

Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГЕРАСИМЧУК МАКСИМ ВАДИМОВИЧ


УДК 547.233+547.466+547.313+547.822:542.9-044.962(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПРЕПАРАТИВНЕ ВИКОРИСТАННЯ РЕАКЦІЇ ПЕТАСІСА ДЛЯ
СИНТЕЗУ ПОЛІФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ АМІНІВ**

102 – Хімія
10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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


_____ (Герасимчук М.В.)

Науковий керівник
РЯБУХІН СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ
доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Герасимчук М.В. **Препаративне використання реакції Петасіса для синтезу поліфункціоналізованих амінів.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія. – Навчально-науковий інститут високих технологій, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню та використанню реакції Петасіса для масштабованого синтезу поліфункціоналізованих амінів. Показано високу ефективність застосування комерційно доступного пінаколового естеру алілборонової кислоти в цій реакції, незважаючи на повідомлення про його низьку реакційну здатність.

Досліджено можливість використання кетонів у реакції Петасіса, хоча вони не вважаються класичними субстратами для цього перетворення через їхню низьку активність. Продемонстровано можливість застосування цієї реакції до лінійних, циклічних та каркасних кетонів. Встановлено високу ефективність реакції Петасіса для циклічних кетонів незалежно від розміру циклу та наявності гетероатомів. Визначено межі препаративного застосування даної реакції.

Розроблено протоколи масштабованого синтезу 1,1-дизаміщених гомоаліламінів за допомогою реакції Петасіса з використанням аміаку, а також три протоколи виділення для різних типів субстратів (залежно від температури кипіння та ліпофільності отриманого продукту), кожен з яких забезпечує ефективне відділення побічних продуктів реакції. Продемонстровано можливість отримання 1,1-дизаміщених гомоаліламінів у кількостях до 1.2 моль без застосування хроматографічного очищення.

Оптимізовано реакцію Петасіса за участю первинних амінів, кетонів та пінаколового естеру алілборонової кислоти. Показано можливість використання широкого спектра органічних розчинників для проведення реакції. На модельному субстраті (4,4-*гем*-дифлуороциклогексаноні) здійснено синтез спіроциклічного піперидину та азепану шляхом послідовності реакцій Петасіса та метатезису алкенів. Також отримано спіроциклічний аміноестер за модифікованою синтетичною послідовністю.

Адаптовано методики для масштабованого синтезу N,1,1-тризаміщених гомоаліламінів на основі послідовності реакцій Петасіса та метатезису алкенів. Продемонстровано високу ефективність методології для ацетону та набору аліциклічних і гетероциклічних кетонів різного розміру циклу. Отримані N,1,1-тризаміщені гомоаліламіни було успішно використано як вихідні сполуки для синтезу набору спіроциклічних аміноестерів у мультиграмових кількостях. Отримано бібліотеку з 7-ми нових спіроциклічних аміноестерів — будівельних блоків для потреб медичної хімії.

Проведено постмодифікацію отриманих сполук для синтезу набору спіроциклічних амінокислот та їх N-Вос похідних. Адаптовано синтетичну послідовність для ефективного отримання похідних спіроциклічної діамінокислоти (похідна трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату). Отримані похідні амінокислот перетворено в монозахищені діаміни. Встановлено можливість спрямованого синтезу монозахищених діамінів із різним розташуванням захисної групи, отримано набір із п'яти монозахищених діамінів у мультиграмових кількостях.

Проведено хемоінформатичний аналіз отриманих будівельних блоків. Показано можливість розширення хімічного простору шляхом їх поєднання з уже відомими монофункціональними будівельними блоками (амінами та кислотами що продемонстрували високу ефективність у реакціях амідного

сполучення за даними попередніх експериментальних досліджень) через утворення амідних зв'язків. Встановлено мінімальний перетин хімічного простору між згенерованими сполуками та комерційно доступним набором Enamine In-Stock Screening Collection, що підтверджує унікальність нових будівельних блоків. Проведено аналіз набору згенерованих сполук із застосування сучасних методів комп'ютерної хімії, що підтвердило їхнє геометричне різноманіття.

Розроблено синтетичні підходи для адаптації методології до отримання похідних недоступних або важкодоступних кетонів, зокрема циклопропанону та 3,3-гем-дифлуороциклобутанону. Розроблено альтернативний метод синтезу 1,1-дизаміщеного гомоаліламіну з 3,3-гем-дифлуороциклобутановим фрагментом. Показано можливість алкілування аміно групи при використанні Вос-захисту, а також застосування альтернативного методу відновлення подвійного зв'язку для запобігання розкриттю циклопропанового фрагмента. Синтезовано дві спіроциклічні N-Вос амінокислоти — будівельні блоки для потреб медичної хімії.

Розроблено новий підхід до синтезу δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот на основі поєднання реакцій Петасіса та крос-метатезису алкенів. Досліджено крос-метатезис алкенів за участю акрилової кислоти та її метилового естеру. Виявлено високі вимоги до чистоти субстратів у цій реакції. Встановлено, що фільтрування вихідних алкенів через силікагель є критично важливим для ефективного проходження реакції. Також доведено, що кристалізація акрилової кислоти безпосередньо перед реакцією є ключовим етапом у синтезі. Проведено масштабований синтез 6 насичених та 6 α,β -ненасичених δ,δ -дизаміщених δ -амінокислот.

Ключові слова: реакція Петасіса, метатезис алкенів, заміщені аліламіни, заміщені піперидини, спіроциклічні сполуки, δ -амінокислоти.

SUMMARY

Herasymchuk M.V. **Preparative use of the Petasis reaction for the synthesis of polyfunctionalized amines** – Qualification scientific work on manuscript rights.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by 102 specialty – Chemistry. Educational and scientific institute of high technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2025.

The dissertation focuses on the study and application of the three-component Petasis reaction for the scalable synthesis of polyfunctionalized amines. The high efficiency of using commercially available pinacol ester of allylboronic acid in this reaction has been demonstrated, despite reports of its low reactivity.

The possibility of using ketones in the Petasis reaction has been explored, even though they are not considered classical substrates for this transformation due to their low activity. The applicability of this reaction to linear, cyclic, and bridged ketones has been demonstrated. The high efficiency of the Petasis reaction for cyclic ketones has been established, regardless of cycle size and the presence of heteroatoms. The limits of the preparative application of this reaction have been determined.

Scalable synthetic protocols for 1,1-disubstituted homoallylamines *via* the Petasis reaction using ammonia have been developed, along with three isolation protocols for different substrate types (depending on boiling point and lipophilicity of the obtained product), each ensuring effective removal of reaction byproducts. The feasibility of obtaining 1,1-disubstituted homoallylamines in quantities up to 1.2 mol without chromatographic purification has been demonstrated.

The Petasis reaction involving primary amines, ketones, and the pinacol ester of allylboronic acid has been optimized. The possibility of using a wide range of organic solvents for the reaction has been demonstrated. On a model substrate (4,4-*gem*-difluorocyclohexanone), the synthesis of spirocyclic piperidine and azepane has been carried out *via* a sequence of Petasis and alkene metathesis reactions. A spirocyclic amino ester has also been obtained via a modified synthetic sequence.

Methodologies for the scalable synthesis of N,1,1-trisubstituted homoallylamines based on a sequence of Petasis and alkene metathesis reactions have been adapted. The high efficiency of the methodology for acetone and a set of alicyclic and heterocyclic ketones of varying ring sizes has been demonstrated. The obtained N,1,1-trisubstituted homoallylamines have been successfully used as starting compounds for the synthesis of a set of spirocyclic amino esters in multigram quantities. A library of seven new spirocyclic amino esters—building blocks for medicinal chemistry has been obtained.

Post-modification of the obtained compounds has been performed to synthesize a set of spirocyclic amino acids and their N-Boc derivatives. A synthetic sequence has been adapted for the efficient preparation of spirocyclic diamino acid derivatives (tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate derivative). The obtained amino acid derivatives have been converted into mono-protected diamines. The possibility of directed synthesis of mono-protected diamines with different protective group placements has been established, yielding a set of five mono-protected diamines in multigram quantities.

A cheminformatics analysis of the obtained building blocks has been conducted. The possibility of expanding the chemical space by combining them with already known monofunctional building blocks (amines and acids that have demonstrated high efficiency in amide coupling reactions according to previous experimental studies) through amide bond formation has been demonstrated.

Minimal overlap between the chemical space of the generated compounds and the commercially available Enamine In-Stock Screening Collection has been established, confirming the uniqueness of the new building blocks. An analysis of the set of generated compounds using modern computational chemistry methods was conducted, which confirmed their geometrical diversity.

Synthetic approaches have been developed to adapt the methodology for obtaining derivatives of unavailable or scarcely available ketones, particularly cyclopropanone and 3,3-*gem*-difluorocyclobutanone. An alternative method for synthesizing 1,1-disubstituted homoallylamine with a 3,3-difluorocyclobutane fragment has been developed. The possibility of amino group alkylation using Boc protection, as well as an alternative method of double bond reduction to prevent the opening of the cyclopropane fragment, has been demonstrated. Two spirocyclic N-Boc amino acids — building blocks for medicinal chemistry have been synthesized.

A new approach to the synthesis of δ,δ -spiro-substituted δ -amino acids based on a combination of the Petasis reaction and alkene cross-metathesis has been developed. The cross-metathesis of alkenes involving acrylic acid and its methyl ester has been studied. High purity requirements for substrates in this reaction have been identified. It has been established that filtering the starting alkenes through silica gel is critically important for the efficient progress of the reaction. Additionally, it has been proven that crystallization of acrylic acid immediately before the reaction is a key step in the synthesis. Scalable synthesis of six saturated and six α,β -unsaturated δ,δ -disubstituted δ -amino acids has been performed.

Keywords: Petasis reaction, alkene metathesis, substituted allylamines, substituted piperidines, spirocyclic compounds, δ -amino acids.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях

Herasymchuk, M. V.; Melnykov, K. P.; Druzhenko, T. V.; Filatov, Y. I.; Dudenko, D. V.; Ostapchuk, E. M.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. DOS-Like Strategy for the Spirocyclic MedChem Relevant Building Blocks via Petasis / Grubbs Reactions Sequence. *Chem. - Eur. J.* **2025**, e202500681. <https://doi.org/10.1002/chem.202500681>.

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

Статті в українських фахових періодичних виданнях

Herasymchuk, M. V.; Ryabukhin, S. V. A Scalable Approach to Primary Amines via the Petasis Reaction. *J. Org. Pharm. Chem.* **2025**, 23 (1), 11–21. <https://doi.org/10.24959/ophcj.25.324183>.

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

Статті у електронних виданнях

Herasymchuk, M.; Fedinchuk, A.; Melnykov, K.; Ostapchuk, E.; Druzhenko, T.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. Scalable DOS-Like Strategy to the δ -Amino Acids via Petasis/Cross Metathesis Reactions Sequence. *ChemRxiv* **2025**, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-fgr52>.

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

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

Герасимчук М.В., Мельников К.П., Волочнюк Д.М., Рябухін С.В. Використання реакції Петасиса в синтезі спіроциклічних амінів - будівельних блоків для потреб медичної хімії. *Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії CYS – 2023*. Харків, 10-12 жовтня **2023** р.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Tetiana Druzhenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Scalable Petasis reaction as a useful tool for the synthesis of spirocyclic amines. *ACS Spring 2024*. New Orleans, Louisiana & Hybrid, March 17 - 21, **2024**. DOI: 10.1021/scimeetings.4c10568

Герасимчук М.В., Мельников К.П., Друженко Т.В., Волочнюк Д.М., Рябухін С.В. Спрямований на різноманіття синтез конформаційно обмежених амінокислот як інструмент для дизайну пептидоміметичних фолдамерів. *XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії*. Ужгород, 16-20 вересня **2024** р.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. DOS-like strategy for the medchem relevant building blocks *via* Petasis/Grubbs reaction sequence. *EFMC-ACSMEDI Medicinal Chemistry Frontiers 2024*. Utrecht, The Netherlands, April 8-11, **2024**.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Scalable synthesis of spirocyclic amines *via* Petasis-Grubbs reaction sequence. *BOSS XVIII*. Liège, Belgium, June 30-July 5, **2024**.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Tetiana Druzhenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Diversity-oriented synthesis of conformationally limited d-amino acids as a tool for the design of peptide-like foldamers. *ACS FALL 2024* Denver, CO & Hybrid, August 18-22, **2024**. DOI: 10.1021/scimeetings.5c10823

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Tetiana Druzhenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Diversity-oriented access to conformationally restricted α -amino acids - a tool for the design of peptide-like foldamers. *EFMC-ISMIC, International Symposium on Medicinal Chemistry*. Rome, Italy September 1-5, **2024**.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Анотація | 2 |
| Зміст..... | 11 |
| Перелік умовних скорочень | 13 |
| Вступ..... | 15 |
| Розділ 1. Методи отримання поліфункціоналізованих амінів на прикладі 1-азаспіроциклічних сполук (Літературний огляд)..... | 20 |
| 1.1 Методи, засновані на утворенні C–N зв'язку | 21 |
| 1.2 Методи, засновані на утворенні C–C зв'язку | 29 |
| 1.3 Методи, засновані на утворенні C=C зв'язку (метатезис алкенів)..... | 37 |
| 1.4 Методи, засновані на синхронних та тандемних процесах..... | 42 |
| 1.5 Реакція Петасіса за участі кетонів, як інструмент утворення четвертинного атома вуглецю в синтезі спіроциклічних сполук..... | 47 |
| Розділ 2. Синтез бібліотеки поліфункціоналізованих спіроциклічних амінів заснований на послідовності реакцій Петасіса та метатезису алкенів | 52 |
| 2.1 Розробка методу та оптимізація умов отримання 1-азаспіроциклічних амінів з використанням модельного субстрату..... | 52 |
| 2.2 Отримання та пост-модифікація бібліотеки 1-азаспіроциклічних амінів. | 59 |
| 2.3 Дослідження потенціалу для розширення хімічного простору шляхом <i>in silico</i> аналізу отриманих будівельних блоків. | 67 |
| Розділ 3. Вирішення проблеми доступності вихідних кетонів для синтезу поліфункціональних спіроциклічних амінів..... | 72 |
| 3.1 Синтез 1-азаспіроциклічних амінів з фрагментом циклопропану. | 73 |

| | |
|---|-----|
| 3.2 Синтез 1-азаспіроциклічних амінів з фрагментом 3,3-гем-дифлуороциклобутану | 75 |
| Розділ 4. Синтез δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот з використанням послідовності реакцій Петасіса та крос-метатезису алкенів..... | 78 |
| 4.1 Актуальність та проблематика отримання δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот..... | 78 |
| 4.2 Розробка протоколів проведення масштабованої реакції Петасіса за участі аміаку для різних типів вихідних субстратів. | 80 |
| 4.3 Розробка синтетичного підходу до отримання δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот..... | 84 |
| Розділ 5. Експериментальна частина..... | 91 |
| Висновки | 160 |
| Список використаних джерел | 161 |
| Додатки..... | 175 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------------|--|
| AIBN | азобісізобутиронітрил |
| Ac | ацетил |
| ACN | ацетонітрил |
| Bn | бензил |
| Boc | трет-бутоксикарбоніл |
| Cbz | бензилоксикарбоніл |
| CDI | карбонілдіімідазол |
| DBU | 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен |
| de | діастереомерний надлишок |
| DiPEA | N, N-діізопропілетиламін |
| DIBAL-H | диізобутилалюмінію гідрид |
| DMPU | N,N'-диметилпропіленсечовина |
| DMF | диметилформамід |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| DPPA | дифенілфосфарилазид |
| DCM | дихлорометан |
| EDC | 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід |
| Et | етил |
| HFIP | гексафторізопропанол |
| HMPA | гексаметилфосфортриамід |
| <i>i</i> Pr | ізо-пропіл |
| LDA | літій діізопропіламід |
| LiDBB | 4,4'-ди-трет-бутилбіфенілід літію |
| LiHMDS | літій-біс(триметилсиліл)амід |

| | |
|---------------|-------------------------------------|
| Me | метил |
| Mes | мезитил |
| <i>m</i> CPBA | м-хлоронадбензойна кислота |
| MOM | метоксиметилловий естер |
| MS | молекулярні сита |
| MW | мікрохвильове опромінення |
| MTBE | метил-трет-бутиловий естер |
| NCS | N-хлоро сукцинімід |
| Ni(Ra) | нікель Ренея |
| PPA | поліфосфорна кислота |
| Ph | феніл |
| <i>p</i> TSA | <i>p</i> -толуолсульфонова кислота |
| PPTS | піридиній <i>p</i> -толуолсульфонат |
| RCM | метатезис із замиканням циклу |
| TBDMS | трет-бутилдиметилсіліл |
| TBDPS | трет-бутилдифенілсіліл |
| TEA | триетиламін |
| Tf | трифлуорометансульфоніл |
| TFA | трифлуороцтова кислота |
| TFAA | ангідрид трифлуороцтової кислоти |
| THF | тетрагідрофуран |
| TMS | триметилсіліл |
| Ts | тозил |
| <i>t</i> -Bu | трет-бутил |
| <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -бутил |

ВСТУП

Актуальність теми. Функціоналізовані аліфатичні аміни є невід'ємною частиною сучасної медичної хімії. Окрім здатності утворювати амідний зв'язок, що є надзвичайно важливим як у синтетичному, так і в біологічному плані, унікальні властивості амінів зумовлюють широкий спектр застосувань у фармакології. Зокрема, аміногрупа сприяє утворенню міцних зв'язків між молекулою препарату та її біологічною мішенню завдяки здатності виступати одночасно як донор і акцептор водневих зв'язків. Крім того, основність атома азоту дозволяє впливати на фізико-хімічні властивості сполук, що може суттєво покращити їхню біодоступність, метаболічну стабільність та інші фармакокінетичні характеристики. При цьому постійна потреба в нових біологічно активних сполуках вимагає безперервної розробки ефективних методів їх синтезу. У цьому контексті особливий інтерес становлять підходи, що забезпечують швидке розширення хімічного простору. Зокрема, перспективними є методи диверсифікованого органічного синтезу, спрямовані на отримання бібліотек хімічних сполук. Одним із найбільш ефективних інструментів для введення аміногрупи є багатокомпонентні реакції, зокрема реакція Петасіса, які отримали широке застосування, як перетворення, що дозволяють створювати складні структури за мінімальну кількість стадій. Використання таких підходів не лише прискорює процес пошуку потенційних лікарських сполук, а й сприяє розробці нових структурних фрагментів. Таким чином, дослідження методів ефективного синтезу нових поліфункціоналізованих амінів є актуальним завданням сучасної медичної хімії, оскільки воно сприяє розширенню хімічного простору та синтезу нових перспективних кандидатів у лікарські засоби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках теми наукових досліджень Навчально-наукового інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Розширення синтетично доступного хімічного простору органічних речовин для сучасного пошуку нових лікарських засобів» 23БФ07-01 (№ держреєстрації 0123U102102).

Мета і задачі дослідження. Метою даного дисертаційного дослідження є вивчення можливостей використання реакції Петасіса як частини масштабованого та економічно вигідного синтетичного підходу для отримання поліфункціоналізованих амінів.

Для досягнення мети роботи необхідно було вирішити такі задачі:

1. Розробити масштабовану процедуру проведення реакції Петасіса придатну до використання в 100+ грамових кількостях.
2. Визначити межі застосування розробленої методології з використанням функціоналізованих субстратів.
3. Дослідити можливості подальшого використання отриманих продуктів реакції Петасіса як вихідних сполук у синтезі поліфункціоналізованих амінів – перспективних будівельних блоків для потреб медичної хімії.
4. Розробити масштабовані протоколи для подальшого використання субстратів отриманих з реакції Петасіса для синтезу мультиграмових кількостей цільових поліфункціоналізованих амінів.

Об'єкт дослідження – циклічні кетони, поліфункціоналізовані аміни.

Предмет дослідження – масштабована реакція Петасіса.

Методи дослідження – органічний синтез, каталіз, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , мас-спектрометрія, побудова та аналіз віртуальних бібліотек із використанням UMAP, PMI-3D тощо.

Наукова новизна отриманих результатів. Продемонстровано ефективне застосування реакції Петасіса для отримання первинних та вторинних амінів у мультиграмових кількостях із використанням пінаколового естеру алілборонової кислоти та неактивованих кетонів (незважаючи на повідомлення про низьку реакційну здатність обох компонентів). Розроблено три протоколи виділення для різних типів субстратів (залежно від температури кипіння та ліпофільності отриманого продукту), кожен із яких забезпечує ефективне відділення побічних продуктів реакції. Досліджено межі застосування реакції Петасіса за участю аміаку. Оптимізовано реакцію Петасіса за участю первинних амінів, кетонів та пінаколового естеру алілборонової кислоти. Показано можливість використання широкого спектра органічних розчинників для проведення реакції. Розроблено альтернативний метод синтезу 1,1-дизаміщеного гомоаліламіну з 3,3-*gem*-дифлуороциклобутановим фрагментом. Розроблено масштабовані протоколи синтезу поліфункціональних спіроциклічних амінів. Досліджено потенціал для розширення хімічного простору шляхом *in silico* аналізу отриманих будівельних блоків. Розроблено новий метод отримання δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот із використанням послідовності реакцій Петасіса та крос-метатезису алкенів.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті роботи показано високу ефективність реакції Петасіса з використанням комерційно доступного пінаколового естеру алілборонової кислоти в реакціях аміноалілювання кетонів. Це дозволяє ефективно синтезувати цільові 1,1-дизаміщені аліламіни, уникаючи багатостадійних процедур із використанням, зокрема, металорганічних реагентів. Розроблені протоколи проведення та виділення дозволяють уникнути складних процедур хроматографічного очищення продуктів, що робить цей метод більш привабливим для масштабованого застосування. Синтезовано набір нових

спіроциклічних амінокислот та їх похідних у мультиграмових кількостях, що демонструє ефективність застосування цієї методології. Синтезовано набір похідних насичених та α,β -ненасичених δ,δ -дизаміщених δ -амінокислот із використанням 3- або 5-стадійної послідовності, що відкриває можливості для застосування цих сполук у розробці нових лікарських засобів.

Особистий внесок здобувача. Основну частину експериментальної роботи, обробку, структурування та узагальнення результатів, а також встановлення молекулярної структури синтезованих сполук здійснено здобувачем особисто. Постановка задачі, формулювання мети та обговорення отриманих результатів проведено спільно з науковим керівником д-р хім. наук., проф. Рябухіним С. В. та д-р хім. наук., проф. Волочнюком Д. М. Окремі етапи синтезу обговорювалися разом з канд. хім. наук Мельниковим К.П. та канд. хім. наук, Остапчуком Є.М. Систематизація та оформлення результатів зроблені разом канд. фармац. наук, доц. Легою Д. О. та Друженко Т. В. Деякі етапи синтетичної роботи зроблено у співробітництві з доктором філософії Смирновим О. К. та Федінчик А. В. Хемоінформатичний аналіз проведено за участі Дуденка Д. В. та Філатова Я. І. Використані в дисертації результати, ідеї та гіпотези інших авторів мають відповідні посилання та застосовані для підкріплення ідей здобувача.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені й обговорені на 7 українських та міжнародних конференціях.

Публікації. Результати дисертації відображені у 1 статті у провідному міжнародному фаховому журналі, 1 статті в українському фаховому журналі, 1 статті в електронному виданні ChemRxiv, 7 тезах доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 177 сторінках і складається із вступу, 5 розділів, висновків, переліку використаних джерел (99 найменувань). Містить 13 рисунків, 71 схему та 1 таблицю.

Перший розділ (літературний огляд) висвітлює відомі підходи до отримання поліфункціоналізованих амінів на прикладі 1-аза-спіроциклічних сполук та можливості використання реакції Петасіса в цьому контексті.

Другий розділ містить результати оптимізації умов проведення реакції Петасіса на модельному субстраті (4,4-гемдифлуороциклогексаноні) та розробку методів синтезу спіроциклічних амінів на основі послідовності реакцій Петасіса та метатезису алкенів.

Третій розділ присвячений альтернативним підходам до синтезу спіроциклічних амінів для випадків, коли вихідні кетони є недоступними або складнодоступними.

Четвертий розділ представляє новий підхід до синтезу δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот на основі поєднання реакцій Петасіса та крос-метатезису алкенів.

П'ятий розділ містить методи синтезу, фізико-хімічні та спектральні характеристики отриманих у ході роботи сполук.

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ АМІНІВ НА ПРИКЛАДІ 1-АЗАСПІРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Отримання нових спіроциклічних сполук є актуальним завданням сучасної органічної хімії¹. Інтерес до спіроциклічних сполук викликаний їх особливими властивостями, такими як: жорсткість структури, конформаційна обмеженість, знижена ліпофільність, вища метаболічна стабільність і значний потенціал для позиціонування бічних груп у трьох вимірах². Фрагменти азаспіроциклічних сполук, зокрема ті, що містять спіропіперидиновий цикл, зустрічаються також серед природних сполук. Гістріонікотоксини — це група спіроциклічних піперидинових алкалоїдів, виділених вперше у 1971 році³. Завдяки високій здатності до інгібування нікотинового ацетилхолінового рецептора⁴, вони та подібні до них структури стали привабливими мішенями для органічного синтезу. Більшість синтетичних розробок спрямовано на гістріонікотоксин 283A **1.1**³ та неприродний пергідрогістріонікотоксин **1.2**⁵ (**Рисунок 1.1**).

Галіхлорин **1.4** та піннаїнова кислота **1.5** є структурно пов'язаними природними сполуками (**Рисунок 1.1**). Алкалоїд галіхлорин **1.4** було виділено у 1996 році. Він є селективним інгібітором експресії людського білка VCAM-1⁶. Пізніше в тому ж році було виділено піннаїнову кислоту **1.5**, і встановлено, що вона є інгібітором цитоплазматичної фосфоліпази A2 (сPLA2) клітин астроцитом людини⁷.

У 2004 році було повідомлено про виділення нового алкалоїду з поліциклічною структурою, нанкакурин А **1.3**⁸ (**Рисунок 1.1**). Було показано його здатність індукувати секрецію нейротрофічних факторів у клітинах астроцитом людини⁹.

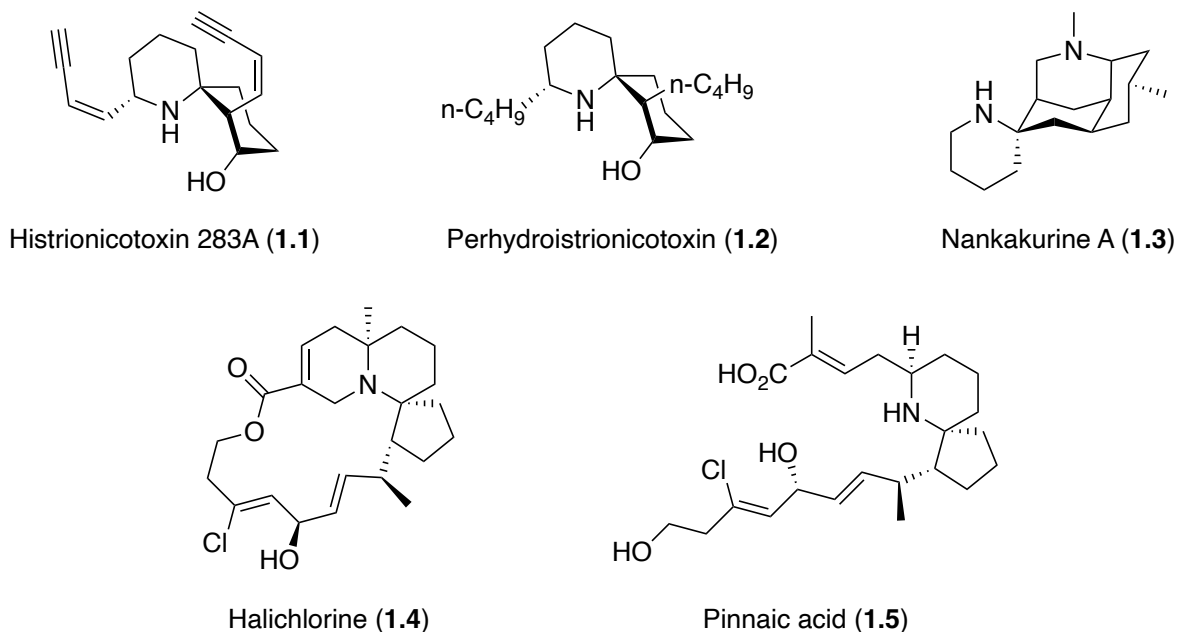


Рисунок 1.1 Природні сполуки зі спіроциклічним фрагментом.

Поширеним є також застосування і синтетичних спіроциклічних амінів, зокрема у розробці лікарських засобів. Повідомлялося про спіроциклічні сполуки, які виступають інгібіторами ферментів, модуляторами рецепторів, інгібіторами білково-білкових взаємодій та транспортерів^{2,10}.

Нижче буде розглянуто деякі відомі в літературі методи отримання 1-аза-спіроциклічних сполук. Основну увагу приділено отриманню сполук зі спіропіперидиновим та спіропіролідиновим фрагментами, зокрема розглянуто отримання скелету, 1-азаспіро[5,5]ундекану.

1.1 Методи, засновані на утворенні C–N зв’язку

Історично, одними з перших відомих методів отримання 1-азаспіроциклічних сполук, є методи, які базуються на утворенні піролідинового циклу при наявності уже існуючого циклічного фрагментом у вихідному субстраті. Перші приклади таких перетворень були описані ще в середині ХХ століття^{11,12,13}. В роботі 1947 року було повідомлення про

отримання спіроциклічного 5-амінопіролідин N-оксиду **1.7** шляхом відновної циклізації субстрату **1.6**, що містить нітро групу в γ -положенні до нітрилу¹¹(Схема 1.1).

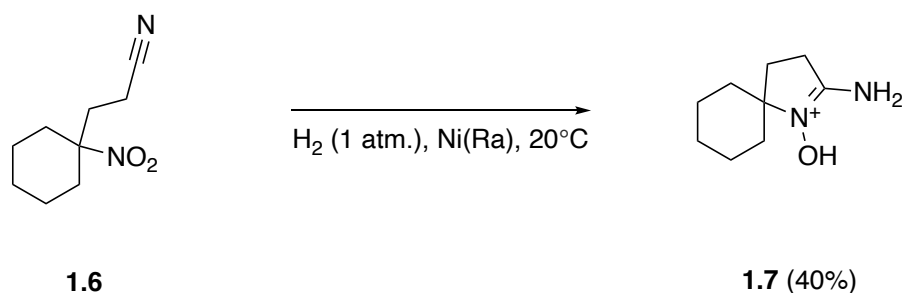


Схема 1.1 Синтез спіроциклічних сполук шляхом відновної циклізації

Схожа стратегія була також застосована для субстратів із естерним фрагментом **1.8-1.12**, що призвело до отримання спіроциклічних лактамів **1.13-1.17**¹⁴. Перевагою даного підходу є доступність вихідних субстратів, які легко можуть бути синтезовані за допомогою реакції Міхаеля¹⁵.

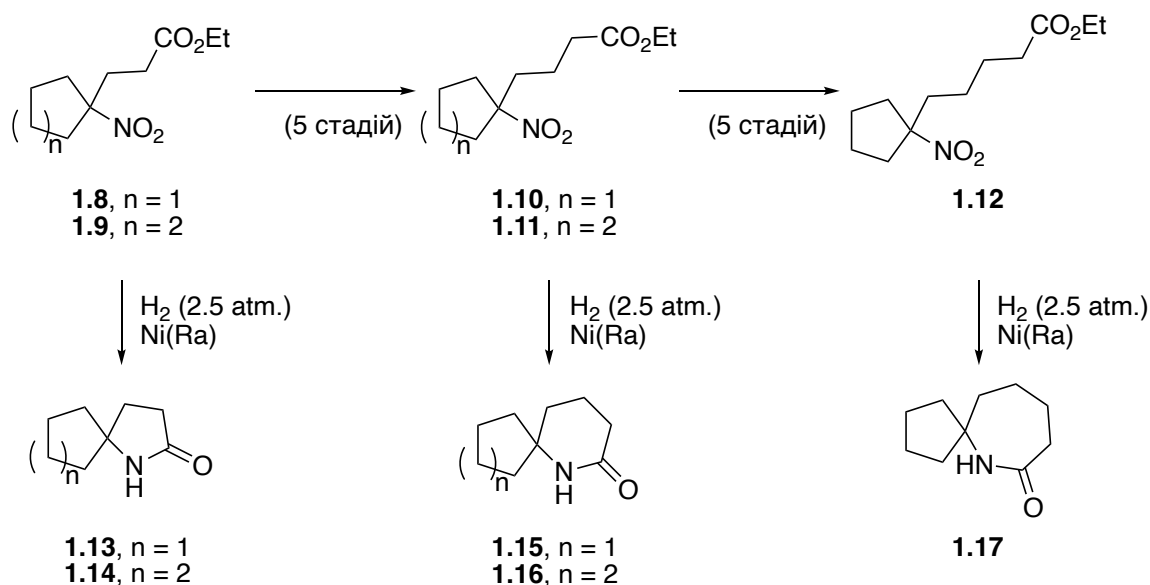


Схема 1.2 Синтез спіроциклічних сполук шляхом відновної циклізації

Для отримання 6- та 7-членних спіроциклічних лактамів було проведено 5-ти стадійну гомологізацію нітроестерів та подальшу циклізацію отриманих продуктів (Схема 1.2)¹².

Пізніше було продемонстровано можливість проведення подальшого відновлення амідного фрагмента дією LiAlH_4 в THF ¹³ або використанням NaBH_4 в присутності оцтової кислоти¹⁶, що призводить до отримання відповідних спіроциклічних амінів **1.19**, **1.22** (Схема 1.3).

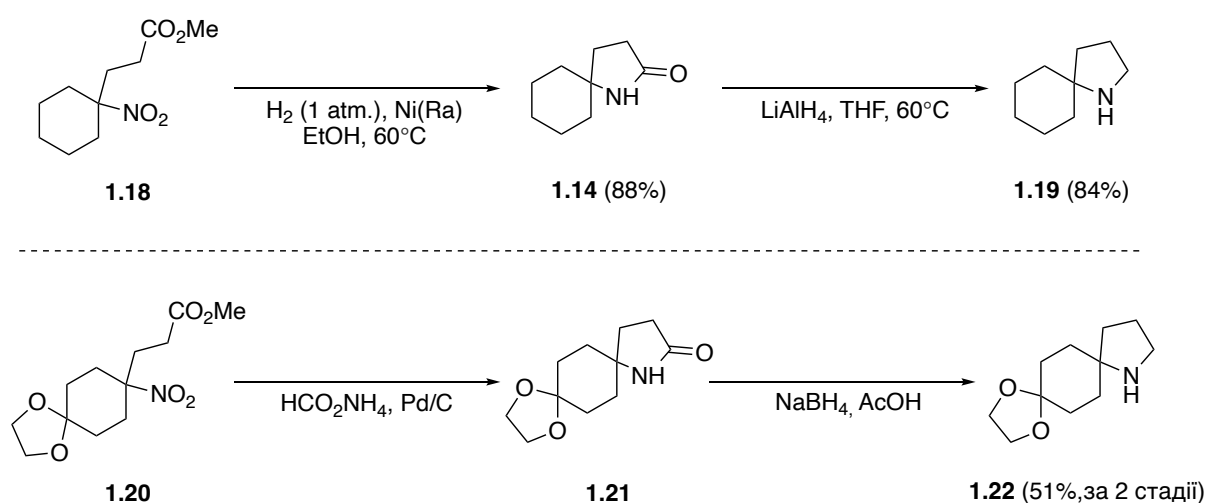


Схема 1.3 Синтез спіроциклічних амінів шляхом відновної циклізації

Описана вище синтетична стратегія є простим і економічним методом отримання спіропіролідинового фрагменту. Отримання більших циклів є складнішим, оскільки вимагає додаткового етапу гомологізації.

Ще одним підходом до утворення 1-азаспіроциклічного структурного елементу є формування нового C–N зв'язку за допомогою реакції гідроамінування. У роботі 1967 року повідомляється про успішну циклізацію субстрату **1.23** що містить N-ацильний та алкеновий структурні елементи в спіроциклічний продукт **1.24** у присутності поліфосфорної кислоти (Схема 1.4)¹⁷. Проте самі дослідники зазначають, що стикнулись із обмеженнями по застосуванню даної методології¹⁸. Так для субстрату, що

містить основний центр **1.26** не вдалось отримати спіроциклічний амід **1.27** натомість відбувалось утворення лише спіроциклічного лактону **1.25** (Схема 1.4).

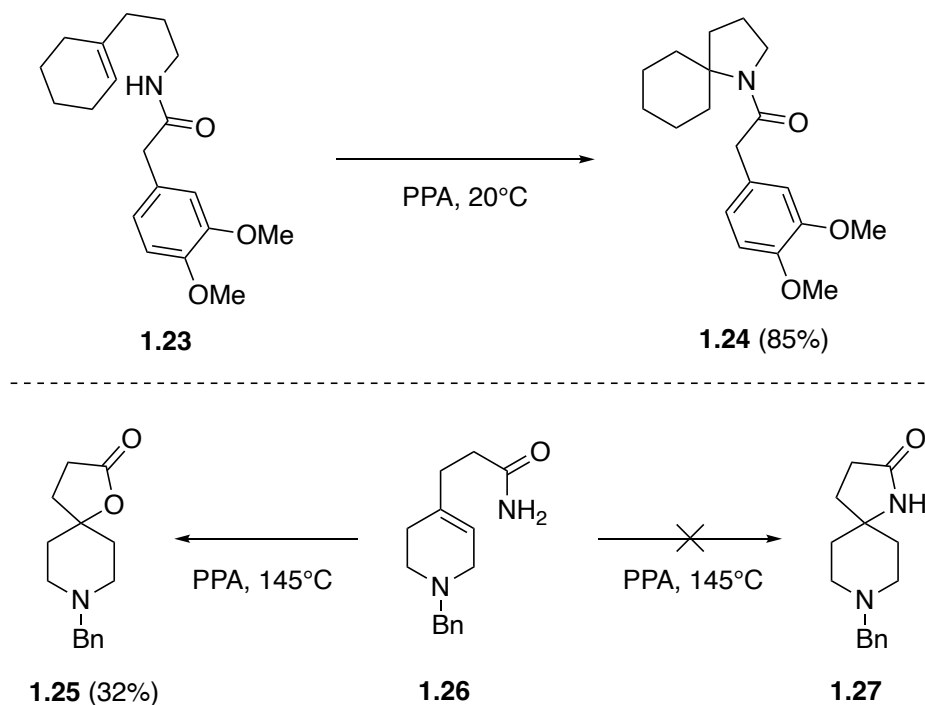


Схема 1.4 Синтез спіроциклічних сполук шляхом гідроамінування

Подібна стратегія може бути реалізована в більш м'яких умовах, при наявності карбонільної групи в складі молекули, яка забезпечує додаткову активацію подвійного зв'язку для реакції типу приєднання Міхаеля. Так було продемонстровано можливість проведення циклізації, каталізованої рTSA у присутності етиленгліколю¹⁹.

При цьому в умовах проведення реакції циклізації відбувається встановлення кетального захисту, тим самим запобігаючи розкриттю утвореного циклу шляхом реакції ретро-Міхаеля (Схема 1.5).

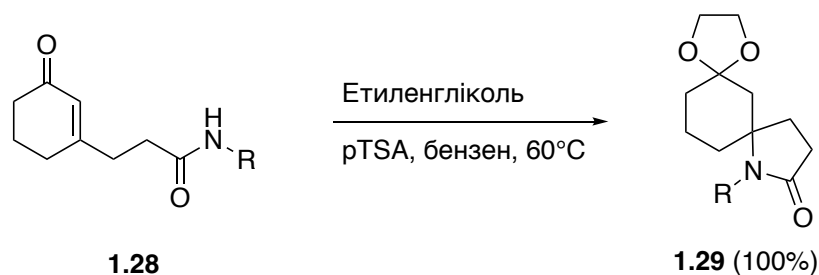


Схема 1.5 Отримання спіроциклічних сполук шляхом гідроамінування

Також повідомлялося про успішне проведення синтезу 1-азаспіро[5,5]ундекану **1.31** з метилкарбаматним захистом послідовністю реакцій Віттіга та Курціуса з подальшою циклізацією отриманого карбамату **1.30** в присутності трифлатної кислоти²⁰ (Схема 1.6).



Схема 1.6 Синтез спіроциклічних сполук шляхом гідроамінування

Подальший розвиток даної синтетичної стратегії було продемонстровано в публікації 2013 року²¹. Автори повідомляють про успішний синтез спіропіролідину **1.33** шляхом циклізації амідру **1.32** у присутності трифлатної кислоти. Подальша дія LiAlH_4 на отриманий аміноестер призвела до відновлення естерної та амідної груп з отриманням продукту **1.34**, який вдалося перегрупувати із розширенням циклу в спіроциклічний піперидин **1.35** (Схема 1.7). При цьому використання оптично активної вихідної амінокислоти дозволило отримати оптично активний спіроциклічний продукт.

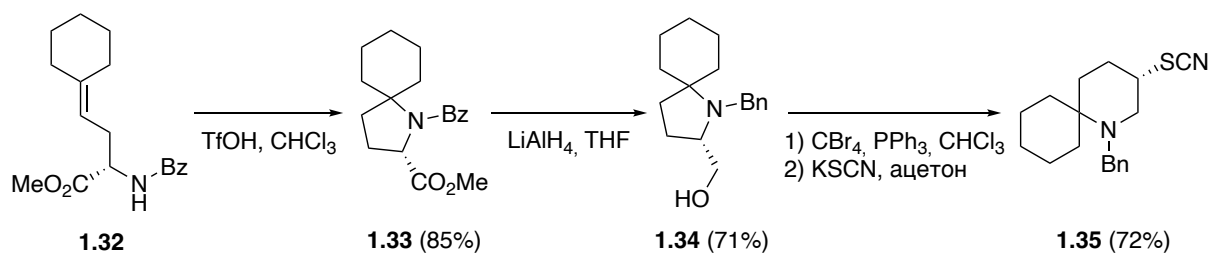


Схема 1.7 Синтез спіроциклічних сполук шляхом гідроамінування

Застосування вищезазначеної методології пов'язане в використанні кислотного каталізу, що накладає певні обмеження на використання певних функціональних груп в якості бічних замісників спіроциклічного каркасу. Варіантами вирішення цієї проблеми може бути проведення використання реакції йодлактонізації або двостадійне перетворення, що включає епоксидування подвійного зв'язку. Обидва ці підходи було продемонстровано в роботі присвяченій синтезу структурного скелета пергідрогістріонікотоксину²² **1.2**. Завдяки стереоспецифічності цих реакцій можливо отримати бічну функціональну групу з передбачуваною просторовою орієнтацією, що й було використано для подальшої функціоналізації отриманого спіроциклічного каркасу (**Схема 1.8**).

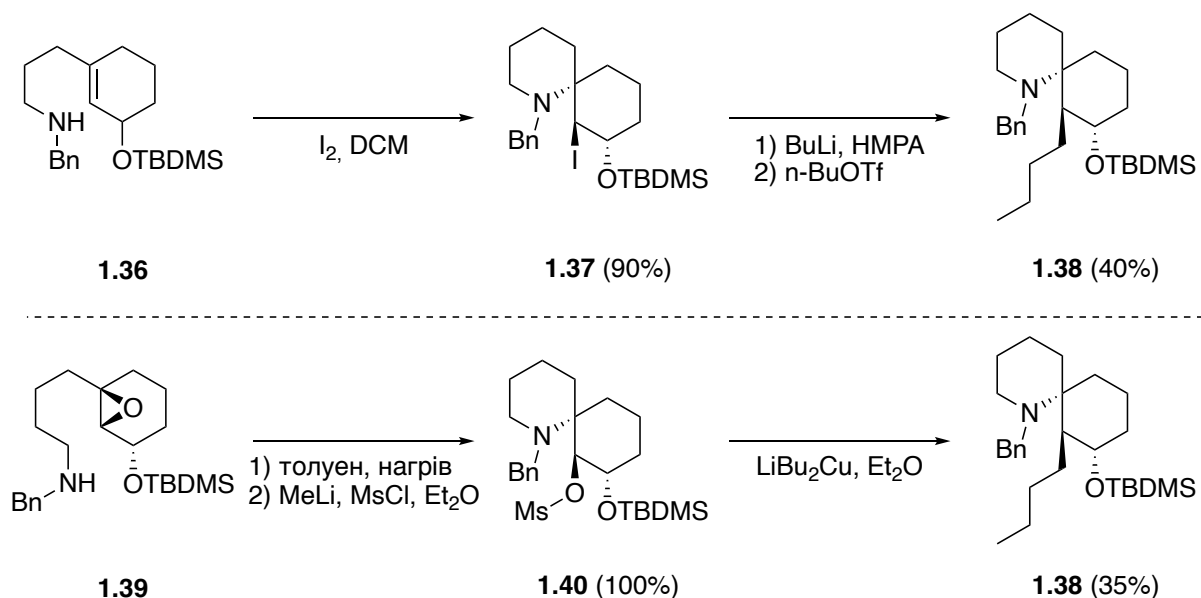


Схема 1.8 Синтез структурного скелета пергідрогістріонікотоксину **1.2**

Ще одним підходом до отримання 1-азаспіроциклічних сполук є введення атома азоту в вуглеводневі спіроциклічні системи шляхом розширення одного з циклів. Відомо про синтез 1-азаспіроунеканового скелета, як ключового структурного елемента гістріонікотоксину **1.1**, шляхом перегрупування Бекмана на відповідних спіроциклічних оксимів **1.42**^{23,24}. Автори повідомляють про утворення одного регіоізомера даного перетворення при проведенні реакції в присутності TsCl та триетиламіну або піридину (Схема 1.9).

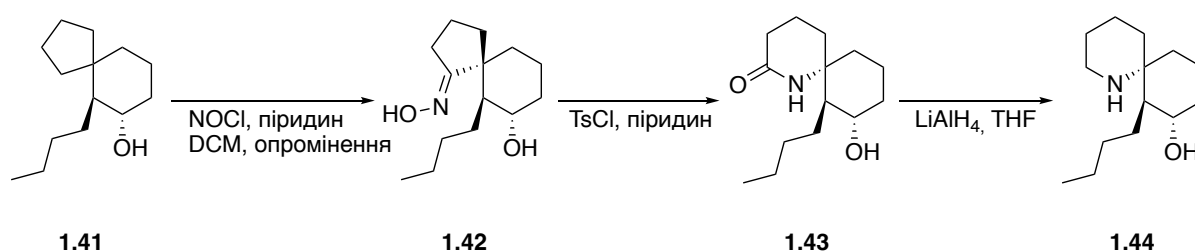


Схема 1.9 Синтез спіроциклічних сполук шляхом перегрупування Бекмана

Одним із альтернативних варіантів цього перетворення, для отримання спіроциклічних амідів є використання α -азидосульфідів **1.44**. Вони в досить м'яких умовах, дією трифтороцтової кислоти, можуть бути перетворені в спіроциклічні амідів²⁵.

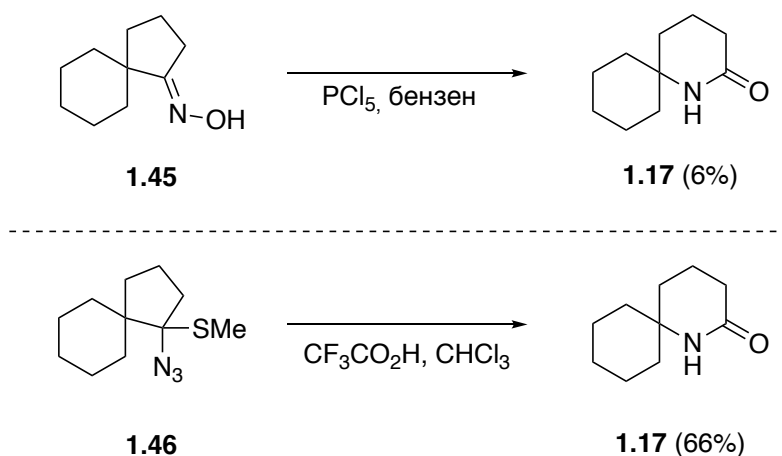


Схема 1.10 Синтез спіроциклічних сполук шляхом перегрупування Бекмана

Автори повідомляють, що у випадку застосування даної методології продукт **1.17** вдалося отримати з виходом 66% порівняно з виходом в 6% у випадку класичного перегрупування Бекмана²⁶ (Схема 1.10).

