from an actinomycete fermentation, isolation, structure and biological activity. *The Journal of Antibiotics*, 37(11), **1984**, 1324–1332, <https://doi.org/10.7164/antibiotics.37.1324>
23. Li, C., Lee, D., Graf, T. N., Phifer, S. S., Nakanishi, Y., Burgess, J. P., Riswan, S., Setyowati, F. M., Saribi, A. M., Soejarto, D. D., et al. A Hexacyclic ent-Trachylobane Diterpenoid Possessing an Oxetane Ring from *Mitrephora Glabra*. *Org. Lett.* 7, **2005**, 5709–5712, <https://doi.org/10.1021/ol052498l>
24. Hamberg, M., Svensson, J., & Samuelsson, B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(8), **1975**, 2994–2998, <https://doi.org/10.1073/pnas.72.8.2994>
25. Huang, J. M., Yokoyama, R., Yang, C. S., Fukuyama, Y. Merrilactone, A. A novel neurotrophic sesquiterpene dilactone from *Illicium merrillianum*. *Tetrahedron Letters*, 41(32), **2000**, 6111–6114, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01023-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01023-6)
26. Pullaiah, K. C. Surapaneni, R. K., Rao, C. B., Albizati, K. F., Sullivan, B. W., Faulkner, D. J., Clardy, J. Dictyoxetane, a novel diterpene from the brown alga *Dictyota dichotoma* from the Indian Ocean. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(19), **1985**, 3665–3666, <https://doi.org/10.1021/Jo00219a057>

27. Marshall, K. A., Mapp, A. K., Heathcock, C. H. Synthesis of a 2,7-Dioxatricyclo 4.2.1.0^{3,8}]nonane: A Model Study for Possible Application in a Synthesis of Dictyoxetane. *J. Org. Chem.*, 61, **1996**, 9135–9145, <https://doi.org/10.1021/Jo961680k>
28. Loh, J., Carlson, R. W., York, W. S., Stacey, G. Bradyoxetin, a unique chemical signal involved in symbiotic gene regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(22), **2002**, 14446–14451, <https://doi.org/10.1073/pnas.222336799>
29. Wuitschik, G., Rogers-Evans, M., Müller, K., Fischer, H., Wagner, B., Schuler, F., Polonchuk, L., Carreira, E. M. Oxetanes as Promising Modules in Drug Discovery. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 45, **2006**, 7736–7739, <https://doi.org/10.1002/anie.200602343>
30. Burkhard, J. A., Guerot, C., Knust, H., Carreira, E. M. Expanding the Azaspiro[3.3]heptane Family: Synthesis of Novel Highly Functionalized Building Blocks. *Org. Lett.*, 14, **2012**, 66–69. <https://doi.org/10.1021/ol2028459>
31. Searles Jr, Scott., Nickerson, R. G., Witsiepe, W. K. Oxetanes. IX. Structural and Solvent Effects in the Reaction of γ -Bromoalcohols with Base1, *The Journal of Organic Chemistry*, 24(12), **1959**, 1839–1844, <https://doi.org/10.1021/Jo01094a001>
32. Searles, S., Gortatowski, M. J. Cleavage of 3-Bromo-2, 2-dimethyl-1-propanol by Base1. *Journal of the American Chemical Society*, 75(12), **1953**, 3030–3031, <https://doi.org/10.1021/Ja01108a516>
33. Reboul, M. Oxede de propylene normal et poluoxypropylenes. *Ann. Chim.(Paris)*, 14, **1878**, 495–497.
34. Aftab, T., Carter, C., Hart, J., Nelson, A. A method for the stereospecific conversion of 1, 3-diols into oxetanes. *Tetrahedron letters*, 40(49), **1999**, 8679–8683, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01840-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01840-7)
35. Aftab, T., Carter, C., Christlieb, M., Hart, J., Nelson, A. Stereospecific conversion of (1R*, 3S*)-and (1R*, 3R*)-3-cyclohexyl-1-phenylpropane-1,3-diol into the corresponding 2,4-disubstituted oxetanes. *Journal of the*

- Chemical Society, Perkin Transactions, 1*(5), **2000**, 711–722, <https://doi.org/10.1039/A909163G>
36. Chen, K. M., Hardtmann, G. E., Prasad, K., Repič, O., Shapiro, M. J., 3-syn diastereoselective reduction of β -hydroxyketones utilizing alkoxydialkylboranes. *Tetrahedron Letters*, 28(2), **1987**, 155–158, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95673-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95673-9)
 37. Evans, D. A., Chapman, K. T., Carreira, E. M. Directed reduction of beta-hydroxy ketones employing tetramethylammonium triacetoxyborohydride. *Journal of the American Chemical Society*, 110(11), **1988**, 3560–3578, <https://doi.org/10.1021/Ja00219a035>
 38. Soai, K., Niwa, S., Yamanoi, T., Hikima, H., & Ishizaki, M. Asymmetric synthesis of 2-aryl substituted oxetanes by enantioselective reduction of β -halogenoketones using lithium borohydride modified with N, N'-dibenzoylcystine. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (13), **1986**, 1018–1019, <https://doi.org/10.1039/C39860001018>
 39. Davies, A. T., Slawin, A. M., Smith, A. D. Enantioselective NHC-Catalyzed Redox [2+2]Cycloadditions with Perfluoroketones: A Route to Fluorinated Oxetanes. *Chemistry—A European Journal*, 21(52), **2015**, 18944–18948.
 40. Brown, H. C., Ramachandran, V. P. Asymmetric Reduction with Chiral Organoboranes Based on Alpha-Pinene. *Acc. Chem. Res.*, 25, **1992**, 16–24. <https://doi.org/10.1021/ar00013a003>
 41. Dussault, P. H., Trullinger, T. K., Noor-e-Ain, F. Opening of substituted oxetanes with H₂O₂ and alkyl hydroperoxides: stereoselective approach to 3-peroxyalcohols and 1, 2, 4-trioxepanes. *Organic Letters*, 4(26), **2002**, 4591–4593, <https://doi.org/10.1021/ol0265259>
 42. Roy, B. G., Roy, A., Achari, B., Mandal, S. B. A simple one-pot entry to cyclic ethers of varied ring sizes from diols via phosphonium ion induced iodination and base catalyzed Williamson etherification. *Tetrahedron letters*, 47(44), **2006**, 7783–7787, <https://doi.org/10.1016/J.tetlet.2006.08.090>
 43. Kawahata, Y., Takatsuto, S., Ikekawa, N., Murata, M., Omura, S. Synthesis of a new amino acid-antibiotic, oxetin and its three stereoisomers. *Chemical*

- and pharmaceutical bulletin*, 34(8), **1986**, 3102–3110, <https://doi.org/10.1248/cpb.34.3102>
44. Wolfrom, M. L., Hanessian, S. The Reaction of Free Carbonyl Sugar Derivatives with Organometallic Reagents. I. 6-Deoxy-L-idose and Derivatives^{1, 2}. *The Journal of Organic Chemistry*, 27(5), **1962**, 1800–1804, <https://doi.org/10.1021/Jo01052a076>
 45. Nishiyama, S., Yamamura, S., Kato, K., Takita, T. A total synthesis of oxetanocin, a novel nucleoside with an oxetane ring. *Tetrahedron letters*, 29(37), **1988**, 4743–4746, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)80596-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80596-1)
 46. Nishiyama, S., Yamamura, S., Kato, K., Takita, T. Synthetic studies on oxetanocin, a novel nucleoside with an oxetane ring synthesis of some chiral D-oxetanosyl acylates. *Tetrahedron letters*, 29(37), **1988**, 4739–4742, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)80595-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80595-X)
 47. Wender, P. A., Badham, N. F., Conway, S. P., Floreancig, P. E., Glass, T. E., Houze, J. B., Taylor, R. E. The pinene path to taxanes. 6. A concise stereocontrolled synthesis of taxol. *Journal of the American Chemical society*, 119(11), **1997**, 2757–2758, <https://doi.org/10.1021/Ja963539z>
 48. Doi, T., Fuse, S., Miyamoto, S., Nakai, K., Sasuga, D., Takahashi, T. A formal total synthesis of taxol aided by an automated synthesizer. *Chemistry—An Asian Journal*, 1(3), **2006**, 370–383, <https://doi.org/10.1002/asia.200600156>
 49. Kusama, H., Hara, R., Kawahara, S., Nishimori, T., Kashima, H., Nakamura, N., & KuwaJima, I. Enantioselective total synthesis of (–)-taxol. *Journal of the American Chemical society*, 122(16), **2000**, 3811–3820, <https://doi.org/10.1021/Ja9939439>
 50. Holton, R. A., Somoza, C., Kim, H. B., Liang, F., Biediger, R. J., Boatman, P. D., ... & Kim, S. First total synthesis of taxol. 1. Functionalization of the B ring. *Journal of the American Chemical Society*, 116(4), **1994**, 1597–1598, <https://doi.org/10.1021/Ja00083a066>
 51. Holton, R. A., Kim, H. B., Somoza, C., Liang, F., Biediger, R. J., Boatman, P. D., Kim, S. First total synthesis of taxol. 2. Completion of the C and D

- rings. *Journal of the American Chemical society*, 116(4), **1994**, 1599–1600, <https://doi.org/10.1021/Ja00083a067>
52. Danishefsky, S. J., Masters, J. J., Young, W. B., Link, J. T., Snyder, L. B., Magee, T. V., Di Grandi, M. *Total synthesis of baccatin III and taxol. Journal of the American Chemical society*, 118(12), **1996**, 2843–2859, <https://doi.org/10.1021/Ja952692a>
 53. Hirai, S., Utsugi, M., Iwamoto, M., & Nakada, M. Formal Total Synthesis of (–)-Taxol through Pd-Catalyzed Eight-Membered Carbocyclic Ring Formation. *Chemistry – A European Journal*, 21(1), **2015**, 355–359, <https://doi.org/10.1002/chem.201404295>
 54. Zefirova, O. N., Nurieva, E. V., Lemcke, H., Ivanov, A. A., Zyk, N. V., Weiss, D. G., Zefirov, N. S. Design, synthesis and bioactivity of simplified taxol analogues on the basis of bicyclo[3.3.1]nonane derivatives. *Mendeleev Communications*, 18(4), **2008**, 183–185, <https://doi.org/10.1016/J.mencom.2008.07.003>
 55. Chen, X. X., Gao, F., Wang, Q., Huang, X., Wang, D. Design, synthesis and biological evaluation of paclitaxel-mimics possessing only the oxetane D-ring and side chain structures. *Fitoterapia*, 92, **2014**, 111–115, <https://doi.org/10.1016/J.fitote.2013.10.015>
 56. Ye, Y., Zheng, C., Fan, R. Solvent-controlled oxidative cyclization for divergent synthesis of highly functionalized oxetanes and cyclopropanes. *Organic Letters*, 11(14), **2009**, 3156–3159, <https://doi.org/10.1021/ol9012102>
 57. Miao, C. B., Zhang, M., Tian, Z. Y., Xi, H. T., Sun, X. Q., Yang, H. T. Base-Controlled Selective Conversion of Michael Adducts of Malonates with Enones in the Presence of Iodine. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(23), **2011**, 9809–9816, <https://doi.org/10.1021/Jo201879t>
 58. Davies, A. T., Slawin, A. M., Smith, A. D. Enantioselective NHC-Catalyzed Redox [2+2]Cycloadditions with Perfluoroketones: A Route to Fluorinated Oxetanes. *Chemistry – A European Journal*, 21(52), **2015**, 18944–18948, <https://doi.org/10.1002/chem.201504256>

59. Gaertner, V. R. Cyclization of 1-alkylamino-3-halo 2-alkanols to 1-alkyl-3-azetidinols. *J. Org. Chem.*, **32**, **1967**, 31-37. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0004.c05>
60. Kozikowski, A. P., Fauq, A. H. Synthesis of Novel Four-Membered Ring Amino Acids as Modulators of the N-Methyl-D-Aspartate(NMDA) Receptor Complex. *Synlett* **1991**, 783-784. <https://doi.org/10.1055/s-1991-20873>
61. Constantieux, T., Grelier, S., Picard, J.P. Efficient Access to Aminoalcohols and N-Alkyl-3-Azetidinols. *Synlett*, **5**, **1998**, 510-512. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1688>
62. Juhl, M., Tanner, D. Recent applications of intramolecular Diels–Alder reactions to natural product synthesis. *Chemical Society Reviews*, **38**(11), **2009**, 2983–2992, <https://doi.org/10.1039/B816703F>
63. Desai, A. A. Sitagliptin manufacture: a compelling tale of green chemistry, process intensification, and industrial asymmetric catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**(9), **2011**, 1974–1976, <https://doi.org/10.1002/anie.201007051>
64. M Sarmah, M., PraJapati, D. Aza-diels-alder reaction: an efficient approach for construction of heterocycles. *Current Organic Chemistry*, **18**(12), **2014**, 1586–1620.
65. Morin, C., Blondet, D. Synthesis and Reactivity of 2-Azabicyclo[2.2.1]heptanes, Heptenes and Heptadienes. *Heterocycles*, **19**(11), **1982**, 2155, <https://doi.org/10.1246/bcsJ.65.61>
66. Larsen, S. D., Grieco, P. A. Aza Diels-Alder reactions in aqueous solution: cyclocondensation of dienes with simple iminium salts generated under Mannich conditions. *Journal of the American Chemical Society*, **107**(6), **1985**, 1768–1769, <https://doi.org/10.1021/Ja00292a057>
67. Grieco, P. A., Larsen, S. D., Fobare, W. F. Aza Diels-Alder reactions in water: cyclocondensation of C-acyl iminium ions with cyclopentadiene. *Tetrahedron letters*, **27**(18), **1986**, 1975–1978, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84425-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84425-1)

68. Stella, L., Abraham, H., Feneau-Dupont, J., Tinant, B., Declercq, J. P. Asymmetric aza-Diels-Alder reaction using the chiral 1-phenyl ethyl imine of methyl glyoxylate. *Tetrahedron letters*, 31(18), **1990**, 2603–2606, [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(90\)80136-A](https://doi.org/10.1016/0040-4039(90)80136-A)
69. WoJaczyńska, E., WoJaczyński, J., Kleniewska, K., Dorsz, M., Olszewski, T. K. 2-Azanorbornane—a versatile chiral aza-Diels–Alder cycloadduct: preparation, applications in stereoselective synthesis and biological activity. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(22), **2015**, 6116–6148, <https://doi.org/10.1039/C5OB00173K>
70. Waldmann, H., Braun, M. Asymmetric synthesis of bicyclic amino acid derivatives by Aza-Diels-Alder reactions in aqueous solution. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1991(10), **1991**, 1045–1048, <https://doi.org/10.1002/Jlac.1991199101180>
71. Loh, T. P., Koh, K. S. V., Sim, K. Y., Leong, W. K. Competitive fine-tuning of heteroaromatic imines as dienophiles or dienes in the Lewis acid-mediated Diels-Alder reaction with cyclopentadiene. *Tetrahedron letters*, 40(48), **1999**, 8447–8451, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01770-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01770-0)
72. Sousa, C. A., Vale, M. L. C., Garcia-Mera, X., Rodríguez-Borges, J. E. 1,3- versus 1, 4-[$\pi 4 + \pi 2$] Cycloadditions between methyl glyoxylate oxime and cyclopentadiene or cyclopentene. *Tetrahedron*, 68(6), **2012**, 1682–1687, <https://doi.org/10.1016/J.tet.2011.12.073>
73. Modin, S. A., Andersson, P. G. Rapid access to enantiopure bicyclic diamines via aza-Diels-Alder reaction of iminoamides. *Journal of Organic Chemistry*, 65(20), **2000**, 6736–6738.
74. Husbands, S. M., Kline, R. H., Allen, A. C., Hauck Newman, A. A. Diastereospecific Synthesis of 2-Methyl-5b-phenyl-5a-carbethoxy-2-azabicyclo (2.2.1)heptane: A Ring-Constrained Analogue of Meperidine. *Journal of organic chemistry*, 63(3), **1998**, 418–419.
75. Himmelsbach, C. K. Studies of the addiction liability of demerol (D-140). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 75(1), **1942**, 64–68.

76. Taylor, R. D., MacCoss, M., Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.*, **57**, **2014**, 5845.
77. Pal'chikov, V. A., Chebanov, V. A. Recent progress in the synthesis of morpholines. *J. of Het. Comp.*, **55**, **2018**, 324–332. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02461-1>
78. Trstenjak, U., Ilaš, J., & Kikelj, D. Studies towards the Synthesis of Alkyl N-(4-Nitrophenyl)-3/2-oxomorpholine-2/3-carboxylates. *Helvetica Chimica Acta*, **96**(11), **2013**, 2160–2172. <https://doi.org/10.1002/hlca.201300085>
79. Wijtmans, R., Vink, M. K. S., Schoemaker, H. E., van Delft, F. L., Blaauw, R. H., Rutjes, F. P. Biological relevance and synthesis of C-substituted morpholine derivatives. *Synthesis*, **2004**(05), **2004**, 641–662. <https://doi.org/10.1055/s-2004-816003>
80. Dugar, S., Sharma, A., Kuila, B., MahaJan, D., Dwivedi, S., Tripathi V. A concise and efficient synthesis of substituted morpholines. *Synthesis*, **47**, **2015**, 712–720. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379641>
81. Králová, P., Ručilová, V., Soral, M. Polymer-Supported Syntheses of Heterocycles Bearing Oxazine and Thiazine Scaffolds. *ACS Comb. Sci*, **20**, **2018**, 529–543. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.8b00076>
82. Foschi, F., Albanese, D., PecnikaJ, I., Tagliabue, A. Regioselective O-sulfonylation of N,N-bis(2-hydroxyalkyl)tosylamides as a synthetic key step to enantiopure morpholines. *Org. Lett.*, **19**, **2017**, 70–73. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03342>
83. Edelmann, M. R., Hartung, T., Trussardi, R., Iding, H., Galley, G., Pflieger, P., Norcross, R. D. J. Synthesis of enantiomerically pure [¹⁴C]-labelled morpholine derivatives for a class of trace amine-associated receptor 1 agonists *Label. Comp. Radiopharm.*, **59**, **2016**, 635–639. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3403>
84. Huh, C. W., Bechle, B. M., Warmus, J. S. Development of a scalable synthetic route towards a 2,2,6-trisubstituted chiral morpholine via stereoselective hydroalkoxylation. *Tetrahedron Lett.*, **59**, **2018**, 1808–1812. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.042>

85. Rao, H. S. P., Vijjapu, S. Synthesis and characterisation of bridged morpholine derivatives fused to a phenanthrene ring system. *J. Chem. Res.*, 41, **2017**, 210–215. <https://doi.org/10.3184/174751917X14894997017577>
86. Zaytsev, A. V., Pickles, J. E., Harnor, S. J., Henderson, A. P., Alyasiri, M., Waddell, P. G., Cano, C., Griffin, R. J., Golding, B. T. Concise syntheses of bridged morpholines. *RSC Adv.*, 6, **2016**, 53955–53957. <http://dx.doi.org/10.1039/c6ra08737j>
87. Lenci, E., Innocenti, R., Menchi, G. Diversity-oriented synthesis and chemoinformatic analysis of the molecular diversity of sp³-rich morpholine peptidomimetics. *Front. Chem.*, 6, **2018**, 522–525. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00522>
88. Voskoboynik, O. Yu., Kolomoets, O. S., Palchikov, V. A., Kovalenko, S. I., Belenichev, I. F., Shishkina, S. V. [1,2,4] Triazino [2,3-c] quinazolines 2*. Synthesis, structure, and anticonvulsant activity of new 3'-R1-spiro [(aza/oxa/thia) cycloalkyl-1(3,4), 6'-[1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin]-2'(7' H)-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 53, **2017**, 1134–1147. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2184-8>
89. Kolomoets, O., Voskoboynik, O., Antypenko, O., Berest, G., Nosulenko, I., Palchikov, V., Karpenko, O., Kovalenko, S. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives 10-R-3-aryl-6,7-dihydro-2H-[1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks. *Acta Chim. Slov.*, 64, **2017**, 902.
90. Ghosh, A. K., Parham, G. L., Martyr, C. D., Nyalapatla, P. R., Osswald, H. L., Agniswamy, J., Wang, Y.-F., Amano, M., Weber, I. T., Mitsuya, H. Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors with Novel Tricyclic P2 Ligands: Design, Synthesis, and Protein–Ligand X-ray Studies. *J. Med. Chem.*, 56, **2013**, 6792–6802. <https://doi.org/10.1021/jm400768f>
91. Gladkov, E. S., Desenko, S. M., Konovalova, I. S., Groth, U., Shishkin, O. V., Vashchenko, E. V., Chebanov, V. A. Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Three-Component Heterocyclization of 4-Amino-5-carboxamido-

- 1,2,3-triazole, Thiopyran-3-one-1,1-dioxide, and Aromatic Aldehydes *J. Het. Chem.*, 50, **2013**, E189–E192. <https://doi.org/10.1002/jhet.1503>
92. Tymtsunik, A. V., Kokhan, S. O., Ivon, Y. M., Komarov, I. V., & Grygorenko, O. O. Intramolecular functional group differentiation as a strategy for the synthesis of bridged bicyclic β -amino acids. *RCS Advances*, 6, **2016**, 22737–22748. <https://doi.org/10.1039/C6RA01548D>
 93. Palchykov, V., Manko, N., Finiuk, N., Stoika, R., Obushak, M., & Pokhodylo, N. Antimicrobial action of arylsulfonamides bearing (aza) norbornane and related motifs: evaluation of new promising anti-MRSA agents. *Med. Chem. Res.*, 31, **2022**, 284–292. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02827-1>
 94. Kozyriev, Y.K. Palchykov V.A. Synthesis of challenging 6-functionalized 1-oxaspiro[3.3]heptanes – new scaffolds for drug discovery. *Tetrahedron Lett.*, 122, **2023**, 154515. <https://doi.org/10.1016/J.tetlet.2023.154515>
 95. Bondarenko, A.V., Kozyriev, Y.K., Vashchenko, B.V., Grygorenko O.O. Synthesis of 2,2-disubstituted and 2,2,3-trisubstituted 1,4-dioxane-derived building blocks. *Synthesis*, 55, **2023**, 3402–3414. <https://doi.org/10.1055/a-2092-9205>
 96. Kozirev, E. K., Palchykov, V. A Thiopyran-3-one-1,1-dioxides in the synthesis of heterocycles. *Chem. Heteroc. Comp.*, 55, **2019**, 349–351. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02463-z>
 97. Chabanenko, R. M., Yu. Mykolenko, S., Kozirev, E. K., & Palchykov, V. A. Multigram scale synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran 1,1-dioxides and features of their NMR spectral behavior. *Synth. Commun.*, 48, **2018**, 2198–2205. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1486427>
 98. Козирєв Є.К., Чабаненко Р.М., Пальчиков В.О. Патент на винахід №120311 Україна, МПК8 C07D 335/02. Спосіб синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів, Заявка № а201800279. Заявл. 10.01.2018; Опубл. 11.11.2019; Бюл. № 21, 4 с.
 99. Kozyriev, Y.K., Palchykov, V.A. Synthesis of a 1-oxaspiro[3.3]heptanes – new scaffolds for drug discovery. *23th International Conference for Students, PhD students and young scientists "Modern Chemistry Problems"*, **2022**, 68.

100. Kozirev, E.K., Bondarenko, A.V., Palchykov, V.A. New 5,8-dioxaspiro[3.5]nonane amines for drug design. *Матеріали Всеукраїнського симпозиуму з органічної та медичної хімії присвячений 80-річчю проф. Валерія Дмитровича Орлова, Львів, 2021*, 86.
101. Козирєв, Є.К., Пальчиков, В.О. Метод синтезу спіросполук, що включають тіопіран-1,1-діоксидний та піролідиновий гетероцикли *Матеріали XIX Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпро, 2021*, 49–52.
102. Козирєв, Є.К., Іванова, М.С., Пальчиков, В.О. Новий метод синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів. *Тези доп. XVI Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпро, 2018*, 89–91.
103. Kirichok, A. A., Tkachuk, H., Kozyriev, Y., Shablykin, O., Datsenko, O., Granat, D., ... & Mykhailiuk, P. K. 1-Azaspiro[3.3]heptane as a Bioisostere of Piperidine. *Angewandte Chemie International Edition*, **2023**, 62, e202311583. <https://doi.org/10.1002/anie.202311583>
104. Grygorenko, O. O. Bicyclic β -amino acids. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 5169–5216. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.05.069>
105. Goto, T., Shiina, A., Yoshino, T., Mizukami, K., Hirahara, K., Suzuki, O., Sogawa, Y., Takahashi, T., Mikkaichi, T., Nakao, N., Takahashi, M., Hasegawa, M., Sasaki, S. Identification of the fused bicyclic 4-amino-2-phenylpyrimidine derivatives as novel and potent PDE4 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3325–3328. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.104>
106. Grover, S., Apushkin, M., Fishman, G. Topical Dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.*, **2006**, 141, 850–858. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.12.030>
107. Fehnel, E.A. Thiapyran Derivatives. III. The Preparation, Properties and Reactions of Δ^2 - Dihydrothiapyran 1,1-Dioxide. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1569–1574. <https://doi.org/10.1021/ja01126a068>

108. Theodoridis, G. Chapter 4 Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments. *Advances in Fluorine Science*, **2006**, 2, 121-175.
[https://doi.org/10.1016/S1872-0358\(06\)02004-5](https://doi.org/10.1016/S1872-0358(06)02004-5)

ДОДАТОК

Рисунки Спектрів основних типів синтезованих сполук

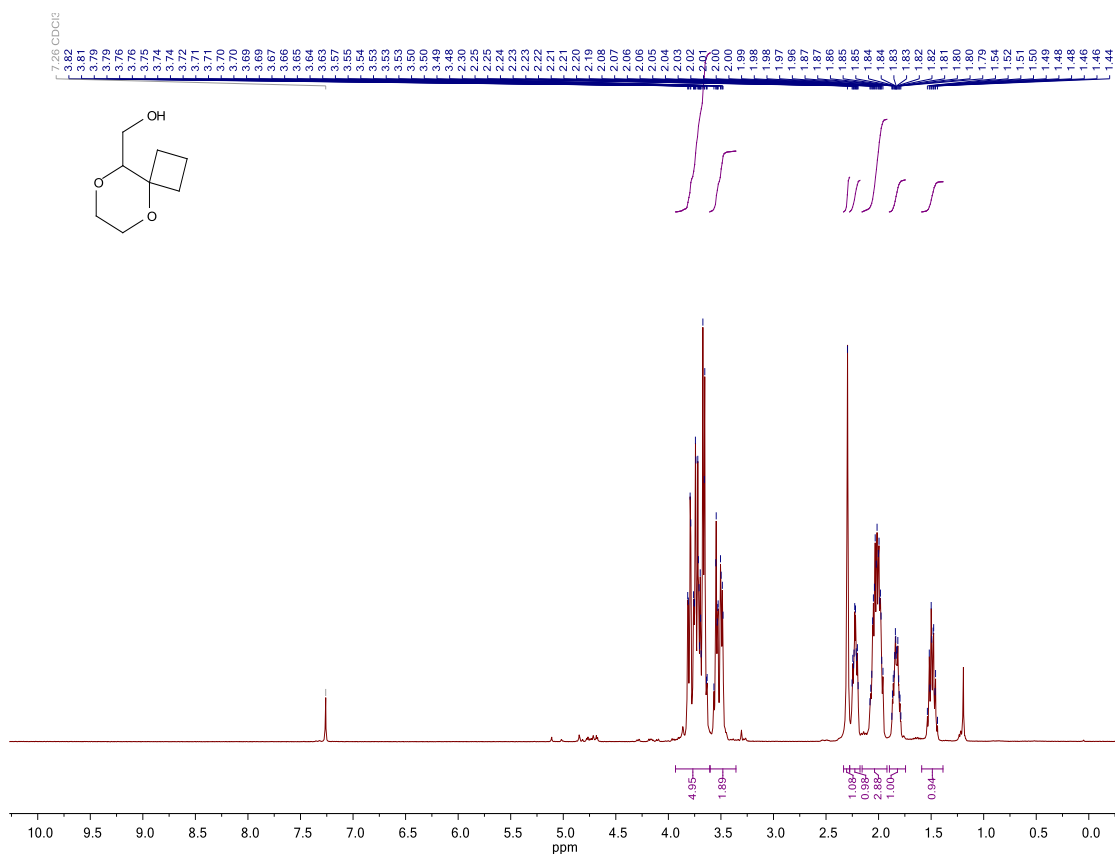


Рисунок А. 1 - Спектр ЯМР ¹H (5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-9-іл)метанол 2.7 (500 МГц, CDCl₃, м.ч.)

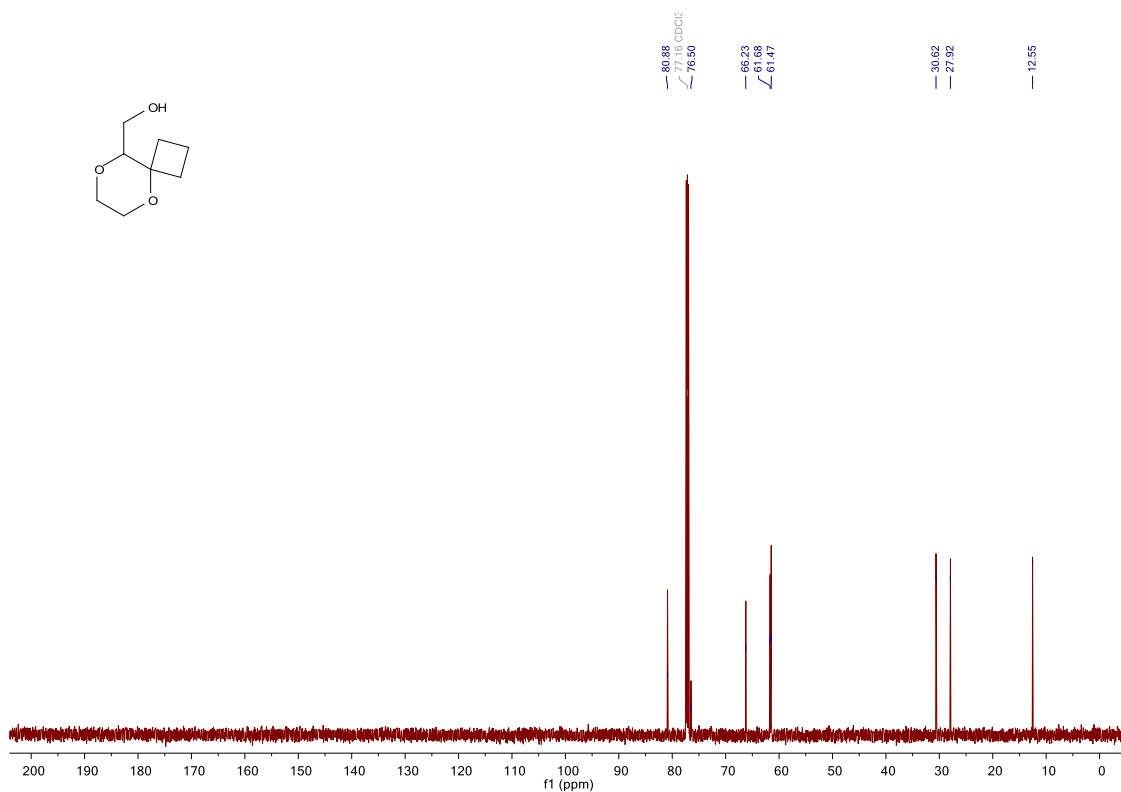


Рисунок А. 2 - Спектр ЯМР ¹³C (5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-9-іл)метанол 2.7 (151 МГц, CDCl₃, м.ч.)

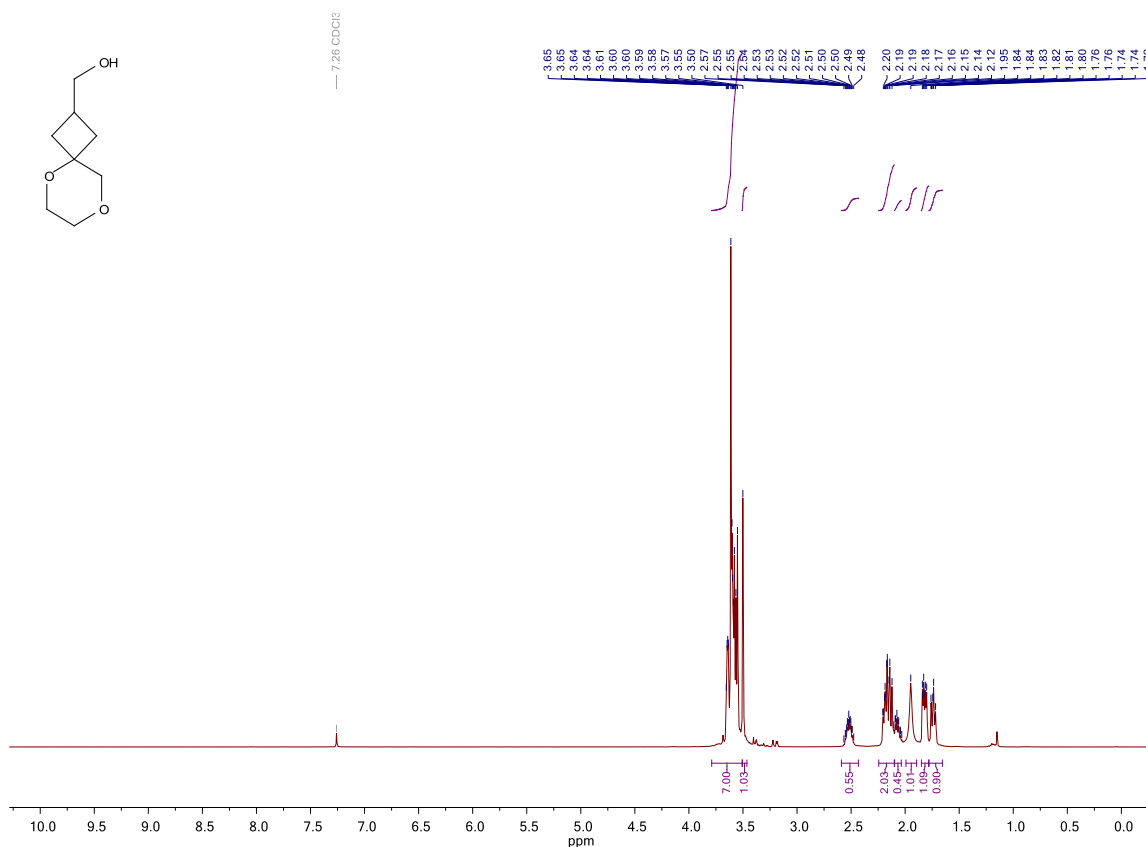


Рисунок А. 3 - Спектр ЯМР ¹H 5,8-Діокспіро[3.5]нонан-2-ілметанол 2.18 (500 МГц, CDCl₃, м.ч.)

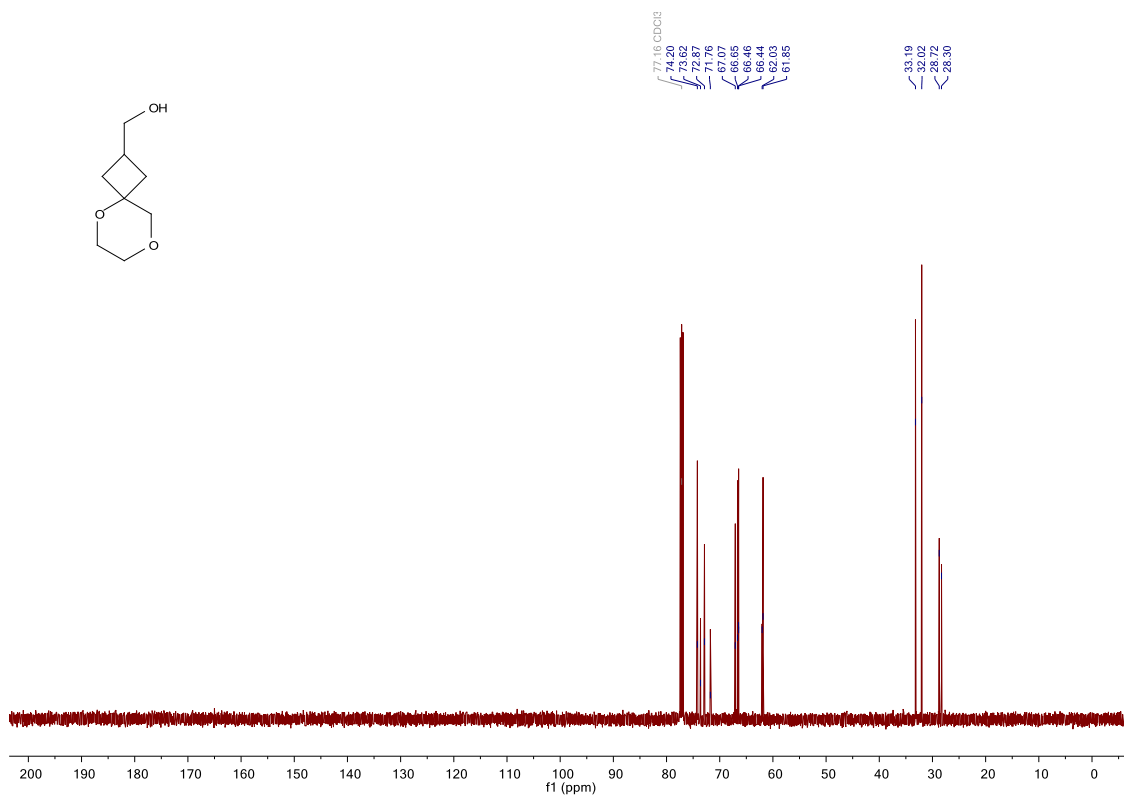


Рисунок А. 4 - Спектр ЯМР ¹³C 5,8-Діокспіро[3.5]нонан-2-ілметанол 2.18 (126 МГц, CDCl₃, м.ч.)

