

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МАЛАЩУК АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ**

УДК (547.512+547.513)+547.221

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**“ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ СПРО[2.3]ГЕКСАНИ,  
СПРО[3.3]ГЕПТАНИ ТА ЇХ МОНОФЛУОРОВАНІ АНАЛОГИ“**

102 – Хімія

Подається на здобуття наукового ступеня

доктора філософії в галузі хімії

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

\_\_\_\_\_ (Андрій МАЛАЩУК)

Науковий керівник

**ГРИГОРЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ**

доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2025

## АНОТАЦІЯ

Малащук А. С. **Функціоналізовані спіро[2.3]гексани, спіро[3.3]гептани та їх монофлуоровані аналоги.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена синтезу, фізико-хімічним властивостям та потенційним застосуванням нових циклічних  $\alpha$ -амінокислот, діамінів і флуорованих сполук на основі спіроциклічних каркасів, а саме спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану. Основна увага зосереджена на розробці ефективних синтетичних підходів до отримання цих структурно унікальних молекул, вивченні їхніх кислотно-основних характеристик, ліпофільності, водорозчинності та ізостерних властивостей.

Досліджено синтез і фізико-хімічні властивості нових  $\alpha$ -амінокислот на основі спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану. Використання циклічних амінокислот привертає дедалі більшу увагу через їхню здатність підвищувати селективність і біологічну активність лікарських сполук. Зокрема, похідні циклоalkanів демонструють покращені фізико-хімічні характеристики завдяки підвищеній жорсткості структури, що дозволяє ефективніше фіксувати просторове розташування функціональних груп.

Синтез амінокислот здійснено двома основними методами: модифікацією відповідних дієстерів через перегрупування Курціуса та класичним методом Бюрхера–Бергса з утворенням гідантоїнів. Обидва підходи дозволили отримати цільові сполуки з високими виходами (до 92%) та можливістю масштабування до 22.5 г. Визначено кислотно-основні характеристики нових амінокислот, зокрема ізоелектричні точки ( $pI$ ), які виявилися близькими до значень природних амінокислот, таких як валін і метіонін. Дослідження показало, що введення

спіроциклічного фрагмента спричиняє зниження  $pI$  в середньому на 0.2 одиниці порівняно з моноциклічними аналогами, що головним чином пояснюється змінами кислотності протонованої аміногрупи.

Запропоновані синтетичні підходи є ефективними для отримання структурно унікальних амінокислот, які можуть бути використані в медичній хімії та розробці нових біоактивних молекул. Результати роботи свідчать про перспективність спіроциклічних  $\alpha$ -амінокислот як будівельних блоків для фармацевтичних досліджень і дизайну нових лікарських засобів.

Досліджено синтез і структурний аналіз монозахищених похідних діамінів на основі 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанових каркасів. Ці сполуки привертають увагу як перспективні будівельні блоки для медичної хімії, оскільки вони можуть виступати як ізостерні аналоги насичених карбо- і гетероциклічних систем. Основна мета дослідження полягала у розробці ефективного синтетичного підходу для отримання таких сполук у грамових кількостях, а також у забезпеченні можливості діастереоселективного синтезу карбоциклічних представників.

Синтетична стратегія включала побудову спіроциклічних каркасів через реакцію Корі-Чайковського та родій-каталізоване циклопропанування, що дозволило отримати ключові проміжні сполуки з помірними виходами. Подальші перетворення передбачали гідроліз, перегрупування Курціуса та селективне зняття захисних груп, що призвело до синтезу монозахищених похідних діамінів у високих виходах. Успішно здійснено діастереомерне розділення продуктів та встановлено їхню відносну конфігурацію методами спектроскопії ЯМР і рентгеноструктурного аналізу.

Структурний аналіз показав, що отримані (аза)спіро[2.3]гексанові сполуки значно відрізняються за тривимірною геометрією від класичних циклічних амінів. Аналіз графіків вихідних векторів (EVP) дозволив визначити їхню позицію в хімічному просторі та встановити потенційну ізостерність із 1,3-дизаміщеними п'яти- та шестичленними кільцями. Додатково вивчено конформації, спостережені у кристалічному стані для двох різних діастереомерів похідних 1,5-діаміногексану,

показують можливість їх застосування у дизайні пептидоміметиків, що містять  $\beta$ -повороти та  $\beta$ -листи, відповідно.

Результати демонструють, що 1,5-дизаміщені (аза)спіро[2.3]гексани є структурно унікальними молекулами, які можуть знайти застосування в біоорганічній та медичній хімії як нові ізостери для розробки біоактивних сполук і лікарських засобів.

Досліджено синтез, фізико-хімічні властивості та потенційні застосування флуорованих циклобутанів та їх біциклічних аналогів – спіро[3.3]гептанів. Флуоровані циклобутани є важливими структурними елементами в медичній хімії, оскільки поєднують у собі низьку молекулярну масу, конформаційну жорсткість і можливість тонкого регулювання електронних та стеричних ефектів. Аналіз літературних даних показав, що монофлуоровані 3-заміщені циклобутани широко використовуються у фармацевтиці, тоді як їх 2-заміщені аналоги є значно менш доступними, що вказує на обмеженість синтетичних підходів до їх отримання.

Розроблено ефективний багатограмовий синтез функціоналізованих 2- та 3-флуороциклобутанів, що базується на стратегічному використанні флуорування на ранніх стадіях синтезу. Зокрема, ключові карбонові кислоти отримано двома альтернативними методами: нуклеофільним флуоруванням або флуордеборилюванням. Подальші функціональні перетворення дозволили синтезувати широкий набір будівельних блоків, включаючи спирти, аміни, броміди, нітрили та сульфонілхлориди, що можуть бути використані в розробці лікарських засобів. Для низки ключових сполук проведено хроматографічне розділення діастереомерів, що дозволило отримати чисті ізомери та вивчити їхні відмінності у фізико-хімічних параметрах.

Подальше дослідження було зосереджене на конформаційно обмежених біциклічних похідних – 6-флуороспіро[3.3]гептанах, які виступають перспективними ізостерами циклогексанових систем. Використовуючи конвергентну синтетичну стратегію у багатограмовій кількості (до 302 г), отримано широкий спектр моно- та біфункціоналізованих похідних 6-флуороспіро[3.3]-

гептану, серед яких карбонові кислоти, аміни, альдегіди, алкіни та борорганічні сполуки. Зокрема, було продемонстровано можливість енантіоселективного розділення цих сполук, що відкриває перспективи для їх застосування в асиметричному синтезі та  $^{19}\text{F}$ -міченні пептидів.

Аналіз фізико-хімічних властивостей показав, що введення флуору суттєво впливає на кислотно-основні характеристики ( $pK_a$ ), ліпофільність ( $\text{Log}P$ ) та водорозчинність. Визначено, що монофлуорування збільшує кислотність як карбонових кислот, так і амінів, а також знижує значення  $\text{Log}P$ , роблячи сполуки більш гідрофільними. Вивчено вплив положення флуору та відносної просторової орієнтації на фізико-хімічні властивості відповідних монофлуорованих похідних шляхом вимірювання значень  $pK_a$  та  $\log P$ . Особливо цікавою виявилася стабілізація протонуваних форм цис-ізомерів через слабкі  $\text{X}\cdots\text{H}\cdots\text{F}$  взаємодії, що може бути важливим для фармакокінетичних властивостей майбутніх лікарських засобів.

Для оцінки можливостей створених сполук у медичній хімії проведено аналіз LLAMA, який показав, що 6-флуороспіро[3.3]гептани мають найнижчий штраф за подібність до лідів (LLP) порівняно з нефлуорованими та дифлуорованими аналогами, а також з циклогексановими похідними. Це свідчить про їхній високий потенціал у розробці нових біоактивних молекул. Крім того, векторний аналіз вихідних груп (EVP) підтвердив, що ці сполуки займають унікальну позицію в хімічному просторі ізостерних заміщень.

Таким чином, запропоновано нові ефективні підходи до отримання флуорованих циклобутанів і спіро[3.3]гептанів, що розширює можливості їх використання в медичній хімії. Отримані результати можуть бути корисними для розробки лікарських засобів та створення нових фармакофорних фрагментів, що включають структурно жорсткі флуоровані каркаси.

**Ключові слова:** органічний синтез, карбоцикли, спіроцикли, циклопропани, циклобутани, гетероцикли, азетидини, флуор, будівельні блоки, фізико-хімічні властивості, кислотність, ліпофільність

## SUMMARY

Malashchuk A. **Functionalized spiro[2.3]hexanes, spiro[3.3]heptanes and their monofluorinated analogs.** – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by specialty 102 – chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation work is devoted to the synthesis, physicochemical properties, and potential applications of novel cyclic  $\alpha$ -amino acids, diamines, and fluorinated compounds based on spirocyclic frameworks, specifically spiro[2.3]hexane and spiro[3.3]heptane. The primary focus is on the development of efficient synthetic approaches for obtaining these structurally unique molecules, as well as on the study of their acid-base characteristics, lipophilicity, water solubility, and isosteric properties.

The synthesis and physicochemical properties of novel  $\alpha$ -amino acids based on spiro[2.3]hexane and spiro[3.3]heptane were studied. The use of cyclic amino acids is attracting increasing attention due to their ability to enhance the selectivity and biological activity of pharmaceutical compounds. In particular, cycloalkane derivatives exhibit improved physicochemical characteristics due to their increased structural rigidity, which allows for more effective spatial fixation of functional groups.

The target amino acids were synthesized using two main methods: modification of the corresponding diesters via the Curtius rearrangement and the classical Bücher–Bergs method involving hydantoin formation. Both approaches enabled the production of target compounds with high yields (up to 92%) and scalability up to 22.5 g. The acid-base characteristics of the novel amino acids were determined, including their isoelectric points ( $pI$ ), which were close to those of natural amino acids, i.e. valine and methionine. The study revealed that the introduction of a spirocyclic fragment resulted in an average  $pI$  decrease of 0.2 units compared to monocyclic analogs, primarily due to changes in the acidity of the protonated amino group.

The proposed synthetic approaches are effective for obtaining structurally unique amino acids that can be utilized in medicinal chemistry and the development of new bioactive molecules. The results indicate the potential of spirocyclic  $\alpha$ -amino acids as building blocks for pharmaceutical research and drug design.

The synthesis and structural analysis of mono-protected diamine derivatives based on 1,5-disubstituted (aza)spiro[2.3]hexane frameworks were explored. These compounds are of interest as promising building blocks for medicinal chemistry, as they can serve as isosteric replacements for saturated carbo- and heterocyclic systems. The goal of this study was to develop an efficient synthetic approach for obtaining these compounds in gram-scale quantities, as well as to ensure the possibility of diastereoselective synthesis of carbocyclic representatives.

The synthetic strategy involved the construction of spirocyclic frameworks via the Corey-Chaykovsky reaction and rhodium-catalyzed cyclopropanation, yielding key intermediates with moderate yields. Subsequent transformations included hydrolysis, Curtius rearrangement, and selective deprotection, leading to the synthesis of mono-protected diamine derivatives in high yields. Diastereomeric separation of the products was successfully performed, and their relative configuration was established using NMR spectroscopy and X-ray crystallographic analysis.

Structural analysis demonstrated that the obtained (aza)spiro[2.3]hexane compounds significantly differ in three-dimensional geometry from classical cyclic amines. An analysis of exit vector plots (EVP) was conducted to determine their position in chemical space and establish their potential isosterism with 1,3-disubstituted five- and six-membered rings. Additionally, the conformations observed in the crystalline state for two different diastereomers of 1,5-diaminohexane derivatives suggest their applicability in the design of peptidomimetics containing  $\beta$ -turns and  $\beta$ -sheets, respectively.

The results demonstrate that 1,5-disubstituted (aza)spiro[2.3]hexanes are structurally unique molecules with potential applications in bioorganic and medicinal chemistry as novel isosteres for the development of bioactive compounds and pharmaceuticals.

The synthesis, physicochemical properties, and potential applications of fluorinated cyclobutanes and their bicyclic analogs, e.g. spiro[3.3]heptanes, were studied. Fluorinated cyclobutanes are essential structural elements in medicinal chemistry, as they combine low molecular weight, conformational rigidity, and the ability to finely tune electronic and steric effects. A review of the literature indicated that mono-fluorinated 3-substituted cyclobutanes are widely used in pharmaceuticals, whereas their 2-substituted analogs are significantly less accessible, highlighting the limitations of synthetic approaches for their production.

An efficient gram-scale synthesis of functionalized 2- and 3-fluorocyclobutanes was developed, based on the strategic use of fluorination at early synthetic stages. Specifically, key carboxylic acids were obtained using two alternative methods: nucleophilic fluorination or fluorodeboronation. Subsequent functional transformations enabled the synthesis of a broad range of building blocks, including alcohols, amines, bromides, nitriles, and sulfonyl chlorides, which can be utilized in drug development. For several key compounds, chromatographic separation of diastereomers was performed, allowing for the isolation of pure isomers and the study of their differences in physicochemical parameters.

Further research focused on conformationally constrained bicyclic derivatives—6-fluorospiro[3.3]heptanes—which serve as promising isosteres of cyclohexane systems. Using a convergent synthetic strategy, large-scale (up to 302 g) production of a diverse set of mono- and bifunctionalized 6-fluorospiro[3.3]heptane derivatives was achieved, including carboxylic acids, amines, aldehydes, alkynes, and organoboron compounds. Notably, the possibility of enantioselective separation of these compounds was demonstrated, opening up prospects for their application in asymmetric synthesis and  $^{19}\text{F}$ -labeling.

Physicochemical property analysis revealed that fluorine introduction significantly influences acid-base characteristics, lipophilicity, and water solubility. It was determined that monofluorination increases the acidity of both carboxylic acids and amines while reducing the  $\text{Log}P$  value, making the compounds more hydrophilic. The effect of fluorine

position and relative spatial orientation on the physicochemical properties of the corresponding monofluorinated derivatives was studied by measuring  $pK_a$  and  $\log P$  values. Particularly interesting was the stabilization of protonated forms of cis-isomers via weak X–H $\cdots$ F interactions, which may be relevant for the pharmacokinetic properties of future pharmaceuticals.

To evaluate the potential of the synthesized compounds in medicinal chemistry, a LLAMA analysis was conducted, indicating that 6-fluorospiro[3.3]heptanes exhibit the lowest lead-likeness penalty (LLP) compared to non-fluorinated and difluorinated analogs, as well as cyclohexane derivatives. This suggests their high potential in the modern development of pharmaceutical agents. Furthermore, an exit vector plot (EVP) analysis confirmed that these compounds occupy a unique position in the chemical space of isosteric replacements.

Thus, novel efficient approaches for obtaining fluorinated cyclobutanes and spiro[3.3]heptanes have been proposed, expanding their applicability in medicinal chemistry. The obtained results may be valuable for drug discovery and the development of novel pharmacophoric fragments incorporating structurally rigid fluorinated frameworks.

**Key words:** organic synthesis, carbocycles, spirocycles, cyclopropanes, cyclobutanes, heterocycles, azetidines, fluorine, building blocks, physicochemical properties, acidity, lipophilicity.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації*

1. Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Liashuk, O. S.; Hurbanov, R.; Lomaka, M.; Tkachuk, H.; Granat, D.; Grygorenko, O. O. Spiro[2.3]Hexane- and Spiro[3.3]Heptane-derived Amino Acids: Synthesis and Isoelectric Point Evaluation. *ChemistrySelect* **2024**, 9 (31). <https://doi.org/10.1002/slct.202402108>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

2. Malashchuk, A.; Demchuk, O. P.; Razhyk, B. V.; Holumbievskiy, V. O.; Kudryk, O. V.; Chernykh, A. V.; Hryshchuk, O. V.; Sosunovych, B. S.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. 2- and 3-Fluorocyclobutane Building Blocks for Organic and Medicinal Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27 (32). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400493>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

3. Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O. Fluorine-Labelled Spiro[3.3]Heptane-Derived Building Blocks: Is Single Fluorine the Best? *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (35), 4897–4910. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100804>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

4. Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Perebyinis, M. Y.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Monoprotected Diamines Derived from 1,5-Disubstituted (Aza)Spiro[2.3]Hexane Scaffolds. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (47), 6570–6579. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001614.A>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

*Тези наукових доповідей за темою дисертації:*

1. Malashchuk, A.; Demchuk, O. P.; Sosunovych, B. S.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. 2- and 3-fluorocyclobutan-1-yl – a small fluorinated substituent for synthetic and medicinal chemistries. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., м. Ужгород, с. Д-73.
2. Malashchuk, A.; Demchuk, O. P.; Sosunovych, B. S.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Fluorinated substituent for synthetic and medicinal chemistries. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 15-17 травня 2024 р., м. Київ, с. 139.
3. Монофлуоровані похідні спіро[3.3]гептану. Малащук А.С., Черних А.В., Григоренко О.О. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії », 19–21 травня **2021** р., м. Київ, с. 111.
4. Діамінопохідні спіро[2.3]гексанів. Малащук А.С., Черних А.В., Григоренко О.О. XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії », 15–17 травня **2019** р., м. Київ, с. 115.

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b>	<b>2</b>
<b>СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА</b>	<b>10</b>
<b>ЗМІСТ</b>	<b>12</b>
<b>РОЗДІЛ 1. СПІРО[3.3]ГЕПТАНИ ТА СПІРО[2.3]ГЕКСАНИ: СИНТЕЗ І ВИКОРИСТАННЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)</b>	<b>21</b>
1.1 Важливість спіроциклічних сполук для сучасної органічної та медичної хімії	21
1.2 Спіро[2.3]гексани. Побудова циклопропанового фрагмента	26
1.3 Синтез заміщених спіро[3.3]гептанів	34
1.3.1 Реакції 2+2 циклоприєднання	34
1.2.2. Внутрішньомолекулярні реакції та алкілювання	37
1.4. Висновки з літературного огляду	39
<b>РОЗДІЛ 2. <math>\alpha</math>-АМІНОКИСЛОТИ НА ОСНОВІ СПІРО[2.3]ГЕКСАНІВ І СПІРО[3.3]ГЕПТАНІВ</b>	<b>40</b>
2.1 Використання циклічних $\alpha$ -амінокислот	40
2.2 Синтез $\alpha$ -амінокислот зі спіро[2.3]гексановим і спіро[3.3]гептановим фрагментами	42
2.3 Фізико-хімічні властивості $\alpha$ -амінокислот на основі спіро[2.3]гексанів і спіро[3.3]гептанів у порівнянні з моноциклічними похідними	45
2.4 Проміжні висновки	47
<b>РОЗДІЛ 3. МОНОЗАХИЩЕНІ ПОХІДНІ ДІАМІНІВ НА ОСНОВІ 1,5-ДИЗАМІЩЕНИХ (АЗА)СПІРО[2.3]ГЕКСАНОВИХ КАРКАСІВ</b>	<b>48</b>
3.1 Використання циклічних похідних діамінів	48
3.2 Синтез похідних діамінів з 1,5-дизаміщеними (аза)спіро[2.3]гексановими фрагментами	49
3.3 Структурний аналіз похідних діамінів з 1,5-дизаміщеними (аза)спіро[2.3]гексановими фрагментами	52

3.4	Проміжні висновки	57
<b>РОЗДІЛ 4. ФЛУОРОЦИКЛОБУТАНОВІ ТА ФЛУОРОВАНІ СПІРО[3.3]-ГЕПТАНОВІ БУДІВЕЛЬНІ БЛОКИ</b>		<b>58</b>
4.1	Використання флуорованих циклобутанів	58
4.2	Синтез функціоналізованих 2- і 3-флуороциклобутанів	63
4.3	Фізико-хімічні властивості 2- і 3-флуороциклобутанів	71
4.4	Синтез 2-(бі-)функціоналізованих 6-флуороспіро[3.3]гептанів	73
4.4	Фізико-хімічні властивості флуороспіро[3.3]гептанів	79
4.5	Генерування віртуальної бібліотеки флуороспіро[3.3]гептанів для порівняння з нефлуорованими аналогами	83
4.6	Порівняння фізико-хімічних властивостей флуороциклобутанів і флуорованих спіро[3.3]гептанів	85
4.7	Проміжні висновки	86
<b>ВИСНОВКИ</b>		<b>89</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>		<b>90</b>
<b>ДОДАТКИ</b>		<b>120</b>
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b>		<b>120</b>
5.1	Синтез сполук, розглянутих у Розділі 2	121
5.2	Синтез сполук, розглянутих у Розділі 3	132
5.3	Синтез сполук, розглянутих у Розділі 4	141

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

об/об	Відсоток за об'ємом
Ar	Арильний замісник
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл
Bn	Бензил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
Bz	Бензоїл
Et	Етил
HRMS	Мас-спектрометрія високої роздільної здатності
Me	Метил
Ph	Феніл
Pin	Пінаколат
<i>i</i> -Pr	Ізопропіл
TMS	Триметилсиліл
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
водн.	Водний
ГХМС	Газова хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФ	Диметилформаїд
ЕСІ	Електроспрей-іонізація
ЕУ	Іонізація електронним ударом
кип	Кип'ятіння реакційної суміші
кт	Кімнатна температура
м.ч.	Мільонна частка
РСА	Рентгеноструктурний аналіз
РХМС	Рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
Т.кип.	Температура кипіння
Т.пл.	Температура топлення

ТГФ	Тетрагідрофуран
ушир.с	Уширений синглет
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Спіроциклам притаманна унікальна тривимірна архітектура молекулярної структури, що забезпечує специфічну орієнтацію замісників та функціональних груп у просторі, а також зумовлює високу специфічність взаємодії з біологічними мішенями. Не дивно, що спіроциклічний фрагмент став незамінним серед експериментальних та затверджених фармацевтичних препаратів. Серед компонентів спіроциклічних систем значну перспективність мають найменші карбоциклічні фрагменти, а саме циклопропани та циклобутани, що забезпечують значну жорстку фіксацію зв'язаних груп.

Актуальність обумовлена інтересом до розробки нових структурно унікальних молекул, які можуть бути використані в медичній хімії та фармацевтичній промисловості. Спіроциклічні  $\alpha$ -амінокислоти, діаміни та флуоровані сполуки є перспективними будівельними блоками для створення нових лікарських засобів завдяки їхнім фізико-хімічним властивостям, які дозволяють покращити біодоступність, селективність і стабільність потенційних фармакофорних фрагментів. Дослідження синтетичних методів отримання сполук на основі спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану є важливим з огляду на обмеженість доступних підходів до їх синтезу. Вивчення кислотно-основних характеристик, ліпофільності та ізостерних властивостей таких молекул дає змогу краще зрозуміти їхню поведінку у біологічних системах і сприяє цілеспрямованій розробці нових біоактивних сполук.

Флуоровані сполуки, зокрема флуоровані циклобутани та їх біциклічні аналоги, набувають дедалі більшого значення у фармацевтиці завдяки можливості тонкого налаштування електронних та стеричних ефектів. Їх використання може підвищити метаболічну стабільність та змінити фізико-хімічні параметри потенційних лікарських молекул до оптимальних показників.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетних тем

«Дизайн та розробка стратегій синтезу боро- та сульфурорганічних будівельних блоків, орієнтованих на пошук нових лікарських засобів», № 21БФ037-01М, 2021–2023 рр.

**Мета і задачі дослідження.** Метою даної роботи є розробка ефективних синтетичних підходів до отримання нових циклічних  $\alpha$ -амінокислот, діамінів та флуорованих сполук на основі спіроциклічних каркасів спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану, а також вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей та потенційних застосувань у медичній хімії. Для досягнення поставленої мети необхідним було розв'язання наступних задач:

- Розробка та оптимізація методів ефективного синтезу нових спіроциклічних  $\alpha$ -амінокислот на основі спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану з можливістю масштабування до грамових кількостей;
- Дослідження фізико-хімічних властивостей спіроциклічних  $\alpha$ -амінокислот визначенням кислотно-основних характеристик ( $pK_a$ , ізоелектричних точок  $pI$ );
- Дослідження впливу спіроциклічного фрагмента на ліпофільність та водорозчинність;
- Аналіз ізостерних властивостей отриманих молекул у порівнянні з природними амінокислотами;
- Синтез та структурний аналіз 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанових каркасів, зокрема моно захищених похідних діамінів;
- Аналіз просторової будови сполук методами спектроскопії ЯМР та рентгеноструктурного аналізу;
- Синтез та порівняння функціоналізованих 2- та 3-флуороциклобутанів та їх спіроциклічних гомологів, 6-флуороспіро[3.3]гептанів;
- Вивчення впливу положення флуору на фізико-хімічні характеристики молекул, а саме значень кислотності ( $pK_a$ ) та ліпофільності ( $\text{Log}P$ );
- Визначення перспективності спіроциклічних  $\alpha$ -амінокислот, діамінів та флуорованих похідних для розробки нових біоактивних молекул.

**Об'єкти дослідження** – будівельні блоки (зокрема похідні амінокислот та діамінів) на основі спіро[2.3]гексанів та спіро[3.3]гептанів, їх флуоровані похідні, а також відповідні моноциклічні флуороциклобутанові аналоги для порівняння фізико-хімічних властивостей.

**Предмет дослідження** – методи синтезу спіро[2.3]гексани та спіро[3.3]гептани, їх азагетероциклічних аналогів, флуорованих похідних та відповідних моноциклічних флуороциклобутанів.

**Методи дослідження** – органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{19}\text{F}$ , мас-спектрометрія.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Застосовано комплексний підхід до вивчення спіроциклічних каркасів (спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану) та вдосконаленні методів їхнього синтезу. Вперше синтезовано структурно унікальні циклічні  $\alpha$ -амінокислоти, діаміни та флуоровані похідні на основі спіроциклічних каркасів, що відрізняються підвищеною структурною жорсткістю, біозостерними властивостями та перспективністю для медичної хімії. Запропоновано нові синтетичні підходи для отримання зазначених сполук із високими виходами (до 92%) та масштабуванням синтезу (до 302 г), що дозволяє застосовувати їх у промислових масштабах. Використано інноваційні методи, такі як родій-каталізоване циклопропанування, у доповненні із класичними перетвореннями, як перегрупування Курціуса, реакція Корі-Чайковського тощо. Вперше проведено детальний структурний і спектральний аналіз отриманих сполук, що дозволило встановити їхні унікальні тривимірні конформації та фізико-хімічні параметри, зокрема кислотно-основні характеристики й ліпофільність. Вперше досліджено вплив монофлуорування на фізико-хімічні параметри, що дозволяє контролювати фармакокінетичні властивості лікарських сполук.

**Практичне значення одержаних результатів.** У результаті дослідження розширено хімічний інструментарій для сучасної синтетичної та медичної хімії шляхом розробки ефективних підходів до спіроциклічних  $\alpha$ -амінокислот, діамінів та флуорованих сполук, які можуть бути використані як будівельні блоки для створення нових біоактивних молекул. Досліджено фізико-хімічні властивості ( $pK_a$ ,

Log*P*, водорозчинність), які підтверджують, що отримані сполуки можуть покращити фармакокінетичні характеристики ліків, зокрема їхню біодоступність, стабільність та проникність через біологічні мембрани. Встановлена конформаційна жорсткість і можливість формування β-поворотів та β-листів у похідних 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанів відкриває перспективи їх використання у створенні стабільних пептидоміметиків, що імітують природні білкові структури. Водночас дослідження біоізостерних властивостей показало, що синтезовані сполуки можуть слугувати аналогами класичних карбоциклічних і гетероциклічних систем у лікарських молекулах, що дозволяє модифікувати їхню активність та покращувати селективність.

Запропоновані методи синтезу забезпечують високі виходи та можливість отримання цільових сполук у багатограмових кількостях (до 302 г), що робить їх придатними для промислового застосування у фармацевтичній та біотехнологічній галузях.

**Особистий внесок здобувача.** Основну частину експериментальної роботи, інтерпретація спектральних даних, встановлення структури отриманих у межах роботи сполук проведені здобувачем особисто. Формулювання мети та завдань дисертаційного дослідження, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Григоренком О.О. та к.х.н. Чернихом А.В. Написання статей проведено спільно з д.х.н., проф. Григоренком О.О., на окремих етапах з PhD Ващенком Б.В., PhD Ляшуком О.С., проф. Комаровим І.В., к.х.н. Добридневим О.В. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено разом з науковими групами к.х.н. Граната Д.С., к.х.н. Черниха А.В. та к.х.н. Грищука О.В., а також Ражиком Б. В., Сосуновичем Б. та Перебийніс М.

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

**Публікації.** Результати дисертації відображені в 4 статтях у провідних міжнародних фахових журналах та 3 тезах доповідей на конференціях.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 120 сторінках і складається з вступу, 4 розділів, висновків та переліку використаних джерел (231 посилань). Дана робота містить 67 схем, 25 рисунків та 2 таблиці.

Перший розділ є структурованим літературним оглядом, який присвячений всім наявним у базі *Reaxys* перетворенням моноциклічних циклобутанів у спіроциклічні похідні шляхом збірки другого циклопропанового або циклобутанового фрагментів.

У другому розділі наведено використання циклічних  $\alpha$ -амінокислот, зокрема похідних спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану, їх синтез за різними методиками, а також вплив спіроциклічної структури на фізико-хімічні властивості, включаючи ізоелектричні точки та константи дисоціації.

У третьому розділі розглянуто синтез монозахищених похідних діамінів на основі 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанових каркасів, їх структурну характеристику та потенційне застосування у біоорганічній і медичній хімії, зокрема як ізостерних аналогів циклічних систем і перспективних будівельних блоків для розробки пептидоміметиків.

У четвертому розділі описано синтез і фізико-хімічні властивості флуорованих спіро[3.3]гептанових будівельних блоків, зокрема 2- та 3-флуороциклобутанів і їх похідних, а також їх потенційне застосування в медичній хімії, включаючи аналіз хімічного простору.

У додатках розміщено опис експериментальної частини дисертаційної роботи.

## РОЗДІЛ 1. СПІРО[3.3]ГЕПТАНИ ТА СПІРО[2.3]ГЕКСАНИ: СИНТЕЗ І ВИКОРИСТАННЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

### 1.1 Важливість спіроциклічних сполук для сучасної органічної та медичної хімії

Спіроциклічні сполуки є унікальним типом циклічних молекул, що відрізняються від інших органічних похідних своєю структурною особливістю: двома або більше циклічними системами, з'єднаними здебільшого посередництвом четвертинного атома карбону. Ця молекулярна архітектура надає каркасу значну тривимірність і жорсткість, що часто сприяє покращенню фізико-хімічних властивостей та біологічної активності таких сполук.<sup>5</sup> Спіроциклічні сполуки стають дедалі популярнішими в медичній хімії<sup>6</sup> через їх поширеність як у природних продуктах, так і у синтетичних лікарських засобах.<sup>7,8</sup> Ці сполуки мають різноманітні біологічні ефекти та виявлені у понад 47 000 активних похідних для майже 200 мішеней.<sup>9</sup> Спіроциклічні структури часто зустрічаються серед синтетичних препаратів, таких як спірооксиндоли, які проявляють протизапальну та виражену протиракову активність.<sup>10-14</sup> Спіроіндолони, зокрема ципаргамін (NITD609), представляють новий клас протималарійних засобів зі значною активністю проти видів *Plasmodium* завдяки інгібуванню синтезу білка в паразитах. Спіроциклічні похідні продемонстрували антиоксидантні властивості, які є важливими для зниження окислювального стресу, що супроводжує різні захворювання, включаючи рак і нейродегенеративні розлади.<sup>15</sup> Крім того, сполуки, що містять спіроциклічні лактонні кільця, наприклад спіронолактон, є ефективними діуретиками, антагоністами альдостерону, які також мають низку інших перспективних властивостей.<sup>16,17</sup>

Отже, спіроциклічні структури внаслідок своїх фізико-хімічних та структурних характеристик зайняли важливу позицію серед головних підходів у дизайні лікарських засобів через здатність покращувати фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості під час введення цих фрагментів у структури терапевтичних агентів. Типово, що включення спіроциклічних фрагментів у

структури кандидатів на лікарські засоби сприяє підвищенню метаболічної стабільності, біодоступності та специфічності дії на мішені. Жорсткість спіроциклічних каркасів знижує конформаційну гнучкість, що зменшує ентальпійні втрати під час зв'язування з мішенню, а також покращувати афінітет зв'язування та селективність взаємодії.<sup>18</sup>

Окрім фармацевтичної значущості, спіроциклічні сполуки знайшли застосування у матеріалознавстві, зокрема у створенні рідких кристалів та оптоелектронних пристроїв, завдяки своїм жорстким і чітко визначеним геометричним параметрам.<sup>19</sup> Крім того, спіроцикли дедалі частіше використовують в асиметричному каталізі, виступаючи у ролі хіральних лігандів та катализаторів для проведення енантіоселективних перетворень.<sup>20–22</sup>

Розробка ефективних методів синтезу значно розширила доступність спіроциклічних сполук, що сприяє зростанню інтересу до їхнього дослідження в медичній хімії. Водночас синтез спіроциклічних сполук становить значні виклики, зокрема через напругу циклів і стереохімічну складність побудови спіроцентра. Традиційні методи синтезу часто полягають у багатостадійних синтетичних перетвореннях. Каталіз перехідними металами,<sup>23–27</sup> органокаталіз<sup>28–31</sup> і фотохімічні<sup>32–35</sup> стратегії значно розширили можливості синтезу спіроциклічних каркасів, зокрема для маломасштабних перетворень

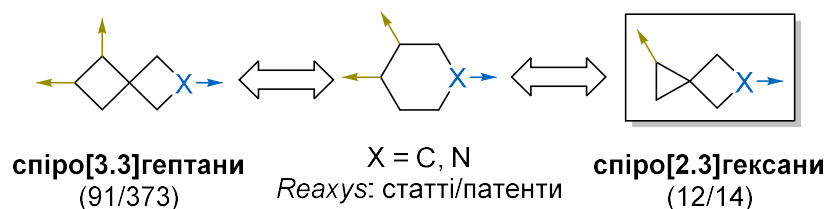
Найменший спірокарбоцикл, спіро[2.2]пентан, – є жорстким через наявність двох ортогональних планарних циклопропанових фрагментів. Термічні дослідження показали, що нагрівання спіро[2.2]пентану до 200 °C призводить до його розкладання на інші вуглеводні, що вказує на його обмежену термічну стабільність.<sup>36,37</sup>

Водночас і циклопропанові, і циклобутанові кільця зазнають кутової деформації через їх стиснуті зв'язувальні кути, деформація циклобутану є меншою. Отже, спіро[2.3]гексан має нижчу загальну деформацію кільця порівняно зі спіро[2.2]пентаном, що робить його відносно більш стабільним. Лише специфічні модифікації каркаса (наприклад, система спіро[2.3]гексан-4-метанолу), може

привести до сольволітичного перегрупування.<sup>38</sup> Частково ненасичені похідні, наприклад спіро[2.3]гекс-1-ени, використовуються у швидкій фотоклік хімії.<sup>39</sup>

Крім того, вигідна відмінність від комбінації двох циклопропанів полягає у більшому структурному різноманітті може бути досягнене у випадку вищих гомологів, таких як спіро[2.3]гексани та спіро[3.3]гептани, внаслідок наявності циклобутанових фрагментів.

За даними літературного пошуку, серед спіроциклічних систем кільцевих структур особливу увагу в останнє десятиліття здобув саме спіро[3.3]гептан (Рис. 3.1).<sup>40-46</sup> Доведено, що цей каркас є неklasичним біоізостером насичених шестичленних кільцевих систем – найбільш популярних насичених кільцевих структур у відкритті лікарських засобів.<sup>47</sup>

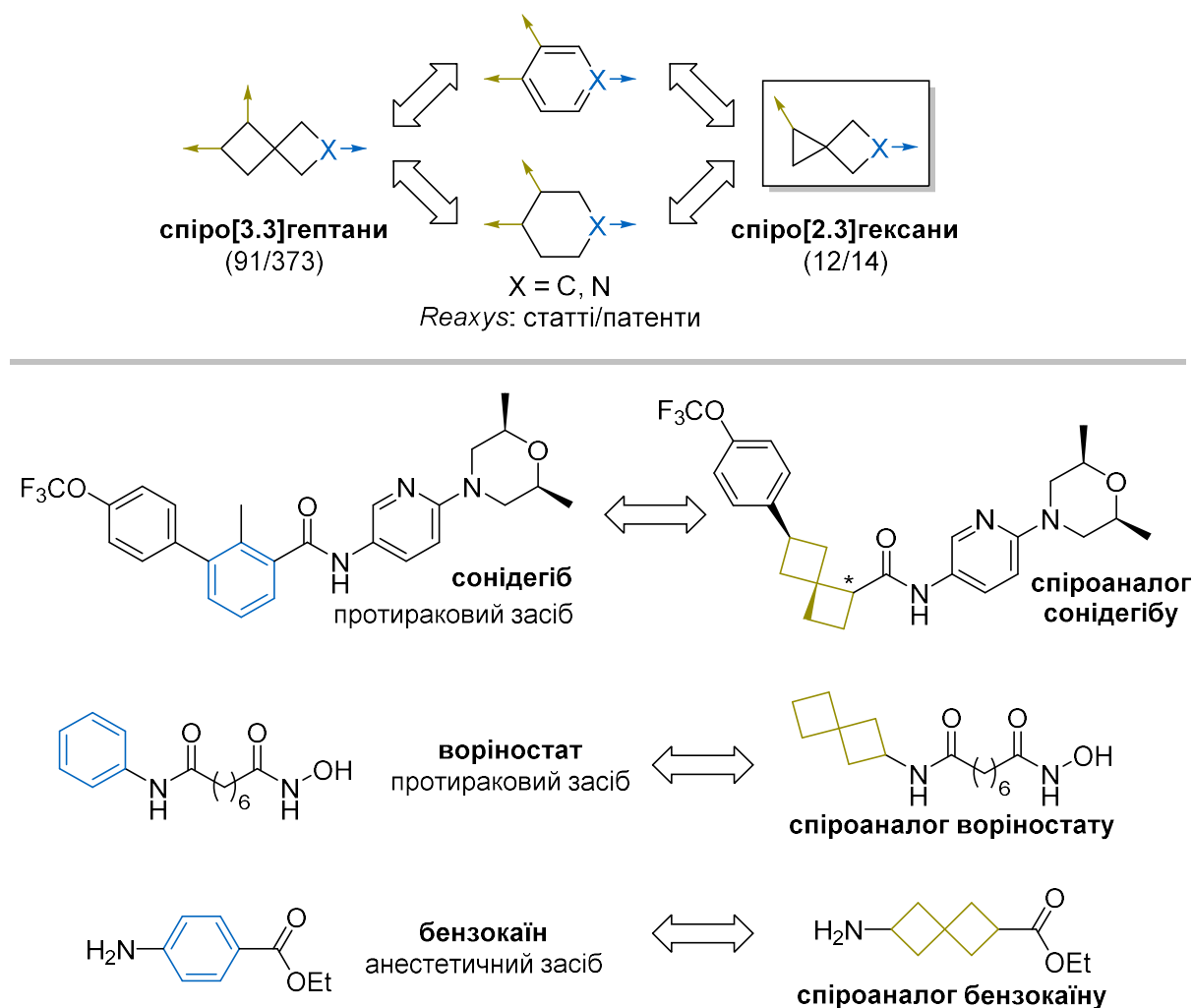


**Рис. 1.1.** Дизаміщені спіро[3.3]гептанові та спіро[2.3]гексанові системи – ізостери насичених шестичленних кілець (числа в дужках відповідають результатам субструктурного пошуку (статті/патенти) в базі даних *Reaxys*<sup>®</sup>).<sup>48</sup>

Нещодавно оцінено спроможність заміни бензенового фрагмента спіро[3.3]гептаном у лікарських засобах.<sup>49</sup> Для цього були синтезовані насичені аналоги трьох препаратів: онкологічних ліків сонідегібу та воріностату, а також місцевого анестетика бупівакаїну. По-перше, показано, що заміна бензенового циклу на спіро[3.3]гептан не вплинула на водну розчинність, проте знизила розрахункову ліпофільність ( $clogP$ ) на 0.8 одиниць. Експериментальна ліпофільність залишалася незмінною. Водночас спостерігалось зниження метаболічної стабільності. Біологічна активність аналогів була значно нижчою, ніж у сонідегібу ( $IC_{50} = 0.0015$  мкМ проти 0.48 та 0.24 мкМ), проте обидва аналоги демонстрували мікромольний рівень інгібування сигнального шляху Hedgehog.

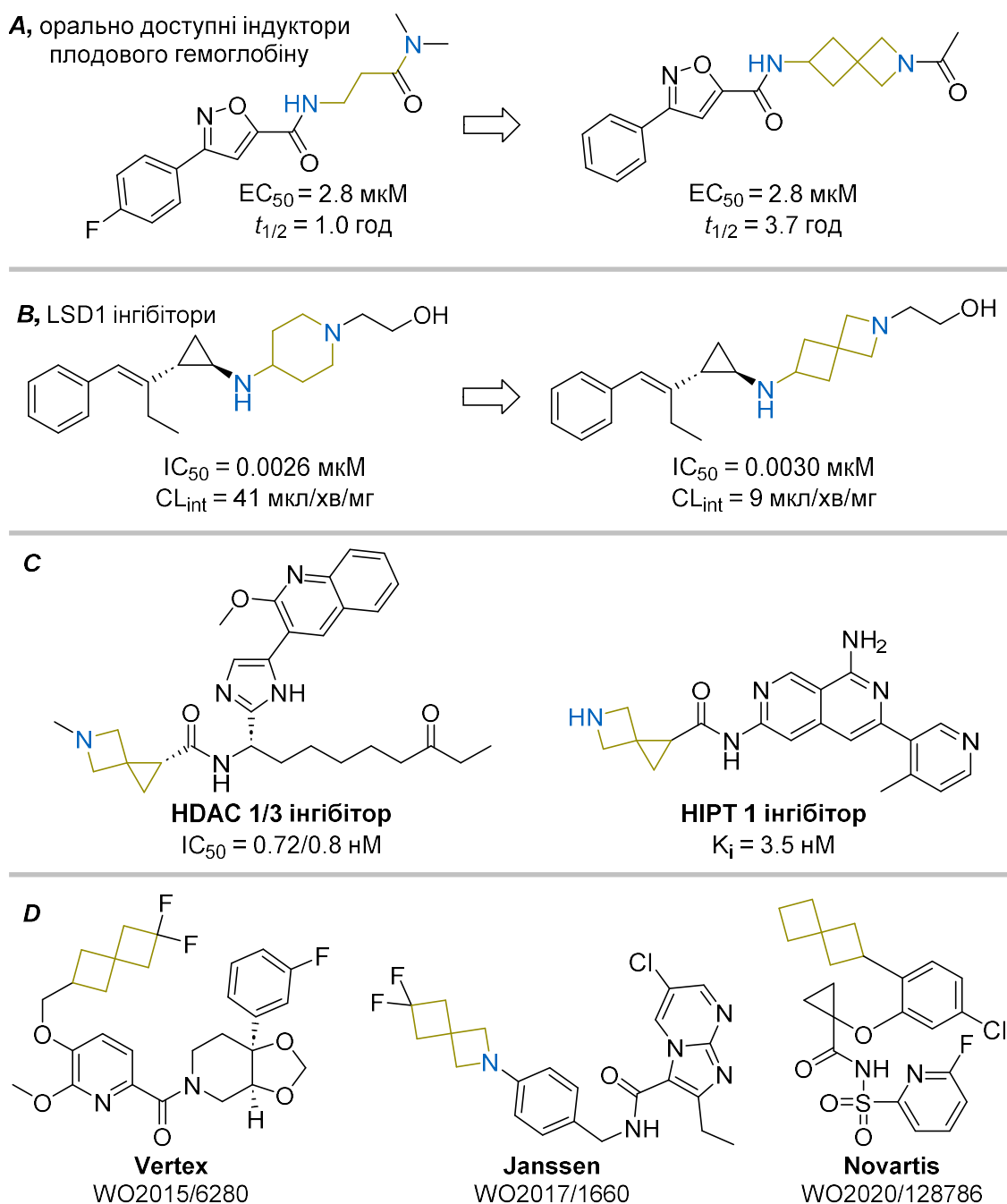
Синтезовані аналоги воріностат були протестовані на клітинах гепатоцелюлярної карциноми НерG2. Вони спричиняли каспаз-залежну апоптозну смерть, аналогічну до вихідного препарату. При концентрації 50 мкМ спіроаналоги проявляли ефективність, близьку до воріностату. Однак за нижчих концентрацій їхня активність зменшувалася.

Дослідження аналога бензокаїну щодо його знеболювальної дії *in vivo* на мишах показало, що ефективність була порівнянною з родоначальним препаратом протягом усього періоду спостережень.



**Рис. 1.2.** Заміна бензену на насичені спірокарбоциклічні фрагменти.

На Рис. 1.3 показано два свіжих приклади використання спіро[3.3]гептанів для заміни лінійного ланцюжка або піперидинового кільця для поліпшення часу напіврозкладу (A)<sup>50</sup> або мікросомальної стабільності (B)<sup>51</sup> відповідних похідних.

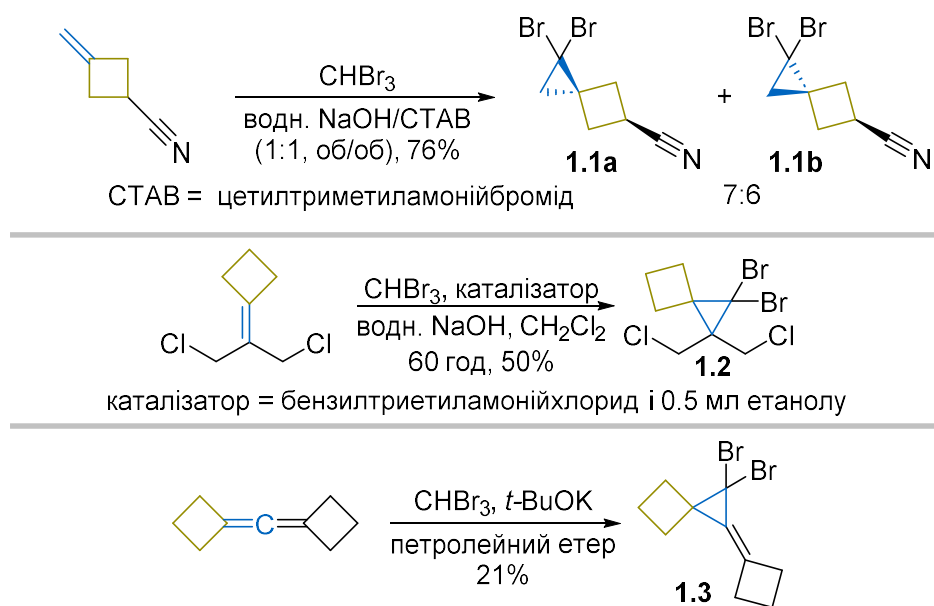


**Рис. 1.3.** Застосування спіро[3.3]гептанових (A,B) та спіро[2.3]гексанових (C) мотивів в медичній хімії (LSD1 – лізин-специфічний деметилаза гістону 1A; HDAC – гістондеацетилази; HIPT1 – кіназа, що взаємодіє з гомеодоменом 1).

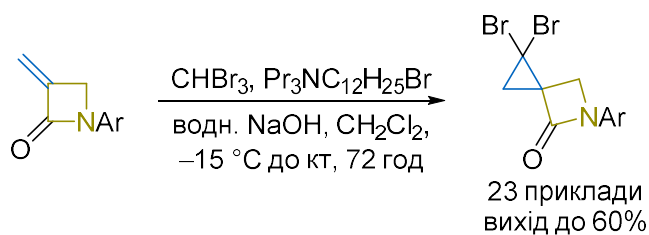
Варто наголосити на нещодавньому відкритті дієвих інгібіторів гістондеацетилази 1/3<sup>52</sup> та білку, що взаємодіє з хантінгтіном (Рис. 1.3, C),<sup>53</sup> а також кількох запатентованих представників (аза-)спіро[3.3]гептанів (Рис. 1.3, D).

## 1.2 Спіро[2.3]гексани. Побудова циклопропанового фрагмента

Один із найпоширеніших методів – циклопропанування метиленциклобутанів бромформом, що дає змогу отримати дибромзаміщені спіро[2.3]біцикли **1.1–1.3** (Схема 1.1). Для генерації дибромкарбену використовують NaOH із каталізаторами міжфазового перенесення, а саме бромідом цетилтриметиламонію (СТАВ),<sup>39</sup> хлориду бензилтриетиламонію,<sup>54</sup> або можливим є використання *t*-BuOK.<sup>55</sup> Зокрема цей підхід знайшов широке застосування у синтезі дибромозаспіро[2.3]гексанів (Схема 1.2).<sup>56</sup>

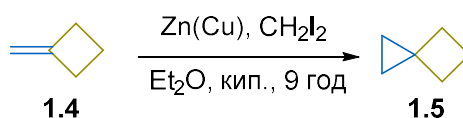


**Схема 1.1.** Синтез дибромоспіро[2.3]гексанів **1.1–1.3** використовуючи бромформ як джерело дибромкарбену.



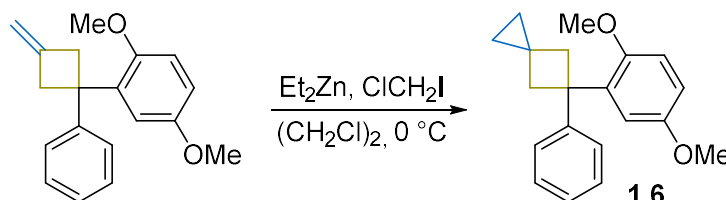
**Схема 1.2.** Синтез дибромозаспіро[2.3]гексанів використовуючи бромформ як джерело дибромкарбену.

Цільовий спірокаркас синтезують також реакцією Сіммонса–Сміта, у якій генерується цинкорганічний карбеноїд із CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>,<sup>57,58</sup> що реагує з метиленциклобутаном **1.4**, утворюючи незаміщений спірогексан **1.5**. (Схема 1.3).<sup>59,60</sup>



**Схема 1.3.** Синтез спіро[2.3]гексану **1.5** використовуючи реакцію Сіммонса–Сміта.

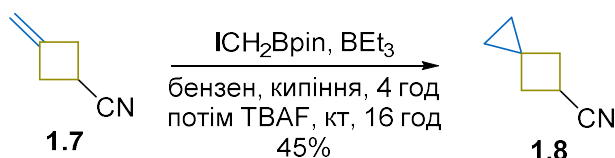
Відомі також модифіковані умови реакції Сіммонса–Сміта, де використовують  $ZnEt_2$  та  $ClCH_2I$ <sup>61</sup> (як це показано для сполуки **1.6**) (Схема 1.4)<sup>61</sup>



**Схема 1.4.** Синтез спіро[2.3]гексану **1.6** використовуючи модифіковані умови реакції Сіммонса–Сміта.

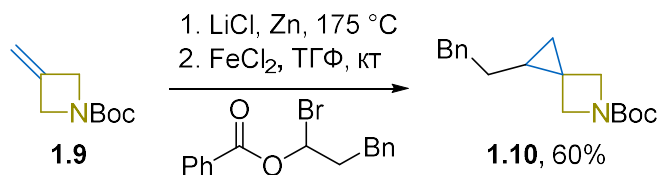
Розроблено просту методику, що регулює радикальне приєднання комерційно доступного  $ICH_2Vpin$  до термінальних алкенів із перенесенням атома. Проміжний йодид можна перетворити в однореакторному процесі у відповідний циклопропан при обробці джерелом флуориду. Метод забезпечує високу селективність циклопропанування термінальних алкенів порівняно з нетермінальними та електронодефіцитними аналогами. Цей синтетичний підхід толерантний до широкого діапазону функціональних груп. Зокрема, метод успішно застосовується для естерів, амідів, спиртів, кетонів та вінілових циклопропанів.

Ініціювання за допомогою  $VEt_3$ /повітря виявилось оптимальним, оскільки реакцію можна проводити за кімнатної температури. Реакція з метиленциклобутаном **1.7** привела до утворення легколеткого **1.8** з виходом 45% (Схема 1.5).[30]



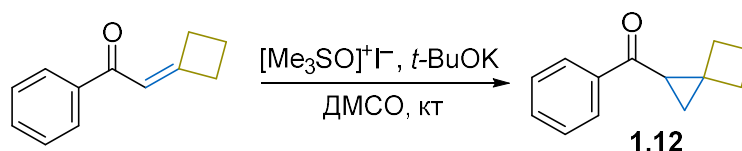
**Схема 1.5.** Синтез спіро[2.3]гексану **1.8** використовуючи  $ICH_2Vpin$ .

Ще одним цікавим прикладом є циклопропанування неактивованих алкенів нестабілізованими карбенами, використовуючи бензоїлбромід як його джерело карбену, що в реакції з метиленазетидином **1.9** дозволило отримати азаспіро[2.3]гексан **1.10** (Схема 1.6).<sup>62</sup>

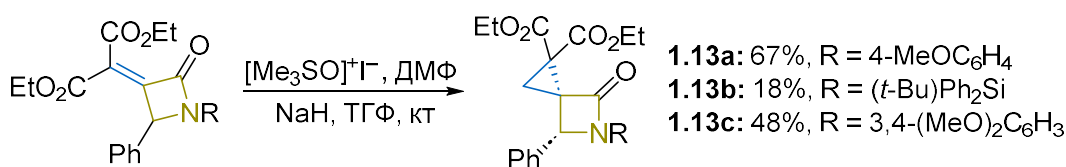


**Схема 1.6.** Синтез азаспіро[2.3]гексану **1.10** використовуючи бензоїл бромід як джерело карбену.

Іншим відомим та ефективним іменним підходом є реакція Кори-Чайковського,<sup>63–65</sup> де сульфонієвий ілід (який у присутності основи отримують з сульфоксонієвого іліду  $[\text{Me}_3\text{SO}]^+\Gamma^-$ ) реагує із метиленициклобутаном **1.11** з утворенням спіроциклічного продукту **1.12** (Схема 1.7).<sup>63</sup> Відомо також про використання реакції Кори-Чайковського на метиленазетидинах,<sup>66</sup> що дає змогу отримати азаспіро[2.3]гексановий каркас **1.13a–c** (Схема 1.8).<sup>66</sup>



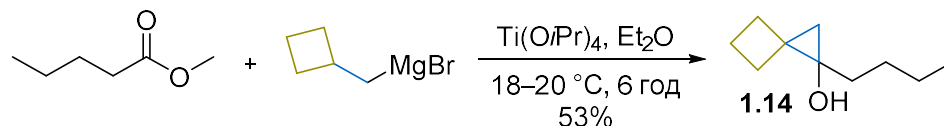
**Схема 1.7.** Синтез спіро[2.3]гексану **1.12** використовуючи реакцію Кори-Чайковського.



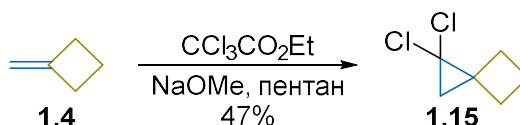
**Схема 1.8.** Синтез азаспіро[2.3]гексанів **1.13a–c** використовуючи реакцію Кори-Чайковського.

Ще одним загальновідомим підходом є гідроксициклопропанування за Кулинковичем,<sup>67,68</sup> що полягає у взаємодії естеру з магнійорганічними похідними

метиленициклобутану за присутності  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , внаслідок чого утворюється спіро[2.3]гексанол **1.14** (Схема 1.9).<sup>67</sup> Також у літературі відомо про генерацію  $\text{CCl}_2$  карбенів із  $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{Et}$  під дією основ, унаслідок чого отримують 1,1-дихлороспіро[2.3]гексан **1.15** (Схема 1.10).<sup>69</sup>

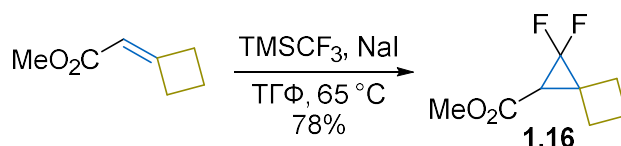


**Схема 1.9.** Синтез спіро[2.3]гексану **1.14** гідроксицирклопропануванням.

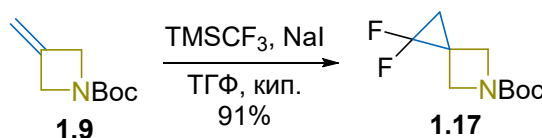


**Схема 1.10.** Синтез дихлороспіро[2.3]гексану **1.15** використовуючи  $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{Et}$  як джерело дихлоркарбену.

Перспективним та цікавим підходом для синтезу *гем*-дифлуорованих будівельних блоків є використання  $\text{TMSCF}_3$ .  $\text{TMSCF}_3$  у ТГФ за присутності  $\text{NaI}$  утворює  $\text{CF}_2$ -карбен,<sup>70-73</sup> який далі реагує з алкеном утворюючи цільовий дифлуороспіро[2.3]гексан **1.16** (Схема 1.11).<sup>70</sup> Цей підхід також широко застосовується для синтезу дифлуоро-5-азаспіро[2.3]гексанів,<sup>71,72,74</sup> як показано для сполуки **1.17** (Схема 1.12).<sup>71</sup>

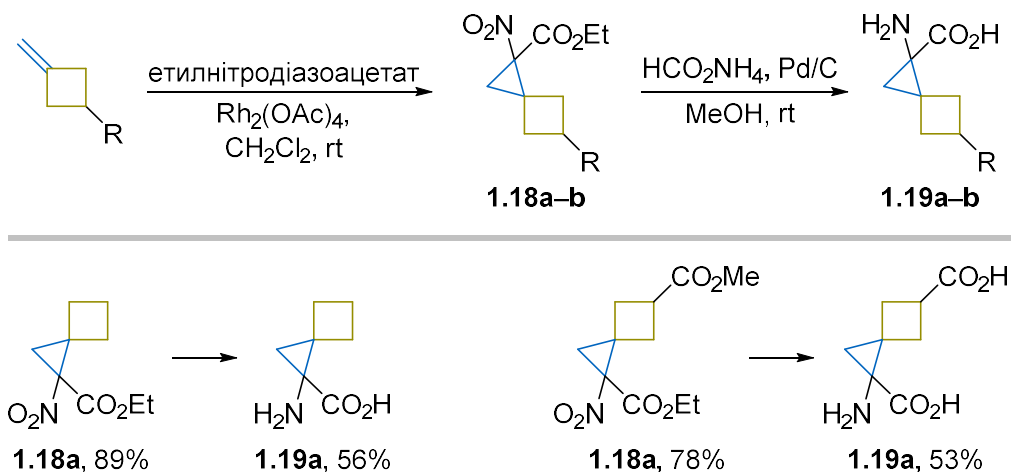


**Схема 1.11.** Синтез дифлуороспіро[2.3]гексану **1.16** використовуючи  $\text{TMSCF}_3$  як джерело дифлуорокарбену.



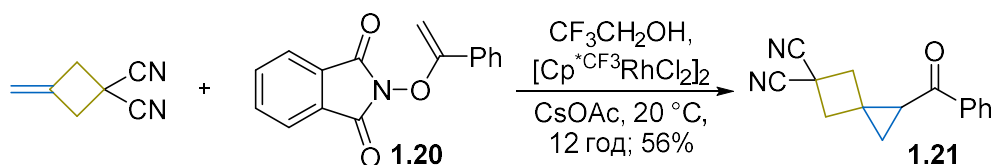
**Схема 1.12.** Синтез дифлуоро-5-азаспіро[2.3]гексану **1.17** використовуючи  $\text{TMSCF}_3$  як джерело дифлуорокарбену.

Широкого застосування набули реакції, у яких карбени генеруються за каталізу комплексами перехідних металів. Наприклад, існує ефективний підхід із застосуванням  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ,<sup>75–78</sup> що використовується для генерування із діазоестерів карбенів для подальшого циклопропанування. Цей метод застосували для отримання каркасних амінокислот **1.19a–b** (Схема 1.13).<sup>75</sup> Відомі також приклади застосування складніших родій-бісмутових<sup>79</sup> та рутенієвих<sup>80</sup> для реалізації енантіоселективних варіантів реакції циклопропанування.



**Схема 1.13.** Синтез амінокислот **1.19a–b** зі спіро[2.3]гексановим каркасом використовуючи  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  каталізовану реакцію.

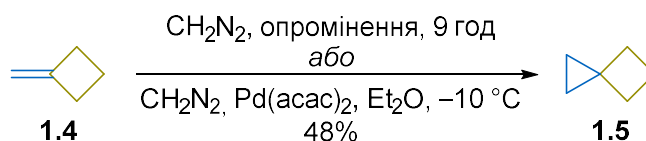
Також у літературі відомо про одне застосування родієвого комплексу, зокрема  $[\text{Cp}^{\text{CF}_3}\text{RhCl}_2]_2$ ,<sup>81</sup> як каталізатора для циклопропанування. Як карбен використовується енольний фрагмент ацетофенону **1.20**, унаслідок чого отримують спіро[2.3]гексан **1.21** (Схема 1.14).



**Схема 1.14.** Синтез спіро[2.3]гексану **1.21** використовуючи  $[\text{Cp}^{\text{CF}_3}\text{RhCl}_2]_2$ -каталізовану реакцію.