Цікавим прикладом отримання спіроциклічних амідів є описана в 1975 році фотохімічна циклізація хлораміду²⁷. Автори повідомляють про перегрупування N-Cl аміду **1.47**, отриманого шляхом дії N-хлор сукцинамиду на літієву сіль аміду **1.48** під час опромінення їх у розчині бензену (Схема 1.11). При цьому було зафіксовано утворення лише 5-ти членних спіроциклічних продуктів циклізації.

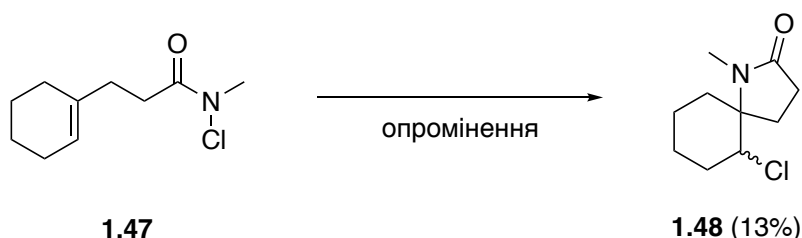


Схема 1.11 Фотохімічний синтез спіроциклічних сполук

Окрема стратегія отримання спіроциклічних сполук із піролідиновим фрагментом базується на циклізації δ-аміноспиртів (Схема 1.12).

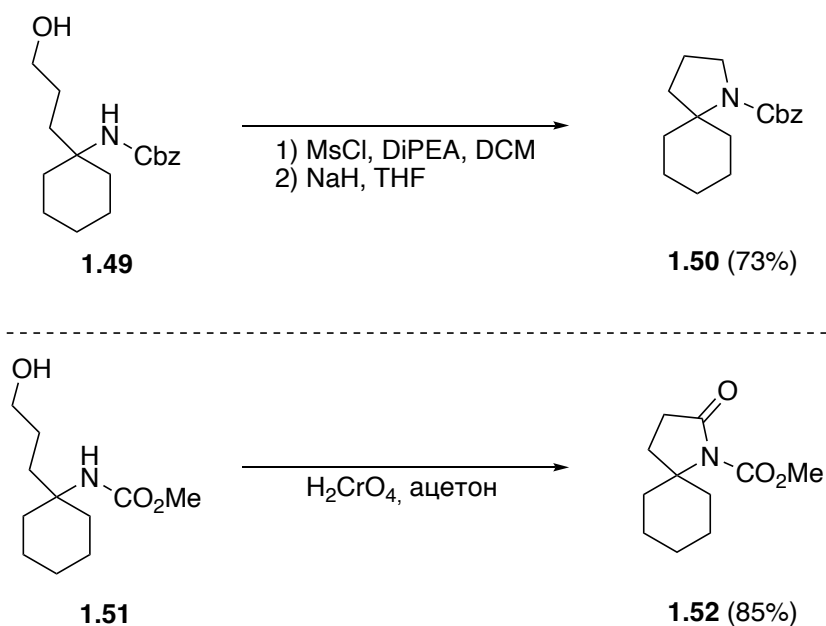


Схема 1.12 Синтез спіроциклічних сполук з δ-аміноспиртів

Вихідні аміноспирти **1.49** можуть бути перетворені у відповідні мезилати з подальшою їх циклізацією у відповідні спіропіролідони **1.50**²⁸ під дією NaN. Відомо також перетворення захищених δ-аміноспиртів у спіропіролідони **1.52** шляхом окисної циклізації у присутності реагенту Джонса з подальшою дією TMSI²⁹.

Ще один відомий у літературі підхід до отримання 1-азаспіроциклів базується на отриманні δ-аміно-β-кетоестерів **1.55** з відповідних β-амінокислот **1.56** і подальшій їх циклізації у присутності альдегідів або кетонів (Схема 1.13)³⁰. Використання кетонів на останній стадії дозволяє отримати біспіропіперидини. Автори повідомляють, що у випадку циклізації з альдегідами, продукти утворюються з високою діастереоселективністю. При цьому залишається можливість для подальшої функціоналізації як кетону так і естерної групи.

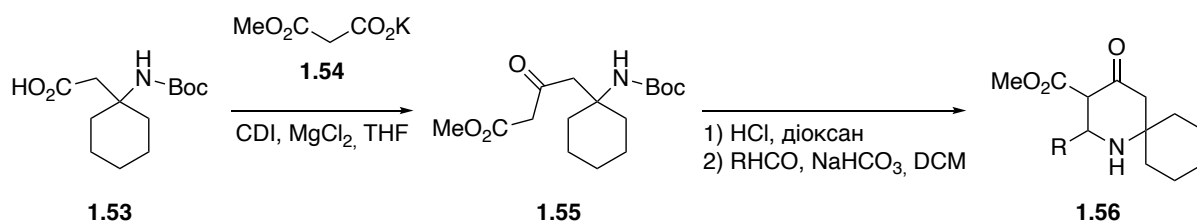


Схема 1.13 Синтез спіроциклічних сполук з δ-аміно-β-кетоестерів

1.2 Методи, засновані на утворенні С–С зв'язку

Розглядаючи методи утворення 1-азаспіроциклічних систем, які базуються на формуванні простого зв'язку між атомами карбону, варто приділити увагу реакції [3+2] циклоприєднання за участю нітронів. Дана методологія широко використовується в синтезі гістріонікотоксинового скелету, які будуть розглянуті нижче. Найбільш поширеним є утворення нітрону на піперидиновому циклі та його подальша спонтанна циклізація з

подвійним зв'язком бічного ланцюга³¹. При такому підході утворюється трициклічна система, яка легко розщеплюється по зв'язку N–O під дією металічного цинку³², амальгами натрію³³ або гідруванням в присутності паладію³⁴ (Схема 1.14).



Схема 1.14 [3+2] циклоприєднання нітронів в синтезі спіроциклів

Цей підхід дозволяє легко отримати структурний каркас 1-азаспіро[5,5]ундекану, який вже містить гідроксильну групу з просторовою конфігурацією, подібною до гістріонікотоксину **1.1**. Також було показано, що при використанні дизаміщеного алкенового фрагменту в (Z) конфігурації, утворений продукт містить замісник в транс конфігурації відносно гідроксильної групи, що також нагадує просторову організацію гістріонікотоксину **1.1**³¹.

Саме цей підхід став основою повного синтезу гістріонікотоксину та пергідрогістріонікотоксину, описаного в 2008 році⁵. На ключовому етапі нестабільний нітроновий інтермедіат **1.62** був виділений у вигляді аддукту зі стиреном **1.63**, який після подальших перетворень бічного ланцюга був розщеплений нагріванням під дією мікрохвильового опромінення та вступив у внутрішньомолекулярне циклоприєднання (Схема 1.15).

Згодом було розроблено масштабований синтез пергідрогістріонікотоксину **1.2** з використанням проточного реактора, який базується на схожому підході³⁴.

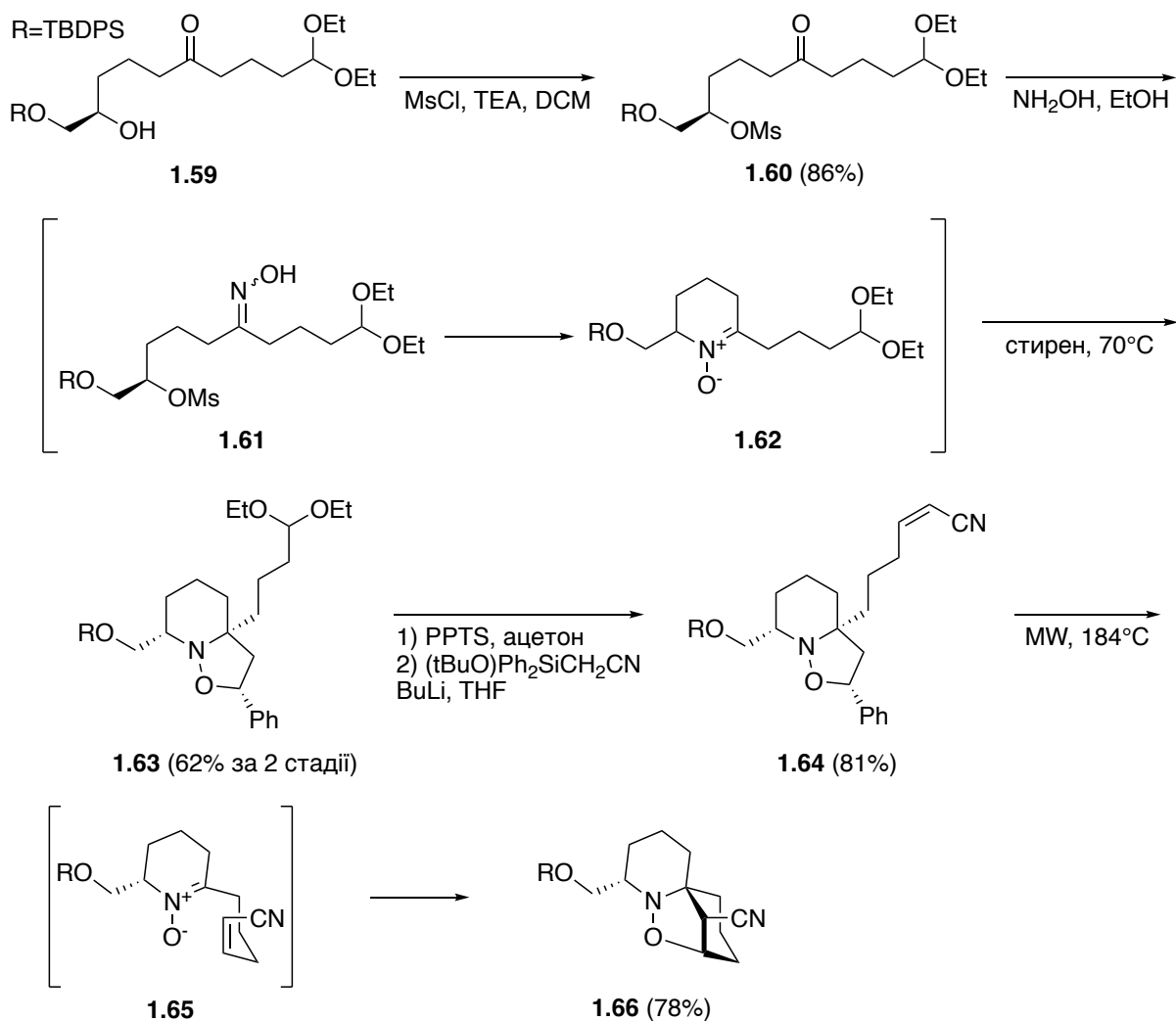


Схема 1.15 Синтез гістріонікотоксину

Варто зазначити, що залежно від конфігурації нітрону, а також розташування алкенового фрагмента відносно нього, можливе утворення трьох різних продуктів циклізації³⁵. Хоча більшість методів спрямовані на утворення продуктів з ядром 1-азаспіро[5,5]ундекану, відомі й приклади успішної циклізації нітронів з іншою регіоселективністю³². Так при циклізації термінального алкenu (Схема 1.16) вдалось отримати каркас 1-азаспіро[4,5]декану з гідроксиметильним замісником **1.69**.

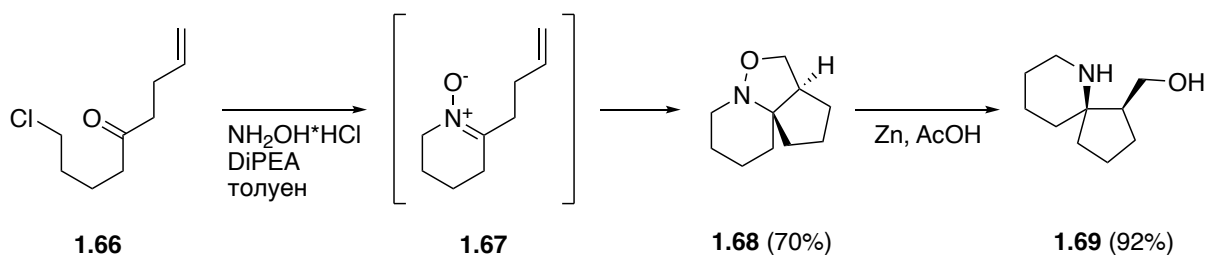


Схема 1.16 Циклізація нітрону з альтернативною регіоселективністю

Відомі також приклади циклізацій за участю нітронів в яких відбувається формування піперидинового циклу³⁶. Так циклоприєднання відбувається між подвійним зв'язком алільного фрагменту та екзоциклічним нітроном (Схема 1.17). Подальше розщеплення N–O зв'язку призводить до утворення спіропіперидинів з гідроксильною групою в піперидиновому циклі **1.72**.

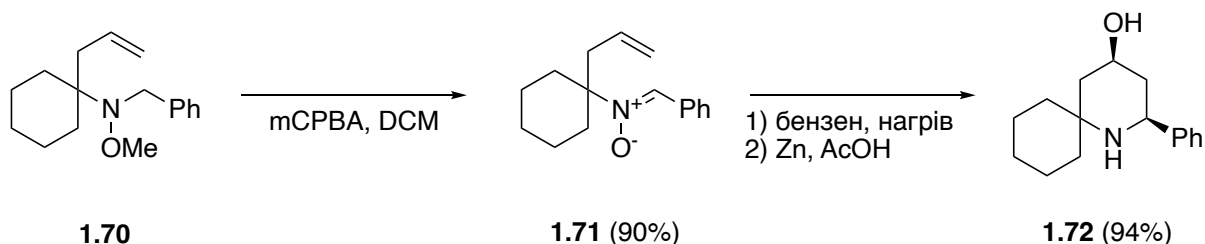


Схема 1.17 Циклізація екзоциклічного нітрону

Незвичайний підхід до отримання 1-азаспіро[5,5]ундеканового фрагмента був продемонстрований в ще одній роботі присвяченій синтезу аналогів гістріонікотоксину³⁷ **1.1**. Опромінення ненасиченого інтермедіату **1.73** призвело до діастереоселективної реакції [2+2] циклоприєднання з утворенням тетрациклічного продукту **1.74**, який був розщеплений з утворенням спіроциклічного каркаса **1.75** (Схема 1.18).

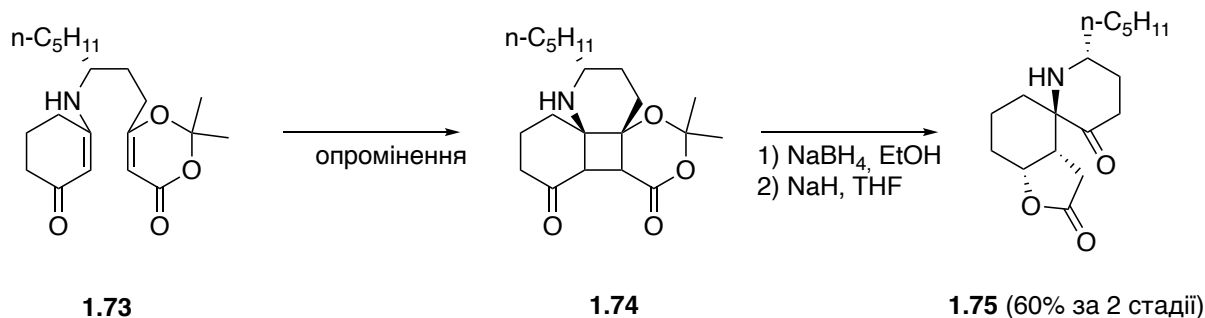


Схема 1.18 Фотохімічний синтез спіроциклічних сполук

Ще одним підходом до синтезу спіроциклічних систем є використання металорганічних сполук. Один із перших синтезів спіроциклічного фрагмента³⁸ було здійснено на основі подвійного приєднання реагенту Гриньяра до N-метил глутариміду **1.76**, що призвело до отримання спіроциклічного аміду **1.78** (Схема 1.19).

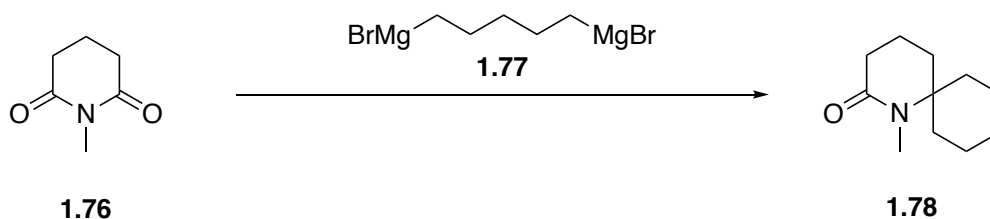


Схема 1.19 Синтез спіроциклів з використанням реагенту Гриньяра

Згодом цей підхід був модифікований для використання мономагнійорганічних реагентів³⁹. Так, після приєднання одного еквівалента реагенту Гриньяра **1.80** до глутариміду **1.79** отриманий продукт у присутності мурашиної кислоти циклізується у спіроциклічний каркас **1.82**. Стадія циклізації відбувається між ацилімінієвим катіоном та алкеновим фрагментом у присутності мурашиної кислоти (Схема 1.20). При цьому конфігурація алкену визначає стереохімію отриманого продукту, а сам синтез можна проводити без виділення проміжної сполуки⁴⁰. Така методологія була застосована в одному з синтезів гістріонікотоксину⁴¹ **1.1**.

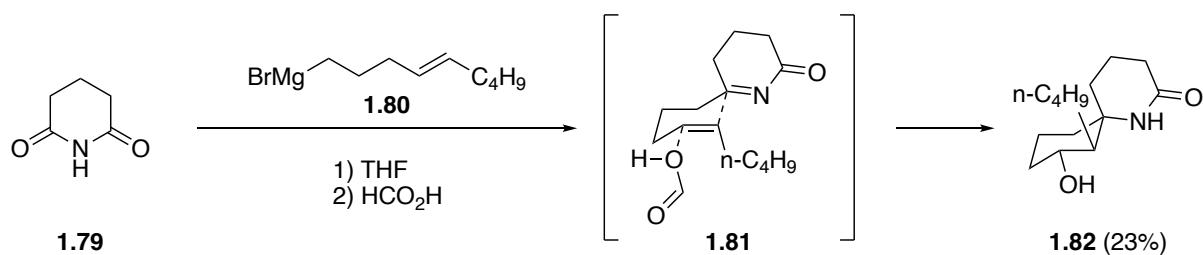


Схема 1.20 Синтез спіроциклів з використанням реагенту Гриньяра

Метод із двостадійним перетворенням циклічних кетонів у спіропіролідини було описано в 2016 році⁴². Даний метод полягає у формуванні іміна **1.86** або **1.87** з кетону та комерційно доступного етил-4-амінобутирату гідрохлориду **1.85**, з його подальшою циклізацією в присутності сильної основи (**Схема 1.21**). Проте невисокі виходи та обмежений набір субстратів вказують на необхідність подальшого вдосконалення цього підходу.

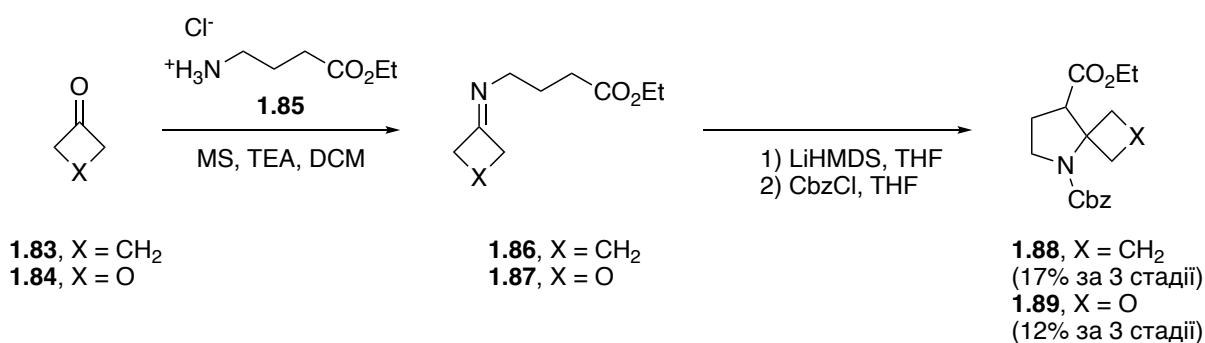


Схема 1.21 Синтез спіроциклічних сполук з циклізацією іміна

Ще один підхід до отримання спіропіперидинів було представлено у 2008 році⁴³. Він включає алкілування α -аміонітрилу **1.90** з подальшою відновною циклізацією (**Схема 1.22**). Реакція дозволяє замикати 5- та 6-членні цикли з високими виходами.

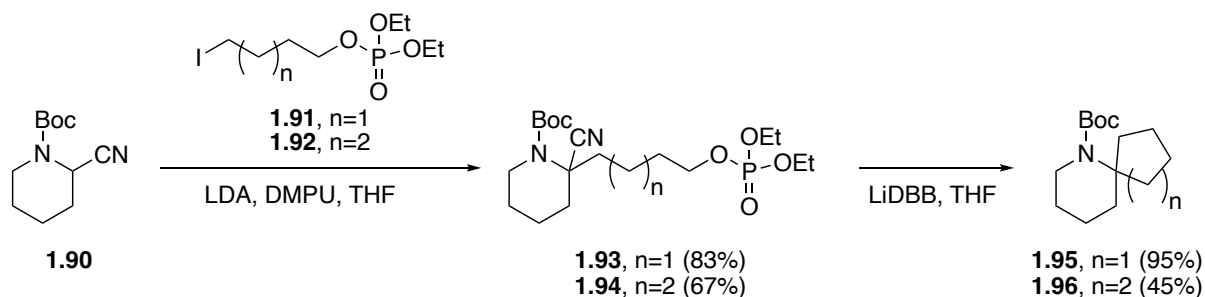


Схема 1.22 Синтез спіроциклічних амінів шляхом відновної циклізації

Згодом ця ж наукова група продемонструвала можливості застосування цього методу для отримання спіроциклічних сполук альтернативним шляхом через замикання піролідинового циклу (**Схема 1.23**)⁴⁴.

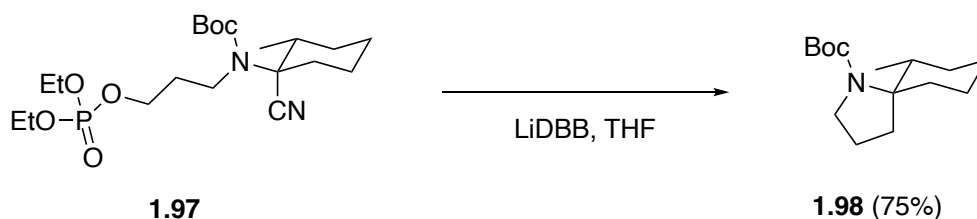


Схема 1.23 Синтез спіроциклічних амінів шляхом відновної циклізації

В 2011 році використання перегрупування аза-Ахматовича дозволило отримати спіроциклічний продукт **1.101**, що містить структурний компонент піннаїнової кислоти⁴⁵ **1.5**. Окиснення фурану та перегрупування аміну призвело до утворення напіваміналю, який із подальшою заміною гідроксилу на аліл у присутності кислоти Льюїса був перетворений у кінцевий продукт. Наступне поетапне відновлення дало змогу отримати спіроциклічний амін (**Схема 1.24**).

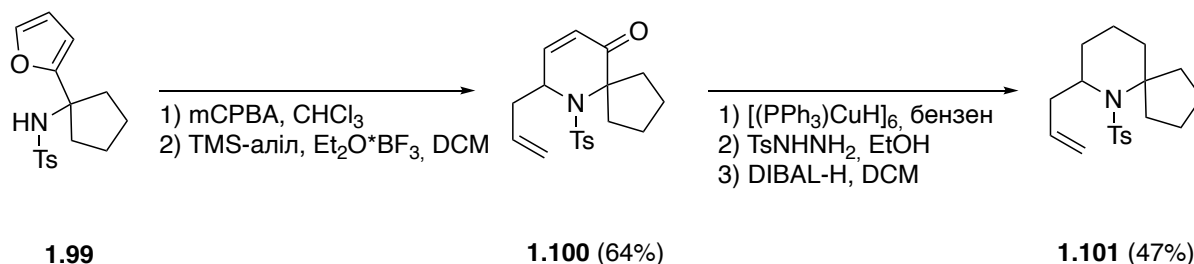


Схема 1.24 Синтез спіроциклів через перегрупування аза-Ахматовича

Окремим напрямом є утворення спіроциклічних сполук шляхом замикання циклу на бічному ланцюзі. Найпростішим прикладом є реакція Дікмана, яка дозволяє отримати сполуки з функціоналізованим циклом (Схема 1.25). Для вирішення проблеми регіоселективності даної реакції частим є використання субстратів в яких одна з естерних груп розташована біля четвертинного атома карбону і не здатна до енолізації^{46,47}.

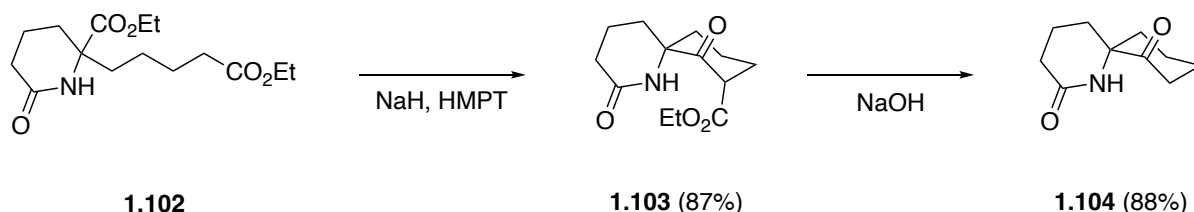


Схема 1.25 Синтез спіроциклів через циклізацію Дікмана

Також відомі приклади замикання циклу за допомогою ацилоїнової конденсації. В роботі 1975 року⁴⁸ повідомляється про синтез спіроциклічного аміну **1.106** з використанням модифікації Рувльмана вищезгаданої ацилоїнової конденсації (Схема 1.26).

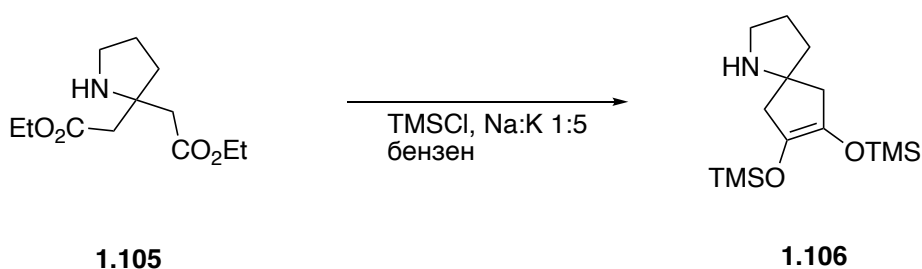


Схема 1.26 Синтез спіроциклів за допомогою ацилоїнової конденсації

Автори зазначають, що важливу роль в цьому процесі відіграє склад відновника, так в даному випадку цільовий продукт утворюється лише за використання сплаву Na:K = 1:5.

Замикання циклу шляхом реакції Дікмана можливе не тільки в карбоциклічному фрагменті. Представлено діастереоселективний синтез спіропіролідинового фрагмента з використанням α -амінокислот із циклічним фрагментом як вихідних сполук⁴⁹. Так, утворення амиду з моноетилмалонатом призводить до утворення діестеру **1.108**, який під дією етилату натрію вступає в реакцію Дікмана. Подальше декарбоксілювання в кислих умовах призводить до утворення спіропіролідину **1.110** (Схема 1.27).

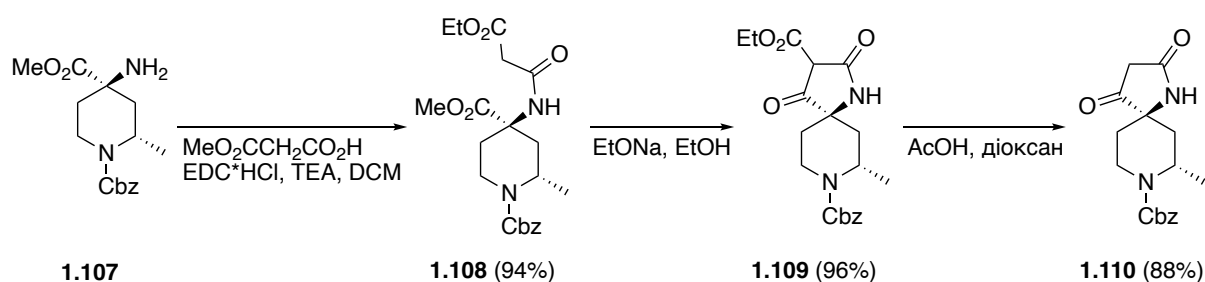


Схема 1.27 Синтез спіроциклів через циклізацію Дікмана

В іншій роботі було продемонстровано можливість застосування даного підходу на широкому спектрі субстратів для отримання спіроциклічних сполук з високими виходами⁵⁰.

1.3 Методи, засновані на утворенні C=C зв'язку (метатезис алкенів)

Метатезис алкенів є однією з найпоширеніших реакцій утворення нового подвійного зв'язку⁵¹ тому не дивно, що його варіація з утворенням циклу — RCM (Ring Closing Metathesis) — часто застосовується для отримання спіроциклічних систем. Використання даної стратегії потребує

синтезу певних субстратів, що містять поруч два алкенові фрагменти. Найбільш ефективною ця реакція є при утворенні невеликих 5–7-членних циклів, хоча можливі й інші варіанти⁵¹. Зважаючи на рівноважний характер реакції метатезису, для її ефективного застосування необхідно зміщення рівноваги реакції в сторону утворення циклічного продукту, найчастіше в реакціях RCM один із новоутворених алкенів повинен бути досить летким, щоб покинути реакційну суміш. Зручними вихідними сполуками для цього є молекули, що містять алільні фрагменти, метатезис яких призводить до утворення етилену як побічного продукту.

Так, у 2000 році було продемонстровано синтез спіроциклічних сполук, що містять один із важливих структурних елементів піннаїнової кислоти⁵² **1.5**. У цьому випадку вихідні циклічні кетони перетворювалися на діалільні похідні, які далі піддавали реакції RCM із використанням каталізатора Граббса першого покоління **1.111** (Схема 1.28). Було продемонстровано вплив захисної групи на атомі азоту.

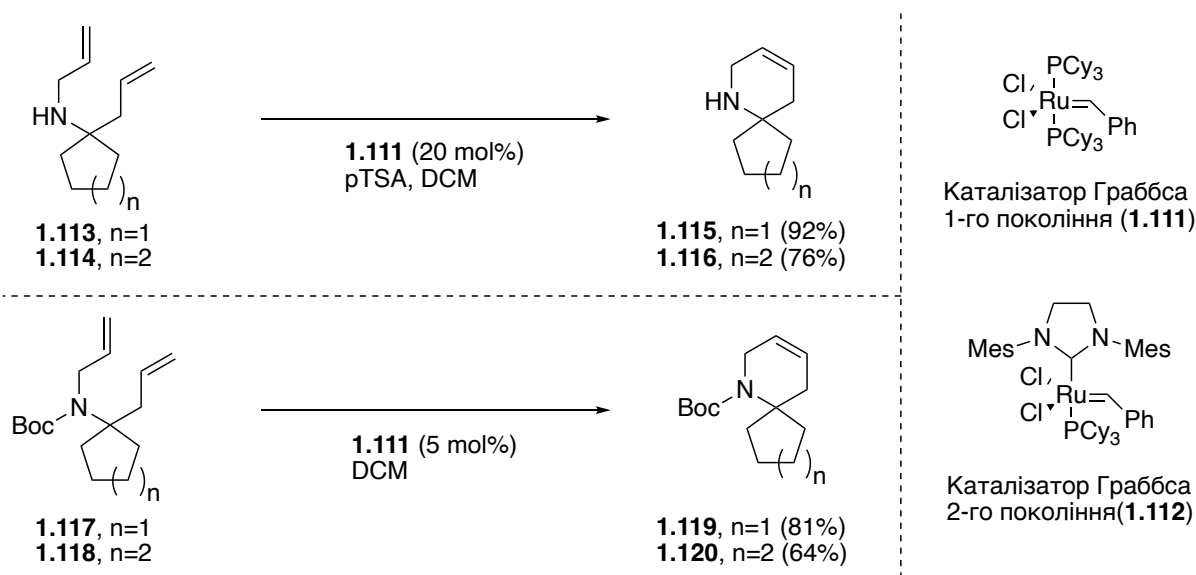


Схема 1.28 Синтез спіроциклічних сполук з використанням RCM

Використання незахищеного аміну потребувало додавання рTSA для зв'язування основного центру, а також досить високого вмісту каталізатора (20 мольних %) та тривалого часу реакції (6–7 днів). Водночас використання Вос-захисту значно скорочувало час реакції та необхідну кількість каталізатора.

Успішне застосування метатезису було продемонстровано також для отримання спіроциклічного аміну з “делікатним” оксетановим фрагментом (Схема 1.29)⁵³. Наявність третинного аміну у структурі субстрату потребувала застосування 1 еквівалента кислоти як добавки, при цьому використання каталізатора Граббса другого покоління **1.112** дозволило досягти високих виходів при значно нижчому вмісті каталізатора. Отриманий продукт метатезису **1.122** було успішно відновлено в насичений продукт **1.123**

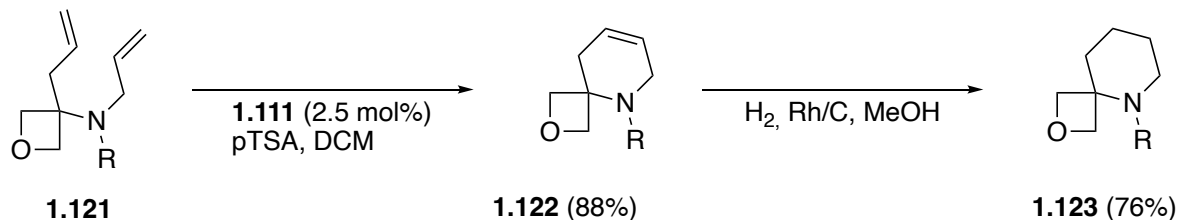


Схема 1.29 Синтез спіроциклічних сполук з використанням RCM

Метатезис алкенів було також застосовано для синтезу спіроциклічних діамінів⁵⁴. Як вихідну сполуку використовували циклічний амінокетон, який спочатку перетворювали на діалільну похідну **1.124**, **1.125** з ортогональним захистом на двох аміногрупах (Схема 1.30). Також повідомлялося про синтез ядра 3,7-діазспіро[5,6]додекану **1.127** шляхом введення гомоалільного фрагмента для утворення 7-членного циклу в процесі метатезису.

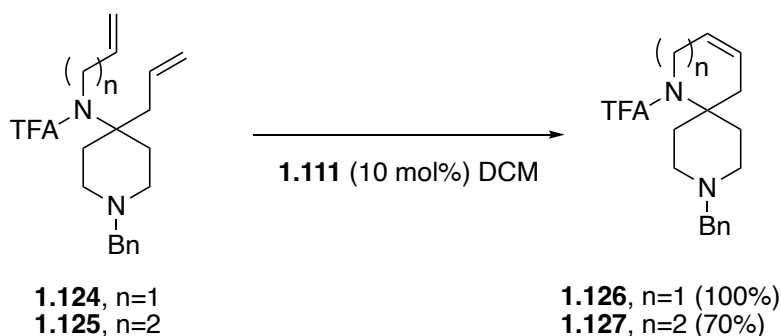


Схема 1.30 Синтез спіроциклічних сполук з використанням RCM

Окрім використання алільних фрагментів як субстратів для метатезису, відомо також застосування акрилових подвійних зв'язків. Дві основні варіації цього підходу було продемонстровано в іншій роботі, присвяченій отриманню спіроциклічних діамінів⁵⁵.

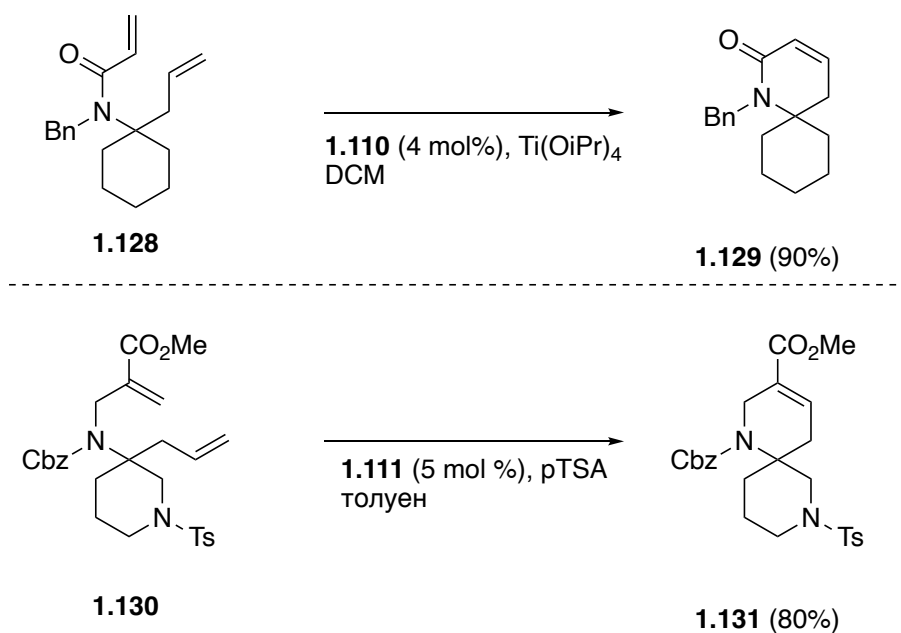


Схема 1.31 Синтез спіроциклічних сполук з використанням RCM

Перший варіант передбачає використання акриламідного субстрату **1.128** для утворення циклічного акриламіду **1.129**. Однак знижена реакційна здатність акриламідного фрагмента потребує застосування кислот Льюїса. Інший підхід використовує акриловий естер **1.130**. Цікаво, що в цьому

випадку не спостерігається значного зниження реакційної здатності, і немає необхідності у використанні добавок (**Схема 1.31**). Перевагою цих підходів є можливість синтезу поліфункціональних спіроциклічних сполук, які є важливими будівельними блоками для потреб медичної хімії².

У разі використання акриламідів у реакції метатезису важливе значення має положення додаткових замісників біля подвійного зв'язку. В роботі 2002 року⁵⁶ було продемонстровано, що утворення спіроциклічних акриламідів можливе як за відсутності додаткових замісників у подвійному зв'язку, так і за наявності метильної групи в α -положенні. Проте введення метильної групи в β -положення унеможливорює отримання, як β -монометильної похідної, так і α, β -диметильної похідної (**Схема 1.32**).

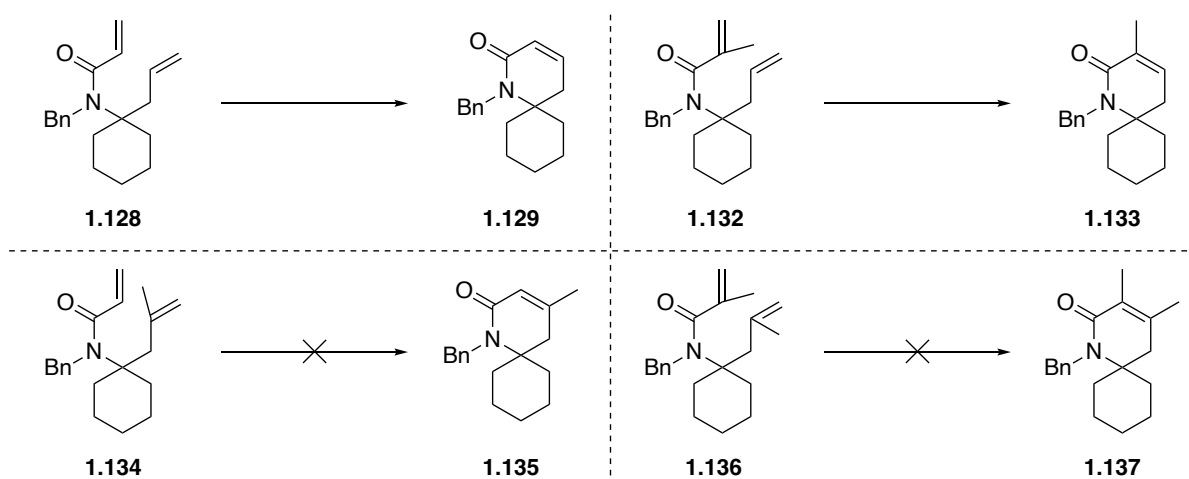


Схема 1.32 Вплив замісників алкенового фрагмента на перебіг RCM

Відомо також про застосування нового покоління водорозчинних каталізаторів для метатезису алкенів⁵⁷. Так, було продемонстровано синтез спіроциклічного аміну **1.139** у водному розчині. Використання аміну у вигляді гідрохлориду дозволяє не лише зв'язати основний центр, а й суттєво збільшити водорозчинність молекули (**Схема 1.33**).

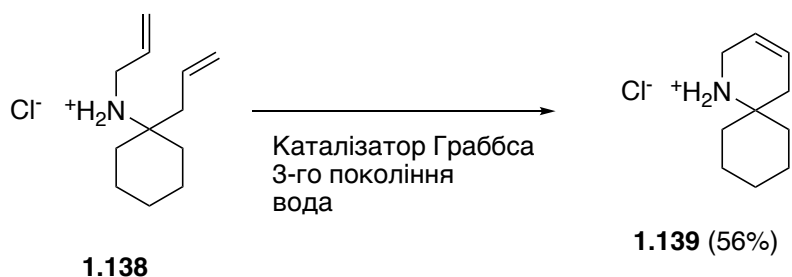


Схема 1.33 Синтез спіроциклічних сполук з використанням RCM в воді

1.4 Методи, засновані на синхронних та тандемних процесах

Ще одним напрямом синтезу спіроциклічних амінів є тандемні процеси, у яких утворюється одразу кілька зв'язків спіроциклічної системи. Одним із таких процесів є описаний у 2010 році синтез⁵⁸, що базується на взаємодії піперидону **1.140** з кетонами, яка призводить до каскаду перетворень, що включають альдольну конденсацію, фрагментацію Гроба та приєднання за Міхаелем.

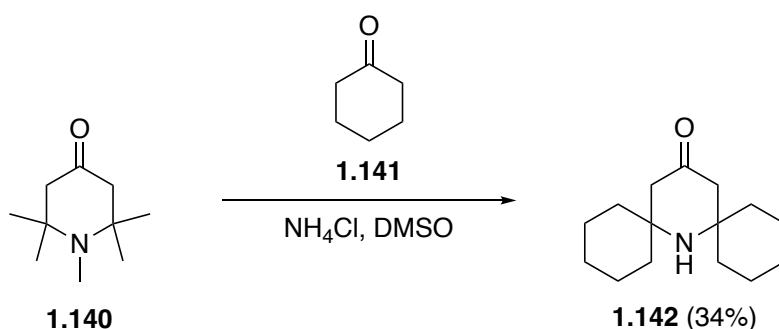


Схема 1.34 Тандемний синтез спіроциклічних сполук

Два послідовних каскади таких перетворень призводять до утворення диспіроциклічних амінів (**Схема 1.34**). Відсутність можливості зупинити реакцію на проміжному етапі зменшує практичну значущість цього методу.

В іншому прикладі трициклічні спіроциклічні аміни було синтезовано за допомогою каталізованого сріблом діастереоселективного [6+3]

циклоприєднання⁵⁹. Автори повідомили про успішне диполярне циклоприєднання тропону **1.144** до азометинового іліду **1.143** в м'яких умовах. Як каталізатор використовували ацетат срібла з трифенілфосфіном та DBU в якості основи, що дозволило досягти високої діастереоселективності отриманого продукту (Схема 1.35).

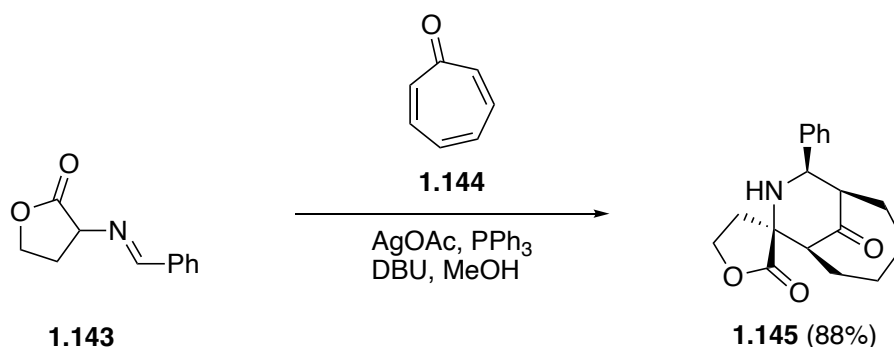


Схема 1.35 Синтез спіроциклів на основі [6+3] циклоприєднання

Ще один альтернативний підхід до синтезу ядра азаспіроундекану було продемонстровано у 2008 році³³. Оксим **1.146** вступав у реакцію Дільса-Альдера з дієном **1.147**, після чого до новоутвореного подвійного зв'язку приєднувалася гідроксильна група. Трициклічний скелет розкривали шляхом відновлення N–O зв'язку за допомогою амальгами натрію (Схема 1.36).

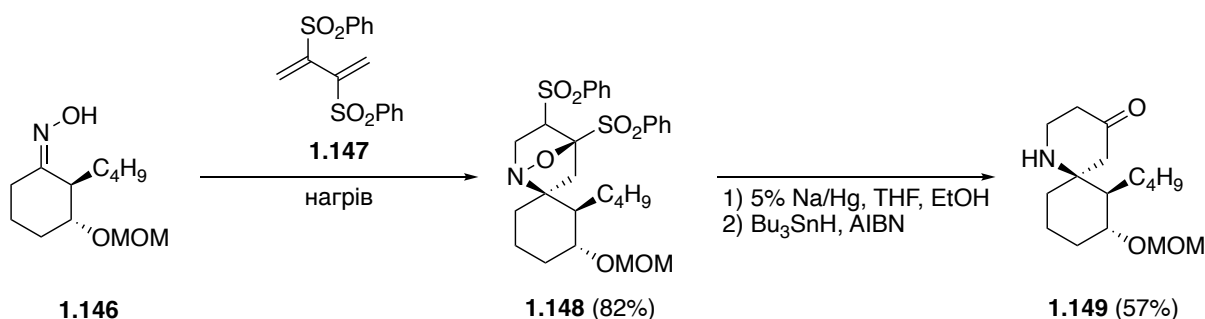


Схема 1.36 Синтез спіроциклів на основі реакції Дільса-Альдера

У 2012 році було опубліковано синтез спіроциклів, заснований на тандемі реакцій гідроамінування та напівпінакового перегрупування⁶⁰. Автори повідомляють про приєднання тозил-захищеного аміну до алкінового фрагмента при каталізі комплексами на основі Au та Ag. При цьому проміжний продукт **1.151** одразу зазнає напівпінакового перегрупування, що призводить до утворення спіроциклічного фрагмента 1-азаспіро[4,4]нонану **1.152** (Схема 1.37).