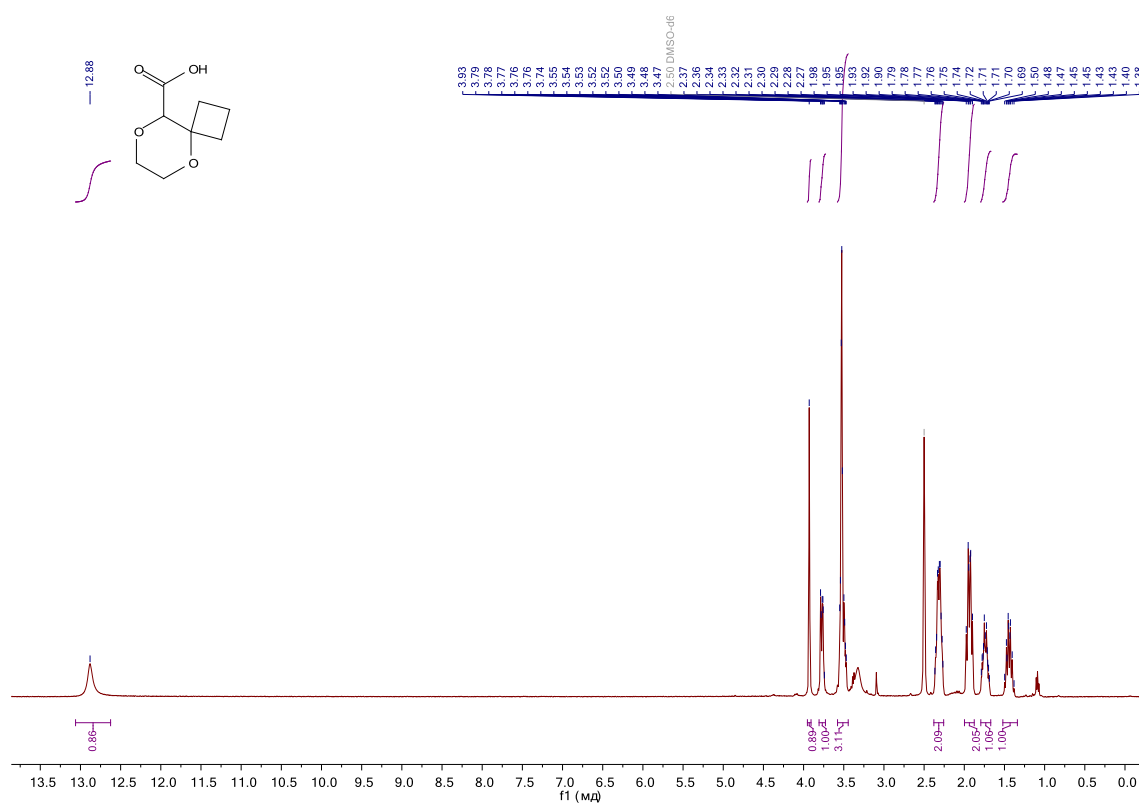


Рисунок А. 5 - Спектр ЯМР ^1H 5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-9-карбонова кислота **2.8** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч.)

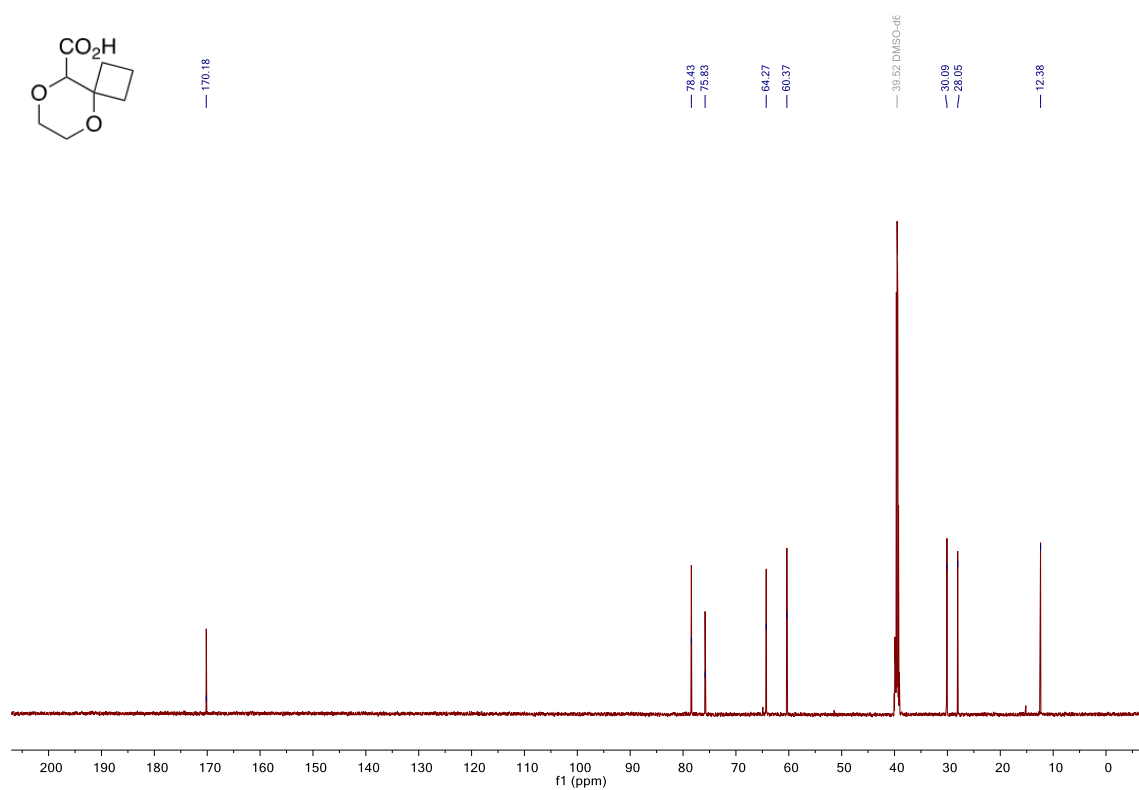


Рисунок А. 6 - Спектр ЯМР ^{13}C 5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-9-карбонова кислота **2.8** (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч.)

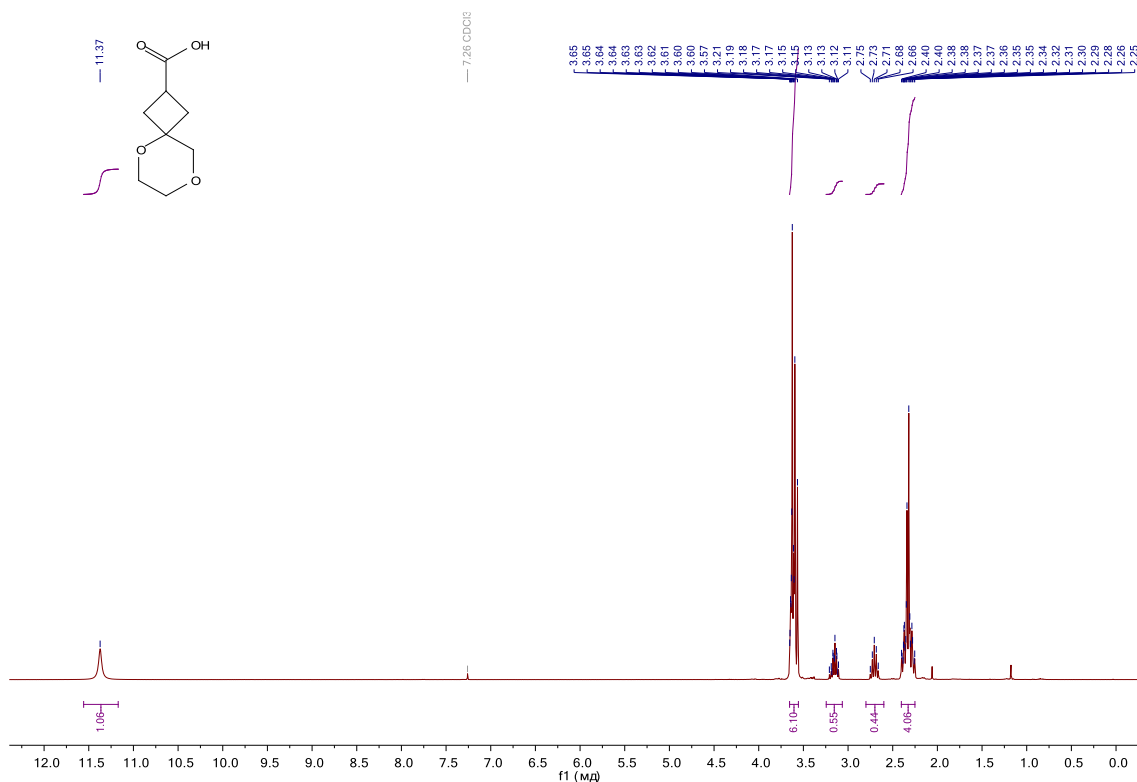


Рисунок А. 7 - Спектр ЯМР ^1H 5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-2-карбонова кислота **2.19** (400 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

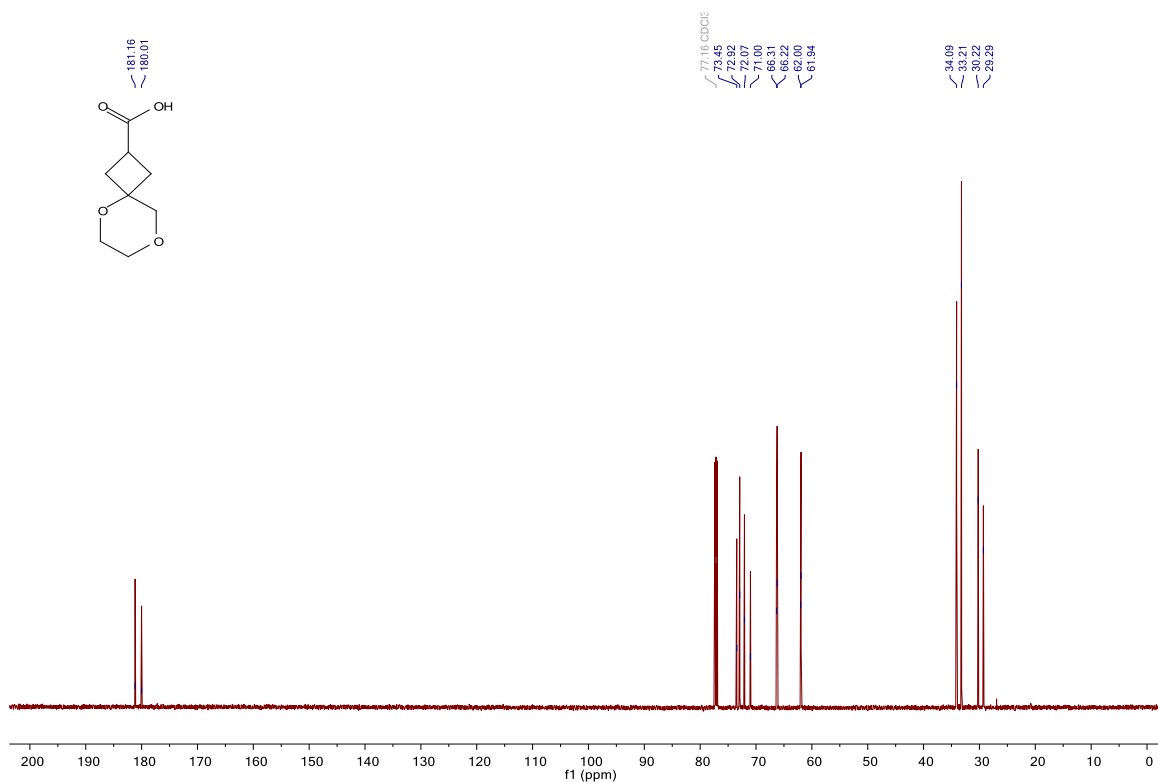


Рисунок А. 8 - Спектр ЯМР ^{13}C 5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-2-карбонова кислота **2.19** (151 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

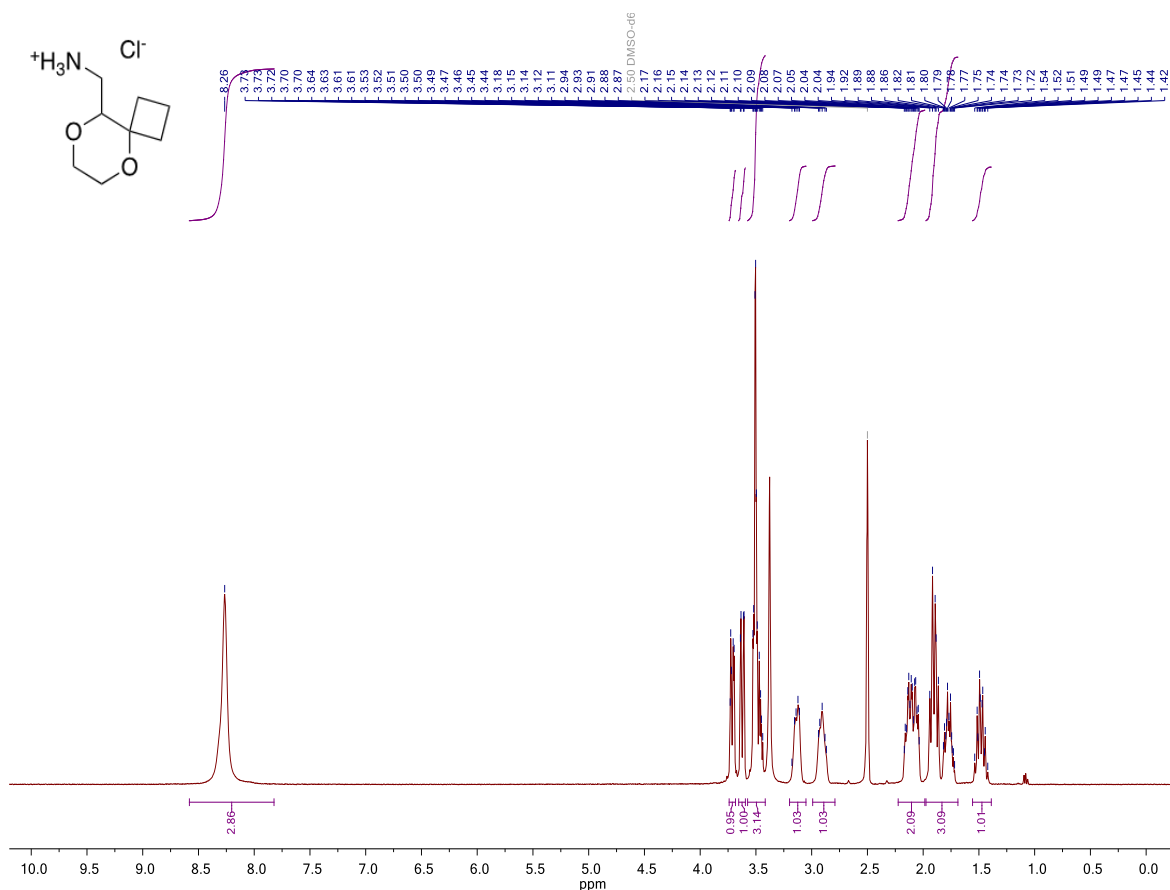


Рисунок А. 7 - Спектр ЯМР ^1H 1-(5,8-Діюксаспіро[3.5]нонан-9-іл)метанамін гідрохлорид **2.11** (400 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч.)

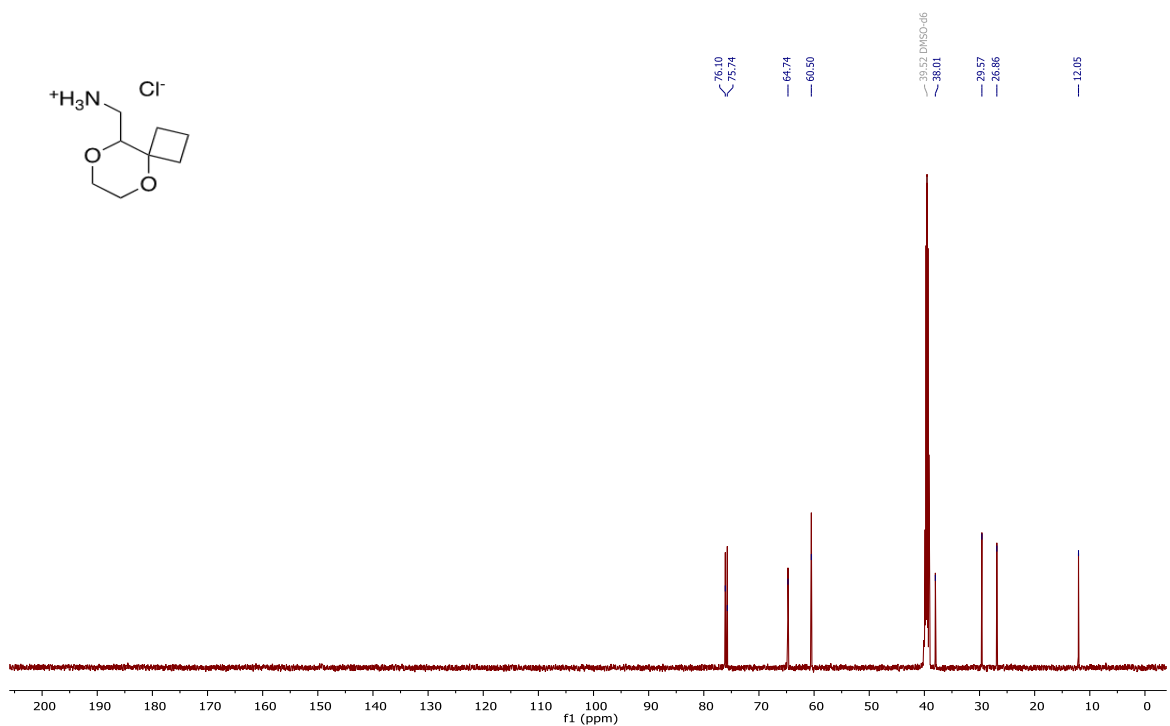


Рисунок А. 8 - Спектр ЯМР ^{13}C 1-(5,8-Діюксаспіро[3.5]нонан-9-іл)метанамін гідрохлорид **2.11** (151 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч.)

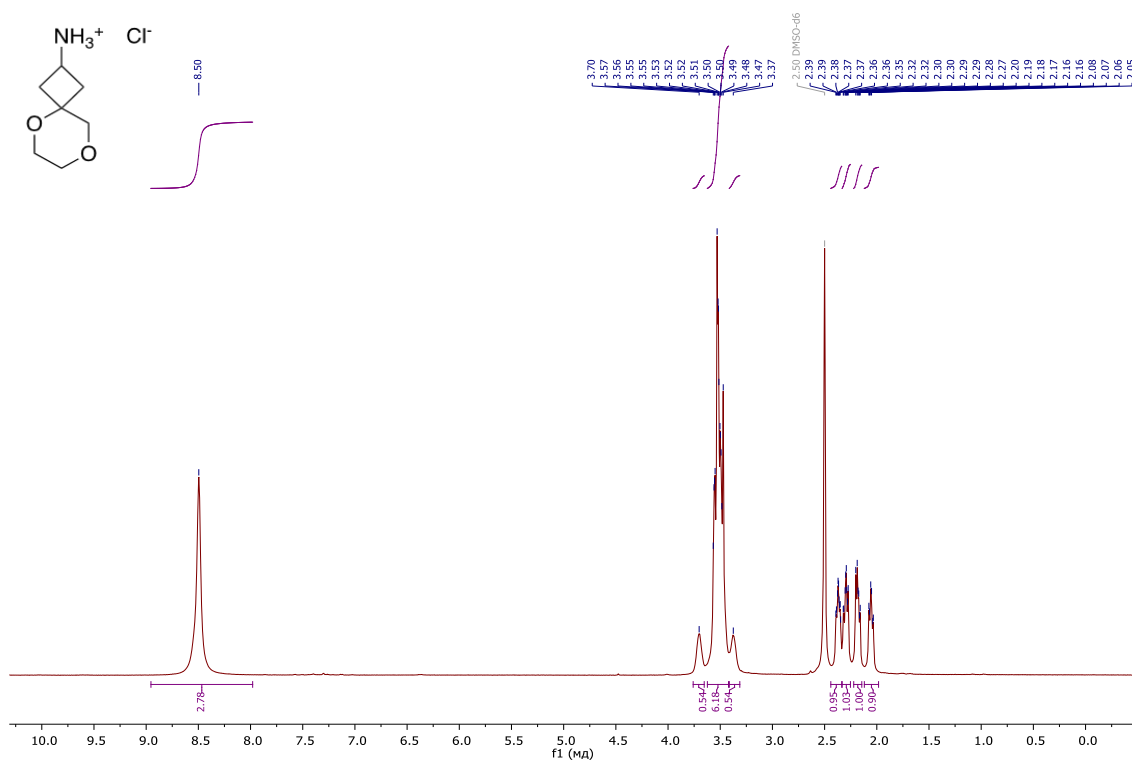


Рисунок А. 9 - Спектр ЯМР ^1H 5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-2-аміну гідрохлориду **2.21** (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч.)

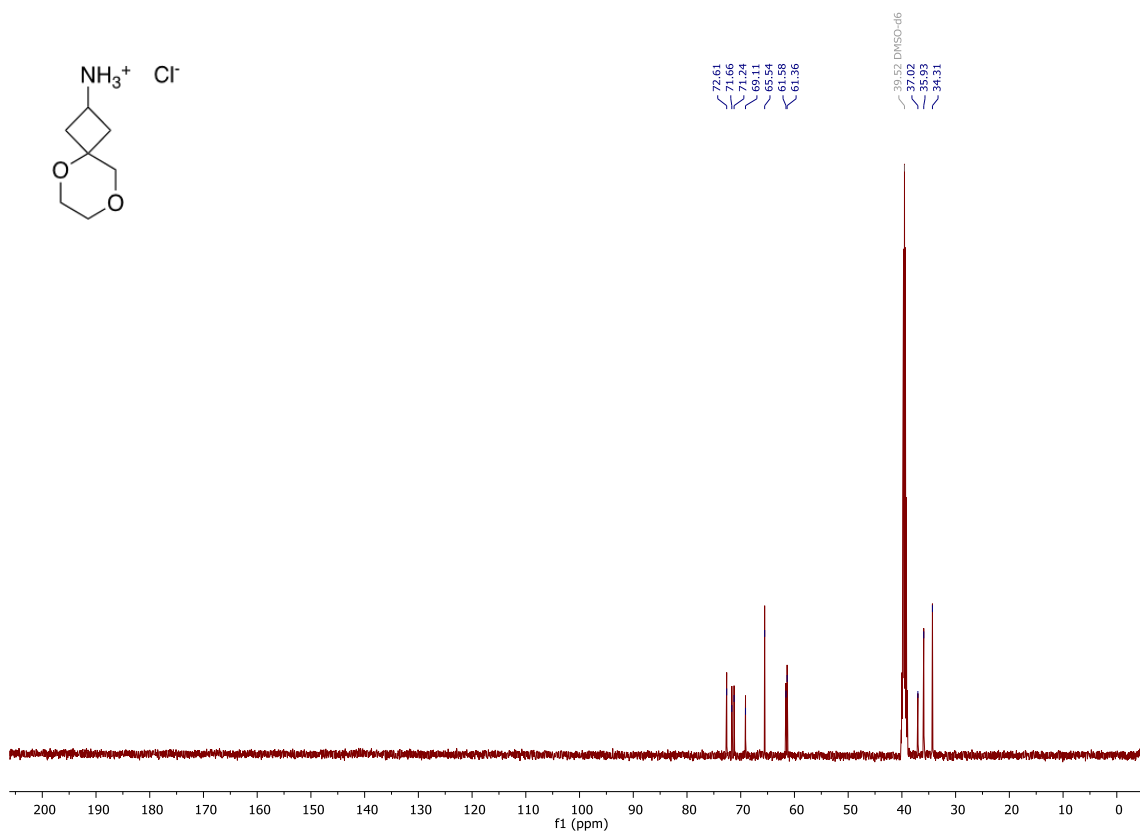


Рисунок А. 10 - Спектр ЯМР ^{13}C 5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-2-аміну гідрохлориду **2.21** (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч.)

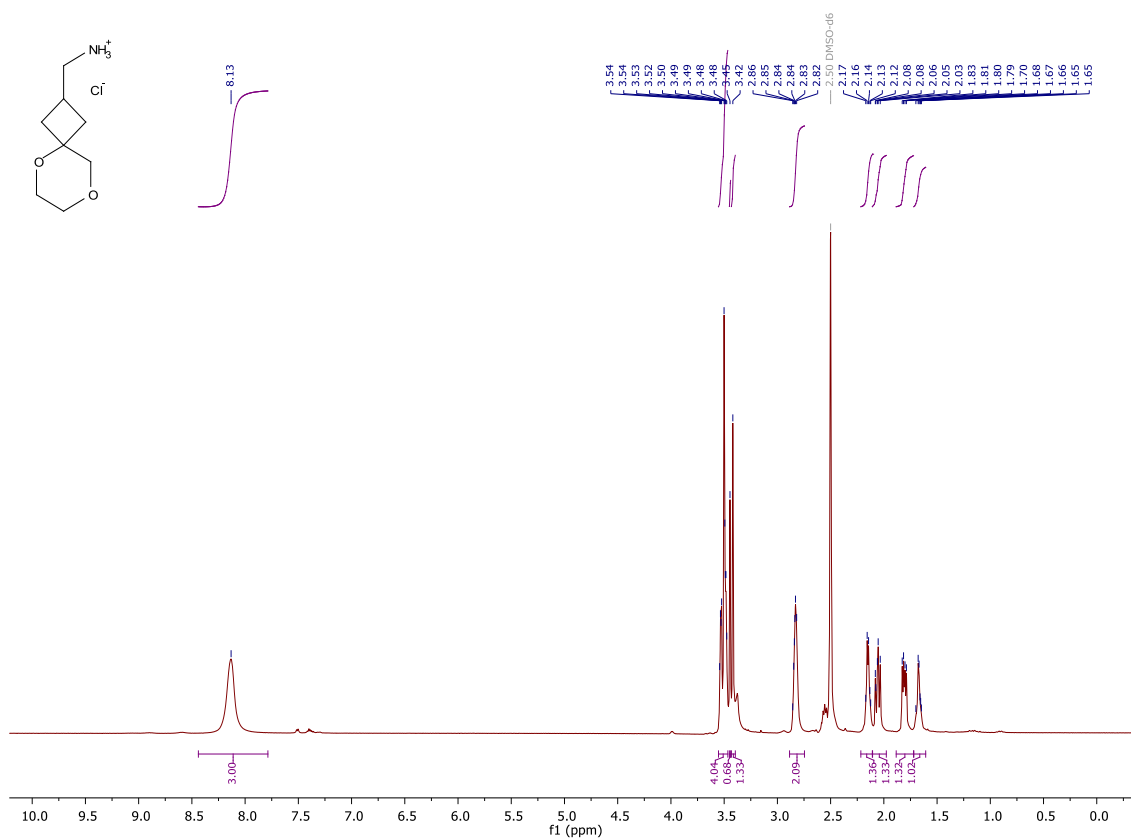


Рисунок А. 11 - Спектр ЯМР ¹H 1-(5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-2-іл)метанаміну гідрохлориду **2.24** (500 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч.)

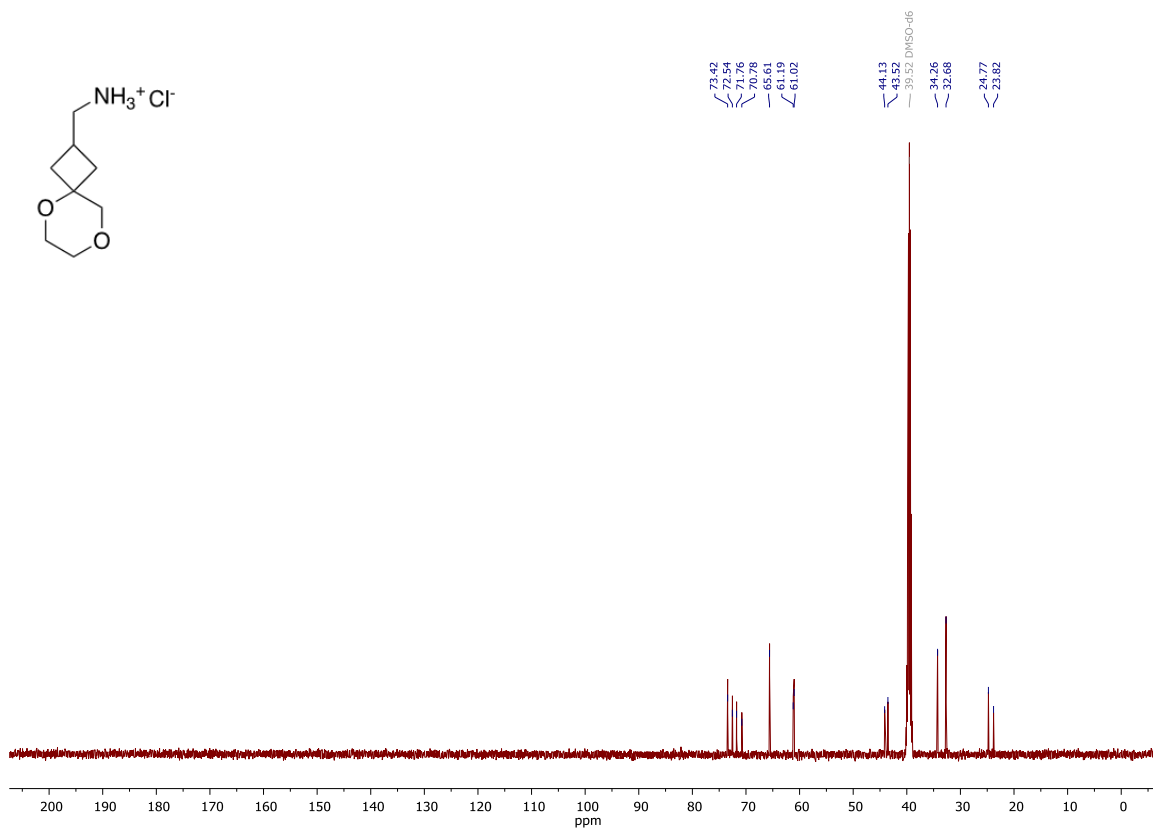


Рисунок А. 12 - Спектр ЯМР ¹³C 1-(5,8-Діоксаспіро[3.5]нонан-2-іл)метанаміну гідрохлориду **2.24** (126 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч.)

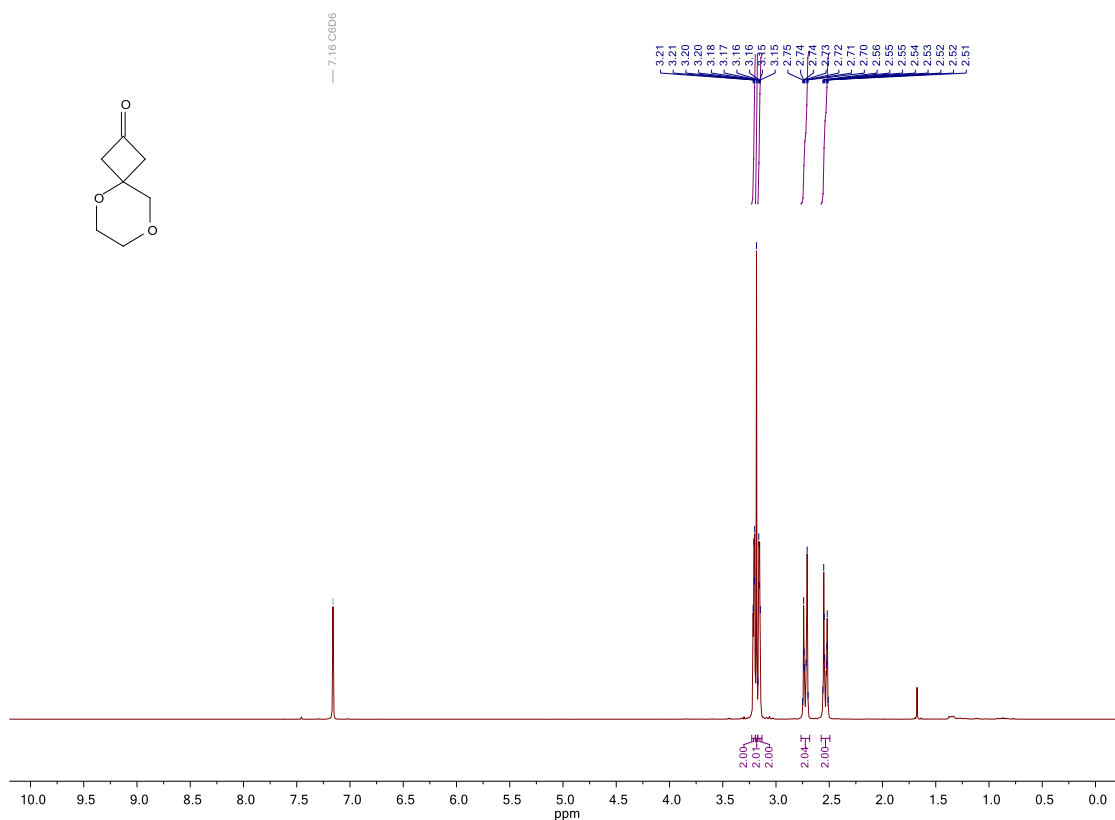


Рисунок А. 13 - Спектр ЯМР ^1H 5,8-діокспіро[3.5]нонан-2-ону **2.27** (500 МГц, C_6D_6 , м.ч.)

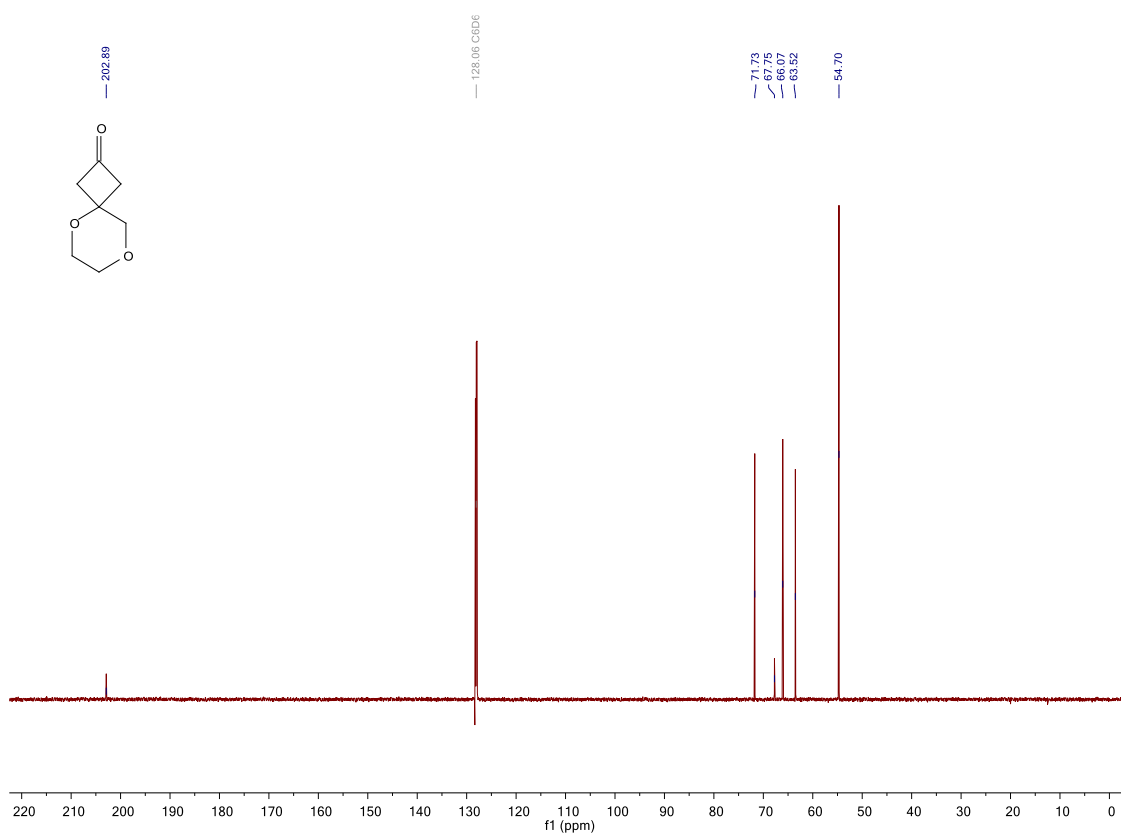


Рисунок А. 14 - Спектр ЯМР ^{13}C 5,8-діокспіро[3.5]нонан-2-ону **2.27** (151 МГц, C_6D_6 , м.ч.)

