

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

СЕМЕНО ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 547.599.1+547–32:547.313:547.51

ДИСЕРТАЦІЯ

**“СИНТЕЗ НАСИЧЕНИХ БІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ З ВИКОРИСТАННЯМ
ЕЛЕКТРОФІЛЬНОЇ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЇ ПОДВІЙНОГО ЗВ’ЯЗКУ ТА
ПОДАЛЬШОГО ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОГО АЛКІЛЮВАННЯ”**

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

_____ (Семено В. В.)

Науковий керівник

ГРИГОРЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ

доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2024

АНОТАЦІЯ

Семено В.В. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. – 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, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вивченню нових підходів синтезу дизаміщених біциклічних аліфатичних сполук. Розроблений підхід полягає у використанні моноциклічних алкенів як вихідних речовин у послідовності реакцій функціоналізації подвійного зв'язку та нуклеофільного внутрішньомолекулярного алкілювання.

Було розроблено підхід до синтезу 1,3–дизаміщених похідних біцикло[2.1.0]пентану, виходячи з тризаміщених циклопентанкарбоксилатів, які містять відхідну групу (у позиції С–4) та додатковий замісник (у позиції С–3) шляхом внутрішньомолекулярної циклізації за допомогою LiHMDS як основи. Розроблена синтетична процедура дозволила отримати обидва ізомери *цис*– та *транс*–1,3–дизаміщених біцикло[2.1.0]–пентанкарбонових кислот з високою діастереоселективністю та у кількості до 80 г кінцевого продукту за один прохід синтетичної послідовності. Крім того, запропонованим способом було синтезовано біциклічні γ –амінокислоти (аналоги γ –аміномасляної кислоти) у вигляді окремих енантіомерів та підтверджено їх абсолютну конфігурацію методом дифракції рентгенівського випромінювання. Було показано, що заміна циклопентанового скелету на біцикло[2.1.0]пентан не має суттєвого впливу на значення константи кислотності відповідних моно- та біциклічних карбонових кислот та незначно підвищує гідрофільність (на 0.07–0.25 одиниць $\log P$) порівняно з моноциклічними аналогами. Рентгеноструктурне дослідження індивідуальних кристалів *цис*– та *транс*–1,3–

дизаміщених біцикло[2.1.0]пентан карбонових кислот підтвердило, що останні можуть розглядатись як «сплощені» аналоги похідних циклопентану з фіксованою конформацією п'ятиланкового циклу.

Підхід, що полягає у електрофільній функціоналізації подвійного зв'язку та подальшому внутрішньомолекулярному алкілюванні також було застосовано для синтезу похідних біцикло[m.n.k]alkanів, зокрема, біцикло[4.1.1]октану, біцикло[2.2.1]гептану, біцикло[3.2.1]октану, біцикло[3.1.0]гексану та біцикло[4.2.0]гептану.

У ході дослідження було визначено переваги та обмеження даної процедури та продемонстровано придатність розробленої процедури для синтезу цільових сполук у мультиграмових кількостях. Використовуючи даний набір перетворень, було синтезовано та охарактеризовано понад 50 моно– та біфункціональних будівельних блоків, які можуть бути використані у медичній хімії. Отримані сполуки потенційно є перспективними ізостерами бензенових та циклоалканових циклічних систем, що було підтверджено вимірюванням фізико–хімічних та структурних характеристик (зокрема, кислотності pK_a , ліпофільності $\text{Log}P$, та порівняння просторової будови за допомогою аналізу вихідних векторів, EVP).

У ході підбору оптимальних умов для асиметричної функціоналізації екзоциклічного подвійного зв'язку було розроблено метод синтезу β -флуорованих насичених гетероциклічних метанамінів. Дані сполуки було отримано виходячи з комерційно доступних циклічних кетонів шляхом послідовності олефінування карбонільного фрагменту за Віттігом, бромofлуорування отриманого ненасиченого фрагменту за допомогою NBS і $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, нуклеофільного заміщення рухливого галогену з використанням NaN_3 та подальшим відновленням азидного фрагменту за Штаудінгером. Дана послідовність реакцій була успішно реалізована для систем, що

містять від 4 до 7 атомів в циклічному фрагменті, зокрема, оксигено- та нітрогеновмісних.

Розроблену послідовність реакцій функціоналізації подвійного зв'язку також було використано в синтезі 3-заміщених похідних азабіцикло[2.1.1]гексану. Однак, в цьому випадку оптимальною основною для проведення процесу циклізації, виявився гідрид натрію у ДМФ, що ймовірно спричинено зміною характеру нуклеофільного фрагменту даної реакції. За оптимізованою методикою було синтезовано більше 8 моно- та біфункціональних похідних, що містять гетероциклічний насичений фрагмент. Також було вирішено проблему діастереселективності реакції функціоналізації подвійного зв'язку, оскільки в реакцію внутрішньомолекулярного алкілювання вступав лише один стереоізомер, що значно спростило подальшу очистку та підвищило загальний вихід цільового продукту.

Синтезовано біциклічний аналог відомого лікарського засобу Тосуфлоксацину та проведено його дослідження на антимікробні властивості. Було показано, що біциклічний аналог має приблизно однакову або покращену інгібуючу дію на ріст бактерій, у порівнянні з відомими антибактеріальні засоби флуорхінолонової групи.

Ключові слова: органічний синтез, електрофільна функціоналізація, внутрішньомолекулярне алкілювання, циклізація, ізостери, біциклічні сполуки, Флуор.

SUMMARY

Semenov V.V. **Synthesis of saturated bicyclic derivatives using electrophilic double bond functionalization and subsequent intramolecular alkylation.** – 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, 2024.

The dissertation work is devoted to the study of novel approaches for the synthesis of di-substituted bicyclic compounds. The developed procedure involves the use of monocyclic alkene carboxylates as starting compounds for the synthesis and application of a sequence of reactions involving double bond functionalization, and further nucleophilic intramolecular alkylation.

An approach for the synthesis of 1,3-disubstituted bicyclo[2.1.0]pentanes was described. The method was based on the use of LiHMDS in intramolecular cyclization of trisubstituted cyclopentanecarboxylates bearing a leaving group at C-4 position and an additional substituent at C-3 position. The developed synthetic procedure results in both *cis*- and *trans*-1,3-disubstituted bicyclo[2.1.0]pentane carboxylic acids, obtained in diastereoselective manner on a scale up to 80 g of the final product. Additionally, bicyclic γ -amino acids (analogues of γ -aminobutyric acid) were synthesized as individual enantiomers and their absolute configuration was confirmed by X-Ray diffraction studies. Low impact of the bicyclo[2.1.0]pentane scaffold on the acidity constant of the corresponding bicyclic carboxylic acids and enhancing effect on hydrophilicity (by 0.07–0.25 log*P* units) compared to cyclopentane analogs was demonstrated. X-ray structural analysis of *cis*- and *trans*-1,3-disubstituted bicyclo[2.1.0]pentane carboxylic acids demonstrated their structure to be considered as the flattened analogues of cyclopentane ring with a rigidified five-membered ring conformation.

The described above methodology, based on electrophilic functionalization of the double bond and subsequent intramolecular alkylation was also successfully applied to the synthesis of derivatives of bicyclo[m.n.k]alkanes (*i.e.* bicyclo[4.1.1]octanes, bicyclo[2.2.1]heptanes, bicyclo[3.2.1]octanes, bicyclo[3.1.0]hexanes, and bicyclo[4.2.0]heptanes). The scope and limitations of this procedure were envisaged and the practical utility of the proposed protocol was demonstrated on multigram synthesis of all the mentioned bicyclic compounds. Applying the developed transformation sequence, more than 50 mono- and bifunctional building blocks were synthesized and characterized, demonstrating potential applications in medicinal chemistry. The obtained compounds were demonstrated as prospective isosteres benzene and cycloalkane systems, as confirmed by physicochemical and structural measurements (*i.e.* pK_a , $\log P$ and exit vector plots (EVP)).

During the asymmetric functionalization of exocyclic double bonds optimization studies, a convenient method for the synthesis of β -fluorinated saturated heterocyclic methanamines was developed, starting from commercially available cyclic ketones *via* short sequence of simple transformations (including Wittig olefination, bromo-fluorination, nucleophilic substitution with NaN_3 and Staudinger reaction). The reaction sequence was successfully implemented for the synthesis of compounds, consisting of 4 to 7 atoms in cyclic core, including oxygen- and nitrogen-containing heterocycles.

The developed reaction sequence was also applied in the synthesis of 3-substituted azabicyclo[2.1.1]hexanes. In this case, sodium hydride in DMF was identified as the optimal base for the intramolecular cyclization process, which is possibly connected with the character of nucleophilic fragment in this transformation. More than 8 mono- and di-functional derivatives containing a saturated heterocyclic fragment were synthesized using this approach. Worth noting high diastereoselectivity of the double bond functionalization step, which simplified the purification process and increasing the total yield of the target compounds.

A bicyclic analogue of the well-known antimicrobial drug Tosufloxacin was synthesized, and a microdilution test of nutrient media revealed that the bicyclic analogue exhibited stronger or comparable inhibitory properties on bacterial growth compared to known antibiotics of the fluoroquinolone group.

Keywords: organic synthesis, electrophilic functionalization, intramolecular alkylation, cyclization, isosteres, bicyclic compounds, Fluorine.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації:

1. **Semenov, V. V.**; Vasylchenko, V. O.; Vashchenko, B. V.; Lutsenko, D. O.; Iminov, R. T.; Volovenko, O.; Grygorenko, O. O. Building the Housane: Diastereoselective Synthesis and Characterization of Bicyclo[2.1.0]Pentane Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.*, **2019**, 85, 2321–2337. DOI: 10.1021/acs.joc.9b03044.

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

2. **Semenov, V. V.**; Vasylchenko, V. O.; Fesun, I. N.; Ruzhylo L. Yu.; Kipriianov, M. O.; Melnykov, K. P.; Skreminskyi, A.; Iminov, R. T.; Mykhailiuk, P. K.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Bicyclo[m.n.k]Alkane Building Blocks as Promising Benzene and Cycloalkane Isosteres: Multigram Synthesis, Physicochemical and Structural Characterization. *Chem. Eur. J.*, **2023**, e202303859. DOI: 10.1002/chem.202303859.

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

Статті в українських фахових виданнях:

1. **Semenov, V.**; Melnykov, K. Multigram Synthesis of β -Fluorinated Saturated Heterocyclic Methanamines. *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2023**, 18, 26–30.

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

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. **Семено В. В.**, Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ–2021, 10 квітня **2021** р., м. Дніпро, с. 203.
2. **Семено В. В.**, Васильченко В. О., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. XIX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2023”, 29–31 травня **2023** р., м. Львів, с. 180.
3. **Семено В. В.**, Кіпріян М. О., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські Читання – 2023», 24–26 квітня **2023** року, м. Харків, с. 132.
4. **Семено В. В.**, Ружи́ло Л. Ю., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. Двадцять четверта міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 17–19 травня **2023** р., м. Київ, с. 115.
5. **Семено В. В.**, Куні́цький А.Г., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ–2023, 20 травня **2023** р., м. Дніпро, с. 130.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	8
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	13
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. НАСИЧЕНІ БІЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ТА СИНТЕЗ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	21
1.1. ВАЖЛИВІ ПРЕДСТАВНИКИ БІЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК	21
1.2. СИНТЕЗ БІЦИКЛО[М.Н.0]АЛКАНІВ	26
1.2.1. Побудова кільця циклопропану.	26
1.2.2. Побудова циклобутанового кільця	38
1.3. СИНТЕЗ БІЦИКЛО[М.Н.1]АЛКАНІВ	41
1.3.1. Синтез біцикло[1.1.1]пентанів	41
1.3.2. Синтез біцикло[2.1.0]гексанів	42
1.3.3. Синтез біцикло[3.1.1]гептанів	45
1.3.4. Синтез біцикло[2.2.1]гептанів	48
1.3.5. Синтез біцикло[4.1.1]октанів	51
1.3.6. Синтез біцикло[3.2.1]октанів	52
1.4. ВИСНОВОК З ЛІТЕРАТУРНОГО ОГЛЯДУ	54
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ БІЦИКЛО[2.1.0]ПЕНТАНІВ	55
2.1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ БІЦИКЛО[2.1.0]ПЕНТАНУ	55
2.1.1. Діастереоселективний синтез <i>цис</i> -біцикло[2.1.0]пентанів	56
2.1.2. Діастереоселективний синтез <i>транс</i> -біцикло[2.1.0]пентанів	66
2.2. СИНТЕЗ НЕЗАМІЩЕНОЇ БІЦИКЛО[2.1.0]ПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ	70

2.3. ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ <i>ЦИС</i> - ТА <i>ТРАНС</i> -ЗАМІЩЕНИХ ХАУЗАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ	71
2.4. ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИЗАМІЩЕНИХ БІЦИКЛО[2.1.0]ПЕНТАН-1-КАРБОКСИЛАТІВ	74
2.5. МОЛЕКУЛЯРНІ СТРУКТУРИ ОТРИМАНИХ ПОХІДНИХ БІЦИКЛО[2.1.0]ПЕНТАНУ	76
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ІНШИХ ПОХІДНИХ БІЦИКЛО[М.Н.К]АЛКАНІВ	81
3.1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ БІЦИКЛО[М.Н.0]АЛКАНІВ	81
3.1.1 Синтез та властивості похідних біцикло[3.1.0]гексану	81
3.1.2. Синтез та властивості похідних біцикло[3.2.0]гептану	85
3.2. ПІДБІР УМОВ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЇ ЕКЗОЦИКЛІЧНОГО ПОДВІЙНОГО ЗВ'ЯЗКУ	88
3.3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ БІЦИКЛО[М.Н.1]АЛКАНІВ	91
3.3.1. Синтез та властивості похідних біцикло[4.1.1]октану	91
3.3.2. Синтез та властивості похідних біцикло[2.2.1]гептану	94
3.3.3. Синтез та властивості похідних біцикло[3.2.1]октану.	99
3.4. ОБМЕЖЕННЯ РОЗРОБЛЕНОГО МЕТОДУ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ БІЦИКЛО[М.Н.К]АЛКАНІВ.	101
3.5. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ РЕАКЦІЇ ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОГО АЛКІЛЮВАННЯ.	103
3.6. ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ОТРИМАНИХ ДИЗАМІЩЕНИХ БІЦИКЛО[М.Н.К]АЛКАНІВ.	105
3.7. ГЕОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ОТРИМАНИХ ПОХІДНИХ БІЦИКЛО[М.Н.1]АЛКАНІВ.	109
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-АЗАБІЦИКЛО[2.1.1]ГЕКСАНУ	115
4.1. СИНТЕЗ 4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1-АЗАБІЦИКЛО[2.1.1]ГЕКСАНУ	115
4.2. МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АЗАБІЦИКЛО[2.1.1]ГЕКСАНУ ЯК БІОІЗОСТЕРУ ПРОЛІДИНУ	122
ВИСНОВКИ	125

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	127
ДОДАТОК 1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	148
ДОДАТОК 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	150
СИНТЕТИЧНІ ПРОЦЕДУРИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	151
СИНТЕТИЧНІ ПРОЦЕДУРИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	196
СИНТЕТИЧНІ ПРОЦЕДУРИ ДО РОЗДІЛУ 4.....	273

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

об/об	Відсоток за об'ємом
Boc	<i>трет</i> –Бутоксикарбоніл
Cbz	Бензилоксикарбоніл
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> –Бутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> –Бутил
Ph	Феніл
TMS	Триметилсиліл
TBDMS	<i>трет</i> –Бутилдиметилсиліл
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
водн.	Водний
ГХМС	Газова хроматографія з мас–спектрометричною детекцією
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамід
ЕУ	Іонізація електронним ударом
м.ч.	Мільйонна частка
РСА	Рентгеноструктурний аналіз
РХМС	Рідинна хроматографія з мас–спектрометричною детекцією
$T_{\text{кип}}$	Температура кипіння
$T_{\text{пл}}$	Температура плавлення (топлення)
ТГФ	Тетрагідрофуран
XI	Хімічна іонізація
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
Хаузан	Біцикло[2.1.0]пентан
δ	Хімічний зсув, м.ч. (ЯМР–спектроскопія)

PCA	Рентгеноструктурний аналіз
<i>J</i>	Константа спін–спінової взаємодії, Гц
TFA	Трифлуороцтова кислота
rt, кт	кімнатна температура
LiHMDS	Літій біс(триметилсиліл)амід
LDA, ЛДА	Літій діізопропіламід
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -Хлоронадбензойна кислота
<i>t</i> -BuOMe	Метил– <i>трет</i> -бутиловий етер
EtOAc	Етилацетат
DCM, ДХМ	Дихлорометан, хлористий метилен
CDI	Карбонілдіімідазол
EDCI·HCl	1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
DMAP	Диметиламінопіридин
TsCl	Тозилхлорид

ВСТУП

Актуальність теми. Аналізуючи кількість наукових робіт, присвячених синтезу та використанню насичених біциклічних систем протягом останніх 10 років, можна спостерігати стрімке та стабільне зростання інтересу наукової спільноти до цього класу сполук. В першу чергу це обумовлено відповідністю такого типу систем сучасним концепціям створення лікарських засобів, які надають перевагу "тривимірним" конформаційно обмеженим молекулам з підвищеним вмістом sp^3 -гібридизованих атомів Карбону, зменшенню молекулярної маси цільової сполуки та збільшенню її гідрофільності. Заміна відповідних моноциклічних фрагментів у молекулі на біциклічні структури, які є їх біоізостерними аналогами, може вирішальним чином змінити як хімічні, так і біологічні властивості уже відомих лікарських засобів і, як наслідок, відіграти значну роль як інструмент у молекулярному дизайні.

Здатність створювати біциклічні фрагменти аналогічні до моноциклічних аналогів породжує нові будівельні блоки, де розташування замісника у просторі має чітке, відносно стає положення, що може бути корисним для створення новітніх лікарських препаратів. Варто зазначити, що конформаційні обмеження, обумовлені наявністю в структурі досліджуваної молекули циклопропанового та/або циклобутанового фрагментів, уже стало надійним інструментом у медичній хімії та дизайні лікарських засобів. Так, окрім підвищеної метаболічної стабільності таких сполук, мінімізація ентропійних факторів при зв'язуванні з біологічною мішенню призводить до збільшеної селективності та покращених значеннях констант такої взаємодії. Окрім того, відомим фактом є те, що у випадку однакової чи навіть дещо більшої кількості атомів Карбону у циклічних фрагментах, біциклічні похідні часто є більш гідрофільними порівняно з моноциклічними та ароматичними аналогами, а отже заміна біциклічними системами також може бути застосована для модуляції гідрофільності розроблюваних лікарських засобів.

З огляду на вищесказане, біциклічні аліфатичні сполуки та їх похідні відповідають усім сучасним тенденціям розробки новітніх лікарських засобів та є перспективними будівельними блоками для їх дизайну та промислового синтезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з дослідженнями, що проводяться на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка, зокрема, тем 21БФ037-01М «Дизайн та розробка стратегій синтезу боро- та сульфурорганічних будівельних блоків, орієнтованих на пошук нових лікарських засобів» та 22БФ037-02 «Природні біомолекули та їх аналоги – основа створення молекулярних ансамблів для вирішенні проблем хімії, медицини та агрохімії».

Мета і задачі дисертаційного дослідження. Метою даної роботи є синтез функціоналізованих насичених біциклічних сполук, зокрема флуороорганічних, з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання, дослідження їх хімічних властивостей шляхом простих перетворень функціональних груп, а також встановлення закономірностей фізико-хімічних властивостей отриманих біциклічних систем.

Для досягнення поставленої мети потрібно розв'язати наступні задачі:

1. Розробити та оптимізувати синтетичні процедури для синтезу раніше неописаних біциклічних сполук на основі послідовності реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярного алкілювання, у тому числі, у діастереомерно чистому вигляді, та розширити межі застосування цих умов для синтезу відомих сполук.
2. Встановити закономірності проходження згаданої вище послідовності реакцій у залежності від відстані між реакційними центрами та розміру утвореного циклу.

3. Встановити закономірності фізико-хімічних та структурних властивостей одержаних сполук та їх похідних, зокрема, кислотно-основних властивостей (pK_a), ліпофільності ($\log P$), а також порівняти отримані результати для синтезованих біциклічних сполук із їх моноциклічними аналогами.

Об'єкт дисертаційного дослідження – насичені біциклічні сполуки, зокрема, похідні біцикло[2.1.0]пентану, біцикло[3.1.0]гексану, біцикло[3.2.0]гептану, біцикло[4.1.1]октану, біцикло[2.2.1]гептану, біцикло[3.2.1]октану та азабіцикло[2.1.1]-гексану.

Предмет дисертаційного дослідження – синтез, фізико-хімічні та структурні властивості функціоналізованих насичених біциклічних похідних.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, кислотно-основне титрування, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено діастереоселективний синтез дизаміщених біцикло[2.1.0]пентанкарбоксилатів та визначено закономірності їх фізико-хімічних властивостей. Запропонований метод використано у синтезі інших біцикло[m.n.k]алканових систем різного розміру, а також перевірено придатність запропонованої послідовності реакцій до синтезу насичених гетероциклічних систем при побудові зв'язку C–N. Вперше було використано LiHMDS у надлишку для проведення реакції внутрішньомолекулярного алкілювання еноляту при побудові C–C зв'язку, що дозволило значно збільшити вихід у даному перетворенні. Проведено визначення обмежень розробленого методу, як на стадії електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку, так і на стадії внутрішньомолекулярної циклізації. Було продемонстровано, що варіювання відносної конфігурації замісників моноциклічного попередника призводило до контрольованого задання відносної конфігурації замісників біциклічного продукту. Розроблено методику гідролізу *трет*-бутилових естерів

карбонових кислот у лужних умовах, що виявилось критичним у випадку роботи з ацидофобними речовинами. В ході роботи було проведено розділення енантіомерів 3-амінобіцикло[2.1.0]пентанкарбоксилатів та визначено їх абсолютні конфігурації. При аналізі отриманих сполук за допомогою діаграм вихідних векторів було продемонстровано можливість використання синтезованих біциклічних аналогів для ізостерного заміщення найбільш розповсюджених у медичній хімії циклічних систем. Також було синтезовано біциклічний аналог відомого медичного препарату та показано покращення антимікробних властивостей за такої модифікації.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті даного дослідження було розроблено синтетичні процедури, які дозволяють отримувати біциклічні біфункціональні будівельні блоки, що можуть бути використані як ключові компоненти при розробці нових лікарських засобів. Запропонована синтетична послідовність полягає у електрофільній функціоналізації подвійного зв'язку та подальшій нуклеофільній циклізації, яка призводить до побудови біциклічного фрагменту. Наступні хімічні перетворення дозволяють отримати широкий набір біфункціональних сполук (азидокарбоксилатів, флуорокарбоксилатів, амінокарбоксилатів, гідроксикарбокситів тощо), які можуть слугувати як sp^3 -збагачені біфункціональні будівельні блоки в органічному синтезі та при створенні лікарських засобів, а також використовуватись у пептидному синтезі. Крім того, було показано, що у певних випадках геометрія вихідного моноциклічного попередника не дозволяє отримати біциклічний продукт за допомогою внутрішньомолекулярного алкілювання даного типу, а також, що функціоналізація подвійного зв'язку у певних випадках призводить до нероздільної суміші регіоізомерів, тобто встановлено межі застосування розробленого методу.

Вимірювання та аналіз фізико-хімічних властивостей отриманих сполук (таких, як кислотність pK_a та ліпофільність $\log P$) дозволяє ідентифікувати найбільш доцільні структури для біоізостерної заміни моноциклічних або ароматичних фрагментів.

Отримані дані біологічних досліджень підтверджують доцільність застосування концепції біоізостерного заміщення для покращення певних біологічних властивостей відомих або потенційних лікарських засобів.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, а також встановлення структури синтезованих сполук були здійснені здобувачем особисто. Формулювання завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Григоренком О.О. та к.х.н. Мельниковим К.П., на окремих етапах – з к.х.н. Іміновим Р. Т. та д.х.н., ст. досл. Михайлюком П. К. Написання статей проведено спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Григоренком О.О. та Ващенком Б.В., Ph.D. Аналіз результатів спектральних досліджень, встановлення будови одержаних сполук проведено разом з Ващенком Б.В., Ph.D. та Луценком Д. О. Синтез частини сполук було проведено разом з Васильченком В.О., Фесуном І.Н., Ружилю Л.Ю., Кіпріяновим М.О. та Куніцьким А.Г. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з к.х.н. Русановим Е.Б. та д.х.н. Шишкіною С.В. Титриметричні дослідження проводилися у співпраці з Коваленко О. та Болговою М. Вимірювання значень $\log P$ проводилось у співпраці зі Скремінським А.А. Хроматографія на хіральній стаціонарній фазі була здійснена к.х.н. Воловенко О.Б. Дослідження біологічної активності проведено у співпраці з науковою групою к.х.н. Бориска П.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені й обговорені на п'яти українських та міжнародних конференціях.

Публікації. Результати дисертації відображені в 2 статтях у провідних міжнародних журналах, 1 статті в українському виданні та у 5 тезах доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 147 сторінках і складається з вступу, 4 розділів, висновків, переліку використаних джерел (155 найменувань), а також

додатків, які розміщені на 142 сторінці; робота містить 20 рисунків, 92 схеми та 9 таблиць.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено аналізу найбільш розповсюджених підходів до синтезу різних біциклічних систем реакцією внутрішньомолекулярного алкілювання для побудови біциклічного С–С зв'язку.

У другому розділі розглядається діастереоселективний синтез похідних біцикло[2.1.0]пентану та їх фізико-хімічні характеристики.

У третьому розділі обговорюється розширення розробленої послідовності реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання для синтезу інших біциклічних систем, а також продемонстровано обмеження даного методу.

У четвертому розділі розглядаються синтез та властивості похідних азабіцикло[2.1.1]гексану за допомогою вищевказаної послідовності реакцій. Також вивчено можливість біоізостерного заміщення моноциклічного піролідинового кільця на фрагмент азабіцикло[2.1.1]гексану.

Додатки містять список публікацій здобувача, а також опис експериментальної частини дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1. НАСИЧЕНІ БІЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ТА СИНТЕЗ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1.1. Важливі представники біциклічних сполук

В останні роки значно зросла зацікавленість у похідних невеликих насичених біциклічних систем з нестандартними валентними кутами та/або довжинами зв'язків [1-2]. Такий ріст зацікавленості збігся із значним розповсюдженням при розробці медичних препаратів сучасної концепції «тривимірності», що полягає у збільшенні вкладу у Карбоновий скелет атомів із sp^3 -гібридизацією [3]. Окрім безпосереднього впливу на тривимірну форму молекули, біоізостерне заміщення моноциклічних фрагментів на біциклічні в певних випадках може кардинально змінити біологічну активність досліджуваних структур [4]. Такий ефект особливо помітний у випадку найменших циклічних структур, до яких відносяться циклопропан та циклобутан [5]. Наявність цих фрагментів у біциклічній структурі породжує нові будівельні блоки, де розташування замісника у просторі має чітке, відносно стаке положення, що може бути корисним для створення новітніх лікарських засобів [6].

Доповнюючи написане вище, циклопропільний фрагмент є надзвичайно поширеним як у природних [7], так і синтетичних [8] сполуках, які мають дуже широкий спектр фармацевтичного використання [9–13]. Наведені нижче приклади включають похідні біцикло[1.1.0]бутанкарбонової кислоти **1.1** та **1.2**, які використовуються як ковалентні «боєголовки» (covalent warhead) [14,15], та модулятор рецептору IL-17 **1.3**, що містить фрагмент біцикло[2.1.0]бутану [16] (Рисунок **1.1**, *А*). Серед природних сполук також можна зустріти значну кількість біциклічних похідних, зокрема таких, що містять фрагмент біцикло[3.1.0]гексану (**1.4 – 1.9**) [17,18] та біцикло[4.1.0]гептану (**1.10 – 1.15**) [19] (Рисунок **1.1**, *Б*). Також варто відзначити ряд сполук – потенційних лікарських засобів **1.16 – 1.18**, що містять біциклооктанову систему [20-22] (Рисунок **1.1**, *В*).

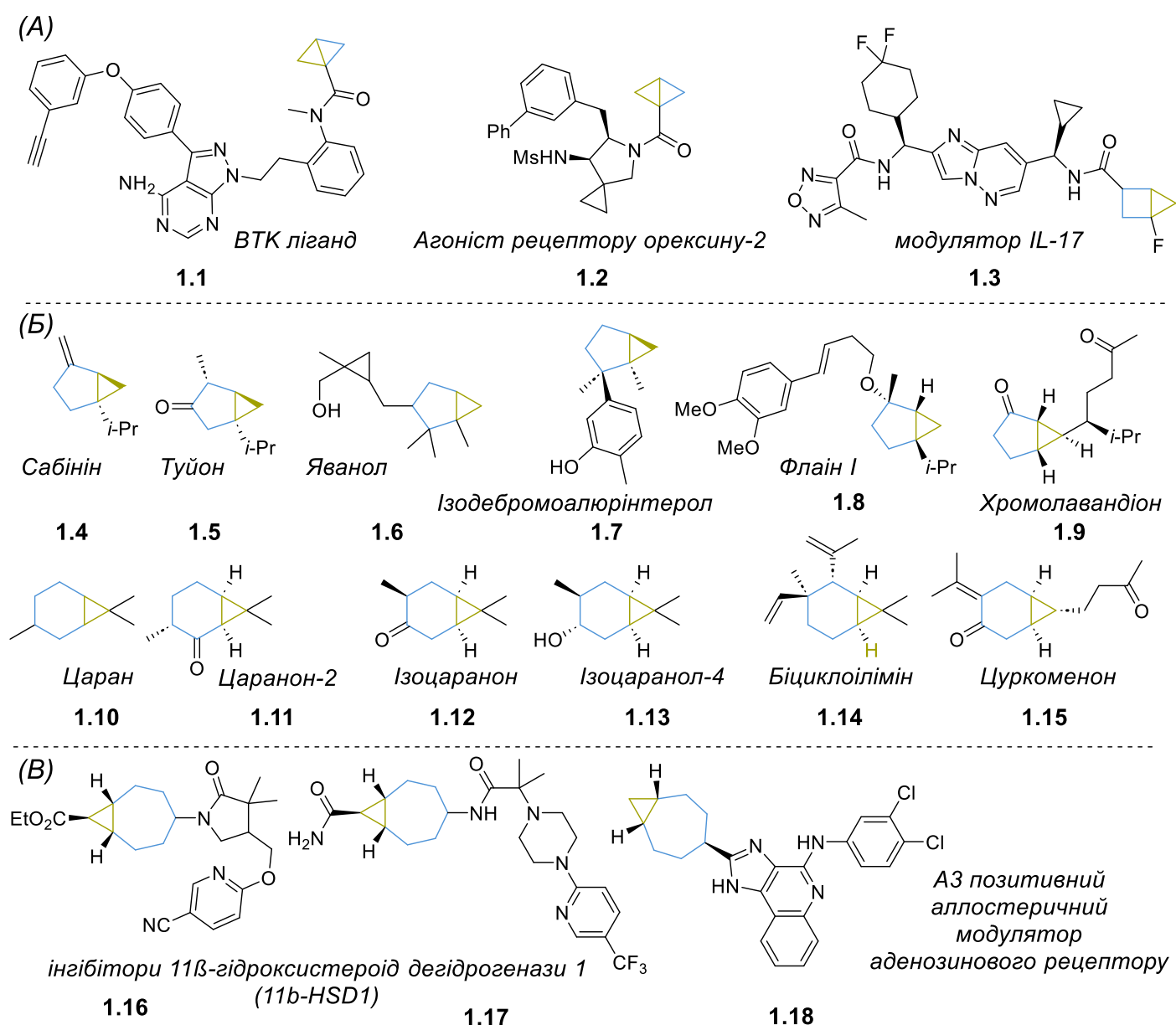


Рисунок 1.1. Приклади біологічно активних біцикло[$n.1.0$]алканів ($n = 1-5$).

У свою чергу, циклобутановий фрагмент, другий найменший циклічний циклоалкан, в багатьох випадках підвищує біологічну активність речовин, значно не змінюючи її хімічні властивості [23–26]. Як показано на Рисунку 1.2, біциклічні циклобутановмісні похідні можна легко знайти як серед природних сполук [27], так і в синтетичних сполуках, що використовуються у фармацевтичній галузі [28–32].

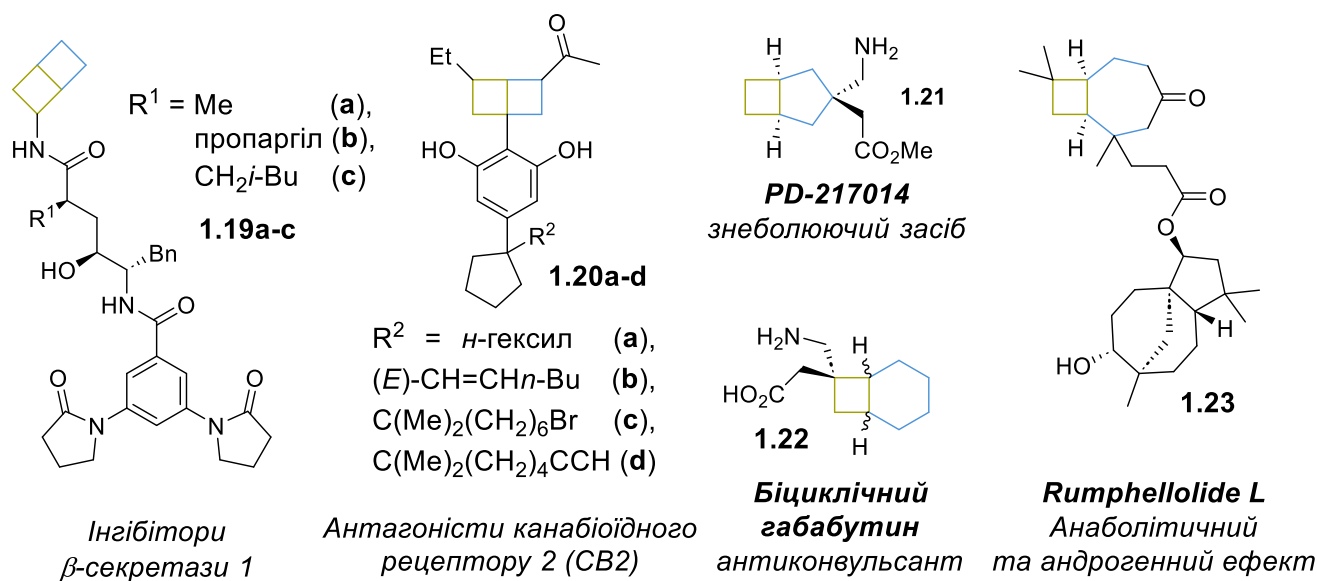


Рисунок 1.2. Приклади біологічно активних біцикло[$n.2.0$]алканів ($n = 2-5$).

Окремо слід відзначити здатність біциклічних систем збільшувати гідрофільність органічних сполук у порівнянні з відповідними моноциклічними аналогами. Така їх властивість часто відіграє суттєву роль при оптимізації сполук-лідерів при розробці новітніх лікарських засобів [33].

Біциклічні структури з більшою кількістю атомів Карбону у циклі також представлені серед біологічно активних сполук. Так, ілопрост **1.24a** та цікапрост **1.24b**, які використовуються для покращення току крові у пацієнтів з проблемами її циркуляції, є похідними біцикло[3.3.0]октану [37] (Рисунок 1.3, А). У той же час найбільш розповсюдженим представником біциклічних сполук, що містить фрагмент циклопентану, є похідні октагідро-1*H*-інден(біцикло[4.3.0]нонану) **1.25a-d**, які можна побачити у великій кількості секостероїдів, включно з вітаміном D [34, 35]. Другу сходинку займають біцикло[5.3.0]декановмісні сполуки: зазначений фрагмент присутній у численній кількості сесквітерпенів та сесквітерпеноїдів, сполук які були виділені з природних джерел і про біологічну активність яких відомо з давніх часів, (сполуки **1.26** – **1.35**, Рисунок 1.3, Б) [36].

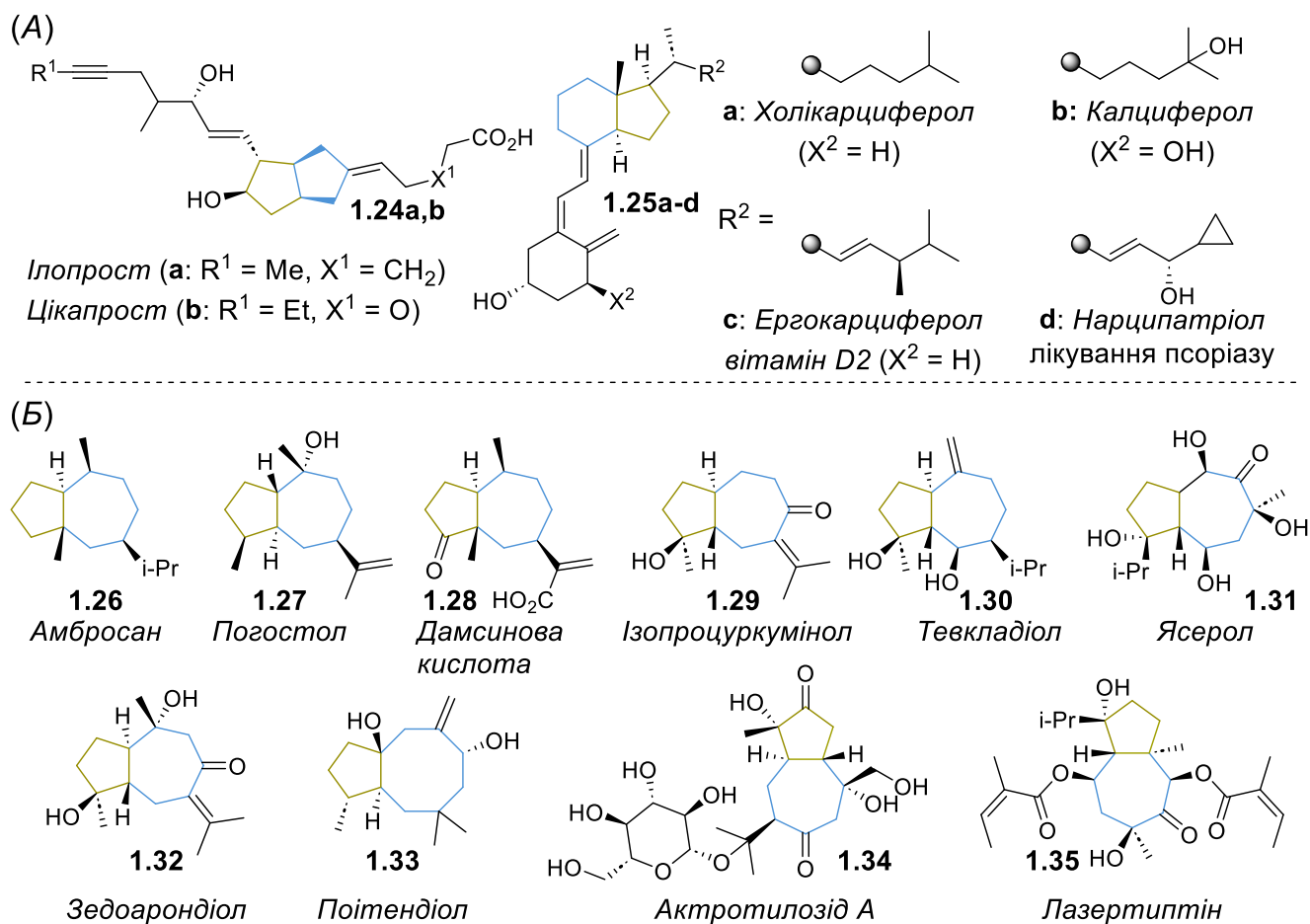


Рисунок 1.3. Приклади біологічно активних біцикло[$n.3.0$]алканів ($n = 3-5$).

З точки зору теми дисертаційного дослідження, цікавими також є місткові біциклічні сполуки, а саме похідні біцикло[$m.n.1$]алканів. Серед них також присутні багато сполук, що були виділені з природних джерел та речовин, які знаходяться на фінальних стадіях випробування або уже схвалені управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA) для використання як лікарські засоби (обрані представники такого класу сполук представлені на Рисунку 1.4). Так наприклад, серед похідних біцикло[2.2.1]гептанів можна відзначити сполуку WAY-10063 **1.36**, яка продемонструвала суттєво краще зв'язування з 5-HT_{1A} рецептором, ніж її моноциклічний аналог [38] та молекулу **1.37**, яка є відомим інгібітором кіназ KDR та Aurora B і яка проявила значну протипухлинну активність при дослідженнях *in vivo* [39].

Сполуки **1.38–1.40** є відомими лікарськими засобами з досить широким спектром медичного використання [40–42]. Похідні з більшою кількістю атомів Карбону у циклі, зокрема біцикло[3.2.1]октану, на даний момент є менш представленими в літературі, Однак, і серед них можна виокремити біологічно активні сполуки. Так, стевіобіозид **1.41** проходить фінальні стадії досліджень у лікуванні інфекції ВІЛ [43], а афідіколін **1.42** є відомим противірусним засобом [44]. До представників похідних біцикло[3.1.1]гептану можна віднести канабінор **1.43** (антагоніст канабіноїдного CB2 рецептору) та пінаверіум **1.44**, що використовується як спазмолітик [45, 46].

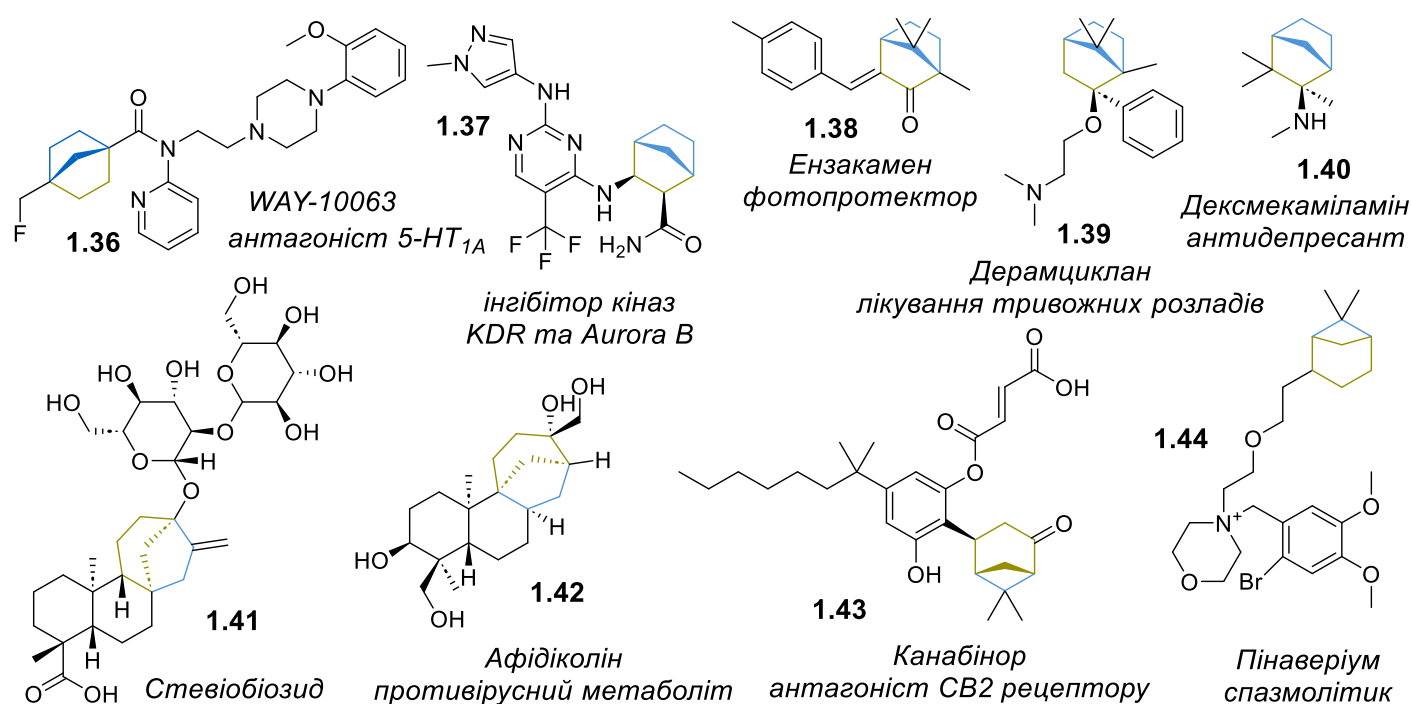


Рисунок 1.4. Приклади біологічно активних біцикло[m.n.1]алканів.

Підсумовуючи вищесказане, біциклічні насичені похідні є надзвичайно широким класом органічних сполук із найрізноманітнішими сферами застосування у медичній хімії та фармації. Така їх розповсюдженість у природі та серед синтетичних лікарських засобів може бути обумовлена не тільки винятковими фізико-хімічними параметрами такого структурного типу, але і відносною синтетичною доступністю.

На сьогоднішній день класична нуклеофільна внутрішньомолекулярна циклізація залишається найбільш важливим методом синтезу біциклічних систем. Для систематизації цих знань пропонується зосередити даний літературний огляд на синтезі біциклічних каркасів з їх моноциклічних аналогів. Наведений нижче короткий літературний огляд не є вичерпним; він швидше ілюструє загальний стан обговорюваної галузі.

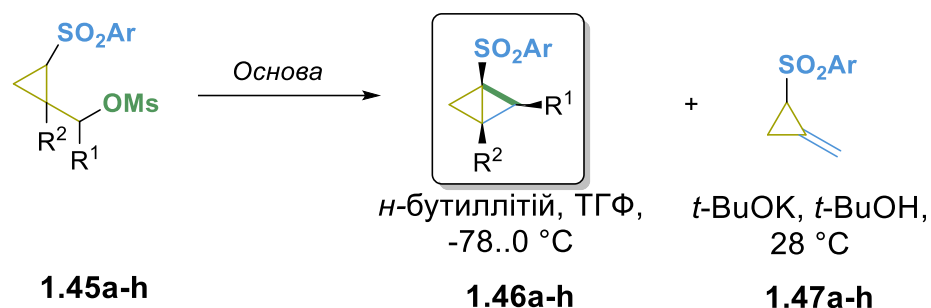
1.2. Синтез біцикло[m.n.0]алканів

1.2.1. Побудова кільця циклопропану

Незважаючи на популярність біциклічних систем з фрагментами циклопропану та циклобутану, їх синтетична доступність залишається доволі обмеженою. Біцикло[1.1.0]бутан (BCB) є найменшим представником анульованих циклоалканів. Цю біциклічну систему можна відносно легко отримати з відповідних похідних циклопропану, які містять у своєму складі додаткову екзоциклічну алکیلну групу, яка стає четвертим атомом Карбону майбутньої біциклічної системи. Циклопропілсульфони являють собою особливий та багатофункціональний набір вихідних сполук, які можуть бути використані в синтезі біцикло[1.1.0]бутанів, а також інших біциклічних систем. У роботі Стінгера та Джефері описується отримання біцикло[1.1.0]бутансульфонатів **1.46a-h** з (2-(фенілсульфоніл)цикло-пропіл)метилметансульфонатів **1.45a-h**, використовуючи *трет*-бутилат калію як основу в *трет*-бутиловому спирті за кімнатної температури [47, 48] (Таблиця 1.1). Варто зазначити, що за вказаних умов цільові біциклічні продукти утворювалися з малим виходом, основним же продуктом в даному перетворенні були арилсульфонові циклопропілідени **1.47a-h**. Однак, циклізація (2-(фенілсульфоніл)циклопропіл)метил метансульфонату в біцикло[1.1.0]бутан була успішно досягнута при використанні *n*-бутиллітію, як основи при -78°C із виходом до 76% (Рядок 2, сполука **1.46b**). Зміна основи дозволила успішно синтезувати значну

кількість похідних, нівелюючи побічний процес елімінування. Також слід відзначити, що в певних випадках реакція циклізації є досить швидкою, бажаний продукт циклізації **1.46g**, наприклад, отримувався з виходом до 80 °С лише за 1 хвилину (рядок 7) [52].

Таблиця 1.1 Синтез біцикло[1.1.0]бутанових сульфонів.



№	Продукт	Ar	R ¹	R ²	Умови	Вихід,%	Джерело
1	1.46a	Ph	H	H	<i>t</i> -BuOK, <i>t</i> -BuOH, 28 °C	2.5 ^[a]	[47]
2	1.46b				<i>n</i> -бутиллітій, ТГФ, -78 °C	65-62	[49-52]
3	1.46c	4-MeC ₆ H ₄	H	H	<i>t</i> -BuOK, <i>t</i> -BuOH, 28 °C	2.5 ^[a]	[47]
4	1.46d				<i>n</i> -бутиллітій, ТГФ, 0 °C, 5 хвилин	79	[47]
5	1.46e				<i>n</i> -бутиллітій, ТГФ, -78 °C, 20 хвилин	0	[53]
6	1.46f	4-BrC ₆ H ₄	H	H	<i>n</i> -бутиллітій, ТГФ, гексан, 0 °C	40	[54]
7	1.46g	Ph	Me	H	<i>n</i> -бутиллітій, ТГФ, 0 °C, 1 хвилина	76-80	[51,52]
8	1.46h	Ph	H	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -бутиллітій, ТГФ, 0 °C	91	[52]

^[a] Відповідний метиленциклопропан був отриманий з виходом 96% в обох випадках.

Як було помічено пізніше, *трет*-бутилат калію в *трет*-бутанолі все ж таки дозволяє отримати деякі інші біциклічні системи. Як показано на Схемі 1.1, 3-(фенілсульфоніл)біцикло[3.1.0]гексан **1.55** було отримано з кількісним виходом використовуючи як вихідну сполуку навіть суміш *E/Z* діастереомерів. Утворення продукту 1,2-елімінування в цьому випадку не спостерігалось. Однак, при спробах синтезу біцикло[2.1.0]пентану **1.52** та біцикло[2.2.0]гексану **1.58** цільовий біциклічний продукт не був зафіксований навіть у слідових кількостях, навпаки, спостерігалось утворення продукту 1,2-елімінування (алкени **1.53** та **1.59**) [47, 48].

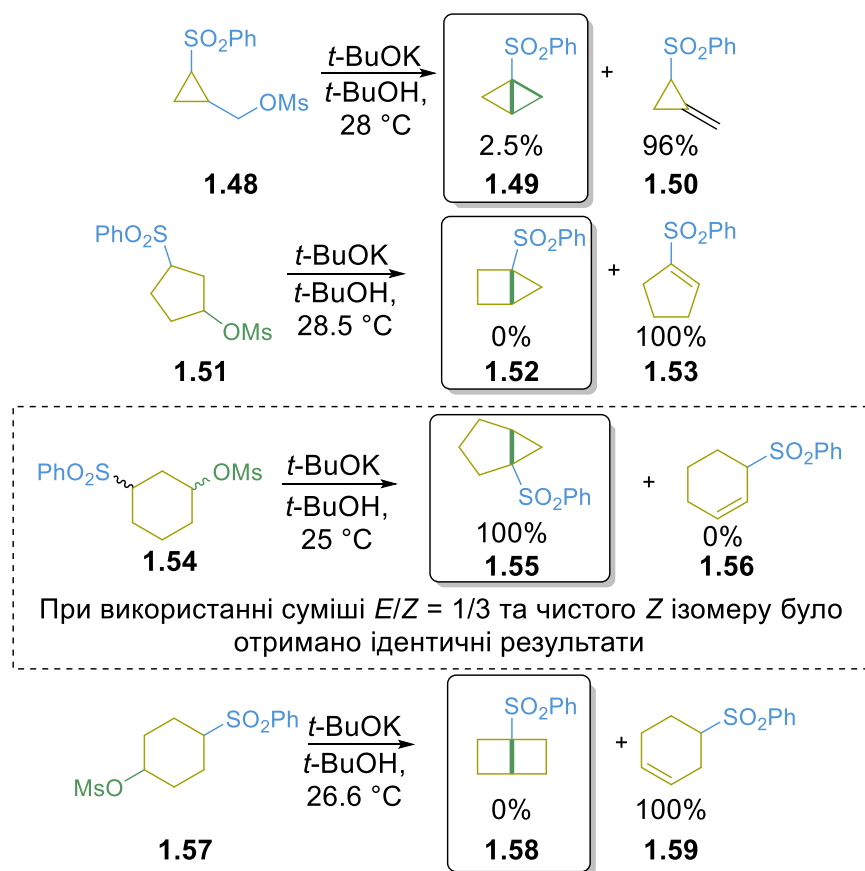


Схема 1.1 Синтез інших біциклічних сульфонів.

Найбільш детально вивченою реакцією з величезною кількістю літературних прикладів є внутрішньомолекулярна циклізація 3-галогеноциклобутанкарбоксилатів

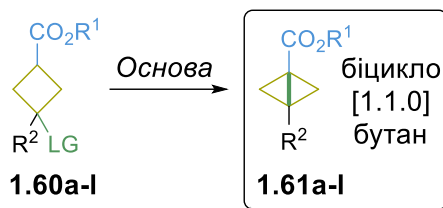
типу **1.60**, які також можуть бути додатково функціоналізовані у С3-положенні циклобутанового кільця (Таблиця **1.2**). За проведення синтезу з такими основами, як гідрид натрію, гексаметилдисилазид літію, калію чи натрію, а також *трет*-бутилат калію у різних розчинниках та за різних температурних режимів, галогеноциклобутанкарбоксилати **1.60a-l** зазнають селективного депротонування у положенні С-1. Утворений карбаніон трансанулярно атакує положення С-3, яке містить відхідну групу, що призводить до утворення біцикло[1.1.0]бутанового фрагменту (сполуки **1.61a-l**) з високими виходами. Перша робота в цьому напрямку датується 1971 роком і перелічує основні умови для перетворення циклобутанового попередника [55].

Метод набув широкого розповсюдження і часто застосовується в сучасних підходах до синтезу відповідних біцикло[1.1.0]бутанів через доступність вихідних сполук, свою простоту та високі виходи. Також, було зазначено, що наявність ароматичних замісників у С3-положенні стабілізує біциклічну молекулу [58].

Аналогічно до вищевказаних сполук, біцикло[2.1.0]пентани (також відомі за своєю тривіальною назвою «хаузани») можуть бути отримані шляхом внутрішньомолекулярної циклізації.

Так, класичний, але тим не менш, ефективний метод був продемонстрований Галом та іншими. Використовуючи *трет*-бутилат Калію в діетиловому етері, 3-метилєнбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонітрил **1.63** було отримано з виходом 80%, виходячи з хлоронітрилу **1.62** (Схема **1.2**) [60].

Таблиця 1.2. Синтез біцикло[1.1.0]бутан карбоксилатів.



№	Продукт	R ¹	R ²	LG	Умови	Вихід, %	Джерело
1	1.61a	Me	H	Br	LiHMDS, Et ₂ O, 0 °C, 1 год	67	[14]
2	1.61b	<i>t</i> -Bu	H	Cl	NaN, ТГФ, 55 °C, 3.4 год	46	[55]
3	1.61c	Me	Me	Cl	NaN, ТГФ, 28 °C, 16 год	82	[55]
4	1.61d	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	<i>t</i> -BuOK, ТГФ, 0..28 °C, 1.8 год	80	[55]
5	1.61e	Me	Ph	Cl	NaN, ТГФ, 25 °C, 16 год	90	[55]
6	1.61f	Me	3-MeC ₆ H ₄	Cl	KHMDS, толуен, ТГФ, 0 °C, 30 хв	47	[56]
7	1.61g	<i>t</i> -Bu	3-MeC ₆ H ₄	Cl	NaNHMDS, ТГФ, 0..5 °C, 1 год	91	[57]
8	1.61h	Me	4-MeC ₆ H ₄	Cl	NaN, ТГФ, 20 °C	50	[58]
9	1.61i	<i>t</i> -Bu	3-F ₃ CC ₆ H ₄	Cl	NaNHMDS, ТГФ, 0..5 °C, 1 год	91	[57]
10	1.61j	Me	4-FC ₆ H ₄	Cl	NaN, ТГФ, 20 °C, 5 год	70	[58]
11	1.61k	Me	4-ClC ₆ H ₄	Cl	NaNHMDS, ТГФ, 70 °C, 5 год	90	[59]
12	1.61l	Me	4-BrC ₆ H ₄	Cl	NaN, ТГФ, 20 °C, 5 год	78	[58]

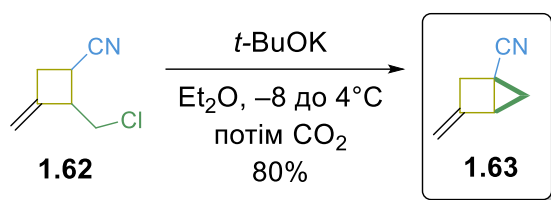


Схема 1.2. Синтез 3-метиленобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонітрилу **1.63**.

Низька синтетична доступність вихідних галогеннітрилів типу **1.62** є суттєвим недоліком даного методу, проте реакція є препаративною і за умови оптимізації методів отримання вихідних сполук може стати прийнятним способом синтезу такого класу об'єктів.

Варто зазначити, що наведений вище приклад не є історично першим синтезом біциклопентанових систем. Вперше хаузан **1.64** було синтезовано виходячи із тозилату **1.65** під дією основи (гідриду натрію) у диметилформаміді (Схема 1.3) [62]. Вихід даного перетворення не дозволяє використати реакцію для отримання хаузана у мультиграмовій кількості, однак, є досить цікавим з точки зору першого використання реакції внутрішньомолекулярного алкілювання. Пояснити низьку конверсію вихідного тозилату саме в цільовий продукт вдалося ідентифікувавши основний побічний продукт - циклобутиліден карбоксилат, який утворюється внаслідок значного конкуруючого процесу елімінування.

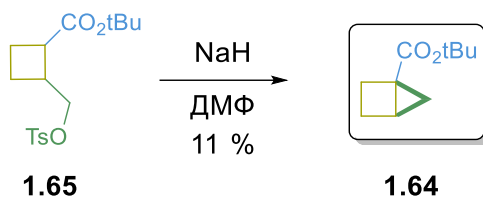


Схема 1.3. Синтез біцикло[2.1.0]пентану **1.64** з використанням реакції внутрішньомолекулярного алкілювання.

Галл та колеги використали принцип внутрішньомолекулярного алкілювання також для цикlopентангалогенкарбоксилату **1.66**, **1.67** при наявності відхідної групи в тій самій циклічній системі (Схема 1.4) [64]. При використанні *N*-метилпіролідону або ТГФ як розчинника та гідриду або аміду натрію як основи з високими виходами були отримані відповідні біцикло[2.1.0]пентани **1.68** та **1.69**.

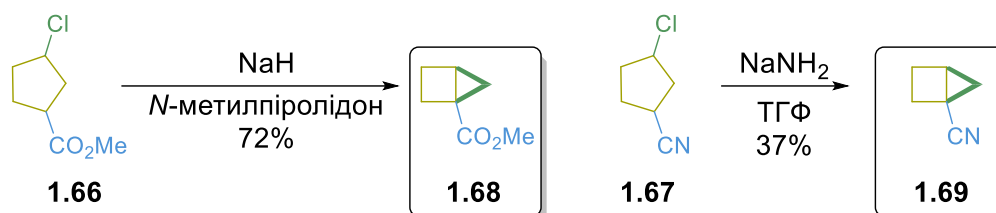


Схема 1.4. Синтез біцикло[2.1.0]пентанів з використанням реакції внутрішньомолекулярного алкілювання цикlopентану.

В уже згадуваній роботі Стінгера та Джефері мезилат **1.70** не вдалося перетворити на відповідний біцикло[2.1.0]пентан **1.71** використовуючи *трет*-бутилат калію як основу через побічний процес елімінування (Схема 1.5). Проте, при використанні *n*-бутиллітію спостерігалось швидке утворення бажаного продукту **1.71** з високим виходом [47].

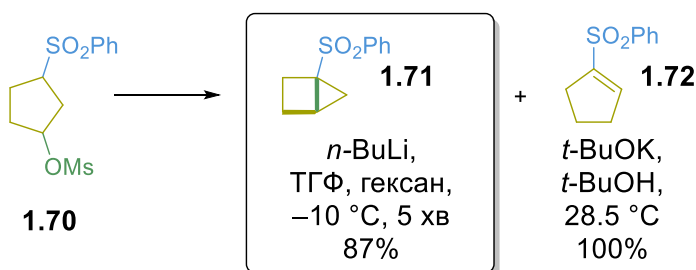


Схема 1.5. Вплив основи на селективність внутрішньомолекулярного алкілювання цикlopентансульфонів.

Використовуючи вищеописаний підхід, Джунгом був розроблений метод, який дозволяє синтезувати біцикло[2.1.0]пентансульфони **1.75** одnoreакторно, виходячи з

метилсульфонів **1.73** та гомоепіхлоргідрину (Схема 1.6) [65]. Цей метод дозволяє легко модифікувати сульфоновий замісник, але важливим аспектом є обов'язкова відсутність рухливих С-Н протонів з іншого боку сульфону.

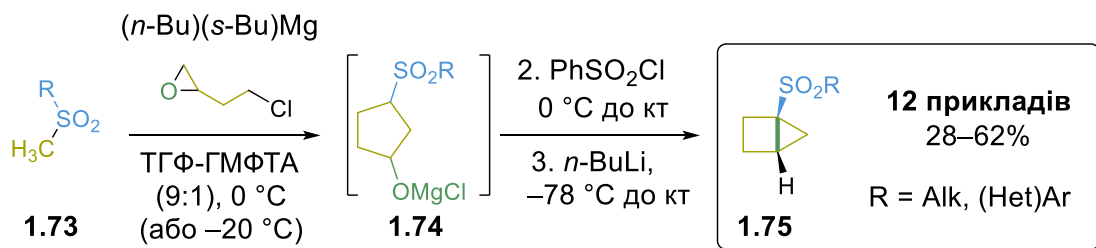


Схема 1.6. Синтез біцикло[2.1.0]пентансульфонів **1.75** через циклізацію прекурсору **1.74**, отриманого з гомоепіхлоргідрину.