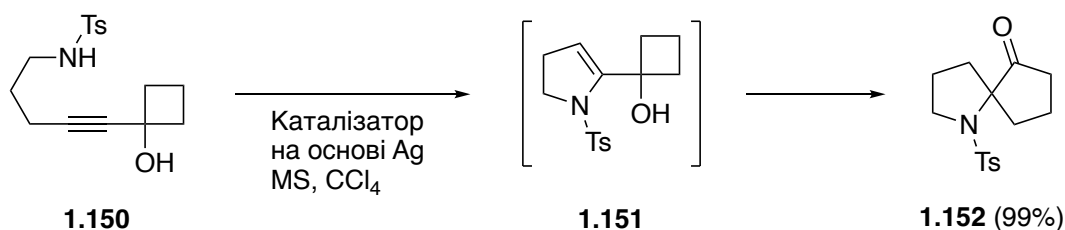


Схема 1.37 Синтез на основі напівпінакового перегрупування

Ще одним підходом є використання SnAP-реагентів. Ці реагенти, що містять аміногрупу з одного боку ланцюга та оловоорганічний фрагмент з іншого, можуть бути легко використані для отримання піперидинових циклів із карбонільної групи циклічних кетонів, що відкриває шлях до великого різноманіття спіроциклічних амінів⁶¹. На першому етапі відбувається приєднання аміногрупи до кетону з утворенням іміну **1.155**, після чого під дією трифлату міді відбувається гомолітичне розщеплення зв'язку C-Sn і радикальне приєднання до іміну (Схема 1.38).

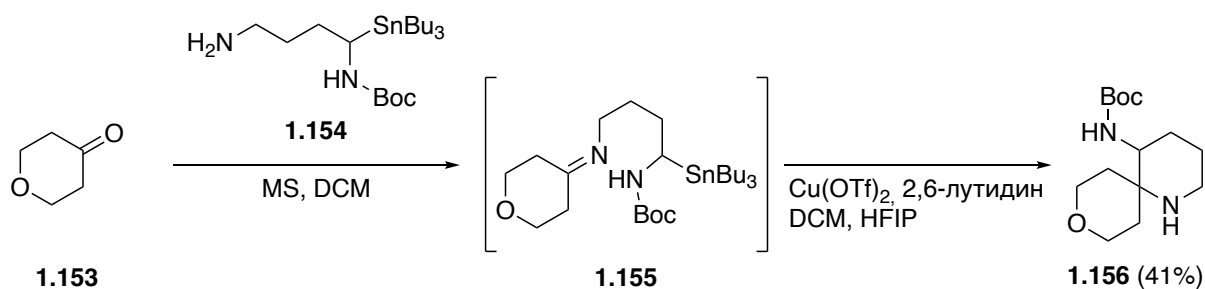


Схема 1.38 Синтез спіроциклів з використанням SnAP-реагентів

Значним недоліком даного методу є використання високотоксичних оловоорганічних сполук.

Іншим прикладом замикання спіропіперидинового фрагмента із циклічних кетонів є їхня реакція з N-Вос- δ -аміно- β -кетестерами⁶². Самі ж вони можуть бути згенеровані дією діаніону метилацетоацетату **1.158** на N-Вос-іміни, отримані *in situ* з відповідних сульфонів **1.157**. Після зняття Вос-захисту відбувається циклізація у високофункціоналізований спіропіперидин **1.160** (Схема 1.39).

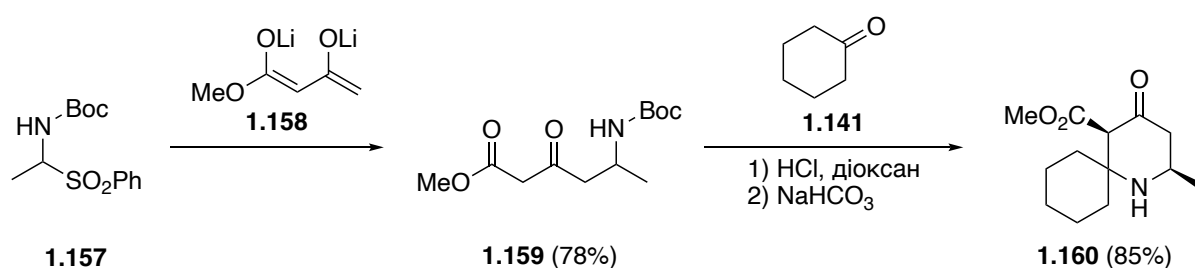


Схема 1.39 Синтез з використанням N-Вос- δ -аміно- β -кетестерів

Ще одна стратегія синтезу, яка використовує тандемні процеси утворення іміну та реакцію аза-Сакураї, була представлена в роботі 2019 року⁶³. Автори вказують на високу діастереоселективність, зумовлену використанням α -арил-заміщених циклічних кетонів, та можливість подальшої функціоналізації екзоциклічної метиленової групи. При цьому реакція відбувається в досить м'яких умовах у присутності оцтової кислоти (Схема 1.40).

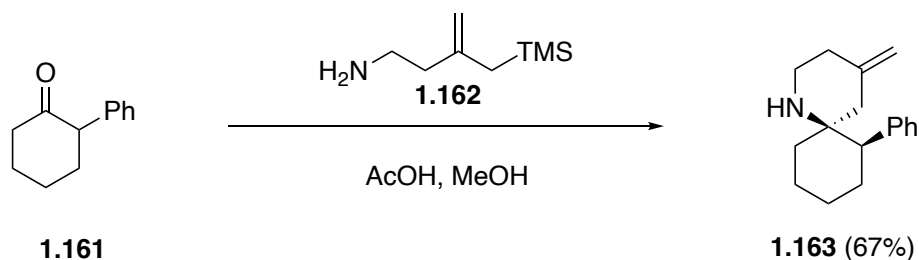


Схема 1.40 Синтез спіроциклів з використанням реакції аза-Сакураї

Схожий підхід був також продемонстрований іншою групою³⁶. Використання двокомпонентного підходу за участю кетону **1.141** та модифікованого гідроксиламіну **1.164** каталізованого трифлатом скандію дозволило отримати спіроцикли з вінільним замісником (Схема 1.41).

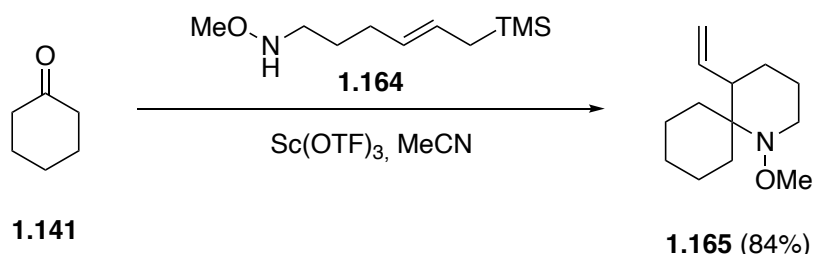


Схема 1.41 Синтез спіроциклів з використанням реакції аза-Сакураї

Відомо також приклади з використанням N-заміщених гомоаліламінів в одостадійних циклізаціях з кетонами (Схема 1.42). Тандемне перетворення N-тозил-гомоаліламіну з кетонами дозволяє отримати спіроциклічні піперидини з помірними виходами⁶⁴. Реакція відбувається в присутності каталітичної кількості AlCl_3 та надлишку TMSBr . Інший підхід, використовує фотохімічну циклізацію у спіропіролідини під дією видимого світла та в присутності іридієвого фотокаталізатора⁶⁵.

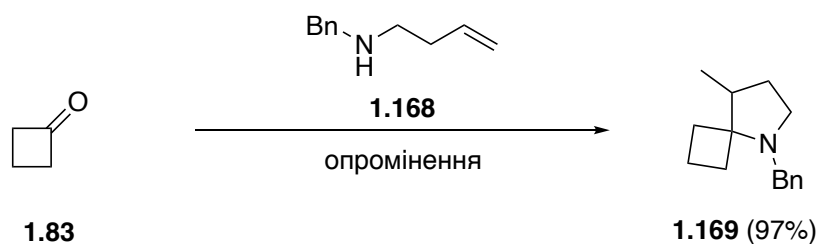
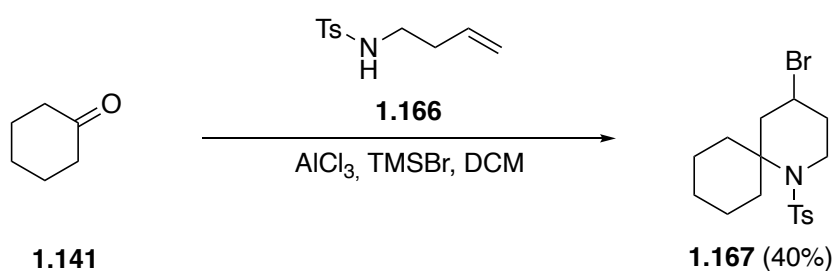


Схема 1.42 Синтез спіроциклів з використанням гомоаліламінів

1.5 Реакція Петасіса за участі кетонів, як інструмент утворення четвертинного атома вуглецю в синтезі спіроциклічних сполук

У 1993 році Петасісом було описано нову реакцію боро-Маніха для синтезу заміщених аліламінів⁶⁶. Описаний підхід базувався на *in situ* утворенні імінієвого катіона з подальшим приєднанням до нього вінілборонових кислот (Схема 1.43).

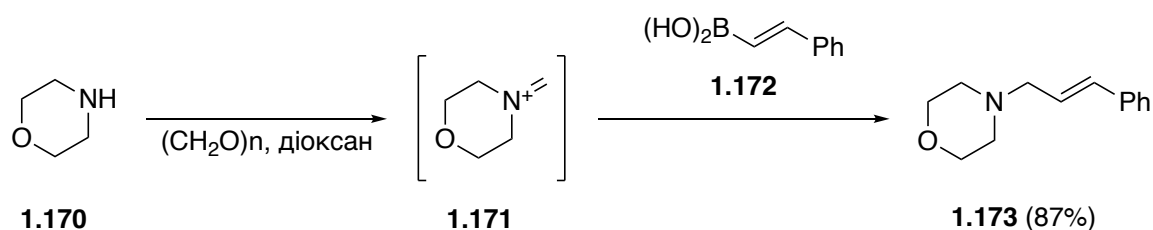


Схема 1.43 Перші опубліковані приклади реакції Петасіса

Подальші дослідження використання вінілборонових кислот як нуклеofilів у реакції з імінами призвели до розробки методу реакції Петасіса в класичному варіанті⁶⁷. Описаний підхід дозволяє проводити реакцію між альдегідом, аміном та бороною кислотою з отриманням відповідних аліл- або бензиламінів (Схема 1.44).

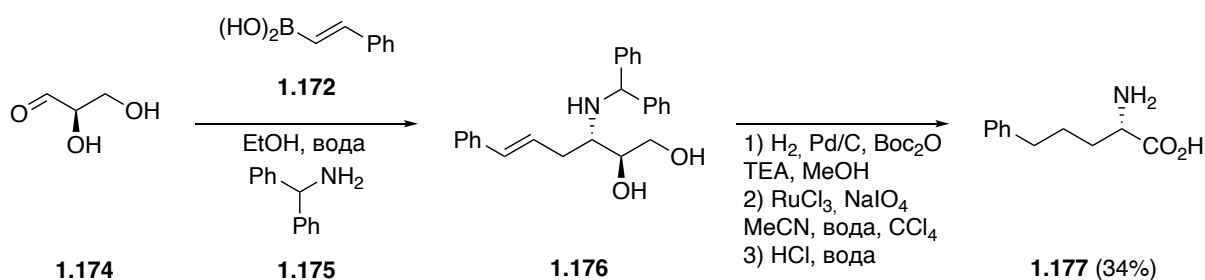


Схема 1.44 Використання реакції Петасіса для синтезу α -амінокислот

Було продемонстровано можливість застосування широкого спектра субстратів для цієї реакції, що робить цей метод дуже зручним для комбінаторної хімії. Для амінного компонента показано використання

аміаку, первинних та вторинних амінів. Для боронового компонента можливе використання вініл-, арил- та гетероарилборонових кислот⁶⁸. Також було показано, що при наявності хірального центру в α -положенні до карбонільної групи приєднання боронової кислоти відбувається діастереоселективно, що дозволило отримати хіральні α -амінокислоти із використанням цієї методології⁶⁷.

Крім того, було розроблено метод для одностадійного синтезу α -арил- та α -гетероарилгліцинів за допомогою гліоксалевої кислоти, як альдегідного компонента⁶⁹ (Схема 1.45).

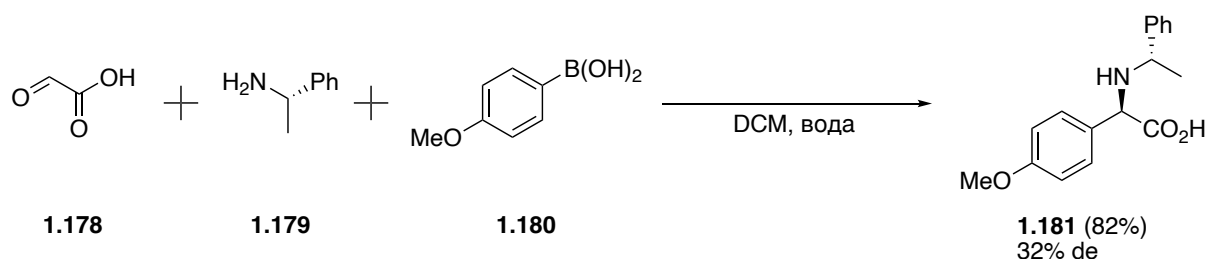


Схема 1.45 Використання реакції Петасіса для синтезу α -амінокислот

Подальший розвиток цього напрямку відкрив великий потенціал методології, серед переваг якої можна виділити: високу стереоселективність, м'які умови проведення реакції, що дозволяють використовувати широкий спектр функціональних груп у бічних замісниках, доступність субстратів, мінімальну потребу в захисних групах, відсутність необхідності у метало-каталізі, легкий доступ до великого структурного різноманіття. Серед обмежень застосування цього підходу — необхідність використання активованих карбонільних субстратів, а також електронодонорних боронових кислот чи їх ефірів для досягнення високих виходів⁶⁸.

Окрім класичних вініл- та арилборонових кислот у реакції Петасіса також використовуються алілборонові кислоти або їхні ефіри. Хоча ефіри

боронових кислот, особливо циклічні, такі як пінаколовий, є менш реакційно здатними⁷⁰ через їхню вищу стабільність^{71,72}, було продемонстровано використання пінаколового естеру алілборонової кислоти **1.199** для отримання гомоаліламінів (Схема 1.46).

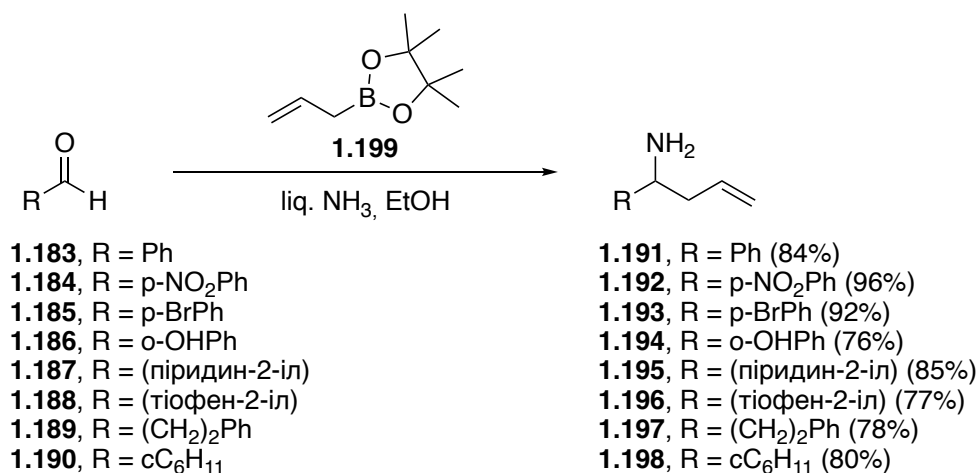


Схема 1.46 Реакція Петасіса з пінаколовим естером алілборонової кислоти

Реакція проходила з високими виходами для широкого спектра ароматичних та аліфатичних альдегідів у присутності рідкого аміаку⁷³.

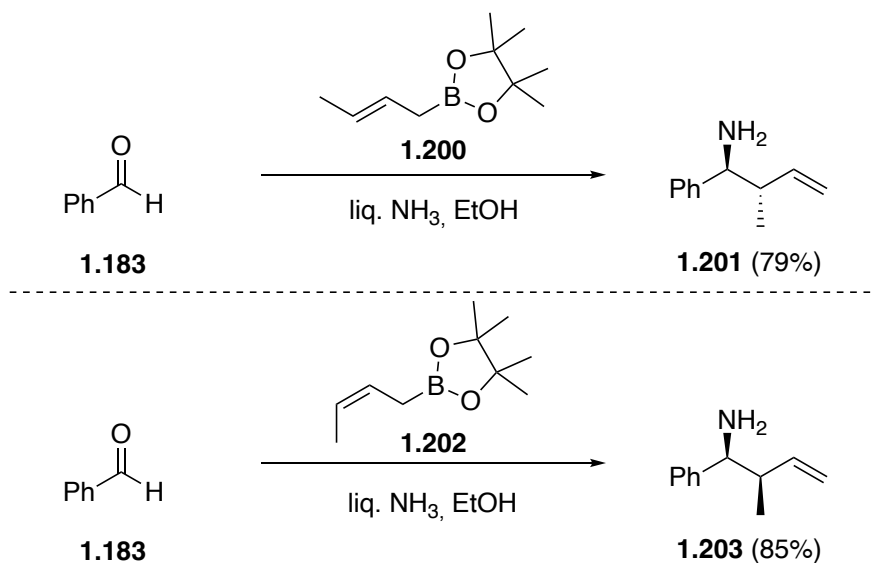


Схема 1.47 Дослідження залежності конфігурації продукту від конфігурації вихідного алкену в реакції Петасіса

За допомогою використання модифікованих пінаколових естерів **1.200** та **1.202** було показано, що приєднання до іміну відбувається шляхом алільного перегрупування, при цьому конфігурація подвійного зв'язку визначає стереохімію отриманого продукту⁷³ (Схема 1.47).

Використання кетонів у реакції Петасіса є не тривіальним завданням. Через їх меншу реакційну здатність використання кетонів є обмеженим. Одним із варіантів вирішення цієї проблеми є застосування гідроксильних груп, як активаторів реакції. Використання такої стратегії було продемонстровано як зі сторони амінного компонента⁷⁴, так і з боку карбонільного компонента⁷⁵. Така активація дозволяє провести реакцію з менш реакційно здатними кетонами (Схема 1.48).

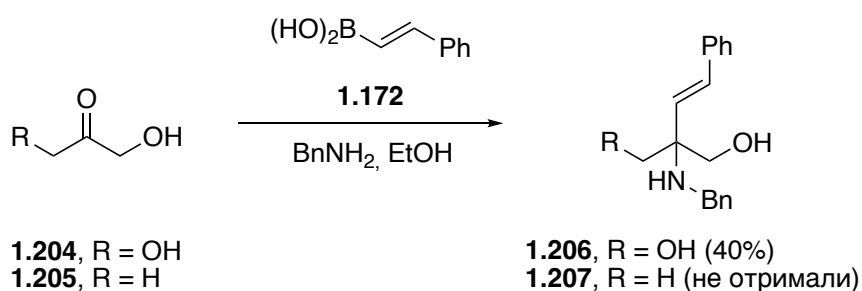


Схема 1.48 Використання активованих кетонів у реакції Петасіса

Існують також варіанти проведення реакції у чотирикомпонентному варіанті⁷⁶. Було показано, що додавання pTSA як каталізатора разом із використанням стратегії гідроксильної активації суттєво підвищує виходи реакції для неактивованих кетонів (Схема 1.49).

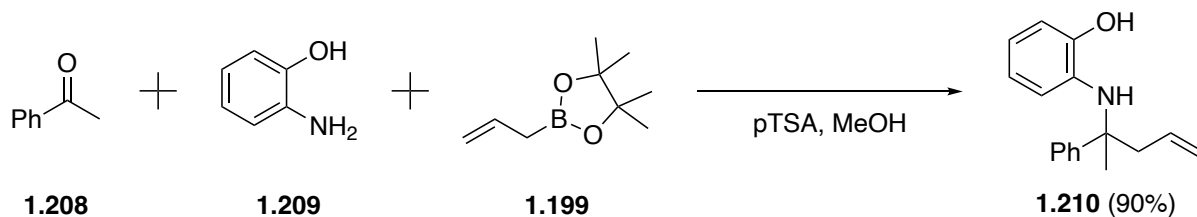


Схема 1.49 Реакція Петасіса в чотирикомпонентному варіанті

Ще одним варіантом подолання низької реакційної здатності на неактивованих кетонах є використання великого надлишку аміаку у поєднанні з використанням більш активної алілборонової кислоти, що дозволило отримати відповідні дизаміщені аліламіни **1.212** з високими виходами⁷⁰ (Схема 1.50).

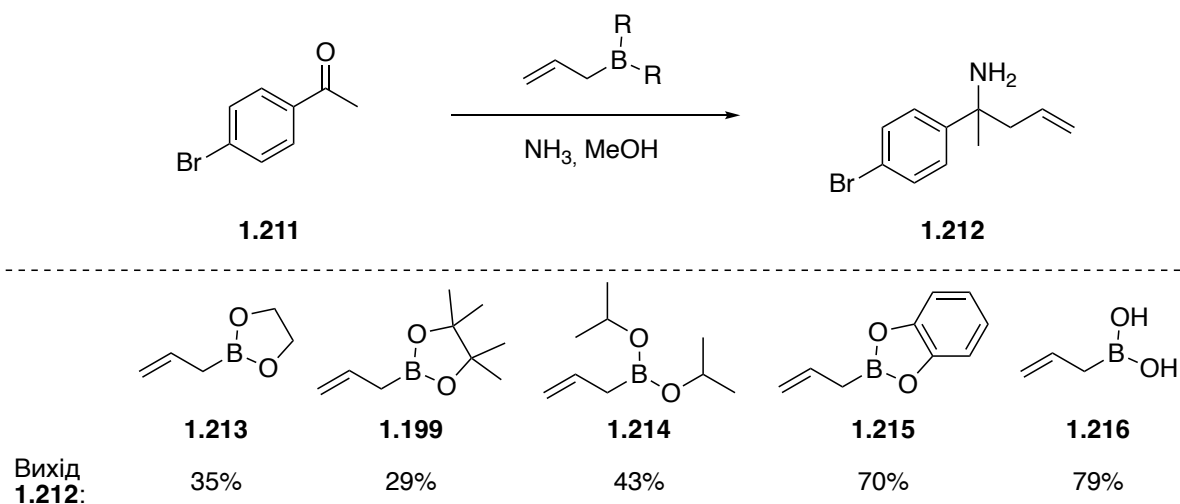


Схема 1.50 Порівняння активності похідних алілборонової кислоти.

Використання циклічних кетонів як карбонільного компонента, аліл- або гомоаліламінів як амінного компонента та алілборонової кислоти чи її похідних дозволяє легко отримати діалільні субстрати, які потім можуть бути перетворені у спіроциклічні аміни або діаміни за допомогою подальшої реакції метатезису⁷⁷. Використання 4-, 5- та 6-членних амінокетонів з утворенням нових 6- та 7-членних циклів відкрило шлях до отримання бібліотеки спіроциклічних діамінів (Схема 1.51).

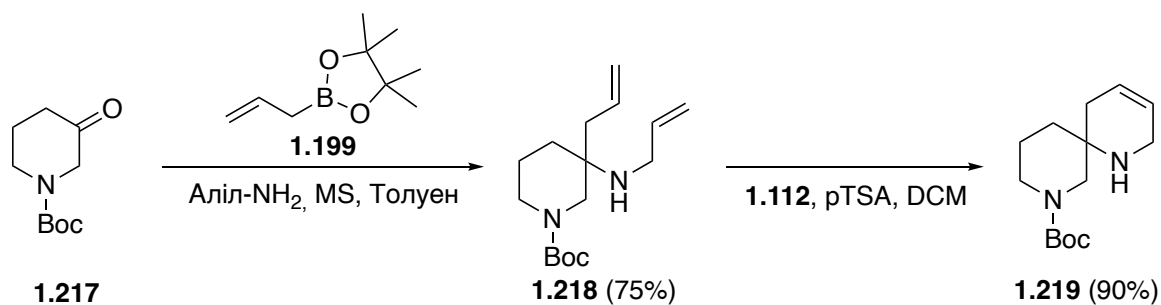


Схема 1.51 Використання реакції Петасиса в синтезі спіроциклів

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ БІБЛОТЕКИ ПОЛІФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ СПІРОЦИКЛІЧНИХ АМІНІВ ЗАСНОВАНИЙ НА ПОСЛІДОВНОСТІ РЕАКЦІЙ ПЕТАСІСА ТА МЕТАТЕЗИСУ АЛКЕНІВ

2.1 Розробка методу та оптимізація умов отримання 1-азаспіроциклічних амінів з використанням модельного субстрату

В результаті проведеного нами аналізу літературних джерел було виявлено значний потенціал для поєднання методології реакції Петасіса⁶⁶ як методу утворення четвертинного центру майбутньої спіроциклічної сполуки та реакції RCM⁵¹. Використання синтетичної стратегії, що включає багатокomпонентну реакцію, відкриває перспективи застосування концепції DOS (Diversity-Oriented Synthesis) для проєктування сполук, які можуть розглядатися як будівельні блоки для потреб медичної хімії.

У даному розділі представлено наші результати щодо поєднання реакцій Петасіса та метатезису алкенів із використанням різноманітних циклічних кетонів, як вихідних сполук для масштабованого синтезу спіроциклічних амінів. Узагальнений підхід до синтезу схематично зображено на **Схемі 2.1**.

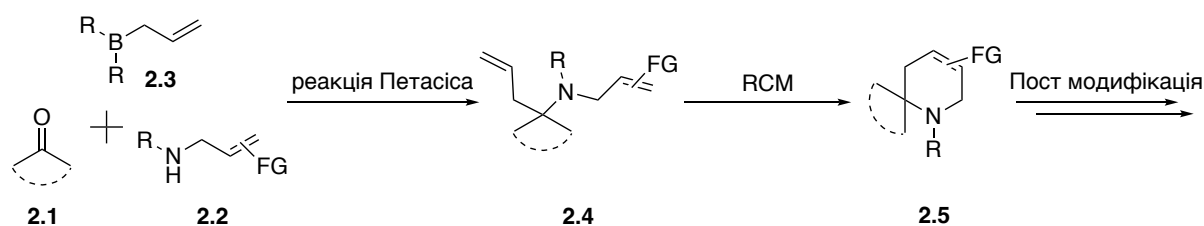


Схема 2.1 Узагальнений підхід до синтезу спіроциклічних амінів

Вибір реакції Петасіса був обумовлений можливістю зручного введення двох алкенових фрагментів за один синтетичний етап (**Схема 2.2**). Тому ми розпочали оптимізацію реакції Петасіса для подальшого

отримання продуктів у кількостях сотень грамів за один синтетичний підхід.

Як бороновий компонент нами було використано пінаколовий естер алілборонової кислоти **1.199**. Незважаючи на повідомлення про нижчу реакційну здатність цього похідного порівняно з іншими алілбороновими естерами та алілбороновою кислотою⁷⁰, використання цього комерційно доступного реагенту відкриває шлях до масштабованого синтезу спіроциклічних амінів.

Як амін був обраний найпростіший субстрат, який дозволяє ввести другий алкеновий фрагмент у структуру молекули — аліламін **2.7**.

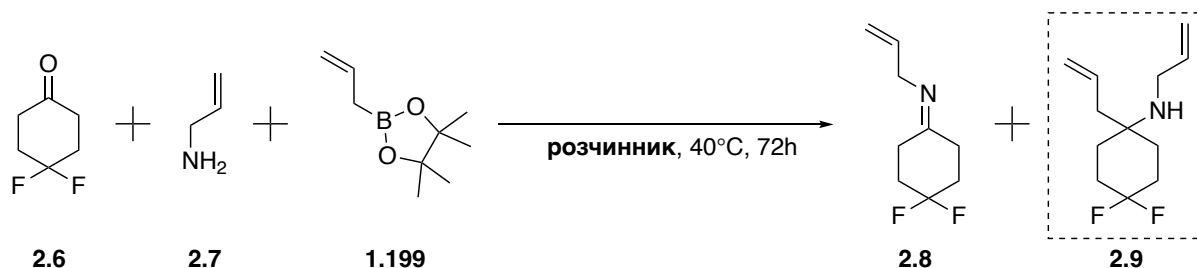


Схема 2.2 Реакція Петасіса на модельному об'єкті

Кетон **2.6** використовувався як модельний субстрат завдяки можливості легкого контролю реакції за допомогою ¹⁹F ЯМР-спектроскопії. Вихідний кетон **2.6** та проміжний імін **2.8** демонструють синглети у спектрах ¹⁹F ЯМР, тоді як цільовий продукт **2.9** проявляє діастереотопну АВ-систему, що спрощує аналіз реакційної суміші (**Рисунок 2.1**).

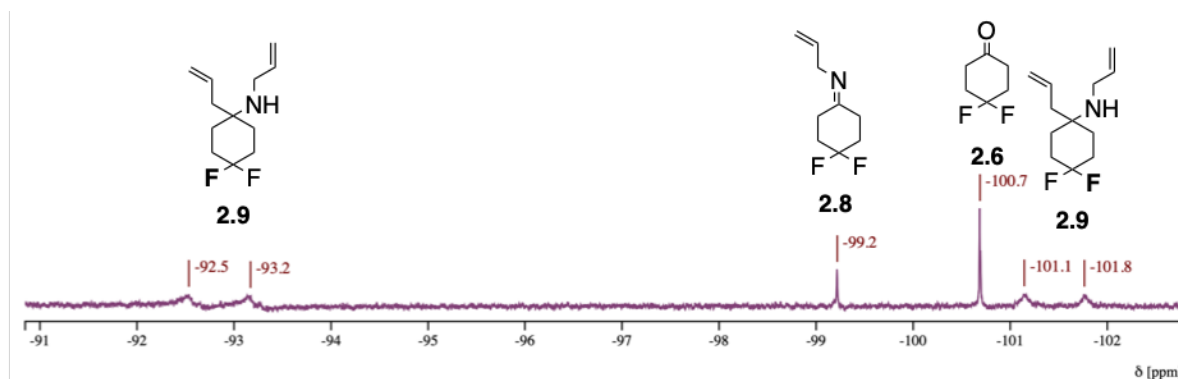


Рисунок 2.1 Типовий ¹⁹F-ЯМР спектр реакційної суміші (**Схема 2.2**)

Реакцію проводили за невеликого нагрівання реакційної суміші до 40°C протягом 72 годин. Обмежене нагрівання застосовували для уникнення випаровування леткого аліламіну **2.7** (т. кип. = 55°C). Співвідношення компонентів у реакції становило **2.6 : 2.7 : 1.199 = 1 : 1.1 : 1.25**. Результати дослідження наведені у **Таблиці 2.1**.

Таблиця 2.1. Оптимізація умов проведення реакції Петасіса.

| Номер | Розчинник | Концентрація 2.6, М | Вміст 2.6, мол. % ^a | Вміст 2.8, мол. % ^a | Вміст 2.9, мол. % ^a |
|----------------|-------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | MeOH | 0.2 | 23 | 9 | 68 |
| 2 | DMF | 0.2 | 9 | 4 | 87 |
| 3 | ACN | 0.2 | 29 | 3 | 68 |
| 4 | THF | 0.2 | 20 | 3 | 77 |
| 5 | Толуен | 0.2 | 15 | 6 | 79 |
| 6 | CHCl ₃ | 0.2 | 71 | 19 | 0 |
| 7 | EA | 0.2 | 16 | 9 | 75 |
| 8 ^b | Толуен | 0.2 | 87 | 13 | 0 |
| 9 | Толуен | 0.4 | 7 | 4 | 89 |
| 10 | Толуен | 1 | 1 | 0 | 99 |

^a Вміст визначено за допомогою ¹⁹F ЯМР спектроскопії. ^b контрольний експеримент без додавання **1.199** до реакційної суміші

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що всі протестовані розчинники, за винятком CHCl₃, можуть бути використані для цієї реакції, проте толуен є найбільш зручним для виділення та очистки отриманих продуктів. Просте промивання водою ефективно видаляє

побічні продукти та залишкові вихідні матеріали (боронові кислоти, пінаколати тощо). Збільшення концентрації реагентів (до 1 М для **2.6**) шляхом зменшення розведення реакційної суміші дозволило досягти 99% конверсії при 40°C протягом 72 год.

Оптимізувавши протокол реакції Петасіса, ми продовжили дослідження наступних етапів отримання спіроциклічних амінів, зокрема стадії циклізації та подальшої модифікації отриманих сполук. Під час масштабування реакції Петасіса до 100 ммоль вихідного кетону було встановлено, що підвищення температури реакції до 80°C дозволяє досягти повної конверсії вихідного кетону вже за 18 годин. При цьому використання вискоєфективного зворотного холодильника запобігає википанню аліламіну **2.7** з реакційної суміші. Ця температура була застосована для подальшого проведення реакції Петасіса.

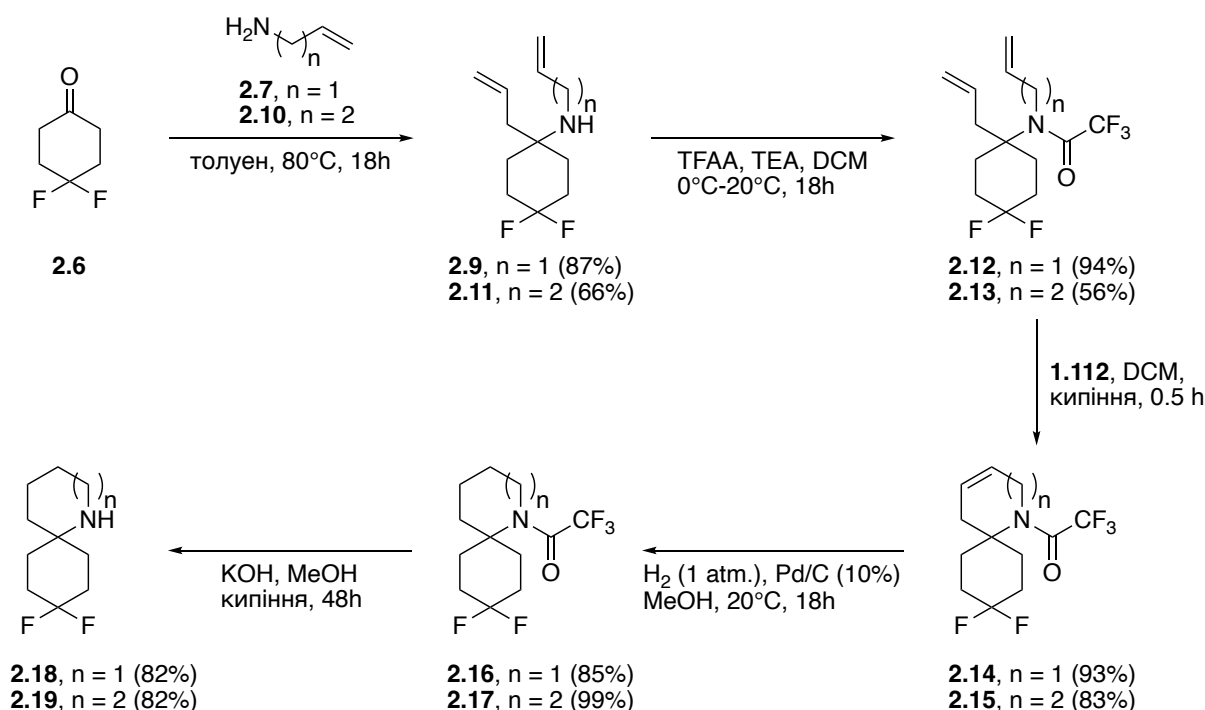


Схема 2.3 Синтез модельних спіроциклічних амінів

Окрім аліламіну **2.7**, у реакції Петасіса успішно застосовувався також гомоаліламін **2.10**, що дозволило отримати продукт **2.11** із препаративним виходом 66% (Схема **2.3**). Для використання у реакції Петасіса гомоаліламіну у вигляді гідроброміду до реакційної суміші додавали еквівалентну кількість DIPEA, без потреби у додатковій модифікації розробленого протоколу. Для обох отриманих продуктів **2.9** та **2.11** було проведено ацилювання TFAA у присутності TEA та подальше замикання циклу шляхом RCM за участю каталізатора Граббса 2-го покоління **1.112**. Використання захисної групи є критично важливим для перебігу реакції, оскільки основна аміногрупа може спричиняти дезактивацію каталізатора Граббса⁵². Як у випадку утворення 6-членного **2.14**, так і 7-членного **2.15** циклу, продукти RCM було отримано з високими препаративними виходами у мультиграмовому масштабі.

Подальше каталітичне гідрування з наступним видаленням захисної групи з атома азоту дозволило отримати спіроциклічні продукти **2.18** та **2.19**. Варто зазначити, що видалення трифлуороацетильного захисту вимагало досить жорстких умов (кип'ятіння в метанолі у присутності KOH протягом 48 годин), що, ймовірно, пов'язано зі значними стеричними утрудненнями, викликаними наявністю спіроциклічного скелета. Цей аспект важливо враховувати під час планування стратегії застосування захисних груп, особливо за наявності інших чутливих до таких умов замісників.

Для введення функціональних груп у амінокомпоненти було модифіковано розроблену вище синтетичну стратегію через низьку доступність і стабільність відповідних функціоналізованих ненасичених амінів (Схема **2.4**). У даному випадку на стадії реакції Петасіса було використано бензиламін, що дозволило отримати сполуки **2.20** з препаративним виходом 74%.

Подальше алкілювання метил-2-(бромметил)акрилатом **2.21** у сухому ацетонітрилі у присутності K_2CO_3 як основи призвело до утворення продукту **2.22**, який є перспективним функціоналізованим субстратом для подальшої циклізації RCM⁵⁵. Продукт **2.22** було виділено шляхом розведення реакційної суміші МТВЕ, фільтрування розчину від неорганічних компонентів, випарювання органічної фази та очистка з використанням колонкової хроматографії. Ця послідовність дозволила виділити продукт **2.22** з виходом 81%, після чого він був використаний у реакції RCM у DCM, що призвело до утворення спіроциклічного продукту **2.23** із препаративним виходом 89%.

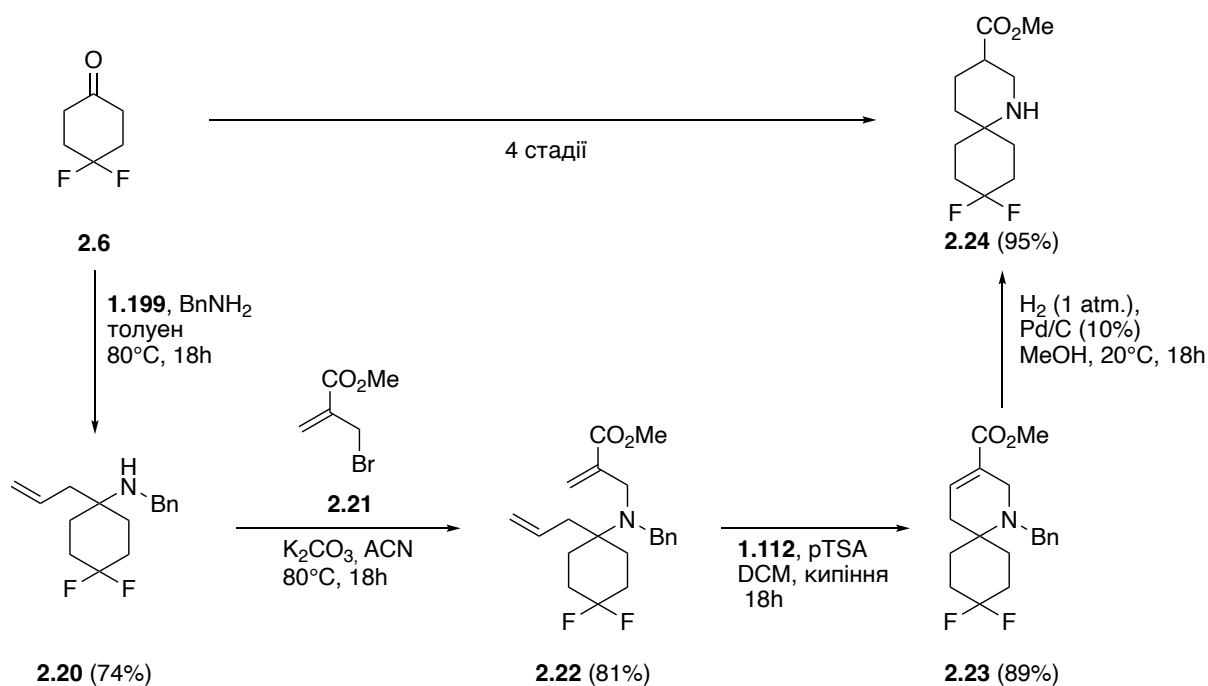


Схема 2.4 Синтез модельного спіроциклічного аміноестеру

На відміну від попередніх субстратів **2.12** та **2.13**, сполука **2.22** містить аміногрупу, яка спричиняє дезактивацію каталізаторів Граббса⁵². Зважаючи на труднощі видалення бензильного захисту у присутності подвійного зв'язку $C=C$, вплив неподіленої електронної пари азоту було

"нейтралізовано" шляхом перетворення аміну у сіль додаванням еквімолярної кількості моногідрату рTSA.

Також було встановлено, що хроматографічна очистка на цьому етапі не є критичним. Продукт **2.22**, виділений після фільтрування та упарювання розчинника, є достатньо чистим для його подальшого використання в реакції метатезису. При цьому сполуку **2.23** вдалося отримати зі схожим препаративним виходом.

Зняття бензильного захисту з аміногрупи здійснювали шляхом каталітичного гідрування в метанолі. Було помічено, що низька розчинність продукту метатезису **2.23** у метанолі відкриває можливість використання перекристалізації для очистки від залишків каталізатора та побічних продуктів реакції. При цьому розчинність у метанолі за кімнатної температури є достатньою для проходження реакції гідрування протягом 18 годин. У процесі реакції також відбувалося гідрування подвійного зв'язку C=C, що призводило до утворення сполуки **2.24** із майже кількісними виходами.

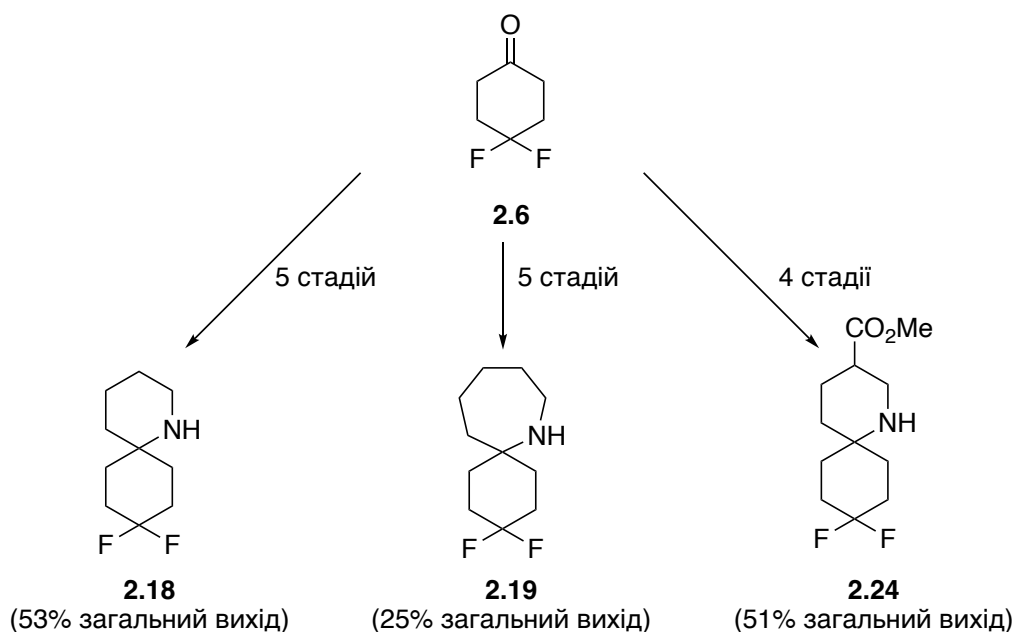


Схема 2.5 Модельні спіроциклічні продукти

У результаті нами розроблено метод та оптимізовано умови отримання 1-азаспіроциклічних амінів із різними розмірами циклу, починаючи з модельного циклічного кетону **2.6** (Схема **2.5**).

Даний підхід дозволив отримати сполуки **2.18** (4.4 г, 53% загальний вихід), **2.19** (1.4 г, 25% загальний вихід) та **2.24** (3.5 г, 51% загальний вихід). Розроблені протоколи синтезу та очистки були використані у подальших дослідженнях.

2.2 Отримання та пост-модифікація бібліотеки 1-азаспіроциклічних амінів.

Наступним кроком у нашому дослідженні застосування розробленої методології для синтезу бібліотеки спіроциклічних сполук, будівельних блоків для потреб медичної хімії — було отримання функціоналізованих спіроциклічних сполук. Орієнтуючись на наші попередні дослідження, ми вирішили сфокусуватися на синтезі похідних β -амінокислот, які можуть бути використані в розробці нових лікарських засобів⁸⁶.

У якості першої точки створення різноманіття в бібліотеці отриманих сполук було обрано першу стадію, а саме реакцію Петасіса. Ми підібрали різноманітний набір вихідних кетонів для подальшого використання. Нами були обрані модельні субстрати, що мають C_{2v} -симетрію, з метою уникнення утворення діастереомерних сумішей у процесі синтезу (**Рисунок 2.2**). Серед них були відібрані: найпростіший ациклічний ацетон **2.25**, циклічні кетони C_4 – C_6 (**1.83**, **2.26**, **1.141**), 3-оксетанон **1.84**, тетрагідро-4Н-піран-4-он **1.153** та N-Вос-захищений 3-азетидион **2.72**. Цей набір вихідних сполук, з одного боку, забезпечував структурну різноманітність кінцевих будівельних блоків, а з іншого — дозволяв оцінити сферу застосування кетонів.

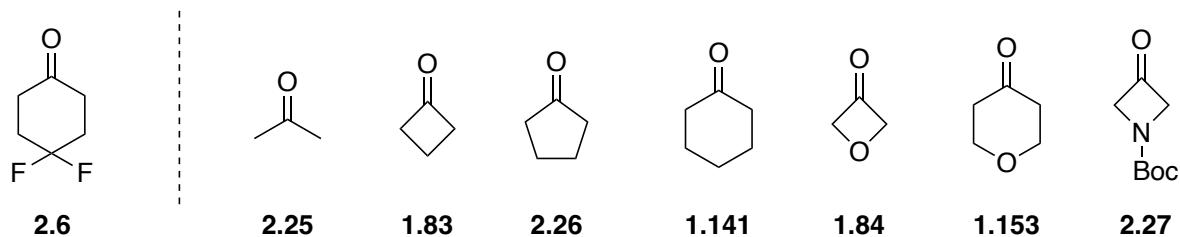


Рисунок 2.2 Набір вихідних кетонів для отримання бібліотеки 1-азаспіроциклічних амінів

До вихідних кетонів було застосовано послідовність стадій, аналогічну отриманню сполуки **2.24** (Схема 2.6). Реакція Петасіса була масштабована до 1 моль вихідного кетону, при цьому час проведення реакції було збільшено до 72 годин для досягнення повної конверсії кетону. Також було використано еквімолярну кількість аміну по відношенню до кетону.