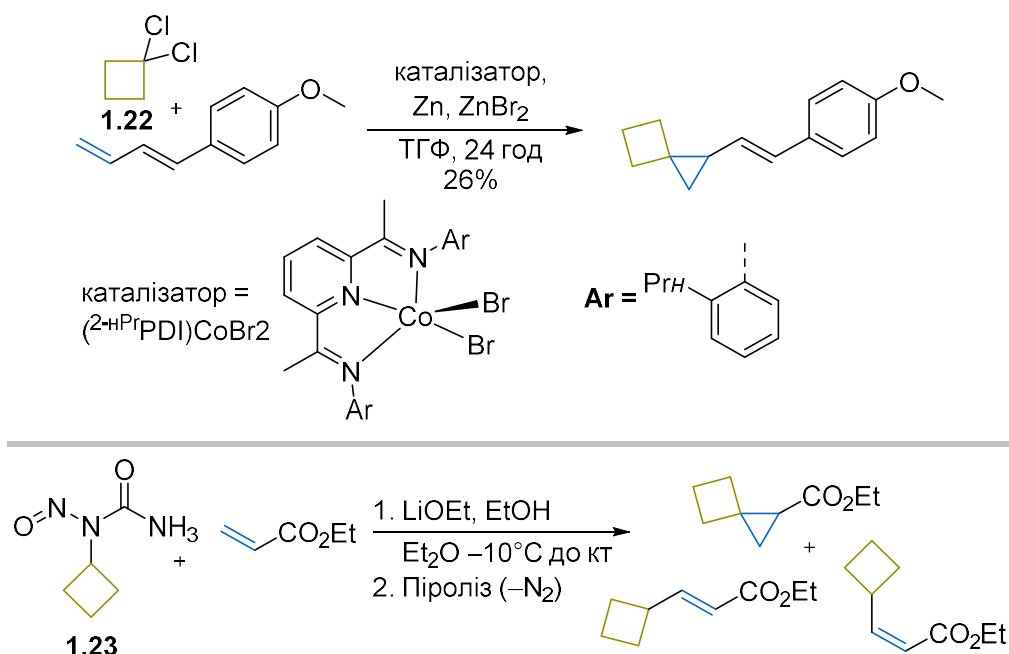
Ще у 1989 році було описано методику циклопропанування 3-метиленциклобутану **1.4** за допомогою діазометану у присутності  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ , що сприяє

утворенню спіро[2.3]гексану **1.5** (Схема 1.15).<sup>82</sup> Крім того, відомий і фотохімічний варіант<sup>59,83</sup> конструювання незаміщеного родоначального спірогексану **1.5** із використанням діазометану.<sup>59</sup>



**Схема 1.15.** Синтез спіро[2.3]гексану **1.5** використовуючи Pd(acac)<sub>2</sub> циклопропанування діазометаном або фотохімічний підхід.

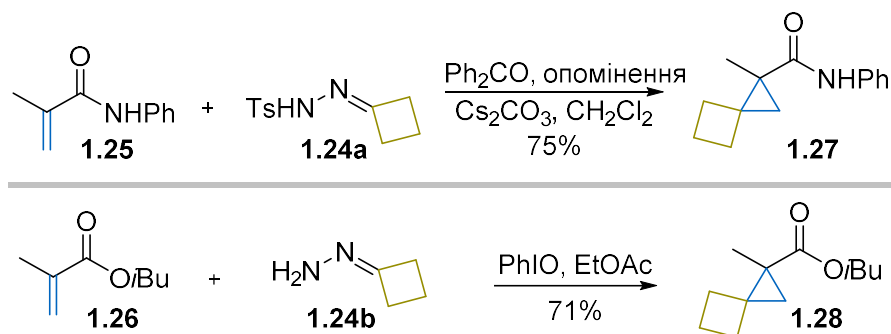
Існують також інші підходи із застосуванням карбенів, які генеруються на циклобутановому кільці й потім реагують з алкеном утворюючи цільові продукти. Наприклад, генерація може відбуватися з 1,1-дихлорциклобутану **1.22**,<sup>84</sup> або 1-циклобутил-1-нітрососечовини **1.23**<sup>85</sup> (Схема 1.16).



**Схема 1.16.** Синтез спіро[2.3]гексанів використовуючи 1,1-дихлорциклобутану **1.22** та циклобутил-1-нітрососечовини **1.23** як джерела карбенів.

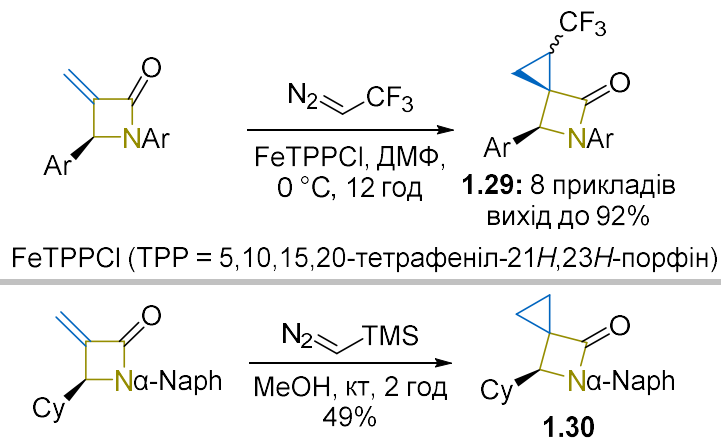
Менш відомий, але досить ефективний підхід – це використання циклобутиліденгідразинів **1.24**. Вони, використовуючи бензофенон (радикальна реакція)<sup>86</sup> або PhIO (зелена хімія)<sup>87</sup> легко генерують циклобутанові карбени, що

далі реагують з активованими алкенами **1.25** та **1.26**, утворюючи відповідні спіро[2.3]гексанові сполуки **1.27** та **1.28** (Схема 1.17).<sup>86,87</sup>



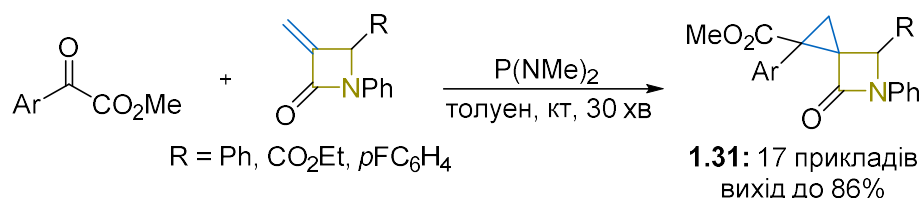
**Схема 1.17.** Синтез спіро[2.3]гексанів **1.27** та **1.28** використовуючи циклобутиліденгідразин як джерело бутенового карбену.

Окрім того, відомо про підходи із використанням  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ <sup>88</sup> та  $\text{TMSCHN}_2$ <sup>89</sup> як джерела карбенів для реакції циклопропанування з отриманням азаспіро[2.3]гексанів **1.29** та **1.30** (Схема 1.18).<sup>88,89</sup> Перевагою застосування  $\text{TMSCHN}_2$  є відсутність потреби використання каталізатора, на відміну від  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ .



**Схема 1.18.** Синтез азаспіро[2.3]гексанів **1.29** та **1.30** використовуючи  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$  та  $\text{TMSCHN}_2$  як джерела карбенів.

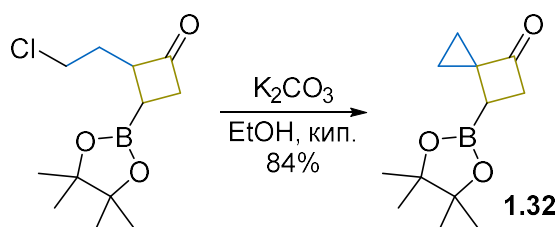
Крім того, існує цікавий підхід із використанням  $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$  для циклопропанування  $\alpha$ -метилена- $\beta$ -лактамів, що дає змогу отримувати спіроциклопропіл- $\beta$ -лактами **1.31** з азаспіро[2.3]гексановим каркасом (Схема 1.19).<sup>90</sup>



**Схема 1.19.** Синтез азаспіро[2.3]гексанів **1.31** використовуючи P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

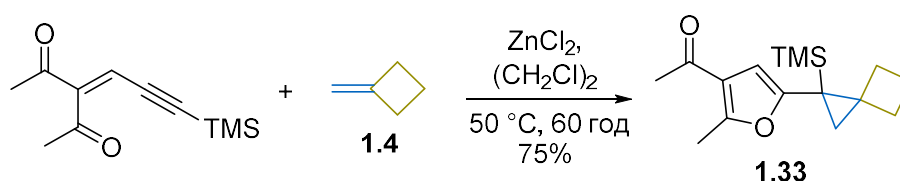
### 1.2.2. Внутрішньомолекулярні реакції.

Одним із найпростіших способів сконструювати циклопропановий фрагмент є внутрішньомолекулярне алкілювання,<sup>91–93</sup> що дозволяє синтезувати карбоциклічні каркаси з високими виходами, наприклад цінний спіро[2.3]гексановий боропінаколат **1.32** (Схема 1.20).<sup>91</sup>



**Схема 1.20.** Синтез боропінаколату **1.32** використовуючи реакцію внутрішньомолекулярного алкілювання.

Ще одним гарним прикладом є внутрішньомолекулярна реакція конструювання сполуки **1.33** через каталізоване ZnCl<sub>2</sub> генерування цинксілілкарбеноїдів із відповідного енону (Схема 1.21).<sup>94</sup>



**Схема 1.21.** Синтез сполуки **1.33** використовуючи каталізоване ZnCl<sub>2</sub> генерування цинксілілкарбеноїдів.

Крім того, відомі приклади внутрішньомолекулярних ізомеризацій як під дією випромінювання,<sup>83</sup> так і під дією температури,<sup>95</sup> що ведуть до утворення продуктів

**1.34** та **1.35** (Схема 1.22), проте ці підходи є менш ефективними порівняно з раніше згаданими.

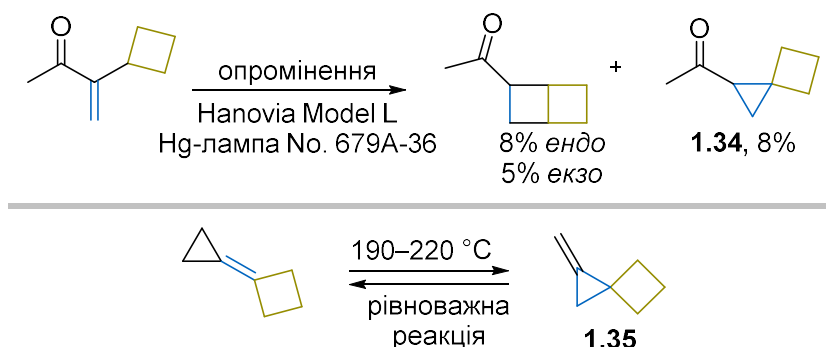


Схема 1.22. Синтез сполуки **1.34** та **1.35** використовуючи реакції внутрішньомолекулярної ізомеризації.

### 1.3 Синтез заміщених спіро[3.3]гептанів

#### 1.3.1 Реакції 2+2 циклоприєднання

Найбільш поширеним підходом до конструювання спіро[3.3]гептанів є реакція [2+2] циклоприєднання метиленциклобутанів та широкої вибірки алкенів або ж їх синтетичних еквівалентів.

Чудовим підходом із широкою вибіркою синтезованих сполук із доволі високими виходами є реакція амідів з алкенами у присутності  $\text{Tf}_2\text{O}$  та органічних основ, 2-флуоропіридину<sup>96,97</sup> чи колідину (Схема 1.23).<sup>49</sup> Один із чудових літературних прикладів є реакція *N,N*-диметиламідів з алкенами у присутності  $\text{Tf}_2\text{O}$  та колідину з наступним гідролізом проміжних солей імінію.

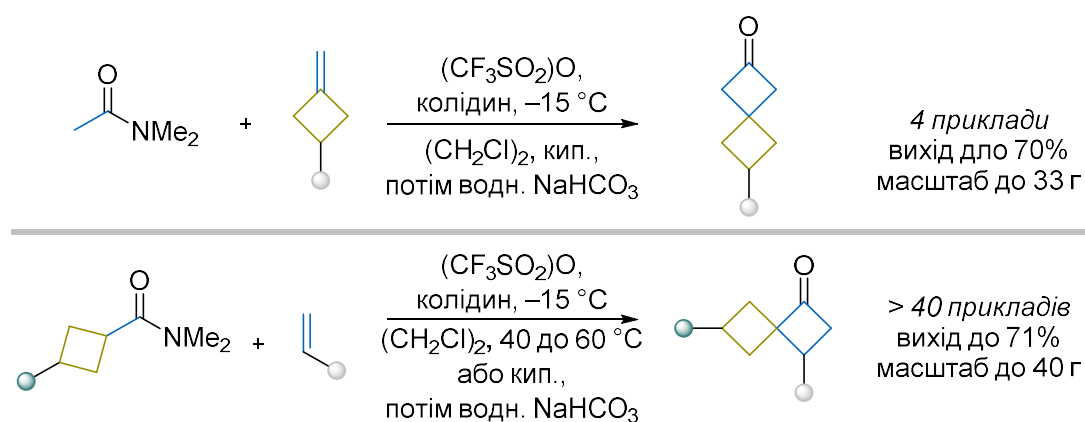
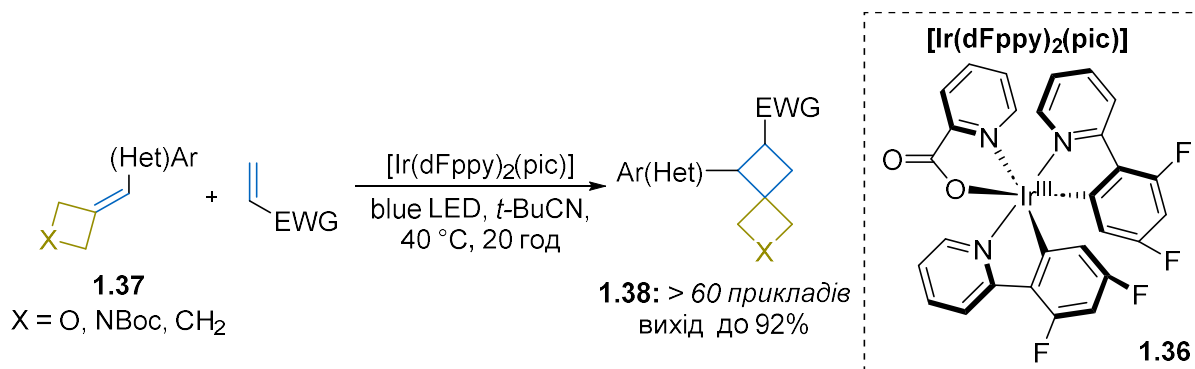


Схема 1.23. Синтез спіро[3.3]гептанів використовуючи  $\text{Tf}_2\text{O}$  та колідин.

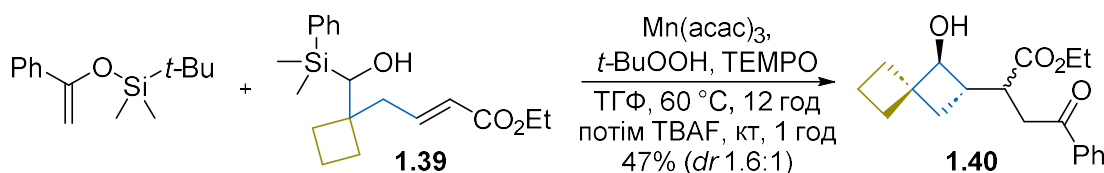
Цільові рацемічні ізомерні спіро[3.3]гептани із хорошими виходами до 71% та на масштабах до 40 г.

Також себе чудово показують реакції [2+2] циклоприєднання каталізовані комплексами металів. Високі виходи та широку сферу застосування показала реакція каталізована іридієвим фотосенсибілізатором (Ir(III) комплекс **1.36**  $[\text{Ir}(\text{dFppy})_2(\text{pic})]$ ), що дозволяє легко отримувати зі стиренів **1.37** полізаміщені 2-оксаспіро[3.3]гептани **1.38** (Схема 1.24).<sup>98</sup> Підходи з використанням фотокаталітичних комплексів для отримання подібних об'єктів досі розвиваються та залишаються актуальними. Наприклад, у 2024 році в журналі *Nature* було опубліковано дослідження, де використано новий фотокаталізатор  $\text{UiO-69-phen}(\text{binar})\text{Cu}$  за аналогічним принципом.<sup>99</sup>



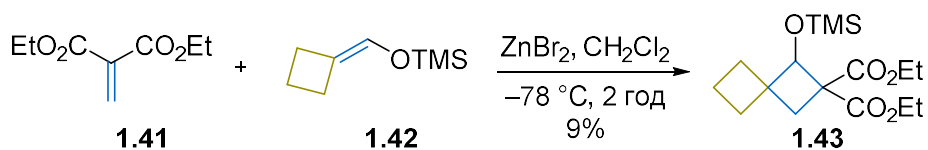
**Схема 1.24.** Синтез спіро[3.3]гептанів **1.38** використовуючи фотокаталізатор  $[\text{Ir}(\text{dFppy})_2(\text{pic})]$ .

Водночас відомо про циклізацію похідної **1.39** спіро[3.3]гептанового каркаса, зокрема для синтезу сполуки **1.40**, із застосування комплексів перехідних металів, що не мають фотокаталітичних властивостей, наприклад  $\text{Mn}(\text{acac})_3$  у присутності окисників (Схема 1.25).<sup>100</sup>



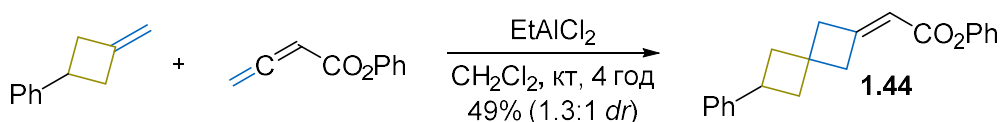
**Схема 1.25.** Синтез сполуки **1.40** використовуючи  $\text{Mn}(\text{acac})_3$  як каталізатор.

Відомо також і про застосування кислоти Льюїса  $ZnBr_2$  як каталізатора для циклоприєднання алкену **1.41** та циклобутилметилєну **1.42** утворюючи сполуку **1.43** із цільовим каркасом, проте вихід цієї реакції є досить низьким (Схема 1.26)



**Схема 1.26.** Синтез сполуки **1.43** використовуючи каталіз кислотою Льюїса  $ZnBr_2$ .

Окрім алкенів, відомо і про циклоприєднання алєнів, які є більш реакційноздатними порівняно з алкєнами, що дозволило отримати метилєнспіро[3.3]гептан **1.44** (Схема 1.27).<sup>101</sup>

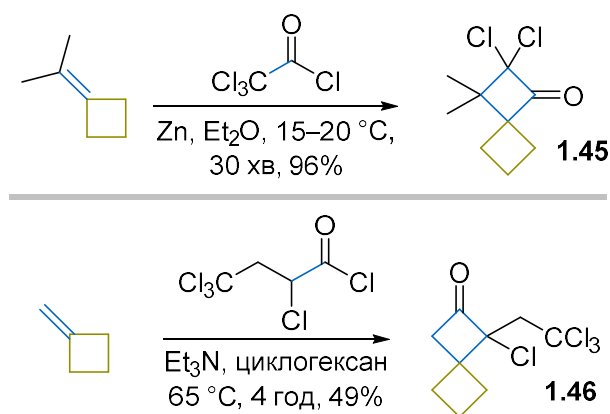


**Схема 1.27.** Синтез спіро[3.3]гептану **1.44** використовуючи реакцію циклоприєднання для алєну.

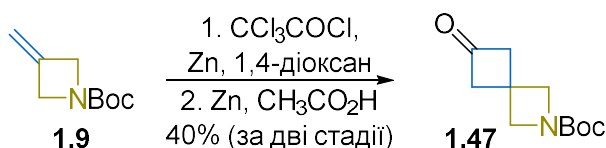
Більш широко в літературі описано підходи із застосуванням кетєнів, які отримують із хлорангїдрїдів карбонових кислот використовуючи  $Zn$  для 2,2,2-трихлорацєтилхлорїдів<sup>102,103</sup> або ж  $Et_3N$ <sup>104</sup> для ангїдрїдів карбонових кислот із рухливим  $SH$  в  $\alpha$ -положенні до хлорангїдрїдної групи. Карбєни, отримані *in situ*, легко вступають в [2+2] циклоприєднаннях з утворєнням цїлових хлорозамїщєних спіро[3.3]гептанів **1.45** та **1.46** (Схема 1.28).<sup>102,104</sup>

Крім того, описаний підхід із використанням  $Zn$  та  $CCl_3COCl$  можна використовувати й для синтезу сполуки **1.47** із 2-азаспіро[3.3]гептановим каркасом (Схема 1.29).<sup>105</sup>

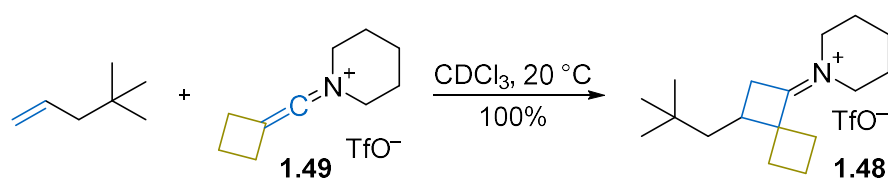
Також відомий один приклад синтезу спіро[3.3]гептанοї сполуки **1.48** із використанням кетєнімінієвої солї **1.49** за аналогїєю до кетєнів (Схема 1.30).<sup>106</sup>



**Схема 1.28.** Синтез спіро[3.3]гептанів **1.45** та **1.46** використовуючи згенеровані *in situ* кетени.



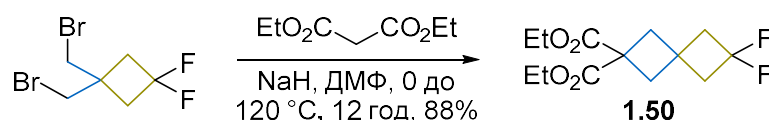
**Схема 1.29.** Синтез сполуки **1.47** використовуючи згенерований *in situ* кетен.



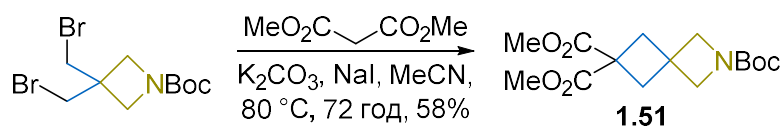
**Схема 1.30.** Синтез спіро[3.3]гептану **1.48** використовуючи кетенімінієву сіль **1.49**.

## 1.2.2. Внутрішньомолекулярні реакції та алкілювання

Один з найпростіших способів конструювання [3.3]спіроциклів – це діалкілювання малонових естерів,<sup>107–110</sup> (або ж їх похідних) отримуючи дифлуоро спіро[3.3]гептанову сполуку **1.50** (Схема 1.31).<sup>107</sup> Аналогічно діалкілюванням можна синтезувати дифлуороазспіро[3.3]гептанову сполуку **1.51** (Схема 1.32).<sup>111</sup>

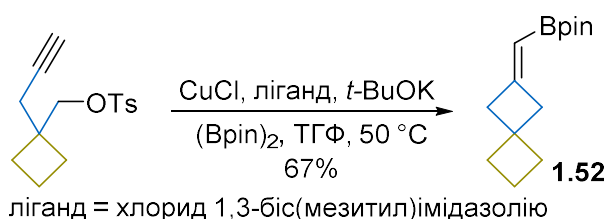


**Схема 1.31** Синтез спіро[3.3]гептану **1.50** використовуючи діалкілювання діетилмалонового естеру.



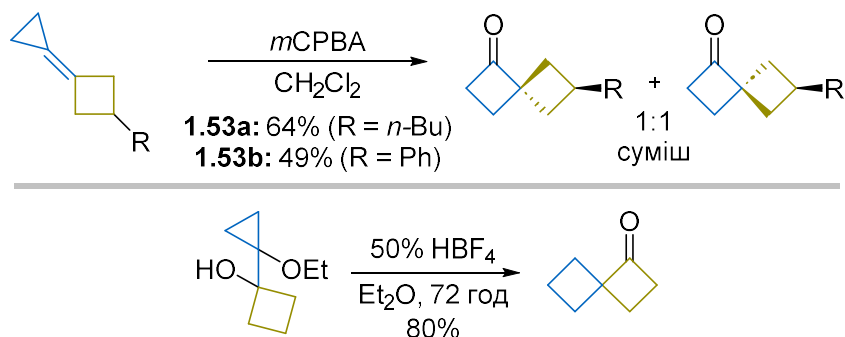
**Схема 1.32.** Синтез *N*-Вос азаспіро[3.3]гептандикарбоксилату **1.51**.

Цікавим прикладом синтезу цільового каркаса є внутрішньомолекулярна мідь-каталізована циклізація, що супроводжується борилуванням, аліфатичних алкінів у присутності (Bpin)<sub>2</sub> (Схема 1.33).<sup>112</sup> У результаті реакції утворюється білдинг блок **1.52** з алкенілборопінаколатним фрагментом (67% вихід), що надалі може використовуватись у реакціях крос-сполучення.



**Схема 1.33.** Синтез пінаколборонату **1.52** використовуючи мідь-каталізовану циклізацію.

Крім того, відомі приклади синтезу цільових сполук внутрішньомолекулярною реакцією ізомеризації циклопропіліденциклобутанів<sup>103,113</sup> у присутності 3-хлорпероксибензойної кислоти або ж 1,1'-заміщених циклопропілциклобутанів<sup>114,115</sup> у присутності HBF<sub>4</sub> (Схема 1.34).<sup>113,114</sup> В обох випадках отримували спіро[3.3]гептани **1.53** з виходом до 80%.



**Схема 1.34.** Синтез спіро[3.3]гептанів використовуючи внутрішньомолекулярну реакцію ізомеризації.

#### 1.4. Висновки з літературного огляду

Спіроциклічні сполуки займають важливе місце в сучасній органічній та медичній хімії завдяки своїм унікальним структурним особливостям. Їхня жорстка тривимірна архітектура сприяє покращенню фізико-хімічних властивостей і біологічної активності, що робить ці сполуки перспективними кандидатами для розробки лікарських засобів. Дослідження останніх років підтверджують значний інтерес до спіро[2.3]гексанів і спіро[3.3]гептанів як перспективних каркасів у медичній хімії. Вони розглядаються як неklasичні біоізостери насичених шестичленних кілець, що розширює їхні можливості у створенні нових лікарських препаратів. Недавні експерименти із заміною бензенового фрагмента на спіро[3.3]гептан у лікарських молекулах продемонстрували зміну фармакологічних властивостей, зокрема зниження ліпофільності та метаболічної стабільності при збереженні біологічної активності на мікромольному рівні.

Основними підходами до синтезу спіро[2.3]гексанів є циклопропанування метиленциклобутанів використовуючи галогенокарбени, реакція Сіммонса–Сміта, реакцію Корі-Чайковського, метод Кулинковича, а також внутрішньомолекулярні реакції алкілювання. Методи синтезу спіроциклічних сполук значно розширилися завдяки застосуванню різних стратегій, включаючи каталіз перехідними металами, органокаталіз і фотохімічні підходи.

Зокрема показано, що реакції [2+2] циклоприєднання дозволяють ефективно отримувати заміщені спіро[3.3]гептани з високими виходами у регіо- та стереоселективному форматах.

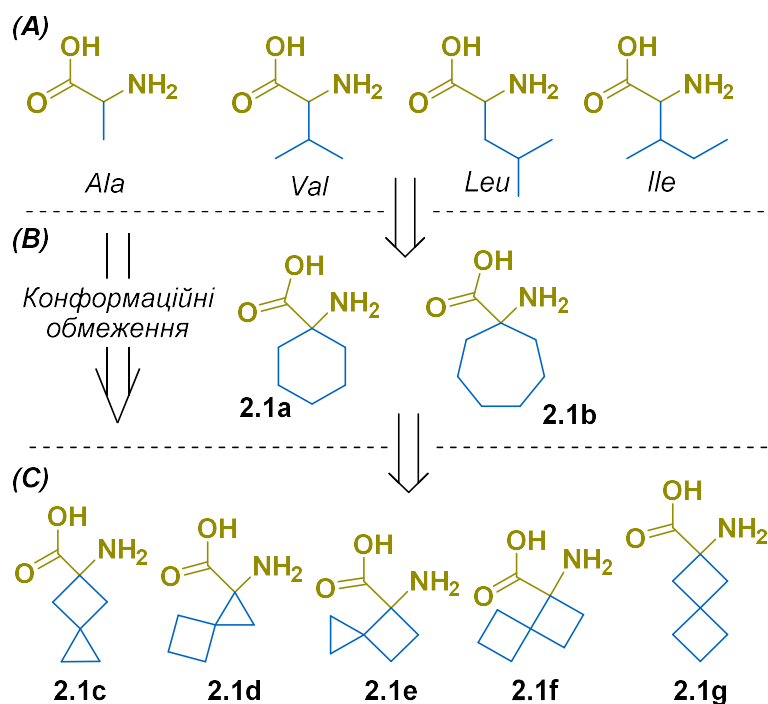
Подальший розвиток методів синтезу спіроциклічних каркасів сприятиме їхньому широкому впровадженню у фармацевтичну, матеріалознавчу та каталізаторну сфери. Враховуючи унікальні властивості цих сполук, вони залишаються перспективними об'єктами для майбутніх досліджень та розробок у галузі органічної та медичної хімії.

## РОЗДІЛ 2. $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТИ НА ОСНОВІ СПРО[2.3]ГЕКСАНІВ І СПРО[3.3]ГЕПТАНІВ

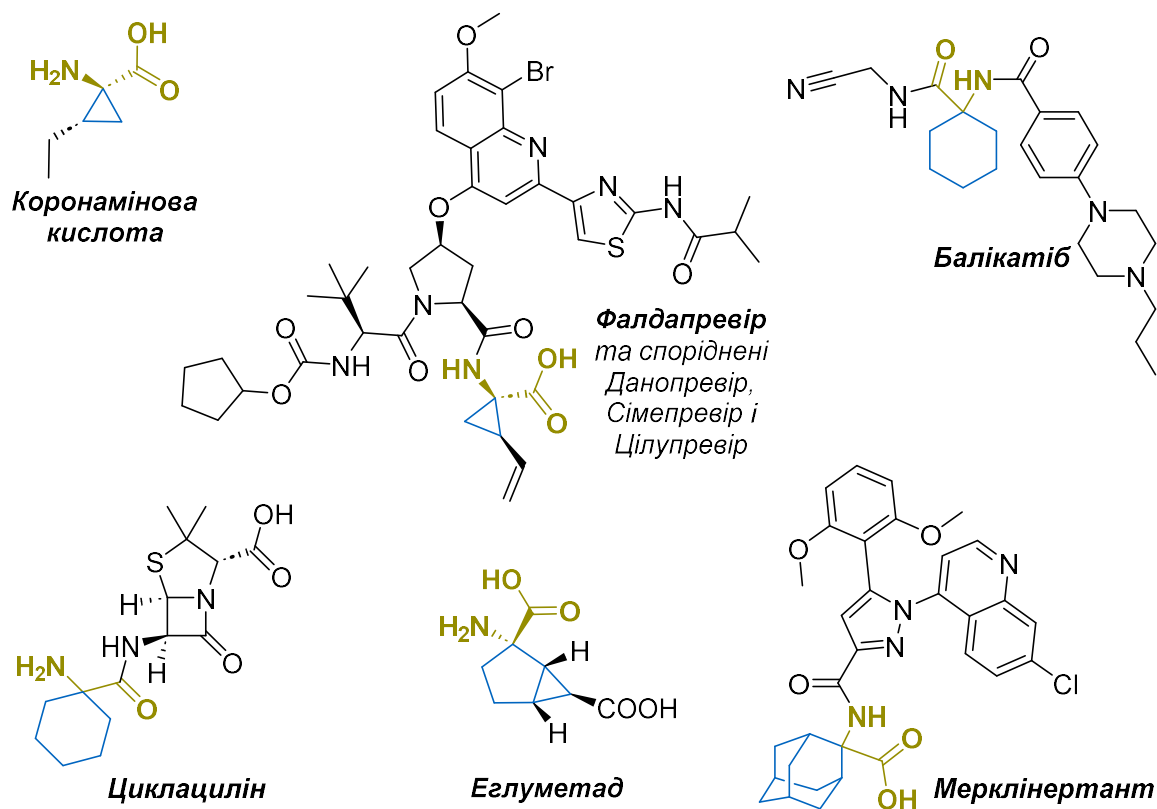
### 2.1 Використання циклічних $\alpha$ -амінокислот

На початку 1900-х років було встановлено набір з двадцяти канонічних *L*-амінокислот як основних будівельних блоків для конструювання білків всіх живих організмів на планеті Земля (Рис. 2.1, *A* – найбільш поширені приклади гідрофобних амінокислот).<sup>116</sup> Наступні дослідження вказали на дедалі більшу кількість неканонічних амінокислот, які можуть бути знайдені у різних природних джерелах.<sup>117</sup> Поява неканонічних амінокислот у природних сполуках зазвичай пов'язана з еволюційними процесами.<sup>117</sup> Водночас наявність функціональних груп та точок варіації біля атомів карбону в амінокислотах сприяло активному розробленню нових синтетичних амінокислот. Вони використовуються як для створення лікарських засобів для модуляції бажаних властивостей цільових сполук,<sup>118,119</sup> так і для додаткової модифікації класичних амінокислот для надання специфічної функції протеїнам. Зокрема для досягнення цього типовими підходами стали ізотопне мічення, флуоресцентне або афінне маркування тощо.<sup>120–126</sup>

Особливу увагу привертають амінокислоти з наявними конформаційно обмеженими фрагментами, що здебільшого є циклоалкановими фрагментами. Як зазначено у Розділі 1, цей підхід широко використовується для підвищення активності та селективності цільових сполук до біологічних мішеней.<sup>127</sup> У цьому контексті амінокислоти, що є похідними циклоалканів, привернули особливу увагу через збільшену жорсткість та покращені фізико-хімічні властивості.<sup>128–130</sup> Дані амінокислоти або їх похідні можуть бути знайдені серед декількох затверджених або експериментальних лікарських засобів, що включають антибіотики (циклацилін), засоби проти гепатиту (фалдапревір та інші похідні даної групи), анксиолітичні агенти (мерклінертант), а також численні природні продукти (наприклад, коронамінова кислота) (Рис. 2.2).



**Рис. 2.1.** (A) Природні аліфатичні гідрофобні амінокислоти; (B) Амінокислоти на основі циклоалканів; (C) Розроблені в даній роботі напружені спіроциклічні аналоги амінокислот на основі циклогексану і циклогептану.



**Рис. 2.2.** Амінокислоти з циклоалкановими замісниками, знайдені серед масиву наявних лікарських засобів та природних сполук.

1-Аміноциклогексанкарбонова кислота (Ac<sub>6</sub>c, **2.1a**) є прикладом неканонічних амінокислот, яка знайшла застосування в різних галузях науки (Рис. 2.2, B).<sup>131–134</sup> Дана похідна була запропонована як аналог природних аліфатичних гідрофобних амінокислот. Водночас похідна **2.1a** має нові властивості, зокрема ефективну фіксацію розташування функціональних груп завдяки циклічному бічному ланцюгу та четвертинному  $\alpha$ -атому карбону. Окрім згаданих лікарських молекул (циклацилін, балікатіб тощо), амінокислота **2.1a** була використана для розробки агоністів рецептора вазопресину 2, інгібіторів аргінази, а також протеїнових наноструктур.<sup>135</sup> Вищий гомолог на основі циклогептану **2.1b** (Ac<sub>7</sub>c) використовувався для створення міметиків  $\beta$ -повороту<sup>136</sup> або інгібіторів гістондеацетилази.<sup>137</sup>

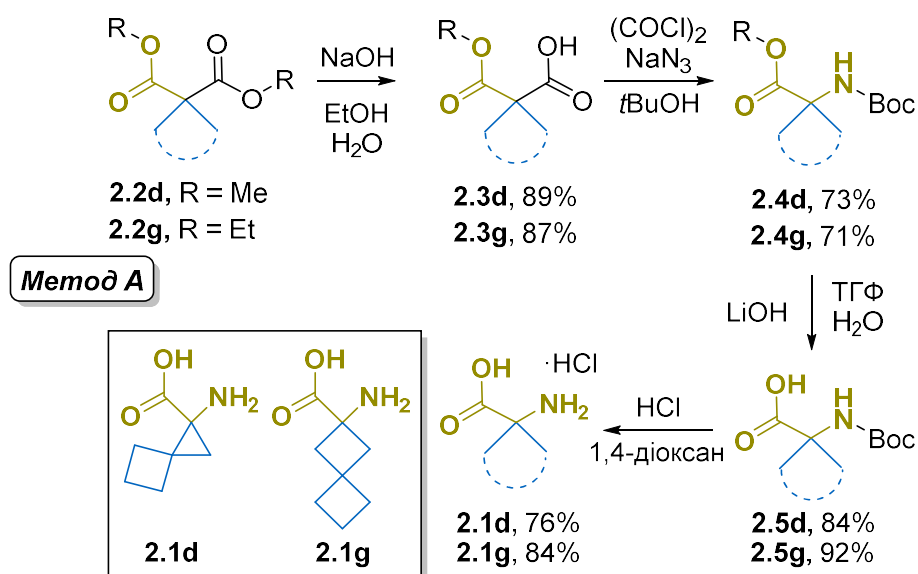
Окрім вищезгаданих особливостей, подальший розвиток концепцій тривимірності та збагачення молекул sp<sup>3</sup>-гібридизованими атомами спричинив інтерес до спіроциклічних каркасів як представників високонасичених сполук з прийнятними фізико-хімічними властивостями для дизайну лікарських засобів,<sup>138,139</sup> що сприяло розвитку синтезу та використання різноманітних нових циклічних структур.

У цій частині роботи за мету поставлено масштабований синтез усіх теоретично можливих  $\alpha$ -амінокислот на основі каркасів спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану, які за своєю природою є конформаційно напруженими спіроциклічними аналогами сполук **2.1a** і **2.1b** (Рис. 2.1, C). Крім того, було оцінено вплив спіроциклічних систем на константи дисоціації функціоналізованих похідних.

## **2.2 Синтез $\alpha$ -амінокислот зі спіро[2.3]гексановим і спіро[3.3]гептановим фрагментами**

Синтез амінокислот **2.1c–g** здійснено за допомогою двох різних методик залежно від доступності вихідних речовин (комерційних або синтетичних). Таким чином, отримання сполук **2.1d** і **2.1g** було проведено застосуванням методу A, який полягав у використанні відповідних дієстерів **2.2d** і **2.2g** (Схема 2.1). Селективний

лужний моногідроліз забезпечував отримання карбонових кислот **2.3d** і **2.3g**, які були перетворені на *N*-Вос аміноестери **2.4d** і **2.4g** за допомогою класичної методики перегрупування Курціуса (оксалілхлорид, подальша реакція з NaN<sub>3</sub> з наступним нагріванням).<sup>140</sup> Подальший гідроліз естерів дозволяв отримати *N*-Вос амінокислоти **2.5d** і **2.5g** (84–92% вихід за дві стадії). Отримані похідні перетворювали на цільові амінокислоти **2.1d** і **2.1g** у формі гідрохлоридів після обробки безводним HCl (виходи 76% і 84%, відповідно; масштабування до 1.26 г).



**Схема 2.1.** Синтез амінокислот **2.1d** та **2.1g** з відповідних діестерів **2.2**.

Амінокислоти **2.1c**, **2.1e** і **2.1f** було отримано за допомогою класичного методу Бюрхера–Бергса через синтез гідантоїнів з подальшим лужним розщепленням з утворенням бажаного фрагмента амінокислоти. Початкові карбонільні сполуки, необхідні для реалізації такого підходу, були синтезовані шляхом трьох різних підходів (Схема 2.2). Кетон **2.6c** синтезовано з виходом 44% шляхом міжмолекулярної циклізації дигалогеніду **7** та тозилметилізоціаніду (TosMIC) з подальшим кислотним гідролізом.<sup>141,142</sup> Епоксидування алкenu **2.8** використовуючи *m*CPBA, а також подальша реакція проміжної речовини **2.9** з йодидом літію в киплячому хлороформі привела до утворення кетону **2.6e** із загальним виходом 55%.<sup>143</sup> Нарешті, кетон **2.6f** був отриманий з виходом 35% шляхом термічної [2+2] циклізації *in situ* згенерованого трифлату кетенімінію та етилену.<sup>144</sup> Попри помірні

виходи сполук **2.6**, вони можуть бути отримані у кількостях від 15 до 26 г шляхом застосування відносно коротких синтетичних послідовностей.

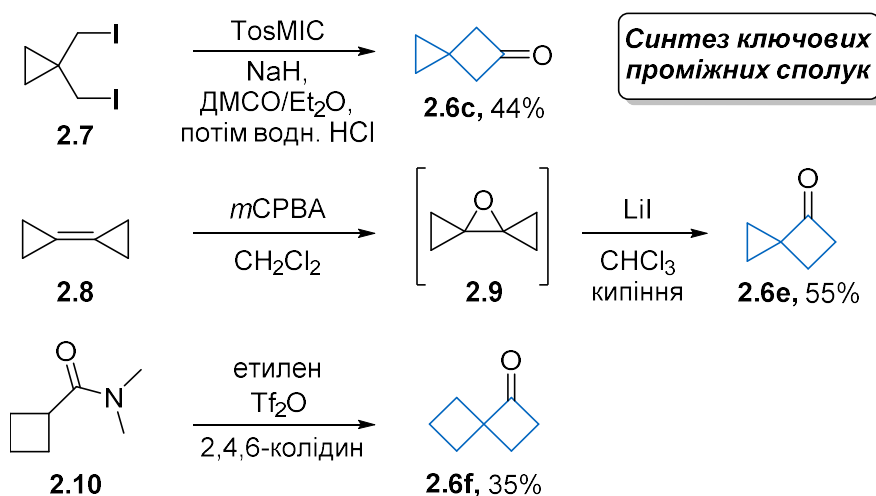


Схема 2.2. Синтез кетонів **2.6с**, **2.6е** та **2.6f** – попередників амінокислот **2.1**.

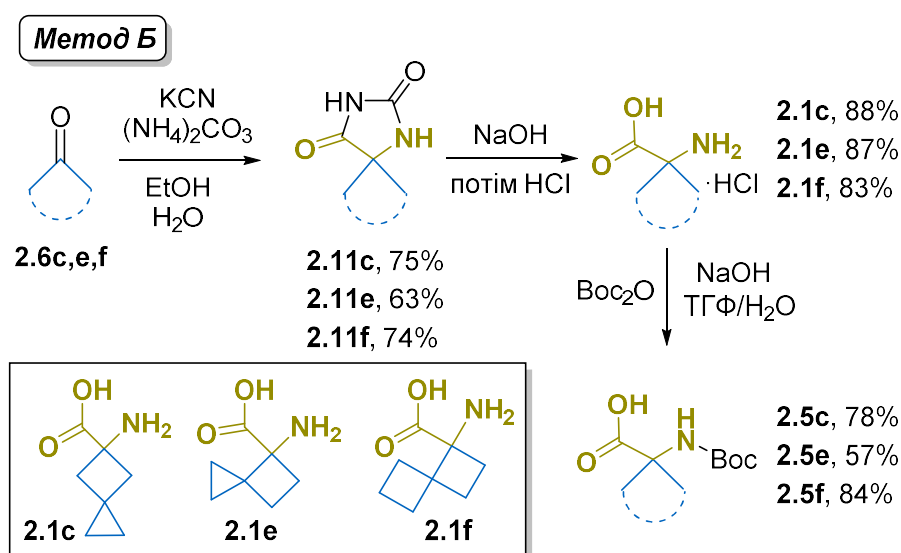


Схема 2.3. Синтез амінокислот **2.1с**, **2.1е** та **2.1f** та їх *N*-Вос-захищених похідних із відповідних кетонів **2.6**.

Реакція біциклічних кетонів **2.6** з KCN та  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  за підвищених температур призвела до утворення спіроциклічних гідантоїнів **2.11** із виходом 63–75% (Схема 2.3). Подальший лужний гідроліз дозволив отримати амінокислоти **2.1с**, **2.1е** і **2.1f** із виходами 83–88% у масштабі до 23 г. Надалі ці амінокислоти було перетворено на синтетично важливі *N*-Вос-захищені будівельні блоки **2.5с**, **2.5е** і **2.5f** з виходами 31–52% за три стадії.

## 2.3 Фізико-хімічні властивості $\alpha$ -амінокислот на основі спіро[2.3]гексанів і спіро[3.3]гептанів у порівнянні з моноциклічними похідними

Для встановлення впливу наявності спіроциклічного фрагмента на фізико-хімічні параметри, було виміряно константи дисоціації ( $pK_{a1}$  і  $pK_{a2}$ ) та ізоелектричні точки ( $pI = (pK_{a1} + pK_{a2})/2$ ) для всієї серії синтезованих амінокислот **2.1c–g** задля порівняння їх властивостей з їхніми моноциклічними аналогами **2.1a** і **2.1b**.

Значення  $pI = 5.33$ – $5.98$  було отримано кислотно-основним титруванням амінокислот **2.1a–g** або їх відповідних гідрохлоридів (Рис. 2.3). Виміряне значення  $pI$  для похідної циклогептану **2.1b** було найвищим серед вивчених сполук і близьким до значення канонічної амінокислоти валіну ( $5.98$  і  $5.96$  відповідно).

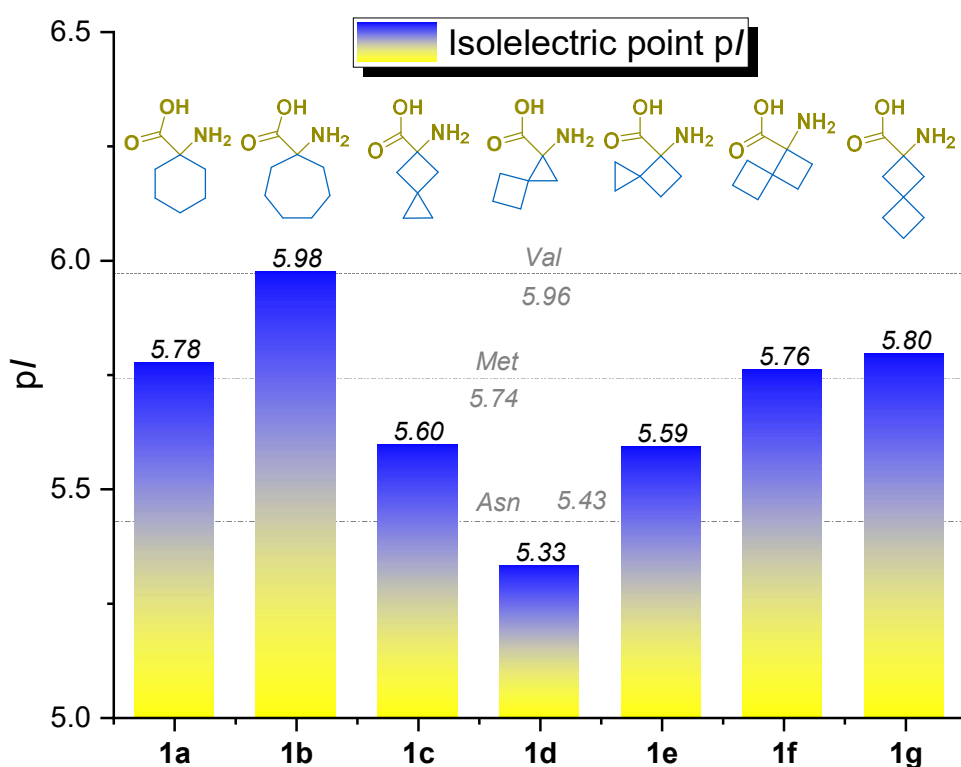


Рис. 2.3. Ізоелектричні точки ( $pI$ , 21 °C) амінокислот **2.1a–g**.

Зменшення розміру кільця шляхом зменшення кількості  $\text{CH}_2$ -фрагментів (**1a**), а також включення біциклічного фрагмента (**2.1f** і **2.1g**), спричинило зниження значення  $pI$  приблизно на 0.2 одиниці. Варто підкреслити, що відповідні значення для сполук були близькими до природної амінокислоти метіоніну. Накладення спіроциклічної модифікації на кільце  $\text{C}_6$  призводило до майже однакового

зменшення  $pI$  для пар, а саме різниця  $\Delta pI$  складала 0.18 і 0.19, відповідно. Єдина спіроциклічна похідна 1-аміноциклопропанкарбонової кислоти у серії (**2.1d**) демонструвала найнижче значення  $pI$  (5.33;  $\Delta pI = 0.44$ ), яке є близьким до значення для аспарагіну.

При докладнішому розгляді результатів титрування було виявлено декілька додаткових загальних тенденцій (Рис. 2.4).

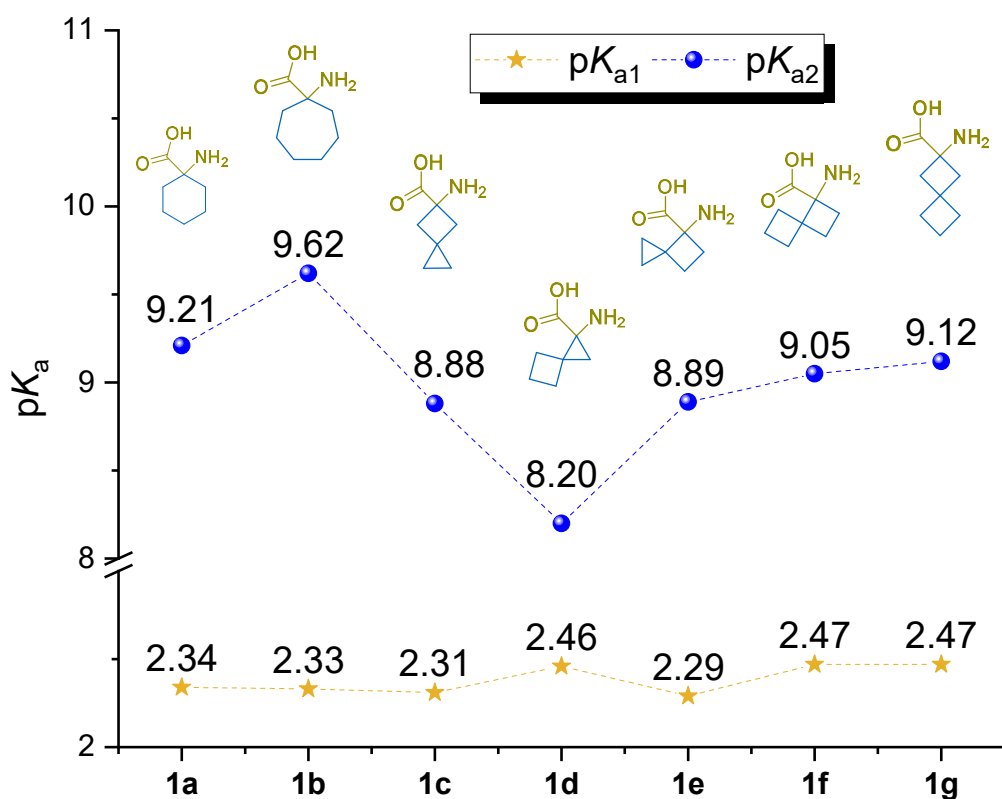


Рис. 2.4. Значення  $pK_{a1}$  та  $pK_{a2}$  амінокислот **2.1a–g**.

Кислотність карбоксилатного фрагмента ( $pK_{a1}$ ) мало змінилася під впливом зміни кільцевої системи а, отже, мала незначний вплив на значення  $pI$ . Водночас кислотність протонованого амінного фрагмента була дуже чутливою до природи нового (спіро)циклічного ядра. Зокрема значення  $pK_{a2}$  корелювали з розміром кільця безпосередньо приєднаного до  $\alpha$ -амінокислотного залишку згідно з наступною тенденцією:  $C7 > C6 > C4 > C3$ . Цей ефект вже був помічений для циклоалкіламінів (і виявився незначним для відповідних карбонових кислот);<sup>145</sup> він зазвичай пов'язаний з Байєрівською напругою, що характерна для невеликих циклів.<sup>146,147</sup>

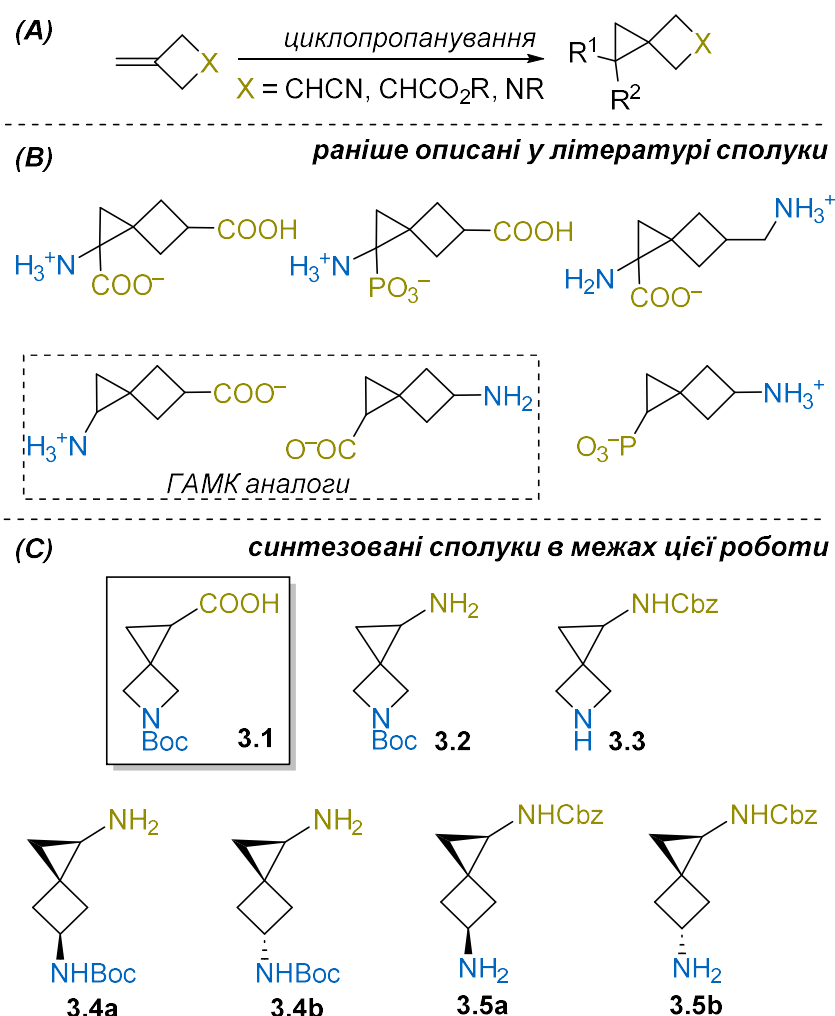
## 2.4 Проміжні висновки

У цій частині роботи запропоновано прості у виконанні масштабовані синтетичні підходи для отримання спіро[2.3]гексанових та спіро[3.3]гептанових  $\alpha$ -амінокислот з доступних реагентів. Залежно від вихідних сполук, цільові продукти отримували в три або чотири стадії з загальним виходом 31–52% і в масштабі до 22.5 г за один підхід. Аналіз кислотно-основних властивостей синтезованих біциклічних амінокислот показав, що значення  $pI$  зменшилися на приблизно 0.2 одиниці, головним чином через зміну в кислотності протонованої аміногрупи ( $pK_{a2}$ ).

## РОЗДІЛ 3. МОНОЗАХИЩЕНІ ПОХІДНІ ДІАМІНІВ НА ОСНОВІ 1,5-ДИЗАМІЩЕНИХ (АЗА)СПІРО[2.3]ГЕКСАНОВИХ КАРКАСІВ

### 3.1 Використання циклічних похідних діамінів

Як було розглянуто у Розділі 1, відомі підходи до синтезу спіро[2.3]гексанів, зокрема 1,5-заміщених похідних, ґрунтуються на побудові тричленного або чотиричленного кільця (Схема 3.1).<sup>148–152</sup> Варто підкреслити, що введення циклопропанового фрагмента є більш поширеним підходом.



**Схема 3.1.** (A) Синтез (аза)спіро[2.3]гексанових фрагментів із метиленциклобутанів шляхом утворення циклопропанових кілець; (B) відомі у літературі приклади функціоналізованих спіро[2.3]гексанів; (C) цільові сполуки цієї роботи.

Зокрема, цей підхід використовували для синтезу серії амінокислот,<sup>75,153–158</sup> включаючи спіроциклічні аналоги ГАМК.<sup>154,155</sup> Варто відзначити, що *N*-Boc-

захищена амінокислота **3.1** застосовувалася в опублікованих дослідженнях з медичної хімії,<sup>52,53,159</sup> але її синтез до цього не був задокументований.

Отже, у цій частині дослідження розглянуто синтез монозахищених діамінів,<sup>160</sup> отриманих на основі спіро[2.3]гексановго каркаса або відповідних азагетероциклічних аналогів (сполуки **3.2–3.5**), які можуть бути перспективними будівельними блоками для біоорганічної та медичної хімії. Ключовою задачею була розробка синтетичної методики для отримання цільових сполук у грамових кількостях, а також забезпечення підходу до діастереомерно чистих карбоциклічних представників **3.4** і **3.5**. Враховуючи новизну запропонованих представників, важливим завданням була структурна характеристика 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанів, що може бути досягнуто комбінацією методів дифракції рентгенівських променів із подальшим аналізом графіка вихідних векторів.<sup>161–163</sup>

### **3.2 Синтез похідних діамінів з 1,5-дизаміщеними (аза)спіро[2.3]гексановими фрагментами**

Синтетичний етап цієї частини дослідження розпочався з синтезу  $\alpha,\beta$ -ненасиченого естеру **3.6** за допомогою реакції Хорнера-Вадсворта-Еммонса з комерційно доступного кетону **3.7** згідно з раніше опублікованою методикою (Схема 3.2). Ключовим етапом синтезу стало подальше циклопропанування **3.6**, яке полягало у реакції Корі-Чайковського<sup>164</sup> і забезпечило спіроциклічний проміжний продукт **3.8** з помірним виходом (27%), ймовірно, через конкурентну полімеризацію спричинену високою реакційною здатністю вихідного алкену. Попри це метод був ефективним і дозволив отримати похідну **3.8** у масштабі до 10 г за один підхід.

Гідроліз **3.8** у лужному середовищі був успішним для отримання карбонової кислоти **3.1** з виходом 92%. Далі було проведено модифіковану реакцію перегрупування Курціуса для **3.1** при дії дифенілфосфорилазиду (DPPA) (вихід 71%) з подальшим селективним зняттям *N*-захисної групи продукту **9** методом гідрогенолізу присутності Pd/C у метанолі (для отримання **3.2** у формі

гідрохлориду з виходом 33%), або зняття *N*-Boc-захисту трифлуороцтовою кислотою в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (для синтезу **3.3** у форму трифлуорацетату з виходом 86%).

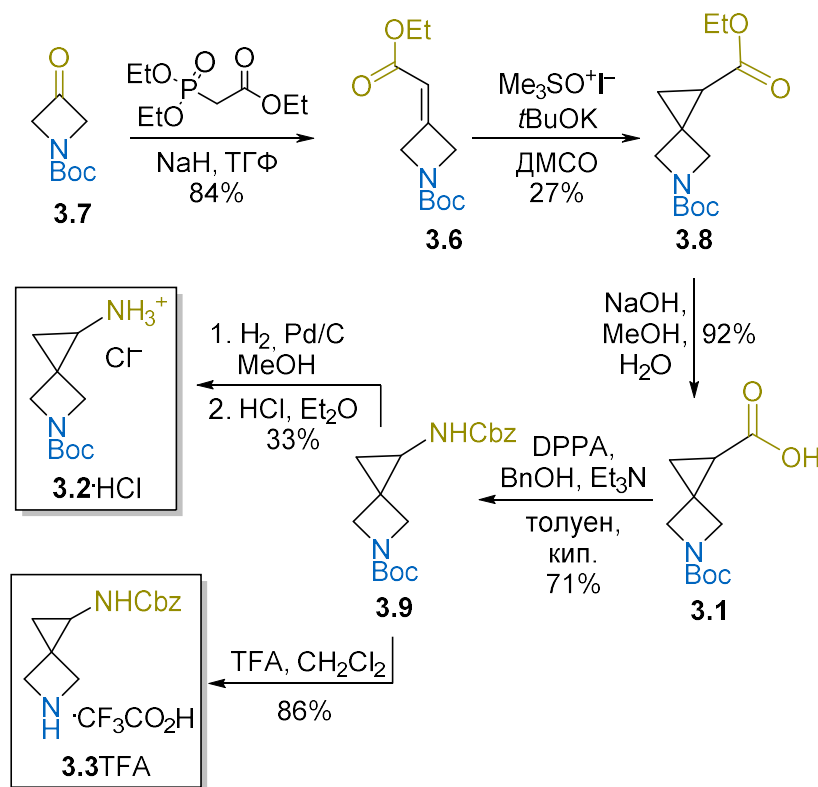


Схема 3.2. Синтез монозахищених похідних 5-азаспіро[2.3]гексан-1-аміна **3.2** і **3.3**.

Аналогічно до випадків із **3.2** і **3.3**, синтез похідних діамінів **3.4** і **3.5** вимагав підготовки похідної амінокислоти **3.10**. Етиловий естер **3.10** (сполука **3.11**) було синтезовано родій-каталізованим циклопропануванням сполуки **3.12**, що проходило з помірним виходом 34% (Схема 3.3). Крім того, спроби розділення діастереомерів для **3.11** та інших отриманих похідних виявилися невдалими. Запропонований підхід для отримання сполуки **3.10** полягав у модифікованій реакційній послідовності, яка передбачала циклопропанування естеру **3.13**<sup>165</sup> (отриманого з виходом 97% естерифікацією відомої карбонової кислоти **3.14**<sup>166</sup>), з наступним хемоселективним перетворенням естеру і перегрупуванням Курціуса (Схема 3.4). Ця модифікація значно підвищила вихід цільового продукту **3.11**. Таким чином, сполука **3.13** реагувала з етилідіазацетатом в присутності Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, що призводило до утворення діестеру **3.15** з виходом 86% (*dr* ~ 1:1). Гідрогеноліз **3.15** на паладієвому вугіллі дав моноестер **3.16**, який не був ізольований у чистому

вигляді, але безпосередньо перетворювався у наступній стадії на ацилазид в умовах реакції Курціуса в присутності *трет*-бутанолу для отримання сполуки **3.11** (вихід 67% за дві стадії). Нарешті, лужний гідроліз **3.11** призвів до утворення цільової амінокислоти **3.10** з виходом 89%.

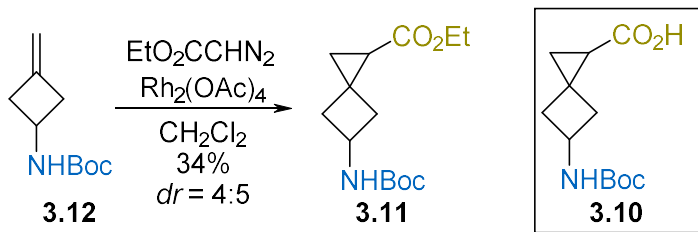


Схема 3.3. Синтез аміноестеру **3.11**.<sup>155</sup>

Розділення діастереомерів не виявилось можливим для жодного з проміжних продуктів **3.10**, **3.11**, **3.15** або **3.16**. Однак успішне розділення було досягнуте для ортогонально захищеної похідної діаміна **3.17**, отриманої після модифікованого перегрупування Курціуса при дії DPPA (вихід 69%).

