Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФРОЛОВ АНДРІЙ ІВАНОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ

“СЕЛЕКТИВНЕ ВВЕДЕННЯ АЛКІЛЬНОГО ЗАМІСНИКА В α-ПОЛОЖЕННЯ ДО КАРБОНІЛЬНОЇ ГРУПИ”

102 – Хімія
Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використанні ідеї, результати і тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ (А. І. Фролов)

Науковий керівник
РЯБУХІН СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ
Доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2024

АНОТАЦІЯ

Фролов А. І. Селективне введення алкільного замісника в α-положення до карбонільної групи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія. – ННІ Інститут високих технологій, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена розробці методів α-алкілування карбонільних сполук. Основним синтетичним результатом стало одержання єнамінонів у кількостях 100-200 г, та їх подальша модифікація шляхом взаємодії з металоорганічними реагентами та/або кататалітичного відновлення. Таким чином було розроблено коротку, просту у виконанні, відносно безпечну і дешеву та легко масштабовану послідовність стадій для введення метильної, первинних алкільних та вторинних замісників в α-положення різноманітних карбонільних сполук.

Базуючись на одержаних даних щодо реакційності модельних субстратів, а також вже описаних у літературі методах синтезу та модифікації єнамінонів, було підібрано оптимальні умови проведення кожної стадії.

Після етапу оптимізації, визначені умови було застосовано до репрезентативної множини субстратів, переважно неароматичних ендоциклічних кетонів, вивченню яких присвячено Розділ 2 та Розділ 3. Таким чином було досліджено межі успішного застосування методу і коло «проблемних» субстратів, для яких послідовність не працює або працює недостатньо ефективно. Як позитивні, так і негативні результати було пояснено. У разі можливості утворення стереоізомерів, будову одержаних продуктів було підтверджено методами рентгеноструктурного аналізу та двовимірної ЯМР-спектроскопії.

Стадію єнамінування, з якої починаються всі синтетичні послідовності, було проведено для значної (понад 50) кількості субстратів, виявлено переваги й недоліки єнамінуючих агентів, які проявляють основні властивості – реагенту Бредерека та DMF-DMA. Пояснено високу селективність реакції єнамінування, оскільки процес протікає за положенням з більш рухливими атомами Гідрогену та меншими стеричними утрудненнями. Виявлено обмеження для єнамінування стерично утруднених субстратів, певних сульфурорганічних сполук та гетероциклічного фрагмента –(C=O)–CH_2–O–, неспряженого з ароматичним кільцем. Залежно від реакційної здатності, термічної стійкості та розчинності субстратів, було розроблено декілька різних процедур єнамінування та досліджено ареал застосування кожної з них.

Стадія каталітичного відновлення єнаміну, незважаючи на свою оманливу простоту, потребувала найбільше ітерацій в процесі оптимізації. Було досліджено вплив каталізатора, розчинника та концентрації субстрату на перебіг реакції. Виявлено, що ацетон є найкращим розчинником через свою властивість відновлюватися на активних сайтах паладієвого каталізатора і таким чином блокуючи їх участь у побічних процесах відновлення. Гіпотезу про участь ацетону в реакції підтверджено за допомого модельних експериментів. Встановлено обмеження реакції гідрування, а саме наявність інших фрагментів, здатних легко відновлюватися, стерично утруднених каркасів, які заважають координації субстрату з каталізатором, присутність каталітичних отрут у реакційній суміші. Більшість реакцій гідрування було проведено в м’яких умовах (за кімнатної температури та атмосферного тиску водню), що уможливлює використання методу для лабільних субстратів; для єнамінонів, які гідруються за жорсткіших умов, підібрано оптимальні значення тиску та температури.

Іншим шляхом перетворення єнамінонів була їх взаємодія з реактивами Гріньяра з алкільними (метил, етил, ізопропил), циклоалкільними (циклопропил, циклогексил) та ароматичним (феніл) замісником. Зважаючи

на значну кількість (понад 300) ймовірних комбінацій реагентів, було проведено не всі можливі синтези, а лише ті, які ведуть до цікавих продуктів або розширення меж застосування реакції. Зокрема, показано застосовність методу для модифікації поліфункціональних природних сполук та значну хемоселективність реактивів Гріньяра в підібраних умовах (проведено реакції у присутності лактону, рухливих атомів Гідрогену, α,α'-дифторкетону). Для кожної пари субстрат-реагент підібрано температуру, за якої реакція протікає з достатньою швидкістю, але без значної кількості побічних продуктів.

Одержані α,β-ненасичені кетони було прогідровано на паладієвому каталізаторі, чим доведено придатність методу для введення різноманітних первинних замісників в α-положення. Реакція протікала у м'яких умовах, що дозволило її застосування у присутності циклопропанового кільця.

Також до α,β-ненасичених кетонів було приєднано згенеровані у реакційній суміші органокупрати, які схильні селективно вступати в 1,4-приєднання на відміну від реактивів Гріньяра, здатних і до 1,4-, і до 1,2-приєднання. Утворення кетонів із вторинними замісниками в α-положенні показало застосовність методу для синтезу цього класу сполук.

Кожну з описаних стадій масштабовано для одержання продуктів у мультиграмових кількостях.

Нарешті, було проведено спробу синтезу кетону з третинним замісником в α-положенні. Для цього на стадії єнамінування узято DMA-DMA замість DMF-DMA. Вихід у даному разі виявився набагато гіршим. Відповідно до задуму, одержаний єнамінон мав би прореагувати з металоорганічним реагентом з утворенням α,β-ненасиченого кетону, який би було перетворено на насичений кетон з третинним замісником в α-положенні за допомогою органокупратного реагенту. Однак, синтезований єнамінон не вступав у бажане перетворення, натомість даючи складну суміш продуктів. Незастосовність методу для синтезу кетонів з третинним замісником в α-

положенні була підтверджена проведенням незалежного модельного експерименту.

У підсумку, було розроблено простий, економічний та зручний метод для конструювання метильного, первинних алкільних та вторинних алкільних замісників у α-положенні різноманітних карбонільних сполук, зокрема неароматичних ендоциклічних кетонів.

Ключові слова: α-алкілування, кетони, металоорганічні сполуки, гетероциклічні сполуки, будівельні блоки для медичної хімії, «магічний метил».

SUMMARY

Frolov A. I. Selective introduction of an alkyl substituent into α-position of carbonyl compounds. – Qualification scientific work on manuscript rights.

Thesis for Doctor of Philosophy by 102 specialty – Chemistry. Educational Scientific Institute of High Technologies of Kyiv Taras Shevchenko National University, Kyiv, 2024.

The thesis is devoted to elaboration of α-alkylation methods of carbonyl compounds. Major synthetic results include synthesis of enaminones at amounts of 100-200 g with their following modification via interaction with organometallic reagents and/or catalytic hydrogenation. A scalable, concise, relatively simple, safe and economically reasonable synthetic sequence for introduction of methyl, primary alkyl and secondary alkyl groups into α-position of diverse carbonyl compounds.

Optimal conditions for each step were designed after analysis of model experiment results as well as existing literature methods of enaminone synthesis and modification.

After the optimization stage, the chosen conditions were applied to the representative array of substrates, mainly non-aromatic endocyclic ketones that are investigated in Part 2 and Part 3. Scope and limitations of the method were explored. Both positive and negative results were explained. In case of unclear stereochemistry, configuration of the products was determined by either X-rays diffraction or 2D ЯМР experiments.

The enamination step (that is the first one in all the synthetic sequences) was tested on more than 50 substrates. Advantages and disadvantages of basic enamination reagents, namely Bredereck's reagent and DMF-DMA, were explored. High selectivity of the enamination reaction was explained. Less

sterically hindered positions and those ones with more acidic protons are more reactive. Limitations for enamination of sterically restricted substrates, some organosulfur compounds and substances that contain an unconjugated heterocyclic fragment –(C=O)–CH_2–O–. Depending on substrate reactivity, solubility and thermal stability, a few enamination procedures were elaborated. Scope of each procedure was determined.

Despite of seeming simplicity, catalytic reduction step reaction required the most extensive optimization. Influence of different catalysts, solvents and substrate concentrations were investigated. It was established that acetone is the best solvent due to its reductability on the active sites of the palladium catalyst and therefore ability to block inhibit possible side reduction reactions. The hypothesis assuming acetone participation was verified by model experiments. Limitations for the hydrogenation step were established. The latest include presence of readily reductable fragments, rigid sterically crowded carcasses that block or hinder substrate-catalyst and presence of catalytic poisons in the reaction mixture. Majority of the hydrogenation reactions were conducted in mild conditions (room temperature and atmospheric hydrogen pressure) that enable procedure application for sensitive substrates. For the few enaminones requiring harsher conditions, optimal values of temperature and pressure were selected.

The other way of enaminone transformation consisted of interaction with Grignard reagents with alkyl (methyl, ethyl, isopropyl), cycloalkyl (cyclopropyl, cyclohexyl) and aromatic (phenyl) substituent. In spite of enormous variety (over 300) of the compounds that can be potentially synthetized, not all of them were actually obtained. Only the synthesis leading to interesting products, expanding of the scope or better understanding of the reaction were performed. Particularly, applicability of the method for modification of polyfunctional natural compounds and high chemoselectivity of Grignard reagents under the selected conditions. Tolerance was shown towards lactone function, slightly acidic (e. g. in the other α-position to the carbonyl group) protons, α,α'-difluorinated ketone etc. Optimal

temperature for every substrate-reagent couple was selected as the reaction should proceed fast enough, however, without significant side product formation.

The obtained α,β-unsaturated ketones were hydrogenated on the palladium catalyst and therefore applicability of the method for introduction of primary alkyl substituents was shown. Mild reaction conditions allowed hydrogenation of the substrates containing a cyclopropane ring.

Also, α,β-unsaturated ketones were treated with *in situ* generated organocopper reagents that tend to form exclusively 1,4-addition products in contrast to Grignard reagents affording mixtures of 1,2- and 1,4- addition products. Successful formation of the ketones containing secondary substituents in α-position showed the applicability of the method for their synthesis.

Every step among the abovementioned was scaled up for multigram synthesis.

Finally, an attempt to introduce a tertiary substituent into α-position was taken. In order to perform the synthesis, enamination with DMA-DMA instead of DMF-DMA was performed. The yield was much worse, however, this step worked. But all attempts to get the corresponding α,β-unsaturated ketone *via* treatment with organometallic reagents have failed. The fact the method is not applicable for synthesis of the ketones with a tertiary substituent in the α-position was proven with an independent model experiment.

In summary, an easy, economically reasonable and convenient method for construction of methyl, primary and secondary alkyl substituents in α-position of diverse carbonyl compounds, particularly non-aromatic endocyclic ketones, was elaborated.

Keywords: α-alkylation, ketones, organometallics, heterocyclic compounds, building blocks for medicinal chemistry, “magic methyl”.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових журналах

1) Frolov, A. I., Ostapchuk, E. N., Pashenko, A. E., Chuchvera, Ya. O, Rusanov, E. B., Volochnyuk, D. M., & Ryabukhin, S. V. (2021). Selective α-Methylation of Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, *86* (11), 7333–7346. https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00148

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезів, оптимізація та масштабування реакцій, вирощування монокристалів для РСА та аналіз спектральних даних задля встановлення будови отриманих сполук.

2) Frolov, A. I., Chuchvera, Ya. O, Ostapchuk, E. N., Druzhenko, T. V., Volochnyuk, D. M., & Ryabukhin, S. V. (2024). Toward a Chemical Constructor: A Lego-Like Approach for Formal α-Alkylation of Cyclic Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, *89* (11), 8208–8219. https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c02628

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезів, оптимізація та масштабування реакцій, аналіз спектральних даних задля встановлення будови отриманих сполук.

Статті у електронних виданнях

Frolov, A. I., Lebid, D. S., Ostapchuk, E. N., Druzhenko, T. V., Volochnyuk, D. M., & Ryabukhin, S. V. (2024). Perspectives of Alkyl Introduction into Methylene-contained Heterocycles. *ChemRxiv*, in press.

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезів, оптимізація та масштабування реакцій, аналіз спектральних даних задля встановлення будови отриманих сполук.

Тези доповідей на конференціях

1) Frolov, A. I., Ostapchuk, E. N., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin, S. V. Selective Methylation of α-Methylene Ketones, ACS Fall 2019, San Diego, CA, USA, August 25-29, 2019, ORGN-487.

2) Frolov, A. I., Ostapchuk, E. N., Pashenko, A. E., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin, S. V. Synthetic toolbox for alkyl construction in α-position of methylene ketones, ISySyCat 2021, Evora, Portugal, August 31 – September 03, 2021, OC26, p. 96.

3) Ryabukhin, S. V., Frolov, A. I., Ostapchuk, E. N., Pashenko, A. E., Volochnyuk, D. M. Creation of alkyl substituent in alpha-position of methylene ketones - efficient synthetic toolbox, ACS MEDI | EFMC Medicinal Chemistry Frontiers 2023, Boston, MA, USA, June 10-13, 2023, P094, p. 177.

4) Фролов, А. І., Остапчук, Є. М., Волочнюк, Д. М., Рябухін, С. В. Синтетичний інструмент для алкільних конструкцій в α-положенні метиленкетонів, CYS 2023, Харків, Україна, Жовтень 10-12, 2023, ст. 26.

5) Frolov, A. I., Ryabukhin, S. V. Selective Methylation of α-Methylene Ketones, Тези доповідей XIX Наукова конференція “Львівські Хімічні Читання – 2023”, Львів, 28-31 травня, 2023, У47, с. 60.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
SUMMARY 6
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 9
ЗМІСТ 11
ВСТУП 16
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ α-АЛКІЛУВАННЯ ЦИКЛІЧНИХ КЕТОНІВ (Літературний огляд) 22
1.1. Ефект «магічного метилу» в медичної хімії 22
1.2 Методи введення метильної групи в незаміщене α-положення кетону 24
1.3. Методи введення алкільних груп у незаміщене α-положення кетону 36
1.4. Методи алкілування незаміщеного α-положення гетероциклічних карбонільних сполук 39
1.5. Підсумки літературного огляду. 42
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ α-МЕТИЛЬОВАНИХ ЦИКЛІЧНИХ КЕТОНІВ 44
2.1. Тестування реагенту Бредерека та DMF-DMA на множині кетонів. 44
2.1. Оптимізація умов каталітичного гідрування кетонів з використанням модельних субстратів. 49
2.3. Одержання метилкетонів шляхом гідрування єнамінонів. 54
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ α-АЛКІЛОВАНИХ ЦИКЛІЧНИХ КЕТОНІВ. 57
3.1. Синтез циклічних кетонів із первинним замісником в α-положенні. 57
3.2. Синтез циклічних кетонів із вторинним замісником в α-положенні. .. 64
3.3. Спроби введення третинного замісника в α-положення. 65
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ α-АЛКІЛОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК. 67
4.1. Єнамінування лактамів, лактонів, тіолактонів, ароматичних та гетероароматичних субстратів. 67
4.2. Перетворення одержаних єнамінонів на α-алкіловані карбонільні сполуки. 71

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА..... 75
5.1. Загальна частина..... 75
5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2..... 76
5.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3..... 95
5.4. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4..... 123
ВИСНОВКИ..... 133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

2D	двовимірний
Ac	ацетил
APCI	хімічна іонізація за атмосферного тиску
Bn	бензил
Boc	*трет*-бутоксикарбоніл
BR	реагент Бредерека
*t*Bu	*трет*-бутил
cat.	каталізатор
cod	циклооктадієн
Cy	циклогексил
DMA-DMA	N,N-диметилацетамід диметилацеталь
ДМСО	диметилсульфоксид
DMF	диметилформамід
DMF-DMA	N,N-диметилформамід диметилацеталь
dnph	2,4-динітрофенілгідразин
Et	етил
et al.	та співробітники (*лат. et alia* – та інші)
GC	газова хроматографія
IC_{50}	половина максимальної інгібуючої концентрації
LDA	літій диізопропіламід
LED	світлодіод
LiHDMS	літій біс(триметилсиліл)амід
MAP, MAPK	мітоген-активована протеїнкіназа
Me	метил
mol %	молярних відсотків

MOM	метоксиметил
MS	мас-спектрометрія
n. d.	не виявлено
NOE	ядерний ефект Оверхаузера
Ph	феніл
*n*Pr	*н*-пропіл
PTGS	простагландин-ендопероксид синтаза
rac	рацемат
S_N	нуклеофільне заміщення
TBAF	тетрабутиламмоній фторид
TBDMS	*трет*-бутил диметилсиліл
THF	тетрагідрофуран
TMS	триметилсиліл
TON	turnover number
англ.	англійською
атм.	атмосфера
год.	години
ВЕРХ	високоефективна рідинна хроматографія
екв.	еквівалент
кип.	кип'ятіння
КССВ	константа спін-спінової взаємодії
к.т.	кімнатна температура
лат.	латиною
ЛМ	лужні метали
ЛЗМ	лужноземельні метали
МТБЕ	метил-*трет*-бутиловий етер

м. ч.	мільйонна частка
РСА	рентгеноструктуний аналіз
ТГФ	тетрагідрофуран
хв.	хвилини
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Алкільні замісники, особливо метил, є одними з найпоширеніших мотивів у лікарських засобах. Різка зміна властивостей біологічно активної сполуки внаслідок метилування отримала назву «ефект магічного метилу» і була проілюстрована для різних типів сполук. Однією з причин даного ефекту є фіксація конформації, необхідної для зв'язування з протеїном. Також зафіксувати потрібну конформацію можна за рахунок зменшення рухливості молекули, що досягається введенням у сполуку карбоциклічних або гетероциклічних фрагментів. Карбонільні сполуки є зручними реагентами в органічному синтезі через підвищену рухливість атомів Гідрогену в α-положенні та можливість подальшої модифікації карбонільної функції. Таким чином, алкілування циклічних карбонільних сполук є актуальною задачею в медичній хімії.

Основним методом для α-алкілування різноманітних карбонільних сполук є депротонування сильною основою (літійорганічні сполуки, LDA, LiHDMS тощо) з подальшою взаємодією з електрофільним агентом, як правило галогеналканом. Він має ряд недоліків, адже в основних умовах можуть каталізуватися небажані процеси (наприклад, конденсації чи елімінування), ряд функціональних груп є нестійким до дії сильних основ, самі ж ці основи є надзвичайно чутливими до дії вологи і кисню, деякі з них здатні до самозаймання. Усі ці фактори разом із канцерогенними властивостями галогеналканів, їх реакційною здатністю щодо згенерованих енолятів та (у випадку вторинних та третинних галогеналканів) схильністю до елімінування накладають певні обмеження на коло субстратів, використання методу для напрацювання речовин в мультиграмових та кілограмових кількостях, вимагають обладнання для роботи в інертній атмосфері, запобігання неконтрольованій екзотермічній реакції та контакту хіміка-синтетика із шкідливими сполуками.

Запропоновано інші методи алкілування, наприклад окисне метилування, каталізоване циклопентадієніл рутеній (II) хлоридом, чи

алкілування шляхом запозичення водню (*англ.* hydrogen-borrowing), каталізоване сполуками металів платинової групи. Однак, вартість каталізаторів, та необхідність ретельної очистки біологічно активних речовин і особливо лікарських засобів від сполук важких металів перешкоджає розвитку подібних підходів.

Також, існує кілька десятків різноманітних методів α-алкілування кетонів, котрі були протестовані на обмеженому колі однотипних субстратів, тож межі їх застосування поки є недослідженими (докладніше про це – у розділі, присвяченому літературному пошуку).

Нарешті, розроблено методи α-єнамінування за допомогою реагенту Бредеріка, DMF або DMF-DMA з подальшим каталітичним відновленням енамінону воднем за атмосферного тиску, що приводить до одержання метилпохідних. Метод є зручним, відносно безпечним, легко масштабується, не потребує вартісних реактивів чи обладнання. Але системного вивчення меж застосування згаданих реагентів для метилування широкого репрезентативного кола субстратів з ендоциклічною карбонільною групою не було проведено. Більше того – синтетичний потенціал одержаних єнамінонів для введення інших алкільних замісників не було досліджено.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дана дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідницьких тем кафедри супрамолекулярної хімії Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка №20БФ07-01 «Методологія отримання та використання інтермедіатів органічного синтезу на основі каталітичних процесів за участю промислових газів» та 23БФ07-01 «Розширення синтетично (доступного хімічного простору органічних речовин для сучасного пошуку нових лікарських засобів».

Мета і завдання дослідження

Глобальна мета даного дослідження – створення підходу «хімічного конструктора», який би дозволив конструювати різноманітні замісники в α-положенні кетону за допомогою обмеженої кількості простих доступних реагентів. Підхід має відповідати наступним вимогам: доступність і безпечність синтезу, легкість масштабування, придатність щодо широкого кола субстратів. Мету дослідження було розбито на три підзадачі.

Завдання дослідження:

- розробити препаративні підходи α-метилування циклічних кетонів, визначити вплив структури субстрату та умов проведення синтезу на перебіг реакції;
- дослідити синтетичний потенціал одержаних єнамінонів для введення інших замісників в α-положення кетонів;
- розширити межі застосування методу для гетероциклічних кетонів, лактонів, амідів та інших сполук з карбонільною групою і незаміщеним α-положенням.

Об'єкти дослідження: α-алкіловані карбонільні сполуки.

Предмет дослідження: підходи до синтезу α-алкілованих карбонільних сполук.

Методи дослідження: органічний синтез, методи очистки одержаних сполук (хроматографія) та інструментальні методи визначення їх структури і чистоти (спектроскопія ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено системне дослідження реакції єнамінування α-незаміщених циклічних кетонів з подальшим гідруванням на репрезентативній множині (N = 23) різноманітних субстратів, вивчено залежність виходу від структури вихідної сполуки та умов реакції. Межі застосування методу розширено для введення в α-положення первинних та вторинних замісників, показано обмеження щодо введення третинних

замісників. Окрім кетонів, у реакцію введено лактони, циклічні аміди та інші карбонільні сполуки з незаміщеним α-положенням.

Практичне значення отриманих результатів

Було розроблено оптимізовану процедуру α-метилування кетонів шляхом єнамінування DMF-DMA або реагентом Бредеріка з подальшим відновленням єнамінону. Метод адаптовано для введення первинних та вторинних замісників за допомогою реактивів Гріньяра та органічних купратів. Проведено синтези на широкому колі карбоциклічних та гетероциклічних субстратів, вивчено межі застосування реакції для інших класів α-незаміщених карбонільних сполук.

Отримані результати можуть бути використані у синтезі моно- та дифункціоналізованих будівельних блоків для медичної хімії, у тому числі важкодоступних іншими методами.

Апробація матеріалів дисертації

Результати досліджень представлено на науково-практичних конференціях: ACS Fall 2019 (San Diego, CA, USA, August 25-29, 2019); ISySyCat 2023 (Portugal, August 31 – September 03, 2021); ACS MEDI | EFMC Medicinal Chemistry Frontiers 2023 (Boston, MA, USA, June 10-13, 2023); XIX Науковій конференції “Львівські Хімічні Читання – 2023” (Львів, 28-31 травня, 2023); XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії CYS 2023 (10-12 жовтня 2023 р., Харків).

Публікації за темою дисертації

Опубліковано дві статті у провідному міжнародному фаховому журналі (*Journal of Organic Chemistry*), іще одна стаття розміщенна на електронному репозиторії ChemRxiv, а також 5 тез доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором здійснено: літературний пошук за темою дисертації, синтетичну частину роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук. Постановку завдання, обговорення та

узагальнення результатів дослідження проведено разом з науковим керівником, д.х.н., проф. Рябухіним С. В. та к.х.н. Остапчуком Є. М., на окремих етапах з д.х.н., проф. Волочнюком Д. М. Деякі етапи синтетичної роботи виконані у співпраці з Чучверою Я. О. та Лебедем Д. С. Рентгеноструктурні дослідження, їх аналіз та інтерпретація виконані у співпраці з к.х.н. Русановим Е. Б. У підготовці публікацій до друку брали участь к.х.н. Пащенко О. Є., к. х. н. Бувайло Г. І. та Друженко Т. В.

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

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 146 сторінках і складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків та переліку використаних джерел (98 найменувань). Робота містить 2 рисунки, 5 таблиць та 25 схем.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено дослідженню розроблених раніше методів α-алкілування карбонільних сполук, виняткової ролі метильної групи у медичній хімії та причин меншої розповсюдженості інших алкільних замісників. Послідовність підрозділів літературного огляду відповідає загальній структурі дисертації (α-метилування кетонів, α-алкілування кетонів, α-алкілування гетероциклічних карбонільних сполук).

У другому розділі описано оптимізацію метилування модельних сполук, тестування оптимізованої процедури на множині α-незаміщених кетонів з різними розмірами циклу й замісниками та особливості проходження реакції в окремих випадках.

У третьому розділі показано можливість розширення меж застосування розробленого методу для введення первинних та вторинних замісників, а також неможливість його використання для конструювання третинних замісників.

У четвертому розділі досліджено алкілування гетероциклічних субстратів, які не тестувалися в попередніх частинах дослідження, зокрема

лактонів та кетонів. Показано застосовність методу для введення метильної групи, а також первинних та вторинних замісників у цих системах.

П’ятий розділ (експериментальна частина) присвячено детальному опису синтетичних процедур, фізико-хімічних та спектральних характеристик одержаних сполук.

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ α-АЛКІЛУВАННЯ ЦИКЛІЧНИХ КЕТОНІВ (Літературний огляд)

1.1. Ефект «магічного метилу» в медичної хімії

Метил є одним із найпоширеніших замісників у медичній хімії. Понад 130 з 200 найпопулярніших низькомолекулярних лікарських засобів містять принаймні одну метильну групу, пов'язану з атомом Карбону[1]. Найменший алкільний замісник мінімально підвищує ліпофільність ($\Delta\log P \approx 0.5$) та молярну масу ($\Delta MW = 14$ г/моль) сполук, а отже забезпечує найбільшу свободу у дизайні будівельних блоків, які б відповідали правилу трьох[2], що є запорукою створення медичних препаратів згідно з правилами Ліпінського[3]. Однак, вплив метилу на біологічні властивості сполуки[4, 5] в окремих випадках є надзвичайним – огляд з поясненням ефекту «магічного метилу» і закликом до пошуку нових методів С-Н метилування був опублікований в журналі *Angewandte Chemie*[6].

Суттєва зміна біологічної активності метильованих сполук пов'язана з наступними чинниками (**Рисунок 1.1**):

а) позитивний індуктивний ефект метильної групи;

б) стабілізація або фіксація біологічно активної конформації молекули;

в) підвищення метаболічної стійкості речовини за рахунок блокування метильною групою положення, з якого починається розчеплення сполуки в організмі;

г) збільшення константи утворення фермент-субстратного комплексу за рахунок кращої відповідності форм протеїну та метильованого субстрату, або ж за рахунок гідрофобних взаємодій.

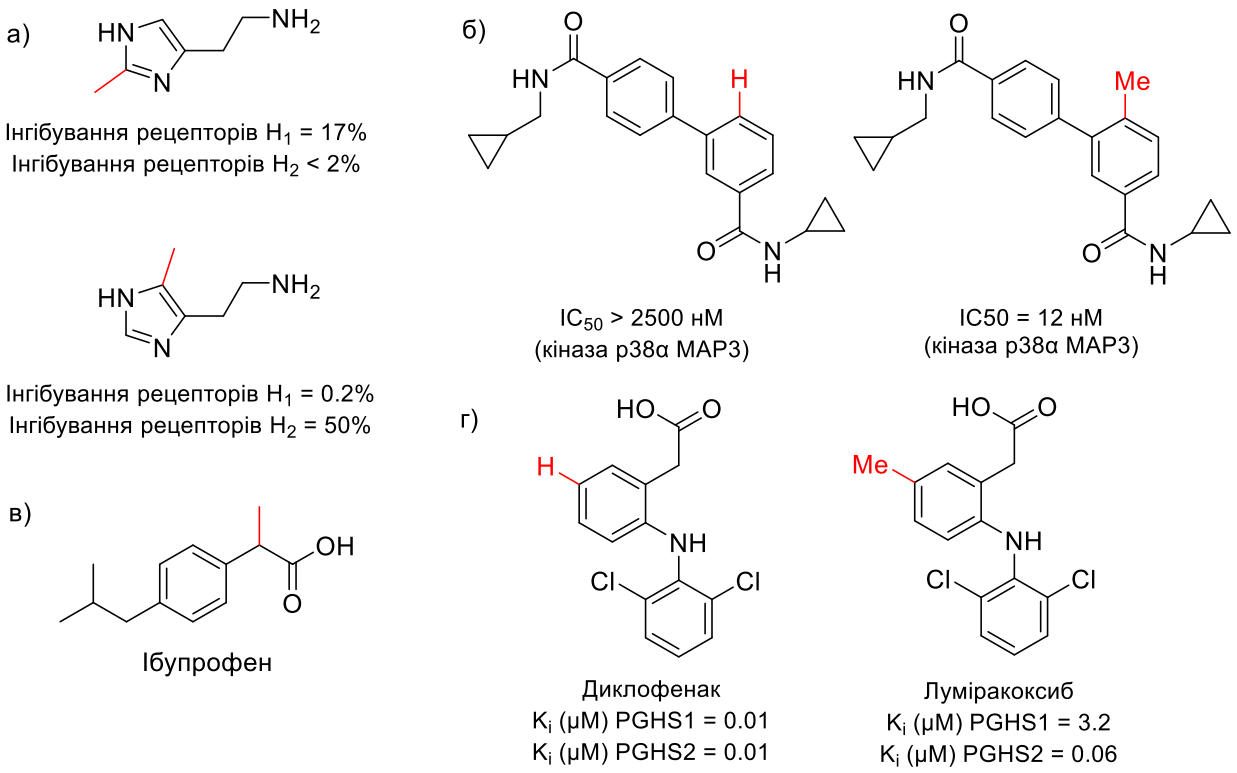


Рисунок 1.1. Приклади різних механізмів прояву ефекту «магічного метилу»: (а) зміна селективності метильованих аналогів гістаміну внаслідок зміни розподілу електронної густини в молекулах; (б) двохсоткратне зменшення IC_{50} щодо кінази p38α MAP3 унаслідок *о*-метилування одного з бензольних кілець, і, відповідно, фіксації біологічно активної конформації; (в) ібупрофен як класичний приклад блокування активованого положення метильною групою; (г) зростання селективності луміракоксибу відносно PGTS2 за рахунок кращої відповідності структур протеїну та метильованого субстрату порівняно з неметильованим диклофенаком.

Оскільки α-положення біля карбонільної групи є, як правило, хімічно активованим, у випадку даного дослідження можна очікувати зростання метаболічної стабільності метильованих похідних, інші ж фактори (індуктивних ефект метилу, фіксація біологічно активної конформації та краща індивідуальна відповідність структур субстрату й ферменту) можуть проявитися або ні в окремих випадках.

1.2 Методи введення метильної групи в незаміщене α-положення кетону

Класичним підходом[7] до α-метилування кетонів є генерація єноляту з наступною його взаємодією з метилуючим агентом (метилйодид, диметилсульфат, метилтрифлат тощо). У випадку симетричних субстратів або вихідних сполук з одним активованим положенням досягаються виходи, близькі до кількісних[8, 9]. Однак, для складніших субстратів[10, 11, 12, 13] спостерігається низька толерантність до «кислотних» функціональних груп і висока схильність до побічних реакцій, а у випадку необхідності напрацювання речовини в мультиграмових кількостях – труднощі з масштабуванням (**Схема 1.1**).

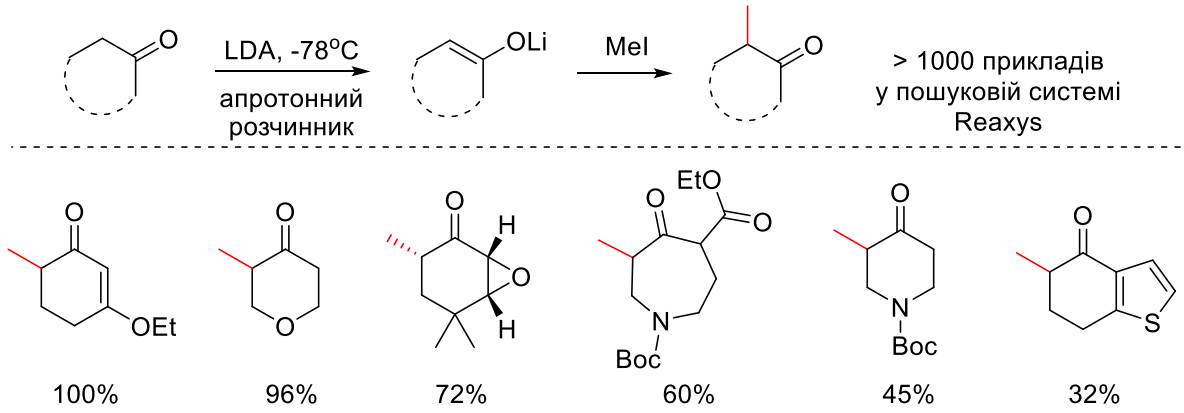


Схема 1.1. Депротонування кетону з подальшим алкілуванням – класичний метод, який, на жаль, не завжди добре працює.

Упродовж останніх десяти років було розроблено метал-каталізовані підходи, загальним недоліком яких є необхідність очистки продукту від залишків металу, а в окремих випадках – робота з легкозаймистими, токсичними та дорогими реагентами й каталізаторами. Зокрема, у спільному проєкті вчених з Франції та Сенегалу каталізатори на основі органічних карбонілів заліза[14] були протестовані на широкому колі метилкетонів, однак застосовність реакції для субстратів з ендоциклічною карбонільною групою наразі залишається невивченою. До того ж, реакцію було відтестовано на завантаженнях 0,5 ммоль, та масштабовано до 5 ммоль, або синтезу одного грама продукту – для попередніх досліджень цього

достатньо, але задача функціоналізації отриманих продуктів зазвичай потребує більших кількостей речовини. Як джерело метильної групи використовувався метанол; використання дейтерометанолу веде до синтезу дейтерованих похідних. Реакція є толерантною до деяких функціональних груп, в тому числі спиртів та диметилацетильованих альдегідів. Варто відзначити, що у випадку ацетофенонів та кетонів, у яких донорний гетероциклічний фрагмент (2-фурил) зв'язаний безпосередньо з карбонільною групою, виходи були вищими, ніж у випадку ациклічних та циклічних аліфатичних кетонів, а також кетону з акцепторним замісником, а саме 2-піридилом. Було показано можливість проведення двохкомпонентного варіанту реакції, котрий веде до α-метилування кетонів (**Схема 1.2**).

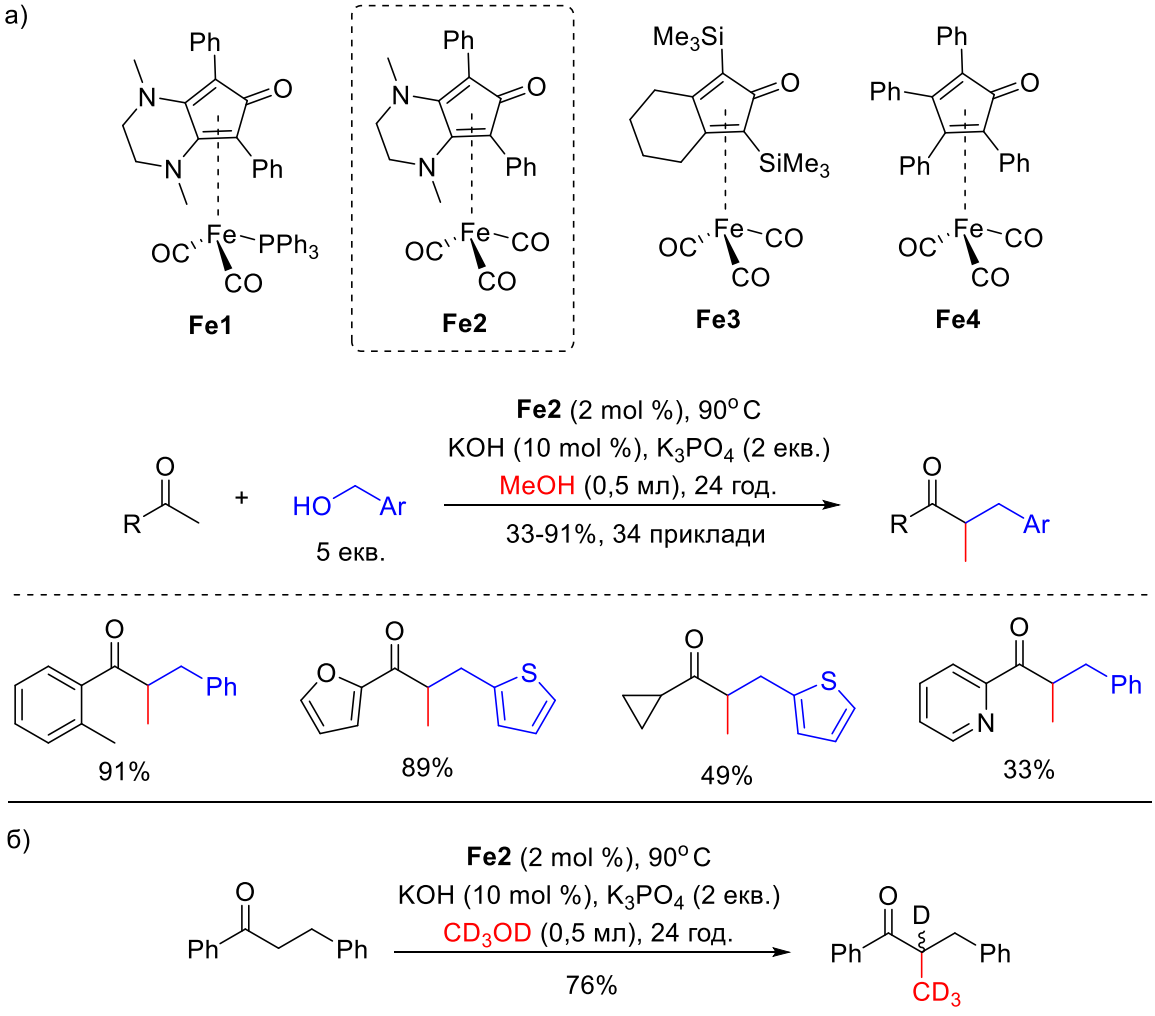


Схема 1.2. (а) Органічні карбоніли заліза як каталізатори одностадійного трьохкомпонентного алкілування кетонів з екзоциклічною карбонільною

групою. (б) Приклад проведення реакції α-метилування кетону дейтерометанолом у двохкомпонентному варіанті.

Даній роботі приділено увагу в літературному огляді, адже вона є найбільш близькою до ідеї «хімічного конструктора», який би дозволив збірку довільного замісника в α-положенні кетону. Розробка подібного методу якраз і була метою нашого дослідження – однак ми прагнули алкілувати циклічні кетони у мультиграмових кількостях, а також уникнути використання каталізаторів.

Чимало процедур каталітичного метилування потребують каталізаторів на основі металів платинової групи – іридію, паладію, платини, родію. Окрім вже зазначених особливостей каталізу сполуками металів платинової групи (а саме висока ціна каталізатора, і, в умовах використання одержаних сполук для задач медичної хімії – необхідність відокремлення слідів важких металів від продукту), варто сказати, що більшість цих методів розроблені в останні 5-10 років, тому, як правило, потребують подальшого вивчення. Зокрема, у групі проф. Тімоті Донохью (*англ*. Timothy Donohoe) з Оксфордського університету було розроблено методи α-метилування кетонів шляхом «запозичення Гідрогену» (*англ*. hydrogen-borrowing reactions або borrowing hydrogen reactions[15]) з використанням родієвого або іридієвого каталізатора (**Схема 1.3, а**). Суть «запозичення Гідрогену» у даному випадку полягає у каталітичному окисненні метанолу до формальдегіду – формальдегід, у свою чергу, реагує із кетоном з утворенням α,β-ненасиченого продукту, котрий відновлюється «позиченим» каталізатором Гідрогеном. Реакції виявилися надзвичайно чутливими до умов і потребували багатофакторної оптимізації. Цікаво, що реакція, каталізована димерним комплексом пентаметилциклопентадієніл родій (III) хлориду[16], краще протікала у присутності кисню (вихід на модельному субстраті – 98%), ніж в атмосфері аргону (вихід – 57%). Метод працює у м’яких умовах (65°C), а виходи складають 49-98% і є високими для більшості субстратів, у тому числі аліфатичних. Проте, потрібна відносно висока кількість (5 mol %) вартісного

(понад 700 євро за грам у каталозі Sigma-Aldrich) родієвого каталізатора, зменшення кількості каталізатора призводило до зменшення виходу, а збільшення – до утворення суміші продуктів побічних реакцій. Синтез було протестовано на субстратах з ендоциклічною карбонільною групою, а масштабування виконано на одному грамі субстрату (**Схема 1.3, б**). Використання дешевшого димерного комплексу циклооктадієніл іридій (I) хлориду дозволило знизити кількість каталізатора до 1 mol. %, виходи склали 70-94%. Виходи є дещо нижчими для розгалужених аліфатичних та *о*-заміщених ароматичних субстратів (**Схема 1.3, в**). Згаданий раніше підхід «хімічного конструктора» (**Схема 1.3, г**) з почерговим додаванням двох спиртів до метилкетонів також було застосовано, щоправда, з нижчими виходами (58-82%). Також на основі цієї реакції було розроблено метод «перерваного запозичення Гідрогену» (англ. interrupted-hydrogen-borrowing), коли згенерований у реакційній суміші α,β-ненасичений кетон не відновлюється, а вступає в подальші перетворення, наприклад, приєднання за Міхаелем чи епоксидування). Синтези було проведено з десятками чи сотнями міліграмів речовини – вочевидь, задача масштабування методу не була пріоритетною у даній роботі.