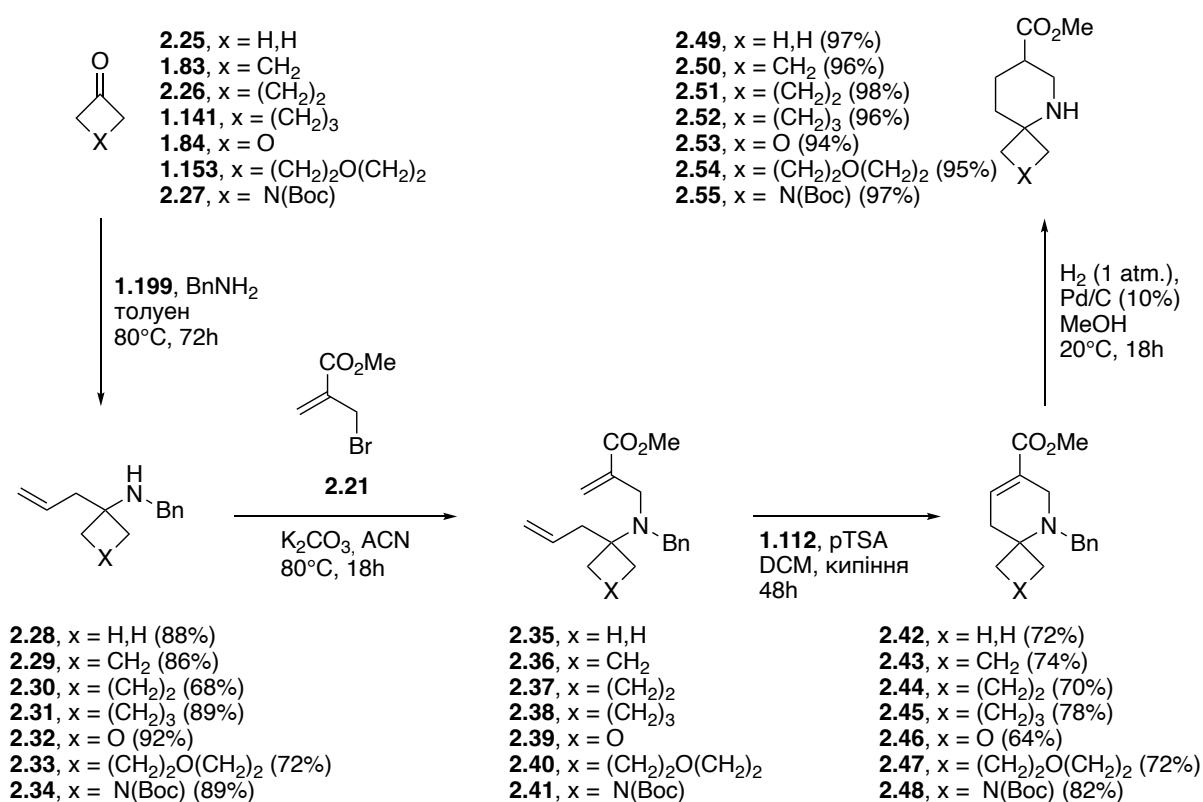


Схема 2.6 Загальна схема синтезу спіроциклічних аміноестерів

Продукти реакції Петасіса були успішно виділені шляхом промивання реакційної суміші водою з препаративними виходами (68-92%). Отримані продукти були достатньо чистими для використання у наступній стадії без додаткової очистки.

Сполуки **2.28-2.34** були успішно перетворені в спіроциклічні продукти **2.42-2.48** з використанням двостадійної послідовності без потреби в очищенні проміжних продуктів алкілування **2.35-2.41**. Стадія метатезису була масштабована до 0.5 моль речовини при концентрації вихідної сполуки 0.167М. Для досягнення високої конверсії вихідного субстрату використовували пробулькування інертного газу (аргону) через киплячу реакційну суміш протягом реакції для видалення утвореного етилену. Каталізатор Граббса 2-го покоління **1.112** додавався двома порціями (по 1 мол. %) — спочатку та через 18 годин після початку реакції. Продукти RCM було очищено шляхом перекристалізації з холодного метанолу й отримано з препаративними виходами 64-82% за дві стадії. Каталітичне гідрування отриманих продуктів призвело до отримання аміноестерів **2.49-2.55** з майже кількісними виходами (94-98%).

У результаті було синтезовано набір із семи спіроциклічних аміноестерів у кількостях 37-75 грамів з одного синтетичного підходу та з загальними виходами 49-71% за чотири стадії (**Рисунок 2.3**).

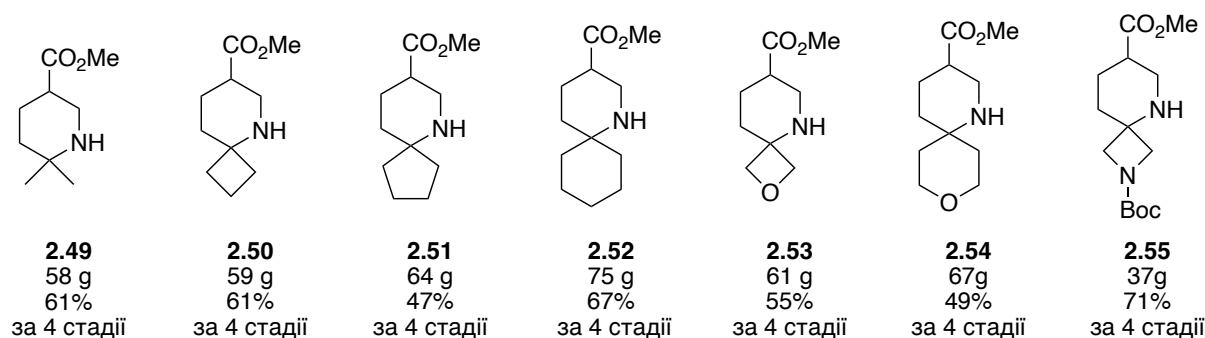


Рисунок 2.3 Набір синтезованих спіроциклічних аміноестерів

Отримані аміноестери надалі було перетворено у відповідні амінокислоти. Для сполук **2.49-2.52**, **2.54** було використано кислотний гідроліз з 2М водним розчином HCl (Схема 2.7). Гідрохлориди отриманих амінокислот **2.56-2.60** було виділено з високими препаративними виходами (95-98%) шляхом упарювання реакційної суміші у вакуумі. Для гідролізу сполуки **2.53**, яка містить нестійкий до кислот оксетановий фрагмент, застосували лужний гідроліз з NaOH у сухому метанолі. Сполука **2.61** була виділена у вигляді натрієвої солі з препаративним виходом 92%.

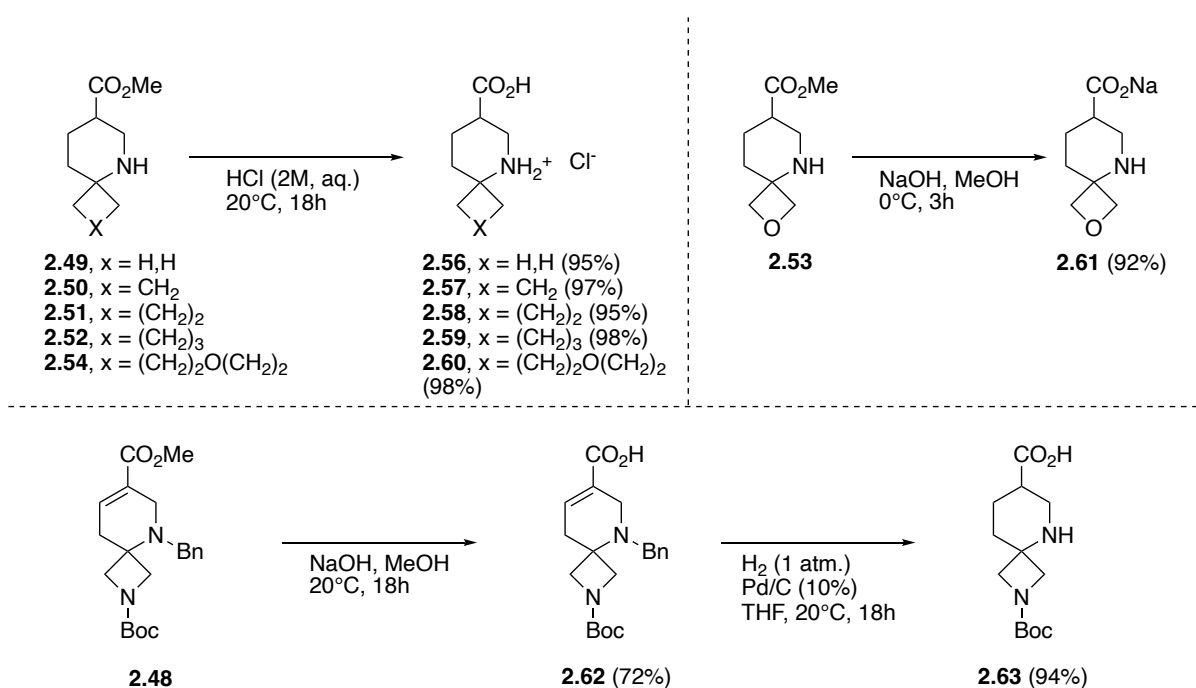


Схема 2.7 Загальна схема синтезу спіроциклічних амінокислот

Для отримання амінокислоти **2.63** застосовано складніший підхід (Схема 2.7). Лужний гідроліз еквімолярною кількістю NaOH було проведено для сполуки **2.48**. Наявність бензильного захисту на атомі азоту суттєво підвищує ліпофільність отриманої амінокислоти, що спрощує виділення. Сполука **2.62** була виділена з виходом 72%, а подальше

каталітичне гідрування в THF дозволило отримати цільову амінокислоту **2.63** з виходом 94%.

Таким чином, було отримано набір із 7-ми амінокислот **2.56-2.61**, **2.63** із загальними виходами 45-66%, починаючи з вихідних кетонів (**Рисунок 2.4**). Сполуки отримано в мультиграмових кількостях (12-30 г).

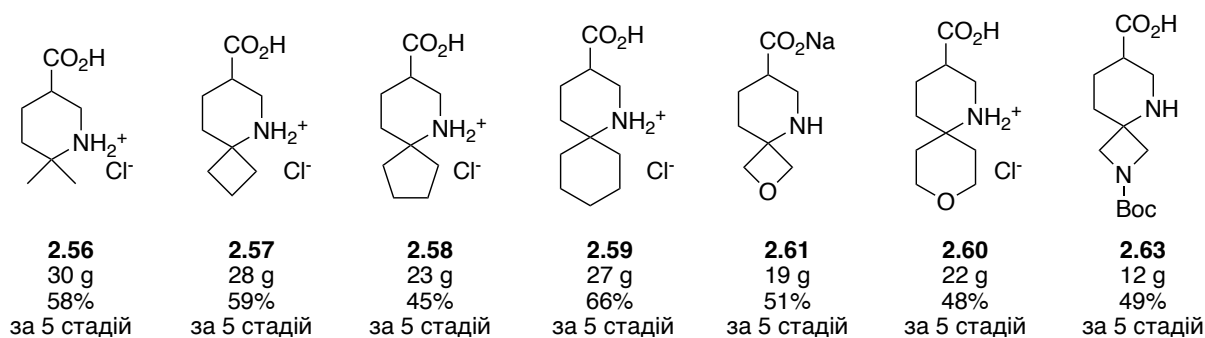


Рисунок 2.4 Набір синтезованих спіроциклічних амінокислот

Також було продемонстровано можливість перетворення аміноестерів **2.49-2.55** на N-Вос амінокислоти за допомогою одностадійної процедури, що включає постановку захисту на аміногрупу з Boc_2O у метанолі та подальший лужний гідроліз проміжного N-Вос аміноестеру надлишком водного розчину NaOH. Подальше випарювання метанолу та підкислення слабкою кислотою (NaHSO_4) дозволило отримати сполуки **2.64-2.67**, **2.69** з високими виходами (86-92%) (**Схема 2.8**).

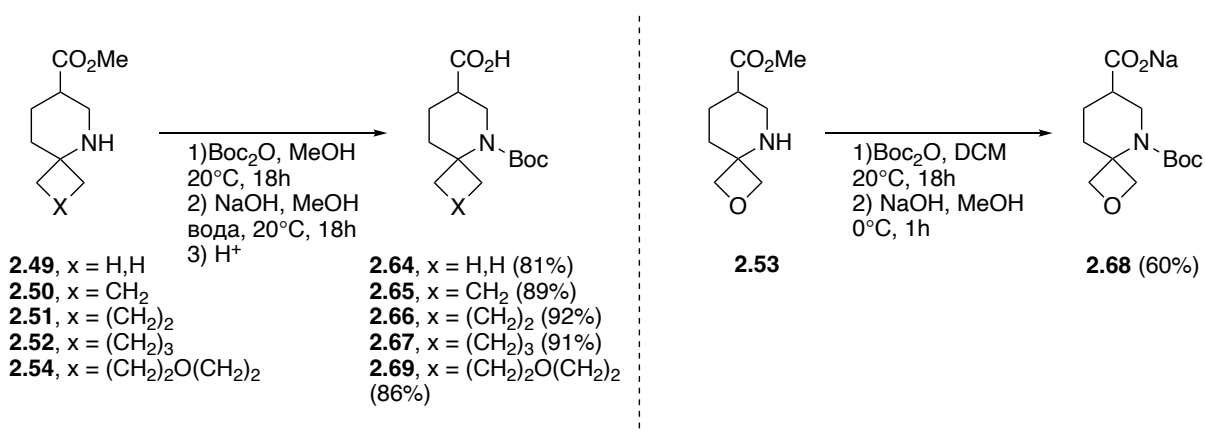


Схема 2.8 Загальна схема синтезу спіроциклічних N-Вос амінокислот

Використання цієї методології дозволило отримати набір із шести N-Вос захищених амінокислот **2.64-2.69** у мультиграмових кількостях (19-49 г) із загальними препаративними виходами 33-61%, починаючи з вихідних кетонів (**Рисунок 2.5**).

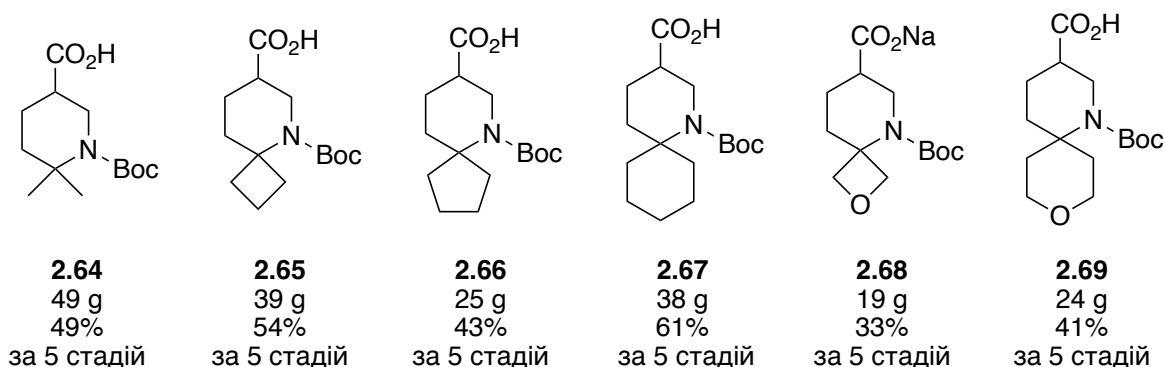


Рисунок 2.5 Набір синтезованих спіроциклічних N-Вос-амінокислот

Ми вирішили провести подальше дослідження можливостей для функціоналізації отриманих сполук. Очевидним кроком було використання перетворень карбоксильної групи для розширення набору будівельних блоків, які можуть бути отримані даним підходом. Ми вирішили використати реакцію Курціуса для перетворення карбоксильної групи в аміно-групу. Цей шлях дозволяє отримати цікаві для медичної хімії діаміни, при цьому зменшуючи кількість важких атомів у будівельних блоках. Наявність двох аміно-груп у молекулі зумовлює потребу в отриманні монозахищених діамінів для подальшого застосування цих сполук як будівельних блоків у синтезі біологічно активних сполук.

Ми розпочали із застосування реакції Курціуса до N-Вос-захищених амінокислот. Для демонстрації можливостей та дослідження сфери застосування цього методу ми обрали два модельні субстрати: найпростіший представник **2.64** та оксетан-вмісний **2.68**.

Для отримання монозахищеного діаміну ми вирішили провести реакцію Курціуса в присутності бензилового спирту, щоб отримати

ортогонально захищений діамін, а потім видалити утворений Cbz-захист. Реакція сполуки **2.64** з DPPA у присутності TEA в толуені та подальше додавання бензилового спирту до реакційної суміші призвели до утворення сполуки **2.70**, яка після промивання лужним водним розчином, упарювання та хроматографічної очистки була виділена у суміші з надлишковим бензиловим спиртом використаним в реакції.

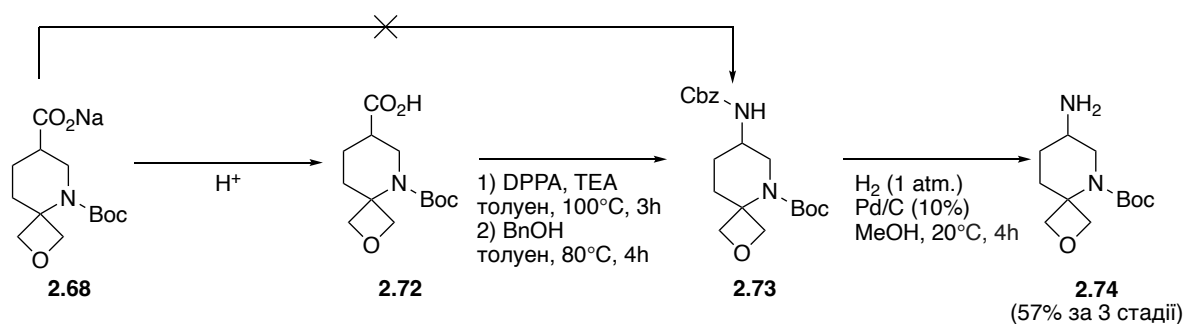
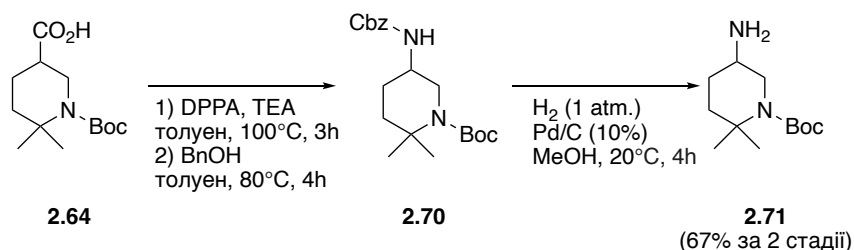


Схема 2.9 Загальна схема синтезу спіроциклічних діамінів

Подальше каталітичне гідрювання в метанолі та кислотньо-основна екстракція дозволили отримати моно-Вос-діамін **2.71** із загальним виходом 67% (Схема 2.9). Застосування цієї послідовності стадій до сполуки **2.68** виявилось неефективним. Сполука **2.73**, отримана з використанням натрієвої солі **2.68** як вихідного матеріалу, була виділена з низькою чистотою та низькими виходами. Тому було перевірено можливість переведення натрієвої солі **2.68** в кислоту **2.72** шляхом дії водного розчину NaHSO_4 , з подальшою екстракцією, упарюванням і негайним використанням отриманого продукту в умовах реакції Курціуса. Такий

підхід виявився значно ефективнішим. Подальша обробка та каталітичне гідрування (аналогічне до **2.71**) дозволили отримати сполуку **2.74** з препаративним виходом 57% за три стадії (Схема 2.9).

Наступним етапом була розробка підходу для отримання монозахищених амінів із вільною ендосиклічною аміно-групою. Враховуючи зручність і поширеність використання саме Вос-захищених амінів, ми націлилися на отримання відповідних моно-Вос-похідних. Для цього ми обрали стратегію, яка включає трифлуороацилювання аміноестеру з подальшим лужним гідролізом естерної групи для отримання N-TFA-амінокислот, а також подальшу реакцію Курціуса зі зняттям трифлуороацильного захисту.

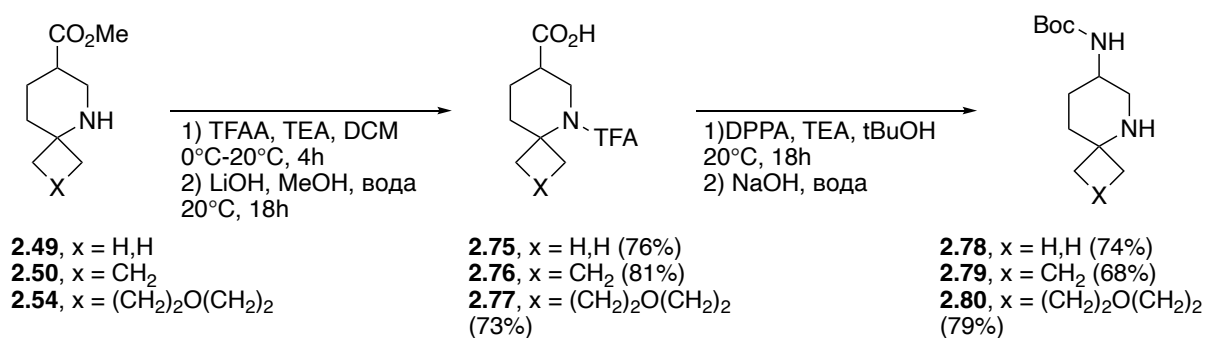


Схема 2.10 Загальна схема синтезу спіроциклічних діамінів

Як модельні субстрати ми обрали три аміноестери **2.49**, **2.50**, **2.54**. Трифлуороацилювання з використанням TFAA та TEA у DCM у всіх випадках дозволило отримати N-TFA-продукти, які були використані на наступній стадії без додаткової очистки. Для лужного гідролізу використовували еквімолярну кількість LiOH, враховуючи лабільність трифлуороацильного захисту в присутності нуклеофілів. Ці умови дозволили отримати захищені амінокислоти **2.75-2.77** з препаративними виходами 73-81%. Подальша реакція Курціуса з використанням DPPA та TEA у сухому трет-бутанолі призвела до отримання ортогонально

захищених діамінів. При цьому обробка реакційної суміші водним розчином NaOH дозволила зняти TFA-захист, а кислотно-основна екстракція забезпечила отримання моно-Вос-діамінів із препаративними виходами 68-79% без потреби у хроматографічному очищенні.

Таким чином, нами було продемонстровано можливості застосування методології для отримання моно-Вос-захищених діамінів (**Рисунок 2.6**).

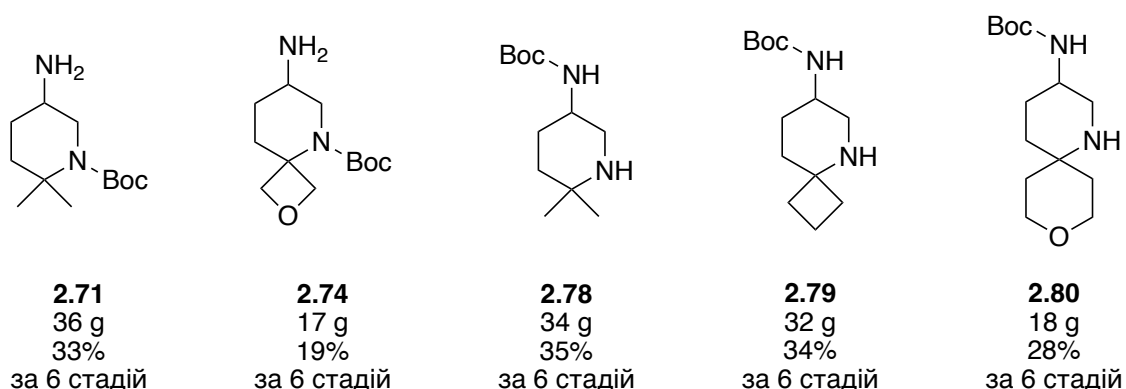


Рисунок 2.6 Набір синтезованих моно-Вос-захищених діамінів

Ми отримали набір із п'яти моно-Вос-захищених діамінів **2.71, 2.74, 2.79-2.80**, які містять різні типи бічних груп і відрізняються положенням Вос-захисту. Усі сполуки були синтезовані у мультиграмових кількостях (17-36 г) із загальними виходами 19-35%, починаючи з вихідних кетонів.

2.3 Дослідження потенціалу для розширення хімічного простору шляхом *in silico* аналізу отриманих будівельних блоків.

Для оцінки значущості синтезованих будівельних блоків було проведено *in silico* хемоінформатичне дослідження, спрямоване на аналіз доступного хімічного простору за допомогою бази даних REAL⁷⁸. На першому етапі дослідження було обрано один з найпоширеніших у медичній хімії типів реакцій – амідне сполучення⁷⁹. Враховуючи

поліфункціональність та ортогональність захисних груп отриманих будівельних блоків, для віртуального конструювання нових сполук використовувалась методологія послідовного однофазного сполучення – зняття захисту – сполучення, розроблена раніше для високопродуктивного синтезу скринінгових сполук⁷⁸.

Для декорування сконструйованих скелетів були відібрані монофункціональні будівельні блоки – набір кислот (**Set 1**) та набір амінів (**Set 2**), які продемонстрували високу ефективність у реакціях амідного сполучення за даними попередніх експериментальних досліджень. Усі ці кислоти та аміни були конвертовані у відповідні синтони для віртуального сполучення. Було сформовано наступні набори синтонів:

- З аміну **2.18** – для одностадійного амідного сполучення;
- З аміноестерів **2.49-2.55** – для двостадійного амідного сполучення з **Set 1** (з гідролізом естеру);
- З моно-Вос-захищених діамінів **2.71, 2.74, 2.79-2.80** – для двостадійного амідного сполучення з **Set 1** (зі зняттям Вос);
- З N-Вос амінокислот **2.64-2.69** – для двостадійного амідного сполучення з **Set 2** (зі зняттям Вос);
- З аміноестеру **2.55** – для чотирістадійного амідного сполучення з **Set 1** (зі зняттям Вос) та подальшим амідним сполученням з **Set 2** та зняттям Вос;

Отримані структури пройшли процедури десольватації та нейтралізації, що дозволило усунути повтори, спричинені наявністю солей та/або гідратів.

У результаті було отримано 2 набори: приблизно 450 тисяч унікальних сполук, у яких вихідні будівельні блоки використовувалися як аміни (**Set 5**); близько 460 тисяч унікальних сполук, у яких вихідні будівельні блоки використовувалися як кислоти (**Set 6**).

Важливо відзначити, що всі отримані сполуки містять вільні функціональні групи (амін або кислоту), які можуть бути використані для подальшого ітераційного сполучення з наборами **Set 1** та **Set 2**. Це дозволяє потенційно розширити хімічний простір приблизно до 36 мільярдів сполук лише за допомогою реакцій амідного сполучення (**Set 6** × **Set 1** + **Set 5** × **Set 2** - повтори). Проте такий аналіз вимагає значних обчислювальних ресурсів, тому в даній роботі була досліджена хімічна новизна на основі простору з 910 тисяч молекул.

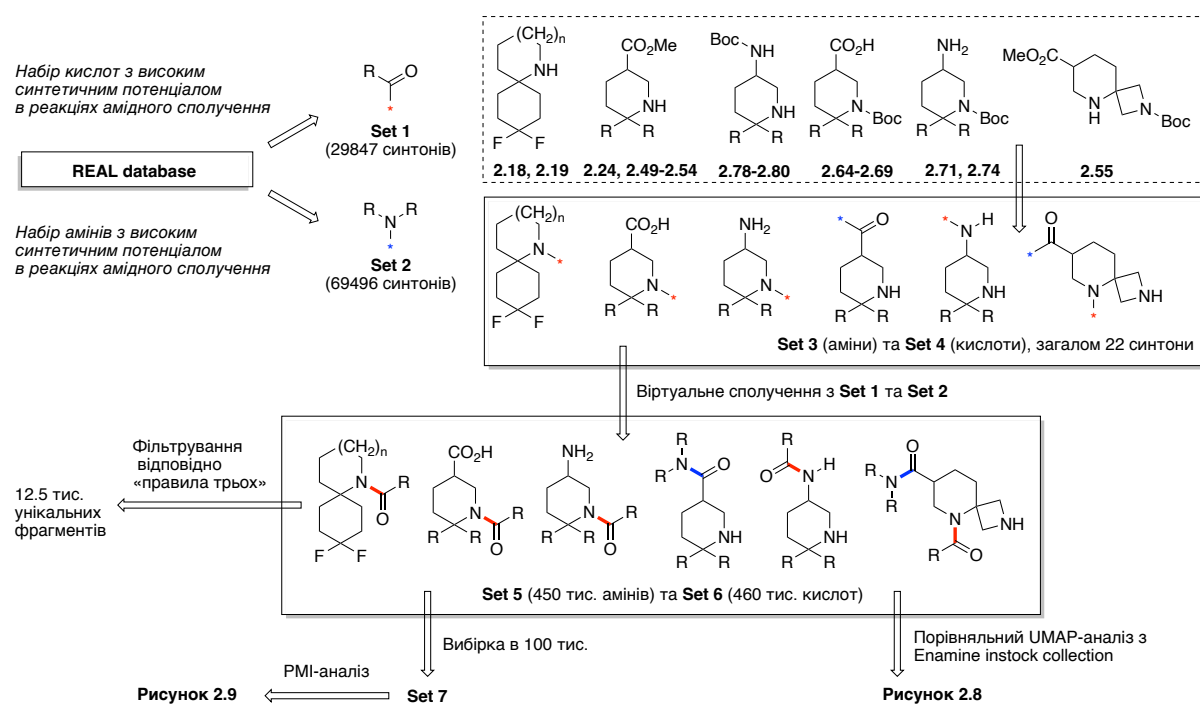


Рисунок 2.7 Процес хемоінформатичного дослідження у рамках вивчення хімічного простору, заснованого на синтезованих будівельних блоках.

Для оцінки отриманого хімічного простору за фізико-хімічними параметрами всі згенеровані набори були проаналізовані відповідно до "Правила трьох": молекулярна маса (MW) ≤ 300 , число акцепторів водневого зв'язку (HBA) ≤ 3 , число донорів водневого зв'язку (HBD) ≤ 3 , та $CLogP \leq 3^{80}$. Аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення DataWarrior⁸¹. Після фільтрування було ідентифіковано: 4052 унікальних

фрагменти для **Set 5**; 8419 унікальних фрагментів для **Set 6**; Загалом 12 471 унікальних фрагментів.

Для аналізу новизни отриманих сполук об'єднані набори **Set 5** та **Set 6** були проаналізовані методом UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection), який широко використовується для зменшення розмірності даних у візуалізації⁸². Цей підхід дозволяє позиціонувати схожі молекули ближче одна до одної в 2D-просторі за координатами UMAP1 та UMAP2.

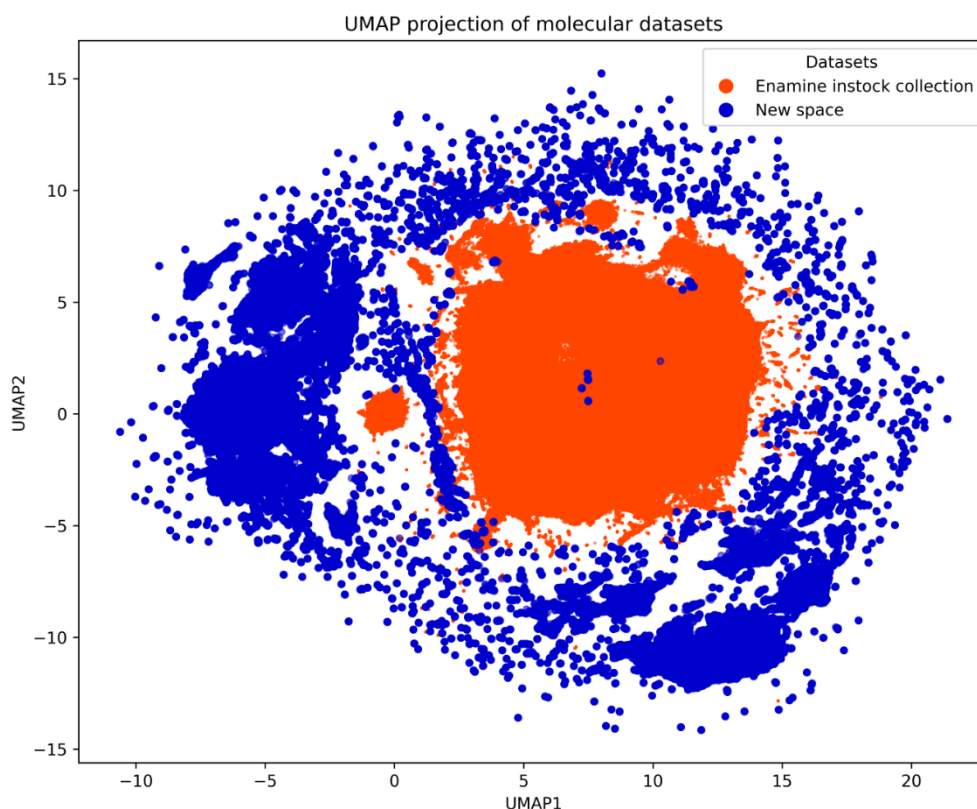


Рисунок 2.8 Порівняльний UMAP-аналіз згенерованих структур з наборів **Set 5** та **Set 6** (позначено синіми точками) і Enamine In-Stock Screening Collection (позначено червоними точками)

Спостерігається мінімальний перетин хімічного простору між згенерованими сполуками (позначені синіми точками) та комерційно доступним набором Enamine In-Stock Screening Collection (позначені червоними точками), що підтверджує унікальність нових будівельних

блоків та їх значний потенціал для розширення хімічного простору у різних напрямках (**Рисунок 2.8**).

Для аналізу форм отриманих молекул було відібрано 100 тисяч згенерованих сполук із наборів **Set 5** та **Set 6** за допомогою функції **MaxMinPicker** (з бібліотеки **RDKit**)⁸³. Це дозволило зменшити вибірку, що важливо, зважаючи на потребу в значних обчислювальних ресурсах необхідних для подальших розрахунків. Для кожної молекули за допомогою **RDKit** було згенеровано до 50 конформерів, з яких для подальшого аналізу було відібрано конформер з найнижчою енергією. Результати геометричного аналізу представлені на **Рисунку 2.9** підтверджують, що використання даного набору будівельних блоків дозволяє отримати сполуки з різноманітними геометричними формами, зокрема сферичними та дископодібними.

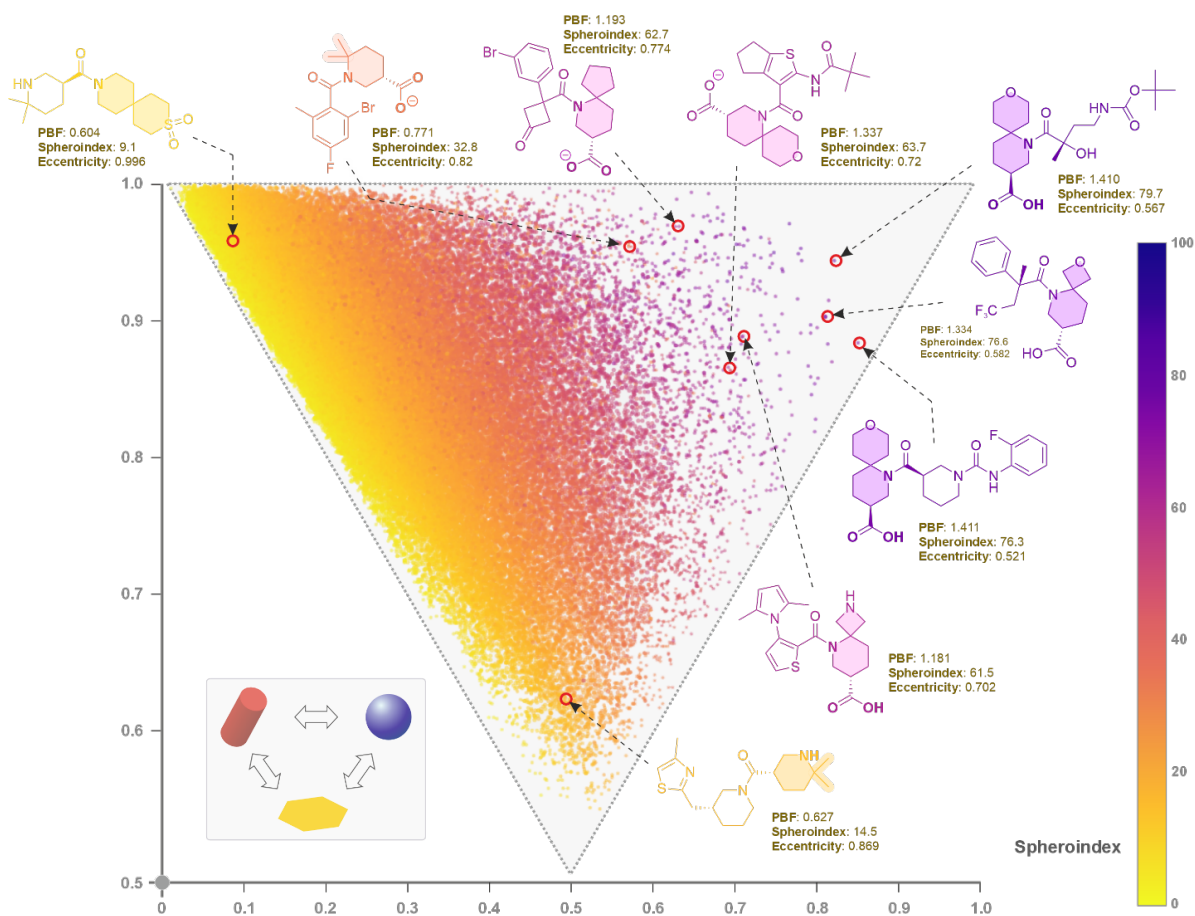


Рисунок 2.9 Результати геометричного аналізу вибірки з 100 тис. сполук.

РОЗДІЛ 3. ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ ДОСТУПНОСТІ ВИХІДНИХ КЕТОНІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ СПРОЦИКЛІЧНИХ АМІНІВ

Після розробки синтетичного підходу до отримання спіроциклічних амінів та аналізу можливостей для розширення доступного хімічного простору, представленого в Розділі 2, ми звернули увагу на деякі прогалини в наборі вихідних кетонів (**Рисунок 2.1**), які були використані в синтезі.

Зважаючи на наші критерії відбору, а саме: невеликий розмір циклу (≤ 6) та C_{2v} -симетрію, доцільно було б мати в цьому ряду ще два представники: циклопропанон та 3,3-*гем*-дифторциклобутан-1-он. Використання даних вихідних сполук для нашого дослідження було неможливим з двох різних причин.

У випадку циклопропанону – через нестабільність самого кетону та його швидке руйнування в присутності нуклеофілів⁸⁴. Тоді як 3,3-*гем*-дифторциклобутан-1-он, хоч і може бути теоретично використаний у розробленій нами методології, проте сам кетон є важкодоступним. Відомий у літературі синтез включає п'ятистадійну послідовність із загальним виходом 10%, що охоплює такі стадії, як [2+2] циклоприєднання, відновлення, деоксофлуорування та окиснення⁸⁵.

Для вирішення проблеми з доступністю для цих вихідних сполук, ми розробили методи отримання спіроциклічних амінокислот із циклопропільним та 3,3-дифторциклобутановим фрагментами без використання кетонів.

3.1 Синтез 1-азаспіроциклічних амінів з фрагментом циклопропану.

Для отримання спіроциклічних похідних циклопропану ми використали альтернативний підхід до отримання сполуки **3.2** – аналога продукту реакції Петасіса з циклопропаном. Отримання цієї сполуки описано за допомогою тристадійної послідовності, що включає літіювання трет-бутилового естеру циклопропанкарбонової кислоти **3.1** з подальшим введенням алільного фрагмента, кислотну обробку отриманого продукту та подальшу реакцію Курціуса з DPPA та TEA в ^tBuOH (Схема 3.1)²⁸.

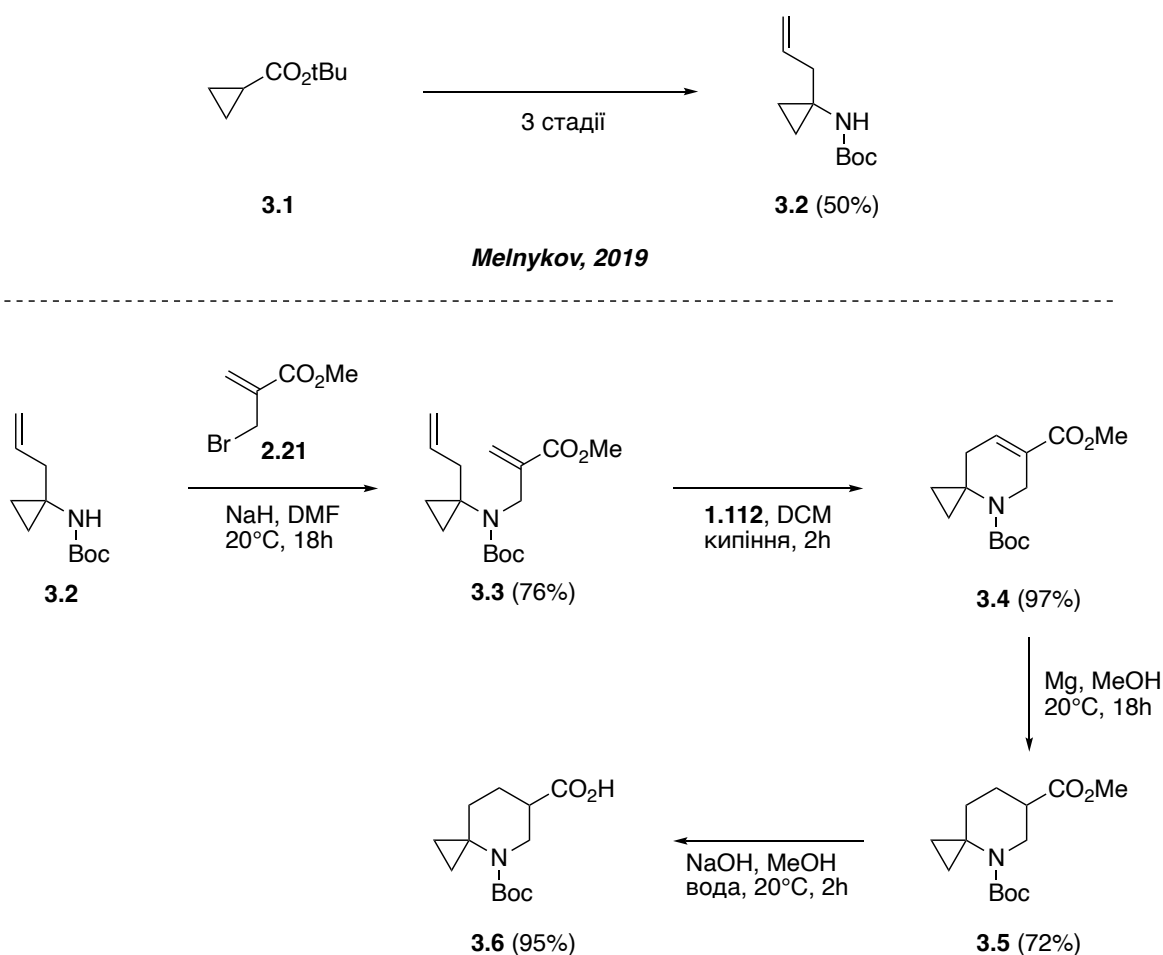


Схема 3.1 Альтернативний літературний підхід до отримання сполук **3.2**, синтез спіроциклічної Вос-амінокислоти з циклопропановим фрагментом

Сполуку **3.2** з Вос-захищеною аміно-групою було вирішено використовувати у наступних перетвореннях для уникнення додаткових стадій, пов'язаних із заміною захисної групи на Вп, а також через неможливість використання каталітичного гідрування в присутності циклопропільного фрагмента для подальшого зняття Вп групи. Карбаматна природа захисної групи потребувала зміни протоколу для алкілування сполуки **3.2** бромідом **2.21**. Нами було використано більш сильну основу (NaN у DMF) для генерування аніону на атомі азоту. Ці умови дозволили отримати продукт алкілування **3.3** з препаративним виходом 76% після хроматографічної очистки. Подальша реакція RCM у присутності каталізатора Граббса 2-го покоління **1.112** не потребувала додавання рTSA та дозволила отримати спіроциклічний продукт **3.4** з препаративним виходом 97%.

Спроби провести каталітичне гідрування отриманого субстрату **3.4** у присутності Pd/C зазнали невдачі через руйнування циклопропільного фрагмента. Для вирішення цієї проблеми ми використали систему Mg/MeOH, яка при кімнатній температурі дозволила селективно відновити спряжений із карбоксильною групою подвійний зв'язок. Сполука **3.5** була виділена з препаративним виходом 72%. Подальший лужний гідроліз дозволив отримати N-Вос-захищену амінокислоту **3.6** із загальним виходом 50% від початкової сполуки **3.2**.

У результаті було розроблено підхід для отримання формальних похідних циклопропанону та адаптовано, розроблену раніше, синтетичну послідовність для отримання N-Вос-захищеної амінокислоти **3.6** у мультиграмових кількостях.

3.2 Синтез 1-азаспіроциклічних амінів з фрагментом 3,3-гем-дифлуороциклобутану

Для отримання похідних 3,3-гем-дифлуороциклобутану ми спочатку вирішили скористатися схожим підходом (Схема 3.2). Проте всі спроби літіювання сполуки **3.7** призводили до часткової конверсії в продукт **3.8**. При цьому розділення цих двох сполук виявилось досить складним як за допомогою вакуумної перегонки, так і хроматографічними методами.

Зважаючи на це, ми розробили альтернативний підхід, що включає деоксофлуорування комерційно доступного кетону **3.9** з використанням Morph-DAST у DCM. Літіювання сполуки **3.10** з наступним додаванням алілброміду призводило до утворення сполуки **3.11**. Подальший лужний гідроліз при нагріванні до 90 °С дозволив отримати кислоту **3.12**.

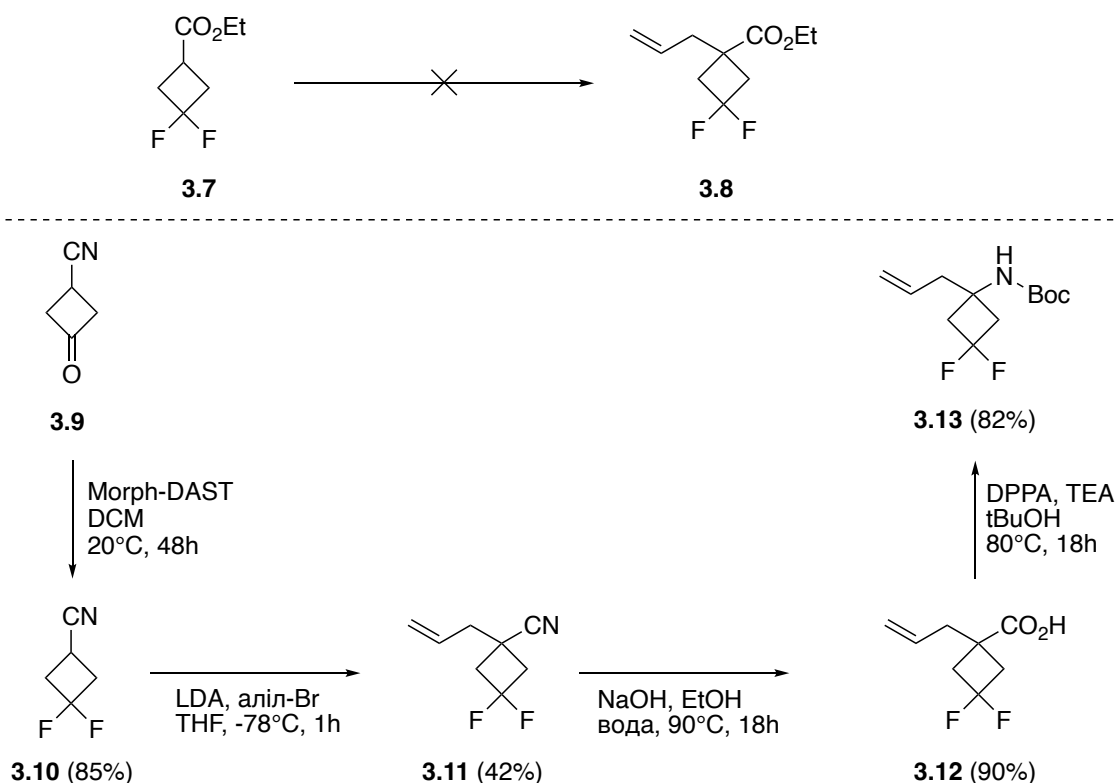


Схема 3.2 Альтернативний літературний підхід до отримання сполук **3.13**

Реакція Курціуса на кислоті **3.12** у присутності DPPA, TEA та ^tBuOH дозволила отримати Вос-захищений гомоаліламін **3.13** (Схема 3.2). Ця послідовність була відмасштабована до отримання 60 грамів сполуки **3.13** з одного синтетичного підходу та із загальним виходом 26% за п'ять стадій.