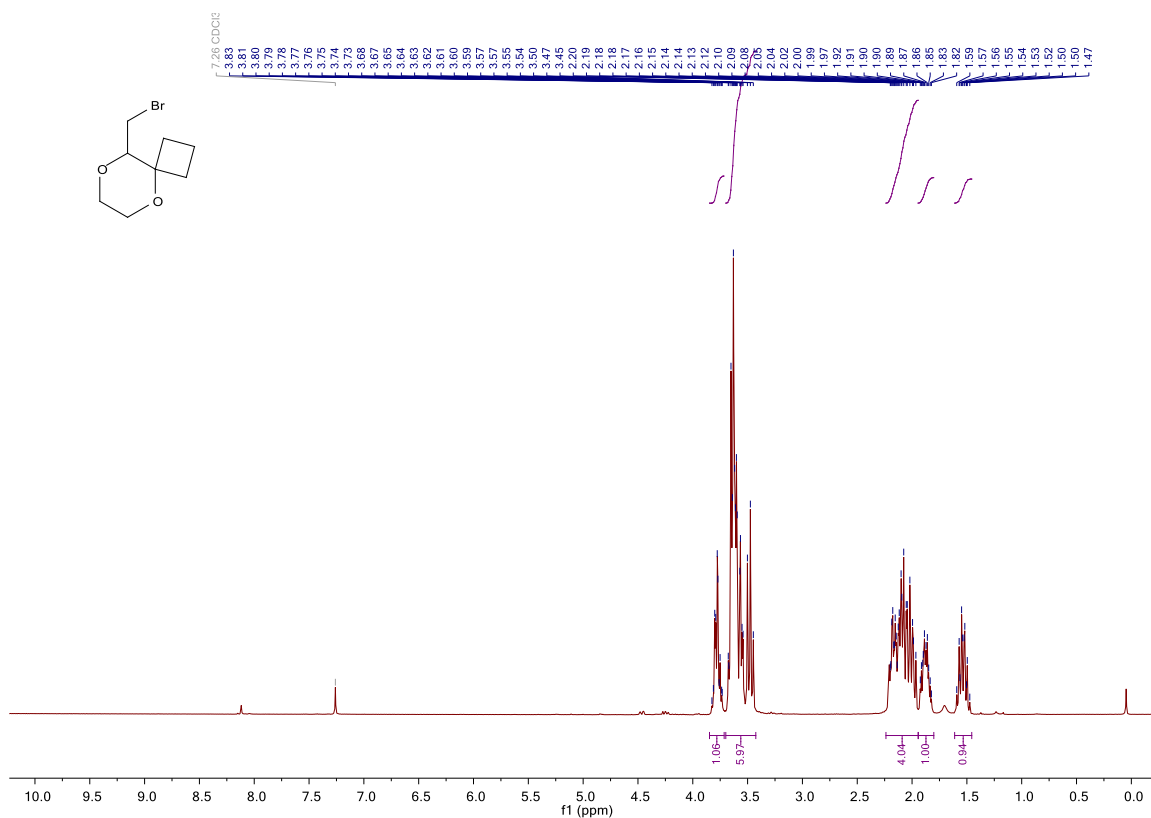


Рисунок А. 15 - Спектр ЯМР ^1H 9-(Бромметил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан **2.12** (400 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

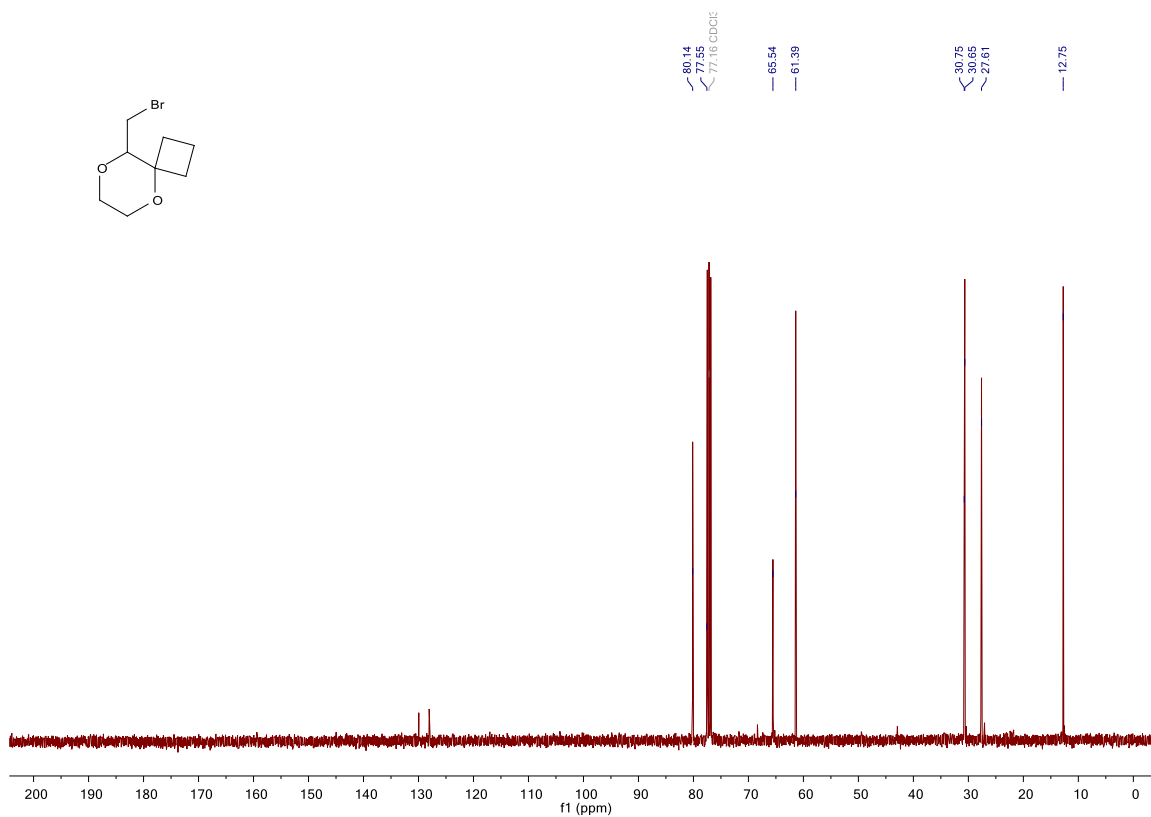


Рисунок А. 16 - Спектр ЯМР ^{13}C 9-(Бромметил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан **2.12** (101 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

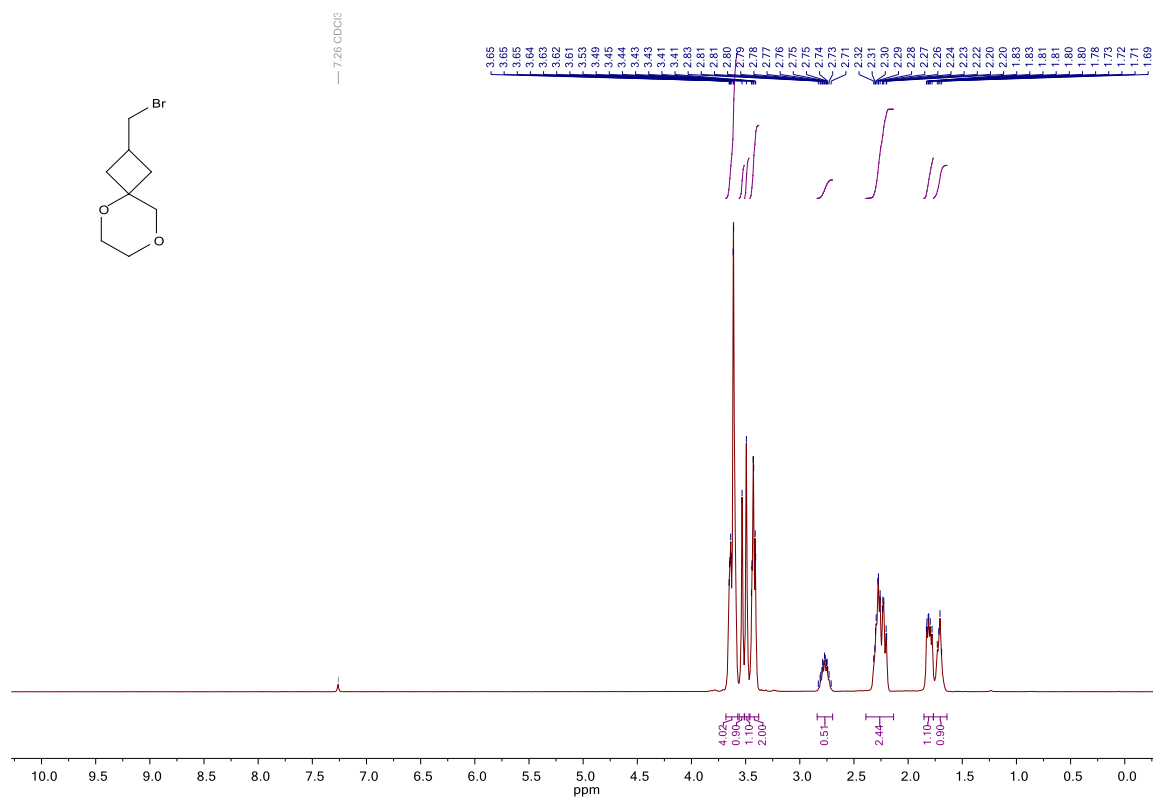


Рисунок А. 17 - Спектр ЯМР ¹H 2-(Бромметил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан **2.25** (400 МГц, CDCl₃, м.ч.)

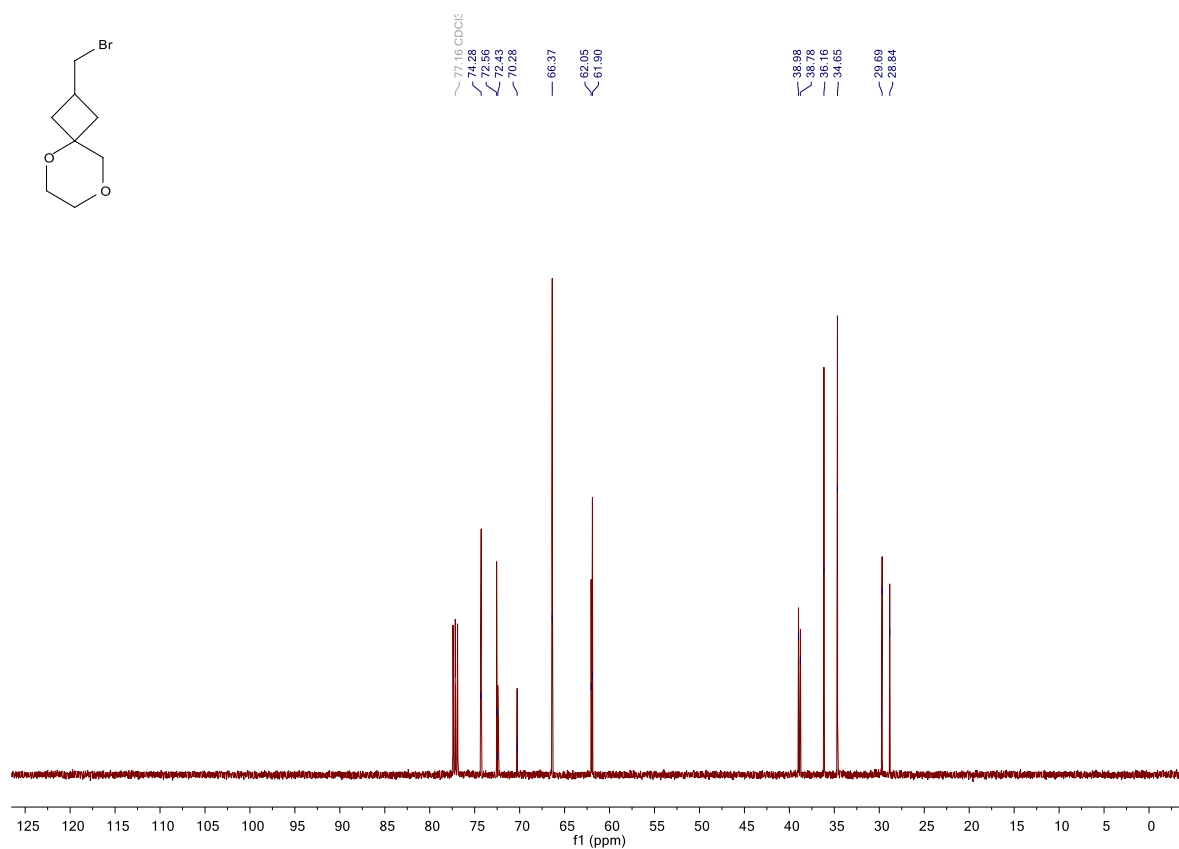


Рисунок А. 18 - Спектр ЯМР ¹³C 2-(Бромметил)-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан **2.25** (126 МГц, CDCl₃, м.ч.)

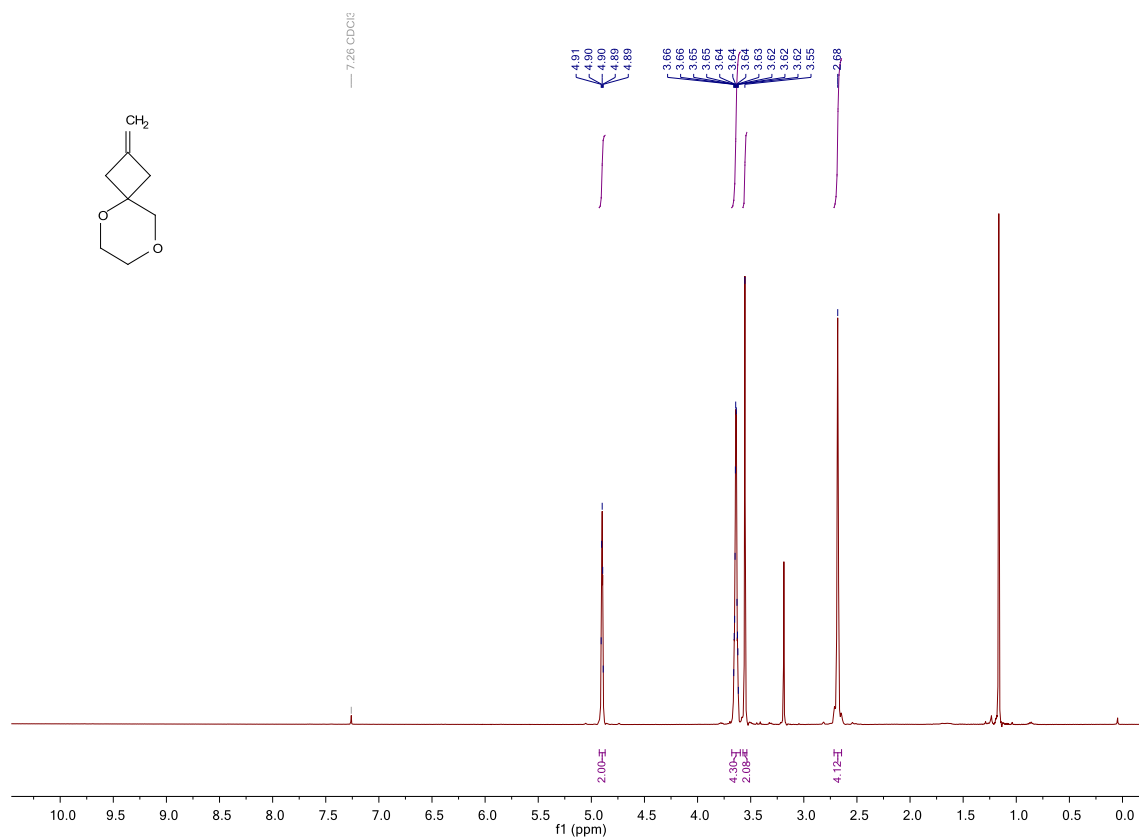


Рисунок А. 19 - Спектр ЯМР ^1H 2-метилен-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан **2.26** (500 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

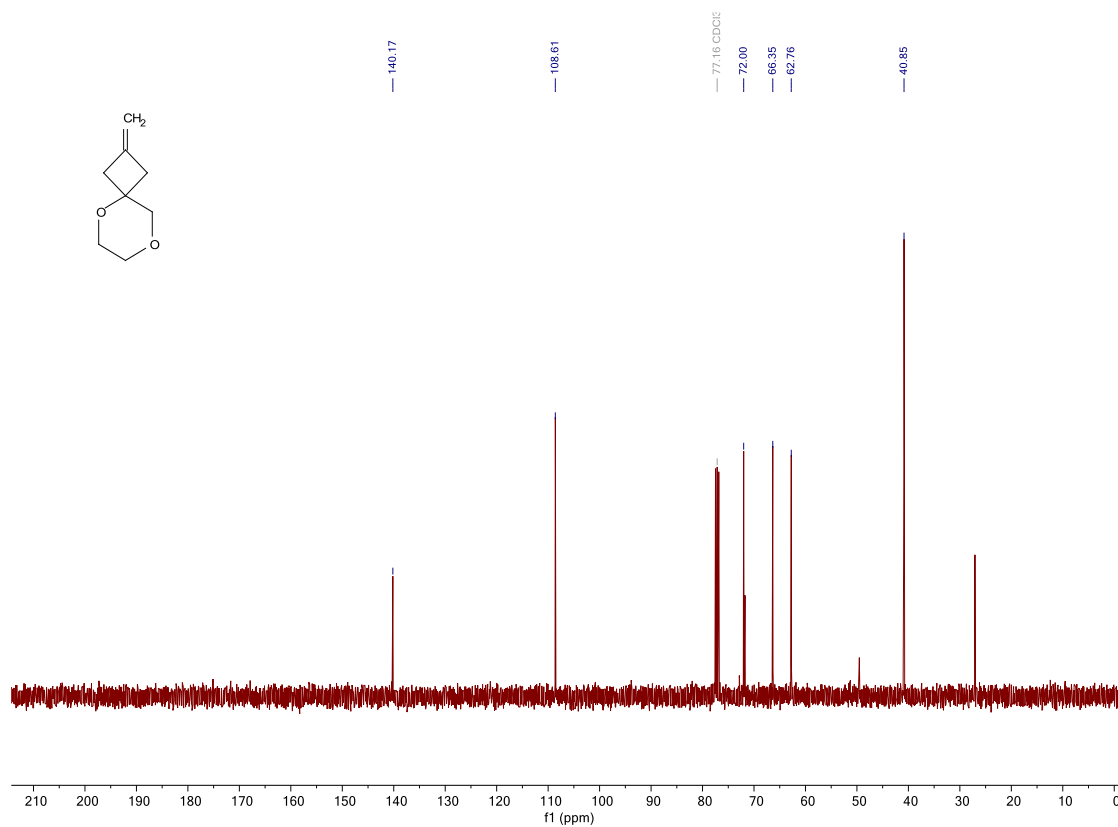


Рисунок А. 20 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-метилен-5,8-діоксаспіро[3.5]нонан **2.26** (101 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

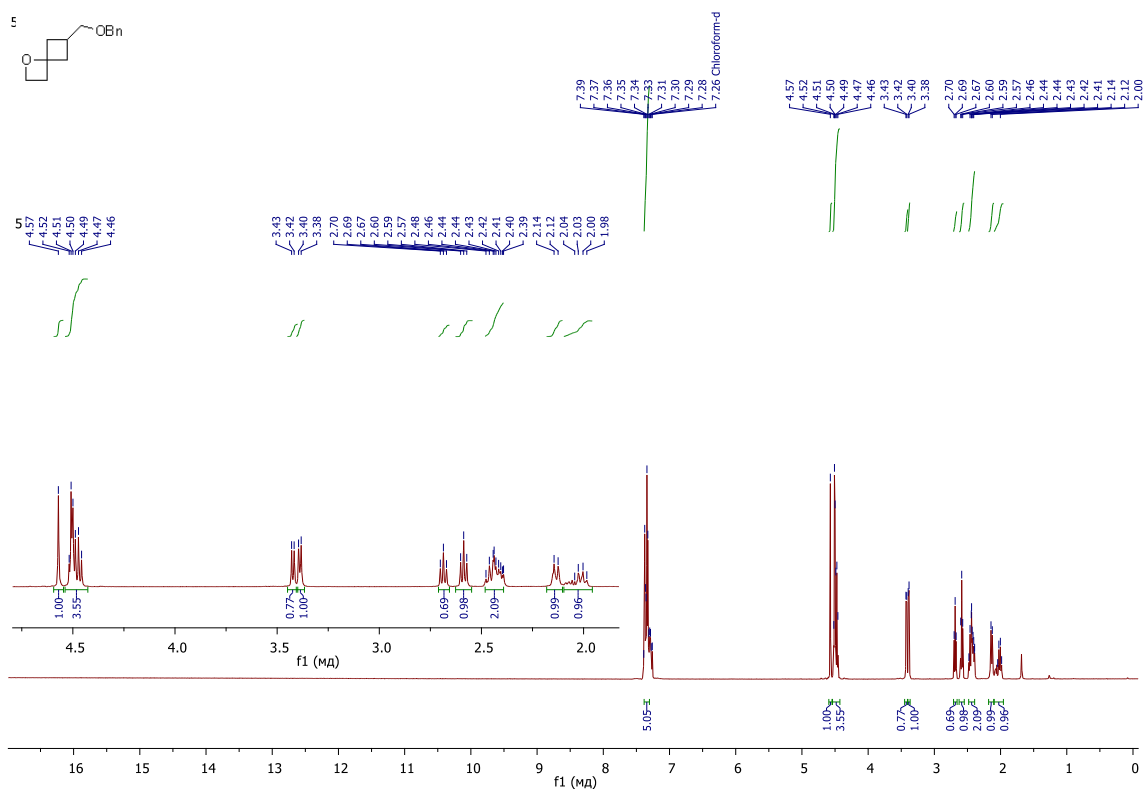


Рисунок А. 21 - Спектр ЯМР ^1H 6-Бензилоксиметил-1-оксаспіро[3.3]гептан 2.31 (500 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

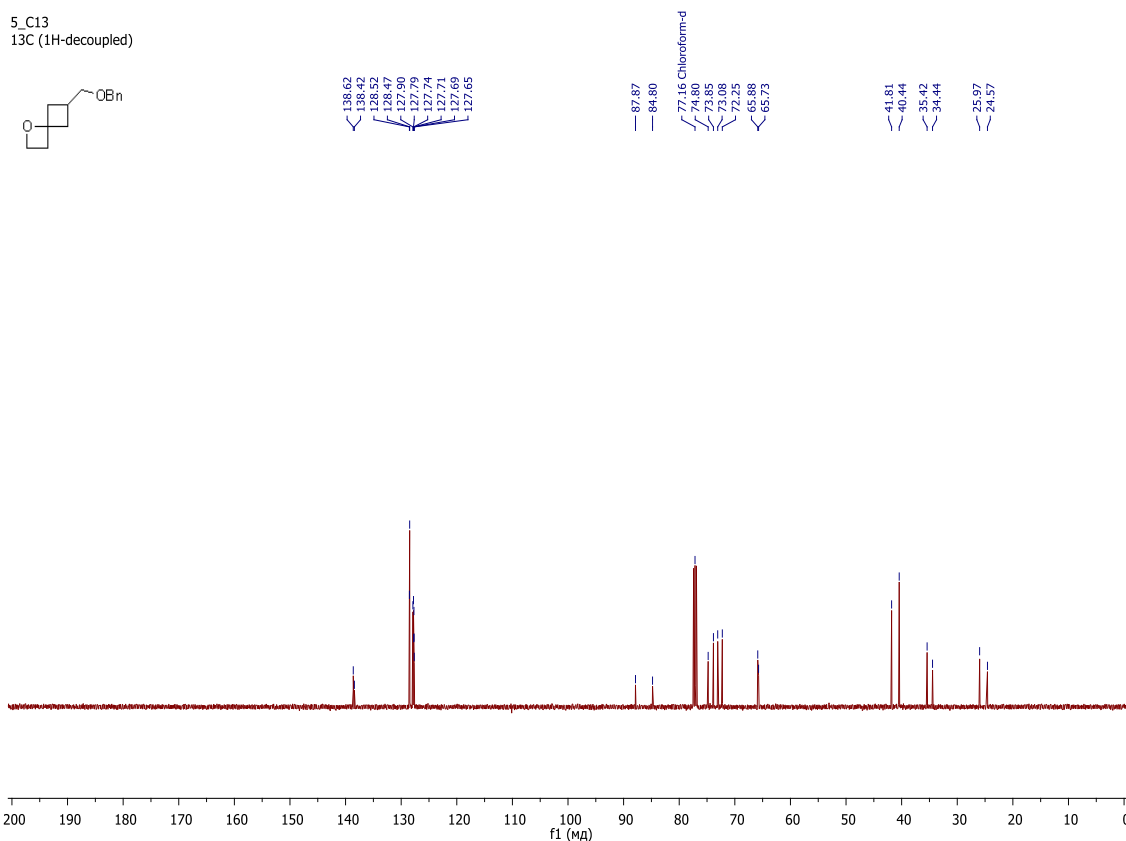


Рисунок А. 22 - Спектр ЯМР ^{13}C 6-Бензилоксиметил-1-оксаспіро[3.3]гептан 2.31 (126 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

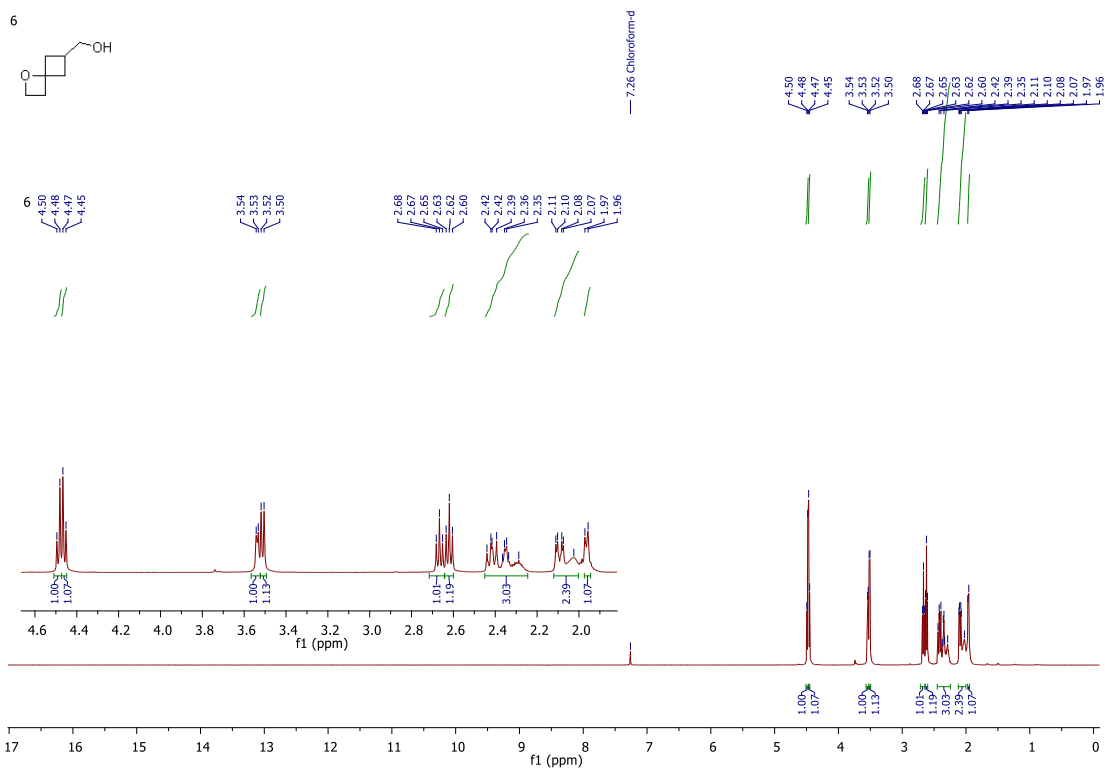


Рисунок А. 23 - Спектр ЯМР ^1H 1-Окспіро[3.3]гептан-6-ілметанол **2.32** (500 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

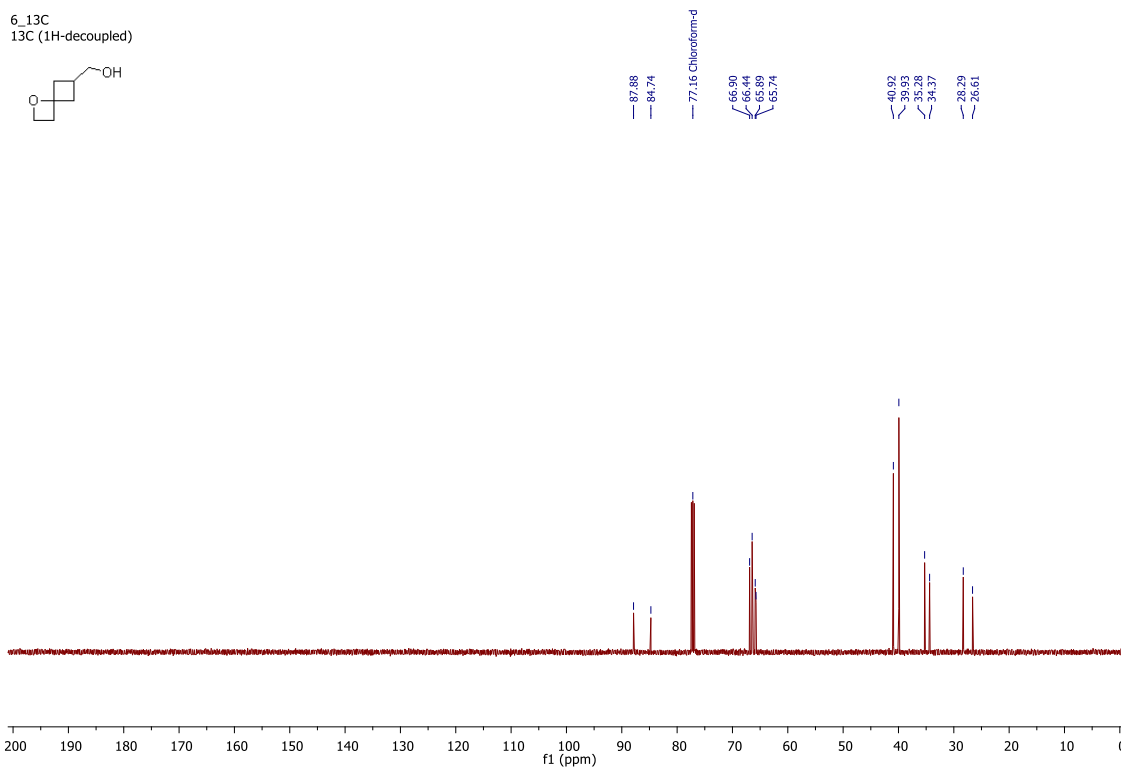


Рисунок А. 24 - Спектр ЯМР ^{13}C 1-Окспіро[3.3]гептан-6-ілметанол **2.32** (126 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

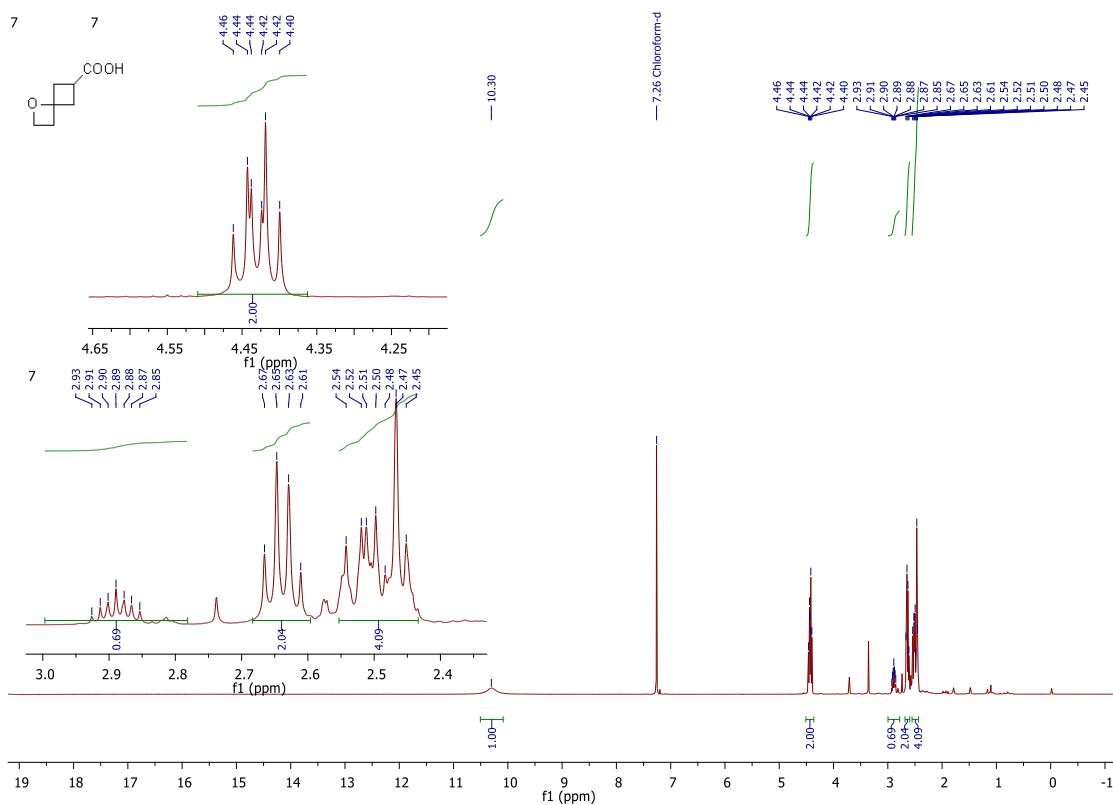


Рисунок А. 25 - Спектр ЯМР ¹H 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-карбонова кислота 2.33 (400 МГц, CDCl₃, м.ч.)

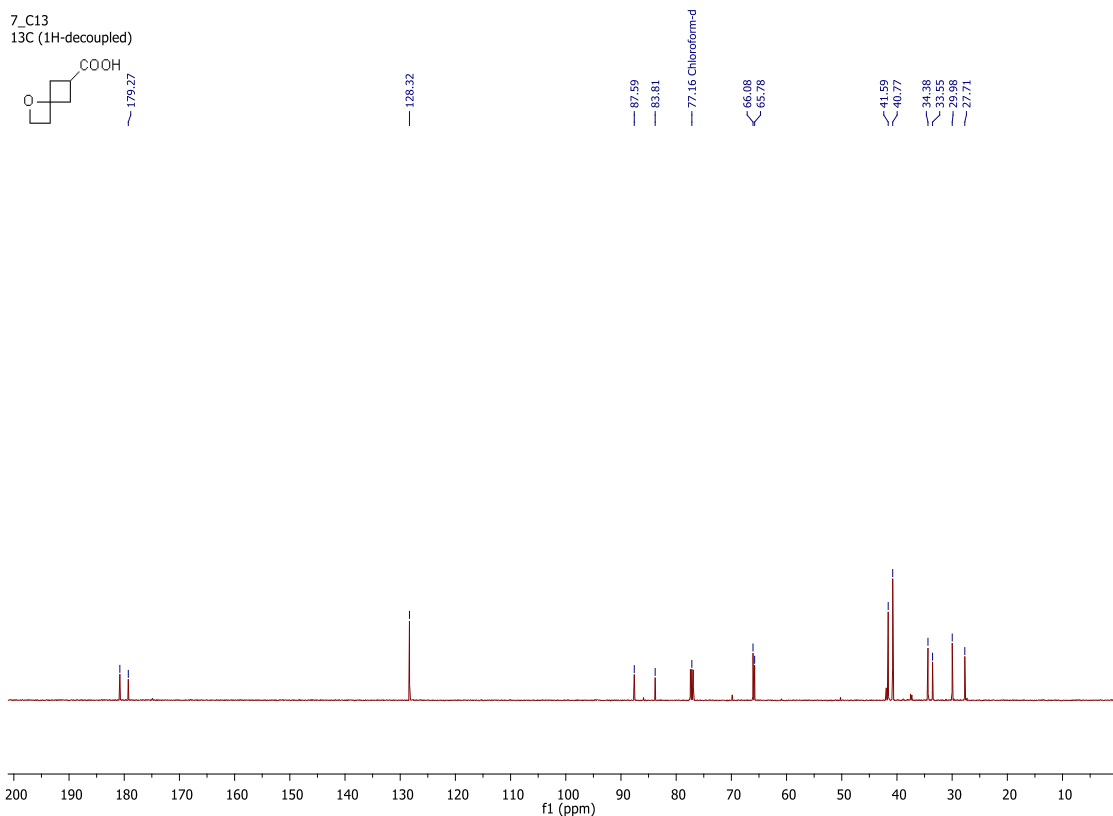


Рисунок А. 26 - Спектр ЯМР ¹³C 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-карбонова кислота 2.33 (101 МГц, CDCl₃, м.ч.)