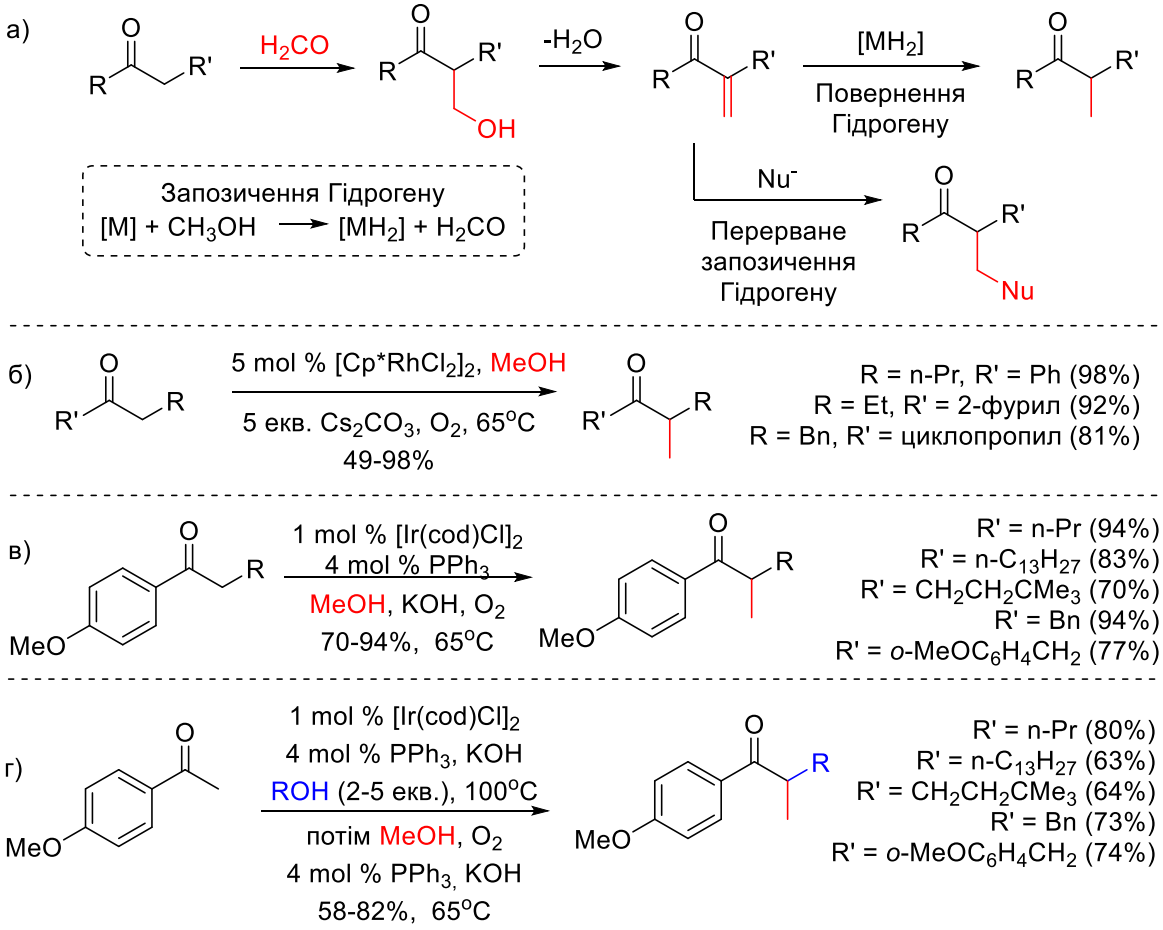


Схема 1.3. α-Метилування кетонів шляхом «запозичення Гідрогену»: (а) загальний механізм; приклади двохкомпонентних реакцій метилування із застосуванням (б) родієвого та (в) іридієвого каталізатора, а також (г) трьохкомпонентної реакції з іридієвим каталізатором.

Реакції метилування ароматичних кетонів з екзоциклічною карбонільною групою за схожим механізмом, але з іншими іридієвими каталізаторами, було проведено у групах шведського професора Фера Андерсона[17] та китайського науковця Дафа Чена[18]. Джерелом метильної групи також є метанол, котрий у процесі реакції окиснюється до формальдегіду. Синтез із подібним механізмом на паладієвому каталізаторі було досліджено під керівництвом індійського вченого Крішни Венкатасубаї[19] – суттєвою відмінністю роботи є розширення меж застосування реакції на ароматичні кетони з ендоциклічною карбонільною групою. Було проведено кропітку оптимізацію з рядом каталізаторів та лігандів, оптимальні умови виявилися дещо жорсткими (120-130°C, 48 год.),

до того ж синтез тестувався на завантаженнях на 1 ммоль субстрату. Однак, виходи були хорошими (72-94% для кетонів з екзоциклічною карбонільною групою, і 62-72% – з ендоциклічною), а каталізатора потребувалося 2-3 mol % (**Схема 1.4**).

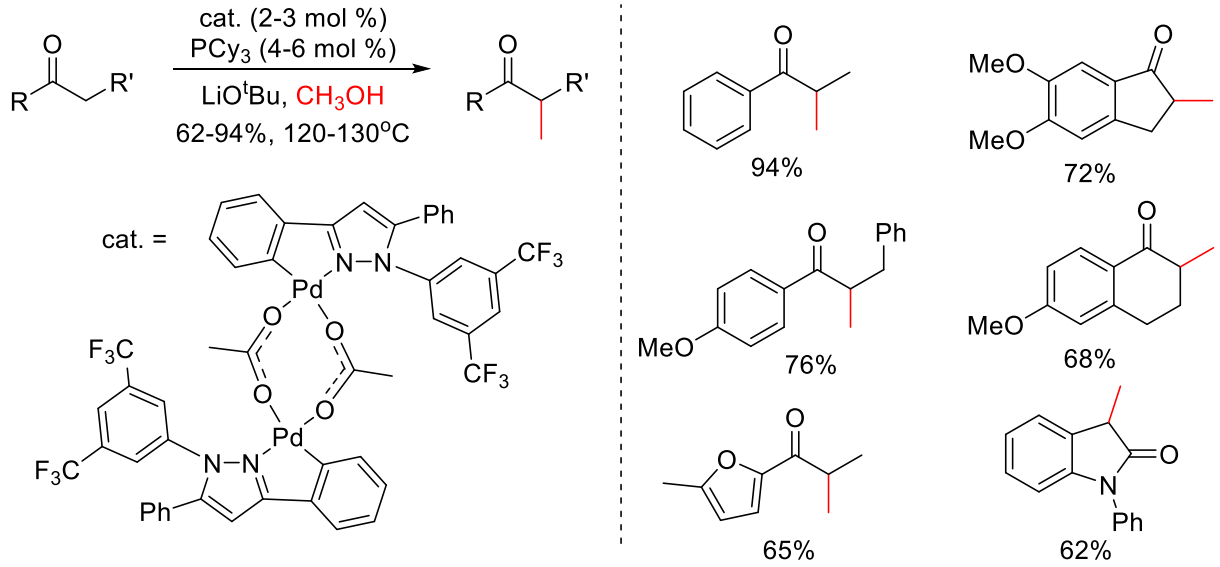


Схема 1.4. α-Метилування кетонів відповідно механізму «запозичення Гідрогену» за участі паладієвого каталізатора.

Цікавим є дослідження японських вчених, котрі у якості каталізатора використали платину на вугіллі. Потребувалося його зовсім небагато – всього 0.025 mol %, а значення TON (англ. turnover number – кількість речовини субстрату, які здатен переробити один моль каталізатора) сягнуло 3440! До того ж, на відміну від гомогенних каталізаторів платину на вугіллі можна було регенерувати з реакційної суміші й використовувати до п’яти разів. Порівняно з розглянутими вище процедурами одержання речовин у міліграмових кількостях, синтез було препаративно масштабовано для кількості субстрату в 10 ммоль. Тестувалися субстрати з екзо- та ендоциклічною карбонільною групою (**Схема 1.5**).

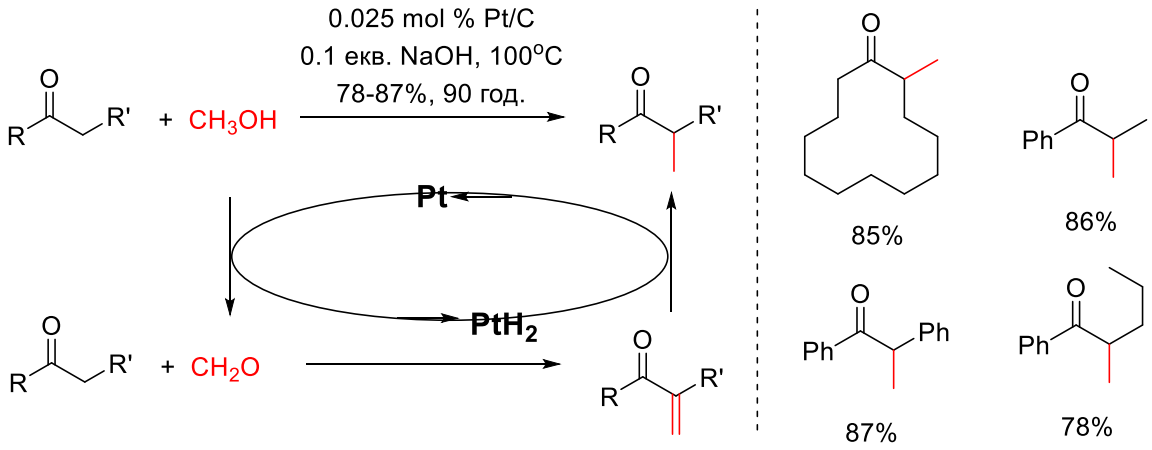


Схема 1.5. α-Метилування кетонів на гетерогенному платиновому каталізаторі, котре також протікає за механізмом «запозичення Гідрогену».

На противагу методу «запозичення Гідрогену», орієнтованого на тонкий органічний синтез, розроблено жорсткі процедури для промислового одержання, наприклад, етилфенілкетону з ацетофенону за температур 200-400°C[20]. Як джерело метильної групи використовують формальдегід, як каталізатори – цеоліти, модифіковані сполуками лужних та лужноземельних металів. У іншій роботі[21], орієнтованій на промислові умови, запропоновано метилування ацетону та ацетофенону шляхом суміші пропускання субстрату з метаном за температури 750°C, як каталізатор окисного метилування використовувався магній оксид, модифікований гідроксидами натрію та цезію.

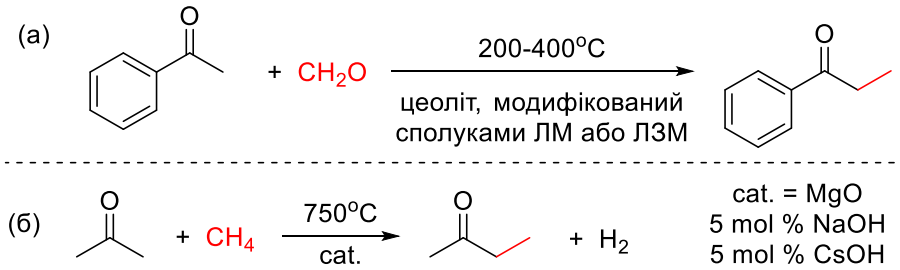


Схема 1.6. Метилування (а) ацетофенону та (б) ацетону в умовах, орієнтованих на промислове виробництво.

Виникає питання: а що, якщо поєднати переваги тонкого і промислового органічного синтезу? Проводити реакцію в м'яких умовах, створити методику, толерантну до поширених функціональних груп, зручну для використання у типовій лабораторії – та водночас масштабовану до

мультиграмових чи й кілограмових кількостей, не надто чутливу до зовнішніх чинників, із використанням доступних реагентів, розчинників і за потреби каталізаторів.

Розробка придатних до масштабування методів, вільних від використання сполук важких металів, легкозаймистих реагентів, важковідтворюваних умов синтезу – привела до появи прошарку реакцій, які базуються на єнамінуванні з подальшим відновленням одержаного єнамінону. Їх ми розглянемо докладніше, адже єнамінування кетону є ключовою стадією запропонованої нами синтетичної послідовності.

Єнамінони є надзвичайно корисними будівельними блоками, котрі використовуються для різноманітних синтетичних перетворень, зокрема у промисловому органічному синтезі[22], тотальному синтезі[23] та синтезі аналогів природних сполук для потреб медичної хімії[24] (**Схема 1.7**).

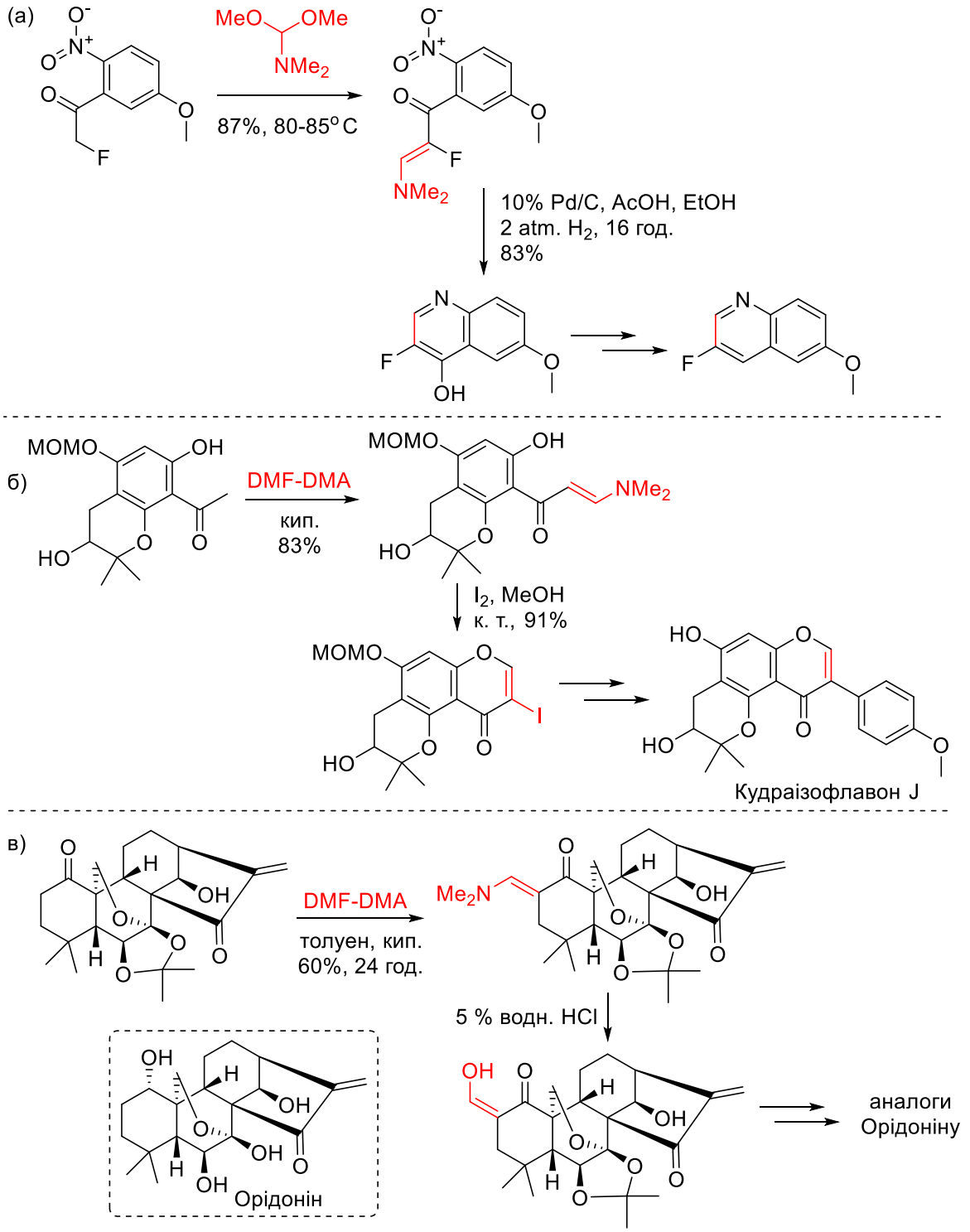


Схема 1.7. Застосування єнамінонів як інтермедіатів для різноманітних структурних трансформацій: (а) у синтезі 3-флуоро-6-метоксихіноліну – фармакофорного фрагменту сполук з антибактеріальною[25, 26] активністю; (б) у тотальному синтезі Кудраізофлавону J (*англ.* Cudraisoflavone J); (в) у синтезі аналогів Орідоніну (*англ.* Oridonin[27]) як потенційних засобів проти раку молочної залози.

Незважаючи на неймовірну (понад 5000 лише у базі даних Reaxys) кількість реакцій єнамінування α-незаміщених кетонів, більшість синтезів проведено з кількома реагентами: DMF та його аналоги з іншими замісниками, DMF-DMA та його аналоги з іншими алкільними замісниками, аналоги реагенту Бредерека (*англ*. Bredereck's reagent, він же BR), реагент Голда (*англ*. Gold's reagent) та його аналоги з іншими алкільними замісниками[28], а також більш «екзотичні» сполуки, наприклад поліфторовані імінієві солі[29]. Зважаючи на мету дослідження, розглянемо тільки ті єнамінуючі агенти, які можна використати для формального «метилування» α-незаміщеного кетону (**Схема 1.8**).

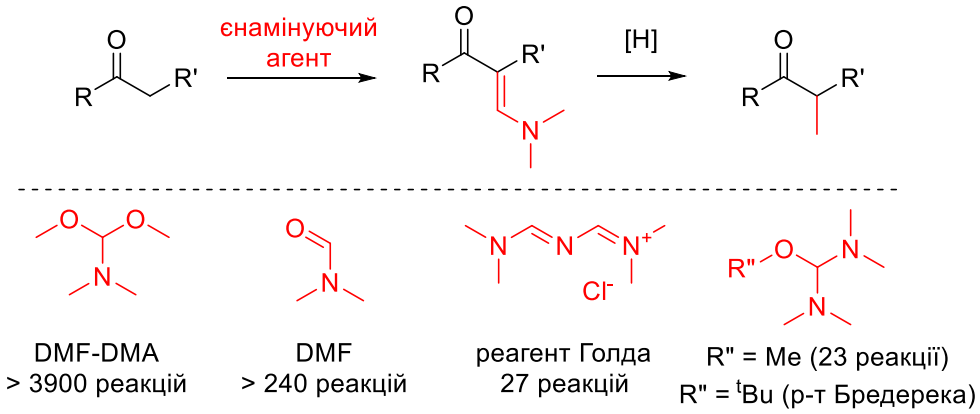


Схема 1.8. Реагенти для єнамінування α-незаміщених кетонів та їх відносна популярність за даними пошукової системи Reaxys. Через особливості пошуку за підструктурою, наведені цифри є приблизними – однак, їх співвідношення дають уявлення про поточну ситуацію у сфері даного дослідження.

Серед аміноформілюючих агентів ДМФ-ДМА та реагент Бредерека, а також їх аналоги з іншими замісниками, проявляють сильні основні властивості[30]. За даними спектроскопії ЯМР було доведено можливість формування аніонів типів RO^- та R_2N^- [31] (**Схема 1.9**).

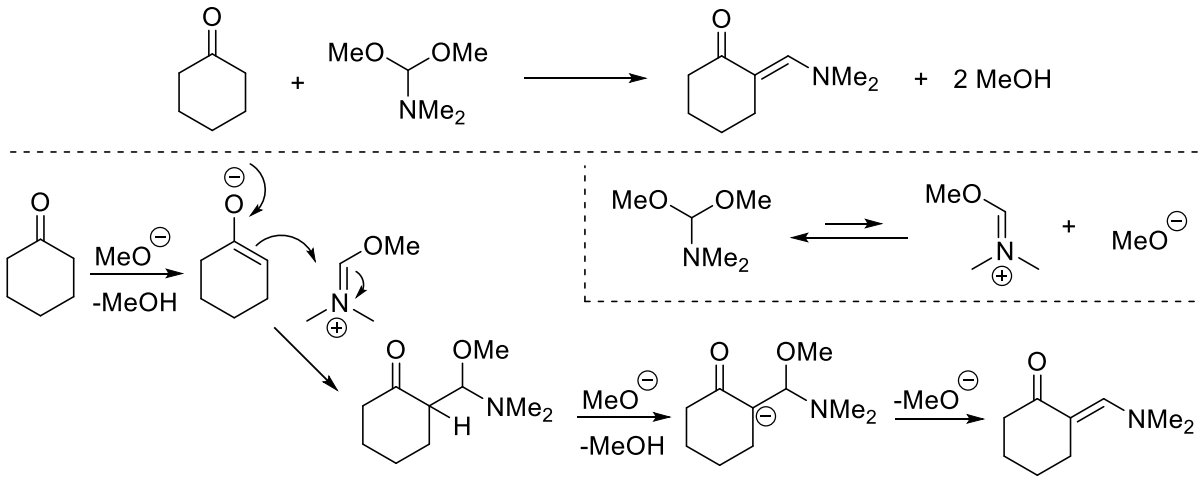


Схема 1.9. Ймовірний механізм α-єнамінування циклогексанону DMF-DMA.

Відновлення єнамінонів до α-метилкетонів є зручним методом, адже протікає у м'яких умовах, як правило не потребує значного тиску водню, виходи є високими або принаймні задовільними. Завдяки цьому реакцію було використано для введення метильної групи у кількох тотальних синтезах[32, 33], зокрема гіподаміну[34], одного із алкалоїдів комах-сонечок (*лат. Coccinellidae*), котрий входить до складу гіркого жовтого маслянистого секрету, котрий комахи виділяють у разі загрози (**Схема 1.10, а**). Також метод застосовано для модифікації природних сполук, а саме аналогів морфіну[35], на пізніх стадіях (**Схема 1.10, б**). Однак, єдине систематичне дослідження[36], присвячене синтезу α-метильованих кетонів шляхом єнамінування з подальшим відновленням, було проведено на спряжених ароматичних та гетероароматичних кетонах. До того ж, в умовах реакції ці кетони зазвичай частково або повністю відновлювалися до спиртів, а у випадку замісника з піридиновим кільцем – відновився ще гетероциклічний фрагмент. Втім, стерично утруднені замісники сприяли утворенню кетонів з виходами 65-83%, реакцію також вдалося провести на кетонах з ендоциклічною карбонільною функцією (**Схема 1.10, в**). Межі застосування методу на простих неароматичних субстратах залишалися невивченими (**Схема 1.10, г**).

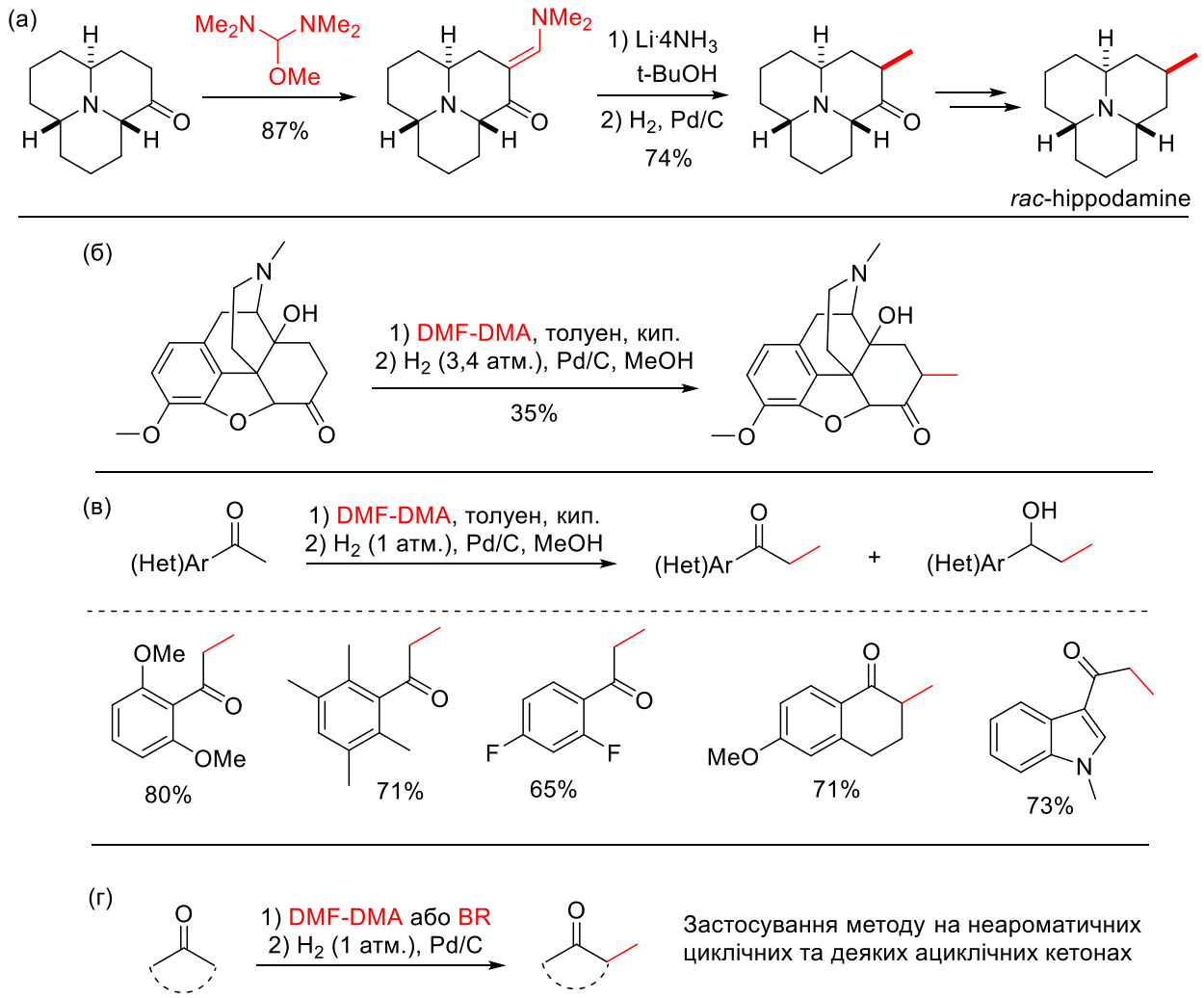


Схема 1.10. Застосування α-метилування кетонів шляхом єнамінування з подальшим відновленням для (а) тотального синтезу гіподаміну та (б) модифікації аналогів морфіну на пізніх стадіях. (в) Систематичне дослідження, присвячене синтезу α-метильованих кетонів шляхом єнамінування з подальшим відновленням. (г) Новизна нашої роботи у контексті попередніх досліджень.

1.3. Методи введення алкільних груп у незаміщене α-положення кетону

Перші дослідження, присвячені α-алкілуванню кетонів[37], датуються початком минулого сторіччя. Справжній розквіт цієї реакції припадає на 1970-ті роки і пов'язаний з бурхливим розвитком хімії єнолятів[38] та єнамінів[39]. Тема залишається актуальною сьогодні. Пошук на сайті Американського хімічного товариства (ACS, https://pubs.acs.org/) за ключовими словами «α-алкілування кетонів» (англ. α-alkylation of ketones) видав понад 13 тисяч робіт, серед яких – новітні приклади органокаталізу[40], фотокаталізу[41], використання наночастинок паладію[42], каталізаторів на основі рутенію[43], осмію[44], іридію[45], мангану[46] та інших d-металів (**Схема 1.11**).

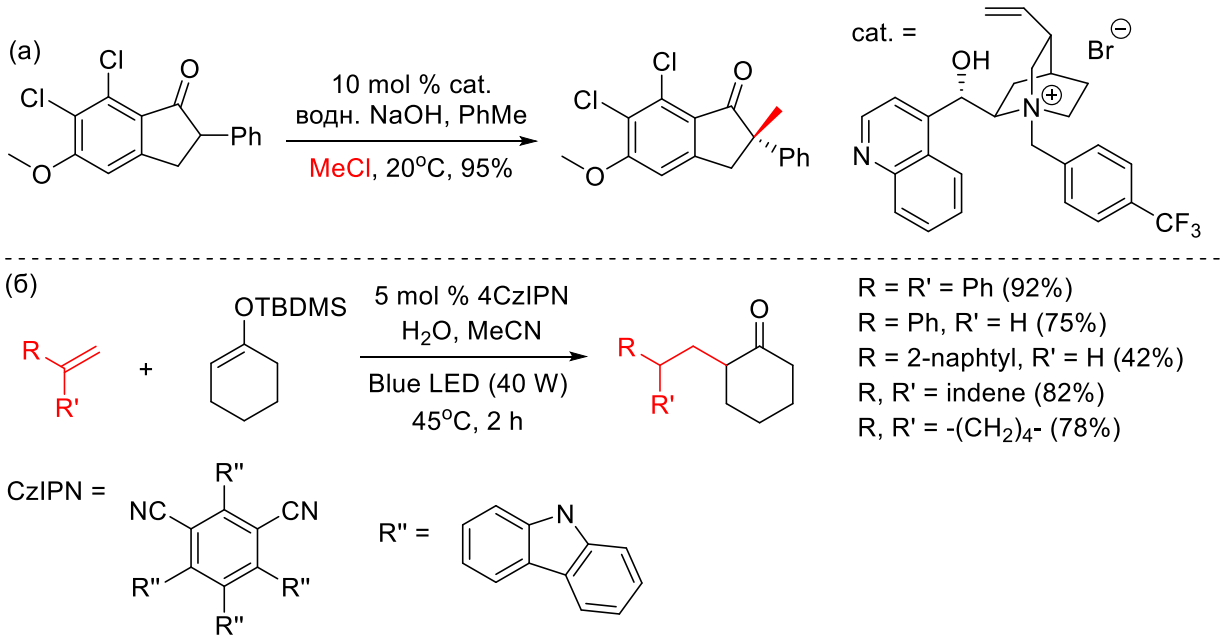
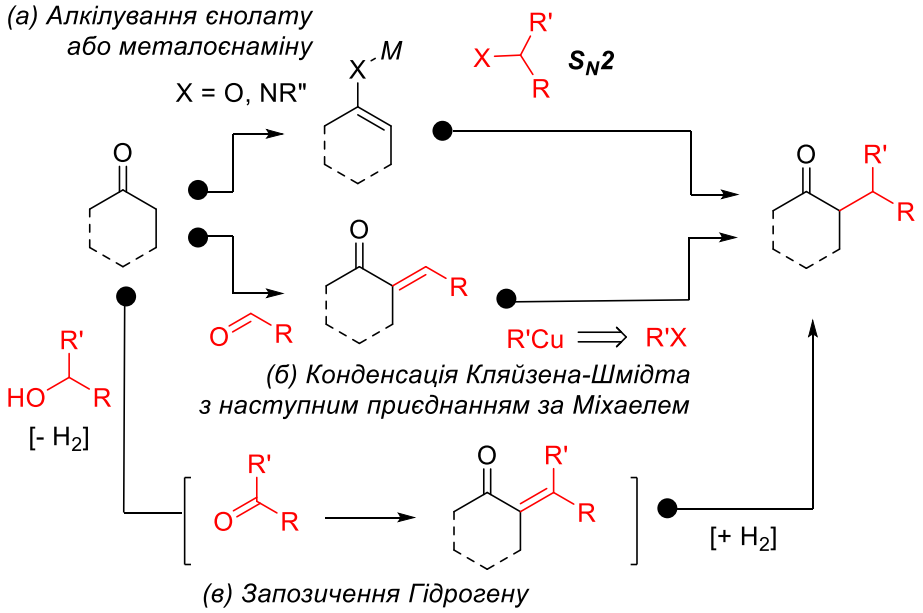


Схема 1.11. Приклади застосування (а) органокаталізу та (б) фотокаталізу для α-алкілування кетонів. Використання органокаталітичного підходу зазвичай націлене на конструювання четвертинного стереоцентру в α-положенні, тож субстратами є α-монозаміщені кетони.

Втім, широко застосовуються і класичні, перевірені підходи[47, 48]. Такими є алкілування єнолятів та єнамінів (**Схема 1.12, а**), а також конденсація

Кляйзена-Шмідта з наступним приєднанням за Міхаелем (**Схема 1.12, б**). Алкілування добре працює для введення первинних замісників. Вторинні галогеналкани є менш активними електрофілами у випадку механізму S_N2, а механізм S_N1 відкриває можливість різноманітних карбокатіонних перегрупувань, як для вторинних, так і для первинних субстратів. Конденсація Клайзена-Шмідта з наступним приєднанням за Міхаелем працює для введення вторинних замісників. Якщо замість приєднання за Міхаелем застосувати каталітичне гідрування, продуктом буде кетон з первинним замісником в α-положенні. Основним недоліком даного підходу є можливість побічних конденсацій; також реакція є чутливою до умов масштабування.

Підхід «запозичення Гідрогену» було адаптовано для введення первинних та вторинних алкільних замісників, однак межі його застосування залишаються недостатньо вивченими, зокрема невідомі приклади α-алкілування кетонів з ендоциклічною карбонільною групою (**Схема 1.12, в**).

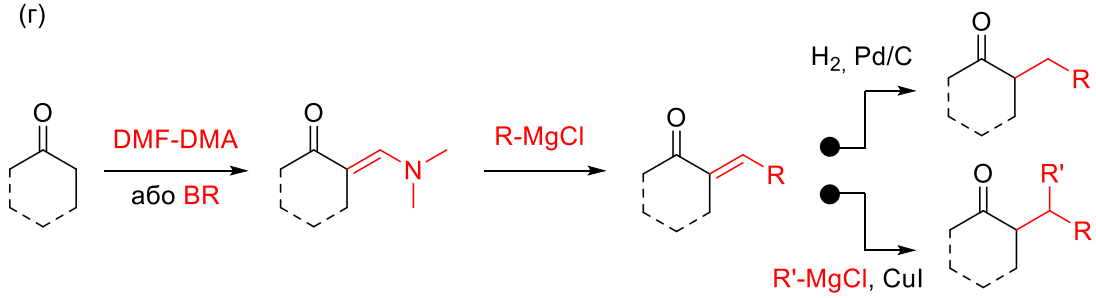


(а) Алкілування єнолату або металоєнаміну
+ Досліджений метод
+ Широке коло субстратів
+ Масштабування до напівпромислових масштабів
– Низька реакційна здатність вторинних алкілуючих агентів (SN2)
– Карбокатіонні перегрупування (SN1)

(б) Конденсація Кляйзена-Шмідта з наступним приєднанням за Міхаелем
+ Досліджений метод
+ Введення вторинних замісників
– Вузьке коло субстратів
– Побічні конденсації
– Проблеми з масштабуванням

(в) Запозичення Гідрогену
+ Оптимізовано для введення первинних і вторинних замісників
+ Високі виходи
+ М'які умови
– Недостатньо вивчений метод
– Дорогі каталізатори на основі важких металів
– Масштабування до 1-10 г

(г)



+ Введення первинних та вторинних замісників за принципом "хімічного конструктора"
+ Відсутність перегрупувань
+ Масштабування до 100 г

Схема 1.12. (а-в) Переваги та недоліки існуючих підходів до α-алкілування кетонів. (г) Наша робота у контексті попередніх досліджень.

1.4. Методи алкілування незаміщеного α-положення гетероциклічних карбонільних сполук

Ефект магічного метилу проявляється зокрема у гетероциклічних фрагментах[49]. Для сполуки, наведеної на **Схемі 1.13**, розроблено більш раціональні методи синтезу[50], однак подібні речовини можна збирати і шляхом відновлення або подальшого алкілування єнамінонів. Алкілування α-метиленової групи, зв'язаної безпосередньо з гетероатомом, залишається актуальною задачею, яка не була охоплена у двох попередніх частинах нашого дослідження.

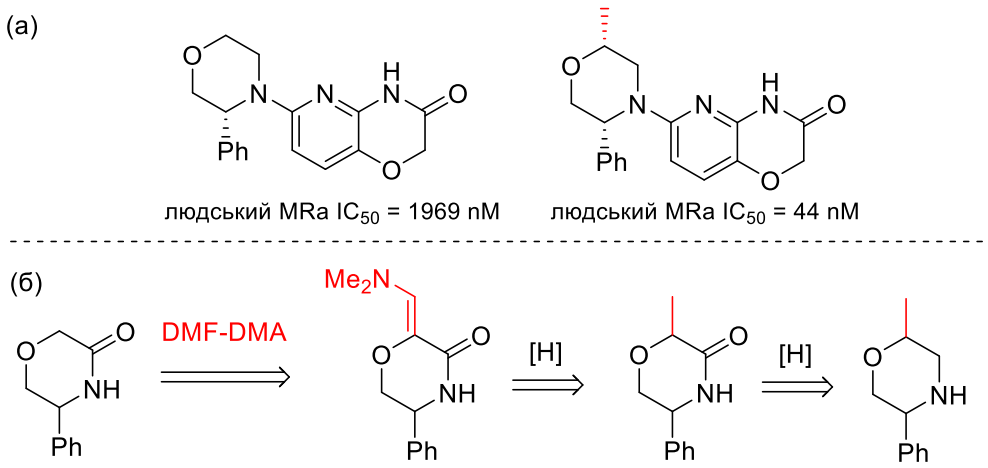


Схема 1.13 (а) Приклад ефекту магічного метилу в гетероциклічному кільці. (б) Гіпотетичний шлях ретросинтетичного аналізу з використанням запропонованого нами методу.

Найпоширенішим способом для введення алкільних груп у гетероциклічний фрагмент типу –X–CH_2–(C=O)–Y– є вже згадане у попередніх розділах депротонування за допомогою основи (LDA[51], LiHDMS[52], LiTMP[53], ^{t}BuLi[54], NaHDMS[55] тощо) з наступним алкілуванням галогеналканом (**Схема 1.14, а**) або, рідше, алкіл трифлатом[56]. Зокрема, метод використовується для енантіоселективного синтезу різноманітних амінокислот з гліцину[57, 58]. Протоколи хірального синтезу амінокислот через інтермедіати, котрі формально можна віднести до гетероциклічних сполук, були розроблені наприкінці 1980-х та на початку 1990-х у групах

Роберта Уільямса (*англ*. Robert Williams *et al*.[59]), Дітера Зебаха (Dieter Seebach *et al*.[60]) та Девіда Еванса (David Evans *et al*.[61]). Серед перетворень, описаних у пошуковій системі Reaxys, більше ніж у тисячі реакцій використано згадані методи та їх модифікації[62]. Для стереоселективного алкілування похідних амінокислот також запропоновано бромування N-бромсукцинімідом з наступною нуклеофільною атакою цинкорганічним агентом[63] та окиснення аміну до відповідного іміну з наступним нуклеофільним приєднанням[64, 65].

Відомі приклади конденсації альдегідів з карбонільними сполуками (про цей метод, котрий базується на конденсації Кляйзена-Шмідта сказано детальніше в попередньому підрозділі) з подальшим каталітичним гідруванням. Спосіб було успішно використано для введення об'ємного неопентильного замісника, хоча реакція протікала довго та з невисоким виходом (**Схема 1.14, б**, [66]).

На противагу методам основно-каталізованим методам (а) і (б), конденсації кетонів з алільними спиртами каталізуються кислотою (**Схема 1.14, в**, [67]). Незважаючи на те, що продукти даної реакції є цінними інтермедіатами для гідрогенування, реакція протікає в жорстких умовах з низькими або середніми виходами (25-73%).

Серед більш сучасних підходів, варто зазначити пряме sp^3 C–H амінування циклічних амідів диалкіл азодикарбоксилатами (наприклад, DEAD) під дією синього світла з подальшою атакою нуклеофілом (**Схема 1.14, г**, [68]). Виходи є високими, використані реагенти та обладнання – доступними, а протокол синтезу відносно простим, хоча реакція досліджена на вузькому колі гетероциклічних субстратів.

Нарешті, відомо метиленування диметилформамідом (**Схема 1.14, д**, [69]) або $ClCO_2CH_2Cl$ з наступним каталітичним відновленням. Останній підхід було адаптовано до проточної модифікації циклоспорину А (**Схема 1.14, е**,

[70]) для синтезу інгібітора циклофіліну CRV431, котрий є клінічним кандидатом для лікування неалкогольного стеаногепатиту.

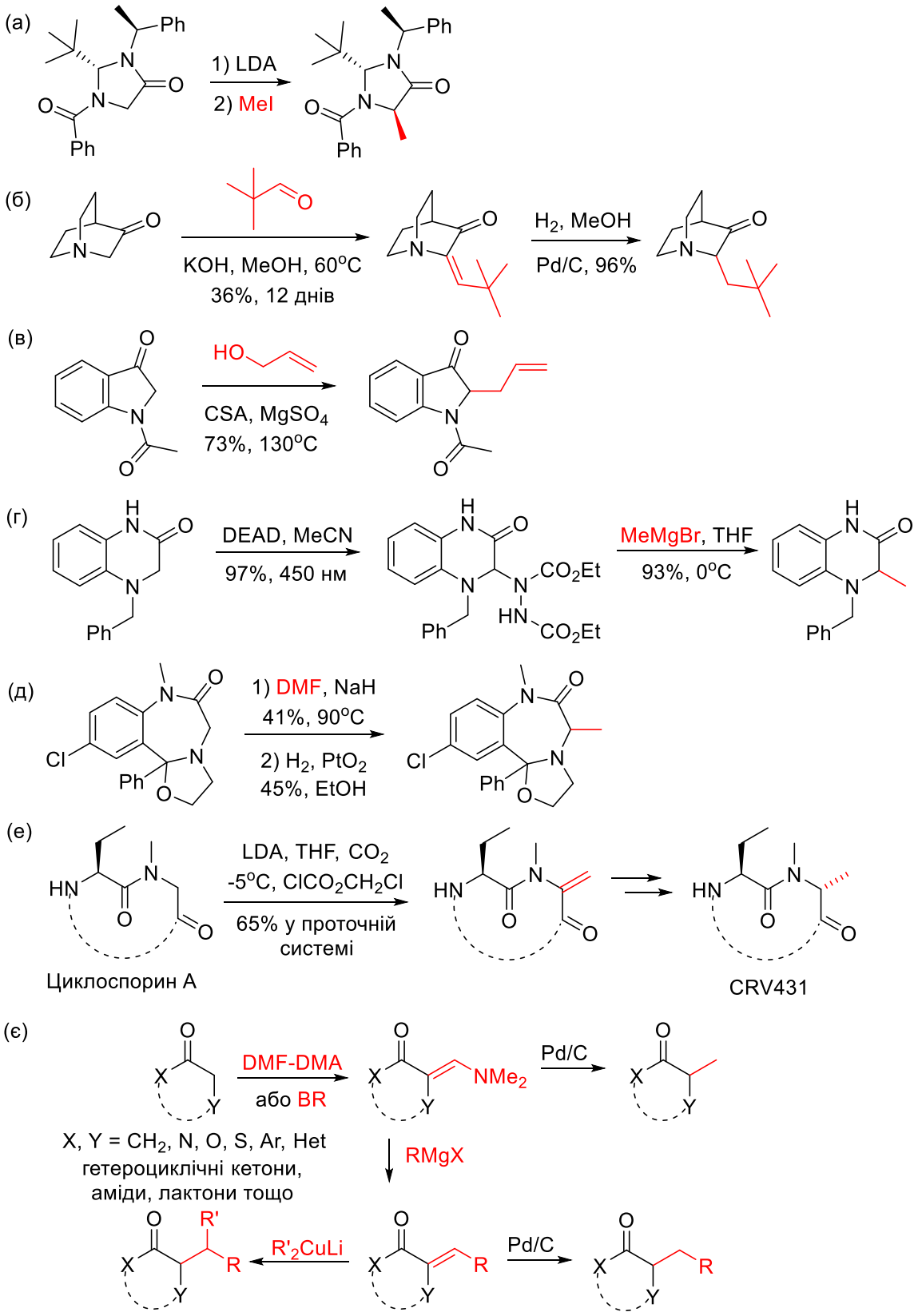


Схема 1.14. Способи введення алкільних груп у гетероциклічний фрагмент типу –X–CH_2–(C=O)–Y–: (а) алкілування енолятів; (б) конденсація Кляйзена-Шмідта з наступним каталітичним гідруванням; (в) застосування спирту як алкілуючого агента у присутності кислоти; (г) пряме sp^3 C–H амінування з подальшою атакою нуклеофілом; метиленування (д) диметилформамідом та (е) $ClCO_2CH_2Cl$. Усі зазначені методи окрім (а) представлено лише кількома прикладами, тож межі їх застосування залишаються невивченими або обмеженими. (є) Наша робота в контексті вже існуючих підходів.

1.5. Підсумки літературного огляду.

Найпоширенішим методом α-алкілування карбонільних сполук є алкілування енолятів. Реакція добре вивчена на широкому колі субстратів та є зручною в масштабуванні. Недоліками є можливість карбокатіонних перегрупувань, якщо процес протікає за механізмом S_N1, та низька реакційна здатність вторинних субстратів у механізмі S_N2.

Другий за популярністю спосіб – конденсація Кляйзена-Шмідта з подальшим каталітичним гідруванням (для введення первинного алкілу) або приєднанням за Міхаелем (для введення вторинного алкілу). Реакція добре вивчена, однак коло субстратів є вузьким (за класикою – альдегід без атомів Гідрогену в α-положенні + кетон). При спробі розширення меж застосування методу можливі побічні конденсації. Також реакція є чутливою до умов масштабування.

За останнє десятиріччя в трійку лідерів увірвався метод запозичення Гідрогену. Високі виходи та м’які умови є його незаперечними перевагами, однак його новизна означає, що він досліджений лише на частині потенційних субстратів і потребує подальшого вивчення. До того ж, як правило, застосовуються дорогі гомогенні каталізатори, а синтези проводяться на міліграмових або грамових завантаженнях.