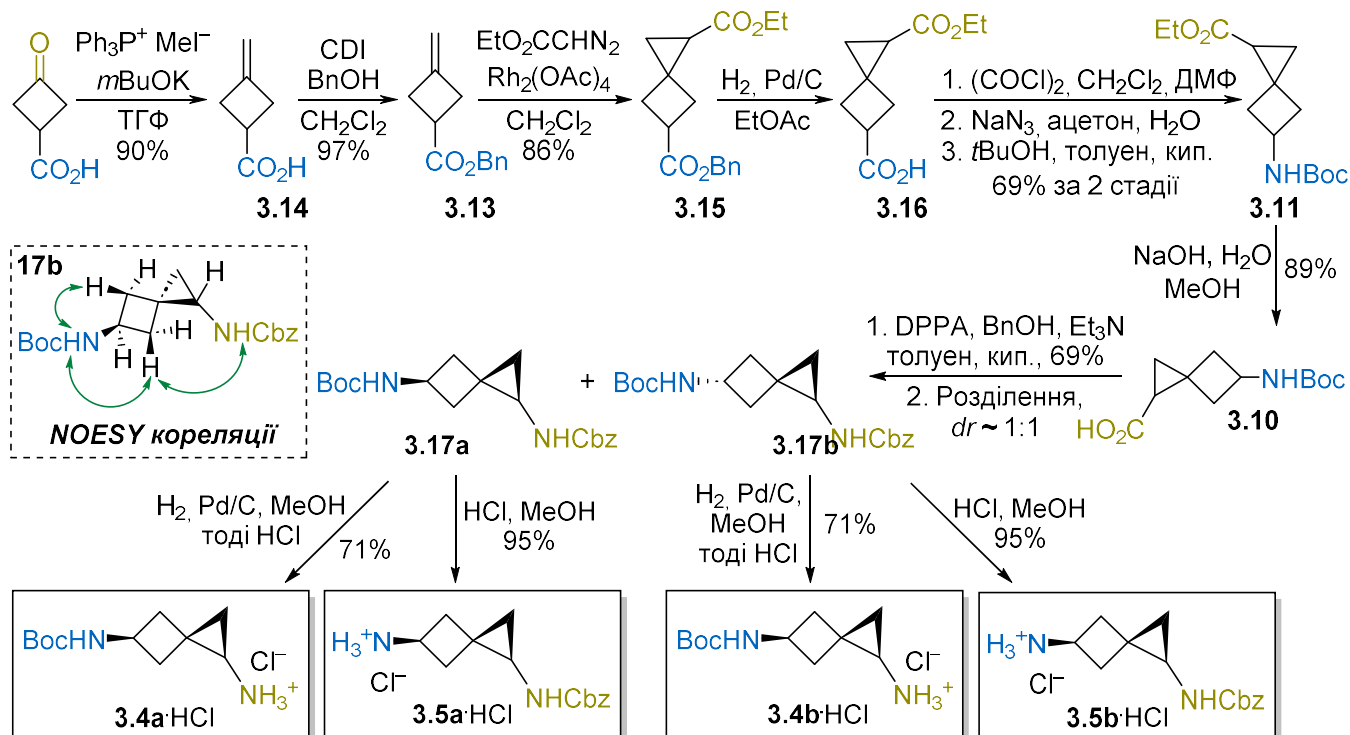


Схема 3.4. Синтез спіро[2.3]гексанів-1,5-діаміно похідних **3.4a,b** та **3.5a,b**.

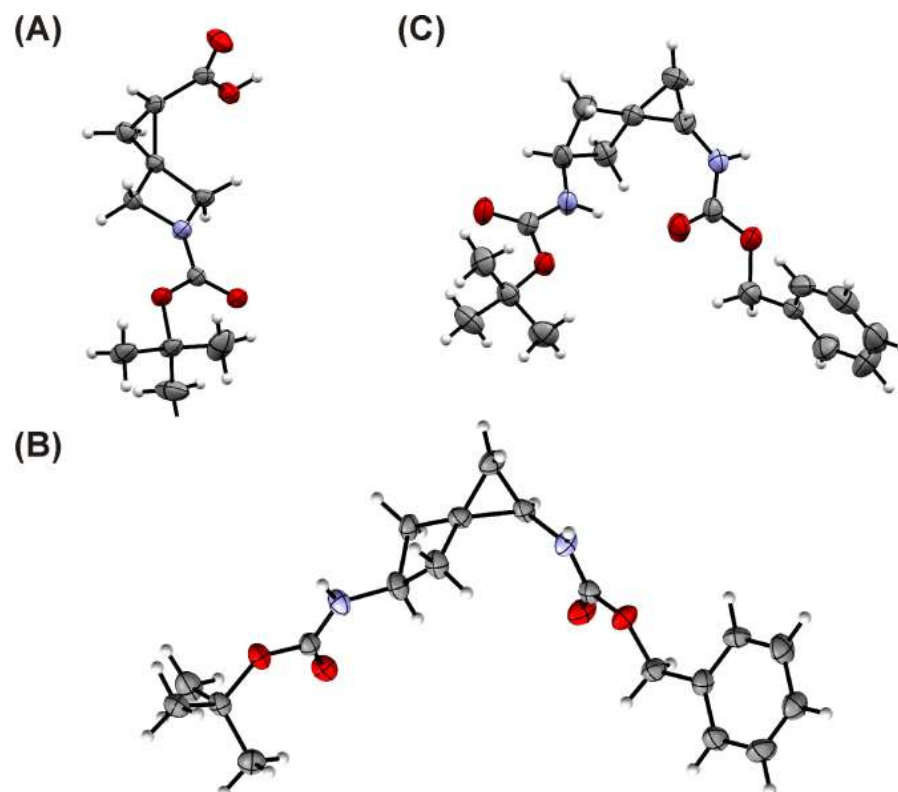
Відносну конфігурацію стереоцентрів продуктів **3.17a** (*транс*) і **3.17b** (*цис*) встановлено за допомогою NOESY експерименту для **3.17b** і додатково підтверджена рентгенівськими дослідженнями (див. Рис. 3.3).

Після хроматографічного розділення обидва ізомери **3.17a** і **3.17b** були перетворені на цільові монозахищені похідні діамінів **3.4a,b** і **3.5a,b** (ізольовані з виходами 71% і 95% у вигляді гідрохлоридів) методом каталітичного гідрогенолізу та обробки HCl – MeOH.

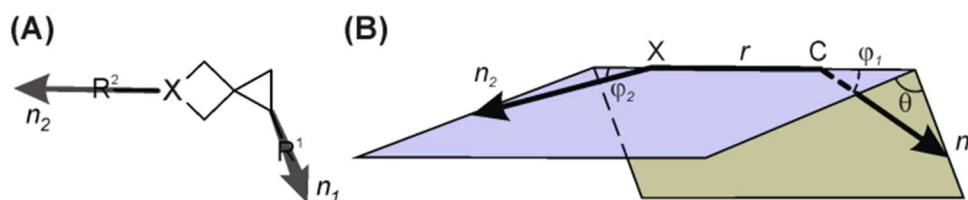
### **3.3 Структурний аналіз похідних діамінів з 1,5-дизаміщеними (аза)спіро[2.3]гексановими фрагментами**

Молекулярна структура 1,5-дизаміщених спіро[2.3]гексанових похідних отримана методом рентгенівської дифракції (РСА) на монокристалах сполук **3.1**, **3.17a** і **3.17b** (Рис. 3.1). Для обговорення відносної просторової орієнтації функціональних груп на спіроциклічних каркасах застосовано метод аналізу графіків вихідних векторів (EVP).<sup>161–163</sup> У попередніх дослідженнях цей метод успішно застосовувався до ізомерних 1,6- і 2,6-дизаміщених спіро[3.3]гептанових скафолдів<sup>109,167</sup> (а також для багатьох інших біциклічних каркасів<sup>168–171</sup>), що дозволило оцінити їхній потенціал як ізостерних заміників моноциклічних кільцевих систем.

EVP використовує представлення основних функціональних груп приєднаних до дизаміщеного каркаса у вигляді вихідних векторів (Рис. 3.2, A). Для визначення їхньої відносної просторової орієнтації необхідно враховувати чотири геометричні параметри ( $r$ ,  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$  і  $\theta$ , Рис. 3.2, B). Кожен дизаміщений каркас представлено відповідною точкою даних у графіках  $r - \theta$ ,  $\varphi_1/\varphi_2 - \theta$  та  $\varphi_1 - \varphi_2$  (графіки вихідних векторів, exit vector plots, EVP), які забезпечують зручну візуалізацію хімічного простору на основі тривимірної молекулярної структури. Аналіз EVP для моноциклічних кільцевих систем, розглянутих у попередніх роботах,<sup>161,162</sup> показав нерівномірний розподіл відповідних каркасів у графіках; можна виокремити кілька характерних областей ( $\alpha$ - $\epsilon$ ).



**Рис. 3.1.** Молекулярна структура сполук **3.1** (A), **3.17a** (B), та **3.17b** (C) (РСА, термальні еліпсоїди показані з 50% рівнем імовірності).

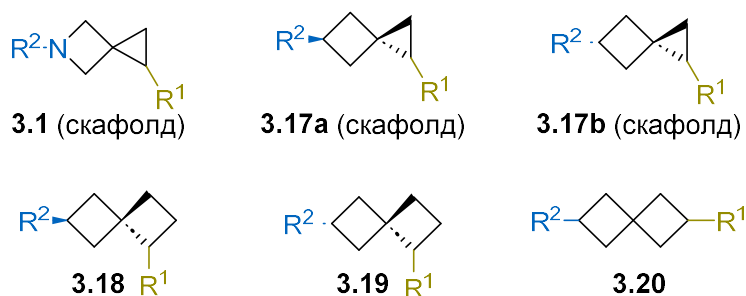


**Рис. 3.2.** (A) Визначення векторів  $n_1$ ,  $n_2$  (спіро[2.3]гексановий скафолд був використаний для прикладу); (B) визначення геометричних параметрів  $r$ ,  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ , та  $\theta$ .

Таблиця 3.1 узагальнює значення  $r$ ,  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$  і  $\theta$  для сполук **3.1**, **3.17a** і **3.17b**, а також для каркасів **3.18–20** – похідних спіро[3.3]гептану; на Рисунку 3.3 показані EVP, які відображають відповідні точки даних разом з областями  $\alpha$ – $\varepsilon$  для моноциклічних каркасів. З аналізу EVP очевидно, що хоча розмір (аза)спіро[2.3]-гексанових каркасів схожий на розмір 1,6-дизаміщених спіро[3.3]гептанів ( $r = 3.33$ – $3.38$  Å і  $3.42$ – $3.59$  Å відповідно), відносні орієнтації вихідних векторів суттєво відрізняються. Зокрема, каркас **3.17a** знаходиться близько до області  $\delta$ , характерної для *транс*-1,3-дизаміщених циклопентанів і циклогексанів. Крім того, каркаси

**3.17a** і **3.18** наближаються до області  $\delta$  (*транс*-1,3-дизаміщених циклоалканів) з різних боків, що робить їх перспективним набором ізостерних аналогів для циклоалканів з різними значеннями  $\theta$  у межах вибірки (від  $101^\circ$  до  $151^\circ$ ).

**Таблиця 3.1.** Значення параметрів  $r$ ,  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ , та  $\theta$  отримані з рентгенівської дифракції для спіро[2.3]гексанових та спіро[3.3]гептанових похідних

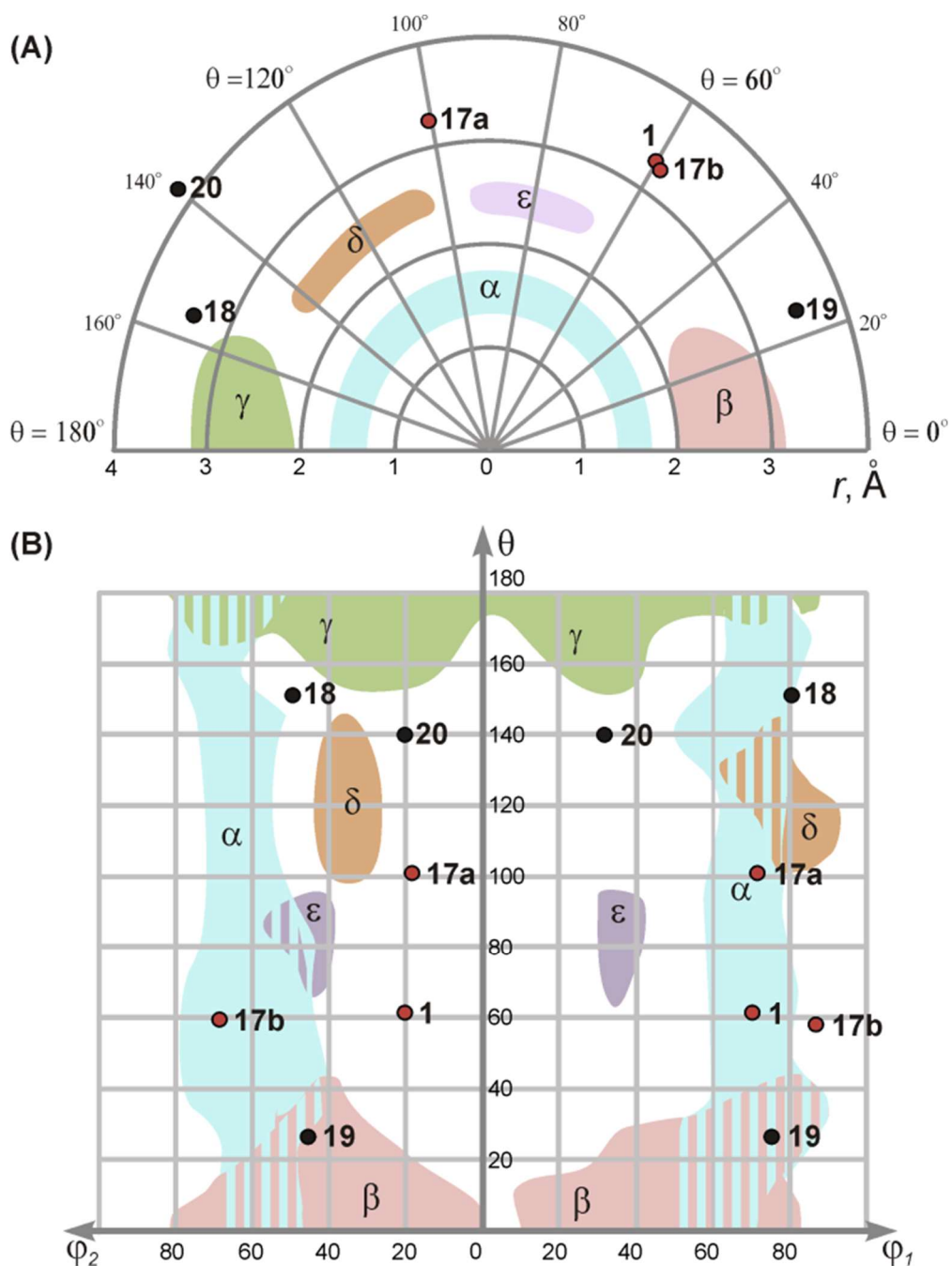


Сполуки або скафолди	$r$ , Å	$\varphi_1$ , °	$\varphi_2$ , °	$ \theta $ , °	Джерело
<b>3.1</b>	3.38	70	20	61	Дана робота
<b>3.17a</b> ( <i>транс</i> ) <sup>[a]</sup>	3.33	72	18	101	
<b>3.17b</b> ( <i>цис</i> )	3.34	86	69	59	
<b>3.18</b> <sup>[б]</sup>	3.42	81	30	151	<sup>167</sup>
<b>3.19</b> <sup>[б]</sup>	3.59	77	46	25	
<b>3.20</b>	4.12	33	21	140	

<sup>[a]</sup> значення є середніми для двох слабо відмінних конформерів, спостережених у твердому стані. <sup>[б]</sup> значення є середніми для відповідних стереоізомерних пар.

З іншого боку, каркаси **3.1** і **3.17b** розташовані віддалено від будь-якої "стандартної" області EVP. Відповідно до значень  $\theta$  ( $61^\circ$  і  $59^\circ$  відповідно), найближча аналогія спостерігається з областю  $\varepsilon$ , типовою для 1,3-дизаміщених піролідинів і піперидинів. Однак значення  $\varphi_1$ , що відповідає вихідному вектору  $\mathbf{n}_1$ , приєднаному до циклопропанового кільця, значно більше ( $70^\circ$  і  $72^\circ$  відповідно, порівняно з приблизно  $40^\circ$ ). Різниця у значеннях  $\varphi_1$  для **3.1** і **3.17b** значна ( $20^\circ$  і  $69^\circ$  відповідно), так вони наближаються до області  $\varepsilon$  з різних сторін, що робить їх придатним набором для ізостерних замінів. Тривимірна структура *цис*-1,5-дизаміщеного спіро[2.3]гексанового каркаса (знайдено в **3.17b**) є дійсно

унікальною. Вона займає частину хімічного простору, що характерна для 1,3-дизаміщених насичених гетероциклів, і яка є важкодоступною для інших вуглеводневих циклічних систем.



**Рис. 3.3.** Спіро[2.3]гексанові та спіро[3.3]гептанові похідні показані на: (A) графіку  $r - \theta$  (полярні координати); (B) графіку  $\theta - \varphi_1/\varphi_2$  (два графіки на одному). Области  $\alpha$ – $\varepsilon$  для EVP показані різними кольорами.

Додаткові цікаві особливості проявляються при аналізі кристалічного упакування **3.17a** і **3.17b** (Рис. 3.4). Зокрема, молекули **3.17b** утворюють внутрішньомолекулярні водневі зв'язки ( $\text{H}\cdots\text{O}$  2.157 Å;  $\angle \text{N-H}\cdots\text{O}$  168.0°), які стабілізують конформацію, дуже схожу на  $\beta$ -поворот у пептидах (Рис. 3.5).

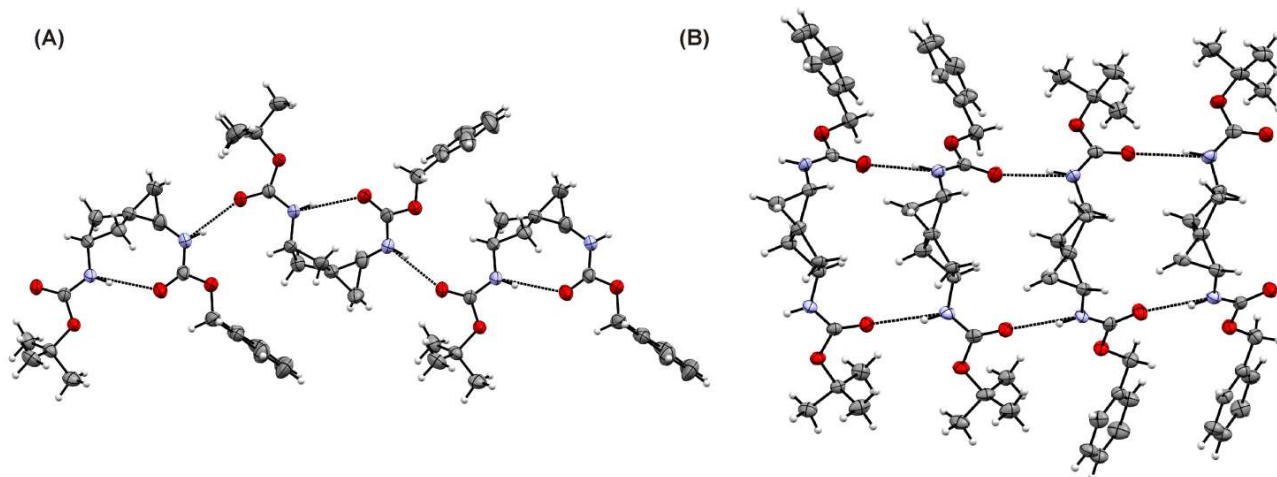


Рис. 3.4. Пакування молекул **3.17b** (A) та **3.17a** (B) у кристалічному стані.

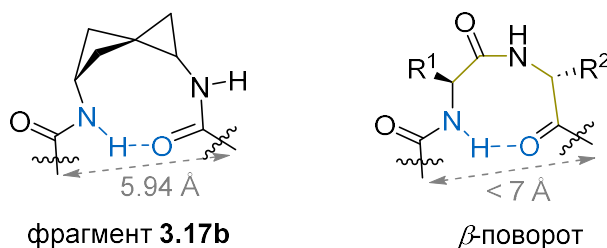


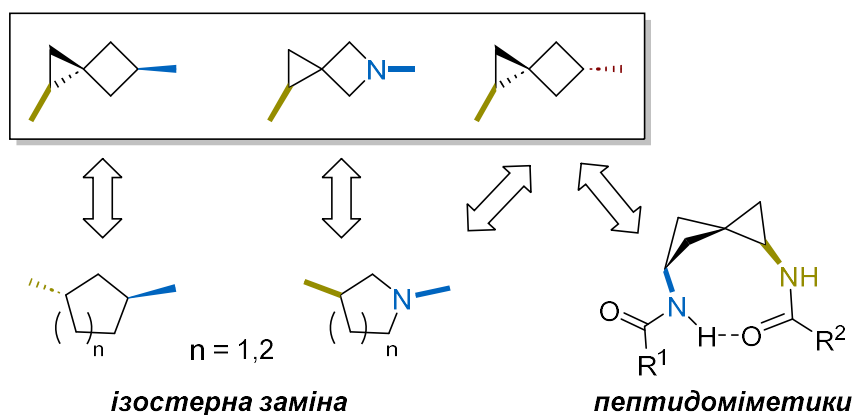
Рис. 3.5. Структурна подібність між каркасами **3.17b** та  $\beta$ -поворот.

Молекули утримуються разом шляхом міжмолекулярних водневих зв'язків ( $\text{H}\cdots\text{O}$  2.051 Å;  $\angle \text{N-H}\cdots\text{O}$  161.4°), утворюючи нескінченні ланцюги з мінімальними контактами між ланками.

З іншого боку, молекули **3.17a** приймають розгорнуті конформації та утворюють лише міжмолекулярні водневі зв'язки ( $\text{H}\cdots\text{O}$  1.989–2.209 Å;  $\angle \text{N-H}\cdots\text{O}$  162.6–168.5°), що призводить до утворення молекулярних ланцюгів з листоподібною структурою. Ці ланцюги утримуються разом шляхом слабких Ван-дер-Ваальсівських взаємодій.

### 3.4 Проміжні висновки

Було описано ефективні синтетичні підходи для отримання монозахищених діамінових похідних 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанових каркасів. Основна методика ґрунтується на циклопропануванні метиленциклобутану або азетидину, що також дозволяє отримати карбоциклічні представники як чисті діастереомери. Це стало можливим завдяки стереоізомерному розділенню ортогонально біс-захищених похідних діамінів. Структурний аналіз за допомогою рентгенівської дифракції та подальший аналіз EVP показали, що ці сполуки значно розширюють хімічний простір тривимірних молекул, пропонуючи нові ізостерні заміщення для 1,3-дизаміщених п'яти- і шести-членних насичених карбо- і гетероциклічних кілець (Рис. 3.6). Таким чином, (аза)спіро[2.3]гексани є цінним доповненням до (аза)спіро[3.3]гептанів, які останніми роками широко використовуються для раніше згадуваних цілей. Крім того, аналіз водневих зв'язків у кристалічному стані показав, що *цис*-1,5-діаміноспіро[2.3]гексани є перспективними будівельними блоками для розробки пептидоміметиків з  $\beta$ -поворотом.

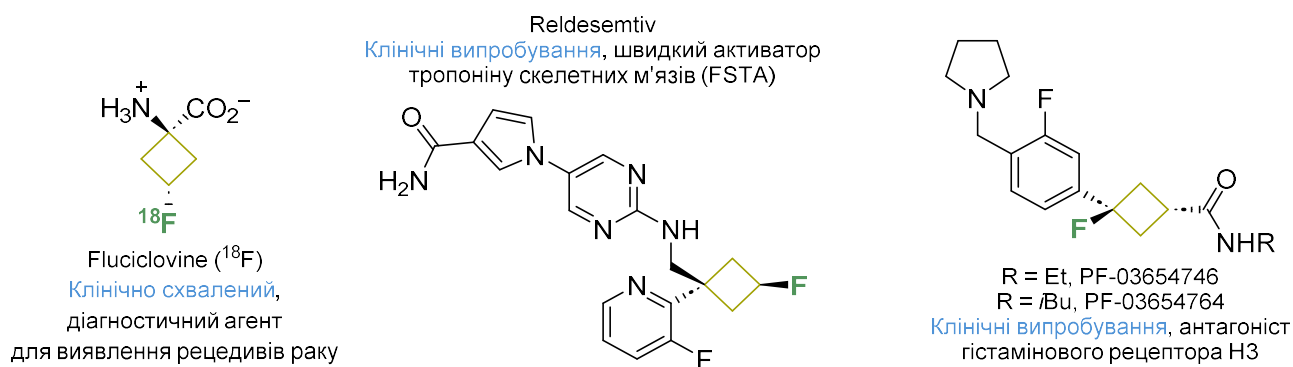


**Рис. 3.6.** Можливе застосування 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанів в біоорганічній і медичній хімії.

## РОЗДІЛ 4. ФЛУОРОЦИКЛОБУТАНОВІ ТА ФЛУОРОВАНІ СПИРО[3.3]ГЕПТАНОВІ БУДІВЕЛЬНІ БЛОКИ

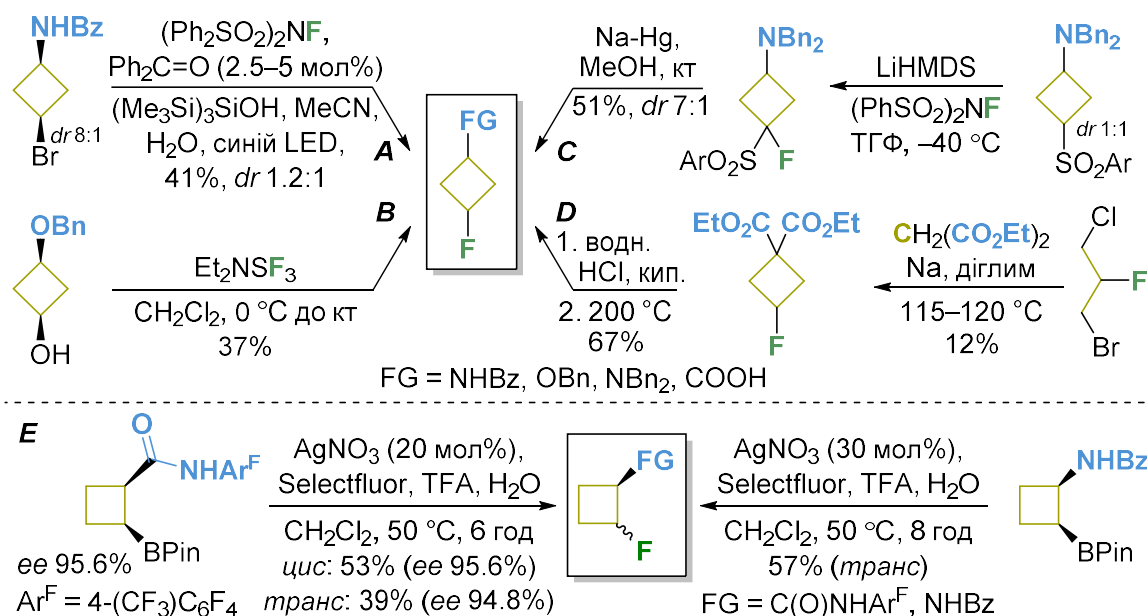
### 4.1 Використання флуорованих циклобутанів

Циклобутан є важливим структурним мотивом у сучасному відкритті лікарських засобів через низьку молекулярну масу, збагаченню  $sp^3$ -гібридизованими атомами карбону та обмеження конформацій.<sup>172–174</sup> З іншого боку, введення атомів флуору в молекули – це одна з найпоширеніших структурних модифікацій у медичній хімії з метою поліпшення біологічного профілю сполук.<sup>175–178</sup> У цьому контексті, монофлуоровані циклобутанові будівельні блоки мають особливе значення для органічної та медичної хімічної.<sup>179,180</sup> Підтвердження цього факту можна знайти в базі даних DrugBank<sup>181</sup> де описано інформацію про Fluciclovine ( $^{18}\text{F}$ ) — діагностичний агент для позитронно-емісійної томографії (PET) для виявлення рецидивів раку, затверджений FDA (Food and Drug Administration, Управління з продовольства і медикаментів США) у 2016 році. Також, перспективний лікарський кандидат Reldesemtiv був представлений як швидкий активатор тропоніну скелетних м'язів (FSTA) для потенційного лікування аміотрофічного бічного склерозу (ALS) і спінальної м'язової атрофії (SMA).<sup>182</sup> Інші приклади монофлуорованих циклобутанів у клінічних випробуваннях – це сполуки з шифром PF-03654764 і PF-0365474, які є антагоністами гістамінового рецептора  $H_3$  з потенціалом для лікування алергічного риніту.<sup>183</sup> Також відомо про циклобутан PF-03654746 – перспективний засіб для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, нарколепсії, надмірної денної сонливості, шизофренії, а також синдрому Туретта. Варто відзначити, що, згідно з даними DrugBank,<sup>181</sup> монофлуоровані 3-заміщені циклобутани досить поширені, тоді як їх ізомери заміщені у 2-положенні в базі даних не представлені. Це свідчить про обмежену синтетичну доступність таких похідних.



**Рис. 4.1.** Представники фармацевтично значущих похідних, що містять флуороциклобутановий фрагмент.

Згідно з літературними даними, існує чотири основні синтетичні підходи для отримання 1,3-заміщених флуороциклобутанів (Схема 4.1). Методи включають нуклеофільне заміщення флуорид-аніоном<sup>184</sup> або деоксифлуорування за допомогою DAST,<sup>185,186</sup> morph-DAST, або Deохо-Fluor<sup>®</sup> (B).<sup>187</sup> Інший підхід базується на фоторедокс-флуоруванні циклобутанброміду, однак він супроводжується низькою діастереоселективністю (A).<sup>188</sup> Перспективним синтетичним підходом є електрофільне  $\alpha$ -C–H-флуорування циклобутилсульфону для отримання 3-флуороциклобутил-аміна після видалення сульфонільної групи (C).<sup>189</sup>



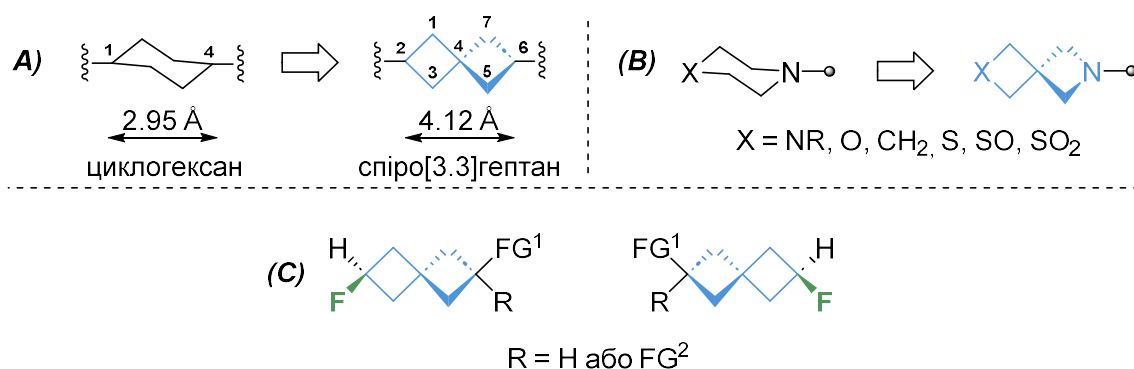
**Схема 4.1.** Підходи до синтезу циклобутанових будівельних блоків, що містять один атом флуору.

Ще одним підходом є конструювання молекули 3-флуороциклобутану за допомогою біс-алкілювання малонату 1-бромо-3-хлоро-2-флуоропропаном; після чого проводиться гідроліз та декарбоксілювання з отриманням 3-флуороциклобутан карбоновоїкислоти (4.1) у вигляді суміші діастереомерів зі співвідношенням близько 1:1 (*D*).<sup>190</sup>

Натомість, 2-флуоровані циклобутани отримували шляхом флуородеборилування відповідних боропінаколатів при дії Selectfluor (Схема 4.1, Е).<sup>191–193</sup> Через радикальний механізм процесу реакції не проявляли діастереоселективності, проте цільові продукти можна було виділити у чистій формі після розділення отриманих стереоізомерів.

Введення атома флуору поблизу функціональної групи у гнучкі будівельні блоки може змінити конформаційні переваги цільової системи через структурні особливості, що зумовлюють *gash*-ефект між ключовими елементами.<sup>194–197</sup> Цю проблему можна вирішити за допомогою конформаційно жорстких  $sp^3$ -збагачених будівельних блоків, що мають атом флуору (мітка) в зовнішній позиції. Водночас монофлуоровані циклоалканові похідні не відповідають цим вимогам через конформаційні перетворення між ізоенергетичними формами.<sup>198</sup> Крім того, їхній синтез вимагає спеціальних підходів для контролю стереохімії, а також унікальних методик для розділення відповідних діастереомерів. Ці обмеження можна подолати у випадках використання спіроциклічних каркасів,<sup>7–9,199</sup> які довели свою ефективність як тривимірні ізомери циклоалканів.

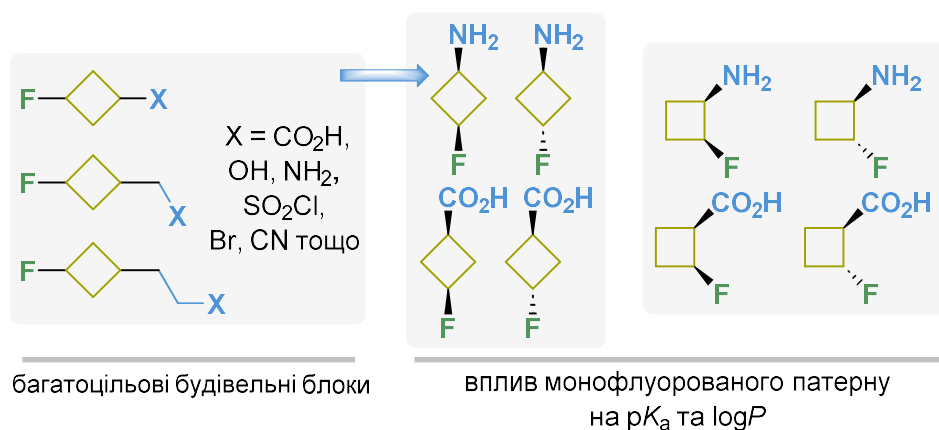
У цьому контексті спіро[3.3]гептановий каркас може бути розглянутий як близький ізомер і конформаційно обмежений замінник циклогексанового каркаса (Рис. 4.2, А).<sup>167</sup> Це також стосується систем, що містять гетероатом (Рис. 4.2, В).<sup>200,201</sup> Аналіз молекул, що містять гетероатом-заміщені азаспіро[3.3]гептанові каркаси замість піперидину, піперазину, морфоліну або тіоморфоліну, продемонстрував значне покращення фармакологічного профілю модифікованих сполук. Зокрема, це дозволило зберегти біологічну активність, а також підвищити водну розчинність, гідрофільність і метаболічну стабільність.<sup>200</sup>



**Рис. 4.2.** Спіроциклічні ізостери насичених карбо- та гетероциклічних шестичленних кілець.

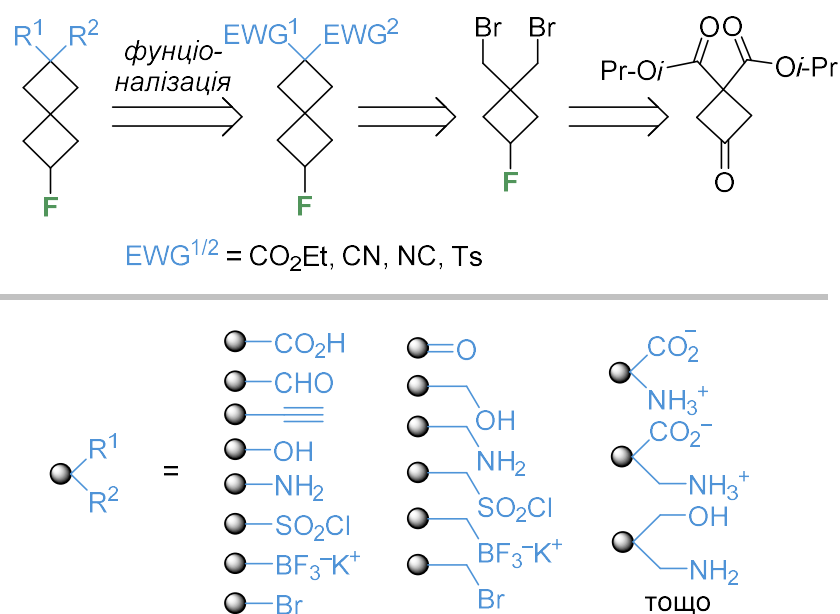
Враховуючи вищевикладене, 6-флуороспіро[3.3]гептан може розглядатись як конформаційно жорсткий аналог 4-флуороциклогексану, де флуор однозначно розташований у зовнішньому положенні. Особливістю спіроциклічного каркаса, що також може бути важливою, є його (а)симетрія. Водночас 1-заміщені 4-флуороциклогексани часто доступні у вигляді складних для розділення діастереомерних сумішей,<sup>202</sup> 2-(ді)заміщені 6-флуороспіро[3.3]гептани існують як енантіомерні пари завдяки їхній аксіальній хіральності (Рис. 4.3, С).

У цій частині роботи поставлено за мету розробку ефективного багатогранового синтезу різних будівельних блоків на основі флуорованих циклобутанів та їх біциклічних аналогів. Завданням було отримання ізомерних флуороциклобутанів, включаючи діастереомерно чисті *цис*- і *транс*- ізомери 2/3-флуороциклобутан карбонових кислот і відповідних амінів (Рис. 4.3).



**Рис. 4.3.** Цільові монофлуоровані циклобутанові будівельні блоки для цього дослідження.

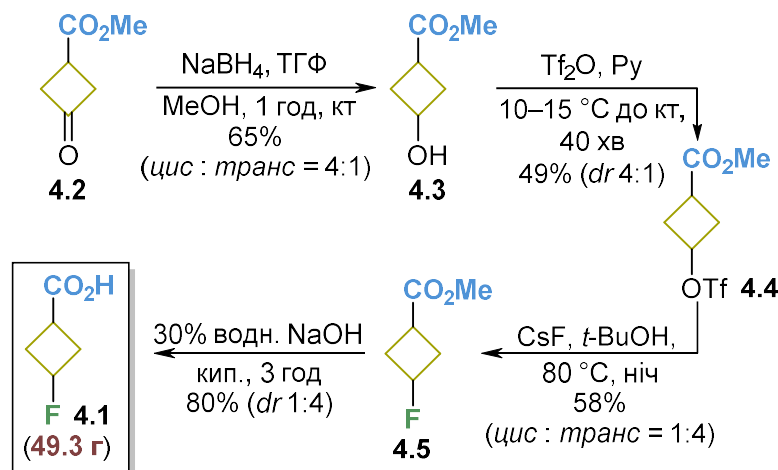
Також заплановано вивчення фізико-хімічних властивостей (таких як  $pK_a$  і  $\text{Log}P$ ) відповідних модельних похідних, щоб оцінити ефекти монофлуорування та продемонструвати потенціал 2- і 3-флуороциклобутильних замісників для застосувань у медичній хімії (Рис. 4.4). Ця інформація необхідна для порівняння даних синтетичних, фізико-хімічних і хемоінформаційних досліджень 2-заміщених 6-флуороспіро[3.3]гептанів, а також синтез серії відповідних моно- та біфункціональних будівельних блоків, отриманих із цього каркаса. За нашими даними, цей клас сполук не описаний у літературі. Тому було запропоновано конвергентну синтетичну стратегію на основі використання ключового інтермедіату - 1,1-біс(бромометил)-3-флуороциклобутану. Цю сполуку можна отримати у чотири стадії з добре описаного діізопропіл-3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоксилату.<sup>203–205</sup> Використовуючи конвергентну ретросинтетичну стратегію, можливим стає вирішення завдання, що стосується отримання кількох 2,2-дифункціоналізованих 6-флуороспіро[3.3]-гептанів, які можуть бути зручними попередниками для великої серії 6-флуороспіро[3.3]гептанових будівельних блоків.



**Рис. 4.4.** Ретросинтетичний аналіз 6-флуороспіро[3.3]гептанових будівельних блоків.

## 4.2 Синтез функціоналізованих 2- і 3-флуороциклобутанів

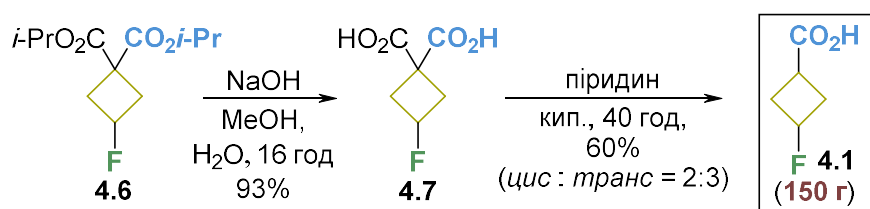
Дана частина роботи розпочалась з багатограмового отримання 3-флуороциклобутан-1-карбонової кислоти (**4.1**), ключового проміжного продукту для отримання всіх інших 3-флуорованих будівельних блоків циклобутану. Як зазначено вище, синтез карбонової кислоти **4.1** був описаний в 1990 році (див. Схему 4.1, *A*), але, цей процес виявився неефективним при масштабуванні через низький вихід на етапі утворення циклобутану (лише 12%).<sup>190</sup> У запропонованому в цій роботі підході використано комерційно доступний метил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилату (**4.2**), який ввели в реакцію відновлення з  $\text{NaBH}_4$  в ТГФ – MeOH для отримання спирту **4.3**. Реакція була діастереоселективною, і сполука **3** була отримана як суміш зі співвідношенням 4:1 *цис*- і *транс*- ізомерів з виходом 65% (Схема 4.2). Спирт **4.3** піддали реакції з  $\text{Tf}_2\text{O}$  в піридині. Отриманий трифлат **4.4** (49% вихід) піддавали нуклеофільному заміщенню при дії  $\text{CsF}$  в *t*-BuOH при 80 °C (58% вихід). Внаслідок інверсії конфігурації стереоцентру, метил-3-флуороциклобутан-карбоксилат (**4.5**) було виділено як суміш *цис*- і *транс*- ізомерів зі співвідношенням 1:4. Після лужного гідролізу, карбонова кислота **4.1** була отримана з виходом 80% (*dr* 1:4 (*цис*- : *транс*-)) на масштабах до 50 грамів).



**Схема 4.2.** Синтез 3-флуороциклобутан-1-карбонової кислоти (**4.1**) з оксоциклобутанкарбоксилату.

Альтернативний підхід до отримання карбонової кислоти **4.1** полягав у використанні діізопропіл-3-флуороциклобутан-1,1-дикарбоксилату (**4.6**) (Схема

4.3). Основні етапи синтезу сполуки **4.1** включали лужний гідроліз, для отримання дикарбонової кислоти **4.7** (вихід 93%) та її декарбоксілювання у піридині (вихід 60%). Однак цей підхід дав нижчу діастереоселективність ( $dr \sim 2:3$ , *цис*- : *транс*-). Хоча цей метод можна застосувати у масштабі до 150 грамів 3-флуороциклобутан-карбоксилової кислоти (**4.1**), показано, що початковий підхід (показаний на Схемі 4.2) має більше переваг, оскільки діестер **4.6** є менш доступним, ніж сполука **4.2**.



**Схема 4.3.** Альтернативний підхід до 3-флуороциклобутан-1-карбонової кислоти (**4.1**), починаючи з діізопропіл-3-флуороциклобутан-1,1-дикарбоксилату (**4.6**).

Для подальшого синтезу будівельних блоків на основі 3-флуороциклобутану використовували сполуку **4.1**, отриману згідно зі Схемою 4.2 (за винятком випадків, коли зазначено інше). У результаті більшість цільових продуктів отримано зі збереженням діастереомерного співвідношення 4:1. Карбонову кислоту **4.1** піддали реакції з оксалілхлоридом, NaN<sub>3</sub>, а потім – *t*-BuOH в толуені при 90 °С, що привело до утворення *N*-Вос-захищеного аміна **4.8** (вихід 65%) (Схема 4.4). Після зняття Вос-захисту при дії 2 М НСl в MeOH, відповідний гідрохлорид **4.9**·НСl отримано з виходом 90%. Крім того, амід **4.10** було отримано реакцією сполуки **4.1** з оксалілхлоридом і потім – газоподібним NH<sub>3</sub> (вихід 72%). Після відновлення продукту **4.10** дією LiAlH<sub>4</sub>, було отримано первинний амін **4.11** (виділений як гідрохлорид з виходом 49%). Нітрил **4.12** синтезовано з виходом 65% дегідратацією амиду **4.10** за допомогою P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

Далі карбонову кислоту **4.1** було відновлено до спирту **4.13** (90% вихід) за допомогою ВН<sub>3</sub>·Ме<sub>2</sub>С при кімнатній температурі (Схема 4.5). Окислення спирту **4.13** за Сверном дозволило синтезувати альдегід **4.14** з виходом 73%.

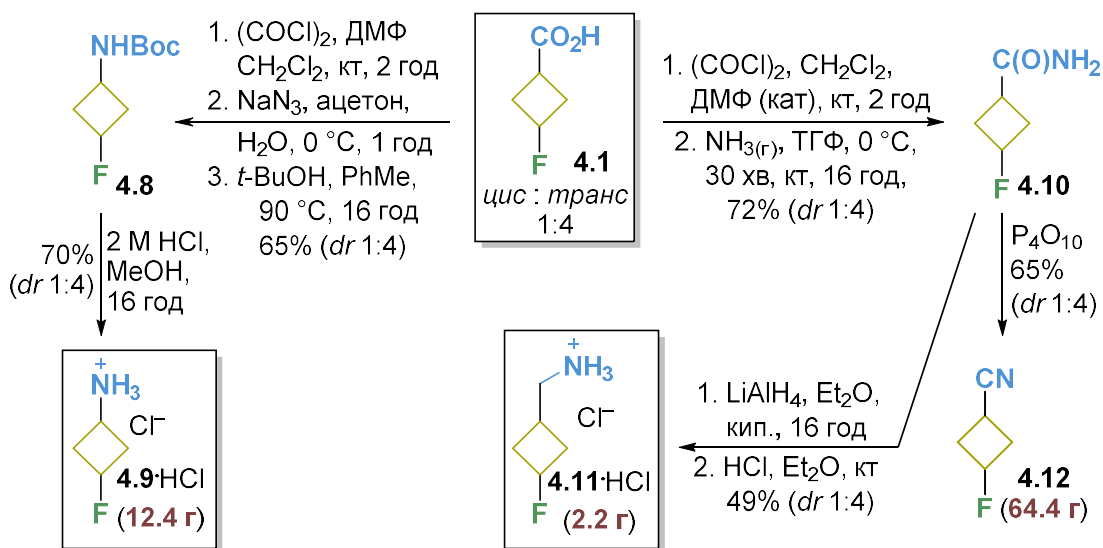


Схема 4.4. Синтез амінів 4.9–4.11 та нітрилу 4.12.

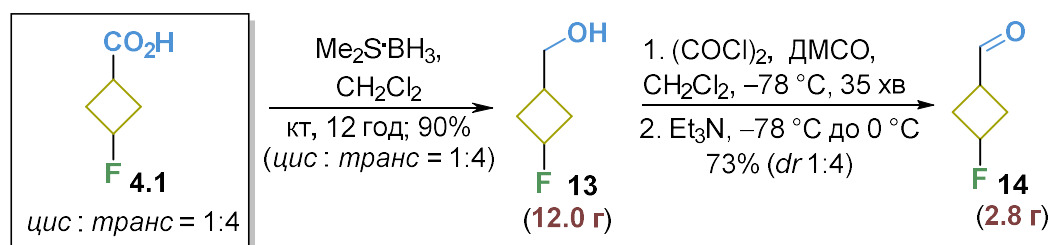


Схема 4.5. Синтез спирту 4.13 та альдегіду 4.14.

1-Бром-3-флуороциклобутан (4.15) було отримано з виходом 51% як 3:2 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів шляхом декарбоксілювання-бромовання карбонової кислоти 4.1 (у цьому випадку використовувалася сполука 4.1, отримана відповідно до Схеми 4.3). Для цього отримано естер Бартона зі сполуки 4.1, який був використаний для реакції з  $\text{CBrCl}_3$  під час опромінення (Схема 4.6). Далі продемонстровано використання броміду 4.15 як легкодоступного реагенту для нуклеофільної заміни через реакцію з  $\text{KSAc}$  в ДМФ при  $50^\circ\text{C}$ , що дало змогу отримати продукт 4.16 (співвідношення 2:3, *цис* : *транс*) з виходом 85%. Тіол 4.17 отримано зі сполуки 4.16 за допомогою реакції з  $\text{LiAlH}_4$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  при кімнатній температурі (вихід 65%). Сульфонілхлорид 4.18 також отримано з проміжного продукту 4.16 шляхом окисного хлорування при дії  $\text{Cl}_2$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  (вихід 76%).

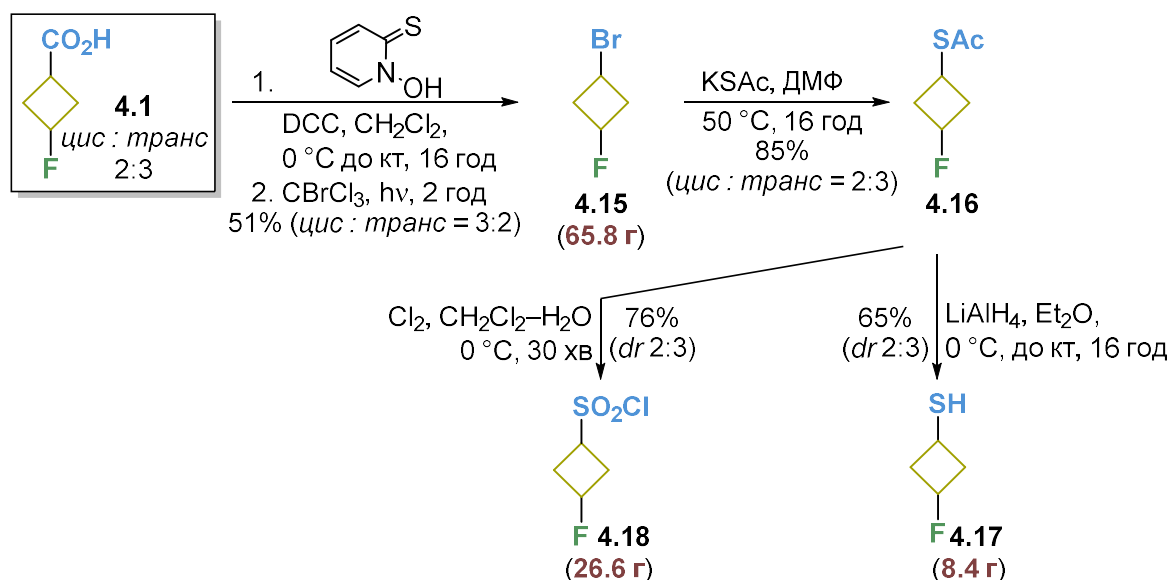


Схема 4.6. Синтез броміду **4.15**, тіолу **4.17**, і сульфонілхлориду **4.18**.

Серія гомологічних будівельних блоків була отримана зі спирту **4.13**. Спочатку сполуку **4.13** введено в реакцію з  $\text{MsCl}$  в присутності  $\text{Et}_3\text{N}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  для утворення мезилату **4.19** (вихід 86%). Реакція нуклеофільного заміщення використовуючи  $\text{KCN}$  в ДМСО дозволила отримати нітрил **4.20** (вихід 84%), який надалі перетворено на карбонову кислоту **4.21** (вихід 81%) гідролізом у присутності  $\text{NaOH}$  в  $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$  при кипінні (Схема 4.7). Крім того, сполуку **4.19** можна використовувати в реакції нуклеофільного заміщення при використанні  $\text{KBr}$  в триетиленгліколі при  $100^\circ\text{C}$  для отримання броміду **4.22** з виходом 69% (Схема 4.8). Нуклеофільне заміщення при дії  $\text{KSAc}$  в ДМФ було також проведено при  $80^\circ\text{C}$  для отримання відповідного тіоацетату **4.23** (вихід 77%), який легко перетворювали на сульфонілхлорид **4.24** з виходом 80% окисним хлоруванням під дією  $\text{NCS}$ .

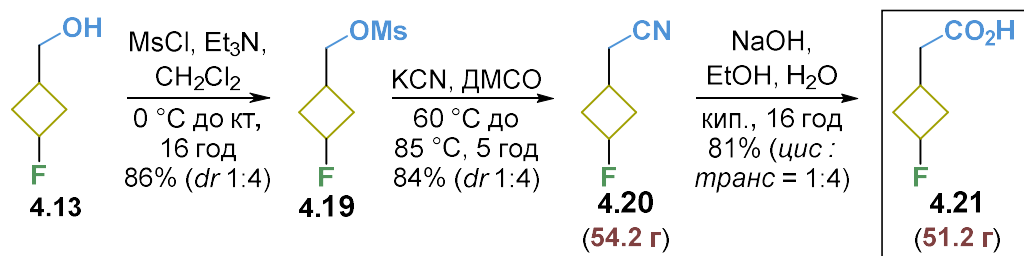


Схема 4.7. Синтез нітрилу **4.20** та карбонової кислоти **4.21**.

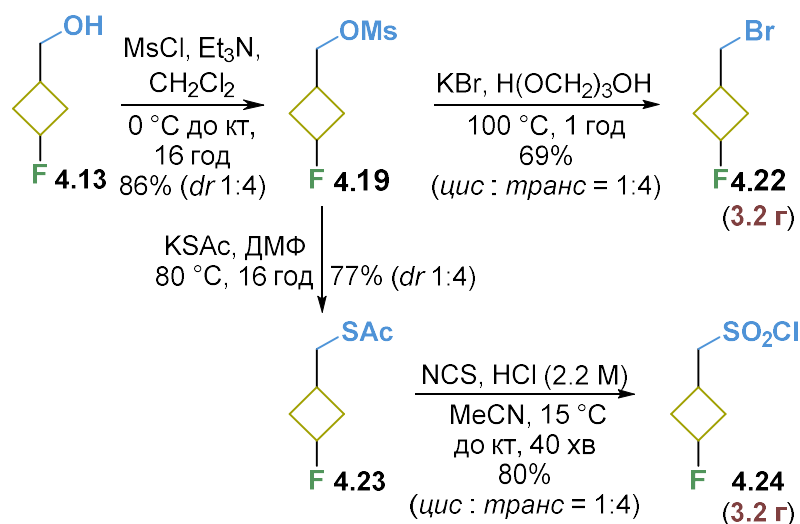


Схема 4.8. Синтез броміду 4.22 та сульфонілхлориду 4.24.

Додатково синтезовано вищі гомологи заміщених 3-флуороциклобутильних сполук (Схема 4.9). Відновлення карбонової кислоти 4.21 до спирту 4.25 проводили за допомогою  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (вихід 86%), а отриманий спирт перетворювали на мезилат 4.26, бромід 4.27, тіоацетат 4.28 та сульфонілхлорид 4.31 з виходами від 73% до 90% шляхом раніше згаданих реакцій функціональних груп.

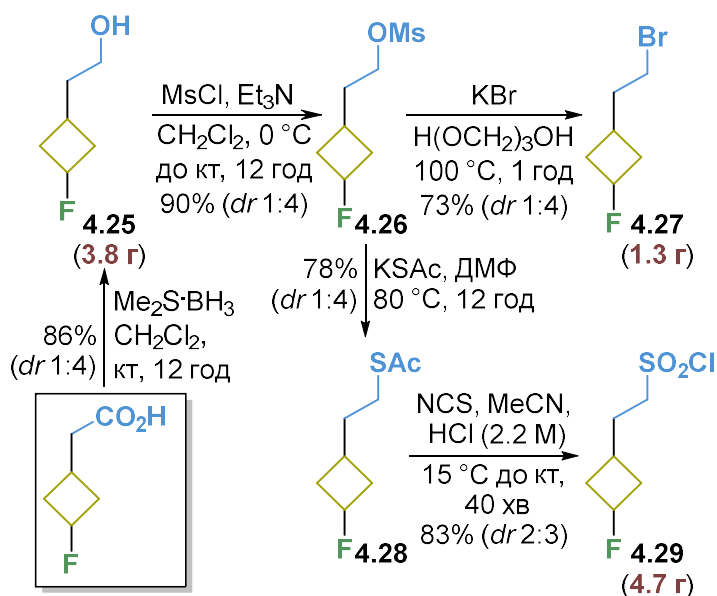


Схема 4.9. Синтез спирту 4.25, броміду 4.27, та сульфонілхлориду 4.29.

Далі досліджували синтез заміщених 3-флуороциклобутильних будівельних блоків у вигляді чистих діастереомерів. Оскільки отримання здійснювали хроматографічним розділенням, використовували 2:3 суміш *цис*-4.1 і *транс*-4.1,

отримана згідно зі Схемою 4.3, оскільки в ній містяться обидві сполуки у значних кількостях. Карбонову кислоту **4.1** масою 150 г, отриману після декарбоксиляції сполуки **4.7**, розділили на три частини, і кожену з них піддали хроматографічному розділенню на силікагелі за допомогою суміші *n*-гексан – EtOAc (10/1, *v/v*) з 3% HCO<sub>2</sub>H як елюенту, що дало змогу отримати чисті *транс*-**4.1** і *цис*-**4.1** з виходами 33% (58.5 г) і 23% (41.2 г) з урахуванням сполуки **4.7**. Обидва діастереомери карбонової кислоти **4.1** використовували в описаних вище реакціях задля отримання первинних амінів *цис*-/*транс*-**4.9** і *цис*-/*транс*-**4.11** як гідрохлоридів (Схема 4.10). Ці приклади демонструють, що значну частину будівельних блоків, наведених на Схемах 4.4–4.9, можна отримати у вигляді чистих діастереомерів, починаючи з *цис*- або *транс*-**4.1**.

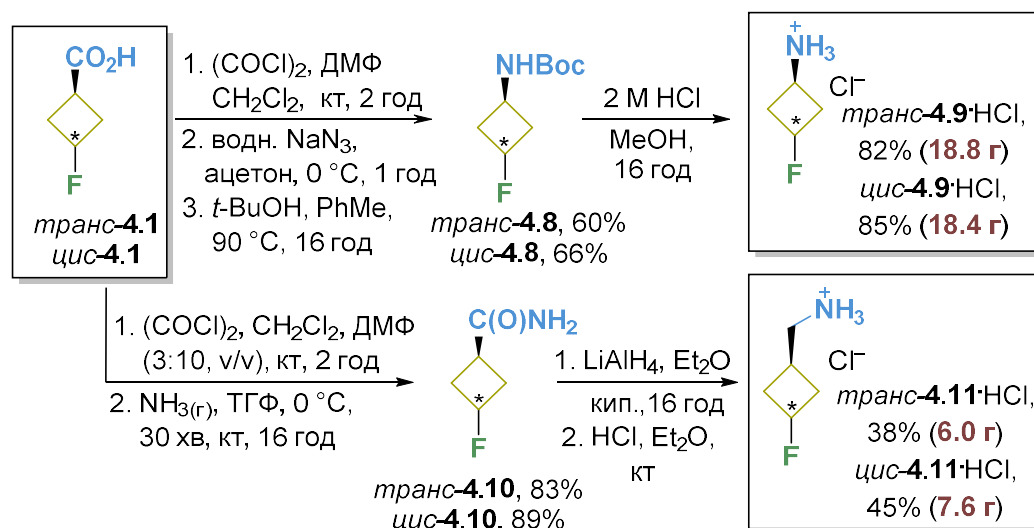
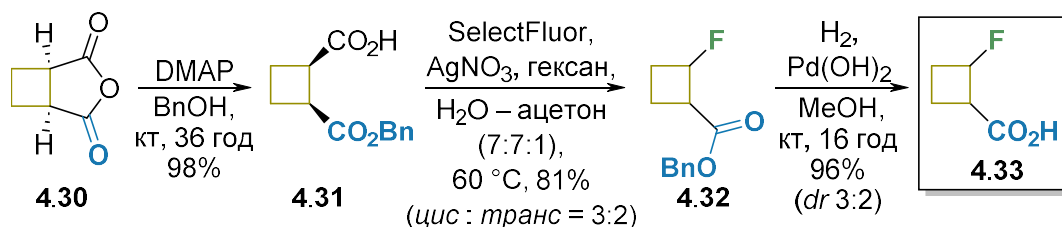


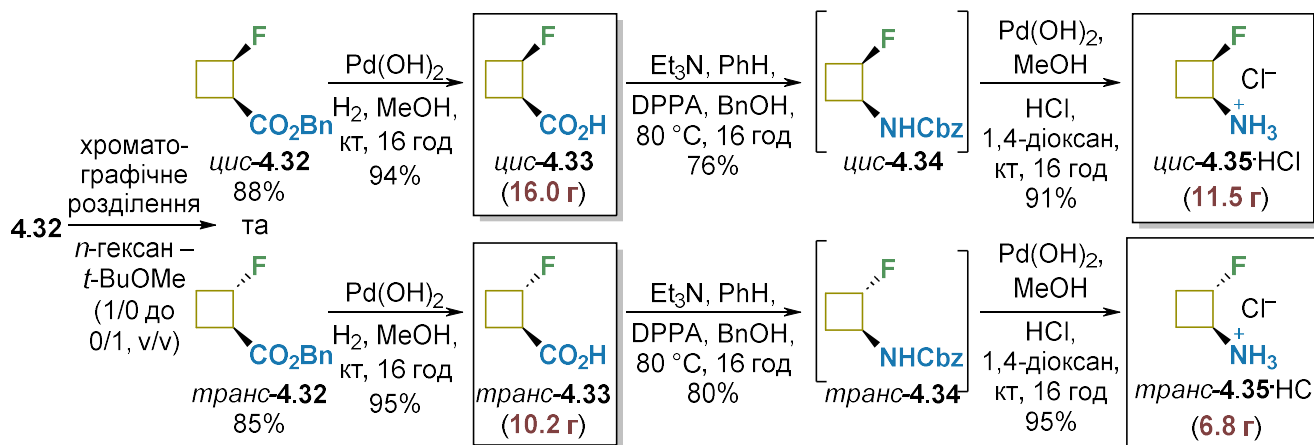
Схема 4.10. Синтез амінів *цис*-/*транс*-**4.9** та *цис*-/*транс*-**4.11**.