Отриманий N-Вос-захищений гомоаліламін **3.13** було використано як вихідну сполуку для подальшого синтезу відповідної N-Вос захищеної спіроциклическої амінокислоти **3.17** (Схема 3.3), застосовуючи раніше продемонстровану послідовність стадій. Алкілування сполуки **3.13** бромідом **2.21** у присутності NaN у DMF призвело до утворення цільового продукту з виходом 77%.

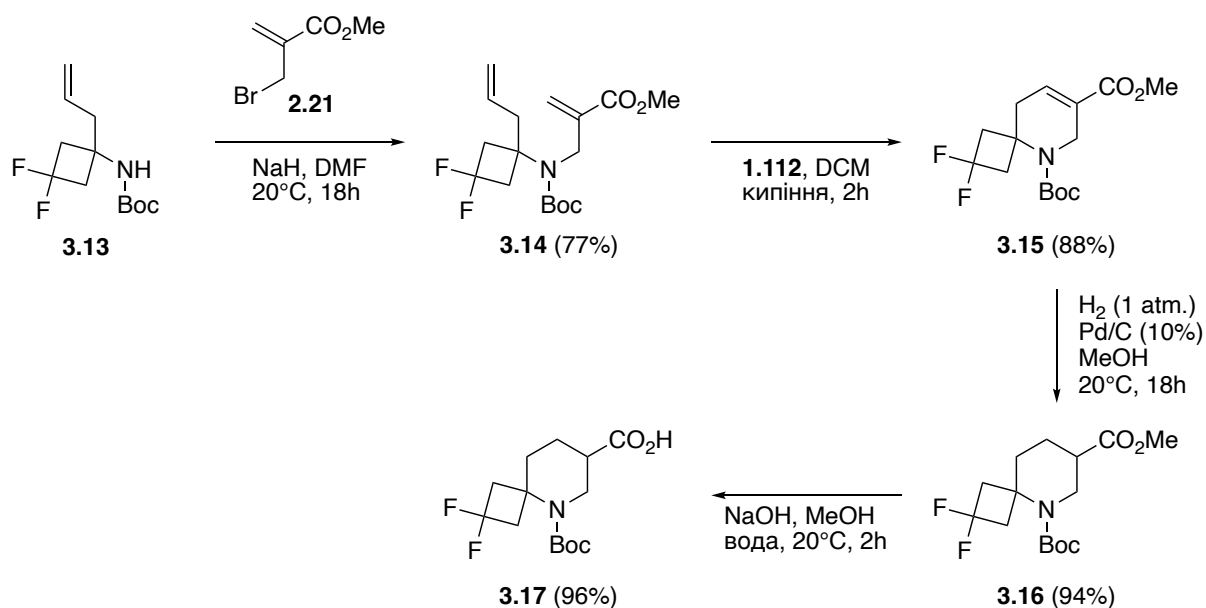


Схема 3.3 Синтез спіроциклическої Вос-амінокислоти з 3,3-гем-дифлуороциклобутановим фрагментом

Варто зазначити, що використання іншої захисної групи (наприклад, Bn) потенційно могло б бути більш ефективним для цього перетворення, аналогічно до **2.36**. Проте, зважаючи на додаткові ускладнення, зокрема необхідність додаткових стадій для заміни захисної групи, а також потребу

в «нейтралізації» основного центру на етапі RCM, ідею заміни захисної групи не було реалізовано.

Сполука **3.14** після хроматографічної очистки була циклізована у присутності каталізатора Граббса 2-го покоління **1.112** у спіроциклічний продукт **3.15**, який, за аналогією з N-Вп аналогами **2.42–2.48**, був перекристалізований з метанолу та виділений з виходом 88%. Подальша послідовність каталітичного гідрування та лужного гідролізу дозволила отримати N-Вос-захищену амінокислоту **3.17** із загальним виходом 61% (зі сполуки **3.13**).

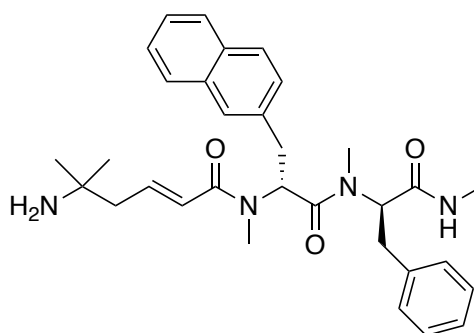
У результаті було розроблено підхід до отримання невідомого раніше N-Вос-захищеного гомоаліламіну **3.13** з використанням комерційно доступних реагентів та відпрацьовано його подальше перетворення у спіроциклічну N-Вос-захищену амінокислоту **3.17**.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ Δ,Δ -СПИРОЗАМІЩЕНИХ Δ -АМІНОКИСЛОТ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОСЛІДОВНОСТІ РЕАКЦІЙ ПЕТАСІСА ТА КРОС-МЕТАТЕЗИСУ АЛКЕНІВ

4.1 Актуальність та проблематика отримання δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот

Серед усіх біфункціональних будівельних блоків амінокислоти є найвідомішими та найпопулярнішими в органічному синтезі й медичній хімії. Попри існування 20 канонічних природних амінокислот, у сучасній медичній хімії використовується значна кількість неканонічних і неприродних амінокислот⁸⁶. Класичні підходи до дизайну неприродних амінокислот включають використання конформаційних обмежень, введення атомів флуору, ізостеричних замінів тощо⁸⁷. Більшість робіт на цю тему присвячені α -, β - та γ -амінокислотам, тоді як амінокислоти з довшим карбоновим скелетом залишаються менш дослідженими.

Нашу увагу привернула можливість отримання δ -амінокислот. Цей клас амінокислот є попередниками складних піперидинів^{88,89}, зокрема природного походження, будівельними блоками для створення фолдамерів^{90,91}, а також важливими структурними елементами у розробці лікарських засобів.



Tabimorelin (4.1)

Рисунок 4.1 Лікарський засіб Tabimorelin з структурним фрагментом δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислоти

Серед досліджуваних лікарських препаратів можна виділити табіморелін (**Рисунок 4.1**) та його аналоги, які діють як пероральні агоністи GHS-R і були розроблені компанією Novo Nordisk^{92,93}.

Важливим аспектом у створенні фолдамерів і дизайні нових лікарських засобів є конформаційне закріплення ланцюга δ-амінокислоти, що зумовлено його високою гнучкістю. Цього можна досягти шляхом введення подвійного зв'язку в карбоновий скелет амінокислоти, а також за допомогою спіро- або конденсованих циклічних фрагментів⁹⁴. Зважаючи на це, ми вирішили розробити препаративний синтетичний метод отримання δ,δ-спірозаміщених δ-амінокислот.

Отримання цього класу амінокислот уже було відоме в літературі, проте їх синтез здійснювався за допомогою малодоступних методів. Перший із них був запропонований для циклогексанового похідного **4.2** і починався з важкодоступного нітроциклогексану **4.3**, включаючи п'ять стадій, серед яких була стадія подовження ланцюга з використанням діазометану⁹⁵. Інший підхід ґрунтувався на подовженні ланцюга відповідного β-аміноальдегіду **4.5**, який отримували за шість стадій із метиленциклобутану **4.7** за допомогою [2+2] циклоприєднання з ClSO₂NCO як ключовою стадією⁹² (**Схема 4.1**).

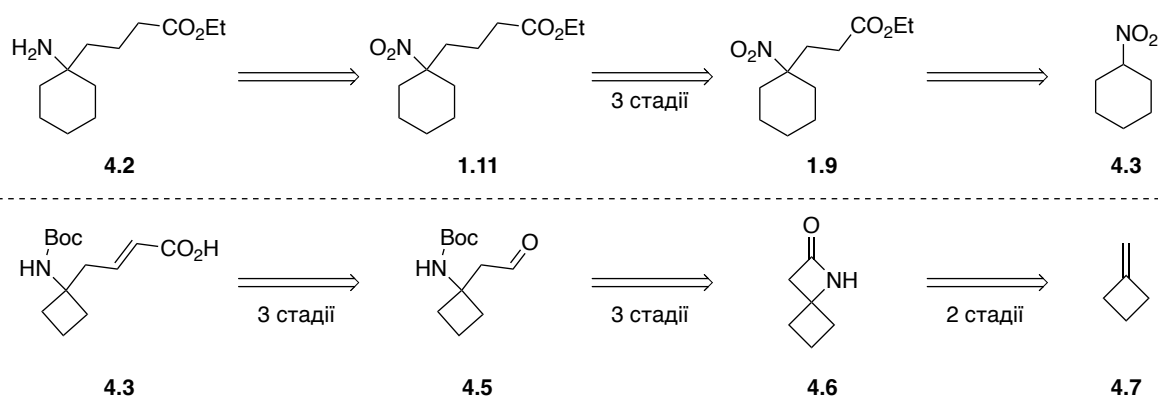


Схема 4.1 Відомі підходи до синтезу δ,δ-спірозаміщених δ-амінокислот

Обидва ці методи важко застосувати для масштабного синтезу, а також складно досягти варіативності циклічного фрагмента, що є важливим у дизайні будівельних блоків для потреб медичної хімії.

Зважаючи на актуальність розробки нових δ -амінокислот а також складність застосування існуючих методів синтезу, ми розробили підхід до отримання δ,δ -спірозаміщених N-захищених δ -амінокислот. В основі підходу лежить поєднання реакції Петасіса з аміаком та пінаколовим естером алілборонової кислоти та реакція крос-метатезису за участю акрилової кислоти або її метилового естеру (Схема 4.2).

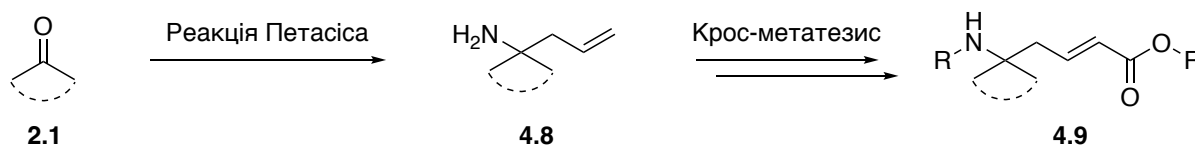


Схема 4.2 Загальний підхід до синтезу δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот

4.2 Розробка протоколів проведення масштабованої реакції Петасіса за участі аміаку для різних типів вихідних субстратів.

Враховуючи ключове значення реакції Петасіса в підході, представленому на (Схема 4.2), ми розпочали дослідження з розробки протоколів проведення масштабованої реакції Петасіса за участі аміаку. Фундаментальна основа для цього перетворення була закладена у двох дослідженнях^{73,96}, які продемонстрували її застосовність до альдегідів. Подальші дослідження⁷⁰ розширили реакцію на кетони, проте обидва дослідження були проведені в мілімолярних масштабах, що значно обмежувало їх комерційний потенціал і практичну інтеграцію в розробку лікарських препаратів. Отже, ми зосередили увагу на масштабуванні та

дослідженні синтетичного потенціалу реакції Петасіса для отримання різноманітних первинних гомоаліламінів, приділяючи особливу увагу оптимізації синтетичних протоколів.

На початковому етапі дослідження ми орієнтувалися на реакційні умови, що базуються на вищезазначених літературних даних, а саме використання метанольного розчину аміаку як розчинника. За аналогією з попередніми успішними результатами (див. розділ 2.1), як бороновий компонент ми використали пінаколовий естер алілборонової кислоти. На відміну від літературного протоколу⁷⁰, ми успішно зменшили надлишок аміаку (з 10 екв. до 5.8 екв.) та боронового компонента (з 1.6 екв. до 1.1 екв.) без суттєвого погіршення виходів. Варто зазначити, що важливим аспектом при масштабуванні даної реакції стала методика додавання пінаколового естеру алілборонової кислоти. Поступове додавання з крапельної воронки спричиняло утворення твердого комплексу внаслідок реакції з аміаком, що заважало подальшому додаванню реагенту. Тому було визначено, що додавання естеру однією порцією є оптимальним.

Для оцінки застосовності протоколу ми протестували різні ациклічні та циклічні кетони, а також деякі альдегіди. Особливу увагу приділили структурному різноманіттю використаних кетонів, враховуючи обмежене застосування неактивованих кетонів у реакції Петасіса, пов'язане з їхньою низькою електрофільністю. Проте наші попередні результати поставили під сумнів це припущення, що стало підставою для систематичного вивчення реакційної здатності кетонів (**Схема 4.3**).

Отримані нами експериментальні результати показали, що лінійні аліфатичні та аліциклічні кетони демонстрували хороші та високі виходи відповідних гомоаліламінів **4.10, 4.11, 4.28-4.30**.

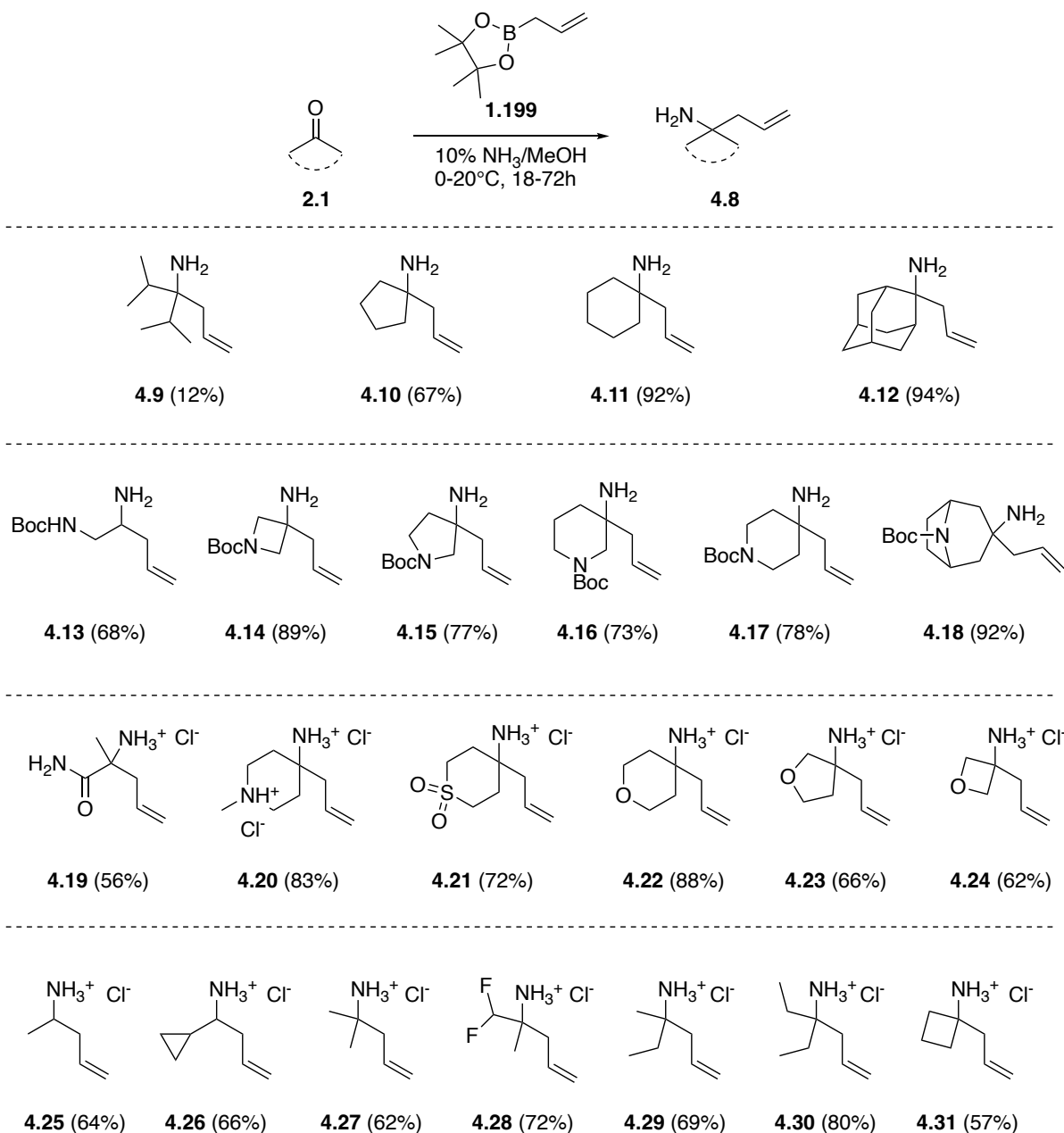


Схема 4.3 Синтез різноманітних 1,1-дизаміщених аліламінів з використанням реакції Петасіса

Водночас стеричні перешкоди поблизу карбонільної групи значно впливали на ефективність реакції. Так, введення двох метильних груп у положеннях α та α' у пентан-2-оні зменшувало вихід **4.9** до 12% навіть за подовженого часу реакції (60°C, 72 год) порівняно з виходом у 80% для сполуки **4.30**. Для ди(трет-бутил)кетону відповідний гомоаліламін взагалі

не утворювався. Водночас β -адамтанон, структура якого подібна до діізопропілкетону, але є конформаційно жорсткою, дав найвищий вихід відповідного гомоаліламіну **4.12** серед досліджених кетонів (94%).

Використання гетероциклічних кетонів у даних умовах загалом призводило до утворення цільових гомоаліламінів **4.14–4.18**, **4.20–4.24** з хорошими виходами, незалежно від розміру циклу чи природи гетероатома. Єдиним винятком був тіетан-3-он, який виявився проблемним субстратом. Використання як надлишку аміаку в метанолі, так і одного еквівалента бензиламіну в толуені (за аналогією з синтезом **2.20**, див. розділ 2.1) призводило до утворення складної суміші продуктів.

Порівняно з кетонами, реакція Петасіса для альдегідів є добре вивченою, проте її рідко використовують для синтезу аміносполук із вільною NH_2 – групою при вторинному атомі вуглецю. Ми продемонстрували загальну застосовність нашого методу для альдегідів, дослідивши ацетальдегід, циклопропанкарбоксальдегід та 2-N-Вос-аміноацетальдегід, отримавши відповідні продукти **4.25**, **4.26**, **4.13**. Усі три альдегіди демонстрували схожу ефективність із виходами 64–68% у масштабі до 155 г.

Нами також було розроблено три протоколи для виділення продуктів реакції Петасіса залежно від ліпофільності та леткості утворених продуктів. Кожен протокол був адаптований для найпростішого та найефективнішого виділення цільової речовини та успішно застосований у масштабі від 0.5 моль вихідного кетону. Для сполук із високою ліпофільністю та високою температурою кипіння **4.9–4.18** було застосовано послідовність, яка включає випарювання розчинника, перерозчинення в суміші гексан/МТБЕ та багаторазове промивання водою. При досягненні повної конверсії вихідного кетону в ході реакції цей протокол дозволяє зменшити кількість процедур і затрати на реагенти порівняно з відомими в літературі

протоколами²⁸. Для виділення летких амінів із високою ліпофільністю **4.25–4.31** було застосовано послідовність, що передбачає переведення у гідрохлорид, упарювання, переведення в основу, екстракцію та осадження гідрохлориду цільового продукту з органічного розчинника. Ця методика дозволяє відділити амін від надлишку аміаку та метанолу у випадках можливого утворення азеотропних сумішей. Полярні нелеткі сполуки **4.19–4.24** були виділені після упарювання реакційної суміші, розчинення залишку в МТБЕ з фільтруванням утвореного осаду та осадженням гідрохлориду цільового продукту з органічного розчинника. Усі методи виключали необхідність хроматографії, що значно спрощувало великомасштабний синтез.

В результаті було продемонстровано ефективний і масштабований підхід до синтезу гомоаліламінів через аміноалілювання кетонів, використовуючи оптимізований протокол із пінаколовим естером алілборонової кислоти. Отримано набір заміщених гомоаліламінів в мультиграмових кількостях, частина з яких було в подальшому використано для синтезу δ,δ -спірозаміщених N-захищених δ -амінокислот.

4.3 Розробка синтетичного підходу до отримання δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот

Нижче представлено розроблений нами підхід до отримання δ,δ -спірозаміщених N-захищених δ -амінокислот на основі чотиристадійної синтетичної послідовності. Ця послідовність включає відповідний захист аміногрупи, реакцію крос-метатезису з метиловим естером акрилової кислоти, каталітичне гідрування та лужний гідроліз.

Як вихідні субстрати було обрано набір із шести заміщених гомоаліламінів (див. розділ 4.2), серед яких найпростіший представник —

похідна ацетону **4.27** і п'ять похідних доступних циклічних кетонів **4.10**, **4.11**, **4.17**, **4.22**, **4.31** (Рисунок 4.2).

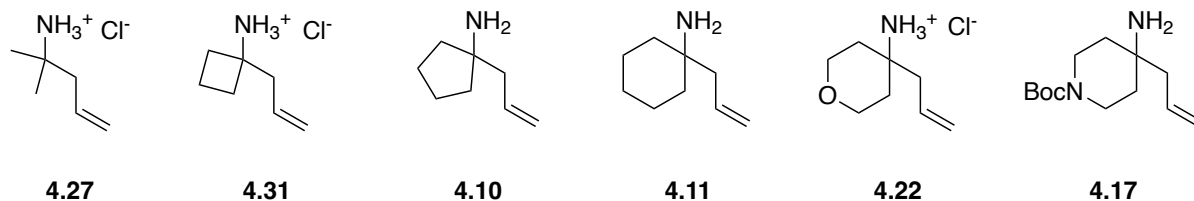


Рисунок 4.2. Набір вихідних кетонів для синтезу

Цей набір включає похідні ациклічних кетонів з різним розміром циклу, а також додатково функціоналізованих кетонів. Набір використаних для синтезу δ,δ -спірозаміщених N-захищених δ -амінокислот сполук містить лише симетричні сполуки, щоб уникнути утворення діастереомерних сумішей.

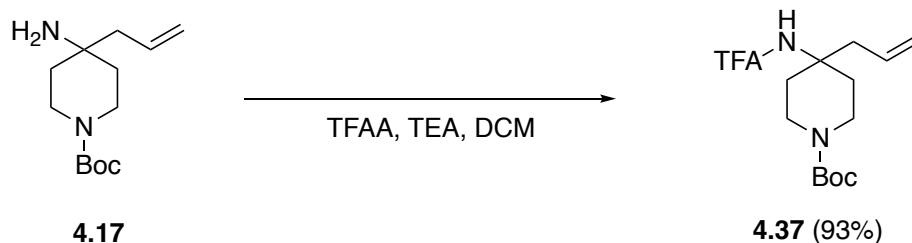
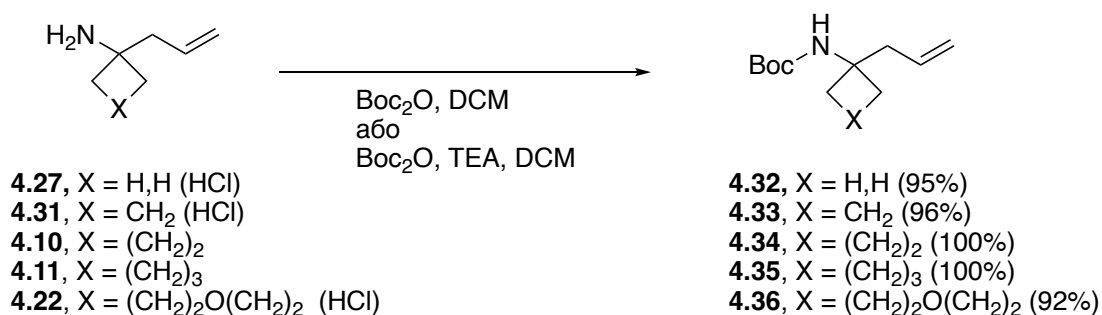


Схема 4.4 Загальна схема отримання Boc та TFA захищених аліламінів

Вихідні гомоаліламіни захищали за допомогою Voc_2O у DCM: для гідрохлоридів **4.27**, **4.31**, **4.22** - у присутності основи (TEA), а для **4.10**, **4.11** - без використання основи (Схема **4.4**). Для сполуки **4.17**, яка вже містить Voc-захищений амін, було використано ортогональний TFA-захист. Отримання дизахищеного діаміну **4.37** здійснювали шляхом дії TFAA на сполуку **4.17** у DCM у присутності TEA. У результаті були отримані Voc-захищені похідні **4.32–4.36** та Voc, TFA-дизахищена похідна **4.37** з виходами 93–100% без застосування хроматографічної очистки та з масштабуванням до ~100 г цільового продукту.

Наступним етапом була реакція крос-метатезису з метилакрилатом **4.38**. Незважаючи на деякі повідомлення про необхідність каталізу CuI у цій реакції⁹⁷, нами було встановлено, що класичні умови без використання CuI за участю каталізатора Граббса другого покоління **1.112** у DCM⁹⁸ забезпечують високу ефективність її проведення. Це дозволило масштабувати реакцію до ~50 г цільового продукту. Проте було встановлено, що ця реакція дуже чутлива до чистоти вихідних сполук типу **4.32–4.27**. Навіть якщо сполука є чистою згідно з даними ЯМР, додаткове фільтрування вихідного алкену через силікагель (н-гексан:MTBE 10:1 як елюент) перед реакцією крос-метатезису значно збільшує швидкість реакції та ефективність використання каталізатора.

Очищення продукту крос-метатезису здійснювали шляхом фільтрування реакційної суміші через шар силікагелю (або коротку колонку), використовуючи суміш н-гексану та MTBE (4:1) як елюент. Значення R_f для продуктів **4.39–4.43** знаходилися в діапазоні 0,4–0,5, що дозволяло ефективно застосовувати флеш-хроматографію. Отриманий алкен виділяли у вигляді єдиного транс-ізомеру з препаративними виходами 76–85% (Схема **4.3**). Подальше каталітичне гідрування у сухому EtOAc за участю 10% Pd/C при 1 атм H_2 забезпечувало майже кількісні

виходи цільових сполук **4.44–4.48** шляхом простої фільтрації каталізатора та упарювання розчинника у вакуумі (Схема 4.5). Гідроліз здійснювали за допомогою водного розчину NaOH у MeOH. Послідовне випарювання розчинника та підкислення з використанням NaHSO₄ дозволили отримати кінцеві N-Вос-захиснені кислоти **4.49–4.53** з виходами 91–96% у масштабі понад 30 г за один синтетичний підхід.

Застосування цієї синтетичної послідовності до сполуки **4.37**, що містить дві ортогональні захисні групи (TFA та Вос), дало аналогічні результати без необхідності змінювати загальний протокол. Варто зазначити, що на етапі лужного гідролізу естеру N-TFA-захист виявився толерантним до умов реакції, що дозволило отримати кислоту **4.56** з майже кількісними виходами.

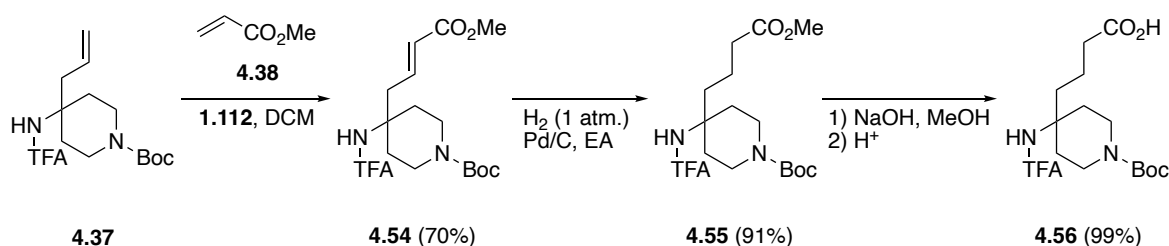
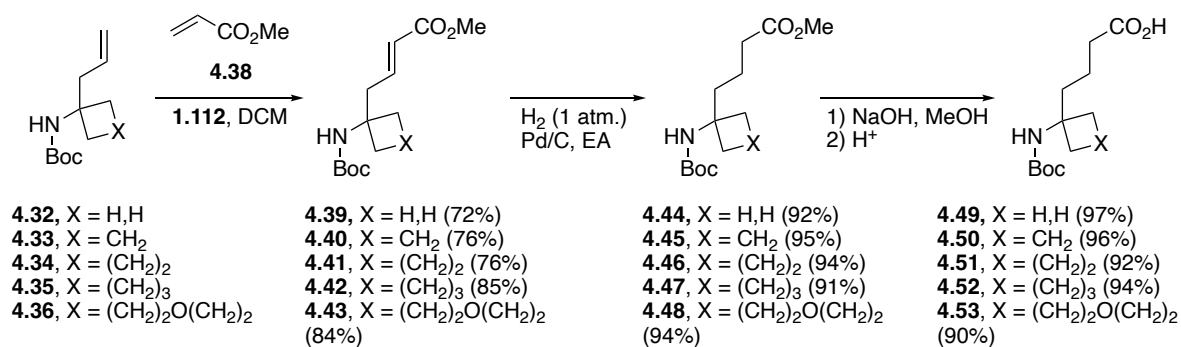


Схема 4.5 Загальна схема синтезу насичених δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот

Нами також було розглянуто можливість отримання відповідних ненасичених амінокислот як будівельних блоків. Зокрема, сполука **4.57**

містить структурний фрагмент Tabimorelin **4.1**. Наші спроби отримати сполуку **4.57** шляхом лужного гідролізу інтермедіату **4.39** зазнали невдачі. Гідроліз акрилових кислот у лужних умовах відомий своєю проблематичністю через побічну реакцію приєднання за Міхаелем.

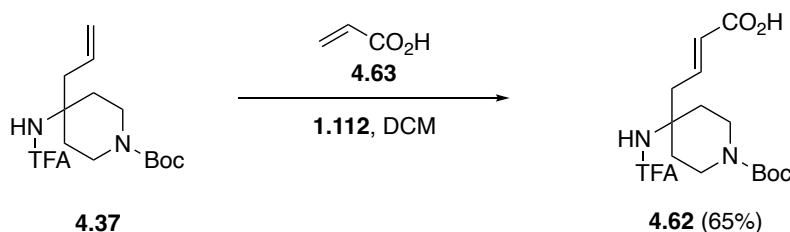
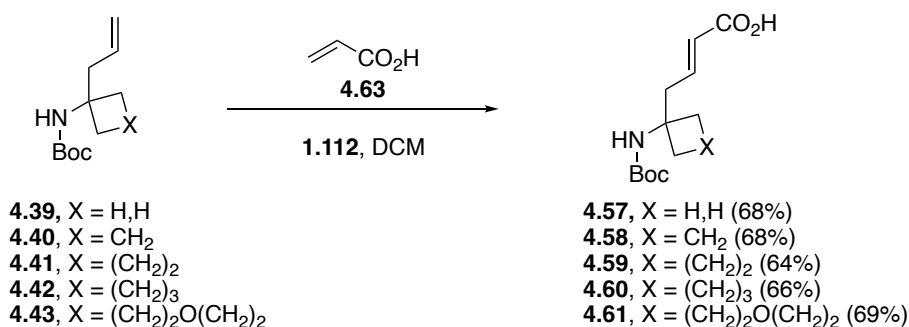
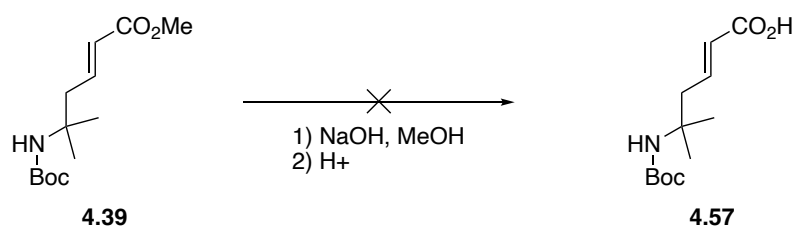


Схема 4.6 Загальна схема синтезу α,β -ненасичених δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот

Щоб уникнути цієї проблеми, нами було протестовано акрилову кислоту **4.63** в реакції крос-метатезису. Використання комерційно доступних зразків акрилової кислоти в наших умовах (каталізатор Граббса другого покоління **1.112** у DCM) не було успішним, що може бути пов'язано з низькою чистотою акрилової кислоти. Було встановлено, що заморожування комерційних зразків до +4 °C протягом доби викликає

кристалізацію чистої акрилової кислоти, і негайне використання зібраних кристалів у реакції забезпечує повну конверсію при кип'ятінні в DCM у присутності каталізатора Граббса другого покоління **1.112** протягом 2–8 годин. Використання субстрату **4.37** у цьому перетворенні не потребувало змін у протоколі. За цих умов, після обробки та колонкової хроматографії на силікагелі (н-гексан:EtOAc 2:1 як елюент), вдалося отримати ненасичені кислоти **4.57–4.62** з препаративними виходами 63–69% у масштабі 20–25 г кінцевого продукту.

Також було встановлено, що ненасичені кислоти типу **4.57** можуть бути піддані каталітичному гідруванню з утворенням кислот типу **4.48** (Схема 4.7).

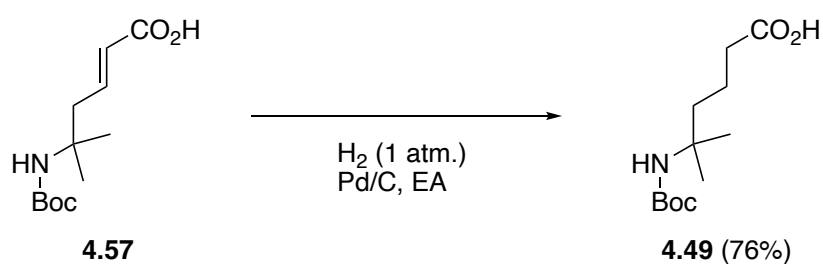


Схема 4.7 Синтезу насичених δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот відновленням α,β -ненасичених аналогів

Хоча цей підхід і дозволяє зменшити кількість стадій, шляхом уникнення стадії гідролізу, проте цей шлях отримання насичених похідних є менш ефективним, зокрема через нижчі виходи на стадіях крос-метатезису та відновлення, а також через потребу в використанні більшої кількості каталізатору на стадії крос-метатезису. Загальні виходи отримання сполуки **4.48** зі сполуки **4.39** становили 67% (3 стадії, через реакцію крос-метатезису з метилакрилатом) проти 52% (2 стадії, через реакцію крос-метатезису з акриловою кислотою).

У підсумку було розроблено принципово новий підхід до синтезу δ,δ -дизаміщених δ -амінокислот та їх ненасичених аналогів, виходячи з доступних циклічних і ациклічних кетонів. У результаті було отримано мінібібліотеку з 12 амінокислот (**Рисунок 4.3**) у кількостях понад 20 г з одного синтетичного підходу.

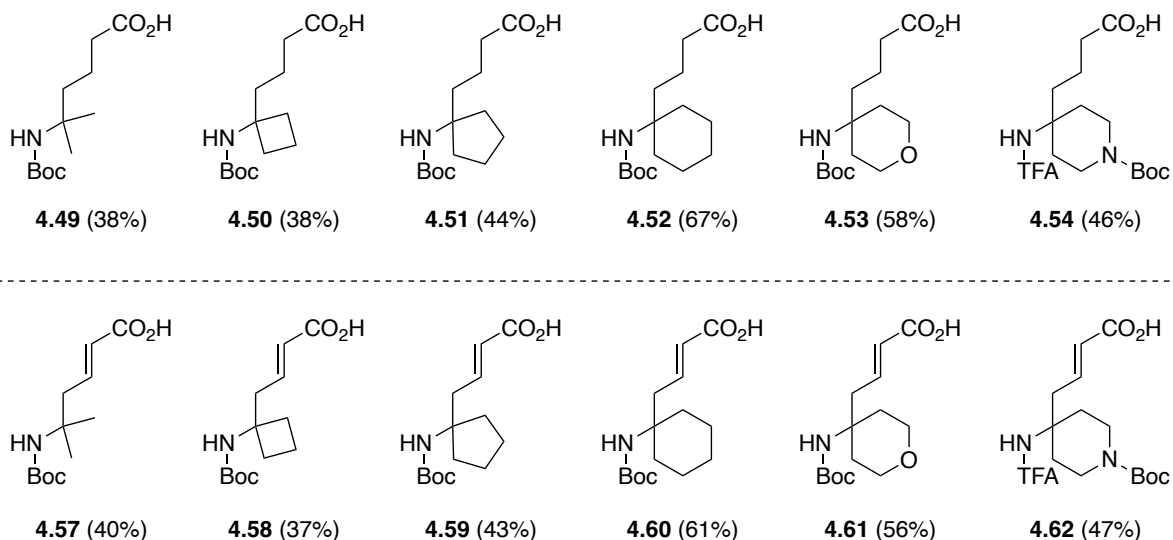


Рисунок 4.3 Синтезовані δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислоти

Умови для проведення реакцій та виділення кожної стадії були ретельно сплановані, що дозволило уникнути трудомістких процедур очищення. Запропоновані методики легко масштабуються та можуть бути використані для отримання будівельних блоків, зокрема для потреб медичної хімії.

Різноманітність використаних кетонів, а також толерантність запропонованого підходу до захисту аміногрупи як у вигляді Boc-, так і TFA-груп, відкриває перспективи для створення на цій основі розширеного хімічного простору із застосуванням широкого спектра комерційно доступних вихідних матеріалів.

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники для синтетичних перетворень очищали за стандартними методиками. Спектри ЯМР ^1H та $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ записували на спектрометрі Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер ^1H та 126 МГц для ^{13}C), а також на спектрометрі Varian Unity Plus 400 (400 МГц для ядер ^1H та 101 МГц для ^{13}C). Хімічні зсуви ЯМР представлені в м.ч. (шкала δ) від тетраметилсилану як внутрішнього стандарту ($\delta = 0.00$ м.ч.). В спектрах ЯМР ^1H вони вимірювалися по відношенню до сигналів ЯМР залишкових протонів в дейтерованих розчинниках, зокрема CHCl_3 в дейтерохлороформі (7.26 м.ч.), а також сигналу ДМСО- d_5 в ДМСО- d_6 (2.50 м.ч.). В спектрах $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ для вимірювання значень хімічних зсувів використовували сигнали дейтерованих розчинників (77.16 та 39.52 м.ч., відповідно, для дейтерохлороформу та ДМСО- d_6). Константи спінової взаємодії (КССВ) наведені в Гц. Спектри представлені наступним чином: хімічний зсув (δ , м.ч.); мультиплетність (s – синглет, d – дублет, t – триплет, q – квартет, dd – дублет дублетів, dt – дублет триплетів, td – триплет дублетів, m – мультиплет); відносна інтегральна інтенсивність значення КССВ (Гц). Елементні аналізи проводили в лабораторії органічного аналізу Інституту Органічної Хімії НАН України. Мас-спектри записували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (РХМС, електроспрей-іонізація), а також приладі Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (ГХМС, йонізація електронним ударом (ЕУ)). Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) були записані на системі Agilent Infinity 1260 UHPLC у поєднанні з системою 6224 Accurate Mass TOF LC/MS (РХМС). Температури плавлення вимірювалися автоматичною системою вимірювання температур плавлення. Колонкову хроматографію проводили з використанням Kieselgel Merck 60 (230–400 меш) як стаціонарної фази. Аналітичну ТШХ було проведено з використанням

пластин Silufol–UV254. Відповідно до одержаних спектроскопічних та хроматографічних даних чистота всіх синтезованих сполук була не нижче 95% (якщо не вказано інше). Експериментальна частина містить всі методики одержання цільових (та за необхідності проміжних) сполук, а також їх фізичні характеристики та спектральні дані.

5.1 Експериментальна частина до Розділу 2

Оптимізація умов проведення реакції Петасіса

До розчину 4,4-дифлуороциклогексанону (**2.6**) (27 мг, 0.20 ммоль) в 1 мл розчинника, аліламін (**2.7**) (17 мкл, 0.22 ммоль) додали однією порцією, реакційна суміш перемішували протягом 2 хв при 20°C. Пінаколовий естер алілборонової кислоти (**1.199**) (50 мкл, 0.25 ммоль) додали однією порцією, після чого реакційна суміш перемішували при нагріванні до 40°C протягом 72 год (в закритій баночці). Реакційну суміш охолодили до 20°C, після чого 0.1 мл реакційної суміші відібрали та розчинили в 0.6 мл CDCl₃, що містив гексафлуоробензол (C₆F₆) як внутрішній стандарт. Вміст компонентів визначили за інтегральною інтенсивністю сигналів в спектрі ¹⁹F ЯМР.

N,1-Діаліл-4,4-дифлуороциклогексанамін (**2.9**)

До розчину 4,4-дифлуороциклогексанону (**2.6**) (15.0 г, 112 ммоль, 1.0 екв.) в 100 мл толуену додали аліламін (**2.7**) (7.0 г, 123 ммоль, 1.1 екв.) однією порцією, після чого реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при 20°C. пінаколовий естер алілборонової кислоти (**1.199**) (23.5 г, 140 ммоль, 1.25 екв.) додали однією порцією, і реакційну суміш перемішували при нагріванні до 80°C та протягом 18 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та промили 0.1 М водним розчином NaOH (4 × 100 мл). Органічний шар посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та

упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді жовтого масла (21.0 г, 97.5 ммоль, 87% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.88 (ddt, $J = 16.5, 11.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.74 (ddt, $J = 17.3, 9.9, 7.4$ Hz, 1H), 5.29 – 4.91 (m, 4H), 3.09 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.24 – 1.97 (m, 4H), 1.93 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.37 (m, 4H), 0.62 (br s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 137.33, 133.37, 123.97 (dd, $J = 241, 239$ Hz), 118.53, 115.20, 52.77, 44.01, 41.79, 31.69, 31.61, 29.39 (t, $J = 24.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -92.90 (d, $J = 234$ Hz), -101.69 (d, $J = 234$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 41 (19); 174 (100) [M-Allyl] $^+$; 175 (11). LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 216 (100) [M+H] $^+$; 217 (13). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}^+$ [M+H] $^+$: 216.1559, found 216.1551.

1-Аліл-N-(бут-3-ен-1-іл)-4,4-дифлуороциклогексанамін (2.11)

До розчину 4,4-дифлуороциклогексанону (**2.6**) (10.0 г, 74.6 ммоль, 1.0 екв.) в 100 мл толуену додали гомоаліламін гідробромід (**2.10** \times HBr) (12.3 г, 82.1 ммоль, 1.1 екв.) та DiPEA (13.2 г, 105 ммоль, 2.0 екв.), після чого реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при 20°C. Пінаколовий естер алілборонової кислоти (**1.199**) (15.7 г, 93.3 ммоль, 1.25 екв.) додали однією порцією. Реакційну суміш перемішували при нагріванні до 80°C протягом 18 год. Реакційну суміш охолодили до 20°C та промили водою (2 \times 100 мл). Органічний шар проекстрагували 1 М водним розчином HCl (100 мл). Відокремлений водний шар охолодили до 0°C, додали сухий NaOH до pH=14. Одержану суміш проекстрагували DCM (3 \times 100 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (50 мл), посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді жовтого масла (11.3 г, 49.3 ммоль, 66% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.89 – 5.67 (m, 2H), 5.16 – 5.00 (m, 4H), 2.53 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.28 – 1.98 (m, 6H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.50 (td, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 2H),

0.68 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 136.77, 133.53, 124.04 (dd, $J = 242, 240$ Hz), 118.38, 116.26, 52.56, 41.72, 40.09, 35.00, 31.70, 31.63, 29.40 (t, $J = 24.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -92.81 (d, $J = 233$ Hz), -101.68 (d, $J = 233$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 41 (13); 188 (100) [M-Allyl] $^+$; 189 (11). LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 230 (100) [M+H] $^+$; 231 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}^+$ [M+H] $^+$: 230.1715, found 230.1710.

N-Аліл-N-(1-аліл-4,4-дифлуороциклогексил)-2,2,2-трифлуорометанамід (2.12)

До розчину N,1-Діаліл-4,4-дифтороциклогексанаміну (**2.9**) (11.3 г, 52.5 ммоль, 1.0 екв.) в 250 мл DCM, додали TEA (8.0 г, 78.4 ммоль, 1.5 екв.), після чого реакційну суміш охолодили до 0°C. TFAA (13.2 г, 62.8 ммоль, 1.2 екв.) прикапали, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 10°C. Після цього реакційну суміш нагріли до 20°C і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш промили 5% водним розчином лимонної кислоти (150 мл). Органічний шар відокремили та відфільтрували через тонкий шар силікагелю (10–20 мм). Розчинник упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді жовтого масла (15.4 г, 49.5 ммоль, 94% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.78 (ddt, $J = 16.3, 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.64 (ddt, $J = 17.3, 10.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.27 – 4.97 (m, 4H), 4.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.40 – 2.02 (m, 4H), 2.00 – 1.80 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.97 (q, $J = 34.7$ Hz), 135.75, 132.13, 122.0 (t, $J = 241$ Hz), 119.45, 117.43, 116.36 (q, $J = 290$ Hz), 64.19, 47.09 (q, $J = 3.5$ Hz), 35.36, 30.37 (t, $J = 24.8$ Hz), 28.9 (dd, $J = 6.2, 4.1$ Hz). ^{19}F NMR (470 MHz, Chloroform-*d*) δ -68.48, -96.20 (d, $J = 236$ Hz), -99.53 (d, $J = 236$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 270 (100) [M-Allyl] $^+$; 271 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{NO}^+$ [M+H] $^+$: 312.1382, found 312.1373.

N-(1-Аліл-4,4-дифлуороциклогексил)-N-(бут-3-ен-1-іл)-2,2,2-трифлуороацетамід (2.13)

Синтезовано за процедурою аналогічною до синтезу **2.12** використовуючи 1-Аліл-N-(бут-3-ен-1-іл)-4,4-дифлуороциклогексанамін (**2.11**) (8.0 г, 34.9 ммоль, 1.0 екв.), TEA (5.3 г, 52.3 ммоль, 1.5 екв.), TFAA (8.8 г, 41.9 ммоль, 1.2 екв.) в DCM (150 мл). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ЕА 20:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.4$). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (6.4 г, 19.7 ммоль, 56% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.75 – 5.56 (m, 2H), 5.17 – 5.07 (m, 4H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.47 – 2.28 (m, 4H), 2.09 – 1.87 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.64 (q, $J = 34.7$ Hz), 132.99, 132.13, 121.97 (t, $J = 241$ Hz), 119.39, 117.89, 116.45 (q, $J = 290$ Hz), 63.40, 43.93 (q, $J = 3.2$ Hz), 37.04, 35.06, 30.42 (t, $J = 24.8$ Hz), 28.84. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -69.25, -96.54 (d, $J = 236$ Hz), -100.44 (d, $J = 236$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 284 (64) [M-Allyl] $^+$; 285 (9). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{NO}^+$ [M+H] $^+$: 326.1538, found 326.1528.