Замикає список поширених способів єнамінування з подальшою модифікацією енамінону (відновлення або нуклеофільне приєднання). Метод

працює добре і є доволі м’яким, про що свідчить його застосування у тотальному синтезі та модифікації природних продуктів для потреб медичної хімії. Однак, єдиним систематичним дослідженням на дану тему залишалася стаття, присвячення метилуванню ароматичних та гетероароматичних кетонів. Тож наше дослідження фокусується переважно на неароматичних субстратах, а також уведенні замісника в карбонільні сполуки з гетероатомом, зв’язаним з α-метиленовою групою.

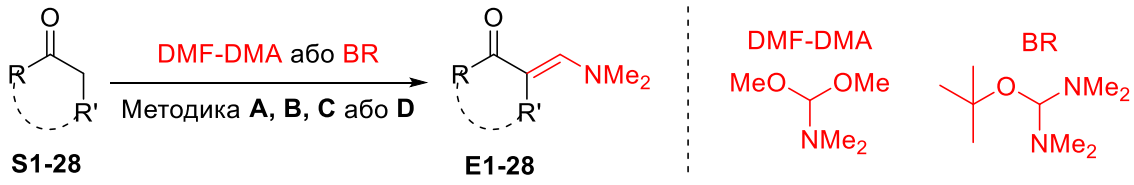
Інші методи представлені незначною кількістю прикладів і чекають на подальші дослідження.

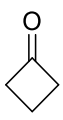
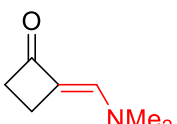
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ α-МЕТИЛЬОВАНИХ ЦИКЛІЧНИХ КЕТОНІВ

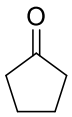
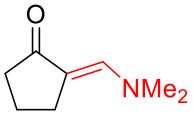
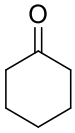
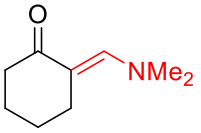
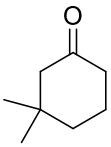
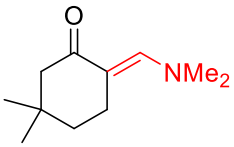
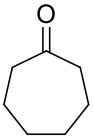
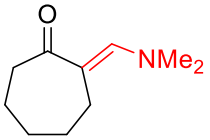
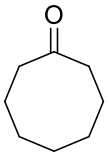
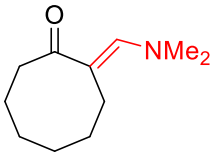
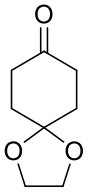
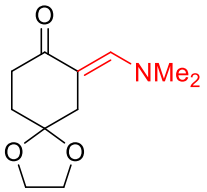
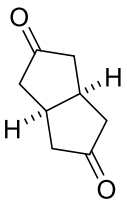
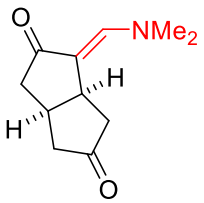
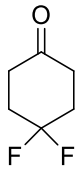
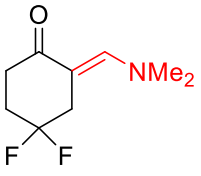
2.1. Тестування реагенту Бредерека та DMF-DMA на множині кетонів.

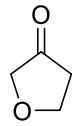
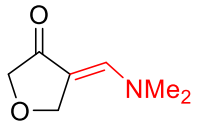
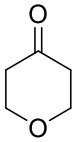
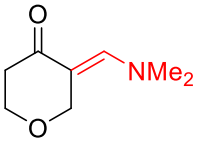
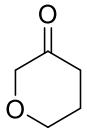
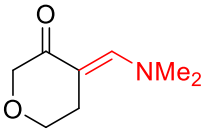
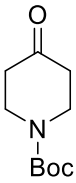
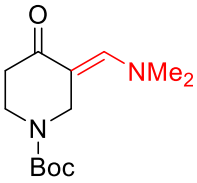
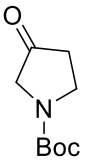
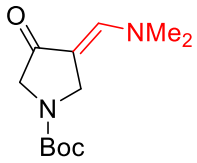
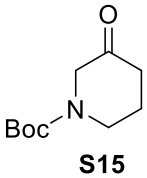
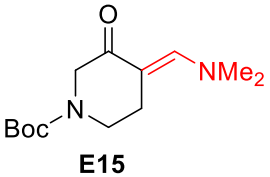
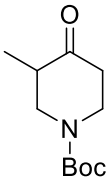
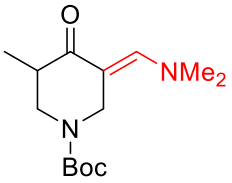
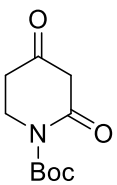
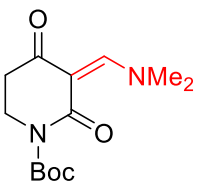
Зважаючи на основність та селективність DMF-DMA та реагенту Бредерека, саме їх було обрано як єнамінометилуючі агенти. Реагент Бредерека загалом працює у м'якших умовах, однак DMF-DMA набагато дешевший. Зважаючи на це, якщо DMF-DMA давали близькі результати, перевага надавалася DMF-DMA; якщо ж виходи суттєво відрізнялися, використовувався реагент Бредерека.

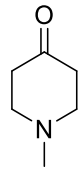
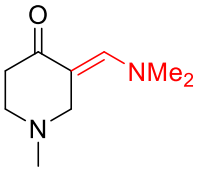
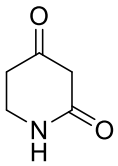
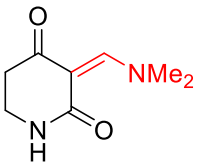
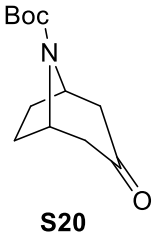
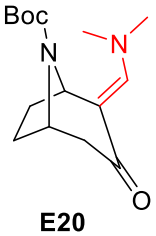
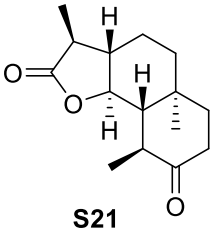
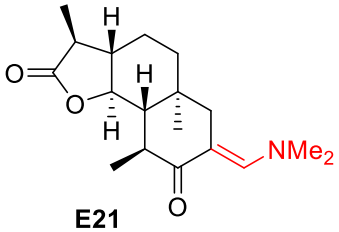
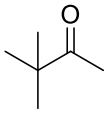
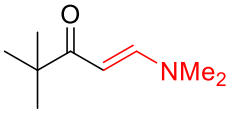
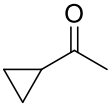
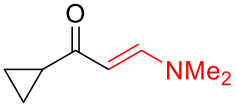
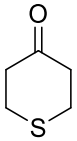
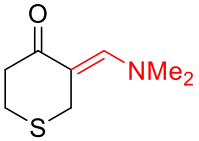
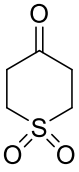
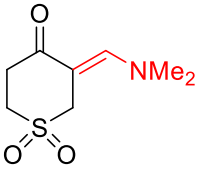
Усі синтези з DMF-DMA було виконано за подібною методикою, а саме шляхом нагрівання у DMF за температури 100°C на масляній бані упродовж 18 годин (методика **A**). Для реакції з реагентом Бредерека було розроблено три процедури залежно від розчинності та реакційної здатності субстрату. Рідкі та добре розчинні кетони змішувалися з реагентом Бредерека і нагрівалися до 50°C на повітряній бані упродовж 18 годин (методика **B**). У випадку кетонів, погано розчинних у реагенті Бредерека, синтез проводився у толуені впродовж 18 годин за кімнатної температури (методика **C**) або при нагріванні до 55°C на повітряній бані (методика **D**). Детальний опис методик наведено в експериментальній частині, а результати єнамінування субстратів **S1-S28** узагальнено у **Таблиці 2.1**.

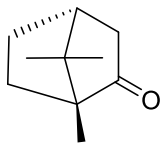
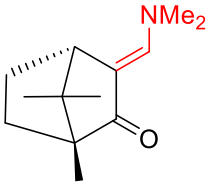
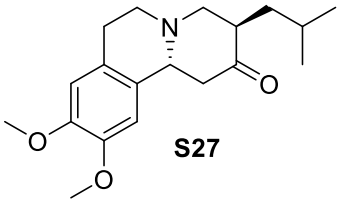
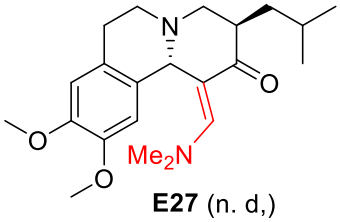
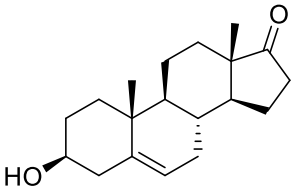
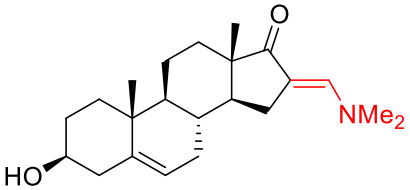


Субстрат	Продукт	Методика	Вихід, %
 S1	 E1	**B**	85

 **S2**	 **E2**	**A**	86
		B	82
 **S3**	 **E3**	**A**	78
		B	72
 **S4**	 **E4**	**B**	85
 **S5**	 **E5**	**A**	84
 **S6**	 **E6**	**A**	89
		B	87
 **S7**	 **E7**	**A**	87
		B	58
 **S8**	 **E8**	**B**	77
 **S9**	 **E9**	**A**	92
		B	82

 **S10**	 **E10**	**A**	56
		C	90
 **S11**	 **E11**	**A**	72
		C	94
 **S12**	 **E12**	**C**	92
 **S13**	 **E13**	**A**	88
		C	95
 **S14**	 **E14**	**A**	68
		C	94
 **S15**	 **E15**	**C**	76
 **S16**	 **E16**	**A**	76
		C	74
 **S17**	 **E17**	**A**	88
		B	75

 **S18**	 **E18**	**A**	77
		C	73
 **S19**	 **E19**	**A**	84
		B	69
 **S20**	 **E20**	**A**	88
		C	83
 **S21**	 **E21**	**D**	95
 **S22**	 **E22**	**A**	75
 **S23**	 **E23**	**A**	68
 **S24**	 **E24**	**C**	50
 **S25**	 **E25**	**C**	10

 **S26**	 **E26**	**A** (час реакції – 120 год.)	20
 **S27**	 **E27** (n. d,)	**A**	n. d.
		D	n. d.
 **S28**	 **E28**	**D**	80

Таблиця 2.1. Результати єнамінування субстратів **S1-S28**.

Чистота одержаних продуктів становила 85-90%, тобто для більшості задач їх можна було запускати в наступну стадію без очистки. За необхідності продукт очищувався шляхом кристалізації, колонкової хроматографії на силікагелі, препаративної ВЕРХ або дистиляції (деталі наведено в описі відповідних сполук). Було проведено масштабування синтезів: єнамінони **E1-19** одержано в кількостях понад сто грамів.

Реакція виявилася чутливою до просторових утруднень. Кетон **S4** селективно реагує по менш утрудненому положенню; камфора **S26** реагує дуже повільно – реакція йде 5 діб; тетрабеназин **S27** взагалі не утворює єнамінону **E27**. У випадку наявності гетероциклічного фрагмента –(C=O)–CH_2O– або –(C=O)–CH_2NR– реакція йде за положенням, більш віддаленим від гетероатома (утворення єнамінонів **E10**, **E12**, **E14**, **E15**).

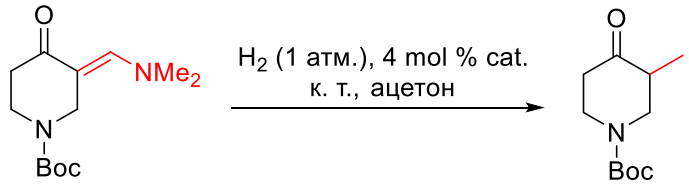
Утворення похідних тетрагідросантоніну **S21** та дегідроепіандростерону **S28** з хорошими виходами показує застосовність методу для модифікації природних продуктів на пізніх стадіях. Реакція демонструє толерантність до багатьох функціональних груп (лактони,

лактами, аміни, аміди) та замісників (атоми Флуору). Водночас субстрати з активними атомами Гідрогену, такі як незахищені спирти, первинні та вторинні аміни, карбонові кислоти, можуть реагувати з DMF-DMA та реагентом Бредерека.

2.1. Оптимізація умов каталітичного гідрування кетонів з використанням модельних субстратів.

Наступним етапом дослідження став підбір умов каталітичного гідрування. Через можливість побічних процесів, таких як відновлення до насиченого спирту або до α-диметиламінометилензаміщеного похідного, реакція потребувала багатофакторної оптимізації за наступними параметрами: каталізатор, розчинник, температура, тиск водню та концентрація субстрату.

Відповідно до літературних даних[36], єнамінони легко приєднують водень за кімнатної температури та атмосферного тиску в присутності паладію на вугіллі. Узявши цей факт за відправну точку дослідження, ми протестували доступні каталізатори на основі платинових металів. У якості модельного субстрату було обрано єнамінон **E13**, так як піперидоновий фрагмент часто зустрічається у біологічно активних сполуках та вихідних речовинах для їх синтезу. Перебіг реакції контролювався методом GC/MS на колонці, відкаліброваній для детекції субстрату **E13**, бажаного продукту **M13** та потенційних побічних продуктів. Результати оптимізації наведено в **Таблиці 2.2**.



E13 **M13**

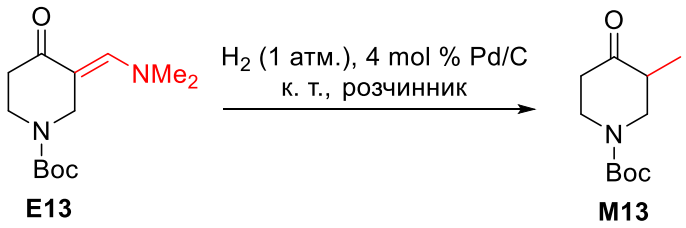
Каталізатор	Конверсія, %	Вихід, %	Селективність, %
Pd/C (10%)	85.9	85.1	99.0

$Pd/BaSO_4$ (5%)	0	0	0
Pd/Al_2O_3 (5%)	6.3	3.7	58.3
$Pd/CaCO_3$ (5%)	0	0	0
Pt/C (5%)	88.9	44.8	50.4
Ru/C (5%)	58,7	0	0
Rh/C (5%)	74.3	0	0

Таблиця 2.2. Пошук оптимального каталізатора для гідрування єнамінонів. Експерименти було проведено за кімнатної температури та атмосферного тиску водню. Кількість каталізаторів – 4 mol % від кількості субстрату в перерахунку на чистий метал; час реакції – 24 години; розчинник – ацетон.

За результатами експериментів, на паладії, нанесеному на барій сульфат або кальцій карбонат, гідрування єнамінону взагалі не протікало за кімнатної температури, а конверсія з паладієм на алюміній оксиді виявилася дуже низькою. У випадку рутенію та родію, нанесених на вугілля, реакція йшла, однак цільового продукту не було виявлено. Швидкість реакції на платині і паладії, нанесених на вугілля, була близькою. З точки зору виходу та селективності краще працював паладій. Озброївшись цим каталізатором, ми перейшли до наступної фази оптимізації – підбору розчинника.

Найчастіше використовувані розчинники для каталітичного гідрування – спирти, серед яких було обрано метанол та ізопропанол. З менш поширених було взято тетрагідрофуран, етилацетат і ацетон. Перебіг реакції контролювався методом GC/MS, як у попередньому експерименті. У метанолі реакція пройшла найшвидше, однак селективність виявилася найнижчою. Ізопропанол, етилацетат і тетрагідрофуран дали проміжні результати. Найповільніше, однак із найкращою селективністю реакція протікала в ацетоні (**Таблиця 2.3**) – саме цей розчинник було використано для подальших досліджень.

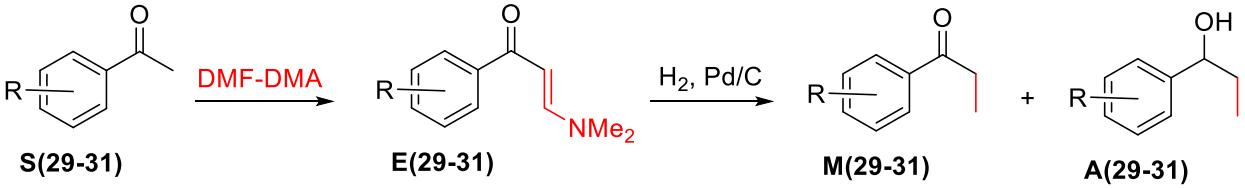


E13 **M13**

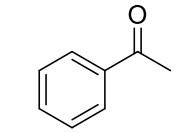
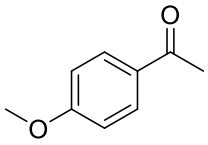
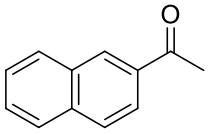
Розчинник	Конверсія, %	Вихід, %	Селективність, %
Ацетон	34.7	34.5	99.4
ТГФ	41.6	36.0	86.6
EtOAc	65.3	37.5	57.4
Ізопропанол	84.9	42.3	49.8
Метанол	100	35.5	35.5

Таблиця 2.3. Пошук оптимального розчинника для гідрування єнамінонів на паладієвому каталізаторі за атмосферного тиску та кімнатної температури. Реакцію проводили упродовж восьми годин.

Порівняно з результатами, описаними у роботі[36], розроблена нами методика дає вищу загальну конверсію та вищі виходи кетонів, навіть у випадку ацетофенону **S29** та його похідних. Варто зазначити, що кетогрупа, спряжена з ароматичною системою, є більш схильною до відновлення до спирту. Одним з можливих пояснень є координація спряженої π-системи до атома паладію (чи іншого металу), а отже – зростання часу експозиції кетогрупи до дії каталізатора. Втім, вміст спирту у реакційних сумішах залишався значним. Подальший підбір каталітичної системи та умов реакції має сенс для селективного метилування ароматичних кетонів. Оскільки наша робота значною мірою зосереджена на неароматичних субстратах, ми обмежилися кількома синтезами, проведеними в ацетоні, і порівняли вихід кетону та склад реакційної суміші з даними щодо синтезів у етанолі, наведеними в роботі[36]. Результати систематизовано у **Таблиці 2.4**.



S(29-31) **E(29-31)** **M(29-31)** **A(29-31)**

Субстрат	Розчинник	Вихід кетону, %	Вихід спирту, %
 S29	Ацетон	58	34
	Етанол	сліди	79
 S30	Ацетон	45	39
	Етанол	18	55
 S31	Ацетон	93	сліди
	Етанол	48	22

Таблиця 2.4. Залежність виходів кетону і спирту від розчинника для спряжених ароматичних субстратів.

Зростання виходу кетону в ацетоні як розчиннику залишалося непоясненим. Ми припустили, що ацетон може також відновлюватися на паладієвому каталізаторі, таким чином конкуруючи з субстратом і запобігаючи його відновленню. Хоча реакційна здатність ацетону набагато нижча, його концентрація є значно вищою. Якщо концентрація субстрату складала 0.1 моль/л, то концентрація ацетону в ацетоні – 13.7 моль/л. Для перевірки цієї гіпотези було проведено експеримент з єнаміноном **E10** – цей субстрат було обрано через низку молярну масу, оптимальну полярність та відсутність функціональних груп, здатних до необоротного зв’язування з матеріалом колонки газового хроматографа, на якому проводився кількісний аналіз сумішей. У зразку реакційної суміші після гідрогенування було виявлено ізопропанол у кількості 1.6 г/л, а у контрольному експерименті, де ацетон змішувався із паладієм на вугіллі в атмосфері водню – 8.9 г/л. Одержані дані вказують на те, що ацетон і субстрат конкурують між собою за відновлення на активних сайтах каталізатора. У разі відсутності конкуренції концентрації ізопропанолу мали б бути однаковими.

При подальшому дослідженні реакції було виявлено, що збільшення концентрації субстрату до 0.5 моль/л веде до утворення значної кількості аміноспирту **АА10**, котрий за концентрації 0.1 моль/л утворюється лише в слідових кількостях. У разі зростання концентрації субстрату конкуренція з ацетоном за активні сайти каталізатора послаблюється, натомість посилюється конкуренція між єнаміноном **Е10** та його частково відновленими формами, такими як амінокетон **АК10**. Напівпродукт **АК10** може відновитися до аміноспирту **АА10**, а може вступити у внутрішньомолекулярну реакцію ретро-Міхаеля (формальне відщеплення диметиламіну з утворенням реакційноздатного α,β-ненасиченого кетону, який швидко відновлюється, **Схема 1.15**).

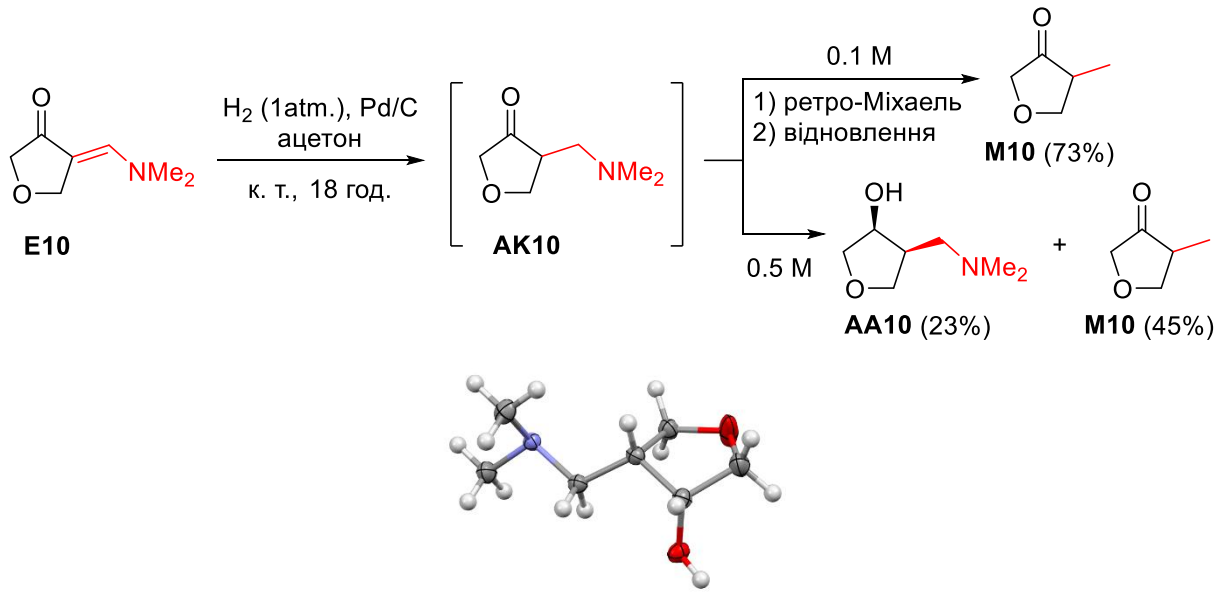


Схема 1.15. Залежність перебігу реакції від концентрації субстрату та дані рентгеноструктурного дослідження сполуки **АА10**.

Дані мас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії вказували на утворення єдиного ізомеру **АА10**, *цис*-конфігурацію якого було встановлено за допомогою РСА. Формування єдиного ізомеру підтверджує гіпотезу про те, що відновлення кетогрупи відбувається унаслідок зростання часу експозиції субстрату за рахунок координації його функціональних груп до активного сайту каталізатора. Формування N,N-диметиламіноспиртів при збільшенні концентрації вихідної сполуки (і відповідно зменшення «кінетичного

екрануючого ефекту» ацетону) вказує на те, що відновлення карбонільної функції конкурує з паладій-індукованим елімінуванням типу ретро-Міхаеля, котре також відбувається на активних сайтах каталізатора.

2.3. Одержання метилкетонів шляхом гідрування єнамінонів.

Наступним кроком після підбору оптимальних умов гідрування став синтез α-метилкетонів у мультиграмових кількостях. У якості вихідних сполук було використано єнамінони **E1-26** та **E28**. Більшість єнамінонів гідрувалася з високими або середніми виходами. Низький вихід кетону **M1** можна пояснити втратами під час дистиляції – він є летким, і частково відганяється разом із залишками розчинника. Застосовність методу показано для одержання аліциклічних (**M1-9**) та гетероциклічних (**M10-19**) α-метилкетонів, а також похідних природних сполук **M20** та **M21**. Хоча основною метою цієї частини дослідження є синтез ендоциклічних кетонів, результативність методу була продемонстрована на прикладі екзоциклічного (**M23**) та ациклічного (**M22**) кетону. Стереохімічну конфігурацію сполук **M16**, **M21** та аддукту кетону **M20** з 2,4-динітрофенілгідразином було встановлено методом рентгеноструктурного аналізу (**Схема 1.16**).

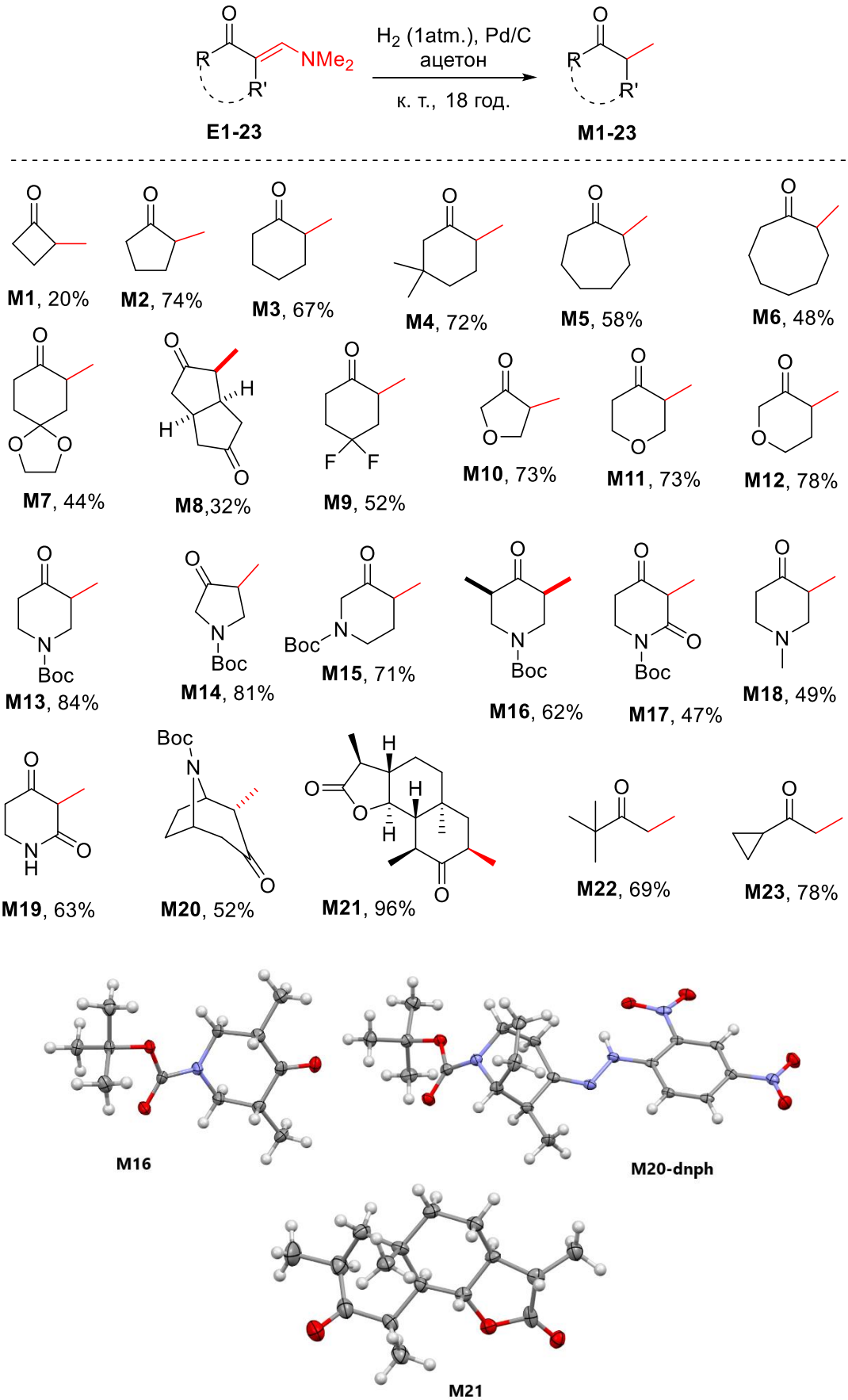


Схема 1.16. Позитивні результати каталітичного гідрування єнаміонів; структури продуктів **M16**, **M20-dnph** та **M21** за даними РСА.

Незважаючи на широту меж застосування розробленого методу, він має певні обмеження. Через отруєння паладієвого каталізатора сполуками сірки не вдалося прогідрувати сульфурорганічні єнамінони **Е24** та **Е25**. У випадку стерично утрудненого похідного камфори **Е26** реакція зупинилася на утворенні амінокетону **АК26**. Спроба гідрування єнамінону **Е28** привела до суміші цільового кетону **М28** та його відновленого аналога **М28.1** у співвідношенні 2:1. Склад суміші було встановлено методом GCMS, розділити продукти не вдалося. Усі спроби гідрування єнамінону **Е28** в жорсткіших умовах (підвищення температури або тиску водню, додавання більшої кількості каталізатора) призводили до суміші чотирьох продуктів – на додачу до кетонів **М28** та **М28.1** утворювалися ще й відповідні спирти **А28** та **А28.1**.

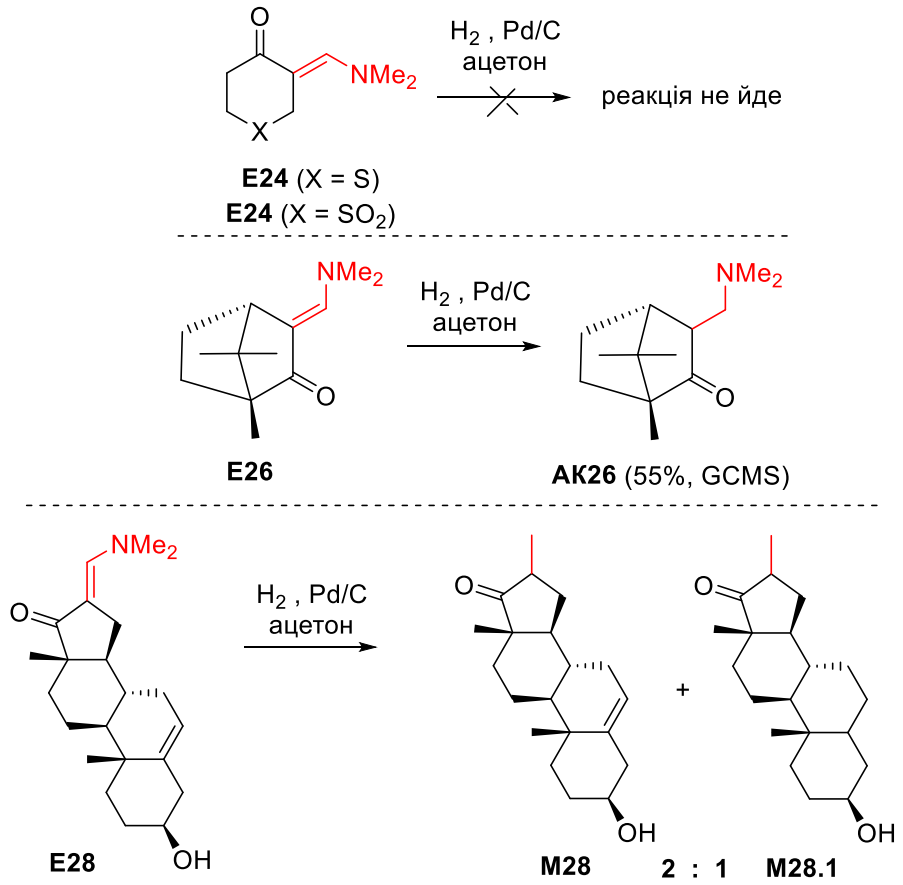
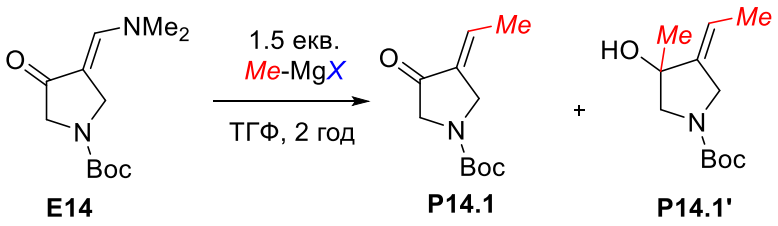


Схема 1.17. Реакції каталітичного гідрування єнамінонів, у яких не спостерігався бажаний продукт або утворювалася суміш продуктів.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ α-АЛКІЛОВАНИХ ЦИКЛІЧНИХ КЕТОНІВ.

3.1. Синтез циклічних кетонів із первинним замісником в α-положенні.

Наступним етапом дослідження став синтез кетонів із первинним замісником в α-положенні. Спершу з використанням єнамінону **E14** як модельної сполуки у розчині ТГФ за концентрації 0,4 М було проведено оптимізацію взаємодії з метил магній хлоридом та метил магній броміду. Для метил магній хлориду виявлено оптимальну температуру реакції (-30°C), за якої бажаний α,β-ненасичений кетон **P14.1** утворювався з виходом 75%. Метил магній бромід в аналогічних умовах давав значну домішку спирту **P14.1'** (**Схема 2.1**).



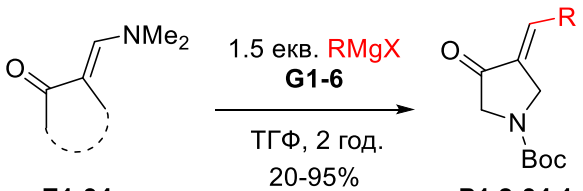
E14 **P14.1** **P14.1'**

X = Cl*, *- 60 °C: Повільна реакція, низька конверсія
Cl*, *- 30 °C: **P14.1**, 75%
Cl*, *0 °C: Складна суміш продуктів
Br*, *- 30 °C: **P14.1**, 60% та **P14.1'**, 15%

Схема 2.1. Підбір умов синтезу α,β-ненасичених кетонів з єнамінону та реактиву Гріньяра.

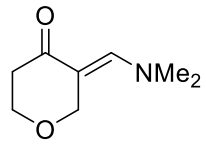
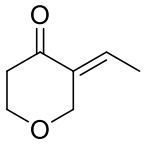
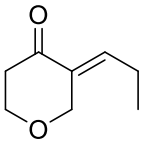
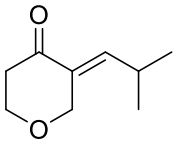
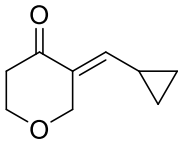
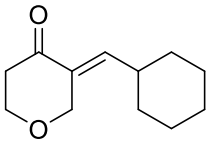
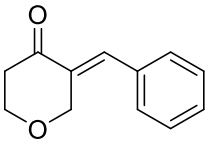
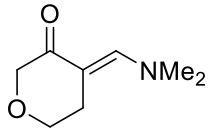
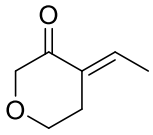
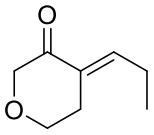
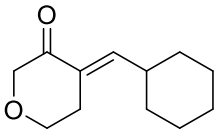
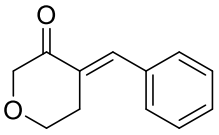
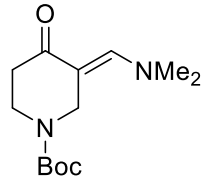
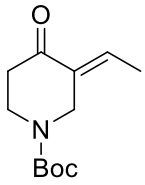
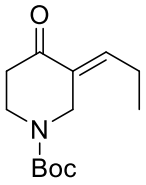
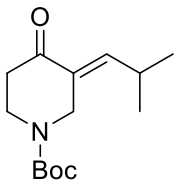
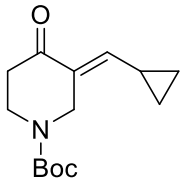
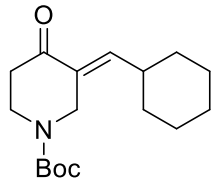
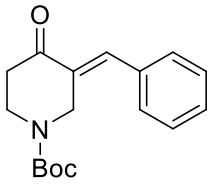
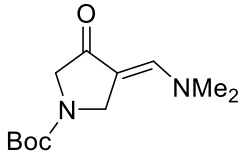
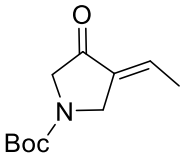
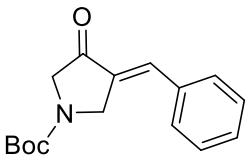
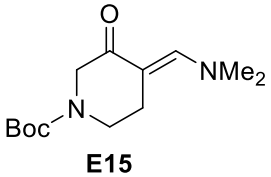
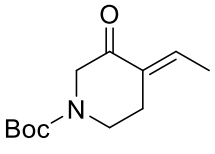
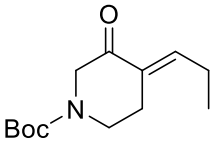
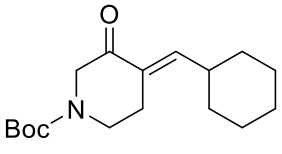
Провівши серію реакцій з реактивами Гріньяра **G1-6**, ми виявили, що оптимальна температура їх проведення залежить від реакційної здатності єнамінону та металоорганічної сполуки. Як правило, метил магній хлорид реагував за вищої температури, ніж феніл магній хлорид; більш реакційноздатні кетони потребували сильнішого охолодження. Для запобігання перебігу побічних процесів, таких як 1,2- та 1,4-приєднання Реагенту Гріньяра, після проходження реакції суміші не відігрівалися до кімнатної температури, а навпаки охолоджувалася до температури на десять градусів нижчої і нейтралізувалася насиченим розчином аммоній хлориду. Аби не допустити локальних перегрівів реакційної суміші, вона виливалася

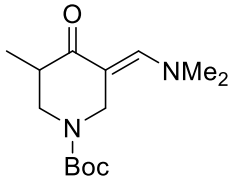
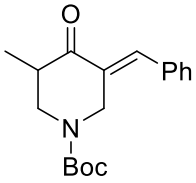
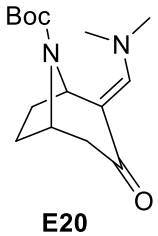
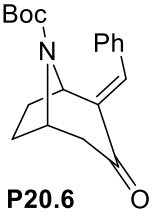
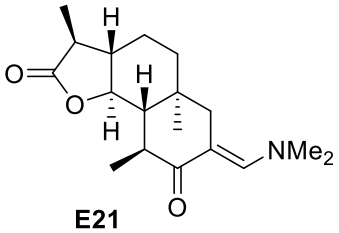
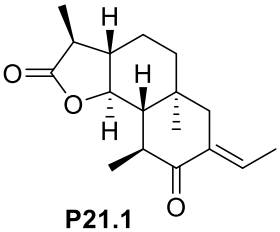
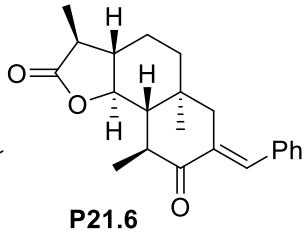
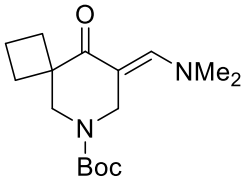
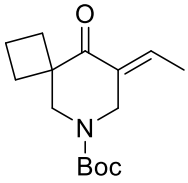
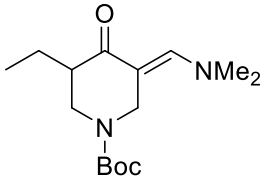
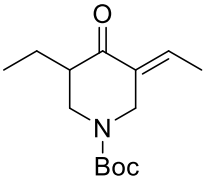
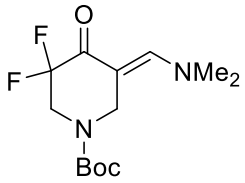
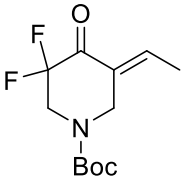
порціями на водний розчин (на відміну від класичних реакцій Гріньяра, в яких вода доється в реакційну суміш). Для точнішого визначення оптимальних умов реакції варто було б провести більше експериментів, що є темою окремого дослідження. Можливо, воно буде проведене згодом для продуктів, які знайдуть ширше застосування в органічному синтезі та медичній хімії. Наявні на цей момент дані систематизовано в **Таблиці 3.1**, біля кожного продукту наведено температуру його синтезу.