Наступну частину роботи присвячено синтезу 2-флуоровмісних циклобутанів. Для цього біциклічний ангідрид **4.30** піддавали селективному розкриттю при дії ВпОН – DMAP для отримання моноестеру **4.31** (вихід 98%) (Схема 4.11). Продукт **4.31** застосовували для синтезу бензил-2-флуороциклобутанкарбоксилату (**32**) через декарбоксилювання-флуорування за допомогою SelectFluor (вихід 81%, *dr* ~ 3:2 (*цис* : *транс*)). Далі гідрогеноліз дозволив отримати карбонову кислоту **4.33** з виходом 96%. Усі спроби поділу діастереомерів **4.33** кристалізацією з фенілетиламіном або солями дициклогексиламіна не були успішними.



**Схема 4.11.** Синтез 2-флуорциклобутанкарбонової кислоти **4.33** (показано відносні конфігурації).

Отже, діастереомерну суміш естерів **4.32** (*dr* 3:2) розділили хроматографічно для отримання діастереомерно чистих *цис*-**4.32** і *транс*-**4.32** (виходи відповідно 88% і 85%) (Схема 4.12). Отримані естери піддали гідрогенолізу в присутності Pd(OH)<sub>2</sub> в MeOH для отримання чистих 1,2-дизаміщених карбонових кислот *цис*-**4.33** і *транс*-**4.33** (виходи 94% (16.0 г) і 95% (10.2 г) відповідно). Надалі, реакція Курціуса з Et<sub>3</sub>N, DPPA і BnOH дозволила отримати Cbz-захищені аміни *цис*-**4.34** і *транс*-**4.34** (виходи відповідно 76% і 80%). Потім Cbz захист було успішно знято за допомогою гідрогенолізу з Pd(OH)<sub>2</sub> в MeOH і розчину HCl в 1,4-діоксані, а цільові гідрохлориди *цис*- і *транс*-2-флуороциклобутан-1-аміна **4.35**·HCl було отримано з виходами 91% (11.5 г) і 95% (6.79 г) відповідно.



**Схема 4.12.** Синтез *цис*- і *транс*-ізомерів карбонової кислоти **4.33** і аміна **4.35** (показано відносні конфігурації).

Альтернативний підхід до синтезу *цис*-**4.33** ґрунтувався на застосуванні *гем*-дифлуороциклобутанкарбонової кислоти **4.36**<sup>206</sup> (Схема 4.13). У цьому випадку

синтез розпочався з естерифікації **4.36** при дії  $\text{VnBr}$  і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ДМФ (вихід 98%). Отриманий естер **4.37** ввели у реакцію елімінування при дії  $\text{LiHMDS}$  в ТГФ при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , що привело до утворення циклобутенкарбоксилату **4.38** з виходом 61%. Каталітичне гідрогенування сполуки **4.38** в присутності  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  призвело до утворення *цис*-**4.33** з 63% виходом (51.2 г).

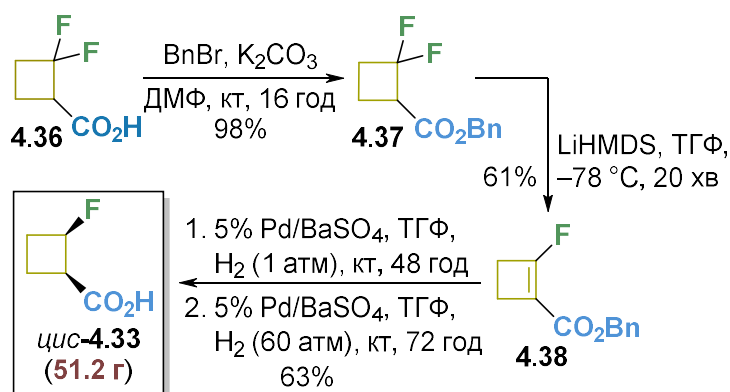


Схема 4.13. Діастереоселективний синтез карбонової кислоти *цис*-**4.33**.

Відновлення карбонової кислоти *цис*-**4.33** проведено за допомогою  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  для отримання спирту *цис*-**4.39** (вихід 81%) (Схема 4.14). Отримана сполука була сульфонільована при дії  $\text{MsCl}$  і  $\text{Et}_3\text{N}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (вихід 99%). Отриманий мезилат *цис*-**4.40** був введений у реакцію нуклеофільного заміщення з  $\text{NaN}_3$  в ДМФ при  $55\text{ }^\circ\text{C}$  (вихід 83%). Нарешті, відповідний азид був перетворений у гідрохлорид *цис*-2-флуороциклобутилметанаміна (*цис*-**4.41**· $\text{HCl}$ ) за допомогою реакції Штаудінгера (вихід 98%; загальний вихід 81% з *цис*-**4.40**).

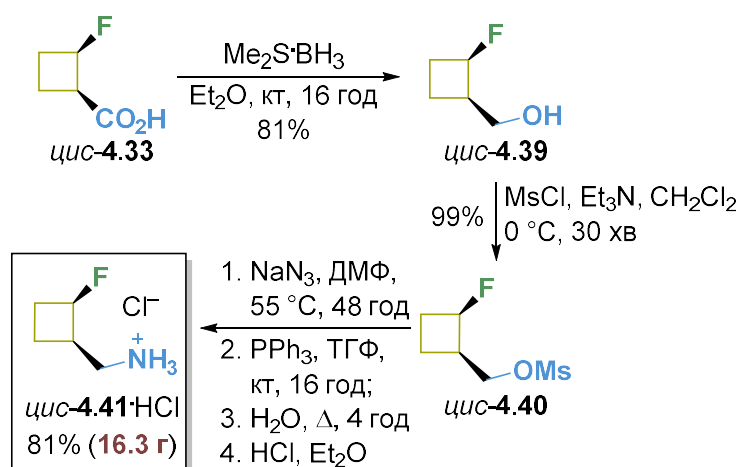
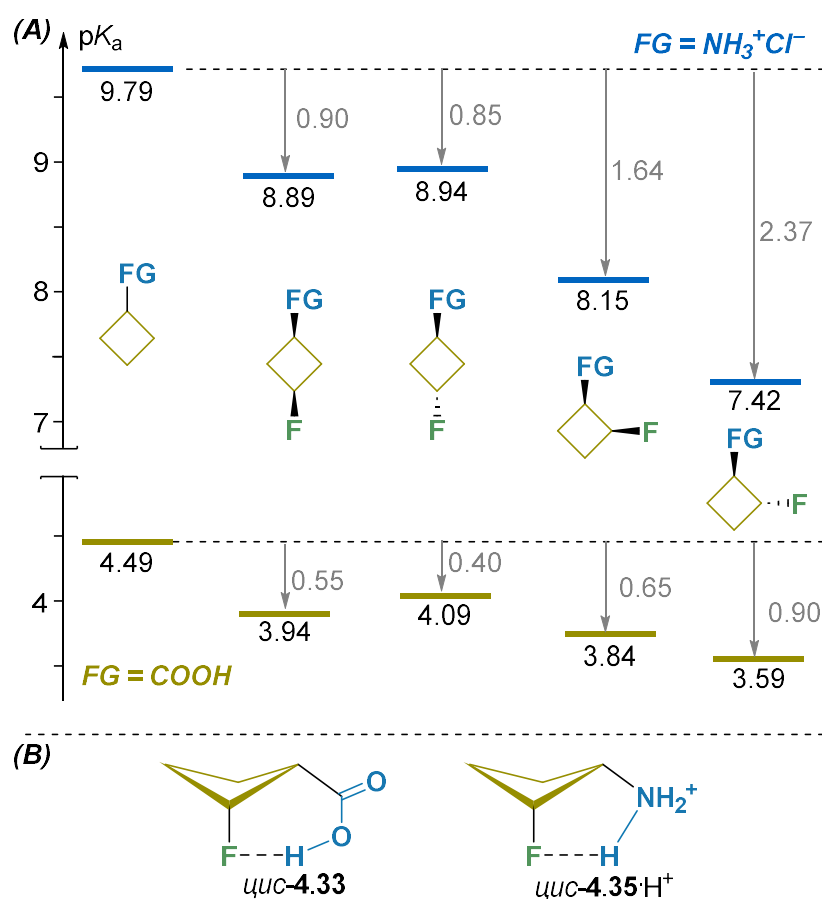


Схема 4.14. Синтез гідрохлориду аміна *цис*-**4.41**· $\text{HCl}$ .

### 4.3 Фізико-хімічні властивості 2- і 3-флуороциклобутанів

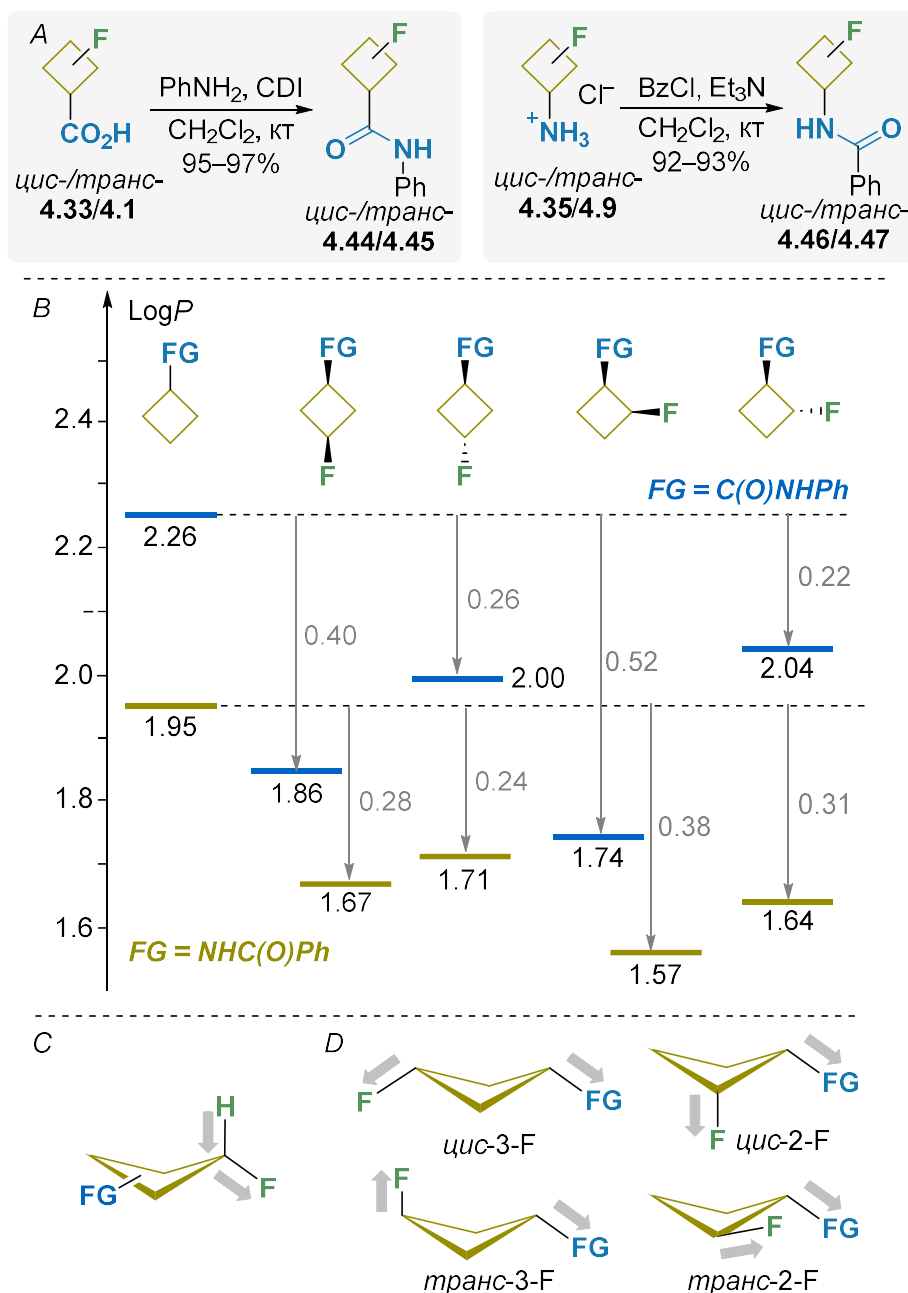
Для оцінки впливу монофлуорування на фізико-хімічні властивості циклобутанів та демонстрації потенціалу 2- та 3-флуороциклобутильних замісників у медичній хімії визначено значення  $pK_a$  та  $\text{Log}P$  для модельних похідних, які були порівняні зі значенням для нефлуорованих аналогів (Рис. 4.5, А). Очікувано, введення флуору збільшило кислотність як карбонових кислот ( $\Delta pK_a = 0.40\text{--}0.90$ ), так і гідрохлоридів амінів ( $\Delta pK_a = 0.85\text{--}2.37$ ). Цей вплив був вираженішим для 2-ізомерів, що пов'язано з індуктивним ефектом електронегативного замісника. Необхідно також відзначити, що значення  $\Delta pK_a$  для *транс*-ізомерів 2-флуорованих циклобутанів, таких як *транс*-4.33 і *транс*-4.35·HCl, майже в 1.5 рази вищі, ніж у їхніх *цис*-аналогів. Це можна пояснити стабілізацією протонованих форм через слабкі X–H···F взаємодії, що можливі лише для *цис*-ізомерів (Рис. 4.5, В).



**Рис. 4.5.** (А) Виміряні значення  $pK_a$  (23 °С) для карбонових кислот 4.1, 4.33, 4.42 та гідрохлоридів амінів 4.9·HCl, 4.35·HCl, 4.43·HCl. (В) Слабкі X–H···F взаємодії, що ймовірно, стабілізують протоновані форми *цис*-4.33 і *цис*-4.35·HCl.

Для 3-флуорованих циклобутанів такого ефекту не спостерігалось: навпаки, у цьому випадку *транс*-ізомери були навіть дещо менш кислотними

Для оцінки впливу монофлуорування на ліпофільність ( $\text{Log}P$ ) функціоналізованих похідних циклобутану всі раніше згадані *цис*- і *транс*-ізомери карбонових кислот та гідрохлоридів амінів перетворили на модельні аніліди **4.44/4.45** та бензаміди **4.46/4.47** згідно з раніше описаними стандартними методиками (Рис. 4.6, A).<sup>207</sup>



**Рис. 4.6.** Синтез (A), значення  $\text{Log}P$  при 23 °C (B), та можливі раціоналізації ефектів флуору (C, D) для модельних похідних флуорциклобутану **4.44–4.47**.

У всіх випадках флуорування спричинило зниження значень  $\text{Log}P$  порівняно з немодифікованими похідними циклобутану<sup>145</sup> ( $\Delta\text{Log}P = 0.22\text{--}0.52$  одиниці) (B). Цей ефект пояснюється значною поляризацією C–F і сусідніх C–H зв'язків, подібно до спостережень в інших насичених (гетеро)циклічних системах (C).<sup>208,209</sup> Водночас *цис*-ізомери виявилися більш гідрофільними, ніж їхні *транс*-аналогами, а 2-флуоровані ізомери мали нижчі значення  $\text{Log}P$  порівняно з 3-флуорованими. Ці результати узгоджуються з вищими дипольними моментами відповідних молекул у кожному з випадків (D).

#### 4.4 Синтез 2-(бі-)функціоналізованих 6-флуороспіро[3.3]гептанів.

Запропонована синтетична послідовність також полягала у використанні 3-флуороциклобутандикарбоксилату **4.6**, тому необхідною стала розробка ефективного методу його отримання. Згідно з вищезгаданою ретросинтетичною стратегією, карбонільну групу діізопропіл-3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоксилату (**4.48**) відновили  $\text{NaBH}_4$ , а отриманий спирт **4.49** піддали деоксофлуоруванню за допомогою Morph-DAST (Схема 4.15). Таким чином отримано діестер **4.6** з виходом 60% за дві стадії, який був перетворений у відповідний діол **4.50** (вихід 90%) після відновлення з  $\text{LiAlH}_4$ . Далі проведено деоксобромовання за модифікованих умов реакції Апеля, що дало цільовий дибромід **4.51** з виходом 83%. Важливо зазначити, що продукт **4.51** можна отримати у масштабі близько 500 г за один підхід відповідно до описаної синтетичної послідовності.

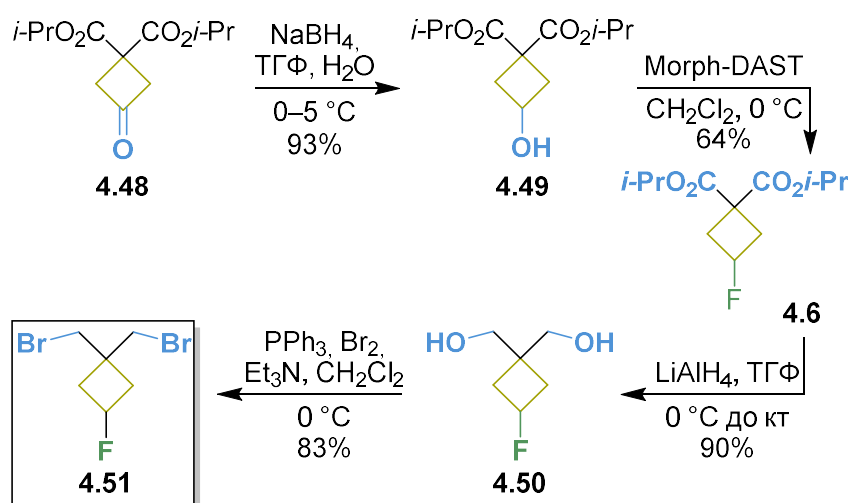
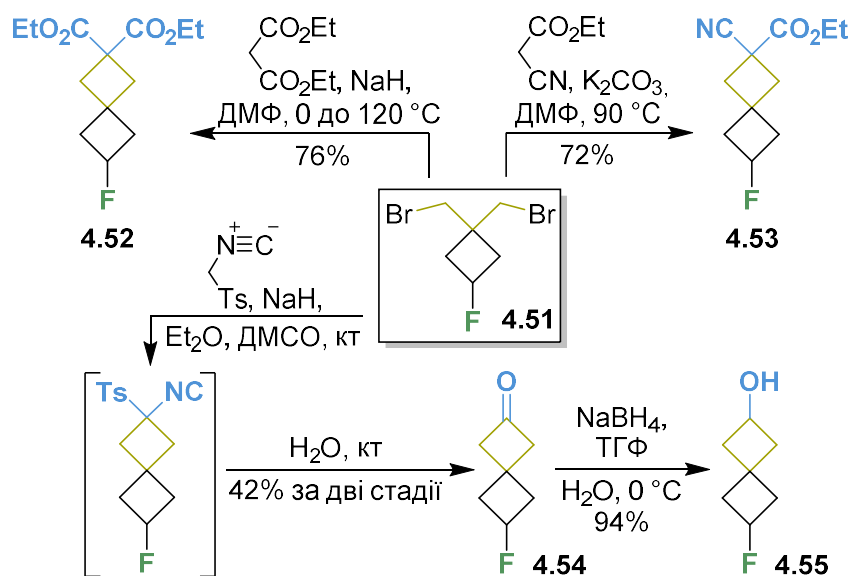


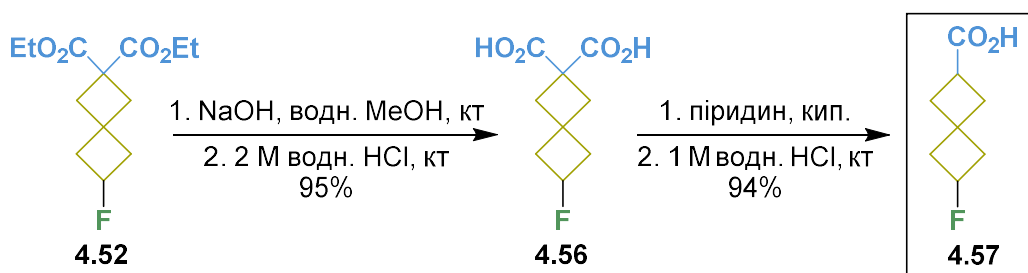
Схема 4.15. Синтез ключового інтермедіату **4.51**.

Дибромід **4.51** використали як 1,3-біселектрофіл для алкілювання кількох функціоналізованих метиленактивних сполук: діетилмалонату, етилціаноацетату та тозилметилізоціаніду (TosMIC). У результаті було отримано відповідно діестер **4.52** (з виходом 76%), ціаноестер **4.53** (з виходом 72%) та кетон **4.54** (з виходом 42%) (Схема 4.16) Останню сполуку відновили  $\text{NaBH}_4$ , що дозволило отримати спирт **4.55** з виходом 94%.



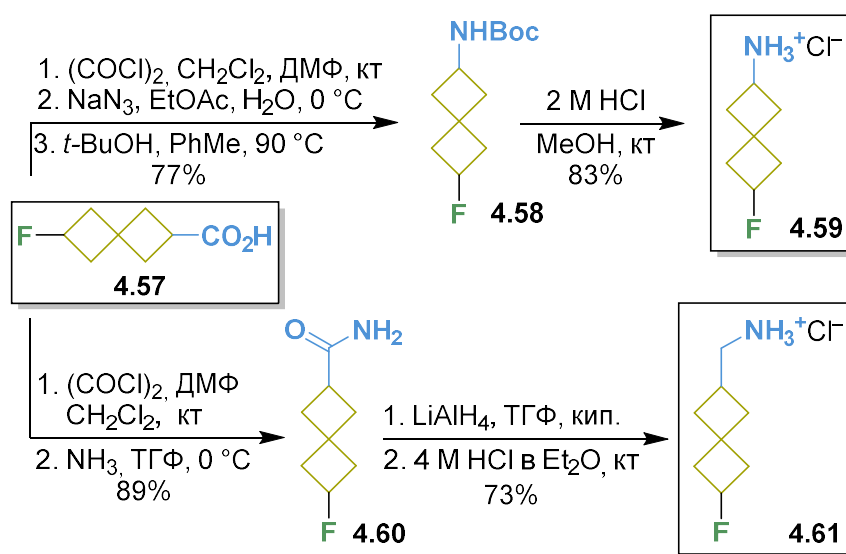
**Схема 4.16.** Синтез 6-флуороспіро[3.3]гептанових похідних із поширених синтетичних попередників.

Набір цих сполук дозволив розширити хімічний простір доступних 2-(бі-)функціоналізованих 6-флуороспіро[3.3]гептанів. Спочатку, повний гідроліз діестеру **4.52** дозволив отримати відповідну дикарбонову кислоту **4.56** (вихід 95%), яка була перетворена на карбонову кислоту **4.57** (вихід 94%) під час термічного монодекабоксилування у піридині (Схема 4.17).



**Схема 4.17.** Синтез карбонової кислоти **4.57**.

Карбонова кислота **4.57** слугувала вхідною точкою для більшості монофункціоналізованих будівельних блоків, описаних далі. За модифікованою методикою реакції Курціуса отримано відповідний *N*-Вос-захищений амін **4.58** з виходом 77% (Схема 4.18). Зняття захисту в кислих умовах дало гідрохлорид аміна **4.59** з виходом 83% (Схема 4.18). В іншому варіанті карбонову кислоту **4.57** перетворили на амід **4.60** з виходом 89%, а його подальше відновлення за допомогою  $\text{LiAlH}_4$  дало гомологічний амін **4.61**, який виділили як гідрохлорид з виходом 73%.



**Схема 4.18.** Синтез гомологічних гідрохлоридів амінів **4.59** та **4.61**.

Аналогічним чином з карбонової кислоти **4.57** отримано два гомологічні броміди **4.62** і **4.64**. Перший отримано з виходом 71% методом декарбоксілювання-бромовання за Бартоном. Водночас інший бромід отримано шляхом модифікованого деоксобромовання за Апелем зі спирту **4.63** (вихід 83%), який був отриманий з **4.57** під дією  $\text{LiAlH}_4$  (вихід 88%) (Схема 4.19).

Броміди **4.62** та **4.64** є ключовими проміжними сполуками для синтезу гомологічної серії цінних боро- та сульфурвмісних будівельних блоків.<sup>210–216</sup> Зокрема, функціоналізація пінаколборонатом була проведена через каталізовану  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Br}$  реакцію вищезгаданих бромідів з  $\text{B}_2\text{Pin}_2$  і *t*-BuOLi (Схеми 4.20 і 4.21).

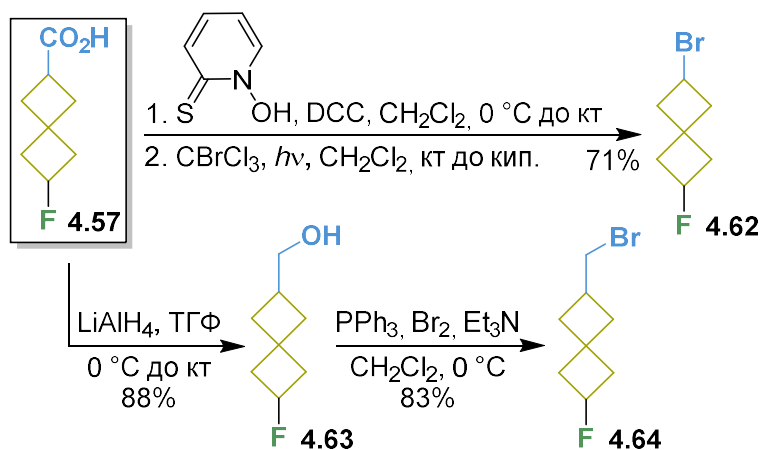


Схема 4.19. Синтез гомологічних бромідів 4.62 та 4.64.

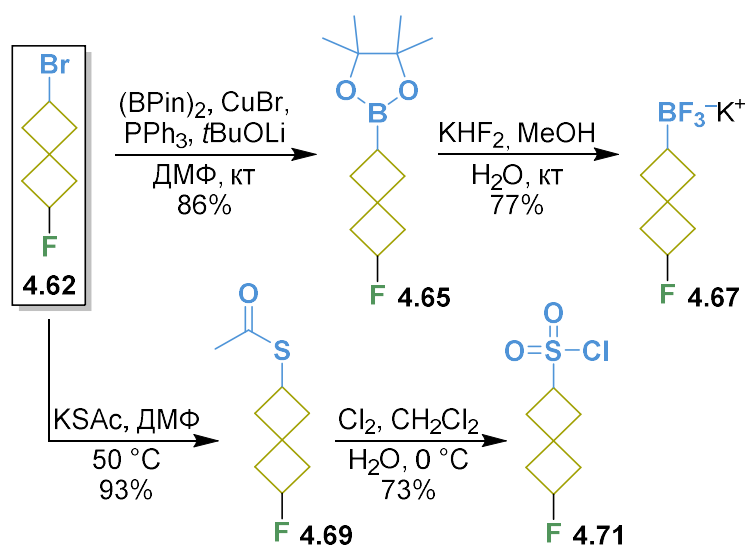


Схема 4.20. Синтез трифлуороборату 4.67 та сульфонілхлориду 4.71.

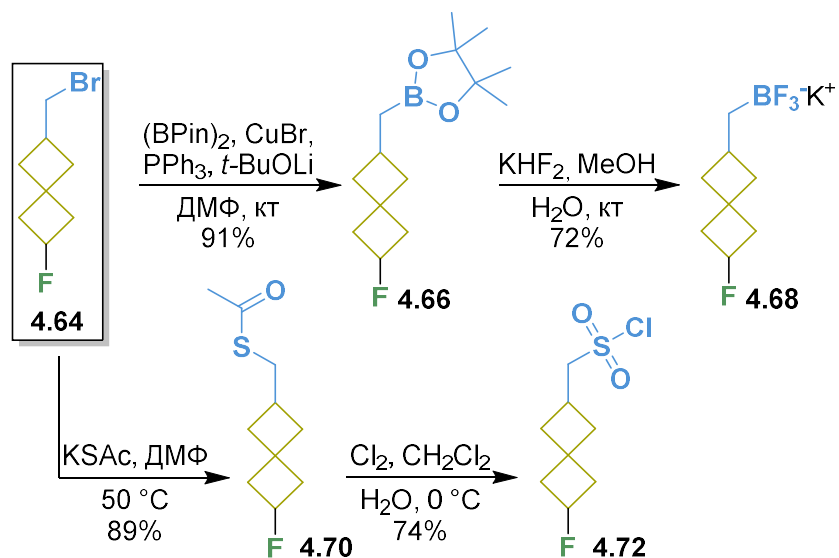


Схема 4.21. Синтез трифлуороборату 4.68 та сульфонілхлориду 4.72.

Отримані пінаколати **4.65** і **4.66** (з виходами 86% і 91% відповідно) легко перетворювали на відповідні трифлуороборати **4.67** (вихід 77%) і **4.68** (вихід 72%). Також броміди **4.62** та **4.64** піддавали нуклеофільному заміщенню при дії KSAc для утворення відповідних тіоацетатів **4.69** (вихід 93%) і **4.70** (вихід 89%). На кінцевому етапі проведено оксохлорування за стандартних умов ( $\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , вода,  $0^\circ\text{C}$ ), що дозволило легко отримати гомологічні сульфонілхлориди **4.71** (вихід 73%) і **4.72** (вихід 74%) (Схеми 4.20 і 4.21).

Синтетичну цінність спирту **4.63** продемонстровано в отриманні альдегіду **4.73** (вихід 85%) шляхом окиснення за Сверном, а також у гомологації реагентом Огіра-Бестмана в реакції Сейферта-Гілберта,<sup>217,218</sup> що дало змогу синтезувати алкін **4.74** з помірним виходом (39%) через його леткість (Схема 4.22).

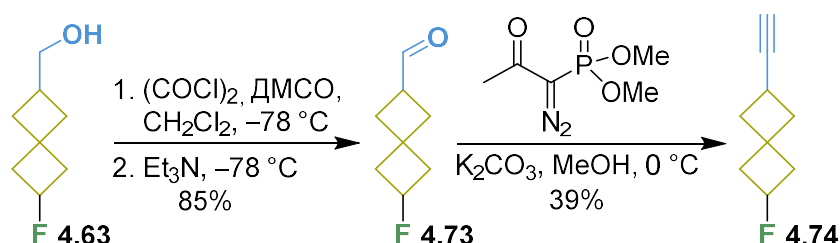


Схема 4.22. Синтез альдегіду **4.73** та алкіну **4.74**.

Далі синтезовано дві гомологічні амінокислоти **4.75** і **4.76**, а також невеликий набір їх монозахищених похідних. Так, *N*-Вос-захищений естер амінокислоти **4.78** (вихід 71%) отримано перегрупованням Курціуса моноестеру **4.77** (отриманого з діестеру **4.52**, вихід 77%, Схема 4.23). Його найближчий гомолог **4.79** (вихід 84%) синтезовано шляхом каталізованого нікелем Ренея гідрогенування ціаноестеру **4.53** у присутності  $\text{Woc}_2\text{O}$  (Схема 4.24).

Подальше зняття *N*-Вос-захисту дією HCl в етанолі дало гідрохлориди амінокислотних естерів **4.80** (вихід 88%, Схема 4.23) і **4.81** (вихід 92%, Схема 4.24). Гідроліз цих сполук у присутності NaOH привів до *N*-Вос-захищених амінокислот **4.82** (вихід 86%, Схема 4.23) і **4.83** (вихід 87%, Схема 4.24).

Зрештою, *N*-Вос-захищені амінокислоти **4.82** і **4.83** перетворено на цільові амінокислоти **4.75** (вихід 92%, Схема 4.23) і **4.76** (вихід 90%, Схема 4.24) шляхом кип'ятіння у водному середовищі.

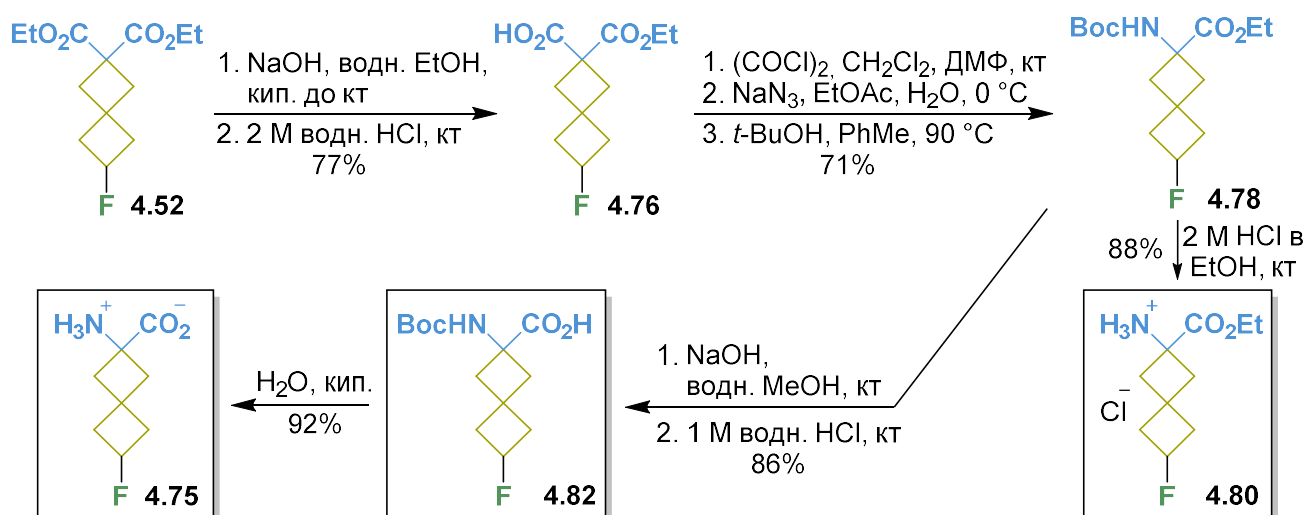


Схема 4.23. Синтез амінокислоти **4.75** та її монозахищених похідних.

Ціаноестер **4.53** виявився ефективним попередником для синтезу аміноспирту **4.84**, який після відновлення  $\text{LiAlH}_4$  виділили у вигляді гідрохлориду (вихід 52%) (Схема 4.24).

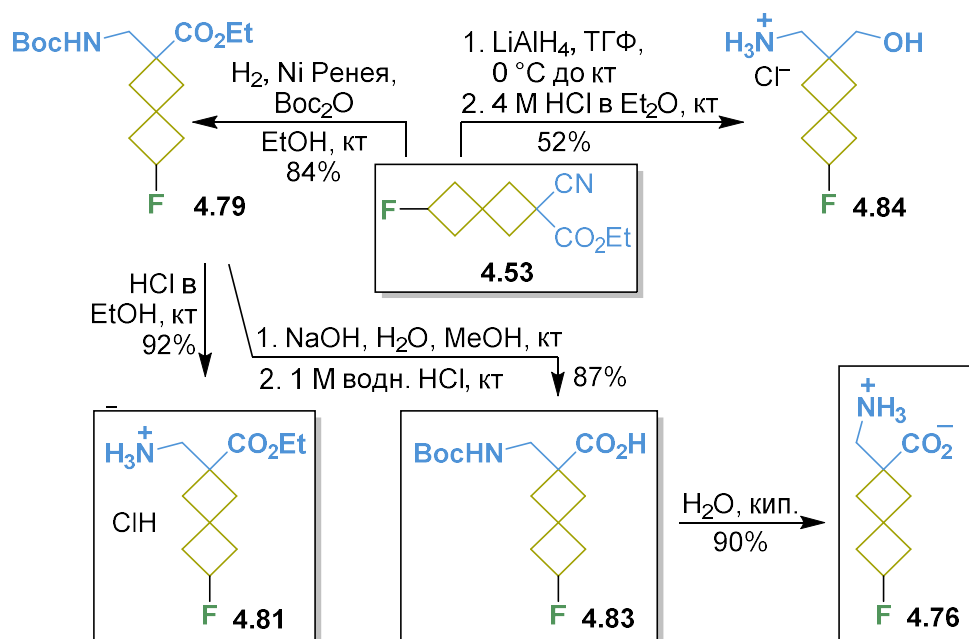
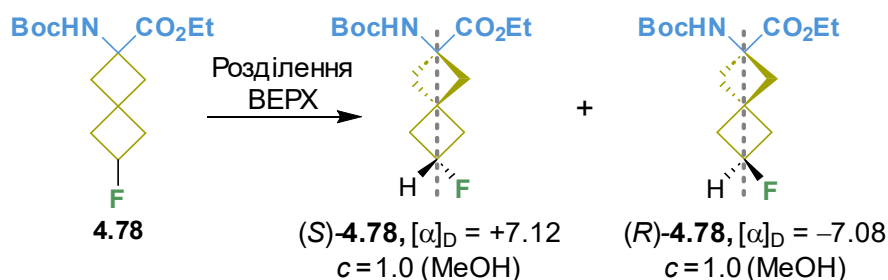


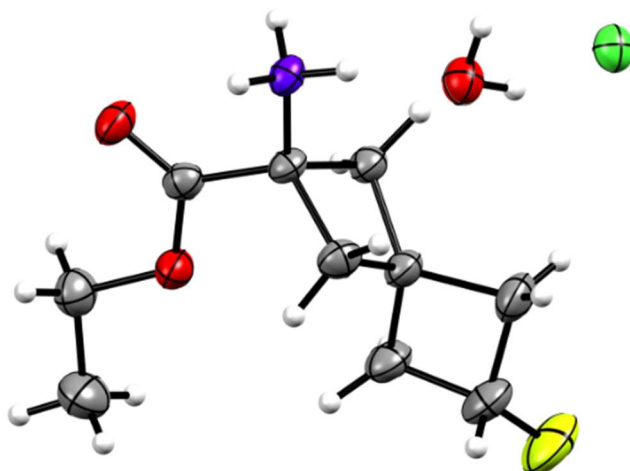
Схема 4.24. Синтез амінокислоти **4.76**, монозахищених похідних і аміноспирту.

З метою розширення можливостей створення флуоро-мічених будівельних блоків на основі спіро[3.3]гептану для біоорганічної та медичної хімії, подальша робота зосереджена на отриманні енантімерно чистих похідних. Розділення рацемічного *N*-Boc-захищеного амінокислотного естеру **4.78** за допомогою

хіральної стаціонарної фази ВЕРХ дозволило виділити відповідні енантіомери (Схема 4.25). Абсолютну конфігурацію встановлено шляхом обробки одного з енантіомерів 2 М НСl у 1,4-діоксані з подальшою повільною кристалізацією з EtOAc. Згідно з результатами РСА, похідній **4.80**•H<sub>2</sub>O відповідає (*R*)-конфігурація (Рис. 4.7). Ці похідні є рідкісними прикладами енантіомерно чистих сполук, де аксіальна хіральність визначена виключно Н/Ф різницею.<sup>219</sup>



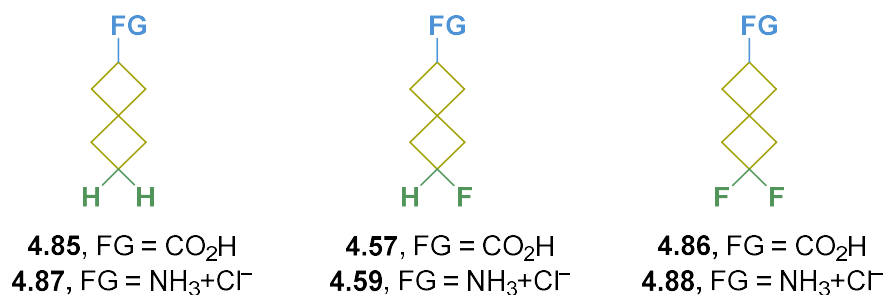
**Схема 4.25.** Енантіомерне розділення *N*-Вос-аміно естеру **4.78** (вісь хіральності показана пунктирною лінією).



**Рис. 4.7.** Молекулярна структура (*R*)-**4.80**•H<sub>2</sub>O, отримана за допомогою РСА.

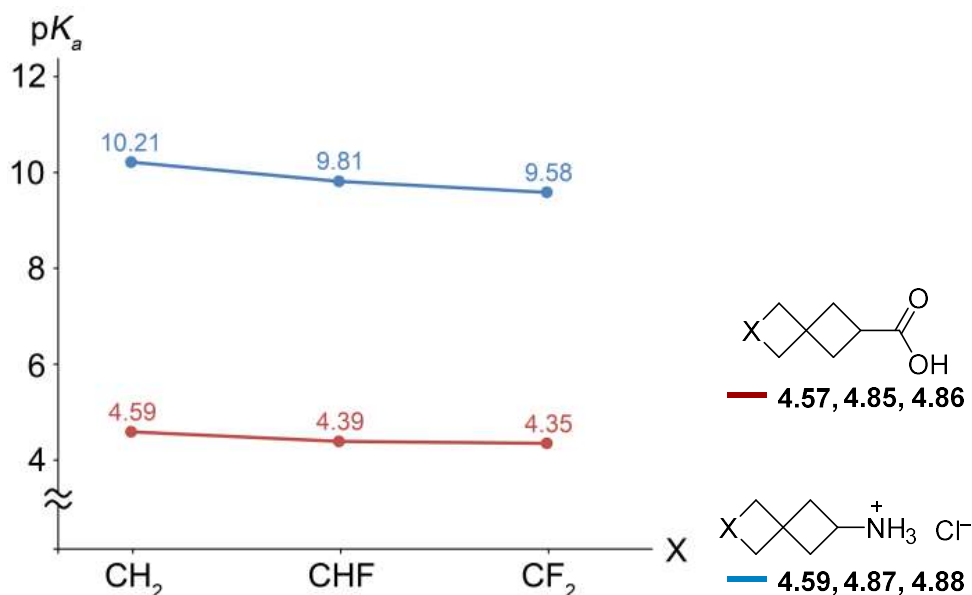
#### 4.4 Фізико-хімічні властивості флуороспіро[3.3]гептанів

Оцінено вплив флуорованого карбонового ланцюга в позиції С-6 спіро[3.3]гептанового каркаса на фізико-хімічні властивості будівельних блоків, зокрема кислотність, основність, ліпофільність і водорозчинність. Для цього досліджено карбонові кислоти **4.57**, **4.85**, **4.86** і гідрохлориди амінів **4.59**, **4.87**, **4.88** (Рис. 4.8).



**Рис. 4.8.** Модельні будівельні блоки використані для дослідження фізико-хімічних властивостей.

У межах вивченої серії значення рK<sub>a</sub> змінювалися прогнозовано. Введення флуорованих атомів збільшувало кислотність на 0.20 (**4.57**) і 0.04 (**4.86**) одиниці рK<sub>a</sub> для карбонових кислот, а також на 0.40 (**4.59**) і 0.23 (**4.88**) для гідрохлоридів амінів порівняно з нефлуорованими аналогами (Рис. 4.9). Важливо відзначити, що спостережена кореляція не відповідала загальному правилу, встановленому раніше для ациклічних флуорованих амінів ( $\Delta pK_a \sim -0.1$  за кожен  $\varepsilon$ -F).<sup>220</sup> Кожен флуорований атом у спіро[3.3]гептановому каркасі знижував основність значніше, ніж очікувалося.



**Рис. 4.9.** Виміряні значення рK<sub>a</sub> (23 °C) для карбонових кислот **4.57**, **4.85**, **4.86** та гідрохлоридів амінів **4.59**, **4.87**, **4.88**.

Це корелює з результатами, отриманими для  $\delta$ -флуорованих ациклічних аліфатичних амінів ( $\Delta pK_a \sim -0.3$ ) і може пояснюватися більш ефективною індуктивною передачею електронної поляризації від флуорованих атомів до аміногрупи через жорсткий спіроциклічний каркас.

Для оцінки впливу флуорованої метиленової групи на водорозчинність і ліпофільність 2-функціоналізованих спіро[3.3]гептанів, карбонові кислоти **4.57**, **4.85** і **4.86** перетворено на аніліди **4.89–4.91**, а аміни **4.59**, **4.87** і **4.88** – на бензаміди **4.92–4.94** (Схема 4.26). У серії анілідів **4.89–4.91** і бензамідів **4.92–4.94** вимірювані значення  $\text{Log}P$  варіювалися немонотонно. Так, монофлуорований анілід **4.90** і його ізомер **4.93** характеризувалися найменшими значеннями  $\log P$  (2.69 і 2.39 відповідно), тоді як нефлуоровані аналоги **4.89** і **4.92** мали майже ідентичні значення  $\log P$  (3.27 і 3.26 відповідно).

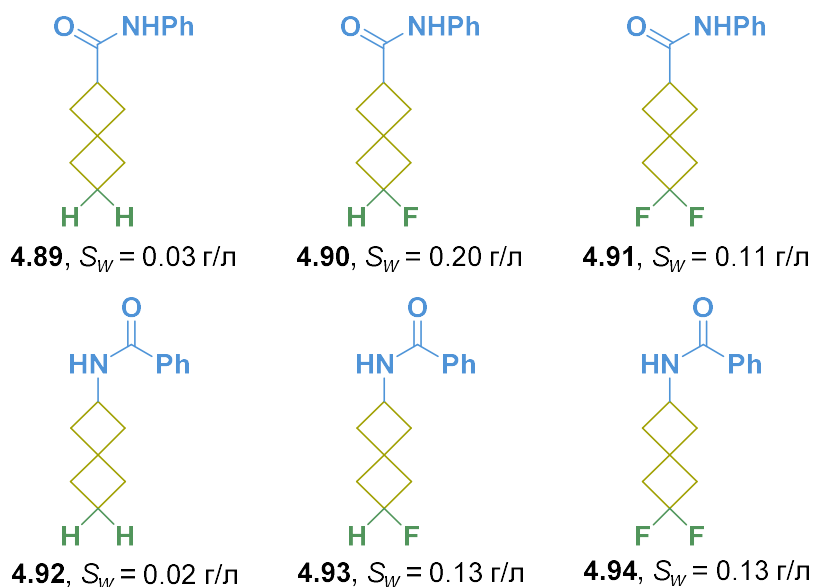
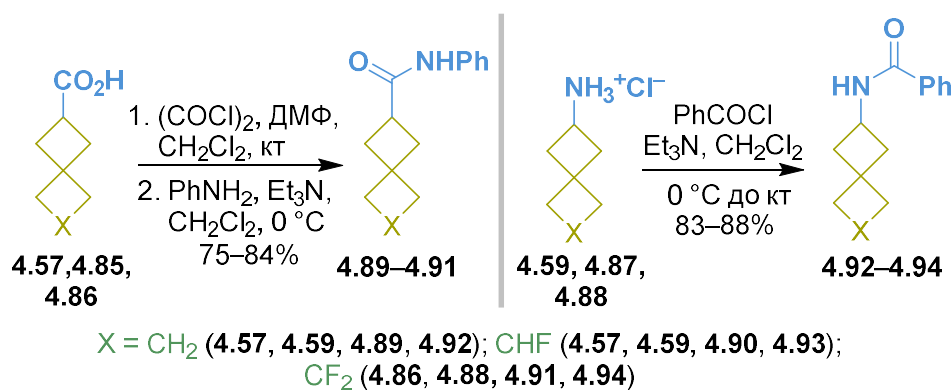
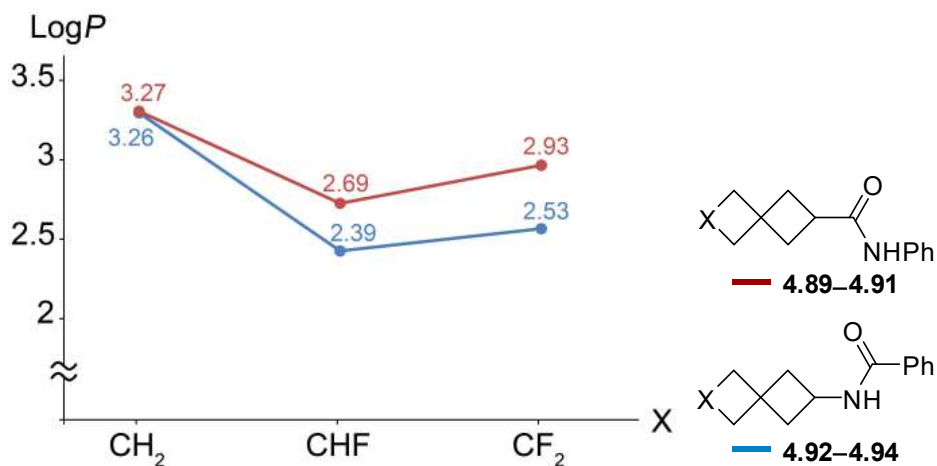


Схема 4.26. Синтез та водорозчинність ( $S_w$ ,  $23^\circ\text{C}$ ) модельних похідних **4.89–4.94**.

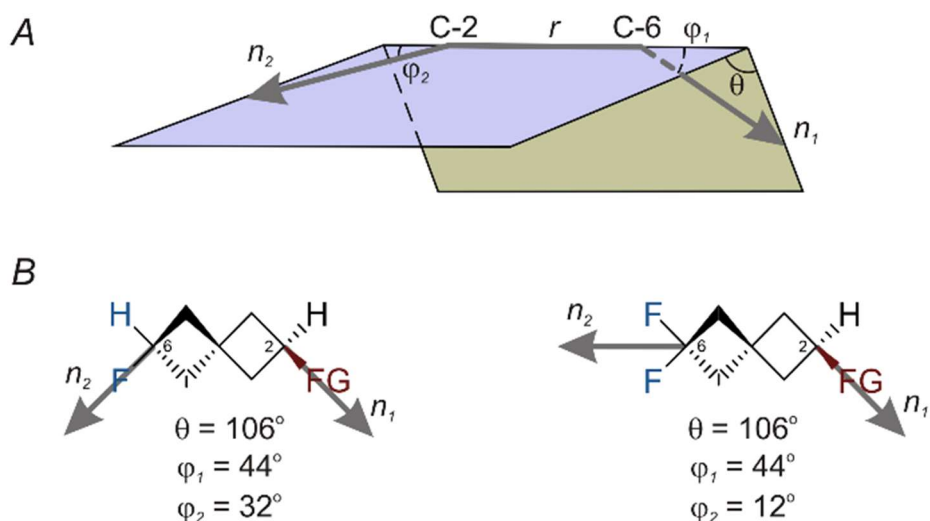
Виміряна ліпофільність *гем*-дифлуорованих представників **4.91** і **4.94** показала проміжні значення  $\log P$  (2.93 і 2.53 відповідно) у вивченій серії (Рис. 4.10). Отримані результати узгоджуються з літературними даними для ациклічних аналогів.<sup>220</sup>



**Рис. 4.10.** Виміряні значення  $\text{Log}P$  для анілідів **4.89-4.91** та бензамідів **4.92-4.94**.

На завершення, розчинність у воді ( $S_w$ ) в обох серіях анілідів і бензамідів корелювала з їхньою гідрофільністю: введення флуорованих атомів збільшило розчинність у всіх випадках (Схема 4.26).

Далі проведено аналіз графіку вихідних векторів моно- та дифлуорованих спіро[3.3]-гептанових каркасів, виходячи з даних PCA (Рис. 4.11).



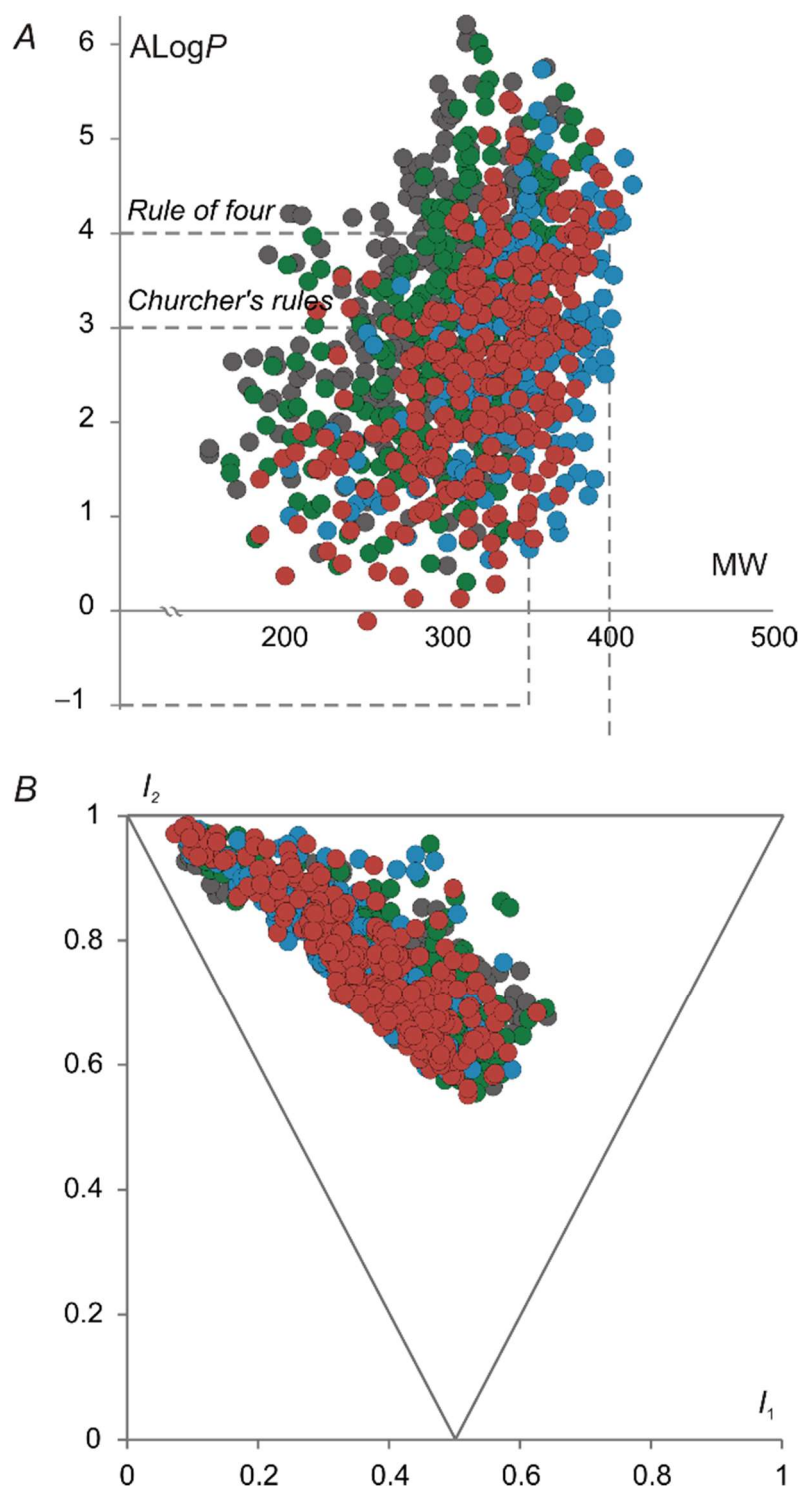
**Рис. 4.11.** (А) Визначення параметрів векторної діаграми виходу (EVP)  $r$ ,  $\theta$ ,  $\phi_1$ , та  $\phi_2$  (В) Аналіз вектора виходу моно- та *гем*-дифлуорованих спіро[3.3]гептанів.

Аналіз показав, що вектори полярних функціональних груп у монофлуорованих похідних відхиляються від "колінеарної" орієнтації сильніше, ніж у дифлуорованих. Це очевидно зі значень кута  $\varphi_2$ , який є більшим для цієї похідної. Така орієнтація може бути одним з факторів, відповідальних за дещо вищу полярність монофлуорованих спіро[3.3]гептанів.

#### **4.5 Генерування віртуальної бібліотеки флуороспіро[3.3]гептанів для порівняння з нефлуорованими аналогами.**

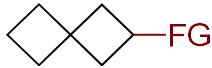
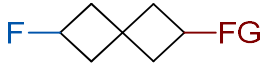
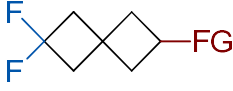
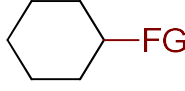
Для подальшого дослідження потенціалу синтезованих сполук для медичної хімії вивчено особливості будівельних блоків, показаних на Рисунку 4.8, і порівняно з родоначальними похідними циклогексану (циклогексанкарбоною кислотою та циклогексанаміном) за допомогою інструменту LLAMA, розробленого Нельсоном та його колегами.<sup>221</sup> Основною особливістю їхнього методу є так званий штраф за подібність до лідів (LLP, lead-likeness penalty). Ця метрика у розробці лікарських засобів оцінює відхилення молекули від оптимальних властивостей лідер-подібних сполук. У контексті медичної хімії лідер-подібність описує молекули, які є придатними відправними точками для оптимізації у кандидатів на лікарські препарати на основі її фізико-хімічних властивостей (тобто кількість важких (негідрогенових) атомів,  $AlogP$ , кількість ароматичних кілець та фільтр небажаних функціональних груп).<sup>222,223</sup> Значення LLP починаються з нуля (для «ідеальних» лід-подібних сполук) і зростають у міру того як порушується все більше і більше характеристик визначення лід-подібності за Черчером та колегами.<sup>224</sup>

Згенерована бібліотека 6-флуороспіро[3.3]гептанових будівельних блоків мала найнижчий показник LLP серед усіх досліджених серій сполук (Таблиця 4.1 та Рис. 4.12). Зокрема 92% і 53% представників цієї бібліотеки відповідають хімічному простору визначеному як "правило чотирьох" ( $MW < 400$ ,  $LogP < 4$ )<sup>225</sup> і строгим правилам Черчера ( $MW = 200 \dots 350$ ,  $LogP = -1 \dots 3$ )<sup>224</sup> (Рис. 4.12, А).



**Рис. 4.12.** Згенеровані за допомогою LLAMA віртуальні бібліотеки створені на основі флуорованих спіро[3.3]гептанових каркасів та нефлуорованих аналогів: (А) Графік MW (молекулярна маса) – ALogP; (В) Графік головного моменту інерції (РМІ). Кольори точок даних вказують на похідні: **синій** – родоначальний спіро[3.3]гептан; червоний – 6-флуороспіро[3.3]гептан; **синій** – 6,6-дифлуороспіро[3.3]гептан; сірий – циклогексан.

**Таблиця 4.1.** LLAMA аналіз флуорованих спіро[3.3]гептанових каркасів танефлуорованих аналогів

Будівельні блоки <sup>(а)</sup>	Розмір бібліотеки	Штраф за подібність до лідів (LLP) <sup>(б)</sup>	$F_{sp^3}$ <sup>(б,в)</sup>	Площина кращого підходу (PBF), Å <sup>(б,г)</sup>
	285	1.58	0.622	0.99
	285	1.48	0.622	1.00
	182	1.77	0.654	1.01
	285	1.70	0.599	1.04

(а) FG = CO<sub>2</sub>H або NH<sub>2</sub> (б) Наведені середні значення для відповідних бібліотек (в) Частка атомів карбону з sp<sup>3</sup> гібридизацією (г) Площина кращого підходу – середня атомна відстань від теоретичної площини, яка проходить через молекулу, сконфігурована таким чином, щоб мінімізувати це значення

Тривимірність всіх чотирьох бібліотек була схожою, як це показано середніми значеннями  $F_{sp^3}$  і площини кращого підходу (PBF), а також графіком головного моменту інерції (PMI), що описує загальну форму молекули (Рис. 4.12, В).

#### 4.6 Порівняння фізико-хімічних властивостей флуороциклобутанів і флуорованих спіро[3.3]гептанів

**Кислотно-основні властивості.** Введення флуору підвищує кислотність карбонових кислот та зменшує основність амінів у обох класах сполук. Для флуороциклобутанів спостерігається зменшення значень рK<sub>а</sub> карбонових кислот на 0.40–0.90, а гідрохлоридів амінів – на 0.85–2.37. Вплив є сильнішим у 2-ізомерах через індуктивний ефект флуору. Для спіро[3.3]гептанів спостерігається ще сильніше зниження основності амінів, що пояснюється ефективнішою індуктивною передачею електронної поляризації через жорсткий каркас. У

спіро[3.3]гептанах спостерігається ще виразніше зменшення основності амінів, що пов'язано з ефективною індуктивною передачею електронної поляризації через жорсткий каркас.

**Ліпофільність.** Значення  $\text{Log}P$  зменшується в обох класах сполук через поляризацію C–F і сусідніх C–H зв'язків: у флуороциклобутанах зниження  $\text{Log}P$  становить 0.22–0.52 одиниці. У спіро[3.3]гептанах монофлуоровані похідні є більш гідрофільними, ніж дифлуоровані, що пояснюється взаємним розташуванням функціональних груп та дипольним моментом молекул.

#### 4.7 Проміжні висновки

Розроблено ефективні методи для мультиграмового синтезу *цис*- і *транс*-2- та 3-монофлуорованих циклобутанових будівельних блоків. У випадку 3-заміщеної серії синтез базувався на 3-флуороциклобутанкарбоній кислоті як ключовому проміжному продукті. Ця ключова сполука може бути отримана у масштабі до 150 г із помірною *транс*-діастереоселективністю, починаючи з метил-3-оксоциклобутанкарбонату (чотири стадії, загальний вихід 15%, *dr* 4:1) або діізопропілмалонату і 1,3-дибромо-2,2-диметоксипропану (дві стадії, загальний вихід 56%, *dr* 3:2). Синтез включав флуорування (при дії CsF або morph-DAST) для введення атома флуору у циклічний фрагмент. Для розділення та отримання чистих *цис*- і *транс*-діастереомерів 3-флуороциклобутанкарбоній кислоти використовувалась хроматографічне очищення, що дозволило здійснювати розділення ізомерів у максимальному масштабі до 50 г. Подальші перетворення функціональних груп дали змогу отримати різноманітні 3-флуоровані похідні циклобутану, зокрема спирти, аміни, броміди, тіоли та сульфонілхлориди.

У випадку 2-флуорованої серії сполук 2-флуорциклобутанкарбоній кислота була обрана як ключова цільова сполука та проміжний продукт. Її отримували у масштабі до 50 г або з циклобутан-1,2-дикарбонів ангідриду (три стадії, загальний вихід 76%, *dr* 3:2), або з 2,2-дифлуорциклобутанкарбоній кислоти (три стадії, загальний вихід 38%, чистий *цис*-ізомер). Для отримання монофлуорованого циклобутанового фрагмента використовували флуордекарбоксілювання,

елімінування HF і каталітичне гідрування. Хроматографічне розділення діастереомерів проводилось для відповідного бензилового естеру, а можливість подальшого використання синтезованих проміжних продуктів ілюструвалась їхнім перетворенням в аміни.