Також, в літературі продемонстрований цікавий приклад синтез гідроксибіцикло[2.1.0]пентансульфону **1.76** виходячи з відповідного діолу **1.77** (Схема 1.7). Реакція перебігає через елімінування трифлуорметансульфонової групи з подальшою міграцією трифліл катіону до атома Оксигену. Утворений трифлат **1.78** зазнає внутрішньомолекулярного алкілювання згенерованим карбаніоном та призводить до біциклічного продукту **1.76** з кількісним виходом [66].

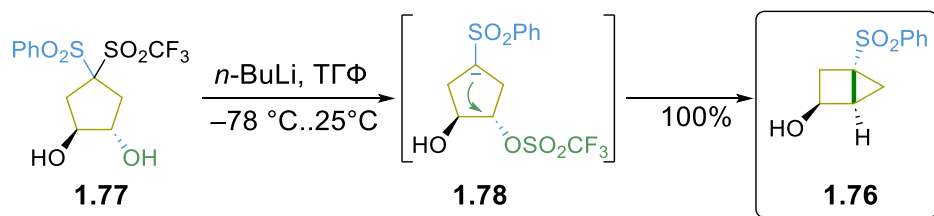


Схема 1.7. Елімінування та міграція трифлільної групи з подальшим утворенням біцикло[2.1.0]пентансульфону **1.76**.

Метод внутрішньомолекулярного алкілювання широко використовується при отриманні відповідних біцикло[3.1.0]гексанових похідних. Так, наприклад, стереоселективний синтез 1-флуороциклопропан-1-карбоксилатного похідного **1.81**-

ендо був проведений через радикальне приєднання флуоридибромацетату до алкену **1.79** із подальшим внутрішньомолекулярним алкілюванням утвореної проміжної сполуки **1.80** за дії діазабіциклоундецену як основи у диметилформаміді за кімнатної температури (Схема 1.8). Вихід на фінальній стадії даного перетворення складав 84% [67].

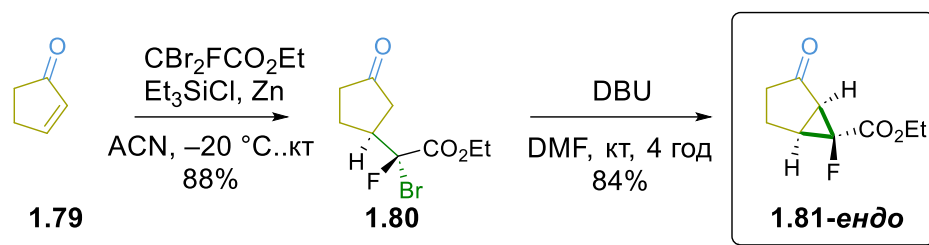


Схема 1.8. Синтез етил-6-флуоро-2-оксобіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилату **1.81-ендо** реакцією внутрішньомолекулярного алкілювання.

Аналогічний підхід *C*-алкілювання активованих акцептором нуклеofilів (типу **1.82**) можливий для спиртів в умовах реакції Аппеля (Схема 1.9). Це перетворення дозволяє синтезувати біцикло[3.1.0]гексани **1.83** з високим (до 75%) виходом. Водночас, автори не спостерігали утворення бажаного продукту при умовах реакції Міцунобу [68].

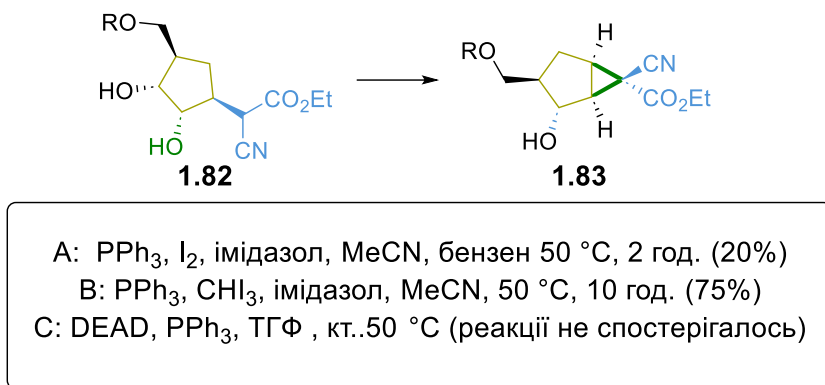


Схема 1.9. Синтез біцикло[3.1.0]гексану **1.83** реакцією Аппеля з *C*-нуклеофілами.

Добре відомим методом синтезу біцикло[3.1.0]гексану є послідовність реакцій приєднання нуклеofilів до епоксидів, що призводить до розкриття оксиранового циклу з утворенням С-Н активованих γ -спиртів та синтез відповідних сульфонових естерів з подальшим внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням в присутності сильних основ (метиллітій, *n*-бутиллітій, *втор*-бутиллітій) [69,70]. Так, наприклад, проводячи реакцію розкриття з використанням епоксиду **1.84** авторами було генеровано літєвий алкоголят **1.85**, до якого додавали фенілсульфонілхлорид і після 30 хвилин перемішування виділяли продукт приєднання **1.86**, який піддавався подальшій внутрішньомолекулярній циклізації з використанням *втор*-бутиллітію та ТМЕДА (Схема 1.10). Аналогічний приклад наведено в нижній частині схеми 1.10, аддукт **1.88** вступав в циклізацію навіть у присутності *n*-бутиллітію, вихід у синтезі біциклічного похідного **1.89** становив 51%.

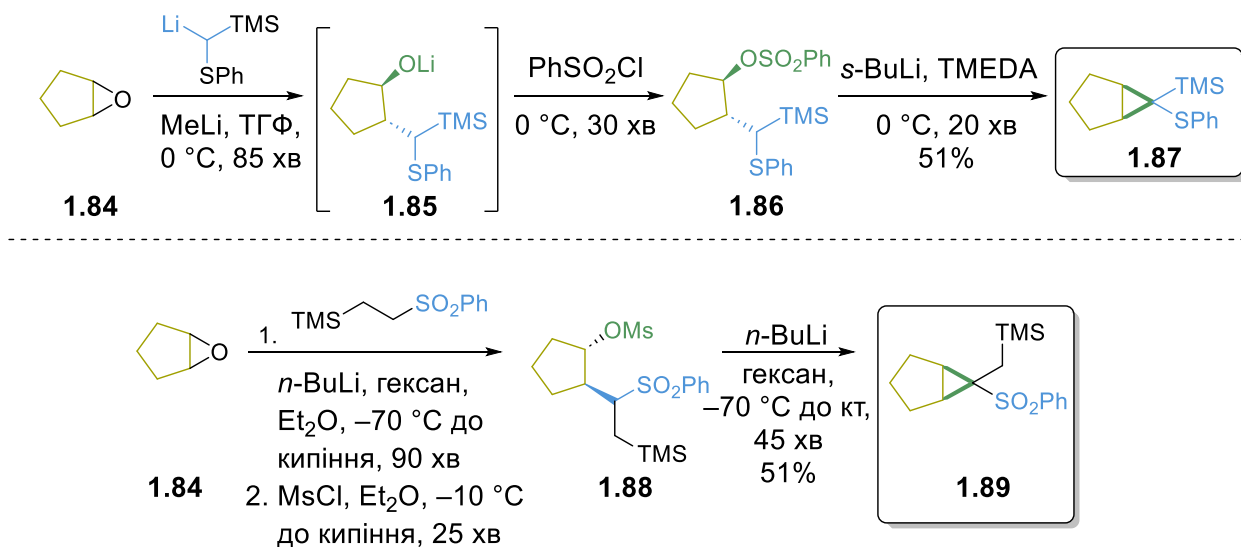


Схема 1.10. Синтез біцикло[3.1.0]гексану розкриттям циклопентаноксірану з подальшим внутрішньомолекулярним алкілюванням сульфурвмісних сполук (вказано відносні конфігурації замісників).

E- та *Z*-3,4-біс(йодометил)циклопентанон-1 **1.90** та **1.92** є здавна відомими метилен-активними сполуками, властивості яких було використано для елегантної

циклізації у бі- та трициклопохідні **1.91**, **1.93**, **1.94** (Схема 1.11). Реакція проводилась у присутності слабкої основи – гідрокарбонату калію у етанолі. Примітно, що *E*-ізомер призводив до утворення біциклану **1.93** та трициклану **1.94** у рівній кількості, водночас *Z*-ізомер регіоселективно перетворювався на біциклічну сполуку **1.91** [71].

Як і менші гомологи, біцикло[3.1.0]гексан та його похідні можна отримувати з моноциклічних похідних циклогексану, за допомогою реакції внутрішньомолекулярного алкілювання в межах однієї циклічної системи.

Нижче наведено декілька прикладів подібних перетворень (Схема 1.12). Зазвичай для проведення синтезу потрібні дві частини молекули – активований акцепторною групою рухливий С-Н фрагмент та відхідна група у відповідному просторовому положенні (часто отримана реакцією відповідного спирту з мезилхлоридом) [72-74].

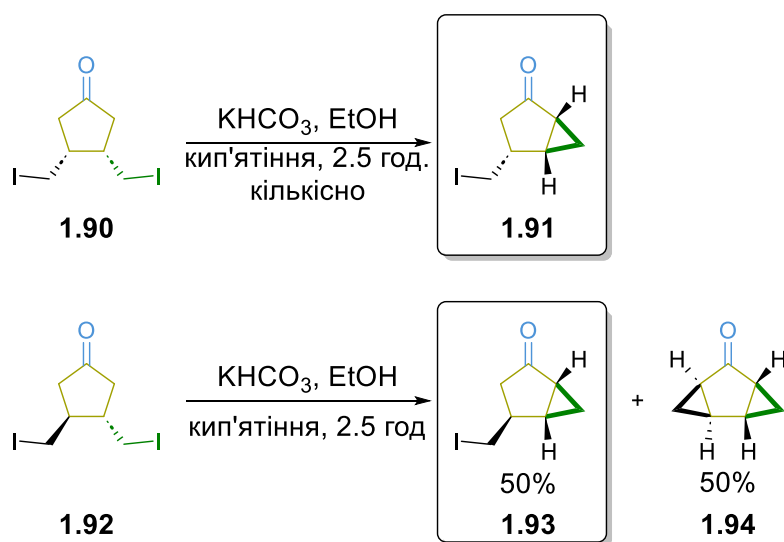


Схема 1.11. Синтез 4-(йодометил)біцикло[3.1.0]гексанону-2.

Як і в попередніх прикладах, зазвичай дане перетворення проводять в апротонних розчинниках (ТГФ або діетиловий етер) з використанням сильних основ (*трет*-бутилат калію, *n*-бутиллітій тощо). Перетворення є стереоселективним та дозволяє отримати

бажані продукти з високим виходом, що можна спостерігати при синтезі сполук **1.96**, **1.98** та **1.101**.

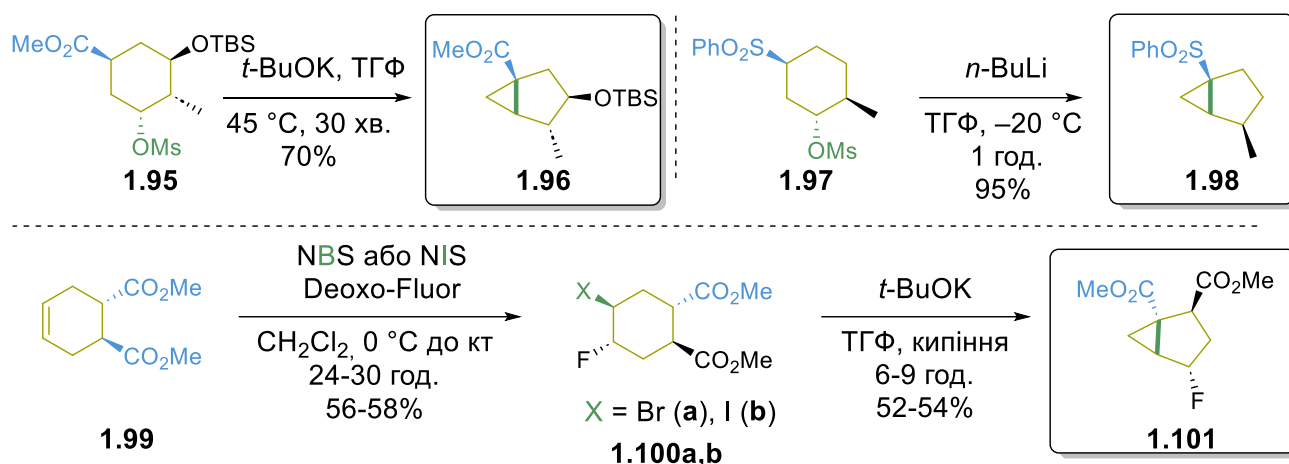


Схема 1.12. Синтез похідних біцикло[3.1.0]гексану з відповідних моноциклічних сполук.

На наведених на схемі **1.13** прикладах, можна побачити, що реакція може відбуватись навіть у присутності незахищених гідроксильних груп (сполука **1.106**) або інших конкуруючих відхідних груп, такі як бром (сполуки **1.102** та **1.105**).

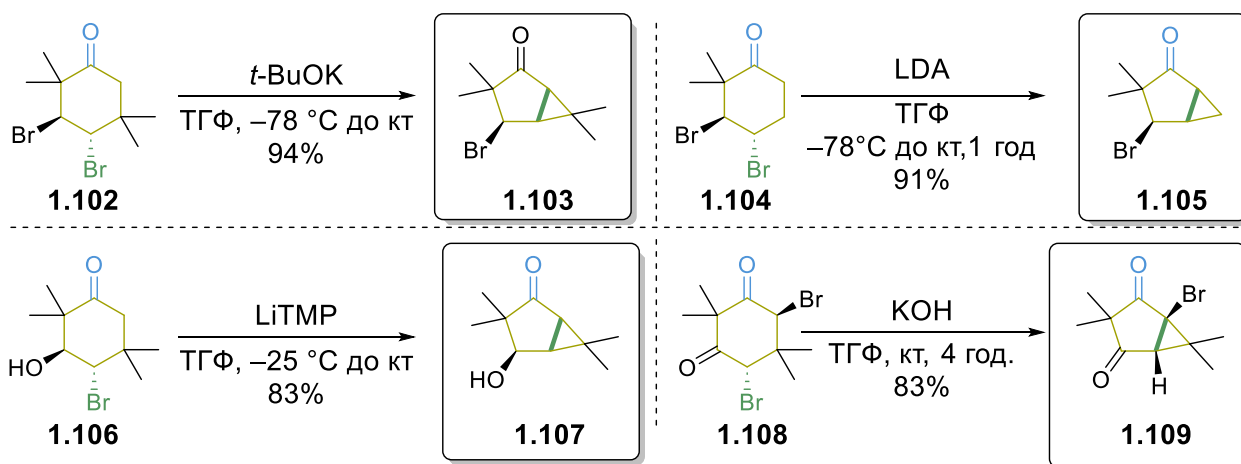


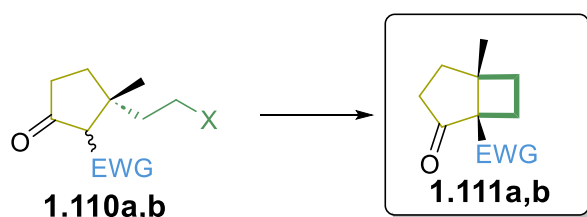
Схема 1.13. Стереоселективний синтез похідних біцикло[3.1.0]гексану з використанням різних основ.

В усіх прикладах перетворення відбувалося діастереоселективно та з препаративним виходом, що дозволяє використовувати цей тип реакцій для мультиграмових синтезів [75-77]

1.2.2. Побудова циклобутанового кільця

В літературі зустрічається велика кількість різноманітних підходів до синтезу циклобутанового кільця, заснованих на різних типах циклізацій. У розрізі даної роботи пропонується зосередитись на підходах, що засновані на реакції внутрішньомолекулярного алкілювання або подібних їм.

Обов'язковою вимогою для проходження такого типу перетворень є наявність активованого акцептором потенційного С-нуклеофілу та відхідної групи. Автори наступних робіт успішно виконували подібне алкілювання при перетворенні 2-(2-бромоетил)-2-метил-5-оксопентан-1-карбоксилатів **1.110a,b** на відповідні аналоги біцикло[3.2.0]гептану **1.111a,b**, використовуючи карбонат калію в ацетоні при кипінні [78], або гідрид натрію в ТГФ за кімнатної температури [79], в обох випадках вихід реакції був досить високим (Схема 1.14).



a: X = Br, EWG = CO₂Et: K₂CO₃, NaI, ацетон, кипіння, 3 год; 88%

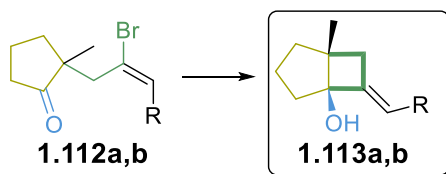
b: X = I, EWG = SO₂Ph: NaH, ТГФ, кт, 16 год; 94%

Схема 1.14. Синтез біцикло[3.2.0]гептану **1.111** з моноциклічного карбоксилату або сульфону **1.110**.

Несподіванкою виявилась інертність вінілбромідного фрагменту в реакціях переметалювання з цинком Ріке, або йодидом Самарію. При проведенні реакцій в

стандартних умовах не спостерігалось утворення чотирьохланкового циклу. В той же час, обмінна реакція метал-галоген і подальша циклізація була проведена за процедурою Морі, використовуючи сплав солей флуориду та гідроксиду цезію як донорів Флуору (Схема 1.15). Так, при змішування вінілбромідів **1.112** з *n*-Bu₃Sn-TMS та сплаву флуориду і гідроксиду цезію в ТГФ за кімнатної температури відповідні похідні біцикло[3.2.0]гептану **1.113** були отримані з виходом 47% та 42% відповідно [80].

Іншим методом циклізації циклобутанового кільця є діастереоселективна реакція пінакольного крос-сполучення 1,4-дикетонів в присутності відновлюючих реагентів, наприклад, дйодиду Самарію (Схема 1.16) [81]. Дане перетворення проводили в ТГФ, нагріваючи реакційну суміш до кипіння, вихід при отриманні продукту *цис*-**1.115** складав 30%.



a: R = H: *n*-Bu₃Sn-TMS, CsF, CsOH, ТГФ, 25 °C; 47%

b: R = Me: *n*-Bu₃SnH, KH, CsCl, *n*-Bu₃NBn⁺Cl⁻, ТГФ, 25 °C; 42%

Схема 1.15. Синтез біцикло[3.2.0]гептану **1.113** з використання реакції обміну галоген-метал.

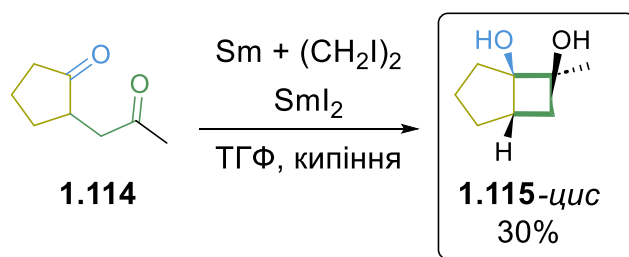


Схема 1.16. Синтез біцикло[3.2.0]гептану **1.115** з використанням дйодиду Самарію.

Похідні етилциклогексану з активними метиленовими групами також є чудовими прекурсорами в синтезі циклобутанвмісних біциклічних систем. Так, використовуючи тривіальне *C*-алкілювання метилен-активної компоненти алкіл(псевдо)галогенідом було успішно синтезовано 7,7-диметилбіцикло[4.2.0]октан-2-он **1.117** (Схема 1.17) [82].

В роботі зазначено, що у випадку кетонів для успішного перетворення обов'язковим є формування інтермедіату снамінового типу, утворення якого відбувалося за допомогою додавання до реакційної суміші піролідину, подальша циклізація проводилася при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 48 год.

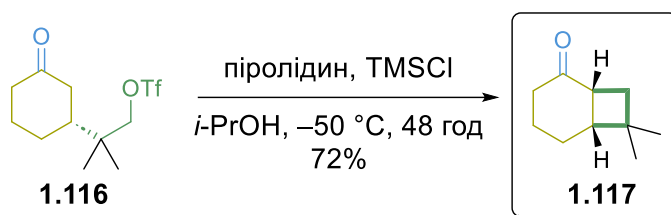


Схема 1.17. Синтез 7,7-диметилбіцикло[4.2.0]октан-2-ону **1.117**.

Згадана вище реакція з використанням йодиду Самарію також може бути використана в синтезі гомологічного до попереднього похідного біцикло[4.2.0]октану **1.119** (Схема 1.18) [81]. Цікавим є те, що при синтезі даним методом старшого гомологу реакція призводить до приблизно еквівалентної суміші двох діастереомерів, тоді як в синтезі біцикло[3.2.0]гептанового аналогу процес протікав діастереоселективно.

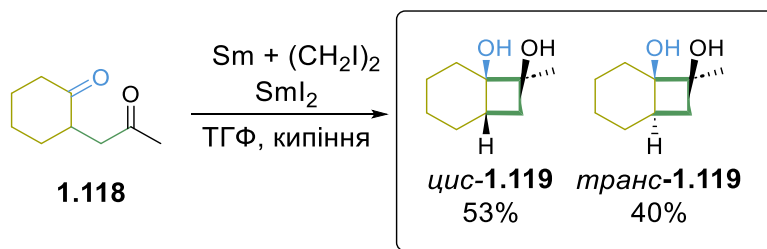


Схема 1.18. Синтез біцикло[4.2.0]гептану **1.119** з використанням дийодиду Самарію.

1.3. Синтез біцикло[m.n.1]алканів

Оскільки значною частиною об'єктів дослідження даної дисертаційної роботи є біциклічні насичені системи, які містять в своїй структурі одноатомний місток, значну увагу літературного огляду було вирішено приділити саме їх синтезу. Як і біцикло[m.n.0]алкани, біцикло[m.n.1]алкільні гомологи – це широковідомий клас органічних сполук з багатьма доступними стратегіями їх синтезу. У розрізі даної роботи найбільша увага буде сфокусована саме на методах внутрішньомолекулярного алкілювання відповідних моноциклічних похідних.

1.3.1. Синтез біцикло[1.1.1]пентанів

Першим описаним прикладом отримання зазначених біциклічних сполук реакцією внутрішньомолекулярної циклізації є синтез сполуки **1.120**. Виходячи із 1-бromo-3-(брометил)-1-метилциклобутану **1.121** шляхом його кип'ятіння у 1,4-діоксані в присутності амальгами літію було отримано продукт реакції Вюрца – біцикло[1.1.1]пентан **1.120** – з низьким загальним виходом (4%, Схема **1.19**) [86].

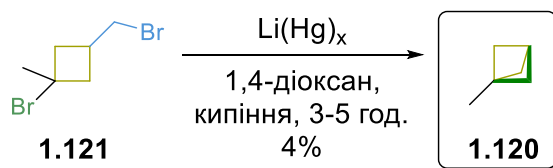


Схема 1.19. Синтез біцикло[1.1.1]пентану **1.121** з використанням реакції Вюрца.

Також, досить популярним методом синтезу біцикло[1.1.1]пентану є радикальна фотохімічна реакція внутрішньомолекулярної циклізації похідних циклобутану. Падва та колеги, використовуючи ртутну лампу та циклобутилфеніл кетон **1.122** за кімнатної температури у бензені як розчиннику, отримували відповідний біцикло[1.1.1]бутан **1.123** з виходом 15% (Схема **1.20**) [87].

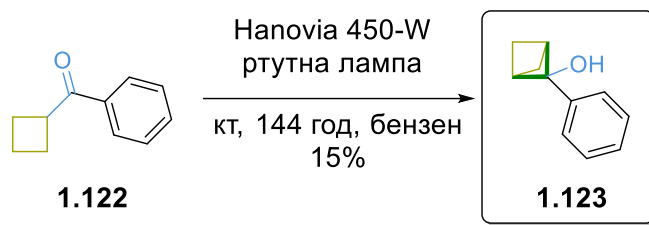


Схема 1.20. Синтез біцикло[1.1.1]пентану **1.123** шляхом фотохімічної циклізації Норіша типу II.

1.3.2. Синтез біцикло[2.1.0]гексанів

Вербюгге з колегами в своїй роботі продемонстрували можливості реакції алкілювання в синтезі біцикло[2.1.0]гексанів. Їх підхід заснований на подвійному алкілюванні діетилмалонату **1.124** циклічними дитозилатами (наприклад **1.125**), що дає змогу отримувати біциклічні похідні різного розміру. Як правило, алкілювання відбувалося з використанням амідів або гідриду натрію як основ у діоксані. Утворений біциклічний продукт зазнавав гідролізу з використанням 60% водного розчину лугу в етанолі при кипінні, що дозволяло отримувати дикислоту **1.126** з загальним виходом 42% на дві стадії (Схема **1.21**) [88].

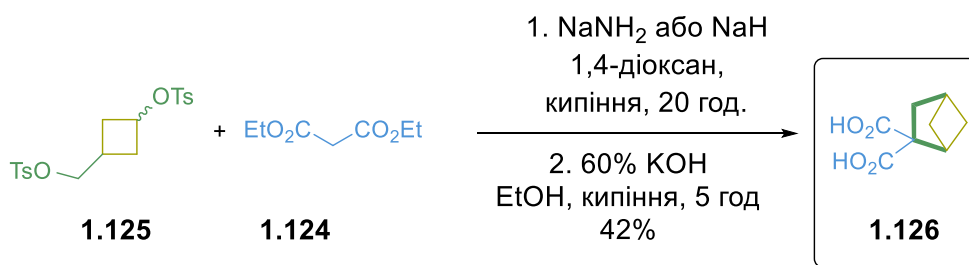


Схема 1.21. Синтез біцикло[2.1.0]гексану **1.126** виходячи з діетилмалонату.

Також, авторами було продемонстровано можливість проведення реакції внутрішньомолекулярного алкілювання за тих самих умов, але замість дитозилату **1.124** було використано тозилат **1.127**; у цьому випадку вихід був дещо вищим (56%, Схема **1.22**).

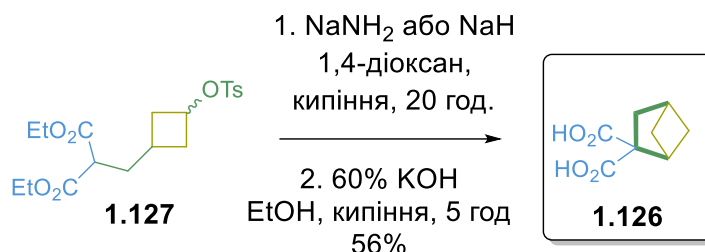


Схема 1.22. Синтез біцикло[2.1.0]гексану **1.126** реакцією внутрішньомолекулярного алкілювання.

Іншим важливим методом синтезу похідних біцикло[2.1.0]гексану є підхід на основі обернення поляризації (Umpolung), продемонстрований Вангом. Вимоги для вихідних сполук, що можуть вступати в дане перетворення, такі ж, як і згадані вище – наявність нуклеофугу та нуклеофільний центр, який може бути відносно просто депротонований. Використовуючи 1,3-дітіан **1.127**, що при взаємодії з *n*-бутиллітієм легко утворює карбаніон, внутрішньомолекулярна реакція алкілювання яким призводила до сполуки **1.128** з виходом 42% (Схема 1.23) [89].

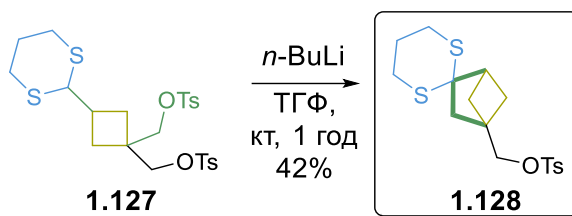


Схема 1.23. Синтез біцикло[2.1.0]гексану **1.128** з використанням тіоацеталю.

Мабуть, найчастіше в літературі зустрічаються методи, засновані на діалкілюванні моноциклічних похідних. Так наприклад, реакція діестеру **1.129** з дийодометаном у присутності LDA призводила до відповідного біциклічного продукту **1.130** з виходом 58% (Схема 1.24) [90].

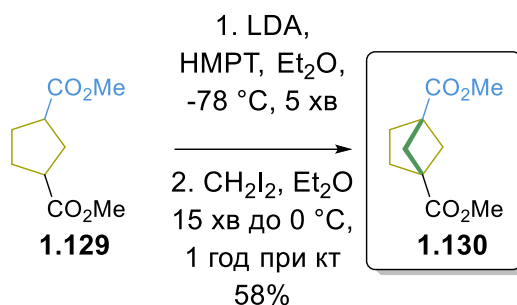


Схема 1.24. Синтез біцикло[2.1.0]гексану **1.130** реакцією подвійного алкілювання.

Перевірено, що дане перетворення можна проводити у дві окремі стадії, з виділення проміжного йодиду та його подальшим внутрішньомолекулярним алкілюванням [91]. Але автори зазначають, що у випадку проведення перетворення у дві стадії значного підвищення виходу реакції не спостерігалось.

Також розповсюдженими є і інші підходи до синтезу біцикло[2.1.0]гексану з використанням реакції внутрішньомолекулярного алкілювання. Реакцію можливо проводити в α -положенні карбонільної групи відповідного циклопентанону, наприклад, сполуки **1.131** (Схема 1.25). Слід зазначити, що вихід цільового продукту **1.132** в даному перетворенні був відносно невеликим і складав всього 20%, також, спостерігалось значне утворення побічних продуктів, таких як продукти розриву місткового зв'язку **1.133** та навіть ациклічний продукт **1.134**, який в цьому перетворенні був домінуючим компонентом реакційної суміші. Як основа використовувався метилат натрію в метанолі, процес проводили в закритій системі при 90 °C протягом 30 хвилин [92].

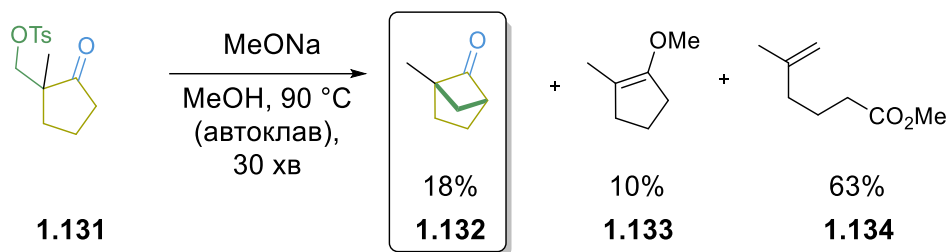


Схема 1.25. Синтез біцикло[2.1.0]гексану **1.132** алкілюванням кетонів в α -положенні.

Слід зауважити, що хоча продукт фіксувався з низьким виходом, сам факт його ідентифікації підтверджує можливість використання даного методу для синтезу бажаних біциклічних сполук.

1.3.3. Синтез біцикло[3.1.1]гептанів

Як і менші гомологи, похідні біцикло[3.1.1]гептану можуть бути отримані за допомогою реакції внутрішньомолекулярного алкілювання. Так, у згаданій в розділі 1.3.2 роботі Вербрюге було використано подібні похідні малонових кислот для синтезу таких і більших біциклічних систем. Для синтезу біцикло[3.1.1]гептанового циклу було перевірено обидва (міжмолекулярний та внутрішньомолекулярний) підходи. Міжмолекулярне алкілювання дитозилатом **1.135** діетилмалонату **1.124** з використанням аміду або гідриду натрію у діоксані з подальшим нагрівом продукту циклізації до кипіння з етанольним розчином лугу призводило до утворення бажаної біцикло[3.1.1]гептан-3,3-дикарбонової кислоти **1.136** з виходом 30% (Схема 1.26).

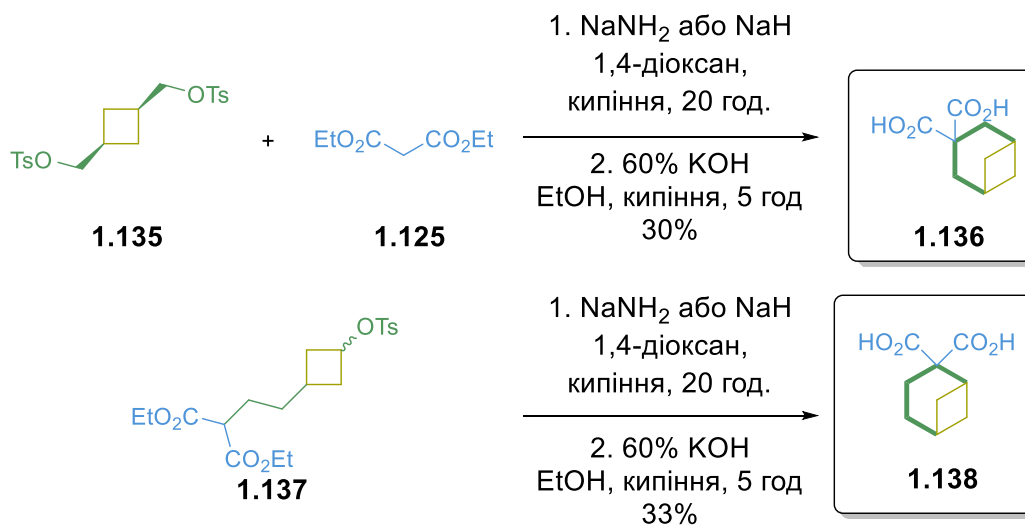


Схема 1.26. Синтез біцикло[3.1.1]гексану **1.136/1.138**.

Використовуючи реакцію внутрішньомолекулярного алкілювання тозилату **1.137**, за аналогічних умов був отриманий біциклічний продукт **1.138**. У випадку

внутрішньомолекулярного підходу вихід складав 33% і був отриманий ізомерний попередньому біцикло[3.1.1]гептан-2,2-дикарбоксилат. Виходи цього перетворення є дещо меншими за такі для попереднього біцикло[2.1.0]гексанового аналогу, але є співставними [88].

Альтернативний метод синтезу був розроблений Бекманом та Лінгом. За цим методом, біцикло[3.1.1]гептан-2,4-діон **1.139** був отриманий з метил 3-ацетилциклобутан-1-карбоксилату **1.140** за допомогою внутрішньомолекулярної конденсації типу Дікмана. На жаль, авторами не був наведений температурний режим та вихід даного перетворення (Схема 1.27) [93].

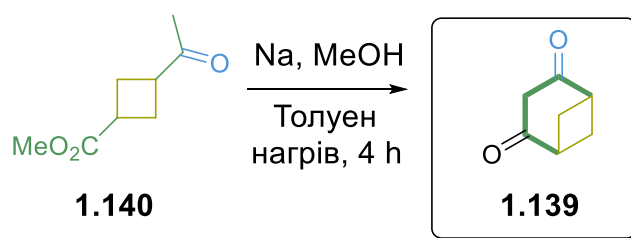


Схема 1.27. Синтез біцикло[3.1.1]гексану **1.139** за допомогою внутрішньомолекулярної конденсації.

Диметил біцикло[3.1.1]гептан-1,5-дикарбоксилат **1.143** вперше було синтезовано використовуючи послідовність реакцій алкілювання диестеру **1.141** з дибром- [94] або дийодометаном [91,95] (Схема 1.28). В обох підходах на першій стадії отримували продукт моноалкілювання **1.142a,b** з використанням LDA у ТГФ та присутності гексаметилфосфотриаміду як стабілізатора проміжного карбаніону. Автори зазначають, що останній суттєво сприяв проходженню реакції, а за його відсутності спостерігалось значне смолоутворення.

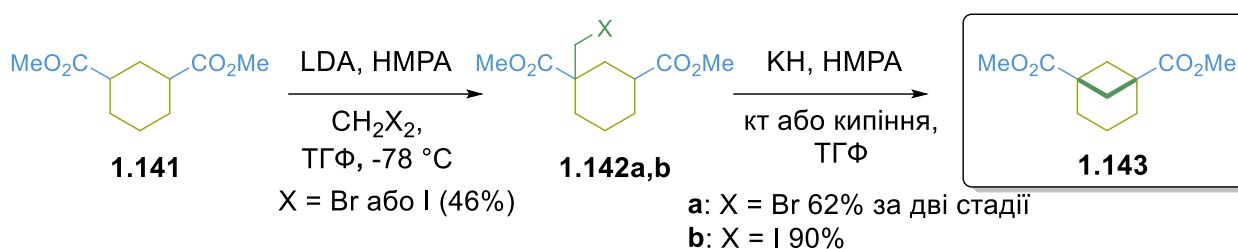


Схема 1.28. Синтез біцикло[3.1.1]гексану **1.143** послідовністю реакцій алкілювання.

Після першої стадії моноалкілюваний продукт **1.142** зазнавав подальшої внутрішньомолекулярної циклізації в присутності гідриду калію, причому реакція з йодидом проводилась за кімнатної температури, а у випадку використання броміду реакційна суміш зазнавала нагрівання. Використовуючи LDA на другій стадії продукт **1.143** утворювався лише в незначних кількостях так само, як і при спробах провести синтез одnoreакторно. Вихід в показаному перетворенні складав від 62% до 90%.

В свою чергу, внутрішньомолекулярне алкілювання кетонів в α -положення циклогексанону **1.144** в умовах реакції Фаворського призводила до надзвичайно низьких виходів цільового продукту **1.145** через побічний процес елімінування та утворення відповідних алкенів по типу **1.146** (Схема 1.29) [92, 96-98].

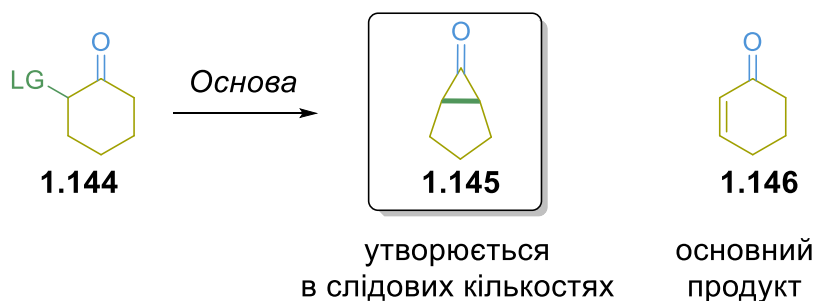


Схема 1.29. Побічна реакція при синтезі біциклічних сполук **1.145**.

В той же час аналогічна реакція відбувається з гарними виходами коли алкілюючий агент знаходиться в γ -положенні відносно карбонільної групи. Реакція відбувається з такими основами як гідрид натрію [99] або калію [100-102] в ДМСО [100,102], ТГФ [101]

або діоксані [99]. Приклад використання перетворення даного типу наведено на Схемі 1.30.

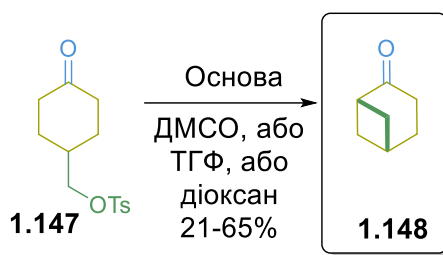


Схема 1.30. Синтез біцикло[3.1.1]гексану **1.148** з кетотозилатів **1.147**.

Незвичайний метод внутрішньомолекулярної циклізації був показаний раніше згаданими Бекманом та Лінгом. Обробляючи циклогексан-1,3-дикарбонілдіхлорид **1.149** триетиламіном у 1,4-діоксані при нагріванні до 75 °С, ними був отриманий 6-оксобіцикло[3.1.1]гептан-1-карбоніл хлорид **1.150** (Схема 1.31). В цій реакції, хлорид аніон карбонільної групи виступав в ролі нуклеофугу, який зазнавав аніонної атаки з боку активного α -положення іншого ацетилхлоридного угруповання. Щоправда, вихід в даному перетворенні складав всього 5% [93].

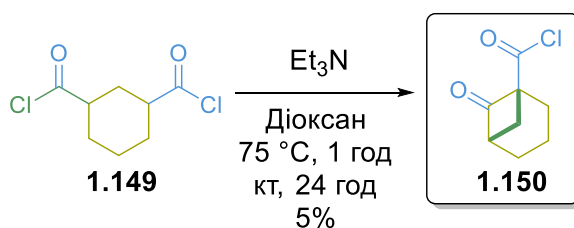


Схема 1.31. Синтез біцикло[3.1.1]гексану **1.150** з дихлорангідридів **1.149**.

1.3.4. Синтез біцикло[2.2.1]гептанів

Біцикло[3.1.1]гептан та біцикло[2.2.1]гептан є ізомерними сполуками, тому, як наслідок, для їх синтезу застосовують дещо схожі підходи.

Перший підхід до синтезу скафолду біцикло[2.2.1]гептану полягає в реакції внутрішньомолекулярного алкілювання відповідних динуклеofilів. Виходячи з диметил цикlopентан-1,3-дикарбоксилату **1.129** та 1-бромо-2-хлороетану **1.151**, було отримано цільовий продукт **1.152** з виходом 33% (Схема 1.32) [103,104].

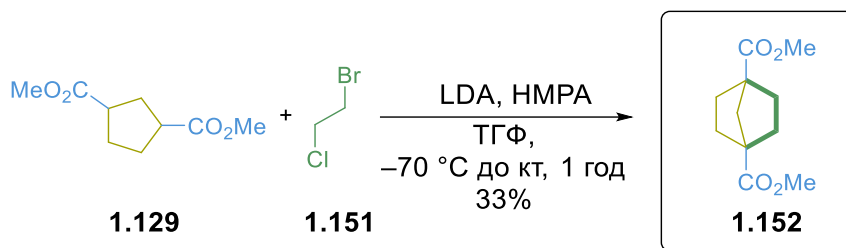


Схема 1.32. Синтез біцикло[2.2.1]гептану **1.152** за реакцією подвійного алкілювання.

Також, в літературі зустрічаються прецеденти, де подібне перетворення проводять у дві стадії з виділенням проміжного моноалкілюваного інтермедіату. Однак, варто зазначити, що такі модифікації не дозволили значно підвищити вихід у досліджуваному перетворенні [105].

Для синтезу біцикло[2.2.1]гексанів, як і інших аналогів з попередніх розділів, також можна використати реакцію внутрішньомолекулярного алкілювання малонового фрагменту відповідним тозилатом.

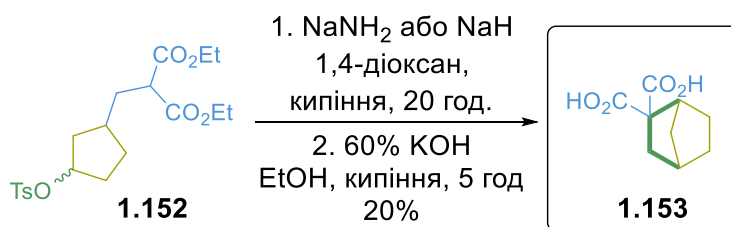


Схема 1.33. Синтез біцикло[2.2.1]гексану **1.153** алкілюванням тозилату дималоновим фрагментом.

Для синтезу біциклічної системи використовували моноциклічне похідне **1.152**, яке після проведення циклізації та подальшого гідролізу було перетворено у продукт **1.153** з виходом 20%, що є дещо нижчим у порівнянні з меншим гомологом **1.138** (Схема 1.33) [88].

Важливими роботами в синтезі біцикло[2.2.1]гептанів є методи розроблені групою Вайнреба (Схема 1.34) [106,107]. Ключовими вихідними сполуками такого підходу є α -хлоргідроксиламіни **1.154** та **1.156a-h**.

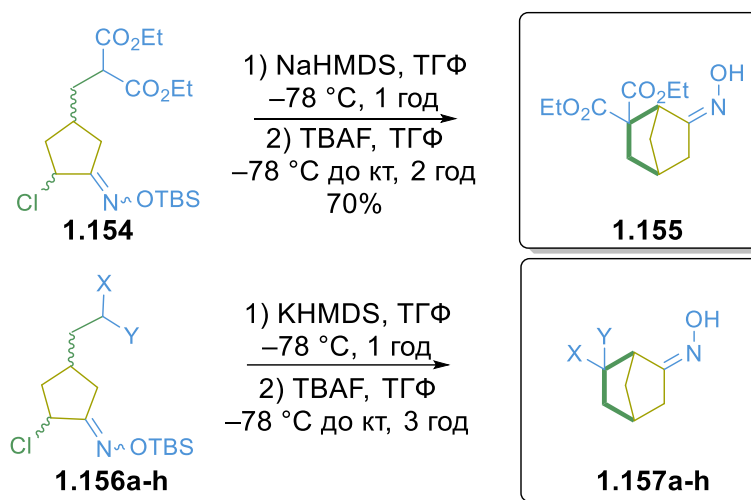


Схема 1.34. Синтез біцикло[2.2.1]гептанів за допомогою внутрішньомолекулярної реакції Міхаеля.

В присутності іонів F^- дані молекули зазнавали десилілювання з паралельним відщепленням гідроген хлориду, що призводило до утворення α,β -ненасичених гідроксиламінів, які в свою чергу виступали як акцептори Міхаеля. Утворений за дії сильної основи C -нуклеофільний центр атакував подвійний зв'язок $C=N$, і після обробки реакційної суміші, біциклічні гідроксиламіни **1.155** та **1.157a-h** було отримано з високими виходами.

Використовуючи розроблений метод, група Вайнреба працювала далі і визначила можливість застосування реакції для широкого кола різних сполук, результати

перетворень можна побачити у таблиці **1.3**. Також, була визначена певна залежність стереохімічного результату реакції від характеру наявних замісників.

Таблиця 1.3. Синтез біцикло[1.1.0]бутан карбоксилатів.

№	Продукт	X	Y	Сtereохімічний результат	Вихід, %
1	1.157a	CO ₂ Et	p-MeOPhCO	Суміш діастереомерів 2.1 до 1	^a 66%
2	1.157b	CO ₂ Et	PO(OEt) ₂	Суміш діастереомерів 1 до 1	^a 75%
3	1.157c	SO ₂ Ph	CN	Суміш діастереомерів 10 до 1	^a 85%
4	1.157d	CN	CN	Один ізомер	^a 82%
5	1.157e	SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	Один ізомер	^a 61%
6	1.157f	COPh	COPh	Один ізомер	^a 78%
7	1.157g	CO ₂ Me	SO ₂ Ph	Один ізомер	^a 96%
8	1.157h	CO ₂ Et	NO ₂	Один ізомер	^b 70%

1.3.5. Синтез біцикло[4.1.1]октанів

Варнер та колеги використали підхід подвійного алкілювання дийодометаном і для синтезу похідних біцикло[4.1.1]октану. Виходячи з диметил циклогептан-1,3-дикарбоксилату **1.158**, було проведено реакцію алкілювання дийодметаном, з утворенням проміжної сполуки **1.159**. Останній під дією гідриду калію у ТГФ при 0 °С зазнавав внутрішньомолекулярного алкілювання з утворенням диметил біцикло[4.1.1]октан-1,6-дикарбоксилату **1.160** з виходом 40% (Схема **1.35**) [91].

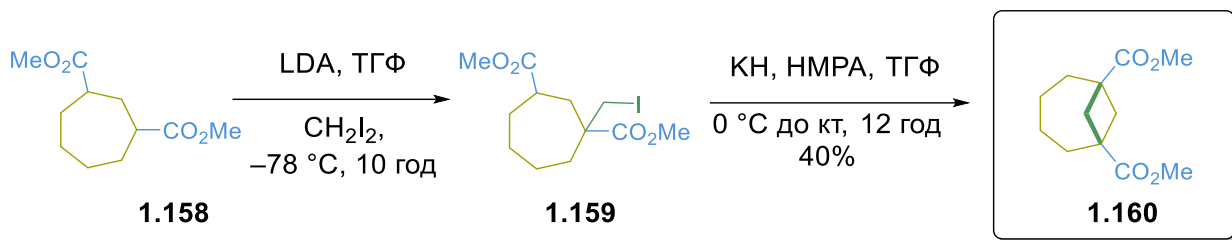


Схема 1.35. Синтез біцикло[4.1.1]октану **1.160** за допомогою реакції подвійного алкілювання.

Слід додати, що метод внутрішньомолекулярного алкілювання не отримав широкого застосування в синтезі саме біцикло[4.1.1]октанів – в літературі фіксувалося утворення цих біциклічних систем в основному як побічних продуктів в синтезі інших цільових молекул [92, 108–109].

1.3.6. Синтез біцикло[3.2.1]октанів

З точки зору вивчення внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення, синтез біцикло[3.2.1]октану був описаний Деллою [105]. Цей метод вже було згадано раніше; він заснований на постадійному алкілюванні відповідного діестеру **1.141** бромохлороетаном **1.161** (Схема 1.35). Як основу на обох стадіях використовували LDA, вихід за двома стадіями складав 39%. Температурний режим був дещо змінений у порівнянні з попередніми прикладами.

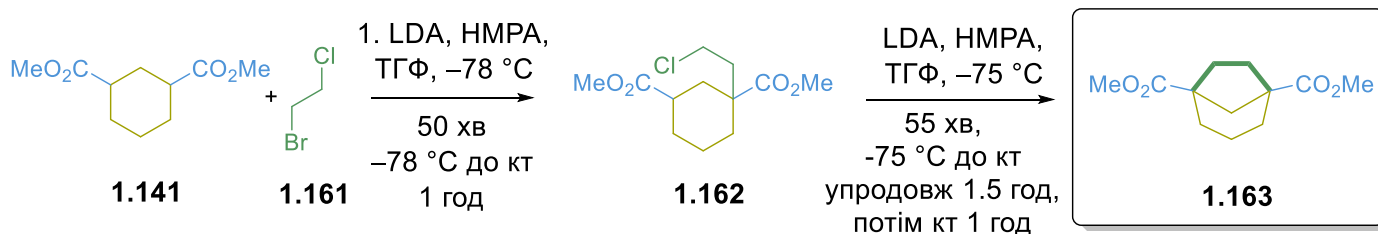


Схема 1.36. Синтез біцикло[3.2.1]октану **1.163** за допомогою реакції подвійного алкілювання.

Також, варто зазначити, що цей біциклічний фрагмент, на відміну від раніше згаданих у розділі 1.3.4 прикладів, було вдало побудовано лише з виділенням проміжної сполуки **1.162**.

Окремо слід звернути увагу на метод, що ґрунтується на алкілюванні карбонільного фрагменту в α -положення. В літературі зустрічаються декілька прикладів подібних реакцій з використанням різних основ та розчинників. Так, наприклад, брозилат **1.164** під дією гідроксиду калію у метанолі за кімнатної температури зазнавав перетворення в 5-метоксібіцикло[3.2.1]октан-2-он **1.165** з виходом 85% (Схема 1.37) [110].

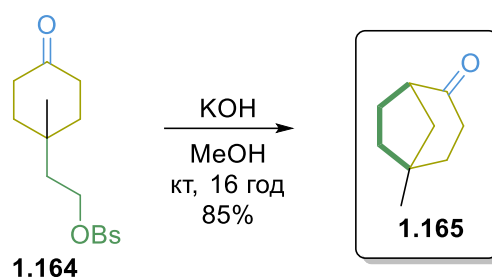


Схема 1.37. Синтез біцикло[3.2.1]октану за допомогою алкілювання α -положення карбонільної групи.

Пізніше, цей метод був модифікований, і був реалізований в асиметричному варіанті. Хіральний амід літію, який було синтезовано при взаємодії відповідного аміну **1.167** з *n*-бутиллітієм у ТГФ у присутності хлориду літію, перетворював йодид **1.166** на хіральний кетон **1.168** з енантімерним надлишком 80% та хімічним виходом 70% (Схема 1.38) [111].

До інших методів синтезу похідних біцикло[3.2.1]октану також можна віднести внутрішньомолекулярні реакцію Міхаеля [112-116], конденсацію дикарбонільних сполук [117-119], конденсацію Дікмана [120-122] та навіть методи, засновані на циклізаціях органостаннатів [123].

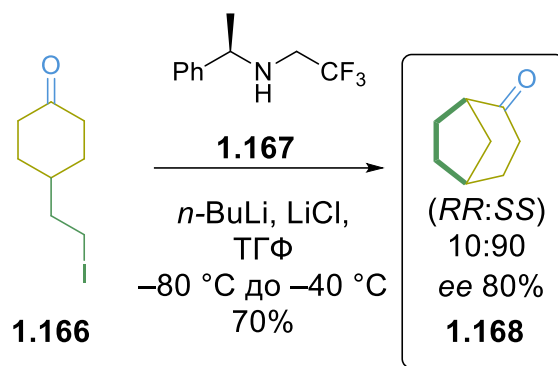


Схема 1.38. Стереоселективний синтез біцикло[3.2.1]октану **1.168**.

1.4. Висновок з літературного огляду

Біцикло[m.n.0]- та біцикло[m.n.1]алкани – широко розповсюджені класи органічних сполук, які переважно синтезують за допомогою реакцій внутрішньомолекулярної циклізації, зокрема алкілювання. Умовою успішного протікання таких перетворень є наявність в одній молекулі C–H фрагменту поруч з акцепторною групою, приєднаною до циклічного фрагменту, а також відповідного електрофільного фрагменту. Для реакції використовуються різні типи основ, такі як гідрид натрію, гідрид калію, амід натрію, LDA та інші. Часто реакцію проводять в апротонних розчинниках, із застосуванням сольватуючих добавок (таких як гексаметилфосфотриамід) для стабілізації карбаніонів.

Детальний аналіз літературних джерел вказує на потребу у модифікаціях та систематизації знань в стратегіях синтезу біциклічних сполук через реакції внутрішньомолекулярного алкілювання. Існують обмеження щодо введення до вузлових замісників та високій частці низьких виходів. Реакція залишається цікавим об'єктом дослідження, оскільки дозволяє отримувати біоізостери бензенового кільця, що може мати значний вплив на розробку лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ БІЦИКЛО[2.1.0]ПЕНТАНІВ

Беручи до уваги мету даної дисертаційної роботи, яка серед інших завдань передбачає розробку нових методів синтезу малих біциклічних sp^3 -збагачених будівельних блоків, в першу чергу було вирішено сконцентрувати увагу на біцикло[2.1.0]пентанах (також відомих як хаузани). Незважаючи на певну кількість відомих методів синтезу таких сполук, існують лише поодинокі приклади біфункціональних сполук даного класу, що і стало темою дослідження, описаного у представленому розділі.

2.1. Синтез та властивості похідних біцикло[2.1.0]пентану

Основною стратегією синтезу цільових сполук типу **2.4** та **2.8** було обрано внутрішньомолекулярну циклізацію функціоналізованих похідних циклопентану. (Схема **2.1**).

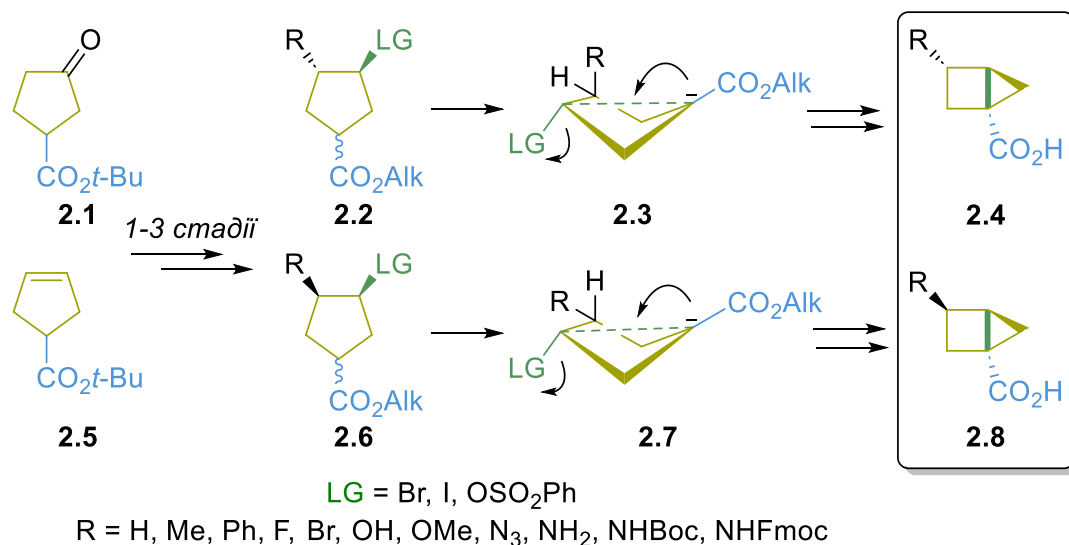


Схема 2.1. План синтезу похідних біцикло[3.1.0]гексану **2.4** та **2.8** реакцією внутрішньомолекулярної циклізації функціоналізованих похідних циклопентану.

Беручи до уваги теоретично можливі перехідні стани даного процесу, також, було заплановано дослідження можливості синтезу діастереомерно чистих хаузанів виходячи із синтетично доступних *цис*- або *транс*-ізомерних вихідних сполук.

2.1.1. Діастереоселективний синтез *цис*-біцикло[2.1.0]пентанів

Діастереомерно чисті вихідні сполуки для перевірки запропонованої гіпотези було отримано наступним чином. Циклопентенкарбонову кислоту **2.9** було перетворено на відповідний *трет*-бутиловий естер **2.5** шляхом синтезу відповідного хлороангідриду та наступною реакцією з *трет*-бутиловим спиртом із загальним виходом 83% за 2 стадії (Схема 2.2). Обробка естеру **2.5** *m*-CPBA у дихлорометані при 5 °С призводила до утворення оксирану **2.10** у вигляді суміші двох діастереомерів у співвідношенні 3 : 1 з виходом 88%. У ході подальших досліджень було показано, що дане перетворення масштабується до 150 г алкену **2.5** без суттєвих втрат у виході цільового продукту. Крім того, хоча діастереоселективність даного процесу є відносно низькою, однак, як буде показано далі, це не матиме суттєвого впливу на результати синтезу цільового хаузану.

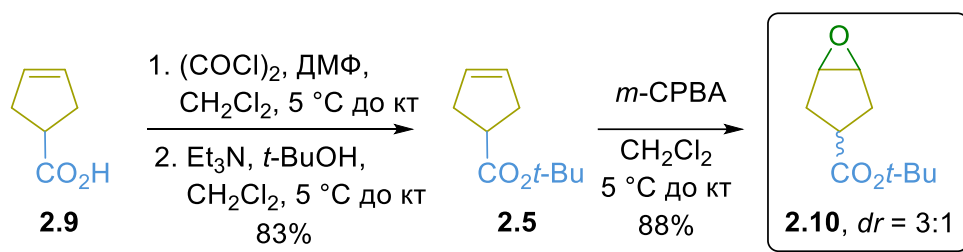


Схема 2.2. Синтез вихідного оксирану **2.10**.

Подальше розкриття оксиранового циклу за допомогою реактивів Грин'єра (зокрема, метилмагній хлориду та фенілмагній хлориду) у присутності CuI у ТГФ, призводила до утворення *транс*-спиртів **2.11** та **2.12** з виходом 64% і 49% на масштабі до 100 г вихідного оксирану **2.10** (Схема 2.3). Подальше сульфонування утворених спиртів проводилось з використанням фенілсульфонілхлориду у піридині, дозволяло

отримати продукти **2.13** та **2.14** з виходом 93% та 78% відповідно. Такий вибір активуючого агенту для гідроксильної групи обумовлений хімічною інертністю ароматичного фрагменту синтезованого сульфонату (як було визначено в ході дослідження, відповідні мезилати за жодних умов не дозволяли отримати цільові продукти циклізації через відносну кислотність зв'язку C–H у фрагменті SO₂CH₃).

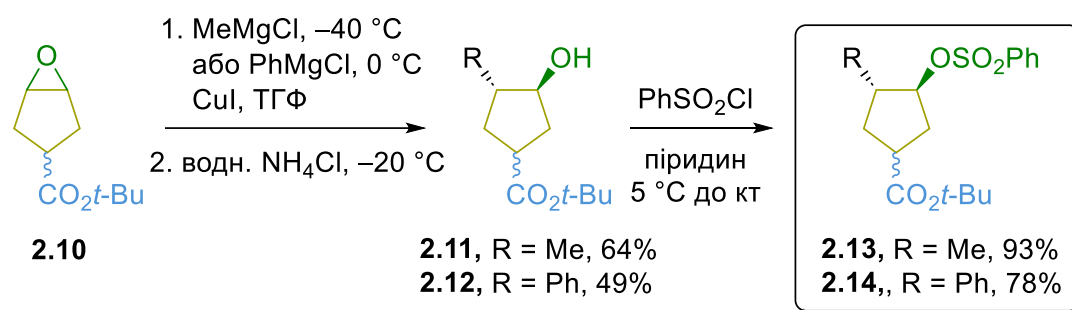


Схема 2.3. Синтез сульфонатів **2.13** та **2.14**.

Синтез інших *транс*-заміщених вихідних сполук для внутрішньомолекулярної циклізації також було реалізовано з естеру циклопентенкарбонової кислоти **2.5** (Схема 2.4). Так, реакцією з NBS у метанолі було отримано метоксизаміщений циклопентан **2.15**, а його флуорований аналог **2.16** було отримано схожим чином у присутності Et₃N·3HF. Класична для алкенів реакція приєднання Br₂ призводила до утворення чистого *транс*-диброміду **2.17**, а реакція з сумішшю NaN₃ та I₂ у водно-метанольному розчині призводила до утворення відповідного азиду **2.18**. Варто зазначити, що сполуки **2.15**, **2.16** та **2.18** було отримано у вигляді суміші діастереомерів з *dr* від 2:1 до 4:1, а сполуку **2.17** – у вигляді одного діастереомеру, і усі ці сполуки було синтезовано з високими препаративними виходами.

Оптимізацію ключової стадії нуклеофільної внутрішньомолекулярної циклізації було проведено на прикладі аналогу флуоровмісної похідної **2.16**, відповідний метиловий естер якого, було синтезовано за аналогічною процедурою. Такий вибір

субстрату був обумовлений відносною зручністю аналізу складу реакційної суміші методом ЯМР спектроскопії на ядрах ^{19}F .