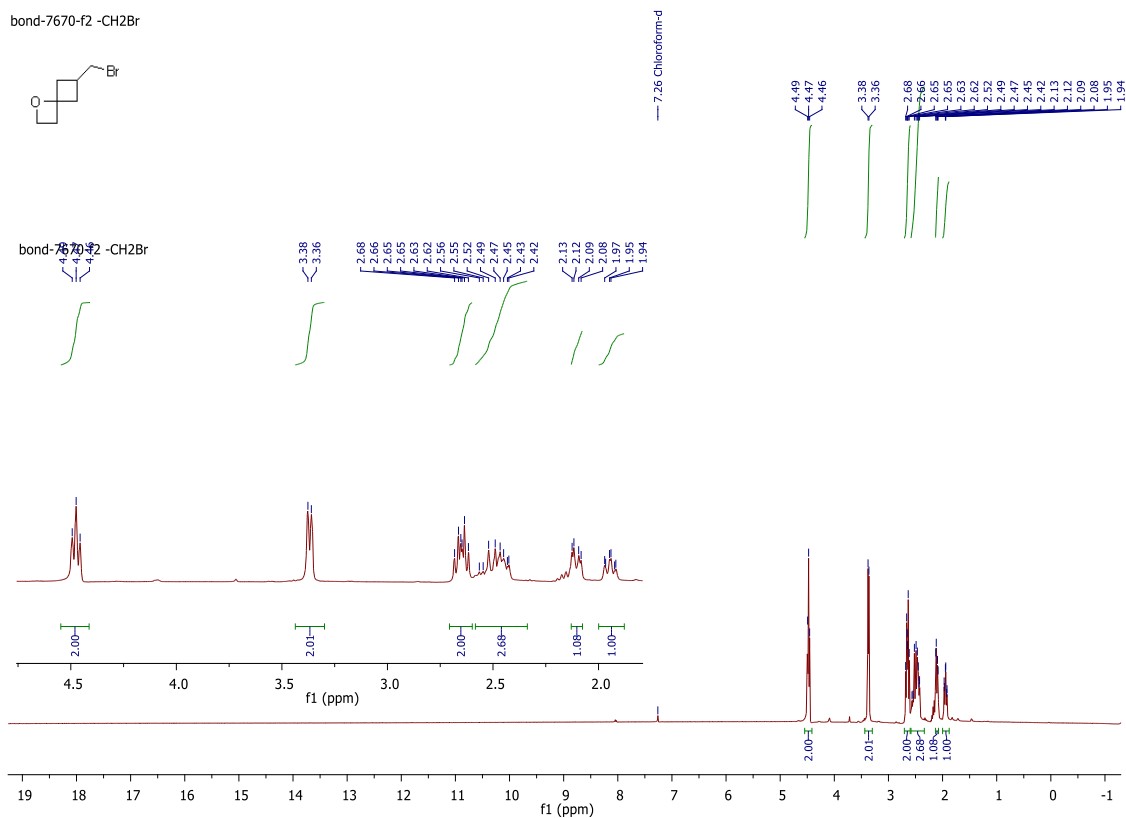


Рисунок А. 27 - Спектр ЯМР ^1H 6-Бромометил-1-оксаспіро[3.3]гептан **2.35** (400 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

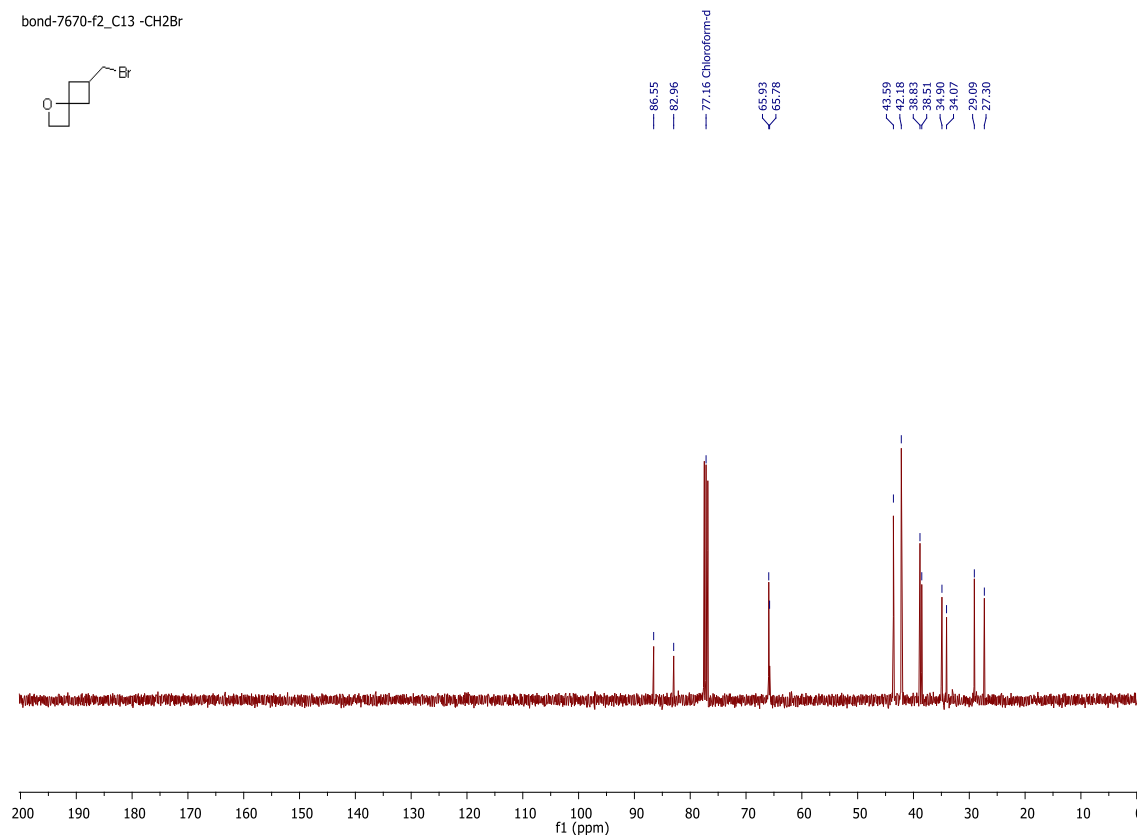


Рисунок А. 28 - Спектр ЯМР ^{13}C 6-Бромометил-1-оксаспіро[3.3]гептан **2.35** (101 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

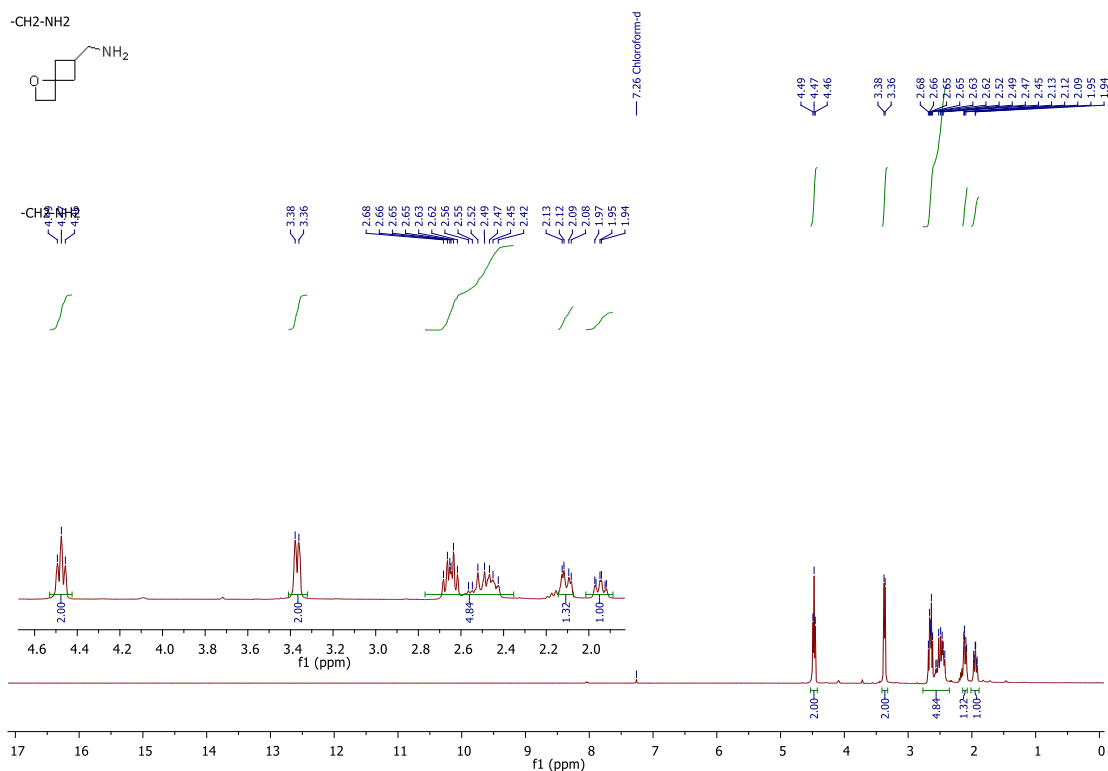


Рисунок А. 29 - Спектр ЯМР ^1H 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-іл метанамін **2.37** (400 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

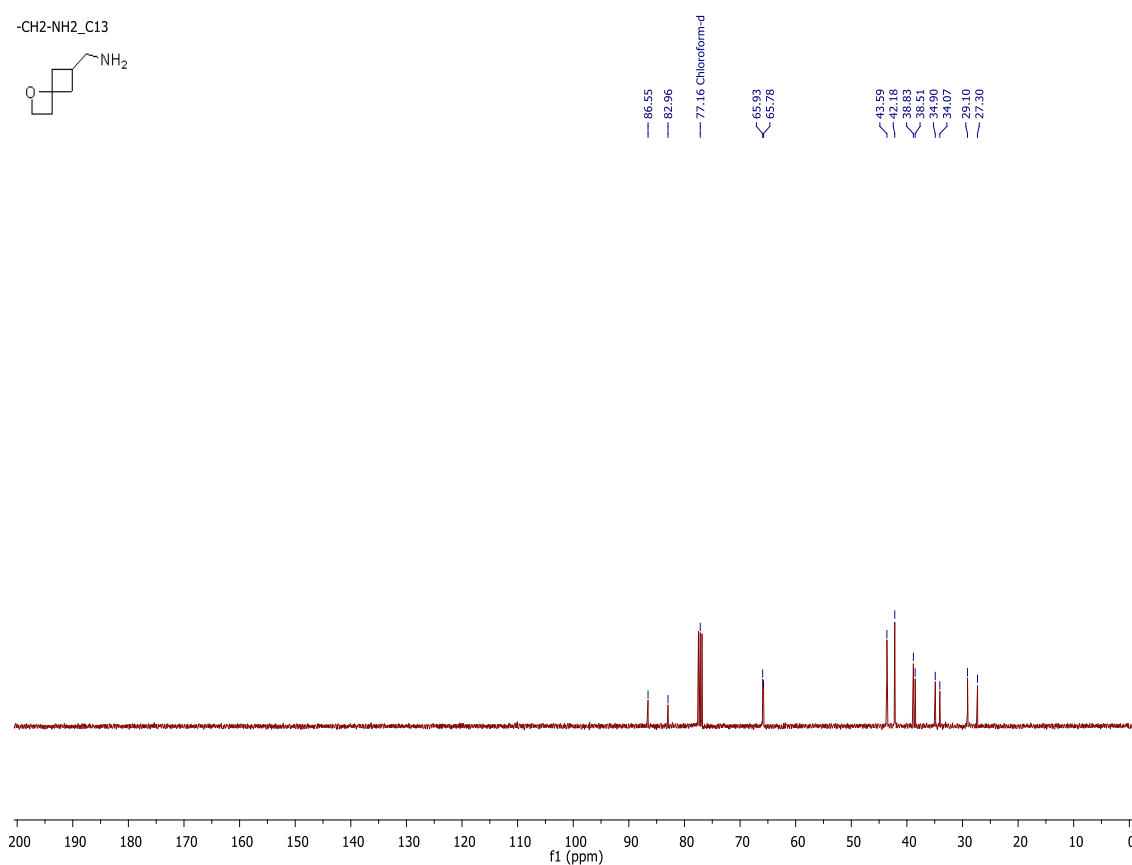


Рисунок А. 30 - Спектр ЯМР ^{13}C 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-іл метанамін **2.37** (101 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

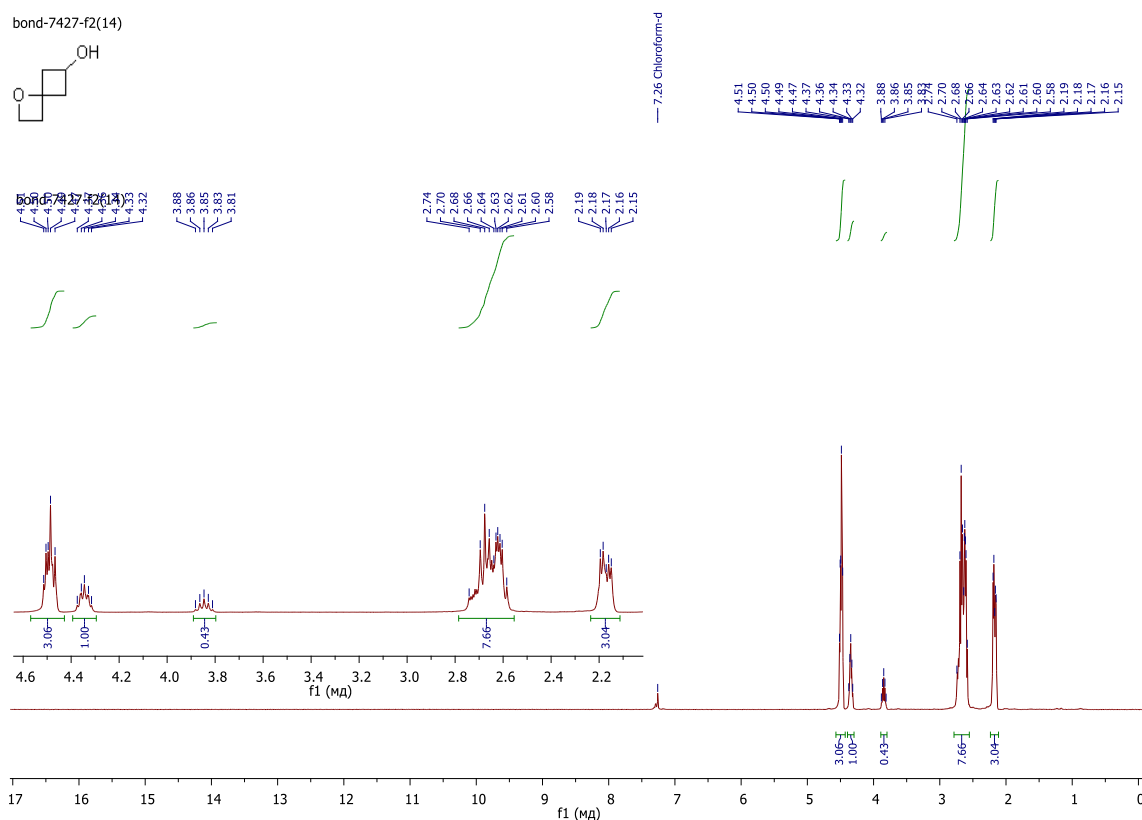


Рисунок А. 31 - Спектр ЯМР ^1H 1-Окспіро[3.3]гептан-6-ол **2.47** (400 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

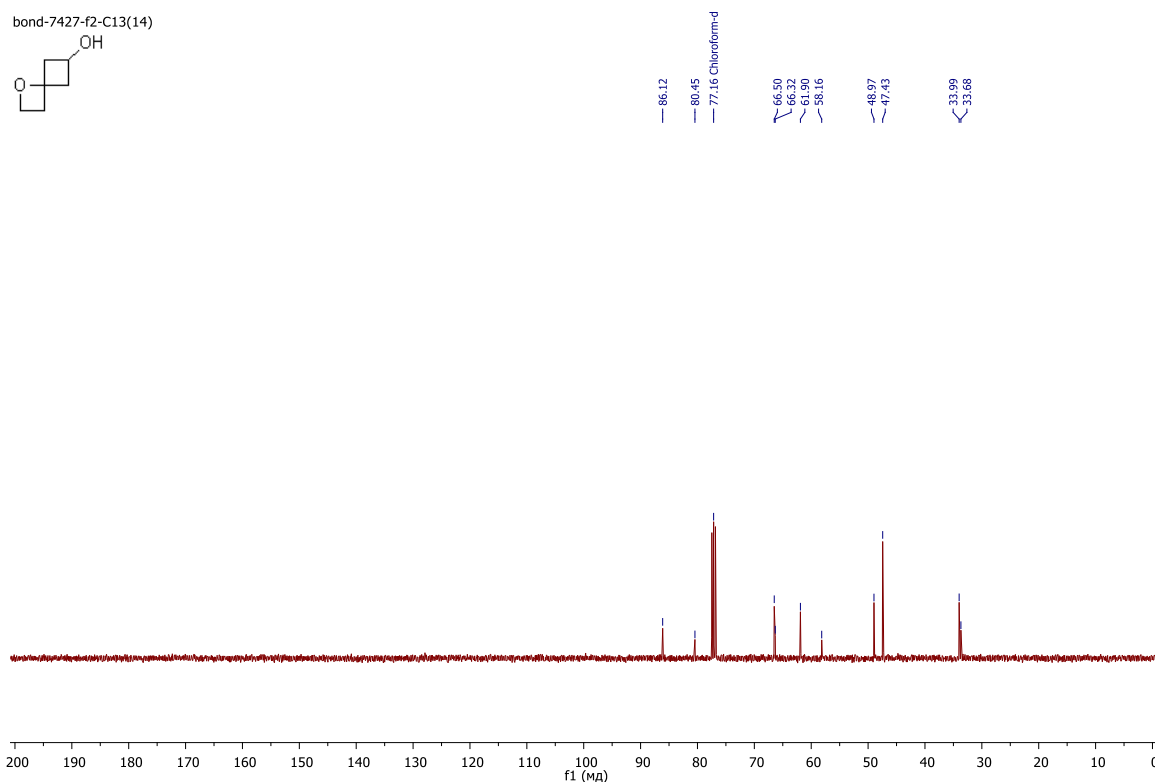


Рисунок А. 32 - Спектр ЯМР ^{13}C 1-Окспіро[3.3]гептан-6-ол **2.47** (101 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

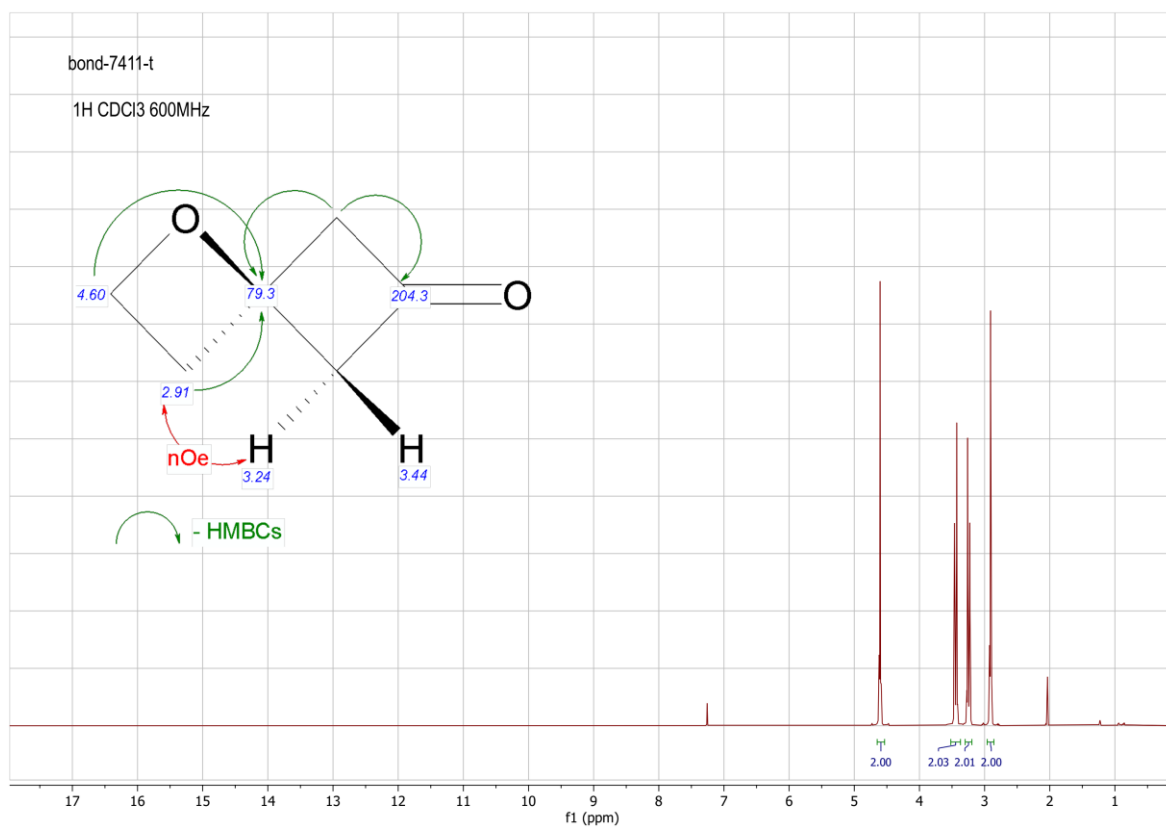


Рисунок А. 33 - Спектр ЯМР ^1H 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-он **2.48** (600 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

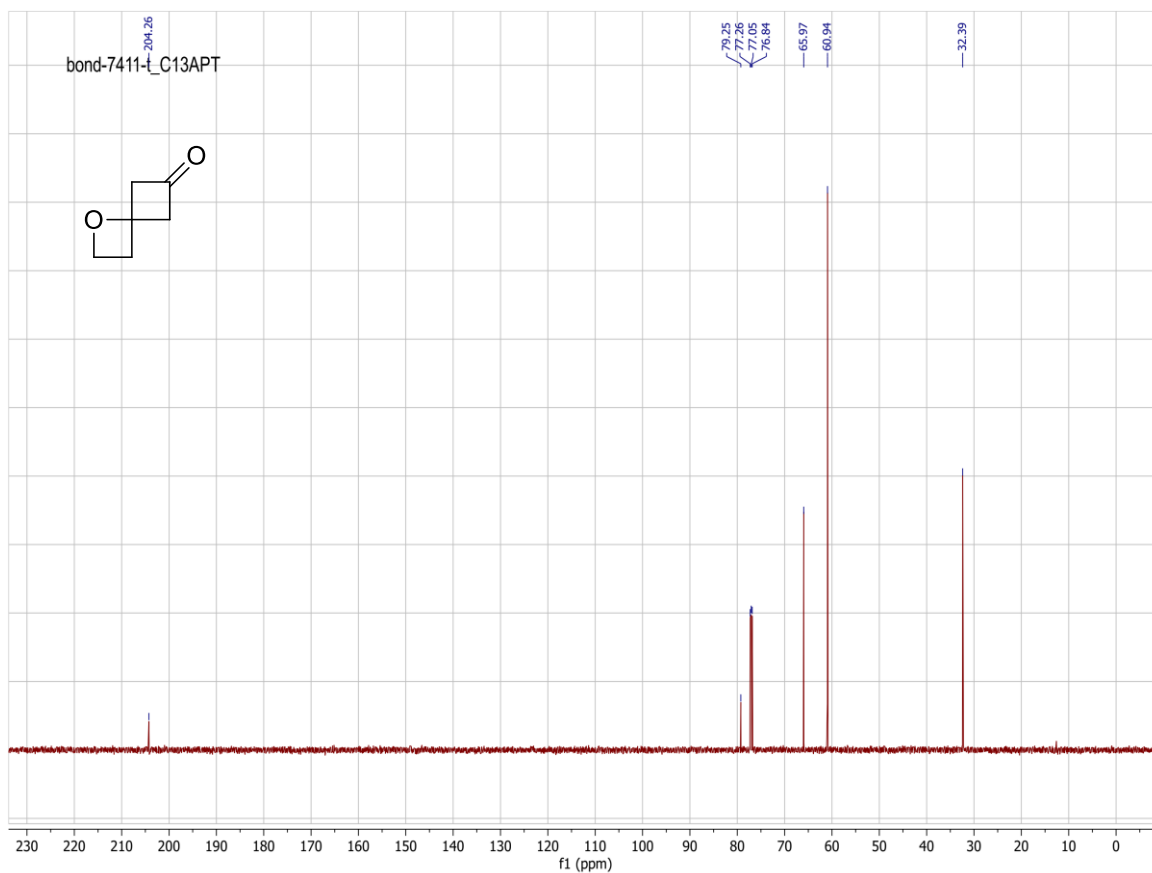


Рисунок А. 34 - Спектр ЯМР ^{13}C 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-он **2.48** (151 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

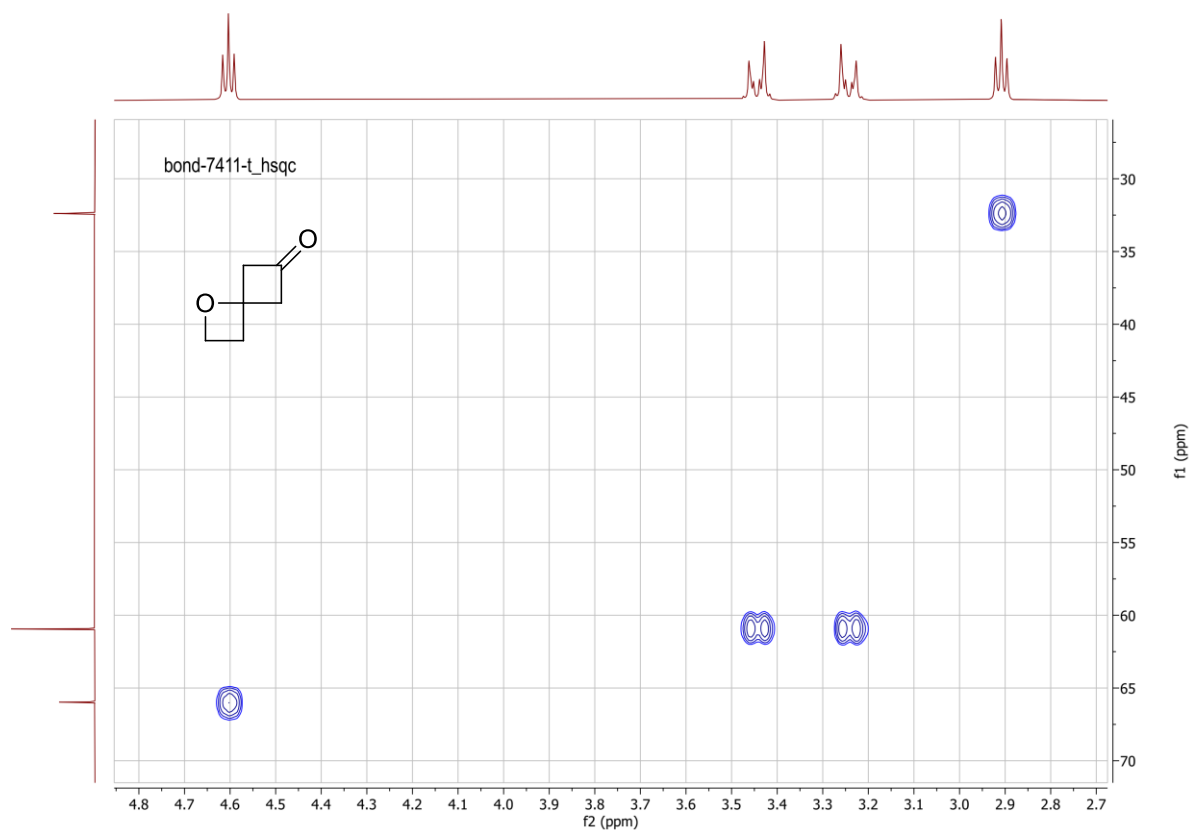


Рисунок А. 35 - Спектр ЯМР HSQC 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-он **2.48** (600/151 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

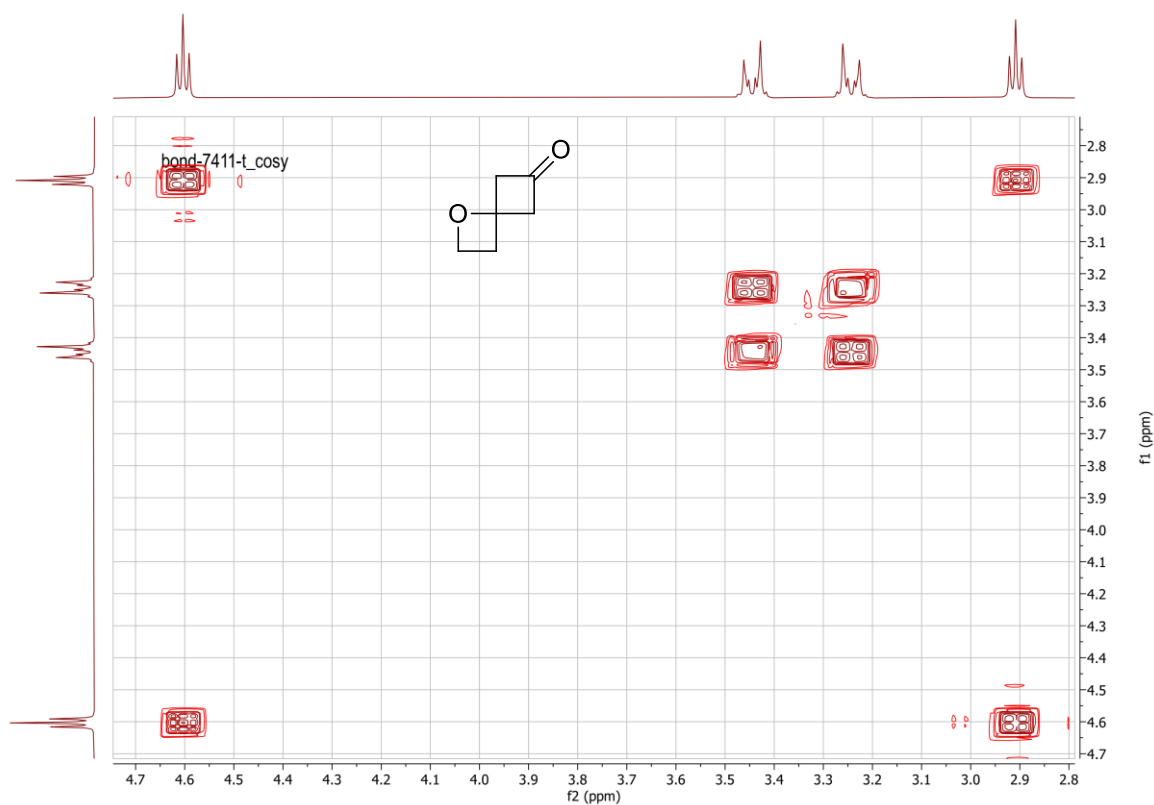


Рисунок А. 36 - Спектр ЯМР COSY 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-он **2.48** (600 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

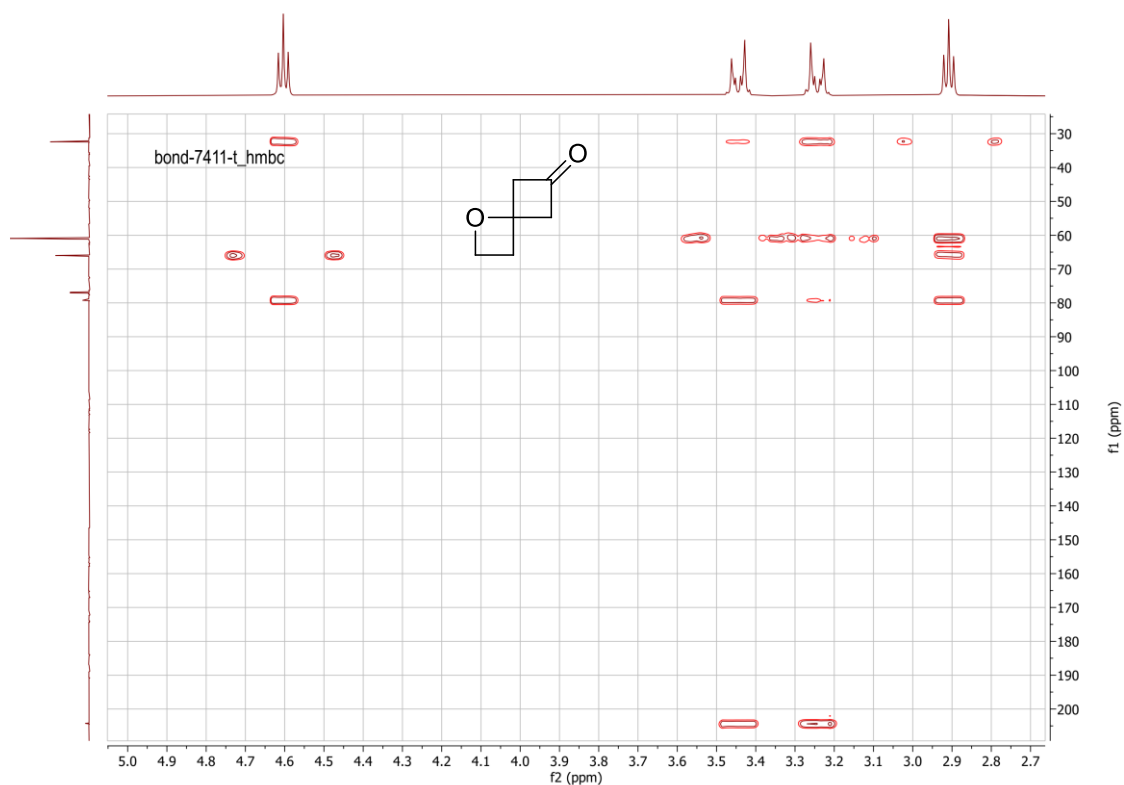


Рисунок А. 37 - Спектр ЯМР НМВС 1-Окспіро[3.3]гептан-6-он **2.48** (600/151 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

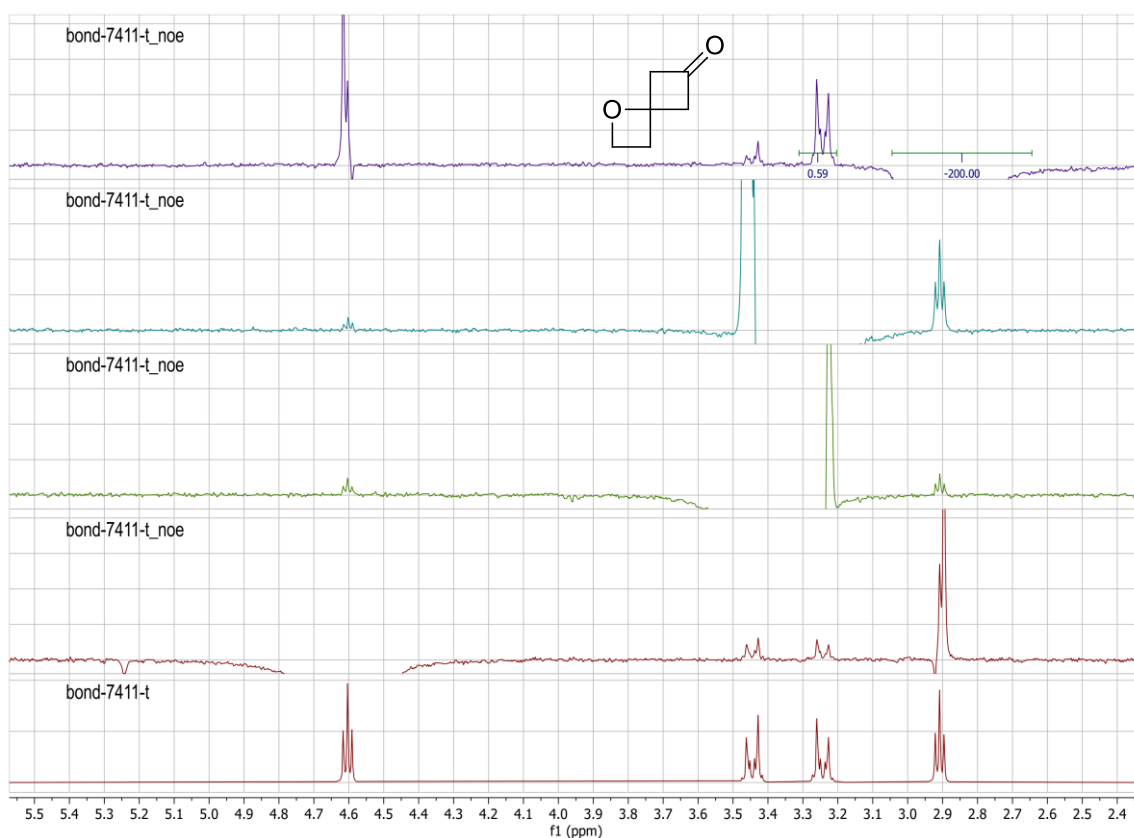


Рисунок А. 38 - Спектр ЯМР nOe 1-Окспіро[3.3]гептан-6-он **2.48** (600 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

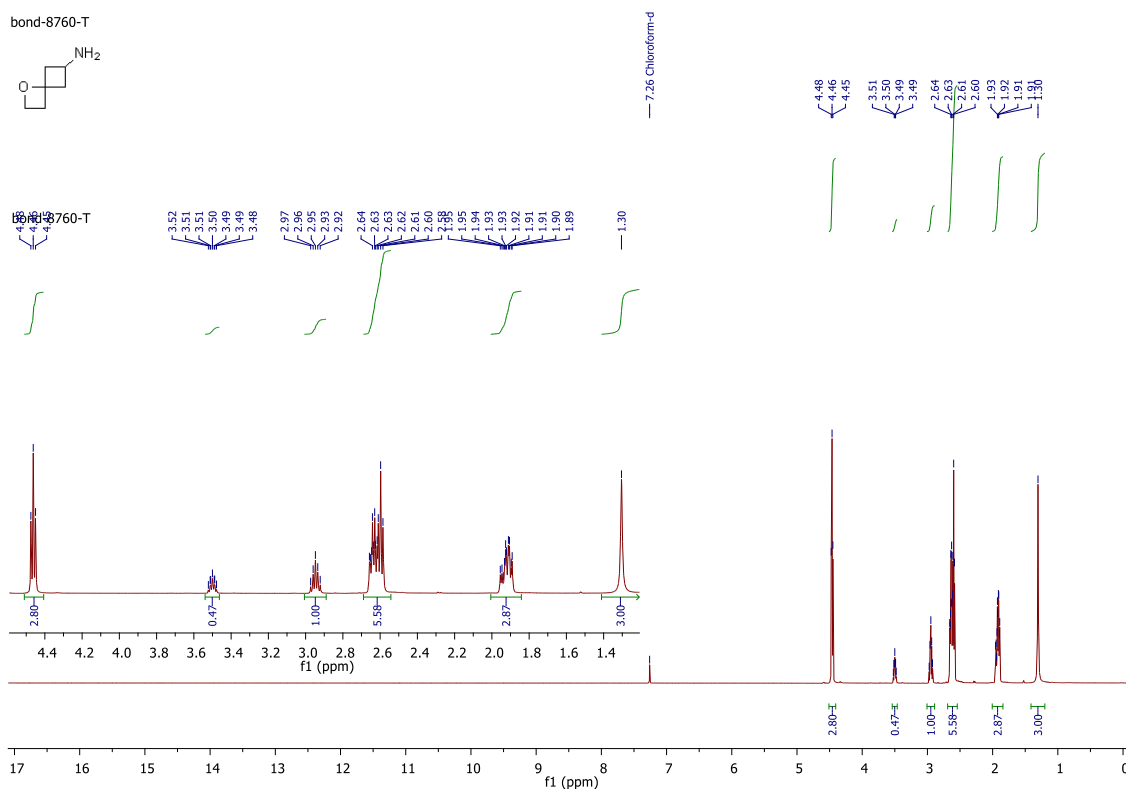


Рисунок А. 39 - Спектр ЯМР ^1H 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-амін **2.51** (600 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