Будівельні блоки, описані в цій роботі, надають зручний спосіб введення 2- або 3-флуороциклобутильних замісників у молекули, що становлять значний інтерес для програм відкриття ліків. Для демонстрації їхньої важливості в медичній хімії та оцінки впливу монофлуорування були виміряні значення  $pK_a$  і  $\text{Log}P$  модельних похідних. Встановлено, що флуорування має істотний вплив на фізико-хімічні властивості. Зокрема, значення  $pK_a$  карбонових кислот і протонуваних амінів загалом знижувалися відповідно до індуктивного ефекту флуоридного атома. Водночас для 2-флуорованих цис-ізомерів спостерігалася знижена кислотність, що могло бути спричинене слабкими  $X-H\cdots F$  взаємодіями. Крім того, ліпофільність зменшувалася при флуоруванні, що узгоджувалось із поляризацією  $C-F$  і сусідніх  $C-H$  зв'язків. Ефект був сильнішим для 2-флуорованих і цис-ізомерів, що пояснювалося аналізом загального молекулярного дипольного моменту.

Розроблено сучасний метод конструювання 6-флуороспіро[3.3]гептанового каркаса. Слідуючи ковергентній синтетичній стратегії, синтез починався з одного ключового попередника – 1,1-біс(бромометил)-3-флуороциклобутану, з якого у кілька етапів і на багатограмовому масштабі (33 представники, до 302 г) було отримано значний набір 2-моно- та 2,2-дифункціоналізованих будівельних блоків на основі 6-флуороспіро[3.3]гептану. Описані методики легко масштабуються і можуть бути модифіковані для введення інших функціональних груп. Крім того, продемонстрована можливість отримання цільових сполук у чистому енантіомерному вигляді з рідкісним типом аксіальної хіральності, зумовленої винятково різницею H/F.

Значення  $pK_a$  у досліджуваних рядах спіро[3.3]гептан-похідних карбонових кислот і амінів змінювалися передбачуваним чином, тобто зменшувалися при збільшенні ступеня флуорування. Водночас вплив флуору на кислотність і

основність був значно сильнішим порівняно з ациклічними  $\epsilon$ -флуорованими аналогами. Ліпофільність відповідала немонотонній послідовності  $\text{CH}_2 \geq \text{CF}_2 > \text{CHF}$ , що узгоджується з літературними даними для ациклічних аналогів. Також спостерігалось збільшення розчинності у воді відповідних похідних спіро[3.3]гептану, що пояснюється просторовим розташуванням функціональної групи й атомів флуору, а також електронною поляризацією всередині жорсткого каркаса спіро[3.3]гептану.

Побудова віртуальної бібліотеки за допомогою інструменту LLAMA показала, що монофлуоровані будівельні блоки на основі спіро[3.3]гептану демонструють найвищу схильність до заселення хімічного простору, характерного для лідів, порівняно з нефлуорованими<sup>43,226,227</sup> і дифлуорованими<sup>228</sup> аналогами, а також простими похідними циклогексану, зберігаючи при цьому схожі тривимірні характеристики. З огляду на викладене, ці сполуки є перспективними хемотипами для початкового відкриття лікарських засобів і досліджень із  $^{19}\text{F}$ -мічення, що відкриває можливості їхнього застосування в суміжних наукових напрямках.

Флуороциклобутани та флуоровані спіро[3.3]гептани виявляють виняткові фізико-хімічні властивості, що визначають їхню придатність для використання у відкритті лікарських засобів. Жорсткий каркас спіро[3.3]гептанів забезпечує стабільні конформаційні переваги, тоді як циклобутанові похідні є більш доступними у синтетичному відношенні. Найбільш перспективними для медичної хімії є монофлуоровані похідні спіро[3.3]гептанів, оскільки вони мають оптимальні показники кислотності, ліпофільності та просторових характеристик.

## ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено ефективні синтетичні підходи до отримання нових циклічних  $\alpha$ -амінокислот, діамінів та флуорованих сполук на основі спіроциклічних каркасів спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану, а також встановлено закономірності їхніх фізико-хімічних властивостей для потенційних застосувань у медичній хімії.

1. Показано, що нові спіроциклічні  $\alpha$ -амінокислоти на основі спіро[2.3]гексану та спіро[3.3]гептану можуть бути отримані за короткими послідовностями у 4–5 стадій з високими виходами (до 92%) та можливістю масштабування синтезу до 22.5 г.
2. Визначено фізико-хімічні характеристики синтезованих спіроциклічних  $\alpha$ -амінокислот, а саме, кислотно-основні характеристики, водорозчинності та ліпофільності, внаслідок чого встановлено, що введення спіроциклічного фрагмента спричиняє зниження  $pI$  амінокислот у середньому на 0.2 одиниці. Встановлено ізостерну подібність отриманих амінокислот до природних амінокислот, таких як валін і метіонін.
3. Виявлено, що синтетичні шляхи з використанням реакції Корі-Чайковського та циклопропанування за участі етилдїазоацетату є зручним підходом до синтезу діастереомерно чистих моно захищених діамінів на основі 1,5-дизаміщених (аза)спіро[2.3]гексанових каркасів.
4. Продемонстровано, що 2- та 3-флуороциклобутани, а також їх біциклічні аналоги – монофлуоровані спіро[3.3]гептани – можуть бути одержані у стереоізомерно чистому вигляді з використанням нуклеофільного фторування як методу введення фтору.
5. Встановлено, що у згаданих вище рядах сполук монофлуорування очікувано збільшує кислотність карбонових кислот та зменшує основність амінів, що корелює з електронними ефектами атома фтору. Окрім цього, в усіх випадках спостерігалось зниження значення  $\text{Log}P$ , що робить монофлуоровані сполуки сполуки більш гідрофільними у порівнянні з нефлуорованими та гемдифлуорованими аналогами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- (1) Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Liashuk, O. S.; Hurbanov, R.; Lomaka, M.; Tkachuk, H.; Granat, D.; Grygorenko, O. O. Spiro[2.3]Hexane- and Spiro[3.3]Heptane-derived  $\alpha$ -Amino Acids: Synthesis and Isoelectric Point Evaluation. *ChemistrySelect* **2024**, *9* (31). <https://doi.org/10.1002/slct.202402108>.
- (2) Malashchuk, A.; Demchuk, O. P.; Razhyk, B. V.; Holumbievskyi, V. O.; Kudryk, O. V.; Chernykh, A. V.; Hryshchuk, O. V.; Sosunovych, B. S.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. 2- and 3-Fluorocyclobutane Building Blocks for Organic and Medicinal Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27* (32). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400493>.
- (3) Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O. Fluorine-Labelled Spiro[3.3]Heptane-Derived Building Blocks: Is Single Fluorine the Best? *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (35), 4897–4910. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100804>.
- (4) Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Perebyinis, M. Y.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Monoprotected Diamines Derived from 1,5-Disubstituted (Aza)Spiro[2.3]Hexane Scaffolds. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (47), 6570–6579. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001614>.
- (5) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon, 2000.
- (6) Benedetti, E.; Micouin, L. Have Spirocyclic Scaffolds Been Properly Utilized in Recent Drug Discovery Efforts? *Expert Opin. Drug Discov.* **2024**, *19* (3), 263–266. <https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2305735>.
- (7) Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. The Use of Spirocyclic Scaffolds in Drug Discovery. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (16), 3673–3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>.
- (8) Zheng, Y.-J. 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>.
- (9) Müller, G.; Berkenbosch, T.; Benningshof, J. C. J.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. Charting Biologically Relevant Spirocyclic Compound Space. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (3), 703–710. <https://doi.org/10.1002/chem.201604714>.
- (10) Sharma, S.; Monga, Y.; Gupta, A.; Singh, S. 2-Oxindole and Related Heterocycles: Synthetic Methodologies for Their Natural Products and Related Derivatives. *RSC Adv.* **2023**, *13* (21), 14249–14267. <https://doi.org/10.1039/D3RA02217J>.
- (11) Boddy, A. J.; Bull, J. A. Stereoselective Synthesis and Applications of Spirocyclic Oxindoles. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (5), 1026–1084. <https://doi.org/10.1039/D0QO01085E>.
- (12) Redkin, R. G.; Shemchuk, L. A.; Chernykh, V. P.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. Synthesis and Molecular Structure of Spirocyclic 2-Oxindole Derivatives of 2-Amino-4H-Pyran Condensed with the Pyrazolic Nucleus. *Tetrahedron* **2007**, *63* (46), 11444–11450. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.08.050>.
- (13) Lopes, A. A.; Chioca, B.; Musquiari, B.; Crevelin, E. J.; França, S. de C.; Fernandes da Silva, M. F. das G.; Pereira, A. M. S. Unnatural Spirocyclic Oxindole Alkaloids Biosynthesis in *Uncaria Guianensis*. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 11349. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47706-3>.
- (14) Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. Total Synthesis of the Spirocyclic Oxindole Alkaloids Corynoxine, Corynoxine B, Corynoxine, and Rhynchophylline. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (6), 1100–1106. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201505>.
- (15) Acosta-Quiroga, K.; Rojas-Peña, C.; Nerio, L. S.; Gutiérrez, M.; Polo-Cuadrado, E. Spirocyclic Derivatives as Antioxidants: A Review. *RSC Adv.* **2021**, *11* (36), 21926–21954. <https://doi.org/10.1039/D1RA01170G>.
- (16) Manolis, A. A.; Manolis, T. A.; Melita, H.; Manolis, A. S. Spotlight on Spironolactone Oral Suspension for the Treatment of Heart Failure: Focus on Patient Selection and Perspectives. *Vasc. Health Risk Manag.* **2019**, *Volume 15*, 571–579. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S210150>.
- (17) Santer, M.; Lawrence, M.; Renz, S.; Eminton, Z.; Stuart, B.; Sach, T. H.; Pyne, S.;

- Ridd, M. J.; Francis, N.; Soulsby, I.; Thomas, K.; Permyakova, N.; Little, P.; Muller, I.; Nuttall, J.; Griffiths, G.; Thomas, K. S.; Layton, A. M. Effectiveness of Spironolactone for Women with Acne Vulgaris (SAFA) in England and Wales: Pragmatic, Multicentre, Phase 3, Double Blind, Randomised Controlled Trial. *BMJ* **2023**, e074349. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074349>.
- (18) Hiesinger, K.; Dar'ın, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (1), 150–183. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01473>.
- (19) Schmidt, W.; Vögtle, F.; Poetsch, E. Spiro Units as Building Blocks in Thermotropic Liquid Crystals: Synthesis and Physical Properties of Terminally Substituted Spiro[5.5]Undecanes. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995* (7), 1319–1326. <https://doi.org/10.1002/jlac.1995199507175>.
- (20) Zhu, S.; Zhou, Q. Spiro Ligands for Asymmetric Catalysis. In *Ligand Design in Metal Chemistry*; Wiley, 2016; pp 66–103. <https://doi.org/10.1002/9781118839621.ch4>.
- (21) Zheng, J.; Cui, W.-J.; Zheng, C.; You, S.-L. Synthesis and Application of Chiral Spiro Cp Ligands in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Oxidative Coupling of Biaryl Compounds with Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (16), 5242–5245. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b02302>.
- (22) Chen, G.-Q.; Lin, B.-J.; Huang, J.-M.; Zhao, L.-Y.; Chen, Q.-S.; Jia, S.-P.; Yin, Q.; Zhang, X. Design and Synthesis of Chiral Oxa -Spirocyclic Ligands for Ir-Catalyzed Direct Asymmetric Reduction of Bringmann's Lactones with Molecular H<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (26), 8064–8068. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03642>.
- (23) Yuan, J.-W.; Mou, C.-X.; Zhang, Y.; Hu, W.-Y.; Yang, L.-R.; Xiao, Y.-M.; Mao, P.; Zhang, S.-R.; Qu, L.-B. Transition-Metal Catalyzed Oxidative Spirocyclization of N -Aryl Alkynamides with Methylarenes under Microwave Irradiation. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (47), 10348–10358. <https://doi.org/10.1039/D1OB01970H>.
- (24) Yoon, H.; Lossouarn, A.; Landau, F.; Lautens, M. Pd-Catalyzed Spirocyclization

- via C–H Activation and Benzyne Insertion. *Org. Lett.* **2016**, *18* (24), 6324–6327. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03213>.
- (25) Acharya, S. S.; Patra, S.; Maharana, R.; Dash, M.; Barad, L. M.; Parida, B. B. Recent Advances in Spirocyclization of Maleimides via Transition-Metal Catalyzed C–H Activation. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22* (15), 2916–2947. <https://doi.org/10.1039/D3OB01904G>.
- (26) Iron-Catalyzed Spirocyclization–Arylation. *Synfacts* **2017**, *13* (08), 0800. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590734>.
- (27) Schäfer, C.; Miesch, M.; Miesch, L. A Silver-Catalyzed Spirocyclization of Alkynyl Silyl Enol Ethers. *Chem. – A Eur. J.* **2012**, *18* (26), 8028–8031. <https://doi.org/10.1002/chem.201200116>.
- (28) Gorad, S. S.; Ghorai, P. Organocatalytic Desymmetric Spirocyclization of Enone-Tethered 2,5-Cyclohexadienone with Isoxazolines to Access Enantioenriched Spiro-Fused Scaffolds. *Org. Lett.* **2024**, *26* (41), 8780–8785. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03103>.
- (29) Mondal, B.; Balha, M.; Pan, S. C. Organocatalytic Asymmetric Spirocyclization Reactions of Cyclic 2,4-Dienones with Cyanoketones: Synthesis of Spiro-Dihydropyrano Cyclohexanones. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (34), 7849–7853. <https://doi.org/10.1039/C9OB01415B>.
- (30) Meher, R.; Pan, S. C. Organocatalytic Asymmetric Dearomative Spirocyclization/Oxa-Michael Addition Sequence: Synthesis of Polycyclic Tetralones. *Org. Lett.* **2024**, *26* (15), 3179–3183. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00781>.
- (31) Midya, A.; Khalse, L. D.; Ghorai, P. Organocatalytic Enantioselective Intramolecular Michael Addition by In Situ Generated Aminoisobenzofulvenes: Construction of Spiro Quaternary Carbon Stereocenters. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (59). <https://doi.org/10.1002/chem.202301563>.
- (32) Zhang, L.; Hu, F.; Shen, L.; Gao, L.; Yang, Y.; Pan, Z.; Xia, C. Redox-Neutral Intramolecular Dearomative Spirocyclization of Phenols Induced by Visible Light. *Org. Lett.* **2023**, *25* (17), 3168–3172. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01257>.

- (33) Pawlowski, R.; Skorka, P.; Stodulski, M. Radical-Mediated Non-Dearomative Strategies in Construction of Spiro Compounds. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (21), 4462–4486. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000807>.
- (34) Borah, B.; Sharma, S.; Chowhan, L. R. Visible-Light-Mediated Direct Expeditious Photochemical Construction of Spirocyclic-Oxindoles. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12* (3). <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300020>.
- (35) Zhou, C.; Shatskiy, A.; Temerdashev, A. Z.; Kärkäs, M. D.; Dinér, P. Highly Congested Spiro-Compounds via Photoredox-Mediated Dearomative Annulation Cascade. *Commun. Chem.* **2022**, *5* (1), 92. <https://doi.org/10.1038/s42004-022-00706-3>.
- (36) Flowers, M. C.; Frey, H. M. 322. The Thermal Decomposition of Bicyclopropyl. Part I. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1689. <https://doi.org/10.1039/jr9620001689>.
- (37) Gajewski, J. J.; Burka, L. T. Alkyl Shifts in Thermolyses. V. Thermal Epimerization of the 1,4-Dimethylspiropentanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (25), 8857–8860. <https://doi.org/10.1021/ja00780a035>.
- (38) Dauben, W. G.; Chitwood, J. L. The Synthesis and Solvolytic Rearrangement of the Spiro[2.3] Hexane-4-Methanol System. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (14), 3835–3839. <https://doi.org/10.1021/ja01016a043>.
- (39) Yu, Z.; Lin, Q. Design of Spiro[2.3]Hex-1-Ene, a Genetically Encodable Double-Strained Alkene for Superfast Photoclick Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (11), 4153–4156. <https://doi.org/10.1021/ja5012542>.
- (40) Carreira, E. M.; Fessard, T. C. Four-Membered Ring-Containing Spirocycles: Synthetic Strategies and Opportunities. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (16), 8257–8322. <https://doi.org/10.1021/cr500127b>.
- (41) Kirichok, A. A.; Shton, I.; Kliachyna, M.; Pishel, I.; Mykhailiuk, P. K. 1-Substituted 2-Azaspiro[3.3]Heptanes: Overlooked Motifs for Drug Discovery. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (30), 8865–8869. <https://doi.org/10.1002/anie.201703801>.
- (42) Chernykh, A. V.; Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Daniliuc, C. G.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. Synthesis and Structural Analysis of Angular Monoprotected Diamines Based on Spiro[3.3]Heptane Scaffold. *J. Org. Chem.*

- 2015**, *80* (8). <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00323>.
- (43) Chernykh, A. V.; Feskov, I. O.; Chernykh, A. V.; Daniliuc, C. G.; Tolmachova, N. A.; Volochnyuk, D. M.; Radchenko, D. S. Synthesis of Fluorinated Building Blocks Based on Spiro[3.3]Heptane Scaffold. *Tetrahedron* **2016**, *72* (7), 1036–1041. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.12.081>.
- (44) Wuitschik, G.; Carreira, E. M.; Wagner, B.; Fischer, H.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Rogers-Evans, M.; Müller, K. Oxetanes in Drug Discovery: Structural and Synthetic Insights. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (8), 3227–3246. <https://doi.org/10.1021/jm9018788>.
- (45) Chernykh, A. V.; Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. Conformationally Restricted Glutamic Acid Analogues: Stereoisomers of 1-Aminospiro[3.3]Heptane-1,6-Dicarboxylic Acid. *RSC Adv.* **2014**, *4* (21), 10894–10902. <https://doi.org/10.1039/c3ra47725h>.
- (46) Degorce, S. L.; Bodnarchuk, M. S.; Scott, J. S. Lowering Lipophilicity by Adding Carbon: Azaspiroheptanes, a Log d Lowering Twist. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (8), 1198–1204. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.9b00248>.
- (47) Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. Two- and Three-Dimensional Rings in Drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83* (4), 450–461. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12260>.
- (48) *Reaxys Database*.
- (49) Prysiazniuk, K.; Datsenko, O. P.; Polishchuk, O.; Shulha, S.; Shablykin, O.; Nikandrova, Y.; Horbatok, K.; Bodenchuk, I.; Borysko, P.; Shepilov, D.; Pishel, I.; Kubyshkin, V.; Mykhailiuk, P. K. Spiro[3.3]Heptane as a Saturated Benzene Bioisostere. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2024**, *63* (9). <https://doi.org/10.1002/anie.202316557>.
- (50) Katayama, K.; Tsunemi, T.; Miyazaki, K.; Uoto, K.; Yoshioka, R.; Terashima, H.; Terakawa, M.; Yamashiro, K.; Haruyama, M.; Maeda, H.; Makino, T. Design, Synthesis, and Optimization of a Series of 2-Azaspiro[3.3]Heptane Derivatives as Orally Bioavailable Fetal Hemoglobin Inducers. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*

- 2020**, *30* (19), 127425. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127425>.
- (51) Gehling, V. S.; McGrath, J. P.; Duplessis, M.; Khanna, A.; Brucelle, F.; Vaswani, R. G.; Côté, A.; Stuckey, J.; Watson, V.; Cummings, R. T.; Balasubramanian, S.; Iyer, P.; Sawant, P.; Good, A. C.; Albrecht, B. K.; Harmange, J. C.; Audia, J. E.; Bellon, S. F.; Trojer, P.; Levell, J. R. Design and Synthesis of Styrenylcyclopropylamine LSD1 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11* (6), 1213–1220. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00060>.
- (52) Yu, W.; Liu, J.; Yu, Y.; Zhang, V.; Clausen, D.; Kelly, J.; Wolkenberg, S.; Beshore, D.; Duffy, J. L.; Chung, C. C.; Myers, R. W.; Klein, D. J.; Fells, J.; Holloway, K.; Wu, J.; Wu, G.; Howell, B. J.; Barnard, R. J. O.; Kozlowski, J. Discovery of Ethyl Ketone-Based HDACs 1, 2, and 3 Selective Inhibitors for HIV Latency Reactivation. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, *30* (13), 127197. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127197>.
- (53) Chan, B.; Daniels, B.; Drobnick, J.; Gazzard, L.; Heffron, T.; Huestis, M.; Liang, J.; Malhotra, S.; Mendonca, R.; Rajapaksa, N.; Siu, M.; Stivala, C.; Tellis, J.; Wang, W.; Wei, B.; Zhou, A.; Cartwright, M. W.; Gancia, E.; Jones, G.; Lainchbury, M.; Madin, A.; Seward, E.; Favor, D.; Fong, K. C.; Good, A.; Hu, Y.; Hu, B.; Lu, A. Naphthyridines as Inhibitors of HPK1. U.S. Patent 2018282328, 2018.
- (54) Werner, M.; Stephenson, D. S.; Szeimies, G. Synthesis of [1.1.1]Propellanes by Bridging of Bicyclo[1.1.0]Butanes. *Liebigs Ann.* **1996**, *1996* (11), 1705–1715. <https://doi.org/10.1002/jlac.199619961103>.
- (55) Bee, L. K.; Beeby, J.; Everett, J. W.; Garratt, P. J. Synthesis of Bicyclobutylidene, 1,3-Bis(Trimethylene) Propadiene, and 1,4-Bis(Trimethylene)Butatriene. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (15), 2212–2214. <https://doi.org/10.1021/jo00903a017>.
- (56) Zhou, C.; Liang, Y.; Li, Y.; Huang, M.; Luo, Z.; Yang, K.-F.; Li, Z.; Lai, G.-Q.; Zhang, P. Rapid Access to Chiral Spiro[2.3] Lactams: Stereoselective Hydroborylation and Hydrosilylation and Remote Control of Axial Chirality by Copper-Catalyzed Desymmetrization of Spirocyclopropenes. *Org. Lett.* **2024**, *26* (9), 1941–1946. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00292>.
- (57) Salim, H.; Piva, O. A Short Access to Highly Strained Spiranic Compounds from

- Ethyl 3-Cyclobutylprop-2-Enoate. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (18), 2994–2995. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.02.172>.
- (58) Bondada, L.; Gumina, G.; Nair, R.; Ning, X. H.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. Synthesis of Novel Spiro[2.3]Hexane Carbocyclic Nucleosides via Enzymatic Resolution. *Org. Lett.* **2004**, *6* (15), 2531–2534. <https://doi.org/10.1021/ol0491989>.
- (59) Wu, G.; Jones, M.; Doering, W. von E.; Knox, L. H. The Non-Reaction of Methylene with the Carbon-Carbon Bond. *Tetrahedron* **1997**, *53* (29), 9913–9920. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00336-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00336-0).
- (60) Maurin, R.; Chorro, M.; Gilles, J. L. Solvolyses de Derives de Spiro[2.3]Hexyle-4. *Tetrahedron* **1982**, *38* (9), 1253–1259. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(82\)85111-9](https://doi.org/10.1016/0040-4020(82)85111-9).
- (61) Chu, L.; Armstrong, H. M.; Chang, L. L.; Cheng, A. F.; Colwell, L.; Cui, J.; Evans, J.; Galka, A.; Goulet, M. T.; Hayes, N.; Lo, J.; Menke, J.; Ok, H. O.; Ondeyka, D. L.; Patel, M.; Quaker, G. M.; Sings, H.; Witkin, S. L.; Zhao, A.; Ujjainwalla, F. Evaluation of Endo- and Exo-Aryl-Substitutions and Central Scaffold Modifications on Diphenyl Substituted Alkanes as 5-Lipoxygenase Activating Protein Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (12), 4133–4138. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.064>.
- (62) DeMuyneck, B. M.; Zhang, L.; Ralph, E. K.; Nagib, D. A. Cyclopropanation of Unactivated Alkenes with Non-Stabilized Iron Carbenes. *Chem* **2024**, *10*, 1015–1027.
- (63) Nguyen, T. V. T.; Bossonnet, A.; Wodrich, M. D.; Waser, J. Photocatalyzed  $[2\sigma + 2\sigma]$  and  $[2\sigma + 2\pi]$  Cycloadditions for the Synthesis of Bicyclo[3.1.1]Heptanes and 5- or 6-Membered Carbocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (46), 25411–25421. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c09789>.
- (64) Agasti, S.; Beattie, N. A.; McDouall, J. J. W.; Procter, D. J. SmI 2 -Catalyzed Intermolecular Coupling of Cyclopropyl Ketones and Alkynes: A Link between Ketone Conformation and Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (9), 3655–3661. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c01356>.
- (65) Mansell, J. I.; Yu, S.; Li, M.; Pye, E.; Yin, C.; Beltran, F.; Rossi-Ashton, J. A.;

- Romano, C.; Kaltsoyannis, N.; Procter, D. J. Alkyl Cyclopropyl Ketones in Catalytic Formal [3 + 2] Cycloadditions: The Role of SmI<sub>2</sub> Catalyst Stabilization. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146* (18), 12799–12807. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c03073>.
- (66) Gürtler, S.; Johner, M.; Ruf, S.; Otto, H. Dicarboxylates of 3-Methylidene- $\beta$ -lactams: Addition Reactions to the Exocyclic Double Bond, Formation of Spiro- $\beta$ -lactams, and Reductive Ring Opening by Hydrazines. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76* (8), 2958–2968. <https://doi.org/10.1002/hlca.19930760820>.
- (67) Woźniak, Ł.; Magagnano, G.; Melchiorre, P. Enantioselective Photochemical Organocascade Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (4), 1068–1072. <https://doi.org/10.1002/anie.201711397>.
- (68) Lee, M.; Heo, J.; Kim, D.; Chang, S. On the Origin of Rh-Catalyzed Selective Ring-Opening Amidation of Substituted Cyclopropanols to Access  $\beta$  2 -Amino Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (8), 3667–3675. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c12934>.
- (69) Couch, E. V.; Landgrebe, J. A. Relative Reactivities in the Addition of Dichlorocarbene to Methylene cycloalkanes. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (11), 1636–1638. <https://doi.org/10.1021/jo00899a025>.
- (70) Nosik, P. S.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. Transition Metal-free Gem -difluorocyclopropanation of Alkenes with CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>-NaI System: A Recipe for Electron-deficient Substrates. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (21), 4104–4114. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801006>.
- (71) Bychek, R. M.; Levterov, V. V.; Sadkova, I. V.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis of Functionalized Difluorocyclopropanes: Unique Building Blocks for Drug Discovery. *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24* (47), 12291–12297. <https://doi.org/10.1002/chem.201705708>.
- (72) Hryshchuk, O. V.; Varenyk, A. O.; Yurov, Y.; Kuchkovska, Y. O.; Tymtsunik, A. V.; Grygorenko, O. O. Gem -Difluorocyclopropanation of Alkenyl Trifluoroborates with the CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>-NaI System. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (15), 2217–2224. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000346>.
- (73) Du, X.; Xu, D.; Xu, G.; Yu, C.; Jiang, X. Synthesis of Imidized Cyclobutene

- Derivatives by Strain Release of [1.1.1]Propellane. *Org. Lett.* **2022**, *24* (40), 7323–7327. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02790>.
- (74) Nosik, P. S.; Gerasov, A. O.; Boiko, R. O.; Rusanov, E.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. Gram-Scale Synthesis of Amines Bearing a Gem -Difluorocyclopropane Moiety. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (18), 3126–3136. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700857>.
- (75) Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Gerdov, S. M.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. Catalytic Cyclopropanation of Methylene-cyclobutanes Using Ethyl Nitrodiazoacetate. Synthesis of Spirohexane Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (45), 8241–8244. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.083>.
- (76) Volkova, Y. A.; Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Revunov, E. V.; Averina, E. B. The First Synthesis of Nitro-Substituted Cyclopropanes and Spiropentanes via Oxidation of the Corresponding Amino Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (23), 2793–2796. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.165>.
- (77) Molchanov, A. P.; Diev, V. V.; Magull, J.; Vidović, D.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A.; Kostikov, R. R. Carbonyl Ylide Cycloadditions to C,C-Double Bonds of Methylene-cyclopropanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (3), 593–599. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400601>.
- (78) Hu, J.; Yuan, X.; Li, Y.; Chen, X.; Nie, Z.; Chiou, M.-F.; Li, Y.; Bao, H. Photocatalyzed Dual Strain Release of [1.1.1]Propellane with Diazo Compounds. *ACS Catal.* **2024**, *14* (8), 5481–5490. <https://doi.org/10.1021/acscatal.4c00533>.
- (79) Singha, S.; Buchsteiner, M.; Bistoni, G.; Goddard, R.; Fürstner, A. A New Ligand Design Based on London Dispersion Empowers Chiral Bismuth–Rhodium Paddlewheel Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (15), 5666–5673. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c01972>.
- (80) Montesinos-Magraner, M.; Costantini, M.; Ramírez-Contreras, R.; Muratore, M. E.; Johansson, M. J.; Mendoza, A. General Cyclopropane Assembly by Enantioselective Transfer of a Redox-Active Carbene to Aliphatic Olefins. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (18), 5930–5935. <https://doi.org/10.1002/anie.201814123>.
- (81) Phipps, E. J. T.; Piou, T.; Rovis, T. Rhodium(III)-Catalyzed Cyclopropanation of

- Unactivated Olefins Initiated by C–H Activation. *Synlett* **2019**, 30 (15), 1787–1790. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690130>.
- (82) Dzhemilev, U. M.; Dokichev, V. A.; Sultanov, S. Z.; Khusnutdinov, R. I.; Tomilov, Y. V.; Nefedov, O. M.; Tolstikov, G. A. Reactions of Diazoalkanes with Unsaturated Compounds. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1989**, 38 (8), 1707–1714. <https://doi.org/10.1007/BF00956960>.
- (83) Cormier, R. A.; Schreiber, W. L.; Agosta, W. C. Photochemical Rearrangements of  $\alpha$ -Methylene Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (15), 4873–4884. <https://doi.org/10.1021/ja00796a019>.
- (84) Werth, J.; Berger, K.; Uyeda, C. Cobalt Catalyzed Reductive Spirocyclopropanation Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362 (2), 348–352. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901293>.
- (85) Applequist, D. E.; McGreer, D. E. The Synthesis and Some Reactions of Diazocyclobutane 1. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (8), 1965–1972. <https://doi.org/10.1021/ja01493a032>.
- (86) George, V.; König, B. Photogenerated Donor–Donor Diazo Compounds Enable Facile Access to Spirocyclopropanes. *Chem. Commun.* **2023**, 59 (79), 11835–11838. <https://doi.org/10.1039/D3CC03581F>.
- (87) Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. Non-Stabilized Diazoalkane Synthesis via the Oxidation of Free Hydrazones by Iodosylbenzene and Application in in Situ MIRC Cyclopropanation. *Chem. Sci.* **2019**, 10 (13), 3802–3806. <https://doi.org/10.1039/C8SC05558K>.
- (88) Li, S.; Cao, W.-J.; Ma, J.-A. Thieme Chemistry Journals Awardees – Where Are They Now? Stereoselective Cycloaddition of 2,2,2-Trifluorodiazoethane with  $\alpha$ -Methylene- $\beta$ -Lactams: Facile Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Spirocyclic  $\beta$ -Lactams. *Synlett* **2016**, 28 (06), 673–678. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588363>.
- (89) Imai, K.; Takayama, Y.; Murayama, H.; Ohmiya, H.; Shimizu, Y.; Sawamura, M. Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Alkylidene- $\beta$ -Lactams through Copper Catalysis with a Prolinol-Phosphine Chiral Ligand. *Org. Lett.* **2019**, 21 (6), 1717–1721.

- <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00276>.
- (90) Luo, S.-Q.; Liu, W.; Ruan, B.-F.; Fan, S.-L.; Zhu, H.-X.; Tao, W.; Xiao, H. P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub> Mediated Cyclopropanation of  $\alpha$ -Methylene- $\beta$ -Lactams for Rapid Syntheses of Spirocyclopropyl  $\beta$ -Lactams. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (24), 4599–4603. <https://doi.org/10.1039/D0OB00826E>.
- (91) Prysiazniuk, K.; Polishchuk, O.; Shulha, S.; Gudzikeyvych, K.; Datsenko, O. P.; Kubyshkin, V.; Mykhailiuk, P. K. Borylated Cyclobutanes via Thermal [2 + 2]-Cycloaddition. *Chem. Sci.* **2024**, *15* (9), 3249–3254. <https://doi.org/10.1039/D3SC06600B>.
- (92) Satoh, T.; Awata, Y.; Kato, Y.; Ogata, S.; Ishigaki, M.; Sugiyama, S.; Saitoh, H. Synthesis, Including Asymmetric Synthesis, of 1-Substituted Cyclopentenes from Cyclobutanones with One-Carbon Ring-Expansion by 1,2-Carbon-Carbon Insertion of Magnesium Carbenoids. *Tetrahedron* **2011**, *67* (6), 1102–1113. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.12.023>.
- (93) Tappin, N. D. C.; Michalska, W.; Rohrbach, S.; Renaud, P. Cyclopropanation of Terminal Alkenes through Sequential Atom-Transfer Radical Addition/1,3-Elimination. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (40), 14240–14244. <https://doi.org/10.1002/anie.201907962>.
- (94) Mata, S.; López, L.; Vicente, R. Synthesis of Silylcyclopropanes through the Catalytic Generation of Zinc Silylcarbenoids from Enynones. *Synlett* **2015**, *26* (19), 2685–2689. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560590>.
- (95) Dolbier, W. R.; Akiba, K.; Riemann, J. M.; Harmon, C. A.; Bertrand, M.; Bezaguet, A.; Santelli, M. Thermal Reorganizations of C<sub>6</sub>H<sub>8</sub> Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (16), 3933–3940. <https://doi.org/10.1021/ja00745a020>.
- (96) Kolleth, A.; Lumbroso, A.; Tanriver, G.; Catak, S.; Sulzer-Mossé, S.; De Mesmaeker, A. Synthesis of Amino-Cyclobutanes via [2+2] Cycloadditions Involving Keteniminium Intermediates. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (25), 2697–2702. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.092>.
- (97) Kolleth, A.; Lumbroso, A.; Tanriver, G.; Catak, S.; Sulzer-Mossé, S.; De Mesmaeker, A. New Access to Quaternary Aminocyclobutanes via Nucleophilic

- Addition on Cyclobutaniminium Salts. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (31), 3510–3514. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.097>.
- (98) Murray, P. R. D.; Bussink, W. M. M.; Davies, G. H. M.; van der Mei, F. W.; Antropow, A. H.; Edwards, J. T.; D'Agostino, L. A.; Ellis, J. M.; Hamann, L. G.; Romanov-Michailidis, F.; Knowles, R. R. Intermolecular Crossed [2 + 2] Cycloaddition Promoted by Visible-Light Triplet Photosensitization: Expedient Access to Polysubstituted 2-Oxaspiro[3.3]Heptanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (10), 4055–4063. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c01173>.
- (99) Guo, J.; Xia, Q.; Tang, W. Y.; Li, Z.; Wu, X.; Liu, L.-J.; To, W.-P.; Shu, H.-X.; Low, K.-H.; Chow, P. C. Y.; Lo, T. W. B.; He, J. Visible Light-Mediated Intermolecular Crossed [2+2] Cycloadditions Using a MOF-Supported Copper Triplet Photosensitizer. *Nat. Catal.* **2024**, *7* (3), 307–320. <https://doi.org/10.1038/s41929-024-01112-9>.
- (100) He, X.; Zhao, Y.; Zhang, Z.; Shen, X. Tuning the Reactivity of Alkoxy Radicals from Cyclization to 1,2-Silyl Transfer: Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Substituted Cycloalcohols. *Org. Lett.* **2022**, *24* (10), 1991–1995. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00428>.
- (101) Conner, M. L.; Brown, M. K. Synthesis of 1,3-Substituted Cyclobutanes by Allenolate-Alkene [2 + 2] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 8050–8060. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01446>.
- (102) Fitjer, L.; Majewski, M.; Monzó-Oltra, H. Synthesis of Tricyclopentanoid Sesquiterpenes via Rearrangement Routes: ( $\pm$ )-Modhephene, ( $\pm$ )-Epimodhephene and ( $\pm$ )-Isocomene. *Tetrahedron* **1995**, *51* (32), 8835–8852. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00486-R](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00486-R).
- (103) Chernykh, A. V.; Chernykh, A. V.; Radchenko, D. S.; Chheda, P. R.; Rusanov, E. B.; Grygorenko, O. O.; Spies, M. A.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. A Stereochemical Journey around Spirocyclic Glutamic Acid Analogs. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20* (15), 3183–3200. <https://doi.org/10.1039/D2OB00146B>.
- (104) Martin, P.; Greuter, H.; Belluš, D. Halogenierte Cyclobutanone Als Variationsreiche Vorläufer von Pyrethroiden: Synthesen Durch [2+2]-

- Cycloadditionen von Haloketenen an 1,1-disubstituierte Äthylene. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64* (1), 64–77. <https://doi.org/10.1002/hlca.19810640109>.
- (105) Meyers, M. J.; Muizebelt, I.; Wiltenburg, J. van; Brown, D. L.; Thorarensen, A. Synthesis of Tert -Butyl 6-Oxo-2-Azaspiro[3.3]Heptane-2-Carboxylate. *Org. Lett.* **2009**, *11* (16), 3523–3525. <https://doi.org/10.1021/ol901325s>.
- (106) Kolleth, A.; Lumbroso, A.; Tanriver, G.; Catak, S.; Sulzer-Mossé, S.; De Mesmaeker, A. Synthesis of 4-Membered Ring Alkaloid Analogues via Intramolecular [2+2] Cycloaddition Involving Keteniminium Salt Intermediates. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (30), 2904–2909. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.06.033>.
- (107) Olifir, O. S.; Chernykh, A. V.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O.; Moroz, Y. S.; Voitenko, Z. V.; Radchenko, D. S. Multigram Synthesis of Advanced 6,6-Difluorospiro[3.3]Heptane-Derived Building Blocks. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (47), 6541–6550. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000432>.
- (108) Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. Synthesis of Conformationally Restricted Glutamic Acid Analogs Based on the Spiro[3.3]Heptane Scaffold. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (24), 2924–2930. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.12.016>.
- (109) Radchenko, D. S.; Pavlenko, S. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. Cyclobutane-Derived Diamines: Synthesis and Molecular Structure. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (17), 5941–5952. <https://doi.org/10.1021/jo101271h>.
- (110) Sakakibara, N.; Igarashi, J.; Takata, M.; Demizu, Y.; Misawa, T.; Kurihara, M.; Konishi, R.; Kato, Y.; Maruyama, T.; Tsukamoto, I. Synthesis and Evaluation of Novel Carbocyclic Oxetanocin A (COA-Cl) Derivatives as Potential Tube Formation Agents. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2015**, *63* (9), 701–709. <https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00386>.
- (111) Weinhold, T. D.; Law, J. A.; Frederich, J. H. Access to 3-Azetidines via Halogenation of Titanacyclobutanes. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366* (10), 2214–2219. <https://doi.org/10.1002/adsc.202301527>.

- (112) Zhao, H.; Lin, Y.; Jiang, M.; Su, B. A General Catalytic Synthetic Strategy for Highly Strained Methylenecyclobutanes and Spiromethylenecyclobutanes. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (29), 7897–7904. <https://doi.org/10.1039/D3SC01103H>.
- (113) Sharon, O.; Frimer, A. A. Synthesis and Photosensitized Oxygenation of Cyclopropylidenecyclobutenes. *Tetrahedron* **2003**, *59* (41), 8153–8162. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.08.045>.
- (114) Rosenberg, M. G.; Schrievers, T.; Brinker, U. H. Competitive 1,2-C Atom Shifts in the Strained Carbene Spiro[3.3]Hept-1-Ylidene Explained by Distinct Ring-Puckered Conformers. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (24), 12388–12400. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02445>.
- (115) Trost, B. M.; Keeley, D. E.; Arndt, H. C.; Bogdanowicz, M. J. New Synthetic Reactions. Synthesis of Cyclobutanes, Cyclobutenes, and Cyclobutanones. Applications in Geminal Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (9), 3088–3100. <https://doi.org/10.1021/ja00451a040>.
- (116) Kirschning, A. On the Evolutionary History of the Twenty Encoded Amino Acids. *Chem. – A Eur. J.* **2022**, *28* (55), e202201419. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.202201419>.
- (117) Wagner, I.; Musso, H. New Naturally Occurring Amino Acids. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1983**, *22* (11), 816–828. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.198308161>.
- (118) Hickey, J. L.; Sindhikara, D.; Zultanski, S. L.; Schultz, D. M. Beyond 20 in the 21st Century: Prospects and Challenges of Non-Canonical Amino Acids in Peptide Drug Discovery. *ACS Med. Chem. Lett.* **2023**, *14* (5), 557–565. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.3c00037>.
- (119) Castro, T. G.; Melle-Franco, M.; Sousa, C. E. A.; Cavaco-Paulo, A.; Marcos, J. C. Non-Canonical Amino Acids as Building Blocks for Peptidomimetics: Structure, Function, and Applications. *Biomolecules* **2023**, *13* (6), 981. <https://doi.org/10.3390/biom13060981>.
- (120) Sengupta, S.; Chandrasekaran, S. Modifications of Amino Acids Using Arenediazonium Salts. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (36), 8308–8329.

- <https://doi.org/10.1039/C9OB01471C>.
- (121) Xu, Q.; Deng, H.; Li, X.; Quan, Z.-S. Application of Amino Acids in the Structural Modification of Natural Products: A Review. *Front. Chem.* **2021**, *9*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.650569>.
- (122) De Jesus, I. S.; Vélez, J. A. C.; Pissinati, E. F.; Correia, J. T. M.; Rivera, D. G.; Paixao, M. W. Recent Advances in Photoinduced Modification of Amino Acids, Peptides, and Proteins. *Chem. Rec.* **2024**, *24* (3). <https://doi.org/10.1002/tcr.202300322>.
- (123) Pagar, A. D.; Patil, M. D.; Flood, D. T.; Yoo, T. H.; Dawson, P. E.; Yun, H. Recent Advances in Biocatalysis with Chemical Modification and Expanded Amino Acid Alphabet. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (10), 6173–6245. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01201>.
- (124) Baslé, E.; Joubert, N.; Pucheault, M. Protein Chemical Modification on Endogenous Amino Acids. *Chem. Biol.* **2010**, *17* (3), 213–227. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.02.008>.
- (125) King, T. A.; Mandrup Kandemir, J.; Walsh, S. J.; Spring, D. R. Photocatalytic Methods for Amino Acid Modification. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (1), 39–57. <https://doi.org/10.1039/D0CS00344A>.
- (126) Keenan, E. K.; Zachman, D. K.; Hirschey, M. D. Discovering the Landscape of Protein Modifications. *Mol. Cell* **2021**, *81* (9), 1868–1878. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.015>.
- (127) Mann, A. Conformational Restriction and/or Steric Hindrance in Medicinal Chemistry. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C., Ed.; Academic Press: New York, 2008; pp 363–379. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374194-3.00017-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374194-3.00017-2).
- (128) Kubyshkin, V. Experimental Lipophilicity Scale for Coded and Noncoded Amino Acid Residues. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (32), 7031–7040. <https://doi.org/10.1039/D1OB01213D>.
- (129) Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. Synthesis of 2-Azaspiro[3.3]Heptane-Derived Amino Acids: Ornithine and GABA Analogues.

- Amino Acids* **2010**, *39* (2), 515–521. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0467-9>.
- (130) Melnykov, K. P.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Rusanov, E. B.; Grygorenko, O. O. A Conformationally Restricted GABA Analogue Based on Octahydro-1H-Cyclopenta[b]Pyridine Scaffold. *Amino Acids* **2019**, *51* (2), 255–261. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2660-1>.
- (131) Kowalczyk, W.; Prahl, A.; Derdowska, I.; Dawidowska, O.; Slaninová, J.; Lammek, B. Highly Potent 1-Aminocyclohexane-1-Carboxylic Acid Substituted V2 Agonists of Arginine Vasopressin. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (24), 6020–6024. <https://doi.org/10.1021/jm040813o>.
- (132) Abercrombie, J. J.; Leung, K. P.; Chai, H.; Hicks, R. P. Spectral and Biological Evaluation of a Synthetic Antimicrobial Peptide Derived from 1-Aminocyclohexane Carboxylic Acid. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (6), 1341–1347. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.027>.
- (133) Rosse, G. Amino-Cyclohexane Carboxylic Acid Inhibitors of Arginase. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13* (10), 1550–1551. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.2c00395>.
- (134) Mykhailiuk, P. K.; Starova, V.; Iurchenko, V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Khilchevskyi, O.; Zaporozhets, O. 1-Amino-4,4-Difluorocyclohexanecarboxylic Acid as a Promising Building Block for Drug Discovery: Design, Synthesis and Characterization. *Tetrahedron* **2013**, *69* (20), 4066–4075. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.072>.
- (135) Rodríguez-Ropero, F.; Zanuy, D.; Casanovas, J.; Nussinov, R.; Alemán, C. Application of 1-Aminocyclohexane Carboxylic Acid to Protein Nanostructure Computer Design. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48* (2), 333–343. <https://doi.org/10.1021/ci700291x>.
- (136) Valle, G.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Sudhanand, R.; Sukumar, M.; Balaram, P. Stereochemistry of Peptides Containing 1-Aminocycloheptane-1-Carboxylic Acid (Ac7c). *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *38* (6), 511–518. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1991.tb01534.x>.
- (137) Hubbs, J. L.; Zhou, H.; Kral, A. M.; Fleming, J. C.; Dahlberg, W. K.; Hughes, B.

- L.; Middleton, R. E.; Szewczak, A. A.; Secrist, J. P.; Miller, T. A. Amino Acid Derivatives as Histone Deacetylase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (1), 34–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.017>.
- (138) Mykhailiuk, P. K. Saturated Bioisosteres of Benzene: Where to Go Next? *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (11), 2839–2849. <https://doi.org/10.1039/C8OB02812E>.
- (139) Fominova, K.; Diachuk, T.; Granat, D.; Savchuk, T.; Vilchynskyi, V.; Svitlychnyi, O.; Meliantsev, V.; Kovalchuk, I.; Litskan, E.; Levterov, V. V.; Badlo, V. R.; Vaskevych, R. I.; Vaskevych, A. I.; Bolbut, A. V.; Semeno, V. V.; Iminov, R.; Shvydenko, K.; Kuznetsova, A. S.; Dmytriv, Y. V.; Vysochyn, D.; Ripenko, V.; Tolmachev, A. A.; Pavlova, O.; Kuznietsova, H.; Pishel, I.; Borysko, P.; Mykhailiuk, P. K. Oxa-Spirocycles: Synthesis, Properties and Applications. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (34), 11294–11305. <https://doi.org/10.1039/D1SC03615G>.
- (140) Ghosh, A. K.; Sarkar, A.; Brindisi, M. The Curtius Rearrangement: Mechanistic Insight and Recent Applications in Natural Product Syntheses. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (12), 2006–2027. <https://doi.org/10.1039/C8OB00138C>.
- (141) Olifir, O. S.; Chernykh, A. V.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O.; Moroz, Y. S.; Voitenko, Z. V.; Radchenko, D. S. Multigram Synthesis of Advanced 6,6-Difluorospiro[3.3]Heptane-Derived Building Blocks. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (47), 6541–6550. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.202000432>.
- (142) Hanack, M.; Auchter, G. Vinyl Cations. 42. Synthesis and Solvolysis of Substituted 1-Cyclobutenyl Nonaflates. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (18), 5238–5245. <https://doi.org/10.1021/ja00304a034>.
- (143) Beckhaus, H.-D.; Ruechardt, C.; Kozhushkov, S. I.; Belov, V. N.; Verevkin, S. P.; de Meijere, A. Strain Energies in [n]Triangulanes and Spirocyclopropanated Cyclobutanes: An Experimental Study. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (48), 11854–11860. <https://doi.org/10.1021/ja00153a006>.
- (144) Battilocchio, C.; Iannucci, G.; Wang, S.; Godineau, E.; Kolleth, A.; De Mesmaeker, A.; Ley, S. V. Flow Synthesis of Cyclobutanones via [2 + 2] Cycloaddition of Keteneiminium Salts and Ethylene Gas. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2* (3), 295–298. <https://doi.org/10.1039/C7RE00020K>.

- (145) Holovach, S.; Melnykov, K. P.; Skreminskiy, A.; Herasymchuk, M.; Tavlui, O.; Alosyn, D.; Borysko, P.; Rozhenko, A. B.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Effect of Gem -Difluorination on the Key Physicochemical Properties Relevant to Medicinal Chemistry: The Case of Functionalized Cycloalkanes. *Chem. – A Eur. J.* **2022**, *28* (19). <https://doi.org/10.1002/chem.202200331>.
- (146) Perrin, C. L.; Fabian, M. A.; Rivero, I. A. Basicities of Cycloalkylamines: Baeyer Strain Theory Revisited. *Tetrahedron* **1999**, *55* (18), 5773–5780. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00242-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00242-2).
- (147) Perrin, C. L.; Shrinidhi, A. Enthalpic and Entropic Contributions to the Basicity of Cycloalkylamines. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (32), 8489–8494. <https://doi.org/10.1039/D0SC02931A>.
- (148) Rios, R. Enantioselective Methodologies for the Synthesis of Spiro Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (3), 1060–1074. <https://doi.org/10.1039/c1cs15156h>.
- (149) Zhao, C. G.; Feng, Z. T.; Xu, G. Q.; Gao, A.; Chen, J. W.; Wang, Z. Y.; Xu, P. F. Highly Enantioselective Construction of Strained Spiro[2,3]Hexanes through a Michael Addition/Ring Expansion/Cyclization Cascade. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59* (8), 3058–3062. <https://doi.org/10.1002/anie.201912834>.
- (150) An, P.; Wu, H. Y.; Lewandowski, T. M.; Lin, Q. Hydrophilic Azaspiroalkenes as Robust Bioorthogonal Reporters. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (99), 14005–14008. <https://doi.org/10.1039/c8cc07432a>.
- (151) Phipps, E. J. T.; Piou, T.; Rovis, T. Rhodium(III)-Catalyzed Cyclopropanation of Unactivated Olefins Initiated by C-H Activation. *Synlett* **2019**, *30* (15), 1787–1790. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690130>.
- (152) Binger, P.; Brinkmann, A.; Wedemann, P. Reaktionen Der Methylencyclopropane, VII. Nickel(0)-Katalysierte Cycloadditionen von Methylencyclopropanen Mit Acrylsäure-Alkylestern. *Chem. Ber.* **1983**, *116* (8), 2920–2930. <https://doi.org/10.1002/cber.19831160819>.
- (153) Yashin, N. V.; Tikhomirova, N. E.; Sedenkova, K. N.; Vasilenko, D. A.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Averina, E. B. Novel Synthetic Approach to Non-Natural

- Conformationally Rigid Spiro-Linked Amino Acids. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68* (3), 547–551. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2452-0>.
- (154) Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Chemagin, A. V.; Zapolskii, M. E.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. Synthesis of Novel Non-Natural Conformationally Restricted Cyclopropane Amino Acids of Spirane Series. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64* (9), 2178–2181. <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1135-8>.
- (155) Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Vasilenko, D. A.; Grishin, Y. K.; Osolodkin, D. I.; Palyulin, V. A.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. Synthesis of Novel Non-Natural Spiro[2.3]Hexane Amino Acids, the Conformationally Restricted Analogs of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66* (8), 1483–1490. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1912-7>.
- (156) Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. New Method for the Synthesis of 1-Aminospiro[2.2]Pentane-1,4-Dicarboxylic Acid. *Dokl. Chem.* **2008**, *419* (2), 113–115. <https://doi.org/10.1134/S0012500808040095>.
- (157) Yashin, N. V.; Chemagin, A. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. Synthesis of Cyclopropylphosphonates on the Basis of Catalytic [1+2] Cycloaddition of Diazomethylphosphonic Esters to Alkenes. *Dokl. Chem.* **2013**, *450* (2), 156–161. <https://doi.org/10.1134/S0012500813060037>.
- (158) Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. Synthesis of  $\alpha$ -Aminocyclopropylphosphonic Acids. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, No. 19, 3379–3383. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1257865>.
- (159) Ching, K. C.; Tran, T. N. Q.; Amrun, S. N.; Kam, Y. W.; Ng, L. F. P.; Chai, C. L. L. Structural Optimizations of Thieno[3,2-b]Pyrrole Derivatives for the Development of Metabolically Stable Inhibitors of Chikungunya Virus. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (7), 3165–3186. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00180>.
- (160) Grygorenko, O. O.; Radchenko, D. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Komarov, I. V. Bicyclic Conformationally Restricted Diamines. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (9), 5506–5568. <https://doi.org/10.1021/cr100352k>.
- (161) Grygorenko, O. O.; Babenko, P.; Volochnyuk, D. M.; Raievskiy, O.; Komarov, I.

- V. Following Ramachandran: Exit Vector Plots (EVP) as a Tool to Navigate Chemical Space Covered by 3D Bifunctional Scaffolds. The Case of Cycloalkanes. *RSC Adv.* **2016**, *6* (21), 17595–17605. <https://doi.org/10.1039/C5RA19958A>.
- (162) Grygorenko, O. O.; Demenko, D.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. Following Ramachandran 2: Exit Vector Plot (EVP) Analysis of Disubstituted Saturated Rings. *New J. Chem.* **2018**, *42* (11), 8355–8365. <https://doi.org/10.1039/C7NJ05015A>.
- (163) Grygorenko, O. O.; Prytulyak, R.; Volochnyuk, D. M.; Kudrya, V.; Khavryuchenko, O. V.; Komarov, I. V. Focused Enumeration and Assessing the Structural Diversity of Scaffold Libraries: Conformationally Restricted Bicyclic Secondary Diamines. *Mol. Divers.* **2012**, *16* (3), 477–487. <https://doi.org/10.1007/s11030-012-9381-2>.
- (164) Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Lysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. Twenty-Five Years of Dimethylsulfoxonium Methylide (Corey's Reagent). *Tetrahedron* **1987**, *43* (18), 2609–2651. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)83442-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)83442-6).
- (165) Du, X.; Hinklin, R. J.; Xiong, Y.; Dransfield, P.; Park, J.; Kohn, T. J.; Pattaropong, V.; Lai, S.; Fu, Z.; Jiao, X.; Chow, D.; Jin, L.; Davda, J.; Veniant, M. M.; Anderson, D. A.; Baer, B. R.; Bencsik, J. R.; Boyd, S. A.; Chicarelli, M. J.; Mohr, P. J.; Wang, B.; Condroski, K. R.; Dewolf, W. E.; Conn, M.; Tran, T.; Yang, J.; Aicher, T. D.; Medina, J. C.; Coward, P.; Houze, J. B. C5-Alkyl-2-Methylurea-Substituted Pyridines as a New Class of Glucokinase Activators. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5* (12), 1284–1289. <https://doi.org/10.1021/ml500341w>.
- (166) Feskov, I. O.; Golub, B. O.; Vashchenko, B. V.; Levterov, V. V.; Kondratov, I. S.; Grygorenko, O. O.; Haufe, G. GABA Analogues and Related Mono-/Bifunctional Building Blocks Derived from the Fluorocyclobutane Scaffold. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, No. 30, 4755–4767. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000733>.
- (167) Chernykh, A.; Radchenko, D.; Grygorenko, O.; Daniliuc, C.; Volochnyuk, D.; Komarov, I. Synthesis and Structural Analysis of Angular Monoprotected Diamines Based on Spiro[3.3]Heptane Scaffold. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (8), 3974–3981. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00323>.

- (168) Denisenko, A. V.; Druzenko, T.; Skalenko, Y.; Samoilenko, M.; Grygorenko, O. O.; Zozulya, S.; Mykhailiuk, P. K. Photochemical Synthesis of 3-Azabicyclo[3.2.0]Heptanes: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *2017*, *82* (18), 9627–9636. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01678>.
- (169) Homon, A. A.; Hryshchuk, O. V.; Trofymchuk, S.; Michurin, O.; Kuchkovska, Y.; Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 3-Azabicyclo[3.2.0]Heptane-Derived Building Blocks via [3+2] Cycloaddition. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 40, 5596–5604. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800972>.
- (170) Sokolenko, Y.; Yurov, Y.; Vashchenko, B.; Hryshchuk, O.; Filimonova, Y.; Ostapchuk, E.; Artemenko, A.; Zaremba, O.; Grygorenko, O. Far Away from Flatland. Synthesis and Molecular Structure of Dihetera[3.3.n]Propellanes and Trihetera[3.3.n]Propellanes: Advanced Analogues of Morpholine/Piperazine. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (21), 13908–13921. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02067>.
- (171) Yarmolchuk, V.; Mukan, I.; Grygorenko, O.; Tolmachev, A.; Shishkin, O.; Shishkina, S.; Komarov, I. An Entry into Hexahydro-2H-Thieno[2,3-c]Pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (17), 7010–7016. <https://doi.org/10.1021/jo200878t>.
- (172) van der Kolk, M. R.; Janssen, M. A. C. H.; Rutjes, F. P. J. T.; Blanco-Ania, D. Cyclobutanes in Small-Molecule Drug Candidates. *ChemMedChem* **2022**, *17* (9). <https://doi.org/10.1002/cmhc.202200020>.
- (173) Bauer, M. R.; Di Fruscia, P.; Lucas, S. C. C.; Michaelides, I. N.; Nelson, J. E.; Storer, R. I.; Whitehurst, B. C. Put a Ring on It: Application of Small Aliphatic Rings in Medicinal Chemistry. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12* (4), 448–471. <https://doi.org/10.1039/D0MD00370K>.
- (174) Hui, C.; Liu, Y.; Jiang, M.; Wu, P. Cyclobutane-Containing Scaffolds in Bioactive Small Molecules. *Trends Chem.* **2022**, *4* (8), 677–681. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2022.04.006>.
- (175) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.

- (176) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320–330. <https://doi.org/10.1039/B610213C>.
- (177) Hagmann, W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (15), 4359–4369. <https://doi.org/10.1021/jm800219f>.
- (178) Shah, P.; Westwell, A. D. The Role of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22* (5), 527–540. <https://doi.org/10.1080/14756360701425014>.
- (179) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V. Emerging Building Blocks for Medicinal Chemistry: Recent Synthetic Advances. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (47), 6478–6510. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100857>.
- (180) Grygorenko, O. O.; Melnykov, K. P.; Holovach, S.; Demchuk, O. Fluorinated Cycloalkyl Building Blocks for Drug Discovery. *ChemMedChem* **2022**, *17*, e202200365.
- (181) Wishart, D. S.; Feunang, Y. D.; Guo, A. C.; Lo, E. J.; Marcu, A.; Grant, J. R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaran, I.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. DrugBank 5.0: A Major Update to the DrugBank Database for 2018. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46* (D1), D1074–D1082. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>.
- (182) Rudnicki, S. A.; Andrews, J. A.; Duong, T.; Cockroft, B. M.; Malik, F. I.; Meng, L.; Wei, J.; Wolff, A. A.; Genge, A.; Johnson, N. E.; Tesi-Rocha, C.; Connolly, A. M.; Darras, B. T.; Felice, K.; Finkel, R. S.; Shieh, P. B.; Mah, J. K.; Statland, J.; Campbell, C.; Habib, A. A.; Kuntz, N. L.; Oskoui, M.; Day, J. W. Reldesemtiv in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Phase 2 Hypothesis-Generating Study. *Neurotherapeutics* **2021**, *18* (2), 1127–1136. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-01004-3>.
- (183) Wager, T. T.; Pettersen, B. A.; Schmidt, A. W.; Spracklin, D. K.; Mente, S.; Butler, T. W.; Howard, H.; Lettiere, D. J.; Rubitski, D. M.; Wong, D. F.; Nedza, F. M.; Nelson, F. R.; Rollema, H.; Raggon, J. W.; Aubrecht, J.; Freeman, J. K.; Marcek, J.