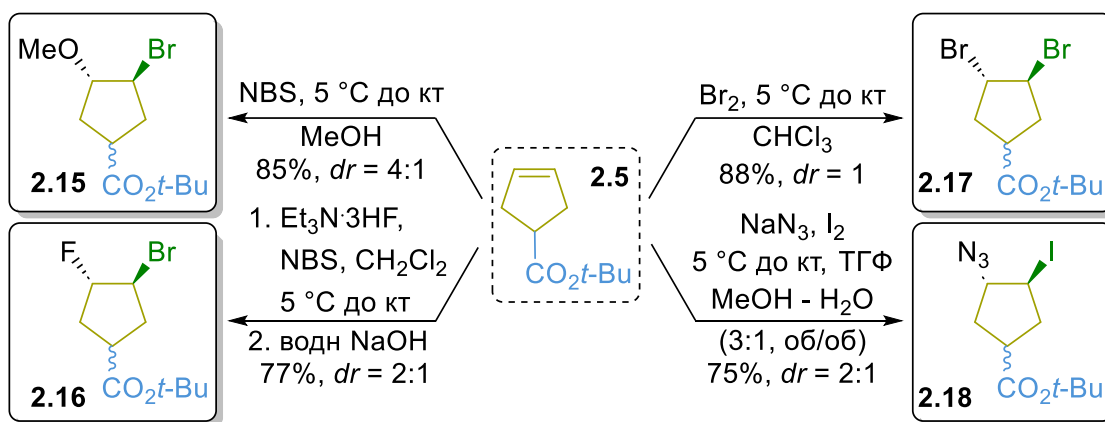
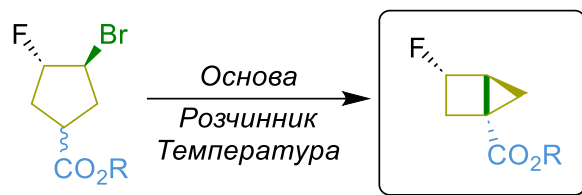


Схема 2.4. Синтез інтермедіатів **2.15**–**2.18** (показані відносні конфігурації).

Результати досліджень щодо оптимізації процедури наведено у таблиці **2.1**. Використання надлишку *трет*-бутилату калію у ТГФ (рядок 1) або бензені (рядок 2) при охолодженні реакційної суміші у льод-метанольній бані не приводило до утворення бажаного продукту. Однак, заміна розчинника на гексан дозволила зафіксувати утворення хаузану методом ЯМР спектроскопії у вигляді суміші метилового та *трет*-бутилового естерів (рядок 3). Підвищення температури до 60 °C приводило до підвищення загального виходу реакції до 45%, однак, знову генеруючи суміш естерів (рядок 4). Перевірка цих умов для стерично утрудненого субстрату **2.16** продемонструвала певну чутливість реакції до цього фактору – разом із зниженням виходу продукту до 31% було зафіксовано утворення продуктів елімінування HBr із утворенням відповідних алкенів (рядок 5). Використання інших основ за близької до кімнатної температури не призводило до синтезу бажаної сполуки (рядки 6–8). Перехід до кріогенних умов реакції дозволив ідентифікувати гексаметилдисилазид літію як оптимальну основу для даного перетворення (рядки 9–13), причому застосування значного надлишку реагенту виявилось критичним для протікання реакції з препаративними виходами (рядок 14). Також, було перевірено можливість проходження

цієї реакції для субстрату з незахищеною карбоксильною групою, однак, експеримент показав неможливість подібного перетворення (рядок 15).

Таблиця 2.1. Синтез похідних 4-флюорохаузану.



№	R	Основа	Розчинник	Температура	Час	Вихід, % ^[a]
1	Me	<i>t</i> -BuOK (2.4 екв)	ТГФ	5 °С до кт	ніч	сліди ^[б]
2	Me	<i>t</i> -BuOK (2 екв)	Бензен	5 °С до кт	ніч	сліди ^[б]
3	Me	<i>t</i> -BuOK (2.2 екв)	Гексан	5 °С до кт	ніч	29 ^[в]
4	Me	<i>t</i> -BuOK (2.2 екв)	Гексан	68 °С	2 год	45 ^[в]
5	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -BuOK (2.2 екв)	Гексан	68 °С	2 год	31 ^[б, г]
6	<i>t</i> -Bu	MeONa (1.15 екв)	MeOH	5 °С до кт	ніч	0
7	<i>t</i> -Bu	NaH (1.2 екв)	ДМФ	5 °С до кт	ніч	0
8	<i>t</i> -Bu	DBU (2.1 екв)	Бензен	5 °С до кт	ніч	сліди ^[б]
9	<i>t</i> -Bu	LDA (1.15 екв)	ТГФ	−70 °С до кт	ніч	сліди ^[б]
10	<i>t</i> -Bu	LDA (1.5 екв)	ТГФ	−70 °С до кт	2 год	22 ^[г]
11	<i>t</i> -Bu	MeLi (1.05 екв)	ТГФ	−70 °С до кт	1 год	0
12	<i>t</i> -Bu	LiHMDS (1.1 екв)	ТГФ	−70 °С до кт	1 год	0
13	<i>t</i> -Bu	LiHMDS (1.5 екв)	ТГФ	−70 °С до кт	1 год	40
14	<i>t</i> -Bu	LiHMDS (2.5 екв)	ТГФ	−70 °С до кт	1 год	71
15	H	LiHMDS (2.5 екв)	ТГФ	−70 °С до кт	1 год	0

^[a] вихід продукту після очистки. ^[б] Вихід оцінено за допомогою ¹H або ¹⁹F ЯМР. ^[в] суміш метилового та *трет*-бутилового естерів. ^[г] Побічна реакція елімінування HBr.

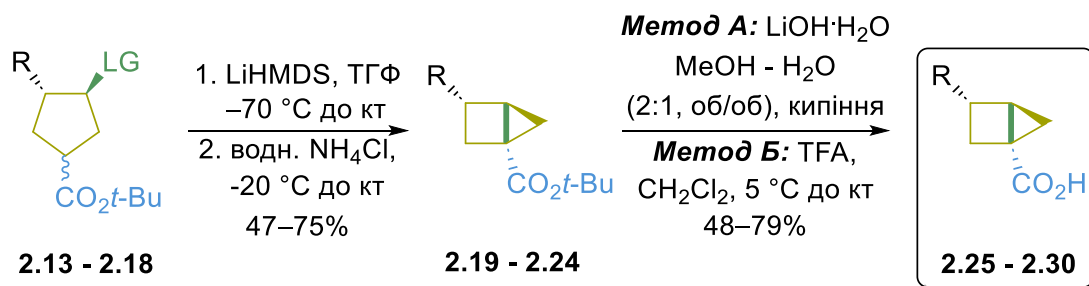
Після знаходження оптимальних умов для проведення реакції внутрішньомолекулярної циклізації було проведено серію експериментів з отриманими раніше сполуками **2.13–2.18**. За результатами перетворень було отримано відповідні біциклічні карбоксилати **2.19–2.24** з виходом від 47% до 75% (Таблиця **2.2**). Слід зазначити, що при циклізації фенілзаміщеного циклопентану **2.14** спостерігалась побічна реакція елімінування відхідної групи у відповідний алкен, що пояснюється утворенням енергетично вигідного спряженого з ароматичним кільцем подвійного зв'язку.

Окремою синтетичною задачею став гідроліз утворених *трет*-бутилкарбоксилатів **2.19–2.24** до карбонових кислот **2.25–2.30**. Стандартний для цього класу сполук кислотний гідроліз дав змогу отримати бажані результати лише у синтезі бромо- (**2.29**) та фенілзаміщеного (**2.26**) хаузанів з виходом 58% на масштабі до 40 г. В усіх інших випадках, спостерігалось значне смолоутворення, яке не дозволяло отримати бажані продукти реакції у препаративній кількості, і що продемонструвало чутливість біцикло[2.1.0]пентанового скелету до кислих умов. Для вирішення даної проблеми було розроблено процедуру лужного гідролізу *трет*-бутилових естерів карбонових кислот з використанням моногідрату гідроксиду літію як основи, в системі розчинників метанол – вода (2:1 об/об). Ця процедура дозволила отримати решту похідних хаузанкарбоксилатів з виходом від 48% до 79% і в кількості до 50 г. Крім того, було визначено, що наявність метанолу в даній системі є критично важливою для успішного проходження гідролізу. Імовірно, за розроблених умов має місце рівноважна переестерифікація *трет*-бутилових естерів на відповідні метилові, які більш сприйнятливі до лужного гідролізу. При проведенні реакції без додавання метанолу продукти гідролізу відповідних *трет*-бутилових естерів не фіксувались.

При синтезі бромохаузану **2.23** важливим виявився зворотній порядок змішування реагентів – готовий гексаметилдисилазид літію по краплям додавався до розчину

диброміду **2.17** у ТГФ при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Такий підхід виявився важливим, оскільки при стандартній постановці спостерігалось значне проходження реакції подвійного елімінування, що призводило до складної суміші сполук невизначеної будови.

Таблиця **2.2**. Синтез дизаміщених біцикло[2.1.0]пентан карбонових кислот.



№	Вихідна сполука	R	Відхідна група (LG)	Естер, (вихід %) ^[a]	Карбонова кислота, (вихід %) ^[a]	Метод гідролізу
1	2.13	Me	OSO ₂ Ph	2.19 (65)	2.25 (79)	А
2	2.14	Ph	OSO ₂ Ph	2.20 (50)	2.26 (58)	Б ^[6]
3	2.15	F	Br	2.21 (71)	2.27 (63)	А
4	2.16	OMe	Br	2.22 (75)	2.28 (72)	А
5	2.17	Br	Br	2.23 (47)	2.29 (58)	Б
6	2.18	N ₃	I	2.24 (51)	2.30 (48)	А

^[a] Вихід продукту після очистки. ^[6] Спостерігався побічний процес елімінування з утворення відповідного циклопентенкарбоксилату.

Як уже було сказано вище, синтез вихідних сполук на основі циклопентану зазвичай не був діастереоселективним – на рисунку **2.1** легко ідентифікується сполука **2.15** у вигляді суміші діастереомерів із приблизним співвідношенням 2:1.

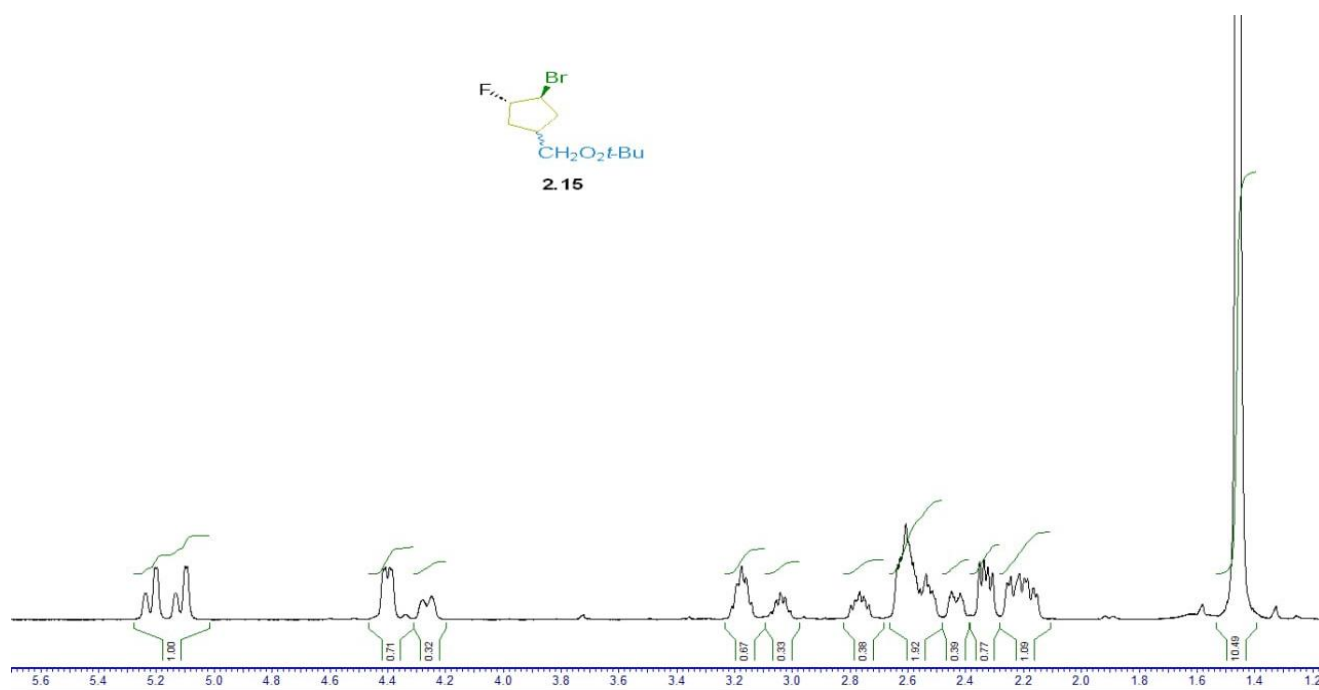


Рисунок 2.1. Репрезентативний ^1H ЯМР спектр вихідних реагентів циклізації на прикладі сполуки **2.15**.

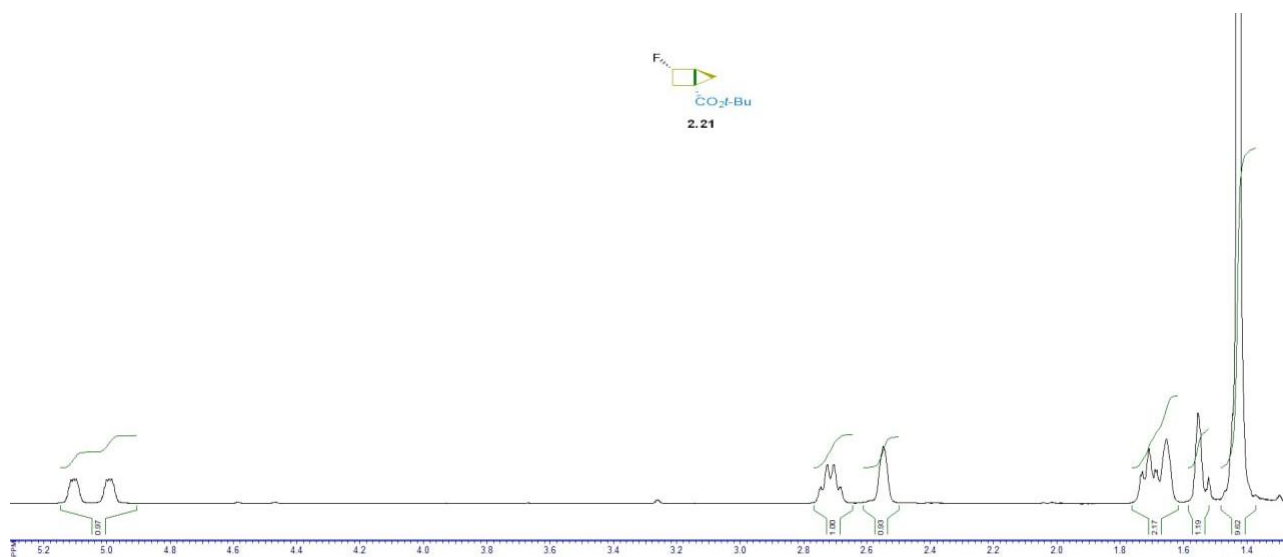


Рисунок 2.2. Репрезентативний ^1H ЯМР спектр отриманих хаузанів на прикладі сполуки **2.21**.

Однак, у ході реакції внутрішньомолекулярної циклізації було отримано виключно *цис*-ізомер похідних біцикло[2.1.0]пентану **2.19–2.24**, (Рисунок 2.2) що було також доведено методами двовимірної ЯМР спектроскопії. Такі результати, а також, відносно високі виходи продуктів вказують на значну діастереоселективність даного процесу, а також на проходження швидкої епімеризації С-нуклеофільного центру в умовах наявності надлишку депротонуючого реагенту.

Варто зазначити, що застосування лужних умов гідролізу естерного фрагменту не призводить до епімеризації асиметричних центрів (Рисунок 2.4).

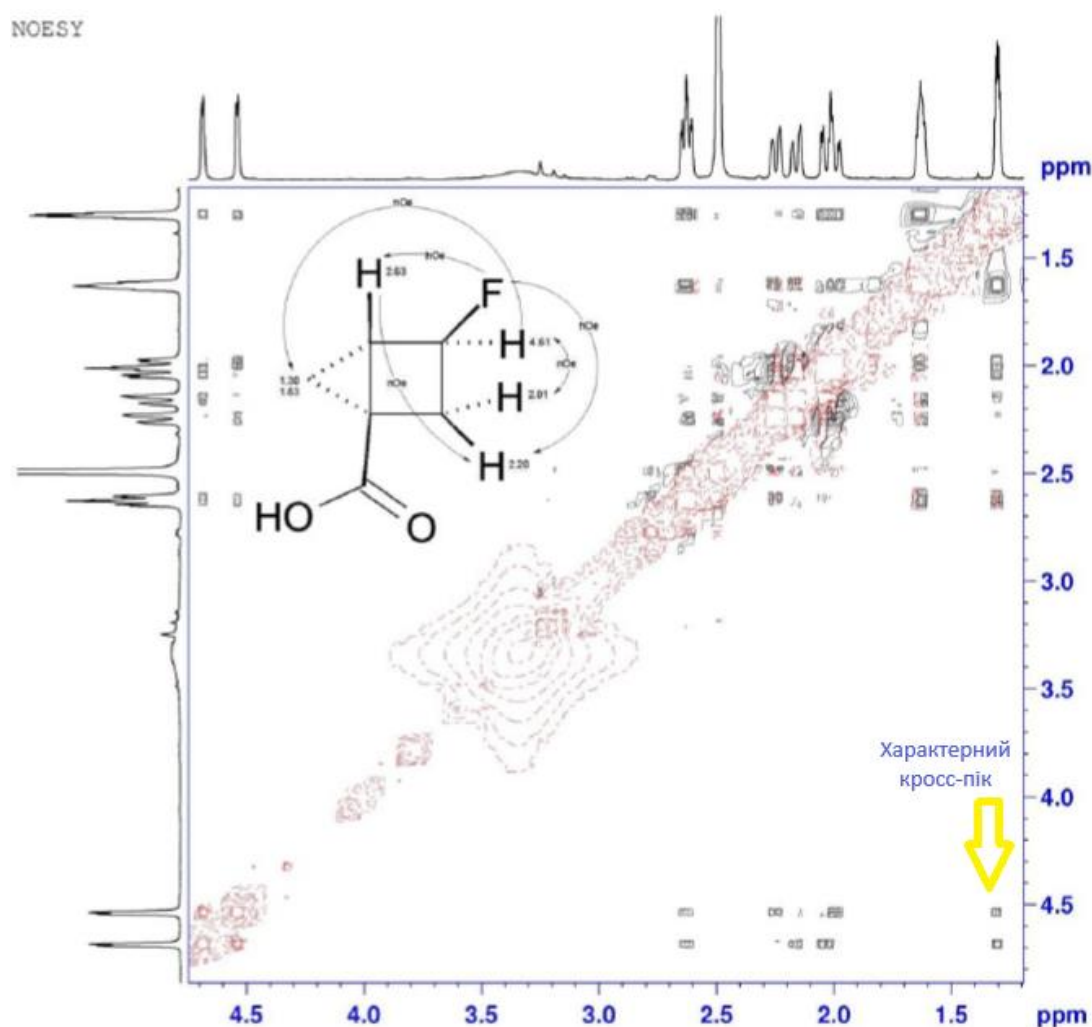


Рисунок 2.4. Доведення відносної конфігурації сполуки **2.27** за допомогою двовимірної ЯМР спектроскопії (репрезентативний приклад для усіх хаузанкарбоксилатів).

Наступним кроком цієї частини дисертаційного дослідження був синтез γ -гідроксикарбоксилату **2.32** (Схема 2.5). Очікувалось, що обробка епоксиду **2.10** LiHMDS в оптимізованих умовах призведе до генерації інтермедіату **2.31** із подальшим розкриттям оксиранового фрагменту і утворенням сполуки **2.32**. Однак, використання LiHMDS або LDA за криогенних умов не дало цільового продукту, а спостерігалось лише значне смолоутворення.

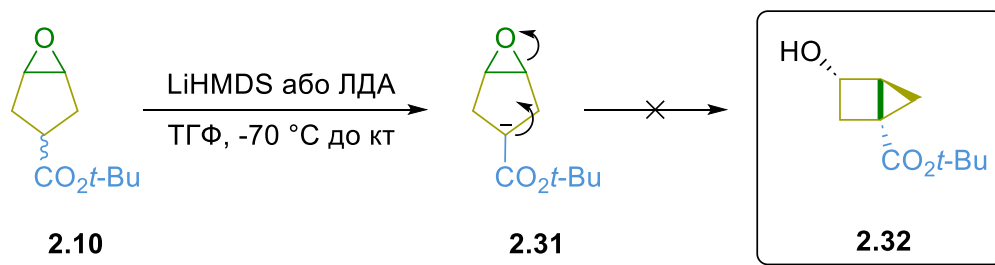


Схема 2.5. Запланована схема синтезу гідроксиду **2.32** (показані відносні конфігурації).

Після кількох невдалих спроб для отримання сполуки **2.32**, була запропонована та реалізована наступна послідовність хімічних перетворень (Схема 2.6).

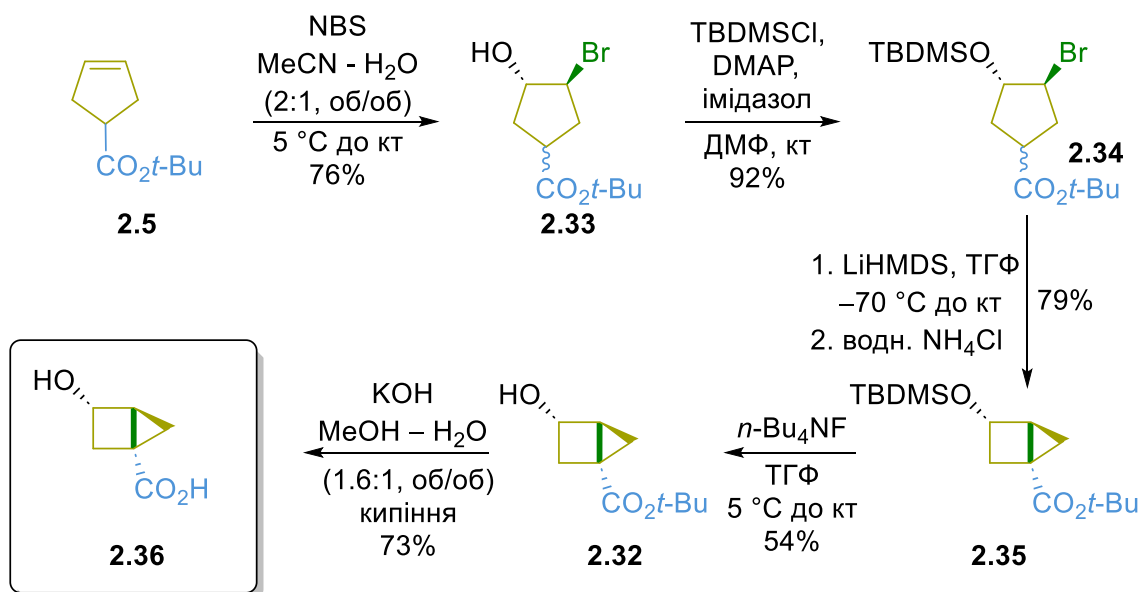


Схема 2.6. Успішно реалізована схему синтезу гідроксикислоти **2.36**.

Обробка алкену **2.5** *N*-бромсукцинімідом у водно-ацетонітрильній суміші давала гідроксидобромід **2.33**. Силілювання спирту за класичною методикою дозволило отримати *O*-захиснений бромід **2.34** з виходом 92%, що було легко перетворено на хаузан **2.35** за оптимізованих раніше умов з виходом 79%.

Подальше зняття захисних груп дозволило отримати цільову гідроксикислоту **2.36** із загальним виходом 22% на 5 стадій та масштабом близько 20 г цільового продукту.

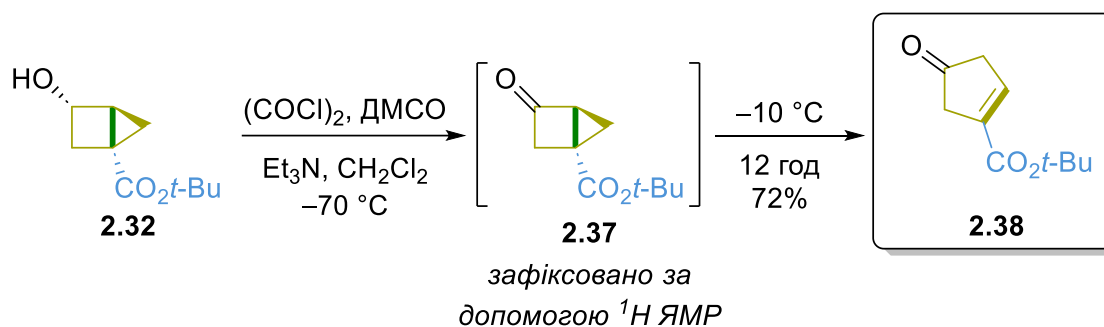


Схема 2.7. Спроба синтезу кетону **2.37** (показано відносні конфігурації).

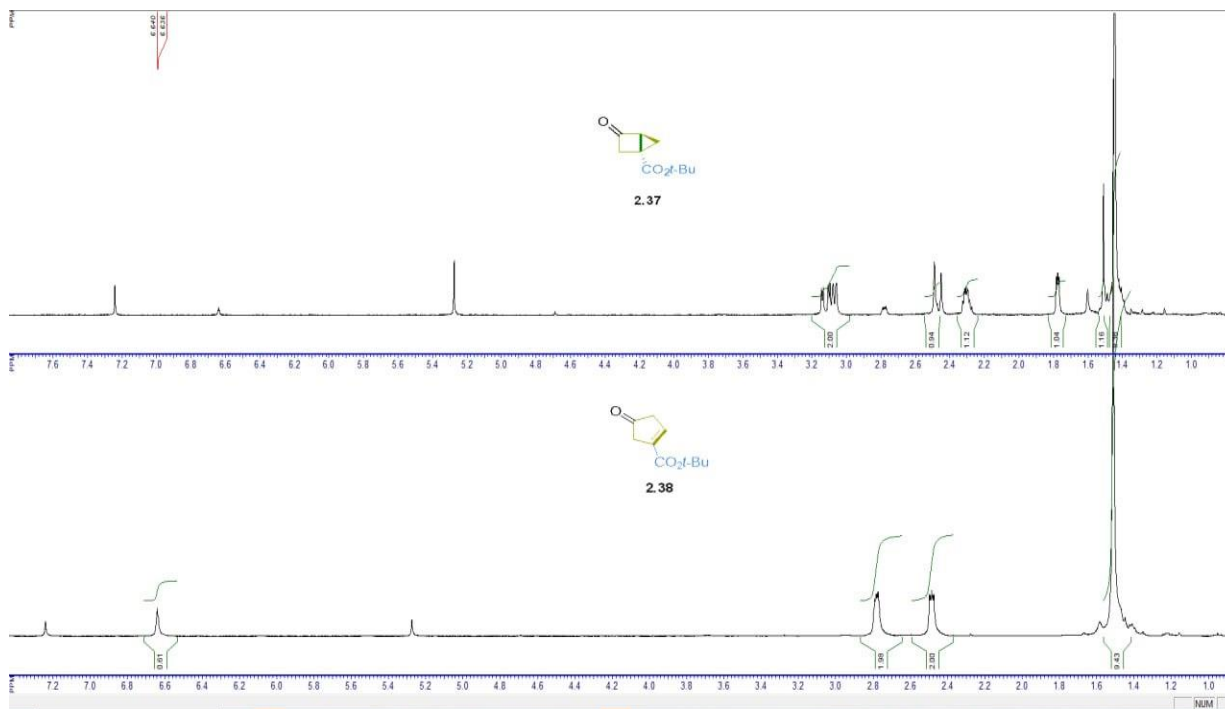


Рисунок 2.3. Репрезентативні ^1H ЯМР спектри перетворення сполуки **2.37** на **2.38**.

Після успішного отримання спирту **2.36** було зроблено спробу синтезувати відповідний кетон **2.37** (Схема 2.7). В умовах реакції Сверна, кетон **2.37** було виділено та зафіксовано за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії (Рисунок 2.3). Однак, при будь-яких спробах очистки речовина **2.37** перетворювалась на відповідний алкен **2.38**, шляхом розриву місткового зв'язку. Після повторення експерименту і виділення кетону **2.37** його зберігали за температури $-10\text{ }^\circ\text{C}$, однак, повторний аналіз зразку через 12 годин показав повне перетворення останнього на алкен **2.38**.

2.1.2. Діастереоселективний синтез *транс*-біцикло[2.1.0]пентанів

Наступною задачею даної частини дисертаційної роботи, була розробка методу синтезу *транс*-заміщених хаузанів. Як уже було обговорено на початку розділу, для синтезу сполук з такою конфігурацією необхідними є *цис*-заміщені похідні циклопентану. Для їх отримання було запропоновано використати відому стратегію зміни конфігурації стереоцентру при перетворенні спиртів на відповідні галогеніди в умовах реакції Апеля. Як вихідні сполуки для реалізації запропонованої стратегії, окрім, уже згадуваних алкіл- та арилзаміщених спиртів **2.11** і **2.12**, було синтезовано флуоро- та метокси-заміщені спирти **2.39** і **2.40** шляхом нуклеофільного розкриття оксиранового циклу в сполучі **2.10** (Схема 2.8).

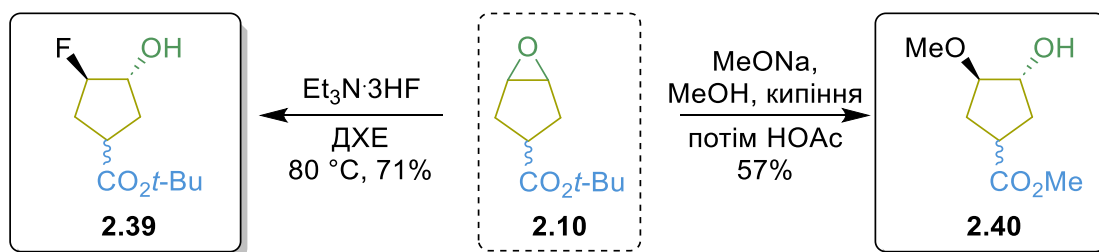


Схема 2.8. Синтез прекурсорів **2.39** та **2.40** (показані відносні конфігурації).

При обробці спиртів **2.11** та **2.39** бромом у присутності трифенілфосфіну та імідазолу у дихлорометані при $-10\text{ }^\circ\text{C}$ продукти **2.41** та **2.43** були отримані з виходами

68% та 49% відповідно (Схема 2.9). Однак, за аналогічних умов перетворення спиртів **2.12** та **2.40** на відповідні галогеніди не спостерігалось. Бажані сполуки **2.42** та **2.44** були отримані шляхом проведення реакції Апеля за підвищеної температури з виходами 73% та 45%, відповідно. Як і очікувалось, внутрішньомолекулярна циклізація бромідів **2.41–2.44** за попередньо оптимізованих для синтезу *цис*-хаузанів протікала діастереоселективно – сполуки **2.45–2.48** були отримані з виходом 31–47%. Втім, слід зазначити, що метоксизаміщений хаузан **2.48** було отримано у вигляді суміші *цис*- та *транс*- ізомерів (у співвідношенні 1 до 4), що, ймовірно, обумовлено епімеризацією вихідної сполуки в основних умовах.

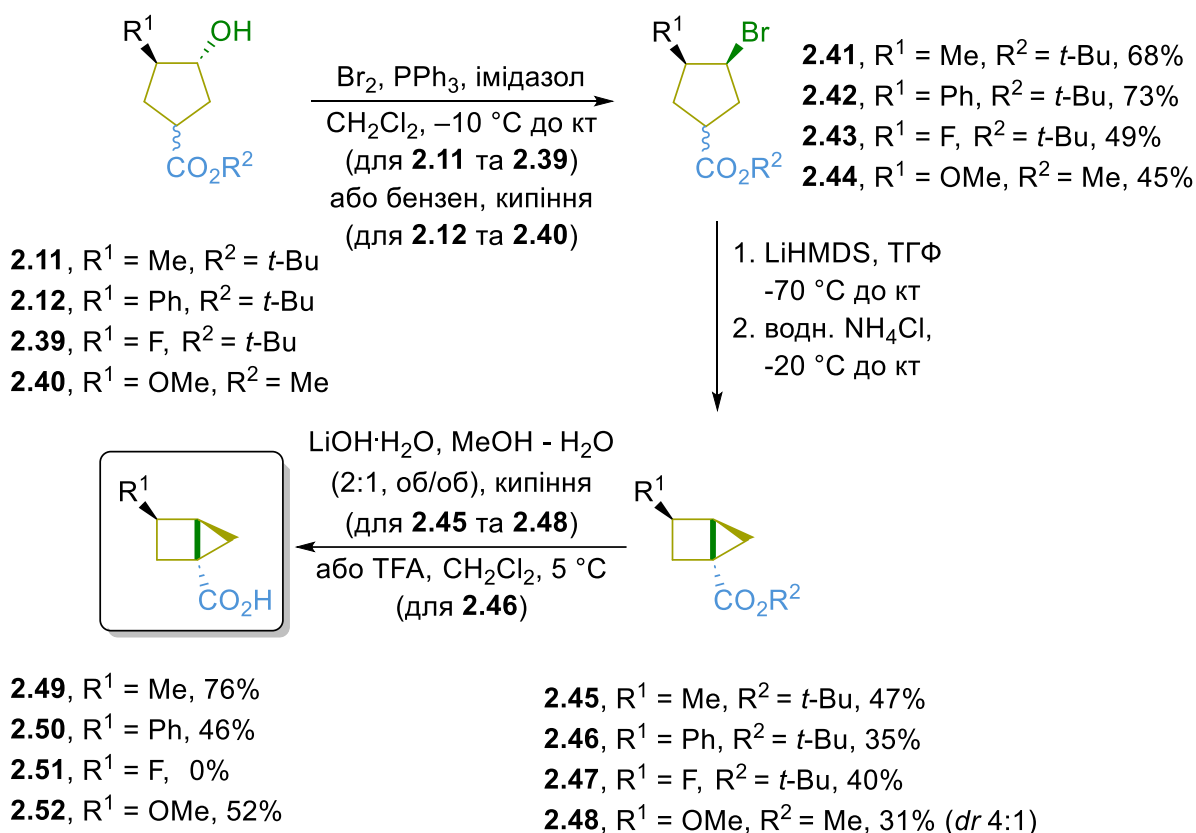


Схема 2.9. Синтез *транс*-дизаміщених хаузанкарбоксилатів прямою реакцією внутрішньомолекулярного алкілювання (показані відносні конфігурації).

Подальший гідроліз естерів **2.45–2.48** також здійснювався за двома попередньо дослідженими процедурами. Для метил- та метоксизаміщених сполук **2.45** та **2.48** оптимальною виявилась процедура лужного гідролізу, відповідні продукти **2.49** та **2.52** були отримані з виходом 52–76%. У випадку фенілзаміщеного хаузану **2.46** лужний гідроліз не дозволив успішно отримати бажаний продукт, однак, кислотний гідроліз у присутності трифлуороцтової кислоти дав кислоту **2.50** з виходом 46%.

Окремо вартує уваги той факт, що флуорозаміщений хаузан **2.51** не було отримано за жодних умов. Було показано, що основним продуктом при лужному або кислому гідролізі були сполуки **2.53** та **2.54**, відповідно (Схема 2.10).

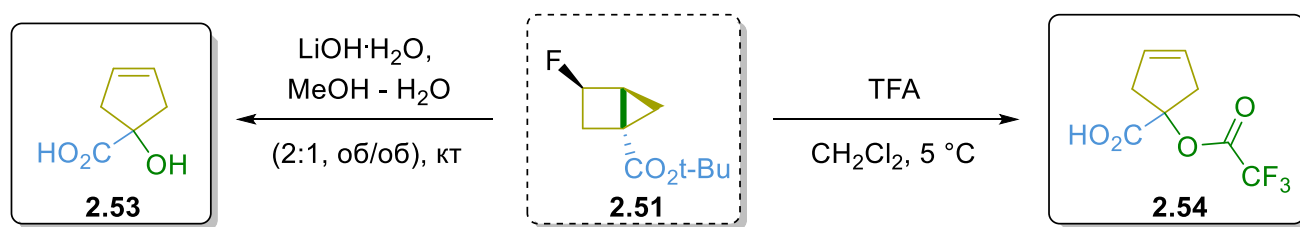


Схема 2.10. Побічні процеси про спробах синтезу сполуки **2.51** (показані відносні конфігурації).

Вочевидь, наявність навіть слабкого нуклеофугу в молекулі призводила до швидкого його елімінування із подальшим розкриттям циклу.

Спроби перетворити азидоспирт **2.55** реакцією Аппеля на *цис*-бромозид **2.56** супроводжувалися отриманням складних сумішей невизначених продуктів (Схема 2.11). Ймовірно це може бути пов'язане з побічною реакцією відновлення азидів за Штаудінгером, внаслідок якої відбувалося неконтрольоване міжмолекулярне алкілювання утвореного аміноброміду.

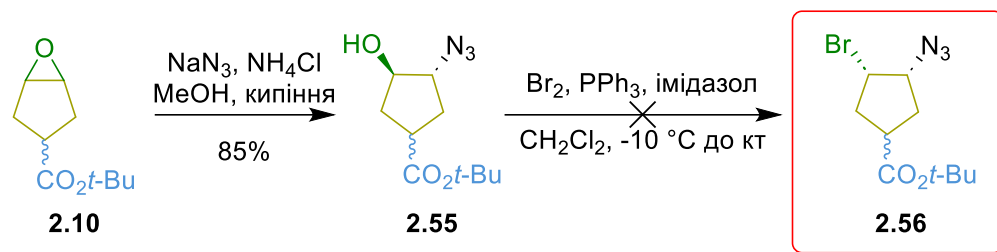


Схема 2.11. Синтез сполуки **2.56** (показані відносні конфігурації).

Внаслідок цього, азидовмісний хаузан **2.57** було синтезовано з відповідного *цис*-заміщеного спирту **2.32** реакцією Міцунобу з виходом 47% у вигляді одного діастереомеру у кількості 110 г за один синтетичний прохід (Схема **2.12**). Подальший лужний гідроліз *трет*-бутилового естеру **2.57** призводив до цільової азидокислоти **2.58** з виходом 41%.

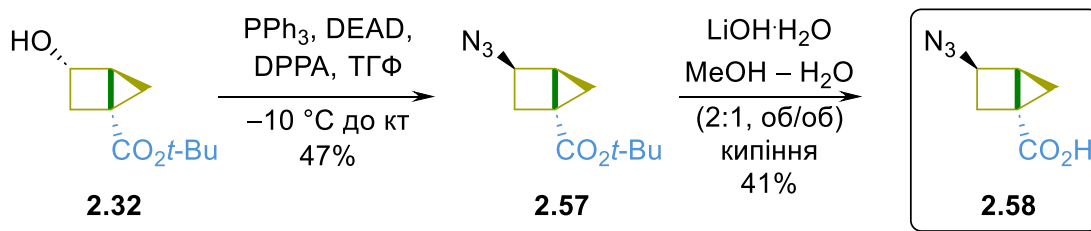


Схема 2.12. Синтез *транс*-азидокислоти **2.58** (показані відносні конфігурації).

Цис-дигідроксилювання алкену **2.5** тетраоксидом Осмію з посереднім виходом дало діол **2.59**, який було перетворено на моносилілзахищений діол **2.60** з виходом 30% на 2 стадії (Схема **2.13**).

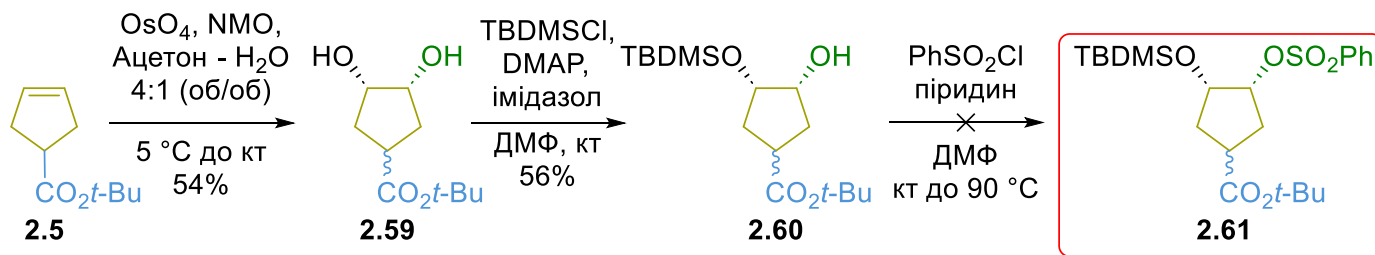


Схема 2.13. Спроба синтезу інтермедиату **2.34** (показані відносні конфігурації).

Однак, усі спроби синтезувати фенолсульфонат **2.61** з метою його подальшої циклізації виявились марними, ймовірно через значні стеричні утруднення об'ємного силільного замісника.

Синтез *транс*- γ -гідроксикарбонової кислоти **2.64** було проведено шляхом реакції Міцунобу з використанням 4-нітробензойної кислоти та подальшим лужним гідролізом сполуки **2.62** до гідроксиестеру **2.63** і потім – до цільової гідроксикислоти **2.64** із загальним виходом 40% на 3 стадії (Схема 2.14).

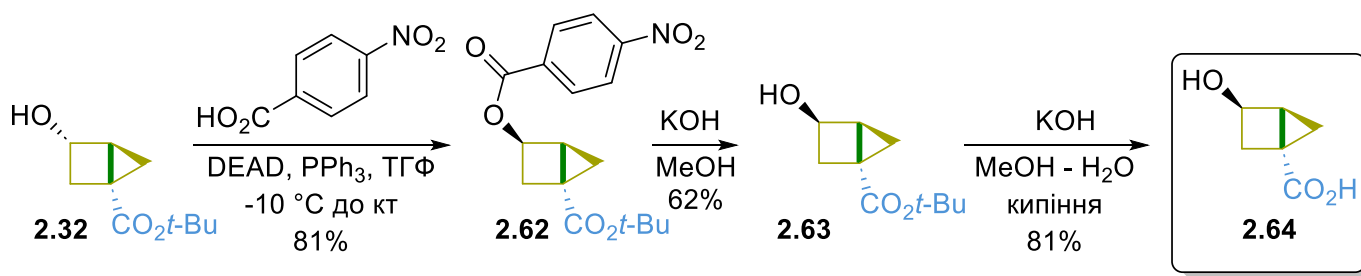


Схема 2.14. Синтез γ -гідроксикарбонової кислоти **2.64** (показано відносні конфігурації).

2.2. Синтез незаміщеної біцикло[2.1.0]пентан-1-карбонової кислоти

Далі було вирішено перевірити розроблений метод для синтезу згаданої в літературному огляді незаміщеної хаузанкарбонової кислоти **2.15**. Першим кроком, було отримання *трет*-бутилового естеру **2.66** з комерційно доступної кетокислоти **2.65** реакцією з *трет*-бутанолом у присутності диметиламінопіридину та дициклогексилкарбодііміду (Схема 2.15). Відновлення карбонільної групи борогідридом натрію дозволило отримати спирт **2.67**, який було легко перетворено на бромід **2.68** в умовах реакції Апеля.

При обробці останньої сполуки LiHMDS, за оптимізованих в даній роботі умов, внутрішньомолекулярна циклізація легко давала бажаний продукт **2.69** з виходом 79% після очистки методом фракційної перегонки. Нарешті, кислотний гідроліз *трет*-бутилового естеру **2.69** дозволив отримати цільову кислоту **2.70** у кількості 16 г з виходом 56%.

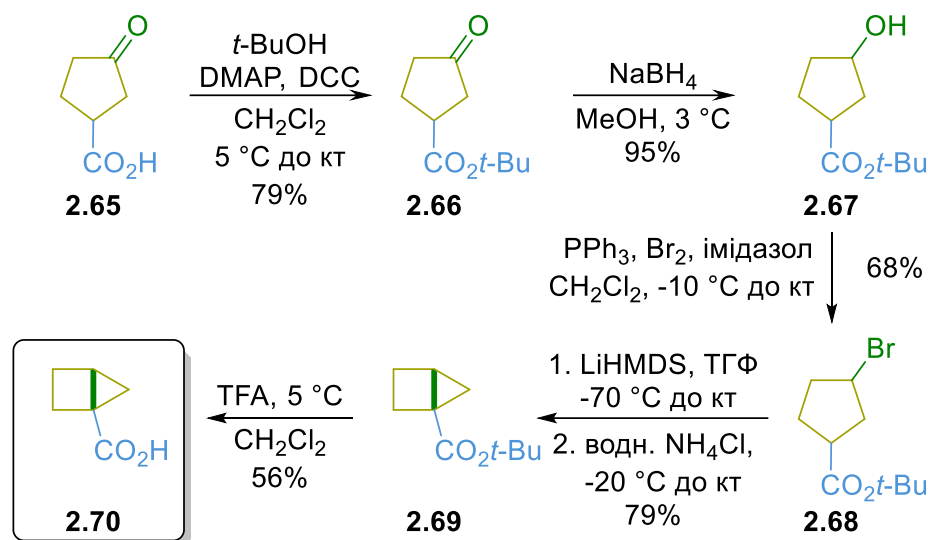


Схема 2.15. Синтез незаміщеної біцикло[2.1.0]пентан-1-карбонової кислоти.

2.3. Функціоналізація *цис*- та *транс*-заміщених хаузанкарбонових кислот

Хімічні властивості синтезованих сполук було продемонстровано на деяких простих хімічних перетвореннях. Так, відновлення азидів **2.24** та **2.57** в умовах реакції Штаудінгера дозволило отримати *цис*- та *транс*-аміноестери **2.71**, **2.72** з виходом 60% і 63%, відповідно (Схема 2.16).

Кислотний гідроліз цих сполук дозволив отримати амінокислоти **2.73** та **2.74**, що можуть розглядатися як нові конформаційно жорсткі аналоги γ -аміномасляної кислоти.

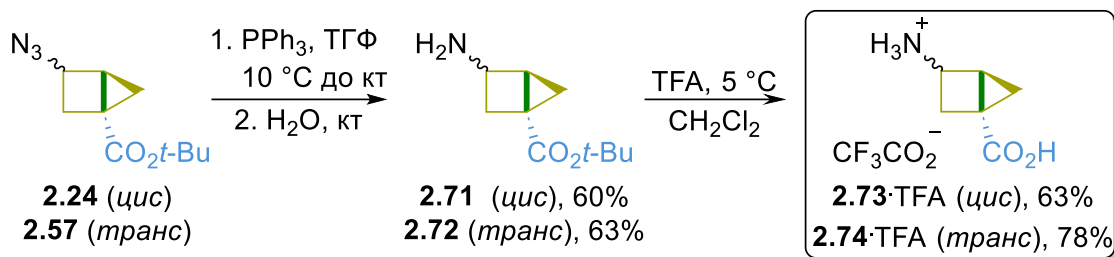


Схема 2.16. Синтез амінокислот **2.73** та **2.74** (показані відносні конфігурації).

Для зручного використання отриманих сполук як будівельних блоків в органічному синтезі амінокислоти **2.73** та **2.74** було перетворено на відповідні *N*-Вос- та *N*-Фмос- захищені похідні за класичними методиками (Схема 2.17).

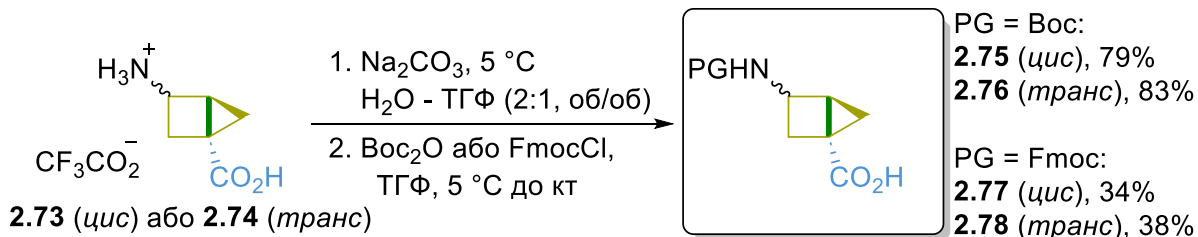


Схема 2.17. Синтез захищених амінокислот **2.75–2.78** (показані відносні конфігурації).

Наостанок, було здійснено розділення енантіомерів для амінокислот **2.73** та **2.74** з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії на хіральній стаціонарній фазі. Для підтвердження абсолютної конфігурації розділених енантіомерів відповідні трифлуороацетати було перетворено на відповідні гідрохлориди, оскільки для рентгеноструктурного аналізу з визначенням абсолютної конфігурації є необхідною наявність важких атомів у молекулі (Схема 2.18 та Рисунок 2.4).

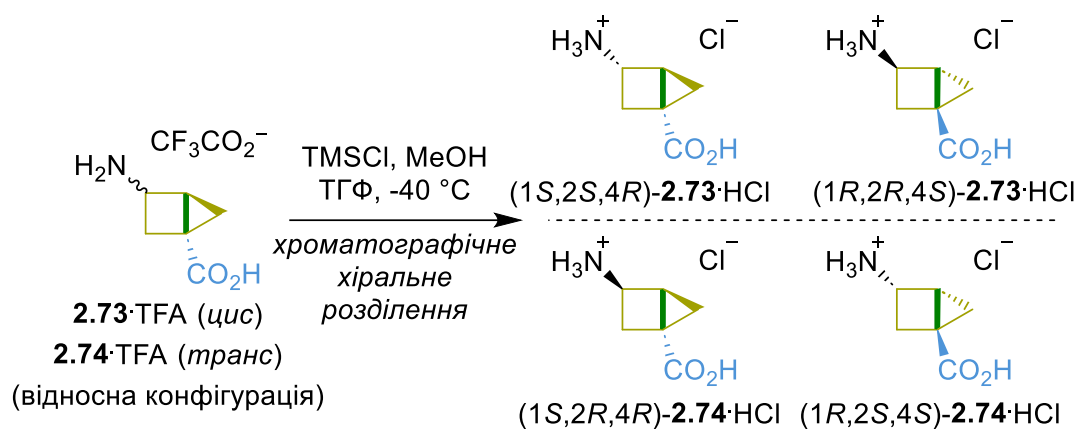


Схема 2.18. Синтез енантімерно чистих амінокислот **2.73**, **2.74**.

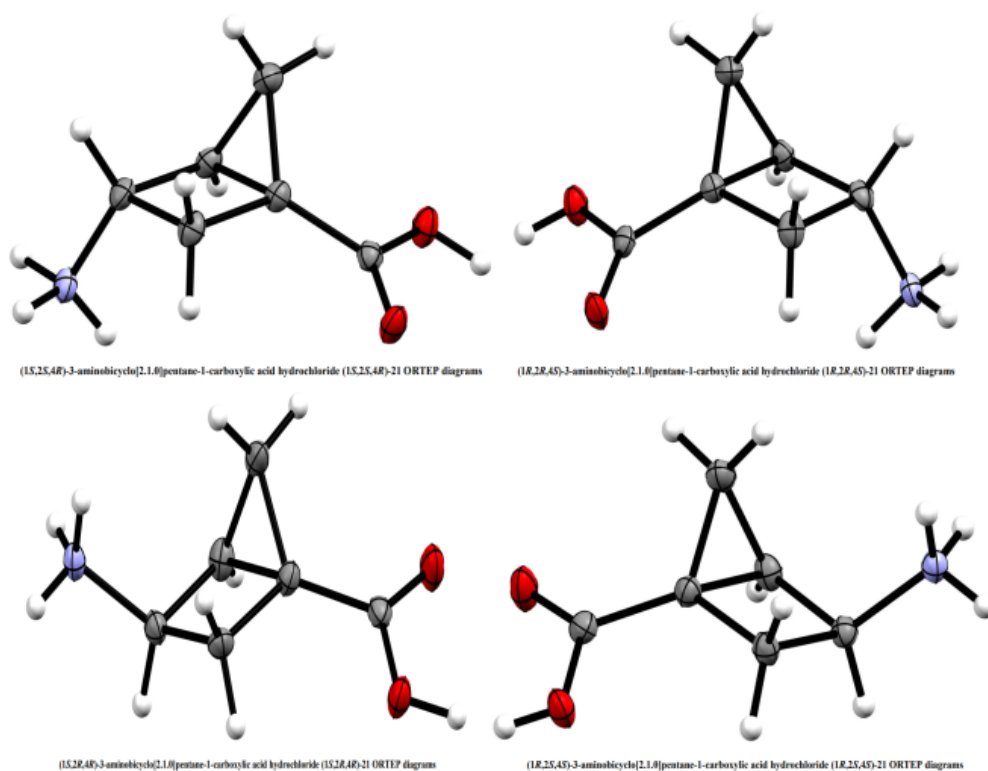


Рисунок 2.4. Рентгеноструктурний аналіз енантімерно чистих амінокислот **2.73**, **2.74**.

2.4. Вивчення фізико-хімічних властивостей дизаміщених біцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилатів

Для низки отриманих *цис*- та *транс*-похідних біцикло[2.1.0]пентанкарбоксилату було виміряно константу кислотності (pK_a) і визначено вплив біциклічного фрагменту на цей показник у порівнянні з моноциклічними аналогами (Рисунок 2.5). Було показано, що біцикло[2.1.0]пентан, який містить гідрокси- (2.36, 2.64) або метокси- (2.28, 2.52) групу має на 0.28–0.38 одиниць менше значення константи дисоціації у порівнянні з циклопентанами 2.79–2.82. Однак, у випадку *N*-Вос-аміно похідних, *цис*-ізомер 2.75 показав незначно нижчу кислотність (всього 0.09 одиниць), ніж *цис*-дизаміщений циклопентан 2.82, тоді як *транс*-хаузан 2.76 дав практично такий самий результат. На жаль, не вдалося провести вимірювання значення pK_a для *транс*-фенілзаміщеного хаузану 2.50 через ймовірну реакцію розкриття біциклічного фрагменту в лужних умовах.

Продемонстрована різниця в значеннях констант дисоціації не була значною та, імовірно, пов'язана із певними конформаційними ефектами біциклічної системи. Водночас, отримані результати показують, що біцикло[2.1.0]пентан може бути близьким міметиком циклопентану з точки зору кислотно-основних властивостей відповідних похідних.

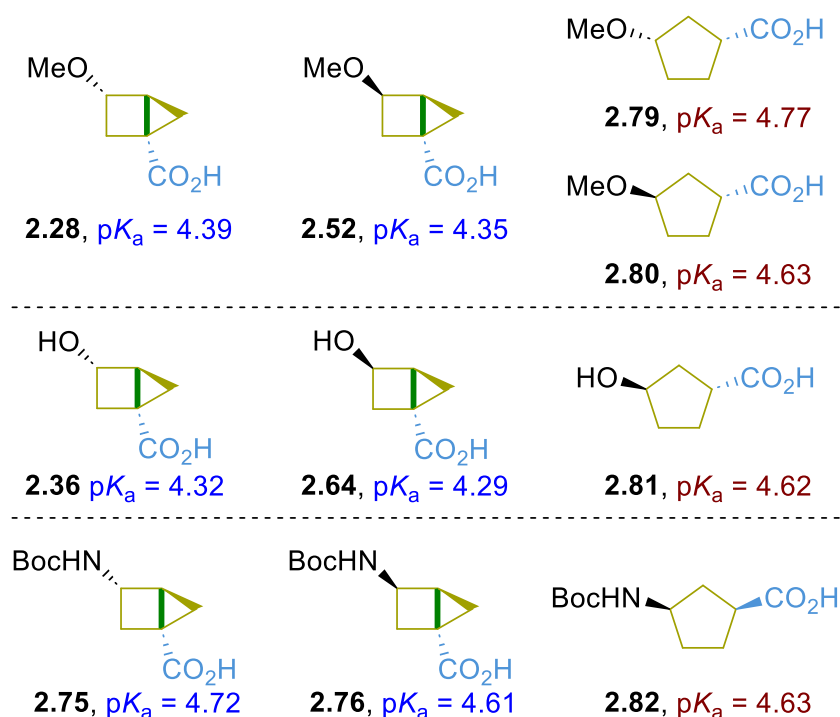


Рисунок 2.5. Вимірювання констант кислотності pK_a для сполук **2.28**, **2.36**, **2.52**, **2.64**, **2.75**, **2.76** та **2.79–2.82** (показано відносні конфігурації).

Додатково для низки похідних було виміряно значення показника ліпофільності $\log P$. Як зазначено на Рисунку **2.6**, у випадку *транс*-карбоксилату **2.50** спостерігалось суттєве зменшення ліпофільності у порівнянні з циклопентантовим похідним **2.83** (на 0.25 одиниць), в той час як у випадку *цис*-аналогу **2.26** значення $\log P$ значно не відрізнялось (зменшення на 0.07 одиниць).

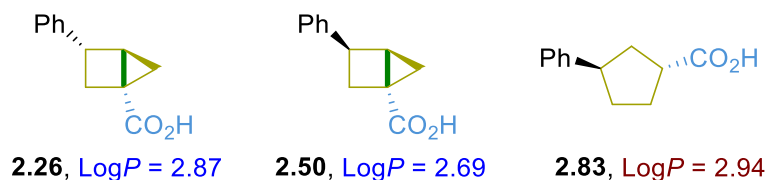


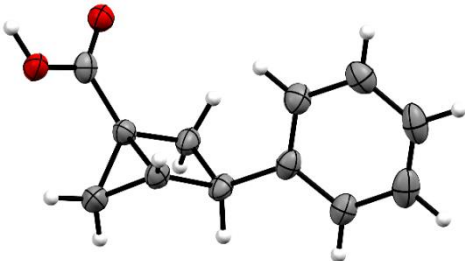
Рисунок 2.6. Вимірювання $\log P$ для сполук **2.26**, **2.50** та **2.83** (показано відносні конфігурації).

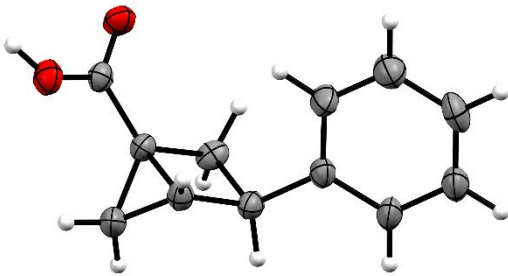
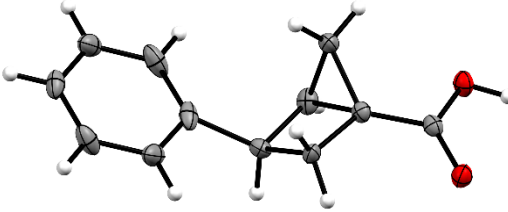
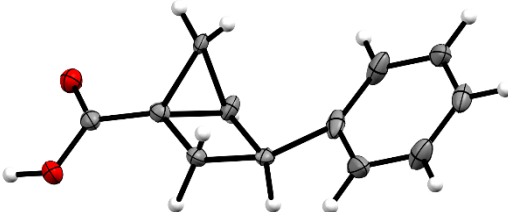
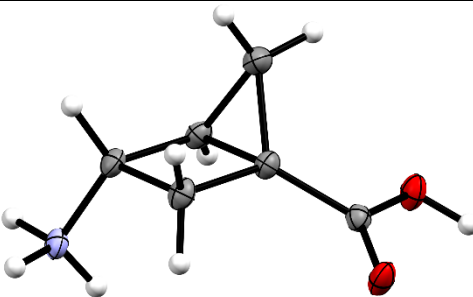
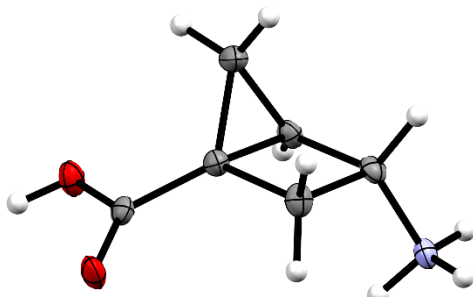
2.5. Молекулярні структури отриманих похідних біцикло[2.1.0]пентану

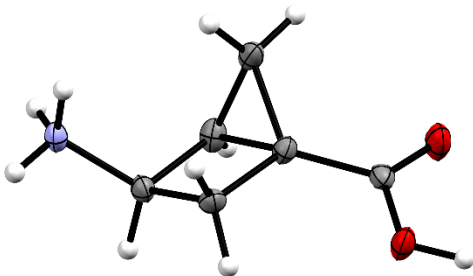
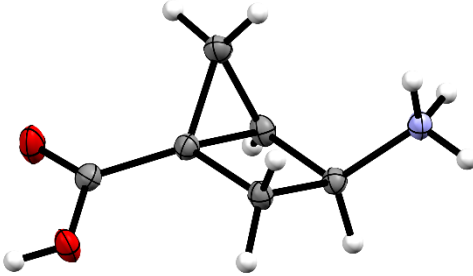
У рамках даного дослідження був проведений рентгеноструктурний аналіз індивідуальних кристалів похідних хаузану. Кристали було отримано повільним випаровуванням розчинника з розчину відповідної сполуки: у випадку *цис*-заміщеного карбоксилату **2.26** – у суміші гексану та метил-*трет*-бутилового етеру, для його *транс* аналогу **2.50** – у ТГФ. Кристали моногідратів відповідних гідрохлоридів енантімерно чистих амінокислот було отримано з наступних розчинників: (1*S*,2*S*,4*R*)-**2.73**·HCl·H₂O – ацетонітрил – етанол; (1*R*,2*R*,4*S*)-**2.73**·HCl·H₂O – ацетонітрил – етанол; (1*S*,2*R*,4*R*)-**2.74**·HCl·H₂O – чистий метанол; (1*R*,2*S*,4*S*)-**2.74**·HCl·H₂O – ацетонітрил – етанол.