1-(9,9-Дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундек-3-ен-1-іл)-2,2,2-трифлуороетанон (2.14)

N-Аліл-N-(1-аліл-4,4-дифлуороциклогексил)-2,2,2-трифлуорометанамід (**2.12**) (15.0 г, 48.2 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в 1 л DCM. Аргон повільно пробулькували через реакційну суміш протягом усієї реакції. Реакційну суміш довели до кипіння зі зворотнім холодильником. Каталізатор Граббса 2-го покоління (**1.112**) (0.42 г, 0.5 ммоль, 1 мол.%) додали однією порцією, після чого реакційну суміш перемішували при кипінні протягом 30 хв. Реакційну суміш охолодили до 20°C, відфільтрували через тонкий шар силікагелю (10–20 мм) і упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді жовтого масла (12.6 г, 44.5 ммоль, 93% вихід). ^1H NMR (400 MHz,

Chloroform-*d*) δ 5.84 – 5.76 (m, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.81 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 158.01 (q, $J = 34.4$ Hz), 125.73, 123.32, 122.66 (dd, $J = 243, 239$ Hz), 116.34 (q, $J = 290$ Hz), 58.38, 42.91 (q, $J = 4.5$ Hz), 35.33, 30.70, 30.63, 30.39 (dd, $J = 25.8, 23.8$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -69.5, -93.6 (d, $J = 235$ Hz), -102.2 (d, $J = 235$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 283 (68) $[\text{M}]^+$; 284 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.1069, found 284.1062.

1-(3,3-Дифлуоро-7-азаспіро[5.6]додец-10-ен-7-іл)-2,2,2-трифлуороетанон (2.15)

Синтезовано за процедурою аналогічною до синтезу **2.14** використовуючи *N*-(1-Аліл-4,4-дифлуороциклогексил)-*N*-(бут-3-ен-1-іл)-2,2,2-трифлуороацетамід (**2.13**) (5.0 г, 15.4 ммоль) та Каталізатор Граббса 2-го покоління (**1.112**) (0.26 г, 0.31 ммоль) в DCM (350 мл). Продукт очистили за допомогою перекристалізації з холодного метанолу. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (3.8 г, 12.8 ммоль, 83% вихід), т. пл. 142-145°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.18 – 5.05 (m, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 1H), 3.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.51 (td, $J = 13.1, 4.7$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.48 – 1.12 (m, 4H), 1.09 – 0.92 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.11 (q, $J = 35.0$ Hz), 129.93, 123.65, 122.25 (t, $J = 242$ Hz), 116.47 (q, $J = 290$ Hz), 66.69, 42.02 (q, $J = 3.5$ Hz), 33.17, 31.46, 30.56 (t, $J = 24.9$ Hz), 26.59, 26.51. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -69.34, -95.05 (d, $J = 236$ Hz), -99.12 (d, $J = 236$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 297 (67) $[\text{M}]^+$; 298 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.1225, found 298.1219.

**1-(9,9-Дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундекан-1-іл)-2,2,2-трифлуороетанон
(2.16)**

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з 1-(9,9-Дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундек-3-ен-1-іл)-2,2,2-трифлуороетанону (2.14) (10.0 г, 35.3 ммоль). Продукт отримали у вигляді світло жовтого масла (8.5 г, 29.8 ммоль, 85% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.49 (s, 2H), 2.97 (dt, $J = 13.5, 6.2$ Hz, 2H), 2.03 – 1.79 (m, 4H), 1.79 – 1.62 (m, 6H), 1.52 (dt, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.19 (q, $J = 34.2$ Hz), 122.52 (t, $J = 242$ Hz), 116.45 (q, $J = 290$ Hz), 60.64, 41.40 (q, $J = 3.8$ Hz), 31.88, 30.33 (t, $J = 24.8$ Hz), 28.94 (t, $J = 4.9$ Hz), 24.57, 17.39. ^{19}F NMR (470 MHz, Chloroform-*d*) δ -69.02, -95.92 (d, $J = 235.1$ Hz), -98.10 (d, $J = 236.7$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 285 (21) $[\text{M}]^+$; 286 (3). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1225, found 286.1219.

**1-(3,3-Дифлуоро-7-азаспіро[5.6]додекан-7-іл)-2,2,2-трифлуороетанон
(2.17)**

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з 1-(3,3-Дифлуоро-7-азаспіро[5.6]додец-10-ен-7-іл)-2,2,2-трифлуороетанону (2.15) (3.0 г, 10.0 ммоль) в ЕА (40 мл) Продукт отримали у вигляді білих кристалів (3.0 г, 10.0 ммоль, 99% вихід), т. пл. 96-98°C. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.60 – 3.47 (m, 2H), 2.95 (dt, $J = 14.3, 6.9$ Hz, 2H), 2.00 – 1.74 (m, 4H), 1.71 – 1.49 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 158.37 (q, $J = 34.1$ Hz), 122.43 (t, $J = 241.3$ Hz), 116.53 (q, $J = 290.0$ Hz), 63.57, 42.72 (q, $J = 3.7$ Hz), 33.37, 30.52 (t, $J = 24.8$ Hz), 30.06, 28.32, 25.60, 23.94. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -69.16, -96.88 (d, $J = 235$ Hz), -97.65 (d, $J = 235$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 299 (13) $[\text{M}]^+$; 300 (2). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1382, found 300.1371.

9,9-Дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундекан (2.18)

До розчину 1-(9,9-Дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундекан-1-іл)-2,2,2-трифлуороетанону (**2.16**) (8.0 г, 28.1 ммоль, 1.0 екв.) в метанолі (80 мл), поступово додавали КОН (9.4 г, 168 ммоль, 6.0 екв.). Реакційну суміш нагріли до кипіння та перемішували при цьому температурному режимі протягом 48 год. Метанол упарили у вакуумі. Одержаний залишок розбавили водою (100 мл) і проекстрагували DCM (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (50 мл), посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (4.4 г, 23.2 ммоль, 82% вихід). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.11 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.72 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 4H), 1.49 – 1.30 (m, 4H), 0.99 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 123.96 (t, *J* = 241 Hz), 49.48, 40.96, 36.79, 32.11, 29.38 (t, *J* = 24.2 Hz), 27.41, 20.52. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -94.35 (d, *J* = 237 Hz), -100.62 (d, *J* = 237 Hz). EIMS, 70 eV, *m/z* (rel. int.): 189 (12) [M]⁺; 190 (1). LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 190 (100) [M+H]⁺; 191 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₀H₁₇F₂N [M]⁺: 189.1329, found 189.1325.

3,3-Дифлуоро-7-азаспіро[5.6]додекан (2.19)

Синтезовано за процедурою аналогічною до синтезу **2.18** використовуючи 1-(3,3-Дифлуоро-7-азаспіро[5.6]додекан-7-іл)-2,2,2-трифтороетанон (**2.17**) (2.5 г, 8.4 ммоль, 1.0 екв.) та КОН (4.7 г, 84 ммоль, 10 екв.) в метанолі (80 мл). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (1.4 г, 6.9 ммоль, 82% вихід). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 12H), 0.65 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 123.56 (t, *J* = 240 Hz), 52.54, 41.55, 40.71, 33.73, 33.67, 33.47, 29.56, 29.36 (t, *J* = 24.5 Hz), 22.19. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -93.81 (d, *J* = 240 Hz), -101.50 (d, *J* = 240 Hz). LCMS (ES-API), positive

mode, m/z : 204 (100) $[M+H]^+$; 205 (13). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{11}H_{20}F_2N^+$ $[M+H]^+$: 204.1559, found 204.1581.

Загальна процедура А

До розчину відповідного кетону (1.0 екв.) у толуені (800 мл на 1.0 моль вихідної сполуки) при перемішуванні, додали бензиламін (1.0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв при 20°C. Пінаколовий естер алілборонової кислоти (**1.199**) (1.25 екв.) додали однією порцією. Отриману суміш нагріли до 40-80°C та перемішували протягом 48-72 год (точні умови наведено нижче для кожної сполуки). Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили 0.1 М водним розчином NaOH (4 × 500 мл на 1.0 моль вихідної сполуки). Об'єднані органічні шари посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили у вакуумі.

Примітка: Якщо через 72 год реакція не досягає повної конверсії, додати ще (0.2 екв) пінаколового естеру алілборонової кислоти (**1.199**).

1-Аліл-N-бензил-4,4-дифлуороциклогексанамін (2.20)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 60°C протягом 72 год) із 4,4-дифлуороциклогексанону (**2.6**) (10.0 г, 74.6 ммоль). Продукт отримали у вигляді світло-жовтого масла (14.6 г, 55.0 ммоль, 74% вихід). Аналітичний зразок було очищено за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 10:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.5$), у результаті чого цільову сполуку отримали у вигляді безбарвного масла. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 – 7.08 (m, 5H), 5.80 (ddt, $J = 16.4, 10.8, 7.5$ Hz, 1H), 5.30 – 4.98 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.37 – 2.06 (m, 4H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.56 (td, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 2H), 0.92 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.93, 133.40, 128.43, 128.23, 127.01,

124.07 (dd, $J = 242, 239$ Hz), 118.69, 52.98, 45.68, 42.08, 31.78, 31.69, 29.47 (t, $J = 24.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -92.36 (d, $J = 234$ Hz), -101.92 (d, $J = 234$ Hz). LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 266 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 267 (18). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.1715, found 266.1723.

N-Бензил-2-метилпент-4-ен-2-амін (2.28)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 50°C протягом 72 год) із ацетону (**2.25**) (58.1 г, 1.0 моль). Продукт очистили за допомогою вакуумної перегонки (т. кип. 72°C при 1 мбар). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (167 г, 882 ммоль, 88% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.20 (m, 5H), 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.28 (br s, 1H), 1.16 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.77, 134.33, 127.86, 127.75, 126.24, 117.24, 52.24, 46.18, 44.80, 26.61. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 108 (17); 190 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 191 (14). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$: 189.1517, found 189.1520.

1-Аліл-N-бензилциклобутанамін (2.29)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 50°C протягом 48 год) із циклобутанону (**1.83**) (70.1 г, 1.0 моль). Продукт отримано у вигляді жовтого масла (173 г, 859 ммоль, 86% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.18 (m, 5H), 5.97 – 5.82 (m, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.54, 133.99, 127.86, 127.72, 126.28, 116.97, 58.71, 46.17, 40.78, 31.92, 12.98. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 202 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 203 (17). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$: 201.1517, found 201.1516.

1-Аліл-N-бензилциклопентанамін (2.30)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 60°C протягом 72 год) із циклопентанону (**2.26**) (84.1 г, 1.0 моль). Продукт отримано у вигляді жовтого масла (147 г, 681 ммоль, 68% вихід). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.20 (m, 5H), 5.92 (ddt, *J* = 17.2, 9.9, 7.3 Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 6H), 1.32 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 141.44, 135.38, 128.34, 128.27, 126.73, 117.41, 64.64, 47.21, 41.93, 37.38, 24.18. LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 216 (100) [M+H]⁺; 217 (17). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₅H₂₁N: 215.1674, found 215.1672.

1-Аліл-N-бензилциклогексанамін (2.31)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 80°C протягом 72 год) із циклогексанону (**1.141**) (98.2 г, 1.0 моль). Продукт отримано у вигляді жовтого масла (203 г, 885 ммоль, 89% вихід). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (m, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.94 – 5.85 (m, 1H), 5.16 – 5.09 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.75 – 1.10 (m, 11H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141.08, 134.05, 127.84, 127.80, 126.20, 116.87, 53.47, 44.87, 41.43, 34.99, 25.68, 21.25. LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 230 (100) [M+H]⁺; 231 (17). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₆H₂₃N: 229.1830, found 229.1827.

3-Аліл-N-бензилоксетан-3-амін (2.32)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 40°C протягом 72 год) із 3-оксетанону (**1.84**) (72.1 г, 1.0 моль). Продукт отримано у вигляді жовтого масла (186 г, 915 ммоль, 92% вихід). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.25 (m, 5H), 5.92 – 5.82 (m, 1H), 5.25 – 5.16 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.67 (d,

$J = 7.1$ Hz, 2H), 1.70 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 139.70, 132.27, 128.02, 127.56, 126.66, 118.24, 80.36, 59.09, 46.74, 39.93. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 204 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 205 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$: 203.1310, found 203.1307.

4-Аліл-N-бензилтетрагідро-2Н-піран-4-амін (2.33)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 60°C протягом 72 год) із тетрагідро-4Н-піран-4-ону (**1.153**) (100 г, 1.0 моль). Продукт у вигляді жовтого масла (177 г, 722 ммоль, 72% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.85 (ddt, $J = 14.7, 10.2, 7.3$ Hz, 1H), 5.21 – 5.11 (m, 2H), 3.88 (td, $J = 10.6, 3.0$ Hz, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 4H), 2.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.76 – 1.50 (m, 4H), 1.12 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.60, 132.73, 127.85, 127.76, 126.39, 117.96, 63.04, 51.45, 44.83, 41.89, 35.34. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 232 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 233 (18). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.1696, found 232.1689.

трет-Бутил 3-аліл-3-(бензиламіно)азетидин-1-карбоксилат (2.34)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури А** (перемішування при 60°C протягом 72 год) із трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилату (**2.27**) (85.6 г, 500 ммоль). Продукт отримано у вигляді жовтого масла (134 г, 443 ммоль, 89% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 – 7.21 (m, 5H), 5.89 – 5.75 (m, 1H), 5.25 – 5.14 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 6H), 2.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.44 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 155.95, 139.43, 132.05, 128.01, 127.62, 126.66, 118.45, 78.95, 58.28, 54.42, 46.65, 40.45, 27.89. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 303 (31) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 304 (6). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.2068, found 303.2059.

Загальна процедура В

До суміші вихідного аміну (1.0 екв.) та K_2CO_3 (1.2 екв.) у сухому ACN (2 л на 1.0 моль вихідного матеріалу) додали метил 2-(бромометил)акрилат (2.21) (1.0 екв.) протягом 5 хв. Після завершення додавання, реакційну суміш нагріли до $80^\circ C$ і перемішували при цій температурі протягом 4 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, після чого розбавили МТВЕ (2 л на 1.0 моль вихідного матеріалу). Утворений осад відфільтрували через силікагель (1 л на 1.0 моль вихідного матеріалу), який додатково промили МТВЕ (1 л на 1.0 моль вихідного матеріалу). Отриманий розчин упарили у вакуумі для отримання цільового продукту. Примітка: Сполуки **2.35-2.41** використовували в подальших перетвореннях без додаткової очистки.

Метил-2-(((1-аліл-4,4-дифлуороциклохексил)(бензил)амінометил)акрилат (2.22)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури В**, починаючи з 1-аліл-N-бензил-4,4-дифлуороциклохексанаміну (2.20) (14.0 г, 52.8 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 10:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.5$), Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (15.8 г, 42.9 ммоль, 81% вихід). 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.28 – 7.13 (m, 5H), 5.99 – 5.87 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.20 – 5.02 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.67 (ddd, $J = 14.4, 10.5, 3.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.77, 140.49, 138.65, 134.03, 128.02, 127.60, 126.48, 126.12, 123.08 (t, $J = 241$ Hz), 117.45, 58.68, 53.03, 51.13, 49.65, 37.72, 29.36 (t, $J = 23.1$ Hz), 29.26, 29.22. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -94.76 (d, $J = 234$ Hz), -98.92 (d, $J = 234$ Hz). LCMS (ES-API),

positive mode, m/z : 364 (100) $[M+H]^+$; 365 (26). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{21}H_{28}F_2NO_2^+$ $[M+H]^+$: 364.2083, found 364.2083.

Загальна процедура С

Вихідну сполуку (1.0 екв.) та моногідрат рTSA (1.0 екв.) розчинили в сухому DCM (6 л на 1.0 моль вихідної речовини). Отриманий розчин нагріли до кипіння, повільно пробулькуючи аргон через розчин. Каталізатор Граббса 2-го покоління (**1.112**) (1 мол.%) додали однією порцією і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні з пробулькуванням аргону протягом 18 год, після чого додали другу порцію каталізатора Граббса 2-го покоління (**1.112**) (1 мол.%) і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні з пробулькуванням аргону ще протягом 18 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, після чого додали 10% водний розчин K_2CO_3 (2 л на 1.0 моль вихідної речовини). Отриману двофазну суміш перемішували протягом 1 год. Органічний шар було відділили, посушили над безводним Na_2SO_4 і упарили в вакуумі. Отриманий продукт перекристалізували з холодного метанолу.

Метил 1-бензил-9,9-дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундец-3-ен-3-карбоксилат (2.23)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури С**, починаючи з Метил 2-(((1-аліл-4,4-дифлуороциклохексил)(бензил)амінометил)акрилату (**2.22**) (15.0 г, 41.3 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (12.3 г, 36.7 ммоль, 89% вихід), т. пл. 94-95°C. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.18 (m, 5H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.35 – 2.08 (m, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.75, 139.86, 137.20, 128.50, 127.94, 127.21, 126.90, 123.82 (t, $J = 240$ Hz), 52.42, 51.54, 50.35, 43.92, 32.00,

31.03, 30.94, 29.27 (t, $J = 24.5$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -92.36 (d, $J = 235$ Hz), -100.97 (d, $J = 235$ Hz). LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 336 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 337 (21). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.1770, found 336.1756.

Метил 1-бензил-6,6-диметил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-карбоксилат (2.42)

Синтезовано відповідно до **Загальних процедур В та С**, починаючи з *N*-Бензил-2-метилпент-4-ен-2-аміну (**2.28**) (94,7 г, 500 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (93,6 г, 361 ммоль, 72% вихід за дві стадії), т. пл. 64-66°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.13 (m, 5H), 7.04 – 6.83 (m, 1H), 3.72 – 3.45 (m, 5H), 3.15 (q, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.13 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.83, 139.82, 136.80, 127.98, 127.72, 126.16, 52.98, 50.90, 46.41, 39.94, 23.08. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 260 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 261 (21). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.1646, found 260.1641.

Метил 5-бензил-5-азаспіро[3.5]нон-7-ен-7-карбоксилат (2.43)

Синтезовано відповідно до **Загальних процедур В та С**, починаючи з 1-Аліл-*N*-бензилциклобутанаміну (**2.29**) (101 г, 500 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (100 г, 368 ммоль, 74% вихід за дві стадії), т. пл. 83-85°C. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.19 (m, 5H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.31 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 2.42 (q, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.42, 139.40, 137.07, 128.18, 127.71, 127.37, 126.25, 57.91, 50.95, 50.40, 42.75, 31.52, 30.70, 12.16. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 272 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 273 (20). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.1646, found 272.1639.

Метил 6-бензил-6-азаспіро[4.5]дец-8-ен-8-карбоксилат (2.44)

Синтезовано відповідно до **Загальних процедур В та С**, починаючи з 1-Аліл-*N*-бензилциклопентанаміну (**2.30**) (108 г, 500 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (99 г, 347 ммоль, 70% вихід за дві стадії), т. пл. 62-65°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.16 (m, 5H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.24 – 2.17 (m, 2H), 1.83 – 1.51 (m, 8H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.46, 139.84, 137.75, 127.94, 127.69, 127.41, 126.16, 63.46, 53.47, 50.91, 45.98, 36.59, 32.65, 23.65. LCMS (ES-API), positive mode, m/z: 286 (100) [M+H]⁺; 287 (20). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₈H₂₄NO₂⁺ [M+H]⁺: 286.1802, found 286.1797.

Метил 1-бензил-1-азаспіро[5.5]ундец-3-ен-3-карбоксилат (2.45)

Синтезовано відповідно до **Загальних процедур В та С**, починаючи з 1-Аліл-*N*-бензилциклогексанаміну (**2.31**) (115 г, 500 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (117 г, 391 ммоль, 78% вихід за дві стадії), т. пл. 97-99°C. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 – 7.18 (m, 5H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.11 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.63 – 1.54 (m, 1H), 1.45 – 1.29 (m, 5H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.54, 140.48, 137.33, 127.73, 127.71, 126.99, 125.99, 52.74, 50.87, 49.93, 43.71, 34.16, 32.28, 26.08, 20.94. LCMS (ES-API), positive mode, m/z: 300 (100) [M+H]⁺; 301 (23). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₉H₂₆NO₂⁺ [M+H]⁺: 300.1959, found 300.1959.

Метил 5-бензил-2-окса-5-азаспіро [3.5]нон-7-ен-7-карбоксилат (2.46)

Синтезовано відповідно до **Загальних процедур В та С**, починаючи з 3-Аліл-*N*-бензилоксетан-3-аміну (**2.32**). (102 г, 500 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (88.3 г, 323 ммоль, 64% вихід за дві стадії), т. пл. 100-102°C. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.24 (m, 5H), 7.07 –

7.00 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.35 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.72 (q, $J = 3.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.79, 138.15, 135.42, 128.04, 127.87, 127.71, 126.71, 80.11, 58.12, 51.86, 51.12, 43.84, 29.58. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 274 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 275 (19). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.1438, found 274.1431.

Метил 1-бензил-9-окса-1-азаспіро[5.5]ундец-3-ен-3-карбоксилат (2.47)

Синтезовано відповідно до **Загальних процедур В та С**, починаючи з 4-Аліл-*N*-бензилтетрагідро-2*H*-піран-4-аміну (**2.33**) (116 г, 500 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (108 г, 358 ммоль, 72% вихід за дві стадії), т. пл. 98-101°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.52 – 7.20 (m, 5H), 7.15 – 7.04 (m, 1H), 4.00 (ddd, $J = 11.4, 8.0, 3.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.73, 140.24, 137.03, 128.33, 128.19, 127.55, 126.75, 63.40, 51.56, 51.49, 50.42, 44.29, 35.06, 31.37. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 302 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 303 (22). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.1756, found 302.1745.

2-трет-Бутил 7-метил 5-бензил-2,5-діазаспіро[3.5]нон-7-ен-2,7-дикарбоксилат (2.48)

Синтезовано відповідно до **Загальних процедур В та С**, починаючи з трет-бутил 3-аліл-3-(бензиламіно)азетидин-1-карбоксилату (**2.34**) (121 г, 400 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (122 г, 328 ммоль, 82% вихід за дві стадії), т. пл. 123-125°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.21 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.77, 156.02, 138.03, 135.36, 128.03, 127.89, 127.69,

126.70, 79.14, 58.67, 57.57, 53.88, 51.64, 51.13, 43.60, 30.28, 27.87. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 317 (31); 373 (100) $[M+H]^+$; 374 (25); 395 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{21}H_{29}N_2O_4^+$ $[M+H]^+$: 373.2122, found 373.2111.

Загальна процедура D

Вихідну сполуку (1.0 екв.) розчинили в метанолі (4 мл на 1 ммоль вихідної речовини, якщо не вказано інше) і додали вологий Pd/C (10%, 10 мг на 1 ммоль вихідної речовини). Реакційну суміш відвакуувували та заповнили воднем (1 атм.). Отриману суміш перемішували при 20°C в атмосфері водню, до досягнення повної конверсії (контроль за ЯМР кожні 24 год). Після цього каталізатор відділили шляхом фільтрування. Отриманий розчин упарили у вакуумі для отримання цільового продукту.

Метил 9,9-дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (2.24)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил 1-бензил-9,9-дифлуоро-1-азаспіро[5.5]ундец-3-ен-3-карбоксилату (**2.23**) (5.0 г, 14.9 ммоль). Продукт отримали у вигляді світло жовтого масла (3.5 г, 14.1 ммоль, 95% вихід). 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.64 (s, 3H), 3.02 – 2.81 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.12 – 1.70 (m, 7H), 1.59 – 1.39 (m, 4H), 1.33 – 1.18 (m, 1H), 0.96 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.31, 123.35 (t, $J = 240$ Hz), 51.08, 48.47, 41.98, 41.82, 34.85, 33.88, 29.14 – 28.35 (m), 22.51. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -93.80 (d, $J = 234$ Hz), -101.28 (d, $J = 234$ Hz). LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 157 (12); 248 (100) $[M+H]^+$; 249 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{12}H_{20}F_2NO_2^+$ $[M+H]^+$: 248.1457, found 248.1451.

Метил 6,6-диметилпіперидин-3-карбоксилат (2.49)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил 1-бензил-6,6-диметил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-карбоксилату (2.42) (90.0 г, 347 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (57.7 г, 337 ммоль, 97% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.69 (s, 3H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 1.96 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.24 (m, 3H), 1.13 (s, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 175.03, 51.54, 48.77, 43.12, 42.33, 36.76, 30.59, 24.88, 23.64. LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 172 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 173 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 171.1259, found 171.1255.

Метил 5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2.50)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил 5-бензил-5-азаспіро[3.5]нон-7-ен-7-карбоксилату (2.43) (90.0 г, 332 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (58.5 г, 319 ммоль, 96% вихід). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.55 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 11.9, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 11.9, 9.6 Hz, 1H), 2.30 (tt, *J* = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 1.88 – 1.45 (m, 9H), 1.26 (td, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.12, 56.16, 51.15, 43.51, 41.09, 33.72, 33.68, 31.89, 23.68, 13.19. LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 184 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 185 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 184.1333, found 184.1329.

Метил 6-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (2.51)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил 6-бензил-6-азаспіро[4.5]дец-8-ен-8-карбоксилату (2.44) (95.0 г, 333 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (64.4 г, 326 ммоль, 98% вихід). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.56 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 12.9, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 12.9, 9.8 Hz, 1H), 2.31 (tt, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 1H),

1.78 (dtd, $J = 13.1, 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 1.65 – 1.27 (m, 11H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 174.84, 61.02, 51.65, 44.62, 42.28, 40.62, 35.71, 34.78, 25.16, 24.49, 23.76. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 198 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 199 (14). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198.1489, found 198.1485.

Метил 1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (2.52)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил 1-бензил-1-азаспіро[5.5]ундец-3-ен-3-карбоксилату (**2.45**) (110 г, 367 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (74.5 г, 353 ммоль, 96% вихід). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.56 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.81 (ddd, $J = 13.0, 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 13.0, 9.9$ Hz, 1H), 2.28 (tt, $J = 10.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.74 – 1.16 (m, 13H), 1.14 – 1.03 (m, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 51.64, 49.60, 42.67, 42.38, 39.21, 35.53, 31.98, 26.68, 23.00, 21.57, 21.44. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 41 (10); 55 (17); 82 (12); 96 (15); 108 (11); 110 (11); 155 (37); 168 (100); 169 (16); 211 (11) $[\text{M}]^+$; 212 (2). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.1646, found 212.1641.

Метил 2-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2.53)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил 5-бензил-2-окса-5-азаспіро [3.5]нон-7-ен-7-карбоксилату (**2.46**) (95.0 г, 348 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (60.6 г, 327 ммоль, 94% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 4.53 – 4.33 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 12.0, 9.4$ Hz, 1H), 2.44 (tt, $J = 10.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.82 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ 174.15, 82.84, 82.66, 57.24, 51.70, 44.48, 40.90, 32.40, 24.02. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 186 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 187 (9). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186.1125, found 186.1125.

Метил 9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (2.54)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил 1-бензил-9-окса-1-азаспіро[5.5]ундец-3-ен-3-карбоксилату (**2.47**) (100 г, 332 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (67.3 г, 315 ммоль, 95% вихід). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.67 – 3.52 (m, 5H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.3, 9.8 Hz, 1H), 2.30 (tt, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 1.79 – 1.26 (m, 8H), 1.17 (td, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.81, 63.15, 62.89, 51.68, 47.80, 42.52, 42.27, 39.11, 35.78, 32.78, 22.69. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 214 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 215 (16). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.1438, found 214.1441.

2-трет-бутил 7-метил 2,5-діазаспіро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилат (2.55)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з 2-трет-Бутил 7-метил 5-бензил-2,5-діазаспіро[3.5]нон-7-ен-2,7-дикарбоксилату (**2.48**) (50.0 г, 134 mol). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (37.0 г, 130 ммоль, 97% вихід). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.65 – 3.46 (m, 7H), 3.29 (s, 1H), 2.86 (dd, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.34 (tt, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 174.22, 156.19, 78.76, 60.11, 52.40, 51.78, 44.39, 40.68, 33.25, 28.53, 24.08. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 229 (21); 285 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 286 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.1809, found 285.1802.

Загальна процедура E

Вихідний аміноестер (1.0 екв.) розчинили в метанолі (2.4 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). До отриманого розчину додали Woc_2O (56.7 г, 1.05 екв.) протягом 30 хв. Отриману суміш перемішували при 20°C протягом 18

годин. Свіжоприготовлений 10% водний розчин NaOH (1.2 екв.) повільно додали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при 20°C ще 18 годин. Метанол упарили у вакуумі, а залишок підкислили NaHSO₄ до рН=3. Отриманий розчин проекстрагували МТВЕ (3 x 1,2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Об'єднані органічні шари посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили в вакуумі.

1-(трет-бутоксикарбоніл)-6,6-диметилпіперидин-3-карбонова кислота (2.64)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Е**, починаючи з Метил 6,6-диметилпіперидин-3-карбоксилату (**2.49**) (40.0 г, 234 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (48.7 г, 189 ммоль, 81% вихід), т. пл. 93°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.27 (s, 1H), 3.73 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 13.6, 9.0 Hz, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.56 (ddd, *J* = 13.9, 7.0, 4.6 Hz, 1H), 1.47 (ddd, *J* = 13.9, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.89, 154.80, 78.56, 53.79, 41.79, 37.29, 28.10, 27.67, 24.52, 20.36. LCMS (ES-API), negative mode, *m/z*: 256 (100) [M-H]⁻; 257 (21). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₃H₂₃N O₄ [M]⁺: 257.1627, found 257.1622.

5-(трет-бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбонова кислота (2.65)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Е**, починаючи з Метил 5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (**2.50**) (30.0 г, 164 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (39.3 г, 146 ммоль, 89% вихід), т. пл. 126°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.29 (s, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.40 (q, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.23 – 1.45 (m, 10H), 1.36 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.38, 154.33, 78.73, 58.58, 43.21, 33.83,

30.54, 29.93, 28.02, 23.45, 13.87. LCMS (ES-API), negative mode, m/z: 268 (100) [M-H]⁻; 269 (15); 304 (51); 306 (11); 336 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₄H₂₄NO₄⁺ [M+H]⁺: 270.1700, found 270.1693.

**6-(трет-бутоксикарбоніл)-6-азаспіро[4.5]декан-8-карбонова кислота
(2.66)**

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Е**, починаючи з Метил 6-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (**2.51**) (20 г, 94.6 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (24.7 г, 87 ммоль, 92% вихід), т. пл. 113-116°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.31 (s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 3.65 – 2.96 (m, 1H), 2.84 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.12 (m, 1H), 2.03 – 1.19 (m, 20H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.79, 155.46, 79.81, 65.80, 44.85, 40.28, 38.17, 35.96, 32.80, 28.49, 24.01, 23.00, 22.89. LCMS (ES-API), negative mode, m/z: 282 (100) [M-H]⁻; 283 (14); 587 (14). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₅H₂₆NO₄⁺ [M+H]⁺: 284.1857, found 284.1855.

**1-(трет-бутоксикарбоніл)-1-азаспіро[5.5]ундекан-3 карбонова кислота
(2.67)**

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Е**, починаючи з Метил 1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (**2.52**) (30 г, 142 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (38.4 г, 129 ммоль, 91% вихід), т. пл. 93°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 3.75 (dd, *J* = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.8, 8.7 Hz, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.13 (m, 22H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.57, 154.89, 78.97, 58.19, 41.97, 33.19, 31.91, 29.72, 28.57, 25.66, 22.97, 22.60, 19.79. LCMS (ES-API), negative mode, m/z: 296 (100) [M-H]⁻; 297 (20). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₆H₂₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 298.2013, found 298.2005.

1-(трет-бутоксикарбоніл)-9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбонова кислота (2.69)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Е**, починаючи з Метил 9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (**2.54**) (20 г, 93.8 μmol). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (24.1 г, 80.7 μmol , 86% вихід), т. пл. 92°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.06 (dd, $J = 14.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.85 – 3.59 (m, 4H), 3.42 (dd, $J = 14.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.69 – 2.47 (m, 2H), 1.95 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.87 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.41 (m, 11H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.33, 154.84, 79.24, 64.33, 63.95, 56.13, 42.30, 39.74, 34.70, 32.94, 30.32, 28.52, 20.33. LCMS (ES-API), negative mode, m/z : 296 (100) [M–H][–]; 297 (20). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₅H₂₆NO₅⁺ [M+H]⁺: 300.1806, found 300.1800.

Натрієва сіль 5-(трет-бутоксикарбоніл)-2-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (2.68)

Метил 2-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (**2.53**) (20.0 г, 108 μmol , 1.0 екв.) розчинили в сухому DCM (400 мл), до якого додали WO₂O (23.6 г, 108 μmol , 1.0 екв.) протягом 30 хв. Отриману суміш перемішували при 20°C протягом 18 годин. Реакційну суміш упарили в вакуумі, залишок додатково відсушили в вакуумі масляного насоса (1 мбар, 20°C). Отриману речовину розчинили в метанолі (200 мл), після чого реакційну суміш охолодили до 0°C. Сухий NaOH (4.12 г, 103 μmol , 0.95 екв.) додали однією порцією і отриману суміш перемішували 1 годину при 0°C. Метанол упарили в вакуумі, а залишок затерли сухим Et₂O (100 мл). Осад відфільтрували, промили Et₂O (2 x 50 мл) і посушили в вакуумі. Продукт отримали у вигляді рожевих кристалів (18.9 г, 64.4 μmol , 60% вихід), т. пл. 220°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 13.6$

Hz, 1H), 2.31 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.67 – 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 176.51, 154.50, 78.98, 78.66, 77.36, 58.35, 46.56, 43.01, 30.64, 27.93, 25.13. LCMS (ES-API), negative mode, m/z : 270 (93) [M–Na] $^-$; 271 (16); 541 (100); 542 (34). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5^+$ [M+H] $^+$: 294.1312, found 294.1303.

Загальна процедура F

Вихідний аміноестер (1.0 екв.) розчинили в 2M водному розчині HCl (3 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) і реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18 годин. Реакційну суміш упарили в вакуумі, а залишок затерли сухим ACN (1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Осад відфільтрували, промили сухим ACN (2 x 0.2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) і посушили в вакуумі.

5-Карбокси-2,2-диметилпіперидин-1-ій гідрохлорид (2.56)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури F**, починаючи з Метил 6,6-диметилпіперидин-3-карбоксилату (**2.49**) (28.0 г, 164 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (30.1 г, 155 ммоль, 95% вихід), т. пл. 227°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 3.14 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.96 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.48, 53.95, 37.91, 33.94, 27.73, 22.02, 20.84. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 158 (100) [M–Cl] $^+$; 159 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ [M–Cl] $^+$: 158.1176, found 158.1176.

7-Карбокси-5-азаспіро[3.5]нонан-5-ій хлорид (2.57)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури F**, починаючи з Метил 5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (**2.50**) (26.0 г, 142 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтих кристалів (28.3 г, 138 ммоль, 97% вихід), т. пл. 215-218°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.84 – 2.63 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 2H), 2.02 – 1.65 (m, 6H), 1.62 – 1.47 (m, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 173.48, 57.47, 40.76, 37.80, 30.93, 28.29, 22.57, 13.52. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 170 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; 171 (9). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 170.1176, found 170.1176.

8-Карбокси-6-азаспіро[4.5]декан-6-ій хлорид (2.58)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури F**, починаючи з Метил 6-азаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (**2.51**) (22.0 г, 112 ммоль). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (23.4 г, 106 ммоль, 95% вихід), т. пл. 279-282°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.87 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.99 – 1.47 (m, 11H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.51, 64.47, 41.78, 38.40, 37.88, 32.85, 32.26, 24.33, 23.66, 23.31. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 184 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; 185 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 184.1333, found 184.1332.

3-Карбокси-1-азаспіро[5.5]ундекан-1-ій хлорид (2.59)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури F**, починаючи з Метил 1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (**2.52**) (25.0 г, 117 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (26.9 г, 115 ммоль, 98% вихід), т. пл. 274-278°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.98 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H),

1.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.16 (m, 11H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 173.46, 56.18, 39.32, 38.23, 36.32, 29.59, 28.43, 25.39, 21.31, 21.02, 20.85. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 198 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; 199 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 198.1489, found 198.1484.

3-Карбокси-9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-1-ий хлорид (2.60)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури F**, починаючи з Метил 9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (**2.54**) (20.0 г, 93.8 ммоль). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (21.7 г, 91.9 ммоль, 98% вихід), т. пл. 247-250°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 9.66 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 9.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.56 – 3.34 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.00 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.95 – 1.51 (m, 7H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.39, 62.62, 62.39, 54.24, 39.17, 38.10, 36.27, 29.26, 28.61, 21.16. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 200 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; 201 (12). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 200.1282, found 200.1275.

Натрієва сіль 2-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (2.61)

Метил 2-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (**2.53**) (20.0 г, 108 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в метанолі (300 мл), після чого реакційну суміш охолодили до 0°C. Сухий NaOH (4.12 г, 103 ммоль, 0.95 екв.) додали однією порцією, після чого реакційну суміш перемішували протягом 3 год при 0°C. Метанол упарили в вакуумі, а залишок затерли сухим THF (50 мл). Осад відфільтрували, промили сухим THF (20 мл) та Et₂O (2 x 50 мл), посушили в вакуумі. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (19.1 г, 98.9 ммоль, 92% вихід). Т. пл. 237-240°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4.32 – 4.25 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 12.1, 3.9$ Hz,

1H), 2.48 (s, 1H), 2.43 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.43 – 1.29 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 178.18, 82.04, 81.73, 56.66, 45.82, 43.80, 33.49, 25.37. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 172 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; 173 (7). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3^+ [\text{M}-\text{Cl}]^+$: 172.0969, found 172.0966.

Загальна процедура G

Вихідний аміноестер (1.0 екв.) та TEA (1.2 екв.) розчинили в сухому DCM (3 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) і реакційну суміш охолодили до 0°C. TFAA (1.05 екв.) прикапали до реакційної суміші протягом 30 хв. Реакційну суміш підігріли до кімнатної температури та перемішували протягом 4 годин. Отриману суміш промили водою (2 x 2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки), посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили в вакуумі. Отриманий продукт розчинили в метанолі (2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) та додали водний розчин LiOH (1.05 екв.) у воді (0.8 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18 годин. Метанол упарили в вакуумі після чого додали додаткову воду (2 мл на 1 вихідної сполуки). Отриманий розчин промили MTBE (0.8 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) та підкислили NaHSO_4 до $\text{pH}=3$. Отриманий розчин проекстрагували MTBE (3 x 1.2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки), посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили в вакуумі для отримання цільового продукту.

6,6-Диметил-1-(2,2,2-трифлуороацетил)піперидин-3-карбонова кислота (2.75)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури G**, починаючи з Метил 6,6-диметилпіперидин-3-карбоксилату (**2.49**) (45 г, 263 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (50.6 г, 200 ммоль, 76% вихід), т. пл.

112-114°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.10 (s, 1H), 3.81 (dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 14.6, 9.4 Hz, 1H), 2.98 – 2.78 (m, 1H), 2.01 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 178.13, 156.25 (q, *J* = 34.5 Hz), 115.76 (q, *J* = 289 Hz), 57.68, 40.86 (q, *J* = 4.4 Hz), 38.52, 35.94, 24.87, 23.43, 19.26. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -69.54. LCMS (ES-API), negative mode, *m/z*: 252 (100) [M–H][–]; 253 (6). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₀H₁₅F₃NO₃⁺ [M+H]⁺: 254.0999, found 254.0994.

5-(2,2,2-Трифлуороацетил)-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбонова кислота (2.76)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури G**, починаючи з Метил 5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (**2.50**) (45 г, 246 ммоль). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (52.8 г, 199 ммоль, 81% вихід), т. пл. 142-145°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.34 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.6, 11.3 Hz, 1H), 2.61 (q, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 1.58 (m, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 177.96, 155.72 (q, *J* = 35.5 Hz), 116.10 (q, *J* = 290 Hz), 61.51, 43.31 (q, *J* = 3.5 Hz), 42.22, 32.80, 30.76, 30.02, 23.59, 14.61. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -70.53. LCMS (ES-API), negative mode, *m/z*: 264 (100) [M–H][–]; 265 (10); 300 (19). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₁H₁₅F₃NO₃⁺ [M+H]⁺: 266.0999, found 266.0992.

1-(2,2,2-Трифлуороацетил)-9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбонова кислота (2.77)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури G**, починаючи з Метил 9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (**2.54**) (25 г, 117 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (25.3 г, 85.6 ммоль, 73% вихід),

т. пл. 135-137°C. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.93 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.51 (m, 3H), 3.09 (ddd, J = 13.5, 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.05 – 1.84 (m, 4H), 1.68 – 1.55 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 177.59, 157.19 (q, J = 34.7 Hz), 116.26 (q, J = 290.2 Hz), 64.57, 63.74, 59.80, 41.69 (q, J = 3.6 Hz), 40.15, 32.76, 32.10, 30.19, 19.99. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -69.44. LCMS (ES-API), negative mode, m/z : 250 (12); 294 (92) $[\text{M}-\text{H}]^-$; 265 (13); 589 (100); 590 (25). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1105, found 296.1113.

Загальна процедура Н.

Вихідну сполуку (1.0 екв.) та TEA (1.1 екв.) розчинили в сухому $t\text{BuOH}$ (3 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). DPPA (1.1 екв.) додали однією порцією і реакційну суміш нагрівали 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавили свіжоприготовленим 3М водним розчином NaOH (2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). $t\text{BuOH}$ упарили в вакуумі, а отриманий розчин проекстрагували МТВЕ (3 x 1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Об'єднані органічні шари проекстрагували 10% водним розчином NaHSO_4 (2 x 1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Об'єднані кислі водні шари залужнили до $\text{pH}=12$ сухим NaOH, після чого проекстрагували МТВЕ (3 x 1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Об'єднані органічні шари посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили в вакуумі для отримання цільового продукту.

Трет-бутил (6,6-диметилпіперидін-3-іл)карбамат (2.78)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Н**, починаючи з 6,6-Диметил-1-(2,2,2-трифлуороацетил)піперидин-3-карбонової кислоти (**2.75**) (50.3 г, 199 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтих кристалів (33.6 г,

147 ммоль, 74% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.80 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.03 (dd, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 12.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.79 (tt, $J = 7.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.57 – 1.23 (m, 13H), 1.14 – 1.06 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.81, 78.54, 48.28, 46.59, 45.78, 35.12, 27.90, 27.58, 26.58. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 173 (47); 229 (100) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; 230 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 228.1838, found 228.1835.

Трет-бутил 5-азаспіро[3.5]нонан-7-іл карбамат (2.79)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Н**, починаючи з 5-(2,2,2-Трифлуороацетил)-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбонової кислоти (**2.76**) (52.5 г, 198 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтих кристалів (32.3 г, 135 ммоль, 68% вихід), т. пл. 82°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.97 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.15 – 2.81 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.14 – 1.88 (m, 2H), 1.81 – 1.40 (m, 18H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.33, 77.79, 56.55, 47.53, 47.11, 34.16, 34.04, 32.54, 28.70, 27.79, 13.78. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 241 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 242 (17). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1911, found 241.1904.

Трет-бутил 9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл карбамат (2.80)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури Н**, починаючи з 1-(2,2,2-Трифлуороацетил)-9-окса-1-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбонової кислоти (**2.77**) (25.0 г, 84.7 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (18.1 г, 66.9 ммоль, 79% вихід), т. пл. 123°C. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.80 (s, 1H), 3.80 – 3.42 (m, 5H), 3.02 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.7, 7.3$ Hz, 1H), 1.92 – 1.33 (m, 16H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.74, 78.63, 63.23, 63.13, 47.52, 46.87, 44.68, 36.15, 34.98, 33.45, 27.89, 25.55. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 215 (17); 271 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 272 (17). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271.2017, found 271.2011.

5-бензил-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2,5-діазаспіро[3.5]нон-7-ен-7-карбонова кислота (2.62)

2-трет-Бутил-7-метил-5-бензил-2,5-діазаспіро[3.5]нон-7-ен-2,7-дикарбоксилат (**2.48**) (40 г, 107 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в метанолі (600 мл), після чого до реакційної суміші додали сухий NaOH (4.50 г, 112 ммоль, 1.05 екв.). Отриманий розчин перемішували при 20°C протягом 18 годин. Метанол упарили в вакуумі. До залишку додали воду (500 мл). Отриману суміш підкислили NaHSO₄ (13.5 г, 112 ммоль, 1.05 екв.). Отриманий розчин проекстрагували МТВЕ (3 x 300 мл), посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили в вакуумі. Отриманий продукт перекристалізували з холодного метанолу. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (28.9 г, 80.6 ммоль, 72% вихід), т. пл. вище 177°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.73, 155.73, 139.04, 135.67, 128.50, 128.16, 127.60, 126.89, 78.62, 58.85, 57.83, 54.11, 51.36, 43.61, 30.16, 28.02. LCMS (ES-API), positive mode, m/z: 101 (35); 157 (26); 303 (13); 359 (100) [M+H]⁺; 360 (24). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₂₀H₂₇N₂O₄⁺ [M+H]⁺: 359.1966, found 359.1957.

2-(трет-бутоксикарбоніл)-2,5-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбонова кислота (2.63)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з 5-бензил-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2,5-діазаспіро[3.5]нон-7-ен-7-карбонової кислоти (**2.62**) (28.0 г, 78.1 ммоль) в сухому THF (500 мл). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (20.5 г, 75.8 ммоль, 94% вихід), т. пл. 216-219°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.53 (s, 4H), 2.84 (dd, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m,

2H), 1.35 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 175.55, 156.21, 78.76, 60.02, 52.43, 44.50, 40.78, 33.41, 28.54, 24.22. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 215 (100); 216 (11); 271 (47) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 272 (8). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271.1653, found 271.1693.

Трет-бутил 7-аміно-2-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-5-карбоксилат (2.74)

Частина 1. Натрієву сіль 5-(трет-бутоксикарбоніл)-2-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (**2.68**) (30.0 г, 125 ммоль, 1.0 екв.) розчинили у воді (200 мл). Отриманий розчин підкислили NaHSO_4 до $\text{pH}=3$. Отриманий кислий розчин проекстрагували МТВЕ (3 x 300 мл), посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили в вакуумі (при 30°C).

Частина 2. Отриману кислоту негайно розчинили в сухому толуені (300 мл), додали ТЕА (15.2 г, 150 ммоль, 1.2 екв.). Реакційну суміш перемішували 5 хвилин, та додали DPPA (41.3 г, 150 ммоль, 1.2 екв.) Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 3 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури. До отриманої суміші додавали бензиловий спирт (20.3 г, 188 ммоль, 1.5 екв.) і нагрівали до 80°C ще 4 години. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та промили свіжоприготовленим 5% водним розчином KOH (3 x 100 мл). Органічний шар посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили в вакуумі. Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ЕА 2:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.3$).

Частина 3. Відповідно до **Загальної процедури D**.

Продукт отримали у вигляді жовтого масла (17.4 г, 71.8 ммоль, 57% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 4.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.72 (tt, $J = 10.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.46 – 1.32 (m, 10H), 1.25 (s, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ 155.13, 80.46, 79.09, 78.42, 58.55, 50.84,

46.50, 30.50, 29.65, 28.30. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 187 (69); 243 (100) $[M+H]^+$; 244 (13). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{12}H_{24}N_2O_4^+$ $[M]^+$: 228.1838, found 228.1835.