- M.; Cianfrogna, J.; Cook, K. W.; James, L. C.; Chatman, L. A.; Iredale, P. A.; Banker, M. J.; Homiski, M. L.; Munzner, J. B.; Chandrasekaran, R. Y. Discovery of Two Clinical Histamine H<sub>3</sub> Receptor Antagonists: Trans - N -Ethyl-3-Fluoro-3-[3-Fluoro-4-(Pyrrolidinylmethyl)Phenyl]Cyclobutanecarboxamide (PF-03654746) and Trans -3-Fluoro-3-[3-Fluoro-4-(Pyrrolidin-1-Ylmethyl)Phenyl]- N -(2-Methylpropyl)Cycl. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (21), 7602–7620. <https://doi.org/10.1021/jm200939b>.
- (184) Chernykh, A.; Tkachenko, A.; Feskov, I.; Daniliuc, C.; Tolmachova, N.; Volochnyuk, D.; Radchenko, D. Practical Synthesis of Fluorinated Piperidine Analogues Based on the 2-Azaspiro[3.3]Heptane Scaffold. *Synlett* **2016**, *27* (12), 1824–1827. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562113>.
- (185) Yu, W.; Williams, L.; Camp, V. M.; Malveaux, E.; Olson, J. J.; Goodman, M. M. Stereoselective Synthesis and Biological Evaluation of Syn-1-Amino-3-[<sup>18</sup>F]Fluorocyclobutyl-1-Carboxylic Acid as a Potential Positron Emission Tomography Brain Tumor Imaging Agent. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (5), 1982–1990. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.032>.
- (186) Franck, D.; Kniess, T.; Steinbach, J.; Zitzmann-Kolbe, S.; Friebe, M.; Dinkelborg, L. M.; Graham, K. Investigations into the Synthesis, Radiofluorination and Conjugation of a New [<sup>18</sup>F]Fluorocyclobutyl Prosthetic Group and Its in Vitro Stability Using a Tyrosine Model System. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (3), 643–652. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.11.049>.
- (187) Gabellieri, E.; Capotosti, F.; Molette, J.; Sreenivasachary, N.; Mueller, A.; Berndt, M.; Schieferstein, H.; Juergens, T.; Varisco, Y.; Oden, F.; Schmitt-Willich, H.; Hickman, D.; Dinkelborg, L.; Stephens, A.; Pfeifer, A.; Kroth, H. Discovery of 2-(4-(2-Fluoroethoxy)Piperidin-1-Yl)-9-Methyl-9H-Pyrrolo[2,3-b:4,5-c']Dipyridine ([<sup>18</sup>F]PI-2014) as PET Tracer for the Detection of Pathological Aggregated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *204*, 112615. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112615>.
- (188) Lovett, G. H.; Chen, S.; Xue, X.-S.; Houk, K. N.; MacMillan, D. W. C. Open-Shell Fluorination of Alkyl Bromides: Unexpected Selectivity in a Silyl Radical-

- Mediated Chain Process. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (51), 20031–20036. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b11434>.
- (189) Gianatassio, R.; Lopchuk, J. M.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Malins, L. R.; Prieto, L.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Gallego, G. M.; Sach, N. W.; Spangler, J. E.; Zhu, H.; Zhu, J.; Baran, P. S. Strain-Release Amination. *Science* (80-. ). **2016**, *351* (6270), 241–246. <https://doi.org/10.1126/science.aad6252>.
- (190) Dolbier, W. R.; Gray, T. A.; Keaffaber, J. J.; Celewicz, L.; Koroniak, H. Kinetic and Thermodynamic Effects in the Thermal Electrocyclic Ring-Openings of 3-Fluorocyclobutene, 3,3-Difluorocyclobutene, and 3-(Trifluoromethyl)Cyclobutene. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (1), 363–367. <https://doi.org/10.1021/ja00157a055>.
- (191) He, J.; Jiang, H.; Takise, R.; Zhu, R.; Chen, G.; Dai, H.; Dhar, T. G. M.; Shi, J.; Zhang, H.; Cheng, P. T. W.; Yu, J. Ligand-Promoted Borylation of C(Sp<sup>3</sup>)–H Bonds with Palladium(II) Catalysts. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (2), 785–789. <https://doi.org/10.1002/anie.201509996>.
- (192) He, J.; Shao, Q.; Wu, Q.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C(Sp<sup>3</sup>)–H Borylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (9), 3344–3347. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b13389>.
- (193) Giustra, Z. X.; Yang, X.; Chen, M.; Bettinger, H. F.; Liu, S. Accessing 1,2-Substituted Cyclobutanes through 1,2-Azaborine Photoisomerization. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (52), 18918–18922. <https://doi.org/10.1002/anie.201912132>.
- (194) Buissonneaud, D. Y.; van Mourik, T.; O'Hagan, D. A DFT Study on the Origin of the Fluorine Gauche Effect in Substituted Fluoroethanes. *Tetrahedron* **2010**, *66* (12), 2196–2202. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.01.049>.
- (195) Martins, F. A.; Freitas, M. P. The Fluorine Gauche Effect and a Comparison with Other Halogens in 2-Halo fluoroethanes and 2-Haloethanols. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (37), 6401–6406. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901234>.
- (196) Thiehoff, C.; Rey, Y. P.; Gilmour, R. The Fluorine Gauche Effect: A Brief History. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57* (1), 92–100. <https://doi.org/10.1002/ijch.201600038>.
- (197) Wolfe, S. The Gauche Effect. Some Stereochemical Consequences of Adjacent

- Electron Pairs and Polar Bonds. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5* (3), 102–111. <https://doi.org/10.1021/ar50051a003>.
- (198) O'Hagan, D. Polar Organofluorine Substituents: Multivincinal Fluorines on Alkyl Chains and Alicyclic Rings. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26* (36), 7981–7997. <https://doi.org/10.1002/chem.202000178>.
- (199) Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. Conformational Restriction: An Effective Tactic in 'Follow-on'-Based Drug Discovery. *Future Med. Chem.* **2014**, *6* (8), 885–901. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.50>.
- (200) Burkhard, J. A.; Wagner, B.; Fischer, H.; Schuler, F.; Müller, K.; Carreira, E. M. Synthesis of Azaspirocycles and Their Evaluation in Drug Discovery. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (20), 3524–3527. <https://doi.org/10.1002/anie.200907108>.
- (201) Burkhard, J. A.; Guérot, C.; Knust, H.; Carreira, E. M. Expanding the Azaspiro[3.3]Heptane Family: Synthesis of Novel Highly Functionalized Building Blocks. *Org. Lett.* **2012**, *14* (1), 66–69. <https://doi.org/10.1021/ol2028459>.
- (202) C. Leung, J.; T. Nguyen, T.; Krawiec, M.; A. Gao, D.; T. Reeves, J. Development of a Scalable Synthesis of Trans-4-Fluorocyclohexylamine via Directed Hydrogenation. *Org. Process Res. & Dev.* **2020**, *25* (3), 632–641. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00444>.
- (203) Radchenko, D. S.; Mykhailiuk, P. K.; Bezdudny, A. V.; Komarova, I. V. Trifluoromethyl-Substituted Analogues of 1-Aminocyclobutane-1-Carboxylic Acid. *Synlett* **2009**, *2009* (11), 1827–1829. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217355>.
- (204) Tymtsunik, A. V.; Bilenko, V. A.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. Gram-Scale Synthesis of 3,5-Methanonipepic Acid, a Nonchiral Bicyclic  $\beta$ -Amino Acid. *Synlett* **2014**, *25* (3), 355–358. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340322>.
- (205) Tymtsunik, A. V.; Kokhan, S. O.; Ivon, Y. M.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Intramolecular Functional Group Differentiation as a Strategy for the Synthesis of Bridged Bicyclic  $\beta$ -Amino Acids. *RSC Adv.* **2016**, *6* (27), 22737–22748. <https://doi.org/10.1039/C6RA01548D>.

- (206) Chernykh, A. V.; Melnykov, K. P.; Tolmacheva, N. A.; Kondratov, I. S.; Radchenko, D. S.; Daniliuc, C. G.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Kuchkovska, Y. O.; Grygorenko, O. O. Last of the Gem -Difluorocycloalkanes: Synthesis and Characterization of 2,2-Difluorocyclobutyl-Substituted Building Blocks. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (13), 8487–8496. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00719>.
- (207) Demchuk, O. P.; Hryshchuk, O. V.; Vashchenko, B. V.; Trofymchuk, S. A.; Melnykov, K. P.; Skreminskiy, A.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Fluoroalkyl-Containing 1,2-Disubstituted Cyclobutanes: Advanced Building Blocks for Medicinal Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (1), 87–95. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001345>.
- (208) Melnykov, K. P.; Nazar, K.; Smyrnov, O.; Skreminskyi, A.; Pavlenko, S.; Klymenko-Ulianov, O.; Shishkina, S.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Mono- and Difluorinated Saturated Heterocyclic Amines for Drug Discovery: Systematic Study of Their Physicochemical Properties. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (47), e202301383. <https://doi.org/10.1002/CHEM.202301383>.
- (209) Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O. Fluorine-Labelled Spiro[3.3]Heptane-Derived Building Blocks: Is Single Fluorine the Best? *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (35), 4897–4910. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100804>.
- (210) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. Recent Advances in the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction Using Efficient Catalysts in Eco-Friendly Media. *Green Chem.* **2019**, *21* (3), 381–405. <https://doi.org/10.1039/c8gc02860e>.
- (211) Maluenda, I.; Navarro, O. Recent Developments in the Suzuki-Miyaura Reaction: 2010-2014. *Molecules* **2015**, *20* (5), 7528–7557. <https://doi.org/10.3390/molecules20057528>.
- (212) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.

- (213) Petasis, N.; Yudin, A.; Zavialov, I.; Prakash, G.; Olah, G. Facile Preparation of Fluorine-Containing Alkenes, Amides and Alcohols via the Electrophilic Fluorination of Alkenyl Boronic Acids and Trifluoroborates. *Synlett* **1997**, *1997* (5), 606–608. <https://doi.org/10.1055/s-1997-3228>.
- (214) Drabowicz, J.; Kiełbasiński, P.; Łyzwa, P.; Zając, A.; Mikołajczyk, M. Alkanesulfonic Acids and Acyclic Derivatives. In *Science of Synthesis.*; Kambe, Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2008; pp 17–122. <https://doi.org/10.1055/sos-SD-039-00002>.
- (215) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S.; Jiang, X. Sulfur Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16* (11), 1200–1216. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150915111741>.
- (216) Dobrydnev, A. V.; Marco-Contelles, J. Updating the CSIC Reaction (2003–2020). *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, No. 8, 1229–1248. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001330>.
- (217) Ohira, S. Methanolysis of Dimethyl (1-Diazo-2-Oxopropyl) Phosphonate: Generation of Dimethyl (Diazomethyl) Phosphonate and Reaction with Carbonyl Compounds. *Synth. Commun.* **1989**, *19* (3–4), 561–564. <https://doi.org/10.1080/00397918908050700>.
- (218) Dhameja, M.; Pandey, J. Bestmann–Ohira Reagent: A Convenient and Promising Reagent in the Chemical World. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (8), 1502–1523. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800051>.
- (219) Iida, A.; Matsuoka, M.; Hasegawa, H.; Vanthuyne, N.; Farran, D.; Roussel, C.; Kitagawa, O. N–C Axially Chiral Compounds with an Ortho-Fluoro Substituent and Steric Discrimination between Hydrogen and Fluorine Atoms Based on a Diastereoselective Model Reaction. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3169–3175. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03043>.
- (220) Müller, K. Fluorination Patterns in Small Alkyl Groups. In *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*; Elsevier, 2019; pp 91–139. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812733-9.00002-7>.
- (221) Colomer, I.; Empson, C. J.; Craven, P.; Owen, Z.; Doveston, R. G.; Churcher, I.;

- Marsden, S. P.; Nelson, A. A Divergent Synthetic Approach to Diverse Molecular Scaffolds: Assessment of Lead-Likeness Using LLAMA, an Open-Access Computational Tool. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (45), 7209–7212. <https://doi.org/10.1039/c6cc03244c>.
- (222) Homon, A. A.; Hryshchuk, O. V.; Mykhailenko, O. V.; Vashchenko, B. V.; Melnykov, K. P.; Michurin, O.; Daniliuk, C. G.; Gerus, I. I.; Kovtunencko, V. O.; Kondratov, I.; Grygorenko, O. O. 4-(Di-/Trifluoromethyl)-2-heterabicyclo[2.1.1]Hexanes: Advanced Fluorinated Phenyl Isosteres and Proline Analogues. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100414>.
- (223) Fedyk, A.; Slobodyanyuk, E. Y.; Stotska, O.; Vashchenko, B. V.; Volochnyuk, D. M.; Sibgatulin, D. A.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Heteroaliphatic Dimethylphosphine Oxide Building Blocks: Synthesis and Physico-Chemical Properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, [ejoc.202100581](https://doi.org/10.1002/ejoc.202100581). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100581>.
- (224) Nadin, A.; Hattotuwigama, C.; Churcher, I. Lead-Oriented Synthesis: A New Opportunity for Synthetic Chemistry. *Angew. Chemie (International ed.)* **2012**, 51 (5), 1114–1122. <https://doi.org/10.1002/anie.201105840>.
- (225) Gleeson, M. P. Generation of a Set of Simple, Interpretable ADMET Rules of Thumb. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (4), 817–834. <https://doi.org/10.1021/jm701122q>.
- (226) Buchta, E.; Geibel, K. Spirocyclische Verbindungen, I. Spirane, Di-, Tri- Und Tetraspirane. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 648 (1), 36–50. <https://doi.org/10.1002/jlac.19616480107>.
- (227) Roberts, C.; Walton, J. C.; Maillard, B. Spiro[3.3]Alkyl and Spiro[3.3]Alkylmethyl Radicals. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, No. 2, 305. <https://doi.org/10.1039/p29860000305>.
- (228) Olifir, O. S.; Chernykh, A. V.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O.; Moroz, Y. S.; Voitenko, Z. V.; Radchenko, D. S. Multigram Synthesis of Advanced 6,6-Difluorospiro[3.3]Heptane-Derived Building Blocks. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000432>.
- (229) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.;

Elsevier: Oxford, 2003.

- (230) De Meijere, A.; Erden, I.; Weber, W.; Kaufmann, D. Bicyclopropylidene: Cycloadditions onto a Unique Olefin. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (1), 152–161. <https://doi.org/10.1021/jo00236a031>.
- (231) Collier, P. N. The Synthesis of 3-Aryl-3-Azetidinyl Acetic Acid Esters by Rhodium(I)-Catalysed Conjugate Addition of Organoboron Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (27), 3909–3911. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.04.078>.

## ДОДАТОК 1. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники для постановки синтезів, виділення та очищення сполук поперередньо піддавали очищенню згідно зі стандартними методами.<sup>229</sup> Всі реагенти та вихідні сполуки були доступними у багатogramових кількостях із комерційних джерел.

<sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектри отримано на ЯМР спектрометрах Bruker 170 Avance 500 (робоча частота 500 МГц для <sup>1</sup>H ЯМР, 126 МГц для <sup>13</sup>C ЯМР та 470 МГц для <sup>19</sup>F ЯМР) та Varian Unity Plus 400 (робоча частота 400 МГц для <sup>1</sup>H ЯМР, 101 МГц для <sup>13</sup>C ЯМР та 376 МГц для <sup>19</sup>F ЯМР). Шкала хімічних зсувів стандартно наведена у мільйонних частках (м.ч.,  $\delta$  шкала) слабкопольно відносно тетраметилсилану та віднесені до хімічних зсувів дейтерованих розчинників при 7.26 та 77.16 мч для <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C, відповідно, у випадку використання CDCl<sub>3</sub>, або при 2.50 та 39.52 мч для <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C, відповідно, у випадку використання DMSO-*d*<sub>6</sub>. Константи спин-спінової взаємодії (КССВ, *J*) зазначені у Гц. Спектральний опис ЯМР спектрів поданий текстово у наступному порядку: хімічний зсув ( $\delta$ , м.ч.), мультиплетність, КССВ (Гц), інтегральна інтенсивність.

Мас-спектри реєстрували на спектрометрі Agilent 1100 LCMSD SL (LCMSD SL (PX/МС, електроспрей-іонізація) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (ЕУ)).

Значення точок плавлення отримали за допомогою автоматизованої системи плавлення MPA100 OptiMelt, а також на малогабаритному нагрівальному приладі Voetius з оптичним пристроєм фірми VEB Analytic.

Колонкову хроматографію проводили шляхом використання комерційно доступного силікагелю (230–400 меш) як нерухомої фази.

Елементарний аналіз проведено за допомогою елементарного аналізатора Elementar Vario MICRO Cube CHNS/O/Cl.

## 5.1 Синтез сполук, розглянутих у Розділі 2.

### Селективний гідроліз дієстерів 2.2.

До киплячого розчину сполуки **2.2** (0.101 моль) в суміші  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (150 мл, 2:1 *v/v*) повільно додають водний розчин  $\text{NaOH}$  (4.04 г, 0.101 моль, 50 мл) і отриману суміш перемішують при кипінні протягом 1 год. Після ще 16 год. перемішування при кімнатній температурі, органічний розчинник випаровують, а залишковий водний розчин розводять додатковою кількістю  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) і екстрагують *t*-BuOMe (100 мл). Водний шар на підкислюють до  $\text{pH} = 3$ , використовуючи 2 М водн.  $\text{HCl}$ , і проводять екстракцію  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$  мл). Об'єднані органічні шари сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарюють, щоб отримати **2.3**, які використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

### 1-(Метоксикарбоніл)спіро[2.3]гексан-1-карбонова кислота (2.3d).

Сполуку було отримано з 20.0 г, 0.101 моль **2.2d**.

Вихід 16.6 г (89%); білі кристали; т.пл. 79–80 °C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.66 (с, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.34 – 2.27 (м, 1H) 2.43 – 2.34 (м, 1H), 2.28 – 2.15 (м, 2H), 2.11 (д,  $J = 4.5$  Гц, 1H), 2.07 (м, 1H), 2.03 (д,  $J = 4.6$  Гц, 1H), 1.95 – 1.89 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.4, 168.1, 53.1, 45.0, 35.8, 30.3, 29.4, 15.2.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_4$  185.0808, визначено 185.0806.

### 2-(Етоксикарбоніл)спіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (2.3g).

Сполуку було отримано з 50.0 г, 0.208 моль **2.2g**.

Вихід 38.4 г (87%); безбарвні кристали; т.пл. 29–30 °C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.22 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.60 (ушир. с, 4H), 2.02 (т,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 1.85 – 1.69 (м, 2H), 1.27 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.6, 171.9, 61.9, 48.6, 45.9, 41.8, 38.6, 35.4, 35.3, 16.1, 14.1.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M-H]^-$  розраховано для  $C_{11}H_{15}O_4$  211.0976, визначено 211.0974.

### Перегрупування Курціуса для сполук 2.3.

Сполуку **2.3** (90.0 ммоль) розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (200 мл), після чого додавали каталітичну кількість ДМФ (1 крапля). До отриманого розчину повільно додавали  $(COCl)_2$  (9.67 мл, 112.8 ммоль) (УВАГА! Відбувається інтенсивне виділення газу!) і потім суміш перемішували протягом 2 год. Після завершення реакції органічний розчинник випаровували, а отриману суміш розчиняли в ацетоні (70 мл). Отриманий розчин охолоджували до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  у льодовій ванні. Далі обережно додавали розчин  $NaN_3$  (17.6 г, 270.6 ммоль) у  $H_2O$  (100 мл), підтримуючи температуру нижче  $5\text{ }^\circ\text{C}$ , і потім суміш перемішували протягом 1 год. при такій же температурі. Утворений напівтвердий осад розбавляли EtOAc (100 мл), а водяний шар додатково екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари висушували над  $Na_2SO_4$  і концентрували під зменшеним тиском до половини початкового об'єму. Отриманий розчин повільно додавали до киплячої суміші *t*-BuOH та толуену (300 мл, 1:2 *v/v*), потім суміш перемішували при кипінні протягом 40 год. Після завершення реакції (підтверджено за  $^1H$  ЯМР спектром малої частки реакційної суміші) органічні розчинники випаровували, а залишок очищували колонковою хроматографією (*t*-BuOMe/*n*-гексан, 1:10 до 1:1 градієнт) для отримання чистого продукту **2.4**.

### Метил-1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-1-карбоксилат (2.4d).

Сполуку було отримано з 16.6 г (90.2 ммоль) **2.3d**.

Вихід 16.9 г (73%); безбарвний порошок; т.пл.  $76\text{--}79\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ , існує як суміш амідних ротамерів (2.5:1))  $\delta$  4.95 (ушир. с,  $0.7\times 1H$ ), 4.65 (ушир. с,  $0.3\times 1H$ ), 3.68 (с, 3H), 2.37 – 2.22 (м, 2H) 2.18 – 2.02 (м, 2H) 2.01 – 1.90 (м, 2H), 1.74 (ушир. с, 1H), 1.46 (с, 9H), 1.14 (ушир. с,  $0.7\times 1H$ ), 1.04 (ушир. с,  $0.3\times 1H$ ).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.1, 156.3, 80.0, 52.0, 40.9, 36.0, 28.9, 28.4, 27.9, 27.2, 15.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$  278.1363, визначено 278.1360.

**Етил-2-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)спіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (2.4g).**

Сполуку було отримано з 38.3 г (0.180 моль) **3g**.

Вихід 36.4 г (71%); жовта маслоподібна речовина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , існує як суміш амідних ротамерів (3:1)):  $\delta$  5.04 (ушир. с,  $0.75\times 1\text{H}$ ), 5.81 (ушир. с,  $0.25\times 1\text{H}$ ), 4.17 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.65 (м, 2H), 2.06 (ушир. кв,  $J = 7.4$  Гц, 6H), 1.80 (м, 2H), 1.42 (с, 9H), 1.26 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.1, 155.0, 79.9, 61.3, 54.6, 44.3, 37.5, 36.2, 35.4, 28.5, 16.4, 14.3.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4$  284.1856, визначено 284.1857.

**Синтез *N*-Вос-захищених амінокислот 2.5d і 2.5g.**

Сполука **2.4** (0.039 моль) була додана до раніше підготованого розчину  $\text{LiOH}$  (моногідрат, 4.94 г, 0.118 моль) в ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл, 1:1), і отриману суміш перемішували протягом 16 год. Після завершення реакції (визначено за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії), органічний розчинник випаровували під зменшеним тиском, а отриманий основний розчин нейтралізували 1М водн.  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} = 3$ . Продукт екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $2\times 100$  мл), об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випаровували під зменшеним тиском для отримання **2.5d**.

**1-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-1-карбонова кислота (2.5d).**

Сполуку було отримано з 10.0 г (39.0 ммоль) **2.4d**.

Вихід 7.95 г (84%); безбарвний порошок; т.пл. 169–171 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , існує як суміш амідних ротамерів (2.5:1)):  $\delta$  12.08 (ушир. с, 1H), 7.22 (ушир. с, 0.7 $\times$ 1H), 6.88 (ушир. с, 0.3 $\times$ 1H), 2.44 – 2.29 (м, 1H), 2.29 – 2.10 (м, 1H), 2.09 – 1.74 (м, 4H), 1.43 (д,  $J = 4.9$  Гц, 1H), 1.37 (с, 9H), 0.93 (д,  $J = 4.8$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 173.4, 156.4, 156.3, 78.2, 40.9, 34.9, 34.9, 28.6, 28.4, 28.3, 28.1, 28.0, 26.9, 26.8, 15.7, 15.5.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  242.1387, визначено 242.1375.

### **2-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (2.5g).**

Сполуку було отримано з 10.0 г (0.035 моль) **2.4g**.

Вихід 8.32 г (92%); світло-жовтий порошок; т.пл. 172–175 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , існує як суміш амідних ротамерів (3:1)):  $\delta$  12.14 (с, 1H), 7.40 (ушир. с, 0.75 $\times$ 1H), 7.11 (ушир. с, 0.25 $\times$ 1H), 2.45 (ушир. с, 2H), 2.13 (д,  $J = 12.2$  Гц, 2H), 1.96 (ушир. кв,  $J = 8.3$  Гц, 4H), 1.79 – 1.66 (м, 2H), 1.36 (ушир. с, 0.75 $\times$ 9H), 1.31 (ушир. с, 0.25 $\times$ 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  175.6, 175.8, 154.6, 154.3, 77.7, 53.5, 53.3, 43.9, 43.2, 37.0, 36.6, 35.5, 34.7, 28.2, 28.0, 15.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  254.1398, визначено 254.1393.

### **Синтез гідрохлоридів амінокислот 2.1d і 2.1g.**

До розчину **2.5** (8.30 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали порціями безводний розчин  $\text{HCl}$  у 1,4-діоксані (4 М, 10 мл), і отриману суміш перемішували протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували, осад вимивали свіжим діоксаном і сушили під вакуумом (0.1 мм рт. ст.) для отримання чистої **2.1**.

### **1-Карбоксиспіро[2.3]гексан-1-амоній хлорид (2.1d).**

Сполуку було отримано з 2.00 г (8.30 ммоль) **2.5d**.

Вихід 1.12 г (76%); бежевий порошок; т.пл. 227–230 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.42 – 2.30 (м, 2H), 2.25 – 2.09 (м, 2H), 2.09 – 1.95 (м, 1H), 1.74 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 1.45 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  171.1, 39.5, 32.8, 26.3, 24.8, 23.9, 14.6.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$  142.0863, визначено 142.0867.

### **2-Карбоксиспіро[3.3]гептан-2-амоній хлорид (2.1g)**

Сполуку було отримано з 2.00 г (7.84 ммоль) **2.5g**.

Вихід 1.26 г (84%); бежевий порошок; т.пл. 221–225 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta$  13.71 (ушир. с, 1H), 8.66 (с, 1H), 2.57 – 2.42 (м, 4H), 2.08 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 2.00 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 1.79 – 1.67 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta$  172.7, 52.2, 41.9, 36.1, 35.1, 35.0, 15.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$  156.1019, визначено 156.1013.

### **Спіро[2.3]гексан-5-он (2.6c).**

Дигалогенід **2.7** (200.0 г, 0.621 моль) розчиняли у суміші  $\text{DMCO}/\text{Et}_2\text{O}$  (2 л, 2:1,  $v/v$ ), після чого порційно додавали  $\text{NaN}$  (60%  $w/w$  дисперсія в мінеральному маслі, 86.7 г, 2.17 моль). До утвореної суспензії краплями додавали розчин  $\text{TosMIC}$  (327.9 г, 1.68 моль) у суміші  $\text{DMCO}/\text{Et}_2\text{O}$  (1 л, 4:1,  $v/v$ ), підтримуючи внутрішню температуру нижче 20 °С за допомогою водяної ванни. Після додаткового перемішування протягом 2 год. реакційну суміш розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (2 л) і  $\text{EtOAc}$  (2 л). Органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 1.5$  л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випаровували під зменшеним тиском. Залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 л) і по краплинах додавали конц. водн.  $\text{HCl}$  (600 мл). Після додаткового перемішування при кімнатній температурі протягом 40 год. органічний шар відділяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випаровували під зменшеним тиском. Отриману речовину очищували фракційною

перегонкою під зменшеним тиском (основна фракція 45 °С / 20 мбар) для отримання чистого спіро[2.3]гексан-5-ону **2.6с**.

Вихід 26.4 г (44%); жовтувата летюча рідина; т.кип. 45–46 °С / 20 мбар.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (ушир. с, 4H), 0.78 (ушир. с, 4H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.1, 54.3, 50.4, 11.2.

### **Спіро[2.3]гексан-4-он (2.6e).**

Сполуку отримано відповідно до описаної методики з деякими модифікаціями на етапі епоксидування.<sup>230</sup> До попередньо охолодженого до 0 °С розчину алкену **2.8** (50.0 г, 0.625 моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (700 мл) додають *m*CPBA (129.4 г, 0.750 моль) кількома порціями, підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °С. Після завершення реакції суміш фільтрують, фільтрат промивають насиченим водн. розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 мл), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випаровують під зменшеним тиском. Фракційна перегонка при зменшеному тиску дає проміжний продукт у вигляді чистої маслоподібної речовини.

Суміш проміжного епоксиду **2.9** (40.7 г, 0.424 моль) і LiI (5.68 г, 0.042 моль) у CHCl<sub>3</sub> (400 мл) кип'ятили протягом 16 год. Після завершення реакції суміш фільтрували, а фільтрат концентрували під зменшеним тиском. Кетон **2.6e** отримано у чистому твигляді вакуумною перегонкою (42 °С, 20 мбар).

Вихід 22.2 г (55%); безбарвна маслоподібна речовина.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.07 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 2.25 (кв, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.37 (кв, *J* = 4.3 Гц, 2H), 1.11 (кв, *J* = 4.3 Гц, 2H).

Інша спектральна інформація в повній відповідності до раніше описаної.<sup>230</sup>

### **Спіро[3.3]гептан-1-он (2.6f).**

До попередньо охолодженого до 0 °С розчину *N,N*-диметилциклобутанкарбоксаміду (50.0 г, 0.393 моль) у дихлоретані (750 мл) по краплинах додавали (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (79.1 мл, 0.472 моль) підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °С. Після додаткового перемішування протягом 0.5 год. суміш нагрівали до 75 °С і через реакційну суміш помірно пропускали етилен

протягом 5 хвилин. Потім повільно, протягом приблизно 1 год., додавали 2,4,6-колідин (67.5 мл, 0.511 моль), підтримуючи постійний потік газу. Після додаткового барботування протягом 2 год. подачу газу припинили й отриману суміш перемішували при тій же температурі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури органічний розчинник випаровували під зменшеним тиском, отриманий неочищений залишок обробляли водою (250 мл) і лужним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH} = 9$ . До цього додавали *n*-гексан (250 мл) і отриману суміш перемішували ще протягом ночі. Після перемішування суміш нейтралізували концентрованим водн. розчином  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} = 1$ , шари розділяли й водний шар екстрагували гексаном ( $2 \times 150$  мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Чиста сполука **2.6f** була отримана фракційною перегонкою при зменшеному тиску.

Вихід 15.1 г (35%); безбарвна летюча рідина; т.кип.  $55\text{ }^\circ\text{C} / 20$  мбар.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.89 (т,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 2.44 – 2.32 (м, 2H), 2.14 – 1.93 (м, 5H), 1.90 – 1.79 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  214.3, 64.2, 42.7, 30.3, 25.2, 16.5.

ГХМС (ЕУ)  $m/z$ : 110.0  $[\text{M}]^+$ .

Спектральна інформація в повній відповідності до раніше описаної.<sup>115</sup>

### Синтез гідантоїнів.

До розчину кетону **2.6** (0.231 моль) в  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (300 мл, 2:1, *v/v*) послідовно додавали твердий  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (111.4 г, 1.16 моль),  $\text{KCN}$  (30.0 г, 0.462 моль). Отриману суміш перемішували при  $56\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 40 год. Після завершення реакції органічний розчинник випаровували при зменшеному тиску, а отриманий залишок було розчинено в 10% водному розчині  $\text{NaHSO}_4$  (300 мл). Продукт екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$  мл), об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Отриманий неочищений продукт затирали з гексанів (50 мл), щоб отримати чистий продукт.

**6,8-Діазадиспіро[2.1.4<sup>5</sup>.1<sup>3</sup>]декан-7,9-діон (2.11с).**

Сполуку було отримано з 10.0 г (0.104 моль) **2.6с**.

Вихід 13.0 г (75%); безбарвний порошок; т.пл. 193–195 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10.54 (с, 1H), 8.42 (с, 1H), 2.43 (д, *J* = 2.6 Гц, 4H), 0.55 – 0.43 (м, 4H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 178.1, 156.2, 57.7, 40.3, 12.4, 12.0, 11.3.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 167.0815, визначено 167.0810.

**5,7-Діазадиспіро[2.0.4<sup>4</sup>.2<sup>3</sup>]декан-6,8-діон (2.11е).**

Сполуку було отримано з 22.2 г (0.231 моль) **2.6d**.

Вихід 24.1 г (63%); жовтий порошок; т.пл. 150–152 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10.39 (с, 1H), 8.22 (с, 1H), 2.47 – 2.39 (м, 1H), 2.34 – 2.16 (м, 2H), 1.78 (тд, *J* = 10.3, 3.7 Гц, 1H), 0.76 – 0.68 (м, 1H), 0.56 (дт, *J* = 11.4, 5.7 Гц, 1H), 0.51 – 0.43 (м, 1H), 0.27 (дт, *J* = 11.4, 5.8 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 177.9, 156.2, 65.4, 29.4, 27.4, 24.0, 9.5, 8.5.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 167.0815, визначено 167.0810.

**6,8-Діазадиспіро[3.0.4<sup>5</sup>.2<sup>4</sup>]ундекан-7,9-діон (2.11f).**

Речовину отримали з 10,0 г (0,091 моль) **2.6f**.

Вихід 12.1 г (74%); безбарвний порошок; т.пл. 177–179 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 10.49 (с, 1H), 8.35 (с, 1H), 2.37 – 2.27 (м, 1H), 2.18 (дд, *J* = 11.0, 8.5 Гц, 1H), 2.09 – 1.90 (м, 2H), 1.89 – 1.70 (м, 5H), 1.69 – 1.57 (м, 1H).

<sup>13</sup>C{H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 176.8, 156.5, 66.1, 50.0, 29.9, 29.6, 28.2, 27.2, 15.4.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 181.0972, визначено 181.0967.

### **Гідантоїнове розщеплення.**

Сполука **2.7** (24.1 г, 0.145 моль) була розчинена у водному розчині NaOH (46.4 г, 1.16 моль на 200 мл H<sub>2</sub>O), і отриману суміш перемішували при кип'ятінні протягом 40 год. Після завершення реакції розчин концентрували у вакуумі, а залишок розчиняли в мінімальних кількостях H<sub>2</sub>O і конц. водн. HCl до pH = 2. Розчин потім випаровували насухо, а твердий залишок розчиняли в CH<sub>3</sub>OH (50 мл). Суспензію фільтрували, отриманий осад промивали CH<sub>3</sub>OH (3×50 мл), і комбіновані органічні розчини концентрували у вакуумі для отримання чистого **2.1** у вигляді гідрохлориду.

### **5-Карбокиспіро[2.3]гексан-5-амоній хлорид (2.1с).**

Сполуку було отримано з 13.0 г (78.4 ммоль) **2.7с**.

Вихід 12.3 (88%); безбарвний порошок; т.пл. 201–204 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13.80 (ушир. с, 1H), 8.88 (с, 3H), 2.63 – 2.55 (м, 2H), 2.53 – 2.50 (м, 2H), 0.51 (с, 4H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.2, 52.8, 38.1, 13.2, 12.0, 11.3.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> 142.0863, визначено 142.0859.

### **4-Карбокиспіро[2.3]гексан-4-амоній хлорид (2.1е).**

Сполуку було отримано з 24.1 г (0.145 моль) **2.7е**.

Вихід 22.5 г (87%); світло-коричневий порошок; т.пл. 192–194 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13.77 (с, 1H), 8.64 (с, 3H), 2.72 – 2.56 (м, 1H), 2.42 – 2.28 (м, 1H), 2.29 – 2.05 (м, 2H), 1.02 (дд, *J* = 11.0, 4.9 Гц, 1H), 0.71 – 0.51 (м, 2H), 0.45 (дд, *J* = 11.3, 3.5 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 171.5, 61.2, 25.7, 25.7, 24.8, 10.9, 10.9.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> 142.0863, визначено 142.0860.

### **1-Карбоксиспіро[3.3]гептан-1-амоній хлорид (2.1f).**

Сполуку було отримано з 12.1 г (0.067 моль) **2.7f**.

Вихід 10.6 г (83%); бежевий порошок; т.пл. 208–209 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.40 – 2.30 (м, 1H), 2.20 (кв,  $J = 9.4$  Гц, 1H), 2.15 – 2.05 (м, 2H), 2.03 – 1.94 (м, 1H), 1.88 (кв,  $J = 9.9, 9.2$  Гц, 1H), 1.80 – 1.65 (м, 3H), 1.61 – 1.52 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta$  162.4, 53.5, 38.9, 23.1, 21.9, 21.8, 16.5, 5.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$  156.1019, визначено 156.1019.

### **Введення *N*-Вос-захисної групи.**

Сполука **2.1** (56.5 ммоль) була розчинена у водному розчині NaOH (1.1 М, 100 мл), а потім по краплинах додавали  $\text{Vos}_2\text{O}$  (14.5 г, 67.8 ммоль) у ТГФ (100 мл). Після того як суміш додатково перемішували протягом ночі, реакційну суміш підкислювали до  $\text{pH} = 3$  10% водн.  $\text{NaHSO}_4$ , а водний шар екстрагували *t*-BuOMe (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випаровували при зменшеному тиску.

### **4-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-4-карбонова кислота (2.5e).**

Сполуку було отримано з 10.0 г (56.5 ммоль) **2.1e**.

Вихід 11.5 г (57%); жовтий порошок; т.пл. 153–155 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , існує як суміш амідних ротамерів (2:1))  $\delta$  5.62 (ушир. с,  $0.33 \times 1\text{H}$ ), 5.11 (ушир. с,  $0.67 \times 1\text{H}$ ), 3.04 – 2.87 (м, 1H), 2.47 – 2.06 (м, 3H), 1.43 (с, 9H), 0.92 – 0.40 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.3, 176.8, 155.3, 154.4, 80.8, 79.6, 61.8, 28.5, 27.7, 27.4, 26.9, 24.8, 11.0, 9.4.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$  264.1206, визначено 264.1204.

**5-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-5-карбонова кислота (2.5c).**

Сполуку було отримано з 10.0 г (0.057 моль) **2.1c**.

Вихід 10.7 г (78%); бежевий порошок; т.пл. 162–163 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, існує як суміш амідних ротамерів (3:1)) δ 12.24 (ушир. с, 1H), 7.58 (ушир. с, 0.75×1H), 7.28 (ушир. с, 0.35×1H), 2.55 (ушир. д, *J* = 11.6 Гц, 2H), 2.21 (ушир. д, *J* = 12.0 Гц, 2H), 1.38 (ушир. с, 0.75×9H), 1.31 (ушир. с, 0.25×9H), 0.47 – 0.36 (м, 4H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 175.4, 175.0, 154.6, 78.0, 77.8, 54.0, 53.7, 28.2, 28.0, 13.9, 11.71, 11.5, 11.4, 11.2.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na 264.1206, визначено 264.1201.

**1-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[3.3]гептан-1-карбонова кислота (2.5f).**

Сполуку було отримано з 5.00 г (0.026 моль) **2.1f**.

Вихід 5.64 г (84%); бежевий порошок; т.пл. 151–153 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, існує як суміш амідних ротамерів (2:1)): δ 5.47 (ушир. с, 0.67×1H), 5.07 (ушир. с, 0.33×1H), 2.67 (ушир. с, 1H), 2.34 – 2.05 (м, 3H), 2.05 – 1.94 (м, 2H), 1.94 – 1.65 (м, 4H), 1.45 (с, 9H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.4, 156.1, 80.7, 63.1, 48.5, 31.9, 30.7, 30.3, 28.4, 26.8, 15.0.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na 278.1363, визначено 278.13599.

## 5.2 Синтез сполук, розглянутих у Розділі 3.

Сполуки **3.6**<sup>231</sup> та **3.14**<sup>166</sup> було отримано відповідно до описаних методик.

### **5-трет-Бутил-1-етил-5-азаспіро[2.3]гексан-1,5-дикарбоксилат (3.8).**

До розчину *t*-BuOK (20.5 г, 183 ммоль) у ДМСО (250 мл) поступово додавали йодид триметилсульфоксонію (40.0 г, 182 ммоль) при кімнатній температурі (із контролем внутрішньої температури). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім повільно додали розчин сполуки **3.7** (40.0 г, 166 ммоль) у ДМСО (50 мл), а суміш перемішували протягом 16 год., після чого її виливали у H<sub>2</sub>O (600 мл). Потім, додавали EtOAc (400 мл), органічний шар відокремлювали, промивали H<sub>2</sub>O (2×250 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували у вакуумі. Отриманий неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії (*n*-гексан – EtOAc (7:1), R<sub>f</sub> = 0.37).

Вихід 11.4 г (27%); безбарвна рідина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.13 (кв, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.08 – 3.89 (м, 4H), 1.76 (дд, *J* = 8.5, 5.2 Гц, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.26 (кв, *J* = 7.4 Гц, 4H), 1.15 (дд, *J* = 8.8, 5.2 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 155.5, 79.1, 60.2, 27.9, 23.5, 22.4, 17.3, 13.8.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 256.1543, визначено 256.1602.

PXMS (ESI): *m/z* = 200 [M–H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 156 [M–CO<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

### **5-(трет-Бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2.3]гексан-1-карбонова кислота (3.1).**

Сполуку **3.8** (11.4 г, 0.045 моль) розчиняли в MeOH (50 мл) і додавали до розчину NaOH (5.40 г, 0.135 моль) у H<sub>2</sub>O (80 мл). Суміш перемішували протягом 16 год. MeOH випаровували у вакуумі, до водного розчину додавали водн. NaHSO<sub>4</sub> до рН = 3–4, після чого додавали EtOAc (100 мл). Органічний шар відокремлювали, водний розчин промивали EtOAc (3×50 мл), комбіновані органічні шари сушили

над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували розчин у вакуумі. Вихід 9.10 г (92%); безбарвна тверда речовина; т.пл. 115–117 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.34 (ушир. с, 2H), 3.98 – 3.79 (м, 4H), 1.76 (дд, *J* = 8.6, 5.3 Гц, 1H), 1.38 (с, 9H), 1.19 (дд, *J* = 8.6, 5.3 Гц, 1H), 1.07 (т, *J* = 5.3 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.9, 156.2, 80.1, 55.6, 28.4, 24.7, 22.7, 18.4.

HRMS (ESI) *m/z* [M–H]<sup>–</sup> Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> 226.1085, визначено 226.1082.

PXMS (ESI): *m/z* = 226 [M–H]<sup>–</sup>.

***терт*-Бутил-1-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-5-азаспіро[2.3]гексан-5-карбоксилат (3.9).**

Сполуку **3.1** (9.30 г, 0.041 моль) розчиняли у толуені (80 мл), додавали триетиламін (7.00 мл, 0.050 моль), VnOH (11.0 г, 0.102 моль) і дифенілфосфорилазид (12.4 г, 0.045 моль). Отриману суміш перемішували при кипінні протягом 16 год., після чого охолодили, додали H<sub>2</sub>O (150 мл) і EtOAc (50 мл), і до отриманої емульсії додали твердий Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до насичення розчину. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO, і випаровували у вакуумі. Отриманий неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії (*n*-гексан – EtOAc (4:1), R<sub>f</sub> = 0.18).

Вихід 9.64 г (71%); жовтувата маслоподібна речовина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (с, 5H), 5.09 (с, 2H), 4.95 (ушир. с, 1H), 4.03 – 3.82 (м, 4H), 2.61 (с, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.04 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H), 0.69 (с, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1, 156.0, 136.2, 128.6, 128.2, 128.1, 79.5, 77.3, 67.0, 30.7, 28.4, 20.8, 16.3.

HRMS (ESI) *m/z* [M–H]<sup>–</sup> Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 331.1663, визначено 331.1655.

PXMS (ESI): *m/z* = 331 [M–H]<sup>–</sup>.

**5-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-5-азаспіро[2.3]гексан-1-амоній хлорид**  
**(3.2·HCl).**

До розчину триетилсилану (350 мг, 3.00 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) під час перемішування додали триетиламін (4 мкл, 0.03 ммоль) і Pd(OAc)<sub>2</sub> (17.0 мг, 0.076 ммоль). Через 5 хвилин було додано сполуку **3.5** (500 мг, 1.50 ммоль) і потім суміш перемішували протягом 16 год. Після чого додавали насичений водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), органічний шар відокремлювали, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і фільтрат випаровували. Отриманий залишок очищували методом флеш-хроматографії (*n*-гексан – EtOAc (1:2) як елюент, R<sub>f</sub> = 0.36). Отриманий продукт розчиняли в Et<sub>2</sub>O (5 мл), після чого по краплинах додавали 21% (мас.) розчин HCl в Et<sub>2</sub>O до досягнення рН = 5–6. Відфільтрований осад сушили у вакуумі.

Вихід 165 мг (33%); коричнева аморфна тверда речовина.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3.96 (д.кв, *J* = 42.0, тут теж два сигнали явно 8.6, 7.5 Гц, 4H), 2.67 (дд, *J* = 8.2, 4.7 Гц, 1H), 1.32 (с, 9H), 1.14 (т, *J* = 8.2 Гц, 1H), 0.95 (дд, *J* = 7.8, 4.7 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 157.7, 82.1, 29.6, 29.1, 27.5, 18.1, 12.7.

HRMS (ESI) *m/z* [M–H]<sup>–</sup> Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 199.1441 визначено 199.1432.

**Бензил-5-азаспіро[2.3]гексан-1-ілкарбамат 2,2,2-трифлуороацетат**  
**(3.3·TFA).**

Сполуку **3.9** (500 мг, 1.51 ммоль) додавали до 30% розчину трифлуорооцтової кислоти у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл). Суміш перемішували протягом 2 год., після чого розчин випаровували у вакуумі. Отриманий неочищений продукт розчиняли в H<sub>2</sub>O (4 мл), потім випаровували, а отриманий осад сушили у вакуумі.

Вихід 450 мг (86%); коричнева маслоподібна речовина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9.04 (ушир. с, 2H), 7.57 (ушир. с, 1H), 7.43 – 7.25 (м, 5H), 5.15 – 4.98 (м, 2H), 3.97 (д, *J* = 7.7 Гц, 3H), 3.89 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H), 2.69 – 2.61 (м, 1H), 1.08 (дд, *J* = 8.2, 6.6 Гц, 1H), 0.75 (дд, *J* = 6.6, 4.7 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  156.3 (кв,  $J = 31.0$  Гц), 155.2, 135.1, 126.6, 126.1, 126.0, 116.0 (кв,  $J = 281.6$  Гц), 63.8, 50.0, 47.7, 38.7, 28.5, 19.3, 12.9.

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 233$  [M+H] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : С 52.02; Н 4.95; N 8.09, визначено: С 51.65; Н 4.69; N 8.38.

### **Бензил-3-метиленциклобутанкарбоксилат (3.13).**

При перемішуванні при кімнатній температурі до розчину сполуки **3.14** (18.7 г, 167 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) поступово додавали CDI (29.6 г, 183 ммоль). Отриману суміш далі перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім по краплинах додавали  $\text{VnOH}$  (19.8 г, 183 ммоль), а отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі ще протягом 16 год. Потім суміш промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) і насиченим водн.  $\text{NaHSO}_4$  (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували у вакуумі.

Вихід 32.7 г (97%); жовтувата рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.27 (м, 5H), 5.13 (с, 2H), 4.80 (д,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 4.79 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 3.23 – 3.10 (м, 1H), 3.07 – 2.84 (м, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.9, 144.2, 136.0, 128.6, 128.2, 128.2, 106.9, 66.4, 35.5, 33.2.

HRMS (ЕСІ)  $m/z$  [M+H] $^+$  Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$  203.1067, визначено 203.1067.

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 203$  [M+H] $^+$ .

### **5-Бензил-1-етилспіро[2.3]гексан-1,5-дикарбоксилат (3.15).**

Сполуку **13** (20.0 г, 99.0 ммоль) розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), після чого додавали родій дияцетат (0.840 г, 1.90 ммоль). Розчин етилдїазацетату (22.8 г, 200 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) по краплинах додавали при кімнатній температурі протягом 4 год. Отриманий розчин фільтрували через тонкий шар силікагелю, а фільтрат випаровували у вакуумі. Отриманий неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії ( $n$ -гексан –  $\text{EtOAc}$  (8:1),  $R_f = 0.43$ ).

Вихід 24.4 г (86%); 1:1 суміш діастереомерів. Безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (с, 5H), 5.12 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 4.23 – 3.93 (м, 2H), 3.27 (тт,  $J = 16.2, 8.5$  Гц, 1H), 2.64 – 2.29 (м, 4H), 2.22 (т,  $J = 10.3$  Гц, 1H), 1.59 (септ,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 1.30 – 1.12 (м, 4H), 1.06 – 1.00 (м, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0 і 174.7, 172.4 і 172.3, 136.1 і 136.0, 128.6, 128.2, 128.1 і 128.1, 66.4 і 66.3, 60.3, 33.6 і 33.4, 33.2 і 33.1, 31.6 і 30.6, 27.0 і 26.3, 25.1 і 24.3, 20.8 і 20.2, 14.4.

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 289$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : С 70.81; Н 6.99, визначено: С 70.77; Н 7.23.

### **Етил-5-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-1-карбоксилат (3.11).**

Сполуку **3.15** (24.4 г, 84.7 ммоль) розчиняли у  $\text{EtOAc}$  (250 мл), після чого додавали паладій на вугіллі (10%, 5.00 г). Суспензію помістили під атмосферу водню при нормальному тиску і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш фільтрували, фільтрат випарували у вакуумі, що в результаті дозволило отримати **3.16** (16.0 г) у вигляді безбарвної рідини, яка використовувалася в наступному етапі. Вона розчинялася в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл), і до отриманого розчину додавали ДМФ (590 мг, 8.10 ммоль). Потім по краплинах додавали оксалілхлорид (12.3 г, 96.9 ммоль) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год., після чого його випаровували у вакуумі. Отриманий ацилхлорид негайно розчиняли в ацетоні (100 мл), а отриманий розчин додавали до  $\text{NaN}_3$  (15.8 г, 243 ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) при 0 °С. Розчин перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. після чого  $\text{EtOAc}$  (200 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) були додані. Органічний шар відокремлювали, а водний розчин промивали  $\text{EtOAc}$  (2×50 мл). Комбіновані органічні шари промивали насиченим розчином  $\text{NaCl}$  (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, і фільтрат випаровували у вакуумі до залишкового об'єму близько 80 мл. Цей розчин прикапали до суміші толуену (150 мл) і *t*-BuOH (70 мл) при 90 °С, і отриману реакційну суміш перемішували при цій

же температурі протягом 16 год. Потім розчин випаровували у вакуумі, а отриманий неочищений продукт очищали методом флеш-хроматографії (*n*-гексан – EtOAc, Rf = 0.62).

Вихід 15.5 г (69% за 2 стадії); 1:1 суміш діастереомерів. Безбарвна маслоподібна речовина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.79 – 4.69 (м, 1H), 4.25 (с, 1H), 4.09 (дд.кв, *J* = 10.2, 6.9, 3.3 Гц, 2H), 2.49 (с, 1H), 2.44 – 2.28 (м, 1H), 2.20 – 2.08 (м, 2H), 1.62 – 1.54 (м, 1H), 1.46 – 1.35 (м, 9H), 1.23 (дд, *J* = 7.1, 4.1 Гц, 3H), 1.21 – 1.09 (м, 1H), 1.00 (ддд, *J* = 29.7, 8.5, 4.7 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.6 і 172.5, 155.0, 79.3, 60.3 і 60.2, 39.4 анд 39.2, 37.5 і 37.4, 35.6 і 35.1, 28.4, 25.1 і 24.7, 24.1 і 23.5, 20.5, 14.4.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: 270.1700, визначено 270.1688.

PXMS (ESI): *m/z* = 169 [M–CO<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

### **5-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-1-карбонова кислота (3.10).**

Сполуку **3.11** (15.5 г, 0.058 моль) розчиняли в MeOH (50 мл), і розчин додавали до NaOH (7.00 г, 0.175 моль) у H<sub>2</sub>O (80 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш випаровували у вакуумі до H<sub>2</sub>O, і потім додавали водн. NaHSO<sub>4</sub> до pH = 3–4. Після того додавали EtOAc (100 мл), органічний шар відокремлювали, водний розчин промивали EtOAc (3×50 мл), комбіновані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і фільтрат випаровували у вакуумі.

Вихід 12.4 г (89%); 1:1 суміш діастереомерів. Жовтувата тверда речовина; т.пл. 120–122 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.50 (ушир.с, 1H), 4.80 (ушир.с, 1H), 4.25 (с, 1H), 2.57 (с, 1H), 2.42 (с, 1H), 2.25 – 2.08 (м, 2H), 1.60 (ддд, *J* = 15.8, 8.4, 5.3 Гц, 1H), 1.45 – 1.38 (м, 9H), 1.29 – 1.14 (м, 1H), 1.13 – 1.00 (м, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.5, 155.0, 79.5, 42.2 і 41.7, 39.3 і 39.0, 37.4 і 35.7, 28.4, 26.3 і 25.1, 24.5 і 23.5, 21.3.

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : 242.1387, визначено 242.1378.

РХМС (ESI):  $m/z = 241$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

### **Бензил-трет-бутил-спіро[2.3]гексан-1,5-дїлдикарбамат (3.17).**

Сполуку **3.10** (12.4 г, 0.036 моль) розчиняли у толуені (80.0 мл), а потім до отриманого розчину додавали триетиламін (8.80 мл, 0.063 моль),  $\text{VnOH}$  (13.8 г, 0.128 моль), і дифенїлфосфорилазид (15.4 г, 0.056 моль). Отриману суміш кип'ятили протягом 16 год., потім охолоджували та додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) і  $\text{EtOAc}$  (50 мл). До отриманої емульсії додавали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до насичення розчину. Потім органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випаровували у вакуумі. Отриманий неочищений продукт очищували методом флеш-хроматографії.

Вихід 12.3 г (69%), 1:1 суміш діастереомерів. Суміш розділяли колонковою хроматографією ( $n$ -гексан –  $\text{EtOAc}$  (3:1),  $R_f$  (**3.17a**) = 0.24,  $R_f$  (**3.17b**) = 0.34).

#### **транс-Ізомер 3.17a.**

Біла тверда речовина. Т.пл. 135–137 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.22 (м, 5H), 5.08 (с, 2H), 4.88 (с, 1H), 4.79 (ушир. с, 1H), 4.29 (ушир. с, 1H), 2.48 (с, 1H), 2.30 (с, 2H), 2.11–1.92 (м, 2H), 1.41 (с, 9H), 0.82 (с, 1H), 0.40 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0, 154.9, 136.4, 128.5, 128.2, 128.1, 79.3, 77.4, 77.1, 76.7, 66.7, 42.6, 38.2, 34.1, 32.5, 28.4, 20.4, 16.6.

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ : 345.1820, визначено 345.1816.

РХМС (ESI):  $m/z = 291$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}]^+$ , 247  $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}]^+$ .

#### **цис-Ізомер 3.17b.**

Біла тверда речовина. Т.пл. 154–157 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.31 (м, 5H), 5.86 (ушир. с, 1H), 5.11 (т,  $J = 9.4$  Гц, 2H), 4.93 (с, 1H), 4.27 (ушир. с, 1H), 2.45 (с, 2H), 2.39 (с, 1H), 1.95 (д,  $J = 12.2$  Гц, 1H), 1.81 (д,  $J = 10.4$  Гц, 1H), 1.43 (с, 9H), 0.85 (т,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 0.43 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5, 155.5, 136.3, 128.6, 128.3, 128.3, 78.9, 77.4, 77.0, 76.7, 67.0, 42.8, 38.3, 34.1, 32.5, 28.5, 22.0, 17.0.

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ : 345.1820, визначено 345.1812.

РХМС (ESI):  $m/z = 291$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}]^+$ , 91  $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ .

### **Загальна методика для синтезу 3.4a·HCl та 3.4b·HCl.**

Паладій на вугіллі (10%, 100 мг) додають до розчину сполук **3.17a** або **3.17b** (500 мг, 1.44 ммоль) у MeOH (10 мл). Крізь отриману суміш барботували  $\text{H}_2$  протягом 3 год. при перемішуванні. Потім осад відфільтровують через целіт, а фільтрат випаровують у вакуумі і розчиняють в  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл). Після чого по краплинах додавали 20% (мас.) розчин HCl у  $\text{Et}_2\text{O}$ , а утворений осад фільтрували. Відфільтрований осад розчиняли у MeCN (1 мл), по краплинах додавали  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 мл) і перемішували розчин протягом 15 хвилин. Отриманий осад фільтрували й сушили у вакуумі.

### ***транс*-5-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-1-амоній хлорид (3.4a·HCl).**

Вихід 232 мг (71%); біла тверда речовина. Т.пл. 231–233 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.42 (с, 3H), 7.23 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 4.21 – 4.01 (м, 1H), 2.41 (с, 1H), 2.29 (т,  $J = 9.9$  Гц, 1H), 2.21 – 2.01 (м, 3H), 1.35 (с, 9H), 0.74 (д,  $J = 6.2$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  155.0, 78.1, 42.1, 37.9, 33.5, 30.7, 28.7, 18.1, 13.5.

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ : 213.1598, визначено 213.159.

**цис-5-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-1-амоній хлорид (3.4b·HCl).**

Вихід 255 мг (71%); біла тверда речовина. Т.пл. 212–213 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.34 (с, 3H), 7.29 (с, 1H), 4.07 (с, 1H), 2.39 (с, 1H), 2.31 – 2.15 (м, 2H), 2.11 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.36 (с, 9H), 0.84 (д, *J* = 6.5 Гц, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 154.7, 77.7, 41.6, 36.8, 34.0, 28.8, 28.3, 18.1, 15.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 213.1598, визначено 213.159.

**Загальна методика синтезу 3.5a·HCl та 3.5b·HCl.**

Сполуку **3.17a** або **3.17b** (500 мг, 1.45 ммоль) додавали до 2 М розчину HCl у MeOH (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., після чого розчин випаровували у вакуумі. Отриманий твердий осад вмивали гексаном, фільтрували й сушили у вакуумі.

**транс-1-(((Бензилокси)карбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-5-амоній хлорид (3.5a·HCl).**

Вихід 340 мг (95%); білий порошок. Т.пл. 177–180 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7.25 (с, 5H), 4.95 (с, 2H), 3.78 (с, 1H), 2.33 (с, 1H), 2.22 (с, 2H), 2.09 (с, 2H), 0.79 (с, 1H), 0.43 (с, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 159.5, 136.3, 128.8, 128.4, 127.6, 66.9, 42.1, 33.7, 31.5, 30.1, 19.7, 15.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 247.1441, визначено 247.1439.

PXMS (ESI): *m/z* = 247 [M–HCl+H]<sup>+</sup>.

**цис-1-(((Бензилокси)карбоніл)аміно)спіро[2.3]гексан-5-амоній хлорид (3.5b·HCl).**

Вихід 339 мг (95%); білий порошок. Т.пл. 248–250 °С (розк.).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.26 (с, 5H), 4.98 (с, 2H), 3.81 (с, 1H), 2.35 (с, 2H), 2.27 (д,  $J = 10.1$  Гц, 1H), 2.10 (д,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 1.88 (д,  $J = 13.3$  Гц, 1H), 0.83 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 0.48 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  159.8, 136.3, 128.8, 128.4, 127.6, 67.1, 42.8, 33.3, 31.2, 30.4, 20.5, 15.7.

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : 247.1441, визначено 247.1430.

РХМС (ESI):  $m/z = 247$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

### 5.3 Синтез сполук, розглянутих у Розділі 4.

Сполуки **4.6**<sup>209</sup> і **4.36**<sup>206</sup> отримані за раніше опублікованими методиками.

#### Синтез 3-флуороциклобутанкарбонової кислоти (4.1).

##### Метод А: Метил-3-гідроксициклобутанкарбоксилат (4.3).

$\text{NaBH}_4$  (22.3 г, 0.590 моль) був обережно доданий до розчину метил-3-оксоциклобутанкарбоксилату (150 г, 1.17 моль) в ТГФ (1 л) і  $\text{MeOH}$  (60.0 мл) при 10-20 °С, після чого реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім все вливали у воду (200 мл), перемішували протягом 30 хвилин, екстрагували  $t\text{-BuOMe}$  (3  $\times$  150 мл). Після чого, органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), фільтрували, а фільтрат концентрували. Отриманий залишок переганяли в зниженому тиску.

Вихід 65% (98.8 г); безбарвна маслоподібна речовина, температура кипіння 93–94 °С / 7 мм рт. ст. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 4:1 (*цис* : *транс*).

##### Метил-3-флуороциклобутанкарбоксилат (4.5).

Метил-3-гідроксициклобутанкарбоксилат (4.3) (130 г, 1.00 моль) розчиняли у суміші циклогексану (1.5 л) і піридину (96.5 мл, 1.2 моль). Потім  $\text{Tf}_2\text{O}$  (170 мл, 1.01 моль) обережно додавали краплями до реакційної суміші при 10–15 °С, після чого

перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Після цього, органічну фазу промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 200$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували (температура у водяній бані не перевищувала  $35\text{ }^\circ\text{C}$ ). Отриману сполуку **4.4** використовували негайно в наступній стадії через її низьку стабільність. Вихід 49% (128 г); бурштинова маслоподібна речовина. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 4:1 (*цис* : *транс*). Трифлат **4.4** (236 г, 0.900 моль) і  $\text{CsF}$  (380 г, 2.50 моль) були додані до *t*-BuOH (3 л) під атмосферою аргону, і реакційну суміш перемішували при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Після цього, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й випаровували. Потім, до залишку додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (2 л), екстрагували продукт використовуючи *t*-BuOMe ( $3 \times 1$  л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували.

Вихід 58% (68.9 г); жовтувата маслоподібна речовина, температура кипіння  $42\text{--}43\text{ }^\circ\text{C}$  / 7 мм рт. ст. Сполука **4.5** була отримана як суміш діастереомерів зі співвідношенням 1:4 (*цис* : *транс*).

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.23 (д.пент,  $J = 55.8, 6.2$  Гц, 0.8H), 4.90 (д.пент,  $J = 55.8, 7.3$  Гц, 0.2H), 3.70 (с, 3H), 3.30 – 2.96 (м, 1H), 2.67 – 2.37 (м, 4H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}$ {H} ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.8 (д,  $J = 2.7$  Гц), 86.5 (д,  $J = 207$  Гц), 52.1, 34.3 (д,  $J = 22.8$  Гц), 31.0 (д,  $J = 12.8$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}$ {H} ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.3 (д,  $J = 4.0$  Гц), 82.6 (д,  $J = 215$  Гц), 52.1, 34.9 (д,  $J = 22.1$  Гц), 27.6 (д,  $J = 18.6$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}$ {H} ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -166.6.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}$ {H} ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -163.7.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 132$  [M] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{FO}_2$ : С 54.54; Н 6.87. Визначено: С 54.36; Н 6.61.

### **3-Флуороциклобутанкарбонова кислота (4.1).**

До отриманої сполуки **4.5** додавали 30% водний розчин  $\text{NaOH}$  (54.0 г, 1.35 моль), після чого отриману суміш перемішували при кип'ятінні протягом 3 год.

Після цього, реакційну суміш концентрували на роторному випарювачі, отриманий залишок розбавляли із мінімальною кількістю  $\text{H}_2\text{O}$  і підкислювали розчин використовуючи  $\text{HCl}$  (10 М) до кислого рН. Потім екстрагували продукт використовуючи  $t\text{-BuOMe}$  ( $3 \times 2$  л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Отриманий залишок переганяли для отримання чистої кислоти **4.1**.

Вихід 80% (49.3 г); безбарвна тверда речовина, температура кипіння 74–76 °С / 1 мм рт. ст. Сполука була отримана як суміш діастереомерів зі співвідношенням 1:4 (*цис* : *транс*).

### **Метод В: 3-Флуороциклобутан-1,1-дикарбонова кислота (4.7).**

Біс(1-ізопропіл) 3-флуороциклобутан-1,1-дикарбоксилат (**4.6**) (400 г, 1.63 моль) додавали до розчину  $\text{NaOH}$  (261 г, 6.52 моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (2.5 л) і  $\text{MeOH}$  (0.5 л), і отриману суміш кип'ятили протягом 16 год. Після цього,  $\text{MeOH}$  випаровували, а залишок підкислювали використовуючи 6 М  $\text{HCl}$  до рН 2, потім продукт екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 1$  л). Органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Отриманий залишок перемішували з *n*-гексаном (1 л), фільтрували, а осад сушили, щоб отримати 3-флуороциклобутан-1,1-дикарбонову кислоту (**4.7**).

Вихід 245 г (93%); жовтувата маслоподібна речовина.