Для кристалів (1*S*,2*S*,4*R*)-**2.73**·HCl·H₂O, (1*R*,2*R*,4*S*)-**2.73**·HCl·H₂O, (1*S*,2*R*,4*R*)-**2.74**·HCl·H₂O, (1*R*,2*S*,4*S*)-**2.74**·HCl·H₂O в елементарній комірці спостерігалась наявність лише одного індивідуального конформеру. Водночас, для фенільної похідної **2.26** було зафіксовано два дуже схожих конформери **2.26A** та **2.26Б**; у зразку *транс*-фенільного аналогу **2.50** у різних позиціях спостерігалась присутність двох енантімерів **2.50A** та **2.50Б**, що призводило до кристалографічної неупорядкованості (crystallographic disorder).

Таблиця 2.2. Молекулярна геометрія сполук **2.26**, **2.50**, **2.73**·HCl·H₂O та **2.74**·HCl.

#	Сполука	<i>r</i> , Å	φ_1 , ^a град	φ_2 , ^a град	$ \theta $, град ^b	ORTEP діаграми ^b
1	2.26A ^г	2.188	31.8	48.8	0.4	

2	2.26Б^г	2.184	33.7	52.8	0.5	
3	2.50А^д	2.141	36.2	46.6	166.8	
4	2.50Б^д	2.174	35.3	48.4	160.3	
5	(1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2.73	2.158	35.3	55.6	3.0	
6	(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2.73	2.168	31.6	55.9	3.0	

7	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 2.74	2.154	32.9	51.0	176.1	
8	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 2.74	2.161	32.6	50.5	176.6	
9	<i>cis</i> -1,3-C5 ^e	2.425	47.0	56.4	12.9	-
10	<i>trans</i> -1,3-C5 ^e	2.450	46.0	67.2	150.9	-

^a Встановлено відповідно до Рисунку **2.7**. ^b Оскільки значення кута θ протилежні для різних енантіомерів, до уваги бралось лише абсолютне значення θ . ^c Термальний еліпсоїд показаний з вірогідністю 30%. ^d Два незначно різні конформери в кристалній комірці. ^e Два енантіомери в кристалічній комірці призводили до кристалографічної неупорядкованості. ^e Середнє значення для *цис*- та *транс*-1,3-дизаміщених похідних цикlopентану [126, 127].

Для обговорення геометрії отриманих сполук, було використано метод діаграм вихідних векторів (exit vector plots, EVP) [126, 127]. Зазначений метод раніше використовувався для обговорення геометрії різноманітних циклічних систем [124, 128–134]. Цей підхід представляє обрану для аналізу дизаміщену циклічну систему як спрощену геометричну модель із векторами $\mathbf{n}_1$ та $\mathbf{n}_2$, що виходять з атомів C¹ та C² у напрямку відповідних їм замісників (Рисунок **2.7**). Розмір циклічної системи може бути оцінений за значенням відстані r між атомами C¹ та C², у той час як планарні кути φ_1 (між векторами $\mathbf{n}_1$ та C¹C³) та φ_2 (між векторами $\mathbf{n}_2$ та C³C¹), а також двогранний кут θ

(визначений векторами n_1 , C^1C^3 , та n_2) можуть бути використані для опису тривимірності молекули. Діаграми вихідних векторів (EVP) отримують, графічно вказуючи значення отриманих параметрів в координатах $r - \theta$, $\theta - \varphi_1/\varphi_2$, та/або φ_1/φ_2 .

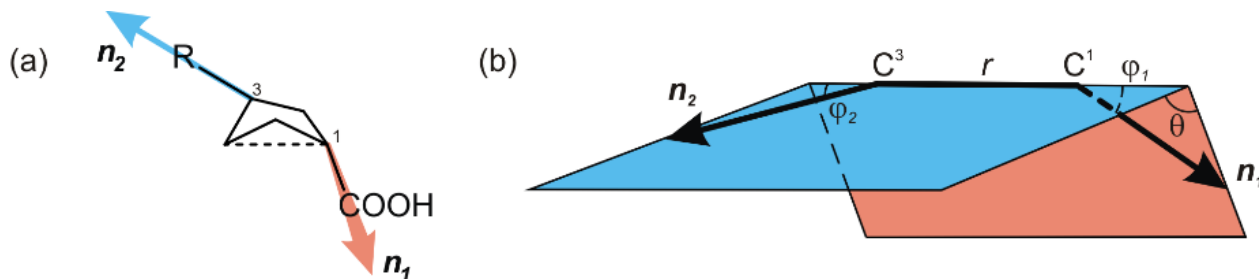


Рисунок 2.7. Визначення параметрів EVP.

Аналіз діаграм вихідних векторів сполук **2.26**, **2.50**, **2.73** та **2.74** показав, що *транс*-1,3-дизаміщені хаузани дещо менші ($r = 2.141\text{--}2.188 \text{ \AA}$) за відповідні циклопентанові аналоги ($r \sim 2.4 \text{ \AA}$), та певною мірою сплюснені ($\theta = 0.4\text{--}3.0^\circ$ та $160.3\text{--}176.6^\circ$ для *цис*- та *транс*-ізомерів у порівнянні з $\theta = 12.9^\circ$ та 150.9° (в середньому) для *цис*- та *транс*-1,3-дизаміщених похідних циклопентану, відповідно) (Рисунок **2.8**).

У координатах $\varphi_1 - \varphi_2$ похідні хаузану розташовані досить близько до відповідних сполук циклопентану, хоча і з дещо меншими значеннями φ_1/φ_2 . Таким чином, *цис*- та *транс*-1,3-дизаміщені біцикло[2.1.0]пентани можуть вважатись аналогами відповідних похідних циклопентану з фіксованою конформацією циклопентанового циклу у вигляді конверту, що є досить корисним з точки зору сучасних концепцій біоізостерного заміщення.

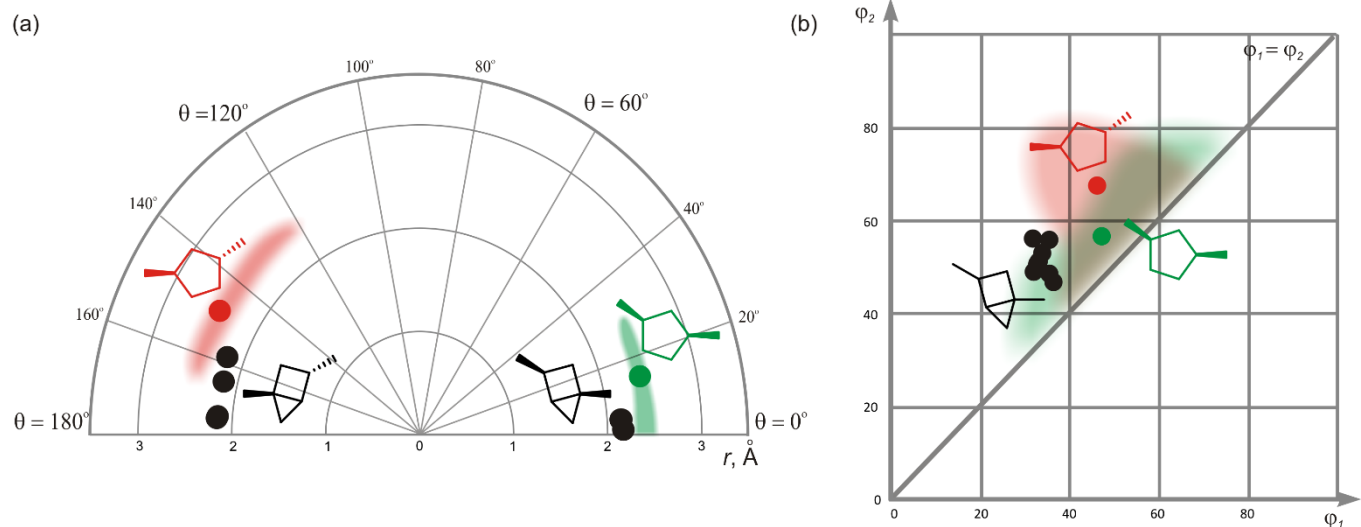


Рисунок 2.8. Геометричні параметри 1,3-дизаміщених похідних хаузану та циклопентану у (а) $r - \theta$ координатах (полярні координати), (б) $\phi_1 - \phi_2$ координатах. Позначені кольором області та точки відповідають всім експериментально зафіксованим та середнім значенням параметрів для 1,3-дизаміщених похідних циклопентану, відповідно [126, 127], чорні точки – значенням для 1,3-дизаміщених похідних хаузану.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ІНШИХ ПОХІДНИХ БІЦИКЛО[M.N.K]АЛКАНІВ

Згідно з літературними даними, синтез кожного окремого представника біцикло[m.n.k]алканів, особливо у випадку заданого нетипового способу, заміщення вимагає розробки індивідуального підходу. Загальні синтетичні процедури, що призводять до функціоналізованих біциклічних систем, є досить малорозповсюдженими і водночас – динамічно досліджуваними. У попередньому розділі був обговорений підхід на основі електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярного алкілювання, що дозволило синтезувати функціоналізовані похідні біцикло[2.1.0]пентану з високими виходами. З огляду на продемонстровану толерантність даного методу до різних функціональних груп та високу результативність, в даному розділі дисертаційної роботи буде показано застосування цього методу для синтезу систем із більшою кількістю атомів у циклі.

3.1. Синтез та властивості біцикло[m.n.0]алканів

3.1.1 Синтез похідних біцикло[3.1.0]гексану

Як і в попередніх розділах, першим етапом синтезу біцикло[3.1.0]гексану була реакція електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку в комерційно доступних об'єктах.

Роботу було розпочато з бромовання метилового естеру циклогексенкарбонової кислоти **3.1** з отриманням диброміду **3.2** – ключового інтермедіату в синтезі *транс*-1,4-дизаміщених похідних біцикло[3.1.0]гексану (Схема **3.1**). Подальша циклізація з використанням надлишку LiHMDS за низьких температур (методика, що була оптимізована і детально описана у попередньому розділі) дозволила отримати бромід **3.3** з виходом 83%.

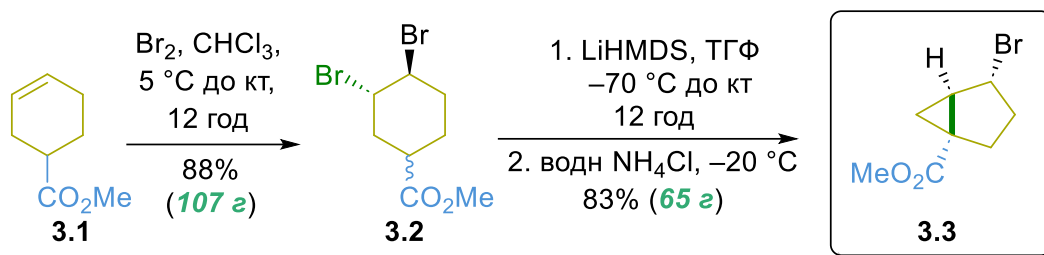


Схема 3.1. Синтез броміду **3.3** (показано відносні конфігурації).

Як відомо, функціоналізація подвійного зв'язку в несиметричних молекулах не завжди є регіоселективною. Дійсно, при обробці алкену **3.1** *N*-бромсукцинїмідом у метанольному розчині відбувалося утворення не тільки сумішей діастереомерів, а й регіоізомерів у співвідношенні 1:1 (сполуки **3.4** і **3.5**, Схема 3.2). На щастя, при обробці даної суміші 2.5-кратним надлишком LiHMDS було отримано виключно продукт циклізації **3.6** з виходом 45%, речовина **3.5** у циклізацію не вступала і могла бути легко відділена у ході очистки. Подальший лужний гідроліз метилового естеру **3.6** з використанням моногідрату гідроксиду літію призводив до цільової кислоти **3.7** з виходом 93% у кількості 5 г.

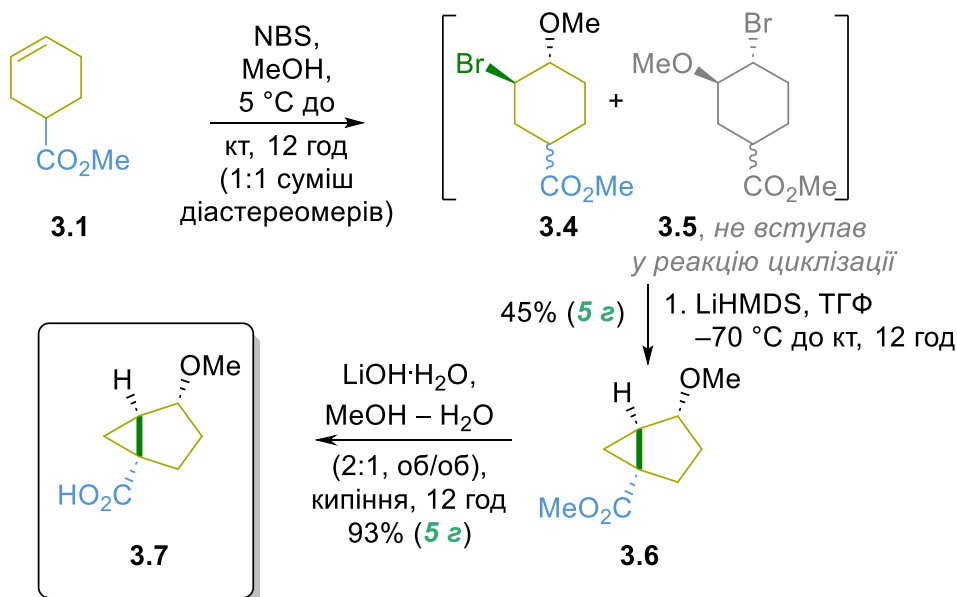


Схема 3.2. Синтез карбонової кислоти **3.7** (показано відносні конфігурації).

Схожим чином, азидоїдування сполуки **3.1** з використанням азиду натрію та молекулярного йоду призводило до суміші регіоізомерів **3.8** та **3.9**, які без додаткової очистки вводили в реакцію циклізації (Схема 3.3). Сполуку **3.10** було отримано з виходом 42%, яку простими хімічними трансформаціями послідовно було перетворено в відповідну азидокислоту **3.11**, амінокислоту **3.12** та аміноестер **3.13** з високими виходами у декаграмових масштабах.

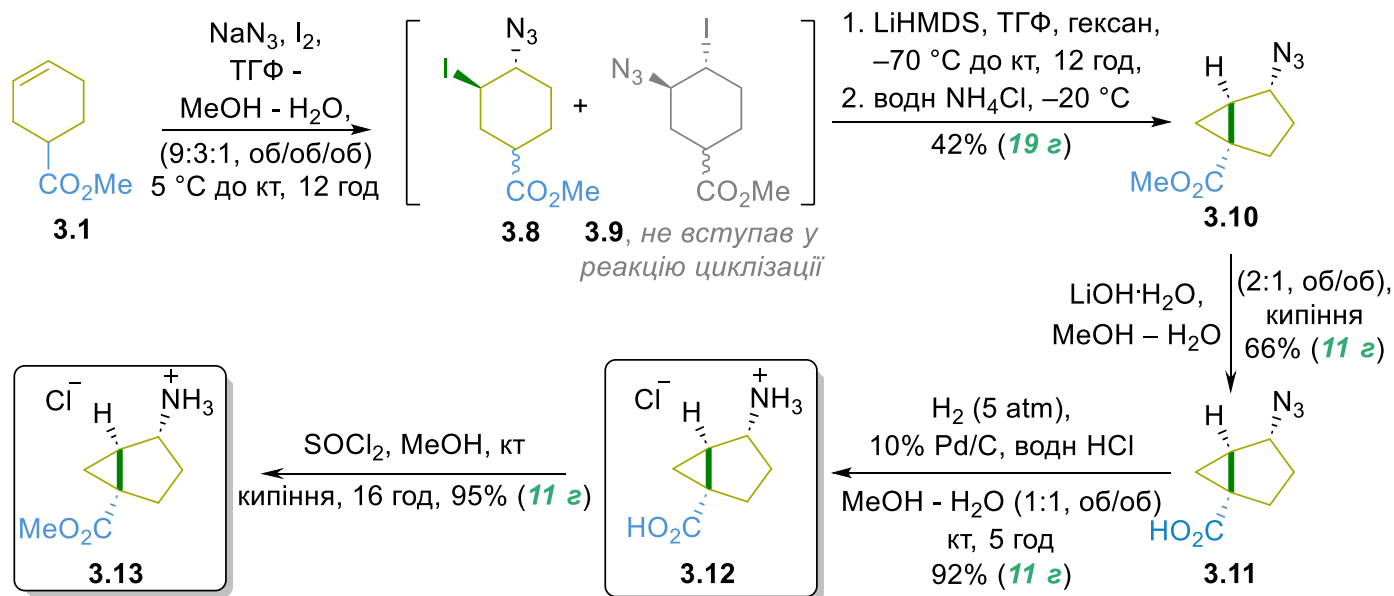


Схема 3.3. Синтез сполук **3.12** та **3.13** (показано відносні конфігурації).

Отриманий раніше бромід **3.3** було використано як вихідну сполуку для отримання низки похідних *транс*-біцикло[3.1.0]гептану (Схема 3.4). На відміну від випадку меншого гомологу – біцикло[2.1.0]пентану (хаузану), реакції нуклеофільного заміщення в циклі відбувалися гладко, без помітної деструкції біциклічного фрагменту. Так, реакція броміду **3.3** з KSAc у ДМФ дозволила отримати *транс*-тіоацетат **3.14** з виходом 89% у кількостях понад 25 г. Подальше окиснювальне хлорування за класичною методикою призводило до отримання сульфонілхлориду **3.15** з виходом 63%.

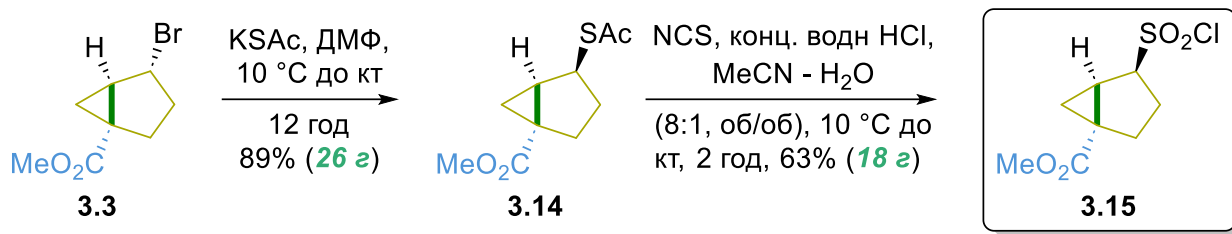


Схема 3.4. Синтез сульфоніл хлориду **3.15** (показано відносні конфігурації).

Аналогічним чином було успішно синтезовано *транс*-карбонову кислоту **3.17**. Обробляючи бромід **3.3** метилатом натрію у метанолі при 10 °С, було здійснено реакцію нуклеофільного заміщення атому броду на метоксильний фрагмент з оберненням конфігурації стереоцентру, продукт **3.16** було виділено з виходом 50% (Схема 3.5). Подальший лужний гідроліз за стандартних умов дозволив отримати *транс*-ізомер **3.17** з виходом 45%.

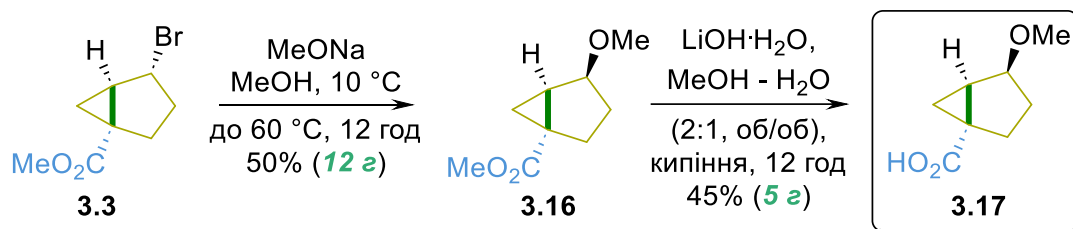


Схема 3.5. Синтез метоксикарбонової кислоти **3.17** (показано відносні конфігурації).

Не зупиняючись на цьому, реакцією броміду **3.3** з азидом натрію у ДМФ було синтезовано азид **3.18** у вигляді суміші двох діастереомерів у співвідношенні 6:1, після лужного гідролізу і перекристалізації отримували кислоту **3.19** у вигляді одного діастереомеру з виходом 56% (Схема 3.6). Подальше каталітичне гідрування у присутності соляної кислоти дозволяло виділити гідрохлорид *транс*-амінокислоти **3.20** з виходом 93%. Остання, під дією тіонілхлориду в метанолі вступала у реакцію естерифікації з утворенням аміноестеру **3.21** з виходом 94%.

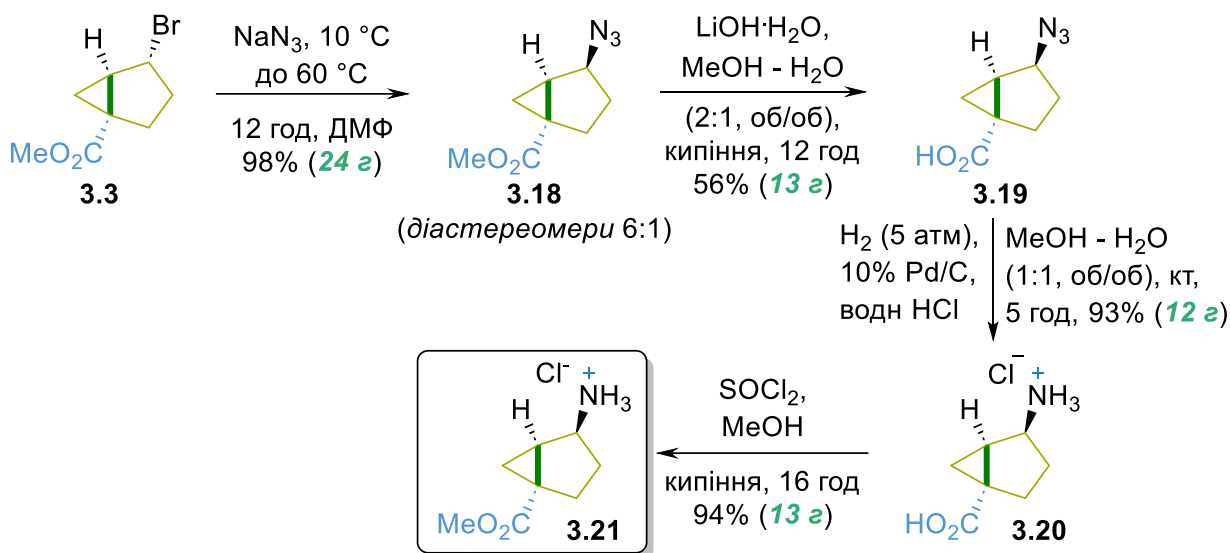


Схема 3.6. Синтез *транс*-амінокислоти **3.20** та естеру **3.21**.

3.1.2. Синтез та властивості похідних біцикло[3.2.0]гептану

Наступним об'єктом для вивчення особливостей реакції електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та реакції внутрішньомолекулярного нуклеофільного алкілювання було обрано комерційно доступний естер циклогептенкарбонової кислоти **3.22** – ключову вихідну сполуку для синтезу біцикло[3.2.0]гептану (Схема 3.7). Обробка цього алкену *N*-бромсункцинімідом у метанолі призводила до синтезу броміду **3.23** з виходом 87% із співвідношенням діастереомерів 2:1. З огляду на симетричність вихідного алкену в цьому випадку була виключена проблематика регіоселективності функціоналізації подвійного зв'язку.

Аналогічним чином флуорид **3.24** було отримано реакцією алкену **3.22** з *N*-бромсункцинімідом та $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ з виходом 83%. Обидва перетворення було успішно здійснено у масштабі більше 50 г продукту. Цікаво, що при спробі синтезу сполуки **3.25** шляхом додавання розчину сполуки **3.23** у ТГФ до розчину LiHMDS за температури $-70\text{ }^\circ\text{C}$ утворення бажаного продукту зафіксовано не було. Ретельний підбір умов показав, що для успішного синтезу цільової сполуки **3.25** критично важливим є

температурний режим – за температури нижче $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ та вище $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ утворення потрібного продукту не спостерігалось. Масштабування оптимізованої процедури дозволило отримати 44 г бажаного *цис*-метоксизаміщеного естеру **3.25** з виходом 81%. Повторюючи експеримент з флуоридом **3.24**, було успішно синтезовано сполуку **3.26** з виходом 85% у декаграмовому масштабі. Лужний гідроліз метилових естерів за допомогою гідроксиду літію дозволив отримати кислоти **3.27** та **3.28** з високими препаративними виходами без слідів продукту розкриття циклічної системи.

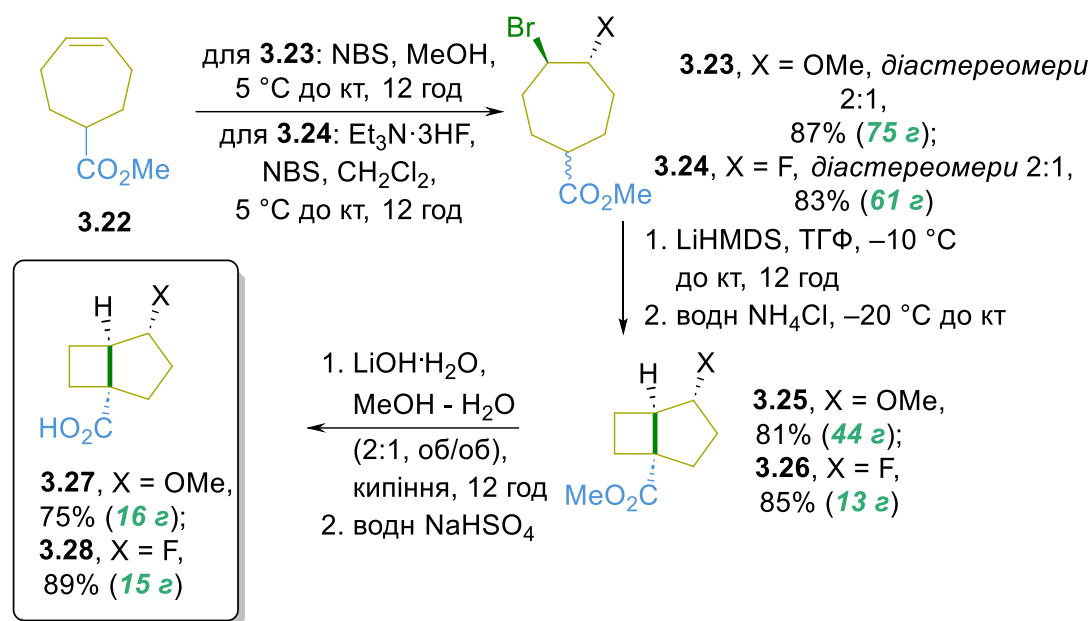


Схема 3.7. Синтез біцикло[3.2.0]гептану похідних **3.27** та **3.28** (показано відносні конфігурації).

Наступним кроком став синтез йодоазиду **3.29** з використанням процедур із уже обговорених синтезів його молодших гомологів (Схема **3.8**). Подальша внутрішньомолекулярна циклізація за оптимізованих умов дозволила отримати біциклічний азидоестер **3.30** з препаративним виходом 66% на масштабі 75 г цільового продукту. Наступні трансформації функціональних груп (включаючи відновлення за Штаудінгером, встановлення та зняття захисних груп і гідроліз естерів) дозволило

отримати ряд цінних біфункціональних будівельних блоків **3.31–3.34** з високими виходами у мультиграмовій кількості.

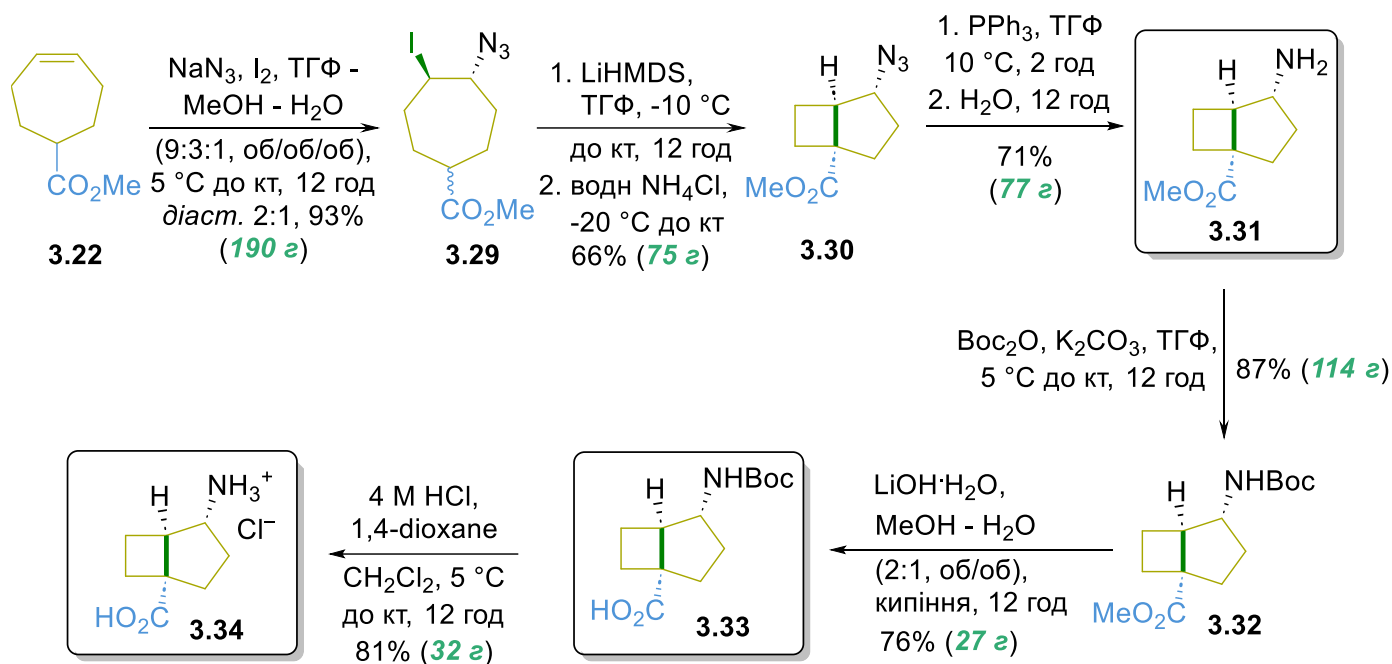


Схема 3.8. Синтез амінокислоти **3.34** та її похідних (показано відносні конфігурації).

Фіналізувати серію похідних біцикло[3.2.0]гептану в рамках даної частини роботи було вирішено біциклічною гідроксикислотою **3.38**. Синтез було розпочато з електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку з використанням *N*-бромосукциніміду у системі розчинників ацетонітрил-вода з виходом 99% (Схема **3.9**). Силільний захист було введено за допомогою *трет*-бутилдиметилсиліл хлориду, з використанням імідазолу та ДМФ як розчинника – після 12 год перемішування реакційної суміші за кімнатної температури було синтезовано 81 г захищеного продукту **3.36** з виходом 90%. Циклізація проводилась за адаптованими для цього класу сполук умовами, внаслідок чого бажаний біциклічний естер **3.37** було отримано у кількості 43 г з виходом 68%. Наостанок, гідроліз естеру за допомогою гідроксиду літію призводив і до десилілювання, в ході якого було отримано бажану кислоту **3.38** з високим виходом 82% на масштабі 23 г.

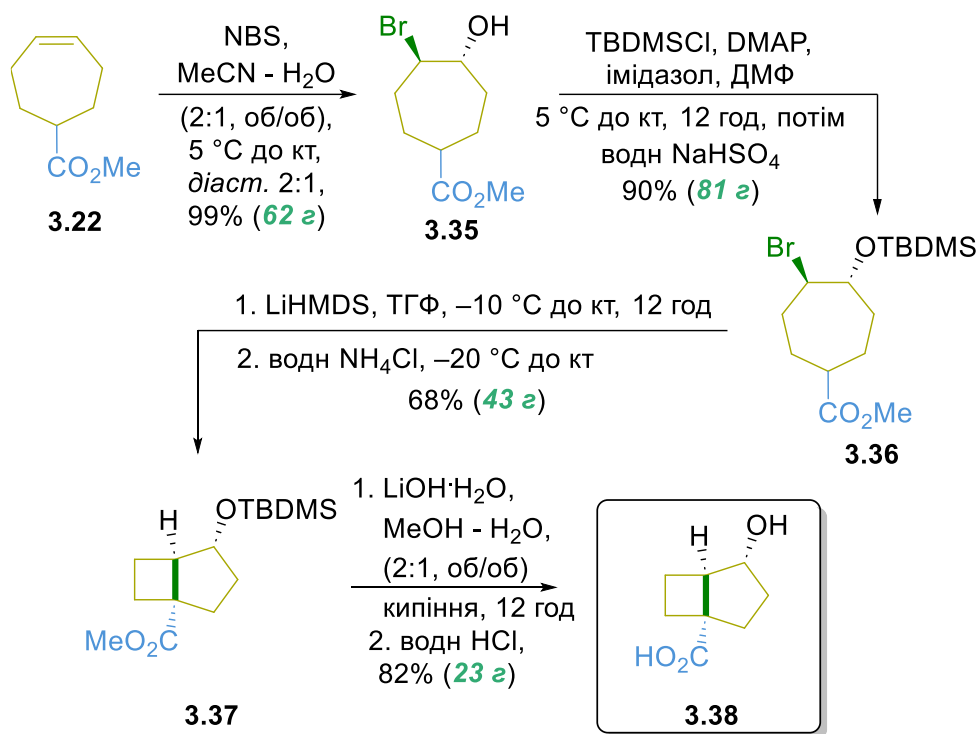


Схема 3.9. Синтез гідрокислоти **3.38** та її похідних (показано відносні конфігурації).

3.2. Підбір умов функціоналізації екзоциклічного подвійного зв'язку

Подальше дослідження було присвячено електрофільній функціоналізації екзоциклічного подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярному нуклеофільному алкілюванню, яке дозволяє отримувати біцикло[m.n.1]циклоалкани.

Спочатку було проведено реакцію олефінування за Віттігом комерційно доступних кетонів з використанням трифенілфосфоній йодиду. Випробувавши різні умови проведення реакції, було визначено, що найкращим варіантом для нелетких нітрогеновмісних кетонів **3.39–3.42** є комбінація *трет*-бутилату калію у ТГФ за $-10\text{ }^\circ\text{C}$, тоді як для летких оксигеновмісних сполук **3.43–3.46** реакцію оптимально проводити з використанням гідриду натрію у ДМСО із подальшою відгонкою продукту у вакуумі. Вихід продуктів **3.47–3.55** у вищевказаних перетвореннях сягав 38–62% (Схема 3.10).

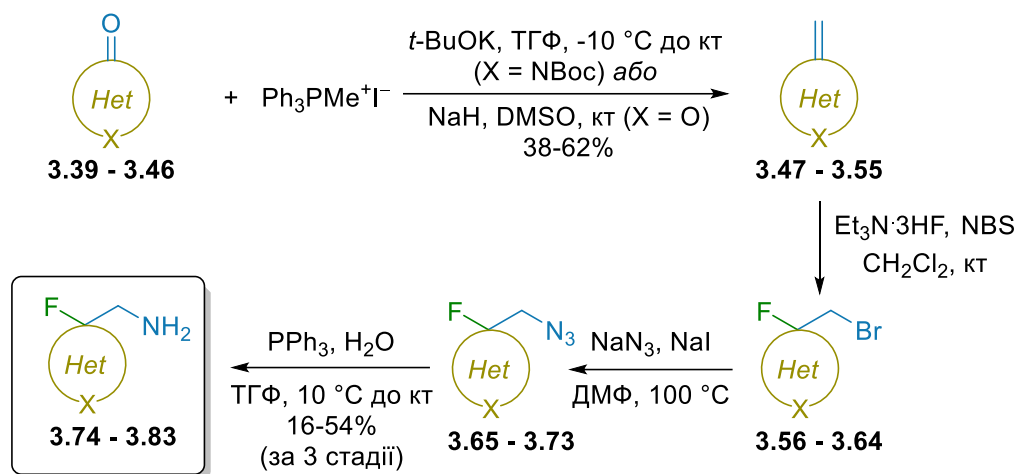


Схема 3.10. Модельні експерименти при підборі умов функціоналізації екзоциклічного подвійного зв'язку

Реакція отриманих екзоциклічних алкенів з *N*-бромосукцинімідом у присутності $\text{NEt}_3\cdot 3\text{HF}$ у дихлорометані приводила до відносно ефективного утворення низки бромofлуоридів **3.46–3.64** (Рисунок 3.1 та 3.2). Варто зазначити, що у випадку бромідів **3.57** та **3.63** спостерігалось утворення двох регіоізомерів у співвідношенні 1:1 та 2:1 відповідно; у всіх інших випадках реакція протікала регіоселективно. Крім того, у випадку синтезу бромofлуориду **3.62** спостерігалась суттєва побічна реакція елімінування HF .

Для визначення стабільності отриманих бромofлуоридів в умовах реакції нуклеофільного заміщення і можливості використання подібних систем в реакції внутрішньомолекулярного алкілювання, було проведено реакцію нуклеофільного заміщення з азидом натрію. У жодному випадку в цих умовах не спостерігалось утворення продуктів елімінування чи іншого виду деструкції; азиди **3.65–3.73** було успішно синтезовані і використані у наступній стадії без додаткової очистки.

Спроба відновлення азидного фрагменту у сполуках **3.65–3.73** у каталітичному варіанті з використанням Палладію на активованому вугіллі була відносно успішною – бажаний продукт утворювався селективно, без побічних процесів елімінування, але для

досягання повної конверсії був необхідний досить довгий час проведення процесу (до 1 тижня). В той же час, відновлення азидної групи за Штаудінгером не мало таких недоліків, внаслідок чого, було успішно синтезовано аміни **3.74–3.82** з виходом 16–54% на 3 стадії.

Таким чином, у даній частині дисертаційної роботи було перевірено регіоселективність реакції бромofлюорування екзоциклічного подвійного зв'язку та продемонстровано стабільність відповідних третинних флуоридів **3.56–3.82** в умовах реакцій нуклеофільного заміщення та каталітичного чи еквівалентного відновлення.

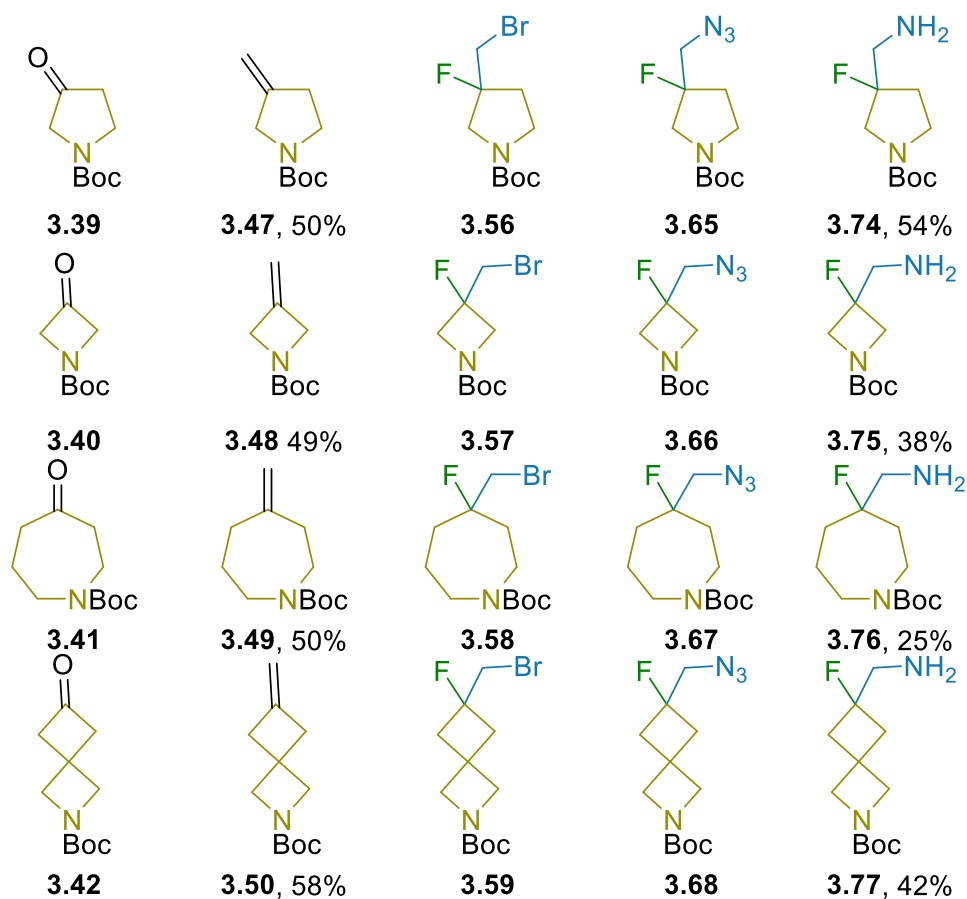


Рисунок 3.1. Нітрогеновмісні сполуки, отримані в даній частині роботи.

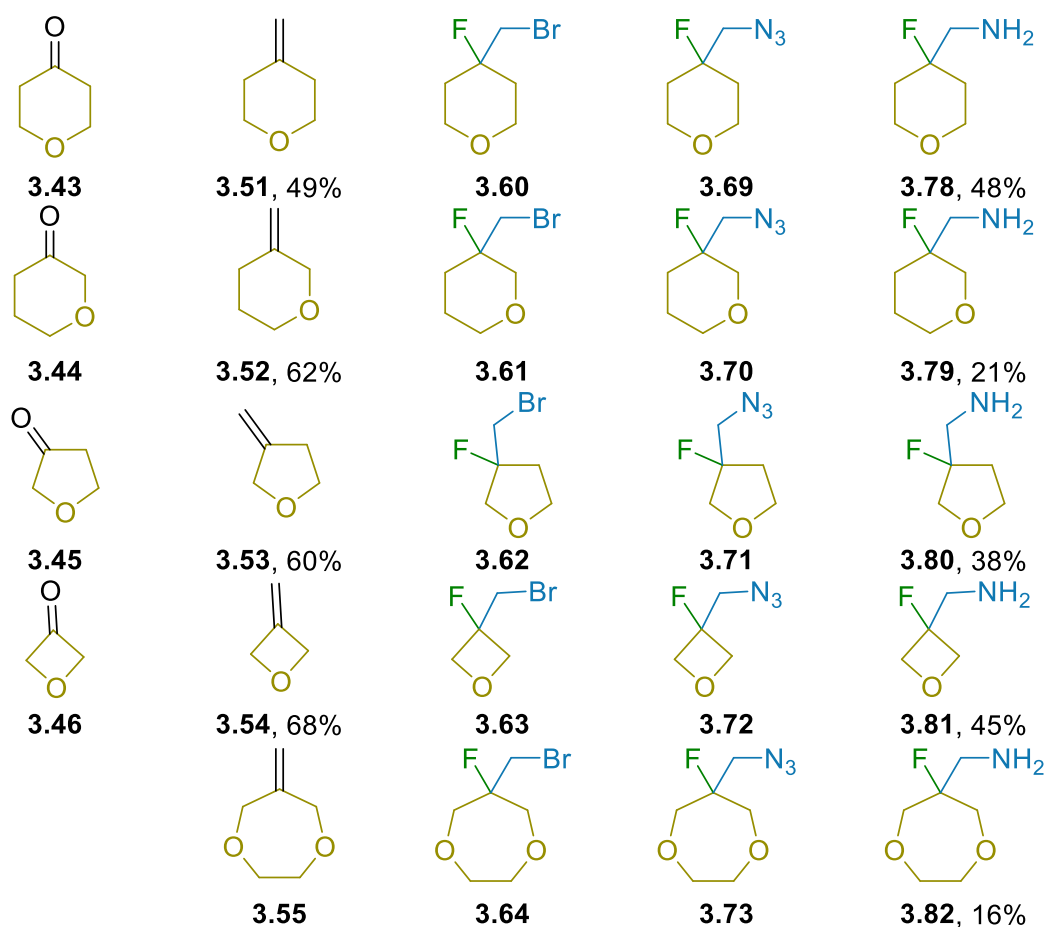


Рисунок 3.2. Оксигеновмісні сполуки, отримані в даній частині роботи.

3.3. Синтез та властивості біцикло[m.n.1]алканів

Визначивши потенційні можливості методу функціоналізації екзоциклічного подвійного зв'язку та проаналізувавши доступність вихідних сполук, було обрано сім вихідних кетонів для олефінування за Віттігом і подальших досліджень утворених алкенів.

3.3.1. Синтез та властивості похідних біцикло[4.1.1]октану

Першим із таких кетонів був нітрилокетон **3.83**, який шляхом олефінування за Віттігом було перетворено на алкен **3.84** з високим виходом. Подальша реакція ціаноалкену **3.84** з NBS у метанолі або з NBS та Et₃N·3HF дозволила отримати

метоксибромід **3.85** та бромofлуорид **3.86** з виходами 87% та 75%, відповідно, кожен у вигляді суміші діастереомерів. Слід додати, що сполуки **3.85** та **3.86** виявили обмежену стабільність до нагрівання, і при тривалій перегонці було зафіксовано значний ступінь деструкції. Через проблеми зі стабільністю подальший синтез сполук **3.87** та **3.88** проводився без додаткової очистки вихідних речовин. Аналогічно до похідних біцикло[3.2.0]гептану, біциклічні нітрили **3.87** та **3.88** було синтезовано з виходами 69% та 79% циклізацією при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Отримані нітрили піддавались лужному гідролізу з використанням гідроксиду калію з утворенням біциклічних карбонових кислот **3.89** та **3.90** з виходами 84% у масштабі 31 та 30 г відповідно.

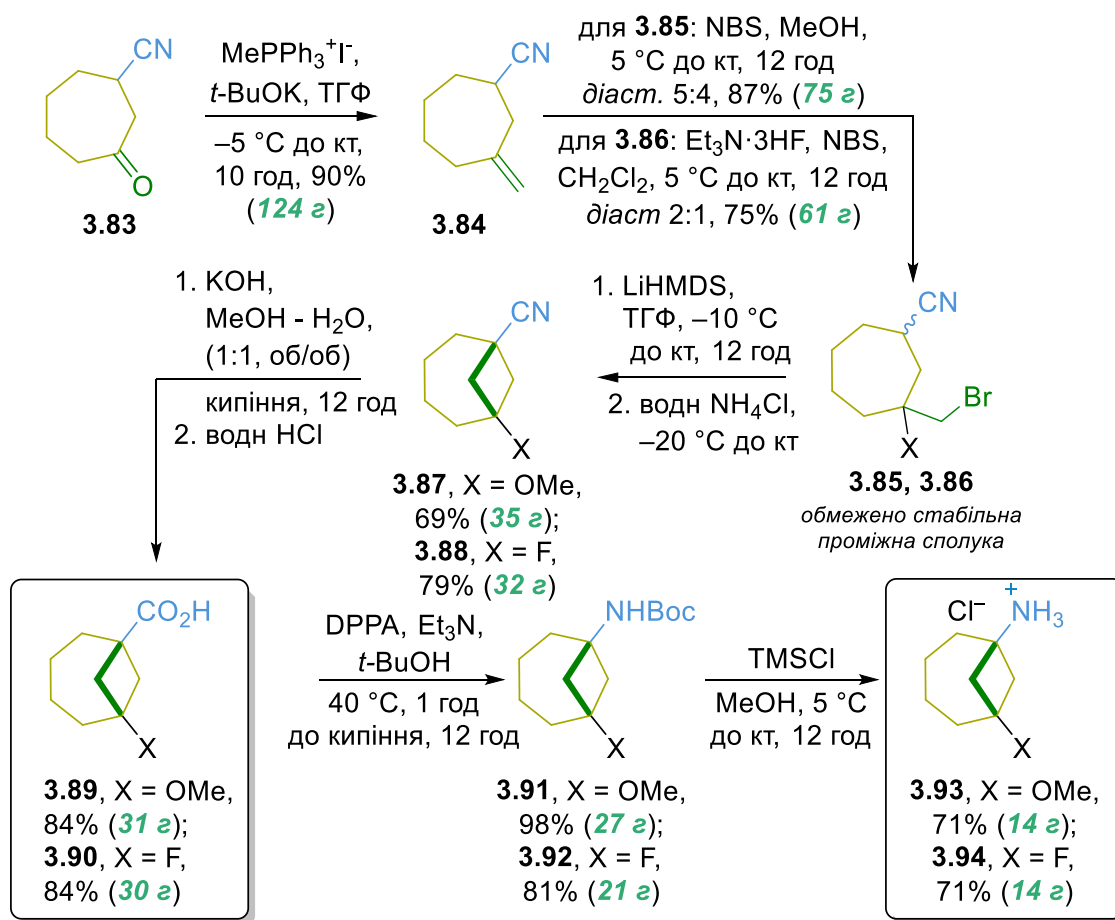


Схема 3.11. Синтез похідних біцикло[4.1.0]октану **3.89**, **3.90** та **3.93**, **3.94**

Перегрупування Курціуса за модифікованою процедурою з використанням DPPA та *трет*-бутанолу дозволило отримати *N*-Вос захищені аміни **3.91** та **3.92**. Нарешті, зняття захисту безводною HCl дало аміни **3.93** та **3.94** у вигляді солей з виходами 71% у декаграмовому масштабі.

Йодоазидування алкену **3.84** за відпрацьованою раніше процедурою, протікало з утворенням суміші діастереомерів з виходом 98% (Схема **3.12**). Утворений йодид **3.95** було використано у наступній стадії без додаткової очистки через низьку стабільність сполуки. Внутрішньомолекулярна циклізація за оптимізованих умов давала азидонітрил **3.96** з високим (77%) виходом на масштабі 129 г цільового продукту.

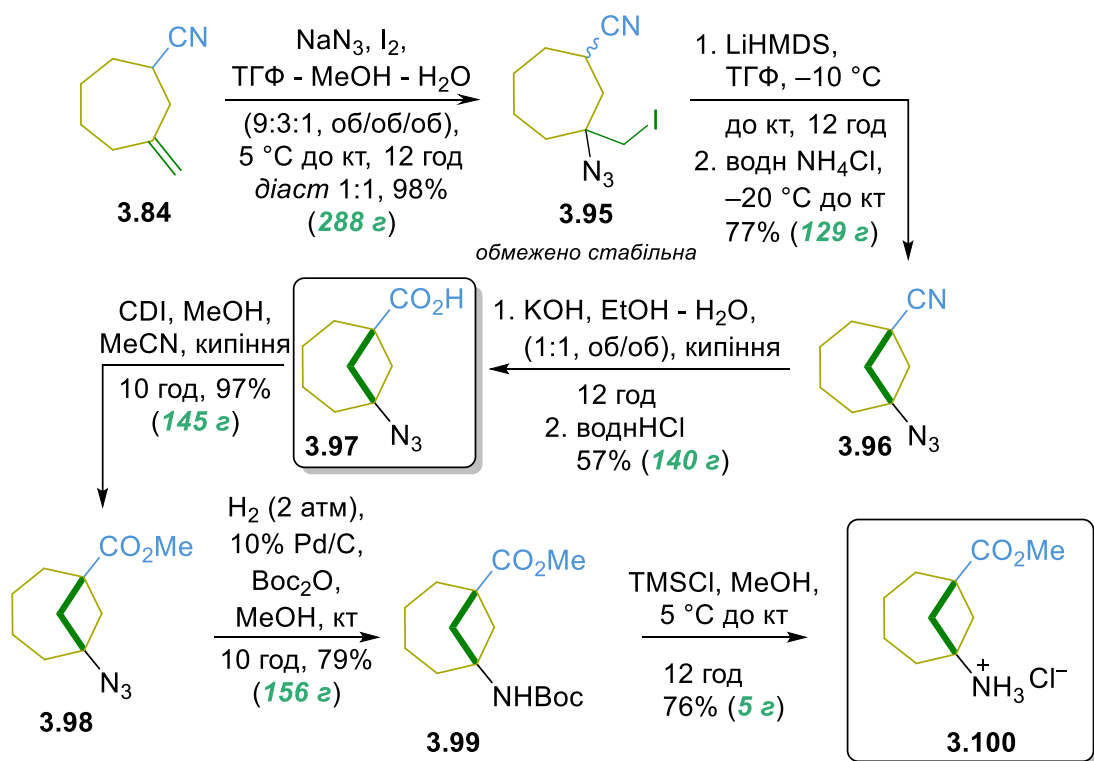


Схема 3.12. Синтез біциклічних сполук **3.97** та **3.100**.

Лужний гідроліз нітрильного фрагменту чисто, хоч і з середнім виходом, давав кислоту **3.97**, яку послідовністю реакцій естерифікації за Штегліхом, каталітичного

відновлення азиду з перехопленням генерованого аміну на Woc_2O та подальшим зняттям захисної групи було перетворено на амін **3.100** з високим загальним виходом.

Проміжну сполуку **3.99** також було використано для синтезу будівельних блоків **3.101** та **3.102** шляхом послідовного лужного гідролізу та зняття Woc -захисної групи в кислих умовах (Схема 3.13).

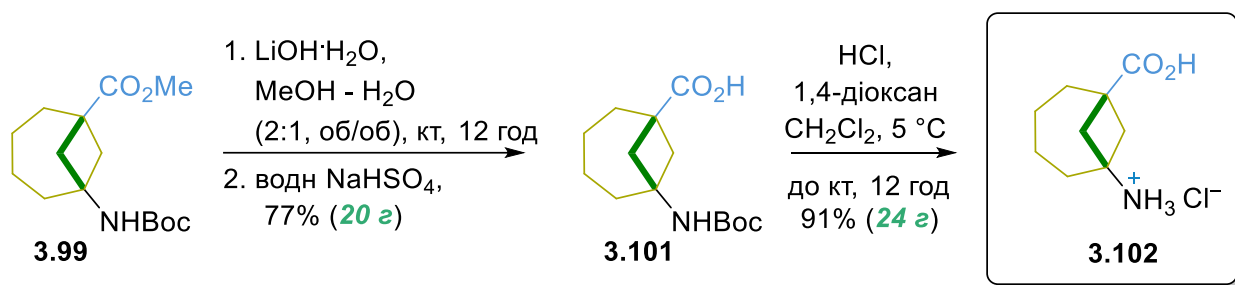


Схема 3.13. Синтез Woc -похідної **3.101** та амінокислоти **3.102**.

3.3.2. Синтез похідних біцикло[2.2.1]гептану

Досліджувану у цій роботі синтетичну стратегію гіпотетично також можна застосувати для одержання похідних біцикло[2.2.1]гептану. Слід зазначити, що в літературі зустрічаються приклади використання внутрішньомолекулярного алкілювання енолятів для синтезу подібних біциклічних систем, проте в описаних методах для побудови бажаного біциклічного фрагменту використовували інші ретросинтетичні підходи [135–138].

Розроблений у даному дослідженні підхід полягав в використанні відомого з літературних джерел 4-метиленициклогексан карбоксилату **3.104**. Синтез цієї сполуки, згідно описаної процедури, відбувався з використанням $\text{MePPh}_3^+\text{Br}^-$ та n -бутиллітію як основи [139]. Після оптимізації було показано, що застосування *трет*-бутилату калію також дозволяє отримати до 250 г алкену **3.104** без зниження виходу цільового продукту та у набагато зручніших для експериментатора умовах.

Реакція екзоциклічного алкену **3.104** з *N*-бромосукцинімідом у відповідному розчиннику або в присутності Et₃N·3HF дозволила отримати відповідні метокси- (**3.105**), етоксиди- (**3.106**) та флуоропохідні (**3.107**) з виходами 87–91% (Схема 3.14). Усі вищезгадані сполуки було синтезовано у кількості більше 100 г у вигляді суміші діастереомерів, і враховуючи їх певну нестабільність – одразу використано у наступній стадії. Проведення внутрішньомолекулярної циклізації з використанням LiHMDS за охолодження до –10 °С дозволило отримати цільові біциклічні сполуки **3.108–3.110**, хоча і з нижчими за посередні виходами (31–36%). Після успішної циклізації отримані естери **3.108–3.110** піддавались лужному гідролізу з використанням КОН, даючи карбонові кислоти **3.111–3.113** з виходом 77–90% у кількості 19–22 г. Подальше перетворення в модифікованих умовах реакції Курціуса дозволило отримати *N*-Вос захищені аміни **3.114–3.116**, які зазнавали кислотного розщеплення з утворенням цікавих будівельних блоків **3.117–3.119** з хорошими загальними виходами.

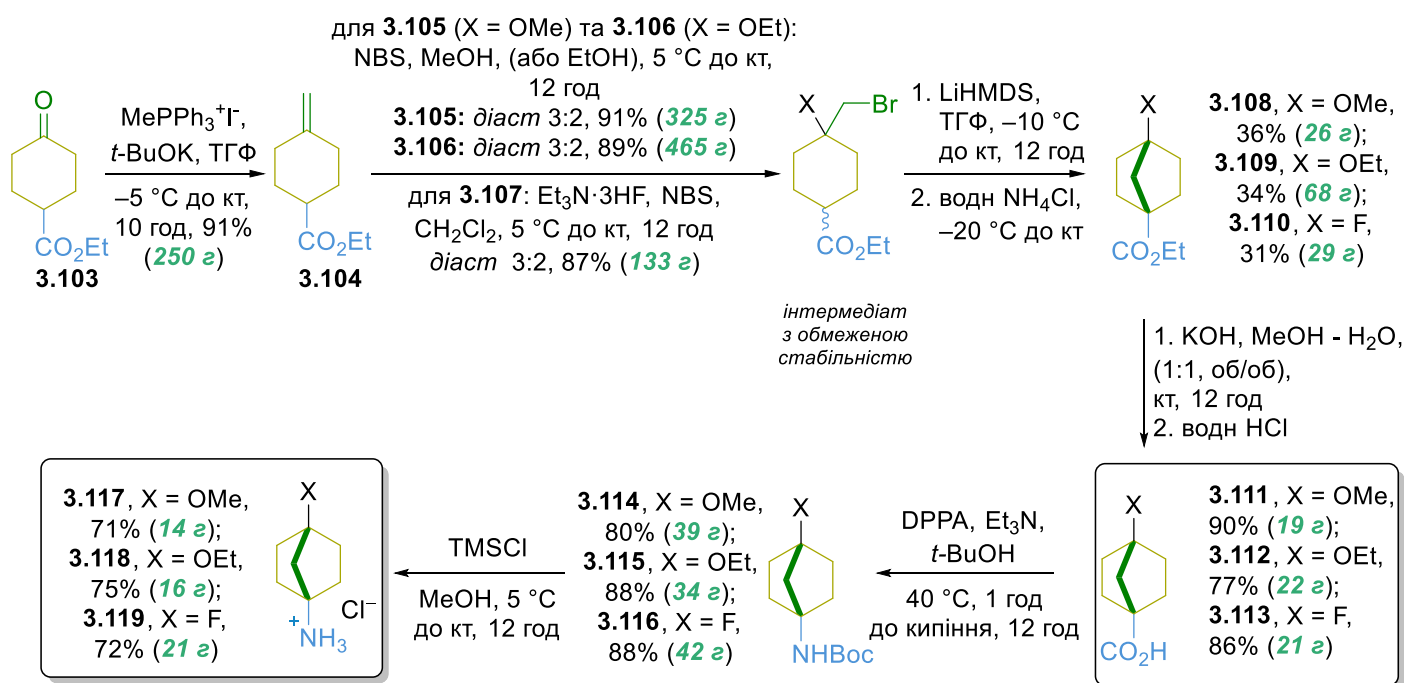


Схема 3.14. Синтез біциклічних похідних **3.111–3.113** та **3.117–3.119**.

Крім синтезу відповідних амінів, кислоти **3.111** та **3.113** було використано для синтезу спиртів **3.120** та **3.121** за реакцією з $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ як відновним агентом (Схема 3.15). Подальше їх окиснення за Сверном дозволило отримати альдегіди **3.122** та **3.123** з препаративними (64–68%) виходами, які, реагуючи з реагентом Охіри-Бестмана давали алкіни **3.124** та **3.125** з виходом 59% та 34% відповідно.

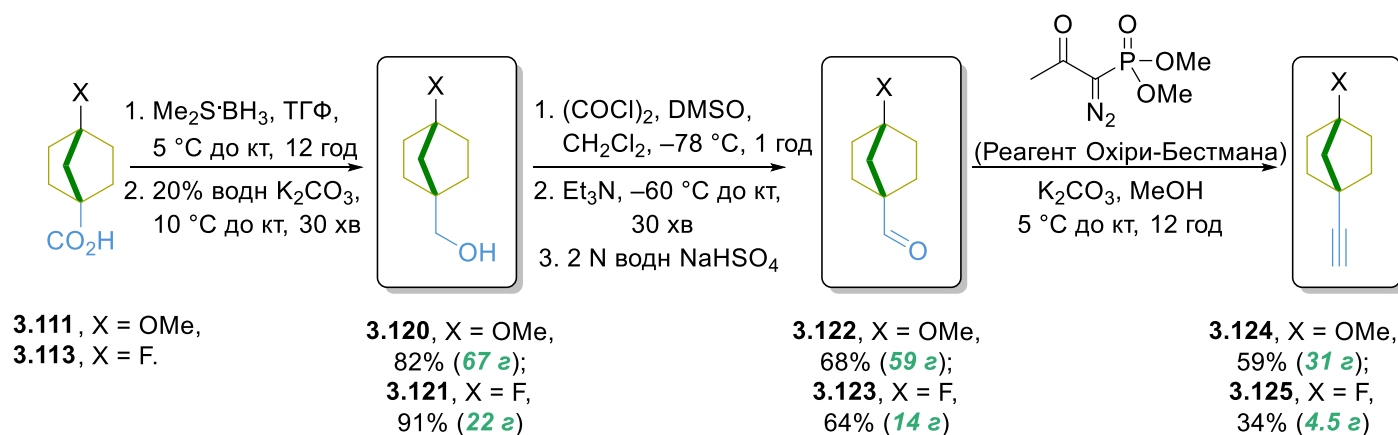


Схема 3.15. Синтез біциклічних похідних **3.120–3.125**.