E1-34 **P1.2-34.1**

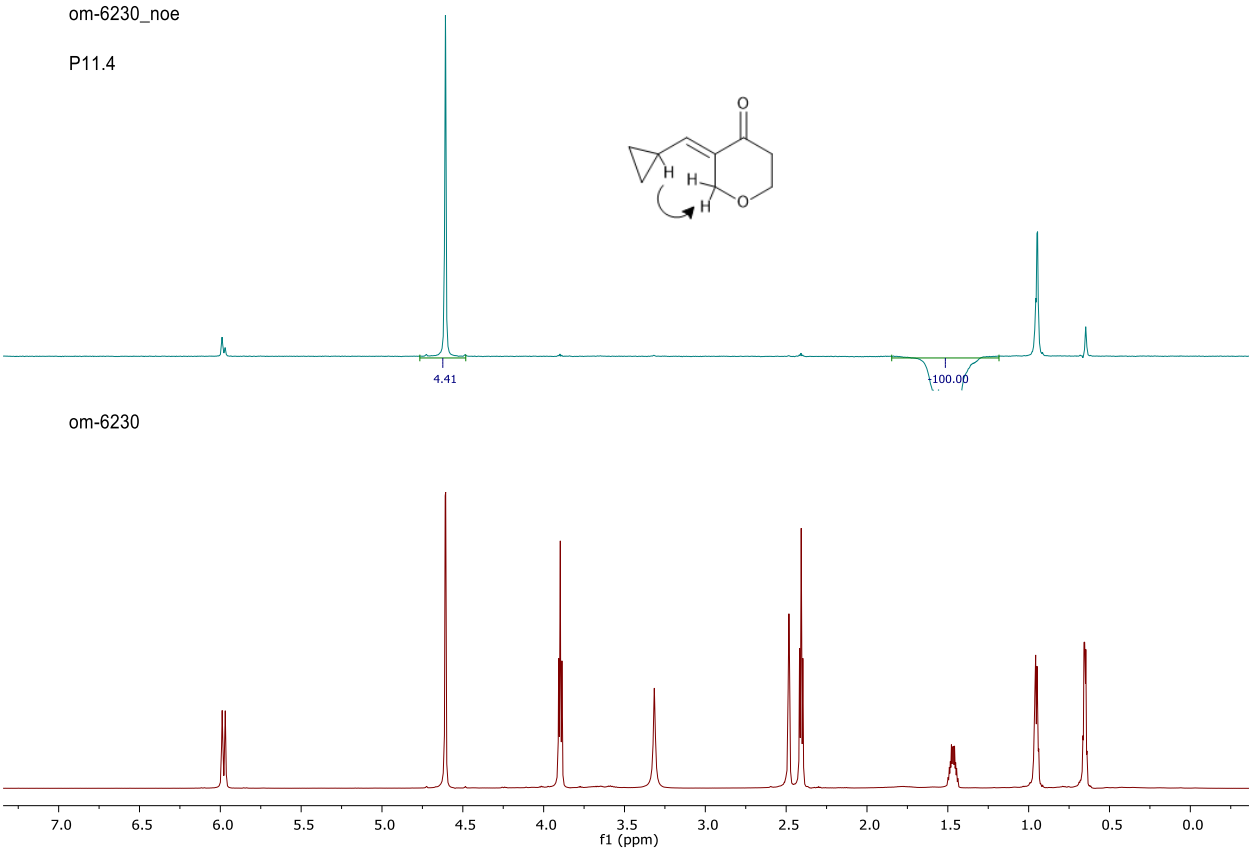
	MeMgCl **G1**	EtMgCl **G2**	MgCl **G3**	MgBr **G4**	MgCl **G5**	PhMgCl **G6**
E1	**P1.2** -40°C, 60%	**P1.3** -40°C, 26%	**P1.4** -50°C, 65%	**P1.5** -40°C, 60%	**P1.6** -60°C, 42%	
E2	**P2.1** -40°C, n. d.	**P2.3** -40°C, 20%	**P2.6** -60°C,25%			
E3	**P3.1** -60°C, 70%	**P3.6** -30°C, 51%				
E10	**P10.1** -40°C, 65%	**P10.3** -40°C, 68%	**P10.4** -50°C, 82%	**P10.6** -60°C, 60%		

<table>
<tr>
<td> 
E11</td>
<td> 
P11.1
-40° C, 54%
 
P11.2
-50° C, 36%
 
P11.3
-40° C,70%
 
P11.4
-50° C, 68%
 
P11.5
-50° C, 75%
 
P11.6
-60° C, 52%</td>
</tr>
<tr>
<td> 
E12</td>
<td> 
P12.1
-50° C, 54%
 
P12.2
-50° C, 84%
 
P12.5
-50° C, 95%
 
P12.6
-60° C, 84%</td>
</tr>
<tr>
<td> 
E13</td>
<td> 
P13.1
-30° C, 31%
 
P13.2
-30° C, 50%
 
P13.3
-30° C, 40%
 
P13.4
-30° C, 37%
 
P13.5
-50° C, 31%
 
P13.6
-50° C, 75%</td>
</tr>
<tr>
<td> 
E14</td>
<td> 
P14.1
-20°C, 75%
 
P14.6
-60°C, 92%</td>
</tr>
<tr>
<td> 
E15</td>
<td> 
P15.1
-30° C, 75%
 
P15.2
-50° C, 56%
 
P15.5
-50° C, 56%</td>
</tr>
</table>

 **E16**	 **P16.6** -50°C, 87%
 **E20**	 **P20.6** -60°C, 92%
 **E21**	 **P21.1** -40°C, 40%  **P21.6** -50°C, 80%
 **E32**	 **P32.1** -40°C, 51%
 **E33**	 **P33.1** -40°C, 57%
 **E34**	 **P34.1** -40°C, 85%

Таблиця 3.1. Одержання α,β-ненасичених кетонів.

В усіх випадках за даними ЯМР та GCMS досліджень детектовано один ізомер відносно подвійного зв’язка. Дослідження ядерного ефекту Оверхаузера на прикладі продуктів **P11.4** та **P11.6** підтвердили припущення про знаходження алкільного або фенільного замісника у транс-положенні відносно замісника з карбонільною функцією (**Рисунок 2.1**).



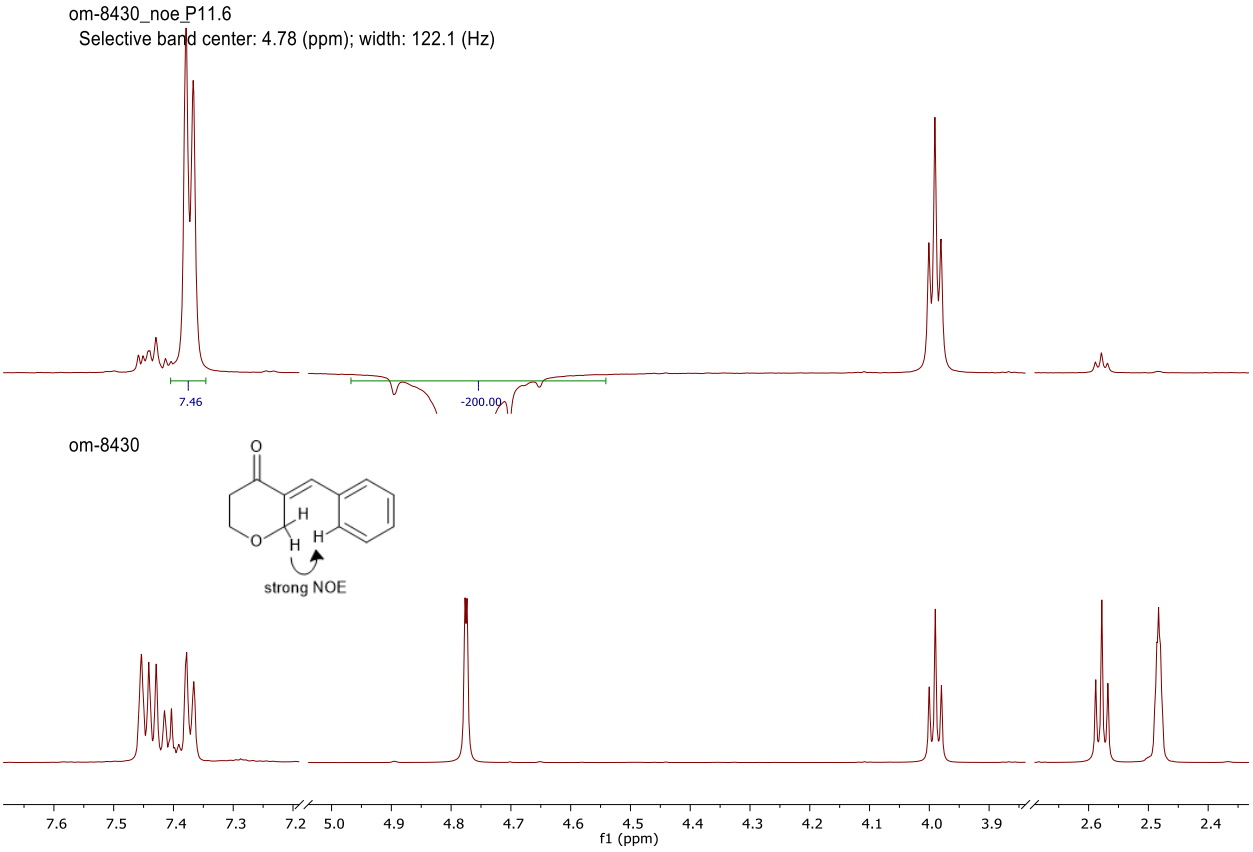


Рисунок 2.1. Визначення конфігурації продуктів **P11.4** та **P11.6** за ядерним ефектом Оверхаузера.

Синтезовані α,β-ненасичені кетони було відновлено воднем у присутності паладію з використанням методики, розробленої у попередній частині дослідження для відновлення єнамінонів. Зважаючи на стеричні перешкоди, створювані алкільними замісниками, реакція протікала з вищою селективністю, однак повільніше. З метою пришвидшення процесу замість ацетону було взято етилацетат, інші умови залишено незмінними. На відміну від взаємодії з реактивами Гріньяра, де виходи коливалися у надзвичайно широкому діапазоні – від 20% до 95%, усі процеси відновлення протікали з середніми або високими виходами (**Схема 2.2**).

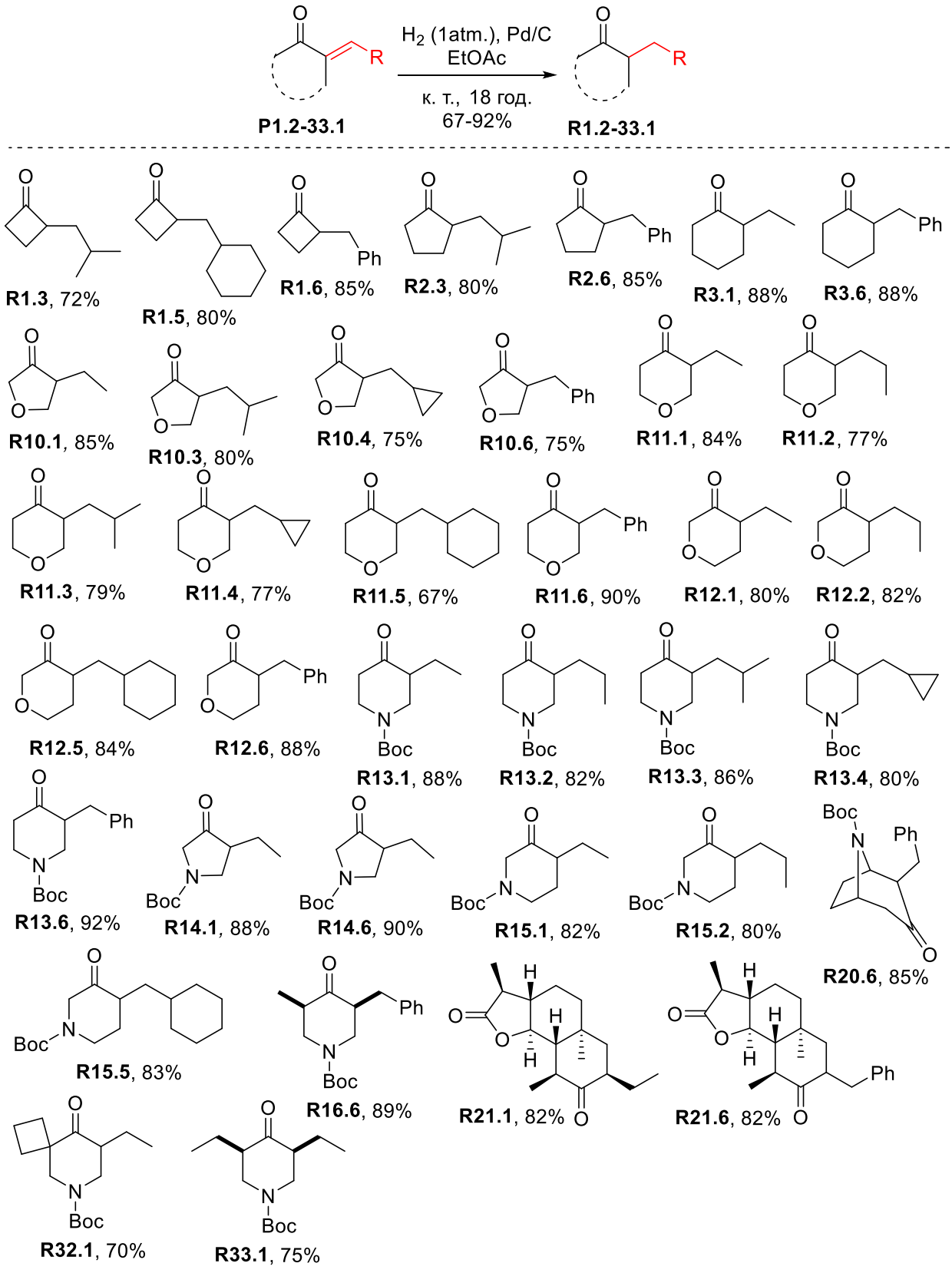


Схема 2.2. Одержання кетонів з первинним замісником в α-положенні.

Оскільки α,β-ненасичені кетони схильні координуватися до активних центрів паладієвого каталізатора менш стерично утрудненою стороною подвійного

зв'язка, у разі можливості утворення суміші діастереомерів переважали продукти з формальною цис-конфігурацією замісників відносно шестичленного кільця; у випадку продукту **R33.1** утворився єдиний ізомер.

3.2. Синтез циклічних кетонів із вторинним замісником в α-положенні.

Ненасичені кетони **P11.1** та **P13.1** було використано для дослідження можливості конструювання вторинних замісників в α-положенні шляхом взаємодії з органокупратними реагентами, згенерованими в реакційному середовищі. Задля цього до охолодженого розчину купрум йодиду та літій хлориду в сухому тетрагідрофурані додано розчин кетону та триметилсиліл хлорид, а згодом – реактив Гріньяра. Таким чином одержано ізопропилзаміщені кетони **P11.1.1** та **P13.1.1** з помірними виходами, а також кетони **P13.1.3** та **P13.1.6** з більш об'ємними замісниками – з низькими виходами (**Схема 2.3**).

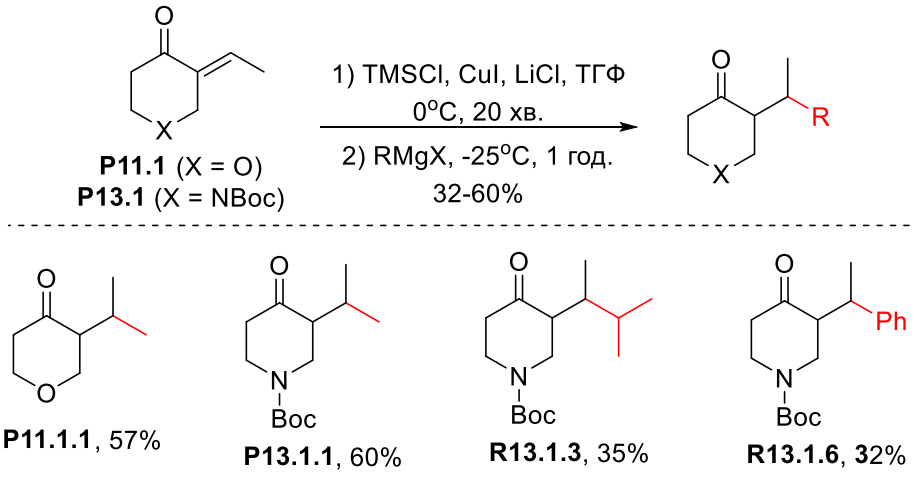


Схема 2.3. Конструювання вторинного замісника в α-положенні кетону.

Зважаючи на чутливість багатьох альтернативних підходів до стеричних утруднень, запропонований метод є препаративним, хоча виходи є і не найкращими. Продукт **P11.1.1** одержано у кількості 40 грамів за один синтетичний прохід.

3.3. Спроби введення третинного замісника в α-положення.

Успішно виконавши задачу щодо введення в α-положення кетону первинних та вторинних замісників, ми вирішили сконструювати третинні. Запропонована послідовність виглядала наступним чином: (а) єнамінування кетону DMA-DMA; (б) реакція єнамінону з реактивом Гріньяра; (в) реакція α,β-ненасиченого кетону з органокупратом. Ретросинтетичний аналіз на прикладі Boc-захищеного 4-(*трет*-бутил)піролідин-3-ону **T14.1.1** наведено на **Схемі 2.4**.

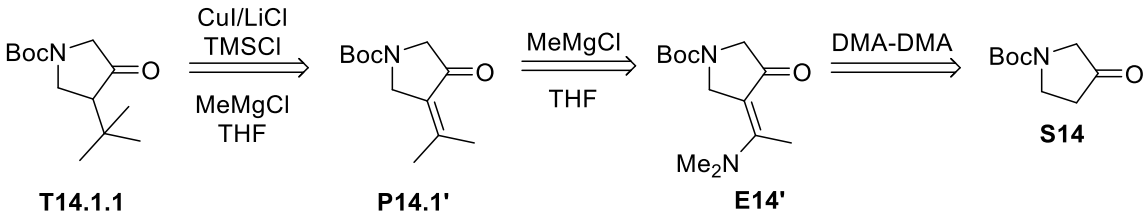


Схема 2.4. Ретросинтетичний аналіз α-*трет*-бутилзаміщеного кетону на прикладі сполуки **T14.1.1**.

Синтез єнамінону **E14'** протікав з утворенням складної суміші продуктів, з якої шляхом колонкової хроматографії було виділено продукт з виходом 28% (для порівняння – єнамінон **E14** виділено з виходами 68% та 94% при реакції з DMF-DMA та реагентом Бредерека відповідно). Усі спроби провести 1,4-приєднання реагенту Гріньяра до єнамінону **E14'** з наступним формальним відщепленням диметиламіну через реакцію ретро-Міхаеля зазнали невдачі (**Схема 2.5, а**). Аби перевірити, чи проблема синтезу лише у взаємодії з реагентом Гріньяра, чи у запропонованій послідовності загалом, було проведено модельний експеримент. У якості міметика неодержаного продукту **P14.1'** в реакції з органокупратом використано доступну природну сполуку пулегон **P35.1'**. На жаль, усі спроби провести цю стадію також не дали бажаного продукту **T35.1.1** (**Схема 2.5, б**).

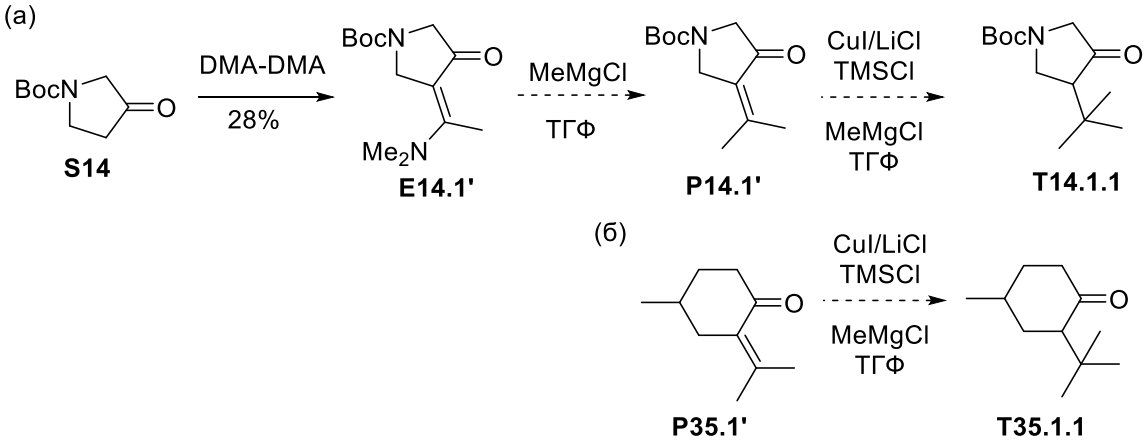


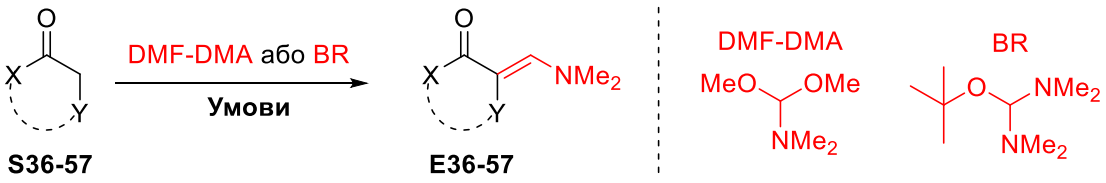
Схема 2.5. Спроби проведення взаємодії з (а) реактивом Гріньяра та (б) згенерованим у реакційній суміші органокупратним реагентом з метою конструювання третинного замісника в α-положенні кетону.

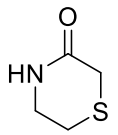
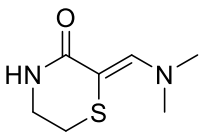
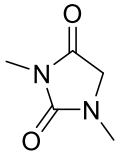
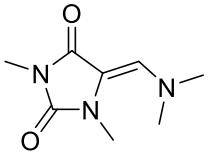
Отже, запропонований метод застосовний для введення в α-положення первинних та вторинних замісників, але не працює для третинних.

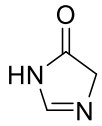
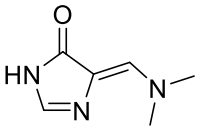
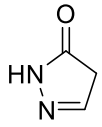
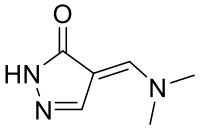
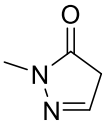
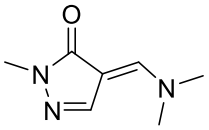
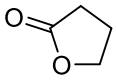
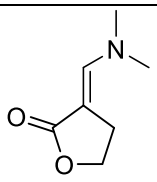
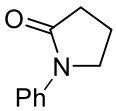
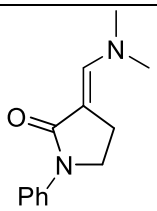
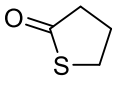
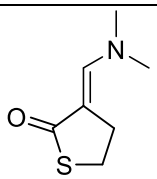
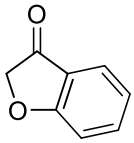
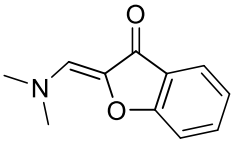
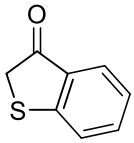
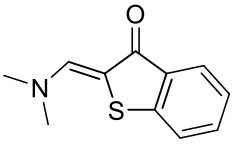
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ α-АЛКІЛОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК.

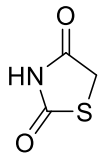
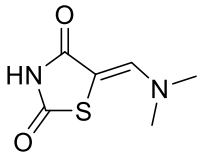
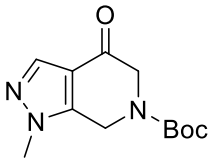
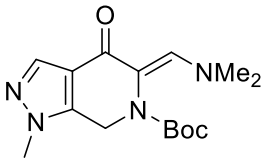
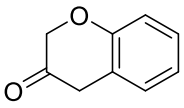
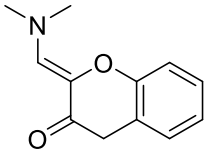
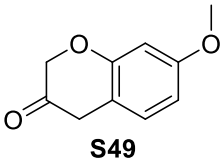
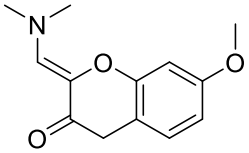
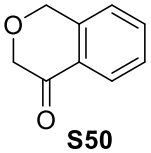
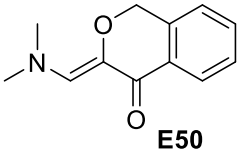
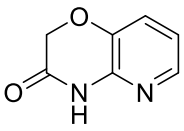
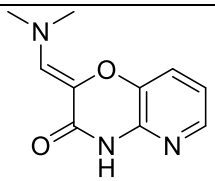
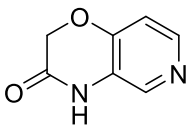
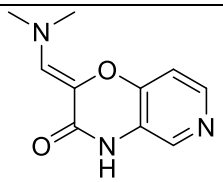
4.1. Єнамінування лактамів, лактонів, тіолактонів, ароматичних та гетероароматичних субстратів.

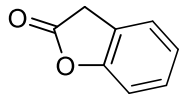
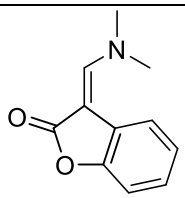
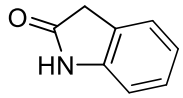
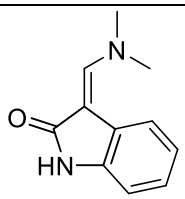
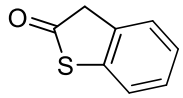
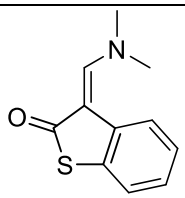
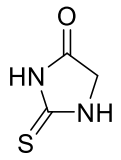
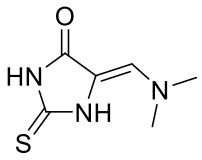
Попередні частини роботи присвячено виключно кетонам, переважно ендоциклічним неароматичним. Однак, введення замісника в кетони, де активна α-метиленова група розміщена поруч з гетероатомом або ароматичним кільцем, не було розглянуто. Також поза межами дослідження опинилися лактами, лактони, тіолактони, ряд ароматичних та гетероароматичних субстратів. Аби докладно вивчити межі застосування методу, серед представників цих класів речовин обрано вихідні сполуки **S36-S57**. З ними проведено реакцію єнамінування відповідно до методик, описаних у Розділі 1. Зважаючи на низьку розчинність деяких гетероциклічних субстратів у толуені, замість нього для кількох реакцій у якості розчинника використано ДМФ. Час реакції – 18 годин. Дані про структуру субстратів та продуктів, умови синтезу (єнамінуючий агент, розчинник, температура) і виходи реакцій систематизовано у **Таблиці 3.1**.



Субстрат	Продукт	Умови	Вихід, %
 S36	 E36	BR, ДМФ, 55°C	70
 S37	 E37	DMF-DMA, ДМФ, 100°C	57

 **S38**	 **E38**	BR, ДМФ, 55°C	6
 **S39**	 **E39**	BR, ДМФ, 55°C	37
 **S40**	 **E40**	BR, ДМФ, 55°C	68
 **S41**	 **E41**	BR, толуен, к. т.	70
 **S42**	 **E42**	BR, толуен, 100°C	78
 **S43**	 **E43**	BR, толуен, к. т.	82
 **S44**	 **E44**	BR, толуен, к. т.	40
 **S45**	 **E45**	BR, толуен, к. т.	98

 **S46**	 **E46**	BR, ДМФ, 55°C	n. d.
 **S47**	 **E47**	BR, ДМФ, 100°C	64
 **S48**	 **E48**	BR, толуен, к. т.	n. d.
 **S49**	 **E49**	BR, толуен, к. т.	4
 **S50**	 **E50**	BR, толуен, к. т.	67
S51	**E51**	BR, толуен, к. т.	65
 **S52**	 **E52**	BR, ДМФ, 100°C	59
 **S53**	 **E53**	BR, ДМФ, 100°C	58

 **S54**	 **E54**	BR, толуен, к. т.	48
 **S55**	 **E55**	BR, ДМФ, к. т.	54
 **S56**	 **E56**	BR, толуен, к. т.	23
 **S57**	 **E57**	BR, ДМФ, 55°C	n. d.

Таблиця 3.1. Єнамінування субстратів **S36-S57**. Для усіх субстратів подано таутомерні структури з вільною α-CH_2-групою, які у випадку гетероароматичних субстратів можуть бути мінорними.

Варто зазначити структурні мотиви, наявність яких значно знижує вихід:

а) неспряжений з ароматичним кільцем фрагмент –(C=O)–CH_2O– (єнамінон **E48** не виявлено в реакційній суміші, тоді як його ізомер **E50**, у якому карбонільна група спряжена з бензеновим кільцем, одержано з виходом 67%;

б) п’ятичленні електроннодефіцитні гетероцикли з незахищеним атомом азоту. Групи NH у цих субстратах здатні до депротонування, що ускладнює перебіг реакції за α-положенням до карбонільної функції. Єнамінони **E38**, **E46** та **E57** не утворювалися або утворювалися в незначних кількостях; при

переході від незахищеного субстрату **S49** до метильованого **S40** вихід зріс із 37% до 68%.

Встановлення інших закономірностей перебігу реакції потребує подальшого вивчення. Метод виявився застосовним для модифікації лактамів, лактонів, тіолактонів, ряду ароматичних та гетероароматичних субстратів.

4.2. Перетворення одержаних єнамінонів на α-алкіловані карбонільні сполуки.

Серед препаративно синтезованих єнамінонів задля запобігання отруєнню паладієвого каталізатора було вибрано несірковмісні сполуки, котрі було відновлено до α-метильованих карбонільних сполук. Реакцію було проведено в етилацетаті – розчиннику, в якому реакція протікає з найкращою селективністю, однак і найповільніше. Для досягнення оптимальної швидкості було додано більше каталізатора – 20 mol % у перерахунку на металічний паладій. Залежно від розчинності та реакційної здатності субстратів використано три набори умов: перемішування за кімнатної температури та атмосферного тиску водню (**A**), перемішування за температури 60°C та атмосферного тиску (**B**); перемішування за температури 100°C та тиску 100 атм. (**C**). Усі реакції проходили упродовж 18 годин, виходи виявилися прийнятними – 32-85% (**Схема 3.1**).

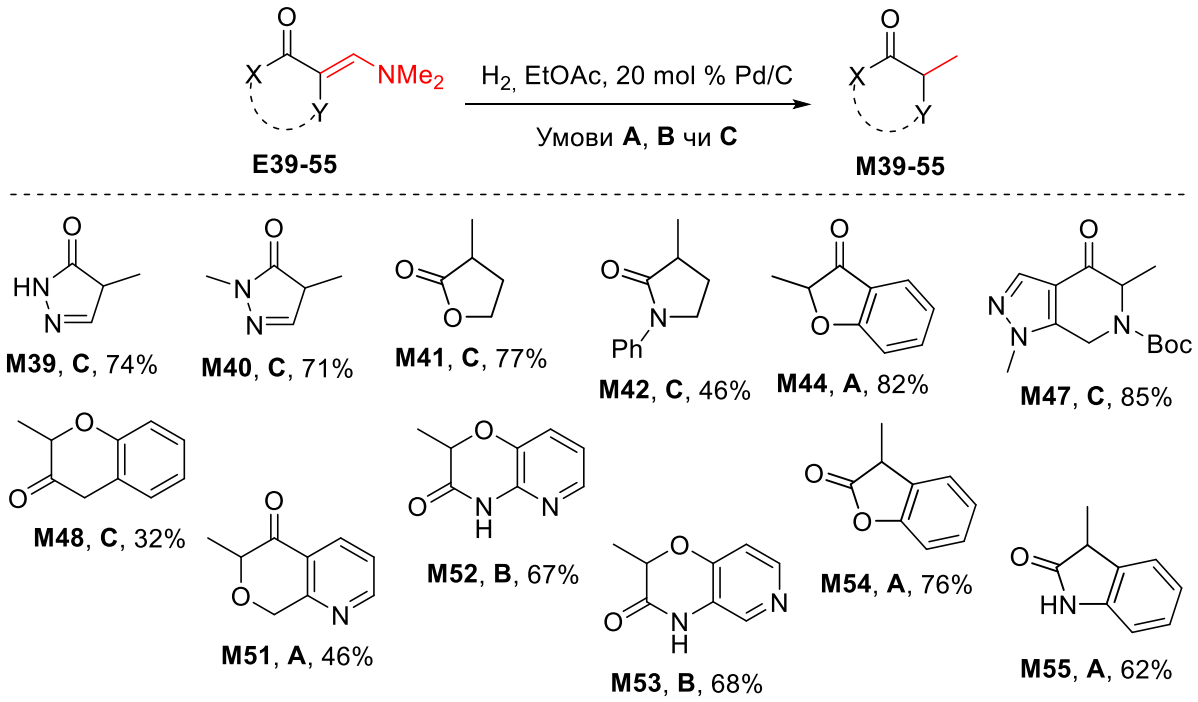


Схема 3.1. Умови та результати відновлення одержаних єнамінонів до α-метильованих карбонільних сполук.

Для введення первинного замісника було використано алгоритм, розроблений для α-алкілування кетонів у попередньому розділі. Реагент Гріньяра додавали по краплях до розчину субстрату в сухому ТГФ за температури -60°C, відігрівали до -20°C, перемішували за цієї температури ще годину, а потім вливали реакційну суміш у холодний насичений розчин аммоній хлориду. На жаль, з десятка субстратів лише два утворили бажані продукти **P44.1** та **P54.1**. Ненасичені кетони **P45.1** і **P50.1** утворювалися, але в процесі виділення розкладалися на суміш неідентифікованих продуктів. Єнамінони **E42** та **E47** майже не вступали в реакцію – конверсія була близькою до 5%. Єнамінони **E36**, **E37**, **E40** та **E41** утворювали суміші неідентифікованих продуктів в процесі реакції, конверсія сягала 90-95% (**Схема 3.2**).

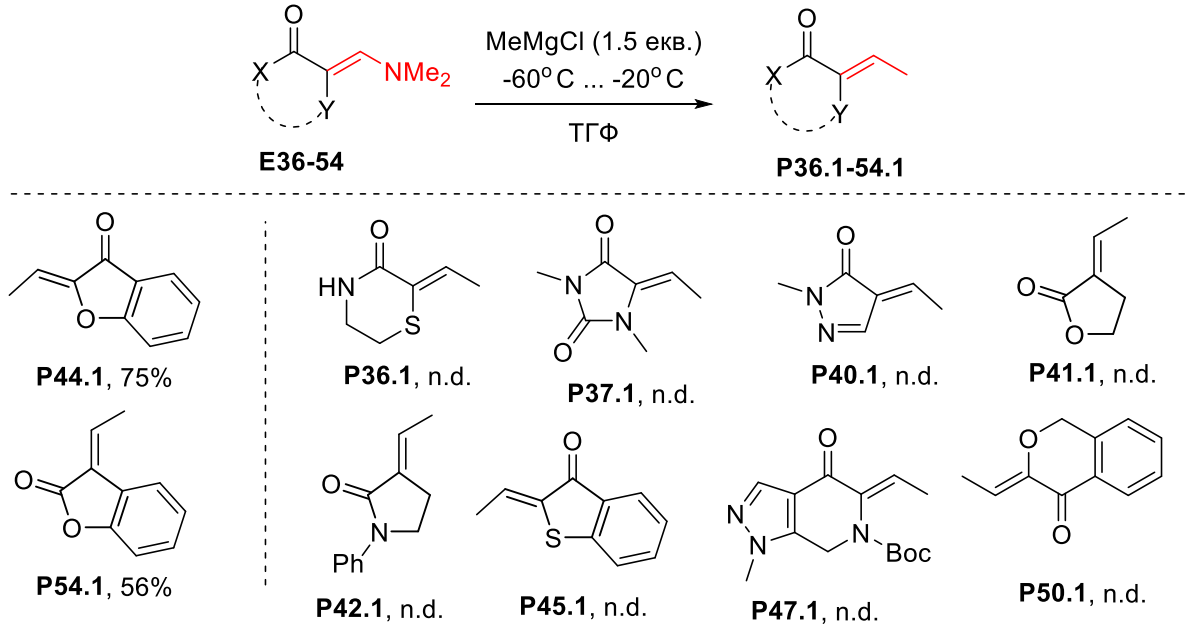


Схема 3.2. Результати взаємодії одержаних єнамінонів з реактивами Гріньяра.

Нарешті, одержані α,β-ненасичені сполуки **P44.1** та **P54.1** було відновлено воднем у присутності паладію на вугіллі за атмосферного тиску та кімнатної температури з утворенням продуктів **R44.1** та **R54.1** з високими виходами. При взаємодії ненасиченого лактону **P54.1** з органокупратним реагентом вдалося виділити продукт **P54.1.1** з виходом 28%, а у випадку кетону **P44.1** бажаний продукт утворювався у незначних кількостях, однак виділити його в чистому вигляді не вдалося (**Схема 3.3**).

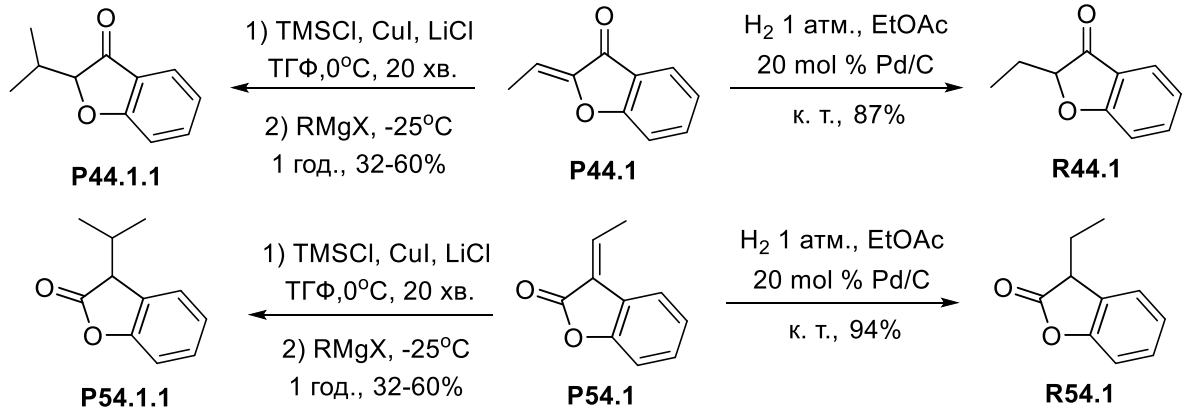


Схема 3.3. Модифікація α,β-ненасичених сполук **P44.1** та **P54.1** з метою конструювання етильного та ізопропильного замісників в α-положенні.

Отже, запропонований підхід є оптимальним для єнамінування та формального метилування різноманітних карбонільних сполук, однак введення первинних і вторинних замісників було проведено успішно лише в деяких випадках, тож потребує подальшого дослідження та оптимізації.

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Загальна частина

Розчинники очищувалися відповідно до стандартних методик. Усі вихідні речовини для синтезів узято на ТОВ НВП «УкрОргСинтез». Температури топлення було виміряно на приладі MPA100 OptiMelt та не відкориговано. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю Kieselgel Merck 60 або модифікованого силікагелю C18 в якості стаціонарної фази. Спектри ^{1}H, ^{13}C{^{1}H}, ^{19}F{^{1}H} ЯМР було зареєстровано на ЯМР спектрометрах Agilent ProPulse 600 (за 600 МГц для ^{1}H ЯМР, за 151 МГц для ^{13}C ЯМР), Bruker 170 Avance 500 (за 500 МГц для ^{1}H ЯМР, за 126 МГц для ^{13}C{^{1}H} ЯМР, Varian Unity Plus 400 (за 400 МГц для ^{1}H ЯМР, за 101 МГц для ^{13}C{^{1}H} ЯМР. Хімічні зсуви наведені в м.ч., у шкалі δ відносно залишкових піків дейтерованих розчинників. Дані елементного аналізу одержано в Інституті органічної хімії НАНУ, результати співпали з достатньою точністю (0.4%) з розрахованими величинами. Препаративна аналітична ВЕРХ була виконана на приладі Agilent 1200. Мас-спектри було записано на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація за атмосферного тиску (APCI)). Рентгеноструктурні дослідження проведено на дифрактометрі Bruker Smart Apex II з використанням Mo-K опромінення (λ = 0.71078 Å). Детальні кристалографічні дані наявні в Кембриджській базі структурних даних, номери депонування CCDC-2027103 **AA10**, CCDC2027101 **M16**, CCDC-2027102 **M20-dnph**, та CCDC-2027100 **M21**. Дані РСА можуть бути одержані з Кембриджської кристалографічної бази даних (*англ.* Cambridge Crystallographic Data Centre) за посиланням www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/ cif.

5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

Загальні процедури єнамінування.

A. Суміш DMF-DMA (1.2 моль, 1.2 екв.) та кетону (1 моль, 1 екв.) у ДМФ (2 л, концентрація кетону в ДМФ − 0.5 моль/л) перемішувалася за температури 100°C на масляній бані упродовж 18 годин. Після цього, реакційну суміш було упарено на роторному випарювачі, аби одержати цільовий єнамінон чистотою 85−90%, придатний до використання у стадії відновлення без очистки. Задля характеризації єнамінонів, їх невелику кількість було очищено відповідно до процедур, наведених в описі сполук.

B. Суміш реагенту Бредерека (1.2 моль, 1.2 екв) та кетону (1 моль, 1 екв.) перемішувалася за температури 50°C на повітряній бані упродовж 18 годин. Опісля, реакційну суміш було упарено на роторному випарювачі, аби одержати цільовий єнамінон чистотою 85−90%, придатний до використання у стадії відновлення без очистки. Задля характеризації єнамінонів, їх невелику кількість було очищено відповідно до процедур, наведених в описі сполук.

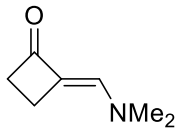
C. Суміш реагенту Бредерека (1.1 моль, 1.1 екв.) та кетону (1 моль, 1 екв.) у толуені (1 л, концентрація кетону в толуені – 1 моль/л) перемішувалася за кімнатної температури упродовж 18 годин. Опісля, реакційну суміш було упарено на роторному випарювачі, аби одержати цільовий єнамінон чистотою 85−90%, придатний до використання у стадії відновлення без очистки. Задля характеризації єнамінонів, їх невелику кількість було очищено відповідно до процедур, наведених в описі сполук.

D. Суміш реагенту Бредерека (1.1 моль, 1.1 екв.) та кетону (1 моль, 1 екв.) у толуені (1 л, концентрація кетону в толуені – 1 моль/л) перемішувалася за температури 55°C на повітряній бані упродовж 18 годин. Опісля, реакційну суміш було упарено на роторному випарювачі, аби одержати цільовий єнамінон чистотою 85−90%, придатний до використання у стадії відновлення без очистки. Задля характеризації єнамінонів, їх

невелику кількість було очищено відповідно до процедур, наведених в описі сполук.

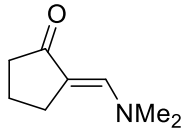
Загальна процедура відновлення єнаміну до α-метилкетону.

Єнамінон (0.5 моль, 1 екв.) було розчинено у безводному ацетоні (1 л) в атмосфері аргону (концентрація єнамінону в ацетоні − 0.5 моль/л). Потім, було додано десятивідсотковий паладій на вугіллі (0.02 моль, 0.04 екв. або 4 mol % у перерахунку на чистий паладій). Реакційна суміш перемішувалася в амосфері водню за атмосферного тиску упродовж двох діб. Каталізатор було відфльтровано від реакційної суміші та промито ацетоном (двічі по 100 мл). Об'єднані фракції ацетону було упарено на роторному випарювачі. Одержаний α-метилкетон було очищено відповідно до процедур, наведених в описі сполук.



(E)-2-((Диметиламіно)метилен)циклобутанон (E1).

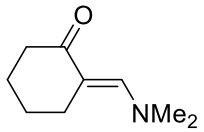
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **A**. Одержано 106.4 г речовини з числотою ~90%; в'язка жовтувата смола; вихід – 85%. Аналітичний зразок (63 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.87 (с, 1H), 2.93 (с, 6H), 2.74 (т, J = 5.6 Гц, 2H), 2.62 (т, J = 5.6 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 195.6, 138.7, 111.5, 44.1, 43.0, 20.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 126 $[M + H]^+$ (5); 125 $[M]^+$ (64); 110 (38); 97 (16); 96 (23); 82 (55); 81 (10); 69 (25); 68 (40); 53 (13); 43 (52); 42 (100); 41 (38); 39 (17). ЕА розраховано для $C_7H_{11}NO$: C, 67.17; H, 8.86; N, 11.19. Знайдено: C, 67.18; H, 9.05; N, 11.27.



(E)-2-((Диметиламіно)метилен)циклопентанон (E2).

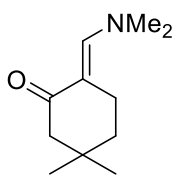
Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (119.7 г, вихід 86%) та **B** (114.1 г, вихід 82%) у вигляді в'язкої жовтуватої смоли. Аналітичний зразок (54 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.00 (с, 1H), 3.01 (с, 6H), 2.78 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 2.00 (т, J = 7.9 Гц, 2H), 1.73 (пентет, J = 7.6 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 202.9,

146.0, 102.8, 42.0, 37.6, 27.2, 20.7. LCMS, модус позитивний, m/z: 140 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_8H_{13}NO$: C, 69.03; H, 9.41; N, 10.06. Знайдено: C, 68.89; H, 9.39; N, 10.06.



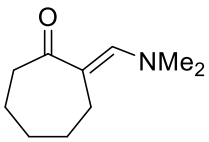
(E)-2-((Диметиламіно)метилен)циклогексанон (E3).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (119.5 г, вихід 78%) та **B** (110.3 г, вихід 72%) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (67 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.29 (с, 1H), 3.03 (с, 6H), 2.64 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 2.11 (т, J = 6.5 Гц, 2H), 1.70−1.52 (м, 4H). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 154 $[M]^+$ (9); 153 $[M]^+$ (87); 152 $[M - H]^+$ (12); 138 (100); 136 (38); 124 (16); 110 (36); 97 (18); 96 (28); 94 (13); 84 (14); 82 (69); 81 (19); 79 (10); 68 (16); 44 (23); 42 (43); 41 (18); 38 (12). ЕА розраховано для $C_9H_{15}NO$: C, 70.55; H, 9.87; N, 9.14. Знайдено: C, 70.87; H, 10.00; N, 9.52.