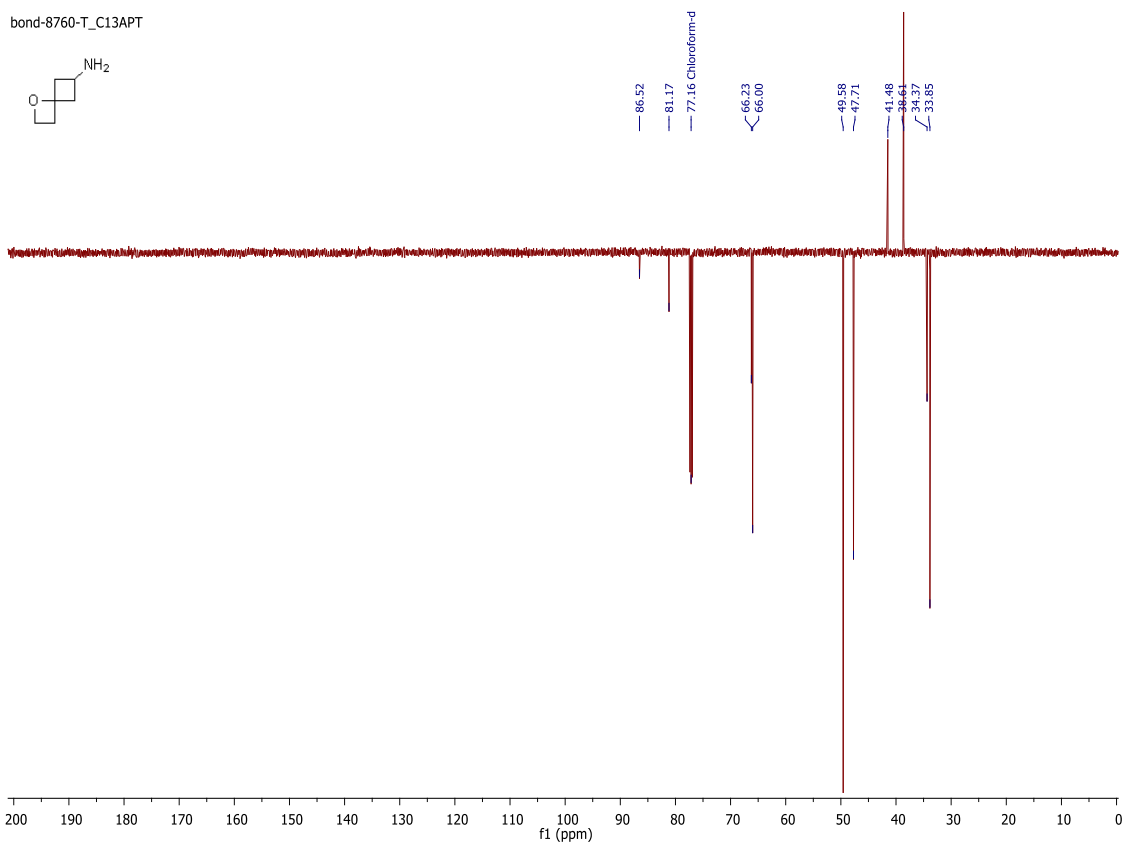


Рисунок А. 40 - Спектр ЯМР ^{13}C АРТ 1-Оксаспіро[3.3]гептан-6-амін **2.51** (151 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

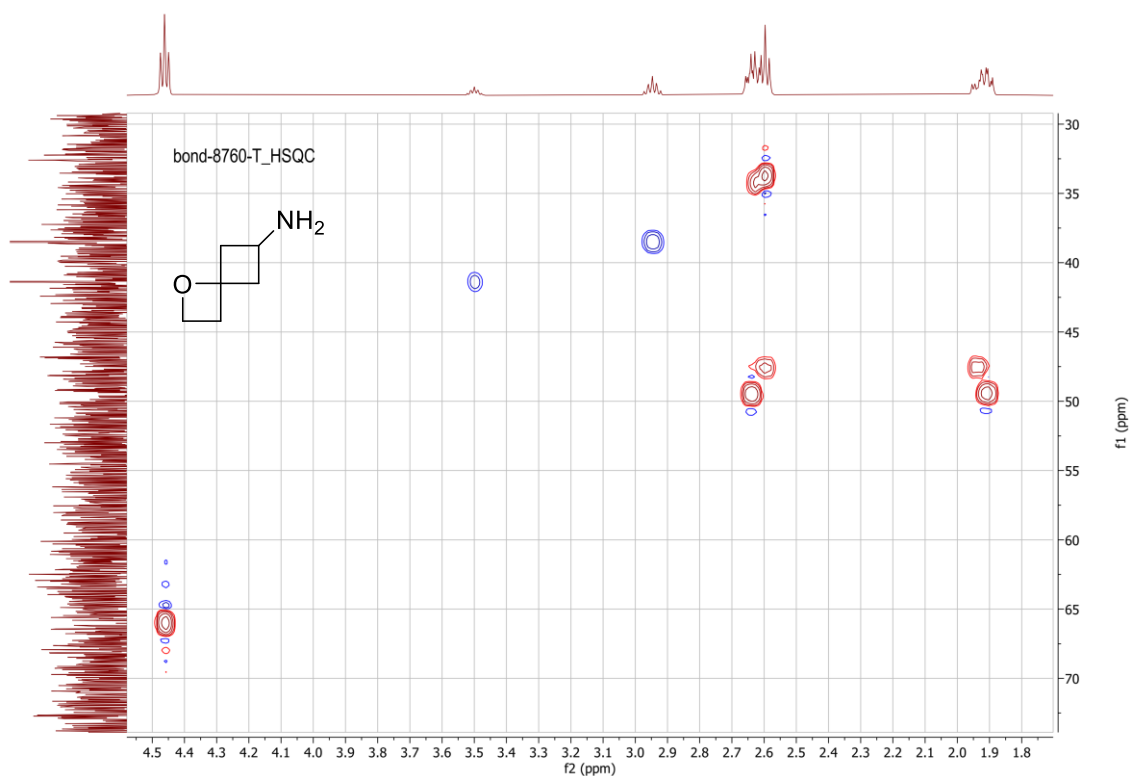


Рисунок А. 41 - Спектр ЯМР HSQC 1-Окспіро[3.3]гептан-6-амін **2.51** (600/151 МГц, CDCl₃, м.ч.)

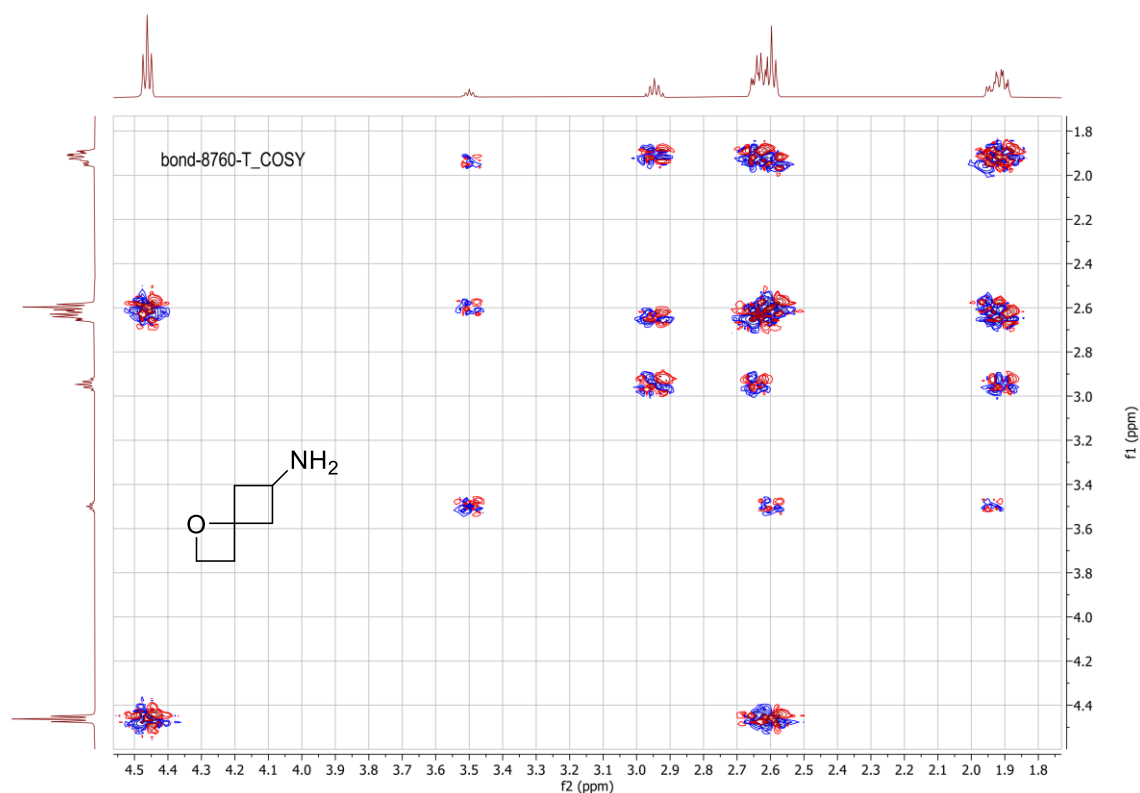


Рисунок А. 42 - Спектр ЯМР COSY 1-Окспіро[3.3]гептан-6-амін **2.51** (600 МГц, CDCl₃, м.ч.)

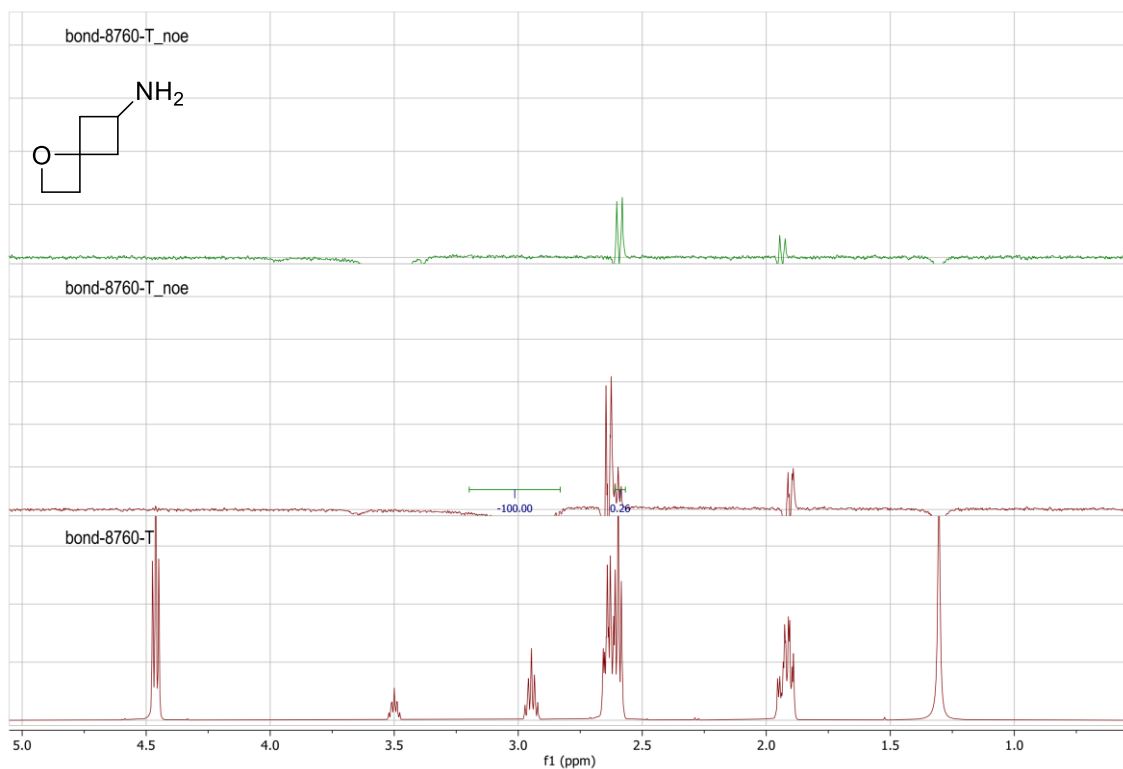


Рисунок А. 43 - Спектр ЯМР ^1H 1-Окспіро[3.3]гептан-6-амін **2.51** (600 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

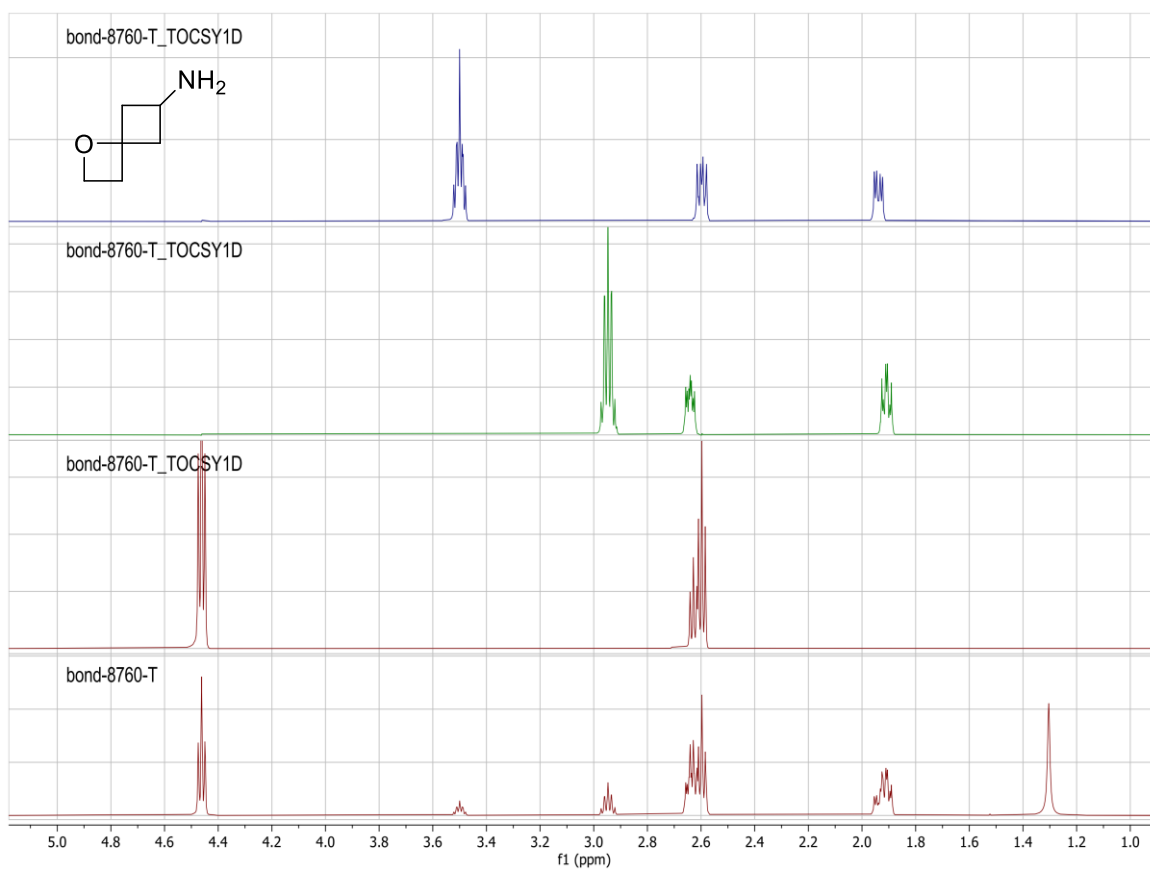


Рисунок А. 44 - Спектр ЯМР TOCSY 1-Окспіро[3.3]гептан-6-амін **2.51** (600 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

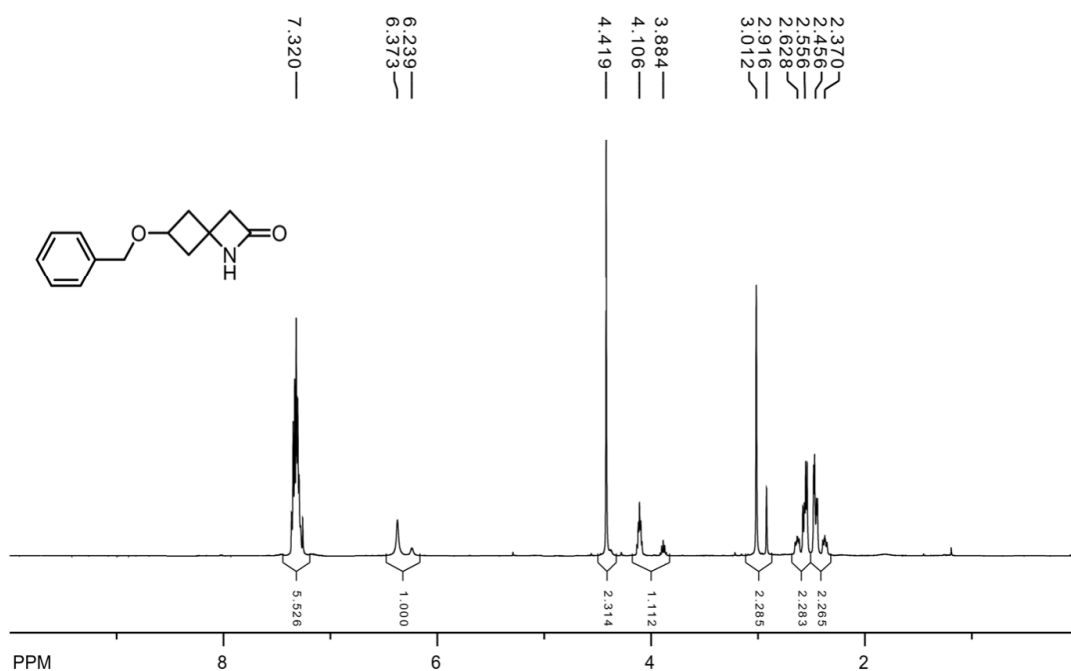


Рисунок А. 45 - Спектр ЯМР ¹H 6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он **2.57** (500 МГц, CDCl₃, м.ч.)

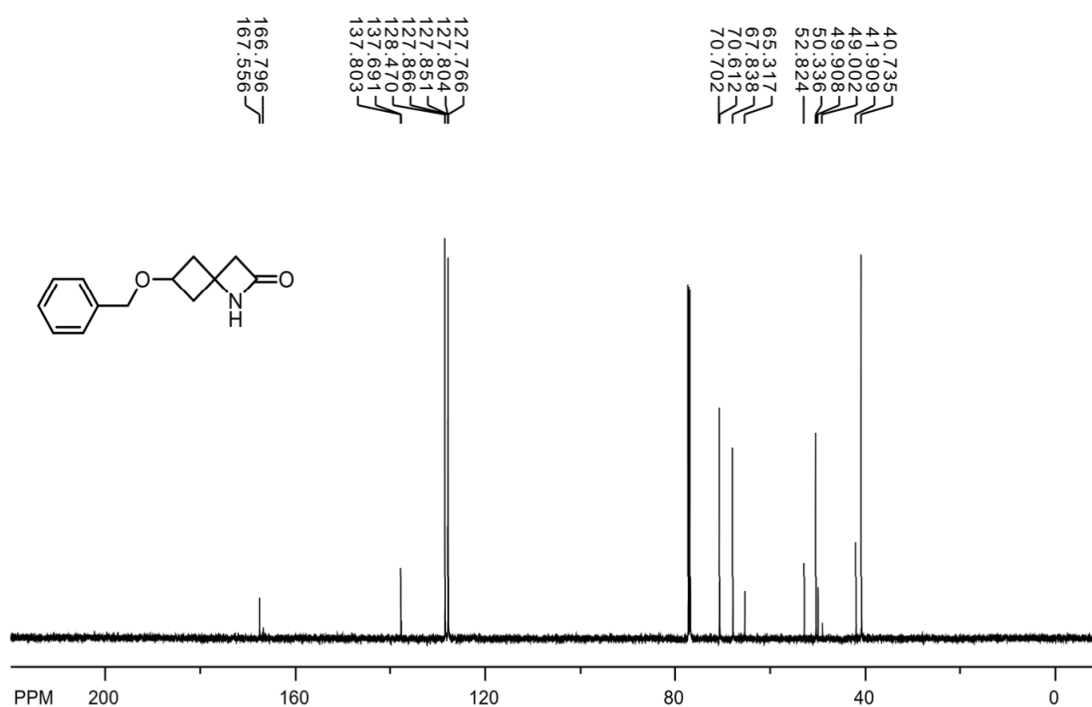


Рисунок А. 46 - Спектр ЯМР ¹³C 6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он **2.57** (151 МГц, CDCl₃, м.ч.)

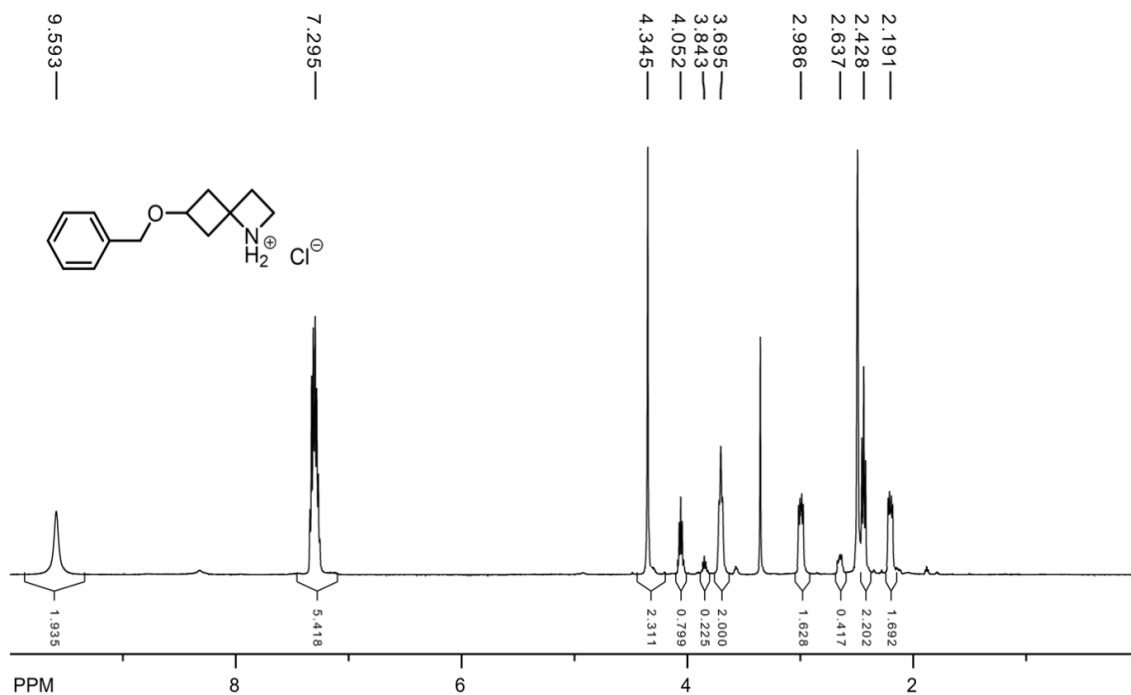


Рисунок А. 47 - Спектр ЯМР ^1H 6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид **2.58** (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч.)

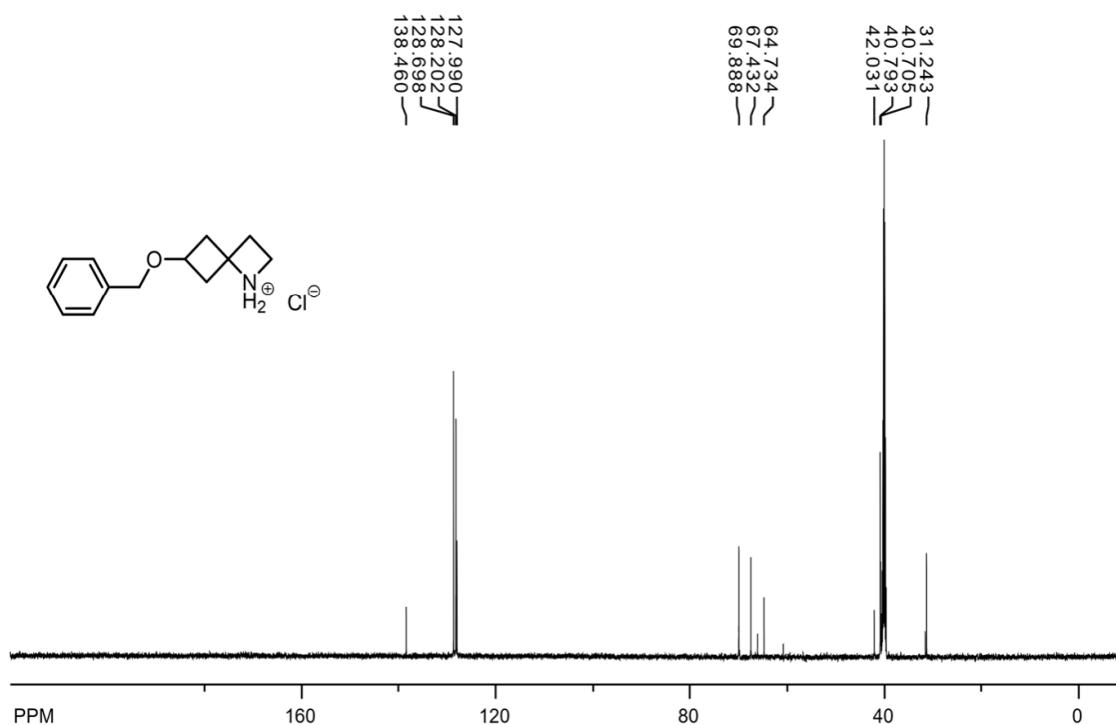


Рисунок А. 48 - Спектр ЯМР ^{13}C 6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид **2.58** (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч.)

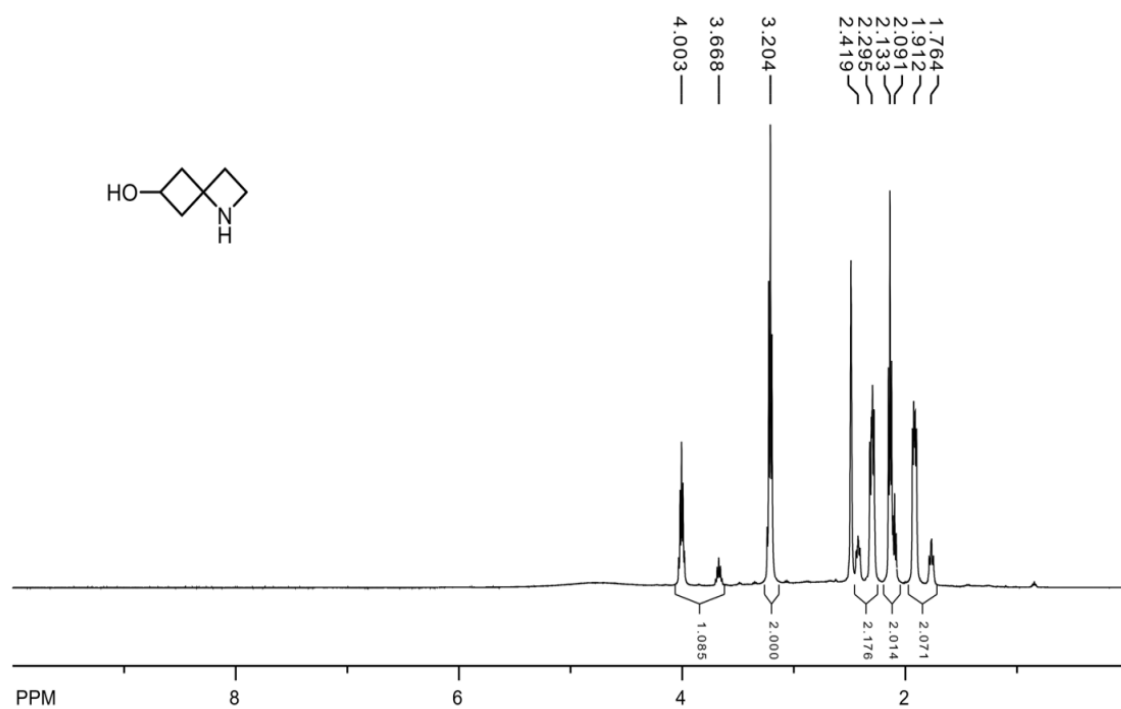


Рисунок А. 49 - Спектр ЯМР ¹H 1-Азаспіро[3.3]гептан-6-ол **2.59** (500 МГц, CDCl₃, м.ч.)

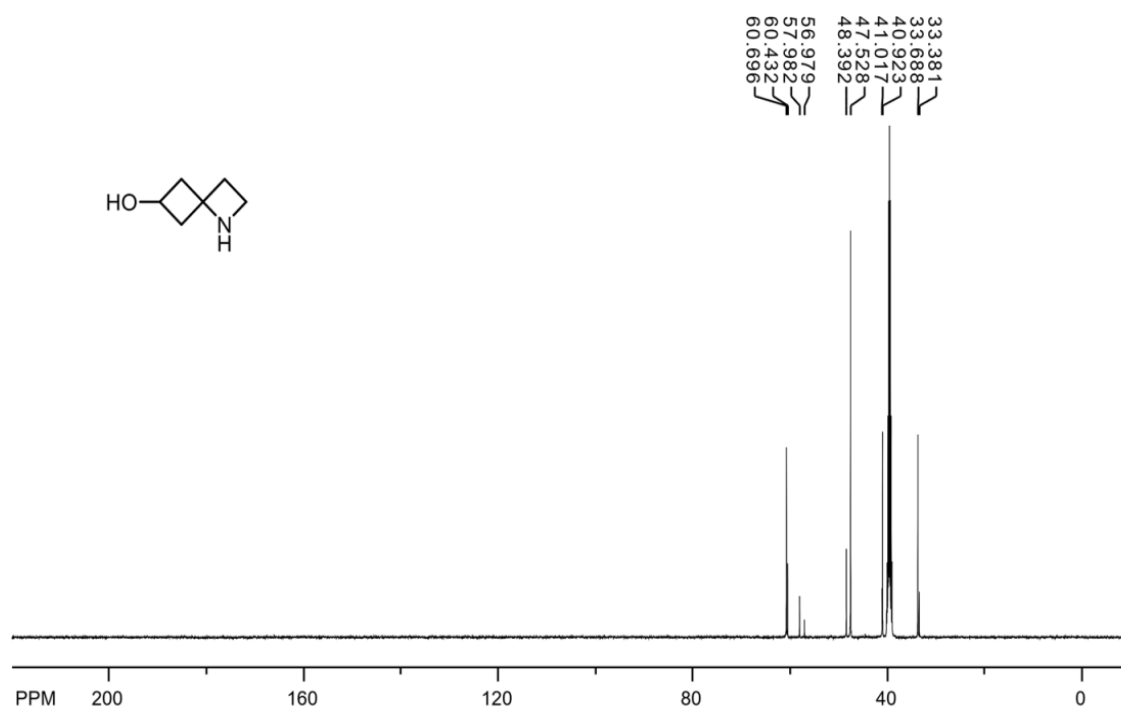


Рисунок А. 50 - Спектр ЯМР ¹³C 1-Азаспіро[3.3]гептан-6-ол **2.59** (126 МГц, CDCl₃, м.ч.)

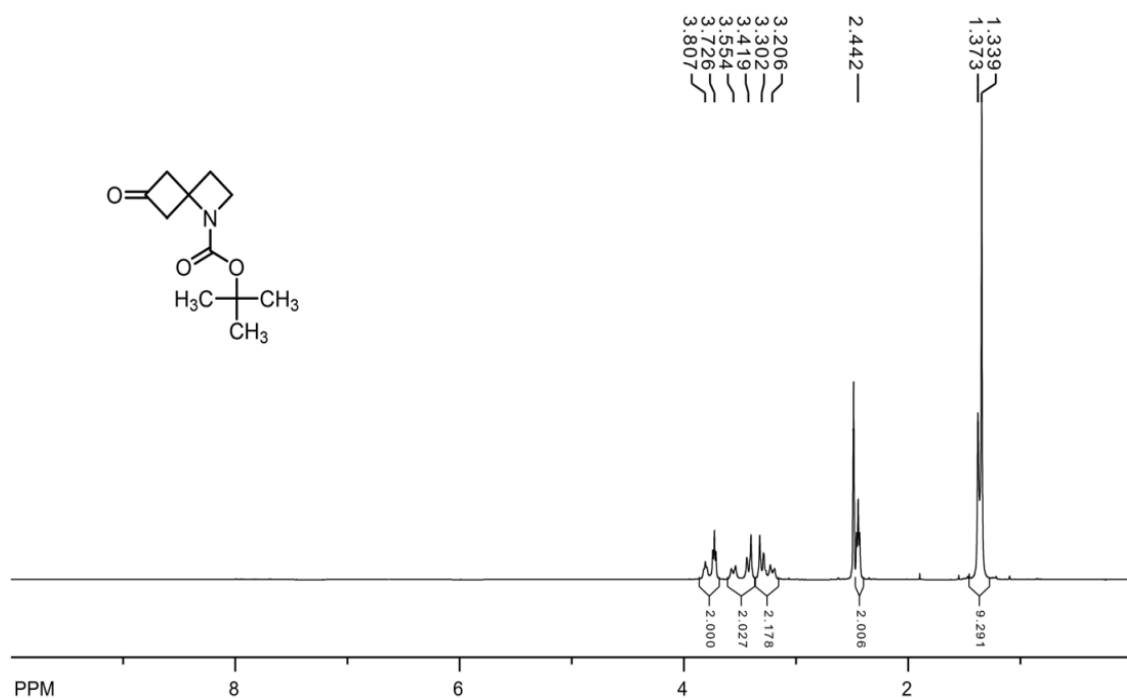


Рисунок А. 51 - Спектр ЯМР ¹H 6-Трет-бутил 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат **2.61** (500 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч.)

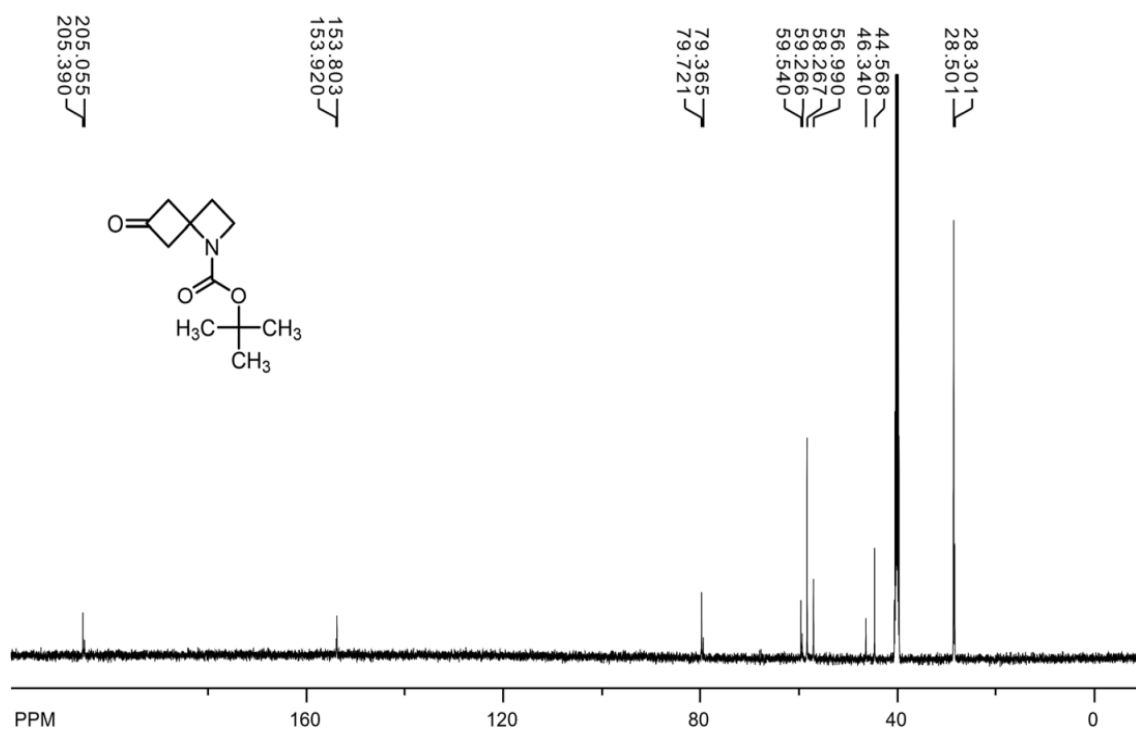


Рисунок А. 52 - Спектр ЯМР ¹³C 6-Трет-бутил 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат **2.61** (151 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч.)