Спирт **3.121** було введено в реакцію Апеля, що дозволило отримати бромід **3.126** з виходом 83% у кількості 38 г (Схема 3.16). Подальше нуклеофільне заміщення з азидом натрію у ДМФ давало азид **3.127**, останній піддавався каталітичному гідруванню на паладієвому каталізаторі у присутності гідрогенхлориду з утворенням гідрохлориду аміну **3.128** з виходом 74%.

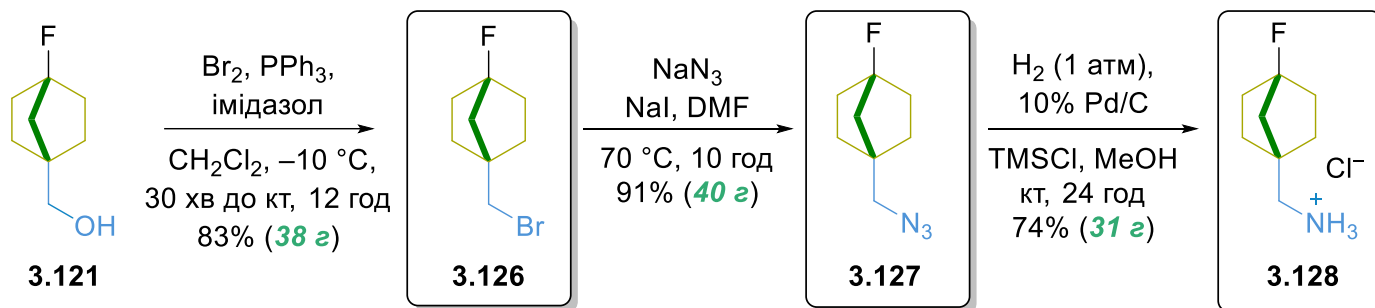


Схема 3.16. Синтез біциклічних похідних **3.126–3.128**.

Як і у випадку його вищезгаданих аналогів, йодоазид **3.129** було синтезовано з алкену **3.104** за допомогою реакції з NaN_3 та молекулярним йодом з виходом 83% (Схема 3.17). Подальша нуклеофільна циклізація проведена в уже класичних умовах призводила до утворення біциклічного естеру **3.130** з виходом 25%, яка в ході подальшого лужного гідролізу давала азидокислоту **3.131**. Перегрупування Курціуса в модифікованих умовах та кислотне розщеплення утвореної сполуки **3.132** дозволило виділити 26 г аміноазиду **3.133** у вигляді гідрохлориду з виходом 49%.

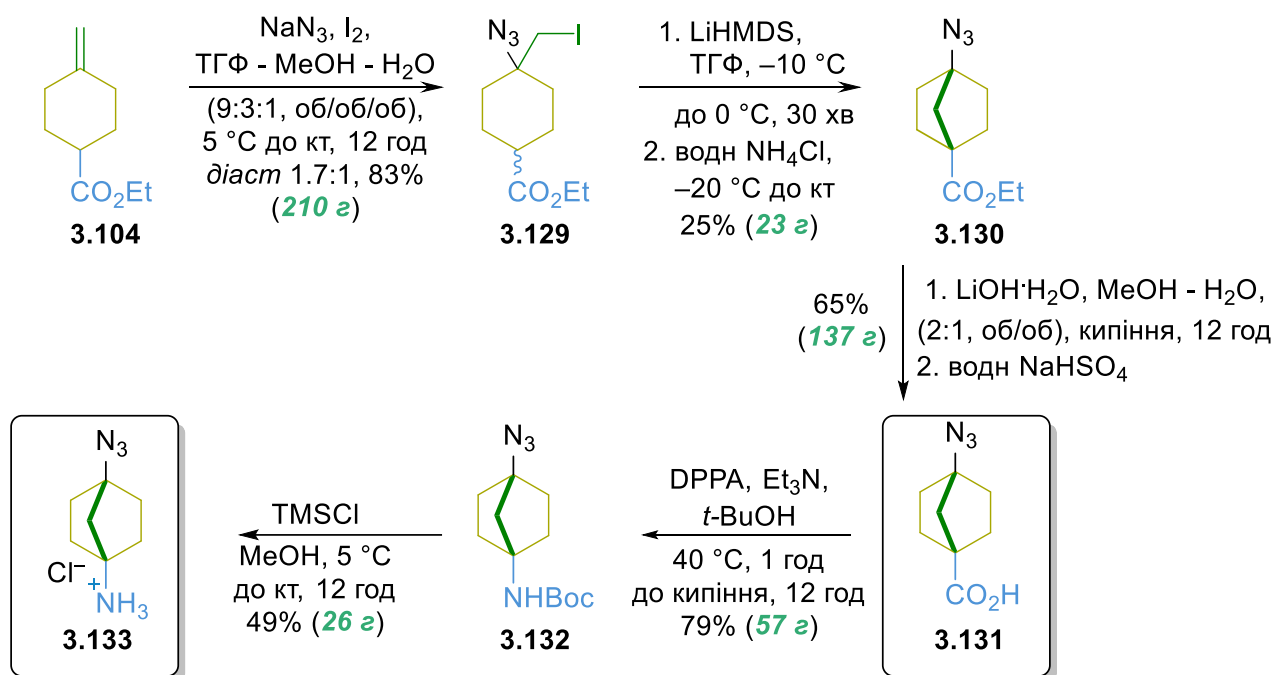


Схема 3.17. Синтез біциклічних похідних **3.130**, **3.133**.

Синтез біциклічних сполук з вільною гідроксильною групою було проведено за наступною схемою. Алкен **3.104** було перетворено у спирт **3.134** реакцією з NBS у присутності води з виходом 86% у вигляді суміші діастереомерів 2:1 (Схема 3.18). Реакція силілювання дала захищений спирт **3.135**, подальше внутрішньомолекулярне алкілювання якого призводило до біциклічного естеру **3.136** з незвичайно високим для цього класу сполук виходом 68%. Лужний гідроліз естерного фрагменту за кімнатної

температури протікав з утворенням сполуки **1.137**, яку під дією безводної HCl було перетворено на біфункціональну кислоту **3.138** з виходом 75%.

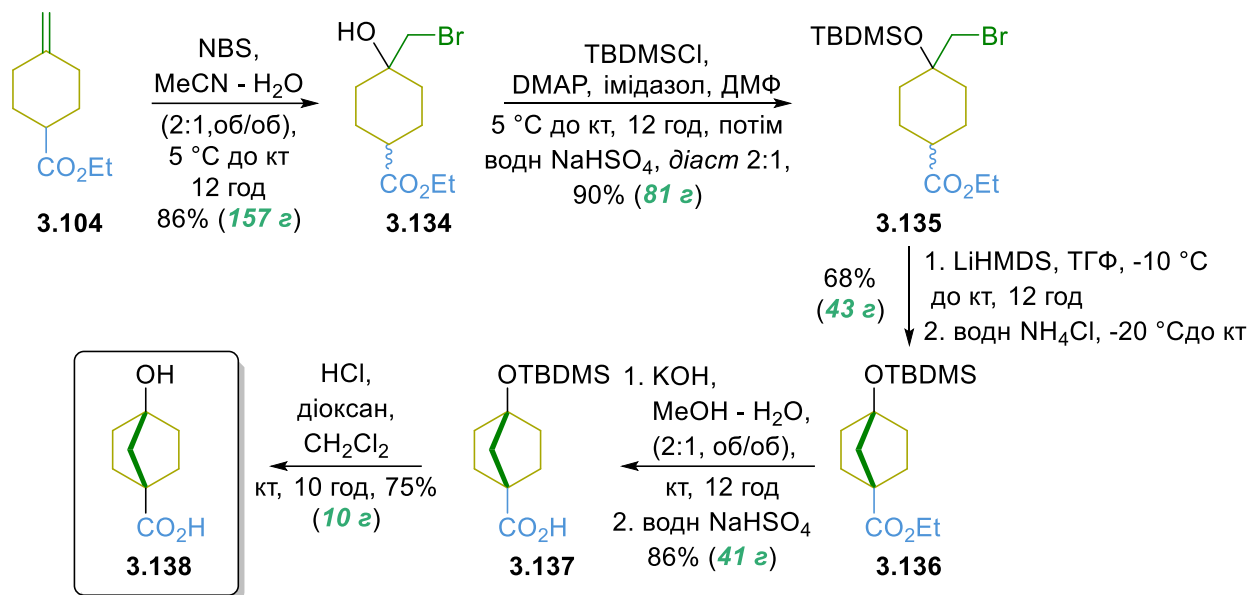


Схема 3.18. Синтез гідроксикислоти **3.138**.

Проміжну кислоту **3.137** було введено у перегрупування Курціуса за модифікованою процедурою, отримуючи *N*-Cbz-захищений амін **3.139** з виходом 93% (Схема 3.19). Подальше кислотне розщеплення O-Si зв'язку призвело до утворення спирту **1.140**, який після каталітичного гідрогенолізу перетворювався на аміноспирт **3.141** з виходом 81%.

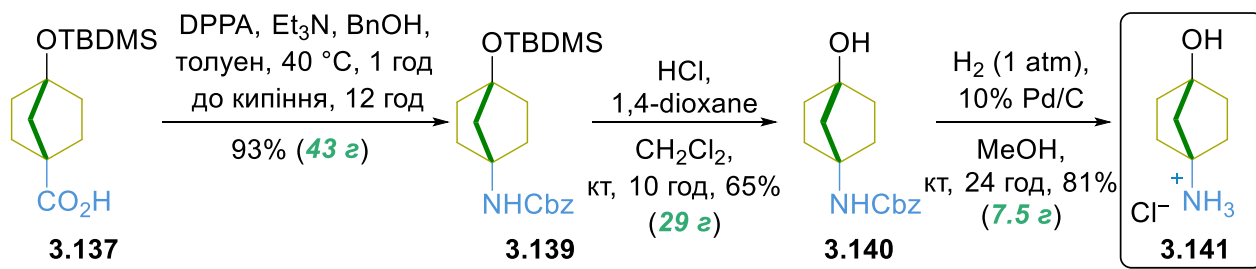


Схема 3.19. Синтез амініспирту **3.141**.

3.3.3. Синтез та властивості похідних біцикло[3.2.1]октану.

Серію похідних біцикло[3.2.1]октану було синтезовано виходячи з 4-оксоциклогептен-1 карбонової кислоти **3.142**. Олефінування за Віттігом та подальша естерифікація за Штегліхом отриманої ненасиченої карбонової кислоти **1.143** призвела до естеру **3.144** з виходом 55% на 2 стадії (Схема 3.20). Електрофільна модифікація подвійного зв'язку за уже згаданими методиками дала броміди **3.145** та **3.146**, які без додаткової очистки було використано у наступній стадії. Внутрішньомолекулярне алкілювання проводили за температури $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ з утворенням біциклічних естерів **3.147** та **3.148** з виходом 72% та 57%, відповідно.

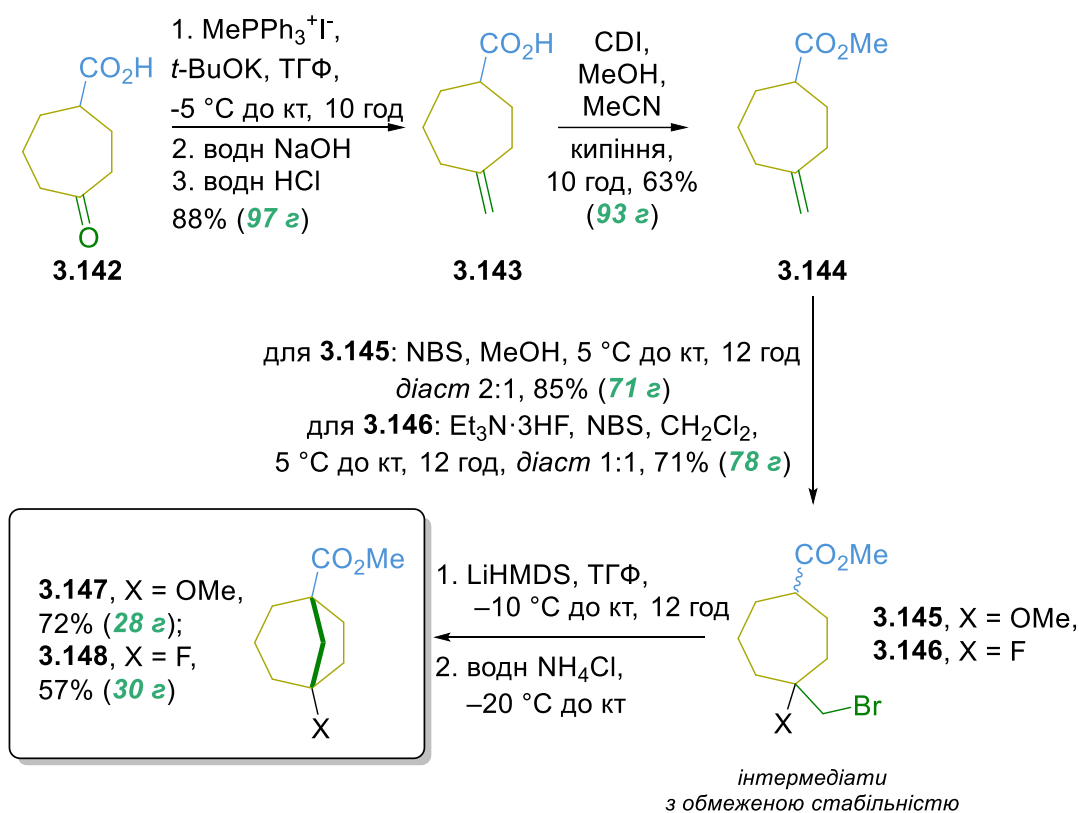


Схема 3.20. Синтез біциклічних естерів **3.147**, **3.148**.

Лужний гідроліз естерів **3.138** та **3.139** приводив до біциклічних карбонових кислот **3.140** та **3.141**, які за допомогою модифікованої процедури реакції Курціуса було перетворено у відповідні *N*-Cbz-захищені аміни **3.151** та **3.152** з виходом 88% та 93%

(Схема 3.21). Подальше каталітичне гідрування на паладієвому каталізаторі та підкислення реакційної суміші насиченим розчином HCl у діоксані дозволило виділити біциклічні аміни **3.144** та **3.145** з виходом 88% та 57% відповідно.

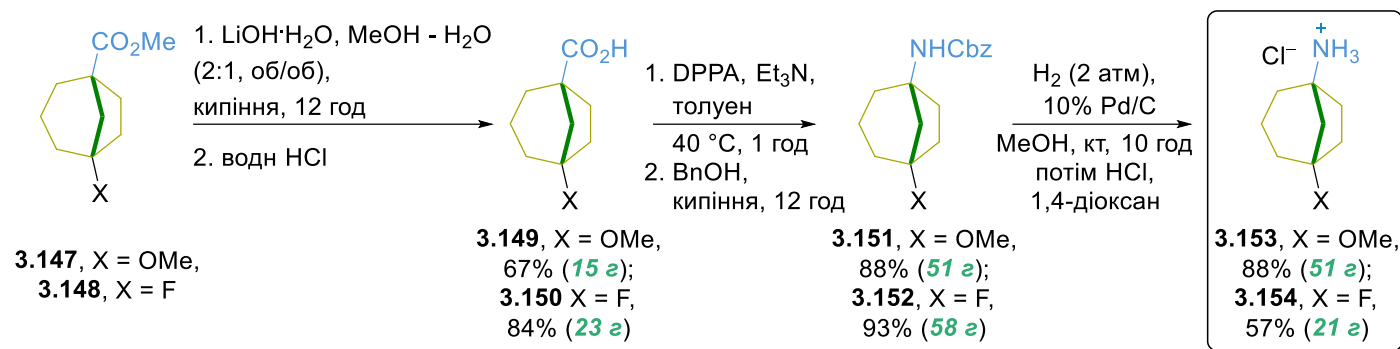


Схема 3.21. Синтез біциклічних амінів **3.153** та **3.154**.

Йодоазидування алкену **3.144** дало йодид **3.155** у вигляді суміші діастереомерів з виходом 84%, подальша внутрішньомолекулярна циклізація якого призвела до утворення біциклічного азиду **3.156** з виходом 89% (Схема 3.22).

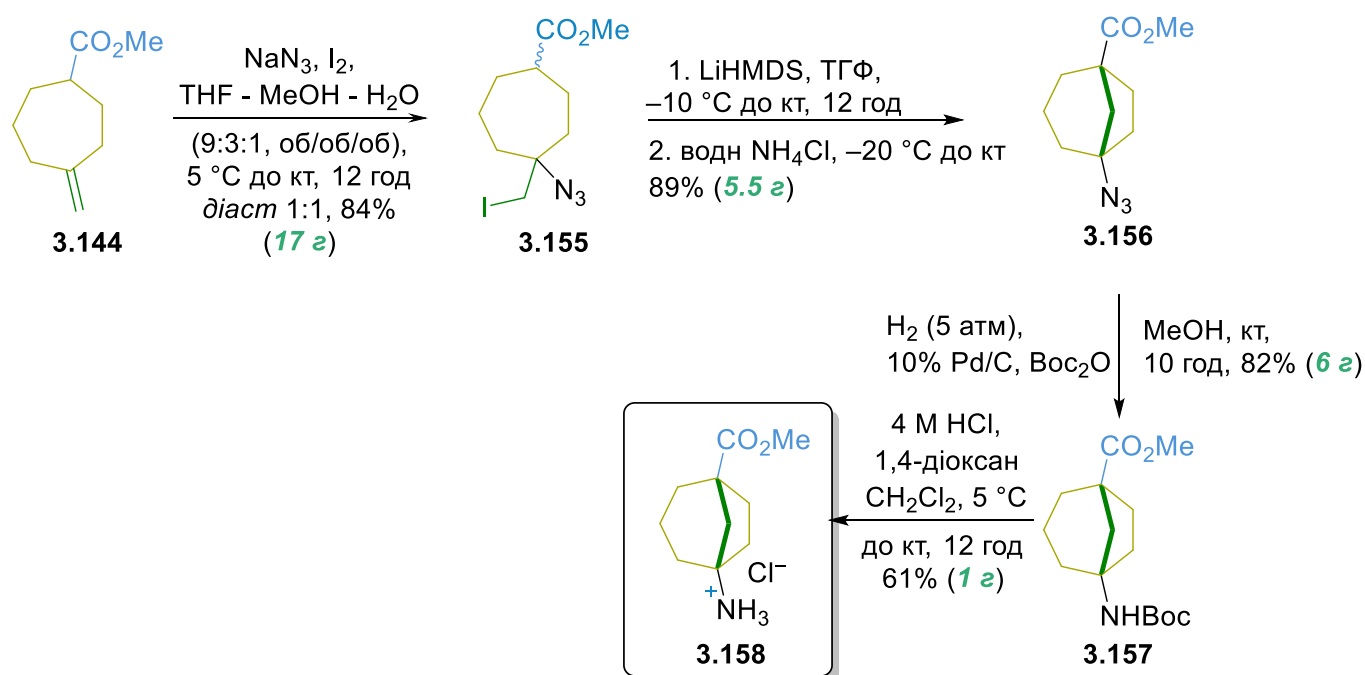


Схема 3.22. Синтез біциклічного аміноестеру **3.158**.

Каталітичне відновлення азидного фрагменту у присутності Voc_2O дозволило виділити *N*-Вос-аміноестер **3.157** з виходом 82%. Зняття захисту в кислих умовах дозволило отримати аміноестер **3.158** у вигляді гідрохлориду з виходом 61%.

Лужний гідроліз естеру **3.157** призводив до успішного виділення *N*-Вос-амінокислоти **3.159** з виходом 71%, а подальше зняття захисної групи дозволяло отримати амінокислоту **3.160** з виходом 91% (Схема 3.23).

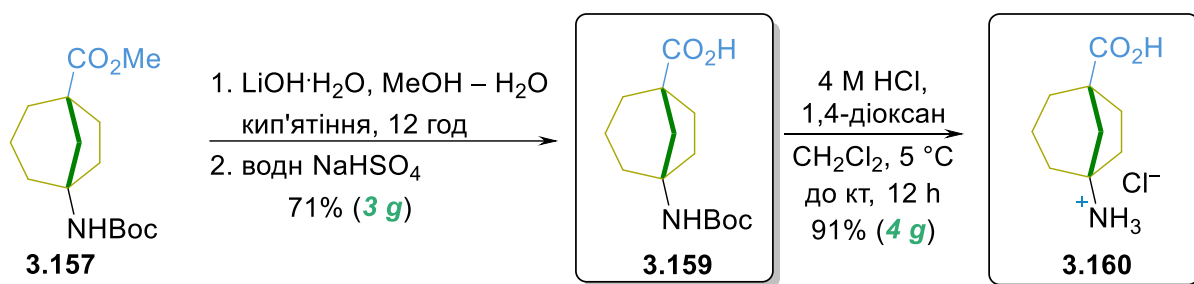


Схема 3.23. Синтез *N*-Вос-амінокислоти **3.156** та амінокислоти **3.160**.

3.4. Обмеження розробленого методу синтезу похідних біцикло[m.n.k]алканів.

На жаль, розроблений метод синтезу біциклічних сполук за допомогою послідовності реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярного нуклеофільного алкілювання має свої обмеження.

Першою проблемою виявилась низька селективність функціоналізації монозаміщених подвійних зв'язків. Так, при спробах проведення реакції бромовфлуорування алкенів **3.161** та **3.165** замість бажаних продуктів **3.162** та **3.166** були виділені складні суміші, в яких цільовий продукт спостерігався лише в слідових кількостях (Схема 3.24). За допомогою аналізу методом ^{19}F ЯМР спектроскопії та газової хроматографії з мас-детектором було зафіксовано утворення продуктів протилежної регіоселективності **3.163**, **3.167** та продуктів елімінування атому бромов **3.164**, **3.168**.

Наступним обмеженням є мінімально допустимий розмір потенційної біциклічної структури. Так, спроби перетворити сполуки типу **3.169**, **3.171** та **3.173** на їх відповідні біциклічні похідні **3.170**, **3.172** та **1.374** за уже оптимізованими методиками зазнали невдачі (Схема 3.25). Більше того, варіювання основи (LiHMDS, LDA, NaN, *t*-BuLi, *t*-BuOK), розчинників (ТГФ, діетиловий етер, ГМФТА) та температурних режимів процесу не дозволило отримати бажані продукти навіть з мінімальними виходами.

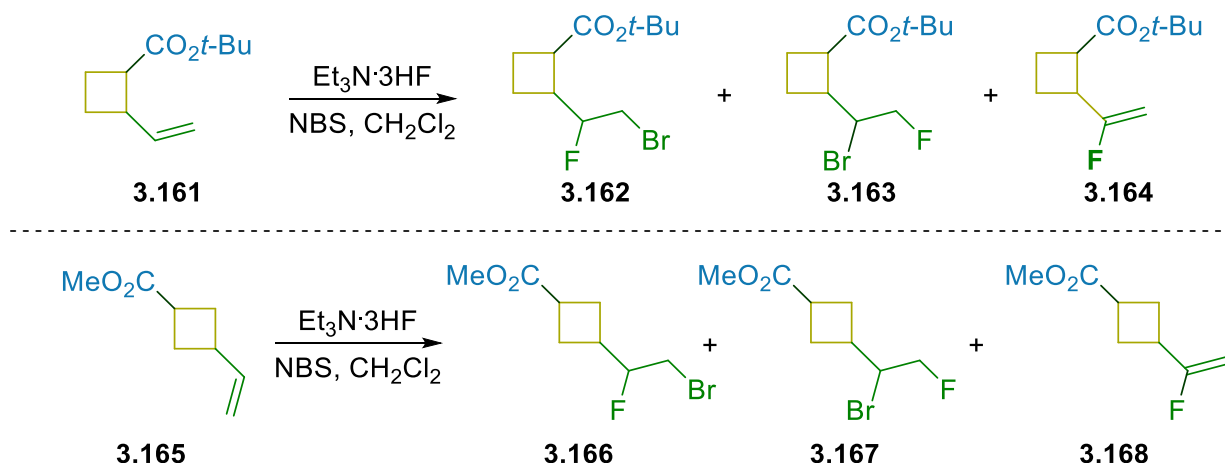


Схема 3.24. Спроби синтезу сполук **3.162** та **3.166**.

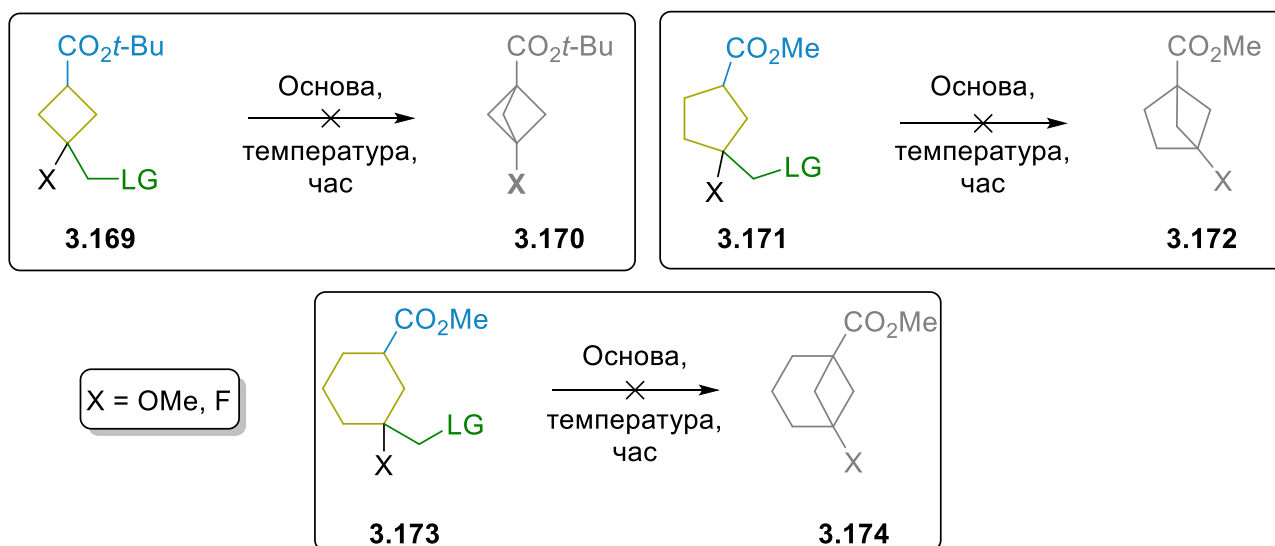


Схема 3.25. Невдалі спроби реакції внутрішньомолекулярного алкілювання.

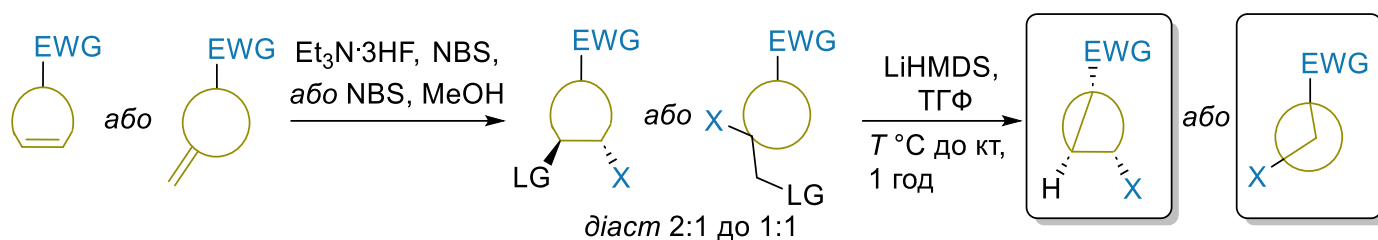
Беручи до уваги ці результати та значно нижчі виходи при синтезі похідних біцикло[2.2.1]гептану, можна зробити висновок, що стратегія внутрішньомолекулярної циклізації непридатна взагалі або не є оптимальною для синтезу біцикло[m.n.1]алканів з кількістю атомів Карбону у циклічній системі, меншою ніж вісім, тобто у випадку використання інтермедіатів, отриманих функціоналізацією екзоциклічного подвійного зв'язку. В той же час, як видно з розділу 2.1, у випадку біцикло[m.n.0]алканів навіть значно менші за розміром циклу аналоги можуть бути успішно синтезовані з високим виходом, використовуючи інтермедіати, отримані шляхом функціоналізації ендоциклічного подвійного зв'язку.

3.5. Узагальнення та аналіз результатів реакції внутрішньомолекулярного алкілювання.

Загальну схему синтезу отриманих у Розділі 3 сполук, а також невдалих спроб циклізації/функціоналізації наведено в Таблиці 3.1.

У випадку біцикло[m.n.1]алканів спостерігається зменшення виходу в залежності від утвореного біциклічного фрагменту у ряді [4.1.1]октан $\geq$ [3.2.1]октан>[2.2.1]гептан. Останній був граничним типом біциклічних сполук, які можна синтезувати розробленим методом. У той же час, похідні біцикло[3.1.1]гептану, біцикло[2.1.1]гексану та біцикло[1.1.1]пентану синтезувати за такою схемою не вдалося через суттєві проблеми на стадії циклізації.

Таблиця 3.1. Закономірності синтезу біцикло[m.n.k]алканів з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку – нуклеофільної циклізації.



№	Тип циклу	Вихід, % (за дві стадії)		
		X = F, LG = Br	X = OMe, LG = Br	X = N ₃ , LG = I
1	[1.1.1]пентан	Складна суміш (T = -70 °C)	Складна суміш (T = -70 °C)	-
2	[2.1.1]гексан	Реакція відсутня (T = -70 °C або -40 °C)	Складна суміш (T = -70 °C або -40 °C)	-
3	[3.1.1]гептан	Складна суміш (T = -50 °C)	Складна суміш (T = -20 °C)	-
4	[4.1.1]октан	55 (T = -10 °C)	51 (T = -10 °C)	68 (T = -10 °C)
5	[2.2.1]гептан	23 (T = -10 °C)	29 (T = -10 °C)	21 (T = -10 °C)
6	[3.2.1]октан	37 (T = -10 °C)	57 (T = -10 °C)	69 (T = -10 °C)
7 ^[a]	[2.1.0]пентан	44 (T = -70 °C)	54 (T = -70 °C)	24 (T = -70 °C)
8	[3.2.0]гептан	70 (T = -10 °C)	71 (T = -10 °C)	61 (T = -10 °C)
9	[3.1.0]гексан	69 (T = -70 °C; X = LG = Br)	41 (T = -70 °C)	37 (T = -70 °C)

10	[2.2.0]гексан	Не був отриманий на першій стадії
11	[3.1.1]гексан	Не був отриманий на першій стадії

[a] результати взято з розділу 2.

3.6. Вивчення фізико-хімічних властивостей отриманих дизаміщених

біцикло[m.n.k]алканів

Для низки метоксипохідних, зазначених на рисунку **3.1** були виміряні значення констант кислотності (pK_a) та ліпофільності ($\text{Log}P$), для сполук **3.175–1.181**, **3.174** ці значення було взято з відкритих джерел [140]. Отримані значення pK_a знаходяться в діапазоні 4.0–4.6, що відповідає діапазону між *мета*- та *пара*-метоксибензойними кислотами **3.182** та **3.181** (3.8 та 4.7 одиниць відповідно). Відстань та кількість зв'язків між метокси-групою та кислотною функцією є ключовим фактором, який впливає на значення константи кислотності.

Так, сполука **3.89** має два С-С зв'язки між вищезгаданими функціональними групами та є найбільш кислотною у порівнянні зі всіма неароматичними аналогами. Ці результати підтверджують, що індуктивний ефект є найбільш важливим фактором, який визначає кислотність сполук при порівнянні близьких аналогів. Тим не менш, стереоелектронні ефекти також мають значний вплив на значення константи дисоціації певної сполуки. Наприклад, сполуки з *цис*-орієнтацією метокси та карбоксильної груп є на 0.1–0.5 одиниці менш кислотними ніж відповідні *транс*-ізомери (порівнюючи речовини **3.7** та **3.17**, **3.176** та **3.178**). Однією з причин такої поведінки може бути певна дестабілізація негативно зарядженої форми *цис*-ізомеру через не вигідну орієнтацію дипольних моментів функціональних груп.

Очевидним є той факт, що при переході від насиченої циклічної системи до ароматичної спостерігається значне підвищення значення константи кислотності у

випадку *para*-ізомеру бензойної кислоти, та зменшення у випадку *мета*-ізомеру. Це обумовлено ефектом кон'югації ароматичних систем, який має надзвичайно високий вплив на активність кислотної функції.

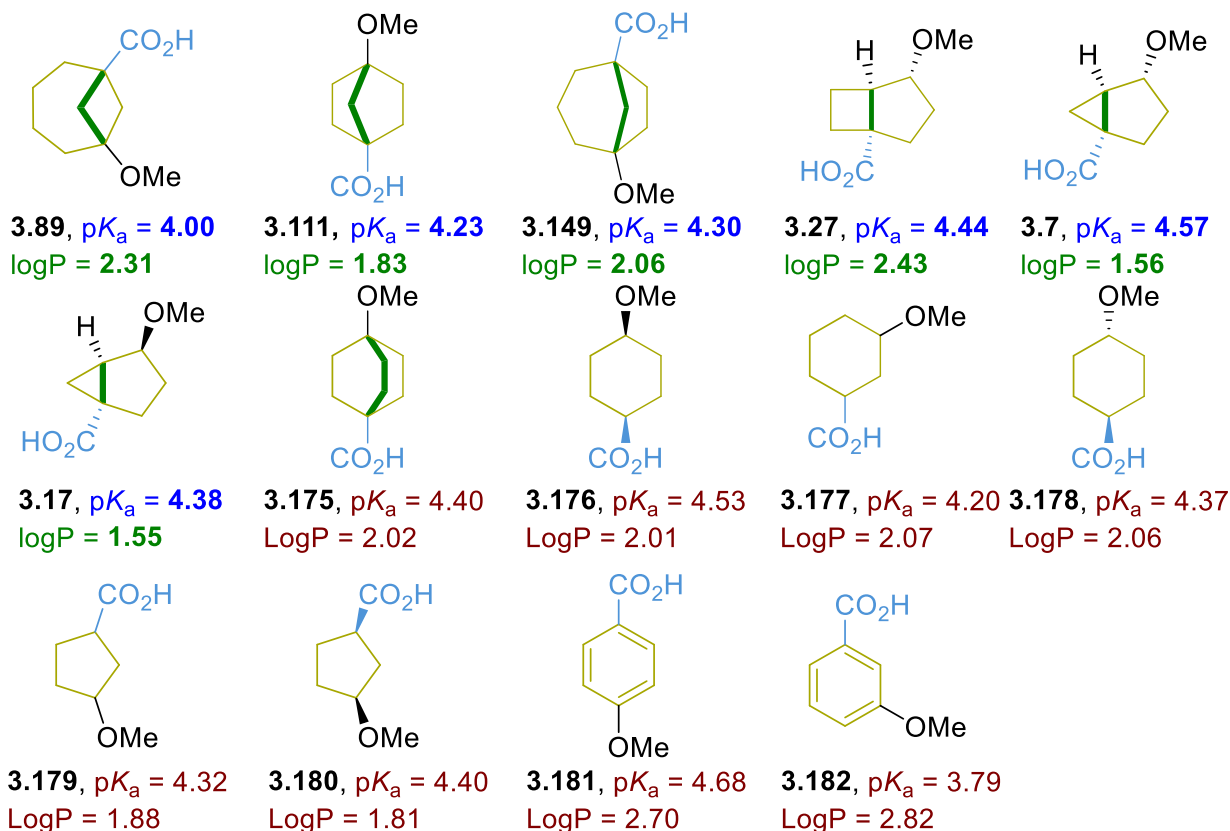


Рисунок 3.1. Вимірювання значення pK_a та $\log P$ (для відповідних анілідів кислот) метокси похідних (показано відносні конфігурації).

Значення ліпофільності ($\log P$) було виміряно для анілідів відповідних кислот (Рисунки 3.1 та 3.2). Для метоксизаміщених сполук було виявлено, що біциклічні насичені похідні є значно менш ліпофільними за свої ароматичні аналоги ($\log P = 1.55$ – 2.43 для насичених у порівнянні з $\log P = 2.70$ – 2.82 для ароматичних сполук). Більш того, біциклічні похідні мають дещо менше значення ліпофільності, ніж відповідні моноциклічні аналоги за однакової кількості атомів Карбону (наприклад, пари сполук 3.17 та 3.178, 3.111 та 3.176). Цей цікавий феномен вже був описаний у літературі на

окремих прикладах [24, 125], тому разом з отриманими в дослідженні даними можна констатувати, що він може мати загальну природу. Як і очікувалось, для біциклічних сполук збільшення кількості атомів Карбону зазвичай призводить до збільшення значення ліпофільності. Так, для метоксизаміщених похідних ліпофільність збільшується в ряді:

$$[3.1.0] (6) < [2.2.1] (7) < [2.2.2] (8) < = [3.2.1] (8) < [4.1.1] (8).$$

(Числа відповідають довжині містків (квадратні дужки) та сумарній кількості атомів карбону (круглі дужки) у біциклічній системі). З іншого боку, значення ліпофільності для біцикло[3.2.0]гептанового аніліду **3.27** випадало з цього ряду і було більшим за очікуване.

Варто зазначити, що відповідні флуоровмісні аніліди мають дещо більше значення ліпофільності, ніж відповідні метокси аналоги, але загальна тенденція залишається сталою:

$$[3.2.0] (7) < [2.2.1] (7) < [3.2.1] (8) < [4.1.1] (8).$$

Знову, біциклічний[3.2.0]гептановий анілід **3.186** випадав з цього ряду, але на цей раз з меншим за відповідні аналоги значенням ліпофільності. Можливо, ця аномальна поведінка аніліду **3.186** пов'язана з дещо вищою гнучкістю біциклічного[3.2.0] каркасу. Оскільки дипольний момент C–F зв'язку напряму пов'язаний з циклічною системою, полярність флуоровмісних похідних повинна бути більш чутливою до зміни молекулярної геометрії.

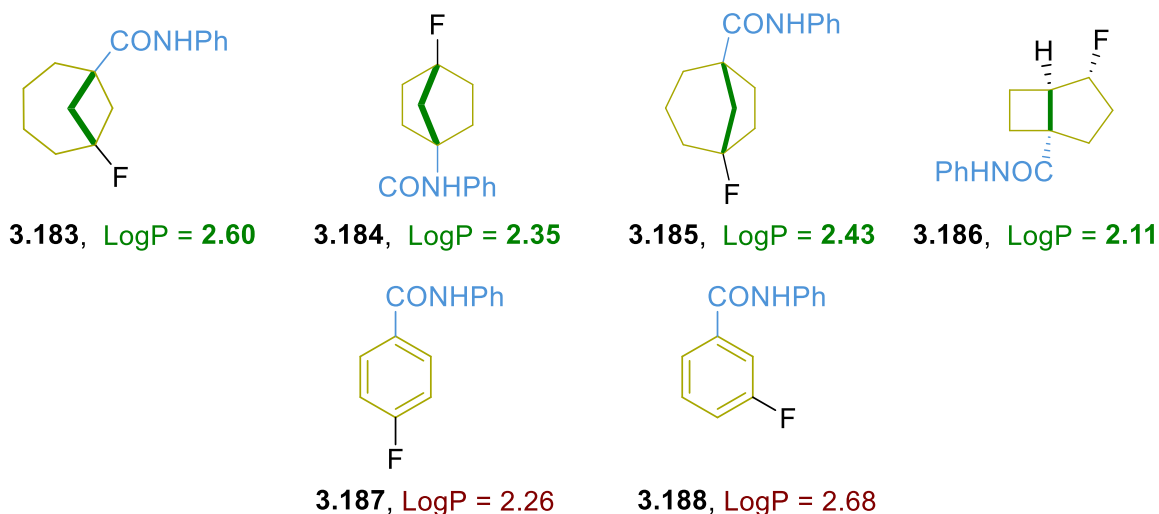


Рисунок 3.2. Вимірювання значення LogP для флуоровмісних анілідів.

Також, варто прокоментувати значення ліпофільності флуоровмісних анілідів, отриманих з *мета*- та *пара*-флуоробензойних кислот **3.188** та **3.187**. Обидві сполуки були менш ліпофільні за відповідні метокси-аналоги **3.812** та **3.181**, і цей ефект був більш значним у випадку *пара*-ізомерів (2.68 та 2.26 одиниць відповідно). Ці результати показують, що бензенові похідні не обов'язково можуть бути менш ліпофільними за їх насичені аналоги, і варто також брати до уваги ефект замісників, які знаходяться на відповідних каркасах.

Згідно наведеному на рисунку **3.3** графіку, побудованому в координатах pK_a – LogP показано узагальнення даних розділу **3.6**. Можна зробити висновок, що при ізостерній заміні бензенового кільця на відповідні біциклічні похідні, значення кислотності може варіюватись в діапазоні 0.6 одиниць pK_a . На додачу, ліпофільність в цьому випадку може зменшуватись до 0.9 одиниць LogP. Зменшення ліпофільності є вагомою перевагою при біоізостерному заміщенні, оскільки таке заміщення призводить до збільшення водорозчинності цільової молекули, оскільки обмежена водорозчинність є суттєвою проблемою при розробці лікарських засобів.

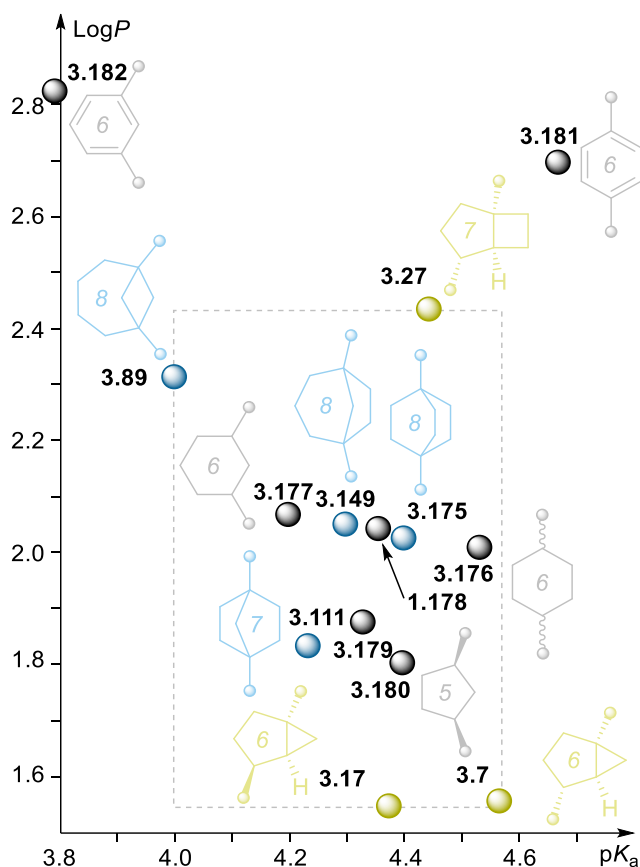


Рисунок 3.3. Графік в координатах pK_a – $\text{Log}P$ для метоксизаміщених карбонових кислот та їх похідних (число у циклі відповідає кількості атомів Карбону у скаффолді).

3.7. Геометричні параметри отриманих похідних біцикло[m.n.1]алканів

Описаний у розділі 2.5 метод аналізу геометрії циклічних систем на основі EVP був використаний для дослідження та опису молекул, синтезованих в розділі 3 (Рисунок 3.4).

Для сполук, наведених в таблиці 3.2, було проведено рентгеноструктурне дослідження та на його основі були визначені відповідні геометричні параметри. Для рядків 7–15 дані було взято з відкритих літературних джерел. Схематична демонстрація векторів n_1 та n_2 , відстань r , а також кути φ_1 , φ_2 , та θ наведені на Рисунку 3.4. Як відомо

з попередніх робіт, для плоских структур кут θ є близьким до 0° або до 180° , для лінійних сполук кути φ_1 , φ_2 мають дорівнювати 0° .

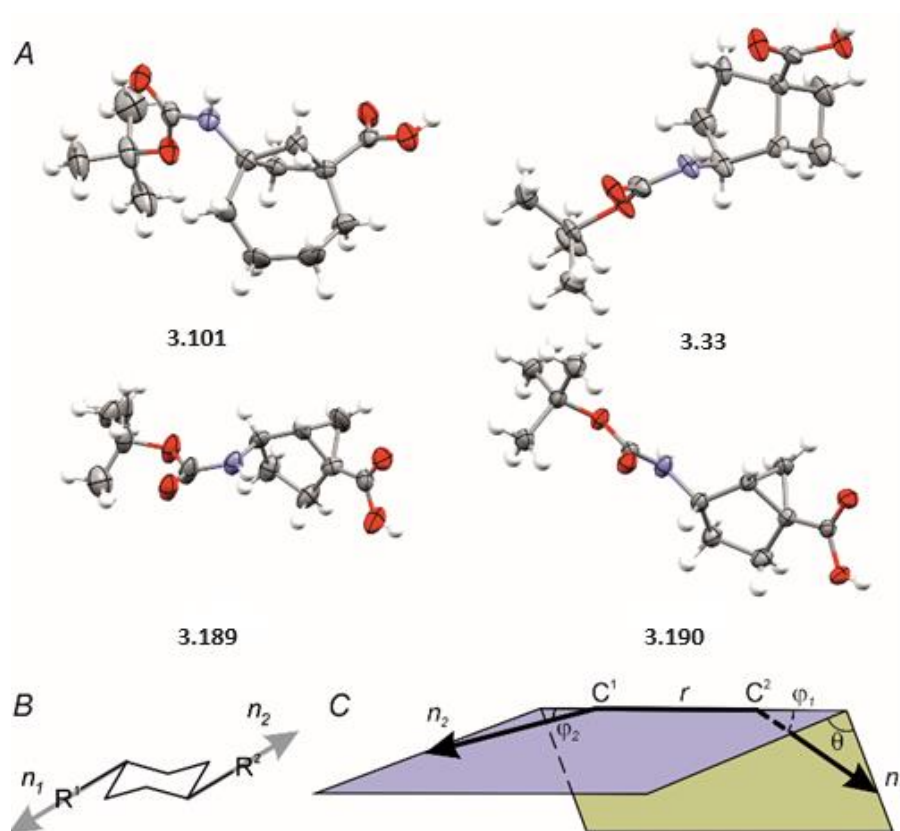
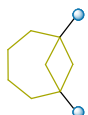
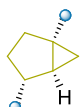
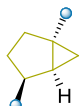
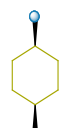
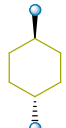
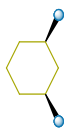
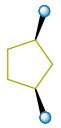
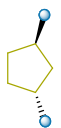
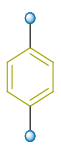
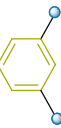


Рисунок 3.4. (А) Молекулярні структури сполук **3.101**, **3.33**, **3.189**, **3.190** відповідно до даних рентгеноструктурного аналізу (термальні еліпсоїди показано з 50% імовірністю). (В) Напрями вихідних векторів n_1 та n_2 (для прикладу показаний 1,4-дизаміщений циклогексан). (С) Напрям геометричних параметрів r , φ_1 , φ_2 , та θ .

Таблиця 3.2. Геометричні параметри r , φ_1 , φ_2 , та θ для сполук з розділу **3** та їх аналогів.

Рядок	Циклічна система	r , Å	φ_1 , $^\circ$ ^[a]	φ_2 , $^\circ$	θ , $^\circ$ ^[б]
1		2.17	42	42	1

Рядок	Циклічна система	$r, \text{\AA}$	$\varphi_1, ^\circ[\text{a}]$	$\varphi_2, ^\circ$	$\theta, ^\circ[\text{б}]$
2		2.23	21	21	0
3		2.40	30	30	0
4		2.48	73	53	19
5		2.39	72	40	41
6		2.44	39	38	121
7		2.70	0	0	Н/Д ^[r]
8 ^[б]		2.97	70	24	4
9 ^[б]		2.96	30	28	177
10 ^[б]		2.52	36	34	5

Рядок	Циклічна система	$r, \text{\AA}$	$\varphi_1, ^\circ[\text{a}]$	$\varphi_2, ^\circ$	$\theta, ^\circ[\text{б}]$
11 ^[в]		2.53	82	35	116
12 ^[в]		2.42	56	47	13
13 ^[в]		2.45	67	46	151
14		2.85	0	0	Н/Д ^[г]
15		2.46	30	30	0

^а Оскільки вибір параметрів φ_1, φ_2 є довільним, було обрано $\varphi_1 > \varphi_2$. ^б Наведено абсолютне значення. ^в Середнє значення для циклоалканів взято з літературних джерел [126]. ^г Для циклічних систем з колінеарною орієнтацією вихідних векторів кут θ є невизначеним.

На основі отриманих геометричних параметрів, було побудовано діаграми вихідних векторів у координатах $r - \theta$ та $\theta - \varphi_1/\varphi_2$ (Рисунок 3.5). Наведені дані показують, що місткові біциклічні системи, отримані в даній роботі (біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[4.1.1]октан та біцикло[3.2.1]октан) є близькими міметиками *мета*- і (меншою мірою) *пара*-дизаміщеного бензенowego кільця, а також *цис*-1,3-дизаміщеного циклогексану або циклопентану (Рисунок 3.6). *Цис*-ізомер біцикло[3.2.0]гептану та, особливо, біцикло[3.1.0]гексану розташовані в іншій ділянці (β) діаграми EVP, їх можна розглядати як тривимірні аналоги *цис*-1,3-дизаміщених циклогексанів та циклопентанів. Наостанок, *транс*-ізомер 1,4-дизаміщеного біцикло[3.1.0]гексану проявляє подібність

до *транс*-1,3-дизаміщених похідних циклогексану та (меншою мірою) цикlopентану, які розташовані в області δ .

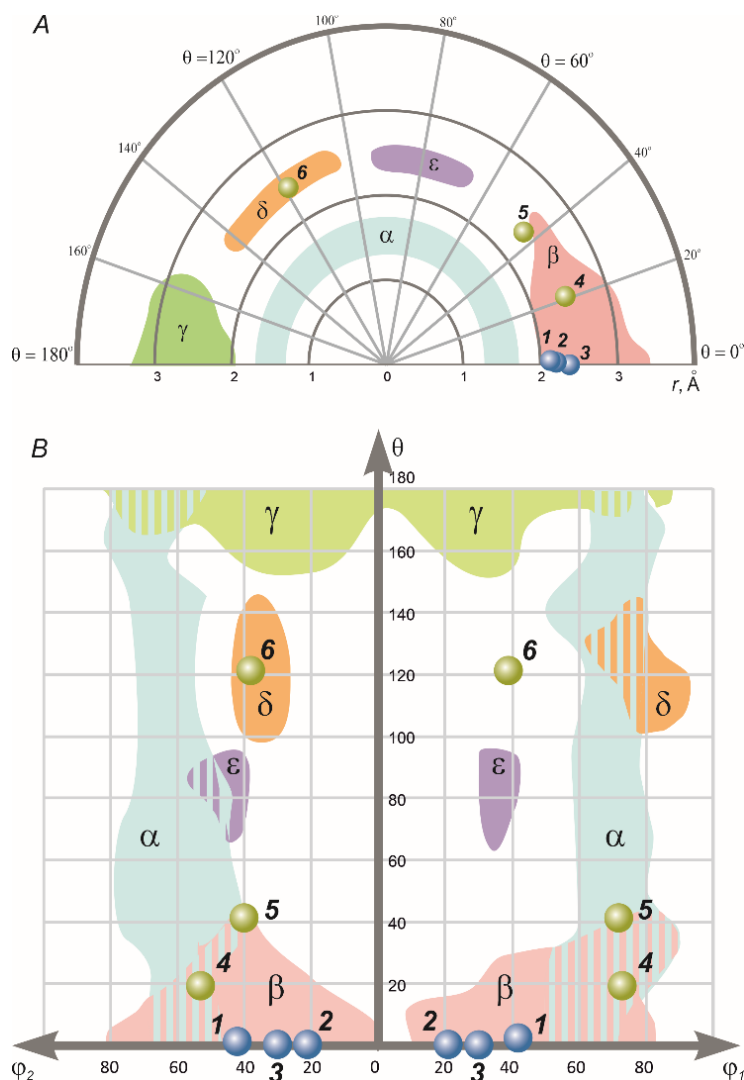


Рисунок 3.5. Геометричні параметри синтезованих в розділі 3 сполук показано в (А) $r - \theta$ координатах (полярні координати) та (В) $\theta - \phi_1/\phi_2$ координатах. Виділені жирним курсивом числа відповідають рядку у таблиці 3.2: **1** – біцикло[4.1.1]октан, **2** – біцикло[2.2.1]гептан, **3** – біцикло[3.2.1]октан, **4** – біцикло [3.2.0]гептан, **5** та **6** – *цис*- та *транс*-ізомери біцикло[3.1.0]гексану, відповідно. Визначення ділянок EVP α – ϵ наведено у роботі [126].

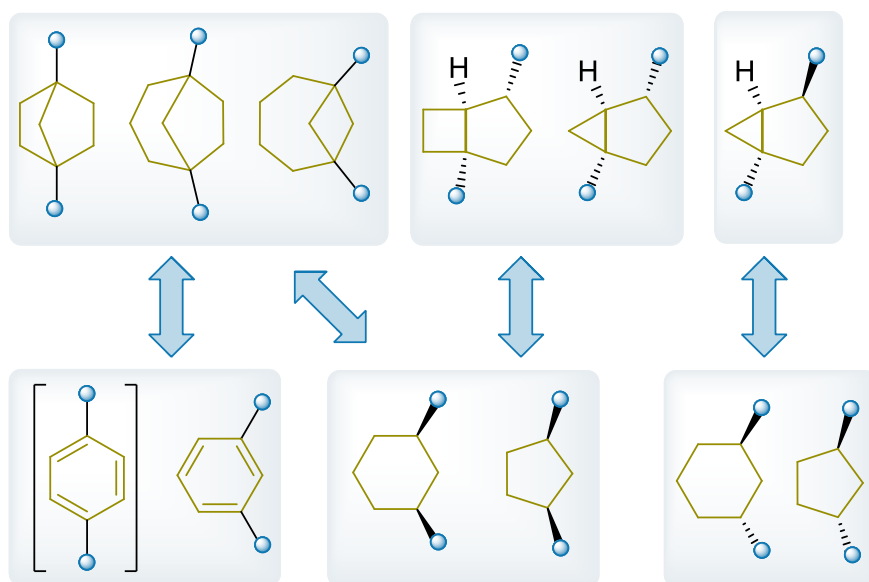


Рисунок 3.6. Потенціал одержаних у Розділі 3 біцикло[m.n.k]алканів як ізостерних аналогів бензену та циклоалканів.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-АЗАБІЦИКЛО[2.1.1]ГЕКСАНУ

У попередніх розділах даної дисертаційної роботи було описано синтез біциклічних систем із виключно Карбоновим скелетом. Враховуючи значну розповсюдженість насичених Нітрогеновмісних гетероциклічних систем серед природних сполук та синтетичних лікарських засобів [141], було проведено вивчення можливостей застосування розробленого методу у синтезі насичених нітрогеновмісних гетероциклів.

4.1. Синтез 4-заміщених похідних 1-азабіцикло[2.1.1]гексану

З точки зору ретросинтетичного аналізу, найбільш очевидними підходами до синтезу системи 1-азабіцикло[2.1.1]гексану **4.1** (обраної як цільової в даній частині дослідження) методом внутрішньомолекулярної циклізації є циклізації вторинних (**4.2**) або первинних аміноциклобутанів **4.3** (Рисунок 4.1).

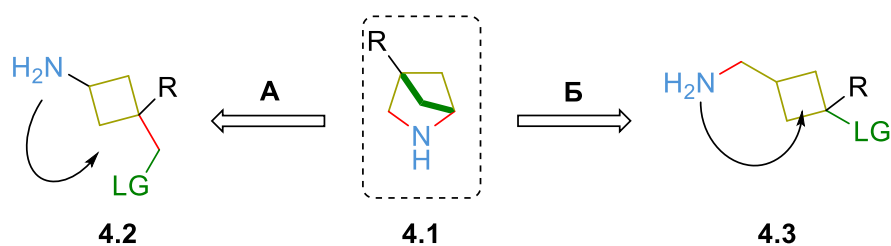


Рисунок 4.1. Ретросинтетичний аналіз підходів для синтезу аміну **4.1**

Метод **Б** передбачає проведення реакції нуклеофільного заміщення біля четвертинного атому Карбону в сполуці **4.3**, що потенційно може накладати суттєві обмеження на коло доступних реакційноздатних субстратів. Оскільки, інтермедіати типу **4.2** для використання в методі **А** можуть бути відносно легко отримані за допомогою реакції функціоналізації подвійного зв'язку і подальша циклізація відбуватиметься біля первинного атому Карбону, було вирішено зупинитися саме на методі **А**.

Дослідження було розпочато з лужного гідролізу комерційно доступного нітрилу **4.4** до відповідної кислоти **4.5**, яку в умовах реакції Курціуса було перетворено в *N*-Вос захищений амін **4.6** з виходом 61% у кількості 174 г (Схема 4.1).

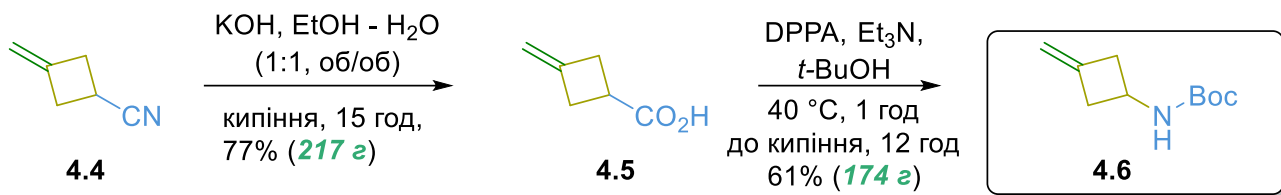


Схема 4.1. Синтез вихідного аміну **4.6**.

Однак, спроби проведення реакції бромofлюорування з використанням $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ та *N*-бромосукциніміду не призвели до отримання цільової сполуки **4.7**. За результатами аналізу реакційної суміші методом ^1H ЯМР спектроскопії було ідентифіковано незначні кількості вихідного аміну **4.6** (до 20%) та сполуки **4.8** (Схема 4.2). Її утворення, імовірно, може бути пояснене конкуруючим процесом внутрішньомолекулярного заміщення в проміжному бромонієвому інтермедіаті. Однак, точне встановлення механізму потребує додаткових досліджень.

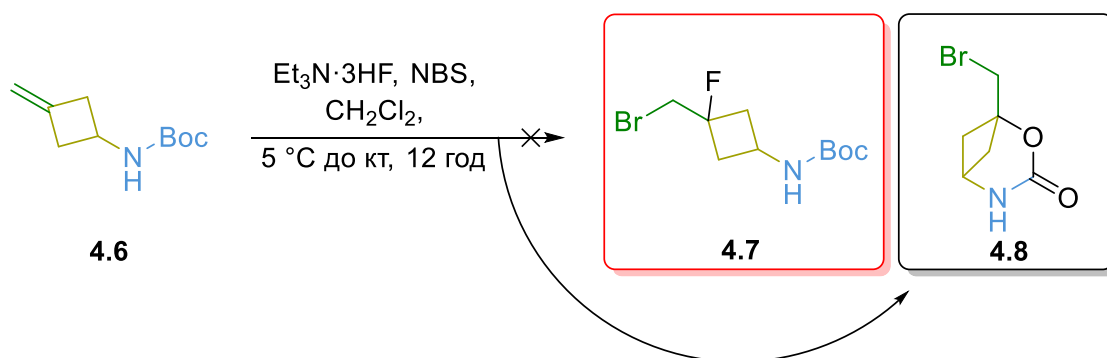


Схема 4.2. Спроба синтезу бромofлюориду **4.7**.

Для запобігання утворення такого типу побічних продуктів було вирішено застосувати інший тип захисної групи на атомі Нітрогену (Схема 4.3). Так, реакція аміну **4.6** з метанольним розчином HCl дала амін **4.9**, який далі було перетворено на

відповідний *N*-Ts-захищений амін **4.10** з виходом 95% (реакція в подальшому була оптимізована для синтезу 600 г сполуки за один прохід).

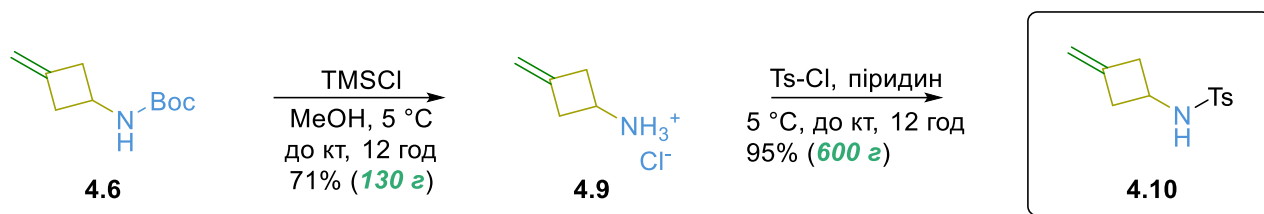


Схема 4.3. Синтез ключового інтермедіату **4.10**.

Реакцію бромofлуорування аміну **4.10** було проведено за раніше описаних умов. Як і очікувалось, було отримано суміш *цис*- та *транс*-діастереомерів **4.11** та **4.12** у співвідношенні 1:1 (Схема **4.12**). Просторове розташування замісників робить навіть гіпотетично неможливим реакцію внутрішньомолекулярної циклізації одного із ізомерів (а саме **4.11**). Спроби розділення цих двох ізомерних сполук виявились успішними, хоча і з відносно низьким виходом цільового ізомеру **4.11** (близько 30%). Як буде показано далі, розділення речовин перед проведенням реакції циклізації не є обов'язковим, тому для інших об'єктів продукти функціоналізації подвійного зв'язку використовувались в подальшому перетворенні без очистки.