Трет-бутил 5-аміно-2,2-диметилпіперидин-1-карбоксилат (2.71)

Синтезовано за процедурою аналогічною до частин 2 та 3 синтезу **2.74** використовуючи 1-(трет-бутоксикарбоніл)-6,6-диметилпіперидин-3-карбонову кислоту (**2.64**) (60.0 г, 233 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (35.5 г, 155 ммоль, 67% вихід). 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.74 (dd, $J = 13.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.01 – 2.79 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.19 (m, 17H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.29, 79.54, 54.03, 49.33, 47.17, 38.34, 28.91, 28.54, 24.40. LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 155 (15); 273 (100) $[M-^tBu+2H]^+$; 274 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{12}H_{23}N_2O_3^+$ $[M+H]^+$: 243.1704, found 243.1696.

5.2 Експериментальна частина до Розділу 3

Метил 2-(((1-алілциклопропіл) (трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)акрилат (3.3)

До розчину трет-Бутил-(1-алілциклопропіл)карбамату (**3.2**) (50.0 г, 253 ммоль, 1.0 екв.) в сухому DMF (500 мл) додали NaH (11.1 г, 279 ммоль, 1.1 екв, 60% дисперсія в мінеральному маслі). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при 20°C. Метил 2-(бромометил)акрилат (**2.21**) (54.3 г, 304 ммоль, 1.2 екв.) прикапали в реакційну суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18 год. Реакційну суміш розбавили 1л 10% розчину NH_4Cl та проекстрагували МТБЕ (3 \times 500 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (3 \times 300 мл), посушили на безводним

Na₂SO₄, відфільтрували та упарили у вакуумі. Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТБЕ 10:1 в якості елюенту, R_f ~ 0.4). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (50.0 г, 170 ммоль, 76% вихід). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.17 (s, 1H), 5.97 – 5.7 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 4.17 – 3.93 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.54 – 2.26 (m, 2H), 1.71 – 1.28 (m, 9H), 0.81 (s, 2H), 0.67 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.49, 155.96, 137.42, 134.71, 123.17, 117.59, 79.68, 51.77, 49.33, 41.07, 40.56, 28.42, 12.97. LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 318.2 (7) [M+Na]⁺; Anal. Calcd for C₁₆H₂₅NO₄, %: C 65.06, H 8.53, N 4.74. Found, %: C 65.12, H 8.49, N 4.52.

4-(трет-Бутил)-6-метил-4-азаспіро[2.5]окт-6-ен-4,6-дикарбоксилат (3.4)

Синтезовано за процедурою аналогічною синтезу **2.14** (див. розділ 5.2) використовуючи Метил 2-(((1-алілциклопропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил) акрилат (**3.3**) (50.0 г, 170 ммоль). Продукт очистили за допомогою перекристалізації з холодного метанолу. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (44.1 г, 165 ммоль, 97% вихід), т. пл. 76°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.03 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.91 (s, 2H), 0.63 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.53, 155.17, 138.56, 129.5, 79.48, 51.16, 43.81, 33.88, 32.28, 27.92, 13.69. LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 390.2 (83) [M+Na]⁺; Anal. Calcd for C₁₄H₂₁NO₄, %: C 62.90, H 7.92, N 5.24. Found, %: C 63.22, H 8.23, N 5.49.

4-(трет-Бутил)-6-метил-4-азаспіро[2.5]октан-4,6-дикарбоксилат (3.5)

До розчину 4-(трет-Бутил)-6-метил-4-азаспіро[2.5]окт-6-ен-4,6-дикарбоксилату (**3.4**) (38 г, 142 ммоль, 1.0 екв.) в 800 мл метанолу, порціями додали стружку Mg (17.0 г, 710 ммоль, 5.0 екв.). Температуру підтримували біля

20°C з використанням водяної бані кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18 год. Отриманий розчин упарили у вакуумі та розбавили 10% водним розчином NaHSO₄ (500 мл). Отриману суміш відекстрагували МТБЕ (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (200 мл), посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (27.5 г, 102 ммоль, 72% вихід). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.05 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 0.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.6 – 0.49 (m, 1H), 0.47 – 0.33 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.55, 147.17, 79.19, 51.12, 47.07, 40.33, 37.62, 30.56, 27.86, 26.49, 15.39, 12.4. LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 292.2 (15) [M+Na]⁺; Anal. Calcd for C₁₄H₂₃NO₄, %: C 62.43, H 8.61, N 5.20. Found, %: C 62.66, H 8.42, N 5.40.

4-(трет-бутоксикарбоніл)-4-азаспіро[2.5]октан-6-карбонова кислота (3.6)

До розчину 4-(трет-Бутил)-6-метил-4-азаспіро[2.5]октан-4,6-дикарбоксилату (3.5) (27.5 г, 102 ммоль, 1.0 екв.) в метанолі 300 мл, повільно додали свіжоприготований 20% розчин NaOH (6.3 г, 158 ммоль, 1.5 екв.). Реакційну суміш перемішували при перемішували при 20°C протягом 2 год. Отриманий розчин упарили у вакуумі та розбавили 10% водним розчином NaHSO₄ (500 мл). Отриману суміш відекстрагували МТБЕ (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (24.8 г, 97 ммоль, 95% вихід). т. пл. 106°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 – 12.13 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.11 – 2.82 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.19 – 0.89 (m, 2H),

0.79 – 0.69 (m, 1H), 0.58 – 0.47 (m, 1H), 0.47 – 0.35 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.96, 155.38, 79.27, 47.84, 38.41, 31.03, 28.49, 27.03, 16.09, 12.89. LCMS (ES-API), negative mode, *m/z*: 254.4 (100) [M–H][–]; Anal. Calcd for C₁₃H₂₁NO₄, %: C 61.16, H 8.29, N 5.49. Found, %: C 60.81, H 8.02, N 5.83.

3,3-Дифторциклобутан-1-карбонітрил (3.10)

До розчину Morph-DAST (173.1 мл, 1419 ммоль, 1.5 екв.) у DCM (1000 мл), порціями додали 3-оксоциклобутан-1-карбонітрил (3.9) (90 г, 946 ммоль, 1.0 екв.) при 20°C. Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 48 год. Реакційну суміш повільно вилили на насичений водний розчин Na₂CO₃ (1000 мл) та перемішували до припинення виділення газу. Органічну фазу відділили, воду проекстрагували DCM (300 мл). Об'єднані органічні шари промили водним розчином NaHSO₄ (2 × 300 мл), посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили у вакуумі. Отриману речовину розчинили в 200 мл Et₂O та відфільтрували через силікагель (800 мл), промили додатковим Et₂O (2 × 600 мл). Отриманий розчин упарили в вакуумі. Продукт отримали у вигляді прозорих легкоплавких кристалів (94.5 г, 807 ммоль, 85% вихід). т. пл. 26-27°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.1 – 2.84 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 120.27, 117.8 (dd, *J* = 280, 273.2 Hz), 40.3 (t, *J* = 23.9 Hz), 11.6 (dd, *J* = 16.1, 7.2 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -84.87 (d, *J* = 197.6 Hz), -95.71 (d, *J* = 197.6 Hz). EIMS, 70 eV, *m/z* (rel. int.): 116 (1) [M–H]⁺; Anal. Calcd for C₅H₅F₂N, %: C 51.29, H 4.30, N 11.96. Found, %: C 51.54, H 4.05, N 12.18.

1-Аліл-3,3-дифторциклобутан-1-карбонітрил (3.11)

До розчину LDA (28 %-й розчин, 463 мл, 1210 ммоль, 1.5 екв) у THF (1800 мл) в атмосфері аргону при -78°C, прикапали розчин 3,3-

Дифторциклобутан-1-карбонітрил (**3.10**) (94.5 г, 807 ммоль, 1 екв.) у THF (200 мл). Отриману суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв. Розчин алілброміду (90.8 мл, 1049 ммоль, 1.3 екв.) у THF (90 мл) повільно прикапали до реакційної суміші та залишили вигріватись до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18 год. Реакційну суміш розбавили 1 л насиченого розчину NH_4Cl та відекстрагували МТБЕ (3×500 мл). Об'єднані органічні шари посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили у вакуумі. Продукт очистили за допомогою вакуумної перегонки (т. к. 49°C при 1 мбар). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (52.9 г, 337 ммоль, 42% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.91 – 5.73 (m, 1H), 5.36 – 5.21 (m, 2H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.86 – 2.62 (m, 3H), 2.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 130.16, 121.57, 120.32, 116.75 (t, $J = 279.7$ Hz), 44.54 (t, $J = 28.3$ Hz), 40.99, 37.28 (t, $J = 24.3$ Hz), 24.22 (t, $J = 10.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -88.22 (dd, $J = 90.1, 2.6$ Hz). EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 155.9 (52) $[\text{M}-\text{H}]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$, %: C 61.14, H 5.77, N 8.91. Found, %: C 61.01, H 5.91, N 9.09.

1-Аліл-3,3-дифторциклобутан-1-карбонова кислота (3.12)

До розчину 1-Аліл-3,3-дифторциклобутан-1-карбонітрилу (**3.11**) (52.3 г, 333 ммоль, 1.0 екв.) у суміші етанолу (500 мл) та води (500 мл), додали водний розчин NaOH (64.9 г, 1660 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш нагрівали 90°C протягом 18 год. Реакційну суміш упарили в вакуумі, залишок розбавили водою (1600 мл), та промили МТБЕ (3×400 мл). Водний розчин підкислили NaHSO_4 до $\text{pH}=2$ та проекстрагували МТБЕ (3×400 мл). Об'єднані органічні шари посушили на безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді коричневого масла (52.7 г, 299.1 ммоль, 90% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.81 – 5.68 (m, 1H),

5.22 – 5.14 (m, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 181.04, 132.2, 119.3, 118.16 (t, *J* = 280 Hz), 43.09 (t, *J* = 22.9 Hz), 40.78, 36.49 (t, *J* = 13.1 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -87.53 (m, *J* = 197.4, 13.2, 8.7 Hz), -90.30 (m, *J* = 197.1, 13.4 Hz). LCMS (ES-API), negative mode, *m/z*: 175 (100) [M–H][–]; Anal. Calcd for C₈H₁₀F₂O₂, %: C 54.54, H 5.72. Found, %: C 54.29, H 5.75.

трет-Бутил-(1-аліл-3,3-дифторциклобутил)карбамат (3.13)

До розчину 1-Аліл-3,3-дифторциклобутан-1-карбонової кислоти (3.12) (52.7 г, 299 ммоль, 1.0 екв.) та ТЕА (36.3 г, 359 ммоль, 1.2 екв.) у сухому ^tBuOH (530 мл) додали DPPA (98.8 г, 359 ммоль, 1.2 екв.). реакційну суміш нагрівали 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш упарили в вакуумі. Залишок розчинили у 10% водному розчині NaOH (500 мл) та екстрагували МТБЕ (4 × 300мл). Об'єднані органічні шари посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували через 100 мл силікагелю та упарили у вакуумі. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (60.6 г, 245 ммоль, 82% вихід). т. пл. 64-68°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.81 – 5.62 (m, 1H), 5.25 – 5.1 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 2.96 – 2.73 (m, 2H), 2.73 – 2.6 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H) ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 153.87, 131.92, 118.98, 118.11 (t, *J* = 278 Hz), 79.38, 45.56, 45.13, 41.62, 27.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -86.31 – -87.34 (m), -91.12 – -92.94 (m) LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 192 (100) [M-^tBu+H]⁺; Anal. Calcd for C₁₂H₁₉F₂NO₂, %: C 58.29, H 7.74, N 5.66. Found, %: C 58.41, H 7.50, N 5.30.

Метил-2-(((1-аліл-3,3-дифторциклобутил)трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)акрилат (3.14)

Синтезовано за процедурою аналогічною синтезу 3.3 використовуючи трет-Бутил-(1-аліл-3,3-дифторциклобутил)карбамат (3.13) (20.0 г, 81 ммоль).

Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 10:1 як елюент, $R_f \sim 0.4$). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (21.5 г, 62 ммоль, 77% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.3 (s, 1H), 5.86 – 5.68 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.22 – 5.02 (m, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.82 – 2.44 (m, 6H), 1.57 – 1.21 (m, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.18, 154.5, 137.7 (t, $J = 270$ Hz), 132.63, 124, 119.79, 80.9, 52.62, 51.94, 47.5, 45.57, 42.62, 41.61, 28.33. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -84.25 (d, $J = 198.2$ Hz), -95.83 – -98.39 (m). LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 246.2 (100) $[\text{M}^{-t}\text{Bu}+2\text{H}]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_4$, %: C 59.12, H 7.30, N 4.06. Found, %: C 59.33, H 7.03, N 4.12.

5-(трет-Бутил)-7-метил-2,2-дифтор-5-азаспіро[3.5]нон-7-ен-5,7-дикарбоксилат (3.15)

Синтезовано за процедурою аналогічною синтезу **2.14** (див. розділ 5.2) використовуючи Метил 2-(((1-аліл-3,3-дифторциклобутил)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)акрилат (**3.14**) (13.4 г, 39 ммоль). Продукт очистили за допомогою перекристалізації з холодного метанолу. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (10.9 г, 34.3 ммоль, 88% вихід), т. пл. 87°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.97 – 6.88 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.95 – 2.69 (m, 2H), 2.67 – 2.43 (m, 4H), 1.41 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.44, 154.92, 137.01, 129.65, 118.1 (t, $J = 270$ Hz), 81.06, 51.82, 47.8, 46.03 (t, $J = 24.6$ Hz), 42.46, 33.11, 28.34. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -84.82 (d, $J = 199.2$ Hz), -97.61 – -99.68 (m). LCMS (ES-API), positive mode, m/z : 218.2 (100) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4$, %: C 56.77, H 6.67, N 4.41. Found, %: C 56.53, H 6.44, N 4.26.

**5-(трет-Бутил)-7-метил-2,2-дифтор-5-азаспіро[3.5]нонан-5,7-
дикарбоксилат (3.16)**

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D** (див. розділ 5.2), починаючи з 5-(трет-Бутил)-7-метил-2,2-дифтор-5-азаспіро[3.5]нон-7-ен-5,7-дикарбоксилат (**3.15**) (10.9 г, 34.3 ммоль). Продукт отримали у вигляді вигляді білих кристалів (10.3 г, 32.2 ммоль, 94% вихід), т. пл. 77°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.02 – 3.94 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.2 – 3.01 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14, 10.7 Hz, 1H), 2.75 – 2.6 (m, 2H), 2.6 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 3H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.59, 155.07, 122.21 (t, *J* = 270 Hz), 80.81, 51.86, 51.85, 46.75, 44.89, 44.72, 39.87, 30.81, 28.36, 24.16. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -84.7 (d, *J* = 198.7 Hz), -98.63 – -100.61 (m). LCMS (ES-API), positive mode, *m/z*: 342 (7) [M+Na]⁺; Anal. Calcd for C₁₅H₂₃F₂NO₄, %: C 56.42, H 7.26, N 4.39. Found, %: C 56.10, H 7.59, N 4.75.

**5-(трет-бутоксикарбоніл)-2,2-дифтор-5-азаспіро[3.5]нонан-7-карбонова
кислота (3.17)**

Синтезовано за процедурою аналогічною синтезу **3.6** використовуючи 5-(трет-Бутил)-7-метил-2,2-дифтор-5-азаспіро[3.5]нонан-5,7-дикарбоксилат (**3.16**) (10.3 г, 32.2 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (9.4 г, 31.0 ммоль, 96% вихід), т. пл. 144°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.98 (dd, *J* = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 3.19 – 2.98 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14, 10.5 Hz, 1H), 2.73 – 2.3 (m, 4H), 2.05 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.93 – 1.68 (m, 3H), 1.43 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 178.31, 154.5, 111.72 (t, *J* = 268 Hz), 80.46, 50.09, 46.17 (t, *J* = 27 Hz), 44.2 (t, *J* = 22 Hz), 44.08, 39.14, 30.17, 27.8, 23.43. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -84.7 (d, *J* = 199.2 Hz), -97.44 – -102.54 (m). LCMS (ES-API), negative mode, *m/z*: 304.1 (100) [M-H]⁻; Anal.

Calcd for $C_{14}H_{21}F_2NO_4$, %: C 55.07, H 6.93, N 4.59. Found, %: C 55.37, H 7.01, N 4.55.

5.3 Експериментальна частина до Розділу 4

Загальна процедура I

Вихідний кетон (1.0 екв.) розчинили в 10% розчині аміаку в метанолі (1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) при $0^{\circ}C$. Отриману суміш перемішували протягом 10 хвилин при $0^{\circ}C$. Пінаколовий естер алілборонової кислоти (**1.199**) (1.1 екв.) додали до реакційної суміші однією порцією при $0^{\circ}C$. Реакційну суміш нагріли до $20^{\circ}C$ і перемішували при цій температурі протягом 18–72 годин (до досягнення повної конверсії, контроль за GCMS кожні 24 год).

Процедура виділення I-1

Реакційну суміш упарили у вакуумі, залишок розчинили в суміші гексану (1.8 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) та МТВЕ (0.6 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Отриманий розчин промили 5% водним розчином NaOH (1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) та водою (4×1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Органічний шар посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили у вакуумі для отримання цільового продукту.

Процедура виділення I-2

До реакційної суміші повільно додали концентрований водний розчин HCl (12 M, 0.3 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Отриманий розчин упарили у вакуумі, а залишок розчинили в 10% водному розчині NaOH (2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Отриманий розчин екстрагували сумішшю гексану та МТВЕ (1:1, 3×1 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Об'єднані

органічні шари посушили над безводним Na_2SO_4 , після чого Na_2SO_4 відфільтрували. До отриманого розчину додали 4 М розчин HCl у діоксані (до повного підкислення розчину). Утворений осад відфільтрували, промили МТВЕ (3×0.6 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) та посушили у вакуумі для отримання цільового продукту у вигляді гідрохлориду.

Процедура виділення I-3

Реакційну суміш упарили у вакуумі, а залишок обробили МТВЕ (1.6 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Утворений осад відфільтрували, а до отриманого розчину додавали 4 М розчин HCl у діоксані (до повного підкислення розчину). Утворений осад відфільтрували, промили МТВЕ (3×0.6 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) та посушили у вакуумі для отримання цільового продукту у вигляді гідрохлориду.

3-Ізопропіл-2-метилгекс-5-ен-3-амін (4.9)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з 2,4-диметилпентан-3-ону (11.4 г, 100 ммоль) при нагріванні до 60°C протягом 72 год. Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (1.9 г, 12.2 ммоль, 12% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ , ppm: 0.65 – 0.86 (2H, br. s), 0.9 (12H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.72 – 1.87 (2H, m), 2.15 (2H, dd, $J = 7.4, 1$ Hz), 4.89 – 5.07 (2H, m), 5.79 – 5.92 (1H, m). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ , ppm: 17.35, 17.65, 34.10, 39.83, 57.04, 116.57, 136.07. LCMS (ES-API), m/z : 156.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}$, %: C 77.35, H 13.63, N 9.02. Found, %: C 77.27, H 13.57, N 9.13.

1-Алілциклопентан-1-амін (4.10)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з циклопентанону (**2.26**) (60.0 г, 713

ммоль). Продукт отримали у вигляді світло жовтого масла (59.9 г, 478 ммоль, 67% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.85 (ddt, $J = 17.7, 10.7, 7.4$ Hz, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.24, 117.83, 60.61, 47.41, 40.23, 23.97. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 84 (100) [M-Allyl] $^+$; 85 (7); Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$, %: C 76.74, H 12.08, N 11.19. Found, %: C 76.42, H 11.97, N 11.25.

1-Алілциклогексан-1-амін (4.11)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з циклогексанону (**1.141**) (60.0 г, 611 ммоль). Продукт отримали у вигляді світло жовтого масла (78.6 г, 564 ммоль, 92% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.84 (ddt, $J = 17.5, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.39 – 4.79 (m, 2H), 2.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.56 – 1.20 (m, 12H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 134.19, 118.02, 50.57, 46.97, 38.60, 25.92, 22.17. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 98 (100) [M-Allyl] $^+$; 99 (7). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$, %: C 77.63, H 12.31, N 10.06. Found, %: C 77.60, H 11.96, N 10.44.

(1r,3r,5r,7r)-2-Аліладомантан-2-амін (4.12)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з (1r,3r,5r,7r)-адаммантан-2-ону (10 г, 66.7 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (12 г, 62.6 ммоль, 94% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*), δ , ppm: 1.34 (2H, s), 1.51 – 1.62 (4H, m), 1.62 – 1.71 (4H, m), 1.82 (2H, q, $J = 3.6$ Hz), 1.96 – 2.04 (2H, m), 2.04 – 2.12 (2H, m), 2.36 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.07 – 5.15 (2H, m), 5.79 – 5.97 (1H, m). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*), δ , ppm: 134.24, 117.96, 54.55, 43.11, 38.96, 37.37, 33.90, 33.00, 27.58, 27.32. LCMS (ES-API), m/z :

192.2 [M+H]⁺. Anal. Calcd for C₁₃H₂₁N, %: C 81.61, H 11.06, N 7.32. Found, %: C 81.79, H 11.12, N 7.19.

трет-Бутил (2-амінопент-4-ен-1-іл)карбамат (4.13)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з трет-бутил (2-оксоетил)карбамату який був отриманий відповідно до літературної процедури⁹⁹ і одразу використаний у реакції (30 г, 188 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (25.7 г, 128 ммоль, 68% вихід). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*), δ, ppm: 1.36 (2H, s), 1.43 (9H, s), 2.00 (1H, dt, *J* = 14.4, 7.4 Hz), 2.18 – 2.27 (1H, m), 2.90 (2H, pd, *J* = 7.9, 3.9 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* = 16.8, 8.1 Hz), 4.96 (1H, s), 5.07 – 5.14 (2H, m), 5.71 – 5.83 (1H, m). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*), δ, ppm: 28.38, 40.27, 46.65, 50.58, 79.19, 117.84, 134.88, 156.18. GCMS (EI, 70 eV), *m/z*: 127.0 [M-C₄H₉O]⁺. Anal. Calcd for C₁₀H₂₀N₂O₂, %: C 59.97, H 10.07, N 13.99. Found, %: C 60.11, H 10.18, N 13.88.

трет-Бутил 3-аліл-3-аміноазетидин-1-карбоксилат (4.14)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилату (**2.27**) (40 г, 234 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (44.2 г, 208 ммоль, 89% вихід). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*), δ, ppm: 1.45 (9H, d, *J* = 1.2 Hz), 1.73 (2H, s), 2.39 – 2.46 (2H, m), 3.64 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.82 – 3.89 (2H, m), 5.16 – 5.26 (2H, m), 5.74 – 5.89 (1H, m). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*), δ, ppm: 27.86, 43.49, 50.42, 61.80, 78.94, 118.90, 131.96, 155.96. LCMS (ES-API), *m/z*: 157.2 [M-C₄H₈+H]⁺. Anal. Calcd for C₁₁H₂₀N₂O₂, %: C 62.24, H 9.50, N 13.20. Found, %: C 62.08, H 9.61, N 13.34.

трет-Бутил 3-аліл-3-амінопіролідин-1-карбоксилат (4.15)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з трет-бутил 3-оксопіролідин-1-карбоксилату (40 г, 216 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (37.6 г, 166 ммоль, 77% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*), δ , ppm: 1.45 (11H, s), 1.64 – 1.72 (1H, m), 1.84 (1H, dt, $J = 12.2, 8.7$ Hz), 2.27 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.08 – 3.31 (2H, m), 3.46 (2H, ddd, $J = 20.9, 10.6, 4.4$ Hz), 5.16 (2H, dd, $J = 13.6, 9.1$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J = 16.2, 8.8$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*), δ , ppm: 27.99, 37.37, 37.89, 43.73, 44.01, 44.19, 44.33, 57.46, 57.84, 58.62, 78.67, 118.58, 132.97, 154.18. LCMS (ES-API), m/z : 171.2 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$] $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 63.69, H 9.80, N 12.38. Found, %: C 63.81, H 9.75, N 12.47.

трет-Бутил 3-аліл-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (4.16)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з трет-бутил 3-оксопіперидин-1-карбоксилат (40 г, 201 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтого масла (35.3 г, 147 ммоль, 73% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*), δ , ppm: 1.22 – 1.29 (1H, m), 1.45 (10H, s), 1.49 – 1.69 (4H, m), 2.11 (1H, dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz), 2.17 (1H, dd, $J = 13.8, 7.0$ Hz), 3.01 – 3.63 (4H, m), 5.09 – 5.18 (2H, m), 5.80 – 5.92 (1H, m). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.56, 24.60, 28.42, 36.79, 43.57, 50.27, 55.10, 79.54, 119.00, 133.13, 155.16. LCMS (ES-API), m/z : 241.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 64.97, H 10.07, N 11.66. Found, %: C 65.15, H 10.12, N 11.51.

трет-бутил 4-аліл-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (4.17)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з трет-бутил 4-оксоіперидин-1-карбоксилату (100 г, 502 ммоль). Продукт отримали у вигляді світло

жовтого масла (94.1 г, 392 ммоль. 78% вихід). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 5.94 – 5.75 (m, 1H), 5.24 – 4.88 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.33 – 1.17 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 153.88, 134.48, 117.68, 79.13, 78.21, 48.89, 47.90, 36.83, 28.08. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 39 (20); 41 (47); 42 (25); 44 (16); 55 (10); 56 (26); 57 (85); 70 (50); 82 (77); 95 (10); 96 (10); 126 (21); 142 (100); 167 (14); 199 (38) $[\text{M-Allyl}]^+$. HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1911, found 241.1905.

трет-Бутил 3-аліл-3-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (4.18)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-1**, починаючи з трет-бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (30 г, 133 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (32.6 г, 123 ммоль. 92% вихід), т. пл. 53-55°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d), δ , ppm: 1.00 (2H, s), 1.33 (2H, d, $J = 14.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.82 (3H, d, $J = 30.8$ Hz), 1.93 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.13 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.10 (1H, s), 4.20 (1H, s), 4.97 – 5.07 (1H, m), 5.11 (1H, dd, $J = 10.3, 2.3$ Hz), 5.72 (1H, ddt, $J = 17.4, 10.2, 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d), δ , ppm: 24.33, 27.09, 27.76, 28.00, 41.42, 42.29, 49.59, 52.30, 53.09, 54.33, 78.40, 118.54, 132.93, 153.02. GCMS (EI, 70 eV), m/z : 267.2 $[\text{M}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 67.63, H 9.84, N 10.52. Found, %: C 67.48, H 10.01, N 10.39.

2-Аміно-2-метилпент-4-енамід гідрохлорид (4.19)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-3**, починаючи з етил 2-оксопропаноату (11.6 г, 100 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (9.2 г, 55.9 ммоль, 56%

вихід)., т. пл. 106-110°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 1.47 (3H, s), 2.54 – 2.72 (2H, m), 5.03 – 5.25 (2H, m), 5.86 – 5.60 (1H, m), 7.53 (1H, br. s), 7.90 (1H, br. s), 8.31 (3H, br. s). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 22.33, 41.31, 59.68, 120.92, 131.30, 172.57. LCMS (ES-API), m/z : 129.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$, %: C 43.77, H 7.96, N 17.02. Found, %: C 43.84, H 7.89, N 17.14.

1-Метил-4-(проп-2-ен-1-іл)піперидин-4-амін дигідрохлорид (4.20)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-3**, починаючи з 1-метилпіперидин-4-ону (40 г, 354 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтих кристалів (66.4 г, 294 ммоль, 83% вихід)., т. пл. 192-195°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 1.92 – 2.13 (4H, m), 2.72 (5H, s), 3.10 (2H, s), 3.61 (2H, s), 5.24 (2H, t, $J = 12.3$ Hz), 5.80 – 5.95 (1H, m), 8.64 (3H, s), 11.02 (1H, s). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 30.16, 40.52, 42.26, 48.06, 52.08, 121.27, 131.28. LCMS (ES-API), m/z : 155.4 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2$, %: C 47.58, H 8.87, N 12.33. Found, %: C 47.44, H 8.92, N 12.26.

4-Аліл-4-амінтетрагідро-2H-тіопіран 1,1-діоксид гідрохлорид (4.21)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-3**, починаючи з тетрагідро-4H-тіопіран-4-он 1,1-діоксиду (50 г, 337 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтих кристалів (54.6 г, 243 ммоль, 72% вихід)., т. пл. 220-223°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 2.05 – 2.26 (4H, m), 2.53 – 2.59 (2H, m), 3.19 (2H, ddd, $J = 14.0, 8.4, 3.6$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz), 5.29 (1H, dd, $J = 17.0, 2.2$ Hz), 5.81 – 5.96 (1H, m), 8.56 (3H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 31.36, 45.52, 52.90, 121.02, 130.89. LCMS (ES-API), m/z : 190.2 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Anal. Calcd

for C₈H₁₆ClNO₂S, %: C 42.57, H 7.14, N 6.21. Found, %: C 42.70, H 7.04, N 6.26.

4-Алілтетрагідро-2Н-піран-4-амін гідрохлорид (4.22)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури І** використовуючи **Процедуру виділення І-3**, починаючи з тетрагідро-4Н-піран-4-ону (**1.153**) (50 г, 499 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (78.2 г, 440 ммоль, 88% вихід), т. пл. 166°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 3H), 6.04 – 5.77 (m, 1H), 5.34 – 5.10 (m, 2H), 3.74 (dt, *J* = 10.8, 4.9 Hz, 2H), 3.54 (ddd, *J* = 11.8, 8.1, 3.5 Hz, 2H), 1.89 – 1.55 (m, 4H). ¹³C NMR for the corresponding base (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 132.59, 118.38, 63.36, 47.94, 47.84, 37.98. LCMS (ES-API), *m/z* (rel. int.): 125 (29); 142 (100) [M-Cl]⁺. HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₈H₁₆NO⁺ [M+H]⁺: 142.1226, found 142.1228.

3-(Проп-2-ен-1-іл)оксолан-3-амін гідрохлорид (4.23)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури І** використовуючи **Процедуру виділення І-3**, починаючи з дигідрофуран-3(2H)-ону (43 г, 500 ммоль). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (53.8 г, 330 ммоль, 66% вихід), т. пл. 159-162°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 2.01 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.52 – 2.57 (2H, m), 3.57 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.70 – 3.80 (2H, m), 3.93 (1H, q, *J* = 7.8 Hz), 5.15 – 5.26 (2H, m), 5.87 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.0, 7.2 Hz), 8.48 (3H, s). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 131.85, 120.11, 73.76, 66.57, 61.86, 34.86. LCMS (ES-API), *m/z*: 128.2 [M-Cl]⁺. Anal. Calcd for C₇H₁₄ClNO, %: C 51.38, H 8.62, N 8.56. Found, %: C 51.49, H 8.58, N 8.45.

3-(Проп-2-ен-1-іл)оксетан-3-амін гідрохлорид (4.24)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури І** використовуючи **Процедуру виділення І-3**, починаючи з оксетан-3-ону (**1.84**) (36 г, 500

ммоль). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (46.2 г, 310 ммоль, 62% вихід)., т. пл. 153-155°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 2.61 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.41 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.62 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 5.21 – 5.31 (2H, m), 5.94 (1H, ddt, $J = 17.4, 10.3, 7.2$ Hz), 8.85 (3H, s). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 38.73, 55.21, 76.91, 121.06, 131.54. LCMS (ES-API), m/z : 114.0 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}$, %: C 48.17, H 8.08, N 9.36. Found, %: C 48.03, H 8.14, N 9.46.

Пент-4-ен-2-амін гідрохлорид (4.25)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-2**, починаючи з ацетальдегіду (88.1 г, 2.0 моль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (155 г, 1.28 моль, 64% вихід)., т. пл. 86-88°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 1.16 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.21 (1H, dt, $J = 14.7, 7.8$ Hz), 2.41 (1H, ddd, $J = 13.9, 6.7, 5.2$ Hz), 3.20 (1H, p, $J = 6.0$ Hz), 5.09 – 5.20 (2H, m), 5.78 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz), 8.10 (3H, s). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 18.11, 38.77, 46.65, 119.06, 133.82. LCMS (ES-API), m/z : 86.2 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{ClN}$, %: C 49.38, H 9.95, N 11.52. Found, %: C 49.53, H 10.08, N 11.36.

1-Циклопропілбут-3-ен-1-амін гідрохлорид (4.26)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-2**, починаючи з циклопропанкарбоксальдегіду (60 г, 856 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (83.1 г, 565 ммоль, 66% вихід)., т. пл. 174-177°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 0.30 (1H, dq, $J = 9.8, 4.8$ Hz), 0.35 – 0.61 (3H, m), 0.90 (1H, qt, $J = 8.8, 4.8$ Hz), 2.43 (3H, tt, $J = 10.5, 6.7$ Hz), 5.07 – 5.22 (2H, m), 5.86 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.0, 6.8$ Hz), 8.18 (3H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 3.28, 4.11, 13.32,

37.48, 55.48, 118.22, 133.36. LCMS (ES-API), m/z : 112.2 $[M-Cl]^+$. Anal. Calcd for $C_7H_{14}ClN$, %: C 56.94, H 9.56, N 9.49. Found, %: C 57.11, H 9.49, N 9.58.

2-Метилпент-4-ен-2-амін гідрохлорид (4.27)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-2**, починаючи з ацетону (**2.25**) (58.1 г, 1.0 моль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (84.4 г, 622 ммоль, 62% вихід), т. пл. 174-176°C. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.25 (s, 3H), 5.81 (ddt, $J = 16.3, 10.7, 7.4$ Hz, 1H), 5.28 – 4.99 (m, 2H), 2.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.20 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ 132.74, 120.20, 53.55, 44.38, 25.19. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 83 (22); 100 (100) $[M-Cl]^+$. Anal. Calcd for $C_6H_{14}ClN$, %: C 53.13, H 10.40, N 10.33. Found, %: C 52.78, H 10.01, N 10.34

1,1-Дифлуоро-2-метилпент-4-ен-2-амін гідрохлорид (4.28)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-2**, починаючи з 1,1-дифлуоропропан-2-ону (40 г, 425 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (52.4 г, 306 ммоль, 72% вихід), т. пл. 223-226°C. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$), δ , ppm: 1.26 (3H, s), 2.46 (2H, d, $J = 3.1$ Hz), 5.19 – 5.26 (2H, m), 5.77 – 5.89 (1H, m), 6.19 (1H, t, $J = 54.2$ Hz), 8.80 (3H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$), δ , ppm: 16.92, 37.13, 56.35 (t, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 115.45 (t, $^1J_{CF} = 247$ Hz), 120.85, 130.00. ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$), δ , ppm: -131.70 (d, $J = 281.3$ Hz), -130.73 (d, $J = 281.5$ Hz). LCMS (ES-API), m/z : 241.2 $[M-Cl]^+$. Anal. Calcd for $C_6H_{12}ClF_2N$, %: C 41.99, H 7.05, N 8.16. Found, %: C 42.08, H 7.10, N 8.29.

3-Метилгекс-5-ен-3-амін гідрохлорид (4.29)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-2**, починаючи з бутан-2-ону (40 г, 555 ммоль).

Продукт отримали у вигляді білих кристалів (57.1 г, 383 ммоль, 69% вихід), т. пл. 217-221°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 0.86 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.16 (3H, s), 1.54 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.25 – 2.36 (2H, m), 5.12 – 5.20 (2H, m), 5.75 – 5.87 (1H, m), 8.09 (3H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 132.00, 119.60, 55.69, 41.30, 30.01, 22.56, 7.37. LCMS (ES-API), m/z : 114.2 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClN}$, %: C 56.18, H 10.78, N 9.36. Found, %: C 56.32, H 10.70, N 9.53.

3-Етилгекс-5-ен-3-амін гідрохлорид (4.30)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-2**, починаючи з пентан-3-ону (25 г, 260 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (37.8 г, 232 ммоль, 80% вихід), т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 0.85 (6H, td, $J = 7.5, 2.1$ Hz), 1.49 – 1.57 (4H, m), 2.29 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.12 – 5.22 (2H, m), 5.82 (1H, dddd, $J = 17.3, 14.5, 7.3, 2.0$ Hz), 8.02 (3H, s). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 7.56, 28.22, 39.76, 58.62, 120.04, 132.37. LCMS (ES-API), m/z : 128.2 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClN}$, %: C 58.70, H 11.08, N 8.56. Found, %: C 58.78, H 11.12, N 8.41.

1-Алілциклобутан-1-амін гідрохлорид (4.31)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури I** використовуючи **Процедуру виділення I-2**, починаючи з циклобутанону (**1.83**) (60.0 г, 856 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (72.0 г, 488 ммоль, 57% вихід), т. пл. 208°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 3H), 5.88 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.3$ Hz, 1H), 5.26 – 5.05 (m, 2H), 2.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.23 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 132.4, 120.4, 55.8, 41.2, 30.1, 13.5. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 39 (11); 41 (16); 42 (33); 57 (11); 82 (100); 83 (18); 96 (10).

Mass spectra (HRMS, LCMS) were not informative. Anal. Calcd for C₇H₁₄ClN, %: C 56.94, H 9.56, N 9.49. Found, %: C 57.31, H 9.31, N 9.26.

Загальна процедура J

До розчину вихідного аміну (1.0 екв.) в сухому DCM (2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) при перемішуванні прикапували WO₃ (1.0 екв.) протягом 1 год. Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18-48 год (до повної конверсії вихідного аміну, контроль по ЯМР кожних 18 год). Реакційну суміш упарили у вакуумі для отримання цільового продукту.

Трет-бутил (1-алілциклопентил)карбамат (4.34)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури J**, починаючи з 1-Алілциклопентан-1-аміну (**4.10**) (59.9 г, 478 ммоль). Продукт отримали у вигляді жовтих кристалів (108 г, 478 ммоль, 100% вихід), т. пл. 48-49°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.85 – 5.66 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.96 – 1.26 (m, 18H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.08, 134.36, 117.14, 78.20, 62.49, 41.33, 37.16, 27.91, 23.12. LCMS (ES-API), *m/z* (rel. int.): 157 (25); 170 (100) [M-^tBu]⁺; 171 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₉H₁₅NO₂⁺ [M-^tBu]+H⁺: 169.11028, found 169.1100.

Трет-бутил (1-алілциклогексил)карбамат (4.35)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури J**, починаючи з 1-Алілциклогексан-1-аміну (**4.11**) (78.6 г, 564 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (135.0 г, 564 ммоль, 100% вихід). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.75 (ddt, *J* = 16.7, 10.8, 7.4 Hz, 1H), 5.13 – 4.95 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.61 – 1.13 (m, 18H). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 153.85, 133.52, 117.29, 78.10, 53.82, 42.03, 34.33, 27.95, 25.20, 21.09. EIMS, 70 eV, *m/z* (rel. int.): 184 (6) [M-

$^t\text{Bu}+2\text{H}]^+$. HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-t\text{Bu}]+\text{H}^+$: 183.12593, found 183.12547.

Загальна процедура К

До розчину вихідного аміну гідрохлориду (1.0 екв.) та ТЕА (1.2 екв.) в сухому DCM (2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) при перемішуванні прикапували Vos_2O (1.0 екв.) протягом 1 год. Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18-48 год (до повної конверсії вихідного аміну, контроль по ЯМР кожних 18 год). Реакційну суміш промили водою (2×2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки), посушили над безводним Na_2SO_4 , відфільтрували та упарили у вакуумі для отримання цільового продукту.

Трет-бутил (2-метилпент-4-ен-2-іл)карбамат (4.32)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури К**, починаючи з 2-Метилпент-4-ен-2-аміну гідрохлориду (**4.27**) (40.0 г, 295 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (55.8 г, 280 ммоль, 95% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.78 (ddt, $J = 17.6, 10.5, 7.4$ Hz, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (s, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.49, 134.18, 118.25, 78.67, 52.05, 44.78, 28.43, 27.04. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 158 (8) $[\text{M}-\text{All}]^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, %: C 66.29, H 10.62, N 7.03. Found, %: C 66.54, H 10.33, N 6.94.

Трет-бутил (1-алілциклобутан-1-іл)карбамат (4.33)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури К**, починаючи з 1-Алілциклобутан-1-аміну гідрохлориду (**4.31**) (40.0 г, 271 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (54.9 g, 260 ммоль, 96% вихід), т. пл. $35-36^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.78 (ddt, $J = 18.9, 9.2, 7.3$ Hz, 1H),

5.21 – 5.04 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 2.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.10 – 1.67 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.32, 133.89, 118.22, 78.89, 55.54, 41.94, 32.13, 28.42, 14.19. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 155 (7) [$\text{M-tBu}+\text{H}$] $^+$. HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2^+$ [$\text{M-tBu}+\text{H}$] $^+$: 155.09463, found 155.09437.

Трет-бутил (4-алілтетрагідро-2Н-піран-4-іл)карбамат (4.36)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури К**, починаючи з 4-Алілтетрагідро-2Н-піран-4-аміну гідрохлориду (**4.22**) (40.0 г, 225 ммоль). Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (50.0 г, 207 ммоль, 92% вихід). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.70 (ddt, $J = 17.4, 10.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.29 – 4.89 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.67 (dt, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 2H), 3.57 (td, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 2H), 2.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.57 (ddd, $J = 14.7, 10.9, 4.6$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.42, 132.90, 118.65, 78.99, 63.36, 52.12, 42.63, 35.14, 28.39. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 200 (8) [M-All] $^+$. HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 241.16779, found 241.16707.

Трет-бутил-4-аліл-4-(2,2,2-трифлуорацетамідо)піперидин-1-карбоксилат (4.37)

Синтезовано за процедурою аналогічною до синтезу **2.12** використовуючи Трет-бутил 4-аліл-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (**4.17**) (92.0 г, 383 ммоль.), TEA (48.4 г, 479 ммоль, 1.25 екв.) та TFAA (84.5 г, 402 ммоль, 1.05 екв.) в DCM (150 мл). Продукт отримали у вигляді жовтих кристалів (120 г, 356 ммоль, 93% вихід). Т. пл. 108-111°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.04 (s, 1H), 5.82 – 5.56 (m, 1H), 5.18 – 4.98 (m, 2H), 3.74 (dt, $J = 14.3, 4.2$ Hz, 2H), 3.01 (ddd, $J = 13.9, 10.8, 3.1$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.58 (ddd, $J = 14.6, 10.8, 4.4$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H). ^{13}C NMR

(101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.56 (q, $J = 36.5$ Hz), 154.60, 131.33, 120.06, 115.47 (q, $J = 289.5$ Hz), 79.91, 55.92, 41.09, 39.32, 33.50, 28.34. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -76.41. EIMS, 70 eV, m/z (rel. int.): 278 (8) $[\text{M-tBu}]^+$. HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M-tBu}]^+\text{H}^+$: 280.10348, found 280.10256.

Загальна процедура L

До розчину вихідного алкєну (1.0 екв.) та метилакрилату (**4.38**) (4.0 екв.) в сухому DCM (3.3 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) нагрітого до кипіння, додали каталізатор Граббса 2-го покоління (**1.112**) (1 мол.%). Реакційну суміш кип'ятили протягом 1-4 годин до повної конверсії вихідного алкєну (контроль за допомогою ТШХ). Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і відфільтрували через тонкий шар силікагелю, який промили додатково 200 мл МТВЕ. Отриманий розчин упарили у вакуумі. Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії.

Примітка: фільтрування вихідного алкєну (навіть якщо він чистий за ЯМР) через силікагель (гексан/МТВЕ 10:1 в якості елюента) перед реакцією крос-метатезу значно підвищує швидкість реакції та зменшує кількість необхідного каталізатора. Усі реакції крос-метатезу проводили з використанням алкєнів, які були оброблені вище зазначеним способом.

Метил (E)-5-((трет-бутокарбоніл)амін)-5-метилгекс-2-єноат (**4.39**)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури L**, починаючи з Трет-бутил (2-метилпент-4-єн-2-іл)карбамату (**4.32**) (50.0 г, 251 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 4:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.4$). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (46.5 г, 181 ммоль, 72% вихід). т. пл. 53°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.92 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 5.87 (dt, $J = 15.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.73

(s, 3H), 2.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.26, 153.83, 144.57, 123.36, 78.57, 51.76, 50.90, 41.71, 27.87, 26.99. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 109 (13); 141 (50); 158 (100) [M- $\text{Boc}+2\text{H}$] $^+$; 159 (100); 280 (23). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4^+$ [M+H] $^+$: 257.16271, found 271.16185.

Метил (E)-4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклобутил)бут-2-еноат (4.40)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури L**, починаючи з Трет-бутил (1-алілциклобутил)карбамату (**4.33**) (50.0 г, 237 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 4:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.4$). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (48.4 г, 180 ммоль, 76% вихід). Т. пл. 89°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.85 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.79 – 2.50 (m, 2H), 1.93 (dd, $J = 99.5, 42.7$ Hz, 6H), 1.37 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.73, 154.05, 144.95, 123.83, 79.14, 55.58, 51.42, 39.87, 32.69, 28.35, 14.50. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 153 (16); 157 (50); 170 (100) [M- $\text{Boc}+2\text{H}$] $^+$; 292 (95). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4^+$ [M+H] $^+$: 269.16271, found 269.16307.

Метил (E)-4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклопентил)бут-2-еноат (4.41)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури L**, починаючи з Трет-бутил (1-алілциклопентил)карбамату (**4.34**) (50.0 г, 222 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 4:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.5$). Продукт отримали у вигляді світло жовтих кристалів (47.9 г, 169 ммоль, 76% вихід). Т. пл. 44-45°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.89 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H),

4.42 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.95 – 1.49 (m, 8H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.37, 158.53, 154.01, 145.29, 122.96, 78.49, 62.43, 50.88, 39.37, 37.56, 27.87, 22.91. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 135 (65); 152 (14); 167 (100); 168 (13); 184 (45) $[\text{M-Вос}+2\text{H}]^+$; 306 (11). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 283.17836, found 283.17747.

Метил (Е)-4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклогексил)бут-2-еноат (4.42)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури L**, починаючи з Трет-бутил (1-алілциклогексил)карбамату (**4.35**) (35.0 г, 146 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 4:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.5$). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (36.9г, 124 ммоль, 85% вихід). Т. пл. 77-78°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.94 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.93 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.61 – 1.01 (m, 17H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.30, 153.73, 144.64, 123.16, 78.37, 53.98, 50.84, 40.33, 34.57, 27.88, 25.01, 20.94. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 181 (19); 198 (100) $[\text{M-Вос}+2\text{H}]^+$; 199 (11); 320 (28). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.19401, found 297.19317.

Метил (Е)-4-(4-((трет-бутокарбоніл)амін)тетрагідро-2Н-піран-4-іл)бут-2-еноат (4.43)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури L**, починаючи з Трет-бутил (4-алілтетрагідро-2Н-піран-4-іл)карбамату (**4.36**) (47.0 г, 195 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 1:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.5$). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (48.7 г, 163 ммоль, 84% вихід). Т. пл. 90°C. ^1H NMR (400 MHz,

Chloroform-*d*) δ 6.85 (dt, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.72–3.64 (m, 5H), 3.56 (td, $J = 11.4, 2.3$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J = 14.5, 10.9, 4.6$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.57, 154.30, 143.80, 124.37, 79.38, 63.19, 52.24, 51.44, 40.94, 35.28, 28.34. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 157 (28); 183 (17); 200 (100) [M-Вос+2H] $^+$; 323 (17). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5^+$ [M+H] $^+$: 299.17327, found 299.1718.

Трет-бутил(Е)-4-(4-метокси-4-оксобут-2-ен-1-іл)-4-(2,2,2-трифлуороацетаміно)піперидин-1-карбоксилат (4.54)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури L**, починаючи з Трет-бутил 4-аліл-4-(2,2,2-трифлуороацетаміно)піперидин-1-карбоксилат (**4.37**) (40.0 г, 119 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/МТВЕ 2:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.3$). Продукт отримали у вигляді бежевих кристалів (32.8 г, 83.2 ммоль, 70% вихід). Т. пл. 134-137°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.79 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (ddd, $J = 14.1, 11.1, 3.0$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.12 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.62 (ddd, $J = 14.9, 11.2, 4.5$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.31, 156.69 (q, $J = 36.8$ Hz), 154.54, 141.67, 125.39, 115.38 (q, $J = 289.4$ Hz), 80.12, 55.79, 51.65, 39.42, 39.13, 33.63, 28.35. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -76.25. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 393 (100) [M-H] $^-$; 394 (28); 395 (4). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5^+$ [M+H] $^+$: 394.17156, found 394.16973.