### **3-Флуороциклобутанкарбонова кислота (4.1).**

3-Флуороциклобутан-1,1-дикарбонову кислоту (**4.7**) (245 г, 1.51 моль) розчиняли у піридині (2.5 л), і отриману суміш кип'ятили протягом 40 год. Після цього, реакційну суміш випаровували, а до залишку додавали розчин 1 М  $\text{HCl}$  до рН 2, а потім продукт екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 750$  мл). Органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували, щоб отримати 150 г 3-флуороциклобутанкарбонової кислоти (**4.1**) у вигляді діастереомерної суміші. Ця діастереомерна суміш була розділена колонковою хроматографією (3 порції по 50 г) на силікагелі з використанням *n*-гексану –  $\text{EtOAc}$  (10/1, *v/v*) із 3%  $\text{HCO}_2\text{H}$  як елюенту для отримання чистих *транс*-**4.1** та *цис*-**4.1** кислот.

**(1*r*\*,3*r*\*)-3-Флуороциклобутанкарбонова кислота (транс-4.1).**

Вихід 58.5 г (33% з дикарбонової кислоти **4.7**); безбарвна тверда речовина, т.пл. 51–52 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.50 (ушир с, 1H), 5.24 (д,пент, *J* = 55.8, 6.4 Гц, 1H), 3.23 – 3.07 (м, 1H), 2.72 – 2.61 (м, 2H), 2.61 – 2.46 (м, 2H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.0 (д, *J* = 2.7 Гц), 86.2 (д, *J* = 208 Гц), 34.2 (д, *J* = 23.0 Гц), 31.0 (д, *J* = 13.1 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -166.3.

ГХМС (ЕУ) *m/z* = 117 [M–H]<sup>–</sup>. HRMS (ЕСІ) *m/z*: [M–H]<sup>–</sup> розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>FO<sub>2</sub> 117.0357. Визначено 117.0355.

**(1*s*\*,3*s*\*)-3-Флуороциклобутанкарбонова кислота (цис-4.1).**

Вихід 41.2 г (23% з дикарбонової кислоти **4.7**); безбарвна тверда речовина, т.пл. 58–59 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.52 (ушир с, 1H), 5.03 – 4.81 (м, 1H), 2.72 – 2.58 (м, 3H), 2.57 – 2.43 (м, 2H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.3 (д, *J* = 3.8 Гц), 82.4 (д, *J* = 215 Гц), 34.7 (д, *J* = 22.4 Гц), 27.6 (д, *J* = 18.9 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -163.7.

ГХМС (ЕУ) *m/z* = 117 [M–H]<sup>–</sup>.

HRMS (ЕСІ) *m/z*: [M–H]<sup>–</sup> розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>FO<sub>2</sub> 117.0357. Визначено 117.0353.

**Діізопропіл-3-флуороциклобутан-1,1-дикарбоксилат (4.6).**

Morph-DAST (842 г, 4.81 моль) по краплинах додавали до розчину діізопропіл-3-гідроксициклобутан-1,1-дикарбоксилату (**4.49**) (941 г, 3.85 моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 л) при охолодженні льодом, підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °С. Потім дозволяли розчину нагрітися до кімнатної температури й залишали реагувати при

перемішуванні протягом 40 год. Після цього реакційну суміш повільно виливали у перемішуваний насичений водний розчин  $K_2CO_3$  (5 л) (Обережно: Виділення газу!). Органічний шар відділяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випаровували при зниженому тиску і переганяли при зниженому тиску.

Вихід 604 г (64%); безбарвна рідина, т.кип. 60–65 °C (1 мБар).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.21\text{--}4.98$  (м, 3H), 2.94–2.83 (м, 2H), 2.80–2.65 (м, 2H), 1.26 (д,  $J = 2.8$  Гц, 6H), 1.25 (д,  $J = 2.8$  Гц, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.3$  (д,  $J = 133.4$  Гц), 82.3 (д,  $J = 210.5$  Гц), 69.3 (д,  $J = 33.1$  Гц), 45.2 (д,  $J = 15.2$  Гц), 38.1 (д,  $J = 23.6$  Гц), 21.5 (д,  $J = 2.9$  Гц).

$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -166.9$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 187$  [ $M - C_3H_7O$ ] $^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$  [ $M + H$ ] $^+$  Розраховано для  $C_{12}H_{20}FO_4$ : 247.1345, Визначено: 247.1334.

#### ***трет*-Бутил-(3-флуороциклобутил)карбамат (4.8).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою для синтезу *транс*-4.8.

Вихід 20.8 г (65%, з 20.0 г 4.1 (*цис*/*транс* у співвідношенні 1:1)); безбарвний порошок. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 1:4 (*цис* : *транс*).

#### ***трет*-Бутил-((1*r*\*,3*r*\*)-3-флуороциклобутил)карбамат (*транс*-4.8).**

*транс*-3-Флуороциклобутанкарбонову кислоту (*транс*-4.1) (36.0 г, 305 ммоль) розчиняли у  $CH_2Cl_2$  (350 мл) і ДМФ (1 мл), після чого додавали  $(COCl)_2$  (46.5 г, 366 ммоль) краплями. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., після чого випаровували. Отриманий очищений ацилхлорид розчиняли у ацетоні (230 мл) і краплями додавали до розчину  $NaN_3$  (59.5 г, 915 ммоль) у  $H_2O$  (350 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C ще 1 год. у і екстрагували продукт із EtOAc (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випарювали у вакуумі при зовнішній температурі нижче 30 °С до об'єму близько 100 мл. Цей розчин краплями додавали до гарячого (90 °С) *t*-BuOH (250 мл) у PhMe (500 мл), і реакційну суміш перемішували при 90 °С ще 16 год. Після цього, реакційну суміш випарювали для отримання цільового продукту *транс*-**4.8**.

Вихід 34.6 г (60% з початкових 36.0 г); безбарвний порошок, т.пл. 107–108 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.27 – 5.05 (м, 1H), 4.67 (ушир с, 1H), 4.38 – 4.18 (м, 1H), 2.70 – 2.46 (м, 2H), 2.37 – 2.17 (м, 2H), 1.44 (с, 9H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.2, 86.9 (д, *J* = 199 Гц), 79.8, 42.3, 38.6 (д, *J* = 22.1 Гц), 28.5.

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -178.4.

ГХМС (ЕУ) *m/z* = 133 [M-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>2</sub> 190.1238, Визначено 190.1229; [M+Na]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>FNNaO<sub>2</sub> 212.1057, Визначено 212.1055.

#### ***трет*-Бутил-((1*s*\*,3*s*\*)-3-флуороциклобутил)карбамат (*цис*-**4.8**)**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою для синтезу *транс*-**4.8**.

Вихід 38.1 г (66% з початкових 36.0 г); безбарвний порошок, т.пл. 116–120 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.91 – 4.58 (м, 2H), 3.80 – 3.51 (м, 1H), 2.90 – 2.73 (м, 2H), 2.13 – 1.93 (м, 2H), 1.43 (с, 9H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.0, 81.4 (д, *J* = 211 Гц), 79.8, 40.0 (д, *J* = 19.4 Гц), 36.3 (д, *J* = 25.3 Гц), 28.5.

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -168.9.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>2</sub> 190.1238, Визначено 190.1230; [M+Na]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>FNNaO<sub>2</sub> 212.1057, Визначено 212.1047.

### **3-Флуороциклобутанамоній хлорид (4.9·HCl).**

Сполука синтезована за репрезентативною методикою для синтезу *транс*-4.9.

Вихід 12.4 г (90%); безбарвний порошок. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 1:4 (*цис* : *транс*).

### **(1*r*\*,3*r*\*)-3-Флуороциклобутанамоній хлорид (*транс*-4.9·HCl).**

*трет*-Бутил-((1*r*\*,3*r*\*)-3-флуороциклобутил)карбамат (*транс*-4.8) (34.5 г, 183 ммоль) додають порціями до розчину 2М HCl у MeOH (450 мл), що перемішується, і отриману суміш додатково перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім все упарюють, промивають EtOAc (150 мл), фільтрують і сушать для отримання цільової сполуки *транс*-4.9·HCl.

Вихід 18.8 г (82% з початкових 34.5 г); бежевий порошок, т.пл. 220–221 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (ушир с, 3H), 5.36 (д.кв, *J* = 56.5, 5.3 Гц, 1H), 3.87 – 3.73 (м, 1H), 2.59 – 2.50 (м, 2H), 2.50 – 2.42 (м, 2H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 86.1 (д, *J* = 200 Гц), 40.6 (д, *J* = 10.4 Гц), 34.9 (д, *J* = 22.6 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -174.7. РХМС (ES-API) *m/z* = 90 [M–HCl+H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) *m/z*: [M–HCl+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>FN 90.0714. Визначено 90.0717.

### **(1*s*\*,3*s*\*)-3-Флуороциклобутанамоній хлорид (*цис*-4.9·HCl).**

Сполука синтезована за репрезентативною методикою для синтезу *транс*-4.9.

Вихід 18.4 г (85% з початкових 32.5 г); безбарвна тверда речовина, т.пл. 165–167 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (ушир с, 3H), 4.85 (д.пент, *J* = 56.3, 6.8 Гц, 1H), 3.25 – 3.10 (м, 1H), 2.71 – 2.59 (м, 2H), 2.44 – 2.28 (м, 2H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 80.9 (д, *J* = 211 Гц), 36.1 (д, *J* = 20.7 Гц), 35.2 (д, *J* = 24.5 Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -166.9.

РХМС (ES-API)  $m/z = 90$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_9\text{FN}$  90.0714. Визначено 90.0718.

### **3-Флуороциклобутанкарбоксамід (4.10).**

3-Флуороциклобутанкарбонову кислоту (4.1) (5.00 г, 42.4 ммоль) розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) з ДМФ (200 мкл). Потім  $(\text{SOCl}_2)$  (4.37 мл, 50.9 ммоль) обережно додавали краплями. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім випаровували у вакуумі. Отриманий ацилхлорид розчиняли у ТГФ (50 мл), після чого через реакційну суміш при  $0^\circ\text{C}$  пропускали  $\text{NH}_3$  протягом 30 хвилин. Після цього перемішували при кімнатній температурі ще 16 год. Твердий залишок фільтрували, промивали ТГФ (10 мл), а фільтрат випаровували.

Вихід 3.58 г (72%); бежевий порошок. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 1:4 (*цис* : *транс*).

### **(1*r*\*,3*r*\*)-3-Флуороциклобутан-1-карбоксамід (*транс*-4.10).**

Сполука синтезована за репрезентативною методикою для синтезу 4.10.

Вихід 13.2 г (83% з початкових 16.0 г); безбарвний порошок, т.пл.  $164\text{--}168^\circ\text{C}$ . Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні  $>20:1$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.31 (ушир с, 1H), 6.81 (ушир с, 1H), 5.14 (д.пент,  $J = 56.9, 6.4$  Гц, 1H), 3.02 – 2.85 (м, 1H), 2.47 – 2.18 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  176.0 (д,  $J = 2.1$  Гц), 86.3 (д,  $J = 206$  Гц), 33.8 (д,  $J = 21.6$  Гц), 30.8 (д,  $J = 12.6$  Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -162.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_9\text{FNO}$  118.0668, Визначено 118.0662.

**(1*s*\*,3*s*\*)-3-Флуороциклобутан-1-карбоксамід (цис-4.10).**

Сполука синтезована за репрезентативною методикою для синтезу **4.10**.

Вихід 14.1 г (89% від початкових 16.0 г); безбарвний порошок, т.пл. 166–170 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.30 (ушир с, 1H), 6.82 (ушир с, 1H), 5.02 – 4.78 (м, 1H), 2.47 – 2.34 (м, 3H), 2.29 – 2.09 (м, 2H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 174.3 (д, *J* = 3.2 Гц), 82.5 (д, *J* = 213 Гц), 34.0 (д, *J* = 21.1 Гц), 27.2 (д, *J* = 17.3 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -161.2.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>FNO 118.0668, Визначено 118.0663.

**(3-Флуороциклобутил)метанамоній хлорид (4.11).**

Сполука синтезована за репрезентативною методикою для синтезу *транс*-**4.11**.

Вихід 2.07 г (49%); безбарвний порошок. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 1:4 (*цис* : *транс*).

**((1*r*\*,3*r*\*)-3-Флуороциклобутил)метанамоній хлорид (*транс*-4.11·HCl).**

Суспензію *транс*-3-флуороциклобутанкарбоксаміду (*транс*-**4.10**) (13.2 г, 113 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (50 мл) додавали обережно краплями до перемішуваної киплячої суспензії LiAlH<sub>4</sub> (6.43 г, 169 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (250 мл), і отриману суміш кип'ятили протягом 16 год. Потім реакційну суміш обережно прогашували при охолодженні додаванням H<sub>2</sub>O (6.50 мл), 50% розчину NaOH (6.50 г) і H<sub>2</sub>O (19.5 мл). Після цього отриману суміш залишали перемішувати протягом 30 хвилин. Утворений осад фільтрували, промивали Et<sub>2</sub>O (2 × 50 мл), а фільтрат сушили над MgSO<sub>4</sub>. До отриманого розчину додавали краплями HCl в Et<sub>2</sub>O (20%, 50 мл). Утворений осад фільтрували й промивали мінімальною кількістю Et<sub>2</sub>O.

Вихід 6.02 г (38% з початкових 13.2 г); безбарвний порошок, т.пл. 218–220 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (ушир с, 3H), 5.15 (д.пент,  $J = 55.8$ , 6.2 Гц, 1H), 2.85 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 2.60 – 2.51 (м, 1H), 2.38 – 2.11 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  86.6 (д,  $J = 205$  Гц), 42.8 (д,  $J = 2.3$  Гц), 33.0 (д,  $J = 21.1$  Гц), 24.7 (д,  $J = 13.3$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -168.5.

РХМС (ES-API)  $m/z = 104$  [M–HCl+H] $^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ : [M–HCl+H] $^+$  розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{FN}$  104.0870; Визначено 104.0871.

### **((1s\*,3s\*)-3-Флуороциклобутил)метанамоній хлорид (цис-4.11·HCl).**

Сполука синтезована за репрезентативною методикою для синтезу *транс*-**4.11**.

Вихід 7.62 г (45% з початкових 14.1 г); безбарвний порошок, т.пл. 174–175 °С. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (ушир с, 3H), 4.90 (д.пент,  $J = 56.1$ , 7.0 Гц, 1H), 2.85 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 2.49 – 2.35 (м, 2H), 2.12 – 1.97 (м, 1H), 1.97 – 1.78 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  82.9 (д,  $J = 211$  Гц), 43.6, 34.9 (д,  $J = 20.0$  Гц), 21.9 (д,  $J = 19.4$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -162.0.

РХМС (ES-API)  $m/z = 104$  [M–HCl+H] $^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ : [M–HCl+H] $^+$  розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{FN}$  104.0870; Визначено 104.0872.

### **3-Флуороциклобутанкарбонітрил (4.12).**

Амід **4.10** (117 г, 1.00 моль) і  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  (284 г, 1.10 моль) були поміщені в круглодонну колбу, отриману суміш перемішували механічною мішалкою при 100 °С протягом 1 год. У той же час була зібрана система для перегонки, підключена до водяної помпи, і нітрил **4.12** відганявся з реакційної суміші як чистий продукт.

Вихід 64.4 г (65%); безбарвна рідина, температура кипіння 150–151 °С / 14 мм рт. ст. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 1:4 (*цис* : *транс*).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.26 (д.пент,  $J = 54.9, 6.1$  Гц, 0.8H), 5.02 – 4.82 (м, 0.2H), 3.26 – 3.07 (м, 0.8H), 3.05 – 2.26 (м, 4.2H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  122.0, 85.7 (д,  $J = 209$  Гц), 35.3 (д,  $J = 23.9$  Гц), 15.6 (д,  $J = 13.7$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  122.0, 82.7 (д,  $J = 215$  Гц), 36.0 (д,  $J = 23.0$  Гц), 12.6 (д,  $J = 22.3$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -169.5.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -163.6.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 72$   $[\text{M}-\text{HCN}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_7\text{FN}$  100.0563. Визначено 100.0559.

### **(3-Флуороциклобутил)метанол (4.13).**

Синтез проводився в атмосфері аргону. 3-Флуороциклобутанкарбонова кислота (4.1) (15.1 г, 128 ммоль) розчинялася в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл), і до неї додавався  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$  (24.3 мл, 256 ммоль) за наступною схемою. Спочатку чверть об'єму борану додавали краплями, після чого спостерігалось різке підвищення температури разом з вивільненням газу. Після нормалізації температури залишок  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$  додавали обережно краплями, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після цього до реакційної суміші краплями додавали насичений водний розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до зупинки вивільнення газу, і перемішували додатково протягом 3 год. Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Отриману сполуку переганяли на водяній pompі.

Вихід 12.0 г (90%); безбарвна рідина, температура кипіння 71–72 °С / 14 мм рт. ст. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 1:4 (*цис* : *транс*).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.09 (д.пент,  $J = 55.9, 6.3$  Гц, 0.8H), 4.99 – 4.81 (м, 0.2H), 3.66 – 3.55 (м, 2H), 2.54 – 2.41 (м, 1H), 2.41 – 2.28 (м, 1.8H), 2.25 – 2.16 (м, 1.6H), 2.15 – 2.04 (м, 0.2H), 2.01 – 1.90 (м, 0.4H), 1.72 (с, 1H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.5 (д,  $J = 207$  Гц), 66.1 (д,  $J = 1.9$  Гц), 32.8 (д,  $J = 21.3$  Гц), 29.1 (д,  $J = 12.3$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  83.9 (д,  $J = 214$  Гц), 66.6 (д,  $J = 1.8$  Гц), 33.7 (д,  $J = 20.1$  Гц), 26.4 (д,  $J = 16.8$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -167.6.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -163.3.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 84$   $[\text{M}-\text{HF}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_9\text{FO}$ : С 57.68; Н 8.71. Визначено: С 57.72; Н 8.47.

### **3-Флуороциклобутанкарбальдегід (4.14).**

$(\text{COCl})_2$  (3.96 мл, 46.1 ммоль) додавали краплями до холодного ( $-78$  °С) ДМСО (6.54 мл, 92.2 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), підтримуючи температуру нижче  $-70$  °С, і отриману суміш перемішували при  $-78$  °С протягом 15 хвилин. Потім розчин (3-флуороциклобутил)метанолу **4.13** (4.00 г, 38.4 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 мл) додавали краплями при  $-78$  °С, і отриману суміш перемішували при  $-78$  °С протягом 20 хвилин. Потім додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (21.3 мл, 154 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до  $0$  °С. Після цього реакційну суміш промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл), насиченим водн. розчином  $\text{NaHSO}_4$  ( $2 \times 50$  мл) і розсолем (50 мл). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Залишок обережно сушили у вакуумі.

Вихід 2.85 г (73%); безбарвна рідина. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 1:4 (*цис* : *транс*).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (с, 0.8H), 9.70 (т,  $J = 2.4$  Гц, 0.2H), 5.18 – 4.90 (м, 1H), 3.28 – 3.16 (м, 0.7H), 2.70 – 2.36 (м, 4.3H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.8 (д,  $J = 2.1$  Гц), 85.6 (д,  $J = 210$  Гц), 38.0 (д,  $J = 12.9$  Гц), 31.5 (д,  $J = 22.9$  Гц).

Міно́рний ізомер:  $^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.6 (д,  $J = 2.1$  Гц), 83.4 (д,  $J = 216$  Гц), 34.8 (д,  $J = 15.4$  Гц), 32.2 (д,  $J = 22.5$  Гц).

Ма́жорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -166.5.

Міно́рний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -162.8.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 102$   $[\text{M}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_8\text{FO}$  103.0559; Визначено 103.0555.

### 1-Бромо-3-флуороциклобутан (4.15).

1-Гідроксипіридин-2(1*H*)-тіон (118 г, 932 ммоль) додавали до розчину 3-флуороциклобутанкарбонової кислоти (4.1, 2:3 *цис* : *транс*) (100 г, 847 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 л), і отриману суміш охолоджували до 0 °С. Потім DCC (192 г, 932 ммоль) додавали порційно, і реакційну суміш залишали перемішуватися у темряві при кімнатній температурі протягом 16 год. Утворений осад фільтрували й промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл). Об'єднаний фільтрат випаровували до половини початкового об'єму (приблизно 600 мл). Потім додавали  $\text{CBrCl}_3$  (160 г, 805 ммоль), і отриману суміш опромінювали світлом денної лампи. Після чого більшість  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  випарювали при атмосферному тиску. Залишок розчиняли в *n*-пентані (500 мл). Отриману суміш фільтрували через силікагель (приблизно 1 л), і промивали його *n*-пентаном (1 л). Потім *n*-пентан випарювали при атмосферному тиску, і залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 65.8 г (51%); безбарвна рідина, температура кипіння 55–56 °С при 100 мБар. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 3:2 (*цис* : *транс*).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.49 – 5.31 (м, 0.4H), 4.84 (д.пент,  $J = 55.7$ , 6.5 Гц, 0.6H), 4.63 – 4.46 (м, 0.4H), 3.99 – 3.79 (м, 0.6H), 3.20 – 3.02 (м, 1.2H), 2.97 – 2.84 (м, 0.8H), 2.83 – 2.62 (м, 2H).

Ма́жорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  82.8 (д,  $J = 216$  Гц), 43.9 (д,  $J = 21.0$  Гц), 29.7 (д,  $J = 23.9$  Гц).

Міно́рний ізомер:  $^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.5 (д,  $J = 205$  Гц), 43.1 (д,  $J = 22.1$  Гц), 37.0 (д,  $J = 13.7$  Гц).

Ма́жорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -165.1.

Міно́рний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -177.8.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 106/108$  1/1  $[\text{M}-(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{F})]^+$ ; 152/154 1/1  $[\text{M}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_6\text{BrF}$ : С 31.40; Н 3.95; Br 52.23.  
Визначено: С 31.60; Н 4.02; Br 52.37.

### **S-(3-Флуороциклобутил)етантіоат (4.16).**

1-Бром-3-флуороциклобутан (4.15) (50.0 г, 327 ммоль) і  $\text{KSAc}$  (74.4 г, 653 ммоль) розчиняли у ДМФ (250 мл), і отриману суміш перемішували при 50 °С протягом 16 год. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) і екстрагували  $t\text{-BuOMe}$  (500 мл). Об'єднаний органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 200$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували.

Вихід 41.2 г (85%); жовтувата рідина. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 2:3 (*цис* : *транс*). Отриману сполуку використовували безпосередньо в наступному перетворенні.

### **3-Флуороциклобутантіол (4.17).**

S-(3-Флуороциклобутил)етантіоат (4.16) (18.0 г, 122 ммоль) по краплинах додавали до розчину  $\text{LiAlH}_4$  (4.64 г, 122 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (185 мл) при охолодженні льодом та перемішуванні. Потім суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й надалі все перемішували протягом 16 год. Після цього до реакційної суміші поступово додавали 4М  $\text{HCl}$  (182 мл) при охолодженні. Потім органічний шар відділяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й випарювали при атмосферному тиску. Отриманий залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 8.37 г (65%); безбарвна рідина, температура кипіння 48–50 °С / 100 мБар. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 2:3 (*цис* : *транс*).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.38 – 5.22 (м, 0.6H), 4.87 – 4.69 (м, 0.4H), 3.73 – 3.64 (м, 0.6H), 2.94 – 2.82 (м, 1H), 2.80 – 2.66 (м, 1.2H), 2.46 – 2.08 (м, 2.2H), 1.88 (д,  $J = 7.7$  Гц, 0.4H), 1.85 (д,  $J = 6.2$  Гц, 0.6H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.5 (д,  $J = 204$  Гц), 41.8 (д,  $J = 21.7$  Гц), 27.0 (д,  $J = 11.6$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  82.3 (д,  $J = 214$  Гц), 43.7 (д,  $J = 20.1$  Гц), 22.6 (д,  $J = 21.8$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -176.4.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -164.3.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 106$  [M] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_7\text{FS}$ : С 45.26; Н 6.65; S 30.20.  
Визначено: С 45.13; Н 6.98; S 30.58.

### **3-Флуороциклобутан-1-сульфонілхлорид (4.18).**

*S*-(3-Флуороциклобутил)етантіоат (4.16) (30.0 г, 203 ммоль) розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$  (300 мл / 300 мл), і отриману емульсію охолоджували до 0 °С. Потім через реакційну суміш при 0 °С було пропущено  $\text{Cl}_2$  до появи жовто-зеленого кольору (приблизно 30 хвилин). Після цього реакційній суміші дозволяли нагрітися до 10 °С, органічний шар відділяли, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували.

Вихід 26.6 г (76%); жовтувата рідина. Сполука була отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні 2:3 (*цис* : *транс*).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.41 – 5.25 (м, 0.6H), 5.00 (д.пент,  $J = 54.7$ , 6.8 Гц, 0.4H), 4.49 – 4.40 (м, 0.6H), 3.95 (п,  $J = 8.4$  Гц, 0.4H), 3.14 – 3.00 (м, 1.2H), 2.98 – 2.78 (м, 2.8H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84.4 (д,  $J = 208$  Гц), 63.1 (д,  $J = 11.4$  Гц), 34.3 (д,  $J = 25.3$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79.6 (д,  $J = 219$  Гц), 57.6 (д,  $J = 18.4$  Гц), 35.0 (д,  $J = 24.6$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -170.8.

Міно́рний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -166.2. ГХМС (ЕУ)  $m/z = 73$   $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Cl}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_4\text{H}_6\text{ClFO}_2\text{S}$ : С 27.84; Н 3.50; S 18.57; Cl 20.54. Визначено: С 27.86; Н 3.81; S 18.65; Cl 20.77.

### **(3-Флуороциклобутил)метилметансульфонат (4.19).**

$\text{MsCl}$  (13.4 мл, 173 ммоль) було обережно додано до розчину (3-флуороциклобутил)метано́лу (**4.13**; *цис/транс* 1/4) (15.0 г, 144 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (27.9 мл, 202 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) при 0 °С. Потім реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й надалі все перемішували протягом 16 год. Після цього реакційну суміш промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (4 × 100 мл), висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів.

Вихід 22.5 г (86%); жовтувата маслоподібна речовина. Отриману сполуку використовували безпосередньо у наступній стадії.

### **2-(3-Флуороциклобутил)ацетонітрил (4.20).**

(3-Флуороциклобутил)метилметансульфонат (**4.16**) (104 г, 571 ммоль) по краплинах додавали до розмеленого  $\text{KCN}$  (44.9 г, 690 ммоль) в ДМСО (515 мл) при механічному перемішуванні при 60 °С. Потім реакційну суміш нагрівали до 85 °С і перемішували протягом 5 год. Після цього реакційну суміш вливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (1000 мл) і екстрагували *t*-BuOMe (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) і розсолем (2 × 300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Неочищений продукт отримали як 4:1 суміш діастереомерів. Частина продукту використовували без додаткового очищення у наступній стадії. Аналітичний зразок отриманого продукту піддали вакуумній перегонці, що дозволило отримати чисту сполуку (>20:1 суміш діастереомерів).

Вихід 54.2 г (84%); безбарвна рідина, температура кипіння 55–56 °С / 7 мм рт. ст.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.30 – 5.08 (м, 1H), 2.87 – 2.71 (м, 1H), 2.57 – 2.44 (м, 4H), 2.33 – 2.22 (м, 2H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  118.4, 86.8 (д,  $J = 204$  Гц), 35.1 (д,  $J = 22.4$  Гц), 25.2 (д,  $J = 9.7$  Гц), 23.4 (д,  $J = 2.0$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -173.5.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -164.8.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 86$   $[\text{M}-\text{HCN}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{FN}$  114.0719; Визначено 114.0712.

### **2-(3-Флуороциклобутил)оцтова кислота (4.21).**

Розчин NaOH (72.8 г, 1.82 моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл) додали до розчину 2-(3-флуороциклобутил)ацетонітрилу (4.20) (58.8 г, 0.520 моль) у EtOH (600 мл). Отриману суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 16 год. Після цього реакційну суміш випаровували (до об'єму 300-400 мл), і додали HCl (10 М) до кислого рН, потім продукт екстрагували *t*-BuOMe (2 × 200 мл), а об'єднані органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Отриманий залишок переганяли.

Вихід 55.6 г (81%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 34–35 °С; температура кипіння 74–75 °С / 1 мм рт. ст. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.34 (ушир с, 1H), 5.13 (д.пент,  $J = 55.5$ , 5.8 Гц, 0.8H), 4.87 (д.пент,  $J = 55.5$ , 7.0 Гц, 0.2H), 2.81 – 2.72 (м, 0.8H), 2.66 – 2.54 (м, 0.4H), 2.54 – 2.37 (м, 3.6H), 2.21 – 2.07 (м, 1.8H), 2.03 – 1.78 (м, 0.4H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.9, 87.5 (д,  $J = 205$  Гц), 40.1 (д,  $J = 2.2$  Гц), 35.7 (д,  $J = 21.5$  Гц), 24.2 (д,  $J = 11.3$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.7, 83.8 (д,  $J = 213$  Гц), 40.8 (д,  $J = 1.6$  Гц), 37.2 (д,  $J = 19.8$  Гц), 20.8 (д,  $J = 19.6$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -172.3.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -163.8.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 87$   $[M-CO_2-H]^-$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M-H]^-$  розраховано для  $C_6H_9FO_2$  131.0514; Визначено 131.0509.

### **1-(Бромометил)-3-флуороциклобутан (4.22).**

KBr (4.91 г, 41.3 ммоль) додавали до (3-флуороциклобутил)метилметансульфонату (4.19) (5.00 г, 27.5 ммоль) в триетиленгліколі (100 мл) і перемішували при 100 °С протягом 1 год. Потім зібрали систему для перегонки, під'єднали до водяної помпи, і сполуку **4.22** відганяли з реакційної суміші як чистий продукт. Вихід 3.17 г (69%); безбарвна рідина, температура кипіння 54–55 °С / 14 мм рт. ст. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.20 – 5.06 (м, 0.8H), 4.88 (д.пент,  $J = 55.4, 7.0$  Гц, 0.2H), 3.44 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 2.85 – 2.78 (м, 0.8H), 2.64 – 2.47 (м, 0.4H), 2.46 – 2.36 (м, 1.6H), 2.26 – 2.12 (м, 1.8H), 2.05 – 1.80 (м, 0.4H).

Мажорний ізомер:  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  86.8 (д,  $J = 205$  Гц), 38.5 (д,  $J = 2.7$  Гц), 35.1 (д,  $J = 21.9$  Гц), 30.5 (д,  $J = 10.7$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  82.5 (д,  $J = 213$  Гц), 38.2 (д,  $J = 1.8$  Гц), 36.6 (д,  $J = 20.4$  Гц), 27.1 (д,  $J = 18.4$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -171.8.

Мінорний ізомер:  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -164.9.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 120/122$  1/1  $[M-(CH_2=CH-F)]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_5H_8BrF$ : С 35.96; Н 4.83; Br 47.84. Визначено: С 35.90; Н 5.06; Br 48.08.

### **S-((3-Флуороциклобутил)метил)етантіоат (4.23).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу **4.28**.

Вихід 3.44 г (77%); жовтувата в'язка маслоподібна речовина. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів. Отриману сполуку використовували безпосередньо на наступній стадії.

### **(3-Флуороциклобутил)метансульфонілхлорид (4.24).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу **4.29**.

Вихід 3.17 г (80%); жовтувата рідина. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.23 – 5.08 (м, 0.8H), 5.05 – 4.88 (м, 0.2H), 3.87 – 3.75 (м, 2H), 3.30 – 3.19 (м, 0.8H), 2.84 – 2.72 (м, 0.2H), 2.68 – 2.56 (м, 1.8H), 2.55 – 2.47 (м, 0.2H), 2.45 – 2.33 (м, 1.8H), 2.21 – 2.11 (м, 0.2H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.1 (д,  $J = 203$  Гц), 70.1, 35.4 (д,  $J = 22.9$  Гц), 25.1 (д,  $J = 8.0$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  83.4 (д,  $J = 214$  Гц), 70.4, 36.9 (д,  $J = 20.9$  Гц), 20.5 (д,  $J = 20.1$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -174.8.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -163.9.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 151$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_8\text{ClFO}_2\text{S}$ : С 32.18; Н 4.32; S 17.18; Cl 18.99. Визначено: С 31.87; Н 4.69; S 17.32; Cl 18.83.

### **2-(3-Флуороциклобутил)етанол (4.25).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу **4.13**.

Вихід 3.84 г (86%, з 5.00 г **4.21** (*цис/транс* у співвідношенні 1:4)); безбарвна рідина, температура кипіння 84–85 °С / 14 мм рт. ст. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.22 – 5.00 (м, 0.8H), 4.92 – 4.75 (м, 0.2H), 3.64 – 3.53 (м, 2H), 2.54 – 2.30 (м, 2.6H), 2.27 – 2.15 (м, 0.2H), 2.15 – 2.01 (м, 1.4H), 2.01 – 1.90 (м, 0.2H), 1.89 – 1.75 (м, 0.8H), 1.74 – 1.64 (м, 1.8H), 1.52 (с, 1H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  88.2 (д,  $J = 205$  Гц), 61.4, 38.9, 35.7 (д,  $J = 20.8$  Гц), 24.3 (д,  $J = 11.8$  Гц).

Мінорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84.0 (д,  $J = 214$  Гц), 61.2, 39.9, 37.4 (д,  $J = 19.0$  Гц), 21.3 (д,  $J = 18.7$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -170.8.

Міnorний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -162.8.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 72$   $[\text{M}-(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{F})]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FO}$ : С 60.99; Н 9.38. Визначено: С 61.25; Н 9.53.

### **2-(3-Флуороциклобутил)етилметансульфонат (4.26).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу **4.19**.

Вихід 5.74 г (90%); жовтувата маслоподібна речовина. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів. Отриману сполуку використовували безпосередньо на наступній стадії.

### **1-(2-Брометил)-3-флуороциклобутан (4.27).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу **4.22**.

Вихід 1.34 г (73%, з 2.00 г **4.26** (*цис/транс* у співвідношенні 1:4)); жовтувата рідина, температура кипіння 67–69 °С / 14 мм рт. ст. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.09 (д.пент,  $J = 56.0, 5.8$  Гц, 0.8H), 4.86 (д.пент,  $J = 56.0, 7.2$  Гц, 0.2H), 3.49 – 3.44 (м, 0.2H), 3.41 – 3.24 (м, 1.8H), 2.64 – 2.28 (м, 2.8H), 2.28 – 2.14 (м, 0.2H), 2.12 – 1.94 (м, 3H), 1.94 – 1.75 (м, 1H).

Мажорний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.9 (д,  $J = 205$  Гц), 39.1, 35.4 (д,  $J = 21.1$  Гц), 31.3, 26.6 (д,  $J = 11.2$  Гц).

Міnorний ізомер:  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  83.7 (д,  $J = 214$  Гц), 39.8, 37.0 (д,  $J = 19.4$  Гц), 31.2, 23.4 (д,  $J = 18.6$  Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -171.1.

Міnorний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -163.1.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 134/136$  1/1  $[\text{M}-(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{F})]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{BrF}$ : С 39.80; Н 5.57; Br 44.13. Визначено: С 39.62; Н 5.78; Br 43.96.

### **S-(2-(3-Флуороциклобутил)етил)етантіоат (4.28).**

2-(3-Флуороциклобутил)етилметансульфонат (4.26) (1000 мг, 5.10 ммоль) і KSAc (872 мг, 7.65 ммоль) розчиняли в ДМФ (50 мл), і отриману суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл), і екстрагували *t*-BuOMe (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали H<sub>2</sub>O (3 × 50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували.

Вихід 693 мг (78%); жовтувата маслоподібна речовина. Сполука була отримана як 1:4 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів. Отриману сполуку використовували безпосередньо на наступній стадії.

### **2-(3-Флуороциклобутил)етансульфонілхлорид (4.29).**

S-(2-(3-Флуороциклобутил)етил)етантіоат (4.28) (5.00 г, 28.4 ммоль), розчинений у мінімальній кількості MeCN, було додано до розчину NCS (15.1 г, 113 ммоль) і 2.2 М HCl (6.86 мл, 15.1 ммоль) у MeCN (100 мл) при перемішуванні підтримуючи температуру нижче 20 °С. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Після того до реакції додавали насичений соляний розчин (20 мл) і *t*-BuOMe (100 мл). Після цього органічний шар відділяли, промивали H<sub>2</sub>O (3 × 30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували. Отриманий 2-(3-флуороциклобутил)етансульфонілхлорид (4.31) переганяли

Вихід 4.72 г (83%); жовтувата рідина, температура кипіння 87–88 °С / 1 мм рт. ст. Сполука була отримана як 2:3 (*цис* : *транс*) суміш діастереомерів.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.23 – 5.07 (м, 0.6H), 4.98 – 4.80 (м, 0.4H), 3.65 – 3.51 (м, 2H), 2.64 – 2.55 (м, 0.8H), 2.55 – 2.36 (м, 2H), 2.23 – 2.09 (м, 3H), 1.96 – 1.82 (м, 1.2H).

Мажорний ізомер: <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 87.2 (д, *J* = 205 Гц), 63.9, 35.3 (д, *J* = 21.7 Гц), 30.5, 26.4 (д, *J* = 10.5 Гц).

Мінорний ізомер: <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 83.0 (д, *J* = 214 Гц), 63.5, 36.9 (д, *J* = 20.0 Гц), 31.3, 22.8 (д, *J* = 18.6 Гц).

Мажорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -172.2.

Мінорний ізомер:  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -163.5

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 165$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClFO}_2\text{S}$ : С 35.92; Н 5.02; S 15.98; Cl 17.67. Визначено: С 36.24; Н 5.30; S 16.03; Cl 17.29.

#### **цис-2-((Бензилокси)карбоніл)циклобутан-1-карбонова кислота (4.31).**

ДМАП (60.0 мг, 250 мкмоль) був доданий до суспензії сполуки **4.30** (250 г, 1.98 моль) у  $\text{BuOH}$  (206 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 36 год. Після цього реакційну суміш випаровували, а отриманий залишок сушили в глибокому вакуумі (0.5 мбар, 50 °С).

Вихід 455 г (98%); жовтувата тверда речовина, т.пл. 76–78 °С. Отриману сполуку **4.31** використовували безпосередньо в наступній стадії.

#### **Бензил-2-флуорциклобутан-1-карбоксилат (4.32).**

$\text{AgNO}_3$  (30.0 г, 0.176 моль) і SelectFluor (227 г, 0.641 моль) були додані до сполуки **4.31** (100 г, 0.427 моль) у суміші гексан/ $\text{H}_2\text{O}$ /ацетон (7:7:1, 1.5 л), і отриману суміш нагрівали до 60 °С. Коли припинилось виділення газу (приблизно через 3 год.), органічний шар відокремили, а водний шар екстрагували *n*-гексаном (700 мл). Потім комбіновані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Неочищений продукт **4.32** очищували колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтну систему *n*-гексан – *t*-BuOMe (від 1/0 до 0/1, *v/v*) як елюент.

Вихід 72.0 г (81%). Сполука була отримана як суміш діастереомерів зі співвідношенням 3:2 (*цис* : *транс*). Чисті *цис*- і *транс*-діастереомери були розділені колонковою хроматографією, використовуючи градієнтну систему *n*-гексан – *t*-BuOMe (від 1/0 до 0/1, *v/v*) як елюент.

#### **Бензил-цис-2-флуороциклобутан-1-карбоксилат (цис-4.32).**

Вихід 18.1 г (88%, з 34.4 г діастереомічної суміші **4.32** (3:2 *цис* : *транс*)), жовтувата маслоподібна речовина.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.29 (м, 5H), 5.28 – 5.08 (м, 3H), 3.55 – 3.43 (м, 1H), 2.60 – 2.46 (м, 1H), 2.43 – 2.32 (м, 2H), 1.82 – 1.72 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8 (д,  $J = 5.1$  Гц), 136.0, 128.6, 128.23, 128.21, 86.3 (д,  $J = 220$  Гц), 66.7, 45.8 (д,  $J = 21.0$  Гц), 29.4 (д,  $J = 21.5$  Гц), 15.6 (д,  $J = 10.5$  Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -173.2.

РХМС (ES-API)  $m/z = 231$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ : С 69.22; Н 6.29. Визначено: С 69.45; Н 6.15.

### **Бензил-транс-2-флуороциклобутан-1-карбоксилат (транс-4.32).**

Вихід 11.7 г (85%, з 34.4 г діастереомічної суміші **4.32** (приблизно 3:2 *цис* : *транс*)), жовтувата маслоподібна речовина.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.31 (м, 5H), 5.21 – 5.03 (м, 3H), 3.38 – 3.23 (м, 1H), 2.34 – 2.23 (м, 1H), 2.21 – 2.03 (м, 2H), 1.77 – 1.64 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 135.8, 128.7, 128.4, 128.2, 86.6 (д,  $J = 223$  Гц), 66.6, 46.9 (д,  $J = 21.3$  Гц), 27.5 (д,  $J = 20.5$  Гц), 14.8 (д,  $J = 18.5$  Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -161.9.

РХМС (ES-API)  $m/z = 231$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ : С 69.22; Н 6.29. Визначено: С 69.52; Н 6.65.

### **2-Флуороциклобутан-1-карбонова кислота (4.33).**

$\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20% на вугільному носії, 500 мг) був доданий до сполуки **4.32** (5.00 г, 24.0 ммоль) у MeOH (50 мл). Отриману суміш перемішували під  $\text{H}_2$  (1 атм) при кімнатній температурі протягом 16 год. Після цього реакційну суміш фільтрували через тонкий шар целіту. Потім фільтрат випаровували під вакуумом.

Вихід 2.72 г (96%); жовтувата маслоподібна речовина. Сполука була отримана як суміш діастереомерів зі співвідношенням 3:2 (*цис* : *транс*). Чисті *цис*-**4.33** і

*транс-4.33* було отримано з діастереомерів *цис-4.32* і *транс-4.32* відповідно, використовуючи аналогічну методику.

***цис-2-Флуороциклобутан-1-карбонова кислота (цис-4.33).***

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу **4.33**.

Вихід 16.0 г (94%, з початкового *цис-4.32*); безбарвні кристали, т.пл. 52–53 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.64 (ушир с, 1H), 5.20 (д.кв,  $J = 54.1, 6.9$  Гц, 1H), 3.54 – 3.40 (м, 1H), 2.61 – 2.45 (м, 1H), 2.44 – 2.26 (м, 2H), 1.85 – 1.74 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  АРТ ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.3 (д,  $J = 3.9$  Гц), 86.3 (д,  $J = 221$  Гц), 45.8 (д,  $J = 20.9$  Гц), 29.4 (д,  $J = 21.5$  Гц), 15.7 (д,  $J = 10.4$  Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -173.8.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 117$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_8\text{FO}_2$  119.0508; Визначено 119.0504.

***транс-2-Флуороциклобутан-1-карбонова кислота (транс-4.33).***

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу **4.33**.

Вихід 10.2 г (95%, з початкового *транс-4.32*); безбарвна маслоподібна речовина.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.45 (ушир с, 1H), 4.98 (д.кв,  $J = 54.6, 7.2$  Гц, 1H), 3.23 – 3.10 (м, 1H), 2.22 – 2.10 (м, 1H), 2.08 – 1.89 (м, 2H), 1.58 – 1.43 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  АРТ ЯМР (151 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.4, 87.2 (д,  $J = 220$  Гц), 46.9 (д,  $J = 20.5$  Гц), 27.1 (д,  $J = 20.2$  Гц), 14.5 (д,  $J = 19.2$  Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -160.7.

ГХМС (ЕУ)  $m/z = 117$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_6\text{FO}_2$  117.0357; Визначено 117.0353.

**Бензил-(*цис*-2-флуороциклобутил)карбамат (*цис*-4.34).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу *транс*-4.34.

Вихід 22.7 г (76%, з 15.8 г *цис*-4.33), жовтувата маслоподібна речовина.

**Бензил-(*транс*-2-флуороциклобутил)карбамат (*транс*-4.34).**

Розчин *транс*-4.33 (8.52 г, 72.2 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (8.75 г, 86.6 ммоль) в PhH (100 мл) нагрівли до 80 °С, після чого по краплинах додавали дифенілфосфорилазид (12.7 г, 72.2 ммоль). Коли зупинялось виділення газу, додавали VnOH (9.36 г, 86.6 ммоль), і отриману суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (3 × 200 мл), а об'єднані органічні шари промивали насиченим соляним розчином (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували.

Вихід 12.9 г (80%); жовтувата маслоподібна речовина.

***цис*-2-Флуороциклобутан-1-амоній хлорид (*цис*-4.35·HCl).**

Сполука була синтезована за репрезентативною методикою синтезу *транс*-4.35·HCl.

Вихід 11.5 г (91%, з 22.5 г *цис*-4.34); бурштиновий порошок, т.пл. 132–134 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.72 (ушир с, 3H), 5.19 (д.кв, *J* = 54.2, 5.5 Гц, 1H), 3.91 – 3.74 (м, 1H), 2.48 – 2.35 (м, 1H), 2.34 – 2.21 (м, 1H), 2.08 – 1.98 (м, 2H).

<sup>13</sup>C {H} АРТ ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 87.2 (д, *J* = 212 Гц), 48.7 (д, *J* = 18.2 Гц), 26.7 (д, *J* = 21.3 Гц), 20.5 (д, *J* = 7.4 Гц).

<sup>19</sup>F {H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -189.0.

РХМС (ES-API) *m/z* = 90 [M–HCl+H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) *m/z*: [M–HCl+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>FN 90.0714; Визначено 90.0717.

***транс*-2-Флуороциклобутан-1-амоній хлорид (*транс*-4.35·HCl).**

Pd(OH)<sub>2</sub> (20% на карбоновому носії, 1.20 г) і 4М НСІ – 1,4-діоксан (15 мл) додавали до сполуки *транс-4.34* (12.7 г, 57.0 ммоль) у MeOH (150 мл). Отриману суміш перемішували під атмосферою Н<sub>2</sub> (1 атм) при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім реакційну суміш фільтрували через тонкий шар целіту. Після цього фільтрат випаровували.

Вихід 6.79 г (95%); білий твердий порошок, т.пл. 184–186 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.81 (ушир с, 3H), 5.10 (д.кв, *J* = 54.7, 7.5 Гц, 1H), 3.80 – 3.57 (м, 1H), 2.24 – 2.13 (м, 1H), 2.04 – 1.91 (м, 1H), 1.91 – 1.76 (м, 1H), 1.61 – 1.51 (м, 1H).

<sup>13</sup>C {H} АРТ ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 87.2 (д, *J* = 221 Гц), 51.2 (д, *J* = 22.5 Гц), 24.3(д, *J* = 20.3 Гц), 15.8 (д, *J* = 19.9 Гц).

<sup>19</sup>F {H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -165.1.

РХМС (ES-API) *m/z* = 90 [M–HCl+H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) *m/z*: [M–HCl+H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>FN 90.0714; Визначено 90.0718.

### **Бензил-2,2-дифлуороциклобутан-1-карбоксилат (4.37).**

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (247 г, 1.79 моль) додавали до розчину 2,2-дифлуороциклобутан-1-карбонової кислоти (4.36) (162 г, 1.19 моль) в ДМФ (1 л), і суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Після цього VnBr (156 мл, 1.31 моль) додавали однією порцією, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім реакційну суміш розділяли між Н<sub>2</sub>O (1.5 л) і EtOAc (1.5 л). Органічний шар промивали Н<sub>2</sub>O (2 × 2 л), насиченим розчином NaCl (2 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували. Отримана сполука використовувалася без очищення у наступній стадії.

Вихід 263 г (98%); жовтувата маслоподібна речовина.

### **Бензил-2-флуороциклобут-1-ен-1-карбоксилат (4.38).**

Бензил-2,2-дифлуороциклобутан-1-карбоксилат (4.37) (262 г, 1.16 моль) розчиняли в ТГФ (2.6 л) при –78 °С в атмосфері Ar. Потім до реакційної суміші по

краплинах додавали розчин LiHMDS (1.1 М, 1.26 л, 1.39 моль) в ТГФ, і отриману суміш перемішували при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 20 хвилин. Після цього реакційну суміш прогашували додаючи 10% водний розчин  $\text{NaHSO}_4$  (4 л), і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 л). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували. Отриману сполуку **4.34** очищували колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш *n*-гексан –  $\text{EtOAc}$  (15/1, *v/v*).

Вихід 145 г (61%); жовтувата маслоподібна речовина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 – 7.27 (м, 5H), 5.20 (с, 2H), 2.80 – 2.69 (м, 2H), 2.30 (дт,  $J = 14.0, 3.3$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  АРТ ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1 (д,  $J = 4.0$  Гц), 155.4 (д,  $J = 364$  Гц), 136.0, 128.5, 128.2, 128.1, 109.1 (д,  $J = 7.9$  Гц), 65.88 (т, накладений дд), 30.6 (д,  $J = 17.1$  Гц), 18.6 (д,  $J = 19.6$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.5.

HRMS (ESI) *m/z*:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FO}_2$  207.0821, Визначено 207.0815;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FNaO}_2$  229.0641, Визначено 229.0643.

### ***цис*-2-Флуороциклобутан-1-карбонова кислота (*цис*-4.33).**

Бензил-2-флуороциклобут-1-ен-1-карбоксилат (**4.38**) (142 г, 0.69 моль) розчиняли в ТГФ (1.2 л), до якого додавали 5%  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  (25.0 г). Суспензію перемішували при кімнатній температурі під атмосферою  $\text{H}_2$  протягом 48 год. (дебензилювання). Потім каталізатор фільтрували, додавали нову порцію 5%  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  (25.0 г), і суспензію перемішували при кімнатній температурі під 60 атмосферами  $\text{H}_2$  протягом 72 год. (відновлення подвійного зв'язку). Після цього каталізатор фільтрували, розчин випаровували. Отриману *цис*-кислоту **4.35** переганяли під зниженим тиском (температура кипіння  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$  / 1 мм рт. ст.), а потім сполуку кристалізували з суміші *n*-гексан – *t*-BuOMe (5/1, *v/v*; 150 мл).

Вихід 51.2 г (63%); безбарвні кристали, т.пл.  $52\text{--}53\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### ***цис*-(2-Флуороциклобутил)метанол (*цис*-4.39).**

$\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$  (35.8 мл, 377 ммоль) було обережно додано до розчину *цис*-2-флуороциклобутан-1-карбонової кислоти (*цис*-4.33) (34.2 г, 290 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (500

мл), підтримуючи температуру нижче 25 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., після чого її прогашували з холодним насиченим водн. розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 мл), і органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували Et<sub>2</sub>O (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували. Залишок переганяли під зниженим тиском.

Вихід 24.3 г (81%); безбарвна рідина, температура кипіння 82–84 °С / 30 мм рт. ст. Сполука отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.14 (д.кв, *J* = 54.8, 6.9 Гц, 1H), 3.96 (дд, *J* = 11.4, 8.5 Гц, 1H), 3.70 (дд, *J* = 11.4, 5.9 Гц, 1H), 2.86 – 2.67 (м, 1H), 2.39 – 2.19 (м, 3H), 1.76 – 1.52 (м, 2H).

<sup>13</sup>C {H} АРТ ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.8 (д, *J* = 212 Гц), 62.0 (д, *J* = 8.9 Гц), 42.9 (д, *J* = 19.6 Гц), 28.8 (д, *J* = 21.0 Гц), 15.0 (д, *J* = 13.7 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -182.7.

ГХМС (ЕУ) *m/z* = 85 [M–F]<sup>+</sup>. Розраховано для C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>FO: С 57.68; Н 8.71. Визначено: С 57.31; Н 8.77.

#### ***цис*-(2-Флуороциклобутил)метилметансульфонат (*цис*-4.40).**

MsCl (13.6 мл, 176 ммоль) по краплинах додавали до розчину *цис*-(2-флуороциклобутил)метанола (*цис*-4.39) (15.3 г, 147 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (30.6 мл, 221 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, після чого її прогашували H<sub>2</sub>O (200 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водн. розчином NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували. Отриману сполуку *цис*-4.40 використовували без очищення у наступній стадії.

Вихід 26.6 г (99%); жовтувата маслоподібна речовина. Сполука отримана як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.11 (д.кв, *J* = 54.4, 6.5 Гц, 1H), 4.44 (дд, *J* = 10.2, 7.9 Гц, 1H), 4.31 (дд, *J* = 10.2, 7.0 Гц, 1H), 3.06 – 2.86 (м, 4H), 2.45 – 2.15 (м, 2H), 1.90 – 1.69 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  АРТ ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.4 (д,  $J = 213$  Гц), 68.4 (д,  $J = 9.8$  Гц), 39.8 (д,  $J = 19.9$  Гц), 37.2, 28.5 (д,  $J = 21.4$  Гц), 16.1 (д,  $J = 10.7$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -184.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{FNO}_3\text{S}$  200.0757, Визначено 200.0762.

***цис*-(2-Флуороциклобутил)метанамоній хлорид (*цис*-4.41·HCl).**

$\text{NaN}_3$  (19.0 г, 292 ммоль) було обережно додано до розчину (2-флуороциклобутил)метилметансульфонату (*цис*-4.40) (26.5 г, 146 ммоль) в ДМФ (250 мл), і отриману суміш перемішували при 55 °С протягом 48 год. Потім реакційну суміш розділили між  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) та *t*-BuOMe (500 мл). Органічний шар відокремили, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл), насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й обережно випаровували до отримання 72% мас. розчину у *t*-BuOMe. Сполука використовувалася без очищення у наступній стадії. Вихід 21.6 г 72% мас. у *t*-BuOMe (83%); безбарвна рідина. Отримано як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

Отриманий розчин *цис*-азиду (72% мас. у *t*-BuOMe, 21.4 г, 119 ммоль) розчинили в ТГФ (200 мл), додавали порційно  $\text{PPh}_3$  (48.2 г, 184 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., потім додали  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) і розчин кип'ятили ще протягом 4 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали насичений етерний розчин HCl (200 мл). Реакційну суміш випаровували, а отриманий залишок розділяли між  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл). Водний шар відокремлювали, промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 400 мл), і випаровували. Залишок сушили в глибокому вакуумі над  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Вихід 16.3 г (98%); жовтувата тверда речовина, т.пл. 137–139 °С. Отримано як суміш діастереомерів у співвідношенні >20:1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.18 (ушир с, 3H), 5.15 (д.кв,  $J = 55.0$ , 6.6 Гц, 1H), 3.10 – 2.90 (м, 2H), 2.90 – 2.75 (м, 1H), 2.36 – 2.12 (м, 2H), 1.86 – 1.75 (м, 1H), 1.75 – 1.64 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  АРТ ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  87.2 (д,  $J = 212$  Гц), 38.3 (д,  $J = 19.7$  Гц), 37.6 (д,  $J = 10.4$  Гц), 27.7 (д,  $J = 20.9$  Гц), 16.5 (д,  $J = 11.7$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -182.5.

РХМС (ES-API)  $m/z = 104$  [M-HCl+H] $^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ : [M-HCl+H] $^+$  Розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{FN}$  104.0870, Визначено 104.0872.

#### **Синтез амідів 4.44–4.47.**

Синтез анілідів 4.44/4.45 і бензамідів 4.46/4.47 проводився відповідно до методик для родоначальних нефлуорованих аналогів.<sup>207</sup>

***цис*-2-Флуоро-*N*-фенілциклобутан-1-карбоксамід (*цис*-4.44).** Вихід 147 мг (90% зі 100 мг); бежевий порошок, т.пл. 120–122 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (с, 1H), 7.61 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.29 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.03 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 5.25 (д.кв,  $J = 55.1$ , 7.1 Гц, 1H), 3.61 – 3.46 (м, 1H), 2.42 – 2.14 (м, 3H), 1.74 – 1.60 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  167.7, 139.2, 128.6, 123.0, 119.0, 86.3 (д,  $J = 218$  Гц), 46.7 (д,  $J = 21.5$  Гц), 29.0 (д,  $J = 21.0$  Гц), 14.2 (д,  $J = 11.0$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -171.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H] $^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$  194.0981, Визначено 194.0973.

#### ***транс*-2-Флуоро-*N*-фенілциклобутан-1-карбоксамід (*транс*-4.44).**

Вихід 152 мг (93% зі 100 мг); бежевий порошок, т.пл. 84–86 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (с, 1H), 7.59 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.28 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.03 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 5.06 (д.кв,  $J = 54.9$ , 7.2 Гц, 1H), 3.36 – 3.27 (м, 1H), 2.27 – 2.16 (м, 1H), 2.16 – 1.91 (м, 2H), 1.67 – 1.43 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  169.3, 138.9, 128.7, 123.3, 119.2, 86.1 (д,  $J = 220$  Гц), 48.3 (д,  $J = 20.0$  Гц), 26.8 (д,  $J = 20.1$  Гц), 14.2 (д,  $J = 20.6$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -160.3.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_{11}H_{13}FNO$  194.0981, Визначено 194.0974.

***цис-3-Флуоро-N-фенілциклобутан-1-карбоксамід (цис-4.45).***

Вихід 160 мг (98% зі 100 мг); бурштинові кристали, т.пл. 138–140 °С.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (с, 1H), 7.60 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.29 (т,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.03 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 5.14 – 4.87 (м, 1H), 2.72 – 2.61 (м, 1H), 2.57 – 2.50 (м, 2H), 2.38 – 2.24 (м, 2H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  171.1 (д,  $J = 3.4$  Гц), 139.1, 128.7, 123.2, 119.2, 82.5 (д,  $J = 213$  Гц), 34.1 (д,  $J = 21.3$  Гц), 28.5 (д,  $J = 17.6$  Гц).

$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -161.1.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_{11}H_{13}FNO$  194.0981, Визначено 194.0975.

***транс-3-Флуоро-N-фенілциклобутан-1-карбоксамід (транс-4.45).***

Вихід 157 мг (96% зі 100 мг); бежеві кристали, т.пл. 140–142 °С.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (с, 1H), 7.60 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.28 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.03 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 5.23 (д.пент,  $J = 56.8$ , 6.3 Гц, 1H), 3.27 – 3.16 (м, 1H), 2.58 – 2.51 (м, 2H), 2.48 – 2.37 (м, 2H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  172.8 (д,  $J = 1.8$  Гц), 139.2, 128.7, 123.1, 119.1, 86.3 (д,  $J = 206$  Гц), 33.8 (д,  $J = 21.9$  Гц), 32.2 (д,  $J = 12.4$  Гц).

$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -163.2.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Розраховано для  $C_{11}H_{13}FNO$  194.0981, Визначено 194.0972.

***цис-(2-Флуороциклобутил)бензамід (цис-4.46).***

Вихід 137 мг (89% зі 100 мг); бежевий порошок, т.пл. 99–100 °С.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.92 – 7.84 (м, 2H), 7.57 – 7.51 (м, 1H), 7.51 – 7.43 (м, 2H), 5.26 – 5.04 (м, 1H), 4.71 – 4.52 (м, 1H), 2.39 – 2.05 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  166.2, 134.1, 131.2, 128.1, 127.4, 90.6 (д,  $J$  = 206 Гц), 48.1 (д,  $J$  = 18.8 Гц), 25.7 (д,  $J$  = 21.2 Гц), 23.1 (д,  $J$  = 2.7 Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -192.1.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$  194.0981, Визначено 194.0973.

***транс*-(2-Флуороциклобутил)бензамід (*транс*-4.46).**

Вихід 148 мг (96% зі 100 мг); тверда бурштинова склоподібна речовина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 7.85 (д,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 7.54 (т,  $J$  = 7.2 Гц, 1H), 7.47 (т,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 4.97 (д.кв,  $J$  = 55.7, 7.6 Гц, 1H), 4.58 – 4.39 (м, 1H), 2.20 – 1.99 (м, 2H), 1.88 – 1.69 (м, 1H), 1.52 – 1.38 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  165.5, 134.1, 131.3, 128.2, 127.2, 90.1 (д,  $J$  = 222 Гц), 51.6 (д,  $J$  = 21.8 Гц), 23.2 (д,  $J$  = 19.5 Гц), 17.7 (д,  $J$  = 24.1 Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -163.6.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}$ : С 68.38; Н 6.26; N 7.25. Визначено: С 68.15; Н 6.14; N 7.56.

***цис*-*N*-(3-Флуороциклобутил)бензамід (*цис*-4.47).**

Вихід 143 мг (93% зі 100 мг); безбарвний порошок, т.пл. 163–165 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (д,  $J$  = 7.6 Гц, 1H), 7.85 (д,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 7.52 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 1H), 7.46 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 4.86 (д.пент,  $J$  = 56.5, 6.8 Гц, 1H), 4.05 – 3.93 (м, 1H), 2.81 – 2.66 (м, 2H), 2.38 – 2.19 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  165.6, 134.2, 131.2, 128.2, 127.2, 81.4 (д,  $J$  = 208 Гц), 38.6 (д,  $J$  = 19.4 Гц), 34.6 (д,  $J$  = 24.8 Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{}^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -166.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$  194.0981, Визначено 194.0972.

***транс*-*N*-(3-Флуороциклобутил)бензамід (*транс*-4.47).**

Вихід 145 мг (94% зі 100 мг); безбарвний порошок, т.пл. 130–132 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (д,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 7.90 – 7.73 (м, 2H), 7.57 – 7.49 (м, 1H), 7.48 – 7.42 (м, 2H), 5.38 – 5.17 (м, 1H), 4.62 – 4.48 (м, 1H), 2.59 – 2.50 (м, 2H), 2.48 – 2.40 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  166.0, 134.3, 131.2, 128.2, 127.2, 87.1 (д,  $J = 197$  Гц), 40.7 (д,  $J = 8.5$  Гц), 37.4 (д,  $J = 21.4$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -175.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$  194.0981, Визначено 194.0973.

### **Дізопропіл-3-гідроксициклобутан-1,1-дикарбоксилат (4.49).**

Дізопропіл-3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоксилат (4.48) (1.0 кг, 4.13 моль) розчиняли у ТГФ (5.0 л), після чого додавали воду (500 мл), і отриману суміш охолоджували до 0 °С. Потім порційно додавали  $\text{NaBH}_4$  (94.2 г, 2.48 моль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °С. Отриману суміш залишали перемішуватись при вище вказаній температурі протягом 1 год. Після цього додавали насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 л), а отриману суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 л). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Продукт використовувався у наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід 941 г (93%); безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.07$  (септ,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 4.38 (п,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 2.91–2.81 (м, 2H), 2.49–2.38 (м, 2H), 1.99 (ушир. с, 1H), 1.25 (д,  $J = 6.2$  Гц, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.6, 68.6, 61.9, 45.6, 39.6, 21.0$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 185$   $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ : 267.1208, Визначено: 267.1201.