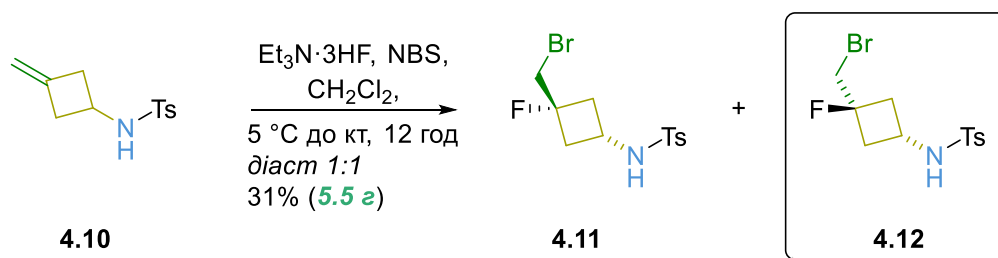
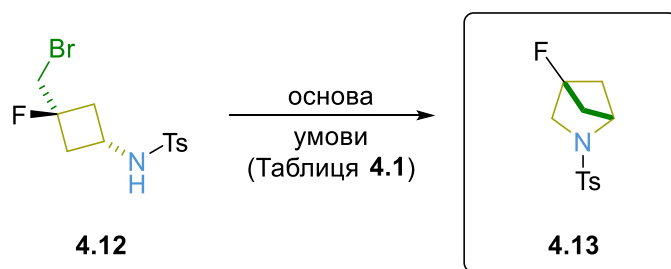


Схема 4.4. Синтез бромofлуориду **4.12**.

Виходячи з попереднього досвіду щодо внутрішньомолекулярної циклізації інших циклічних похідних, було перевірено основні результативні методики цього процесу (Таблиця **4.1**). Було показано, що застосування *трет*-бутилату калію дозволяє отримати

цільову сполуку з дещо посереднім виходом (рядок 2), тоді як використання ненуклеофільних основ класу вторинних амінів взагалі не призводило до циклізації (рядок 4–8). У той же час, застосування гідриду натрію у ДМФ за підвищеної температури дозволило отримати цільовий продукт **4.13** з виходом 89%.

Таблиця 4.1. Підбір умов синтезу біциклічного флуориду **4.13**.



Рядок	Основа	Розчинник	Температура	Час	Вихід, % ^[a]
1	<i>t</i> -BuOK (1.1 екв)	ТГФ	5 °С до кт	ніч	2 ^[б]
2	<i>t</i> -BuOK (2.5 екв)	ТГФ	5 °С до кипіння	ніч	55
3	NaH (1.2 екв)	ТГФ	5 °С до кипіння	ніч	10 ^[б]
4	ДБУ (1.5 екв)	Бензен	кипіння	ніч	сліди ^[б]
5	LDA (1.15 екв)	ТГФ	–70 °С до кт	ніч	сліди ^[б]
6	LDA (1.5 екв)	ТГФ	–70 °С до кт	ніч	сліди ^[б]
7	LiHMDS (1.1 екв)	ТГФ	–70 °С до кт	1 год	сліди ^[б]
8	LiHMDS (1.5 екв)	ТГФ	–70 °С до кт	1 год	сліди ^[б]
9	NaH (1.2 екв)	ДМФ	5 °С до 90 °С	ніч	89

[a] вихід продукту після очистки. [б] Вихід оцінено за допомогою ¹H або ¹⁹F ЯМР.

Після отримання цільової сполуки із задовільним виходом було перевірено можливість зняття тозильного захисту. Реакція аміну **4.13** з магнієм у метанолі із подальшим переведенням у сіль хлороводневої кислоти дозволила отримати сіль **4.14** з виходом 48% у кількості до 24 г (Схема 4.5).

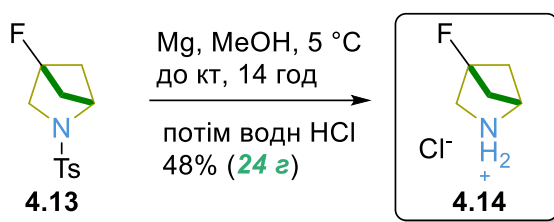


Схема 4.5. Синтез біциклічного будівельного блоку **4.14**.

Після успішного підбору умов було проведено синтез і інших похідних 1-азабіцикло[2.1.1]гексану. Так, бромометоксидування алкену **4.10** призвело до сполуки **4.15**, яка за оптимізованих умов циклізації дала біциклічну молекулу **4.16** з виходом 60% на 2 стадії у кількості до 130 г (Схема 4.6). Після зняття тозильної захисної групи, амін **4.17** було отримано з виходом 54%.

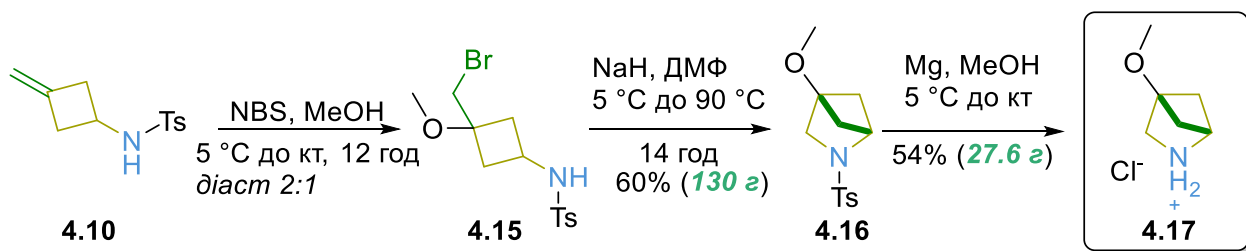


Схема 4.6. Синтез біциклічного аміну **4.17**.

Бромогідроксидування алкену **4.10** дало бромід **4.18** у вигляді суміші діастереомерів у співвідношенні 2:1 (із основним вмістом цільового ізомеру, Схема 4.7). Силілювання спирту **4.18** виявилось вимогливим до роду силілюючого агента. Однак, використання TBDMSOTf дозволило вирішити проблему активності субстрату. Далі, захищений бромоспирт **4.19** було введено в циклізацію за оптимізованих умов, що дало біциклічний продукт **4.20** із виходом 48% у кількості 105 г. Реакція з металічним магнієм виявилась нетолерантною стосовно силіл-захищеної групи, тому з метою повного виділення речовини було проведено заміну захисної групи на *N*-Вос шляхом взаємодії з Vos_2O , що дало будівельний блок **4.21**. Наступна обробка отриманої сполуки

діоксановим розчином HCl дала аміноспирт **4.22** у вигляді гідрохлориду у кількості до 9 г.

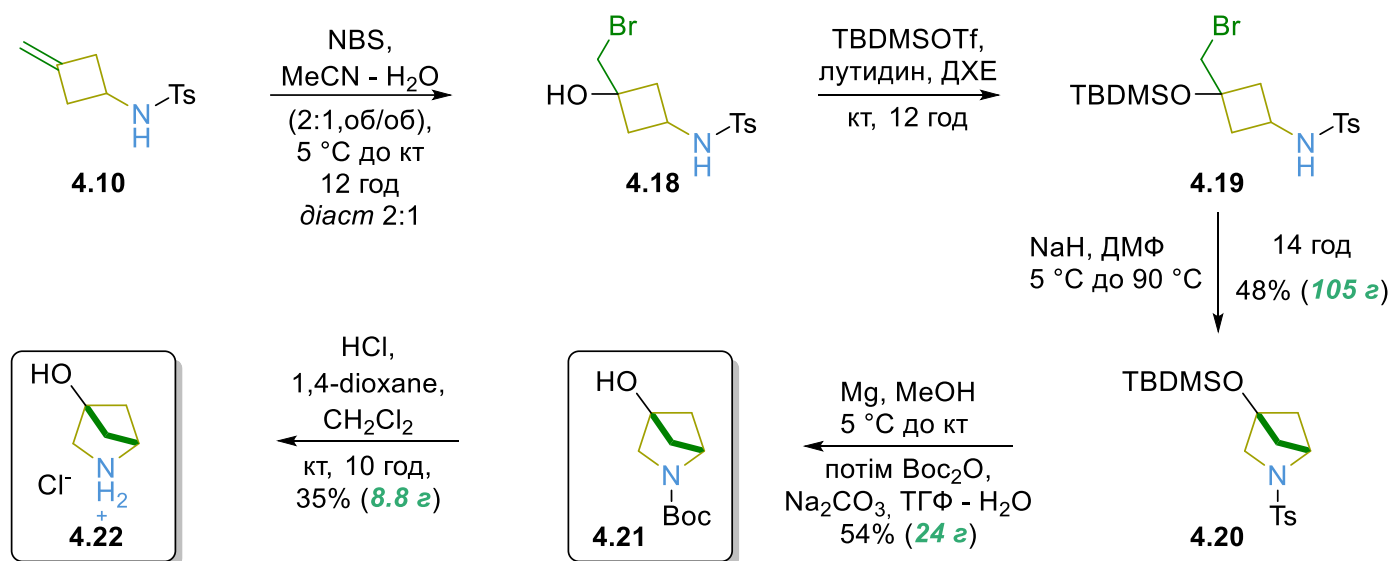


Схема 4.7. Синтез біциклічних аміноспиртів **4.21** та **4.22**.

Продукт йодоазидування **4.23** було отримано у вигляді суміші діастереомерів 3:1 з переважанням цільового ізомеру (Схема **4.8**). Подальша нуклеофільна циклізація з використанням гідриду натрію у ДМФ протікала з виходом азидотозилату **4.24** на рівні 34%.

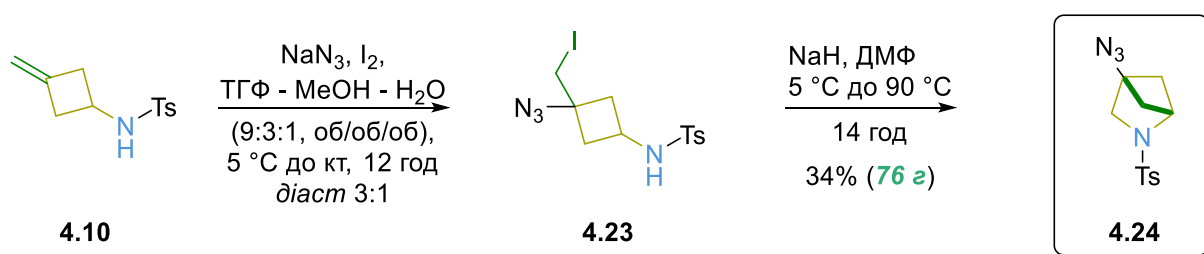


Схема 4.8. Синтез біциклічного азиду **4.24**.

Наступним кроком функціоналізації отриманого азиду **4.24** стала реакція каталітичного гідрування у присутності Вос₂O, з утворенням відповідного *N*-Вос-аміну

4.25 з виходом 88% (Схема 4.9). Подальше розщеплення тозильного захисту проводилось за уже згадуваних умов з виходом цільової молекули **4.26** 42%.

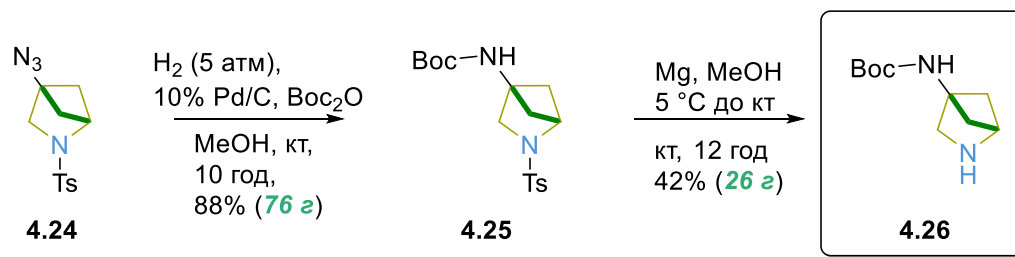


Схема 4.9. Синтез *N*-Вос-діаміну **4.26**.

Відновлення азидного фрагменту без присутності Boc_2O дало амін **4.27**, який було перетворено на відповідну *N*-Cbz захищену сполуку **4.28** за класичною процедурою. Послідовні реакції зняття тозильного захисту (**4.29**), встановлення Вос-захисної групи на вторинний ендоциклічний амін (**4.30**) та зняття Cbz захисту привели до синтезу сполуки **4.31**, яка є ортогонально захищеною до описаної вище сполуки **4.26**.

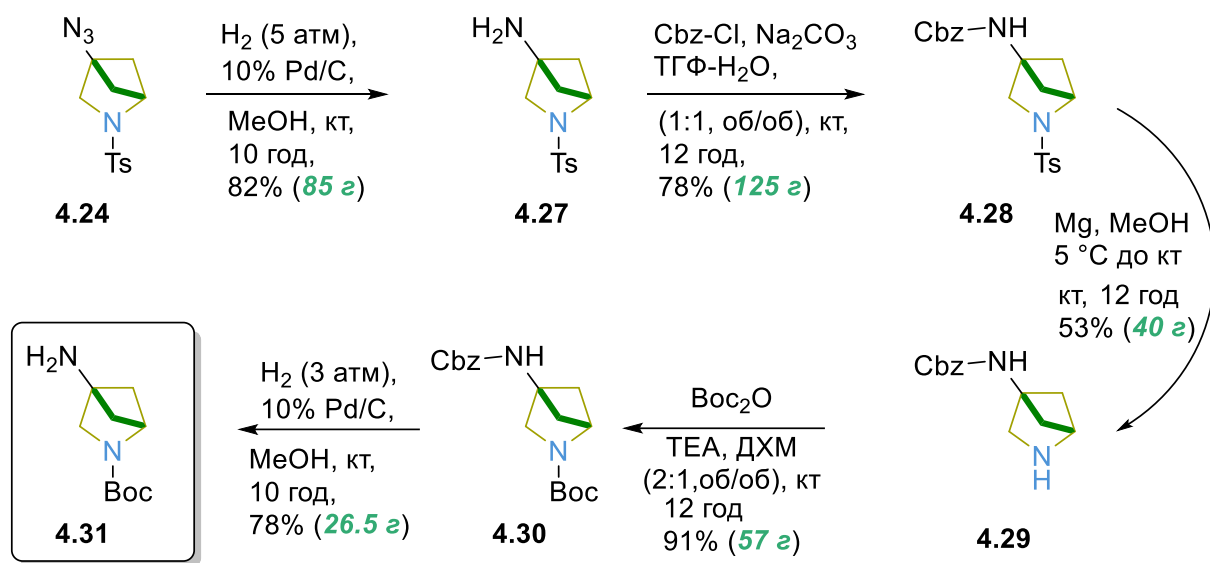


Схема 4.10. Синтез аміну **4.31**.

4.2. Можливість використання азабіцикло[2.1.1]гексану як біоізомеру піролідину.

Для визначення ефектів заміщення піролідинового фрагменту азабіцикло[2.1.1]гексановим скелетом на біологічні властивості молекул лікарських засобів, було проведено синтез аналогу уже відомого протимікробного препарату Тосуфлораксину (**4.32**). Він, разом з ципрофлораксином **4.33** та спарфлораксином **4.34**, відноситься до структурного типу флуорохінолонових препаратів і є широко розповсюдженим в лікарській практиці.

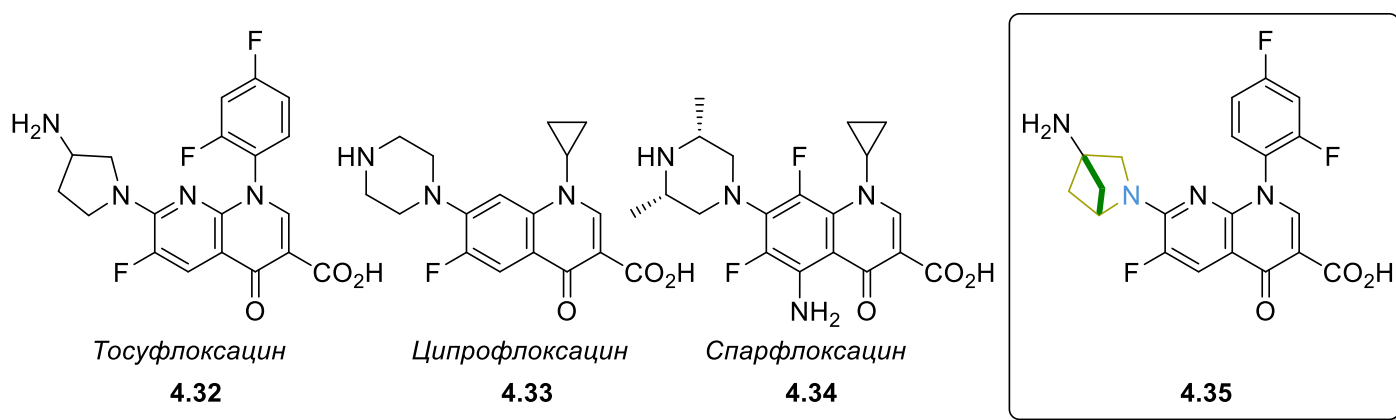


Рисунок 4.2. Протимікробні засоби **4.32** – **4.35** групи флуорохінолонів.

Синтез біциклічного аналогу **4.35** було проведено за конвергентною стратегією виходячи з комерційно доступної кислоти **4.36** (Схема **4.11**). Спершу, послідовністю реакцій ацилювання малонату з утворенням сполуки **4.37** і подальшою її конденсацією з триетилортоформіатом та 2,4-дифлуораніліном, у присутності оцтового ангідриду, було отримано енамін **4.38** з виходом 88%. Наступна нуклеофільна гетероциклізація з використанням K_2CO_3 в ацетонітрилі дозволяла отримати проміжну сполуку **4.39** з виходом 70%. При реакції цієї сполуки з синтезованим раніше аміном **4.26** з хорошим виходом було отримано сполуку **4.40**, яка після обробки водною HCl дала цільову сполуку **4.35** з виходом 65% у кількості 1.1 г.

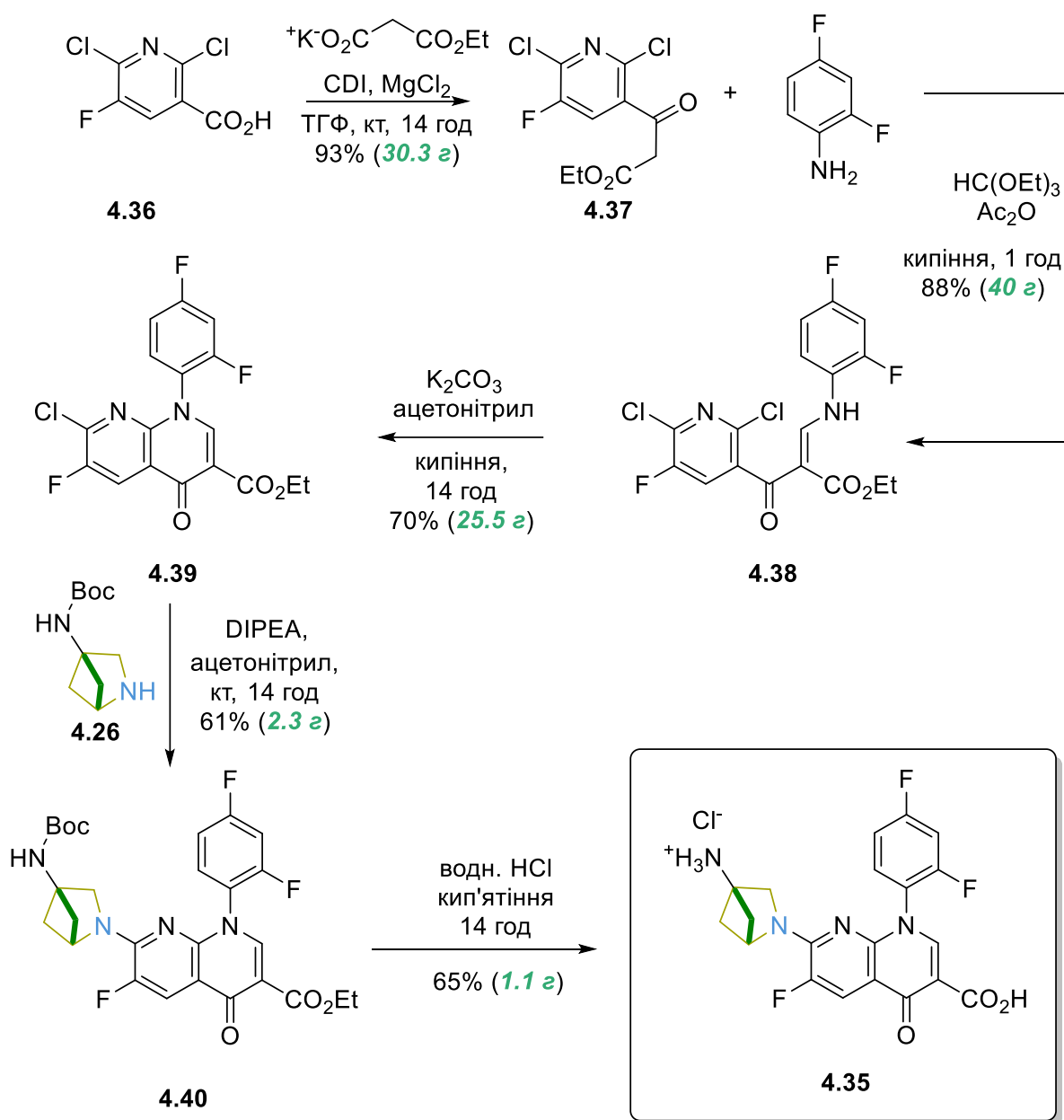


Схема 4.11. Синтез аналогу Тосуфлоксацину **4.35**.

Порівняння біологічної активності похідного **4.41** з відомими протимікробними препаратами **4.32** – **4.34** було вирішено провести за допомогою тесту мікророзведення поживного середовища (broth microdilution method) [143]. Даний метод є найбільш загальноприйнятим та розповсюдженим і полягає у приготуванні плат, що містять розчини різної концентрації сполук, які мають потенційну біологічну активність. При

додаванні даного розчину до суміші досліджуваних бактерій та поживного середовища визначається мінімальна інгібуюча концентрація (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)), іншими словами, найменша концентрація сполуки, яка зупиняє розмноження бактерій у поживному середовищі.

Після проведення серії експериментів було отримано результати, наведені у Таблиці 4.2. Як бачимо, отриманий біциклічний аналог 4.35 у випадку тестів з використанням грам-позитивних бактерій *Bacillus subtilis* та грам-негативних бактерій *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* має порівнюваний або кращий результат, ніж у відомих препаратів, а при тестах з використанням грам-позитивної *Staphylococcus aureus* (стафілокок золотистий) навіть перевершує всі використані аналоги з флуорохінолонової групи антибіотиків.

Таблиця 4.2. Результати тесту методом мікророзведення поживного середовища.

	Мінімальна Інгібуюча Концентрація (MIC) мг/л			
	Тосуфлоксацин 4.32	Ципрофлоксацин 4.33	Спарфлоксацин 4.34	4.35
<i>Bacillus subtilis</i>	16	8	2	2
<i>Escherichia coli</i>	4	8	4	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	1	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	1	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	2	4	1

Результати проведеного дослідження підтверджують, що біоізостерне заміщення піролідинового циклу на фрагмент азабіцикло[2.1.1]гексану є потенційним способом підвищення біологічної активності уже відомих лікарських засобів та інструментом для створення новітніх біологічно активних сполук.

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено нові препаративні підходи до синтезу моно- та біфункціональних похідних біцикло[m.n.k]алканів, зокрема флуороорганічних, що ґрунтується на послідовності реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярного алкілювання, виходячи з комерційно доступних моноциклічних алкенів або кетонів, а також проілюстровано потенціал згаданих циклічних систем як ізостерних аналогів бензену та циклоалканів.

1. Розроблено діастереоселективний підхід до синтезу 1,3-дизаміщених біцикло[2.1.0]пентанкарбоксилатів, що ґрунтується на послідовності реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярного алкілювання за участі симетричних циклопентенкарбоксилатів, та продемонстровано можливість його використання для одержання *цис*- та *транс*-дизаміщених похідних хаузану, а також, вже відомого незаміщеного хаузанкарбоксилату.
2. Шляхом розширення меж застосування послідовності реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярного алкілювання на місткові біциклічні системи показано, що найменшою системою, яку можна отримати за даним методом, є біцикло[2.2.1]гептан. Крім того, виявлено, що симетричні циклогептенкарбоксилати, як і їх п'ятичленні аналоги, добре вступають у згадану послідовність реакцій і приводять до відповідних біцикло[4.1.0]алканів; у випадку ж несиметричних циклогексенових похідних перетворення ускладнюються утворенням сумішей регіо- та стереоізомерів, проте, все ж дозволяють одержати стереоізомерно чисті біцикло[3.1.0]алкани.
3. Доведено, що розроблений метод побудови біцикло[m.n.k]алканів на основі послідовності реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та

внутрішньомолекулярного алкілювання придатний для синтезу насичених гетероциклічних систем, зокрема, азабіцикло[2.1.1]гексанів.

4. Показано, що конформаційні обмеження, наявні у системі біцикло[2.1.0]пентану, не спричиняють значного впливу на значення константи кислотності та дещо зменшують ліпофільність у порівнянні з відповідними похідними циклопентану. За допомогою рентгеноструктурного дослідження хаузанкарбоксилатів продемонстровано, що дана біциклічна система може слугувати сплосченим аналогом циклопентану з фіксованою конформацією п'ятиланкової циклічної системи.
5. Проведено аналогічні структурні та фізико-хімічні дослідження вищих гомологів синтезованих біцикло[m.n.k]алканів, що дозволило сформулювати критерії їх застосування як потенційних ізостерних аналогів 1,3-дизаміщених похідних бензену, *цис*- та *транс*-ізомерів циклопентану та циклогексану.
6. Показано, що послідовність реакцій електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та внутрішньомолекулярного алкілювання може бути розширена на аза-аналоги, зокрема, азабіцикло[2.1.1]гексану. На основі експерименту *in vivo* доведено, що фрагмент азабіцикло[2.1.1]гексану є конформаційно обмеженим біоізостером піролідинового кільця, і така ізостерна заміна може призводити до покращення біологічних властивостей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zhang Z., Han Q., Zhan B., Wang Shi. Synthesis of Bicyclo[n.1.0]Alkanes by a Cobalt-Catalyzed Multiple C(*sp*³)-H Activation Strategy. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, *56*, 13145–13149. DOI: 10.1002/anie.201707638.
2. Nowak I., Cannon F., Robinc, M. Synthesis and Properties of *gem*-(Difluorocyclopropyl)Amine Derivatives of Bicyclo[n.1.0]Alkanes. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4767–4770. DOI: 10.1021/ol047943b.
3. Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6752–6756. DOI: 10.1021/jm901241e.
4. O. O. Grygorenko, D. S. Radchenko, D. M. Volochnyuk. Bicyclic Conformationally Restricted Diamines *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5506-5568. DOI:10.1021/cr100352k.
5. Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1625–1648. DOI:10.1021/cr0100188.
6. Wu, W.; Lin, Z.; Jiang, H. Recent Advances in the Synthesis of Cyclopropanes. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 7315–7329. DOI: 10.1039/c8ob01187g.
7. Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. Use of Cyclopropanes and Their Derivatives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 165–198. DOI: 10.1021/cr00091a005.
8. Ebner, C.; Carreira, E. M. Cyclopropanation Strategies in Recent Total Syntheses. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 11651–11679. DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00798.

9. Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. A New Golden Age for Donor-Acceptor Cyclopropanes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5504–5523. DOI: 10.1002/anie.201309886.
10. Chawner, S. J.; Cases-Thomac, M. J.; Bull, J. A. Divergent Synthesis of Cyclopropane-Containing Lead-Like Compoundi, Fragments and Building Blocks through a Cobalt-Catalyzed Cyclopropanation of Phenyl Vinyl Sulfide. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 5015–5024. DOI: 10.1002/ejoc.201701030.
11. Talele, T. T. The “Cyclopropyl Fragment” Is a Versatile Player That Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules. *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 8712–8756. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00472.
12. Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. The Application of Cyclobutane Derivatives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1485–1538. DOI: 10.1021/cr010010y.
13. Sergeiko, A.; Poroikov, V. V.; Hanuc, L. O.; Dembitsky, V. M. Cyclobutane-Containing Alkaloids: Origin, Synthesic, and Biological Activities. *Open Med. Chem. J.*, **2008**, *2*, 26–37. DOI: 10.2174/1874104500802010026.
14. Tokunaga, K.; Sato, M.; Kuwata, K.; Miura, C.; Fuchida, H.; Matsunaga, N.; Koyanagi, S.; Ohdo, S.; Shindo, N.; Ojida, A. Bicyclobutane Carboxylic Amide as a Cysteine-Directed Strained Electrophile for Selective Targeting of Proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 18522–18531. DOI: 10.1021/jacs.0c07490.
15. Bicyclic-Heterocycle Derivatives and Their Uses as Orexin-2 Receptor Agonistc, Patent by Orexia Therapeutics, *WO2022/51596*, **2022**.
16. Imidazopyridazines as Modulators of IL-17, Patent by Johnson & Johnson Inc - *WO2021/222404*, **2021**, A1.

17. Mao, S.-C.; Guo, Y.-W. Cuparene-Derived Sesquiterpenes from the Chinese Red Alga *Laurencia Okamurai* Yamada. *Helvetica Chimica Acta*, **2005**, 88, 1034-1039. DOI: 10.1002/hlca.200590074.
18. Matsuda, H.; Nakamura, S.; Iwami, J.; Li, X.; Pongpiriyadacha, Y.; Nakai, M.; Kubo, M.; Fukuyama, Y.; Yoshikawa, M. Invasion Inhibitors of Human Fibrosarcoma HT 1080 Cells from the Rhizomes of *Zingiber Cassumunar*: Structures of Phenylbutanoid, Cassumunols. *Chem. Pharm. Bull.*, **2011**, 59, 365-370. DOI: 10.1248/cpb.59.365.
19. Yu, J.; Czekeliuc, C. Insights into the Gold-Catalyzed Cycloisomerization of 3-Allyl-1,4-diynes for the Synthesis of Bicyclic Hydrocarbons. *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, 1-11. DOI: 10.1002/ejoc.202200027.
20. Shiobara, Y.; Asakawa, Y.; Kodama, M.; Yasuda, K.; Takemoto, T. Curcumenone, Curcumanolide A and Curcumanolide B, Three Sesquiterpenoids from Curcuma Zedoaria. *Phytochemistry*, **1985**, 24, 2629-2633. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)80683-4.
21. Yeh, V.S.C.; Kurukulasuriya, R.; Madar, D.; Patel, J.R.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Wang, J.; Jacobson, P.; Sham, H.L.. Synthesis and Structural Activity Relationship of 11 β -HSD1 Inhibitors with Novel Adamantane Replacements. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5408-5413. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.034.
22. Fallois, L.B.; Suresh, R.R.; Fisher, C.L.; Salmaso, V.; O'Connor, R.D.; Kaufman, N.; Gao, Z.-G.; Auchampach, J.A.; Jacobson, K.A. Structure-Activity Studies of 1*H*-Imidazo[4,5-*c*]Quinolin-4-Amine Derivatives as A₃ Adenosine Receptor Positive Allosteric Modulators. *J. Med. Chem.*, **2022**, 65, 15238-15262. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01170.
23. Dembitsky, V. M. Bioactive Cyclobutane-Containing Alkaloids. *J. Nat. Med.*, **2008**, 62, 1-33. DOI: 10.1007/s11418-007-0166-3.

24. Degorce S. L., Bodnarchuk, M. S., Cumming I. A., Scott J. S. Lowering Lipophilicity by Adding Carbon: One-Carbon Bridges of Morpholines and Piperazines. *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 8934-8943. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b01148.
25. Demchuk, O. P.; Hryshchuk, O. V.; Vashchenko, B. V.; Radchenko, D. S.; Kovtunenkov, V. O.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Robust and Scalable Approach to 1,3-Disubstituted Pyridylcyclobutanes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 5937–5949. DOI:10.1002/ejoc.201901001.
26. Pinto, A.; Tamborini, L.; Pennacchietti, E.; Coluccia, A.; Silvestri, R.; Cullia, G.; De Micheli, C.; Conti, P.; De Biase, D. Bicyclic γ -Amino Acids as Inhibitors of γ -Aminobutyrate Aminotransferase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2016**, *31*, 295–301. DOI: 10.3109/14756366.2015.1021251.
27. Springer, D.; Goodrich, J.; Luh, B.-Y.; Bronson, J.; Gao, Q.; Huang, S.; DenBleyker, K.; Dougherty, T.; Fung-Tomc, J. Antibacterial Pleuromutilin Derivatives Based on Alternate Core Structures: Arigoni and Birch Chemistry Revisited. *Lett in Drug Design & Disc.*, **2008**, *5*, 327-331. DOI: 10.2174/157018008784912063.
28. Bicyclic and Tricyclic Cannabinoids, Patent by University of Connecticut, *US7057076*, *AU2002320430*, **2006**.
29. Benzamide Derivatives, Processes for Their Preparation, and Their Pharmaceutical Use, Patent by SmithKline Beecham Ltd., *WO2003/45913*, *AR037460*, **2003**.
30. Blakemore, D.C.; Bryanc, J.S.; Carnell, P.; Carr, C.L.; Chessum, N. E. A.; Field, M. J.; Kinsella, N.; Osborne, S. A.; Warren, A. N.; Williams, S.C. Synthesis and *in Vivo* Evaluation of Bicyclic Gababutins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 461-464. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.11.118.

31. Ohashi, K.; Kawai, M.; Ninomiya, N.; Taylor, C.; Kurebayashi, Y. Effect of a New $\alpha_2\delta$ Ligand PD-217014 on Visceral Hypersensitivity Induced by 2,4,6-Trinitrobenzene Sulfonic Acid in Rats. *Pharmacology*, **2008**, *81*, 144-150. DOI: 10.1159/000110737.
32. Alvarez, R.; Eglen, R. M.; Chang, L. F. K.; Bruno, J. J.; Artic, D. R.; Kluge, A. F.; Whiting, R.L. Stimulation of Prostaglandin D₂ Receptors on Human Platelets by Analogs of Prostacyclin. *Prostaglandins*, **1991**, *42*, 105-119. DOI: 10.1016/0090-6980(91)90070-V.
33. Oliva, F.; Bucci, R.; Tamborini, L.; Pieraccini, S.; Pinto, A.; Pellegrino, S. Bicyclic Pyrrolidine-Isoxazoline γ -Amino Acid: A Constrained Scaffold for Stabilizing α -Turn Conformation in Isolated Peptides. *Front. Chem.*, **2019**, *7*, 1–10. DOI: 10.3389/fchem.2019.00133.
34. González-García T.; Fernández S.; Lubian E.; Mancin F.; Ferrero M. Preparation of ORMOSIL nanoparticles conjugated with vitamin D₃ analogues and their biological evaluation. *RSC Advance*, **2016**, *38*, 31840 – 31849. DOI: 10.1039/C6RA02965E.
35. Barton A.; Peche H. Synthesis of 25-hydroxy- and 1 α ,25-dihydroxy vitamin D₃ from vitamin D₂ (calciferol) *J. Org. Chem.*, **1986**, *25*, 4819 – 4828. DOI: 10.1021/jo00375a013.
36. Marinella L.; Saltos M.; Beatriz V.; Puente B.; Fabiola N.; De Tommasi N.; Braca A. Sesquiterpenes and diterpenes from *Ambrosia arborescens*. *Phytochemistry*, **2010**, *7*, 804 – 809. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.02.002.
37. Treatment of Cardiopulmonary Disorders, Patent By BAYER AG, *WO2023/126437*, **2023**.
38. Al Hussainy, R.; Verbeek, J.; van der Born, D.; Booij, J.; Herscheid, J. D. M. Design, Synthesis and in Vitro Evaluation of Bridgehead Fluoromethyl Analogs of *N*-{2-[4-(2-Methoxyphenyl)Piperazin-1-yl]Ethyl}-*N*-(Pyridin-2-yl)Cyclohexanecarboxamide

- (WAY-100635) for the 5-HT_{1A} Receptor. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 46, 5728-5735. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.06.023.
39. Curtin M. L., Heyman R., Frey R. R., Marcotte P. A., Glaser K. B., Jankowski J. R., Magoc T. J., Albert D. H., Olson A. M., Reuter D. R., Bouska J. J., Montgomery D. A., Palma J. P., Donawho C. K., Stewart K. D., Tse C., Michaelides M. R. Pyrazole Diaminopyrimidines as Dual Inhibitors of KDR and Aurora B Kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 4750-4755. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.05.067.
40. Nițulescu, G.; Lupuliasa, D.; Adam-Dima, I.; Nițulescu, G. M. Ultraviolet Filters for Cosmetic Applications. *Cosmetics*, **2023**, 10, 101-101. DOI: 10.3390/cosmetics10040101
41. Buller, R.; Legrand, V. Novel Treatments for Anxiety and Depression: Hurdles in Bringing Them to the Market. *Drug Disc. Today*, **2001**, 6, 1220-1230. DOI: 10.1016/s1359-6446(01)02043-8.
42. Papke, R. L.; Sanberg, P. R.; Shytle, R. D. Analysis of Mecamylamine Stereoisomers on Human Nicotinic Receptor Subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, 297, 646-656. PMID: 11303054.
43. Li, L.; Ju, J.; Zhuang, X.; Li, S.; Ma, R.; Li, J.; Ding, M.; Ma, C.; Wang, X.; Zhang, B. Chemistry of Bairui Granules and Its Mechanisms in the Protective Effect against Methotrexate-Induced Liver Injury. *Phytomedicine*, **2024**, 122, 155158. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155158.
44. DeFilippec, F. M. Effect of Aphidicolin on Vaccinia Virus: Isolation of an Aphidicolin-Resistant Mutant. *J. Virol.*, **1984**, 52, 474-482. DOI: 10.1128/JVI.52.2.474-482.1984.
45. Bicyclic CB2 Cannabinoid Receptor Ligands, Patent by Pharmos Corporation - *WO2003/63758*, **2003**.

46. Waløen, K.; Kunwar Jung-KC; Vecchia, E. D.; Pandey, S.; Gašparik, N.; Døskeland, A. P.; Patil, S.; Kleppe, R.; Hritz, J.; Norton, W.; Martínez, A.; Haavik, J. Cysteine Modification by Ebselen Reduces the Stability and Cellular Levels of 14-3-3 Proteins. *Mol. Pharm.*, **2021**, 100, 155-169. DOI: 10.1124/molpharm.120.000184.
47. Jeffery, S. M.; Stirling, C. J. M. The Strain Limit in Intramolecular Nucleophilic Substitution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1617. DOI: 10.1039/p29930001617.
48. Jeffery, S. M.; Niedoba, S.; Stirling, C. J. M. Strain-Induced Mechanism Change: The Limit of Strain Tolerance in Intramolecular Nucleophilic Substitution. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 3, 650. DOI:10.1039/c39920000650.
49. Shin, I.; Li, D.; Becker, D.F.; Stankovich, M.T.; Liu, H. Cyclobutaneacetyl-CoA: A Janus-Faced Substrate for Acyl-CoA Dehydrogenases. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8843-8844. DOI:10.1021/ja00098a068.
50. Ernouf, G.; Chirkin, E.; Rhyman, L.; Ramasami, P.; Cintrat, J. Photochemical Strain-Release-Driven Cyclobutylation of C(sp³)-Centered Radicals. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2020**, 59, 2618-2622. DOI:10.1002/anie.201908951.
51. Gaoni, Y. A Simple One-Pot Preparation of 1-Arylsulfonylbicyclobutanes from γ,δ -Epoxy sulfones. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4339-4340. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)82950-6.
52. Gaoni, Y.; Tomazic, A.; Potgieter, E. Stereochemistry of Addition of Organocopper Reagents and of the Hydride Ion to 1-(Arylsulfonyl)bicyclo[1.1.0]butanes. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2943-2947. DOI:10.1021/jo00216a027.
53. Gao, H.; Guo, L.; Shi, C.; Zhu, Y.; Yang, C.; Xia, W. Transition Metal-Free Radical α -Oxy C–H Cyclobutylation *via* Photoinduced Hydrogen Atom Transfer. *Adv. Synt. Cat.*, **2022**, 364, 2140-2145. DOI:10.1002/adsc.202200281.

54. Zhang, P.; Zhuang, R.; Wang, X.; Liu, H.; Li, J.; Su, X.; Chen, X.; Zhang, X. Highly Efficient and Stable Strain-Release Radioiodination for Thiol Chemoselective Bioconjugation. *Bioconjugate Chem.*, **2018**, *29*, 467-472. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00790.
55. Hall, H. K.; Smith, C. D.; Blanchard, E. P.; Cherkofsky, S. C.; Sieja, J. B. Synthesis and Polymerization of Bridgehead-Substituted Bicyclobutanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 121-130. DOI: 10.1021/ja00730a022.
56. Ma, X.; Sloman, D. L.; Han, Y.; Bennett, D. J. A Selective Synthesis of 2,2-Difluorobicyclo[1.1.1]Pentane Analogues: "BCP-F₂ ." *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 7199-7203. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02026.
57. Bychek, R.; Mykhailiuk, P. K. A Practical and Scalable Approach to Fluoro-Substituted Bicyclo[1.1.1]Pentanes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2022**, *61*. DOI: 10.1002/anie.202205103.
58. Bychek, R. M.; Hutskalova, V.; Bas, Y. P.; Zaporozhets, O.A.; Zozulya, S.; Levterov, V. V.; Mykhailiuk, P. K. Difluoro-Substituted Bicyclo[1.1.1]Pentanes for Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, and Characterization. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 15106-15117. DOI:10.1021/acs.joc.9b01947.
59. Dhake, K.; Woelk, K. J.; Becica, J.; Un, A.; Jenny, S. E.; Leitch, D.C. Beyond Bioisosteres: Divergent Synthesis of Azabicyclohexanes and Cyclobutenyl Amines from Bicyclobutanes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2022**, *61*. DOI: 10.1002/anie.202204719.
60. Hall, H. K.; Yancy, R. E. 3-Methylenebicyclo[2.1.0]Pentane-1-Carbonitrile and 3-Vinylbicyclobutane-1-Carbonitrile. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2862-2866. DOI: 10.1021/jo00933a010.
61. Dauben, W. G.; Wiseman, J. R. Solvolysis of Bicyclo[2.1.0]-Pentanyl-1-Methyl *p*-Nitro-Benzoate. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3545-3549. DOI: 10.1021/ja00990a034.

62. Gassman, P. G.; Mansfield, K. T. Bridgehead Substituted Bicyclo[2.1.0]Pentanes. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 915–920. DOI: 10.1021/jo01279a013.
63. Wang, M.; Feng, X.; Cai, L.; Xu, Z.; Ye, T. Total Synthesis and Absolute Configuration of Nocardioazine B. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 4344–4346. DOI: 10.1039/C2CC31025B.
64. Hall, H.K. Synthesis and Polymerization Studies of Bicyclo[2.1.0]Pentane-1-Carbonitrile and Bicyclo[3.1.0]Hexane-1-Carbonitrile. *Macromolecules*, **1971**, 4, 139–142. DOI: 10.1021/ma60020a001.
65. Jung, M. E.; Vincent. One-Pot Synthesis of Strain-Release Reagents from Methyl Sulfones. *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 4764–4769. DOI: 10.1021/jacs.2c00923.
66. Magar, S. S.; Fuchc, P. L. Bis-Alkylation of Dimetallated Phenylsulfonylmethyl Triflone. A n+1 Annulation Strategy for Synthesis of Cyclic Vinyl Sulfones. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 745–748. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)77705-7.
67. Prodrugs OF Excitatory Amino Acids, ELI LILLY & CO, *WO2003/104217*, **2003**.
68. Chun, B.K.; Song, G.Y.; Chu, C.K. Stereocontrolled Syntheses of Carbocyclic C-Nucleosides and Related Compounds. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4852–4858. DOI:10.1021/jo010224f.
69. Shook, C. A.; Romberger, M. L.; Jung, S. H.; Xiao, M.; Sherbine, J. P.; Zhang, B.; Lin, F. T.; Cohen, T. Stereocontrolled Double Ring Expansion of Fused Allylidenecyclopropanes. A Novel Route to Hydroazulenes and Other Fused Bicyclic Systems. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10754–10773. DOI: 10.1021/ja00076a037.
70. Cohen, T.; Sherbine, J. P.; Mendelson, S. A.; Myers, M. Efficient Synthetic Methodology for 1-(Phenylthio)Cyclopropylsilanes, Precursors of 1-(Lithio)Cyclopropylsilanes. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2965–2968. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)98593-9.

71. Baraldi, P. G.; Pollini, G.; Simoni, D.; Barco, A.; Benetti, S. Synthesis of Syn- and Anti-Tricyclo [4.1.0.0^{2,4}] Heptan-5-Ones and Related Compounds. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 761-764. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)91105-6.
72. Zhao, Y. R.; Guang, B.; Bouillon, R.; Verstuyf, A.; De Clercks, P.; Vandewalle, M. Synthesis of 2-Methyl and Ethyl-Substituted 19-nor-1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Analogues via the Cyclovitamin Strategy. *European J. Org. Chem.*, **2005**, *19*, 4414-4427. DOI: 10.1002/ejoc.200500289.
73. Smaligo, A. J.; Kwon, O. Dealkenylative Thiylation of C(sp³)-C(sp²) Bonds. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 8592-8597. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03186.
74. Remete, A. M.; Novák, T. T.; Nonn, M.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kisc, L. Synthesis of Novel Fluorinated Building Blocks via Halofluorination and Related Reactions. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 2562-2575. DOI: 10.3762/BJOC.16.208.
75. Krief, A.; Lorvelec, G.; Jeanmart, S. Isomerisation of 2,2-Dimethyl Dimedone to (*D,L*) *Cis*-Chrysanthemic Acid. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3871-3874. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)00542-6.
76. Krief, A.; Jeanmart, S.; Gondal, H. Y.; Kremer, A. Syntheses of Racemic and Scalemic *Cis*-Chrysanthemic Acid from β,γ -Unsaturated Cyclohexanol. *Helvetica Chimica Acta*, **2012**, *95*, 2123-2167. DOI: 10.1002/hlca.201200393.
77. Krief, A.; Dumont, W.; Kremer, A. Novel Synthesis of (*D,L*)-*Cis*-Chrysanthemic Acid Involving α,α' -Dibromination of 2,2,5,5-Tetramethylcyclohexane-1,3-Dione: Application to the Enantioselective Synthesis of (1*R*)-*Cis*-Chrysanthemic Acid. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2398-2401. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.03.001.
78. Taber, D. F.; Frankowski, K. J. Synthesis of (+)-Sulcatine G. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6417-6421. DOI: 10.1021/jo0508752.

79. Monteiro, H.J.; Zukerman-Schpector, J. A New Practical Synthesis of (+)-Grandisol from (+)-Citronellol Using an Intramolecular Carbenoid Cyclization. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 3879-3888. DOI: 10.1016/S0040-4020(96)00175-5.
80. Jung, M. E.; Davidov, P. Conclusive Evidence of the Trapping of Primary Ozonides. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 627-629. DOI: 10.1021/ol010005g.
81. Hoffmann, H. M. R.; Münnich, I.; Nowitzki, O.; Stucke, H.; Williams, D. J. Samarium Diiodide-Mediated Pinacolization of 1,4-Diketones —I. Stereoselective Synthesis of Fused Mono-, Bi- and Tricyclic Cyclobutane-1,2-Diols. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11783-11798. DOI: 10.1016/0040-4020(96)00687-4.
82. Liu, D.; Hong, S.; Corey, E. J. Enantioselective Synthesis of Bridged- or Fused-Ring Bicyclic Ketones by a Catalytic Asymmetric Michael Addition Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8160-8161. DOI: 10.1021/ja063332y.
83. Le, T. P.; Rončević, I.; Dračinský, M.; Císařová, I.; Šolínová, V.; Kašička, V.; Kaleta, J. Polyhalogenated Bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-dicarboxylic Acids. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 10303-10319. DOI: 10.1021/acs.joc.1c01020.
84. Ma, X., Pinto, W., Pham, L. N., Sloman, D. L. & Han, Y. Synthetic Studies of 2,2-Difluorobicyclo[1.1.1]pentanes (BCP-F₂): The Scope and Limitation of Useful Building Blocks for Medicinal Chemists. *European J. Org. Chem.*, **2020**, 4581-4605, DOI: 10.1002/ejoc.202000679.
85. Applequist, D. E., Renken, T. L.; Wheeler, J. W. Polar Substituent Effects in 1,3-Disubstituted Bicyclo[1.1.1]Pentanes. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4985-4995. DOI: 10.1021/jo00146a031.
86. Wiberg, K. B. Connor, D. S. Bicyclo[1.1.1]pentane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 4437-4441. DOI: 10.1021/ja00971a025.

87. Padwa, A., Shefter, E.; Alexander, E. The Correlation of the Crystal and Molecular Structure With the Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of a Bicyclo[1.1.1]Pentane Derivative. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3717-3721. DOI: 10.1021/ja01016a021.
88. Verbrugge, P. A., Tieleman, J. H., der Jagt, P. J.; Bickelhaupt, F. Bridged Ring Compounds by Malonic Ester Synthesis. *Synth. Commun.*, **1977**, *7*, 1-11. DOI: 10.1080/00397917709410049.
89. Wang, G. Conformationally locked nucleosides. Synthesis of 3(*R,S*)-(Adenin-9-yl)-1- and 3(*R,S*)-(Cytosin-1-yl)-1-Hydroxymethylbicyclo[2,1,1]hexanes. *Tetrahedron Letm*, **2000**, *41*, 7139-7143. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)01246-6.
90. Dorok, S., Ziemer, B.; Szeimiec, G. The 1-Norbornene Skeleton by Carbene Rearrangement. *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 4506-4509. DOI: 10.1002/1521-3765(20021004)8:19<4506::AID-CHEM4506>3.0.CO;2-O.
91. Warner, P. M., Chen, B.-L.; Wada, E. General approach to the synthesis of bridgehead-bridgehead disubstituted bicyclo[n.1.1]alkanes. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4795-4797 (). DOI: 10.1021/jo00336a038.
92. Heinz, U., Adamc, E., Klintz, R.; Welzel, P. 2-Tosyloxymethylcycloanones: Ring Size Dependence of Fragmentation Versus Intramolecular Alkylation. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4217-4230. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)86758-2
93. Beckmann, S.; Ling, O. S. Synthesen in der Norpinanreihe. Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1). *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 1899-1904. DOI: 10.1002/cber.19610940731.
94. Della, E.; Elsey, G. Bridgehead Carbocations: Solvolysis of a Series of 5-Substituted Bicycle [3.1.1]heptyl Bromides. Nucleophilic Solvent Assistance to Ionization of 1-Bromobicyclo[3.1.1]heptane. *Aust J Chem*, **1995**, *48*, 967. DOI: 10.1071/CH9950967.

95. Gassman, P. G.; Proehl, G. S. [3.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6862-6863. DOI: 10.1021/ja00542a040.
96. Wenkert, E., Bakuzic, P., Baumgarten, R. J., Leicht, C. L.; Schenk, H. P. Homo-Favorskii rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3208-3216. DOI: 10.1021/ja00742a020.
97. Brieger, G., Hachey, D. L.; Ciaramitaro, D. Reduction of 6-(dichloromethyl)-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dien-1-one. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 220-222. DOI: 10.1021/jo00838a048.
98. Wenkert, E., Wovkulich, P. M., Pellicciari, R.; Ceccherelli, P. 1-Methyl-1-dihalomethylcyclohexane derivatives. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1105-1107. DOI: 10.1021/jo00426a047.
99. Grychtol, K., Musso, H.; Oth, J. F. M. Asterane, VII. Studien am Norpinan, Bicyclo[3.1.1]heptan. *Chem. Ber.*, **1972**, *105*, 1798-1809. DOI: 10.1002/CBER.19721050604.
100. Nicolaou, K. C., Magolda, R. L.; Claremon, D. A. Carbocyclic Thromboxane A₂. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1404-1409. DOI:10.1021/ja00524a028.
101. Yin, T. K., Lee, J. G.; Borden, W. T. A New Synthesis of Bicyclo[4.1.1]octa-2,4-diene and its Cycloaddition Reactions with Dienophiles. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 531-534. DOI: 10.1021/jo00204a022.
102. Cooper, G. F., Vanhorn, A. R.; Wren, D. A Facile Synthesis of 2-Formylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene. *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 1213-1218. DOI: 10.1080/00397918308063736.
103. Liu, Y.; Turner, S. R. Synthesis and Properties of Cyclic Diester-Based Aliphatic Copolyesters. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2010**, *48*, 2162-2169. DOI:10.1002/pola.23985

104. al Hussainy, R., Verbeek, J., van der Born, D., Braker, A., Leysen J., Knol, R., Booij, J., Herscheid, K. Design, Synthesis, Radiolabeling, and *in Vitro* and *in Vivo* Evaluation of Bridgehead Iodinated Analogues of *N*-{2-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}-*N*-(pyridin-2-yl)cyclohexanecarboxamide (WAY-100635) as Potential SPECT Ligands for the 5-HT_{1A} Receptor. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 3480-3491. DOI: 10.1021/jm1009956.
105. Della, E.; Tsanaktsidic, J. Synthesis of Bridgehead-Bridgehead Substituted Bicycloalkanes. *Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 1705. DOI: 10.1071/CH9851705.
106. Korboukh, I., Kumar, P.; Weinreb, S. M. Construction of Bridged and Fused Ring Systems *via* Intramolecular Michael Reactions of Vinylnitroso Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 10342-10343. DOI: 10.1021/ja074108r.
107. Kumar, P., Li, P., Korboukh, I., Wang, T., Yennawar, H., Weinreb S. Further Studies of Intramolecular Michael Reactions of Nitrosoalkenes for Construction of Functionalized Bridged Ring Systems. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2094-2101. DOI: 10.1021/jo1024392.
108. Wenkert, E., Arrhenius, T. S., Bookser, B., Guo, M.; Mancini, P. Synthesis of α -(Halomethyl)Cycloalkanones. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1185-1193. DOI: 10.1021/jo00291a016.
109. Böttger, D.; Welzel, P. Zur Synthese des C₂₅-Alkohols Moenocinol Fragmentierungsversuche an cyclischen β -Ketotosylaten und β -Hydroxytosylaten. *Liebigs. Ann. Chem.*, **1985**, 837-852. DOI: 10.1002/jlac.198519850419.
110. Chuit, C. Effets Conformationnels Lors de la Cyclisation Solvolytique des *p*-Bromobenzenesulfonates de (Methyl-1 Cycloheptene-4-yl) Methyl et de (Methyl-1-Cyclohexene-3-yl)-2-ethyl. *Tetrahedron*, **1972**, 28, 4797-4813. DOI: 10.1016/0040-4020(72)88088-8.

111. Kropf, J. E.; Weinreb, S. M. Enantioselective Intramolecular Cyclizations of Prochiral Cyclohexanones Using Chiral Lithium Amide Bases. *Chem. Commun.*, **1998**, 2357-2358. DOI: 10.1039/a807052k.
112. Ihara, M.; Ohnishi, M.; Takano, M.; Makita, K.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. Novel Construction of Polycyclic Systems Fused to Cyclobutane by Tandem Intramolecular Michael-Aldol Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4408-4410. DOI: 10.1021/ja00037a061.
113. Ihara, M.; Ohnishi, M.; Takano, M.; Makita, K.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. Synthesis of Polycyclic Cyclobutane Derivatives By Tandem Intramolecular Michael-Aldol Reaction under two complementary conditions: TBDMSOTf-Et₃N and TMSI-(TMS)₂NH. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8107-8115. DOI: 10.1021/ja00071a024.
114. Rueping, M., Kuenkel, A.; Fröhlich, R. Catalytic Asymmetric Domino Michael-Henry Reaction: Enantioselective Access to Bicycles with Consecutive Quaternary Centers by Using Bifunctional Catalysts. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4173-4176. DOI: 10.1002/chem.201000237.
115. Tsakoc, M., Elsegood, M. R. J.; Kokotoc, C. G. Organocatalytic Asymmetric Domino Michael-Henry Reaction For The Synthesis Of Substituted Bicyclo[3.2.1]Octan-2-Ones. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2219. DOI: 10.1039/C3CC39165E.
116. Li, W., Liu, X., Mao, Z., Chen, Q.; Wang, R. New Approach to the Preparation of Bicyclo Octane Derivatives *via* the Enantioselective Cascade Reaction Catalyzed By Chiral Diamine-Ni(OAc)₂ Complex. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4767. DOI: 10.1039/C2OB25135C.
117. Ito, S.; Tosaka, A.; Hanada, K.; Shibuya, M.; Ogasawara, K.; Iwabuchi, Y. Chemoenzymatic Preparation of Functionalized Bicyclo[3.2.1]Octenone and Practical Utilization. *Tetrahedron Asym.*, **2008**, *19*, 176-185. DOI: 10.1016/j.tetasy.2007.12.009.

118. Hagiwara, H.; Fukushima, M.; Kinugawa, K.; Matsui, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. First Total Syntheses Of Bicyclic Marine Sesquiterpenoids Drechslerines A and B. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4061-4068. DOI: 10.1016/j.tet.2011.04.007.
119. Watanabe, H., Onoda, T., Kitahara, T.; Mori, K. Synthesis of (+)-Sorokinianin. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6015-6018. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)01337-3.
120. Katoh, T., Awasaguchi, K., Mori, D., Kimura, H. Lipase-Catalyzed Asymmetric Dealkoxycarbonylation of σ -Symmetrical β -Ketodiesters and Its Application to the Synthesis of (-)-Podocarpic Acid. *Synlett* **2005**, 2919-2922. DOI: 10.1055/s-2005-918962.
121. Pierc, E., Britton, R. W., Geraghty, M. B., Keziere, R. J.; Smillie, R. D. Stereoselective Total Synthesis of Copa and Ylango Sesquiterpenoids: Preparation of (-)-(1*S*,4*S*,5*R*,7*R*)-1,7-Dimethyl-4-isopropylbicyclo[3.2.1]octa-6,8-dione and (+)-(1*R*,4*S*,5*S*,7*S*)-1,7-Dimethyl-4-isopropylbicyclo[3.2.1]octa-6,8-dione. *Can. J. Chem*, **1975**, 53, 2827-2837. DOI: 10.1139/v75-402.
122. Piers, E., Geraghty, M. B., Kido, F.; Soucy, M. Stereoselective Total Synthesis of Sesquiterpenoids: (-)-Ylangocamphor, (-)-Ylangoborneol and (-)-Ylangoisoborneol. *Synth. Commun.*, **1973**, 3, 39-43. DOI: 10.1080/00397917308062001.
123. Barbero, A., Cuadrado, P., Gonzalez, A., Gonzalez, M., Palido, F., Rubio, R., Fliming, I. Ring-formation from Allyl- and Vinylstannanes Initiated By Treatment With Butyllithium. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5841-5842. DOI: 10.1016/0040-4039(92)89046-F.
124. Sokolenko, Y. M.; Yurov, Y. Y.; Vashchenko, B. V.; Hryshchuk, O. V.; Filimonova, Y.; Ostapchuk, E. N.; Artemenko, A.; Zaremba, O. V.; Grygorenko, O. 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*, 13908-13921. DOI: acs.joc.9b02067.
125. Degorce, S. L.; Bodnarchuk, M. S.; Cumming, I. A.; Scott, J. S. Lowering Lipophilicity by Adding Carbon: One-Carbon Bridges of Morpholines and Piperazines. *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 8934-8943. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01148.
 126. Grygorenko, O. O.; Babenko, P.; Volochnyuk, D. M.; Raievskyi, 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*, 17595-17605. DOI: 10.1039/C5RA19958A.
 127. Grygorenko, O. O.; Demenko, O.D.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. Following Ramachandran 2: Exit Vector Plot (EVP) Analysis of Disubstituted Saturated Rings. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8355-8365. DOI: 10.1039/C7NJ05015A.
 128. Skalenko, Y. A.; Druzhenko, T. V.; Denisenko, A. V.; Samoilenko, M. V.; Dacenko, O. P.; Trofymchuk, S. A.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. [2+2]-Photocycloaddition of N -Benzylmaleimide to Alkenes As an Approach to Functional 3-Azabicyclo[3.2.0]Heptanes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6275-6289. DOI: 10.1021/cr00017a001.
 129. Denisenko, A. V.; Druzhenko, 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. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9627-9636. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01678.
 130. 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*, 477-487. DOI: 10.1007/s11030-012-9381-2.

131. Feskov, I. O.; Chernykh, A. V.; Kuchkovska, Y. O.; Daniliuc, C. G.; Kondratov, I. S.; Grygorenko, O. O. 3-((Hetera)Cyclobutyl)Azetidines, “Stretched” Analogues of Piperidine, Piperazine, and Morpholine: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1363-1371. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02822.
132. Melnykov, K. P.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Rusanov, E. B.; Grygorenko, O. O. A Conformationally Restricted GABA Analogue Based on Octahydro-1*H*-Cyclopenta[*b*]Pyridine Scaffold. *Amino Acids*, **2019**, *51*, 255-261. DOI: 10.1007/s00726-018-2660-1.
133. 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*. DOI: 10.1021/jo101271h.
134. Yarmolchuk, V. S.; Mukan, I. L.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. An Entry into Hexahydro-2*H*-Thieno[2,3-*c*]Pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7010-7016. DOI: 10.1021/jo200878.
135. Della, E., Knill, A. Synthesis of Bridgehead Substituted Bicyclo[2.2.1]Heptanes. Radical Cyclization of an Oxime Ether and an α,β -Unsaturated Ester. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1833. DOI: 10.1071/CH9941833.
136. Iwaki, Y., Ohhata, A., Nakatani, S., Hisaichi, K., Okabe, Y., Hiramatsu, A., Watanabe, T., Yamamoto, S., Nishiyama, T., Kobayashi, J., Hirooka, Y., Moriguchi, H., Maeda, T., Katoh, M., Komichi, Y., Ota, H., Matsumura, N., Okada, M., Sugiyama, T., Saga, H., Imagawa, A. ONO-8430506: A Novel Autotaxin Inhibitor That Enhances the Antitumor Effect of Paclitaxel in a Breast Cancer Model. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2020**, *11*, 1335-1341. DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00200.