(E)-2-((Диметиламіно)метилен)-5,5-диметилциклогексанон (E4).

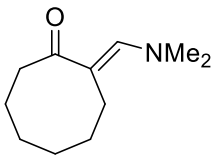
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **B** (154.1 г, вихід 85%) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (64 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.28 (с, 1H), 3.05 (с, 6H), 2.67 (т, J = 6.8 Гц, 2H), 1.92 (с, 2H), 1.42 (т, J = 6.7 Гц, 2H), 0.89 (с, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 195.0, 150.0, 101.2, 52.4, 43.3, 36.3, 35.5, 30.7, 28.5, 22.3. LCMS, модус позитивний, m/z: 182 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{11}H_{19}NO$: C, 72.88; H, 10.56; N, 7.73. Знайдено: C, 73.03; H, 10.80; N, 7.57.



(E)-2-((Диметиламіно)метилен)циклогептанон (E5).

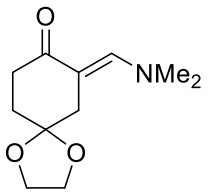
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **A** (140.5 г, вихід 84%) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (57 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.18 (с, 1H), 2.98 (с, 6H), 2.54−2.49 (м, 2H), 2.44−2.37 (м, 2H), 1.70−1.60 (м, 2H), 1.53 (гептет, J =

6.0 Гц, 4H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[71]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 168 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{10}H_{17}NO$: C, 71.81; H, 10.25; N, 8.37. Знайдено: C, 71.48; H, 10.37; N, 8.09.



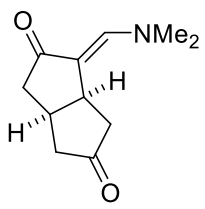
(E)-2-((Диметиламіно)метилен)циклооктанон (E6).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (161.3 г, вихід 89%) та **B** (157.7 г, вихід 87%) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (67 мг) очищено за допомогою ВЕРХ (система MeOH/H_2O). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.27 (с, 1H), 3.02 (с, 6H), 2.58 (т, J = 6.1 Гц, 2H), 2.42 (т, J = 6.1 Гц, 2H), 1.61−1.49 (м, J = 5.3 Гц, 2H), 1.52−1.43 (м, 4H), 1.41−1.32 (м, 2H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[71]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 182 $[M]^+$ (6); 181 $[M]^+$ (53); 138 (35); 124 (15); 110 (46); 98 (19); 97 (27); 96 (21); 85 (10); 84 (100); 82 (56); 71 (36); 68 (12); 58 (11); 55 (13); 44 (10); 42 (33); 41 (18). ЕА розраховано для $C_{11}H_{19}NO$: C, 72.88; H, 10.56; N, 7.73. Знайдено: C, 72.86; H, 10.53; N, 7.74.



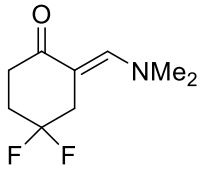
(E)-7-((Диметиламіно)метилен)-1,4-діоксаспіро[4.5]-декан-8-он (E7).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (183.8 г, вихід 87%) та **B** (122.5 г, вихід 58%) у вигляді світло-коричневої смоли. Аналітичний зразок (64 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7.49 (с, 1H), 4.05−3.90 (м, 4H), 3.06 (с, 6H), 2.91 (с, 2H), 2.50 (т, J = 7.1 Гц, 2H), 1.94 (т, J = 7.0 Гц, 2H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[72]. LCMS, модус позитивний, m/z: 228 $[M + H_2O - H]^+$. LCMS, модус негативний, m/z: 183 $[M - N(CH_3)_2 + OH - H]^-$. ЕА розраховано для $C_{11}H_{17}NO_3$: C, 62.54; H, 8.11; N, 6.63. Знайдено: C, 62.58; H, 7.81; N, 6.84.



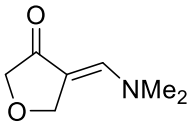
(3aR,6aR,Z)-1-((Диметиламіно)метилен)тетрагідро-пентален-2,5(1H,3H)-діон (E8).

Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **B** (148.8 г, вихід 77%) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (59 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.29 (с, 1H), 3.78 (кв, J = 8.2 Гц, 1H), 3.07 (с, 6H), 2.99−2.87 (м, 1H), 2.68−2.48 (м, 3H), 2.36−2.19 (м, 2H), 2.11 (дд, J = 17.6, 8.7 Гц, 1H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[73]. EIMS, 70 eB, m/ z (відносна інтенсивність): 194 $[M + H]^+$ (8); 193 $[M]^+$ (63); 178 (11); 151 (12); 150 (100); 136 (17); 124 (16); 122 (19); 108 (14); 107 (16); 94 (13); 82 (29); 79 (13); 42 (21). ЕА розраховано для $C_{11}H_{15}NO_2$: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25. Знайдено: C, 68.22; H, 7.93; N, 7.18.



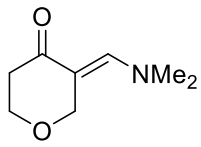
(E)-2-((Диметиламіно)метилен)-4,4-дифлуороциклогексанон (E9).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (174.1 г, вихід 92%) та **B** (155.2 г, вихід 82%) у вигляді світло-коричневої в'язкої смоли. Аналітичний зразок (62 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.54 (с, 1H), 3.18 (т, J = 14.7 Гц, 2H), 3.10 (с, 6H), 2.52 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 2.23 (тт, J = 13.8, 7.2 Гц, 2H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[72]. ЕА розраховано для $C_9H_{13}F_2NO$: C, 57.13; H, 6.93; N, 7.40. Знайдено: C, 57.34; H, 7.02; N, 7.23.



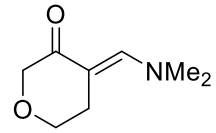
(E)-4-((Диметиламіно)метилен)дигідрофуран-3(2H)-он (E10).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (79.1 г, вихід 56%) та **C** (127.1 г, вихід 90%) у вигляді в'язкої жовтуватої смоли. Аналітичний зразок (85 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.14 (с, 1H), 4.99 (с, 2H), 3.85 (с, 2H), 3.00 (с, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 197.2, 146.2, 98.4, 71.5, 69.8, 45.9. LCMS, модус позитивний, m/z: 142 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_7H_{11}NO_2$: C, 59.56; H, 7.85; N, 9.92. Знайдено: C, 59.44; H, 7.76; N, 9.84.



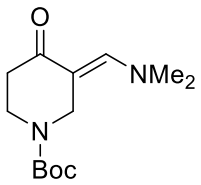
(E)-3-((Диметиламіно)метилен)дигідро-2H-піран-4(3H)-он (E11).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (111.8 г, 72% вихід) та **C** (145.9 г, 94% вихід) у вигляді в'язкої жовтуватої смоли. Аналітичний зразок (85 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.41 (с, 1H), 3.86 (с, 2H), 3.68 (т, J = 5.7 Гц, 2H), 3.08 (с, 6H), 2.76 (т, J = 5.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 191.9, 150.4, 99.4, 73.1, 65.5, 43.2, 25.9. LCMS, модус позитивний, m/z: 156 [M + H]$^{+}$. ЕА розраховано для $C_8H_{13}NO_2$: C, 61.91; H, 8.44; N, 9.03. Знайдено: C, 62.10; H, 8.60; N, 9.07.



(E)-4-((Диметиламіно)метилен)дигідро-2H-піран-3(4H)-он (E12).

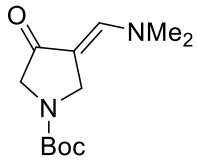
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **C** (143.8 г, 92% вихід) у вигляді в'язкої жовтуватої смоли. Аналітичний зразок (81 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.41 (с, 1H), 3.86 (с, 2H), 3.68 (т, J = 5.7 Гц, 2H), 3.08 (с, 6H), 2.76 (т, J = 5.5 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 191.9, 150.4, 99.4, 73.1, 65.8, 43.2, 25.9. LCMS, модус позитивний, m/z: 156 [M + H]$^{+}$. ЕА розраховано для $C_8H_{13}NO_2$: C, 61.91; H, 8.44; N, 9.03. Знайдено: C, 62.13; H, 8.31; N, 9.09.



(E)-*трет*-Бутил 3-((Диметиламіно)метилен)-4-оксопіперидин-1- карбоксилат (E13).

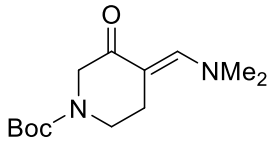
Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (223.8 г, 88% вихід) та **C** (241.6 г, 95% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (79 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.46 (с, 1H), 4.52 (с, 2H), 3.57 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 3.08 (с, 6H), 2.41 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 1.44 (с, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 194.5, 154.8, 149.3, 101.1, 79.8, 43.5, 41.7, 41.3, 37.6, 28.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 253 [M − H]$^{-}$ (5); 109 (65); 80 (20); 67 (22); 56 (43); 55 (22); 54 (19); 53 (15); 50 (12); 45 (19); 44 (100); 42 (17); 41

(89); 40 (34); 39 (57); 38 (10). ЕА розраховано для $C_{13}H_{22}N_2O_3$: C, 61.39; H, 8.72; N, 11.01. Знайдено: C, 61.38; H, 8.83; N, 10.91.



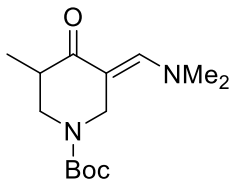
(E)-*трет*-Бутил 3-((Диметиламіно)метилен)-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (E14).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (163.4 г, 68% вихід) та **C** (225.9 г, 94% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (87 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.28 (с, 1H), 4.65 (д, J = 14.5 Гц, 1H), 4.33 (с, 1H), 3.63 (дд, J = 12.6, 5.9 Гц, 1H), 3.05 (с, 6H), 2.37 (кв, J = 7.6, 7.0 Гц, 1H), 1.41 (с, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 195.5, 154.2, 148.7, 100.0, 79.3, 47.8, 43.5, 36.1, 28.6. LCMS, модус негативний, m/z: 240 $[M]^-$. ЕА розраховано для $C_{12}H_{20}N_2O_3$: C, 59.98; H, 8.39; N, 11.66. Знайдено: C, 59.76; H, 8.34; N, 11.27.



(E)-*трет*-Бутил 4-((Диметиламіно)метилен)-3-оксопіперидин-1- карбоксилат (E15).

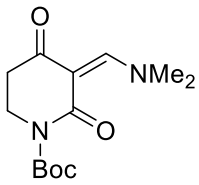
22d Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **C** (193.3 г, 76% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (54 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.42 (с, 1H), 3.76 (с, 2H), 3.40 (т, J = 5.9 Гц, 2H), 3.08 (с, 6H), 2.71 (т, J = 6.0 Гц, 2H), 1.40 (с, 9H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[74]. LCMS, модус позитивний, m/z: 255 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{13}H_{22}N_2O_3$: C, 61.39; H, 8.72; N, 11.01. Знайдено: C, 61.78; H, 9.00; N, 11.01.



(R,E)-*трет*-Бутил 3-((Диметиламіно)метилен)-5-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (E16).

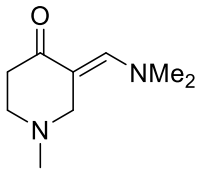
Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (203.9 г, 76% вихід) та **C** (198.5 г, 74% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (61 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.29 (с, 1H), 4.69−4.60 (м, 1H), 4.33 (с, 1H), 3.67−3.58 (м, 1H), 3.05 (с, 7H), 2.42−2.33 (м, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.00−0.93 (м, 3H).

Спектральні дані відповідають описаним у літературі[75]. LCMS, модус позитивний, m/z: 269 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{14}H_{24}N_2O_3$: C, 62.66; H, 9.01; N, 10.44. Знайдено: C, 63.02; H, 8.91; N, 10.26.



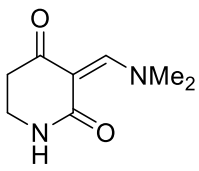
(Z)-*трет*-Бутил 3-((Диметиламіно)метилен)-2,4-діоксопіперидин-1-карбоксилат (E17).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (236.1 г, 88% вихід) та **B** (201.2 г, 75% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (73 мг) очищено за допомогою ВЕРХ (система $MeCN/H_2O$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.04 (с, 1H), 3.71 (т, J = 6.1 Гц, 2H), 3.39 (с, 3H), 3.03 (с, 3H), 2.37 (т, J = 6.1 Гц, 2H), 1.44 (с, 9H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[76]. LCMS, модус позитивний, m/z: 269 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{13}H_{20}N_2O_4$: C, 58.19; H, 7.51; N, 10.44. Знайдено: C, 58.24; H, 7.77; N, 10.74.



(E)-3-((Диметиламіно)метилен)-1-метилпіперидин-4-он (E18).

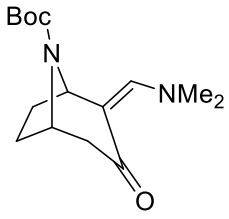
Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (129.5 г, 77% вихід) та **C** (122.8 г, 73% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (58 мг) очищено за допомогою ВЕРХ (система $MeOH/H_2O$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.23 (с, 1H), 3.02 (с, 6H), 2.52−2.46 (м, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.19 (т, J = 6.2 Гц, 2H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[77]. LCMS, модус позитивний, m/z: 169 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_9H_{16}N_2O$: C, 64.25; H, 9.59; N, 16.65. Знайдено: C, 64.48; H, 9.83; N, 16.67.



(Z)-3-((Диметиламіно)метилен)піперидин-2,4-діон (E19).

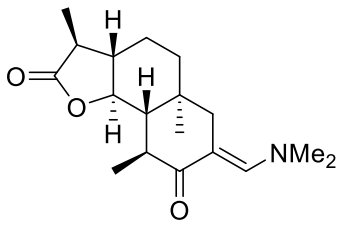
Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (141.3 г, 84% вихід) та **B** (116.1 г, 69% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (60 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.83 (с, 1H), 7.15 (с, 1H), 3.29 (с, 3H), 3.16 (тд, J = 6.4, 3.3 Гц, 2H), 3.05 (с, 3H), 2.29 (т, J = 6.4 Гц, 2H). LCMS, модус позитивний, m/z: 169 $[M + H]^+$. Спектральні дані відповідають описаним у

літературі[78]. ЕА розраховано для $C_8H_{12}N_2O_2$: C, 57.13; H, 7.19; N, 16.66. Знайдено: C, 56.86; H, 7.25; N, 16.44.



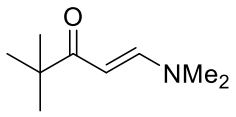
(E)-*трет*-Бутил 2-((Диметиламіно)метилен)-3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (E20).

Сполуку синтезовано відповідно до загальних методик **A** (24.7 г, 88% вихід) та **C** (23.2 г, 83% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (67 мг) очищено за допомогою ВЕРХ (система MeCN/H_2O). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47−7.28 (м, 1H), 5.53−5.13 (м, 1H), 4.52−4.19 (м, 1H), 3.08 (с, 6H), 2.21 (с, 1H), 2.18− 2.06 (м, 2H), 1.88−1.78 (м, 1H), 1.69 (с, 2H), 1.42 (с, 9H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[79]. LCMS, модус позитивний, m/z: 281 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{15}H_{24}N_2O_3$: C, 64.26; H, 8.63; N, 9.99. Знайдено: C, 64.22; H, 9.02; N. 9,81.



(3S,3aS,5aS,9S,9aS,9bS,E)-7-((Диметиламіно)метилен)- 3,5a,9-триметилоктагідронафто[1,2-b]-фуран-2,8(3H,9bH)-діон (E21).

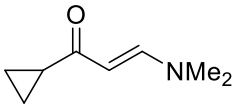
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **D** (0.29 г, 95% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (21 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7.33 (с, 1H), 4.07 (кв, J = 5.4 Гц, 1H), 3.86 (т, J = 10.5 Гц, 1H), 3.01 (с, 6H), 2.47−2.35 (м, 2H), 1.97 (дублет квартетів, J = 10.7, 7.1 Гц, 1H), 1.79−1.68 (м, 1H), 1.64−1.42 (м, 4H), 1.38−1.25 (м, 1H), 1.14 (д, J = 6.9 Гц, 3H), 1.05 (д, J = 7.0 Гц, 3H), 0.82 (с, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d6) δ 197.7, 179.6, 151.3, 100.1, 84.3, 51.8, 51.6, 50.7, 43.4, 42.6, 42.0, 40.3, 35.3, 23.3, 19.5, 18.7, 12.7. LCMS, модус позитивний, m/z: 306 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{18}H_{27}NO_3$: C, 70.79; H, 8.91; N, 4.59. Знайдено: C, 70.99; H, 9.25; N, 4.79.



(E)-1-(Диметиламіно)-4,4-диметилпент-1-ен-3-он (E22).

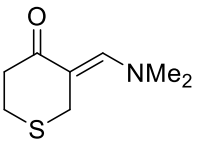
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **A** (116.4 г, 75% вихід) у вигляді в'язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (55 мг)

очищено колонковою хроматографією (система гексан/EtOAc). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.71−7.52 (м, 1H), 5.34− 5.13 (м, 1H), 2.93 (уширений с, 6H), 1.14 (с, 9H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[80]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 155 $[M]^+$ (7); 98 (100). ЕА розраховано для $C_9H_{17}NO$: C, 69.63; H, 11.04; N, 9.02. Знайдено: C, 69.97; H, 10.94; N, 9.35.



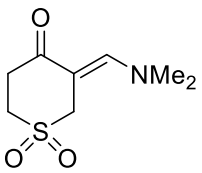
(E)-1-Циклопропил-3-(диметиламіно)проп-2-ен-1-он (E23).

Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **A** (94.6 г, 68% вихід) у вигляді в'язкої жовтуватої смоли. Аналітичний зразок (57 мг) очищено колонковою хроматографією (система гексан/EtOAc). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.35 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 5.80 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 1.75 (м, 1H), 0.98 (м, 2H), 0.67 (м, 2H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[80]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 139 $[M]^+$ (47); 98 (100). ЕА розраховано для $C_8H_{13}NO$: C, 69.03; H, 9.41; N, 10.06. Знайдено: C, 69.35; H, 9.33; N, 10.35.



(E)-3-((Диметиламіно)метилен)дигідро-2H-тіопіран-4(3H)-он (E24).

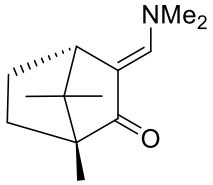
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **C** (85.6 г, 50% вихід) у вигляді в'язкої жовтуватої смоли. Аналітичний зразок (48 мг) одержано перекристалізацією з МТБЕ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.29 (с, 1H), 3.75 (с, 2H), 3.05 (с, 6H), 2.80 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 2.51−2.44 (м, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 196.0, 149.2, 103.2, 43.7, 39.2, 34.8, 25.9. LCMS, модус негативний, m/z: 143 $[M - N(CH_3)_2 + OH - H]^-$. ЕА розраховано для $C_8H_{13}NOS$: C, 56.11; H, 7.65; N, 8.18; S, 18.72. Знайдено: C, 55.93; H, 7.31; N, 7.85; S, 19.04.



(E)-3-((Диметиламіно)метилен)дигідро-2H-thiopyran-4(3H)-он 1,1-dioxide (E25).

Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **C** (2.3 г, 10% вихід) у вигляді в'язкої жовтуватої смоли. Аналітичний зразок (46 мг) було очищено колонковою хроматографією на силікагелі (система

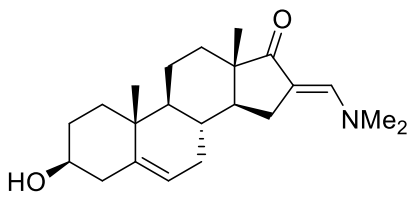
МТБЕ/MeOH). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.63 (с, 1H), 4.22 (с, 2H), 3.34 (т, J = 6.7 Гц, 2H), 3.16 (с, 6H), 2.89 (т, J = 6.7 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 192.7, 151.8, 93.3, 51.1, 50.4, 44.0, 35.9. LCMS, модус позитивний, m/z: 204 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_8H_{13}NO_3S$: C, 47.27; H, 6.45; N, 6.89; S, 15.77. Знайдено: C, 47.45; H, 6.43; N, 6.71; S, 15.89.



(1R,4S,E)-3-((Диметиламіно)метилен)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он (E26).

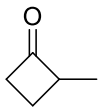
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **A**, але з нагріванням упродовж п’яти діб (4.2 г, 20% вихід) у вигляді в’язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (34 мг) очищено за допомогою ВЕРХ (система гексан/МТБЕ). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.95 (с, 1H), 2.97−2.83 (м, 7H), 2.02−1.86 (м, 1H), 1.60−1.48 (м, 1H), 1.43−1.33 (м, 1H), 1.34−1.24 (м, 1H), 0.98−0.68 (м, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 207.2, 141.1, 111.0, 56.3, 48.2, 48.0, 42.2, 30.3, 28.4, 20.7, 19.0, 9.6. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 208 $[M + H]^+$ (12); 207 $[M]^+$ (83); 192 (14); 179 (48); 165 (24); 164 (100); 150 (10); 136 (32); 124 (10); 119 (12); 94 (10); 82 (16); 42 (13); 41 (11). ЕА розраховано для $C_{13}H_{21}NO$: C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76. Знайдено: C, 75.54; H, 9.96; N, 6.78.

(3S,8R,9S,10R,13S,14S,E)-16-((Диметиламіно)метилен)-3-гідрокси-10,13-диметил-3,4,7,8,9,10,11,12,13,14, 15,16-додекагідро-1H-циклопента[a]фенантрен-17(2H)-он (E28).



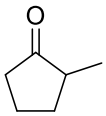
Сполуку синтезовано відповідно до загальної методики **D** (0.27 г, 80% вихід) у вигляді в’язкої сірої смоли. Аналітичний зразок (21 мг) очищено за допомогою ВЕРХ (система гексан/МТБЕ). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6.99 (с, 1H), 5.30 (д, J = 4.6 Гц, 1H), 4.59 (д, J = 4.6 Гц, 1H), 3.31 (с, 6H), 2.73 (дд, J = 13.2, 6.3 Гц, 1H), 2.31−1.93 (м, 4H), 1.76 (д, J = 13.3 Гц, 1H), 1.72−1.52 (м, 5H), 1.48−1.28 (м, 3H), 1.22−1.03 (м, 2H), 0.97 (с, 5H), 0.74 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО-d6) δ 206.8, 145.7, 142.0, 120.6, 102.0, 70.5, 51.3, 50.6, 45.9, 42.8, 42.0, 37.4, 36.8, 32.3, 32.0, 31.0,

27.4, 20.6, 19.7, 14.9. LCMS, модус позитивний, m/z: 344 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{22}H_{33}NO_2$: C, 76.92; H, 9.68; N, 4.08. Знайдено: C, 76.59; H, 9.89; N, 4.34.



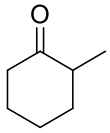
2-Метилциклобутанон (М1).

Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 40°C, 50 мм рт. ст.). 8.4 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 20%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.29 (м, 1H), 3.03 (м, 1H), 2.89 (м, 1H), 2.20 (квартет дублетів, J = 10.6, 5.0 Гц, 1H), 1.53 (м, 1H), 1.13 (д, J = 7.4 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 212.5, 54.9, 44.7, 18.6, 14.0. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 84 $[M]^+$ (44); 56 (100); 55 (21); 43 (15); 42 (76); 41 (56); 39 (32). ЕА розраховано для C_5H_8O: C, 71.39; H, 9.59. Знайдено: C, 71.48; H, 9.60.



2-Метилциклопентанон (М2).

Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 38−40°C, 10 мм рт. ст.). 36.3 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 74%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.32−2.14 (м, 2H), 2.14− 2.00 (м, 2H), 1.99−1.91 (м, 1H), 1.80−1.68 (м, 1H), 1.49−1.39 (м, 1H), 1.04 (д, J = 7.0 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 221.9, 43.9, 37.6, 31.8, 20.6, 14.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 98 $[M]^+$ (80); 83 (21); 70 (28); 69 (46); 56 (24); 55 (80); 43 (12); 42 (100); 41 (44); 39 (34). ЕА розраховано для $C_6H_{10}O$: C, 73.43; H, 10.27. Знайдено: C, 73.62; H, 10.24.

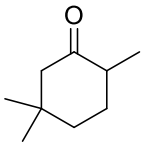


2-Метилциклогексанон (М3).

Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 51−54°C, 10 мм рт. ст.). 37.6 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 67%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.40−2.30 (м, 2H), 2.24 (м, 1H), 2.03 (м, 2H), 1.80 (м, 1H), 1.70−1.53 (м, 2H), 1.32 (квартет дублетів, J = 12.3, 4.0 Гц, 1H), 0.97 (д, J = 6.6 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 213.5, 45.3, 41.8, 36.1, 27.9, 25.1, 14.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 112 $[M]^+$ (50); 84 (31); 83 (14); 69 (43); 68 (61); 67 (13); 56 (63); 55 (72); 53

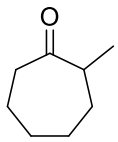
(14); 44 (15); 42 (56); 41 (100); 40 (15); 39 (78). ЕА розраховано для $C_7H_{12}O$: C, 74.95; H, 10.78. Знайдено: C, 75.23; H, 10.52.

2,5,5-Триметилциклогексанон (М4).



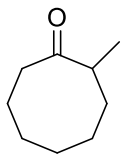
Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 69−72°C, 10 мм рт. ст.). 50.5 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 72%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.27 (триплет триплетів, J = 12.3, 6.0 Гц, 1H), 2.21−2.04 (м, 2H), 2.01−1.88 (м, 1H), 1.72−1.38 (м, 3H), 1.04−0.95 (м, 6H), 0.82 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 213.3, 54.7, 44.2, 38.2, 36.9, 31.7, 31.7, 25.4, 14.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 141 $[M + H]^+$ (4); 140 $[M]^+$ (46); 125 (20); 98 (11); 97 (18); 96 (49); 84 (10); 83 (100); 69 (19); 57 (12); 56 (47); 55 (46); 41 (26); 39 (12). ЕА розраховано для $C_9H_{16}O$: C, 77.09; H, 11.50. Знайдено: C, 76.79; H, 11.15.

2-Метилциклогептанон (М5).



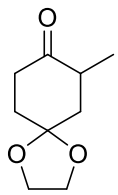
23c Очищено колонковою хроматографією (система гексан/МТБЕ). 36.6 г продукту було одержано у вигляді безбарвної в'язкої смоли з виходом 58%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.65−2.52 (м, 1H), 2.51− 2.40 (м, 2H), 1.92−1.71 (м, 4H), 1.68−1.52 (м, 1H), 1.50−1.26 (м, 3H), 1.05 (д, J = 6.9 Гц, 3H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[81]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 127 $[M + H]^+$ (6); 126 (62); 111 (11); 98 (100); 97 (30); 93 (17); 84 (34); 83 (42); 82 (39); 70 (35); 69 (50); 68 (22); 67 (30); 56 (40); 55 (99); 43 (13); 42 (50); 41 (65); 39 (37). ЕА розраховано для $C_8H_{14}O$: C, 76.14; H, 11.18. Знайдено: C, 76.30; H, 11.11.

2-Метилциклооктанон (М6).



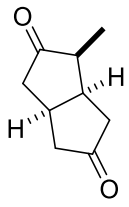
Очищено колонковою хроматографією (система гексан/МТБЕ). 33.7 г продукту було одержано у вигляді безбарвної в'язкої смоли з виходом 48%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.64−2.53 (м, 1H), 2.45− 2.29 (м, 2H), 1.98−1.81 (м, 2H), 1.82−1.71 (м, 1H), 1.72−1.34 (м, 6H), 1.28−1.12 (м, 1H), 1.03 (дд, J = 6.8, 2.2 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 220.0, 45.1, 40.3, 33.0, 26.9, 26.5, 25.6, 24.5, 16.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 141 $[M + H]^+$ (3); 140 $[M]^+$ (30); 112 (23); 111 (14); 98 (100); 97

(26); 96 (13); 93 (12); 84 (27); 83 (38); 81 (17); 70 (28); 69 (40); 68 (13); 67 (15); 56 (45); 55 (80); 54 (11); 43 (20); 42 (39); 41 (64); 39 (30). ЕА розраховано для $C_9H_{16}O$: C, 77.09; H, 11.50. Знайдено: C, 77.11; H, 11.35. 7-



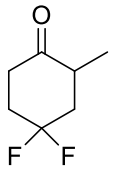
Метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-он (М7).

Очищено колонковою хроматографією (система гексан/МТБЕ). 37.4 г продукту було одержано у вигляді безбарвної в'язкої смоли з виходом 44%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.17−3.73 (м, 4H), 2.77−2.52 (м, 2H), 2.33 (ддд, J = 14.3, 5.1, 2.9 Гц, 1H), 2.08−1.87 (м, 3H), 1.69 (т, J = 13.1 Гц, 1H), 0.99 (д, J = 6.6 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 211.9, 107.4, 64.7, 64.6, 42.7, 41.3, 38.0, 34.6, 14.3. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 170 $[M]^+$ (5); 114 (46); 100 (25); 99 (100); 55 (12). ЕА розраховано для $C_9H_{14}O_3$: C, 63.51; H, 8.29. Знайдено: C, 63.49; H, 8.69.



1-Метилтетрагідропентален-2,5(1H,3H)-діон (М8).

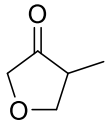
Сполуку очищено за допомогою ВЕРХ (система $MeCN/H_2O$). 24.4 г продукту було одержано у вигляді безбарвної в'язкої смоли з виходом 32%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 3.04−2.52 (м, 2H), 2.44 (дтд, J = 9.8, 8.4, 4.8 Гц, 3H), 2.32−1.79 (м, 4H), 0.98 (д, J = 7.0 Гц, 2H), 0.94 (д, J = 7.1 Гц, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 219.9, 219.7, 219.2, 218.3, 48.0, 47.6, 44.7, 44.3, 43.4, 43.4, 43.0, 42.3, 41.9, 38.7, 34.0, 33.9, 13.3. LCMS, модус позитивний, m/z: 153 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_9H_{12}O_2$: C, 71.03; H, 7.95. Знайдено: C, 71.14; H, 8.04.



4,4-Дифлуоро-2-метилциклогексанон (М9).

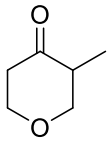
Очищено колонковою хроматографією (розчинник гексан). 38.5 г продукту було одержано у вигляді безбарвної в'язкої смоли з виходом 52%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.65 (м, 2H), 2.42 (м, 3H), 2.30−2.03 (м, 1H), 1.88 (дтд, J = 31.4, 13.4, 3.9 Гц, 1H), 1.05 (д, J = 6.6 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 209.0, 121.5 (дд, J = 244.0, 239.3 Гц), 41.0 (дд, J = 25.9, 24.0 Гц), 40.1 (д, J = 9.5 Гц), 36.4 (д, J = 9.5 Гц), 33.4 (т, J = 26.1 Гц), 14.0. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ −95.9 (д, J = 243.0 Гц), −102.6 (д, J = 242.9 Гц). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 149 $[M + H]^+$ (8); 148

$[M]^+$ (100); 92 (37); 86 (58); 85 (40); 79 (15); 77 (63); 73 (48); 69 (68); 59 (18); 56 (17); 55 (71); 54 (13); 51 (22); 42 (29); 41 (32); 39 (27). ЕА розраховано для $C_7H_{10}F_2O$: C, 56.75; H, 6.80. Знайдено: C, 57.03; H, 6.68.



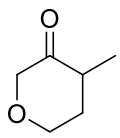
4-Метилдигідрофуран-3(2H)-он (M10).

Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 46−48°C, 10 мм рт. ст.). 36.5 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 73%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.49 (т, J = 8.8 Гц, 1H), 4.07 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.83 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.71 (т, J = 9.3 Гц, 1H), 2.54 (h, J = 7.8 Гц, 1H), 1.16 (д, J = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 217.1, 73.7, 70.7, 42.0, 11.3. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 100 $[M]^+$ (19); 42 (100); 41 (48); 40 (13); 39 (31). ЕА розраховано для $C_5H_8O_2$: C, 59.98; H, 8.05. Знайдено: C, 60.32; H, 7.87.



3-Метилдигідро-2H-піран-4(3H)-он (M11).

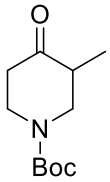
Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 58−61°C, 10 мм рт. ст.). 41.7 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 73%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.20 (м, 1H), 4.12 (ддд, J = 11.2, 6.4, 1.7 Гц, 1H), 3.67 (тд, J = 11.5, 3.1 Гц, 1H), 3.28 (т, J = 10.8 Гц, 1H), 2.70−2.53 (м, 2H), 2.35 (дт, J = 14.2, 2.8 Гц, 1H), 0.95 (д, J = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 208.5, 74.1, 68.7, 46.1, 42.4, 9.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 114 $[M]^+$ (46); 73 (100); 57 (11); 56 (40); 55 (15); 43 (15); 42 (56); 41 (22); 39 (14). ЕА розраховано для $C_6H_{10}O_2$: C, 63.14; H, 8.83. Знайдено: C, 62.76; H, 9.04.



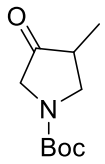
4-Метилдигідро-2H-піран-3(4H)-он (M12).

Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 67−68°C, 10 мм рт. ст.). 44.5 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 3.97−3.82 (м, 3H), 3.77 (тд, J = 11.2, 3.3 Гц, 1H), 2.60 (м, 1H), 2.14 (м, 1H), 1.77−1.62 (м, 1H), 1.04 (д, J = 6.7 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, CD_3CN) δ 209.4, 74.1, 65.9, 41.7, 34.0, 13.5. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 114 $[M]^+$ (65); 69 (17); 56 (100); 55

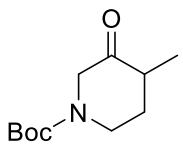
(20); 42 (14); 41 (63); 39 (21). ЕА розраховано для $C_6H_{10}O_2$: C, 63.14; H, 8.83. Знайдено: C, 63.50; H, 8.72.



***трет*-Бутил 3-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (M13).** Очищено колонковою хроматографією (розчинник гексан). 89.6 г продукту було одержано у вигляді у вигляді білих кристалів з виходом 84% (т. пл. 54−55°C). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.21−4.09 (м, 2H), 3.21 (ддд, J = 14.1, 10.3, 4.5 Гц, 1H), 2.80 (с, 1H), 2.57−2.31 (м, 3H), 1.45 (с, 9H), 1.00 (д, J = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 209.7, 154.5, 80.4, 49.8, 44.8, 43.8, 40.7, 28.4, 11.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 213 $[M]^+$ (2); 158 (17); 140 (14); 113 (14); 70 (11); 57 (100); 56 (25); 44 (11); 42 (14); 41 (34); 39 (13). ЕА розраховано для $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Знайдено: C, 61.60; H, 8.93; N, 6.82.

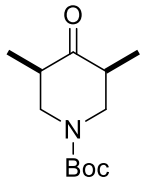


***трет*-Бутил 3-метил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (M14).** Очищено колонковою хроматографією (розчинник гексан). 80.7 г продукту було одержано у вигляді безбарвної в’язкої смоли з виходом 81%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.09 (с, 1H), 3.85 (с, 1H), 3.63 (д, J = 19.4 Гц, 1H), 3.13 (дд, J = 11.1, 9.1 Гц, 1H), 2.59 (д, J = 10.5 Гц, 1H), 1.45 (с, 9H), 1.14 (д, J = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 209.1, 154.3, 80.3, 52.6, 49.7, 42.4, 28.4, 12.6. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 199 $[M]^+$ (3); 144 (12); 143 (12); 126 (14); 71 (13); 57 (100); 56 (28); 43 (12); 42 (35); 41 (60); 39 (24). ЕА розраховано для $C_{10}H_{17}NO_3$: C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03. Знайдено: C, 60.36; H, 8.47; N, 7.41.



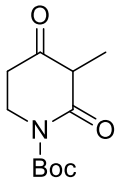
***трет*-Бутил 4-метил-3-оксопіперидин-1-карбоксилат (M15).** Очищено колонковою хроматографією (розчинник гексан). 75.7 г продукту було одержано у вигляді безбарвної в’язкої смоли з виходом 71%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.05 (м, 1H), 3.86 (м, 2H), 3.35 (с, 1H), 2.42 (дублет пентетів, J = 13.0, 6.6 Гц, 1H), 2.13−2.01 (м, 1H), 1.59 (квартет дублетів, J = 12.1, 5.4 Гц, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.09 (д, J = 6.7, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 207.9, 154.5, 80.4, 54.1, 42.5, 41.7, 30.8, 28.3, 14.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 213 $[M]^+$ (13); 157 $[M - t\text{-}Bu]^+$

(31); 140 (26); 129 (18); 128 (10); 114 [M − Boc + H]$^+$ (10); 85 (14); 84 (27); 57 (100); 56 (32); 55 (14); 43 (61); 42 (53); 41 (82); 39 (43). ЕА розраховано для $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Знайдено: C, 62.18; H, 9.27; N, 6.97.



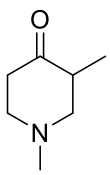
***трет*-Бутил 3,5-диметил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (M16).**

Очищено колонковою хроматографією (розчинник гексан). 70.5 г продукту було одержано у вигляді у вигляді білих кристалів з виходом 62% (т. пл. 75−77 °C). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.31 (с, 1H), 2.75−2.42 (м, 2H), 1.46 (с, 9H), 0.98 (д, J = 6.2 Гц, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 210.9, 154.4, 80.4, 51.2, 44.5, 28.4, 11.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 227 [M]$^+$ (3); 172 (23); 170 (13); 154 (12); 127 (31); 112 (11); 71 (16); 70 (18); 57 (100); 56 (28); 44 (17); 43 (14); 42 (27); 41 (45); 40 (15). ЕА розраховано для $C_{12}H_{21}NO_3$: C, 63.41; H, 9.31; N, 6.16. Знайдено: C, 63.45; H, 9.23; N, 6.09.



***трет*-Бутил 3-метил-2,4-діоксопіперидин-1-карбоксилат (M17).**

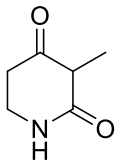
Сполуку очищено за допомогою ВЕРХ (система MeCN/H_2O). 53.4 г продукту було одержано у вигляді білого порошку з виходом 47% (т. пл. 86−87°C). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.55 (ддд, J = 14.4, 5.8, 2.3 Гц, 1H), 3.71 (ддд, J = 14.3, 12.1, 3.8 Гц, 1H), 3.56 (кв, J = 6.6 Гц, 1H), 2.73−2.46 (м, 2H), 1.53 (с, 9H), 1.29 (д, J = 6.6 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 166.9, 166.3, 153.3, 102.3, 81.3, 42.2, 28.6, 28.3, 9.0. LCMS, модус негативний, m/z: 227 [M]$^-$; 226 [M − H]$^-$. ЕА розраховано для $C_{11}H_{17}NO_4$: C, 58.14; H, 7.54; N, 6.16. Знайдено: C, 58.52; H, 7.29; N, 6.12.



1,3-Диметилпіперид-4-он (M18).

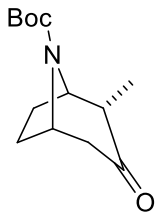
Очищено колонковою хроматографією (система гексан/МТБЕ). 31.2 г продукту було одержано у вигляді жовтої смоли з виходом 49%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.06−2.95 (м, 2H), 2.69− 2.52 (м, 2H), 2.39−2.23 (м, 5H), 2.02 (т, J = 11.2 Гц, 1H), 0.95 (д, J = 6.7 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 210.5, 63.3, 56.2, 45.3, 44.2, 40.8, 11.9. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 128 [M + H]$^+$ (5); 127 [M]$^+$ (62); 84 (32); 71 (26); 70 (34); 57 (19); 56 (12); 55 (15); 44 (15); 43 (97); 42 (100); 41 (25); 39 (17). ЕА

розраховано для $C_7H_{13}NO$: C, 66.11; H, 10.30; N, 11.01. Знайдено: C, 66.31; H, 10.21; N, 11.23.



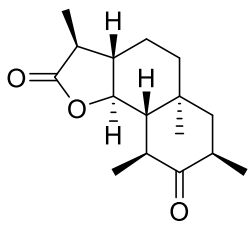
3-Метилпіперидин-2,4-діон (M19).

Очищено колонковою хроматографією (система MeCN/MeOH). 40.0 г продукту було одержано у вигляді білого порошку з виходом 63% (т. пл. 125−126°C). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.56 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 6.78 (с, 1H), 3.62 (кв, J = 6.8 Гц, 1H), 3.54 (дддд, J = 12.9, 10.5, 4.5, 2.0 Гц, 1H), 3.26 (дтд, J = 13.5, 6.0, 2.6 Гц, 1H), 3.13 (тд, J = 7.2, 2.5 Гц, 2H), 2.58−2.53 (м, 1H), 2.44−2.29 (м, 3H), 1.56 (с, 2H), 1.04 (д, J = 6.8 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d6) δ 207.1, 170.4, 170.2, 161.6, 101.1, 52.4, 37.9, 37.7, 35.5, 28.5, 8.7, 8.2 (перелічено сигнали обох таутомерів: кетону та єнолу). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 128 $[M + H]^+$ (7); 127 $[M]^+$ (100); 99 (45); 98 (15); 85 (24); 83 (14); 72 (15); 71 (10); 57 (31); 56 (84); 55 (31); 53 (11); 43 (14); 42 (16); 41 (10). ЕА розраховано для $C_6H_9NO_2$: C, 56.68; H, 7.14; N, 11.02. Знайдено: C, 56.65; H, 7.20; N, 11.25.



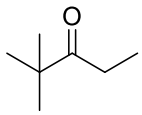
(2R)-трет-Бутил 2-метил-3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (M20).

Очищено колонковою хроматографією (система гексан/МТБЕ). 6.22 г продукту було одержано у вигляді жовтої смоли з виходом 52%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.66−4.07 (м, 2H), 2.82− 2.33 (м, 2H), 2.33−2.12 (м, 1H), 2.11−1.88 (м, 2H), 1.68−1.51 (м, 2H), 1.46 (д, J = 4.7 Гц, 9H), 1.15 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 0.99 (д, J = 6.8 Гц, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 212.6, 208.4, 153.3, 79.9, 57.8, 53.1, 52.2, 46.4, 29.5, 28.4 (д, J = 4.0 Гц), 16.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 239 $[M]^+$ (5); 166 (14); 124 (14); 82 (19); 69 (13); 68 (81); 67 (30); 57 (100); 56 (15); 55 (21); 41 (49); 39 (15). ЕА розраховано для $C_{13}H_{21}NO_3$: C, 65.25; H, 8.85; N, 5.85. Знайдено: C, 65.41; H, 9.18; N, 5.50.



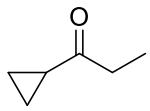
(3S,3aS,5aS,7S,9S,9aS,9bS)-3,5a,7,9-Тетраметилоктагідронафто[1,2-b]фуран-2,8(3H,9bH)-діон (M21).