### **(3-Флуороциклобутан-1,1-дііл)диметанол (4.50).**

Дізопропіл-3-флуороциклобутан-1,1-дикарбоксилат (4.6) (604 г, 2.45 моль) по краплинах додавали до перемішуваної суспензії  $\text{LiAlH}_4$  (112 г, 2.95 моль) у ТГФ

(4.5 л) при льодовому охолодженні. Потім дозволяли розчину нагрітися до кімнатної температури й залишали реагувати при перемішуванні протягом 16 год. Після цього реакційну суміш прогашували при охолодженні послідовним прикапування  $\text{H}_2\text{O}$  (112 мл), 50% водного розчину  $\text{NaOH}$  (112 г, 61 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (336 мл). Отриману суміш залишали перемішувати протягом 15 хвилин, утворений осад фільтрували, промивали ТГФ (500 мл), а фільтрат випаровували при зниженому тиску. Залшок розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску.

Вихід 296 г (90%); жовтуваті кристали, т.пл. 46–47 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.08$  (д.квінт,  $J = 55.3, 6.3$  Гц, 1H), 3.78 (с, 2H), 3.69 (с, 2H), 2.39–2.30 (м, 2H), 2.30 (ушир. с, 2H), 2.15–1.97 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 84.2$  (д,  $J = 207.9$  Гц), 68.8 (д,  $J = 234.5$  Гц), 36.0 (д,  $J = 11.7$  Гц), 34.7 (д,  $J = 21.0$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -167.8$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 85$  [ $\text{M} - \text{CH}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  Розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{FO}_2$ : 135.0821, Визначено: 135.0816.

### **1,1-Біс(бромометил)-3-флуороциклобутан (4.51).**

$\text{Br}_2$  (791 г, 255 мл, 4.94 моль) по краплинах додавали до перемішуваного розчину  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1.3 кг, 4.95 моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 л) при охолодженні, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °С. Отриману суспензію залишали перемішувати при 0 °С протягом 45 хвилин, після чого додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (502 г, 691 мл, 4.96 моль) і продовжували перемішування при вище вказаній температурі ще протягом 15 хвилин. Далі по краплинах додавали розчин (3-флуороциклобутан-1,1-диїл)диметанолю (**4.50**) (296.2 г, 2.21 моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) при 0 °С. Потім дозволяли розчину нагрітися до кімнатної температури й залишали реагувати при перемішуванні протягом 16 год. Після цього реакційну суміш повільно розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (4 л), органічний шар відділяли, промивали насиченим водн. розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.5 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску.

Залишок зтирали з гексаном (5 л) і фільтрували, а осаджений продукт промивали ще гексаном ( $2 \times 500$  мл). Об'єднаний фільтрат випаровували при зниженому тиску, а залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 479 г (83%); безбарвна рідина, т.кип. 56–57 °С (1 мБар).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.16\text{--}4.94$  (м, 1H), 3.71 (с, 2H), 3.60 (с, 2H), 2.56–2.42 (м, 2H), 2.32–2.17 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 82.0$  (д,  $J = 206.9$  Гц), 40.4 (д,  $J = 144.9$  Гц), 38.2 (д,  $J = 22.1$  Гц), 37.1 (д,  $J = 11.2$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -171.4$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 214$  [ $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{F}$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано (%) для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{Br}_2\text{F}$ : С 27.72, Н 3.49; Визначено: С 27.99, Н 3.85.

**Діетил-6-флуороспіро[3.3]гептан-2,2-дикарбоксилат (4.52).** Діетилмалонат (517 г, 3.23 моль) по краплинах додавали до перемішуваної суспензії  $\text{NaN}$  (60% дисперсія в мінеральному маслі, 128 г, 3.2 моль) у ДМФ (2 л) при охолодженні льодом, і отриману суміш залишали перемішуватись протягом 1 год. Потім її поступово нагрівали до 60 °С і додавали 1,1-біс(бромометил)-3-флуороциклобутан (4.51) (400 г, 1.54 моль). Після цього реакційну суміш повільно нагрівали до 120 °С і перемішували при цій температурі ще протягом 16 год. Потім дозволяли суміші охолонути до кімнатної температури, розвели  $\text{H}_2\text{O}$  (3 л), і екстрагували  $t\text{-BuOMe}$  (3 л). Органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 2$  л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску, а залишок переганяли при зниженому тиску.

Вихід 302 г (76%); безбарвна рідина, т.кип. 81–82 °С (1 мБар).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.90$  (д.квінт,  $J = 55.7$ , 6.6 Гц, 1H), 4.21 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 4H), 2.63 (с, 2H), 2.59 (с, 2H), 2.55–2.42 (м, 2H), 2.34–2.15 (м, 2H), 1.26 (т,  $J = 7.1$  Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.5$ , 83.3 (д,  $J = 211.7$  Гц), 61.5, 49.1, 43.6 (д,  $J = 20.0$  Гц), 40.7 (д,  $J = 30.7$  Гц), 29.4 (д,  $J = 16.8$  Гц), 14.0.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.9$

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 258 [M]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z [M + H]^+$  Розраховано для  $C_{13}H_{20}FO_4$ : 259.1346, Визначено: 259.1336.

### **Етил-2-ціано-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (4.53).**

1,1-Біс(бромометил)-3-флуороциклобутан (4.51) (150 г, 577 ммоль) і етилціаноацетат (67.9 г, 600 ммоль) розчиняли у ДМФ (700 мл), після чого додавали  $K_2CO_3$  (200 г, 1.45 моль). Отриману суміш поступово нагрівали до 90 °С і перемішували при цій температурі протягом 16 год. Потім дозволяли суміші охолонути до кімнатної температури, розводили  $H_2O$  (1 л), і екстрагували EtOAc (1.2 л). Органічний шар промивали  $H_2O$  (2 × 600 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випаровували при зниженому тиску, а залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 87.3 г (72%); безбарвна рідина, т.кип. 69–70 °С (1 мБар).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 4.94$  (д.квінт,  $J = 55.4, 6.4$  Гц, 1H), 4.28 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 2.87–2.61 (м, 5H), 2.61–2.49 (м, 1H), 2.49–2.22 (м, 2H), 1.34 (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 168.4, 120.0, 83.1$  (д,  $J = 211.4$  Гц), 63.0, 43.7 (д,  $J = 20.8$  Гц), 43.2 (д,  $J = 20.8$  Гц), 42.9, 35.9, 31.0 (д,  $J = 16.3$  Гц), 13.9.

$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -170.4$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 165 [M - C_2H_3F]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z [M + H]^+$  Розраховано для  $C_{11}H_{15}FNO_2$ : 212.1087, Визначено: 212.1078.

### **6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-он (4.54).**

NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі, 86 г, 2.15 моль) додавали до розчину 1,1-біс(бромометил)-3-флуороциклобутану (4.51) (160 г, 615 ммоль) у ДМСО (960 мл) і  $Et_2O$  (600 мл), після чого по краплинах додавали розчин TosMIC (324 г, 1.66 моль) у ДМСО (640 мл) і  $Et_2O$  (200 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 20 °С. Отриману суміш залишали перемішуватись протягом 2

год.; після чого її розводили H<sub>2</sub>O (2 л) і екстрагували EtOAc (2 л). Органічний шар промивали H<sub>2</sub>O (2 × 1.5 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий коричневий в'язкий залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 33.0 г (42%); безбарвна рідина, т.кип. 30–31 °С (1 мБар).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.06 (д.квінт, *J* = 55.5, 6.7 Гц, 1H), 3.18 (д, *J* = 3.8 Гц, 2H), 3.10 (д, *J* = 3.8 Гц, 2H), 2.70–2.42 (м, 4H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 206.1, 83.0 (д, *J* = 212.5 Гц), 58.7 (д, *J* = 32.5 Гц), 42.5 (д, *J* = 20.6 Гц), 24.3 (д, *J* = 17.7 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –169.8.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 100 [M – CO]<sup>+</sup>, 128 [M]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано (%) для C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>FO: С 65.61, Н 7.08; Визначено: С 65.33, Н 7.37.

#### **6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-ол (4.55).**

6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-он (4.54) (16 г, 125 ммоль) розчиняли у ТГФ (100 мл), після чого додавали H<sub>2</sub>O (10 мл), і отриману суміш охолоджували до 0 °С. Потім поступово додавали NaBH<sub>4</sub> (2.85 г, 75 ммоль), і отриману суміш перемішували при вище вказаній температурі протягом 1 год. Після цього додавали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (150 мл), отриману суміш екстрагували EtOAc (100 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували при зниженому тиску.

Вихід 15.2 г (94%); безбарвна рідина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.92 (д.квінт, *J* = 55.7, 6.8 Гц, 1H), 4.23 (квінт, *J* = 7.4 Гц, 1H), 2.47–2.31 (м, 4H), 2.31–2.13 (м, 2H), 2.02 (дд, *J* = 12.0, 7.4 Гц, 1H), 1.94 (дд, *J* = 12.0, 7.4 Гц, 1H), 1.76 (с, 1H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 83.5 (д, *J* = 212.3 Гц), 62.9, 44.8 (д, *J* = 30.5 Гц), 42.7 (д, *J* = 19.6 Гц), 42.4 (д, *J* = 19.6 Гц), 25.1 (д, *J* = 17.2 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –168.6.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 84 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано (%) для  $C_7H_{11}FO$ : С 64.59, Н 8.52; Визначено: С 64.45, Н 8.33.

### **6-Флуороспіро[3.3]гептан-2,2-дикарбонова кислота (4.56).**

Діетил-6-флуороспіро[3.3]гептан-2,2-дикарбоксилат (4.52) (300 г, 1.16 моль) додавали до розчину NaOH (186 г, 4.65 моль) у  $H_2O$  (2 л) і MeOH (500 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім MeOH випаровували при зниженому тиску, залишковий водний розчин підкислювали 2 М водн. HCl до pH 2 і екстрагували EtOAc ( $2 \times 800$  мл). Об'єднаний органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок зтирали з гексаном (500 мл), фільтрували й промивали ще гексаном (25 мл).

Вихід 224 г (95%); безбарвні кристали, т.пл. 190–192 °С.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 12.69 (с, 2H), 4.91 (д.квінт,  $J$  = 55.9, 6.5 Гц, 1H), 2.46 (с, 2H), 2.44 (с, 2H), 2.44–2.35 (м, 2H), 2.19–2.04 (м, 2H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 173.1, 83.6 (д,  $J$  = 209.8 Гц), 49.0, 43.6 (д,  $J$  = 19.5 Гц), 40.7 (д,  $J$  = 19.5 Гц), 29.1 (д,  $J$  = 17.0 Гц).

$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = – 167.8.

ГХМС (ЕУ):  $m/z$  = 112  $[M - 2CO_2H]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[M - H]^-$  Розраховано для  $C_9H_{10}FO_4$ : 201.0563, Визначено: 201.0568.

### **6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (4.57).**

6-Флуороспіро[3.3]гептан-2,2-дикарбонову кислоту (4.56) (220 г, 1.09 моль) розчиняли у піридині (2 л), і отриману суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 16 год. Потім реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, розводили  $H_2O$  (1 л), підкислювали 1 М водн. HCl до pH 2 і екстрагували EtOAc ( $2 \times 1$  л). Об'єднаний органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску.

Вихід 162 г (94%); жовтуваті кристали, т.пл. 65–67 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.36$  (ушир. с, 1H), 4.92 (д.квінт,  $J = 55.6, 6.7$  Гц, 1H), 3.10 (п,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 2.53 (д.кв,  $J = 12.8, 6.7$  Гц, 1H), 2.47–2.38 (м, 2H), 2.37–2.10 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 181.5, 83.5$  (д,  $J = 212.1$  Гц), 43.4 (д,  $J = 19.8$  Гц), 43.1 (д,  $J = 19.8$  Гц), 37.1 (д,  $J = 29.3$  Гц), 33.5, 31.1 (д,  $J = 16.8$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.8$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 112$   $[\text{M} - \text{CO} - \text{H}_2\text{O}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FO}_2$ : 157.0665, Визначено: 157.0667.

### ***трет*-Бутил-(6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)карбамат (4.58).**

6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонову кислоту (4.57) (45 г, 285 ммоль) розчиняли у суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) і ДМФ (1 мл), після чого по краплинах додавали  $(\text{COCl})_2$  (45.2 г, 30.5 мл, 356 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували при зниженому тиску. Отриманий отриманий неочищений хлорангідрид кислоти розчиняли у EtOAc (200 мл), охолоджували до 0 °С, після чого по краплинах додавали розчин  $\text{NaN}_3$  (55.5 г, 854 ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (350 мл), підтримуючи вище вказану температуру. Реакційну суміш перемішували при 0 °С ще 1 год.у, потім екстрагували EtOAc (2 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували до половини початкового об'єму при зниженому тиску і зовнішній температурі нижче 30 °С. Цей розчин по краплинах додавали до гарячої (90 °С) суміші *t*-BuOH (220 мл) і PhMe (400 мл), а отриману реакційну суміш перемішували при вище вказаній температурі протягом 40 год. Потім все випаровували при зниженому тиску.

Вихід 50.3 г (77%); безбарвний порошок, т.пл. 102–105 °С; відповідно до ЯМР спектроскопії спостерігається суміш Вос-ротамерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.87$  (д.квінт,  $J = 55.7, 6.6$  Гц, 1H), 2.51–2.40 (м, 1H), 4.60 (ушир. с, 1H), 2.40–2.23 (м, 3H), 2.23–2.07 (м, 2H), 1.89 (т,  $J = 10.1$  Гц, 1H), 1.81 (т,  $J = 10.1$  Гц, 1H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.9, 83.8$  (д,  $J = 212.5$  Гц),  $79.4, 43.1$  (д,  $J = 3.6$  Гц),  $43.0$  (д,  $J = 20.0$  Гц),  $42.6$  (д,  $J = 20.0$  Гц),  $41.8, 28.4, 27.8$  (д,  $J = 17.5$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.0$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{FNNaO}_2$ : 252.1375, Визначено: 252.1369.

### **6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-амін гідрохлорид (4.59).**

*трет*-Бутил-(6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)карбамат (4.58) (40 г, 174 ммоль) поступово при перемішуванні додавали до 2 М  $\text{HCl}$  у  $\text{MeOH}$  (400 мл), після чого отриману суміш додатково перемішували протягом 2 год. Потім все випаровували при зниженому тиску, зтирали з  $\text{EtOAc}$  (200 мл) і фільтрували.

Вихід 23.8 г (83%); безбарвний порошок, т.пл. 232–235 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = 8.37$  (с, 3H),  $4.93$  (д.квінт,  $J = 55.8, 6.7$  Гц, 1H),  $2.49\text{--}2.43$  (м, 1H),  $2.38\text{--}2.30$  (м, 1H),  $2.29\text{--}2.20$  (м, 4H),  $2.20\text{--}2.13$  (м, 2H),  $2.12\text{--}2.06$  (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = 83.4$  (д,  $J = 210.2$  Гц),  $42.4$  (д,  $J = 19.7$  Гц),  $42.2$  (д,  $J = 19.7$  Гц),  $40.6, 38.7$  (д,  $J = 8.0$  Гц),  $28.1$  (д,  $J = 17.6$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = -167.4$ .

РХМС (ESI):  $m/z = 130$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]$  Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{FN}$ : 130.1032, Визначено: 130.1025.

### **6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксамід (4.60).**

6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонову кислоту (4.57) (25.0 г, 158 ммоль) розчиняли у суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) і ДМФ (0.5 мл), після чого по краплинах додавали  $(\text{COCl})_2$  (24.1 г, 16.3 мл, 190 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і випаровували при зниженому тиску. Отриманий отриманий неочищений хлорангідрид кислоти розчиняли у ТГФ (250 мл) і охолоджували до 0 °С, після чого через реакційну суміш пропускали газоподібний  $\text{NH}_3$  протягом 30 хвилин, підтримуючи раніше вказану температуру.

Потім суміш перемішували ще 2 год., потім дозволяли їй плавно нагрітися до кімнатної температури. Утворений осад фільтрували, промивали ТГФ (50 мл), а фільтрат випаровували при зниженому тиску.

Вихід 22.1 г (89%); бежевий порошок, т.пл. 158–159 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.59$  (ушир. с, 1H), 5.35 (ушир. с, 1H), 4.92 (д.квінт,  $J = 55.6, 6.7$  Гц, 1H), 2.97 (п,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 2.61–2.47 (м, 1H), 2.46–2.29 (м, 3H), 2.32–2.11 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.0, 83.6$  (д,  $J = 212.0$  Гц), 43.5 (д,  $J = 19.7$  Гц), 42.9 (д,  $J = 19.7$  Гц), 37.3 (д,  $J = 9.2$  Гц), 34.6, 30.7 (д,  $J = 16.9$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.7$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 111$   $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{F}]^+$ , 157  $[\text{M}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{FNO}$ : 158.0981, Визначено: 158.0969.

### **(6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метанамін гідрохлорид (4.61).**

Розчин 6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксаміду (**4.60**) (22.1 г, 141 ммоль) у ТГФ (100 мл) по краплинах додавали до суспензії  $\text{LiAlH}_4$  (10.6 г, 280 ммоль) у ТГФ (400 мл), і отриману суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 2 год. Потім їй дозволяли поступово охолотитися до кімнатної температури й перемішували ще протягом 16 год. Після цього реакційну суміш прикапуючи  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), 50% водного розчину  $\text{NaOH}$  (10 г) і  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Отриману суміш залишали перемішуватися ще 15 хвилин, утворений осад фільтрували, промивали ТГФ (2 × 50 мл), а фільтрат випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 мл), після чого додавали 4 М  $\text{HCl}$  розчин в  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл). Отриманий осад фільтрували й промивали мінімальною кількістю  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Вихід 18.6 г (73%); бежевий порошок, т.пл. 190–193 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 7.93$  (ушир. с, 3H), 4.92 (д.квінт,  $J = 55.8, 6.8$  Гц, 1H), 2.77 (п,  $J = 6.0$  Гц, 2H), 2.49–2.36 (м, 2H), 2.36–2.27 (м, 1H), 2.19–1.99 (м, 4H), 1.89–1.75 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 83.5$  (д,  $J = 210.6$  Гц), 43.6, 43.2 (д,  $J = 19.2$  Гц), 42.9 (д,  $J = 19.1$  Гц), 37.4 (д,  $J = 6.8$  Гц), 30.1 (д,  $J = 16.4$  Гц), 28.0.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -167.3$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 144$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{FN}$ : 144.1189, Визначено: 144.1184.

## 2-Бромо-6-флуороспіро[3.3]гептан (4.62).

1-Гідроксипіридин-2(1H)-тіон (61.9 г, 487 ммоль) додавали до розчину 6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонової кислоти (4.57) (70 г, 443 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 мл), і отриману суміш охолоджували до 0 °С. Далі по краплинах додавали DCC (100 г, 487 ммоль), і реакційну суміш залишали перемішуватися у темряві при кімнатній температурі протягом 16 год. Утворений осад фільтрували й промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл). Об'єднаний фільтрат випаровували при зниженому тиску до половини початкового об'єму (близько 400 мл). Потім додавали  $\text{CBrCl}_3$  (264 г, 1.33 моль), і отриману суміш опромінювали денною лампою при перемішуванні і кипінні протягом 2 год. Нарешті, реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, а отриманий залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 60.9 г (71%); безбарвна рідина, т.пл. 30–32 °С (1 мБар).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.92$  (д.квінт,  $J = 55.5, 6.8$  Гц, 1H), 4.38 (п,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 2.78–2.62 (м, 2H), 2.62–2.42 (м, 4H), 2.41–2.14 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 83.2$  (д,  $J = 212.4$  Гц), 46.7 (д,  $J = 6.0$  Гц), 42.9 (д,  $J = 20.1$  Гц), 42.3 (д,  $J = 20.1$  Гц), 37.1, 31.5 (д,  $J = 16.6$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.4$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 145/147$   $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{F}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrF}$ : С 43.55, Н 5.22; Визначено: С 43.66, Н 5.37.

### **(6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метанол (4.63).**

6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонову кислоту (4.57) (150 г, 948 ммоль) по краплинах додавали до суспензії  $\text{LiAlH}_4$  (36.1 г, 950 ммоль) у ТГФ (1.4 л) при охолодженні льодом. Потім суміші дозволяли поступово нагрітися до кімнатної температури й залишали її перемішуватися ще 16 год. Після цього реакційну суміш прогашували прикапуванням  $\text{H}_2\text{O}$  (36 мл), 50% водного розчину  $\text{NaOH}$  (36 г, 20 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (110 мл). Отриману суміш залишали перемішуватися ще 15 хвилин, утворений осад фільтрували, промивали ТГФ ( $2 \times 150$  мл), а фільтрат випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску.

Вихід 121 г (88%); безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.90$  (д.квінт,  $J = 55.8, 6.7$  Гц, 1H), 3.58 (дд,  $J = 6.7, 2.3$  Гц, 2H), 2.55–2.30 (м, 2H), 2.29–2.04 (м, 4H), 1.89–1.75 (м, 2H), 1.42 (с, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 83.8$  (д,  $J = 212.3$  Гц), 67.0, 44.0 (д,  $J = 19.2$  Гц), 43.7 (д,  $J = 19.2$  Гц), 36.7 (д,  $J = 30.8$  Гц), 32.4, 30.7 (д,  $J = 16.7$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.3$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 106$  [ $\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{HF}$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{FO}$ : С 66.64, Н 9.09; Визначено: С 66.31, Н 9.11.

### **2-(Бромометил)-6-флуороспіро[3.3]гептан (4.64).**

$\text{Br}_2$  (86.2 г, 27.8 мл, 539 ммоль) по краплинах додавали до розчину  $\text{Ph}_3\text{P}$  (142 г, 541 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче  $10^\circ\text{C}$ . Отриману суспензію перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин, додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (55.2 г, 76 мл, 545 ммоль), і тоді отриману суміш перемішували ще 15 хвилин. Далі по краплинах додавали розчин (6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метанолу (4.63) (65 г, 451 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Потім суміші дозволяли поступово нагрітися до кімнатної температури й перемішували ще 16 год. Після цього реакційну суміш повільно розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1 л), органічний шар відділяли,

промивали насиченим водн. розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Залишок затирали з гексаном (500 мл), фільтрували, утворений осад промивали гексаном ( $2 \times 50$  мл). Об'єднаний фільтрат випаровували при зниженому тиску і залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 77.5 г (83%); безбарвна рідина, т.пл. 45–46 °С (1 мБар).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.91$  (д.квінт,  $J = 55.7, 6.8$  Гц, 1H), 3.39 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 2.62 (гепт,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 2.56–2.45 (м, 1H), 2.42–2.30 (м, 1H), 2.30–2.10 (м, 4H), 1.91–1.73 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 83.2$  (д,  $J = 212.5$  Гц), 43.3 (д,  $J = 19.5$  Гц), 42.9 (д,  $J = 19.5$  Гц), 39.0 (д,  $J = 31.9$  Гц), 38.4, 32.4, 29.0 (д,  $J = 16.8$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.4$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 159/161$  [ $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{F}$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrF}$ : С 46.40, Н 5.84; Визначено: С 46.16, Н 5.87.

#### **Загальна методика для отримання боропінаколатів 4.65 і 4.66.**

Відповідний бромід **4.62** або **4.64** (155 ммоль) розчиняли у ДМФ (300 мл), після чого по черзі додавали *t*-BuOLi (24.9 г, 311 ммоль),  $(\text{BPin})_2$  (47.4 г, 187 ммоль),  $\text{Rh}_3\text{P}$  (5.3 г, 20.2 ммоль) і  $\text{CuBr}$  (2.26 г, 15.8 ммоль) під атмосферою аргону, підтримуючи внутрішню температуру нижче 30 °С (Обережно: екзотермічна реакція!). Отриману суміш перемішували протягом 16 год. Потім її розбавляли EtOAc (300 мл) і фільтрували через кремнезем. Фільтрат промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $1 \times 500$  мл і  $2 \times 150$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою хроматографією, використовуючи суміші EtOAc – гексан (1:15) як елюенту, що дозволило отримати сполуки **4.65** і **4.66**.

**2-(6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (4.65).**

Отримано з 2-бromo-6-флуороспіро[3.3]гептану (**4.62**) (30 г, 155 ммоль), *t*-BuOLi (24.9 г, 311 ммоль), (BPin)<sub>2</sub> (47.4 г, 187 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (5.3 г, 20.2 ммоль) і CuBr (2.26 г, 15.8 ммоль).

Вихід 32.1 г (86%); безбарвна рідина, Rf 0.45.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.87 (д.квінт, *J* = 55.8, 6.8 Гц, 1H), 2.55–2.34 (м, 2H), 2.26–1.95 (м, 6H), 1.80 (п, *J* = 8.1 Гц, 1H), 1.26 (с, 12H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 83.9 (д, *J* = 212.2 Гц), 83.1, 43.6 (д, *J* = 19.2 Гц), 43.5 (д, *J* = 19.2 Гц), 35.9 (д, *J* = 24.7 Гц), 34.0 (д, *J* = 16.4 Гц), 24.7, 12.6 (ушир. с).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –169.6.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 220 [M – HF]<sup>+</sup>.

HRMS (ЕСІ) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 241.1775, Визначено: 241.1768.

### **2-((6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (4.66).**

Отримано з 2-(бромометил)-6-флуороспіро[3.3]гептану (**4.64**) (35 г, 169 ммоль), *t*-BuOLi (27 г, 337 ммоль), (BPin)<sub>2</sub> (51 г, 201 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (5.76 г, 22 ммоль) і CuBr (2.45 г, 17 ммоль).

Вихід 37.8 г (91%); безбарвна рідина, Rf 0.42.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.87 (д.квінт, *J* = 56.0, 6.9 Гц, 1H), 2.54–2.44 (м, 1H), 2.38 (гепт, *J* = 8.9 Гц, 1H), 2.33–2.23 (м, 1H), 2.23–2.04 (м, 4H), 1.78–1.54 (м, 2H), 1.24 (с, 12H), 0.92 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 84.2 (д, *J* = 212.4 Гц), 82.9, 43.8 (д, *J* = 19.1 Гц), 43.3 (д, *J* = 19.1 Гц), 42.8 (д, *J* = 14.1 Гц), 30.2 (д, *J* = 16.8 Гц), 27.0, 24.8, 19.2 (ушир. с).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –168.9. ГХМС (ЕУ): *m/z* = 170 [M – C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>]<sup>+</sup>.

HRMS (ЕСІ) *m/z* [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>BFNO<sub>2</sub>: 272.2197, Визначено: 272.2194.

## Загальна методика для отримання калієвих трифлуорметаборатів **4.67** і **4.68**.

Відповідний пінаколборонат **4.65** або **4.66** (117 ммоль) розчиняли в MeOH (200 мл), після чого до нього додавали розчин  $\text{KHF}_2$  (45.5 г, 583 ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. і тоді випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок зтирали з EtOAc (200 мл), фільтрували й промивали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Об'єднаний фільтрат випаровували при зниженому тиску, щоб отримати сполуки **4.67** та **4.68**.

### Трифлуоро(6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)борат калію (**4.67**).

Отримано з 2-(6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (**4.65**) (28,0 г, 117 ммоль).

Вихід 19.8 г (77%); безбарвний порошок, т.пл.  $> 250$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.80$  (д.квінт,  $J = 56.0, 7.0$  Гц, 1H), 2.44–2.30 (м, 1H), 2.28–2.14 (м, 1H), 2.03–1.76 (м, 2H), 1.79–1.56 (м, 4H), 1.13–0.93 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 84.4$  (д,  $J = 211.2$  Гц), 44.8 (д,  $J = 18.0$  Гц), 43.9 (д,  $J = 18.0$  Гц), 36.6 (д,  $J = 5.8$  Гц), 32.6 (д,  $J = 15.4$  Гц), 20.5 (ушир. с).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -144.2, -166.5$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 203$   $[\text{M} + \text{Na} - \text{H}]^-$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}]^-$  Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BF}_4$ : 181.0812, Визначено: 181.0814.

### Трифлуоро((6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метил)борат калію (**4.68**)

Отримано з 2-((6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (**4.66**) (32,0 г, 126 ммоль).

Вихід 21.1 г (72%); безбарвний порошок, т.пл.  $> 230$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.85$  (д.квінт,  $J = 56.0, 6.7$  Гц, 1H), 2.39 (д.кв,  $J = 12.5, 6.7$  Гц, 1H), 2.19 (д.кв,  $J = 12.5, 6.7$  Гц, 1H), 2.14–2.02 (м, 1H), 2.00–1.89 (м, 4H), 1.60–1.41 (м, 2H), 0.09 (п,  $J = 6.6$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 84.3$  (д,  $J = 211.4$  Гц),  $44.13$  (д,  $J = 28.3$  Гц),  $44.07$  (д,  $J = 18.1$  Гц),  $43.50$  (д,  $J = 18.1$  Гц),  $30.3$  (д,  $J = 16.1$  Гц),  $29.4$ ,  $29.0$  (ушир. с).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -136.0$ ,  $-166.3$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 217$   $[\text{M} + \text{Na} - \text{H}]^-$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M}]^-$  розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BF}_4$ : 195.0968, Визначено: 195.0971.

### **Загальна методика для отримання етантіоатів 4.69 і 4.70.**

Відповідний бромід **4.62** або **4.64** (129 ммоль) розчиняли в ДМФ (125 мл), додавали  $\text{KSAc}$  (29.5 г, 258 ммоль), і отриману суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розводили  $\text{H}_2\text{O}$  (250 мл), і екстрагували  $t\text{-BuOMe}$  (250 мл). Органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 150$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску, що дало цільовий продукт **4.69** або **4.70**.

### **S-(6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)етантіоат (4.69).**

Отримано з 2-бromo-6-флуороспіро[3.3]гептану (**4.62**) (25.0 г, 129 ммоль).

Вихід 22.6 г (93%); жовта рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.90$  (д.квінт,  $J = 55.6$ ,  $6.7$  Гц, 1H),  $3.98$  (п,  $J = 8.3$  Гц, 1H),  $2.63\text{--}2.45$  (м, 3H),  $2.46\text{--}2.29$  (м, 2H),  $2.28$  (с, 3H),  $2.25\text{--}2.04$  (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.8$ ,  $83.6$  (д,  $J = 212.5$  Гц),  $43.2$  (д,  $J = 19.8$  Гц),  $43.1$  (д,  $J = 19.8$  Гц),  $42.1$  (д,  $J = 33.1$  Гц),  $32.2$ ,  $31.8$  (д,  $J = 16.8$  Гц),  $30.4$ .

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.5$ . ГХМС (ЕУ):  $m/z = 145$   $[\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{FOS}$ : 189.0749, Визначено: 189.0741.

### ***S*-((6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метил)етантіоат (4.70).**

Отримано з 2-(бромометил)-6-флуороспіро[3.3]гептану (4.64) (25.0 г, 121 ммоль).

Вихід 21.7 г (89%); жовта рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.89$  (д.квінт,  $J = 55.7, 6.8$  Гц, 1H), 2.93 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 2.54–2.35 (м, 3H), 2.34 (с, 3H), 2.26–2.06 (м, 4H), 1.83–1.67 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.3, 83.4$  (д,  $J = 212.5$  Гц), 43.2 (д,  $J = 19.4$  Гц), 42.9 (д,  $J = 19.4$  Гц), 39.2 (д,  $J = 16.7$  Гц), 34.5, 30.2, 29.8, 29.6 (д,  $J = 16.7$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.2$ .

ГХМС (ЕУ):  $m/z = 159$   $[\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FOS}$ : 203.0906, Визначено: 203.0907.

### **Загальна методика для отримання сульфонілхлоридів 4.71 і 4.72.**

Відповідний етантіоат 4.69 або 4.70 (117 ммоль) додавали до перемішаної суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл), і отриману емульсію охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Потім через перемішувану реакційну суміш барботували  $\text{Cl}_2$  при підтриманні вищезазначеної температури до появи жовто-зеленого кольору (близько 30 хвилин). Після цього реакційній суміші дозволяли нагрітися до  $10^\circ\text{C}$ , органічний шар відділяли, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 150$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і випаровували при зниженому тиску, що дозволило отримати сполуку 4.71 або 4.72.

### **6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-сульфонілхлорид (4.71).**

Отримано з *S*-(6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)етантіоату (4.69) (22.8 г, 117 ммоль).

Вихід 18.1 г (73%); жовта рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.97$  (д.квінт,  $J = 55.3, 6.5$  Гц, 1H), 4.34 (п,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 2.85–2.72 (м, 2H), 2.64–2.51 (м, 4H), 2.41–2.30 (м, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 82.5$  (д,  $J = 212.0$  Гц), 62.8, 42.72 (д,  $J = 20.6$  Гц), 42.68 (д,  $J =$

20.6 Гц), 36.6 (д,  $J = 26.7$  Гц), 29.6 (д,  $J = 16.4$  Гц).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -170.4$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 193$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  (для відповідної сульфанової кислоти).

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClFO}_2\text{S}$ : С 39.54, Н 4.74, С 15.08; Визначено: С 39.15, Н 4.91, С 15.31.

### **(6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метансульфонілхлорид (4.72).**

Отримано з *S*-((6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метил)етантіоату (4.70) (21 г, 104 ммоль).

Вихід 17.3 г (74%); жовта рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.93$  (д.квінт,  $J = 55.6, 6.8$  Гц, 1H), 3.76 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 2.97 (септ,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 2.67–2.52 (м, 1H), 2.44–2.30 (м, 3H), 2.30–2.14 (м, 2H), 2.11–1.92 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 83.0$  (д,  $J = 212.4$  Гц), 70.1, 42.8 (д,  $J = 20.0$  Гц), 42.4 (д,  $J = 20.0$  Гц), 39.4 (д,  $J = 21.6$  Гц), 31.1 (д,  $J = 16.8$  Гц), 25.7.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.7$ . РХМС (ЕСІ):  $m/z = 207$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  (для відповідної сульфанової кислоти)

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClFO}_2\text{S}$ : С 42.39, Н 5.34, С 14.14; Визначено: С 42.22, Н 5.52, С 14.30.

**6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-карбальдегід (4.73).**  $(\text{COCl})_2$  (47.6 г, 32.2 мл, 375 ммоль) по краплинах додавали до розчину ДМСО (58.5 г, 53.2 мл, 749 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (900 мл) при температурі не вище  $-78$  °С, і отриману суміш перемішували при цій температурі протягом 15 хвилин. Потім розчин (6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метанола (4.63) (45 г, 312 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) по краплинах додавали при  $-78$  °С і отриману суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (126 г, 174 мл, 1.25 моль), і тоді реакційній суміші дозволяли прогріватися до  $0$  °С. Нарешті, додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл), органічний шар відділяли, промивали насиченим водн. розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (200 мл) і насиченим розчином  $\text{NaCl}$

(200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 37.7 г (85%); безбарвна рідина, т.кип. 45–46 °С (1 мБар).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.71 (с, 1H), 4.92 (д.квінт, *J* = 55.6, 6.7 Гц, 1H), 3.13 (п, *J* = 9.0 Гц, 1H), 2.60–2.46 (м, 1H), 2.45–2.09 (м, 7H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 201.4, 82.9 (д, *J* = 212.3 Гц), 43.2 (д, *J* = 19.8 Гц), 42.8 (д, *J* = 19.8 Гц), 40.6, 33.8 (д, *J* = 17.0 Гц), 30.9 (д, *J* = 16.9 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –169.9.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 96 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F]<sup>+</sup>.

HRMS (ЕСІ) *m/z* [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NFO: 160.1137, Визначено: 160.1114.

**2-Етиніл-6-флуороспіро[3.3]гептан (4.74).** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (73 г, 528 ммоль) диспергували в MeOH (200 мл), після чого додавали 6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбальдегід (4.73) (25 г, 176 ммоль). Отриману суміш охолоджували до 0 °С, і повільно додавали реагент Огіра-Бестманна (39.2 г, 204 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й тоді перемішували її протягом 1 год. Потім її розбавляли H<sub>2</sub>O (500 мл) і екстрагували гексаном (400 мл). Органічний шар промивали H<sub>2</sub>O (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок переганяли у вакуумі.

Вихід 9.60 г (39%); безбарвна маслоподібна речовина, т.кип. 60–61 °С (28 мБар).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.90 (д.квінт, *J* = 55.7, 6.7 Гц, 1H), 2.94 (пд, *J* = 8.3, 2.5 Гц, 1H), 2.56–2.39 (м, 2H), 2.40–2.28 (м, 2H), 2.28–2.08 (м, 5H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 87.3, 83.1 (д, *J* = 212.4 Гц), 68.5, 42.8 (д, *J* = 19.7 Гц), 42.7 (д, *J* = 19.7 Гц), 40.9 (д, *J* = 16.0 Гц), 31.3 (д, *J* = 16.9 Гц), 19.7.

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –169.6.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 92 [M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F: С 78.23, Н 8.02; Визначено: С 78.22, Н 7.71.

## **2-(Етоксикарбоніл)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (4.76).**

Розчин діетил-6-флуороспіро[3.3]гептану-2,2-дикарбоксилату (4.52) (125 г, 484 ммоль) у EtOH (600 мл) і H<sub>2</sub>O (300 мл) нагріли до кипіння, після чого повільно по краплинах додавали розчин NaOH (18.4 г, 460 ммоль) у H<sub>2</sub>O (300 мл) після чого отриману суміш кип'ятили протягом 1 год. Потім реакційній суміші дозволяли охолотитися до кімнатної температури й залишали перемішувати протягом 16 год. Потім EtOH випаровували при зниженому тиску, залишковий водний розчин розбавляли H<sub>2</sub>O (500 мл) і екстрагували *t*-BuOMe (500 мл). Водний шар відділяли, підкислювали 2М водн. розчином HCl до pH 3 і екстрагували EtOAc (2 × 300 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували при зниженому тиску.

Вихід 86.0 г (77%); жовтувата маслоподібна речовина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.91 (д,квінт, *J* = 55.6, 6.5 Гц, 1H), 4.25 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.72–2.67 (м, 2H), 2.67–2.62 (м, 2H), 2.57–2.46 (м, 2H), 2.35–2.20 (м, 2H), 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (154 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 177.1, 171.2, 83.2 (д, *J* = 211.5 Гц), 61.9, 48.9, 43.7 (д, *J* = 8.9 Гц), 43.6 (д, *J* = 8.9 Гц), 40.9 (д, *J* = 29.0 Гц), 29.5 (д, *J* = 16.6 Гц), 13.96. <sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = -170.1. ГХМС (ЕУ): *m/z* = 166 [M - CO<sub>2</sub> - HF]<sup>+</sup>; HRMS (ЕСІ) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>FO<sub>4</sub>: 231.1033, Визначено: 231.1023.

## **Етил-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (4.78).**

2-(Етоксикарбоніл)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонову кислоту (4.76) (75 г, 326 ммоль) розчиняли в суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 мл) і ДМФ (1 мл), після чого по краплинах додавали (COCl)<sub>2</sub> (50 г, 33.8 мл, 394 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і випаровували при зниженому тиску. Отриманий отриманий неочищений хлорангідрид розчиняли в EtOAc (260 мл) і охолоджували до 0 °С, після чого по краплинах додавали розчин NaN<sub>3</sub> (63.6 г, 978 ммоль) у H<sub>2</sub>O (400 мл), підтримуючи вищезазначену температуру. Реакційну суміш перемішувати при 0 °С протягом ще 1 год. і екстрагували EtOAc

(2 × 250 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували при зниженому тиску до половини початкового об'єму і при зовнішній температурі нижче 30 °С. Цей розчин по краплинах додавали до гарячої (90 °С) суміші *t*-BuOH (250 мл) і PhMe (500 мл), і тоді отриману реакційну суміш перемішували при вищезазначеній температурі ще 40 год. Потім все випаровували при зниженому тиску, щоб отримати отриманий неочищений продукт, який піддавали хроматографії на силікагелі (гексан – EtOAc 6:1, R<sub>f</sub> 0.46).

Вихід 70.1 г (71%); безбарвні кристали, т.пл. 53–55 °С; відповідно до ЯМР спектроскопії спостерігається суміш Вос-ротамерів.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.12 (ушир. с, 1H), 4.92 (д.квінт, *J* = 55.7, 6.7 Гц, 1H), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.73–2.64 (м, 4H), 2.64–2.49 (м, 2H), 2.51–2.35 (м, 2H), 2.37–2.24 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.6, 154.8, 83.7 (д, *J* = 211.1 Гц), 79.8, 61.4, 54.8, 44.3 (д, *J* = 20.0 Гц), 43.8 (д, *J* = 20.0 Гц), 43.4 (ушир. с), 28.30 (д, *J* = 17.5 Гц), 28.27, 14.1.

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –169.7. РХМС (ЕСІ): *m/z* = 202 [M – CO<sub>2</sub> – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup>.

HRMS (ЕСІ) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>FNNaO<sub>4</sub>: 324.1587, Визначено: 324.1578.

Зразок **4.78** (200 мг) був підданий розділенню методом хіральної стаціонарної фази ВЕРХ (колонка Chiralpak AS-H 250×4.6 мм, 5 мкм, градієнт гексан – *i*-PrOH (90 до 10 об./об.), 0.6 мл/хв). (*S*)-**4.78**: 85 мг, 42%; безбарвна маслоподібна речовина; *t<sub>R</sub>* = 13.7 хв; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +7.12 (с = 1.0 у MeOH). (*R*)-**4.78**: 85 мг, 42%; безбарвна маслоподібна речовина; *t<sub>R</sub>* = 17.2 хв; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –7.08 (с = 1.0 у MeOH). Спектральні дані для енантіомерів відповідали тим, що були для рацемічної суміші.

**Етил-2-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (4.79).**

Етил-2-ціано-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (**4.53**) (75 г, 355 ммоль) і Вос<sub>2</sub>О (107 г, 492 ммоль) розчиняли в EtOH (500 мл), після чого додавали

свіжоприготовлений Ni Ренея (15 г). Реакційну суміш завантажували в автоклав і гідрували під тиском 50 бар протягом 64 год. Потім реакційну суміш фільтрували й фільтрат випаровували при зниженому тиску, щоб отримати отриманий неочищений продукт, який піддавали хроматографії на силікагелі (гексан – EtOAc 6:1,  $R_f$  0.54).

Вихід 94.4 г (84%); безбарвна маслоподібна речовина, методом ЯМР спектроскопії спостерігалися суміші Вос-ротамерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.92 (ушир. с, 1H), 4.91 (д.квінт,  $J$  = 55.7, 6.7 Гц, 1H), 4.18 (кв,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 3.53–3.35 (м, 2H), 2.68–2.56 (м, 1H), 2.56–2.39 (м, 3H), 2.39–2.16 (м, 2H), 2.13–2.00 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.30 (т,  $J$  = 7.2 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.2, 155.8, 83.1 (д,  $J$  = 211.6 Гц), 78.8, 60.4, 45.4, 44.0 (д,  $J$  = 19.8 Гц), 43.7 (д,  $J$  = 19.8 Гц), 43.3, 39.8 і 39.7, 28.4 (д,  $J$  = 16.7 Гц), 27.9, 13.7.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –169.5.

РХМС (ЕСІ):  $m/z$  = 216  $[\text{M} - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FNNaO}_4$ : 338.1744, Визначено: 338.1735.

#### **Загальна методика для отримання гідрохлоридів естерів амінокислот 4.80 і 4.81.**

Відповідний Вос-захищений естер **4.78** або **4.79** (8.5 ммоль) додавали до 2М HCl (25 мл) в EtOH і отриману суміш перемішували протягом 2 год. Потім її випаровували при зниженому тиску, отриманий залишок зтирали з  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл) і фільтрували, щоб отримати гідрохлориди **4.80** або **4.81** у вигляді безбарвного порошку.

#### **Етил-2-аміно-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат гідрохлорид (4.80).**

Отримано з етил-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (**4.78**) (2.5 г, 8.3 ммоль).

Вихід 1.74 г (88%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 127–129 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8.82$  (с, 3H), 4.94 (д.квінт,  $J = 56.8, 5.9$  Гц, 1H), 4.23 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 2.70–2.51 (м, 6H), 2.32–2.11 (м, 2H), 1.27 (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 171.2, 83.7$  (д,  $J = 208.6$  Гц), 62.3, 53.3, 43.8 (д,  $J = 19.7$  Гц), 43.6 (д,  $J = 19.7$  Гц), 41.6 (д,  $J = 18.6$  Гц), 27.8 (д,  $J = 17.5$  Гц), 14.2.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -168.2$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 202$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{FNO}_2$ : 202.1243, Визначено: 202.1237.

### **Етил-2-(амінометил)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат гідрохлорид (4.81).**

Отримано з етил-2-(((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (**4.79**) (25 г, 79.3 ммоль).

Вихід 18.3 г, 92%; т.кип. 98–101 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 8.18$  (с, 3H), 4.93 (д.квінт,  $J = 55.8, 6.4$  Гц, 1H), 4.11 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 3.08 (с, 2H), 2.62–2.51 (м, 2H), 2.42–2.33 (м, 2H), 2.31–2.07 (м, 4H), 1.22 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 174.0, 83.8$  (д,  $J = 209.6$  Гц), 61.4, 44.03 (д,  $J = 20.0$  Гц), 43.85 (д,  $J = 20.0$  Гц), 43.88, 41.8, 40.0, 28.8 (д,  $J = 16.4$  Гц), 14.3.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -167.6$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 216$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$ : 216.1400, Визначено: 216.1391.

### **Загальна методика для отримання Вос-захищених амінокислот 4.82 і 4.83.**

Відповідний Вос-захищений естер **4.78** або **4.79** (99.5 ммоль) був доданий до розчину NaOH (12 г, 300 ммоль) у суміші  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) і MeOH (150 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім MeOH

випаровували при зниженому тиску, а залишок підкислювали 1М водн. HCl до рН 3 і екстрагували EtOAc (2 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок зтирали з гексаном (100 мл), фільтрували й промивали ще гексаном (7 мл), щоб отримати продукт **4.82** або **4.83** у вигляді безбарвного порошку.

**2-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (4.82).**

Отримано з етил-2-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (**4.78**) (30 г, 99.5 ммоль).

Вихід 23.4 г (86%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 159–160 °С; відповідно до ЯМР спектроскопії спостерігається суміш Вос-ротамерів.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.14 (ушир. с, 1H), 4.93 (д.квінт, *J* = 55.6, 6.7 Гц, 1H), 2.84–2.71 (м, 2H), 2.66–2.47 (м, 2H), 2.42–2.16 (м, 4H), 1.45 (с, 9H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 175.9 і 175.4, 155.1 і 154.7, 83.8 (д, *J* = 209.8 Гц), 78.5 і 78.3, 54.6 і 54.3, 44.2 (д, *J* = 19.2 Гц), 43.7 (д, *J* = 19.2 Гц), 43.0 (д, *J* = 12.1 Гц), 28.7, 28.4 (д, *J* = 14.7 Гц).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = –169.8.

РХМС (ЕСІ): *m/z* = 174 [M – CO<sub>2</sub> – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup>.

HRMS (ЕСІ) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>FNNaO<sub>4</sub>: 296.1274, Визначено: 296.1264.

**2-(((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)метил)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (4.83).**

Отримано з етил-2-(((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (**4.79**) (35 г, 111 ммоль).

Вихід 27.7 г (87%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 121–123 °С; відповідно до ЯМР спектроскопії спостерігається суміш Вос-ротамерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.99$  (ушир. с, 1H), 4.93 (д.квінт,  $J = 56.5, 6.4$  Гц, 1H), 3.57–3.36 (м, 2H), 2.77–2.43 (м, 4H), 2.42–2.19 (м, 2H), 2.18–1.98 (м, 2H), 1.49 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 181.7$  і 179.7, 157.8 і 156.4, 83.5 (д,  $J = 211.9$  Гц), 81.3 і 79.5, 46.9 і 45.4, 44.5 (д,  $J = 19.4$  Гц), 44.1 (д,  $J = 19.4$  Гц), 43.7, 40.1 і 40.0, 28.9 (д,  $J = 16.8$  Гц), 28.4.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -169.5$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 286$   $[\text{M} - \text{H}]^-$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{FNNaO}_4$ : 310.1430, Визначено: 310.1420.

### **Загальна методика для отримання амінокислот 4.75 і 4.76.**

Відповідна Вос-захищена амінокислота **4.82** або **4.83** (36.5 ммоль) була диспергована у  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), і отримана суміш перемішувалася при кип'ятінні протягом 40 год. Потім реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, отриманий залишок зтирали з MeCN (50 мл), фільтрували й промивали ще MeCN ( $2 \times 25$  мл), щоб отримати продукт **4.75** або **4.76** у вигляді безбарвного порошку.

### **2-Аміно-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (4.75).**

Отримано з 2-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонової кислоти (**4.82**) (10 г, 36.5 ммоль).

Вихід 5.83 г (92%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 242–245 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.86$  (д.квінт,  $J = 56.4, 6.8$  Гц, 1H), 2.59–2.46 (м, 3H), 2.44–2.33 (м, 1H), 2.28 (т,  $J = 13.8$  Гц, 2H), 2.24–2.09 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 176.2, 84.3$  (д,  $J = 205.7$  Гц), 54.6, 42.8 (д,  $J = 20.5$  Гц), 42.6 (д,  $J = 20.5$  Гц), 41.1 (д,  $J = 50.1$  Гц), 26.6 (д,  $J = 18.3$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -168.9$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 174$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ : 174.0930, Визначено: 174.0921.

### **2-(Амінометил)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (4.76).**

Отримано з 2-(((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-6-флуороспіро[3.3]-гептан-2-карбонової кислоти (**4.83**) (10 г, 34.8 ммоль).

Вихід 5.87 г (90%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 225–227 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.87$  (д.квінт,  $J = 56.5, 6.8$  Гц, 1H), 3.08 (с, 2H), 2.49–2.27 (м, 4H), 2.23–2.02 (м, 2H), 2.02–1.85 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 181.6, 84.5$  (д,  $J = 206.5$  Гц), 45.1, 43.1 (д,  $J = 19.0$  Гц), 42.8 (д,  $J = 19.0$  Гц), 41.7, 39.7 (д,  $J = 11.3$  Гц), 27.4 (д,  $J = 18.0$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -167.8$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 188$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ : 188.1087, Визначено: 188.1079.

### **(2-(Амінометил)-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)метанол (4.84).**

Етил-2-ціано-6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонової кислоти (**4.53**) (10 г, 47.1 ммоль) був доданий до суспензії  $\text{LiAlH}_4$  (1.8 г, 47.3 ммоль) у ТГФ (70 мл) при 0 °С. Потім реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й залишали її перемішування протягом 16 год. Після цього реакційну суміш охолоджували й поетапно по краплинах додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (1.8 мл), 50% водний розчин  $\text{NaOH}$  (1.8 г, 1 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (5.4 мл). Отриману суміш залишали перемішувати протягом 15 хвилин, утворений осад фільтрували, промивали ТГФ ( $2 \times 15$  мл), а фільтрат випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, і випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл), до якого додавали 4М розчин  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 мл). Утворений осад фільтрували й промивали мінімальною кількістю  $\text{Et}_2\text{O}$ , щоб отримати продукт **4.84** у вигляді безбарвного порошку.

Вихід 5.18 г (52%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 138–140 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 7.91$  (с, 3H), 5.07 (т,  $J = 5.4$  Гц, 1H), 4.91 (д.квінт,  $J = 56.0, 6.8$  Гц, 1H), 3.39 (с, 2H), 2.82 (с, 2H), 2.42 (п,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.20–2.04 (м, 2H), 2.01–1.90 (м, 2H), 1.90–1.78 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 83.9$  (д,  $J = 210.3$  Гц), 65.5, 44.69, 44.72 (д,  $J = 19.0$  Гц), 44.37 (д,  $J = 19.0$  Гц), 39.2 (д,  $J = 17.2$  Гц), 37.8, 28.0 (д,  $J = 16.2$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -166.9$ . РХМС (ЕСІ):  $m/z = 174$  [M + H] $^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$  [M + H] $^+$  Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{FNO}$ : 174.1294, Визначено: 174.1286.

### **Загальна методика для отримання *N*-фенілкарбоксамідів 4.89–4.91.**

Відповідна карбонова кислота **4.57**, **4.85**, або **4.86** (6.32 ммоль) розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл), після чого додають ДМФ (0.02 мл) і  $(\text{COCl})_2$  (970 мг, 0.66 мл, 7.64 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. і тоді випаровували при зниженому тиску. Отриманий хлорангідрид розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) і по краплинах додавали до холодного (0 °С) розчину  $\text{PhNH}_2$  (620 мг, 0.62 мл, 6.66 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (958 мг, 1.32 мл, 9.47 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл), підтримуючи вище вказану температуру. Потім суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й залишали перемішуватись протягом 16 год. Після цього реакційну суміш поетапно промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл) і насиченим водн. розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок зтирали з гексаном (10 мл) і фільтрували, щоб отримати продукти **4.89–4.91** у вигляді безбарвного порошку.

### ***N*-Фенілспіро[3.3]гептан-2-карбоксамід (4.89).**

Отримано з спіро[3.3]гептан-2-карбонової кислоти (**4.85**) (886 мг, 6.32 ммоль).

Вихід 1.14 г (84%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 125–126 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 9.71$  (с, 1H), 7.59 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 7.26 (т,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 7.00 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 3.05 (п,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 2.23–2.08 (м, 4H), 2.03 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 1.88 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 1.77 (п,  $J = 7.4$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 172.7$ , 139.4, 128.6, 122.8, 119.0, 37.3, 34.8, 34.4, 33.9, 15.9.

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 216$  [M + H] $^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  Розраховано для  $C_{14}H_{18}NO$ : 216.1388, Визначено: 216.1379.

**6-Флуоро-*N*-фенілспіро[3.3]гептан-2-карбоксамід (4.90).**

Отримано з 6-флуороспіро[3.3]гептан-2-карбонової кислоти (4.57) (1 г, 6.32 ммоль).

Вихід 1.17 г (79%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 106–108 °С.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.74 (с, 1H), 7.58 (д,  $J$  = 7.6 Гц, 2H), 7.27 (т,  $J$  = 7.6 Гц, 2H), 7.01 (т,  $J$  = 7.6 Гц, 1H), 4.95 (д.квінт,  $J$  = 55.9, 6.6 Гц, 1H), 3.11 (п,  $J$  = 8.3 Гц, 1H), 2.43–1.97 (м, 8H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 172.0, 137.4, 128.5, 123.7, 119.2, 83.2 (д,  $J$  = 212.1 Гц), 43.1 (д,  $J$  = 20.0 Гц), 42.5 (д,  $J$  = 20.0 Гц), 36.8 (д,  $J$  = 5.8 Гц), 35.8, 30.3 (д,  $J$  = 16.5 Гц).

$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = –167.5.

РХМС (ESI):  $m/z$  = 234  $[M + H]^+$ ; РХМС (ESI):  $m/z$  = 234  $[M + H]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  Розраховано для  $C_{14}H_{17}FNO$ : 234.1294, Визначено: 234.1284.

**6,6-Дифлуоро-*N*-фенілспіро[3.3]гептан-2-карбоксамід (4.91).**

Отримано з 6,6-дифлуороспіро[3.3]гептан-2-карбонової кислоти (4.86) (1.11 г, 6.32 ммоль).

Вихід 1.19 г (75%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 117–118 °С.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.78 (с, 1H), 7.59 (д,  $J$  = 7.7 Гц, 2H), 7.28 (т,  $J$  = 7.7 Гц, 2H), 7.01 (т,  $J$  = 7.7 Гц, 1H), 3.15 (п,  $J$  = 9.2 Гц, 1H), 2.67 (т,  $J$  = 12.5 Гц, 2H), 2.54 (т,  $J$  = 12.5 Гц, 2H), 2.35 (т,  $J$  = 9.2 Гц, 2H), 2.26 (т,  $J$  = 9.2 Гц, 2H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 172.7, 139.7, 129.1, 123.4, 120.7 (т,  $J$  = 279.3 Гц), 119.5, 47.3 (т,  $J$  = 21.2 Гц), 46.6 (т,  $J$  = 21.2 Гц), 36.5, 34.9, 28.8 (т,  $J$  = 9.2 Гц).

$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = –89.5.

РХМС (ESI):  $m/z$  = 252  $[M + H]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  Розраховано для  $C_{14}H_{16}F_2NO$ : 252.1199, Визначено: 252.1190.

#### **Загальна методика для отримання бензамідів 4.92-4.94.**

Відповідний амін гідрохлорид **4.59**, **4.87**, або **4.88** (6.04 ммоль) розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (20 мл), після чого додавали  $Et_3N$  (1.52 г, 2.09 мл, 15 ммоль) і отриману суміш охолоджували до 0 °С. Потім по краплинах додавали  $PhCOCl$  (0.89 г, 0.74 мл, 6.33 ммоль) і тоді отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім її послідовно промивали  $H_2O$  (25 мл) і насиченим водн. розчином  $Na_2CO_3$  (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували й випарювали при зниженому тиску. Осад затирали з гексаном (10 мл) і фільтрували для отримання кінцевих продуктів **4.92-4.94**.

#### ***N*-(Спіро[3.3]гептан-2-іл)бензамід (4.92).**

Отримано з гідрохлориду спіро[3.3]гептан-2-аміна (**4.87**) (890 мг, 6.04 ммоль). Вихід 1.08 г (83%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 167–169 °С.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.75 (д,  $J$  = 7.5 Гц, 2H), 7.48 (т,  $J$  = 7.5 Гц, 1H), 7.41 (т,  $J$  = 7.5 Гц, 2H), 6.31 (ушир. с, 1H), 4.45 (секстет,  $J$  = 8.1 Гц, 1H), 2.52 (тд,  $J$  = 8.1, 3.2 Гц, 2H), 2.08 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 2.00–1.78 (м, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 166.2, 134.2, 130.8, 128.0, 126.4, 43.0, 40.4, 37.1, 34.3, 33.8, 16.3.

РХМС (ESI):  $m/z$  = 216  $[M + H]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$   $[M + H]^+$  Розраховано для  $C_{14}H_{18}NO$ : 216.1388, Визначено: 216.1385.

#### ***N*-(6-Флуороспіро[3.3]гептан-2-іл)бензамід (4.93).**

Отримано з гідрохлориду 6-флуороспіро[3.3]гептан-2-аміна (**4.59**) (1 г, 6.04 ммоль).

Вихід 1.20 г (85%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 137–138 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.72$  (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.45 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.37 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 6.50 (ушир. с, 1H), 4.88 (д.квінт,  $J = 55.5, 7.0$  Гц, 1H), 4.46 (секстет,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 2.56–2.35 (м, 3H), 2.35–2.10 (м, 3H), 2.04 (т,  $J = 10.2$  Гц, 1H), 1.95 (т,  $J = 10.2$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.8, 134.4, 131.4, 128.5, 126.9, 83.8$  (д,  $J = 212.4$  Гц), 43.0 (д,  $J = 19.8$  Гц), 42.8, 42.6 (д,  $J = 19.8$  Гц), 41.2, 28.3 (д,  $J = 16.9$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -166.8$ .

РХМС (ЕСІ):  $m/z = 234$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}$ : 234.1294, Визначено: 234.1284.

#### ***N*-(6,6-Дифлуороспіро[3.3]гептан-2-іл)бензамід (4.94).**

Отримано з гідрохлориду 6,6-дифлуороспіро[3.3]гептан-2-аміна (**4.88**) (1.11 г, 6.04 ммоль).

Вихід 1.34 г (88%); безбарвна тверда речовина, т.пл. 134–135 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = 8.60$  (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.83 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.51 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.45 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 4.37 (секстет,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 2.69 (т,  $J = 13.3$  Гц, 2H), 2.57 (т,  $J = 13.3$  Гц, 2H), 2.41 (тд,  $J = 8.2, 3.0$  Гц, 2H), 2.25 (тд,  $J = 8.2, 3.0$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = 165.9, 134.8, 131.5, 128.6, 127.7, 120.8$  (т,  $J = 279.3$  Гц), 47.0 (т,  $J = 21.2$  Гц), 46.2 (т,  $J = 21.2$  Гц), 41.6, 26.2 (т,  $J = 9.5$  Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = -89.5$ . РХМС (ЕСІ):  $m/z = 252$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ЕСІ)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}$ : 252.1199, Визначено: 252.1189.

## ДОДАТОК 2. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації*

1. Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Liashuk, O. S.; Hurbanov, R.; Lomaka, M.; Tkachuk, H.; Granat, D.; Grygorenko, O. O. Spiro[2.3]Hexane- and Spiro[3.3]Heptane-derived  $\alpha$ -Amino Acids: Synthesis and Isoelectric Point Evaluation. *ChemistrySelect* **2024**, 9 (31). <https://doi.org/10.1002/slct.202402108>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

2. Malashchuk, A.; Demchuk, O. P.; Razhyk, B. V.; Holumbievskiyi, V. O.; Kudryk, O. V.; Chernykh, A. V.; Hryshchuk, O. V.; Sosunovych, B. S.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. 2- and 3-Fluorocyclobutane Building Blocks for Organic and Medicinal Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27 (32). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400493>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

3. Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O. Fluorine-Labelled Spiro[3.3]Heptane-Derived Building Blocks: Is Single Fluorine the Best? *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (35), 4897–4910. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100804>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

4. Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Perebyinis, M. Y.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Monoprotected Diamines Derived from 1,5-Disubstituted (Aza)Spiro[2.3]Hexane Scaffolds. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (47), 6570–6579. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001614.A>.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

***Тези наукових доповідей за темою дисертації:***

5. Malashchuk, A.; Demchuk, O. P.; Sosunovych, B. S.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. 2- and 3-fluorocyclobutan-1-yl – a small fluorinated substituent for synthetic and medicinal chemistries. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., м. Ужгород, с. Д-73.
6. Malashchuk, A.; Demchuk, O. P.; Sosunovych, B. S.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Fluorinated substituent for synthetic and medicinal chemistries. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 15-17 травня 2024 р., м. Київ, с. 139.
7. Монофлуоровані похідні спіро[3.3]гептану. Малащук А.С., Черних А.В., Григоренко О.О. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії », 19–21 травня 2021 р., м. Київ, с. 111.
8. Діамінопохідні спіро[2.3]гексанів. Малащук А.С., Черних А.В., Григоренко О.О. XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії », 15–17 травня 2019 р., м. Київ, с. 115.