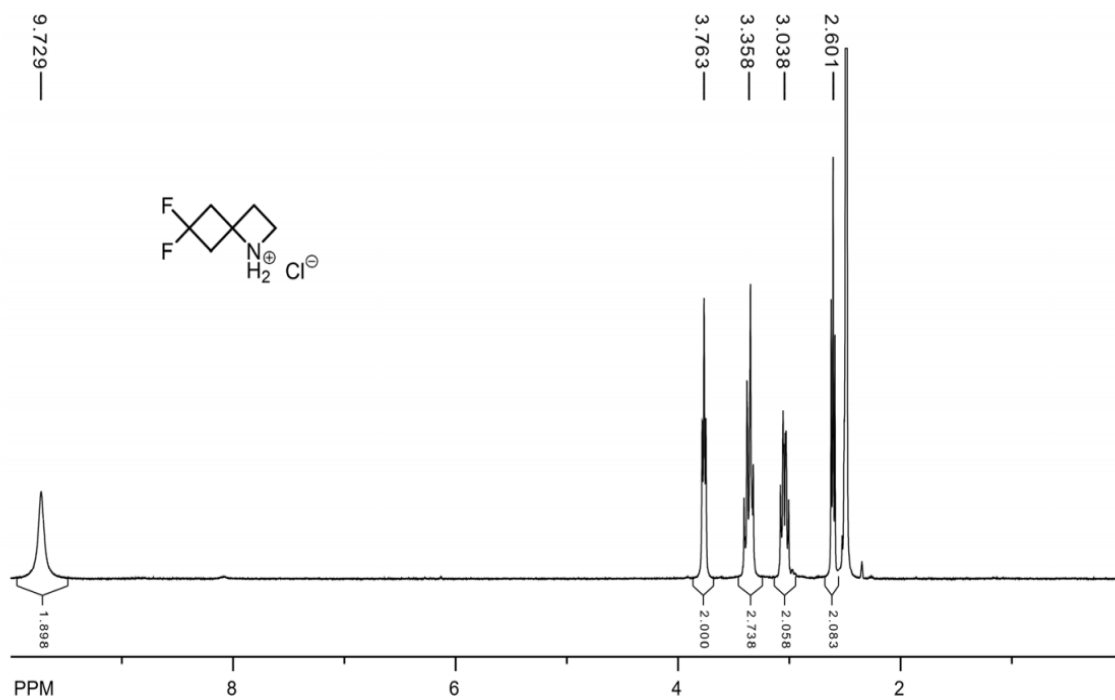


Рисунок А. 53 - Спектр ЯМР ^1H 6,6-Дифтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл гідрохлорид **2.62** (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч.)

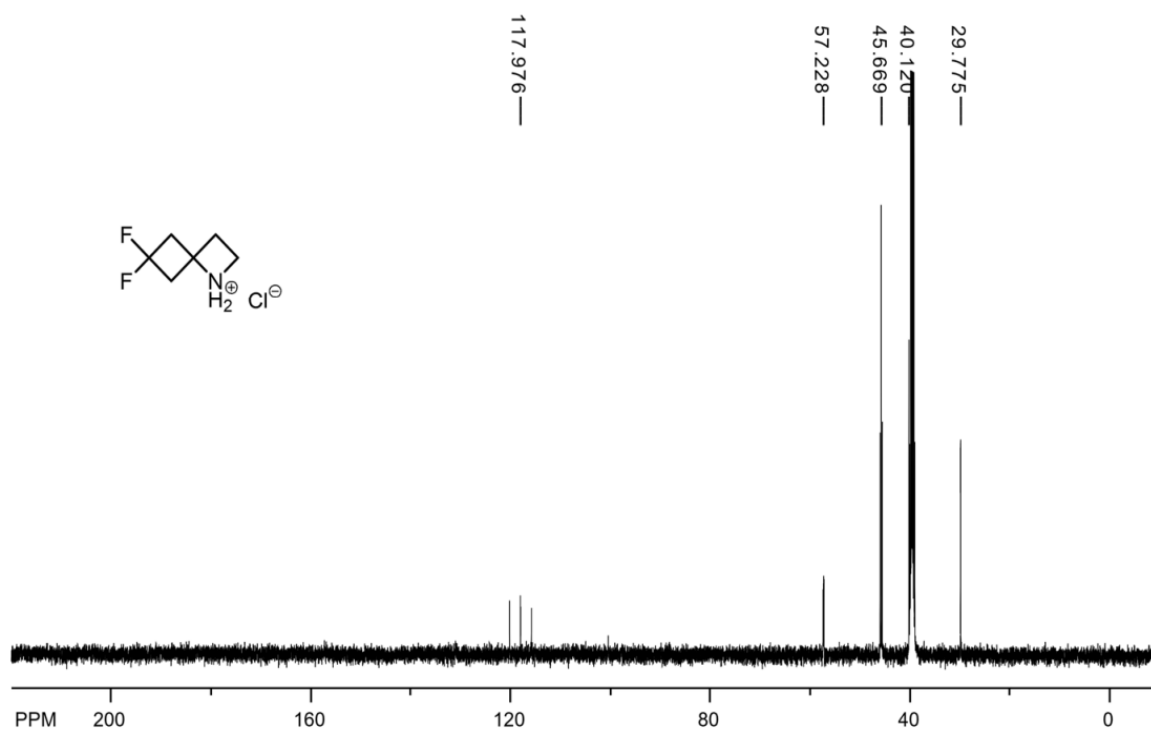


Рисунок А. 54 - Спектр ЯМР ^{13}C 6,6-Дифтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл гідрохлорид **2.62** (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч.)

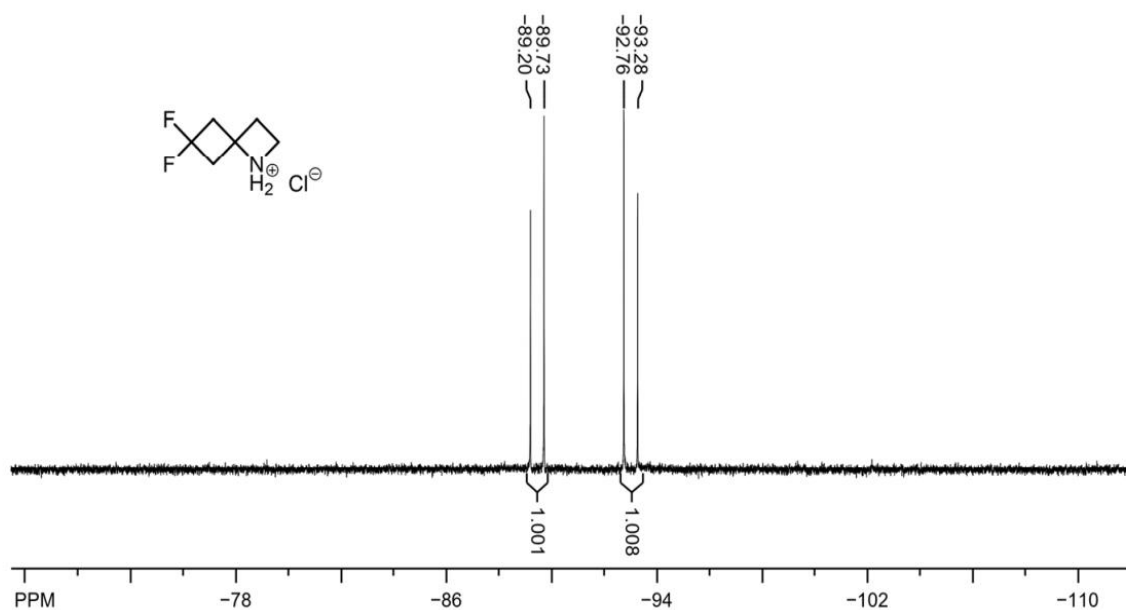


Рисунок А. 55 - Спектр ЯМР $^{19}\text{F}(^1\text{H})$ 6,6-Дифтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл гідрохлорид **2.62** (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч.)

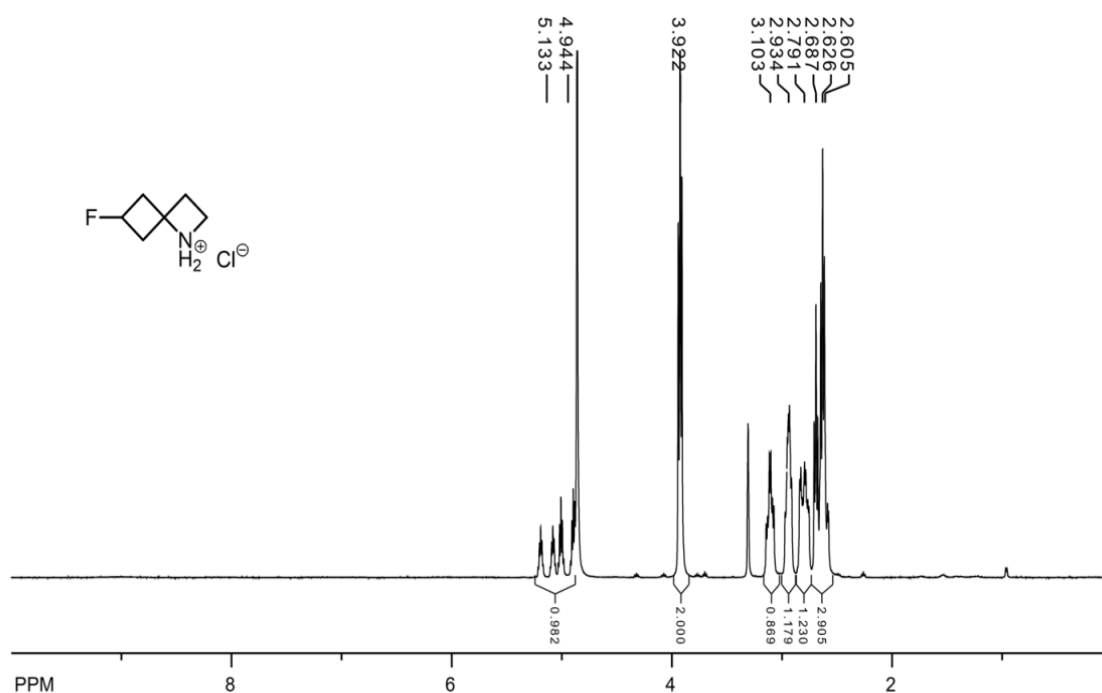


Рисунок А. 56 - Спектр ЯМР ^1H 6-Фтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл гідрохлорид **2.65** (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, м.ч.)

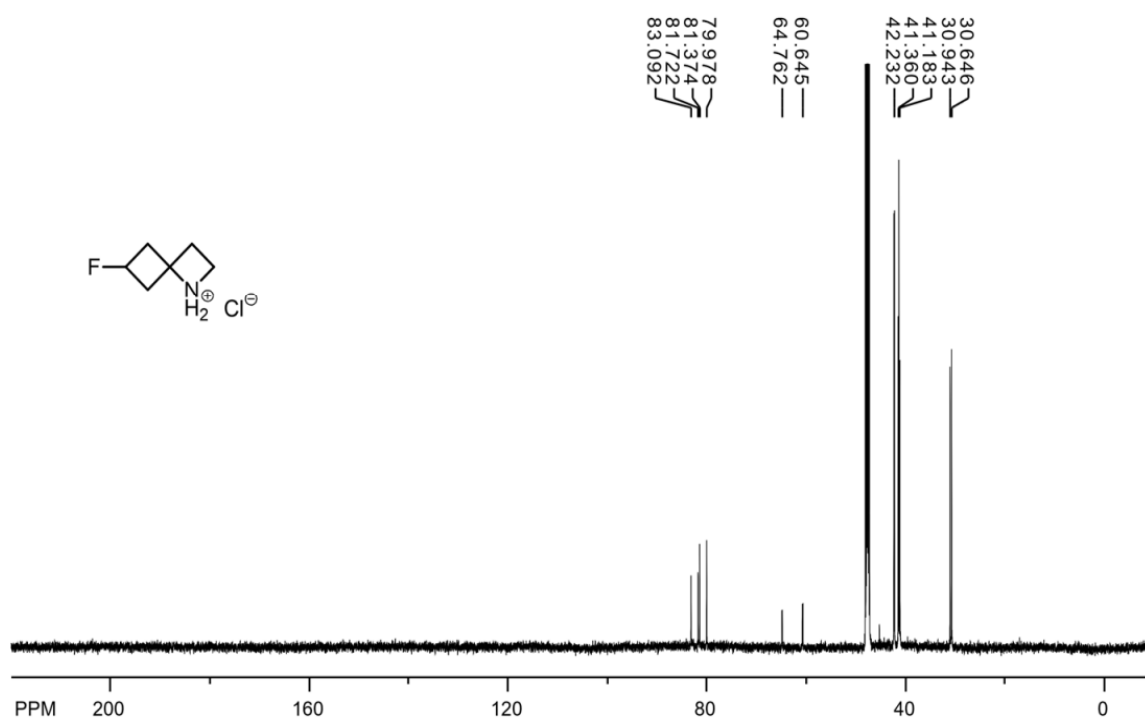


Рисунок А. 57 - Спектр ЯМР ¹³C 6-Фтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл гідрохлорид **2.65** (151 МГц, CD₃OD-*d*₄, м.ч.)

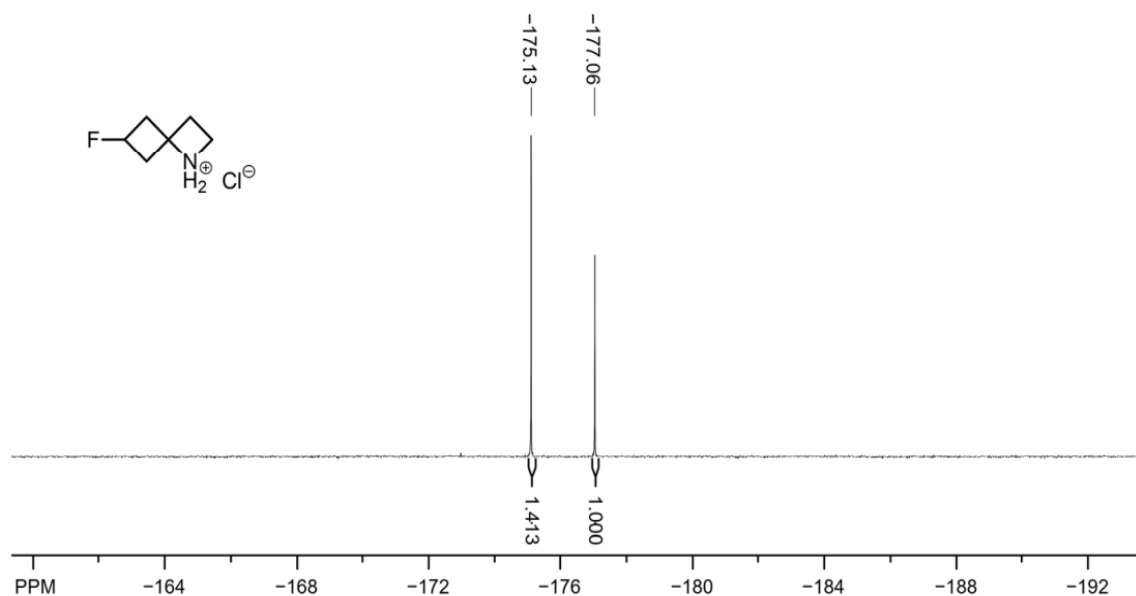


Рисунок А. 58 - Спектр ЯМР ¹⁹F 6-Фтор-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл гідрохлорид **2.65** (376 МГц, CD₃OD-*d*₄, м.ч.)

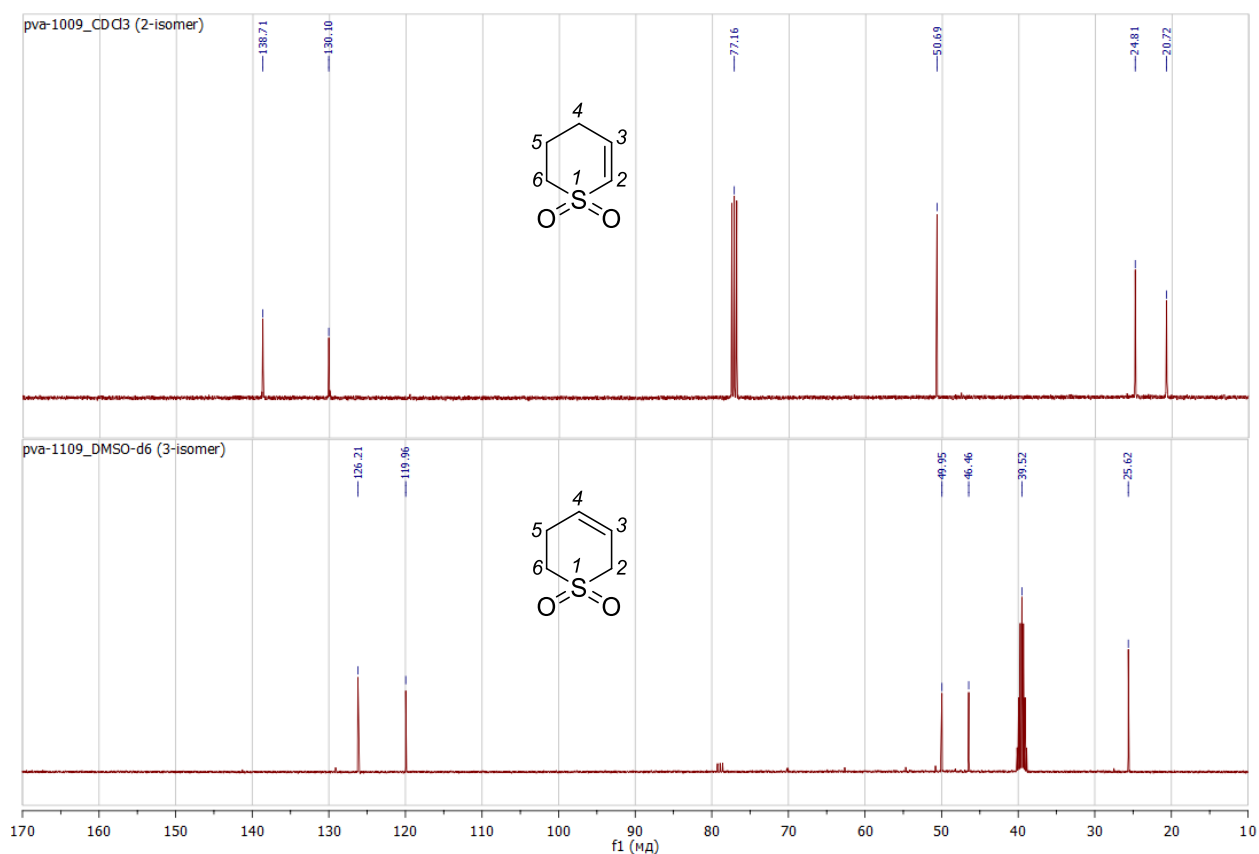


Рисунок А. 59 - Спектр ЯМР ^1H 3,4- та 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1** та **4.2** (100 МГц, CDCl₃ для **4.1**, DMSO-*d*₆ для **4.2**, м.ч.)

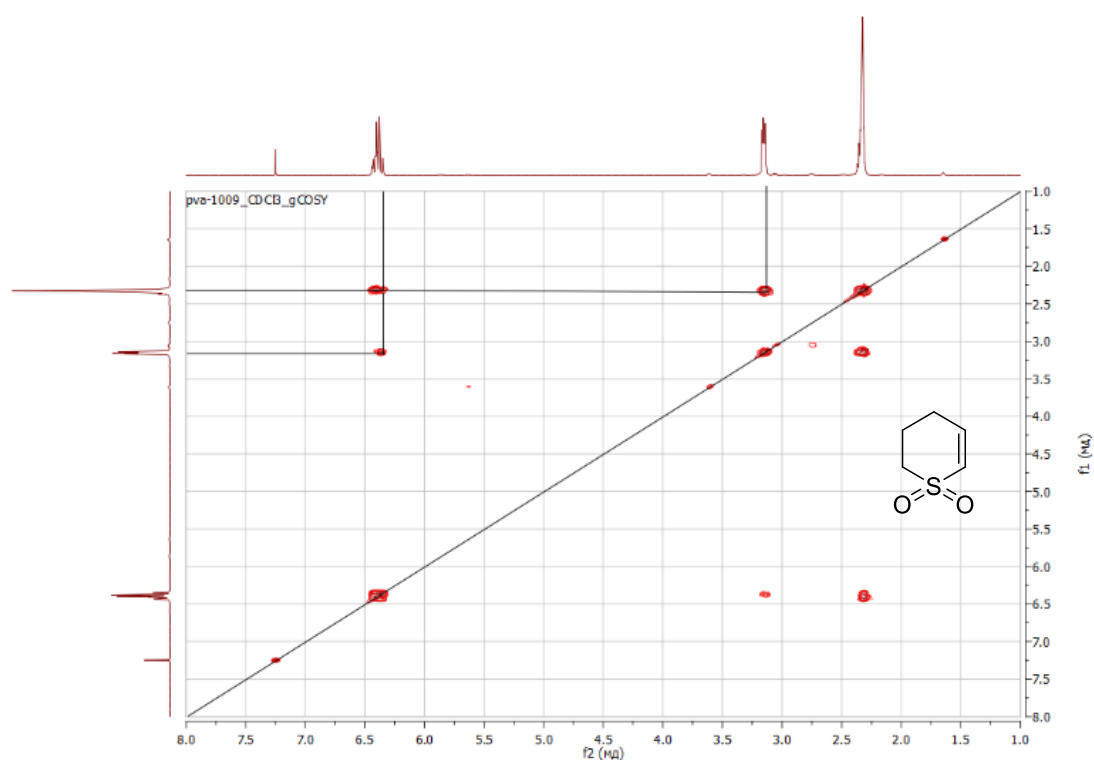


Рисунок А. 60 - Спектр ЯМР COSY 3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1** (400 МГц, CDCl₃, м.ч.)

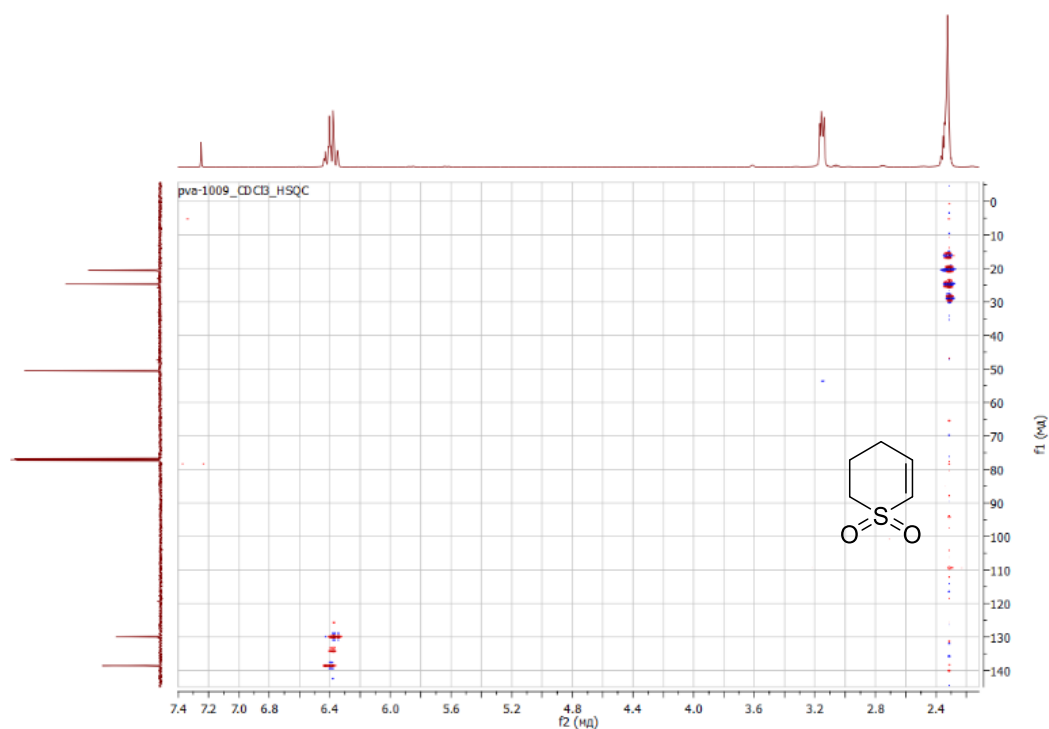


Рисунок А. 61 - Спектр ЯМР HSQC 3,4-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів **4.1** (100 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

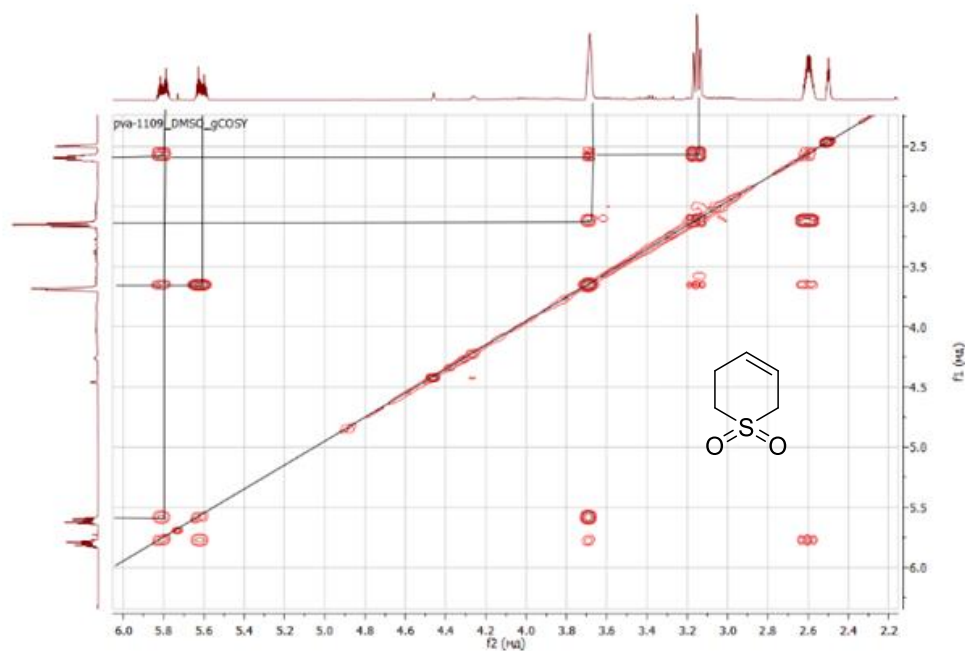


Рисунок А. 62 - Спектр ЯМР COSY 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів **4.2** (400 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

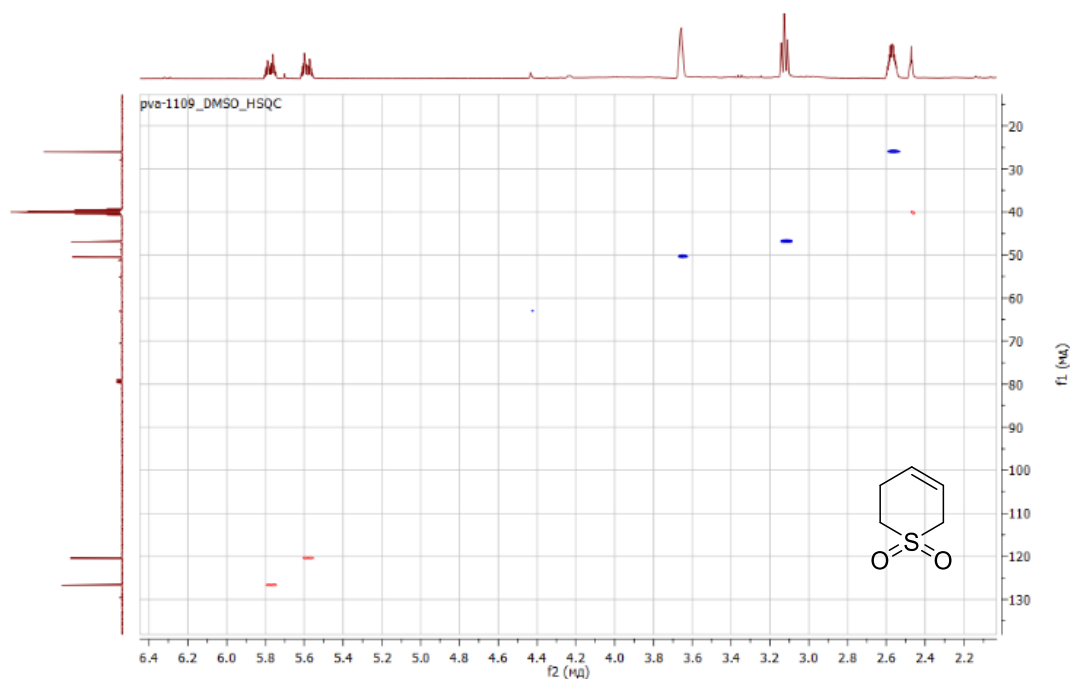


Рисунок А. 63 - Спектр ЯМР HSQC 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів **4.2** (100 МГц, CDCl_3 , м.ч.)

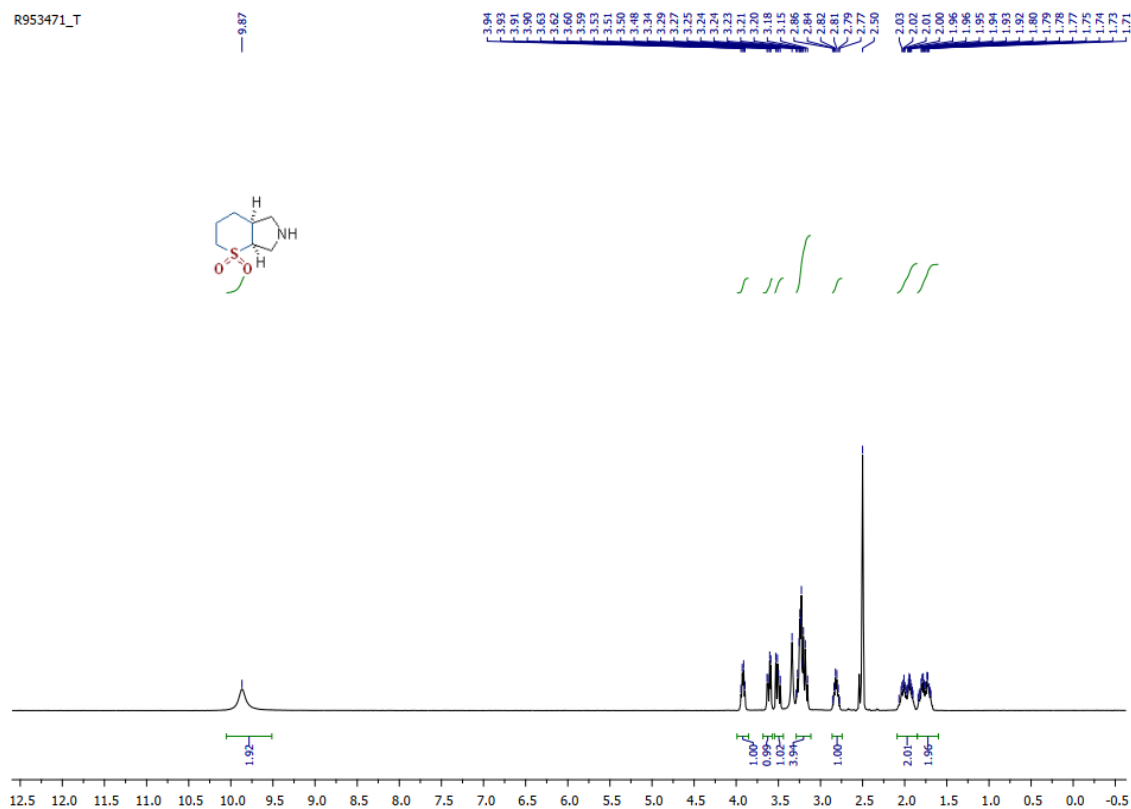


Рисунок А. 64 - Спектр ЯМР ^1H Октагідротіопірано[2,3-с]пірол 1,1-діоксид гідрохлорид **4.20** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч.)

R953471_13C

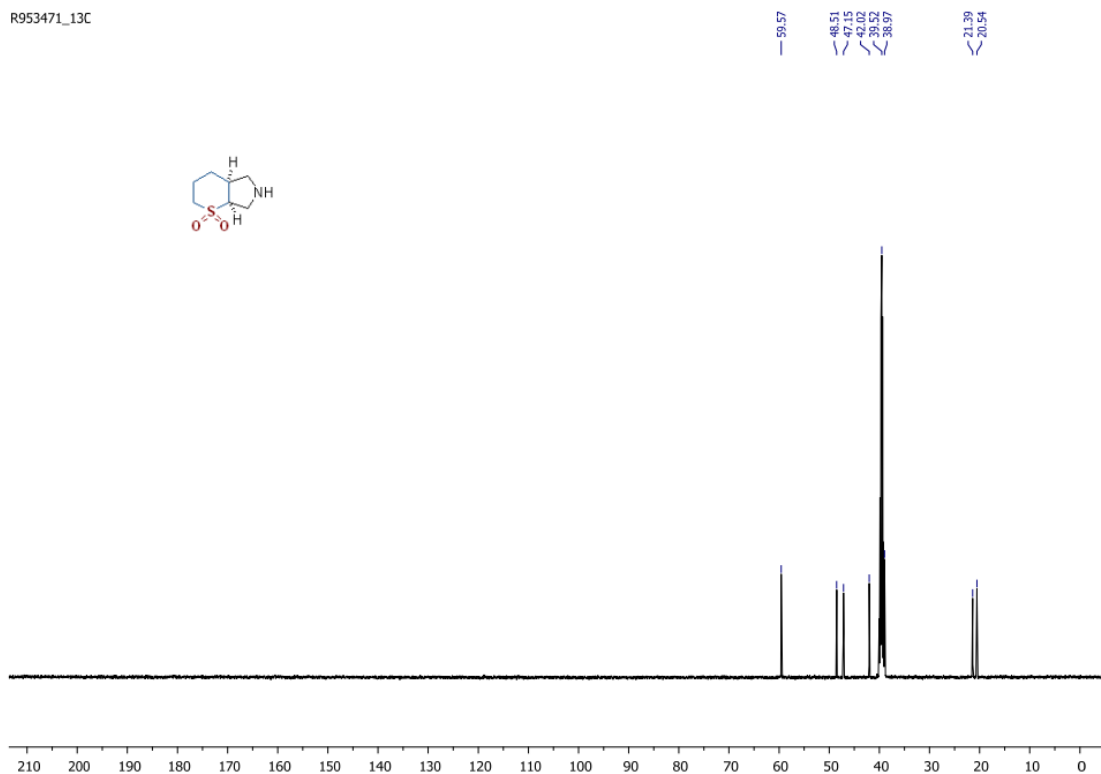


Рисунок А. 65 - Спектр ЯМР ¹³C Октагидротіопірано[2,3-с]пірол 1,1-діоксид гідрохлорид **4.20** (126 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч.)