Очищено колонковою хроматографією (розчинник гексан). 0.13 г продукту було одержано у вигляді білого порошку з виходом 96% (т. пл. 34−37°C). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.79 (тд, J = 10.6, 2.8 Гц, 1H), 2.78−2.64 (м, 1H), 2.40−2.29 (м, 1H), 2.31−2.20 (м, 1H), 2.22−2.14 (м, 1H), 1.92 (тд, J = 10.3, 2.8 Гц, 1H), 1.87−1.78 (м, 1H), 1.73−1.67 (м, 1H), 1.67−1.32 (м, 4H), 1.33−1.15 (м, 7H), 1.03 (дд, J = 6.6, 2.7 Гц, 3H), 0.85 (д, J = 2.7 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d6) δ 217.7, 179.5, 83.9, 51.6, 49.4, 48.1, 45.9, 41.1, 40.1, 36.7, 35.7, 23.1, 21.2, 18.4, 16.0, 12.7. LCMS, модус позитивний, m/z: 265 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_{16}H_{24}O_3$: C, 72.69; H, 9.15. Знайдено: C, 72.59; H, 8.76.



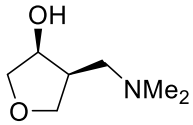
2,2-Диметилпентан-3-он (M22).

Очищено вакуумною перегонкою (34−37°C, 20 мм рт. ст.). 39.4 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 69%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.47 (кв, J = 7.2 Гц, 2H), 1.10 (с, 9H), 0.99 (т, J = 7.2 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 216.6, 44.0, 29.6, 26.5, 8.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 114 $[M]^+$ (20); 57 (100); 41 (22). ЕА розраховано для $C_7H_{14}O$: C, 73.63; H, 12.36. Знайдено: C, 73.45; H, 12.41.



1-Циклопропилпропан-1-он (M23).

Очищено вакуумною перегонкою (т. кип. 38−42°C, 20 мм рт. ст.). 38.3 г продукту було одержано у вигляді безбарвної рідини з виходом 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.54 (кв, J = 7.2 Гц, 2H), 1.88 (м, 1H), 1.06 (т, J = 7.2 Гц, 3H), 0.98 (м, 2H), 0.89 (м, 2H). Спектральні дані відповідають описаним у літературі[82]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 98 $[M]^+$ (24); 69 (100); 41 (40). ЕА розраховано для $C_6H_{10}O$: C, 73.43; H, 10.27. Знайдено: C, 73.28; H, 10.33.

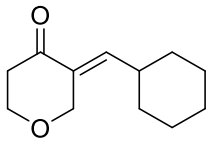


(3R*,4R*)-4-((Діметиламіно)метил)тетрагідрофуран-3-ол (АА10).

Сполуку синтезовано відповідно до розробленої загальної методики каталітичного гідрування, але з меншою кількістю розчинника – на 141.2 г (1.0 моль) єнамінону **Е10** було взято 500 мл ацетону. Суміш продуктів **М10** та **АА10** було одержано у мольному співвідношенні 2:1, і розділено дистиляцією (т. кип. **АА10** склала 77−78°С за тиску 5 мм рт. ст.). 31.9 г продукту **АА10** одержано у вигляді безбарвної рідини (вихід – 22%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.61 (уширений с, 1H), 4.52 (тд, J = 6.0, 3.8 Гц, 1H), 4.03−3.93 (м, 1H), 3.87 (тд, J = 8.0, 7.3, 1.6 Гц, 1H), 3.75 (дд, J = 9.5, 3.8 Гц, 1H), 3.52 (дд, J = 8.6, 6.1 Гц, 1H), 2.82 (т, J = 11.7 Гц, 1H), 2.51−2.39 (м, 1H), 2.38−2.32 (м, 1H), 2.31 (с, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 74.7, 72.6, 70.6, 57.9, 44.8, 39.2. LCMS, модус позитивний, m/z: 146 $[M + H]^+$. ЕА розраховано для $C_7H_{15}NO_2$: C, 57.90; H, 10.41; N, 9.65. Знайдено: C, 58.20; H, 10.49; N, 9.66.

Сполуку **АК26** синтезовано відповідно до розробленої загальної методики каталітичного гідрування, але за вищого (10 атм.) тиску водню в автоклаві. Спетральні характеристики речовини відповідають описаним раніше[83].

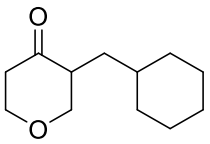
5.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3



3-(Циклогексилметилен)дигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (Р11.5).

Розчин 3-((диметиламіно)метилен)дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону **Е11** (103.8 г, 0.669 моль, 1.0 екв.) в сухому тетрагідрофурані (1.5 л) було охолоджено до внутрішньої температури -50°С. До приготованого розчину було додано по краплях 2.0 М розчин циклогексилмагній хлориду в ТГФ (502 мл, 1.004 моль, 1.5 екв.) протягом однієї години. Реакційна суміш перемішувалася впродовж двох годин, охолоджувалася до -60°С та виливалася на холодний насичений розчин аммоній хлориду (1.0 л). У

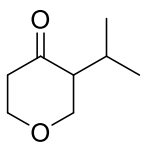
випадку утворення емульсії, було додано більше водного аммоній хлориду або 1М розчин хлоридної кислоти. Водний шар було проекстраговано МТБЕ (2 × 1.5 л). Об'єднані органічні шари було промито раз 1М розчином HCl (2.0 л), потім раз насиченим розчином натрій хлориду (2.0 л), упарено на роторному випарювачі та очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 75% (94.5 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.46 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 4.46 (с, 2H), 3.91 – 3.86 (м, 2H), 2.47 – 2.43 (м, 2H), 2.04 – 1.97 (м, 1H), 1.65 – 1.43 (м, 5H), 1.21 – 1.03 (м, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 196.0, 144.3, 131.4, 66.9, 65.3, 39.5, 36.5, 31.5, 25.6, 25.3. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (31); 41 (40); 43 (16); 53 (25); 54 (16); 55 (42); 65 (15); 66 (13); 67 (47); 68 (12); 69 (10); 77 (25); 79 (39); 80 (10); 81 (46); 82 (12); 83 (38); 84 (23); 91 (20); 93 (12); 94 (14); 95 (16); 96 (13); 99 (100); 107 (14); 109 (11); 111 (22); 112 (51); 113 (22); 121 (13); 125 (14); 137 (15); 177 (16); 193 (10) $[M-H]^+$; 194 (15) $[M]^+$.



3-(Циклогексилметил)тетрагідро-4H-піран-4-он (R11.5).

До розчину кетону **P11.5** (16.7 г, 0.086 моль, 1.0 екв.) в етилацетаті (300 мл) в атмосфері азоту, було додано паладій на вугіллі (1.83 г, 1.72 ммоль, 0.2 екв., 10% на вугіллі). Азот з атмосфери реактора витіснено воднем, після чого реакційна суміш перемішувалася за атмосферного тиску та кімнатної температури упродовж 18 годин. Реакційну суміш відфільтровано, залишки каталізатора промито етилацетатом (50 мл). Фільтрат упарено на роторному випарювачі та очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 79% (13.3 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.17 – 4.05 (м, 2H), 3.80 – 3.74 (м, 1H), 3.42 – 3.37 (м, 1H), 2.64 – 2.53 (м, 2H), 2.46 – 2.41 (м, 1H), 2.18 – 2.13 (м, 1H), 1.80 – 1.66 (м, 4H), 1.27 – 1.07 (м, 5H), 1.05 – 0.99 (м, 1H), 0.91 – 0.82 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 208.7, 73.0, 68.6, 49.0, 42.3, 34.9, 33.5, 33.1, 33.0, 26.4, 26.1, 26.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (11); 41 (33); 54 (11); 55 (63); 56 (21); 67 (24); 72 (21); 79

(11); 81 (28); 82 (10); 83 (40); 96 (47); 97 (32); 99 (100); 100 (57); 101 (14); 113 (15); 196 (2) $[M]^+$.

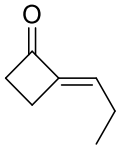


3-Ізопропілдигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (Р11.1.1). Розчин CuI (9.37 г, 49.2 ммоль, 0.1 екв.) and LiCl (4.17, 98.4 ммоль, 0.2 екв.) в сухому тетрагідрофурані (2 л) перемішувався, доки розчин не став прозорим. Реакційна суміш охолоджувалася до 0°С. Кетон **Р11.1** (62.1 г, 492 ммоль, 1.0 екв., розчинений у 200 мл сухого ТГФ) та TMSCl (68.7 мл, 58.8 г, 541 ммоль, 1.1 екв.) були додані по краплях. Реакційна суміш перемішувалася 20 хв., а потім охолоджувалася до -25°С. До утвореного розчину прикапано 3М розчин MeMgCl в THF (197 мл, 590 ммоль, 1.2 екв.) протягом 30 хв., а потім пермішано впродовж 30 хв. при -25°С та відігріто до 0°С. Через 30 хвю при 0°С реакційну суміш вилито на насичений водний розчин NH_4Cl (1.5 л). Водний шар проекстраговано МТБЕ (2 × 1.5 л). Об'єднані органічні шари промито 1М водним розчином HC1 (2.0 л), потім насиченим водним розчином натрій хлориду (2.0 л) та упарено на роторному випарювачі. З метою розчеплення залишків TMS-захищеного єнолу, одержаной продукт розчинено в ТГФ (2 л). Потім додано 1.0 М розчин TBAF в ТГФ (540 мл, 540 ммоль, 1.1 екв.). Реакційна суміш перемішувалася за кімнатної температури впродовж години та упарювалася на роторному випарювачі. Маслянистий залишок розчинявся в МТБЕ (500 мл), промивався однократно 1 М водним розчином HCl (300 мл) та однократно насиченим водним розчином натрій хлориду (300 мл), оргафічну фазу було відділено та упарено на роторному випарювачі. Сирий продукт було очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 57% (39.9 г). ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.08 – 3.85 (м, 3Н), 3.78 (дд, J = 11.5, 6.0 Гц, 1Н), 2.64 – 2.37 (м, 2Н), 2.28 – 2.09 (м, 2Н), 0.92 (дд, J = 8.2, 6.2 Гц, 6Н). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 208.2, 69.6, 68.0, 57.9, 41.8, 25.0, 20.3, 18.9. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39

(20); 42 (25); 43 (16); 55 (100); 56 (27); 69 (57); 70 (74); 71 (13); 72 (14); 73 (15); 83 (32); 97 (12); 99 (27); 100 (65); 127 (12); 142 $[M]^+$ (29); 143 $[M+H]^+$ (3).

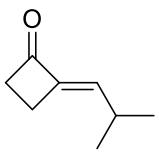
Загальна методика синтезу α,β-ненасичених кетонів P1.2-P34.1.

Розчин єнамінону **E1 – E34** (1.0 екв.) в сухому тетрагідрофурані (молярна концентрація розчину 0.4 моль/л) було охолоджено до внутрішньої температури -60 … -20°C залежно від природи реагентів (значення температур вказано в **Таблиці 3.1**). До одержаного розчину прикапано реактив Гріньяра **G1 – G6** (1.5 екв.) протягом однієї години. Після перемішування впродовж двох годин реакційна суміш охолоджувалася до температури на 10°C нижчої за вказану в **Таблиці 3.1** та виливалася на холодний насичений розчин аммоній хлориду (об'єм розчину аммоній хлориду удвічі менший за об'єм реакційної суміші). У випадку утворення емульсії, було додано більше водного розчину аммоній хлориду або 1 М HCl. Водну фазу двічі проекстраговано МТБЕ. Об'єднані органічні шари було промито раз 1 М HCl, потім раз насиченим розчином натрій хлориду та упарено на роторному випарювачі.



2-Пропіліденциклобутанон (P1.2).

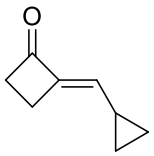
Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 55°C (5 мм рт. ст.). Жовтувата смола, вихід 60% (10.5 г). Одержано продукт чистотою 80%. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.25 – 6.21 (м, 1H), 2.92 – 2.88 (м, 2H), 2.58 (т, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.12 – 2.07 (м, 2H), 1.04 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 199.4, 147.3, 132.1, 43.5, 22.2, 20.1, 12.6. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (35); 41 (17); 53 (33); 54 (52); 67 (97); 81 (37); 95 (10); 110 (100) $[M]^+$.



2-(2-Метилпропіліден)циклобутанон (P1.3).

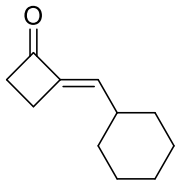
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 26% (27.3 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.12 (дт, *J* = 8.7, 2.8 Гц, 1H), 2.93 – 2.87 (м, 2H), 2.65 – 2.60 (м, 2H), 2.42 – 2.37 (м, 1H), 1.04 (д, *J* = 6.8 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H}

ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 199.4, 145.1, 136.4, 43.3, 28.2, 21.1, 19.9. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (20); 40 (10); 41 (19); 53 (28); 54 (11); 55 (10); 67 (49); 68 (15); 79 (19); 81 (100); 109 (30); 124 (18) $[M]^+$. HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_8H_{16}NO^+$ $[M+NH_4]^+$: 142.1226, знайдено 142.1222.



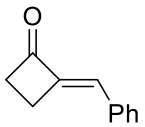
2-(Циклопропилметилен)циклобутанон (Р1.4).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 65% (16.2 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.70 (д, J = 10.6 Гц, 1H), 2.89 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 2.66 – 2.62 (м, 2H), 1.42 – 1.37 (м, 1H), 0.98 – 0.93 (м, 2H), 0.67 – 0.61 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 197.4, 144.7, 135.7, 42.8, 19.5, 11.5, 8.3. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (26); 40 (11); 51 (12); 53 (13); 65 (29); 66 (67); 77 (46); 79 (100); 80 (10); 91 (16); 93 (13); 94 (21); 107 (14); 121 (36) $[M – H]^+$; 122 (24) $[M]^+$.



2-(Циклогексилметилен)циклобутанон (Р1.5).

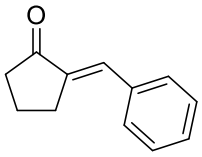
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 60% (9.0 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.11 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 2.90 – 2.85 (м, 2H), 2.62 – 2.58 (м, 2H), 2.09 (кв, J = 10.5 Гц, 1H), 1.72 – 1.61 (м, 5H), 1.27 – 1.12 (м, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 199.5, 145.5, 135.1, 43.3, 37.7, 31.2, 25.3, 25.0, 20.1. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[84]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (10); 41 (12); 53 (10); 55 (12); 67 (16); 68 (11); 76 (15); 79 (40); 80 (11); 91 (13); 93 (20); 107 (26); 121 (12); 123 (12); 135 (100); 136 (19); 149 (10); 163 (19) $[M – H]^+$; 164 (16) $[M]^+$.



2-Бензиліденциклобутанон (Р1.6).

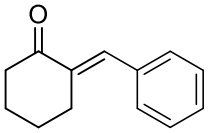
Перекристалізовано з МТБЕ. Біла тверда речовина, вихід 42% (50.4 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.56 – 7.52 (м, 2H), 7.44 – 7.40 (м, 3H), 7.06 (т, J = 2.6 Гц, 1H), 3.20 – 3.15 (м, 2H), 3.04 – 3.97 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 199.1, 145.7, 134.1, 129.57, 129.5, 128.4, 126.0, 45.3, 23.0. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[85]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 44 (11); 51 (16); 63 (10); 76 (14); 77 (11); 89 (10); 91

(10); 102 (80); 115 (14); 127 (17); 128 (35); 129 (100); 130 (72); 157 (20) [M – H]$^+$ 158 (48) [M]$^+$.



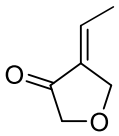
2-Бензиліденциклопентанон (Р2.6).

Затерто та відфільтровано з МТБЕ. Біла тверда речовина, вихід 25% (3.1 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.06 (м, 6H), 2.98 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 2.41 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H), 2.06 – 2.00 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 208.0, 136.1, 135.5, 132.3, 130.5, 129.3, 128.7, 37.8, 29.3, 20.2. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[85]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 63 (11); 89 (11); 115 (93); 116 (54); 128 (21); 129 (46); 130 (19); 143 (14); 171 (100) [M – H]$^+$; 172 (75) [M]$^+$.



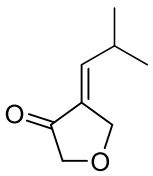
2-Бензиліденциклогексанон (Р3.6).

Затерто та відфільтровано з МТБЕ. Біла тверда речовина, вихід 51% (10.2 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.61 – 7.06 (м, 6H), 2.79 (т, *J* = 5.4 Гц, 2H), 2.49 (т, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.90 – 1.84 (м, 2H), 1.75 – 1.68 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 201.8, 136.6, 135.6, 135.6, 130.3, 128.5, 128.3, 40.3, 28.9, 23.9, 23.4. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[86]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 51 (10); 67 (29); 77 (10); 91 (20); 102 (15); 115 (58); 116 (11); 117 (28); 128 (27); 129 (26); 130 (24); 185 (100) [M – H]$^+$; 186 (67) [M]$^+$.



4-Етилідендигідрофуран-3(2H)-он (Р10.1).

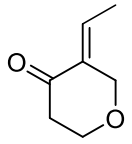
Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 45°C (1 мм рт. ст.). Жовтувата смола, вихід 65% (32.5 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.72 – 6.65 (м, 1H), 4.78 (с, 2H), 4.09 (с, 2H), 1.82 (д, *J* = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 201.8, 134.2, 132.0, 72.1, 69.0, 15.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (63); 50 (12); 51 (16); 52 (10); 53 (29); 54 (100); 55 (11); 82 (51); 112 (26) [M]$^+$.



4-(2-Метилпропиліден)дигідрофуран-3(2H)-он (Р10.3).

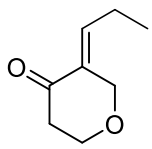
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 68% (33.9 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.49 (дт, *J* = 9.7, 2.5 Гц, 1H), 4.79 (д, *J* = 2.2 Гц, 2H), 4.09

(с, 2H), 2.36 (с, 1H), 1.07 (д, *J* = 6.7 Гц, 6H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 202.8, 143.2, 130.7, 71.9, 68.7, 29.7, 21.5. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 40 (22); 41 (23); 43 (13); 57 (10); 67 (100); 81 (12); 82 (18); 95 (18); 98 (22); 125 (16); 140 (9) $[M]^+$. HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_8H_{13}O_2^+$ $[M+H]^+$: 141.0910, знайдено 141.0906.

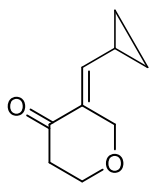


3-Етилідентетрагідро-4H-піран-4-он (P11.1).

Сполука не потребувала додаткової очистки. Жовтувата смола, вихід 54% (43.9 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.86 – 6.82 (м, 1H), 4.59 – 4.54 (м, 2H), 4.00 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.57 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 1.73 (дт, J = 7.4, 1.3 Гц, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 194.8, 134.0, 133.8, 66.5, 64.8, 39.0, 12.6. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (28); 40 (8); 41 (15); 42 (18); 53 (19); 54 (20); 55 (13); 68 (30); 69 (59); 70 (30); 83 (48); 97 (17); 98 (100); 126 (18).



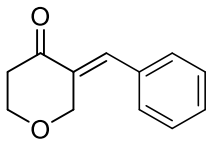
3-Пропілідендигідро-2H-піран-4(3H)-он (P11.2). Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 36% (6.5 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.68 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 4.51 (с, 2H), 3.96 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.53 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.03 (пентет, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.03 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 195.6, 141.1, 132.7, 66.9, 65.2, 39.5, 20.7, 12.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (45); 40 (13); 41 (31); 42 (18); 43 (16); 53 (33); 54 (17); 55 (52); 56 (19); 66 (12); 67 (43); 68 (14); 69 (15); 81 (13); 83 (100); 84 (14); 95 (15); 97 (12); 111 (11); 112 (51); 140 (7) $[M]^+$.



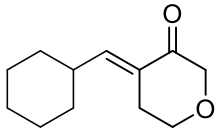
(E)-3-(Циклопропилметилен)дигідро-2H-піран-4(3H)-он (P11.4).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 68% (66.6 г). ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.09 – 6.06 (м, 1H, C*H*=C), 4.63 (с, 2H, OCH_2C), 3.95 – 3.90 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.49 – 2.45 (м, 2H, OCH_2CH_2), 1.33 – 1.27 (м, 1H, C*H*, циклопропил), 0.95 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, 2 x C*H*H, циклопропил), 0.65 – 0.61 (м, 2H, 2 x CH*H*, циклопропил). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (151

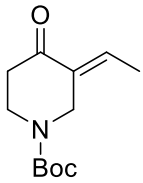
МГц, ДМСО-d_6) δ 194.7 (*C*=O), 145.2 (*C*H=C), 131.0 (*C*=CH), 67.1 (O*C*H_2C), 65.2 (O*C*H_2CH_2), 39.0 (OCH_2*C*H_2), 10.9 (*C*H, циклопропил), 9.2 (2 x *C*H_2, циклопропил). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (17); 41 (10); 53 (14); 65 (12); 66 (15); 67 (19); 68 (22); 77 (23); 79 (36); 81 (49); 94 (74); 95 (26); 107 (11); 124 (100); 152 (10) $[M]^+$.



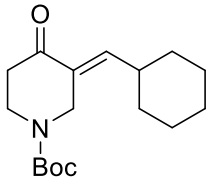
(E)-3-Бензилідендигідро-2H-піран-4(3H)-он (P11.6). Затерто і відфільтровано з МТБЕ. Жовтувата тверда речовина, вихід 52% (10.4 г). ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.64 – 7.61 (м, 1H, PhC*H*=C), 7.44 – 7.35 (м, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph), 7.31 – 7.26 (м, 2H, *o*-Ph), 4.85 (д, *J* = 1.8 Гц, 2H, OC*H*$_2$C), 4.08 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H, OC*H*$_2$CH_2), 2.69 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H, OCH_2C*H*$_2$). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 196.1 (*C*=O), 136.1 (*C*H=C), 134.3 (C_{quart}), 133.3 (C_{quart}), 130.5 (*C*H, Ph), 129.5 (*C*H, Ph), 128.7 (*C*H, Ph), 68.7 (O*C*H_2), 65.5 (O*C*H_2), 39.8 (OCH_2*C*H_2). Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[87]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 77 (14); 102 (17); 103 (20); 104 (28); 115 (42); 116 (11); 131 (100); 132 (47); 187 (33) $[M - H]^+$; 188 (64) $[M]^+$.



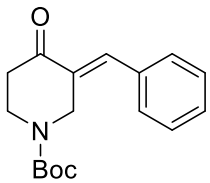
4-(Циклогексилметилен)дигідро-2H-піран-3(4H)-он (P12.5). Сполука не потребувала додаткової очистки. Жовтувата смола, вихід 95% (26.2 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.70 (д, *J* = 9.9 Гц, 1H), 4.13 (с, 2H), 3.85 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H), 2.70 – 2.66 (м, 2H), 2.24 – 2.19 (м, 1H), 1.77 – 1.56 (м, 5H), 1.31 – 1.10 (м, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 196.8, 146.9, 129.2, 74.0, 65.3, 36.4, 30.9, 26.0, 25.3, 25.0. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (16); 41 (23); 53 (18); 55 (27); 65 (12); 67 (35); 68 (10); 77 (28); 79 (54); 80 (12); 81 (36); 82 (16); 83 (76); 91 (27); 93 (23); 94 (14); 95 (20); 99 (16); 105 (10); 107 (24); 111 (50); 112 (11); 113 (22); 121 (26); 122 (12); 123 (12); 135 (24); 149 (14); 151 (36); 164 (23); 194 (100) $[M]^+$; 195 (14) $[M + H]^+$.



***трет*-Бутил 3-етиліден-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (Р13.1).** Сполука не потребувала додаткової очистки. Жовтувата смола, вихід 31% (46.8 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.83 (кв, *J* = 7.2, 6.4 Гц, 1H), 4.31 (с, 2H), 3.67 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H), 2.49 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H), 1.76 (д, *J* = 7.3 Гц, 3H), 1.45 (с, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 196.5, 154.6, 136.3, 133.0, 80.4, 42.9, 40.8, 38.9, 28.4, 13.5. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (46); 40 (12); 41 (77); 42 (11); 43 (11); 44 (40); 53 (16); 54 (12); 55 (21); 56 (49); 57 (100); 68 (18); 82 (57); 97 (17); 110 (13); 123 (16); 152 (12); 168 (36) [M – ^{t}Bu·]$^+$; 169 (40) [M – ^{t}Bu·+ H]$^+$; 170 (10). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{12}H_{19}NNaO_3^+$ [M+H]$^+$: 248.1257, знайдено 248.1253.

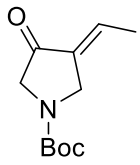


***трет*-Бутил 3-(циклогексилметилен)-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (Р13.5).** Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 31% (7.1 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.34 (с, 1H), 4.28 (д, *J* = 1.5 Гц, 2H), 3.59 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.44 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.26 – 2.20 (м, 1H), 1.70 – 1.53 (м, 5H), 1.39 (с, 9H), 1.29 – 1.11 (м, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 196.9, 154.2, 143.1, 131.4, 79.7, 43.3, 40.8, 38.8, 36.5, 31.7, 28.4, 25.7, 25.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (21); 41 (48); 44 (21); 55 (17); 56 (24); 57 (100); 68 (13); 82 (36); 98 (10); 110 (42); 142 (11); 154 (26); 155 (10); 176 (12); 193 (10); 236 (33) [M – ^{t}Bu·]$^+$; 237 (17) [M – ^{t}Bu·+ H]$^+$.

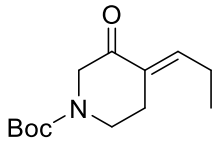


***трет*-Бутил 3-бензиліден-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (Р13.6).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовта тверда речовина, т. пл. 104°C, вихід 75% (56.0 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.47 (с, 6H), 4.61 (с, 2H), 3.69 (с, 2H), 2.58 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 1.50 – 1.17 (м, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6, сигнали перелічено для обох бок-ротамерів) δ 197.0, 154.2, 135.4, 134.5, 133.0, 130.8, 129.8, 129.1, 79.8, 44.9, 44.3, 41.2, 39.0, 28.3. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 232 [M – O^{t}Bu + H_2O]$^+$.

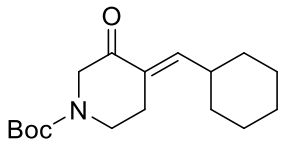


***трет*-Бутил 3-етиліден-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (Р14.1).** Сполука не потребувала додаткової очистки. Жовтувата смола, вихід 75% (161.9 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.77 (с, 1H), 4.32 – 4.27 (м, 2H), 3.94 – 3.88 (м, 2H), 1.85 (д, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.48 (с, 9H). ^{1}H ЯМР спектр відповідає описаному раніше[88]. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$, сигнали перелічено для обох Boc-ротамерів) δ 198.3, 154.6, 154.3, 134.2, 134.0, 133.7, 80.4, 54.0, 53.5, 46.9, 46.5, 28.4, 15.5, 15.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (20), 41 (29), 56 (16), 57 (100), 155 (27), 211 (2) [M^+].



***трет*-Бутил 3-оксо-4-пропіліденпіперидин-1-карбоксилат (Р15.2).**

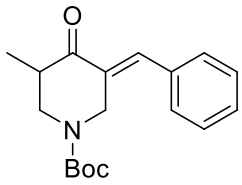
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 56% (15.7 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.82 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H), 4.09 (с, 2H), 3.59 (т, *J* = 5.8 Гц, 2H), 2.61 – 2.55 (м, 2H), 2.18 – 2.10 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.05 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 194.8, 154.1, 144.6, 131.8, 80.2, 54.1, 40.8, 28.2, 25.3, 21.2, 12.5. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 38 (21); 40 (42); 42 (18); 43 (13); 44 (16); 53 (10); 55 (12); 56 (18); 57 (100); 67 (14); 81 (38); 96 (16); 109 (29); 122 (11); 137 (18); 139 (14); 166 (16); 183 (31); 239 (6) [$M]^+$.



***трет*-Бутил 4-(циклогексилметилен)-3-оксопіперидин-1-карбоксилат (Р15.5).**

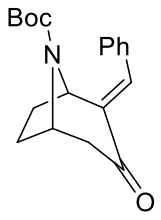
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 56% (12.3 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.66 (д, *J* = 9.8 Гц, 1H), 4.07 (с, 2H), 3.58 – 3.54 (м, 2H), 2.62 – 2.58 (м, 2H), 2.24 – 2.17 (м, 1H), 1.73 – 1.54 (м, 5H), 1.43 (с, 9H), 1.28 – 1.12 (м, 5H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 195.4, 154.2, 148.0, 130.5, 80.3, 54.2, 41.0, 37.0, 31.4, 28.32, 28.26, 25.7, 25.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (73), 40 (16), 41 (100), 42 (25), 43 (45), 44 (30), 51 (12), 53 (28), 55 (35), 56 (30), 57 (83), 65 (15), 67 (28), 68 (13), 77 (29), 78 (10),

79 (36), 80 (21), 81 (25), 82 (98), 83 (14), 91 (24), 93 (18), 94 (13), 95 (10), 97 (10), 98 (15), 99 (13), 107 (12), 108 (15), 109 (10), 110 (26), 111 (10), 121 (12), 122 (19), 135 (15), 136 (11), 164 (46), 176 (45), 191 (15), 192 (68) $[M - Boc]^+$, 193 (37), 194 (12), 220 (22), 237 (96) $[M - {}^tBu + H]^+$, 238 (12), 293 (6) $[M]^+$.



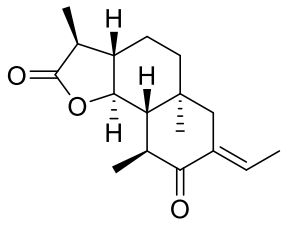
***трет*-Бутил 3-бензиліден-5-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (P16.6).**

Затерто і відфільтровано з МТБЕ. Жовта тверда речовина, вихід 87% (17.3 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.25 (м, 6H), 4.37 – 3.02 (м, 5H), 1.48 (с, 9H), 1.11 (д, J = 6.6 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 211.4, 154.4, 138.8, 138.0, 128.5, 128.1, 128.0, 126.1, 79.9, 49.0, 44.3, 42.9, 27.9, 27.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (14); 41 (14); 56 (10); 57 (14); 77 (12); 89 (11); 91 (18); 102 (15); 103 (11); 115 (89); 116 (31); 117 (10); 128 (11); 129 (40); 130 (100); 131 (19); 143 (12); 144 (23); 158 (28); 172 (20); 173 (66); 200 (17); 201 (20); 244 (86) $[M - {}^tBu]^+$; 245 (30) $[M - {}^tBu + H]^+$.



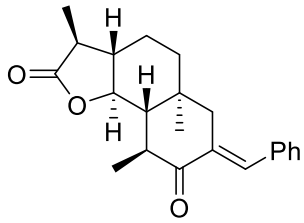
***трет*-Бутил 2-бензиліден-3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (P20.6).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовта тверда речовина, вихід 92% (23.3 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.48 – 7.30 (м, 6H), 5.17 (с, 1H), 4.35 (с, 1H), 2.79 – 2.71 (м, 1H), 2.53 – 2.15 (м, 3H), 1.90 – 1.86 (м, 1H), 1.81 – 1.74 (м, 1H), 1.41 – 1.05 (м, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 198.5, 153.0, 139.0, 134.0, 132.9, 129.4, 128.5, 128.1, 79.7, 53.7, 51.7, 46.5, 30.7, 28.5, 27.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (28); 41 (50); 44 (26); 51 (12); 55 (11); 56 (20); 57 (88); 68 (17); 77 (19); 91 (14); 102 (17); 103 (13); 115 (39); 116 (11); 117 (10); 127 (14); 128 (38); 129 (20); 141 (14); 142 (18); 143 (14); 156 (80); 157 (89); 158 (12); 168 (25); 170 (22); 184 (61); 185 (100); 186 (16); 201 (56); 212 (16) $[M - Boc]^+$; 229 (66); 285 (22); 313 (1) $[M]^+$.



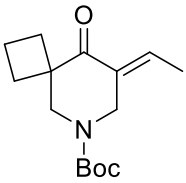
(3S,3aS,5aS,9S,9aS,9bS)-7-етиліден-3,5a,9-триметилоктагідронафто[1,2-b]фуран-2,8(3H,4H)-діон (P21.1).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Beige powder, вихід 40% (361 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.79 (кв, *J* = 7.5 Гц, 1H), 3.78 (т, *J* = 10.4 Гц, 1H), 2.47 – 2.16 (м, 4H), 1.87 (д, *J* = 11.3 Гц, 1H), 1.71 (д, *J* = 7.5 Гц, 3H), 1.69 – 1.34 (м, 5H), 1.31 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H), 1.21 (д, *J* = 6.7 Гц, 3H), 0.89 (с, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 202.1, 178.6, 136.4, 133.7, 83.6, 51.9, 50.9, 43.3, 41.8, 40.4, 39.8, 34.7, 22.9, 18.4, 17.7, 13.3, 12.0. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (13); 41 (25); 53 (16); 54 (16); 55 (33); 67 (27); 69 (15); 77 (18); 79 (24); 81 (17); 91 (24); 93 (19); 95 (18); 105 (15); 107 (24); 109 (13); 119 (38); 121 (22); 123 (15); 135 (15); 137 (12); 147 (20); 149 (13); 151 (11); 159 (12); 165 (30); 175 (16); 193 (15); 219 (15); 220 (15); 233 (100); 234 (17); 248 (35); 276 (29) $[M]^+$.



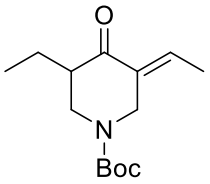
(3S,3aS,5aS,9S,9aS,9bS)-7-(бензиліден)-3,5a,9-триметилоктагідронафто[1,2-b]фуран-2,8(3H,4H)-діон (P21.6).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Бежевий порошок, вихід 80% (880 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.61 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.44 – 7.29 (м, 5H), 3.81 (т, *J* = 10.6 Гц, 1H), 2.78 (д, *J* = 16.2 Гц, 1H), 2.61 (дд, *J* = 16.2, 1.8 Гц, 1H), 2.49 – 2.44 (м, 1H), 2.30 – 2.24 (м, 1H), 1.92 – 1.85 (м, 1H), 1.80 (т, *J* = 10.5 Гц, 1H), 1.70 – 1.62 (м, 2H), 1.54 – 1.44 (м, 2H), 1.40 (д, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.23 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H), 0.90 (с, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 202.6, 178.6, 137.6, 134.9, 132.4, 129.9, 128.4, 128.0, 83.5, 51.9, 50.9, 43.9, 43.5, 40.4, 39.8, 35.0, 22.9, 18.3, 18.1, 12.0. LCMS (ES-API), модус позитивний, 339 $[M+H]^+$.



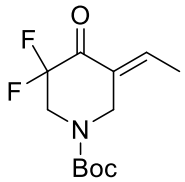
***трет*-Бутил 8-етиліден-9-оксо-6-азаспіро[3.5]нонан-6-карбоксилат (Р32.1).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 51% (1.15 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.68 (с, 1H), 4.22 (с, 2H), 3.67 (с, 2H), 2.48 (с, 1H), 2.21 – 2.15 (м, 2H), 1.96 – 1.90 (м, 1H), 1.81 – 1.70 (м, 5H), 1.41 (с, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 198.3, 154.4, 135.6, 132.1, 79.7, 49.7, 49.0, 42.8, 28.4, 27.2, 14.8, 13.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (13); 41 (28); 55 (15); 56 (12); 57 (73); 67 (12); 138 (100); 139 (18); 210 (14) [M – O^{t}Bu + H_2O]$^{+}$.



***трет*-Бутил 3-етил-5-етиліден-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (Р33.1).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 57% (2.82 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.72 (с, 1H), 4.38 – 4.17 (м, 2H), 3.44 – 3.20 (м, 2H), 2.27 – 2.23 (м, 1H), 1.70 (д, J = 7.3 Гц, 3H), 1.43 – 1.34 (м, 11H), 0.89 (т, J = 7.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 198.7, 154.6, 136.0, 132.7, 80.1, 49.2, 44.4, 42.9, 28.3, 21.4, 13.5, 11.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (16), 41 (35), 55 (17), 56 (17), 57 (100), 96 (12), 110 (20), 124 (18), 196 (38) [M – ^{t}Bu]$^{+}$, 197 (27) [M – ^{t}Bu + H]$^{+}$.

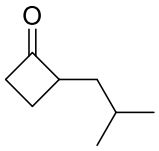


***трет*-Бутил 5-етиліден-3,3-дифторо-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (Р34.1).**

Сполука не потребувала додаткової очистки. Жовтувата смола, вихід 85% (1.53 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.94 (с, 1H), 4.37 (с, 2H), 4.13 (т, J = 13.0 Гц, 2H), 1.85 (д, J = 6.4 Гц, 3H), 1.41 (с, 9H). ^{13}C не є інформативним через уширені сигнали взаємоперетворюваних Boc-ротамерів, розчеплення сигналів ядер ^{13}C на ядрах ^{19}F додатково погіршує відношення сигнал-шум. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (37); 40 (12); 41 (59); 44 (22); 53 (16); 54 (26); 55 (13); 56 (30); 57 (100); 68 (12); 69

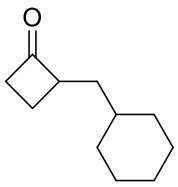
(15); 118 (35); 133 (15); 146 (10); 160 (16); 161 (11); 188 (11); 205 (35) [M – O^{t}Bu + H_2O]$^+$.

Загальна методика синтезу кетонів P1.2-P33.1. До розчину відповідного α,β-ненасиченого кетону (1 екв.) в етилацетаті (молярна концентрація вихідної сполуки 0.1 моль/л) в атмосфері азоту, було додано паладій на вугіллі (0.2 екв., 10% на вугіллі). Азот з атмосфери реактора витіснено воднем, після чого реакційна суміш перемішувалася за атмосферного тиску та кімнатної температури упродовж 18 годин. Реакційну суміш відфільтровано, залишки каталізатора промито етилацетатом. Фільтрат упарено на роторному випарювачі. Одержаний продукт очищено одним з перелічених методів: a) перекристалізація з МТБЕ; b) колонкова хроматографія; c) вакуумна перегонка.



2-Ізобутилциклобутан-1-он (R1.3).

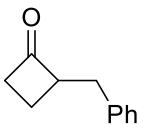
Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 54°C (10 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 72% (44.6 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.33 – 3.29 (м, 1H), 3.02 – 2.97 (м, 1H), 2.92 – 2.88 (м, 1H), 2.25 – 2.15 (м, 1H), 1.69 – 1.57 (м, 3H), 1.37 – 1.32 (м, 1H), 0.88 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H), 0.86 (д, *J* = 6.4 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 212.0, 58.7, 44.0, 38.1, 26.0, 22.2, 21.8, 17.3. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[89]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (74); 41 (82); 42 (36); 43 (48); 53 (18); 55 (100); 56 (36); 69 (38); 70 (26); 98 (19); 126 (5) [M]$^+$.



2-(Циклогексилметил)циклобутан-1-он (R1.5).

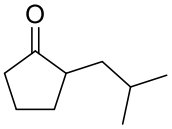
Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 112°C (10 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 80% (7.3 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.36 – 3.26 (м, 1H), 3.04 – 2.95 (м, 1H), 2.92 – 2.82 (м, 1H), 2.21 – 2.12 (м, 1H), 1.67 – 1.54 (м, 6H), 1.36 – 1.04 (м, 6H), 0.92 – 0.76 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 212.7, 58.7, 44.5, 37.3, 35.9, 33.5, 33.0, 26.5, 26.2, 26.2, 17.9. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[33]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (13); 41 (28); 55 (79); 67 (34); 79 (12); 81

(37); 82 (44); 83 (84); 94 (100); 95 (18); 96 (29); 109 (15); 122 (18); 138 (37); 148 (13); 166 (6) $[M]^+$.



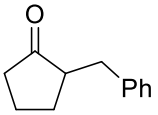
2-Бензилциклобутан-1-он (R1.6).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 85% (101.9 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.25 (м, 5H), 3.61 (с, 1H), 3.04 (м, 2H), 2.84 (м, 2H), 2.17 (м, 1H), 1.75 (м, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 210.4, 138.3, 128.2, 128.0, 125.8, 60.7, 44.0, 34.7, 16.1. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[33]. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 161 $[M+H]^+$.



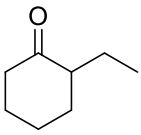
2-Ізобутилциклопентанон (R2.3).

Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 70°C (10 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 80% (39.1 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2.38 – 2.17 (м, 2H), 2.16 – 1.94 (м, 3H), 1.83 – 1.69 (м, 1H), 1.70 – 1.55 (м, 2H), 1.53 – 1.39 (м, 1H), 1.19 – 1.05 (м, 1H), 0.90 (д, J = 6.2 Гц, 3H), 0.86 (д, J = 6.2 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 221.9, 47.5, 39.0, 38.0, 30.1, 26.2, 23.4, 21.5, 20.8. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[90]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (10); 41 (24); 43 (14); 55 (21); 56 (12); 69 (12); 83 (35); 84 (100); 140 (2) $[M]^+$; 141 (1) $[M+H]^+$.



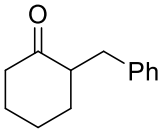
2-Бензилциклопентанон (R2.6).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 85% (9.2 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.24 (м, 2H), 7.22 – 7.09 (м, 3H), 3.15 (дд, J = 13.8, 4.2 Гц, 1H), 2.54 (дд, J = 13.9, 9.5 Гц, 1H), 2.43 – 2.23 (м, 2H), 2.18 – 2.02 (м, 2H), 2.02 – 1.89 (м, 1H), 1.83 – 1.66 (м, 1H), 1.63 – 1.47 (м, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 219.7, 139.5, 128.4, 127.9, 125.6, 50.5, 37.7, 35.1, 28.6, 20.0. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[34]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (17); 51 (13); 65 (18); 77 (11); 78 (14); 83 (12); 91 (100); 92 (10); 92 (10); 96 (14); 104 (11); 115 (23); 117 (48); 118 (16); 145 (12); 146 (18); 174 (60) $[M]^+$; 175 (8) $[M+H]^+$.



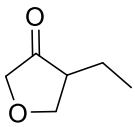
2-Етилциклогексанон (R3.1).

Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 65°C (10 мм рт. ст.). Коричневуватв смола, вихід 88% (8.1 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2.42 – 2.32 (м, 1H), 2.32 – 2.23 (м, 1H), 2.18 (дублет квартетів, *J* = 12.4, 6.5, 6.1 Гц, 1H), 2.14 – 2.05 (м, 1H), 2.06 – 1.94 (м, 1H), 1.90 – 1.73 (м, 2H), 1.74 – 1.58 (м, 2H), 1.46 – 1.32 (м, 1H), 1.24 (дт, *J* = 14.2, 7.2 Гц, 1H), 0.88 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 212.9, 51.8, 41.4, 32.9, 27.5, 24.3, 21.9, 11.2. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[91]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 40 (28); 41 (40); 42 (31); 55 (60); 56 (16); 67 (18); 69 (18); 70 (19); 82 (19); 83 (40); 84 (13); 97 (27); 98 (100); 126 $[M]^+$ (33); 127 $[M+H]^+$ (3).



2-Бензилциклогексанон (R3.6).

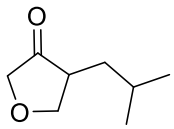
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 88% (16.2 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.28 – 7.19 (м, 2H), 7.18 – 7.10 (м, 3H), 3.03 (дд, *J* = 13.9, 5.3 Гц, 1H), 2.73 – 2.57 (м, 1H), 2.44 – 2.29 (м, 2H), 2.27 – 2.18 (м, 1H), 1.95 (квартет триплетів, *J* = 6.4, 3.2 Гц, 1H), 1.85 (дублет квартетів, *J* = 12.9, 4.0, 3.4 Гц, 1H), 1.77 – 1.65 (м, 1H), 1.64 – 1.47 (м, 2H), 1.26 (квартет дублетів *J* = 12.1, 3.7 Гц, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 212.0, 140.7, 129.4, 128.6, 126.2, 51.7, 41.9, 35.4, 33.3, 28.0, 24.7. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[92]. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 189 $[M+H]^+$.