Метил 5-((трет-бутокарбоніл)амін)-5-метилгексаноат (4.44)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D** (див. розділ 5.2), починаючи з Метил (Е)-5-((трет-бутокарбоніл)амін)-5-метилгекс-2-еноату

(4.39) (30.0 г, 117 ммоль) в ЕА. Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (28.0 г, 108 ммоль, 92% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.42 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.21 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.00, 154.4, 78.58, 52.19, 51.44, 39.59, 34.09, 28.40, 28.19, 27.13, 19.63. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 83 (37); 111 (39); 143 (95); 144 (10); 160 (59) [M-Вос+2H] $^+$; 226 (18); 282 (100); 283 (14); 494 (15). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4^+$ [M+H] $^+$: 259.17836, found 259.17744.

Метил 4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклобутил)бутаноат (4.45)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D** (див. розділ 5.2), починаючи з Метил (Е)-4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклобутил)бут-2-еноату (**4.40**) (45.0 г, 167 ммоль) в ЕА. Продукт отримали у вигляді безбарвного масла (43.1 г, 159 ммоль, 95% вихід). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.66 (s, 1H), 3.63 (s, 9H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.95 (ddd, $J = 12.7, 9.1, 4.1$ Hz, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 3H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.00, 154.2, 78.84, 56.20, 51.45, 36.73, 34.00, 32.63, 28.40, 19.36, 14.52. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 95 (79); 105 (17); 123 (32); 155 (39); 172 (71) [M-Вос+2H] $^+$; 238 (22); 294 (100); 295 (16). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4^+$ [M+H] $^+$: 271.17836, found 271.17907.

Метил 4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклопентил)бутаноат (4.46)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D** (див. розділ 5.2), починаючи з Метил (Е)-4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклопентил)бут-2-еноату (**4.41**) (35.0 г, 124 ммоль) в ЕА. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (33.2 г, 116 ммоль, 94% вихід). Т. пл. 53-55°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.38 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.02 – 1.49

(m, 12H), 1.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.13, 154.52, 78.70, 63.47, 51.46, 38.09, 36.95, 34.22, 28.44, 23.56, 20.51. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 95 (10); 109 (11); 119 (29); 137 (74); 169 (100); 170 (12); 186 (52) [M-Boc+2H] $^+$; 308 (13). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4^+$ [M+H] $^+$: 285.19401, found 285.19313.

Метил 4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклогексил)бутаноат (4.47)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D** (див. розділ 5.2), починаючи з Метил (Е)-4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклогексил)бут-2-еноату (**4.42**) (36.9 г, 124 ммоль) в ЕА. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (33.8 г, 113 ммоль, 91% вихід). Т. пл. 62-64°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.26 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.78 – 1.13 (m, 23H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.17, 154.25, 78.58, 54.21, 51.44, 37.65, 34.91, 34.27, 28.45, 25.78, 21.62, 18.76. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 133 (19); 151 (67); 183 (100); 184 (12); 200 (79) [M-Boc+2H] $^+$; 201 (10); 322 (19). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2^+$ [M-Boc]+H $^+$: 199.15723, found 199.15654.

Метил 4-(4-((трет-бутокарбоніл)амін)тетрагідро-2H-піран-4-іл)бутаноат (4.48)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D**, починаючи з Метил (Е)-4-(4-((трет-бутокарбоніл)амін)тетрагідро-2H-піран-4-іл)бут-2-еноату (**4.43**) (45.0 г, 150 ммоль) в ЕА. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (42.4 г, 141 ммоль, 94% вихід). Т. пл. 92-93°C. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.32 (s, 1H), 3.84 – 3.48 (m, 7H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.94, 154.25, 79.12, 63.43, 52.07, 51.52, 37.86, 35.28, 34.01, 28.40, 18.34. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 167 (12); 185

(16); 202 (100) [M-Вос+2H]⁺; 203 (14). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₅H₂₇NO₅⁺ [M+H]⁺: 301.18892, found 301.18782.

Трет-бутил 4-(4-метокси-4-оксобутил)-4-(2,2,2-трифлуороацетаміно) піперидин-1-карбоксилат (4.55)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури D** (див. розділ 5.2), починаючи з Трет-бутил (E)-4-(4-метокси-4-оксобут-2-ен-1-іл)-4-(2,2,2-трифлуороацетаміно) піперидин-1-карбоксилату (**4.54**) (30.0 г, 76.0 ммоль) в ЕА. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (27.4 г, 69.1 ммоль, 91% вихід). Т. пл. 106-110°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.29 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.69, 156.53 (q, *J* = 36.3 Hz), 154.60, 115.50 (q, *J* = 289.7 Hz), 79.90, 55.99, 51.63, 39.63, 36.19, 33.52, 33.42, 28.34, 18.23. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -76.24. LCMS (ES-API), *m/z* (rel. int.): 395 (100) [M-H]⁻; 396 (21) [M]⁻; 397 (5). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₂H₁₉F₃N₂O₃⁺ [M-Вос]+H⁺: 296.13478, found 296.13358.

Загальна процедура M.

Вихідний метиловий естер (1.0 екв.) розчинили в метанолі (1.6 мл на 1 ммоль вихідної сполуки), після чого водний розчин NaOH (5M, 1,5 екв.) повільно додали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 18 год. Метанол упарили в вакуумі, а залишок розбавили водою (1.6 мл на 1 ммоль вихідної сполуки). Отриманий розчин промили DCM (2 × 0.7 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) і підкислювали NaHSO₄ до рН=3. Отриманий розчин проекстрагували МТВЕ (3 × 2 мл на 1 ммоль вихідної сполуки), посушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували та упарили в вакуумі для отримання цільового продукту.

5-((трет-Бутоксиокарбоніл)аміно)-5-метилгексанова кислота (4.49)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури М**, починаючи з Метил 5-((трет-бутокарбоніл)амін)-5-метилгексаноату (**4.44**) (28.0 г, 108 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (25.7 г, 105 ммоль, 97% вихід). Т. пл. 61°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 1.48 – 1.29 (s, 11H), 1.14 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.40, 154.15, 76.92, 51.38, 39.04, 34.04, 28.25, 26.79, 19.44. LCMS (ES-API), *m/z* (rel. int.): 244 (100) [M-H]⁻; 245 (14) [M]⁻; 280 (61); 282 (18). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₂H₂₃NO₄⁺ [M+H]⁺: 245.16271, found 245.16189.

4-(1-((трет-Бутоксиокарбоніл)аміно)циклобутил)бутанова кислота (4.50)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури М**, починаючи з Метил 4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклобутил)бутаноату (**4.45**) (43.1 г, 159 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (39.4 г, 153 ммоль, 96% вихід). Т. пл. 98°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 4H), 1.89 – 1.63 (m, 6H), 1.36 (s, 11H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.46, 153.85, 77.05, 55.55, 36.20, 33.82, 31.95, 28.24, 19.26, 14.29. LCMS (ES-API), *m/z* (rel. int.): 182 (12); 256 (100) [M-H]⁻; 257 (15) [M]⁻; 513 (14); 535 (14). HRMS (ESI-TOF) calcd. for C₁₃H₂₃NO₄⁺ [M+H]⁺: 257.16271, found 271.162.

4-(1-((трет-Бутоксиокарбоніл)аміно)циклопентил)бутанова кислота (4.51)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури М**, починаючи з Метил 4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклопентил)бутаноату (**4.46**) (33.2 г, 116 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (29.0 г, 107 ммоль, 92%

вихід). Т. пл. 106°C. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.65 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.04 – 1.17 (m, 19H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 178.62, 153.96, 78.31, 62.98, 37.59, 36.38, 33.71, 27.93, 23.04, 19.80. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 196 (17); 270 (100) [M-H] $^-$; 271 (17) [M] $^-$; 306 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4^+$ [M+Na] $^+$: 294.1681, found 294.1668.

4-(1-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)бутанова кислота (4.52)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури М**, починаючи з Метил 4-(1-((трет-бутокарбоніл)амін)циклогексил)бутаноату (**4.47**) (33.8 г, 113 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (30.2 г, 106 ммоль, 94% вихід). Т. пл. 102°C. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.29 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.08 – 1.07 (m, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 178.72, 153.70, 78.17, 53.75, 37.15, 34.42, 33.74, 27.94, 25.26, 21.09, 18.05. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 167 (10); 210 (47); 284 (100) [M-H] $^-$; 285 (16) [M] $^-$; 320 (10). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4^+$ [M+H] $^+$: 286.2013, found 286.2004.

4-(4-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)тетрагідро-2H-піран-4-іл)бутанова кислота (4.53)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури М**, починаючи з Метил 4-(4-((трет-бутокарбоніл)амін)тетрагідро-2H-піран-4-іл) бутаноату (**4.48**) (40.0 г, 133 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (34.5 г, 120 ммоль, 90% вихід). Т. пл. 140°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.55 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.50 – 1.26 (m, 13H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.91, 154.85, 77.74, 63.29, 51.93,

38.30, 34.81, 34.53, 28.77, 18.70. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 212 (60); 286 (100) $[M-H]^-$; 287 (25) $[M]^-$; 322 (21). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{14}H_{25}NO_5^+$ $[M+H]^+$: 287.17327, found 287.17206.

4-(1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2,2,2-трифлуороацетамідо)піперидин-4-іл)бутанова кислота (4.56)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури М**, починаючи з Трет-бутил 4-(4-метокси-4-оксобутил)-4-(2,2,2-трифлуороацетаміно)піперидин-1-карбоксилату (**4.55**) (26.0 г, 65.6 ммоль). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (24.8 г, 64.8 ммоль, 99% вихід). Т. пл. 120°C. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.37 – 1.96 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 1.53 – 1.31 (s, 13H). ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ 174.68, 156.37 (q, $J = 35.9$ Hz), 154.36, 116.06 (q, $J = 289.7$ Hz), 79.14, 55.93, 36.81, 34.12, 33.13, 28.53, 18.65. ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74.18. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 381 (100) $[M-H]^-$; 382 (19) $[M]^-$. HRMS (ESI-TOF) calcd. for $C_{16}H_{25}F_3N_2O_5^+$ $[M+H]^+$: 382.17156, found 382.17054.

Загальна процедура N

До розчину вихідного алкену (1.0 екв.) та акрилової кислоти (**4.63**) (4.0 екв.) в сухому DCM (3.3 мл на 1 ммоль вихідної сполуки) нагрітого до кипіння, додали каталізатор Граббса 2-го покоління (**1.112**) (2 мол %). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2-8 годин до повного споживання початкового алкену (контроль за допомогою ТШХ). Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і промили водою (4 × 3.3 мл на 1 ммоль вихідної сполуки), відфільтрували через тонкий шар силікагелю, який промивали додатково 200 мл МТВЕ. Отриманий розчин упарювали у вакуумі. Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії.

Примітка 1: фільтрування вихідного алкену (навіть якщо він чистий за ЯМР) через силікагель (гексан/МТВЕ 10:1 в якості елюента) перед реакцією крос-метатезу значно підвищує швидкість реакції та зменшує кількість необхідного каталізатора. Усі реакції крос-метатезу проводили з використанням алкенів, які були оброблені вище зазначеним способом.

Примітка 2: Акрилову кислоту охолоджували +4°C протягом 24 год, після чого кристали чистої сполуки збирали та негайно використовували в реакції.

(E)-5-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метилгекс-2-енова кислота

(4.57)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури N**, починаючи з Трет-бутил (2-метилпент-4-ен-2-іл)карбамату (**4.39**) (30.0 г, 151 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ЕА 2:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.3$). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (25.0 г, 103 ммоль, 68% вихід). Т. пл. 91°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 6.72 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.14 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 166.83, 154.24, 144.97, 124.25, 77.25, 51.52, 41.42, 28.22, 27.04. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 168 (10); 242 (100) $[\text{M-H}]^-$; 243 (14) $[\text{M}]^-$; 278 (46); 280 (18); 486 (17). Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, %: C 59.24, H 8.70, N 5.76. Found, %: C 59.57, H 8.69, N 6.12.

(E)-4-(1-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклобутил)бут-2-енова кислота (4.58)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури N**, починаючи з Трет-бутил (1-алілциклобутил)карбамату (**4.40**) (30.0 г, 142 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ЕА 2:1 в якості

елюенту, $R_f \sim 0.3$). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (24.6 г, 96.4 ммоль, 68% вихід). Т. пл. 154°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (dt, $J = 15.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.56 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform- d) δ 166.85, 153.88, 144.97, 124.13, 77.38, 54.97, 40.4, 32.01, 28.19, 14.06. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 180 (46); 254 (85) [M-H] $^-$; 255 (11) [M] $^-$; 290 (18); 300 (14); 509 (100); 510 (26). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, %: C 61.16, H 8.29, N 5.49. Found, %: C 60.91, H 8.05, N 5.42.

(E)-4-(1-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопентил)бут-2-єнова кислота (4.59)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури N**, починаючи з Трет-бутил (1-алілциклопентил)карбамату (**4.41**) (30.0 г, 133 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ЕА 2:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.4$). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (22.8 г, 84.7 ммоль, 64% вихід). Т. пл. 107°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.87 (dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.64 – 1.38 (m, 6H), 1.35 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 167.42, 154.86, 146.19, 124.29, 77.69, 62.72, 40.5, 37.40, 28.71, 23.53. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 194 (13); 268 (52) [M-H] $^-$; 305 (12); 306 (28); 314 (10). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, %: C 62.43, H 8.61, N 5.20. Found, %: C 62.27, H 8.43, N 5.18.

(E)-4-(1-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)бут-2-єнова кислота (4.60)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури N**, починаючи з Трет-бутил (1-алілциклогексил)карбамату (**4.42**) (30.0 г, 125 ммоль). Продукт

очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан:ЕА 2/1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.5$). Продукт отримали у вигляді білих кристалів (23.4 г, 82.6 ммоль, 66% вихід). Т. пл. 138°C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.11 (s, 1H), 6.74 (dt, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.71 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.56 – 1.04 (m, 19H). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.33, 154.66, 145.36, 124.61, 77.62, 54.32, 40.6, 34.69, 28.73, 25.67, 21.58. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 208 (18); 282 (51) [M-H]⁻; 318 (19); 328 (31); 565 (100); 566 (35); 587 (11). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4^+$ [M+H]⁺: 284.1856, found 284.1855.

(E)-4-(4-((Трет-бутоксикарбоніл)аміно)тетрагідро-2H-піран-4-іл)бут-2-енова кислота (4.61)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури N**, починаючи з Трет-бутил (4-алілтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамату (**4.43**) (30.0 г, 124 ммоль). Продукт очистили за допомогою перекристалізації з CHCl_3 . Продукт отримали у вигляді білих кристалів (24.5 г, 85.9 ммоль, 69% вихід). Т. пл. 165°C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.17 (s, 1H), 7.31 – 6.42 (m, 2H), 5.74 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.55 (dt, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 2H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 2.69 – 2.48 (m, 2H), 1.92 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.57 – 1.20 (m, 11H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.31, 154.88, 144.51, 125.17, 78.02, 63.11, 52.17, 40.8, 34.85, 28.73. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 284 (10) [M-H]⁻; 320 (11); 330 (10); 569 (100) [2M-H]⁻; 570 (36). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$ [M+H]⁺: 286.1649, found 286.1647.

(E)-4-(1-(Трет-бутоксикарбоніл)-4-(2,2,2-трифлуорацетамідо)піперидин-4-іл)бут-2-енова кислота (4.62)

Синтезовано відповідно до **Загальної процедури N**, починаючи з Трет-бутил 4-аліл-4-(2,2,2-трифлуорацетамідо)піперидин-1-карбоксилату (**4.37**)

(36.0 г, 107 ммоль). Продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ЕА 2:1 в якості елюенту, $R_f \sim 0.3$) з подальшим затиранням отриманого матеріалу в гексані. Продукт отримали у вигляді білих кристалів (26.4 г, 69.4 ммоль, 65% вихід). Т. пл. 169°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.04 – 6.47 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.76 – 1.26 (m, 11H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.10, 156.58 (q, $J = 36.2$ Hz), 154.33, 142.94, 125.87, 115.97 (q, $J = 289.6$ Hz), 79.20, 55.84, 40.9, 39.25, 33.20, 28.52. ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -73.68. LCMS (ES-API), m/z (rel. int.): 379 (88) $[\text{M-H}]^-$; 380 (14) $[\text{M}]^-$; 415 (100); 416 (26); 417 (29). HRMS (ESI-TOF) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3^+ [\text{M-Boc}] + \text{H}^+$: 280.10348, found 280.10265.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційної роботи продемонстровано успішне застосування реакції Петасіса для синтезу поліфункціоналізованих амінів – будівельних блоків для потреб медичної хімії.

1. Розроблено протоколи масштабованого синтезу заміщених гомоаліламінів за допомогою реакції Петасіса з використанням аміаку та первинних амінів. Розроблено протоколи виділення для різних типів субстратів, кожен із яких забезпечує ефективне відділення побічних продуктів реакції без застосування хроматографічної очистки.
2. Продемонстровано можливість застосування реакції Петасіса для лінійних, циклічних та каркасних амінів. Встановлено високу ефективність реакції Петасіса для циклічних кетонів незалежно від розміру циклу та наявності гетероатомів. Визначено межі препаративного застосування даного методу.
3. Розроблено масштабовані протоколи синтезу поліфункціональних спіроциклічних амінів із використанням послідовності реакцій Петасіса та метатезису алкенів. Успішно застосовано дані протоколи для отримання бібліотеки нових спіроциклічних амінокислот та їх похідних.
4. Розроблено новий метод отримання δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот із використанням послідовності реакцій Петасіса та крос-метатезису алкенів. Успішно застосовано дані протоколи для отримання бібліотеки нових δ,δ -спірозаміщених δ -амінокислот.
5. Підтверджено можливість розширення доступного хімічного простору з використанням отриманих будівельних блоків шляхом хемоінформатичного аналізу та візуалізовано результати у 2D-просторі за допомогою методу UMAP.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- ¹ Griggs, S. D.; Tape, D. T.; Clarke, P. A. Strategies for the Synthesis of Spiropiperidines – A Review of the Last 10 Years. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6620–6633. <https://doi.org/10.1039/c8ob01271g>.
- ² Zheng, Y.-J.; Tice, C. M. The Utilization of Spirocyclic Scaffolds in Novel Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11* (9), 831–834. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1195367>.
- ³ Daly, J. W.; Karle, I.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B. Histrionicotoxins: Roentgen-Ray Analysis of the Novel Allenic and Acetylenic Spiroalkaloids Isolated from a Colombian Frog, *Dendrobates histrionicus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68* (8), 1870–1875. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.8.1870>.
- ⁴ Oberthür, W.; Muhn, P.; Baumann, H.; Lottspeich, F.; Wittmann-Liebold, B.; Hucho, F. The Reaction Site of a Non-Competitive Antagonist in the Delta-Subunit of the Nicotinic Acetylcholine Receptor. *EMBO J.* **1986**, *5* (8), 1815–1819. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1986.tb04431.x>.
- ⁵ Macdonald, J. M.; Horsley, H. T.; Ryan, J. H.; Saubern, S.; Holmes, A. B. Total Synthesis of (–)-Histrionicotoxin 285A and (–)-Perhydrohistrionicotoxin. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4227–4229. <https://doi.org/10.1021/ol801604z>.
- ⁶ Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. Halichlorine, an Inhibitor of VCAM-1 Induction from the Marine Sponge *Halichondria okadai* Kadata. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (22), 3867–3870. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00703-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00703-4).
- ⁷ Chou, T.; Kuramoto, M.; Otani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura, D. Pinnaic Acid and Tauropinnaic Acid: Two Novel Fatty Acids Composing a 6-Azaspiro[4.5]decane Unit from the Okinawan Bivalve *Pinna muricata*.

Tetrahedron Lett. **1996**, *37* (22), 3871–3874. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00704-6](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00704-6).

⁸ Hirasawa, Y.; Morita, H.; Kobayashi, J. Nankakurine A, a Novel C₁₆N₂-Type Alkaloid from *Lycopodium hamiltonii*. *Org. Lett.* **2004**, *6* (19), 3389–3391. <https://doi.org/10.1021/ol048621a>.

⁹ Morita, H.; Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Obara, Y.; Nakahata, N.; Kawahara, N.; Goda, Y. Nankakurine B, a New Alkaloid from *Lycopodium hamiltonii* and Revised Stereostructure of Nankakurine A. *Heterocycles* **2006**, *68* (11), 2357. <https://doi.org/10.3987/COM-06-10868>.

¹⁰ Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. The Use of Spirocyclic Scaffolds in Drug Discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (16), 3673–3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>.

¹¹ Buckley, G. D.; Elliott, T. J. 294. Aliphatic Nitro-Compounds. Part XV. Preparation of Heterocyclic Bases by Reduction of 3-Nitroalkyl Cyanides. *J. Chem. Soc.* **1947**, *Resumed*, 1508. <https://doi.org/10.1039/jr9470001508>.

¹² Hill, R. Notes - Synthesis of Spirolactams from Nitrocycloalkanes. *J. Org. Chem.* **1957**, *22* (7), 830–832. <https://doi.org/10.1021/jo01358a606>.

¹³ Moffett, R. B. Antispasmodics. IX. 1-Azasp[4.5]decane and Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (12), 3186–3190. <https://doi.org/10.1021/ja01569a052>.

¹⁴ Aratani, M.; Dunkerton, L. V.; Fukuyama, T.; Kishi, Y.; Kakoi, H.; Sugiura, S.; Inoue, S. Synthetic Studies on Histronicotoxins. I. Stereocontrolled Synthesis of (±)-Perhydrohistronicotoxin. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (13), 2009–2011. <https://doi.org/10.1021/jo00901a037>.

¹⁵ Moffett, R. B. Methyl γ -Methyl- γ -Nitrovalerate. *Org. Synth.* **1952**, *32*, 86. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.032.0086>.

- ¹⁶ Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Peidró, E.; Solé, D. A New Synthetic Entry to the Tricyclic Skeleton of FR901483 by Palladium-Catalyzed Cyclization of Vinyl Bromides with Ketone Enolates. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (46), 8387–8390. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.111>.
- ¹⁷ Wittekind, R. R.; Weissman, C.; Farber, S.; Meltzer, R. I. A Polyphosphoric Acid-Catalyzed Spiroamidation. The Conversion of N-[3-(1-Cyclohexen-1-yl)propyl]-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)acetamide to 1-Veratrylcarbonyl-1-Azaspiro[4.5]decane. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4* (1), 143–145. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570040130>.
- ¹⁸ Wittekind, R. R.; Weissman, C. Synthesis of the 1,8-Diazaspiro[4.5]decane System. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9* (1), 111–113. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570090118>.
- ¹⁹ Bryson, T. A.; Wilson, C. A. 1-Azaspiro Annulation: A Synthetic Approach to Naturally Occurring Heterocyclic Spiranes. *Synth. Commun.* **1976**, *6* (7), 521–526. <https://doi.org/10.1080/00397917608082635>.
- ²⁰ Aldmairi, A. H.; Griffiths-Jones, C.; Dupauw, A.; Henderson, L.; Knight, D. W. Piperidines from Acid-Catalysed Cyclisations: Pitfalls, Solutions and a New Ring Contraction to Pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (38), 3690–3694. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.07.058>.
- ²¹ Robinson, A.; Wang, Z.; Spiccia, N.; Gartshore, C.; Illesinghe, J.; Jackson, W. A Concise Cross-Metathesis Route to Enantiopure 1-Azaspirocycles. *Synthesis* **2013**, *45* (22), 3118–3124. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338527>.
- ²² Tanner, D.; Somfai, P. New Routes to Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron* **1986**, *42* (20), 5657–5664. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)88171-0](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)88171-0).

- ²³ Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. Simple Total Synthesis of (±)-Perhydrohistrionicotoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (2), 430–431. <https://doi.org/10.1021/ja00835a039>.
- ²⁴ Ibuka, T.; Minakata, H.; Mitsui, Y.; Tabushi, E.; Taga, T.; Inubushi, Y. Efficient Stereoselective Synthesis of rel-(6S,7S,8S)-7-Butyl-8-Hydroxy-1-Azaspiro[5.5]undecan-2-one, a Key Intermediate for Perhydrohistrionicotoxin, and Its rel-(6R) Isomer. *Chem. Lett.* **1981**, *10* (10), 1409–1412. <https://doi.org/10.1246/cl.1981.1409>.
- ²⁵ Trost, B. M.; Vaultier, M.; Santiago, M. L. Thionium Ions as Carbonyl Substitutes. Synthesis of Cyclic Imino Thioethers and Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (27), 7929–7932. <https://doi.org/10.1021/ja00547a019>.
- ²⁶ Hill, R. K.; Conley, R. T. Abnormal Beckmann Rearrangement of Spiroketoimes in Polyphosphoric Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (3), 645–652. <https://doi.org/10.1021/ja01488a037>.
- ²⁷ Kuehne, M. E.; Horne, D. A. Photochemical Cyclization of Olefinic N-Chloroamides. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (9), 1287–1292. <https://doi.org/10.1021/jo00897a023>.
- ²⁸ Melnykov, K. P.; Artemenko, A. N.; Ivanenko, B. O.; Sokolenko, Y. M.; Nosik, P. S.; Ostapchuk, E. N.; Ryabukhin, S. V. Scalable Synthesis of Biologically Relevant Spirocyclic Pyrrolidines. *ACS Omega* **2019**, *4* (4), 7498–7515. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00896>.
- ²⁹ Miller, R. D.; Goelitz, P. An Efficient and General Synthesis of 5-Substituted Pyrrolidinones. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (8), 1616–1618. <https://doi.org/10.1021/jo00321a017>.
- ³⁰ McQueen, T. M.; Griggs, S. D. Efficient Synthesis of Novel 2-Spiropiperidines Including an Unprecedented Non-Symmetrical 2,6-Bis-

Spiropiperidine. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *65*, 152752.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152752>.

³¹ Tufariello, J. J.; Trybulski, E. J. Synthetic Approach to the Skeleton of Histrionicotoxin. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (23), 3378–3384.

<https://doi.org/10.1021/jo00937a016>.

³² Saruengkhanphasit, R.; Collier, D.; Coldham, I. Synthesis of Spirocyclic Amines by Using Dipolar Cycloadditions of Nitrones. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (12), 6489–6496. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00959>.

³³ Wilson, M. S.; Padwa, A. A Stereoselective Approach to the Azaspiro[5.5]undecane Ring System Using a Conjugate Addition/Dipolar Cycloaddition Cascade: Application to the Total Synthesis of (±)-2,7,8-Epi-Perhydrohistrionicotoxin. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (24), 9601–9609.

<https://doi.org/10.1021/jo801295e>.

³⁴ Brasholz, M.; Macdonald, J. M.; Saubern, S.; Ryan, J. H.; Holmes, A. B. A Gram-Scale Batch and Flow Total Synthesis of Perhydrohistrionicotoxin. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (37), 11471–11480. <https://doi.org/10.1002/chem.201001435>.

³⁵ Gössinger, E.; Imhof, R.; Wehrli, H. Modellversuche in der Histrionicotoxinreihe Synthese des (±)-cis-1-Azaspiro[5.5]undecan-8-ols. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58* (1), 96–103. <https://doi.org/10.1002/hlca.19750580112>.

³⁶ Kurosaki, Y.; Shirokane, K.; Oishi, T.; Sato, T.; Chida, N. Concise Synthesis of α -Trisubstituted Amines from Ketones Using N-Methoxyamines. *Org. Lett.* **2012**, *14* (8), 2098–2101. <https://doi.org/10.1021/ol300622r>.

³⁷ Wi Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. A Stereoselective Synthesis of (-)-Perhydrohistrionicotoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (13), 4852–4856.

<https://doi.org/10.1021/ja00195a042>.

- ³⁸ Lukeš, R.; Bláha, K. Über die Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf die Amidgruppe XVII. Eine Neue Darstellungsmethode für Höhere Dicarbonsäuren. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1953**, *18* (6), 804–817. <https://doi.org/10.1135/cccc19530804>.
- ³⁹ Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. Stereocontrolled Synthesis of Functionalized 1-Azaspirans. *Tetrahedron* **1980**, *36* (7), 951–958. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(80\)80047-0](https://doi.org/10.1016/0040-4020(80)80047-0).
- ⁴⁰ Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. A Short and Stereoselective Synthesis of Perhydrohistrionicotoxin. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (48), 4841–4844. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)85748-8](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)85748-8).
- ⁴¹ Evans, D. A.; Thomas, E. W.; Cherpeck, R. E. A Stereoselective Synthesis of (±)-H12-Histrionicotoxin and Related Photoaffinity-Labeled Congeners. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (13), 3695–3700. <https://doi.org/10.1021/ja00377a026>.
- ⁴² Juhl, K.; Fjelbye, K.; Marigo, M.; Clausen, R. Preparation of Spirocyclic β -Proline Esters: Geometrically Restricted Building Blocks for Medicinal Chemistry. *Synlett* **2016**, *28* (02), 231–234. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588902>.
- ⁴³ Wolckenhauer, S. A.; Rychnovsky, S. D. Generation and Utility of Tertiary α -Aminoorganolithium Reagents. *Org. Lett.* **2004**, *6* (16), 2745–2748. <https://doi.org/10.1021/ol049039p>.
- ⁴⁴ Perry, M. A.; Morin, M. D.; Slafer, B. W.; Rychnovsky, S. D. Total Synthesis of Lepadiformine Alkaloids Using N-Boc α -Amino Nitriles as Trianion Synthons. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (7), 3390–3400. <https://doi.org/10.1021/jo300161x>.

- ⁴⁵ Ferrari, F. D.; Ledgard, A. J.; Marquez, R. Divergent Approach to the Polymaxenolide and Pinnaic Acid Cores. *Tetrahedron* **2011**, *67* (27–28), 4988–4994. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.04.047>.
- ⁴⁶ Kißing, W.; Witkop, B. Ein Einfacher Zugang zu 1-Azaspiro[5.5]undecanen. *Chem. Ber.* **1975**, *108* (5), 1623–1629. <https://doi.org/10.1002/cber.19751080531>.
- ⁴⁷ Duhamel, P.; Kotera, M. The Synthesis of Aza Spiro Ketones via Ring Contraction of Heterocyclic Enamino Esters. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (9), 1688–1691. <https://doi.org/10.1021/jo00348a015>.
- ⁴⁸ Semmelhack, M. F.; Chong, B. P.; Stauffer, R. D.; Rogerson, T. D.; Chong, A.; Jones, L. D. Total Synthesis of the Cephalotaxus Alkaloids. Problem in Nucleophilic Aromatic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (9), 2507–2516. <https://doi.org/10.1021/ja00842a031>.
- ⁴⁹ Lee, C.-W.; Lira, R.; Dutra, J.; Ogilvie, K.; O'Neill, B. T.; Brodney, M.; Murray, J. C. Stereoselective Synthesis of Spiropiperidines as BACE-1 Aspartyl Protease Inhibitors via Late Stage N-Arylation of a 1,8-Diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one Pharmacophore. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (6), 2661–2669. <https://doi.org/10.1021/jo400016m>.
- ⁵⁰ Fominova, K.; Diachuk, T.; Sadkova, I. V.; Mykhailiuk, P. Synthesis of 2,2-Disubstituted Spirocyclic Pyrrolidines by Intramolecular Dieckmann Condensation. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801750>.
- ⁵¹ Monfette, S.; Fogg, D. E. Equilibrium Ring-Closing Metathesis. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3783–3816. <https://doi.org/10.1021/cr800541y>.

- ⁵² Wright, D. L.; Schulte, J. P.; Page, M. A. An Imine Addition/Ring-Closing Metathesis Approach to the Spirocyclic Core of Halichlorine and Pinnaic Acid. *Org. Lett.* **2000**, *2* (13), 1847–1850. <https://doi.org/10.1021/ol005903b>.
- ⁵³ Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Buckl, A.; Bernasconi, M.; Märki, M.; Godel, T.; Carreira, E. M. Spirocyclic Oxetanes: Synthesis and Properties. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (24), 4512–4515. <https://doi.org/10.1002/anie.200800450>.
- ⁵⁴ Jenkins, I. D.; Lacrampe, F.; Ripper, J.; Alcaraz, L.; Van Le, P.; Nikolakopoulos, G.; Quinn, R. J. Synthesis of Four Novel Natural Product Inspired Scaffolds for Drug Discovery. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 1304–1313. <https://doi.org/10.1021/jo802456w>.
- ⁵⁵ Prusov, E.; Maier, M. E. Synthesis of Nitrogen-Containing Spirocyclic Scaffolds via Aminoallylation/RCM Sequence. *Tetrahedron* **2007**, *63* (42), 10486–10496. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.07.083>.
- ⁵⁶ Rodríguez, S.; Castillo, E.; Carda, M.; Marco, J. Synthesis of Conjugated δ -Lactams Using Ring-Closing Metathesis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (6), 1185–1192. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)01221-2](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)01221-2).
- ⁵⁷ Wang, Z. J.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. A Simple and Practical Preparation of an Efficient Water Soluble Olefin Metathesis Catalyst. *Green Chem.* **2015**, *17* (6), 3407–3414. <https://doi.org/10.1039/c5gc00252d>.
- ⁵⁸ Sakai, K.; Yamada, K.; Yamasaki, T.; Kinoshita, Y.; Mito, F.; Utsumi, H. Effective 2,6-Substitution of Piperidine Nitroxyl Radical by Carbonyl Compound. *Tetrahedron* **2010**, *66* (13), 2311–2315. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.02.004>.
- ⁵⁹ Wu, Y.; Liu, H.; Zhang, L.; Sun, Z.; Xiao, Y.; Huang, J.; Guo, H. Ag-Catalyzed Diastereoselective [6+3] Cycloaddition of Tropone with Homoserine

Lactone-Derived Azomethine Ylides: Synthesis of Tricyclic Spiropiperidines. *RSC Adv.* **2016**, *6* (77), 73547–73550. <https://doi.org/10.1039/c6ra14018a>.

⁶⁰ Zhang, Q.-W.; Xiang, K.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Zhang, X.-M.; Zhao, Y.-M.; Zhang, T.-C. Formal Synthesis of (–)-Cephalotaxine Based on a Tandem Hydroamination/Semipinacol Rearrangement Reaction. *Chemistry - Asian J.* **2012**, *7* (5), 894–898. <https://doi.org/10.1002/asia.201101029>.

⁶¹ Luescher, M. U.; Bode, J. W. SnAP-eX Reagents for the Synthesis of Exocyclic 3-Amino- and 3-Alkoxy-pyrrolidines and Piperidines from Aldehydes. *Org. Lett.* **2016**, *18* (11), 2652–2655. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01099>.

⁶² Griggs, S. D.; Thompson, N.; Tape, D. T.; Fabre, M.; Clarke, P. A. A Two-Step Synthesis of 2-Spiropiperidines. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23* (39), 9262–9265. <https://doi.org/10.1002/chem.201702467>.

⁶³ Lepovitz, L. T.; Martin, S. F. Diversity-Oriented Synthesis of Bioactive Azaspirocycles. *Tetrahedron* **2019**, 130637. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130637>.

⁶⁴ Liu, G.-Q.; Cui, B.; Xu, R.; Li, Y.-M. Preparation of trans-2-Substituted-4-halopiperidines and cis-2-Substituted-4-halotetrahydropyrans via AlCl₃-Catalyzed Prins Reaction. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (12), 5144–5161. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00725>.

⁶⁵ Floden, N. J.; Trowbridge, A.; Willcox, D.; Walton, S. M.; Kim, Y.; Gaunt, M. J. Streamlined Synthesis of C(sp³)–H Rich N-Heterospirocycles Enabled by Visible-Light-Mediated Photocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, <https://doi.org/10.1021/jacs.9b03372>.

- ⁶⁶ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. The Boronic Acid Mannich Reaction: A New Method for the Synthesis of Geometrically Pure Allylamines. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (4), 583–586. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)61625-8](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)61625-8).
- ⁶⁷ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. Highly Stereocontrolled One-Step Synthesis of Anti- β -Amino Alcohols from Organoboronic Acids, Amines, and α -Hydroxy Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (45), 11798–11799. <https://doi.org/10.1021/ja981075u>.
- ⁶⁸ Wu, P.; Givskov, M.; Nielsen, T. E. Reactivity and Synthetic Applications of Multicomponent Petasis Reactions. *Chem. Rev.* **2019**, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00214>.
- ⁶⁹ Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. A New Synthesis of α -Arylglycines from Aryl Boronic Acids. *Tetrahedron* **1997**, *53* (48), 16463–16470. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(97\)01028-4](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(97)01028-4).
- ⁷⁰ Dhudshia, B.; Tiburcio, J.; Thadani, A. N. Diastereoselective Allylation and Crotylation of N-Unsubstituted Imines Derived from Ketones. *Chem. Commun.* **2005**, *44*, 5551. <https://doi.org/10.1039/b511411j>.
- ⁷¹ Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Pellechia, P. J. Organoboranes. 53. A High-Field Variable-Temperature Proton and Boron-11 NMR Study of the Effects of Solvent and Structure on Reactivity in Allylboration. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (6), 1868–1874. <https://doi.org/10.1021/jo00293a036>.
- ⁷² Roy, C. D.; Brown, H. C. Stability of Boronic Esters – Structural Effects on the Relative Rates of Transesterification of 2-(Phenyl)-1,3,2-Dioxaborolane. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (4), 784–790. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.10.013>.

- ⁷³ Sugiura, M.; Hirano, K.; Kobayashi, S. α -Aminoallylation of Aldehydes with Ammonia: Stereoselective Synthesis of Homoallylic Primary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (23), 7182–7183. <https://doi.org/10.1021/ja049689o>
- ⁷⁴ Tan, Q.; Wang, X.; Xiong, Y.; Zhao, Z.; Li, L.; Tang, P.; Zhang, M. Chiral Amino Alcohol Accelerated and Stereocontrolled Allylboration of Iminoisatins: Highly Efficient Construction of Adjacent Quaternary Stereogenic Centers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (17), 4829–4833. <https://doi.org/10.1002/anie.201700581>.
- ⁷⁵ Sugiyama, S.; Arai, S.; Kiriya, M.; Ishii, K. A Convenient Synthesis of Immunosuppressive Agent FTY720 Using the Petasis Reaction. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53* (1), 100–102. <https://doi.org/10.1248/cpb.53.100>.
- ⁷⁶ Huang, Y.-Y.; Zhou, Y.; Zhao, Z.-N.; Zhang, Y.-L.; Liu, J.; Yuan, Q.; Schneider, U. Brønsted Acid-Catalyzed General Petasis Allylation and Isoprenylation of Unactivated Ketones. *Chem. - Eur. J.* **2020**, <https://doi.org/10.1002/chem.202001594>.
- ⁷⁷ Gracias, V.; Gasiiecki, A. F.; Moore, J. D.; Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. An Expedient Route to Diaza-Spirocycles Utilizing a Sequential Multicomponent α -Aminoallylation/Ring-Closing Metathesis Strategy. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (50), 8977–8980. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.10.011>.
- ⁷⁸ Enamine REAL Database. Enamine Ltd. Available online: <https://enamine.net/compound-collections/real-compounds/real-database>.
- ⁷⁹ Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451–3479. <https://doi.org/10.1021/jm200187y>.

- ⁸⁰ Congreve, M.; Carr, R.; Murray, C.; Jhoti, H. A “Rule of Three” for Fragment-Based Lead Discovery? *Drug Discovery Today* **2003**, *8* (19), 876–877. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(03\)02831-9](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02831-9).
- ⁸¹ Sander, T.; Freyss, J.; von Korff, M.; Rufener, C. DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55* (2), 460–473. <https://doi.org/10.1021/ci500588j>.
- ⁸² McInnes, L.; Healy, J.; Melville, J. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection. *J. Open Source Softw.* **2018**, *3* (29), 861. <https://doi.org/10.21105/joss.00861>.
- ⁸³ Landrum, G. RDKit: Open-Source Cheminformatics Software. **2016**.
- ⁸⁴ Turro, N. J. Cyclopropanones. *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2* (1), 25–32. <https://doi.org/10.1021/ar50013a004>.
- ⁸⁵ Ryabukhin, S.; Melnykov, K.; Granat, D.; Volochnyuk, D.; Grygorenko, O. Multigram Synthesis of C4/C5 3,3-Difluorocyclobutyl-Substituted Building Blocks. *Synthesis* **2018**, <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610237>
- ⁸⁶ Mullard, A. Can Non-Canonical Amino Acids Open Up Non-Canonical Drug Discovery Opportunities? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2025**, *24* (1), 10–11. <https://doi.org/10.1038/d41573-024-00201-5>.
- ⁸⁷ Sharma, K. K.; Sharma, K.; Rao, K.; Sharma, A.; Rathod, G. K.; Aaghaz, S.; Sehra, N.; Parmar, R.; VanVeller, B.; Jain, R. Unnatural Amino Acids: Strategies, Designs, and Applications in Medicinal Chemistry and Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **2024**, *67* (22), 19932–19965. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00110>.
- ⁸⁸ Burke, A. J.; Davies, S. G.; Garner, A. C.; McCarthy, T. D.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Vickers, R. J. Asymmetric Synthesis and Applications of β -

Amino Weinreb Amides: Asymmetric Synthesis of (S)-Coniine. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (9), 1387–1394. <https://doi.org/10.1039/b402531h>.

⁸⁹ Karanfil, A.; Balta, B.; Eskici, M. A [3+3] Cyclization Strategy for Asymmetric Synthesis of Alkyl Substituted Piperidine-2-Ones Using 1,2-Cyclic Sulfamidates: A Formal Synthesis of (S)-Coniine from L-Norvaline.

Tetrahedron **2012**, *68* (49), 10218–10229.

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.081>.

⁹⁰ Cobb, A.; Lin, Q.; Lan, H.; Shankland, K.; Musgrave, R.; Horton, P.; et al. First Crystal Structures of Alpha,Delta-Peptidic Foldamers and Solution State NMR Show an Unusual 13/11 Helix: Rational Design and Application as a Minimalist Aldolase Mimic. *ChemRxiv* **2023**,

<https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-ks4t3>.

⁹¹ Sharma, G. V. M.; Babu, B. S.; Ramakrishna, K. V. S.; Nagendar, P.; Kunwar, A. C.; Schramm, P.; Hofmann, H.-J. Synthesis and Structure of α/δ -Hybrid Peptides—Access to Novel Helix Patterns in Foldamers. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15* (22), 5552–5566. <https://doi.org/10.1002/chem.200802078>.

⁹² Hansen, B. S.; Raun, K.; Nielsen, K. K.; Johansen, P. B.; Hansen, T. K.; Peschke, B.; et al. Pharmacological Characterisation of a New Oral GH Secretagogue, NN703. *Eur. J. Endocrinol.* **1999**, *141* (2), 180–189.

<https://doi.org/10.1530/eje.0.1410180>.

⁹³ Andersen, P.; Ankersen, M.; Jessen, C. U.; Lehman, S. V. The Synthesis of a GH-Releasing Compound NNC 26-1089. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6* (4), 367–373. <https://doi.org/10.1021/op0200118>.

⁹⁴ Peschke, B.; Ankersen, M.; Sehested Hansen, B.; Kruse Hansen, T.; Langeland Johansen, N.; Lau, J.; et al. Synthesis and in Vitro Characterization of New Growth Hormone Secretagogues Derived from Ipamorelin with

Dipeptidomimetic N-Terminals. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (5), 363–380.

[https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(99\)80086-5](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(99)80086-5).

⁹⁵ Mimura, M.; Hayashida, M.; Nomiyana, K.; Ikegami, S.; Iida, Y.; Tamura, M.; Ohishi, Y. Synthesis and Evaluation of (Piperidinomethylene)Bis(phosphonic Acid) Derivatives as Anti-Osteoporosis Agents. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41* (11), 1971–1986.

<https://doi.org/10.1248/cpb.41.1971>.

⁹⁶ Kobayashi, S.; Hirano, K.; Sugiura, M. α -Aminoallylation of Aldehydes in Aqueous Ammonia. *Chem. Commun.* **2005**, *1*, 104–106.

<https://doi.org/10.1039/b415264f>.

⁹⁷ Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. Rate Enhanced Olefin Cross-Metathesis Reactions: The Copper Iodide Effect. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (11), 4697–4702. <https://doi.org/10.1021/jo200360s>.

⁹⁸ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (37), 11360–11370. <https://doi.org/10.1021/ja0214882>.

⁹⁹ Dilek, I.; Madrid, M.; Singh, R.; Urrea, C. P.; Armitage, B. A. Effect of PNA Backbone Modifications on Cyanine Dye Binding to PNA–DNA Duplexes Investigated by Optical Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (10), 3339–3345. <https://doi.org/10.1021/ja045145>.

ДОДАТКИ

Додаток А

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях

Herasymchuk, M. V.; Melnykov, K. P.; Druzhenko, T. V.; Filatov, Y. I.; Dudenko, D. V.; Ostapchuk, E. M.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. DOS-Like Strategy for the Spirocyclic MedChem Relevant Building Blocks via Petasis / Grubbs Reactions Sequence. *Chem. - Eur. J.* **2025**, e202500681. <https://doi.org/10.1002/chem.202500681>.

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

Статті в українських фахових періодичних виданнях

Herasymchuk, M. V.; Ryabukhin, S. V. A Scalable Approach to Primary Amines via the Petasis Reaction. *J. Org. Pharm. Chem.* **2025**, 23 (1), 11–21. <https://doi.org/10.24959/ophcj.25.324183>.

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

Статті у електронних виданнях

Herasymchuk, M.; Fedinchyk, A.; Melnykov, K.; Ostapchuk, E.; Druzhenko, T.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. Scalable DOS-Like Strategy to the δ -Amino Acids via Petasis/Cross Metathesis Reactions Sequence. *ChemRxiv* **2025**, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-fgr52>.

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

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

Герасимчук М.В., Мельников К.П., Волочнюк Д.М., Рябухін С.В. Використання реакції Петасіса в синтезі спіроциклічних амінів - будівельних блоків для потреб медичної хімії. *Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії СУС – 2023*. Харків, 10-12 жовтня **2023** р.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Tetiana Druzenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Scalable Petasis reaction as a useful tool for the synthesis of spirocyclic amines. *ACS Spring 2024*. New Orleans, Louisiana & Hybrid, March 17 - 21, **2024**. DOI: 10.1021/scimeetings.4c10568

Герасимчук М.В., Мельников К.П., Друженко Т.В., Волочнюк Д.М., Рябухін С.В. Спрямований на різноманіття синтез конформаційно обмежених амінокислот як інструмент для дизайну пептидоміметичних фолдамерів. *XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії*. Ужгород, 16-20 вересня **2024** р.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. DOS-like strategy for the medchem relevant building blocks *via* Petasis/Grubbs reaction sequence. *EFMC-ACSMEDI Medicinal Chemistry Frontiers 2024*. Utrecht, The Netherlands, April 8-11, **2024**.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Scalable synthesis of spirocyclic amines *via* Petasis-Grubbs reaction sequence. *BOSS XVIII*. Liège, Belgium, June 30-July 5, **2024**.

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Tetiana Druzhenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Diversity-oriented synthesis of conformationally limited d-amino acids as a tool for the design of peptide-like foldamers. *ACS FALL 2024* Denver, CO & Hybrid, August 18-22, **2024**. DOI: 10.1021/scimeetings.5c10823

Maksym Herasymchuk, Kostiantyn Melnykov, Tetiana Druzhenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin. Diversity-oriented access to conformationally restricted α -amino acids - a tool for the design of peptide-like foldamers. *EFMC-ISMIC, International Symposium on Medicinal Chemistry*. Rome, Italy September 1-5, **2024**.