137. Della, E. W., Knill, A. M., Pigou, P. E. Novel Synthesis of Bridgehead Nitrogen Heterocycles by Ring-Closure of α -Ammonio Radicals. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2110-2114. DOI: 10.1039/CC9960001637.
138. Liu, Y., Turner, S. R., Synthesis and Properties of Cyclic Diester Based Aliphatic Copolyesters. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **2010**, 48, 2162-2169. DOI: 10.1002/pola.23985.
139. Perez, L., Mettry, M., Hinman, S. S., Byerc, S. R., McKeating, K. S., Caulkins, B. G., Cheng, Q., Hooley, R. J., *Soft. Matter.*, **2017**, 13, 3966-3974. DOI: 10.1039/C7SM00192
140. Grygorenko, O. O.; Melnykov, K. P.; Holovach, S.; Demchuk, O. Fluorinated Cycloalkyl Building Blocks for Drug Discovery. *ChemMedChem*, **2022**, 17, e202200365. DOI: 10.1002/cmdc.202200365.
141. Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: an Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451–3479. DOI: 10.1021/jm200187y
142. Rubinstein, E. History of Quinolones and Their Side Effects. *Chemotherapy* **2001**, 47, 3-8. DOI: 10.1159/000057838.
143. Wiegand, I.; Hilpert, K.; Hancock, R. E. W. Agar and Broth Dilution Methods to Determine the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) of Antimicrobial Substances. *Nature protocols*, **2008**, 3, 163-175. DOI: 10.1038/nprot.2007.521.
144. Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier: Oxford, **2003**.
145. Gurbanov, R.; Sokolov, A. Yu.; Golovach, S. M.; Melnykov, K. P.; Dobrydnev, A. V.; Grygorenko, O. O. Synthesis of sp^3 -Enriched β -Fluoro Sulfonyl Chlorides. *Synthesis* **2020**, 53, 1771-1784. DOI: 10.1055/s-0040-1706101.

146. Green, S. A.; Vásquez-Céspedes, S.; Shenvi, R. A. Iron-Nickel Dual-Catalysis: A New Engine for Olefin Functionalization and the Formation of Quaternary Centers. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11317-11324. DOI: 10.1021/jacs.8b05868.
147. Law, J. A.; Bartfield, N. M.; Frederick, J. H. Site-Specific Alkene Hydromethylation *via* Protonolysis of Titanacyclobutanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14360. DOI: 10.1002/anie.202103278.
148. Margot, C.; Matsuda, H.; Schlosser, M. Mixed Metal Bases as Promoters of 1,4-Eliminations. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2425-2430. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)82023-8.
149. Kirmse, W.; Rode, K. Desaminierungsreaktionen, 46 Zerfall von 1-Alkenylcyclopropandiazonium-Ionen. *Chemische Berichte* **1987**, *120*, 839-846. DOI: 10.1002/cber.19871200524.
150. Senda, Y.; Ohno, A.; Ishiyama, J.; Imaizumi, S.; Kamiyama, S. Carbon-13 NMR and IR Spectroscopic Studies on Some 7-Oxabicyclo[2.2.1]Heptanes and -Heptenes. N- π Interaction and Hydrogen Bonding. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1987**, *60*, 613-616. DOI: 10.1246/bcsj.60.613.
151. Applequist, D. E.; Robert, J. D. Small-Ring Compounds. XV. Methylene cyclobutene and Related Substances. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (16), 4012-4022. DOI: 10.1021/ja01597a040.
152. Verniest, G.; Piron, K.; Hende, E. V.; Thuring, J. W.; Macdonald, G.; Deroose, F.; Kimpe, N. D. Synthesis of Aminomethylated 4-Fluoropiperidines and 3-Fluoropyrrolidines. *Org; Biomol Chem*, **2010**, *8*, 2509-2512. DOI: 10.1039/C003380D.
153. Bouzard, D.; Cesare, P. Di; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Ledoussal, B.; Remuzon, P.; Kessler, R. E.; Fung-Tom, J.. Fluoronaphthyridines as Antibacterial Agents. 4. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5-Substituted 6-Fluoro-7-(Cycloalkylamino)-1,4-Dihydro-4-Oxo-1,8-Naphthyridine-3-Carboxylic Acids. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**, *35*, 518-525.

154. Cripps, H. N.; Williamc, J. K.; Sharkey, W. H. Chemistry of Cyclobutanes. I. Synthesis of Methylenecyclobutanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2723-2728. DOI: 10.1021/ja01520a033.
155. Mei, Y.-K.; Min, X.-T.; Guo, S.-Y.; Liu, C.-H.; Zhang, X.-X.; Ji, D.-W.; Wan, B.; Chen, Q.-A. Photo-Induced Construction of N-Aryl Amides by Fe Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200043

ДОДАТОК 1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації:

1. **Semenov, V. V.**; Vasylchenko, V. O.; Vashchenko, B. V.; Lutsenko, D. O.; Iminov, R. T.; Olesia Volovenko; Grygorenko, O. O. Building the Housane: Diastereoselective Synthesis and Characterization of Bicyclo[2.1.0]Pentane Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.*, **2019**, 85, 2321-2337.

DOI: 10.1021/acs.joc.9b03044.

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

2. **Semenov, V. V.**; Vasylchenko, V. O.; Fesun, I. N.; Liudmyla Yu. Ruzhylo; Kipriianov, M. O.; Melnykov, K. P.; Artem Skreminskyi; Iminov, R. T.; Mykhailiuk, P. K.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O. Bicyclo[m.n.k]Alkane Building Blocks as Promising Benzene and Cycloalkane Isosteres: Multigram Synthesis, Physicochemical and Structural Characterization. *Chem. Eur. J.*, **2024**, e202303859.

DOI: 10.1002/chem.202303859.

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

Статті в українських фахових виданнях:

1. **Semenov, V.**; Melnykov, K. Multigram Synthesis of β -Fluorinated Saturated Heterocyclic Methanamines. *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2023**, 18, 26-30.
Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. **Семено В. В.**, Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2021, 10 квітня 2021 р., м. Дніпро, с. 203.
2. **Семено В. В.**, Васильченко В. О., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. XIX Наукова конференція "Львівські хімічні читання – 2023", 29-31 травня 2023 р., м. Львів, с. 180.
3. **Семено В. В.**, Кіпріян М. О., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські Читання – 2023», Харків, 24-26 квітня 2023 року, м. Харків, с. 132.
4. **Семено В. В.**, Ружилю Л. Ю., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. Двадцять четверта міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 17–19 травня 2023 р., м. Київ, с. 115.
5. **Семено В. В.**, Куніцький А.Г., Григоренко О.О. Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання. Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2023, 20 травня 2023 р., м. Дніпро, с. 130.

ДОДАТОК 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники очищували згідно зі стандартними процедурами [144]. Використані реагенти та вихідні матеріали були отримані з комерційних джерел. ^1H та $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР спектри були записані на спектрометрах Bruker 170 Avance 500 (500 МГц для ^1H ЯМР, 126 МГц для $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР та 470 МГц для $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР) та Varian Unity Plus 400 (при 400 МГц для ^1H ЯМР, 101 МГц для $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР та 376 МГц для $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР). Хімічні зсуви подано в мільйонних частках (м. ч., δ шкала) відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту або відносно хімічних зсувів дейтерованих розчинників при 7.26 та 77.16 м. ч. для ^1H та ^{13}C в CDCl_3 , 2.50 та 39.52 м. ч. для ^1H та ^{13}C в $\text{DMSO}-d_6$. Константи спин-спінової взаємодії (J) наведено в Гц. Спектри подані наступним чином: хімічний зсув (δ , м. ч.), мультиплетність, константи спин-спінової взаємодії (Гц), інтегральна інтенсивність. Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (XI) та ECI (ECI)) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (ЕУ)). Точки плавлення вимірювали в автоматизованій системі плавлення MPA100 OptiMelt або на малогабаритному нагрівальному приладі Boetius з оптичним пристроєм РНМК 05 фірми VEB Analytic. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю (230–400 меш) як нерухомої фази. Мас-спектри високої роздільної здатності (МСВРЗ) були записані на спектрометрі з часопролітним мас-детектором (TOF) та електроспрей іонізацією.

Деталі рентгеноструктурних досліджень можуть бути знайдені за посиланнями:

2.26 CIF;

2.50 CIF;

RRS 2.73 CIF, SSR 2.73 CIF;

RSS 2.74 CIF, SSR 2.74 CIF.

Синтетичні процедури до Розділу 2.

трет-Бутил циклопент-3-енкарбоксилат 2.5.

Циклопент-3-енкарбонову кислоту **2.9** (200.0 г, 1.78 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (2000 мл), і додають DMF (1 мл). Суміш охолоджують до 5 °С у льод-метанольній бані та по краплям додають оксалілхлорид (184 мл, 2.14 моль) при постійній температурі. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 годин після чого органічний розчинник упарюють при пониженому тиску. Залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (2000 мл), розчин охолоджують до 5 °С і до нього по краплям додають розчин Et_3N (495 мл, 3.55 моль) та *трет*-бутанолу (395.0 г, 5.33 моль) в CH_2Cl_2 (500 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом ночі, потім промивають 10%-водним розчином NaHSO_4 (2×500 мл) та насиченим розчином NaCl (500 мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 45 °С, сирий продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Вихід 247 г (83%); жовтувата рідина; $T_{\text{кип}}$ 55–57 °С/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.62 (с, 2H), 3.00 (кв, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.58 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H), 1.43 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 175.5. 129.0. 79.9. 42.5. 36.3. 28.1.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$. 169.1229. Знайдено, 169.1231.

трет-Бутил 6-оксабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат 2.10)

Розчин алкену **2.5** (150 г, 0.892 моль) у CH_2Cl_2 (3000 мл) охолоджують до 5 °С. До розчину порціями додають *m*-хлорнадбензойну кислоту (231 г, 1.34 моль) і утворену суміш перемішують за кімнатної температури протягом ночі. Осад відфільтровують, фільтрат промивають 10% водним розчином NaHCO_3 (4×500 мл) та насиченим розчином NaCl (500 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 35 °С.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі. Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:1.

Вихід 144 г (88%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 72–74 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.47 (с, 1.5H) та 3.41 (с, 0.5H), 2.63–2.48 (м, 1.5H), 2.27 (дд, $J = 14.0$. 8.0 Гц, 1.5H), 1.85–1.75 (м, 2H), 1.45–1.39 (м, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 174.2. 173.9. 80.4. 80.2. 56.3. 56.1. 38.9. 38.5. 31.2. 30.4. 28.0.

МСВРЗ (Електроспрей-іонізація) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$. 185.1178. Знайдено, 184.1175. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$. 207.0997. Знайдено, 207.0997.

(3*R,4*R**)-трет-Бутил 3-гідрокси-4-метилциклопентанкарбоксилат 2.11.**

Оксиран **2.10** (144 г, 0.782 моль) розчиняють в ТГФ (2800 мл), і до розчину додають CuI (14.9 г, 78.2 ммоль) в атмосфері аргону. Суміш охолоджують до –40 °C, і MeMgCl (3М розчин в ТГФ) (525 мл, 1.56 моль) додають по краплям при постійній температурі. Отриману реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом ночі, потім охолоджують до –20 °C, і в одну порцію додають 20% водний розчин NH_4Cl (600 мл). Утворену суміш підігрівають до кімнатної температури, додають EtOAc (3000 мл), органічний шар промивають насиченим розчином NaCl (2×1000 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 . і випаровують у вакуумі при 45 °C. Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів з приблизним співвідношенням 3:2. Вихід 100 г (64%); жовтувата рідина; $T_{\text{кип}}$ 95–97 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): основний діастереомер δ 4.35 (кв, $J = 2.7$ Гц, 1H), 2.86–2.72 (м, 1H), 2.61–2.50 (м, 2H), 2.31–1.51 (м, 4H), 1.41 (с, 9H), 1.06 (д, $J = 5.9$ Гц,

3H); мінорний діастереомер δ 4.45 (кв, $J = 3.4$ Гц, 1H), 3.12–3.01 (м, 1H), 2.43–2.38 (м, 2H), 2.31–1.51 (м, 4H), 1.39 (с, 9H), 1.04 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 177.0 та 175.7. 80.4 та 79.9. 79.7 та 79.2. 42.6 та 42.1. 41.6 та 41.2. 37.3 та 37.2. 35.7 та 35.3. 28.0 та 28.0. 18.0 та 17.9.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 144$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$, 185 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$. Розраховано, % для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$: С, 65.97; Н, 10.07. Знайдено, %: С, 66.19; Н, 10.11.

(3*R,4*S**)-трет-Бутил 3-гідрокси-4-фенілциклопентанкарбоксилат 2.12.**

Оксиран **2.10** (120 г, 0.651 моль) розчиняють в ТГФ (1200 мл), і додають CuI (13.7 г, 71.7 ммоль) в атмосфері аргону. Суміш охолоджують до 0 °С, та PhMgCl (1М в ТГФ, 717 мл, 0.717 моль) додають по краплях при 0 °С. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом ночі, після чого її охолоджують до –20 °С, і 20% водний розчин NH_4Cl (500 мл) додають в одну порцію. Отриману суміш підігрівують до кімнатної температури та додають EtOAc (3000 мл). Органічний шар відділяють, промивають насиченим розчином NaCl (2×1000 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 та випаровують у вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексан/діетиловий етер (3:1) як елюент; $R_f = 0.45$.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 5:2. Вихід 83.7 г (49%); жовтувата рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): основний діастереомер δ 7.43–7.24 (м, 5H), 4.23 (кв, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.01–2.90 (м, 2H), 2.47–2.25 (м, 2H), 2.20 (с, 1H), 2.13–1.84 (м, 2H), 1.48 (с, 9H); мінорний діастереомер δ 7.26–7.16 (м, 5H), 4.16–4.09 (м, 1H), 3.12 (кв, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.84–2.75 (м, 1H), 2.47–2.25 (м, 2H), 2.13–1.84 (м, 3H), 1.49 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3 , δ): 176.5, 175.3, 142.4, 142.0, 128.6, 128.6, 127.5, 127.3, 126.7, 126.5, 80.8, 80.3, 79.9, 78.9, 54.3, 53.4, 41.4, 41.4, 37.2, 35.5, 34.7, 28.1.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ 285.1467. Знайдено, 285.1463.

(3*R,4*R**)-трет-Бутил 3-флуоро-4-гідроксициклопентанкарбоксилат 2.39.**

Оксиран **2.10** (100 г, 0.543 моль) розчиняють в дихлоретані (100 мл), і до нього додають $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (131 г, 0.814 моль) за кімнатної температури (ПРИМІТКА: використання менш концентрованих розчинів призводить до значного збільшення часу реакції). Суміш перемішують при 80 °С протягом ночі, після чого її охолоджують до кімнатної температури, і додають CH_2Cl_2 (1000 мл). Отриману суміш промивають H_2O (300 мл), 10%-водним розчином K_2CO_3 (600 мл), і насиченим розчином NaCl (300 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Вихід 78.7 г (71%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 92–95 °С/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.87–4.70 (м, 1H), 4.39–4.25 (м, 1H), 3.00–2.90 (м, 1H), 2.39–2.06 (м, 4H), 1.90–1.84 (м, 1H), 1.41 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.7, 98.5 (д, $J = 178$ Гц), 80.7, 75.8 (д, $J = 27.1$ Гц), 40.9 (д, $J = 1.5$ Гц), 35.0, 33.6 (д, $J = 22.0$ Гц), 27.9.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –178.8.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{FNaO}_3$ 227.1059. Знайдено, 227.1057.

(3*R,4*R**)-Метил 3-гідрокси-4-метоксициклопентанкарбоксилат 2.40.**

Натрій (12.8 г, 0.53 моль) порціями додають до MeOH (2000 мл), і суміш перемішують 10 хвилин і кип'ять протягом 2 год. Після цього додають оксиран **2.10** (196 г, 1.06 моль), і отриману суміш кип'ять 12 год, після чого суміш охолоджують до кімнатної температури. Оцтову кислоту (67 г, 1.11 моль) додають за один раз, отриману суміш випаровують у вакуумі при 45 °С. Залишок розчиняють в *t*-BuOMe (1000 мл), і промивають водним розчином NaHCO₃ (2×200 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄ і випаровують у вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів у співвідношенні 3:2. Вихід 106 г (57%); безбарвна рідина; T_{кип} 60–62 °С/7 мм. рт. ст.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): основний діастереомер δ 4.19 (дт, *J* = 6.9. 3.8 Гц, 1H), 3.72–3.65 (м, 3H), 3.61–3.56 (м, 1H), 3.34 (с, 3H), 3.00 (кв, *J* = 8.6 Гц, 1H), 2.44–2.09 (м, 3H), 1.89–1.83 (м, 2H); міnorний діастереомер δ 4.13 (дт, *J* = 6.0. 2.9 Гц, 1H), 3.72–3.65 (м, 4H), 3.33 (с, 3H), 3.00 (кв, *J* = 8.6 Гц, 1H), 2.44–2.09 (м, 3H), 1.99 (ддд, *J* = 13.7. 9.3. 2.9 Гц, 1H), 1.89–1.83 (м, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 171.2, 82.7, 82.7, 71.1, 70.9, 52.2, 52.1, 47.4, 47.1, 35.0, 34.6, 30.9, 30.5, 28.1, 27.7.

ГХ/МС (ЕУ): *m/z* 141 [M–OCH₃]⁺, 174 [M]⁺.

Елементний аналіз розраховано для C₈H₁₄O₄. %: С, 55.16; Н, 8.10. Знайдено, %: С, 55.51; Н, 8.05.

(3*S,4*S**)-трет-Бутил 3-Метил-4-((фенілсульфоніл)окси)циклопентан-карбоксилат 2.13.**

Розчин спирту **2.11** (96.1 г, 0.480 моль) у піридині (480 мл) охолоджують до 5 °С, і PhSO₂Cl (109 г, 0.620 моль) додають по краплям при 5 °С. Суміш перемішують за

кімнатної температури протягом ночі, потім органічний розчинник випаровують при пониженому тиску при 60 °С. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂ (1000 мл), і розчин промивають 10%-водним розчином NaHSO₄ (3×300 мл) та насиченим розчином NaCl (200 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄ і випаровують у вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають колонковою хроматографією з використанням системи гексан/EtOAc (2:1) як елюєнту; R_f = 0.76.

Сполуку отримали у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1. Вихід 152 г (93%), білий порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): основний діастереомер δ 7.87 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.60 (т, J = 6.8 Гц, 1H), 7.55–7.46 (м, 2H), 4.51–4.41 (м, 1H), 2.81 (кв, J = 8.1 Гц, 1H), 2.23–2.02 (м, 3H), 2.01–1.85 (м, 1H), 1.37 (с, 9H), 1.33–1.19 (м, 1H), 0.85 (д, J = 6.1 Гц, 2H), 0.82 (д, J = 6.7 Гц, 1H); міnorний діастереомер δ 7.87 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.60 (т, J = 6.8 Гц, 1H), 7.55–7.46 (м, 2H), 4.34 (кв, J = 6.3 Гц, 1H), (кв, J = 7.1 Гц, 1H), 2.23–2.02 (м, 3H), 2.01–1.85 (м, 1H), 1.37 (с, 9H), 1.33–1.19 (м, 1H), 0.85 (д, J = 6.1 Гц, 2H), 0.82 (д, J = 6.7 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 174.3, 174.1, 137.1, 137.0, 133.7, 133.6, 129.2, 129.1, 127.7, 89.2, 88.3, 80.5, 80.4, 42.0, 40.6, 40.4, 39.2, 35.2, 34.8, 34.9, 33.6, 28.0, 28.0, 17.5, 16.0.

МСВРЗ (ESI) m/z: [M+NH₄]⁺ розраховано для C₁₇H₂₈NO₅S, 358.1688. Знайдено, 358.1686. [M+Na]⁺ розраховано для C₁₇H₂₄NaO₅S, 363.1242. Знайдено, 363.1242.

(3*R**,4*S**)–*трет*-Бутил **3-Феніл-4-((фенілсульфоніл)окси)-циклопентанкарбоксилат 2.14.**

Розчин спирту **2.12** (110 г, 0.420 моль) у піридині (550 мл) охолоджують до 5 °С, і PhSO₂Cl (97.1 г, 0.550 моль) додають по краплям при вказаній температурі. Суміш

перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім випаровують у вакуумі при 60 °С. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (1000 мл), і розчин промивають 10% водним розчином NaHSO_4 (3×300 мл) та насиченим розчином NaCl (200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають колонковою хроматографією з використанням системи гексан/ EtOAc (2:1) як елюєнту; $R_f = 0.64$.

Вихід 132 г (78%), білий порошок.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.81–7.60 (м, 2H), 7.53 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.36 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.23–7.09 (м, 3H), 7.06–6.98 (м, 2H), 4.80 (кв, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.29–3.20 (м, 1H), 3.03 (кв, $J = 8.7$ Гц, 1H), 2.46–2.35 (м, 2H), 2.22–2.13 (м, 1H), 1.95–1.87 (м, 1H), 1.46 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 174.0, 140.1, 136.3, 133.4, 129.0, 128.6, 127.6, 127.2, 126.9, 88.2, 80.8, 51.5, 42.1, 35.7, 34.9, 28.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$, 420.1845. Знайдено, 420.1841. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NaO}_5\text{S}$, 425.1399. Знайдено 425.1399.

(3*S,4*S**)-трет-Бутил 3-Бromo-4-флуороциклопентанкарбоксилат 2.16.**

Алкен **2.5** (110 г, 0.654 моль) розчиняють у CH_2Cl_2 (1100 мл) і додають $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (316 г, 1.96 моль) за кімнатної температури. Суміш охолоджують до 5 °С, NBS (140 г, 0.785 моль) додають в одну порцію, і суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год. Потім реакційну суміш промивають H_2O (300 мл), 10% водним розчином K_2CO_3 (300 мл) і насиченим розчином NaCl (200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношенні 2:1. Вихід 134 г (77%); безбарвна рідина, $T_{\text{кип}}$ 88–90 °C/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): основний діастереомер δ 5.22–5.08 (м, 1H), 4.40 (дд, $J = 12.2$. 5.1 Гц, 1H), 3.18 (кв, $J = 9.4$ Гц, 1H), 2.73–2.47 (м, 2H), 2.33 (дд, $J = 14.7$. 7.9 Гц, 1H), 2.27–2.15 (м, 1H), 1.46 (с, 9H); міnorний діастереомер δ 5.26–5.22 (м, 1H), 4.30–4.23 (м, 1H), 3.08–3.00 (м, 1H), 2.80–2.74 (м, 1H), 2.73–2.47 (м, 1H), 2.33 (дд, $J = 14.7$. 7.9 Гц, 1H), 2.27–2.15 (м, 1H), 1.46 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173.4 та 173.2, 100.0 (д, $J = 181$ Гц), 99.0 (д, $J = 182$ Гц), 80.9, 80.8, 52.1 (д, $J = 27.9$ Гц), 49.8 (д, $J = 27.0$ Гц), 41.8, 41.6, 37.5, 37.1, 33.4 (д, $J = 22.1$ Гц), 33.2 (д, $J = 20.9$ Гц), 28.0, 28.0.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –158.4. –165.7.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O}_2$. 267.0396. Знайдено 267.0379. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{NaO}_2$. 289.0215. Знайдено 289.0216.

(3*S,4*S**)-трет-Бутил 3-Бромо-4-метоксициклопентанкарбоксилат 2.1).**

Розчин алкену **2.5** (77.5 г, 0.461 моль) у MeOH (800 мл) і охолоджують до 5 °C. NBS (86.1 г, 0.484 моль) додають порціями при вказаній температурі і отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, після чого органічний розчинник випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (700 мл), і розчин промивають насиченим розчином NaCl (2×200 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 4:1.

Вихід 109 г (85%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 81–83 °C/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): основний діастереомер δ 4.30–4.22 (м, 1H), 3.99–3.85 (м, 1H), 3.32 (с, 1H), 3.30 (с, 2H), 3.01 (кв, $J = 8.5$ Гц, 1H), 2.47 (ддд, $J = 14.6$ 9.1 5.9 Гц, 1H), 2.42–2.33 (м, 1H), 2.18 (ддд, $J = 14.6$ 7.9 2.7 Гц, 1H), 1.92–1.82 (м, 1H), 1.39 (с, 9H); міnorний діастереомер δ 4.14–4.02 (м, 1H), 3.99–3.85 (м, 1H), 3.32 (с, 3H), 2.86 (кв, $J = 8.6$ Гц, 1H), 2.59 (ддд, $J = 14.8$ 9.1 6.6 Гц, 1H), 2.42–2.33 (м, 1H), 2.29–2.23 (м, 1H), 1.92–1.82 (м, 1H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173.8, 173.7, 88.8, 88.7, 80.6, 80.4, 57.2, 57.1, 52.8, 50.9, 41.9, 41.6, 38.0, 37.6, 33.1, 32.8, 28.0, 28.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_3$. 301.0415/303.0395. Знайдено 301.0414/303.0395.

(3S*,4S*)-трет-Бутил 3.4-Дібромциклопентанкарбоксилат 2.17.

Розчин алкену **2.5** (52.0 г, 0.309 моль) у CHCl_3 (500 мл) охолоджують до 5 °C і до цього розчину по краплям додають Br_2 (17.5 мл, 54.3 г, 0.34 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, промивають 10% водним розчином Na_2SO_3 (200 мл) і насиченим розчином NaCl (100 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 45 °C.

Продукт використовують в наступному перетворенні без подальшої очистки (розкладався при вакуумній перегонці або хроматографічній очистці). Вихід 89.2 г (88%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.61–4.53 (м, 1H), 4.52–4.40 (м, 1H), 3.24–3.10 (м, 1H), 2.97–2.88 (м, 2H), 2.52–2.45 (м, 1H), 2.37 (дд, $J = 14.8$ 8.7 Гц, 1H), 1.44 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173.3, 81.0, 56.6, 54.7, 41.9, 37.4, 28.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{NaO}_2$. 348.9415. Знайдено 348.9418.

(3*S,4*S**)-трет-Бутил 3-Азидо-4-іодоциклопентанкарбоксилат 2.18.**

Алкен **2.5** (186 г, 1.11 моль) розчиняють в ТГФ (1700 мл) і додають суміш MeOH/H₂O (800 мл, 3:1. об/об). Потім додають NaN₃ (252 г, 3.87 моль) і готову суміш охолоджують до 5 °С. I₂ (701 г, 2.76 моль) додають порціями при 5 °С і отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год. Потім додають 20% водний розчин Na₂SO₃ (2010 мл, 3.32 моль), і суміш екстрагують *t*-BuOMe (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (2×300 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують у вакуумі при 30 °С.

Виділений продукт використовують в наступному перетворенні без подальшої очистки.

Вихід 281 г (75%); коричнева олія. Речовину отримали у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): основний діастереомер δ 4.35–4.02 (м, 2H), 3.04 (кв, *J* = 7.1 Гц, 1H), 2.58–2.50 (м, 1H), 2.47–2.38 (м, 1H), 2.37–2.25 (м, 1H), 1.97–1.90 (м, 1H), 1.68–1.20 (м, 9H); міно́рний діастереомер δ 4.35–4.02 (м, 1H), 4.00–3.90 (м, 1H), 2.89 (кв, *J* = 7.1 Гц, 1H), 2.72–2.66 (м, 1H), 2.47–2.38 (м, 1H), 2.37–2.25 (м, 1H), 1.90–1.84 (м, 1H), 1.68–1.20 (м, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 173.3, 173.0, 81.1, 81.0, 70.8, 70.8, 42.3, 42.1, 40.1, 39.6, 33.0, 32.9, 28.0, 28.0, 27.0, 24.7.

МСВРЗ (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ розраховано для C₁₀H₁₆IN₃NaO₂. 360.0185. Знайдено 360.0182.

(3*S,4*S**)-трет-Бутил 3-Бромо-4-гідроксициклопентанкарбоксилат 2.33.**

Розчин алкена **2.5** (150 г, 0.892 моль) в суміші MeCN/H₂O (2250 мл, 2:1. об/об) охолоджують до 5 °С. NBS (168 г, 0.942 моль) додають порціями при 5 °С і суміш

перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім випаровують у вакуумі при 45 °С. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂ (1000 мл), і промивають насиченим розчином NaCl (2×300 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄ і випаровують у вакуумі при 45 °С.

Речовину отримали у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:1.

Вихід 180 г (76%); безбарвна олія; T_{кип} 111–113 °С/1 мм.рт.ст.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): основний діастереомер δ 4.56–4.23 (м, 1H), 4.24–4.12 (м, 1H), 3.10–3.00 (м, 1H), 2.82–2.06 (м, 4H), 1.90–1.80 (м, 1H), 1.42 (с, 9H); мінорний діастереомер δ 4.56–4.23 (м, 1H), 3.95 (кв, J = 6.5 Гц, 1H), 3.43 (с, 1H), 2.92 (кв, J = 9.2 Гц, 1H), 2.82–2.06 (м, 3H), 1.90–1.80 (м, 1H), 1.42 (с, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ): 176.7, 174.1, 81.5, 80.8, 79.7, 79.5, 55.7, 54.4, 41.4, 41.1, 37.8, 37.3, 35.0, 34.4, 28.0, 27.9.

МСВРЗ (ESI) m/z: [M+Na]⁺ розраховано для C₁₀H₁₇BrNaO₃. 287.0259/289.0238. Знайдено 287.0259/289.0237.

(3S*,4S*)-трет-Бутил 3-Бromo-4-((трет-бутилдиметилсиліл)-оксі)циклопентанкарбоксилат 2.34.

Бромогідрин **2.33** (231 г, 0.872 моль) розчиняють в ДМФ (1200 мл) і до отриманого розчину додають TBDMSCl (144 г, 0.959 моль), DMAP (10.6 г, 87.2 ммоль) та імідазол (67.5 мл, 83.0 г, 1.22 моль) за кімнатної температури. Суміш перемішують протягом 12 год, потім виливають у воду (1000 мл) і екстрагують EtOAc (3×800 мл). Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl (4×400 мл), висушують над Na₂SO₄ та випаровують у вакуумі за 45 °С.

Продукт використовують в наступному перетворенні без додаткової очистки.

Вихід 304 г (92%); безбарвна олія. Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 7:3.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.35–4.32 (м, 0.3H), 4.32–4.28 (м, 0.7H), 4.09 (дт, $J = 6.7$, 3.4 Гц, 0.7H), 3.96 (кв, $J = 5.8$ Гц, 0.3H), 3.04 (кв, $J = 8.3$ Гц, 0.7H), 2.97 (кв, $J = 8.6$ Гц, 0.3H), 2.68–2.59 (м, 1H), 2.45–2.36 (м, 1H), 2.28–2.18 (м, 1H), 1.87–1.80 (м, 1H), 1.46 (с, 2.7H), 1.45 (с, 6.3H), 0.89 (с, 2.7H), 0.88 (с, 6.3H), 0.11–0.05 (м, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 174.1, 174.0, 80.5, 80.3, 80.1, 56.5 і 54.6, 41.5, 41.3, 37.4, 36.7, 36.2, 35.7, 28.0, 28.0, 25.7, 25.7, 25.7, 18.0, 17.9, –4.7, –4.9.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{BrNaO}_3\text{Si}$, 401.1124/403.1103. Знайдено 401.1121/403.1102.

Загальна методика синтезу біцикло[2.1.0]пентан карбоксилатів.

TMS_2NH (200 мл, 154 г, 0.954 моль) розчиняють в ТГФ (3000 мл), і розчин охолоджують до $-40\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфері аргону. *n*-Бутиллітій (2.5 М у гексані, 370 мл, 0.925 моль) додають по краплям при $-5\text{ }^\circ\text{C}$, суміш перемішують при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 30 хв, після чого її охолоджують до $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Відповідний *трет*-бутиловий естер (0.370 моль) в ТГФ (1 мл/1 г *трет*-бутильного естеру) додають по краплям при $-70\text{ }^\circ\text{C}$, і отриману суміш перемішують при $-70\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 30 хв, а потім повільно нагріють до кімнатної температури. Після цього суміш охолоджують до $-20\text{ }^\circ\text{C}$ і додають в одну порцію 20% водний розчин NH_4Cl . Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і додають EtOAc . Органічний шар відділяють, промивають 10% водним розчином NaHSO_4 , сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі.

(1*R**,3*S**,4*R**)-трет-Бутил 3-Метилбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.19.

Синтезовано зі сполуки 2.13.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі. Вихід 43.8 г (65%); безбарвна рідина;
 $T_{\text{кип}}$ 75–77 °C/7 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.00 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 1.79–1.72 (м, 2H), 1.67–1.61 (м, 1H), 1.60 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.16 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.14–1.11 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173.3, 79.6, 34.0, 31.4, 29.0, 28.1, 25.0, 23.4, 21.2.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 183.1385. Знайдено 182.1300.
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$. 205.1204. Знайдено 205.1203.

(1R*,3S*,4R*)-трет-Бутил 3-Фенілбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.20.

Синтезовано зі сполуки **2.14**.

Продукт очищають колонковою хроматографією з використанням суміші гексан/EtOAc (5:1) як елюєнту; $R_f = 0.72$.

Продукт не може бути очищений перегонкою в вакуумі через його розклад при нагріванні. Вихід 45.2 г (50%); жовтувата олія.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.39–7.26 (м, 4H), 7.26–7.18 (м, 1H), 2.76 (дд, $J = 5.8$. 4.1 Гц, 1H), 2.44–2.35 (м, 2H), 2.10 (ддд, $J = 11.4$. 5.8. 0.9 Гц, 1H), 1.83–1.76 (м, 1H), 1.46 (с, 9H), 1.34 (дд, $J = 4.1$. 2.4 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 172.5, 145.2, 128.6, 126.6, 126.4, 80.1, 39.2, 33.0, 32.9, 28.2, 24.8, 24.5.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$. 267.1361. Знайдено 267.1363.

(1R*,3S*,4S*)-трет-Бутил 3-флуорбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.21.

Синтезовано зі сполуки **2.15**.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід 48.9 г (71%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 42–44 °C/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.54 (д, $J = 58.4$ Гц, 1H), 2.78–2.52 (м, 1H), 2.44 (ддд, $J = 34.9$. 12.8. 3.2 Гц, 1H), 2.02 (ддд, $J = 16.0$. 12.8. 3.8 Гц, 1H), 1.81–1.68 (м, 1H), 1.45 (с, 9H), 1.19–1.06 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 171.2, 87.8 (д, $J = 197$ Гц), 80.5, 33.7 (д, $J = 21.5$ Гц), 32.9 (д, $J = 28.6$ Гц), 28.0, 25.9, 22.5.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –175.7.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FNaO}_2$. 209.0954. Знайдено 209.0952.

(1*R,3*S**,4*S**)-трет-Бутил 3-Метоксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.22.**

Синтезовано зі сполуки **2.16**.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Вихід 55.0 г (75%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 51–53 °C/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.25–3.23 (м, 1H), 3.22 (с, 3H), 2.38 (дд, $J = 6.5$. 1.9 Гц, 1H), 2.08 (дт, $J = 11.8$. 2.6 Гц, 1H), 1.81 (дд, $J = 11.8$. 4.3 Гц, 1H), 1.63–1.58 (м, 1H), 1.35 (с, 9H), 1.00 (дд, $J = 4.3$. 2.6 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 172.0, 80.0, 75.0, 55.2, 32.6, 32.2, 28.0, 24.9, 22.9.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 199.1334. Знайдено 199.1335. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$. 221.1154. Знайдено 221.1150.

(1*R,3*S**,4*S**)-трет-Бутил 3-Азидобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат (2.24).**

Синтезовано зі сполуки **2.18**.

Продукт очищають колонковою хроматографією з використанням гексану/EtOAc (4:1) як елюєнту; $R_f = 0.68$.

Вихід 39.9 г (51%); жовтувата рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.34–3.30 (м, 1H), 2.44 (дд, $J = 6.7$, 2.6 Гц, 1H), 2.34 (дд, $J = 12.4$, 2.6 Гц, 1H), 2.01 (дд, $J = 12.4$, 3.9 Гц, 1H), 1.78–1.72 (м, 1H), 1.44 (с, 9H), 1.23–1.17 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 171.0, 80.7, 54.9, 31.8, 31.5, 28.0, 25.1, 23.1.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 232.1062. Знайдено 232.1063.

(1*R,3*S**,4*S**)-трет-Бутил 3-Бромобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.23.**

Розчин броміду **2.17** (89.0 г, 0.271 моль) в ТГФ (1800 мл) охолоджують до $-70\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфері аргону. LiHMDS (1.1М в гексані, 343 мл, 0.380 моль) додають по краплям при $-70\text{ }^\circ\text{C}$ і отриману суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 год. Утворену суміш охолоджують до $-20\text{ }^\circ\text{C}$ та додають 20% водний розчин NH_4Cl (200 мл) в одну порцію. Потім додають EtOAc (1000 мл), і органічний шар промивають насиченим розчином NaCl (2×500 мл), сушать над Na_2SO_4 та випаровують в вакуумі при $45\text{ }^\circ\text{C}$.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід 31.5 г (47%), приблизно 95% чистота; безбарвна рідина; температура кипіння $90\text{--}92\text{ }^\circ\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.82–3.67 (м, 1H), 2.73 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 2.67 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 2.35 (дд, $J = 13.0$, 4.6 Гц, 1H), 1.62 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 1.43 (с, 9H), 1.21–1.18 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 171.1, 80.7, 40.6, 37.2, 35.5, 28.1, 25.4, 24.8.

ГХ/МС (ЕСІ): $m/z = 190/192$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$] $^+$, 231/233 [$\text{M}-\text{CH}_3$] $^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$. %: С, 48.60; Н, 6.12; Br, 32.33. Знайдено %: С, 48.34; Н, 6.28; Br, 32.22.

(1*R,3*S**,4*S**)-трет-Бутил 3-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)біцикло-[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.35.**

Синтезовано зі сполуки **2.34**.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід 87.2 г (79%); безбарвна олія; $T_{\text{кип}}$ 103–105 °С/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.64 (дд, $J = 4.2$, 2.2 Гц, 1H), 2.35 (дд, $J = 6.4$, 2.5 Гц, 1H), 2.12 (дт, $J = 11.5$, 2.5 Гц, 1H), 1.92 (дд, $J = 11.5$, 4.2 Гц, 1H), 1.63–1.58 (м, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.02 (дд, $J = 4.6$, 2.5 Гц, 1H), 0.87 (с, 9H), 0.04 (с, 3H), 0.03 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 172.5, 79.9, 67.5, 36.1, 35.9, 28.1, 25.8, 24.3, 23.1, 18.1, –4.7.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : [$\text{M}-\text{Ot}-\text{Bu}$] $^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$, 298.1964. Знайдено 226.1970.

(1*R,3*S**,4*S**)-трет-Бутил 3-Гідроксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.36.**

Розчин сполуки **2.35** (154 г, 0.516 моль) в ТГФ (1500 мл) охолоджують до 5 °С. Розчин Bu_4NF в ТГФ (1 М, 338 г, 1.29 моль) додають по краплям за кімнатної температури

та вимішують протягом 12 год. Органічний розчинник випаровують при пониженому тиску, сирий продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід 51.3 г (54%); безбарвна олія; $T_{\text{кип}}$ 90–92 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.69 (с, 1H), 2.59 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 2.37 (дд, $J = 6.6$, 1.9 Гц, 1H), 2.08 (дт, $J = 12.0$, 1.9 Гц, 1H), 1.97 (дд, $J = 12.0$, 4.1 Гц, 1H), 1.67–1.62 (м, 1H), 1.39 (с, 9H), 1.07 (дд, $J = 4.7$, 2.5 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 172.5, 80.4, 67.1, 35.8, 35.5, 28.1, 24.6, 23.5.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$. 207.0997. Знайдено 207.0994.

(1*R,3*R**,4*R**)-трет-Бутил 3-Метилбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.45.**

Синтезовано зі сполуки **2.41**.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Вихід 31.7 г (47%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 41–43 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.61–2.50 (м, 2H), 2.26–2.17 (м, 1H), 1.44–1.42 (м, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.26–1.22 (м, 1H), 1.16–1.09 (м, 1H), 0.81 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173.1, 79.6, 30.9, 29.3, 28.1, 25.8, 21.7, 19.4, 15.7.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2$. 183.1385. Знайдено 183.1388.

(1*R,3*R**,4*R**)-трет-Бутил 3-Фенілбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.46.**

Синтезовано зі сполуки **2.42**.

Продукт очищають колонковою хроматографією з використанням суміші гексан/ EtOAc (9:1) як елюєнту; $R_f = 0.42$.

Сполуку не можна очистити перегонкою в вакуумі через її розклад при підвищенні температури.

Вихід 31.6 г (35%), приблизно 95% чистоти; жовта олія.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.32–7.14 (м, 5H), 3.84–3.75 (м, 1H), 2.99 (т, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.65–2.55 (м, 1H), 1.77 (дд, $J = 11.3$, 4.5 Гц, 1H), 1.61–1.53 (м, 2H), 1.48 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 172.6, 142.2, 128.2, 126.8, 125.7, 80.1, 34.6, 29.4, 29.3, 28.2, 22.8, 21.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$. 267.1361. Знайдено 267.1366.

(1*R,3*R**,4*S**)-трет-Бутил 3-Флуорбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат (2.47).**

Синтезовано зі сполуки **2.43**.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Вихід 27.6 г (40%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 74–76 °C/7 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 5.05 (ддт, $J = 56.2$, 8.2, 3.6 Гц, 1H), 2.72 (тдд, $J = 13.0$, 7.1, 2.6 Гц, 1H), 2.63–2.45 (м, 1H), 1.76–1.69 (м, 1H), 1.68–1.63 (м, 1H), 1.59–1.53 (м, 1H), 1.43 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 171.1 і 171.0, 80.8 (д, $J = 216$ Гц), 80.7, 31.8 (д, $J = 25.4$ Гц), 30.8 (д, $J = 31.6$ Гц), 28.0, 20.0 (д, $J = 13.1$ Гц), 19.2.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –175.5.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FO}_2$. 187.1134. Знайдено 187.1161. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$. 204.1400. Знайдено 204.1401. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FNaO}_2$. 209.0954. Знайдено 209.0934.

(1*R,3*R**,4*S**)-Метил 3-Метоксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.48.**

Синтезовано зі сполуки **2.44**.

Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Сполука була отримана у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1.

Вихід 17.9 г (31%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 65–67 °C/7 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.95 (дт, $J = 8.0$. 3.7 Гц, 0.67H), 3.39–3.35 (м, 0.33H), 3.71–3.64 (м, 3H), 3.31 (с, 1H), 3.18 (с, 2H), 2.70–2.65 (м, 0.67H), 2.24 (дт, $J = 11.7$. 2.6 Гц, 0.33H), 2.55–2.53 (м, 0.67H), 1.95 (дд, $J = 11.7$. 4.2 Гц, 0.33H), 1.81–1.77 (м, 0.33H), 1.59–1.45 (м, 1.67H), 1.22–1.18 (м, 0.33H), 1.67–1.59 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 173.3, 173.1, 75.1, 68.5, 55.3, 54.9, 51.6, 33.3, 30.6, 32.2, 30.3, 24.1, 23.2, 19.0.

ГХ/МС (ЕСІ): $m/z = 125$ $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 156 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$. %: С, 61.52; Н, 7.74. Знайдено %: С, 61.79; Н, 8.07.

(1*R,3*S**,4*R**)-3-Метилбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.25.**

трет-Бутиловий естер **2.19** (63.8 г, 0.350 моль) розчиняють в суміші $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (690 мл, 2:1. об/об) і додають $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15.9 г, 0.380 моль) в одну порцію. Суміш кип'ятять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури і випаровують розчинник у вакуумі при 55 °C. Залишок розчиняють в H_2O (200 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×200 мл), до водного розчину додають NaHSO_4 (60.6 г, 0.505 моль), останній екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 45 °C.

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (25 мл).

Вихід 34.8 г (79%); безбарвні кристали; $T_{пл}$ 42–44 °C.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.93 (с, 1H), 2.59–2.52 (м, 1H), 2.44 (тд, $J = 10.8$. 1.6 Гц, 1H), 2.29–2.20 (м, 1H), 1.38–1.33 (м, 1H), 1.31 (дд, $J = 4.3$. 2.9 Гц, 1H), 1.09 (дд, $J = 10.8$. 4.3 Гц, 1H), 0.78 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 174.9, 33.6, 31.5, 28.7, 24.9, 22.4, 21.6.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_7H_{11}O_2$. 127.0759. Знайдено 127.0755.

(1R*,3S*,4R*)-3-Фенілбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.26.

Трифлуорооцтову кислоту (292 мл, 436 г, 3.82 моль) додають до CH_2Cl_2 (1000 мл), і розчин охолоджують до 5 °C. *трет*-Бутиловий естер **2.20** (93.4 г, 0.382 моль) додають в одну порцію і отриману суміш перемішують при 5 °C протягом 30 хв, після чого її концентрують при пониженому тиску і переупарюють з бенzenом (200 мл).

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (70 мл).

Вихід 41.7 г (58%); жовта тверда речовина; $T_{пл}$ 110–113 °C.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.15 (с, 1H), 7.38–7.29 (м, 4H), 7.23 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.80 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H), 2.45–2.39 (м, 1H), 2.19 (ддд, $J = 11.4$. 4.2. 1.9 Гц, 1H), 2.08 (дд, $J = 11.4$. 6.0 Гц, 1H), 1.74–1.65 (м, 1H), 1.44 (дд, $J = 4.2$. 2.5 Гц, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 174.4, 145.3, 129.0, 126.9, 126.8, 38.6, 33.0, 32.4, 24.5, 23.3.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{12}H_{13}O_2$. 189.0916. Знайдено 189.0909.

(1R*,3S*,4S*)-3-Флуоробіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.27.

трет-Бутиловий естер **2.21** (61.1 г, 0.328 моль) розчиняють в MeOH/H₂O (900 мл, 2:1. об/об), і додають LiOH·H₂O (20.6 г, 0.492 моль). Суміш кип'ять протягом 12 год, потім

охолоджують до кімнатної температури і випаровують розчинник при пониженому тиску. Залишок розчиняють в H_2O (200 мл) і промивають $t\text{-BuOMe}$ (2×200 мл), до водного розчину додають NaHSO_4 (78.6 г, 0.640 моль), останній екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску.

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (60 мл). Вихід 26.9 г (63%); бежеві кристали; $T_{\text{пл}}$ 60–61 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.34 (с, 1H), 4.62 (ддд, $J = 58.8$, 3.7, 1.4 Гц, 1H), 2.63 (ддд, $J = 9.5$, 7.0, 2.3 Гц, 1H), 2.21 (ддд, $J = 34.9$, 12.6, 2.3 Гц, 1H), 2.02 (ддд, $J = 16.2$, 12.6, 3.7 Гц, 1H), 1.67–1.60 (м, 1H), 1.31 (дт, $J = 4.9$, 2.4 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173.6, 88.35 (д, $J = 194$ Гц), 33.7 (д, $J = 20.8$ Гц), 32.7 (д, $J = 28.4$ Гц), 25.1, 22.4 (д, $J = 4.4$ Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ –174.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_8\text{FO}_2$. 131.0508. Знайдено 131.0500.

(1*R,3*S**,4*S**)-3-Метоксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота (2.28).**
трет-Бутиловий естер **2.22** (66.7 г, 0.340 моль) розчиняють в $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1050 мл, 2:1. об/об) і додають $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (17.3 г, 0.413 моль). Суміш кип'ятять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури і розчинник випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в H_2O (200 мл) і промивають $t\text{-BuOMe}$ (2×200 мл); до водного розчину додають NaHSO_4 (61.8 г, 0.515 моль), останній екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі при 45 °C.

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (45 мл).

Вихід 34.8 г (72%); бежевий порошок; $T_{\text{пл}}$ 43–44 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.11 (с, 1H), 3.30 (дд, $J = 4.2$. 2.2 Гц, 1H), 3.20 (с, 3H), 2.49–2.44 (м, 1H), 1.97 (дт, $J = 11.6$. 2.5 Гц, 1H), 1.83 (дд, $J = 11.6$. 4.3 Гц, 1H), 1.62–1.55 (м, 1H), 1.19 (дд, $J = 4.3$. 2.5 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 174.3, 74.7, 55.1, 32.6, 32.1, 24.0, 22.8.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3$. 141.0552. Знайдено 141.0554.

(1*R,3*S**,4*S**)-3-Бромбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.29.**

Трифлуорооцтову кислоту (292 мл, 436 г, 3.82 моль) додають до CH_2Cl_2 (1000 мл), і розчин охолоджують до 5 °С. *трет*-Бутиловий естер **2.23** (93.4 г, 0.382 моль) додають в одну порцію, і суміш перемішують при 5 °С протягом 30 хв, а потім концентрують при пониженому тиску.

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (30 мл).

Вихід 41.9 г (58%); безбарвні кристали; $T_{\text{пл}}$ 109–110 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.40 (с, 1H), 3.99 (дт, $J = 4.7$. 2.2 Гц, 1H), 2.72 (дт, $J = 6.7$. 2.2 Гц, 1H), 2.56–2.53 (м, 1H), 2.40 (ддд, $J = 12.8$. 4.7. 1.9 Гц, 1H), 1.55 (ддт, $J = 7.0$. 4.7. 2.2 Гц, 1H), 1.41 (дт, $J = 4.7$. 2.2 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 173.5, 42.3, 37.2, 35.3, 24.6, 24.4.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrO}_2$. 190.9708. Знайдено 190.9702.

(1*R,3*S**,4*S**)-3-Азидобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.30.**

трет-Бутиловий естер **2.24** (60.0 г, 0.287 моль) розчиняють в суміші MeOH/ H_2O (900 мл, 2:1. об/об), і додають LiOH· H_2O (24.1 г, 0.574 моль). Суміш кип'ятять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури і випаровують розчинник при пониженому тиску при 55 °С. Залишок розчиняють в H_2O (200 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×200 мл). До водного розчину додають NaHSO_4 (72.3 г, 0.602 моль), який

екстрагують EtOAc (3×200 мл). Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують в вакуумі при 35 °С.

Продукт очищають перекристалізацією з *t*-BuOMe (60 мл).

Вихід 21.1 г (48%); білий порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.31 (с, 1H), 3.48 (дд, *J* = 4.8. 2.7 Гц, 1H), 2.53 (дд, *J* = 6.9. 2.5 Гц, 1H), 2.13 (дт, *J* = 12.1. 2.7 Гц, 1H), 2.00 (дд, *J* = 12.1. 4.9 Гц, 1H), 1.67–1.58 (м, 1H), 1.35 (дд, *J* = 4.9. 2.5 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 173.5, 54.7, 31.6, 31.4, 24.0, 22.8.

МСВРЗ (ESI) *m/z* [M–H][–] розраховано для C₆H₆N₃O₂. 152.0460. Знайдено 152.0463.

(1*R,3*S**,4*S**)-3-Гідроксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.36.**

трет-Бутиловий естер **2.35** (45.0 г, 0.244 моль) розчиняють в суміші MeOH/H₂O (520 мл, 1.6:1. об/об), і додають KOH (15.1 г, 0.277 моль) в одну порцію. Суміш кип'ятять протягом 12 год, охолоджують до кімнатної температури і розчинник випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в H₂O (200 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×200 мл), до водного розчину додають NaHSO₄ (35.2 г, 0.293 моль), останній екстрагують EtOAc (3×400 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують у вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (35 мл).

Вихід 22.8 г (73%); безбарвні кристали; *T*_{пл} 127–129 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.98 (с, 1H), 5.37 (с, 1H), 3.55–3.50 (м, 1H), 2.27 (дд, *J* = 6.7. 2.5 Гц, 1H), 1.92 (дт, *J* = 11.4. 2.5 Гц, 1H), 1.84 (дд, *J* = 11.4. 4.2 Гц, 1H), 1.55–1.50 (м, 1H), 1.13 (дд, *J* = 4.2. 2.5 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 174.7, 65.8, 36.1, 35.1, 23.3, 23.3.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[M-H]^-$ розраховано для $C_6H_7O_3$. 127.0395. Знайдено 127.0394.

(1*R,3*S**,4*S**)-3-Гідроксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.36.**

трет-Бутиловий естер **2.32** (45.0 г, 0.244 моль) розчиняють в суміші MeOH/H₂O (520 мл, 1.6:1. об/об), і до розчину додають KOH (15.1 г, 0.277 моль) в одну порцію. Суміш кип'ять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури і випаровують в вакуумі при 55 °С. Залишок розчиняють в H₂O (200 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×200 мл), до водного розчину додають NaHSO₄ (35.2 г, 0.293 моль) та екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують в вакуумі при 45 °С.

Продукт перекристалізують з MeCN (35 мл).

Вихід 22.8 г (73%); білий порошок; $T_{пл}$ 127–129 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.98 (с, 1H), 5.37 (с, 1H), 3.55–3.50 (м, 1H), 2.27 (дд, J = 6.7. 2.5 Гц, 1H), 1.92 (дт, J = 11.4. 2.5 Гц, 1H), 1.84 (дд, J = 11.4. 4.2 Гц, 1H), 1.55–1.50 (м, 1H), 1.13 (дд, J = 4.2. 2.5 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 174.7, 65.8, 36.1, 35.1, 23.3, 23.3.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[M-H]^-$ розраховано для $C_6H_7O_3$. 127.0395. Знайдено 127.0394.

***трет*-Бутиловий естер 4-оксоциклопент-1-енкарбонової кислоти 2.38.**

Оксаліл хлорид (1.95 мл, 2.89 г, 22.9 ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (30 мл), і розчин охолоджують до –70 °С. ДМСО (2.77 мл, 3.05 г, 39.1 ммоль) додають по краплям при –70 °С, і отриману суміш перемішують протягом 30 хв. Розчин спирту **2.36** (3.00 г, 16.3 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) додають по краплям при –70 °С, реакційну суміш перемішують при –70 °С протягом 30 хв, а потім додають Et₃N (11.3 мл, 8.23 г, 81.4 ммоль) при –70 °С. Отриману суміш перемішують при –70 °С протягом 30 хв, потім нагрівають до кімнатної

температури, промивають H_2O (2×20 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують в вакуумі.

Вихід 2.13 г (72%); жовтувата рідина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.64 (т, $J = 2.1$ Гц, 1H), 2.80–2.76 (м, 2H), 2.51–2.46 (м, 2H), 1.51 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 209.2. 166.2. 163.4. 137.3. 82.4. 35.6. 27.9. 27.4.

ГХ/МС (Електронний удар): $m/z = 182$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$. %: С, 65.92; Н, 7.74. Знайдено %: С, 65.79; Н, 7.61.

(3*S,4*R**)-трет-Бутил 3-Бром-4-метилциклопентанкарбоксилат 2.41.**

Спирт **2.13** (80.1 г, 0.400 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (800 мл), і до отриманого розчину додають PPh_3 (115 г, 0.440 моль) та імідазол (26.6 мл, 32.7 г, 0.480 моль). Отриману суміш охолоджують до -10°C , і по краплям додають Br_2 (22.6 мл, 70.2 г, 0.440 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, додають 10% водний розчин Na_2SO_3 (200 мл), органічний шар промивають 10% водним розчином NaHSO_4 (200 мл) та насиченим розчином NaCl (200 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску. Отриману речовину розчиняють в гексані (400 мл), осад відфільтровують, а фільтрат випаровують в вакуумі при 45° . Брудний продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:2.

Вихід 71.6 г (68%); жовтувата рідина; $T_{\text{кип}}$ $75\text{--}78^\circ\text{C}/1$ мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.45 (кв, $J = 3.5$ Гц, 0.4H), 4.34 (кв, $J = 2.8$ Гц, 0.6H), 3.11–3.01 (м, 0.4H), 2.81–2.72 (м, 0.6H), 2.62–2.50 (м, 1.2H), 2.43–2.38 (м, 0.8H), 2.02–1.71 (м, 3H), 1.41 (с, 5.4H), 1.39 (с, 3.6H), 1.06 (д, $J = 6.0$ Гц, 1.8H), 1.03 (д, $J = 6.4$ Гц, 1.2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 175.4, 174.3, 80.3, 80.2, 63.3, 60.8, 42.5, 41.8, 41.1, 40.9, 40.4, 40.0, 34.3, 34.3, 28.0, 28.0, 17.5, 17.5.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_2$. 285.0466/287.0446. Знайдено 285.0464/287.0445.

(3*S,4*S**)-трет-Бутил 3-Бром-4-фенілциклопентанкарбоксилат 2.42.**

Спирт **2.14** (158 г, 0.600 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (1600 мл) і до цього розчину додають PPh_3 (236 г, 0.900 моль) та імідазол (49.8 мл, 61.3 г, 0.900 моль). Суміш охолоджують до -10 °С, і по краплям додають Br_2 (46.4 мл, 144 г, 0.900 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, а потім додають 10% водний розчин Na_2SO_3 (400 мл). Органічний шар промивають 10% водним розчином NaHSO_4 (400 мл) та насиченим розчином NaCl (400 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску. Отриману речовину розчиняють в гексані (400 мл), осад відфільтровують, а фільтрат випаровують при пониженому тиску. Брудний продукт очищають колонковою хроматографією з використанням суміші гексан/ EtOAc (6:1) як елюенту; $R_f = 0.57$.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів.

Вихід 142 г (73%); жовтувата рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.35 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.30–7.23 (м, 3H), 4.68 (т, $J = 4.7$ Гц, 1H), 3.27 (дт, $J = 12.0$, 5.6 Гц, 1H), 3.05–2.97 (м, 1H), 2.85–2.73 (м, 2H), 2.65 (тд, $J = 12.6$, 9.4 Гц, 1H), 2.38–2.31 (м, 1H), 1.51 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 174.0, 139.8, 128.1, 128.0, 126.9, 80.7, 59.0, 51.3, 42.2, 40.0, 30.8, 28.1.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNaO}_2$. 347.0623. Знайдено 347.0621.

(3*S,4*R**)-трет-Бутил 3-Бром-4-флуороциклопентанкарбоксилат 2.43.**

Спирт **2.39** (85.8 г, 0.420 моль) розчиняють в бензені (850 мл), і до цього розчину додають PPh_3 (163 г, 0.620 моль) та імідазол (34.4 мл, 42.2 г, 0.620 моль). Потім за кімнатної температури додають по краплям Br_2 (31.9 мл, 99.0 г, 0.620 моль), отриману суміш кип'ять протягом 12 год, охолоджують до кімнатної температури, і додають 10% водний розчин Na_2SO_3 (400 мл). Отриману суміш перемішують протягом 10 хв, і додають EtOAc (850 мл). Органічний шар промивають 10% водним розчином NaHSO_4 (200 мл) та насиченим розчином NaCl (200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , і випаровують в вакуумі при 45 °С. Залишок перетирають у гексані (300 мл), осад відфільтровують, а фільтрат випаровують в вакуумі при 45 °С. Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 6:1.

Вихід 55.0 г (49%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 80–82 °С/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.01–4.76 (м, 1H), 4.23–4.06 (м, 0.14H), 4.01–3.85 (м, 0.86H), 3.11–3.00 (м, 0.14H), 2.80–2.69 (м, 0.86H), 2.49–2.13 (м, 4H), 1.42 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 174.3 і 172.6, 94.4 (д, $J = 185$ Гц), 93.3 (д, $J = 185$ Гц), 81.0, 48.5 (д, $J = 18.3$ Гц), 48.2 (д, $J = 19.3$ Гц), 40.9, 40.7, 36.4, 36.1, 33.7 (д, $J = 21.7$ Гц), 33.2 (д, $J = 22.6$ Гц), 28.0.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –179.6 і –182.3.

МСВРЗ (ESI): $[M+NH_4]^+$ розраховано для $C_{10}H_{20}Br_2NO_2$. 284.0661. Знайдено 284.0661. $[M+Na]^+$ розраховано для $C_{10}H_{16}Br_2NaO_2$. 289.0215. Знайдено 289.0213.

(3*S,4*R**)-Метил 3-Бром-4-метоксициклопентанкарбоксилат 2.44.**

Спирт **2.40** (121 г, 0.695 моль) розчиняють в бензені (1200 мл), і до цього розчину додають PPh_3 (273 г, 1.04 моль) та імідазол (57.6 мл, 70.8 г, 1.04 моль) за кімнатної температури. Br_2 (53.6 мл, 166 г, 1.04 моль) додають по краплям за кімнатної температури, і суміш кип'яють протягом 12 год, після чого її охолоджують до кімнатної температури. Додають водний розчин Na_2SO_3 (10%, 600 мл), і перемішують отриману суміш протягом 10 хв. Додають EtOAc (1000 мл), органічний шар відділяють, промивають 10% розчином $NaHSO_4$ (300 мл) та насиченим розчином $NaCl$ (400 мл), сушать над Na_2SO_4 , і випаровують при пониженому тиску. Залишок перетирають у гексані (300 мл), осад відфільтровують, а розчин випаровують в вакуумі при 45 °С. Сполука використовувалась в наступному перетворенні без подальшої очистки (спроба перегонки в вакуумі, а також хроматографічна очистка призвели до розкладання продукту).

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношенні 3:1. Вихід 74.1 г (45%); безбарвна рідина.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 4.50 (кв, $J = 4.2$ Гц, 0.25H), 4.36–4.31 (м, 0.75H), 4.06–3.93 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.40–3.34 (м, 3H), 3.18 (кв, $J = 9.1$, 8.7 Гц, 1H), 2.58 (ддд, $J = 14.8$, 9.3, 5.8 Гц, 1H), 2.53–2.47 (м, 1H), 2.34–2.25 (м, 1H), 1.99 (ддд, $J = 14.5$, 7.4, 3.2 Гц, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 175.1, 88.6, 82.3, 57.4, 57.2, 54.0, 52.6, 52.1, 52.0, 40.5, 38.4, 37.6, 36.8, 33.1, 31.4.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 157 [M-Br]^+$, 205/207 $[M-OCH_3]^+$, 236/238 $[M]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_8H_{13}BrO_3$. %: C, 40.53; H, 5.53; Br, 33.70. Знайдено %: C, 40.41; H, 5.62; Br, 33.72.