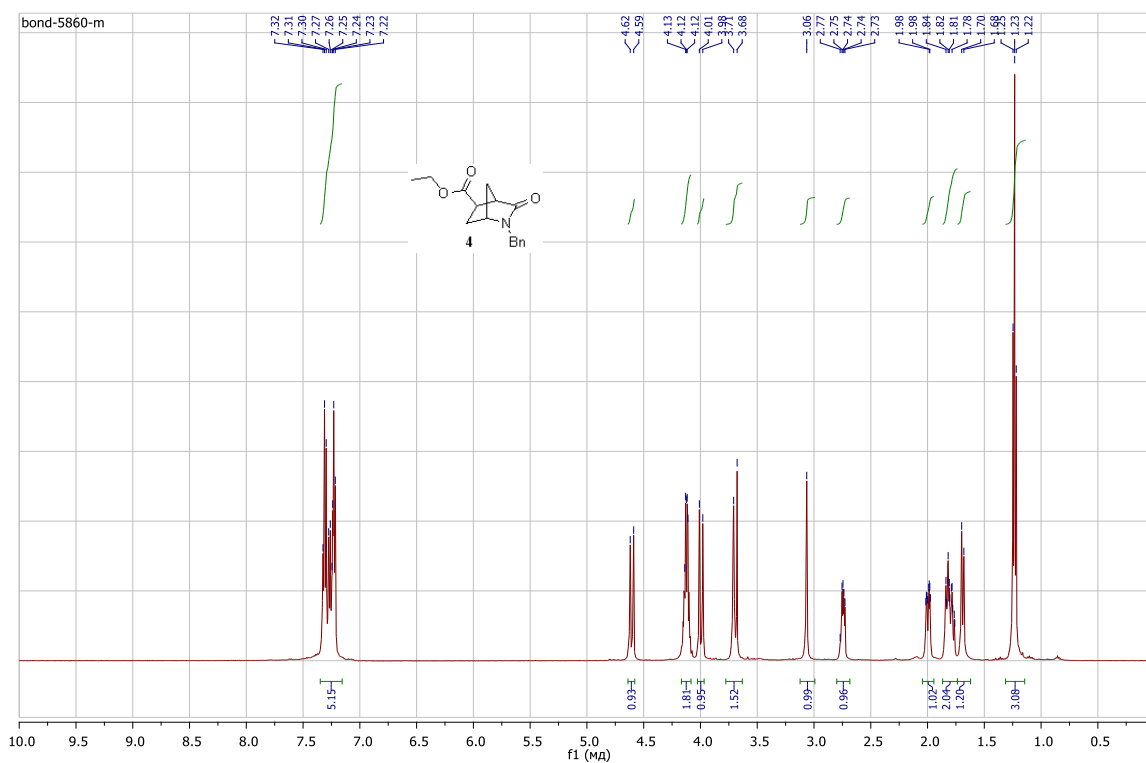


Рисунок А. 66 - Спектр ЯМР ¹H Етил-N-бензил-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат **3.13** (500 МГц, CDCl₃)

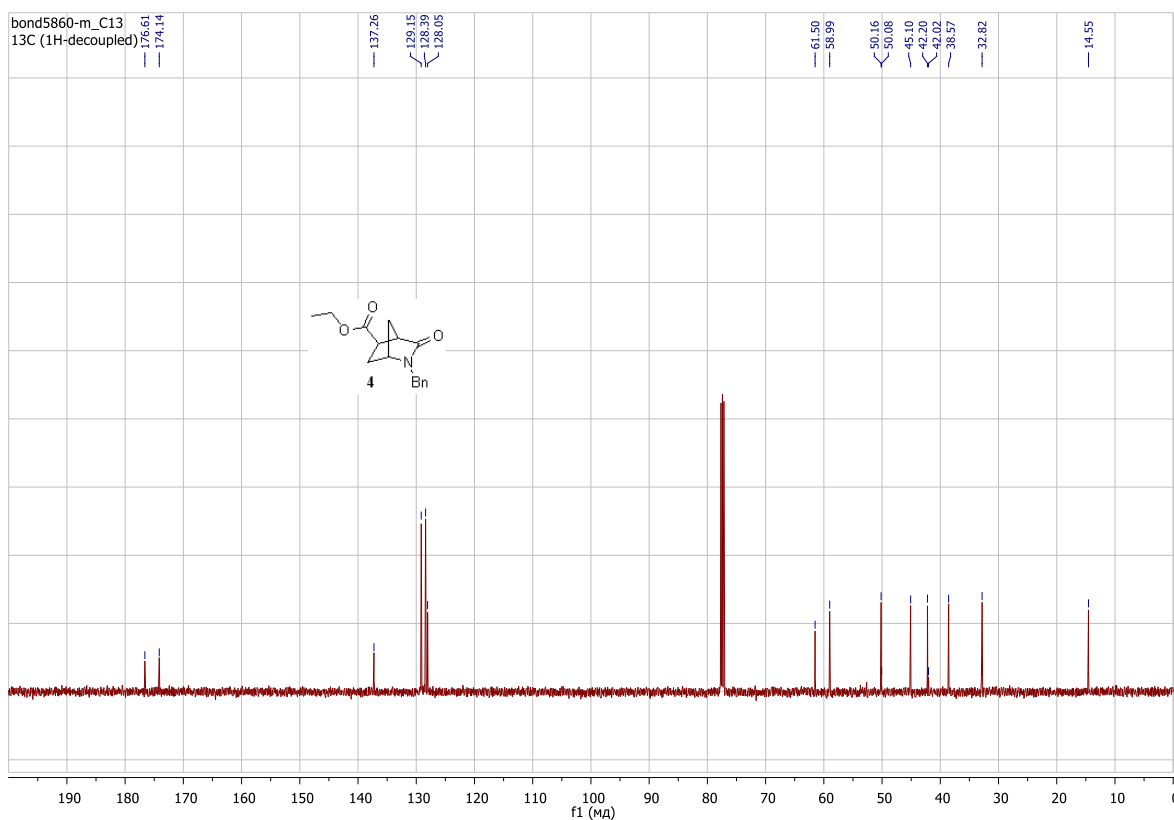


Рисунок А. 67 - Спектр ЯМР ¹³C Етил-N-бензил-3-оксо-2-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат **3.13** (126 МГц, CDCl₃)

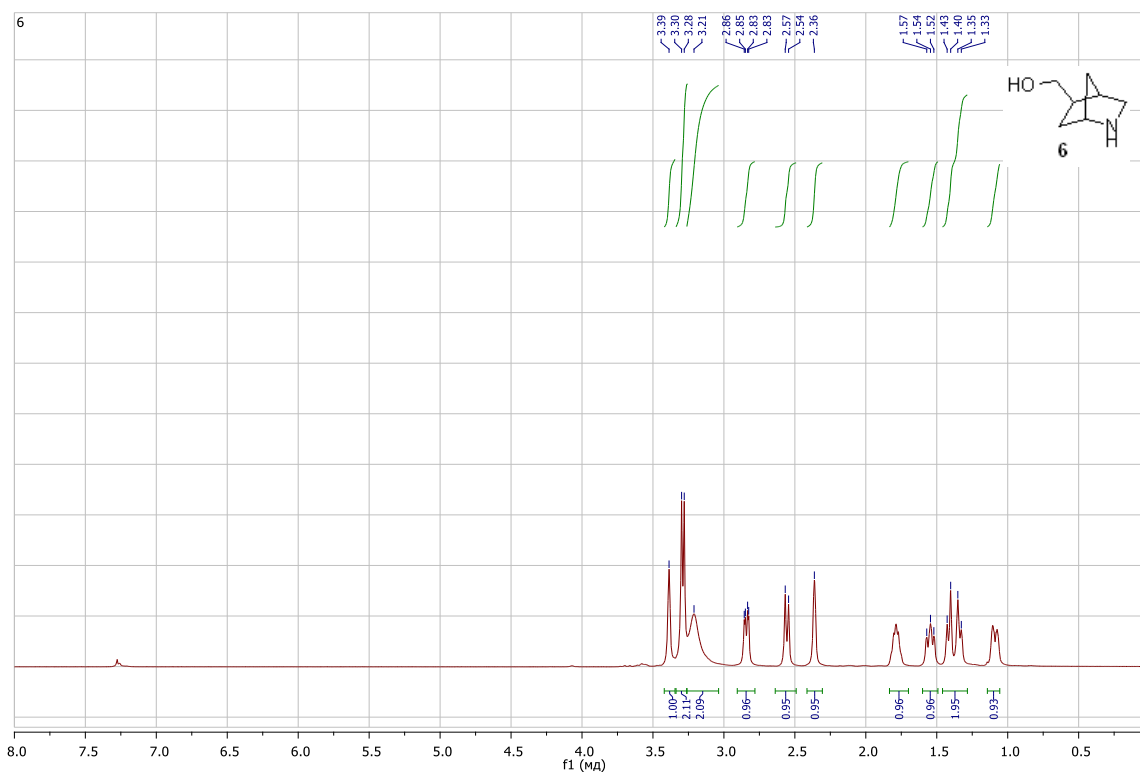


Рисунок А. 68 - Спектр ЯМР ¹H (2-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл)метанол **3.15** (400 МГц, CDCl₃)

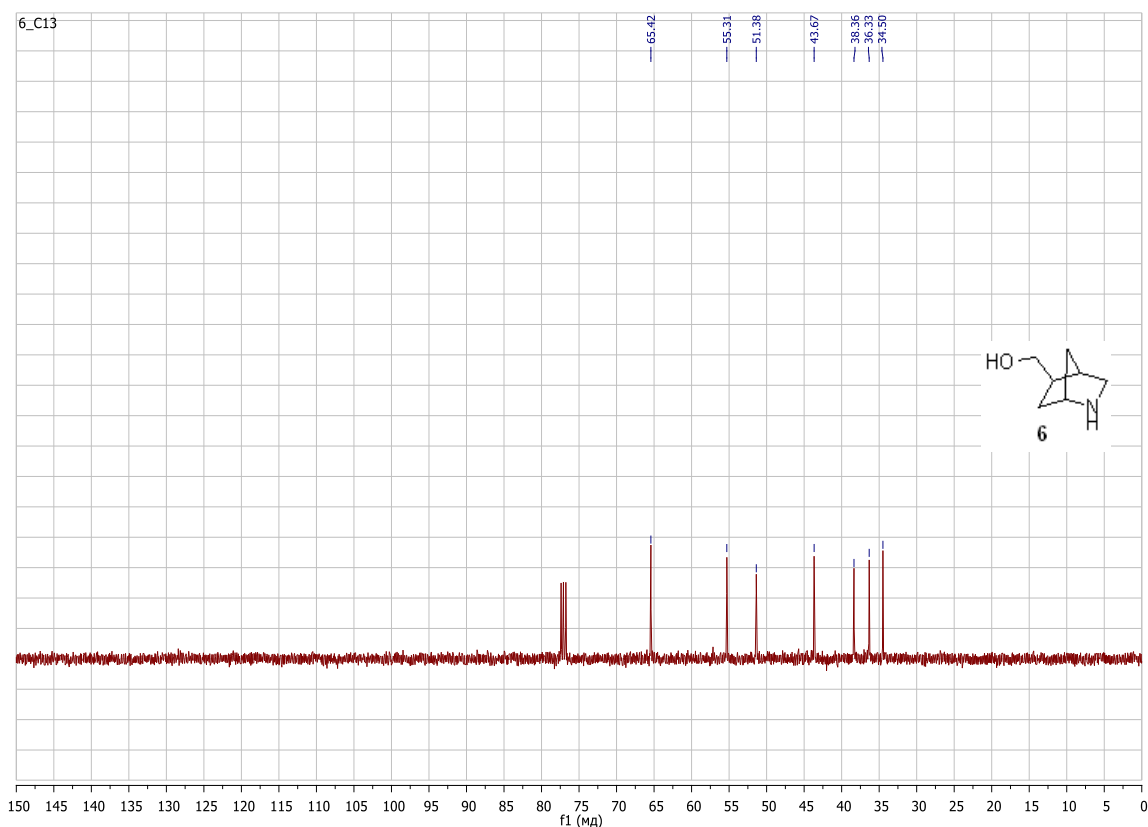


Рисунок А. 69 - Спектр ЯМР ^{13}C (2-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-іл)метанол **3.15** (101 МГц, CDCl_3)

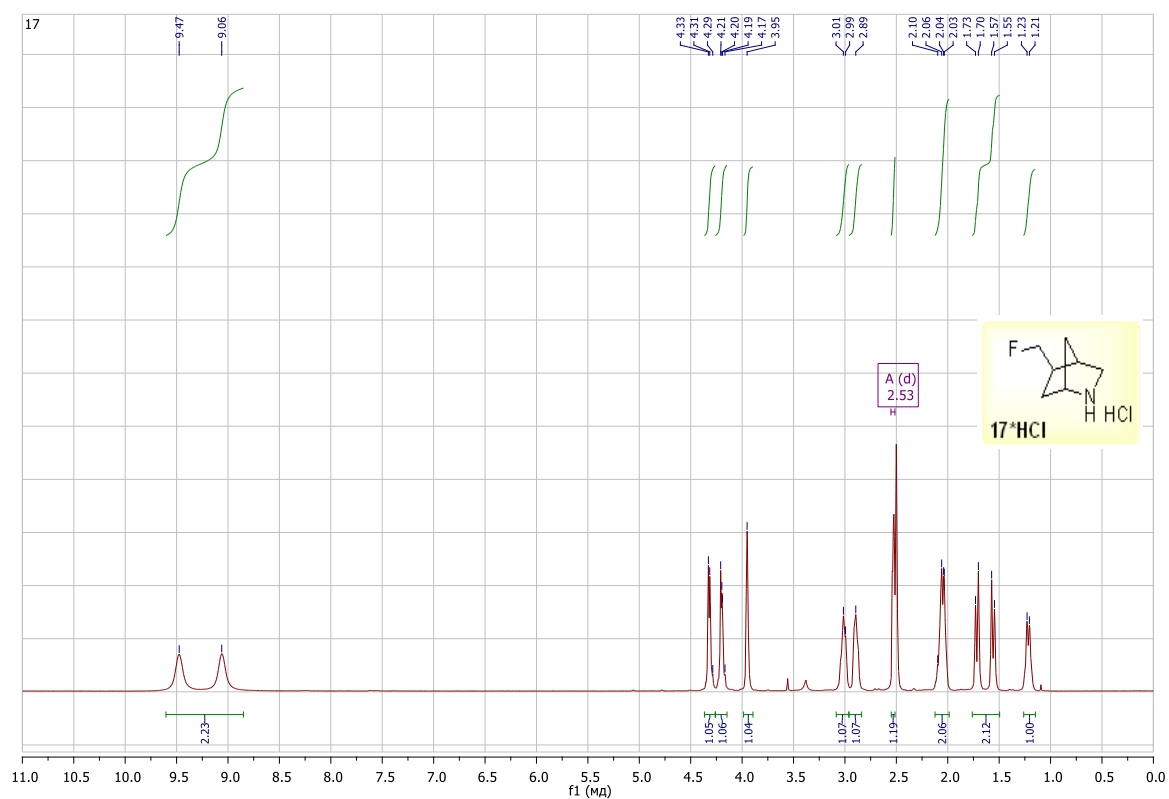


Рисунок А. 70 - Спектр ЯМР ^1H 5-(фторметил)-2-азабіцкло[2.2.1]гептан **3.29** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

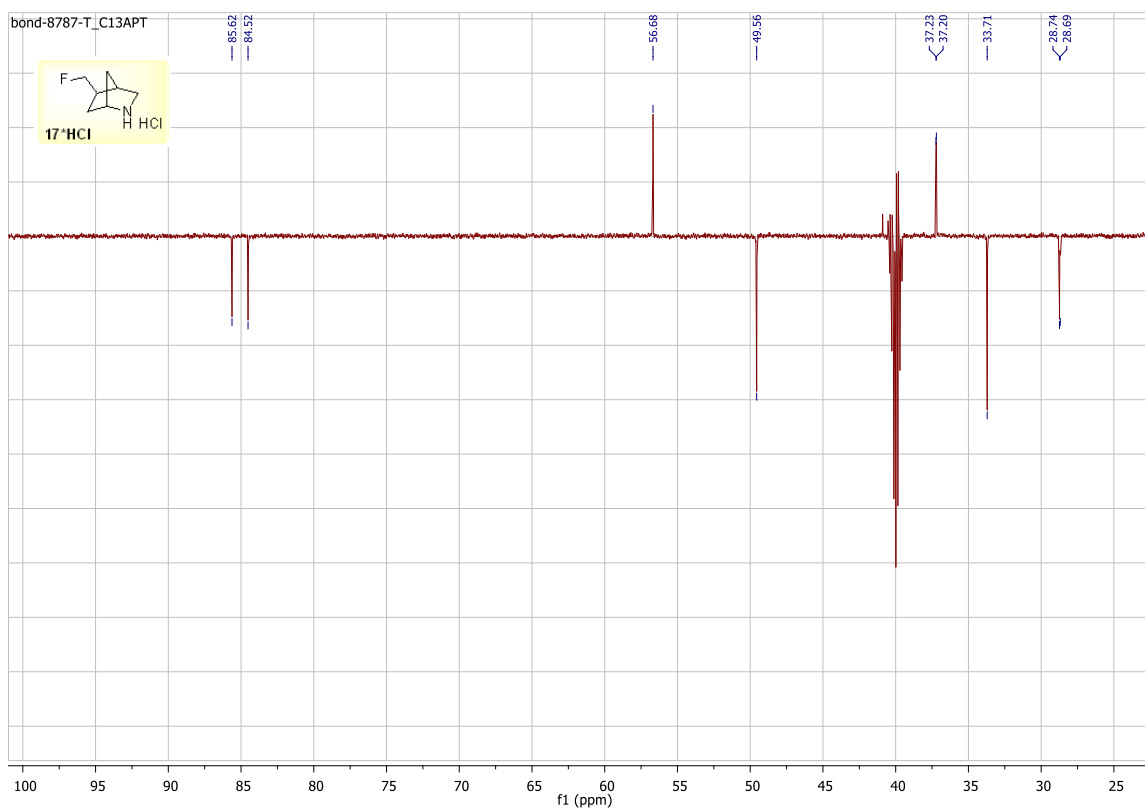


Рисунок А. 71 - Спектр ЯМР ^{13}C 5-(фторметил)-2-азабіцкло[2.2.1]гептан **3.29** (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

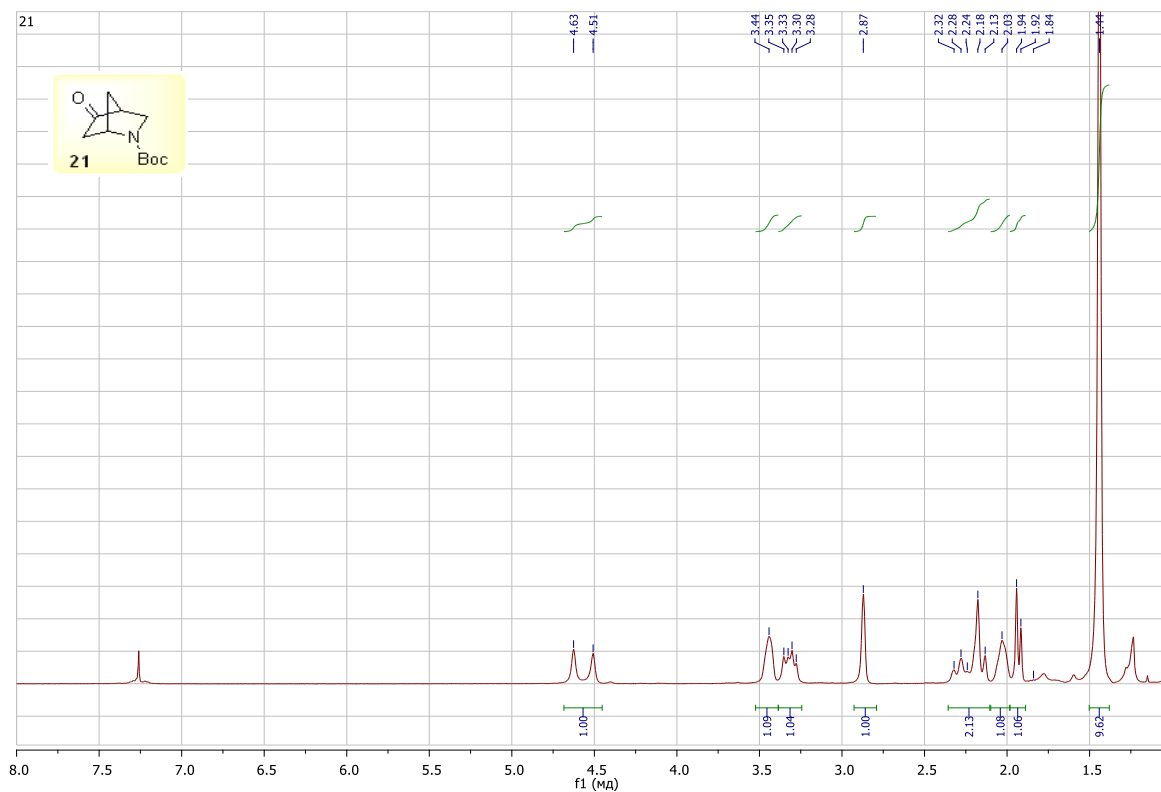


Рисунок А. 72 - Спектр ЯМР ^1H Трет-бутил-5-оксо-2-азабіцкло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат **3.33** (400 МГц, CDCl_3)

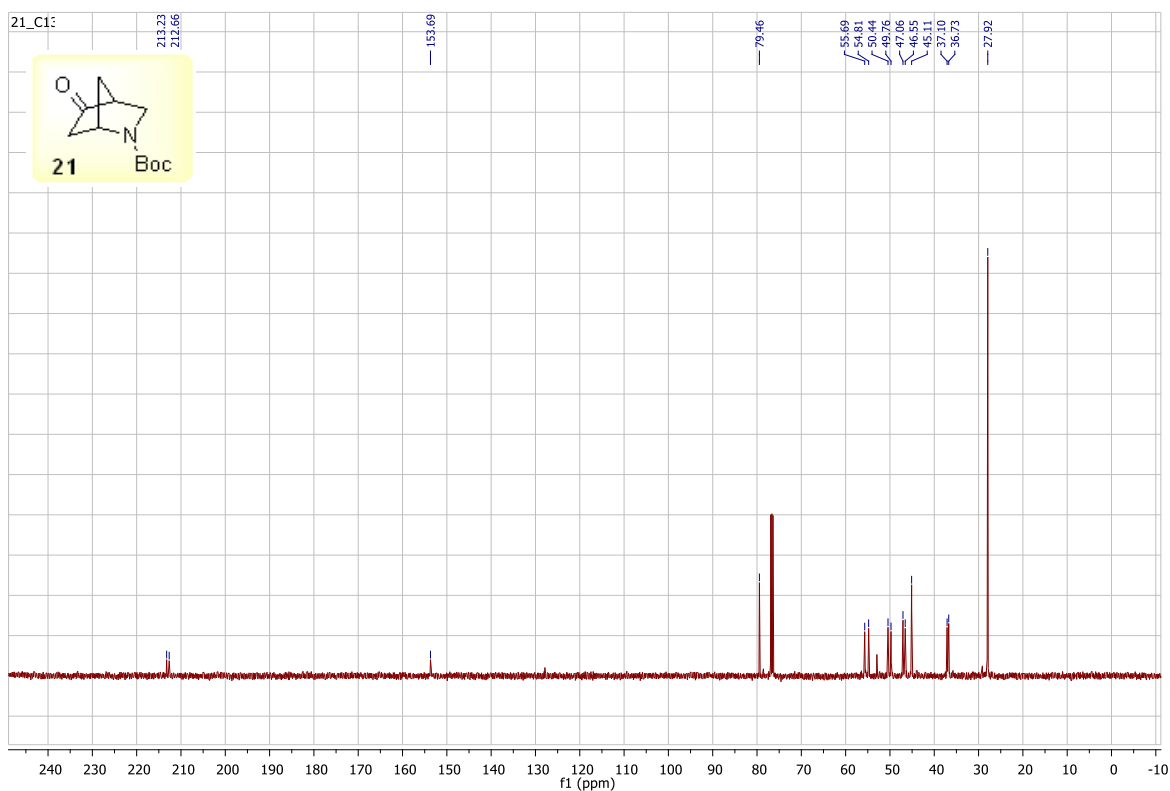


Рисунок А. 73 - Спектр ЯМР ^{13}C Трет-бутил-5-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат **3.33** (126 МГц, CDCl_3)

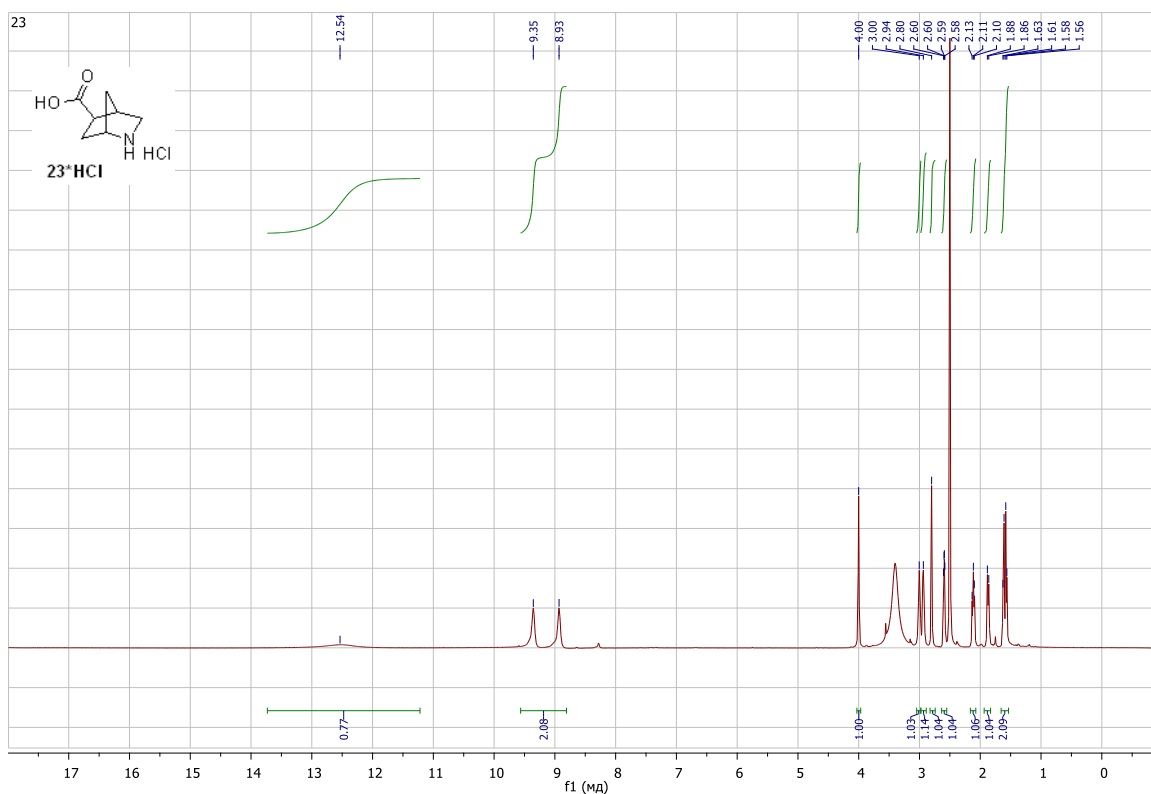


Рисунок А. 74 - Спектр ЯМР ^1H 2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбонова кислота **3.18** (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

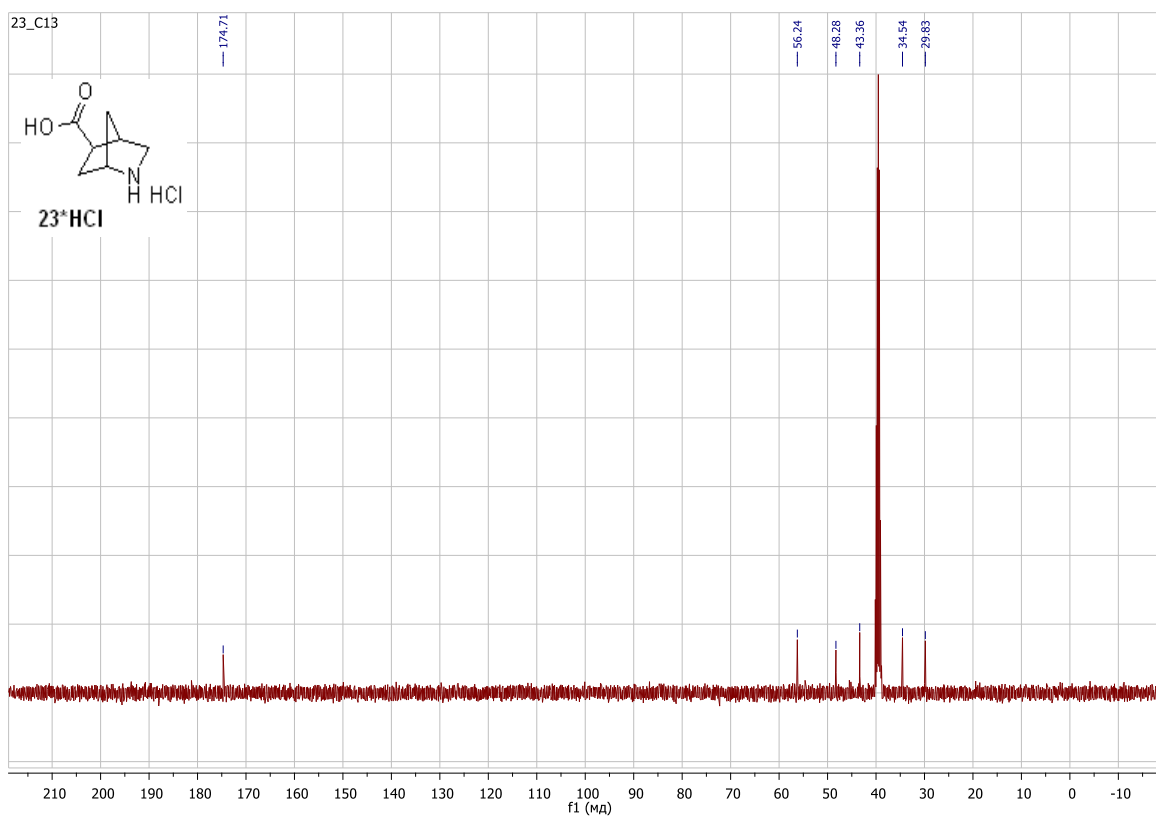


Рисунок А. 75 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-карбонова кислота **3.18** (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$)

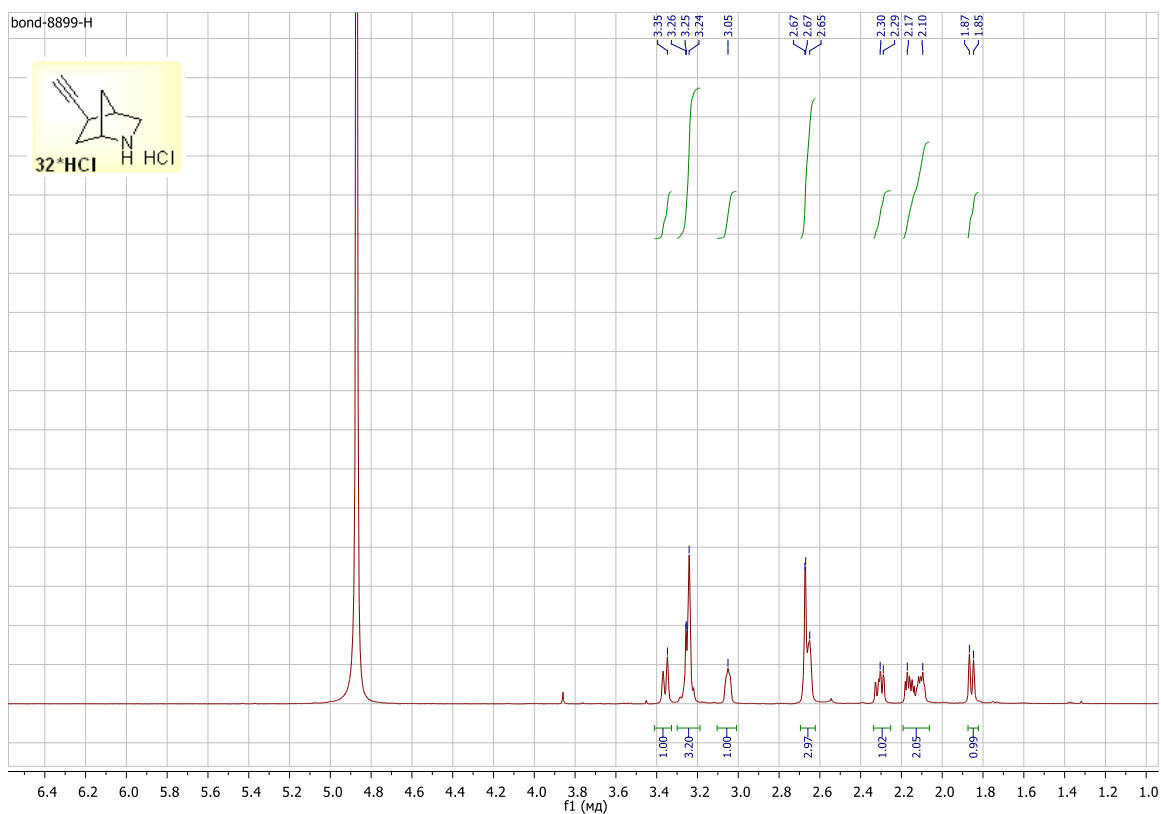


Рисунок А. 76 - Спектр ЯМР ^1H 5-етиніл-2-азабіцкло[2.2.1]гептан **3.41** (600 МГц, D_2O)

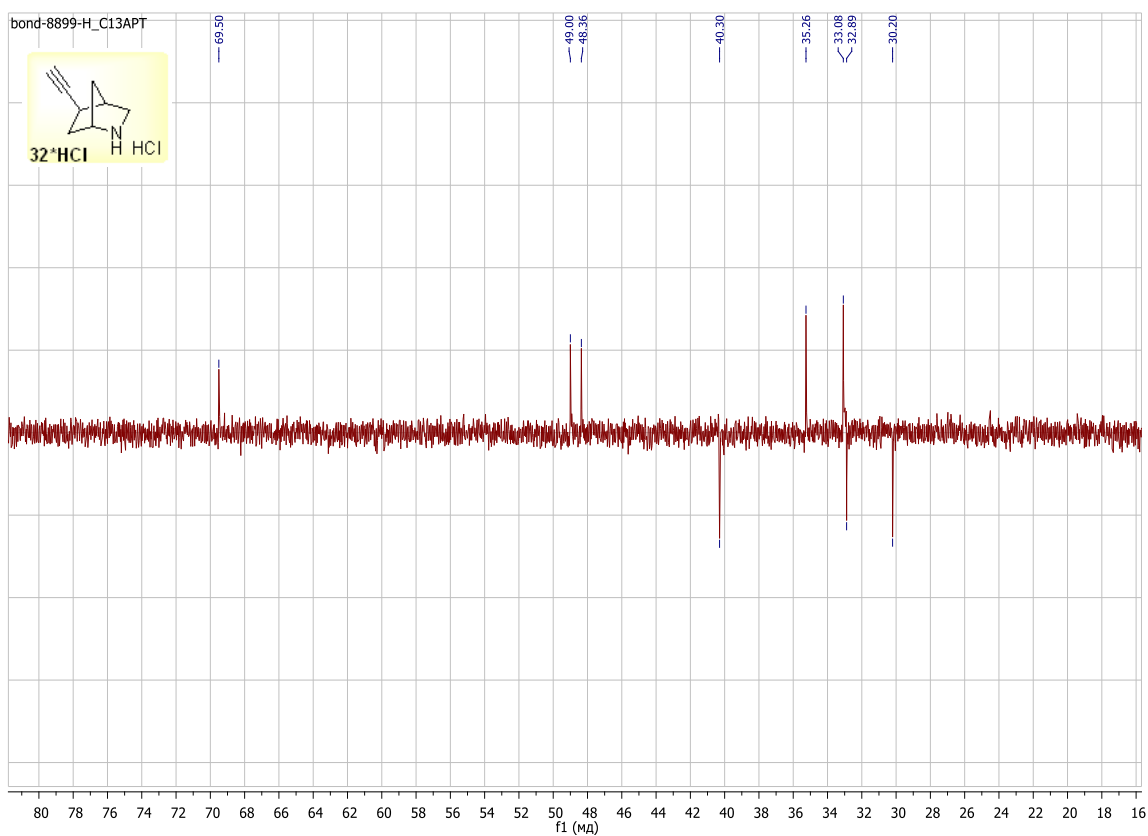


Рисунок А. 77 - Спектр ЯМР ^{13}C 5-етиніл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан **3.41** (151 МГц, D_2O)

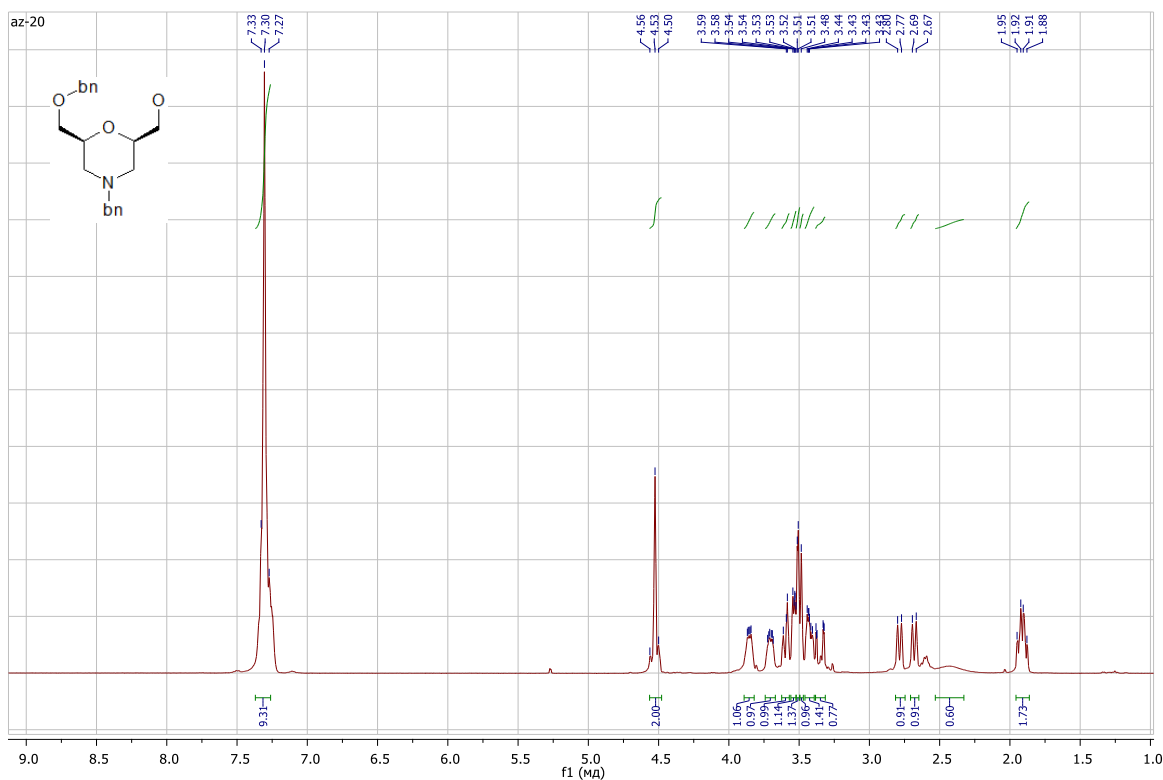


Рисунок А. 78 - Спектр ЯМР ^1H (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанол **3.47** (400 МГц, CDCl_3)