4-Етилдигідрофуран-3(2H)-он (R10.1).

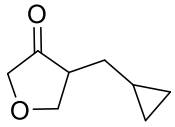
Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 60°C (10 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 85% (34.0 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.42 (т, *J* = 8.8 Гц, 1H), 4.00 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H), 3.84 – 3.78 (м, 2H), 2.41 – 2.37 (м, 1H), 1.81 – 1.75 (м, 1H), 1.49 – 1.44 (м, 1H), 0.96 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 216.8, 72.1, 71.1, 48.4, 21.0, 11.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (15); 41 (55); 55 (18); 56 (100); 114 $[M]^+$ (32); 115

$[M+H]^+$ (2). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_6H_{11}O_2^+$ $[M+H]^+$: 115.0754, знайдено 115.0753.



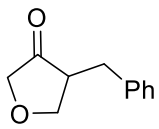
4-Ізобутилдигідрофуран-3(2H)-он (R10.3).

Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 85°C (10 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 80% (49.6 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.45 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H), 4.02 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H), 3.79 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H), 3.72 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H), 2.49 – 2.44 (м, 1H), 1.69 – 1.59 (м, 2H), 1.25 – 1.21 (м, 1H), 0.89 (т, *J* = 5.5 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 217.1, 72.9, 70.8, 45.7, 36.8, 26.5, 23.0, 21.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (30); 41 (62); 42 (24); 43 (100); 55 (19); 56 (61); 57 (27); 58 (18); 69 (39); 84 (16); 85 (94); 86 (26); 142 $[M]^+$ (13); 143 $[M+H]^+$ (1).



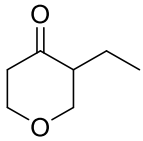
4-(Циклопропилметил)дигідрофуран-3(2H)-он (R10.4).

Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 65°C (1 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 75% (33.0 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.50 (т, *J* = 8.9 Гц, 1H), 4.02 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H), 3.90 (т, *J* = 8.9 Гц, 1H), 3.81 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H), 2.62 – 2.54 (м, 1H), 1.68 – 1.63 (м, 1H), 1.35 – 1.29 (м, 1H), 0.75 – 0.65 (м, 1H), 0.52 – 0.40 (м, 2H), 0.11 – 0.01 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 216.7, 72.3, 71.0, 47.8, 32.6, 9.1, 5.0, 4.4. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (41); 41 (45); 53 (17); 54 (100); 55 (30); 67 (78); 79 (24); 81 (15); 85 (34); 94 (18); 97 (12); 139 (23); 140 $[M]^+$ (3).



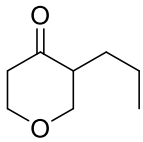
4-Бензилдигідрофуран-3(2H)-он (R10.6).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 75% (37.9 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.63 – 6.93 (м, 5H), 4.31 (т, *J* = 8.8 Гц, 1H), 4.06 (д, *J* = 17.2 Гц, 1H), 3.89 – 3.81 (м, 2H), 3.16 (дд, *J* = 14.1, 4.1 Гц, 1H), 2.81 – 2.75 (м, 1H), 2.65 (дд, *J* = 14.0, 10.1 Гц, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 215.7, 138.5, 128.7, 128.6, 126.7, 71.9, 71.2, 48.8, 33.6. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[93]. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 65 (12); 85 (29); 91 (45); 92 (20); 115 (21); 117 (100); 118 (28); 176 $[M]^+$ (17); 177 $[M+H]^+$ (1).



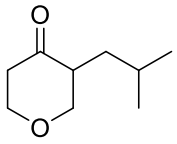
3-Етилдигідро-2H-піран-4(3H)-он (R11.1).

Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 76°C (10 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 84% (56.4 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.21 – 4.03 (м, 2H), 3.87 – 3.67 (м, 1H), 3.44 (дд, *J* = 11.3, 9.0 Гц, 1H), 2.64 – 2.48 (м, 1H), 2.47 – 2.32 (м, 2H), 1.80 (дублет пентетів, *J* = 14.4, 7.4 Гц, 1H), 1.28 (дублет пентетів, *J* = 14.5, 7.3 Гц, 1H), 0.91 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). ^{1}H ЯМР спектр відповідає описаному раніше[94]. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 208.0, 71.9, 68.1, 52.6, 41.8, 18.6, 11.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (23); 41 (53); 42 (21); 43 (19); 55 (58); 56 (100); 57 (11); 69 (12); 70 (23); 73 (66); 83 (16); 100 (50); 128 $[M]^+$ (36); 129 $[M+H]^+$ (2).



3-Пропилдигідро-2H-піран-4(3H)-он (R11.2).

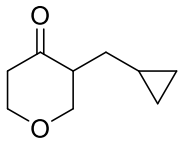
Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 52°C (1 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 77% (13.5 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.20 – 4.03 (м, 2H), 3.83 – 3.64 (м, 1H), 3.43 (дд, *J* = 11.3, 9.1 Гц, 1H), 2.64 – 2.47 (м, 2H), 2.42 (дт, *J* = 14.1, 3.9 Гц, 1H), 1.86 – 1.68 (м, 1H), 1.31 (h, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.27 – 1.11 (м, 1H), 0.90 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 208.0, 72.2, 68.1, 50.9, 41.8, 27.5, 19.8, 13.5. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (52); 41 (53); 42 (55); 43 (20); 53 (17); 55 (100); 56 (28); 57 (16); 67 (11); 69 (11); 70 (33); 71 (12); 72 (31); 73 (22); 83 (20); 99 (17); 100 (63); 142 $[M]^+$ (14); 143 $[M+H]^+$ (2). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_8H_{15}O_2^+$ $[M+H]^+$: 143.1067, знайдено 143.1063.



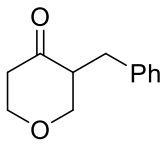
3-Ізобутилдигідро-2H-піран-4(3H)-он (R11.3).

Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 65°C (1 мм рт. ст.). Жовтувата смола, вихід 77% (81.6 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.21 – 4.02 (м, 2H), 3.84 – 3.70 (м, 1H), 3.40 (дд, *J* = 11.2, 9.1 Гц, 1H), 2.68 – 2.50 (м, 2H), 2.43 (дт, *J* = 14.1, 3.9 Гц, 1H), 1.83 – 1.66 (м, 1H), 1.64 – 1.48 (м, 1H), 1.03 (дт, *J* = 13.8, 6.8 Гц, 1H), 0.88 (дд, *J* = 6.6, 4.2 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 208.1, 72.5, 68.2, 49.2, 41.8, 34.1, 25.0, 22.2, 21.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (64); 41 (95); 42 (32); 43 (79); 53 (19); 54 (14); 55 (100); 56 (57); 57 (23); 69 (34) 72 (49); 73 (32); 83 (30); 99 (96); 100

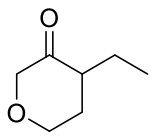
(77); 113 (11); 156 $[M]^+$ (1). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_9H_{17}O_2^+$ $[M+H]^+$: 157.1223, знайдено 157.1220.



3-(Циклопропилметил)тетрагідро-4Н-піран-4-он (R11.4). Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 77°С (1 мм рт. ст.). Жовтувата смола, вихід 67% (1.86 г). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.18 (дд, J = 11.0, 5.9 Гц, 1Н), 4.11 – 4.06 (м, 1Н), 3.68 (тд, J = 11.0, 3.4, 1Н), 3.41 (дд, J = 11.8, 9.9, 1Н), 2.63 – 2.49 (м, 2Н), 2.34 (дт, *J* = 14.2, 3.4 Гц, 1Н), 1.67 – 1.58 (м, 1Н), 1.11 – 1.02 (м, 1Н), 0.63 – 0.58 (м, 1Н), 0.45 – 0.29 (м, 2Н), -0.06 (д, *J* = 3.8 Гц, 2Н). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 208.31, 72.58, 68.52, 52.16, 42.35, 30.79, 8.51, 5.11, 4.26. EIMS, 70 еВ, m/z (відносна інтенсивність): 39 (59); 40 (11); 41 (60); 42 (21); 43 (21); 53 (29); 54 (85); 55 (73); 56 (33); 57 (16); 65 (10); 67 (80); 68 (26); 69 (13); 70 (15); 71 (15); 72 (19); 79 (21); 80 (10); 81 (41); 82 (21); 83 (32); 95 (36); 96 (58); 97 (21); 98 (32); 99 (100); 100 (16); 109 (27); 111 (17); 124 (10); 125 (10); 126 (15); 153 (28) $[M-H]^+$; 154 (5) $[M]^+$.

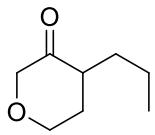


3-Бензилдигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (R11.6). Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 90% (13.1 г). ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.29 – 7.21 (м, 2Н), 7.20 – 7.11 (м, 3Н), 4.11 – 3.96 (м, 1Н), 3.93 – 3.77 (м, 1Н), 3.66 (триплет триплетів, *J* = 10.9, 2.8 Гц, 1Н), 3.44 – 3.33 (м, 1Н), 3.08 – 2.97 (м, 1Н), 2.91 – 2.77 (м, 1Н), 2.66 – 2.53 (м, 1Н), 2.44 – 2.35 (м, 1Н), 2.32 (дублет квартетів, *J* = 14.2, 3.0 Гц, 1Н). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 207.9, 139.7, 129.2, 128.7, 126.5, 71.6, 68.2, 52.5, 42.4, 31.7. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[95]. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 213 $[M+Na]^+$.



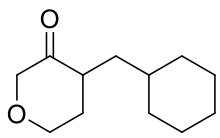
4-Етилдигідро-2Н-піран-3(4Н)-он (R12.1). Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 80°С (10 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 80% (48.8 г). ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.11 – 3.87 (м, 3Н), 3.85 – 3.74 (м, 1Н), 2.36 (дублет квартетів, *J* = 12.3, 6.5 Гц, 1Н), 2.29 – 2.10 (м, 1Н), 1.97 – 1.84 (м, 1Н), 1.83 – 1.68 (м, 1Н), 1.49 – 1.30 (м, 1Н), 0.92 (тд, *J* = 7.5, 1.0 Гц, 3Н). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 209.3,

74.5, 66.1, 48.3, 30.5, 21.8, 11.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 40 (44); 41 (43); 42 (71); 55 (100); 70 (58); 83 (41); 128 $[M]^+$ (74); 129 $[M+H]^+$ (6). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_7H_{13}O_2^+$ $[M+H]^+$: 129.0910, знайдено 129.0909.



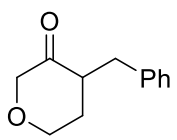
4-Пропилдигідро-2H-піран-3(4H)-он (R12.2).

Очищено вакуумною перегонкою, т. кип. 55°C (1 мм рт. ст.). Безбарвна смола, вихід 82% (14.7 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.99 – 3.82 (м, 3H), 3.75 (тд, *J* = 11.3, 3.5 Гц, 1H), 2.44 – 2.33 (м, 1H), 2.17 – 2.09 (м, 1H), 1.86 – 1.78 (м, 1H), 1.76 – 1.65 (м, 1H), 1.37 – 1.19 (м, 3H), 0.86 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 209.3, 74.4, 66.0, 46.5, 30.9, 30.8, 19.7, 13.9. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (31); 41 (54); 42 (39); 43 (25); 44 (11); 45 (10); 53 (10); 55 (100); 56 (79); 67 (10); 69 (37); 70 (60); 84 (14); 97 (36); 100 (87); 113 (25); 142 (24) $[M]^+$. HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_8H_{15}O_2^+$ $[M+H]^+$: 143.1067, знайдено 143.1065.



4-(Циклогексилметил)дигідро-2H-піран-3(4H)-он (R12.5).

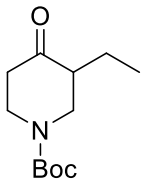
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 84% (20.1 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.02 – 3.87 (м, 3H), 3.78 (тд, *J* = 11.3, 3.7 Гц, 1H), 2.56 – 2.48 (м, 1H), 2.17 – 2.11 (м, 1H), 1.82 – 1.76 (м, 1H), 1.75 – 1.57 (м, 6H), 1.33 – 1.06 (м, 5H), 0.90 (кв, *J* = 11.2 Гц, 1H), 0.81 (кв, *J* = 11.2 Гц, 1H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 209.3, 74.0, 65.5, 43.6, 35.7, 33.9, 33.5, 32.0, 30.9, 26.0, 25.8, 25.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (14); 41 (31); 53 (11); 54 (12); 55 (61); 67 (34); 70 (58); 79 (13); 81 (43); 82 (10); 83 (18); 95 (13); 96 (100); 97 (69); 100 (83); 196 (1) $[M]^+$. HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{12}H_{21}O_2^+$ $[M+H]^+$: 197.1536, знайдено 197.1535.



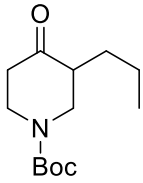
4-Бензилдигідро-2H-піран-3(4H)-он (R12.6).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 88% (58.3 г). 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7.26 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.20 – 7.12 (м, 3H), 4.02 – 3.86 (м, 2H), 3.88 – 3.78 (м, 1H), 3.68 (тд, J = 11.1, 3.3 Гц, 1H),

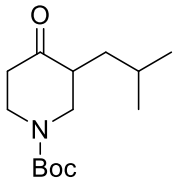
3.14 (дд, J = 13.9, 4.7 Гц, 1H), 2.97 – 2.78 (м, 1H), 2.47 – 2.40 (м, 1H), 1.91 – 1.80 (м, 1H), 1.71 – 1.52 (м, 1H). $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО-d6) δ 208.9, 139.8, 129.5, 128.7, 126.4, 74.3, 65.8, 48.2, 34.6, 31.2. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (13); 51 (11); 65 (20); 77 (13); 78 (14); 91 (100); 92 (24); 99 (18); 103 (14); 104 (38); 115 (25); 116 (12); 117 (46); 118 (14); 129 (14); 131 (37); 145 (21); 159 (22); 172 (14); 190 [M]+ (27); 191 $[M+H]^+$ (4). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{12}H_{18}NO_2^+$ $[M+Na]^+$: 208.1332, знайдено 208.1333.



***трет*-Бутил 3-етил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (R13.1).** Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 88% (109.0 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 4.02 – 3.68 (м, 2H), 3.39 (с, 1H), 3.25 – 2.92 (м, 1H), 2.45 – 2.33 (м, 1H), 2.28 (дублет квартетів, J = 14.2, 4.4, 3.7 Гц, 2H), 1.61 (дублет пентетів, J = 14.2, 7.3 Гц, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.21 (дублет пентетів, J = 14.9, 7.5 Гц, 1H), 0.85 (тд, J = 7.4, 1.8 Гц, 3H). ^{1}H ЯМР spectrum corresponds to the previously reported[96]. $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 209.0, 153.8, 79.2, 50.7, 46.5, 43.1, 42.4, 28.0, 19.8, 11.3. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 41 (23); 55 (12); 56 (17); 57 (100); 98 (14); 112 (14); 154 (11); 172 (14); 227 $[M]^+$ (1).

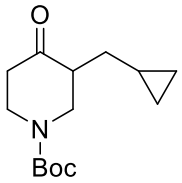


***трет*-Бутил 4-оксо-3-пропілпіперидин-1-карбоксилат (R13.2).** Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 82% (3.36 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.55 – 2.87 (м, 4H), 2.52 – 2.29 (м, 3H), 1.80 – 1.60 (м, 1H), 1.54 – 1.44 (м, 9H), 1.41 – 1.17 (м, 3H), 0.91 (т, J = 7.0 Гц, 3H). ^{1}H ЯМР spectrum corresponds to the previously reported[97]. $^{13}C\{^{1}H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 209.3, 154.0, 79.8, 49.6, 47.5, 42.9, 40.6, 28.8, 27.8, 19.6, 13.5. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (29); 41 (64); 42 (42); 43 (15); 44 (39); 55 (30); 56 (46); 57 (100); 70 (11); 98 (16); 112 (58); 241 $[M]^+$ (1).



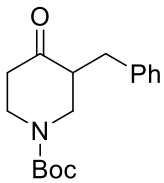
***трет*-Бутил 3-ізобутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (R13.3).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 86% (85.9 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.15 – 3.84 (м, 2H), 3.47 (с, 1H), 3.12 (с, 1H), 2.49 – 2.32 (м, 3H), 1.71 – 1.57 (м, 2H), 1.53 (с, 1H), 1.48 (с, 9H), 1.14 (с, 1H), 1.02 – 0.75 (м, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 209.9, 154.5, 80.3, 48.3, 43.6, 40.5, 35.9, 28.4, 28.1, 25.3, 22.9. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (10); 41 (29); 42 (13); 55 (13); 56 (17); 57 (100); 98 (10); 99 (24); 112 (56); 142 (20); 143 (12); 198 (16); 255 $[M]^+$ (1). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{14}H_{25}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 278.1727, знайдено 278.1725.



***трет*-Бутил 3-(циклопропилметил)-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (R13.4).**

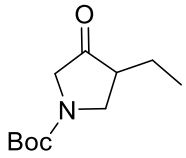
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 80% (48.6 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.59 – 2.87 (м, 4H), 2.52 (пентет, J = 7.3, 6.5 Гц, 1H), 2.49 – 2.37 (м, 2H), 1.75 – 1.59 (м, 1H), 1.49 (с, 9H), 1.23 (с, 1H), 0.80 – 0.65 (м, 1H), 0.58 – 0.35 (м, 2H), 0.15 – -0.07 (м, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 209.1, 154.1, 79.8, 50.3, 47.7, 43.2, 40.1, 31.6, 27.8, 8.0, 4.6, 3.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (12); 41 (30); 42 (16); 55 (14); 56 (11); 57 (100); 195 (11); 197 (11); 253 $[M]^+$ (1). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{14}H_{23}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 276.1570, знайдено 276.1570.



***трет*-Бутил 3-бензил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (R13.6).**

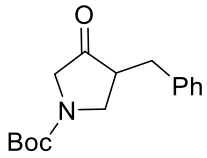
Перекристалізовано з МТБЕ. Біла тверда речовина, т. пл. 74-76°C, вихід 92% (56.4 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.27 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.22 – 7.15 (м, 3H), 3.98 – 3.89 (м, 1H), 3.89 – 3.70 (м, 1H), 3.30 – 3.21 (м, 1H), 3.04 (дд, J = 14.2, 4.6 Гц, 1H), 2.93 (с, 1H), 2.79 – 2.65 (м, 1H), 2.49 – 2.42 (м, 1H), 2.42 – 2.27 (м, 2H), 1.59 – 1.14 (м, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 208.7, 154.2, 139.6, 129.2, 128.7, 126.5, 79.6, 51.0, 47.2, 43.4, 40.6, 32.8, 28.3. ЯМР spectra correspond to the previously reported[39].

EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (17); 41 (34); 42 (15); 43 (14); 44 (20); 55 (12); 56 (27); 57 (100); 91 (37); 92 (10); 98 (76); 115 (24); 142 (12); 158 (31); 189 (17); 215 (12); 232 (33); 289 $[M]^+$ (1).



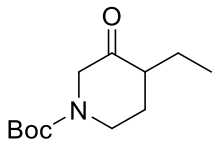
***трет*-Бутил 3-етил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (R14.1).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 88% (191.8 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3.89 (т, J = 10.1 Гц, 1H), 3.76 (д, J = 18.7 Гц, 1H), 3.57 (т, J = 16.6 Гц, 1H), 3.18 (пентет, J = 9.5 Гц, 1H), 2.57 (с, 1H), 1.73 – 1.58 (м, 1H), 1.40 (с, 9H), 1.38 – 1.28 (м, 1H), 0.86 (т, J = 7.5 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 212.9, 158.5, 153.6*, 79.0, 52.8, 48.1, 47.8, 28.0, 21.1, 11.2 (зірочкою позначені сигнали, які виникають через повільне в шкалі часу ЯМР обертання навколо амідного зв'язка). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (14); 41 (35); 55 (10); 56 (31); 57 (100); 85 (20); 140 (11); 157 (17); 158 (11); 213 $[M]^+$ (3). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{11}H_{19}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 236.1257, знайдено 236.1257.



***трет*-Бутил 3-бензил-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (R14.6).**

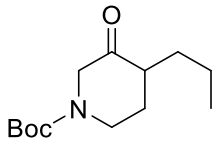
Перекристалізовано з МТБЕ. Біла тверда речовина, т. пл. 90-91°C, вихід 90% (75.6 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.34 – 7.24 (м, 2H), 7.23 – 7.14 (м, 3H), 3.81 (д, J = 18.7 Гц, 1H), 3.68 (т, J = 10.0 Гц, 1H), 3.64 – 3.53 (м, 1H), 3.28 – 3.15 (м, 1H), 3.07 – 2.97 (м, 2H), 2.61 (дд, J = 14.4, 10.0 Гц, 1H), 1.37 (с, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 211.9, 158.5, 138.8, 128.6, 128.4, 126.3, 79.0, 52.8, 48.3, 47.5, 33.4, 28.0. Спектри ЯМР відповідають описаним раніше[98]. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 298 $[M+Na]^+$.



***трет*-Бутил 4-етил-3-оксопіперидин-1-карбоксилат (R15.1).**

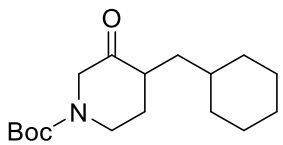
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 82% (82.7 г). ^{1}H

ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.15 – 3.97 (м, 1H), 3.96 – 3.70 (м, 2H), 3.47 – 3.33 (м, 1H), 2.33 – 2.19 (м, 1H), 2.12 (дт, *J* = 13.9, 5.1 Гц, 1H), 1.98 – 1.78 (м, 1H), 1.71 – 1.54 (м, 1H), 1.45 (с, 9H), 1.42 – 1.31 (м, 1H), 0.92 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 207.1, 154.0, 79.9, 53.8, 48.3, 41.1, 27.8, 27.0, 21.2, 10.7. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 250 $[M+Na]^+$. HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{12}H_{21}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 250.1414, знайдено 250.1413.



***трет*-Бутил 3-оксо-4-пропілпіперидин-1-карбоксилат (R15.2).**

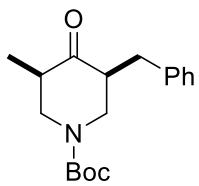
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 80% (12.7 г). ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.93 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H), 3.80 (д, *J* = 17.8 Гц, 1H), 3.71 (уширений с, 1H), 3.30 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H), 2.26 – 2.19 (м, 1H), 2.05 – 1.98 (м, 1H), 1.75 – 1.65 (м, 1H), 1.55 – 1.47 (м, 1H), 1.35 (с, 9H), 1.28 – 1.12 (м, 3H), 0.81 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 207.0, 153.9, 79.7, 59.7, 53.5, 46.6, 41.0, 30.3, 27.8, 19.4, 13.5. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (19); 41 (42); 42 (18); 43 (45); 44 (15); 55 (21); 56 (24); 57 (100); 71 (24); 112 (18); 143 (33); 168 (20); 185 (24); 241 $[M]^+$ (6); 242 $[M+H]^+$ (1). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{13}H_{23}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 264.1570, знайдено 264.1569.



***трет*-Бутил 4-(циклогексилметил)-3-оксопіперидин-1-карбоксилат (R15.5).**

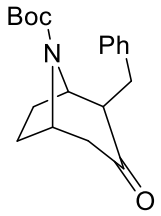
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 83% (14.0 г). ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.00 (д, *J* = 17.5 Гц, 1H), 3.88 (д, *J* = 17.5 Гц, 1H), 3.77 (уширений с, 1H), 3.42 – 3.32 (м, 1H), 2.43 – 2.34 (м, 1H), 2.14 – 2.02 (м, 1H), 1.85 – 0.72 (м, 23H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 208.1, 154.5, 80.3, 53.9, 44.6, 36.1, 34.5, 33.9, 32.5, 28.3, 26.5, 26.2, 26.1. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (57); 41 (100); 42 (41); 43 (89); 44 (20); 53 (21); 54 (16); 55 (81); 56 (31); 57 (85); 67 (35); 68 (20); 69 (16); 70 (15); 71 (79); 77 (11);

78 (15); 81 (25); 82 (21); 84 (27); 85 (18); 94 (15); 96 (13); 98 (20); 99 (11); 143 (51); 144 (88); 166 (19); 195 (15); 208 (16); 222 (18); 295 $[M]^+$ (6); 296 $[M+H]^+$ (1).



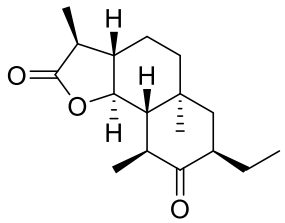
***трет*-Бутил 3-бензил-5-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (R16.6).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Бежева тверда речовина, т. пл. 75°С, вихід 89% (15.4 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.27 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 7.19 (пентет, J = 3.2 Гц, 3H), 4.39 – 3.36 (м, 2H), 3.14 – 2.56 (м, 4H), 2.31 (дд, J = 15.0, 8.4 Гц, 1H), 1.58 – 1.11 (м, 10H), 1.02 – 0.92 (м, 1H), 0.89 (д, J = 6.3 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d_6) δ 211.6, 154.5, 139.9, 129.3, 128.7, 126.4, 79.61, 50.73, 48.75, 44.03, 34.40, 32.36, 28.40, 11.51. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 326 $[M+Na]^+$. HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{18}H_{25}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 326.1727, знайдено 326.1727.



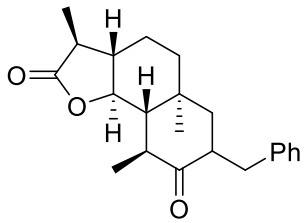
(1R,2R,5S)-*трет*-Бутил 2-бензил-3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (R20.6).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 85% (13.4 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.54 – 6.97 (м, 5H), 4.83 – 3.94 (м, 2H), 3.50 – 2.21 (м, 5H), 2.14 – 1.72 (м, 3H), 1.72 – 1.57 (м, 2H), 1.57 – 1.23 (м, 8H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 210.2, 208.2*, 152.9, 139.5, 139.0*, 129.4*, 129.1, 128.8, 128.6*, 126.7*, 126.4, 79.6, 57.1, 55.8, 54.0, 47.6, 47.2*, 37.0, 31.4, 28.4*, 28.3, 24.3 (зірочкою позначені сигнали, які виникають через повільне в шкалі часу ЯМР обертання навколо амідного зв'язка). EIMS, 70 еВ, m/z (відносна інтенсивність). LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 338 $[M+Na]^+$. HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{19}H_{25}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 338.1727, знайдено 338.1727.



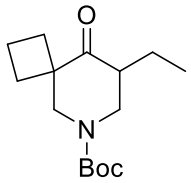
(3S,3aS,5aS,9S,9aS,9bS)-7-етил-3,5a,9-триметилоктагідронафто[1,2-b]фуран-2,8(3H,9bH)-діон (R21.1).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Безбарвна смола, вихід 82% (205 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.48 – 3.63 (м, 1H), 2.69 – 2.05 (м, 4H), 2.01 – 1.48 (м, 6H), 1.48 – 1.32 (м, 2H), 1.34 – 1.12 (м, 9H), 0.97 – 0.73 (м, 4H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$, перелічено сигнали мажорного діастереомеру) δ 216.8, 178.7, 83.7, 51.6, 49.8, 46.0, 45.7, 43.0, 41.0, 40.2, 35.0, 22.9, 22.4, 20.7, 17.8, 12.0, 10.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (11); 41 (37); 43 (13); 53 (15); 55 (80); 67 (39); 68 (15); 69 (46); 77 (13); 79 (21); 81 (34); 82 (14); 83 (77); 84 (14); 91 (15); 93 (25); 95 (31); 97 (19); 107 (18); 109 (29); 110 (12); 111 (13); 121 (31); 122 (12); 123 (18); 124 (12); 125 (13); 135 (11); 137 (21); 149 (19); 150 (16); 151 (17); 167 (24); 177 (13); 179 (15); 181 (18); 195 (12); 221 (14); 222 (10); 250 (75); 251 (13); 263 (18); 278 $[M]^+$ (100); 279 $[M+H]^+$ (19).



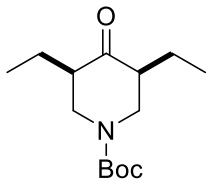
(3S,3aS,5aS,9S,9aS,9bS)-7-бензил-3,5a,9-триметилоктагідронафто[1,2-b]фуран-2,8(3H,9bH)-діон (R21.6).

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Біла тверда речовина, вихід 82% (578 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.28 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.20 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.16 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H) 3.79 (т, *J* = 10.6 Гц, 1H), 3.21 (дд, *J* = 14.1, 5.1 Гц, 1H), 2.91 – 2.96 (м, 1H), 2.45 – 2.36 (м, 1H), 2.28 – 2.21 (м, 1H), 1.98 – 1.85 (м, 2H), 1.82 – 1.76 (м, 1H), 1.64 (дт, *J* = 13.5, 2.7 Гц, 1H), 1.58 – 1.50 (м, 1H), 1.40 (тд, *J* = 12.6, 2.8 Гц, 1H), 1.34 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 1.31 (д, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.27 – 1.23 (м, 2H), 1.21 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H), 0.87 (с, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 216.5, 179.1, 139.8, 128.9, 128.4, 126.1, 84.1, 52.1, 50.2, 46.5, 46.0, 43.6, 41.4, 40.7, 36.1, 35.6, 23.4, 21.4, 18.5, 12.5. LCMS (ES-API), модус позитивний, m/z: 341 $[M+H]^+$.



***трет*-Бутил 8-етил-9-оксо-6-азаспіро[3.5]нонан-6-карбоксилат (R32.1).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 70% (1.06 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 4.22 – 3.71 (м, 2H), 3.44 – 2.54 (м, 1H), 2.44 – 2.23 (м, 1H), 2.21 – 1.76 (м, 3H), 1.78 – 1.57 (м, 2H), 1.59 – 1.26 (м, 12H), 1.24 – 1.08 (м, 1H), 0.85 (т, J = 7.4 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d_6) δ 209.6, 154.0, 79.2, 51.8, 51.1, 50.2, 47.2, 46.8, 27.9, 23.6, 19.5, 14.4, 11.3. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (13); 41 (28); 55 (15); 57 (73); 67 (12); 138 (100); 139 (19); 210 (14); 267 [M]$^+$ (1).



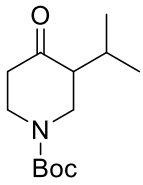
***трет*-Бутил 3,5-диетил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (R33.1).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 75% (757 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4.17 (с, 2H), 2.73 (с, 2H), 2.39 – 2.29 (м, 2H), 1.71 – 1.58 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.16 – 1.07 (м, 2H), 0.85 (т, J = 7.4 Гц, 6H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 210.3, 154.2, 79.8, 50.9, 48.8, 28.4, 19.5, 11.8. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (33); 41 (68); 42 (30); 43 (20); 44 (34); 55 (45); 56 (57); 57 (100); 70 (24); 84 (33); 85 (13); 98 (11); 112 (14); 126 (38); 140 (37); 155 (45); 182 (14); 198 (17); 200 (16); 255 [M]$^+$ (3).

Загальна методика синтезу кетонів P1.13.(1-6).

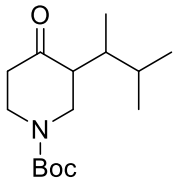
Розчин CuI (0.1 екв.) та LiCl (0.2 екв.) в сухому тетрагідрофурані (4 мл ТГФ на 1 ммоль α,β-ненасиченого кетону) перемішувався, доки розчин не став прозорим. Реакційна суміш охолоджувалася до 0° С. До реакційної суміші було додано α,β-ненасичений кетон (1 екв.) та TMSCl (1.1 екв.). Реакційна суміш перемішувалася 20 хв. and охолоджувалася до -25°C, після чого по краплях додавався реагент Гріньяра (1.2 екв.) впродовж 30 хв. Синтез перемішувався ще 30 хв. при -25°C, потім відігрівався до 0°C. Після 30 хв. при 0°C реакційну суміш було вилито на насичений водний розчин NH_4Cl.

Водну фазу двічі проекстраговано МТБЕ. Об'єднані органічні шари промито 1М розчином HCl, потім насиченим розчином натрій хлориду та упарено на роторному випарювачі. Для розчеплення залишків TMS-захищеного єнолу, продукт було розчинено в ТГФ (4 мл ТГФ на 1 ммоль вихідної сполуки). Потім було додано 1.0 М розчин TBAF в ТГФ (1.1 екв.). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі впродовж години, після чого її було упарено, а залишок розчинено в МТБЕ, промито 1 М розчином HCl and насиченим розчином натрій хлориду, органічну фазу відділено та упарено на роторному випарювачі. Продукт очищено колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ).



***трет*-Бутил 3-ізопропил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (P13.1.1).**

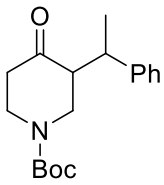
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 60% (32.0 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.10 – 3.31 (м, 4H), 2.52 – 2.40 (м, 1H), 2.34 (дт, *J* = 14.3, 5.8 Гц, 1H), 2.23 – 2.02 (м, 2H), 1.48 (с, 9H), 0.97 (д, *J* = 6.0 Гц, 3H), 0.90 (д, *J* = 6.1 Гц, 3H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 210.0, 154.6, 80.3, 58.0, 45.7, 43.6, 40.4, 28.3, 26.0, 20.6, 19.7. EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (14); 41 (34); 42 (15); 44 (15); 55 (17); 56 (25); 57 (100); 98 (20); 126 (42); 141 (16); 168 (15); 241 $[M]^+$ (4); 243 (1). HRMS (ESI–TOF) розраховано для $C_{13}H_{23}NNaO_3^+$ $[M+Na]^+$: 264.1570, знайдено 264.1572.



***трет*-Бутил 3-(3-метилбутан-2-ил)-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (P13.1.3).**

Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 35% (927 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.09 – 3.25 (м, 4H), 2.57 – 1.62 (м, 5H), 1.45 (д, *J* = 1.7 Гц, 9H), 1.00 – 0.60 (м, 9H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 210.6*, 210.3, 154.6, 154.5*, 80.3, 55.1, 54.7*, 46.0, 45.2*, 44.2*, 43.6, 40.4, 36.2, 35.8*, 29.9, 28.3, 28.2*, 21.6, 21.4*, 17.2, 15.2*, 11.9, 11.0* (зірочкою позначені сигнали, які виникають через повільне в шкалі часу ЯМР обертання навколо

амідного зв'язка). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (11); 41 (35); 42 (17); 43 (16); 55 (16); 56 (15); 57 (100); 97 (10); 98 (12); 99 (18); 126 (65); 142 (31); 143 (12); 144 (10); 198 (11); 269 $[M]^+$ (1).



***трет*-Бутил 4-оксо-3-(1-фенілетил)піперидин-1-карбоксилат (P13.1.6).**

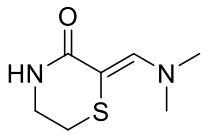
Очищено градієнтною колонковою хроматографією (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50). Жовтувата смола, вихід 32% (753 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.27 (дт, J = 14.3, 7.4 Гц, 2H), 7.22 – 7.07 (м, 3H), 4.02 – 2.93 (м, 4H), 2.86 – 2.17 (м, 3H), 1.57 – 1.31 (м, 10H), 1.29 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 1.22 (д, J = 7.0 Гц, 2H). ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 209.8, 154.6, 128.6, 128.5*, 127.7, 127.4*, 126.7, 126.5*, 80.4, 80.3*, 57.1, 47.7, 44.2, 40.9, 38.0, 37.4*, 28.3, 28.2*, 21.0, 18.0* (зірочкою позначені сигнали, які виникають через повільне в шкалі часу ЯМР обертання навколо амідного зв'язка). EIMS, 70 eB, m/z (відносна інтенсивність): 39 (15); 41 (32); 42 (19); 43 (11); 44 (12); 56 (19); 57 (100); 77 (16); 91 (20); 98 (84); 103 (12); 105 (39); 106 (19); 115 (12); 117 (21); 131 (14); 142 (31); 303 $[M]^+$ (1).

5.4. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4

Загальні методики єнамінування субстратів S36 – S57.

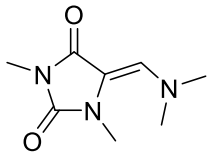
З DMF-DMA: Суміш DMF-DMA (2 екв.) і вихідної карбонільної сполуки **S** (1 екв.) в DMF (концентрація розчину – 1 моль/л) перемішували при 100°C протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі, отримуючи цільовий продукт, який очищували хроматографією або кристалізацією.

З реагентом Бредерека: Суміш реагенту Бредерека (2 екв.) і вихідної карбонільної сполуки **S** (1 екв.) у толуолі або DMF (концентрація розчину – 0.5 моль/л) перемішували при кімнатній температурі або 55°C, або 100°C протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі, отримуючи цільовий продукт, який очищували хроматографією або кристалізацією.



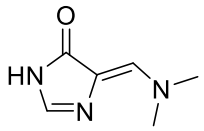
2-((Диметиламіно)метилен)тіоморфолін-3-он (E36).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 55°C. Вихід 70%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.78 (т, 2H, SC***H***$_2$CH$_2$), 3.09 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.68 (кв, 2H, NC***H***$_2$CH$_2$), 5.67 (с, 1H, N***H***), 7.61 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



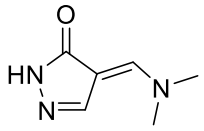
5-((Диметиламіно)метилен)-1,3-диметилімідазолідин-2,4-діон (E37).

Умови синтезу: DMF-DMA, DMF, 100°C. Вихід 57%. Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 2.84 (с, 3H, NC***H***$_3$), 2.96 (с, 3H, NC***H***$_3$), 3.17 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 6.58 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



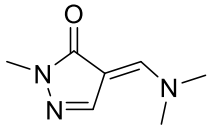
4-((Диметиламіно)метилен)-1H-імідазол-5(4H)-он (E38).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 55°C. Вихід 6%. Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ 2.98 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 6.73 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 8.09 (с, 1H, NC***H***NH).



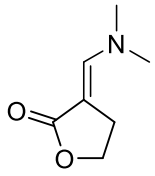
4-((Диметиламіно)метилен)-1H-піразол-5(4H)-он (E39).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 55°C. Вихід 37%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.12 (с, 3H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.30 (с, 3H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 7.39 (с, 1H, CC***H***N), 7.58 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 10.81 (с, 1H, CN***H***N).



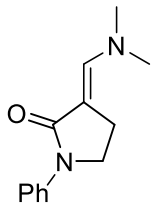
4-((Диметиламіно)метилен)-1-метил-1H-піразол-5(4H)-он (E40).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 55°C. Вихід 68%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.14 (с, 3H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.21 (с, 3H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.62 (с, 3H, NC***H***$_3$), 7.46 (с, 1H, CC***H***N), 7.61 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



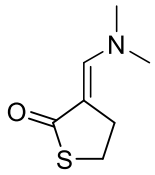
3-((Диметиламіно)метилен)дигідрофуран-2(3H)-он (E41).

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 70%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.03 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.11 (т, 2H, CC***H***$_2$CH$_2$), 4.25 (т, 2H, CH$_2$C***H***$_2$O), 7.14 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



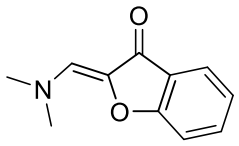
3-((Диметиламіно)метилен)-1-фенілпіролідин-2-он (E42).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 100°C. Вихід 78%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 2.96 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.01 (т, 2H, CC***H***$_2$CH$_2$), 3.69 (т, 2H, CH$_2$C***H***$_2$N), 6.88 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 6.98 (т, 1H, NAr***H***), 7.29 (т, 2H, NAr***H***), 7.67 (д, 2H, NAr***H***).



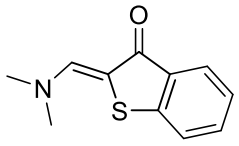
3-((Диметиламіно)метилен)дигідротіофен-2(3H)-он (E43).

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 82%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.04 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.19 (м, 4H, CC***H***$_2$C***H***$_2$), 7.09 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



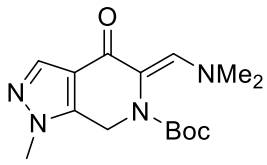
2-((Диметиламіно)метилен)бензофуран-3(2H)-он (E44).

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 40%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ) ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.29 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 7.19 – 7.09 (м, 2H, C***H***N(CH$_3$)$_2$+Ar***H***), 7.34 (д, 1H, Ar***H***), 7.54 (т, 1H, Ar***H***), 7.62 (д, 1H, Ar***H***),.



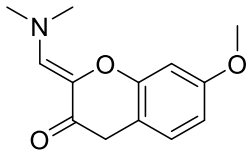
2-((Диметиламіно)метилен)бензотіофен-3(2H)-он (E45)

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 98%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ) ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.25 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 7.28 (т, 1H, Ar***H***), 7.52 (т, 1H, Ar***H***), 7.67 (д, 1H, Ar***H***), 7.75 (д, 1H, Ar***H***), 7.94 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



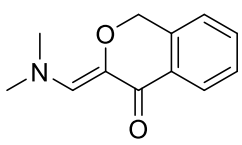
***трет*-Бутил 5-((диметиламіно)метилен)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-карбоксилат (E47).**

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 100°C. Вихід 64%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.32 (с, 9H, OCH(C***H***$_3$)$_3$), 3.00 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.78 (с, 3H, NC***H***$_3$), 4.14 (с, 1H, CC***H***$_2$NBoc), 5.35 (с, 1H, CC***H***$_2$NBoc), 7.27 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 7.69 (с, 1H, NC***H***C).



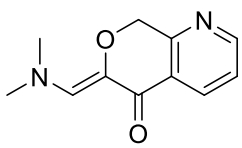
2-((Диметиламіно)метилен)-7-метоксихроман-3-он (E49).

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 4%. Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 2.98, 3.32 (ds, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 3.70 (с, 3H, CO C***H***$_3$), 4.22 (с, 2H, CC***H***$_2$CO), 6.57 – 6.43 (м, 1H, Ar***H***), 6.59, 6.86 (дд, 1H, Ar***H***), 7.06, 7.32 (дд, 1H, Ar***H***), 7.70, 8.31 (ds, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



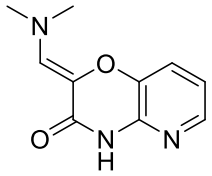
3-((Диметиламіно)метилен)ізохроман-4-он (E50).

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 67%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.09 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 4.89 (с, 2H, CC***H***$_2$O), 6.98 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 7.27 (д, 1H, Ar***H***), 7.40 (т, 1H, Ar***H***), 7.49 (т, 1H, Ar***H***), 7.78 (д, 1H, Ar***H***).



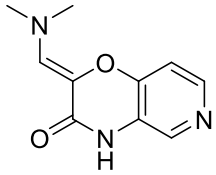
6-((Диметиламіно)метилен)-6,8-дигідро-5H-пірано[3,4-b]піридин-5-он (E51).

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 65%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.12 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 4.94 (с, 2H, CC***H***$_2$O), 7.04 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 7.45 (т, 1H, Ar***H***), 8.11 (д, 1H, Ar***H***), 8.60 (д, 1H, Ar***H***).



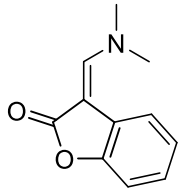
2-((Диметиламіно)метилен)-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он (E52).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 100°C. Вихід 59%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ) ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.02 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 6.53 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 6.82 (т, 1H, Ar***H***), 7.20 (д, 1H, Ar***H***), 7.74 (д, 1H, Ar***H***), 10.35 (с, 1H, N***H***).



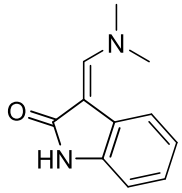
2-((Диметиламіно)метилен)-2H-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-он (E53).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, 100°C. Вихід 58%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.01 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 6.52 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 6.85 (д, 1H, Ar***H***), 8.02 – 7.84 (м, 2H, Ar***H***), 9.97 (с, 1H, N***H***).



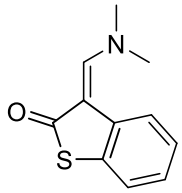
3-((Диметиламіно)метилен)бензофуран-2(3H)-он (E54)

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 48%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.30, 3.54 (ds, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 7.19 – 6.89 (м, 3H, Ar***H***), 7.34, 7.47 (дд, 1H, Ar***H***), 7.57, 7.83 (ds, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).



3-((Диметиламіно)метилен)індолін-2-он (E55).

Умови синтезу: реагент Бредерека, DMF, к. т. Вихід 54%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.27 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 6.98 – 6.63 (м, 3H, Ar***H***), 7.24, 7.36 (дд, 1H, Ar***H***), 7.39, 7.51 (ds, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$), 9.93, 10.01 (ds, 1H, N***H***).

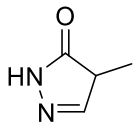


3-((Диметиламіно)метилен)бензо[b]тіофен-2(3H)-он (E56).

Умови синтезу: реагент Бредерека, толуен, к. т. Вихід 23%. Очистка проводилася методом градієнтної колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 3.31 (с, 6H, CHN(C***H***$_3$)$_2$), 7.00 (т, 1H, Ar***H***), 7.11 (т, 1H, Ar***H***), 7.39 – 7.26 (м, 3H, Ar***H***), 7.91 (с, 1H, C***H***N(CH$_3$)$_2$).

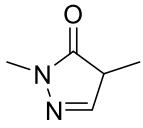
Загальна методика синтезу сполук М39 – М55

До розчину реагенту **Е** (1 екв.) в EtOAc (концентрація розчину – 0,1 М) в атмосфері азоту додавали паладій на вугіллі (0,2 екв., 10% на вугіллі). Реакційну суміш продували воднем і перемішували протягом 18 годин в атмосфері водню при кімнатній температурі або при нагріванні до 60°С чи 100°С. Суміш фільтрували, залишки каталізатора промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували кристалізацією або колонковою хроматографією.



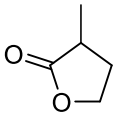
4-Метил-1Н-піразол-5(4Н)-он (М39).

Сполуку синтезовано за температури 100ºС під тиском водню 100 атмосфер. Вихід 74%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник етилацетат). ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.81 (с, 3Н, СС***Н***$_3$), 7.17 (с, 1Н, NС***Н***С), 9.78 (с, 1Н, NN***Н***С), 10.83 (с, 1Н, СО***Н***).



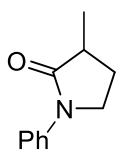
1,4-Диметил-1Н-піразол-5(4Н)-он (М40).

Сполуку синтезовано за температури 100ºС під тиском водню 100 атмосфер. Вихід 71%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник МТБЕ). ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.79 (с, 3Н, СС***Н***$_3$), 3.44 (с, 1Н, NС***Н***$_3$), 7.01 (с, 1Н, NНС***Н***С), 10.05 (с, 1Н, NN***Н***СН).



3-Метилдигідрофуран-2(3Н)-он (М41).

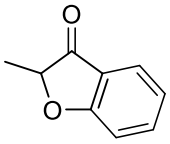
Сполуку синтезовано за температури 100ºС під тиском водню 100 атмосфер. Вихід 77%. Очистка проводилася методом градієнтної колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.30 (д, 3Н, СНС***Н***$_3$), 1.94 (м, 1Н, СНС***Н***$_2$СН$_2$), 2.45 (м, 1Н, СНС***Н***$_2$СН$_2$), 2.62 (м, 1Н, С***Н***СН$_3$), 4.20 (м, 1Н, СН$_2$С***Н***$_2$О), 4.36 (м, 1Н, СН$_2$С***Н***$_2$О).



3-Метил-1-фенілпіролідин-2-он (М42).

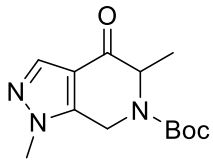
Сполуку синтезовано за температури 100ºС під тиском водню 100 атмосфер. Вихід 46%. Очистка проводилася методом градієнтної колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.31 (д, 3Н, СНС***Н***$_3$), 1.78 (м, 1Н, СНС***Н***$_2$СН$_2$), 2.04 (м, 1Н,

CHC***H***$_2$CH$_2$), 2.67 (м, 1H, C***H***CH$_3$), 3.79 (т, 2H, CH$_2$C***H***$_2$N), 7.15 (т, 1H, NAr***H***), 7.37 (т, 2H, NAr***H***), 7.62 (д, 2H, NAr***H***).



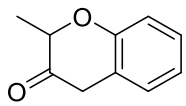
2-Метилбензофуран-3(2H)-он (M44)

Сполуку синтезовано за кімнатної температури та атмосферного тиску. Вихід 82%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.55 (т, 3H, CHC***H***$_3$), 4.63 (кв, 1H, C***H***CH$_3$), 7.19 – 7.04 (м, 2H, Ar***H***), 7.74 – 7.57 (м, 2H, Ar***H***).



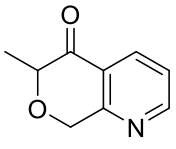
***трет*-Бутил 1,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-c]піридин-6(7H)-карбоксилат (M47).**

Сполуку синтезовано за температури 100ºС під тиском водню 100 атмосфер. Вихід 85%. Очистка проводилася методом кристалізації (розчинник гексан). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.19 (д, 3H, CHC***H***$_3$), 1.42 (с, 9H, OCH(C***H***$_3$)$_3$), 3.82 (с, 3H, NC***H***$_3$), 4.36 (с, 1H, CC***H***$_2$NBoc), 4.51 (с, 1H, C***H***CH$_3$), 5.12 (с, 1H, CC***H***$_2$NBoc), 7.87 (с, 1H, NC***H***C).



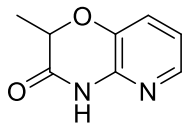
3-Метилізохроман-4-он (M48).

Сполуку синтезовано за температури 100ºС під тиском водню 100 атмосфер. Вихід 32%. Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.28 (д, 3H, CHC***H***$_3$), 4.16 (кв, 1H, C***H***CH$_3$), 4.69 (с, 2H, CC***H***$_2$O), 7.01 (д, 1H, Ar***H***), 7.28 – 7.13 (м, 2H, Ar***H***), 7.48 (д, 1H, Ar***H***).



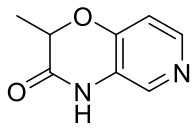
6-Метил-6,8-дигідро-5H-пірано[3,4-b]піридин-5-он (M51).

Сполуку синтезовано за кімнатної температури та атмосферного тиску. Вихід 46%). Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.35 (д, 3H, CHC***H***$_3$), 4.44 (кв, 1H, C***H***CH$_3$), 4.94 (дд, 2H, CC***H***$_2$O), 7.51 (т, 1H, Ar***H***), 8.21 (д, 1H, Ar***H***), 8.75 (д, 1H, Ar***H***).



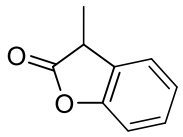
2-Метил-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4Н)-он (М52).

Сполуку синтезовано за температури 60ºС та атмосферного тиску. Вихід 67%. Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50). ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.41 (д, 3Н, СНС***Н***$_3$), 4.74 (кв, 1Н, С***Н***СН$_3$), 6.99 (т, 1Н, Ar***Н***), 7.34 (д, 1Н, Ar***Н***), 7.90 (д, 1Н, Ar***Н***), 11.21 (с, 1Н, N***Н***).



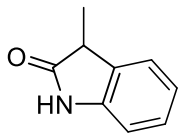
2-Метил-2Н-піридо[4,3-b][1,4]оксазин-3(4Н)-он (М53).

Сполуку синтезовано за температури 60ºС та атмосферного тиску. Вихід 68%. Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент МТБЕ/метанол від 100:0 до 50:50). ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.44 (д, 3Н, СНС***Н***$_3$), 4.82 (кв, 1Н, С***Н***СН$_3$), 6.96 (д, 1Н, Ar***Н***), 8.11 – 7.99 (м, 2Н, Ar***Н***), 10.85 (с, 1Н, N***Н***).



3-Метилбензофуран-2(3Н)-он (М54).

Сполуку синтезовано за кімнатної температури та атмосферного тиску. Вихід 76%. Очистка проводилася методом градієнтної колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.58 (д, 3Н, СНС***Н***$_3$), 3.38 (кв, 1Н, С***Н***СН$_3$), 7.19 – 7.07 (м, 2Н, Ar***Н***), 7.34 – 7.22 (м, 2Н, Ar***Н***).



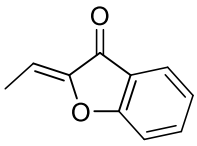
3-Метиліндолін-2-он (М55).

Сполуку синтезовано за кімнатної температури та атмосферного тиску. Вихід 62%. Очистка проводилася методом градієнтної колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.30 (д, 3Н, СНС***Н***$_3$), 3.72 (кв, 1Н, С***Н***СН$_3$), 6.80 (д, 1Н, Ar***Н***), 6.92 (т, 1Н, Ar***Н***), 7.14 (т, 1Н, Ar***Н***), 7.22 (д, 1Н, Ar***Н***), 10.29 (с, 1Н, N***Н***).

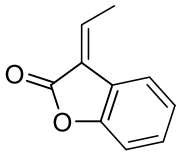
Взаємодія єнамінонів з метилмагній хлоридом.

Розчин реагенту **Е** (1 екв.) у сухому ТГФ (концентрація розчину – 0,4 М) охолоджували до внутрішньої температури приблизно -60°С і додавали по краплях метилмагній хлорид (1,5 екв.) протягом години. Реакційна суміш перемішувалась ще годину при -20°С. Після завершення реакції було проведено зворотне гасіння шляхом додавання реакції до холодного

насиченого водного розчину хлориду амонію. Водний шар екстрагували EtOAc (3 рази). Органічні шари об'єднали, промили водою (1 раз) і розчином NaCl (1 раз) і концентрували у вакуумі, залишок очищували градієнтною колонковою хроматографією (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).



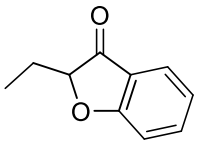
2-Етіліденбензофуран-3(2H)-он (P44.1). Вихід 75%. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 1.96 (д, 3H, CHC***H***$_3$), 6.18 (кв, 1H, C***H***CH$_3$), 7.25 (т, 1H, Ar***H***), 7.44 (д, 1H, Ar***H***), 7.70 – 7.79 (м, 2H, Ar***H***).



3-Етіліденбензофуран-2(3H)-он (P54.1). Вихід 56%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.31 (д, 3H, CHC***H***$_3$), 7.22 – 7.07 (м, 3H, C***H***CH$_3$ + Ar***H***), 7.34 (т, 1H, Ar***H***), 7.61 (д, 1H, Ar***H***).

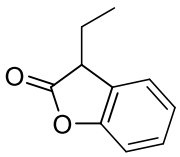
Гідрування α,β-ненасичених карбонільних сполук.

До розчину α,β-ненасиченої карбонільної сполуки (1 екв.) в EtOAc (0,1 М) в атмосфері азоту додають паладій на вугіллі (0,2 екв., 10% на вугіллі). Реакційну суміш продували воднем і перемішували в атмосфері водню протягом 18 годин. Суміш фільтрували, Залишок каталізатора промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі. Очистка проводилася методом градієнтної колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50).



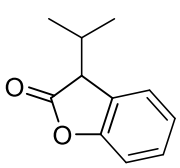
2-Етилбензофуран-3(2H)-он (R44.1).

Вихід 87%. ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.04 (дт, 3H, CHCH$_2$C***H***$_3$), 2.17-1.76 (dm, 2H, CHC***H***$_2$CH$_3$), 4.52 (дт, 1H, C***H***CH$_2$CH$_3$), 7.20 – 7.03 (м, 2H, Ar***H***), 7.75 – 7.56 (м, 2H, Ar***H***).



3-Етилбензофуран-2(3H)-он (R54.1).

Вихід 94%. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 0.82 (т, 3H, CHCH$_2$C***H***$_3$), 2.02-1.89 (м, 2H, CHC***H***$_2$CH$_3$), 3.99 (т, 1H, C***H***CH$_2$CH$_3$), 7.22 – 7.13 (м, 2H, Ar***H***), 7.32 (т, 1H, Ar***H***), 7.40 (д, 1H, Ar***H***).



3-Ізопропілбензофуран-2(3H)-он 6(1).

Розчин CuI (0,1 екв.) і LiCl (0,2 екв.) у сухому ТГФ (0,25 М до SM) перемішували, доки розчин не ставав прозорим. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, додавали сполуку **4** (1 екв.) і TMSCl (1,1 екв.),

після чого перемішували 20 хв і охолоджували до -25ºС. Реакційну суміш обробляли по краплях реактивом Гріньяра (1,2 екв.) протягом приблизно 30 хвилин, потім перемішували 30 хвилин при цій температурі та нагрівали до 0ºС. Через 30 хв при 0ºС реакційну суміш виливають у насичений водний NH_4Cl. Водний шар екстрагували EtOAc (2 рази). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином NaCl (1 раз) і концентрували у вакуумі. Вихід 28%. Очистка проводилася методом колонкової хроматографії (елюент гексан/МТБЕ від 100:0 до 50:50). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 0.82 (т, 3H, $CHCH_2C\boldsymbol{H}_3$), 2.02-1.89 (м, 2H, $CHC\boldsymbol{H}_2CH_3$), 3.99 (т, 1H, $C\boldsymbol{H}CH_2CH_3$), 7.22 – 7.13 (м, 2H, Ar***H***), 7.32 (т, 1H, Ar***H***), 7.40 (д, 1H, Ar***H***).

ВИСНОВКИ

Експериментально вирішено наукову задачу, котра полягає у розробці простих, економічно доцільних та зручних для масштабування методів α-алкілування карбонільних сполук.

1. Розроблено препаративну масштабовану синтетичну методологію виробництва кетонів з метилом, первинним та вторинним алкілом в α-положенні до кето-групи.

2. Визначено межі застосування розробленої методології та продемонстровано перспективи її застосування шляхом синтезу різноманітних похідних в масштабах від 10 г до 1 кг.

3. Досліджено стереоселективність розроблених процедур при використані відповідних субстратів та показано можливість використання методології для прямої функціоналізації природних сполук, так званої late-stage функціоналізації.

4. З’ясовано особливості протікання ключової стадії відновлення воднем, що дозволяє передбачати придатні до використання субстрати з високою ймовірністю.

5. Показано перспективи розширення методології на гетероциклічні сполуки, що містять кетометиленовий фрагмент у своєму складі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1 Qureshi, H. M., Williams, R., Marshall, C. Top 200 Small Molecule Pharmaceuticals by Retail Sales in 2022. https://njardarson.lab.arizona.edu/sites/njardarson.lab.arizona.edu/files/NjardarsonGroup2022SmallMoleculeTopPosterV3.pdf

2 Jhoti, H., Williams, G., Rees, D., Murray, C. W. (2013). The 'rule of three' for fragment-based drug discovery: where are we now? *Nat. Rev. Drug Discov., 12*(8), 664–665. DOI: 10.1038/nrd3926-c1

3 Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.*, 1(4), 337–341. DOI: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007.

4 Barreiro, E. J., Kümmerle, A. E., Fraga, C. A. (2011). The methylation effect in medicinal chemistry. *Chem. Rev., 111*(9), 5215–5246. DOI: 10.1021/cr200060g

5 Kuntz, K. W., Campbell, J. E., Keilhack, H., Pollock, R. M., Knutson, S. K., Porter-Scott, M., Richon, V. M., Sneeringer, C. J., Wigle, T. J., Allain, C. J., Majer, C. R., Moyer, M. P., Copeland, R. A., Chesworth, R. (2016). The Importance of Being Me: Magic Methyls, Methyltransferase Inhibitors, and the Discovery of Tazemetostat. *J. Med. Chem., 59*(4), 1556−1564. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01501

6 Schonherr, H., Cernak, T. (2013). Profound Methyl Effects in Drug Discovery and a Call for New C-H Methylation Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed., 52*(47), 12256−12267. DOI: 10.1002/anie.201303207

7 Otera, J. Modern carbonyl chemistry. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.

8 Trost, B.M., Bream, R.N. and Xu, J. (2006). Asymmetric Allylic Alkylation of Cyclic Vinylogous Esters and Thioesters by Pd-Catalyzed Decarboxylation of Enol Carbonate and β-Ketoester Substrates. *Angew. Chem., Int. Ed., 45*(19): 3109−3112. DOI: 10.1002/anie.200504421

9 Bury, M. J., Casillas, L. N, Charnley, A. K., Haile, P. A. M., Jr, Mehlmann, J. F., Romano, J. J. S., Jr, Wang, G. Z. Amino-quinolines as kinase inhibitors. Patent TWI609011B, 2017.

10 Qiao, Ch., Zhang, W., Han, J., Li, Ch. Antitumor drug synthesis method. Patent CN107540689A, 2018.

11 Mueller, S.-G., Brown, Ch. J., Heifetz, A., Nosse, B., Prestle, Ju., Prevost, N., Rudolf, K., Scheuerer, S., Schindler, M., Stenkamp, D., Thomas, L., Tye, H. 6,7,8,9-Tetrahydro-5h-1,4,7,10a-tetraaza-cyclohept[f]indene derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds, their use and processes for preparing them. Patent WO2010060952A1, 2010.

12 Border, Z.-M., Marais, Ch., Bezuidenhoudt, B. C. B., Steenkamp, J. A. (2008). Studies Towards the Stereoselective α-Hydroxylation of Flavanones. Biosynthetic Significance. *Aust. J. Chem., 61*(2), 122−130. DOI: 10.1071/CH07325

13 Verhoest, P. R., Hoffman, R. L., Corbett, J. W., Ennis, M. D., Frank, K. E., Fu, J.-M. (2003). Substituted aryl 1,4-pyrazine derivatives. Patent US2003144297A1, 2003.

14 Bettoni, L., Seck, C., Mbaye, M. D., Gaillard, S., Renaud, J. L. (2019). Iron-Catalyzed Tandem Three-Component Alkylation: Access to α-Methylated Substituted Ketones. *Org. Lett. 21*(9), 3057−3061. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00630

15 Reed-Berendt, B. G., Latham, D. E., Dambatta, M. B., Morrill, L. C. (2021). Borrowing Hydrogen for Organic Synthesis. *ACS Cent. Sci., 7*(4), 570−585. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00125

16 Chan, L. K., Poole, D. L., Shen, D., Healy, M. P., Donohoe, T. J. (2014). Rhodium-Catalyzed Ketone Methylation Using Methanol Under Mild Conditions: Formation of α-Branched Products. *Angew. Chem., Int. Ed., 53*(3), 761−765. DOI: 10.1002/anie.201307950

17 Quan, X., Kerdphon, S., Andersson, P. G. (2015). C-C Coupling of Ketones with Methanol Catalyzed by a N-Heterocyclic Carbene-Phosphine Iridium Complex. *Chem. Eur. J., 21*(9), 3576−3579. DOI: 10.1002/chem.201405990

18 Deng, D., Hu, B., Yang, M., Chen, D. (2018). Methylation of Amines and Ketones with Methanol Catalyzed by an Iridium Complex Bearing a 2-Hydroxypyridylmethylene Fragment. *Organometallics, 37*(19), 3353–3359. DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00575

19 Mamidala, R., Biswal, P., Subramani, M. S., Samser, S., Venkatasubbaiah, K. (2019). Palladacycle-Phosphine Catalyzed Methylation of Amines and Ketones Using Methanol. *J. Org. Chem., 84*(16), 10472−10480. DOI: 10.1021/acs.joc.9b00983

20 Kulkarni, S. J., Madhavi, G., Rao, A. R., Mohan, K. V. V. K. (2008). Side-chain Alkylation of Acetophenone with Formaldehyde Over Alkali and Alkaline Earth Metal Ion Modified Basic Zeolites. *Catal. Commun., 9*(4), 532−538. DOI: 10.1016/j.catcom.2007.07.030

21 Reddy, B. M., Ruckenstein, E. (1995). Oxidative Methylation of Organic Compounds with Methane Over Alkali Promoted MgO Catalysts. *Appl. Catal., A, 121*, 159−167.

22 Schäfer, G., Fleischer, T., Blumer, N., Udry, M., Reber, S., Stansfield, Ia., Liu, Yu., Li, Ya., Li, P. (2022). Initial Route Scouting and Final Process Development for the Multi-Kg Production of 3-Fluoro-6-methoxyquinoline from p-Anisidine and 2-Fluoromalonic Acid. *Org. Process Res. Dev., 26*(2), 347–357. DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00414

23 Lu, Q., Harmalkar, D. S., Quan, G., Kwon, H., Cho, J., Choi, Y., Lee, D., Lee, K. (2021). Total Synthesis of the Neuroprotective Agent Cudraisoflavone J. *J. Nat. Prod., 84*(4), 1359–1365. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.1c00121

24 Ding, Ch., Zhang, Yu., Chen, H., Yang, Zh., Wild, C., Ye, N., Ester, C. D., Xiong, A., White, M. A., Shen, Q., Zhou, J. (2013). Oridonin Ring A-Based Diverse Constructions of Enone Functionality: Identification of Novel Dienone

Analogues Effective for Highly Aggressive Breast Cancer by Inducing Apoptosis. *J. Med. Chem., 56*(21), 8814–8825. DOI: 10.1021/jm401248x

25 Mitton-Fry, M. J., Brickner, S. J., Hamel, J. C, Barham, R., Brennan, L., Casavant, J. M., … , Zook, Ch. (2017). Novel 3-fluoro-6-methoxyquinoline derivatives as inhibitors of bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. *Bioorg. Med. Chem. Lett., 27*(15), 3353-3358. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.009.

26 Optimization of TopoIV Potency, ADMET Properties, and hERG Inhibition of 5-Amino-1,3-dioxane-Linked Novel Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Identification of a Lead with In Vivo Efficacy against MRSA

Lu, Ya., Vibhute, S., Li, L., Okumu, A., Ratigan, S. C., Nolan, Sh., … , Mitton-Fry, M. J. (2021). *J. Med. Chem., 64*(20), 15214–15249. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01250

27 Liu, X., Xu, J., Zhou, J., Shen, Q. (2021). Oridonin and its derivatives for cancer treatment and overcoming therapeutic resistance. *Genes Dis., 8*(4), 448–462. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.06.010

28 Schuppe, A. W., Cabrera, J. M., McGeoch, C. L. B., Newhouse, T. R. (2017). Scalable synthesis of enaminones utilizing Gold's reagents. *Tetrahedron, 73*(26), 3643–3651. DOI: 10.1016/j.tet.2017.03.092

29 Schmitt, E., Commare, B., Panossian, A., Vors, J.-P., Pazenok, S., Leroux, F. R. (2018). Synthesis of Mono- and Bis(fluoroalkyl)pyrimidines from FARs, Fluorinated Acetoacetates, and Malononitrile Provides Easy Access to Novel High-Value Pyrimidine Scaffolds. *Chem. Eur. J., 24*(6), 1311–1316. DOI: 10.1002/chem.201703982

30 Kostyuk, A. N., Svyaschenko, Yu. V., Volochnyuk, D. M. (2005). New approach to λ5-phosphinines. Tetrahedron, 61(39), 9263–9272. DOI: 10.1016/j.tet.2005.07.069

31 Abdulla, R. F., Brinkmeyer, R. S. (1979). The chemistry of formamide acetals. *Tetrahedron, 35*(14), 1675–1735. DOI: 10.1016/0040-4020(79)88001-1

32 Tanino, K., Onuki, K., Asano, K., Miyashita, M., Nakamura, T., Takahashi, Y., Kuwajima, I. (2003). Total Synthesis of Ingenol. *J. Am. Chem. Soc., 125*(6), 1498–1500. DOI: 10.1021/ja029226n

33 Campbell, A., Som, I. M., Wilson, C., Clark, J. S. (2020). *Chem. Eur. J., 26*(5), 1155–1160. Total Syntheses of 11-Acetoxy-4-deoxyasbestinin D, 4-Deoxyasbestinin C, Asbestinin-10, -20, -21 and -23. DOI: 10.1002/chem.201904998

34 Mueller, R. H., Thompson, M. E., DiPardo, R. M. (1984). Stereo- and regioselective total synthesis of the hydropyrido[2,1,6-de]quinolizine ladybug defensive alkaloids. *J. Org. Chem., 49*(12), 2217–2231. DOI: 10.1021/jo00186a029

35 Kotick, M. P., Leland, D. L., Polazzi, J. O., Howes, J. F., Bousquet, A. R. (1981). Analgesic narcotic antagonists. 8. 7.alpha.-Alkyl-4,5.alpha.-epoxymorphinan-6-ones. *J. Med. Chem., 24*(12), 1445–1450. DOI: 10.1021/jm00144a015

36 Borah. A., Goswami, L., Neog, K., Gogoi, P. (2015). DMF Dimethyl Acetal as Carbon Source for α-Methylation of Ketones: A Hydrogenation–Hydrogenolysis Strategy of Enaminones *J. Org. Chem., 80*(9), 4722–4728. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00084

37 Nef, J.U. (1900). Ueber die Alkylirung der Ketone. *Justus Liebigs Ann. Chem., 310*, 316-335. DOI: 10.1002/jlac.19003100306

38 Seebach, D. (1988). Structure and Reactivity of Lithium Enolates. From Pinacolone to Selective C-Alkylations of Peptides. Difficulties and Opportunities Afforded by Complex Structures. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 27*(12), 1624–1654. DOI: 10.1002/anie.198816241

39 Cook, G. *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions.* 2nd edition. Marcell Dekker, Inc., New York, **1988**.

40 Wright, T. B., Evans, P. A. (2021). Catalytic Enantioselective Alkylation of Prochiral Enolates. *Chem. Rev.,* 121(15), 9196–9242. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00564

41 Hirata, T., Ogasawara, Yo., Yamashita, Ya., Kobayashi, Sh. (2021). α-Alkylation of Ketones with Alkenes Enabled by Photoinduced Activation of Silyl Enol Ethers in the Presence of a Small Amount of Water. *Org. Lett., 23*(15), 5693–5697. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c01824

42 Reddy, C. B., Bharti, R., Kumar, S., Das, P. (2017). Supported Palladium Nanoparticle Catalyzed α-Alkylation of Ketones Using Alcohols as Alkylating Agents. *ACS Sustainable Chem. Eng., 5*(11), 9683–9691. DOI: 10.1021/acssuschemeng.7b00789

43 Arachchige, P. T. K., Handunneththige, S., Talipov, M. R., Kalutharage, N., Yi, Ch. S. (2021). Scope and Mechanism of the Redox-Active 1,2-Benzoquinone Enabled Ruthenium-Catalyzed Deaminative α-Alkylation of Ketones with Amines. *ACS Catal., 11*(22), 13962–13972. DOI: 10.1021/acscatal.1c04732

44 Buil, M. L., Esteruelas, M. A., Herrero, J., Izquierdo, S., Pastor, I. M., Yus, M. (2013). Osmium Catalyst for the Borrowing Hydrogen Methodology: α-Alkylation of Arylacetonitriles and Methyl Ketones. *ACS Catal., 3*(9), 2072–2075. DOI: 10.1021/cs4005375

45 Genç, S., Günnaz, S., Çetinkaya, B., Gülcemal, S., Gülcemal, D. (2018). Iridium(I)-Catalyzed Alkylation Reactions To Form α-Alkylated Ketones. *J. Org. Chem., 83*(5), 2875–2881. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00043

46 Chakraborty, S., Daw, P., David, Ye. B., Milstein, D. (2018). Manganese-Catalyzed α-Alkylation of Ketones, Esters, and Amides Using Alcohols. *ACS Catal.,8*(11), 10300–10305. DOI: 10.1021/acscatal.8b03720

47 Smith, M. B., March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. Wiley-VCH, Weinheim, 2000.

48 Otera, J. Modern carbonyl chemistry; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.

49 Piotrowski, D. W., Futatsugi, K., Casimiro-Garcia, A., Wei, L., Sammons, M. F., Herr, M., …, Bauman, J. (2018). Identification of Morpholino-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ones as Nonsteroidal Mineralocorticoid Antagonists. *J. Med. Chem., 61*(3), 1086–1097. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01515

50 Sammons, M., Jennings, S. M., Herr, M., Hulford, C. A., Wei, L., Hallissey, J. F., Kiser, E. J., Wright, S. W., Piotrowski, D. W. (2013). Synthesis of a cis 2,5-Disubstituted Morpholine by De-epimerization: Application to the Multigram Scale Synthesis of a Mineralocorticoid Antagonist. *Org. Process Res. Dev., 17*(6), 934–939. DOI: 10.1021/op400101p

51 Taylor, E. C., Davies, H. M. L. (1984). Synthesis and reactions of some 1-substituted 1,2-diazetidinones. *J. Org. Chem., 49*(23), 4415–4419. DOI: 10.1021/jo00197a017

52 Hernández, F., Buenadicha, F. L., Avendaño, C., Söllhuber, M. (2002). 1-Alkyl-2,4-dihydro-1H-pyrazino[2,1-b]quinazoline-3,6-diones as glycine templates. Synthesis of Fiscalin B. *Tetrahedron Asymmetry, 12*(24), 3387 3398. DOI: 10.1016/S0957-4166(02)00027-7

53 Swenton, J. S., Freskos, J. N., Dalidowicz, P., Kerns, M. L. (1996). A Facile Entry into Naphthopyran Quinones via an Annelation Reaction of Levoglucosenone. The Total Synthesis of (−)-Hongconin. *J. Org. Chem., 61*(2), 459–464. DOI: 10.1021/jo951607e

54 Enders, D., Voith, M., Ince, S. J. (2002). Preparation and Reactions of 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-one-SAMP-Hydrazone: A Versatile Chiral Dihydroxyacetone Equivalent. *Synthesis, 2002*(12), 1775−1779. DOI: 10.1055/s-2002-33646

55 Dellaria, J. F. Jr., Santarsiero, B. D. (1989). Enantioselective synthesis of .alpha.-amino acid derivatives via the stereoselective alkylation of a homochiral glycine enolate synthon. *J. Org. Chem., 54*(16), 3916–3926. DOI: 10.1021/jo00277a032

56 Allerheillgen, S., Buchmüller, A., Engel, K., Gerdes, C., Gericke, K. M., Gerisch, M., … , Tersteegen, A. Substituted benzoxazoles. Patent US2016108027A1, 2016.

57 Juaristi, E., Anzorena, J. L., Boog, A., Madrigal, D., Seebach, D., Garcia-Baez, E. V., Garcia-Barradas, O., Gordillo, B., Kramer, A. (1995). Highly Diastereoselective Alkylation of 1-Benzoyl-2-alkyl-3-(1'-methylbenzyl)imidazolidin-4-ones. *J. Org. Chem., 60*(20), 6408–6415. DOI: 10.1021/jo00125a029

58 Zheng, H., Comeforo, K., Gao, J. (2009). Expanding the Fluorous Arsenal: Tetrafluorinated Phenylalanines for Protein Design. *J. Am. Chem. Soc., 131*(1), 18–19. DOI: 10.1021/ja8062309

59 Williams, R. M., Im, M. N. (1991). Asymmetric synthesis of monosubstituted and .alpha.,.alpha.-disubstituted .alpha.-amino acids via diastereoselective glycine enolate alkylations. *J. Am. Chem. Soc., 113*(24), 9276–9286. DOI: 10.1021/ja00024a038

60 Fitzi, R., Seebach, D. (1988). Resolution and use in α-amino acid synthesis of imidazolidinone glycine derivatives. Tetrahedron, 44(17), 5277–5292. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)86036-1

61 Evans, D. A., Weber, A. E. (1986). Asymmetric glycine enolate aldol reactions: synthesis of cyclosporin's unusual amino acid, MeBmt. *J. Am. Chem. Soc., 108*(21), 6757–6761. DOI: 10.1021/ja00281a049

62 Williams, R.M. Asymmetric Synthesis of a-Amino Acids. *Advances in Asymmetric Synthesis*, JAI Press **1995**, Volume 1 (pp 45-94) A. Hassner, Ed.

63 Sinclair, P. J., Zhai, D., Reibenspies, J., Williams, R. M. (1986). Electrophilic glycinates: new and versatile templates for asymmetric amino acid synthesis. *J. Am. Chem. Soc., 108*(5), 1103–1104. DOI: 10.1021/ja00265a053

64 Tohmaa, Sh., Rikimarua, K., Endoa, A., Shimamotob, K., Kana, T., Fukuyama, T. (2004). Stereoselective Nucleophilic Addition with a New Chiral Template and

Its Application to the Synthesis of Optically Active α-Arylglycine Derivatives. *Synthesis, 2004*(6), 909–917. DOI: 10.1055/s-2004-815980

65 Harwood, L. M., Tyler, S. N. G., Anslow, S. A., MacGilp, I. D., Drew, M. G. B. (1997). Synthesis of enantiomerically pure α-amino acids via chemo- and diastereoselective alkylation of (5S)-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one, *Tetrahedron Asymmetry, 8*(24), 4007–4010, DOI: 10.1016/S0957-4166(97)00587-9

66 Tønder, J. E., Begtrup, M., Hansen, J. B., Olesen, P. H. (2000). Exploring the Stereoselectivity in the Peterson Reaction of Several 2-Substituted 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-ones. Tetrahedron, 56(8), 1139–1146. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00015-6

67 Kawasaki, T., Masuda, K., Baba, Y., Takada, K., Sakamoto, M. (1996). Synthesis of 1, 2-dihydro-2-allylindol-3-ones using in situ claisen rearrangement of 1, 2-dihydroindol-3-ones with allyl alcohols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* 1996, 729–733. DOI: 10.1248/cpb.42.1974

68 Rostoll-Berenguer, J., Capella-Argente, M., Blay, G., Pedro, J. R., Vila, C. (2021). Visible-light-accelerated amination of quinoxalin-2-ones and benzo[1,4]oxazin-2-ones with dialkyl azodicarboxylates under metal and photocatalyst-free conditions. *Org. Biomol. Chem., 19*(28), 6250–6255. DOI: 10.1039/D1OB01157J

69 Nakahara, K., Yamaguchi, K., Yoshitake, Y., Yamaguchi, T., Harano, K. (2009). Chemical reactivity of dihydropyrazine derivatives. Cycloaddition behavior toward ketenes. *Chem. Pharm. Bull., 57*(8), 846–852. DOI: 10.1248/cpb.57.846.

70 Li, F.-X., Zhang, Q.-Z., Li, S.-J., Lin, G., Huo, X.-Yu, Lan Yu, Yang, Z. (2021). Semisynthesis of CRV431. *Org. Lett. 23*(9), 3421–3425. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c00881

71 Zhuo, J.-C. (1996). ^{17}O NMR Spectroscopic Study of Tertiary Enaminones. *Magn. Reson. Chem., 34*(8), 595−602. DOI: 10.1002/(SICI)1097-458X(199608)34:8<595::AID-OMR941>3.0.CO;2-O

72 Marinko, P., Obreza, A., Peterlin-Mašič, L., Krbavčič, A., Kikelj, D. (2000). Synthesis of 2-amino-7,8-dihydro-6(5*H*)-quinazolinone, 2,4-diamino-7,8-dihydro-6(5*H*)-quinazolinone, 5,6,7,8-tetrahydro-2,6-quinazoline-diamine and 5,6,7,8-tetrahydro-2,4,6-quinazolinetriamine derivatives. *J. Het. Chem., 37*(2), 405–409. DOI: 10.1002/jhet.5570370229

73 Sambasivarao, K., Lannoye, K. G., Cook, J. M. (1988). General approach to the synthesis of polyquinenes. 9. The monofunctionalization and alteration of the symmetry of the cis-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione unit. *J. Org. Chem. 53*(21), 5173–5175. DOI: 10.1021/jo00256a057

74 Hu, L., Ding, Y., Guo, S., Zeng, C. Tetrahydropyrido[3,4- d]pyrimidine compounds as well as preparation method and application thereof. Patent CN106905315A, 2017.

75 Buchstaller, H.-P. Bicyclic Heterocyclic Derivatives. Patent WO2017020981A1, 2017.

76 Yermolayev, S. A., Gorobets, N. Yu., Shishkin, O. V., Shishkina, S. V., Leadbeater, N. E. (2011). Pathways for cyclizations of hydrazine-derived 2-(2-cyanovinyl)-3-oxo-cyclohex-1-ene enolates. *Tetrahedron, 67*(16), 2934−2941. DOI: 10.1016/j.tet.2011.02.052

77 Fukui, H., Inoguchi, K., Nakano, J. (2002). Synthesis of the Bicyclic Secondary Amines via Dimethylaminomethylene Ketones from 3-Pyrrolidone and 4-Piperidone. *Heterocycles, 56,* 257−264.

78 Knueppel, D. I., Yap, M. C., Sullenberger, M. T., Hunter, R., Olson, M. B., Wessels, F. J. Pesticidal compositions and related methods. Patent US 2015/327551 A1, 2015.

79 Zhou, H., Acton, J., Ardolino, M., Chen, Y.-H., Fuller, P., …, Yan, X. 1-Pyrazolyl, 5-,6- disubstituted indazole derivatives as lrrk2 inhibitors, pharmaceutical compositions, and uses thereof. Patent WO 2020247298 A2, 2020.

80 Ni, M., Zhang, J., Liang, X., Jiang, Y., Loh, T.-P. (2017). Directed C-C bond cleavage of a cyclopropane intermediate generated from Ntosylhydrazones and

stable enaminones: expedient synthesis of functionalized 1,4-ketoaldehydes. *Chem. Commun., 53*(91), 12286−12289. DOI: 10.1039/C7CC07178G

81 Fuerstner, A., Mlynarski, J., Albert, M. (2002). Total Synthesis of the Antiviral Glycolipid Cycloviracin B1. *J. Am. Chem. Soc., 124*(35), 10274−10275. DOI: 10.1021/ja027346p

82 Jacobs, T. L., Macomber, R. S. (1969). Effect of substitution on homoallenic participation in solvolyses. *J. Am. Chem. Soc., 91*(17), 4824−4837. DOI: 10.1021/ja01045a042

83 McClure, N. L., Dai, G. Y., Mosher, H. S. (1988). exo,endo-3-[(Dimethylamino)methyl]-d-camphor: dcamphor Mannich products. *J. Org. Chem., 53*(11), 2617−2620. DOI: 10.1021/jo00246a042

84 Li, J., Lu, Yu., Zhu, Yu., Nie, Yu, Shen, J., Liu, Ya., Liu, D., Zhang, W. (2019). Selective Asymmetric Hydrogenation of Four-Membered Exo-α,β-Unsaturated Cyclobutanones Using RuPHOX–Ru as a Catalyst. *Org. Lett*., *21* (11), 4331–4335. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01514

85 Zoto, C. A., MacDonald, J. C. Structures of (2E,5E)-2-(4-cyanobenzylidene)-5-(4-dimethylaminobenzylidene)cyclopentanone and (2E,5E)-2-benzylidene-5-cinnamylidenecyclopentanone. (2017). *J. Mol. Struct*., *1146*, 458–466. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.06.032

86 Guan, J., Chen, J., Luo, Y., Guo, L., Zhang, W. (2023). Copper-Catalyzed Chemoselective Asymmetric Hydrogenation of C=O Bonds of Exocyclic α,β-Unsaturated Pentanones. *Angew. Chem. Int. Ed*., *62*, e202306380. DOI: 10.1002/anie.202306380

87 Gu, X., Wang, X., Wang, F., Sun, H., Liu, J., Xie, Y., Xiang, M. (2014). Pyrrolidine-Mediated Direct Preparation of (*E*)-Monoarylidene Derivatives of Homo- and Heterocyclic Ketones with Various Aldehydes. *Molecules*, *19*(2), 1976–1989. DOI: 10.3390/molecules19021976

88 Qing, Ya., Limin, Ya., Yue, L., Wenrui, Ch., Li, Zh. Synthesis method of upatinib intermediate (3R, 4S)-1-carbobenzoxy-4-ethyl pyrrolidine-3-carboxylic acid. Patent CN115417803A, 2022.

89 Nordvik, T., Brinker, U. H. (2003). A Novel Route to Geminal Dibromocyclobutanes: Syntheses of 2-Substituted Cyclobutanone Acetals and Their Reaction with Boron Tribromide. *J. Org. Chem*., *68* (24), 9394–9399. DOI: 10.1021/jo035295o

90 Wang, Sh., Chen, G., Kayser, M. M., Iwaki, H., Lau, P. C. K., Hasegawa, Y. (2002). Baeyer-Villiger oxidations catalyzed by engineered microorganisms: Enantioselective synthesis of δ-valerolactones with functionalized chains. *Can. J. Chem*., *80* (6), 613–621. DOI: 10.1139/v02-035

91 Miyoshi, T., Miyakawa, T., Ueda, M. and Miyata, O. (2011). Nucleophilic α-Arylation and α-Alkylation of Ketones by Polarity Inversion of N-Alkoxyenamines: Entry to the Umpolung Reaction at the α-Carbon Position of Carbonyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed*., *50* (4), 928–931. DOI: 10.1002/anie.201004374

92 Song, L., Liu, Zh., Liu, M., Tang, P., Chen, F. (2023). Efficient and Scalable Synthesis of Ketoprofen: A Pyrolytic Aromatization Approach. *Org. Process Res. Dev*., *27* (5), 922–927. DOI: 10.1021/acs.oprd.3c00049

93 Ozaki, Sh., Yoshinaga, H., Matsui, E., Adachi, M. (2001). Synthesis of Cyclic Ketones by Electrochemical Reduction of S-(2-Methoxycarbonyl)phenyl Thiolesters. *J. Org. Chem*., *66* (7), 2503–2505. DOI: 10.1021/jo001578u

94 Meyer, M. D., Wang, X., Guo, T., Wei, R., Wang, L. G. Chemokine receptor antagonists. Patent US2013261129A1, 2013.

95 Zhao, K., Yamashita, K., Carpenter, J. E., Sherwood, T. C., Ewing, W. R., Cheng, P. T. W., Knowles, R. R. (2019). Catalytic Ring Expansions of Cyclic Alcohols Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc*., *141*(22), 8752–8757. DOI: 10.1021/jacs.9b03973

96 Luly, J. R., Nakasato, Y., Ohshima, E., Harriman, G. C. B., Carson, K. G., Ghosh, Sh., Elder A. M., Mattia, K. M. Chemokine receptor antagonists and methods of use thereof. Patent US2016031908A1, 2016.

97 Meibom, D., Micus, S., Andreevski, A. L., Anlauf, S., Bogner, P., von Buehler, C. J., Dieskau, A. P., Dreher, J., Eitner, F., Fliegner, D., Follmann, M., Gericke, K. M., Maassen, S., Meyer, J., Schlemmer, K. H., Steuber, H., Tersteegen, A., Wunder. F. (2022). BAY-7081: A potent, selective and orally bioavailable cyanopyridone-based PDE9A inhibitor. *J. Med. Chem*., *65*(24), 16420–16431. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01267

98 Taaning, R. H., Thim, L., Karaffa, J., Campaña, A. G., Hansen, A.-M., Skrydstrup, T. (2008). SmI_2-promoted intra- and intermolecular C–C bond formation with chiral N-acyl oxazolidinones. *Tetrahedron*, *64*(52), 11884–11895. DOI: 10.1016/j.tet.2008.09.044