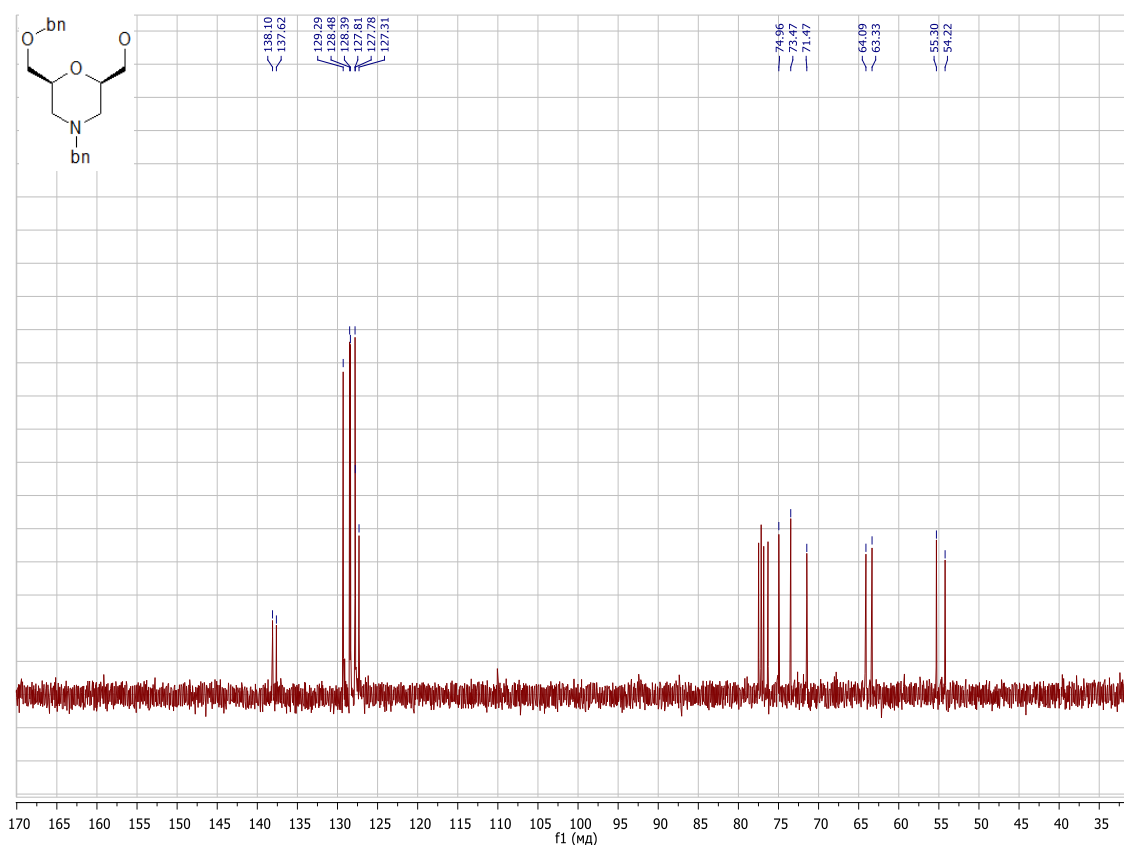


Рисунок А. 79 - Спектр ЯМР ¹³С (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанол **3.47** (101 МГц, CDCl₃)

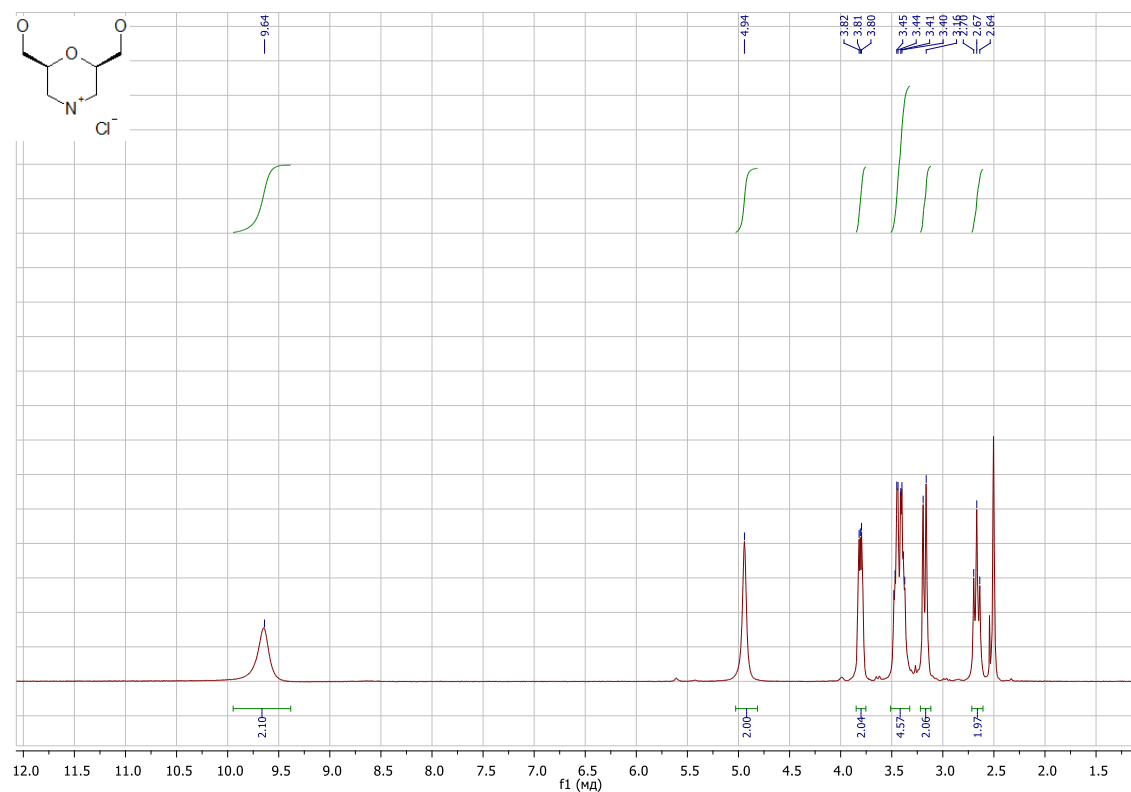


Рисунок А. 80 - Спектр ЯМР ¹Н (морфолін-цис-2,6-діл)діметанол **3.51** (400 МГц, DMSO-*d*₆)

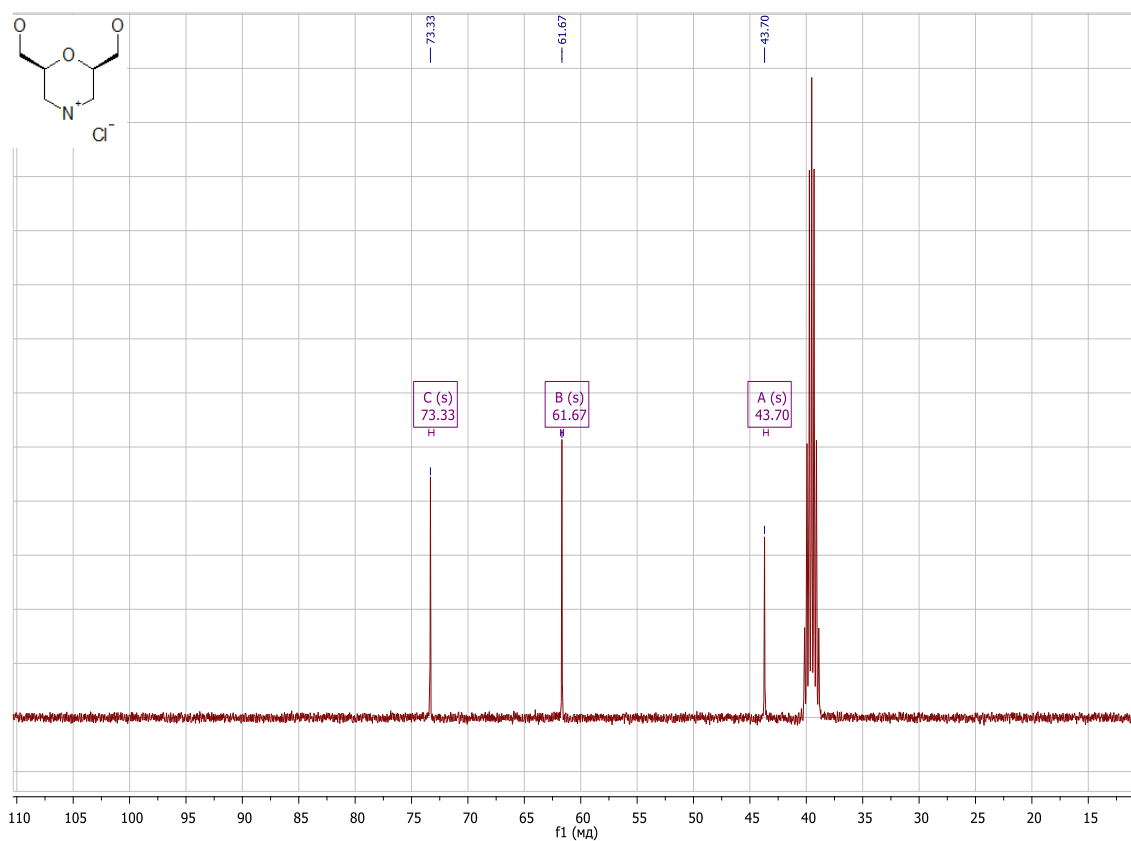


Рисунок А. 81 - Спектр ЯМР ¹³С (морфолін-*цис*-2,6-дііл)діметанол **3.51** (101 МГц, DMSO-*d*₆)

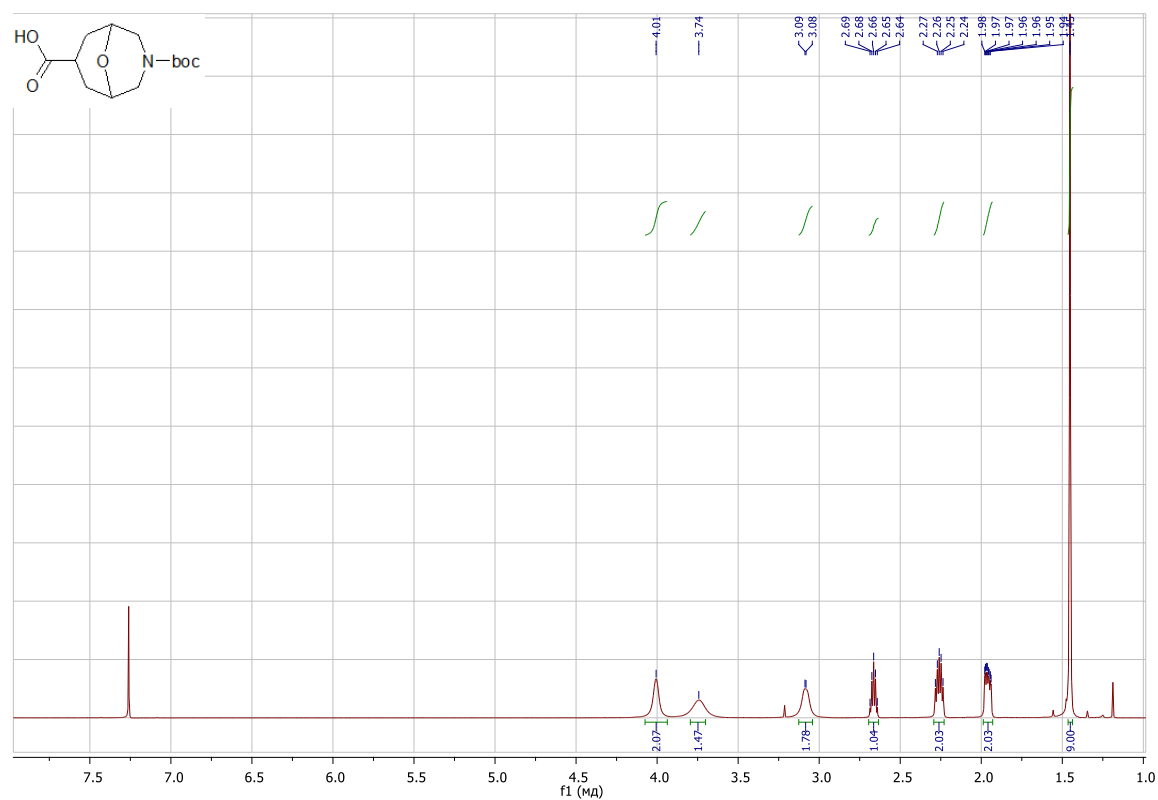


Рисунок А. 82 - Спектр ЯМР ¹Н 3-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонова кислота **3.56** (600 МГц, CDCl₃)

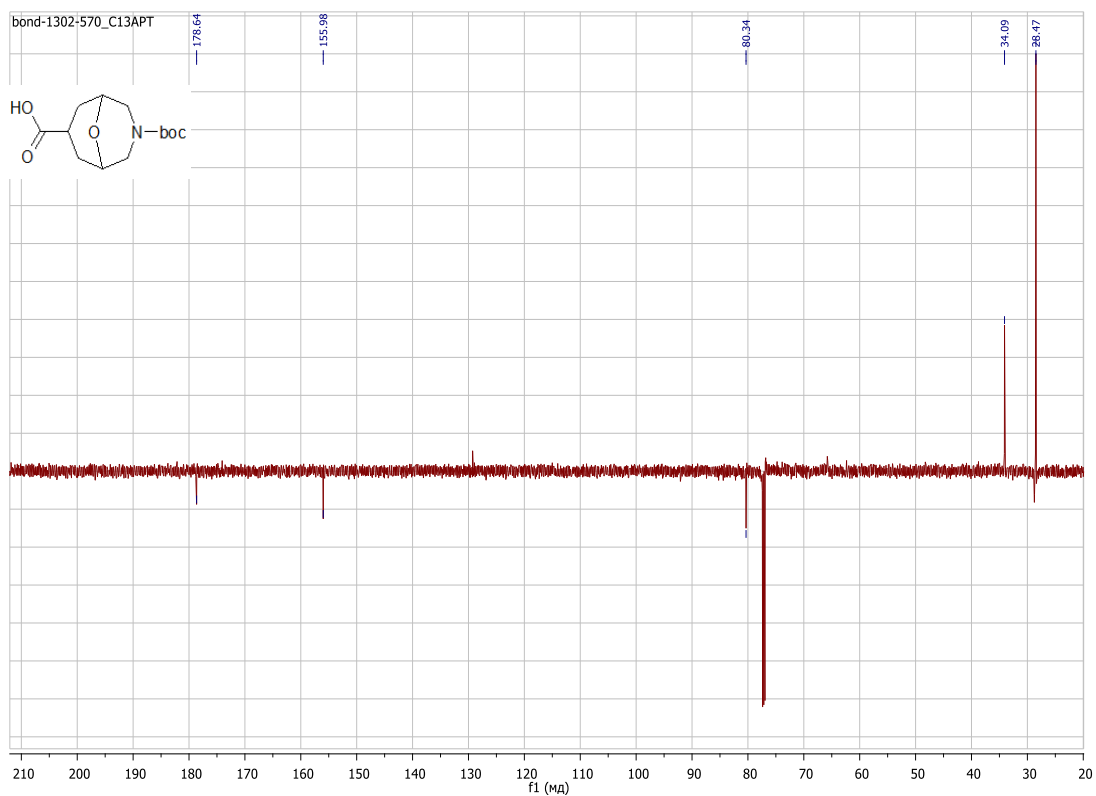


Рисунок А. 83 - Спектр ЯМР ¹³C 3-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонова кислота **3.56** (151 МГц, CDCl₃)

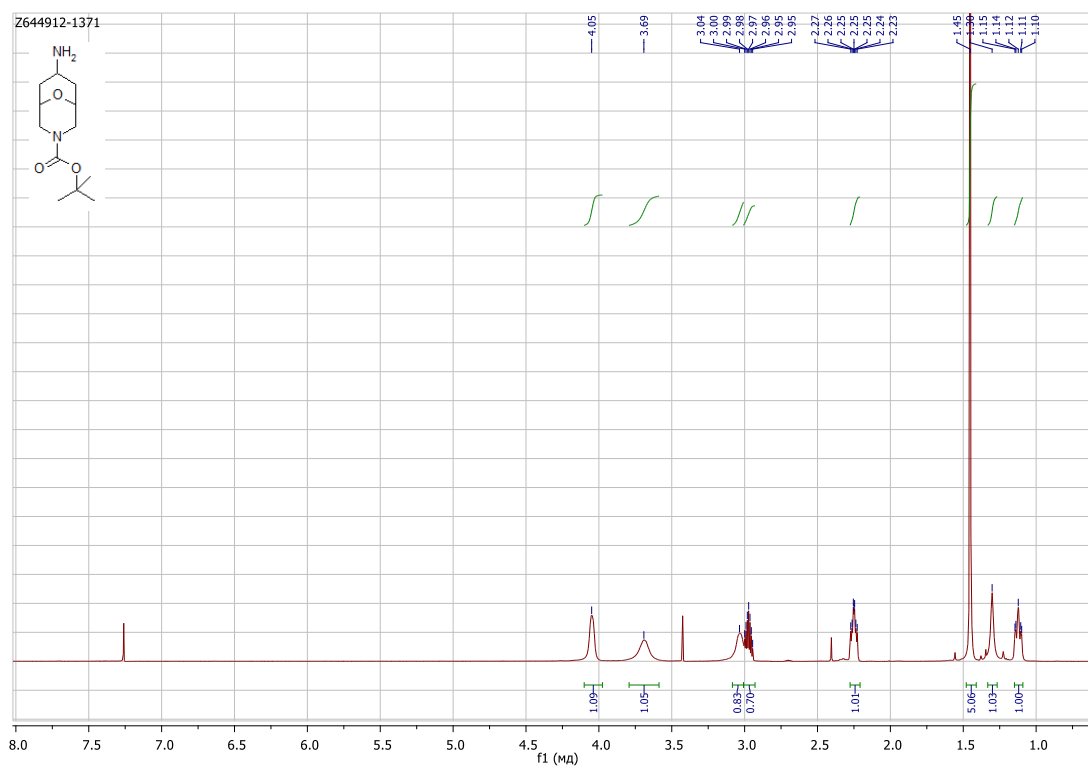


Рисунок А. 84 - Спектр ЯМР ¹H Трет-бутил 7-аміно-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат **3.60** (600 МГц, CDCl₃)

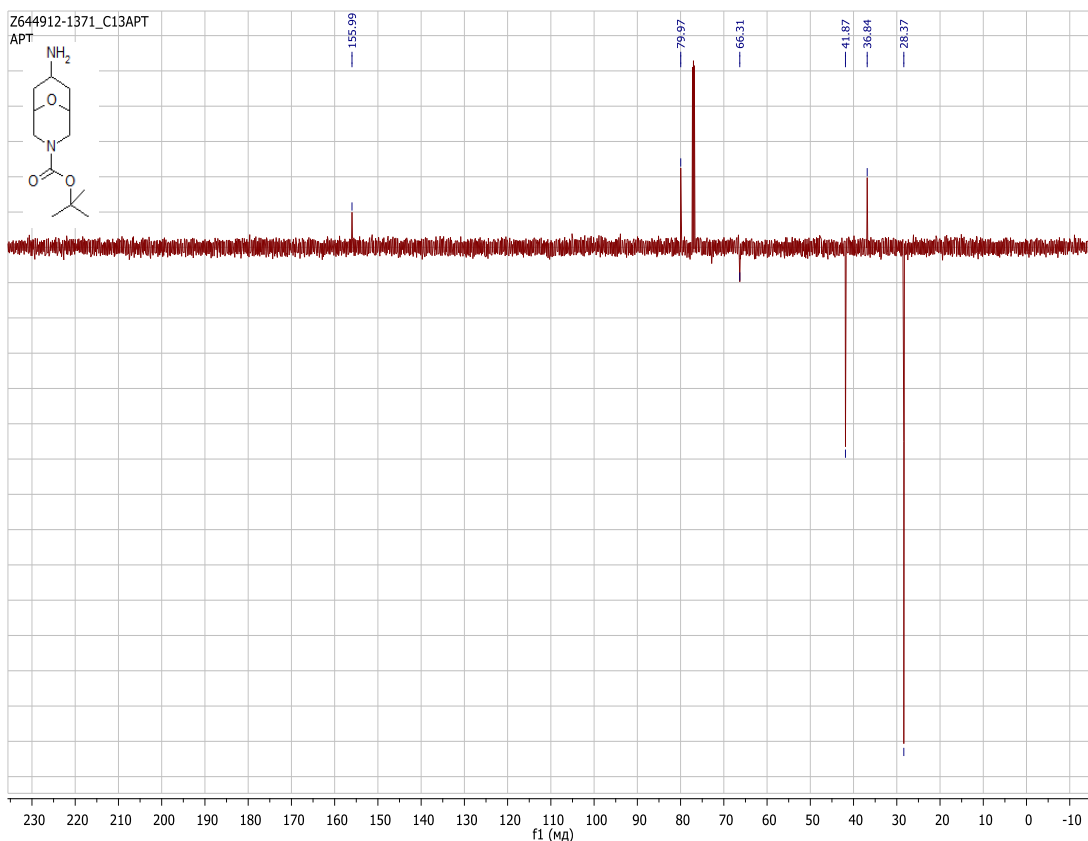


Рисунок А. 85 - Спектр ЯМР ¹³С Трет-бутил 7-аміно-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат **3.60** (151 МГц, CDCl₃)

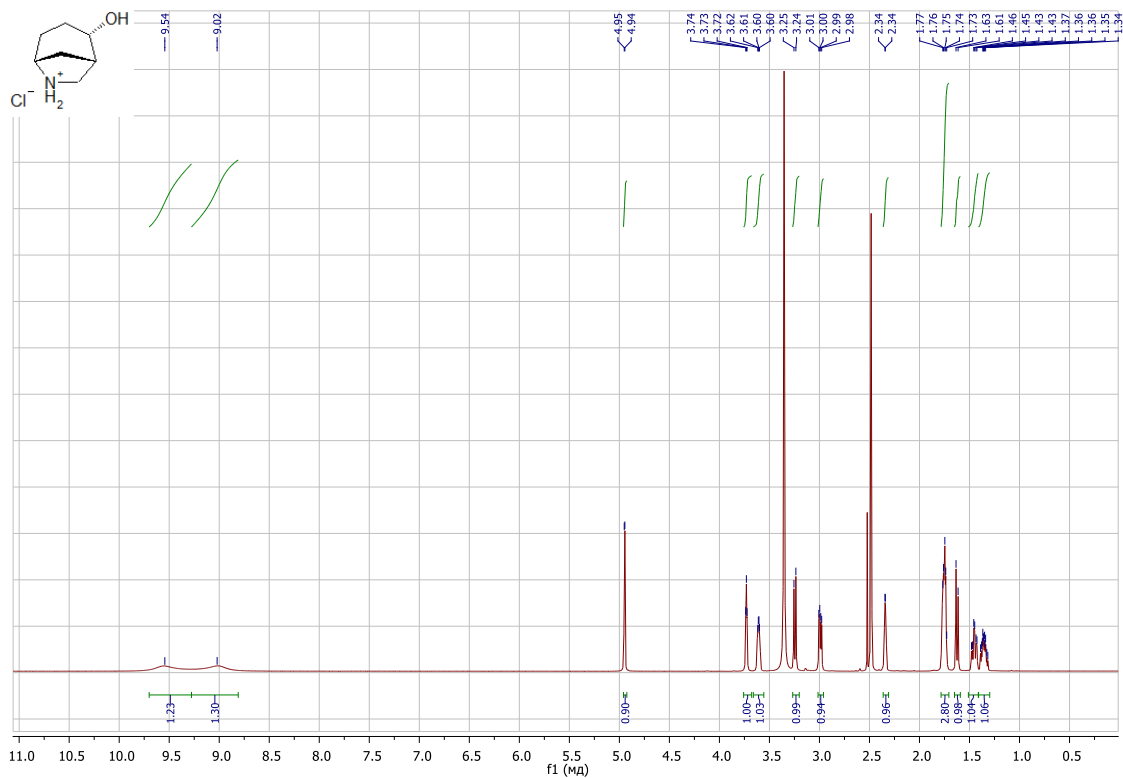


Рисунок А. 86 - Спектр ЯМР ¹Н *endo*-2-гідрокси-6-азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид **3.67** (600 МГц, DMSO-*d*₆)

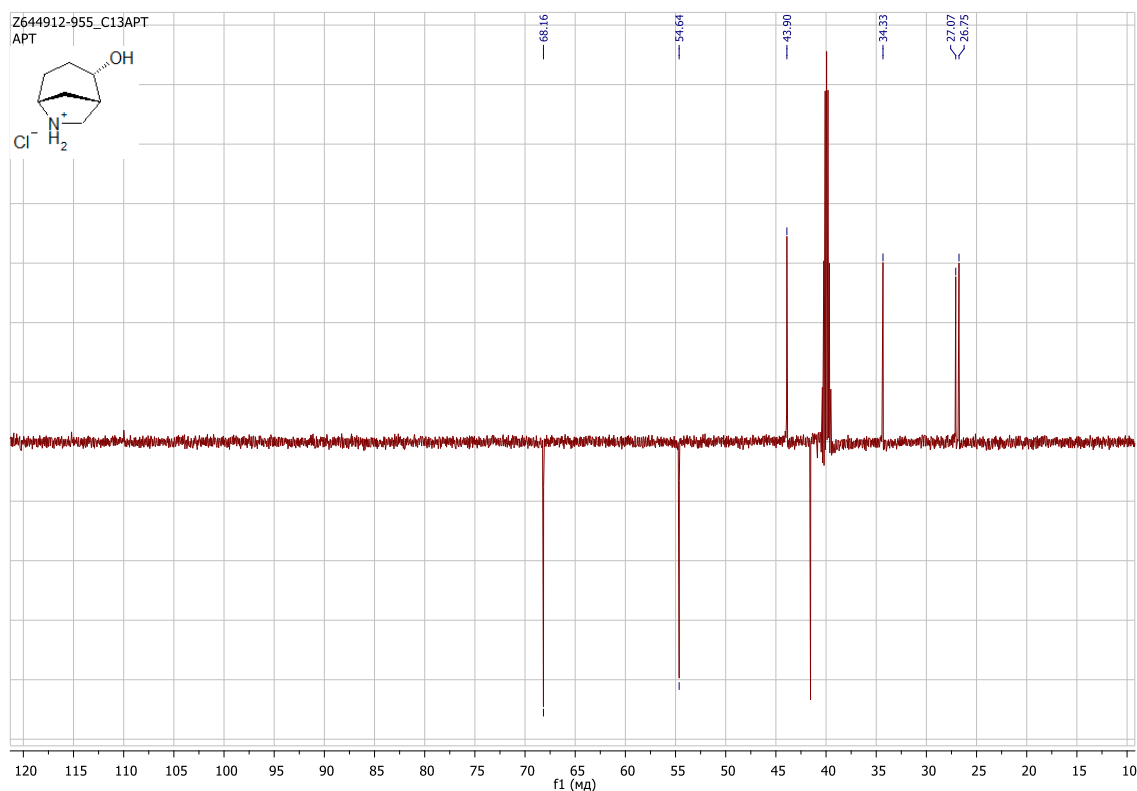


Рисунок А. 87 - Спектр ЯМР ^{13}C *endo*-2-гідрокси-6- азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид **3.67** (151 МГц, DMSO- d_6)

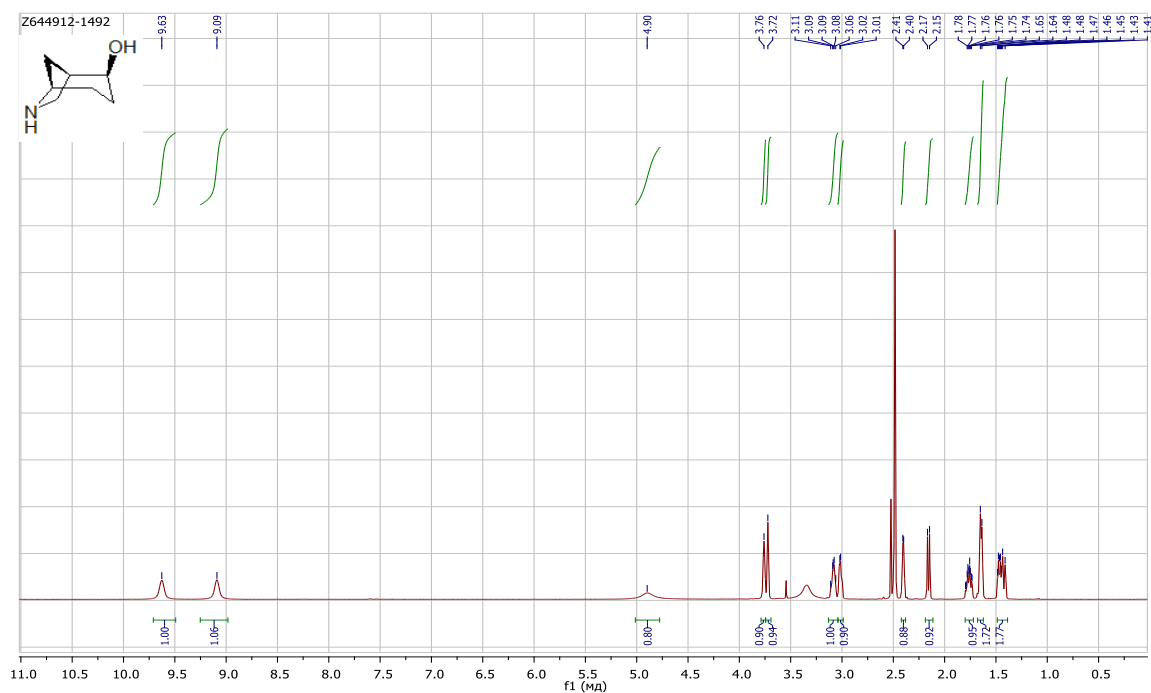


Рисунок А. 88 - Спектр ЯМР ^1H *exo*-2-гідрокси-6- азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид **3.89** (600 МГц, DMSO- d_6)

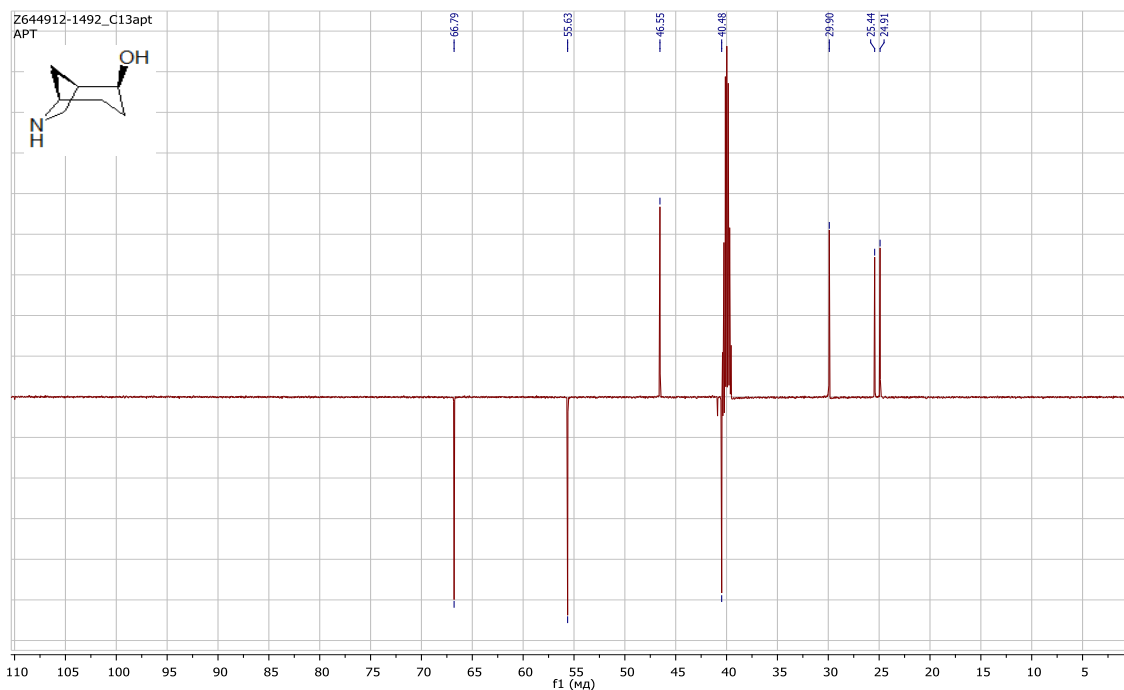


Рисунок А. 89 - Спектр ЯМР ^{13}C *endo*-2-гідрокси-6- азабіцикло[3.2.1]октан гідрохлорид **3.89** (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

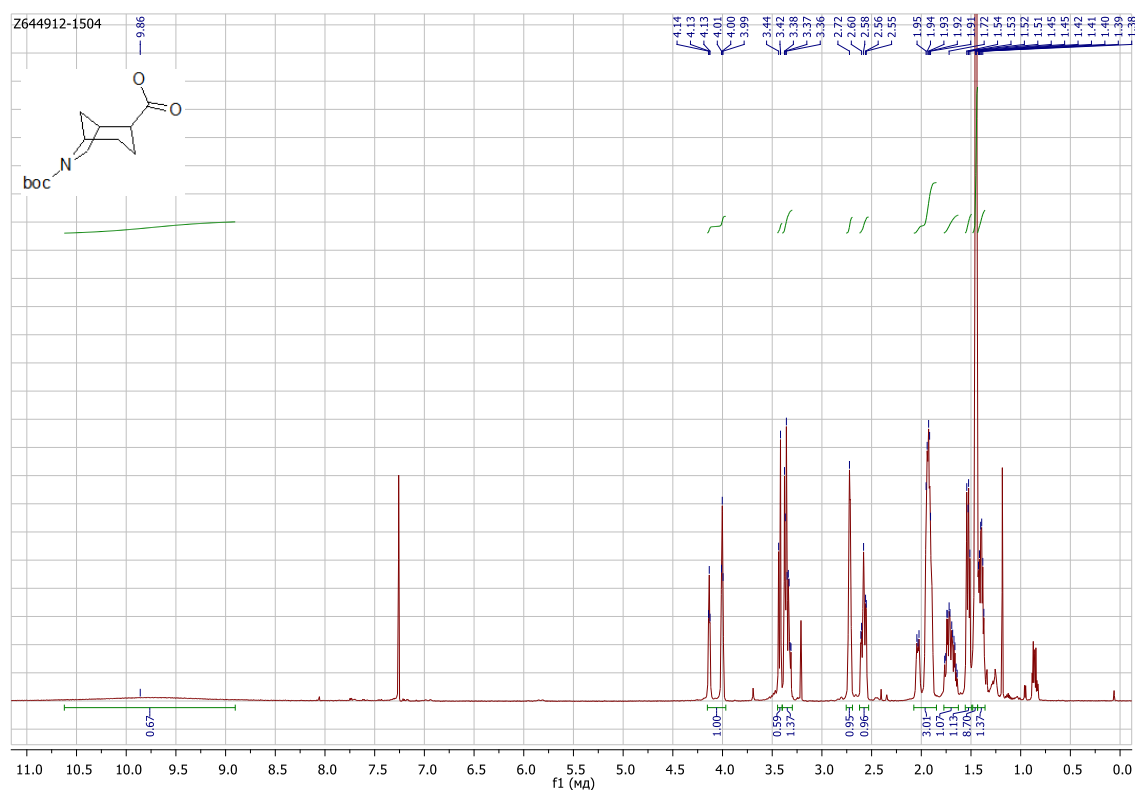


Рисунок А. 90 - Спектр ЯМР ^1H 6-(трет-бутоксикарбоніл)-6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота **3.71** (600 МГц, CDCl_3)

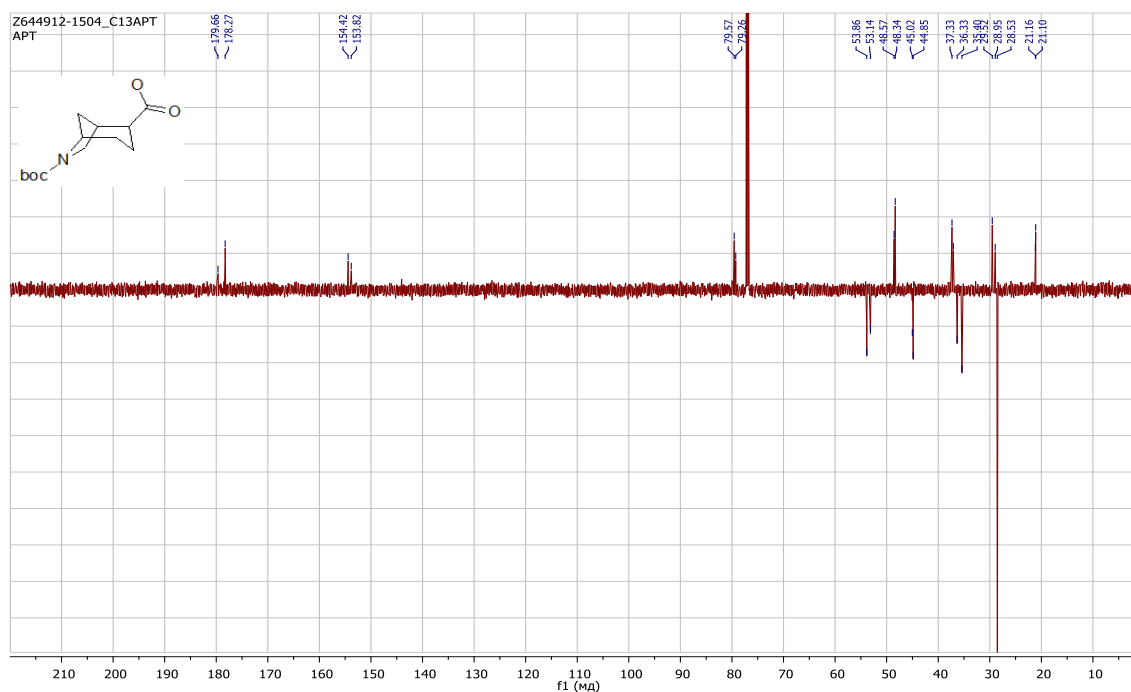


Рисунок А. 91 - Спектр ЯМР ^{13}C 6-(трет-бутоксикарбоніл)-6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота **3.71** (151 МГц, CDCl_3)