(1*R,3*R**,4*S**)-трет-Бутил 3-Азидобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.57.**

Спирт **2.36** (200 г, 1.09 моль) розчиняють в ТГФ (2000 мл) та додають PPh_3 (312 г, 1.19 моль). До цієї суміші по краплям додають DEAD (187 мл, 207 г, 1.19 моль) при $-10^\circ C$, і розчин перемішують при $-10^\circ C$ протягом 30 хв. Потім DPPA (257 мл, 327 г, 1.19 моль) додають по краплям при $-10^\circ C$. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, а потім випаровують в вакуумі при $35^\circ C$. Далі додають t -BuOMe (400 мл), і отриману суміш охолоджують до $-20^\circ C$. Осад відфільтровують і промивають t -BuOMe (50 мл), а фільтрат випаровують при пониженому тиску.

Продукт очищають колонковою хроматографією з використанням суміші гексан/EtOAc (4:1) як елюєнту; $R_f = 0.55$.

Вихід 107 г (47%); безбарвна рідина.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 4.22–4.13 (м, 1H), 2.77 (ддт, $J = 11.8, 9.4, 2.1$ Гц, 1H), 2.57–2.44 (м, 1H), 1.63 (тд, $J = 9.1, 6.6, 3.9$ Гц, 2H), 1.50–1.47 (м, 1H), 1.43 (с, 9H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 171.2, 80.7, 50.9, 30.5, 29.3, 28.1, 21.3, 19.7.

ГХ/МС (ESI): $m/z = 136 [M-Ot-Bu]^+$, 181 $[M-N_2]^+$, 194 $[M-CH_3]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_{10}H_{15}N_3O_2$. %: C, 57.40; H, 7.23; N, 20.08. Знайдено %: C, 57.04; H, 7.60; N, 19.77.

(1*R,3*R**,4*R**)-3-Метилбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.49.**

трет-Бутиловий естер **2.45** (55.0 г, 0.302 моль) розчиняють в MeOH/ H_2O (750 мл, 2:1 об/об) і додають LiOH· H_2O (19.0 г, 0.453 моль). Суміш кип'ятять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури і випаровують розчинники при

пониженому тиску. Залишок розчиняють в H_2O (200 мл) і промивають $t\text{-BuOMe}$ (2×200 мл). До водного шару додають NaHSO_4 (72.5 г, 0.604 моль), а потім екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, і випаровують при пониженому тиску.

Продукт перекристалізують з MeCN (30 мл).

Вихід 28.9 г (76%); бежевий порошок; $T_{\text{пл}}$ 64–67 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.93 (с, 1H), 2.60–2.52 (м, 1H), 2.44 (тд, $J = 10.8$. 1.6 Гц, 1H), 2.29–2.18 (м, 1H), 1.40–1.33 (м, 1H), 1.31 (дд, $J = 4.3$. 2.9 Гц, 1H), 1.09 (дд, $J = 10.8$. 4.3 Гц, 1H), 0.78 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 174.6, 30.6, 29.2, 25.7, 20.7, 19.4, 16.0.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2$ 127.0759. Знайдено 127.0752.

(1R*,3R*,4R*)-3-Фенілбіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.50.

Трифлуороцтову кислоту (354 мл, 527 г, 4.62 моль) додають до CH_2Cl_2 (1100 мл), і розчин охолоджують до 5 °C. *трет*-Бутиловий естер **2.46** (113 г, 0.462 моль) додають при 5 °C і отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин. Потім розчин випаровують пониженому тиску, залишок розбавляють бенzenом (200 мл), і отриманий розчин випаровують при пониженому тиску.

Продукт перекристалізують з MeCN (80 мл).

Вихід 40.0 г (46%); білий порошок; $T_{\text{пл}}$ 177–178 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.15 (с, 1H), 7.38–7.28 (м, 4H), 7.23 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.80 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H), 2.42 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 2.19 (ддд, $J = 11.2$. 4.2. 1.9 Гц, 1H), 2.08 (дд, $J = 11.5$. 6.0 Гц, 1H), 1.73–1.66 (м, 1H), 1.44 (дд, $J = 4.2$. 2.5 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 174.4, 142.3, 128.5, 127.1, 126.1, 34.4, 29.4, 29.0, 21.7, 21.0.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$. 189.0916. Знайдено 189.0911.

(1*R,3*R**,4*S**)-3-Метоксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.52.**

Метиловий естер **2.48** (22.0 г, 0.141 моль) розчиняють в MeOH/H₂O (300 мл, 2:1. об/об), і додають LiOH·H₂O (8.87 г, 0.211 моль) в одну порцію. Суміш кип'ятять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури і органічні розчинники випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в H₂O (200 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×200 мл). До водного розчину додають NaHSO₄ (27.1 г, 0.226 моль), який екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), висушують над Na₂SO₄ і випаровують розчинник при пониженому тиску.

Продукт перекристалізують з MeCN (45 мл).

Вихід 10.4 г (52%); бежевий порошок; $T_{\text{пл}}$ 53–54 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.14 (с, 1H), 3.91 (дт, $J = 8.3, 3.6$ Гц, 1H), 3.06 (с, 3H), 2.48–2.44 (м, 1H), 1.50–1.39 (м, 1H), 1.39–1.22 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 179.5, 68.3, 54.9, 32.1, 29.9, 19.8, 18.9.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3$. 141.0552. Знайдено 141.0557.

(1*R,3*R**,4*S**)-3-Азидобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.58.**

трет-Бутиловий естер **16f** (80.0 г, 0.382 моль) розчиняють в MeOH/H₂O (1200 мл, 2:1. об/об), і додають LiOH·H₂O (32.1 г, 0.764 моль) в одну порцію. Суміш кип'ятять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури, і випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в H₂O (200 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×200

мл), і до водного розчину додають NaHSO₄ (72.3 г, 0.602 моль). Об'єднану водну фазу екстрагують EtOAc (3×200 мл). Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), висушують над Na₂SO₄ і випаровують при пониженому тиску.

Продукт перекристалізують з *t*-BuOMe (70 мл).

Вихід 24.1 г (41%); білий порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.32 (с, 1H), 4.37 (дт, *J* = 9.0. 4.2 Гц, 1H), 2.71–2.64 (м, 1H), 2.58 (ддд, *J* = 6.8. 4.7. 2.6 Гц, 1H), 1.59–1.50 (м, 2H), 1.43 (дд, *J* = 4.7. 2.6 Гц, 1H).

¹³C{H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 173.4. 50.8. 30.4. 29.2. 20.3. 19.9.

МСВРЗ (ESI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₆H₈N₃O₂ 154.0617. Знайдено 154.0615. [M+Na]⁺ розраховано для C₆H₇N₃NaO₂. 176.0436. Знайдено 176.0434.

(1*R,3*R**,4*S**)-трет-Бутил 3-((4-Нітробензоїл)окси)біцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.62.**

Спирт **2.32** (48.7 г, 0.264 моль) розчиняють в ТГФ (500 мл), і додають PPh₃ (86.7 г, 0.330 моль). Суміш охолоджують до –10 °С і по краплям додають DEAD (51.8 мл, 57.5 г, 0.330 моль) при –10 °С. Суміш перемішують при –10 °С протягом 30 хвилин, додають по краплям *n*-нітробензойну кислоту (55.1 г, 0.330 моль) в ТГФ (100 мл) при –10 °С. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім органічні розчинники упарюють при пониженому тиску. Залишок розчиняють в *t*-BuOMe (200 мл), і суміш охолоджують до –20 °С. Осад відфільтровують і промивають *t*-BuOMe (50 мл), а фільтрат упарюють при пониженому тиску. Пг

Продукт очищають колонковою хроматографією з використанням суміші гексан/EtOAc (6:1) як елюенту; R_f = 0.41.

Вихід 71.3 г (81%); білий порошок; T_{пл} 112–113 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.29 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.18 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 5.32 (дт, $J = 8.3$. 3.7 Гц, 1H), 3.00–2.94 (м, 1H), 2.75–2.70 (м, 1H), 1.77 (дд, $J = 12.5$. 2.9 Гц, 1H), 1.73–1.69 (м, 1H), 1.54 (дд, $J = 4.8$. 2.6 Гц, 1H), 1.46 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 171.0, 164.1, 150.6, 135.3, 130.7, 123.5, 80.8, 65.3, 31.2, 29.9, 28.1, 21.6, 19.6.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. %: С, 61.25; Н, 5.75; N, 4.20. Знайдено %: С, 61.59; Н, 5.51; N, 4.11.

(1R*,3R*,4S*)-трет-Бутил 3-гідроксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.63.

Естер **2.62** (134 г, 0.402 моль) розчиняють в MeOH (1300 мл), додають КОН (27.1 г, 0.482 моль) за одну порцію. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, а потім випаровують розчинник при пониженому тиску. Залишок розчиняють у t -BuOMe (1000 мл), промивають насиченим розчином NaCl (2×200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують в вакуумі при 45 °С (ПРИМІТКА: якщо замість t -BuOMe використовувалась EtOAc, відбувається часткова транс–естерифікація, і відповідний ацетилований спирт утворюється у співвідношенні 1:3 зі спиртом **2.63**).

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід 45.9 г (62%); безбарвна олія; температура кипіння 90–92 °С/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.38 (дт, $J = 8.5$. 3.8 Гц, 1H), 2.69–2.64 (м, 1H), 2.48–2.44 (м, 1H), 2.30 (с, 1H), 1.53 (тдд, $J = 6.7$. 4.5. 2.0 Гц, 1H), 1.46–1.44 (м, 2H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 172.4, 80.4, 60.9, 33.4, 32.6, 28.0, 19.5, 18.9.

ГХ/МС (ЕУ): m/z = 111 $[M-Ot-Bu]^+$, 128 $[M-H_2C=C(CH_3)_2]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_{10}H_{16}O_3$. %: С, 65.19; Н, 8.75. Знайдено %: С, 65.10; Н, 8.48.

(1*R,3*R**,4*S**)-3-Гідроксибіцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.64.**

трет-Бутиловий естер **2.63** (32.2 г, 0.174 моль) розчиняють в MeOH/H₂O (325 мл, 2.25:1. об/об), і додають КОН (10.8 г, 0.192 моль) в одну порцію. Суміш кип'ятять протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури, і розчинники випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в H₂O (100 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×200 мл); до водного розчину додають NaHSO₄ (25.2 г, 0.210 моль). Водний розчин екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (20 мл), висушують над Na₂SO₄ і випаровують вакуумі при 45 °С. продукт перекристалізують з MeCN (20 мл).

Вихід 18.1 г (81%); коричневий порошок; $T_{пл}$ 43–44 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.96 (с, 1H), 4.88 (с, 1H), 4.19 (дт, J = 8.6. 3.9 Гц, 1H), 2.50–2.46 (м, 1H), 2.46–2.38 (м, 1H), 1.47 (дд, J = 4.2. 2.7 Гц, 1H), 1.43–1.34 (м, 1H), 1.29 (дд, J = 11.4. 3.5 Гц, 1H).

¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 174.5, 59.9, 33.5, 33.3, 19.1, 18.4.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[M-H]^-$ розраховано для $C_6H_7O_3$. 127.0395. Знайдено 127.0400.

(1*R,3*S**,4*S**)-трет-Бутил 3-амінобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.71.**

Розчин азиду **2.24** (150 г, 0.717 моль) в ТГФ (1500 мл) охолоджують до 10 °С, і порціями додають PPh₃ (210 г, 0.800 моль) при 10 °С. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год і H₂O (387 мл, 387 г, 21.5 моль) додають до суміші в одну порцію. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, 80% органічного розчинника випаровують при пониженому тиску, і залишок розчиняють в

20% розчині NaHSO_4 (645 мл, 1.08 моль). Водний розчин промивають $t\text{-BuOMe}$ (2×500 мл), потім додають порціями K_2CO_3 (168 г, 1.22 моль), і розчин екстрагують CH_2Cl_2 (2×500 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (200 мл), висушують над Na_2SO_4 , і упарюють при пониженому тиску.

Продукт очищають перегонкою при пониженому тиску.

Вихід 78.8 г (60%); жовтувата рідина; $T_{\text{кип}}$ 55–57 °C/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.80 (дд, $J = 5.0, 3.3$ Гц, 1H), 2.26–2.13 (м, 1H), 1.97 (дд, $J = 11.7, 5.0$ Гц, 1H), 1.85 (дт, $J = 11.7, 2.8$ Гц, 1H), 1.66–1.61 (м, 1H), 1.52 (с, 2H), 1.41 (с, 9H), 1.15–1.05 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 172.7, 80.0, 47.6, 36.7, 35.1, 28.1, 24.2, 23.7.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2$. 184.1338. Знайдено 184.1330.

(1*R,3*R**,4*S**)-трет-Бутил 3-амінобіцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.72.**

Розчин азиду **2.57** (227 г, 1.08 моль) в ТГФ (2300 мл) охолоджують до 10 °C, і порціями додають PPh_3 (312 г, 1.19 моль) при 10 °C. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год, і додають H_2O (586 мл, 586 г, 32.5 моль) в одну порцію. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, більшість ТГФ випаровують при пониженому тиску, і залишок розчиняють в 20% водному розчині NaHSO_4 (976 мл, 1.62 моль). Водний розчин промивають $t\text{-BuOMe}$ (2×700 мл), потім додають порціями K_2CO_3 (300 г, 2.17 моль), і розчин екстрагують CH_2Cl_2 (2×700 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (250 мл), висушують над Na_2SO_4 , і випаровують при пониженому тиску.

Продукт очищають перегонкою при пониженому тиску.

Вихід 125 г (63%); жовті кристали; $T_{\text{пл}}$ 42–43 °C; $T_{\text{кип}}$ 54–56 °C/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.61 (дт, $J = 8.9$. 4.2 Гц, 1H), 2.71 (ддд, $J = 11.6$. 9.7. 1.8 Гц, 1H), 2.44–2.34 (м, 1H), 1.52–1.48 (м, 1H), 1.40 (с, 9H), 1.34–1.21 (м, 2H), 1.22–1.03 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 172.4, 80.0, 42.9, 33.8, 32.9, 28.1, 19.8, 18.7.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2$. 184.1338. Знайдено 184.1328.

(1*S,2*S**,4*R**)-4-Карбоксибіцикло[2.1.0]пентан-2-амоній 2.2.2-трифлуорацетат 2.73.**

Трифлуороцтову кислоту (276 мл, 411 г, 3.61 моль) додають до CH_2Cl_2 (700 мл) і суміш охолоджують до 5 °С. Додають *трет*-бутиловий естер **2.71** (66.1 г, 0.361 моль) і отриману суміш перемішують при 5 °С протягом 30 хвилин, після чого органічний розчинник випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в бензені (200 мл), і розчин випаровують у вакуумі при 55 °С.

Продукт перекристалізують з MeCN (100 мл). Вихід 54.8 г (63%); білий порошок; $T_{\text{пл}}$ 167–170 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.35 (с, 1H), 8.32 (с, 3H), 3.10–3.03 (м, 1H), 2.44 (дд, $J = 6.7$. 2.4 Гц, 1H), 2.17 (дт, $J = 12.1$. 2.7 Гц, 1H), 1.95 (дд, $J = 12.1$. 4.8 Гц, 1H), 1.65–1.54 (м, 1H), 1.39 (дд, $J = 4.8$. 2.4 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173.5, 158.8 (кв, $J = 31.4$ Гц), 117.6 (кв, $J = 306$ Гц), 44.9, 30.0, 29.5, 23.8, 22.2.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ –74.1.

РХ/МС (ESI): $m/z = 128$ $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_8H_{10}F_3NO_4$. %: С, 39.84; Н, 4.18; N, 5.81.
Знайдено %: С, 40.03; Н, 3.96; N, 5.82.

(1*S,2*R**,4*R**)-4-Карбоксибіцикло[2.1.0]пентан-2-амоній** **2.2.2-**
трифлуорацетат 2.74.

Трифлуороцтову кислоту (418 мл, 624 г, 5.47 моль) додають до CH_2Cl_2 (1100 мл), і суміш охолоджують до 5 °С. Додають *трет*-бутиловий естер **2.72** (100 г, 0.547 моль), і суміш перемішують при 5 °С протягом 30 хвилин, а потім випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в бензені (200 мл), і розчин випаровують у вакуумі при 55 °С.

Продукт перекристалізують з MeCN (150 мл).

Вихід 103 г (78%); білий порошок; $T_{пл}$ 180–182 °С.

1H ЯМР(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.43 (с, 1H), 7.93 (с, 3H), 3.95–3.88 (м, 1H), 2.63 (ддд, $J = 11.9, 9.9, 2.0$ Гц, 1H), 2.48–2.44 (м, 1H), 1.77 (дд, $J = 5.2, 2.6$ Гц, 1H), 1.59 (дд, $J = 11.9, 4.1$ Гц, 1H), 1.54–1.48 (м, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 173.1, 158.9 (д, $J = 31.7$ Гц), 117.5 (кв, $J = 299$ Гц), 28.2, 27.1, 20.8, 18.9.

$^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ –74.3.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 128$ $[M-CF_3CO_2H+H]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_8H_{10}F_3NO_4$. %: С, 39.84; Н, 4.18; N, 5.81.
Знайдено %: С, 39.69; Н, 3.85; N, 5.58.

(1*R,3*S**,4*S**)-3-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.1.0]-пентан-1-карбонова кислота 2.75.**

Амінокислоту **2.73** (28.4 г, 0.118 моль) розчиняють в $\text{H}_2\text{O}/\text{ТГФ}$ (300 мл, 2:1. об/об), і додають NaHCO_3 (39.6 г, 0.472 моль). Розчин охолоджують до 5 °С, і розчин Woc_2O (28.4 мл, 26.9 г, 124 ммоль) у ТГФ (100 мл) додають по краплям до отриманої суміші. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, а потім додають $t\text{-BuOMe}$ (300 мл). Органічний шар відділяють, і до водного шару додають NaHSO_4 (100 г, 0.832 моль), який екстрагують $t\text{-BuOMe}$ (2×300 мл). Об'єднані Органічний шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), висушують над Na_2SO_4 , і випаровують при пониженому тиску.

Продукт перекристалізують з MeCN (50 мл).

Вихід 21.2 г (79%); білий порошок; $T_{\text{пл}}$ 152–154 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 12.03 (с, 1H), 7.45 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H), 3.23–3.14 (м, 1H), 2.28 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H), 2.11–2.02 (м, 1H), 1.84 (дд, $J = 11.5, 5.2$ Гц, 1H), 1.57–1.51 (м, 1H), 1.38 (с, 9H), 1.22 (дд, $J = 4.3, 2.5$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 174.4, 155.5, 78.3, 45.6, 33.2, 31.7, 28.7, 23.3, 23.2.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$. 250.1055. Знайдено 250.1052.

(1*R,3*R**,4*S**)-3-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[2.1.0]-пентан-1-карбонова кислота 2.76.**

Амінокислоту **2.74** (31.6 г, 0.131 моль) розчиняють в $\text{H}_2\text{O}/\text{ТГФ}$ (300 мл, 2:1. об/об), і додають NaHCO_3 (44.0 г, 0.524 моль). Розчин охолоджують до 5 °С, і до суміші по краплям додають розчин Woc_2O (31.7 мл, 30.1 г, 0.138 моль) в ТГФ (100 мл) при 5 °С. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, після чого додають $t\text{-BuOMe}$ (300 мл). Органічний шар відділяють, а до водного шару додають NaHSO_4

(112 г, 0.933 ммоль), який екстрагують *t*-BuOMe (2×300 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують при пониженому тиску.

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (55 мл).

Вихід 24.8 г (83%); білий порошок; $T_{пл}$ 140–141 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.03 (с, 1H), 7.05 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 4.16–4.02 (м, 1H), 2.59 (т, *J* = 10.8 Гц, 1H), 2.44–2.39 (м, 1H), 1.55–1.49 (м, 1H), 1.43–1.37 (м, 2H), 1.36 (с, 9H).

¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 174.2, 155.1, 78.2, 31.0, 30.6, 28.7, 19.8, 19.3.

МСВРЗ (ESI) *m/z* [M–H][–] розраховано для C₁₁H₁₆NO₄. 226.1079. Знайдено 226.1090.

(1*R,3*S**,4*S**)-3-(((9*H*-Флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-аміно)бі-
цикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота 2.77.**

Амінокислоту **2.73** (26.0 г, 0.108 моль) розчиняють в H₂O/ТГФ (300 мл, 2:1. об/об) і додають NaHCO₃ (36.2 г, 0.431 моль). Розчин охолоджують до 5 °C і до суміші по краплям додають FmocCl (29.2 г, 0.113 моль) в ТГФ (100 мл) при 5 °C. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, після чого додають *t*-BuOMe (300 мл), і органічний шар відділяють. До водного шару додають соляну кислоту (36%, 66 мл, 0.650 моль), та екстрагують *t*-BuOMe (2×300 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують в вакуумі при 45 °C.

Продукт очищають хроматографією з використанням градієнту гексан/*t*-BuOMe як елюєнту.

Вихід 12.8 г (34%); білі кристали; $T_{пл}$ 180–182 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.10 (с, 1H), 7.96–7.90 (м, 1H), 7.89 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.71 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.41 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.33 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.30 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.24–4.19 (м, 1H), 3.30–3.23 (м, 1H), 2.31 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 2.14 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 1.93–1.83 (м, 1H), 1.59–1.50 (м, 1H), 1.30–1.19 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 174.3, 156.0, 144.3, 141.2, 128.0, 127.5, 125.6, 120.5, 79.6, 65.8, 47.2, 45.9, 33.1, 31.6, 27.3, 23.3.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_4$. 350.1392. Знайдено 350.1390.

(1*R,3*R**,4*S**)-3-((((9*H*-Флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-аміно)бі-цикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота (2.78).**

Амінокислоту **2.74** (20.0 г, 82.9 ммоль) розчиняють в H_2O /ТГФ (300 мл, 2:1. об/об), і додають NaHCO_3 (34.8 г, 414 ммоль). Розчин охолоджують до 5 °С, і до суміші по краплям додають FmocCl (22.5 г, 87.0 ммоль) в ТГФ (100 мл) 5 °С. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, після чого додають $t\text{-BuOMe}$ (300 мл), і органічний шар відділяють. До водного шару додають соляну кислоту (18%, 118 мл, 0.58 моль), який екстрагують $t\text{-BuOMe}$ (2×300 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують в вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (20 мл).

Вихід 11.0 г (38%); білий порошок; $T_{\text{пл}}$ 178–180 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.10 (с, 1H), 7.89 (дд, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.68 (дд, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.41 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.33 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.30 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.19 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.10 (с, 1H), 2.61 (т, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.49–2.40 (м, 2H), 1.52 (с, 1H), 1.47–1.34 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 174.1, 155.7, 144.3, 141.2, 128.1, 127.5, 125.6, 120.6, 65.7, 47.2, 41.4, 30.7, 30.5, 20.0, 19.4.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_4$. 348.1236. Знайдено 348.1250.

трет-Бутил 3-оксоциклопентанкарбоксилат **2.66**.

Розчин кислоти **2.65** (25.0 г, 0.195 ммоль) в CH_2Cl_2 (500 мл) охолоджують до 5 °С і додають *трет*-BuOH (123 г, 1.66 моль) і DMAP (2.38 г, 19.5 ммоль) порціями при 5 °С. Суміш перемішують протягом 5 хв, потім DCC (42.3 г, 0.205 ммоль) додають порціями при 5 °С, і отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год. Осад відфільтровують, а органічний шар промивають 10% розчином NaHSO_4 (200 мл) і насиченим розчином NaCl (200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід 28.4 г (79%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 70–72 °С/1 мм. рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.98 (кв, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.47–2.29 (м, 3H), 2.25–2.02 (м, 3H), 1.41 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 216.8, 173.5, 80.9, 41.9, 41.1, 37.3, 27.9, 26.6.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$. 185.1178. Знайдено 185.1176. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3$. 202.1443. Знайдено 202.1441. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$. 207.0997. Знайдено 207.0998.

трет-Бутил 3-гідроксициклопентанкарбоксилат **2.67**.

Розчин кетону **2.66** (20.5 г, 0.111 моль) у MeOH (200 мл) охолоджують до 3 °С, і NaBH_4 (2.10 г, 55.6 ммоль) повільно додають порціями при 3 °С. Суміш перемішують

при 3 °С протягом 30 хв, потім додають H₂O (300 мл), і органічний розчинник випаровують в вакуумі при 55 °С. Залишок розчиняють в EtOAc (300 мл), промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄ і випаровують в вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 4:1.

Вихід 19.7 г (95%); безбарвна рідина; T_{кип} 97–99 °С/1 мм.рт.ст.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.46–4.39 (м, 0.1H), 4.31–4.24 (м, 1H), 3.05–2.88 (м, 1H), 2.88–2.66 (м, 1H), 2.00–1.86 (м, 4H), 1.83–1.71 (м, 2H), 1.45 (с, 7H), 1.43 (с, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 177.6, 80.7, 73.7, 73.5, 43.0, 42.7, 39.2, 38.6, 35.7, 34.9, 28.0, 28.0, 27.9, 27.4.

МСВРЗ (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ розраховано для C₁₀H₁₈NaO₃. 209.1154. Знайдено 209.1153.

трет-Бутил 3-бromoциклопентанкарбоксилат **2.68**.

Спирт **2.67** (16.2 г, 86.9 ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (160 мл) і PPh₃ (25.1 г, 95.7 ммоль) та імідазол (5.76 мл, 7.08 г, 0.104 моль) додають за кімнатної температури в атмосфері аргону. Суміш охолоджують до –10 °С, і по краплям додають Br₂ (4.93 мл, 15.3 г, 95.7 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, а потім додають 10% водний розчин Na₂SO₃ (40 мл). Органічний шар відділяють, промивають 10% водним розчином NaHSO₄ (40 мл) і насиченим розчином NaCl (40 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Залишок перетирають у гексані (40 мл), осад відфільтровують, а фільтрат випаровують в вакуумі при 45 °С.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 5:2.

Вихід 14.8 г (68%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 80–83 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.51 (кв, $J = 3.5$ Гц, 0.72H) і 4.24 (кв, $J = 6.0$ Гц, 0.28H), 3.13–3.00 (м, 0.72H) і 2.76–2.65 (м, 0.28H), 2.50–2.43 (м, 0.28H) і 2.32–2.25 (м, 1.72H), 2.22–2.04 (м, 3H), 1.92–1.83 (м, 1H), 1.42 (с, 2.58H) і 1.41 (с, 6.42H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 175.0, 174.0, 80.4, 80.4, 52.8, 49.5, 43.5, 42.7, 41.3 і 40.8, 37.6, 37.4, 28.0, 27.5, 27.5.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_2$. 271.0310. Знайдено 271.0309.

***трет*-Бутиловий біцикло[2.1.0]пентан-1-карбоксилат 2.69.**

Синтезовано зі сполуки 2.68.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід (79%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 65–67 °C/7 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.41 (тд, $J = 11.0$. 4.0 Гц, 1H), 2.23–2.16 (м, 1H), 2.08 (тд, $J = 11.2$. 5.2 Гц, 1H), 1.60–1.54 (м, 2H), 1.42 (с, 9H), 1.30 (дт, $J = 11.2$. 5.2 Гц, 1H), 1.12–1.08 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 173.0. 79.7. 28.1. 26.9. 25.5. 24.2. 22.4. 20.6.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$. 169.1229. Знайдено 169.1223.

Біцикло[2.1.0]пентан-1-карбонова кислота (2.70)

Трифлуороцтову кислоту (4.55 мл, 6.78 г, 59.4 ммоль) додають до CH_2Cl_2 (10 мл), і суміш охолоджують до 5 °С. До неї додають *трет*-бутиловий естер **2.69** (1.00 г, 5.94 ммоль), і суміш перемішують при 5 °С протягом 30 хв. Потім розчинники випаровують при пониженому тиску при 55 °С, залишок розбавляють бенzenом (2 мл), розчинник випаровують в вакуумі при 55 °С.

Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Вихід 373 мг (56%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 79–81 °С/1 мм.рт.ст.

Усі спектральні та фізичні дані відповідали літературним [64].

Загальна процедура для отримання гідрохлоридів амінокислот.

До розчину MeOH (50.9 мг, 1.59 ммоль) у ТГФ (5 мл) при 5 °С додають TMSCl (181 мг, 1.67 ммоль) і отриману суміш перемішують протягом 30 хв. Відповідний трифлуороацетат амінокислоти **2.73** або **2.74** (366 мг, 1.52 ммоль) розчиняють у ТГФ (5 мл), і суміш охолоджують до –40 °С. Суміш MeOH і TMSCl у ТГФ додають по краплям до суспензії **2.73** або **2.73** при –40 °С, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Потім суміш фільтрують, осад промивають *t*-BuOMe (2×5 мл) і органічний шар сушать в вакуумі.

Продукт перекристалізують з MeCN (2 мл).

***цис*-4-Карбоксибіцикло[2.1.0]пентил-2-аміну гідрохлорид ((1*S**,2*S**,4*R**)-2.73 або (1*R**,2*R**,4*S**)-2.73).**

Вихід 189 мг (76%); білий порошок.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.28 (с, 1H), 8.55 (с, 3H), 3.14–2.92 (м, 1H), 2.47–2.39 (м, 1H), 2.29–2.07 (м, 1H), 1.94 (дд, J = 12.1. 5.0 Гц, 1H), 1.75–1.50 (м, 1H), 1.39 (дд, J = 4.7. 2.4 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 173.5, 44.7, 30.0, 29.5, 23.8, 22.8.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2$. 128.0706. Знайдено 128.0707.
 m/z $[\text{M}-\text{HCl}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_9\text{NNaO}_2$. 150.0531. Знайдено 150.0525.

транс-4-Карбоксибіцикло[2.1.0]пентил-2-аміну гідрохлорид ((1S*,2R*,4R*)-2.74 або (1R*,2S*,4S*)-2.74).

Вихід 191 мг (77%); білий порошок.

^1H ЯМР(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.84 (м, 1H), 8.09 (с, 3H), 3.87 (дт, $J = 9.6$. 4.4 Гц, 1H), 2.61 (ддд, $J = 11.9$. 9.6. 1.9 Гц, 1H), 2.49–2.37 (м, 3H), 1.89 (дд, $J = 5.2$. 2.6 Гц, 1H), 1.63 (дд, $J = 11.9$. 4.0 Гц, 1H), 1.55–1.37 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 173.1, 40.7, 28.1, 27.2, 20.9, 19.1.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2$. 128.0706. Знайдено 128.0706.
 m/z $[\text{M}-\text{HCl}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_9\text{NNaO}_2$. 150.0531. Знайдено 150.0524.

Синтетичні процедури до Розділу 3.

Загальна методика бромо–метоксилювання алкенів на прикладі синтезу **Метил (4*R**,5*R**)-4-бром-5-метоксициклогептан-1-карбоксилату 3.145**.

Розчин алкену **3.144** (50.0 г, 0.324 моль) в MeOH (500 мл) охолоджують до 5 °С і порційно додають NBS (60.1 г, 0.340 моль) при 5 °С. Утворену суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, і випаровують в вакуумі при 45 °С. Залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (1000 мл), розчин промивають насиченим розчином NaCl (2×200 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄. фільтрують і випаровують в вакуумі при 45 °С. Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1.

Вихід 74.5 г (87%); безбарвна олія; T_{кип} 105–107 °С/1 мм.рт.ст.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.18 (тд, *J* = 10.3. 9.6. 4.3 Гц, 1H), 3.66 (дд, *J* = 5.6. 0.8 Гц, 3H), 3.58 – 3.44 (м, 1H), 3.37 (д, *J* = 7.0 Гц, 3H), 2.62 –2/2.48 (м, 1H), 2.40 – 2.23 (м, 0.33H), 2.17 – 1.55 (м, 7.66H).

¹³C{H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 176.4, 87.2, 86.0, 57.9, 57.5, 57.2, 51.9, 43.5, 32.1, 31.7, 27.2, 26.5, 26.5, 25.9, 24.6, 23.0.

МСВРЗ (ESI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₈BrO₃ 265.0434/267.0413, знайдено 265.0431/267.0412.

3-(Бромометил)-3-метоксициклогептан-1-карбонітрил 3.85.

Сполуку було отримано за загальною процедурою з алкену **3.84** (47.5 г, 0.351 моль), MeOH (500 мл) та NBS (63.7 г, 0.369 моль). Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 5:4.

Вихід 75.3 г (87%); жовтувата олія; $T_{\text{кип}}$ 115–117 °C/1 мм рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.44 (д, $J = 5.5$ Гц, 0.44H), 3.42 (д, $J = 5.5$ Гц, 0.56H), 3.36 (д, $J = 1.5$ Гц, 0.56H), 3.34 (д, $J = 1.5$ Гц, 0.44H), 3.19 (с, 1.32H), 3.17 (с, 1.68H), 2.94 (тд, $J = 10.2$ 4.1. 2.1 Гц, 0.44H), 2.72 – 2.67 (м, 0.56H), 2.37 – 2.23 (м, 0.56H), 2.19 – 1.92 (м, 2.56H), 1.87 – 1.72 (м, 2.44H), 1.67 – 1.39 (м, 4.44H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 123.3, 122.4, 76.9, 75.9, 49.2, 49.1, 39.6, 39.0, 38.9, 38.8, 35.1, 34.1, 33.4, 32.1, 27.7, 26.5, 26.4, 24.0, 22.1, 21.5.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ 246.0488/248.0468, виявлено 246.0484/248.0473;

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}$ 263.0754/265.0733, знайдено 263.0757/265.0730; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}$ 268.0307/270.0287, знайдено 268.0312/270.0292.

Етил 4-(бромометил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксилат 3.105.

Сполуку було отримано за загальною методикою з алкену **3.104** (216 г, 1.28 моль) в MeOH (2200 мл) та NBS (239 г, 1.35 моль). Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:2.

Вихід 325 г (91%); безбарвна олія; $T_{\text{кип}}$ 110–112 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.29 – 3.85 (м, 2H), 3.43 (с, 0.8H), 3.33 (с, 1.2H), 3.16 (с, 1.2H), 3.13 (с, 1.8H), 2.47 – 2.34 (м, 0.4H), 2.17 (тт, $J = 11.8$ 4.0 Гц, 0.6H), 2.00 – 1.91 (м, 1.2H), 1.85 – 1.57 (м, 5.8H), 1.33 – 1.05 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 175.4, 175.1, 73.4, 72.7, 60.4, 60.3, 48.7, 48.6, 42.6, 40.1, 38.9, 37.6, 31.6, 30.4, 23.9, 14.3, 14.3.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrO}_3$ 279.0590/281.0570, виявлено 279.0591/281.0574.

Етил 4-(бромометил)-4-етоксициклогексан-1-карбоксилат 3.106.

Сполуку було отримано за загальною методикою з алкену **3.104** (300 г, 1.78 моль) в EtOH (2200 мл) та NBS (333 г, 1.87 моль). Продукт очищають перегонкою в вакуумі.

Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:2.

Вихід 465 г (89%); безбарвна олія; $T_{\text{кип}}$ 120–122 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.13 – 3.99 (м, 2H), 3.88 – 3.58 (м, 0.4H), 3.57 – 3.15 (м, 3.6H), 2.48 – 2.37 (м, 0.4H), 2.20 – 2.12 (м, 0.6H), 2.05 – 1.49 (м, 7H), 1.40 – 1.24 (м, 1H), 1.22 – 1.09 (м, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 175.4, 175.0, 73.2, 72.5, 60.3, 60.2, 56.0, 55.9, 42.5, 39.6, 32.0, 30.9, 23.9, 23.8, 15.7, 15.6, 14.2, 14.2.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BrO}_3$ 293.0747/295.0726, виявлено 293.0746/295.0726;

Метил 4-(бромометил)-4-метоксициклогептан-1-карбоксилат 3.146.

Сполуку було отримано за загальною методикою з алкену **3.143** (50.0 г, 0.297 моль) NBS (55.5 г, 0.312 моль). Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1.

Вихід 70.6 г (85%); безбарвне масло; $T_{\text{кип}}$ 111–113 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.63 (с, 3H), 3.45 – 3.34 (м, 2H), 3.16 (с, 2H), 2.60 – 2.50 (м, 0.33H), 2.50 – 2.35 (м, 0.67H), 2.15–1.95 (м, 2H), 1.94–1.45 (м, 7.67H), 1.44–1.30 (м, 1.33H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 176.8, 176.7, 77.2, 77.1, 51.7, 51.7, 49.0, 45.5, 44.9, 39.6, 39.5, 36.1, 35.8, 35.8, 33.6, 32.5, 31.7, 31.6, 24.1, 23.9, 20.9, 20.5.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_3$ 301.0410/303.0389, виявлено 301.0414/303.0393.

(3*R,4*R**)-метил 3-бром-4-метоксициклогексанкарбоксилат (3.4) і метил (3*S**,4*S**)-4-бром-3-метоксициклогексан-1-карбоксилат (3.5).**

Суміш сполук одержують за загальною методикою з алкену **3.1** (40.0 г, 0.285 моль) у MeOH (300 мл) і NBS (53.3 г, 0.300 моль). Неочищений продукт (приблизно 1:1 суміш регіоізомерів **3.4** і **3.5**) використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Загальна методика бромо-флуорування алкенів на прикладі синтезу Метил (4*R,5*R**)-4-бром-5-флуорциклогептан-1-карбоксилату 3.23.**

Розчин алкену **3.22** (45.0 г, 0.292 моль) у CH_2Cl_2 (450 мл) охолоджують до 5 °C і порціями додають $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (141 г, 0.875 моль). Суміш перемішують протягом 5 хв і порціями додають NBS (57.1 г, 0.321 моль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім промивають H_2O (200 мл), 10% водним K_2CO_3 (200 мл) і насиченим розчином NaCl (100 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °C. Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Продукт отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення суміш 2:1.

Вихід 61.2 г (83%); жовтувате масло; $T_{\text{кип}}$ 95–97 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.90 – 4.55 (м, 1H), 4.32 – 4.02 (м, 1H), 3.64 (с, 3H), 2.64 – 2.50 (м, 1H), 2.41 – 1.85 (м, 6H), 1.86 – 1.64 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 176.0, 175.9, 98.3 (д, $J = 176$ Гц), 96.6 (д, $J = 176$ Гц), 55.2 (д, $J = 24.7$ Гц), 54.8 (д, $J = 25.0$ Гц), 51.9, 43.0, 42.5, 31.0, (д, $J = 4.7$ Гц), 30.9 (д, $J = 5.0$ Гц), 28.7 (д, $J = 22.2$ Гц), 28.5 (д, $J = 21.8$ Гц), 27.2, 26.0, 23.0 (д, $J = 10.6$ Гц), 22.3 (д, $J = 7.7$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –161.6. –162.4.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BR}_2\text{O}_2$ 253.0234/255.0214, виявлено 253.0233/255.0216.

3-(Бромометил)-3-флуорциклогептан-1-карбонітрил 3.85.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з алкену **3.84** (47.5 г, 0.351 моль), $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (170 г, 1.05 моль), NBS (65.7 г, 0.369 моль). Продукт чистили перегонкою у вакуумі.

Продукт отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1. Вихід 61.4 г (75%); безбарвне масло; $T_{\text{кип}}$ 107–109 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.53 – 3.40 (м, 2H), 2.99 (тт, $J = 10.3$. 2.8 Гц, 0.67H), 2.76 (тт, $J = 8.1$. 3.2 Гц, 0.33H), 2.46 – 2.39 (м, 0.67H), 2.38 – 2.29 (м, 0.67H), 2.22 – 2.06 (м, 1.67H), 2.05 – 1.97 (м, 1H), 1.94–1.87 (м, 1H), 1.85–1.77 (м, 1H), 1.75–1.64 (м, 2.33H), 1.62–1.47 (м, 1.67H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 122.4. 121.7. 96.5 (д, $J = 179$ Гц), 95.2 (д, $J = 181$ Гц), 40.2 (д, $J = 25.8$ Гц), 39.8 (д, $J = 3.5$ Гц), 39.6 (д, $J = 30.4$ Гц), 39.6, 37.1 (д, $J = 23.3$ Гц), 36.6 (д, $J = 23.4$ Гц), 33.2, 32.6, 27.9, 26.9 (д, $J = 6.6$ Гц), 26.4, 24.8 (д, $J = 5.4$ Гц), 22.1 (д, $J = 5.1$ Гц), 21.9 (д, $J = 4.2$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –137.5, –143.8.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{14}BR_fN$ 234.0288/236.0268, виявлено 234.0287/236.0270; $[M+NH_4]^+$ розраховано для $C_9H_{17}BR_fN_2$ 251.0554/253.0533, виявлено 251.0556/253.0530.

Етил 4-(бромометил)-4-флуорциклогексан-1-карбоксилат 3.105.

Сполуку було отримано за загальною методикою з алкену **3.104** (96.0 г, 0.571 моль), $Et_3N \cdot 3HF$ (184 г, 1.14 моль) і NBS (107 г, 0.599 моль). Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Продукт отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:2.

Вихід 133 г (87%); жовтувате масло; $T_{кип}$ 90–92 °C/1 мм.рт.ст.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.11 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.93 – 3.87 (м, 0.4H), 3.52 – 3.38 (м, 2H), 2.58–2.44 (м, 0.6H), 2.30–2.01 (м, 2H), 1.97–1.32 (м, 6.4H), 1.23 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 175.3. 174.8. 93.6 (д, $J = 177$ Гц), 91.9 (д, $J = 178$ Гц), 60.4 (д, $J = 3.3$ Гц), 42.0. 39.4. 39.2. 38.9. 38.7. 38.6. 32.7 (д, $J = 22.4$ Гц), 31.3 (д, $J = 21.9$ Гц), 27.7. 25.6. 25.0. 23.9 (д, $J = 1.0$) Гц), 23.7 (д, $J = 4.9$ Гц), 14.2 (д, $J = 3.4$ Гц).

$^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ –160.2.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_{10}H_{17}BR_fO_2$ 267.0390/269.0370, виявлено 267.0389/269.0366; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_{10}H_{16}BR_fNaO_2$ 289.0210/291.0189, виявлено 289.0217/291.0194.

Метил 4-(бромометил)-4-флуорциклогептан-1-карбоксилат 3.146.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з алкену **3.144** (70.0 г, 0.416 моль), $Et_3N \cdot 3HF$ (201 г, 1.25 моль), NBS (77.8 г, 0.437 моль). Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 1:1.

Вихід 78.8 г (71%); жовтувате масло; $T_{\text{кип}}$ 101–103 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.86 – 3.51 (м, 3H), 3.62 – 3.19 (м, 2H), 2.62 – 2.43 (м, 1H), 2.21 – 2.08 (м, 1H), 2.07 – 1.90 (м, 4H), 1.88 – 1.75 (м, 4H), 1.63 – 1.50 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 176.3, 176.1, 96, (д, $J = 176$ Гц), 51.7, 45.4, 44.6, 40.3 (д, $J = 4.8$ Гц), 40.1 (д, $J = 5.7$ Гц), 38.8, 38.0, 37.8 (д, $J = 23.6$ Гц), 37.0 (д, $J = 23.9$ Гц), 35.3 (д, $J = 23.7$ Гц), 33.8 (д, $J = 24.0$ Гц), 31.4 (д, $J = 42.8$ Гц), 30.2 (д, $J = 10.5$ Гц), 28.0, 24.2 (д, $J = 7.3$ Гц), 23.8 (д, $J = 3.3$ Гц), 21.0 (д, $J = 16.9$ Гц), 20.7 – 20.5 (м).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –143.0, –143.1.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O}_2$ 267.0390/269.0370, виявлено 267.0391/269.0374; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrFNaO}_2$ 289.0210/291.0189, виявлено 289.0208/291.0192.

Загальна методика йодоазидування алкенів на прикладі метил (4*R,5*R**)-4-азидо-5-йодциклогептан-1-карбоксилату 3.29.**

Алкен **3.22** (98.0 г, 0.635 моль) розчиняють у суміші ТГФ–MeOH–H₂O (1300 мл, 9:3:1. об./об./об.) і додають NaN₃ (145 г, 2.22 моль). Реакційну суміш охолоджують до 5 °C і порціями додають I₂ (403 г, 1.59 моль) при 5 °C. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім додають 20% водний Na₂SO₃ (1200 мл). Отриману суміш екстрагують *t*-BuOMe (2×1000 мл), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (2×300 мл), сушать над Na₂SO₄ та випаровують при пониженому тиску при 30 °C. Неочищений продукт використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 190 г (93%); коричневе масло. Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів 2:1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.36 – 4.00 (м, 1H), 3.97 – 3.70 (м, 1H), 3.68 – 3.63 (м, 3H), 2.72 – 2.49 (м, 1H), 2.38 – 1.62 (м, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 176.0, 175.9, 71.7, 71.0, 52.0, 42.7, 42.7, 36.3, 35.8, 34.5, 34.2, 29.8, 29.2, 29.0, 28.3, 27.1, 25.4, 24.0.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IN}_3\text{O}_2$ 324.0203, знайдено 324.0200.

3-Азидо-3-(йодметил)циклогептан-1-карбонітрил 3.95.

Сполуку було отримано за загальною методикою з алкену **3.84** (131 г, 0.969 моль), NaN_3 (220 г, 3.39 моль), I_2 (615 г, 2.42 моль). Продукт було використано в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 288 г (приблизно 98 %); коричневе масло. Сполука була отримано у вигляді суміші діастереомерів 2:1.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.77 – 3.62 (м, 0.6H), 3.39 – 3.34 (м, 1.4H), 2.93 (тдд, $J = 10.0$, 4.2, 2.3 Гц, 0.6H), 2.77 (ддт, $J = 8.6$, 6.7, 3.4 Гц, 0.4H), 2.20 (дт, $J = 15.0$, 3.0 Гц, 0.4H), 2.15 – 2.06 (м, 1.4H), 2.05 – 1.97 (м, 1.2H), 1.93 – 1.78 (м, 3H), 1.76 – 1.56 (м, 3.4H), 1.57–1.46 (м, 0.6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 122.4, 121.6, 67.9, 63.7, 63.7, 40.7, 40.5, 37.0, 37.0, 32.9, 31.9, 27.2, 26.5, 26.0, 25.1, 22.7, 22.1, 16.0, 15.9.

МСВРЗ (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{IN}_4$ 305.0258, знайдено 305.0258; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{IN}_5$ 322.0523, знайдено 322.0523.

Етил 4-азидо-4-(йодметил)циклогексанкарбоксилат 3.129.

Сполуку було отримано за загальною методикою з алкену **3.104** (127 г, 0.755 моль), NaN₃ (172 г, 2.64 моль), I₂ (479 г, 1.89 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 210 г (приблизно 83%); коричневе масло.

Метил 4-азидо-4-(йодметил)циклогептан-1-карбоксилат 3.155.

Сполуку було отримано за загальною методикою з алкену **3.144** (10.0 г, 59.4 ммоль) у суміші THF–MeOH–H₂O (110 мл, 6:3:2. об./об./об.), NaN₃ (13.5 г, 0.208 моль), I₂ (37.7 г, 0.149 моль). Неочищений продукт використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

Вихід 16.8 г (84%). Коричнєве масло. Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів суміш 1:1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.67 – 3.61 (м, 2H), 3.37 – 3.26 (м, 1.5H), 3.26 – 3.05 (м, 1.5H), 2.73–2.29 (м, 1H), 2.11–1.73 (м, 6H), 1.73–1.52 (м, 2.5H), 1.51–1.37 (м, 0.5H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 175.8, 175.7, 64.4, 64.3, 51.3, 49.0, 44.4, 43.9, 38.0, 36.9, 35.5, 33.8, 30.8, 30.5, 26.5, 24.1, 24.0, 20.9, 20.3.

МСВРЗ (ESI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₇IN₃O₂ 338.0360, знайдено 338.0373; [M+Na]⁺ розраховано для C₁₀H₁₆IN₃NaO₂ 360.0179, знайдено 360.0185.

(3*R,4*R**)-метил 4-азидо-3-йодциклогексанкарбоксилат (3.8) і (3*R**,4*R**)-метил 3-азидо-4-йодциклогексанкарбоксилат (3.9).**

Суміш сполук одержують за загальною методикою з алкену **3.1** (40 г, 28.5 ммоль) NaN₃ (5.56 г, 85.6 ммоль) і I₂ (14.5 г, 57.1 ммоль). Продукт (приблизно 1:1 суміш регіоізомерів **3.8** і **3.9**) використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 76.0 г (приблизно 86%).

Загальна методика бромогідроксилювання алкенів на прикладі метил (4*R,5*R**)-4-бром-5-гідроксициклогептан-1-карбоксилату (3.35).**

Розчин алкену **3.22** (38.5 г, 0.25 моль) у MeCN – H₂O (600 мл, 2:1. об./об.) охолоджують до 5 °С і порціями додають NBS (46.7 г, 0.262 моль) при 5 °С. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (800 мл) і розчин промивають насиченим розчином NaCl (2×200 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Через нестабільність, неочищену сполуку використовують в наступній стадії без додаткового очищення; розкладається при спробі перегонки при пониженому тиску.

Вихід 62.0 г (99%); жовтувата олія. Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів суміш 3:1.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.80 – 4.71 (м, 0.25H), 4.18 (дд, *J* = 12.3. 5.0 Гц, 0.25H), 3.95 (тд, *J* = 8.8. 3.9 Гц, 0.75H), 3.75 (ддт, *J* = 11.0. 8.5. 2.7 Гц, 0.75H), 3.61 (с, 3H), 2.81 – 2.65 (м, 1.2H), 2.58–2.51 (м, 0.8H), 2.26–2.08 (м, 2H), 2.06–1.73 (м, 4H), 1.71–1.46 (м, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 176.2, 80.5, 78.9, 64.0, 51.8, 49.9, 42.3, 37.5, 31.9, 31.6, 30.6, 28.0, 26.3, 24.4, 20.0, 18.3.

МСВРЗ (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ розраховано для C₉H₁₆BrO₃ 251.0277/253.0257, знайдено 251.0271/253.0253.

Етил 4-(бромометил)-4-гідроксицилогексан-1-карбоксилат 3.134.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з алкену **3.104** (198 г, 1.18 моль), NBS (220 г, 1.24 моль). Неочищену сполуку використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 280 г (90%); жовтувате масло; $T_{\text{кип}}$ 125–127 °C/1 мм.рт.ст. Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів 2:1.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.05 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.47 (с, 1.33H), 3.35 (с, 0.67H), 2.46 – 2.14 (м, 1.67H), 1.91 – 1.51 (м, 7.67H), 1.43 – 1.27 (м, 0.67H), 1.17 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 175.5, 175.1, 69.8, 69.1, 60.4, 60.4, 46.3, 44.6, 42.6, 40.4, 34.4, 33.7, 24.4, 24.1, 14.2.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrO}_3$ 265.0434/267.0413, знайдено 265.0436/267.0416

Загальна методика отримання циклоалканкарбоксилатів на прикладі метил (1S*,4R*,5R*)-4-метоксибіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксилату 3.25.

TMS_2NH (154 мл, 119 г, 0.735 моль) розчиняють в ТГФ (800 мл) в атмосфері аргону і розчин охолоджують до -10 °C. Охолодженого розчину по краплях додають $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 288 мл, 0.720 моль) і вимішують протягом 30 хв. Після цього, до цього розчину по краплях додають бромід **3.23** (78.0 г, 0.294 моль) у ТГФ (100 мл) при -10 °C. Отриману суміш перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин, повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують до -20 °C і по краплях додають 20% водний NH_4Cl (300 мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та додають EtOAc (1000 мл). Органічний шар відділяють, промивають насиченим розчином NaCl (2×300 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують у вакуумі.

Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 43.8 г (81%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 65–67 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.67 (с, 3H), 3.53–3.48 (м, 1H), 3.22 (с, 3H), 2.97 (дд, J = 10.2. 5.2 Гц, 1H), 2.48 (тд, J = 12.5. 6.5 Гц, 1H), 2.16 – 2.03 (м, 4H), 1.74 (ддт, J = 12.5. 10.2. 6.5 Гц, 1H), 1.67 – 1.60 (м, 1H), 1.35–1.26 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 177.3, 87.3, 56.0, 52.0, 51.6, 46.2, 33.9, 30.6, 26.9, 18.4.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$, %: С 65.19; Н 8.75. Знайдено: С 64.95; Н 8.47.

6-Метоксибіцикло[4.1.1]октан-1-карбонітрил 3.87.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (160 мл, 123 г, 0.762 моль) у ТГФ (800 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 300 мл, 0.747 моль), броміду **3.85** (75.0 г, 0.305 моль) в ТГФ (150 мл). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 34.5 г (69%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 82–84 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.14 (с, 3H), 2.63 – 2.47 (м, 2H), 2.38 – 2.24 (м, 2H), 1.86 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 1.79 – 1.53 (м, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 124.9, 76.2, 50.0, 40.2, 33.6, 33.1, 24.7, 23.8, 22.7.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$ 166.1226, знайдено 166.1224; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 183.1492, знайдено 183.1490.

6-Флуоробіцикло[4.1.1]октан-1-карбонітрил 3.88.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (137 мл, 105 г, 0.651 моль) у ТГФ (1250 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 255 мл, 0.638 моль) і броміду **3.86** (61.0 г, 0.261 моль). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 31.5 г (79%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 79–81 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 2.86 – 2.76 (м, 2H), 2.53 – 2.43 (м, 2H), 1.90 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 1.88 – 1.83 (м, 2H), 1.80 – 1.69 (м, 2H), 1.69 – 1.58 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 124.20. 92.16 (д, $J = 216$ Гц), 42.25 (д, $J = 23.4$ Гц), 34.45 (д, $J = 23.0$ Гц), 33.41 (д, $J = 2.3$ Гц), 23.61 (д, $J = 24.8$ Гц), 23.44. 21.76 (д, $J = 14.7$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –120.0.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}$, %: С 70.56; Н 7.90; N 9.14. Знайдено: С 70.70; Н 7.84; N 9.04.

6-Азидобіцикло[4.1.1]октан-1-карбонітрил 3.96.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (496 мл, 382 г, 2.37 моль) у ТГФ (2500 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М) у гексані (890 мл, 2.32 моль) та йодиду **3.95** (288 г, 0.947 моль) в ТГФ (200 мл). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 129 г (прибл. 77 %), коричнева олія.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 2.74 – 2.64 (м, 2H), 2.54 – 2.38 (м, 2H), 1.93 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.80 – 1.69 (м, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 124.0, 60.6, 40.4, 34.7, 33.5, 26.4, 23.6, 23.2,

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4$ 177.1135, знайдено 177.1135; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Na}$ 199.0954, знайдено 199.0947.

Етил 4-метоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат 3.108.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (188 мл, 145 г, 0.900 моль) у ТГФ (1800 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 340 мл, 0.882 моль), броміду **3.105** (101 г, 0.360 моль) у ТГФ (100 мл). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 25.6 г (36%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 68–70 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.09 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.28 (с, 3H), 2.11 – 1.94 (м, 2H), 1.87 – 1.66 (м, 6H), 1.58 (тд, $J = 10.1$. 4.1 Гц, 2H), 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 175.5, 86.8, 60.4, 52.9, 48.6, 43.1, 32.6, 31.3, 14.3.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 199.1329, знайдено 199.1326.

Етил 4-етоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат 3.109. Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (491 мл, 378 г, 2.34 моль) у ТГФ (2700 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 920 мл, 2.3 моль), броміду **3.106** (275 г, 0.934 моль) у ТГФ (300 мл). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 68.3 г (34%); жовтувата рідина; $T_{\text{кип}}$ 81–83 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.08 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.46 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.14 – 1.91 (м, 2H), 1.84 – 1.65 (м, 6H), 1.59 (тд, $J = 10.2$. 4.1 Гц, 2H), 1.20 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.15 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 175.6, 86.2, 60.5, 60.3, 48.5, 43.6, 32.7, 32.0, 28.1, 16.1, 14.3.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3$ 213.1485, знайдено 213.1482; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ 235.1305, знайдено 235.1309.

Етил 4-флуоробіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат 3.110.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (261 мл, 201 г, 1.24 моль) у ТГФ (2600 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 470 мл, 1.22 моль), броміду **3.107** (133 г, 0.498 моль) у ТГФ (130 мл). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 29.0 г (31%); жовтувата рідина; $T_{\text{кип}}$ 55–57 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.21 – 2.05 (м, 2H), 2.05 – 1.83 (м, 4H), 1.82 – 1.65 (м, 4H), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.7, 101.7 (д, $J = 210$ Гц), 60.6, 47.5 (д, $J = 7.6$ Гц), 44.0 (д, $J = 19.0$ Гц), 32.4 (д, $J = 2.6$ Гц), 32.2 (д, $J = 9.6$ Гц), 14.3.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –177.8.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$ 204.1394, знайдено 204.1382; $[2\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{O}_4$ 373.2185, знайдено 373.2199.

Етил 4-азидобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат **3.130**.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (227 мл, 175 г, 1.08 моль) в ТГФ (1500 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 375 мл, 1.09 моль), йодиду **3.129** (146 г, 0.433 моль) у ТГФ (200 мл). Продукт використовувався у наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 22.8 г (25%); жовтувата рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.11 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.09 (тд, $J = 11.2$, 10.7, 3.5 Гц, 2H), 2.04 (с, 1H), 1.94 (дт, $J = 10.7$, 5.8 Гц, 1H), 1.84 (д, $J = 10.3$). Гц, 2H), 1.80 – 1.62 (м, 4H), 1.23 (кв, $J = 6.9$ Гц, 3H).

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ 210.1243, знайдено 210.1237; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 232.1062, знайдено 232.1084.

Етил 4-трет-бутилдиметилсилілоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат **3.136**.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (153 мл, 118 г, 0.731 моль) у ТГФ (2000 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 280 мл, 0.707 моль), броміду **3.135** (185 г,

0.488 моль) у ТГФ (500 мл). Продукт спочатку очищують колонковою хроматографією з використанням CH_2Cl_2 як елюєнту ($R_f = 0.7$) і доочищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 32.2 г (22%); безбарвне масло; $T_{\text{кип}} 113\text{--}115\text{ }^\circ\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.14 – 1.94 (м, 2H), 1.88 – 1.45 (м, 8H), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.85 (с, 9H), 0.06 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 175.8, 83.1, 60.3, 48.5, 47.1, 36.1, 33.0, 25.9, 18.0, 14.4, –2.5.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 253$ $[\text{M-OEt}]^+$, 298 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$, %: С 64.38; Н 10.13. Знайдено %: С 64.75; Н 9.76.

Метил 5-метоксибіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат 3.147.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (104 мл, 80.2 г, 0.497 моль), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 195 мл, 0.487 моль), броміду **3.145** (55.5 г, 0.199 моль). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 28.4 г (72%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}} 69\text{--}71\text{ }^\circ\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.64 (с, 3H), 3.24 (с, 3H), 2.15 – 1.99 (м, 2H), 1.85 – 1.76 (м, 2H), 1.75–1.67 (м, 2H), 1.66 – 1.55 (м, 4H), 1.55 – 1.47 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 177.0, 83.3, 51.9, 51.1, 49.9, 44.5, 34.6, 34.0, 32.4, 30.7, 19.9.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 199.1329, знайдено 199.1331; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ 221.1148, знайдено 221.1138.

Метил 5-флуоробіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат 3.148.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (145 мл, 111 г, 0.690 моль) у ТГФ (1200 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 270 мл, 0.676 моль) і броміду **3.146** (73.7 г, 0.276 моль). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 29.5 г (57%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 55–57 °C/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.66 (с, 3H), 2.33 (т, $J = 10.9$ Гц, 1H), 2.15 (тд, $J = 13.3$. 4.4 Гц, 1H), 2.05 – 1.88 (м, 1H), 1.87 – 1.67 (м, 5H), 1.66 – 1.48 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 176.2, 100.5 (д, $J = 192$ Гц), 51.9, 49.5 (д, $J = 7.6$ Гц), 45.4 (д, $J = 19.1$ Гц), 36.2 (д, $J = 21.6$), Гц), 33.4 (д, $J = 2.0$ Гц), 32.9 (д, $J = 21.2$ Гц), 29.8 (д, $J = 7.8$ Гц), 19.6 (д, $J = 12.3$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –149.8.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FO}_2$ 187.1129, знайдено 187.1143; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$ 204.1394, знайдено 204.1392.

Метил 5-азидобіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат 3.156.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS_2NH (15.5 мл, 12.0 г, 0.0741 моль) в ТГФ (100 мл), $n\text{-BuLi}$ (2.5 М, 29.0 мл, 72.7 ммоль) і йодиду **3.155** (10.0 г, 29.7 ммоль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 5.51 г (89%); коричневе масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.66 (с, 3H), 2.16 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 2.10 (дд, $J = 13.0$. 4.9 Гц, 1H), 1.84 – 1.57 (м, 10H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 175.8, 66.8, 51.5, 49.4, 44.9, 35.3, 33.0, 32.9, 30.6, 19.1.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ 210.1237, знайдено 210.1236; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 232.1056, знайдено 232.1079.

Метил 1*S**,4*R**,5*R**-4-флуоробіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксилат 3.26.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS₂NH (45.5 мл, 35.0 г, 0.217 моль), *n*-BuLi (2.5 М, 82.0 мл, 0.213 моль), броміду **3.24** (22.0 г, 86.9 ммоль). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 12.7 г (85%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ 57–59 °C/1 мм.рт.ст.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.85 (дт, J = 51.8. 2.8 Гц, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.09 (ддт, J = 20.7. 10.6. 5.2 Гц, 1H), 2.59 – 2.50 (м, 1H), 2.31 – 2.09 (м, 4H), 1.82 – 1.72 (м, 2H), 1.37 – 1.25 (м, 1H).

¹³C {H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 176.7, 99.2 (д, J = 175.8 Гц), 52.1, 51.6, 47.9 (д, J = 19.8 Гц), 33.7, 32.3 (д, J = 21.5 Гц), 26.5, 17.1 (д, J = 12.0 Гц).

¹⁹F {H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ –173.9.

Елементний аналіз розраховано для C₉H₁₃FO₂, %: С 62.78; Н 7.61. Знайдено %: С 62.56; Н 7.58.

Метил 1*S**,4*R**,5*R**-4-азидобіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксилат 3.30.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMS₂NH (308 мл, 237 г, 1.47 моль), *n*-BuLi (2.5 М, 555 мл, 1.44 моль) і йодиду **3.29** (190 г, 0.588 моль). Продукт очищують колонковою хроматографією з використанням системи гексан–*t*-BuOMe (градієнт, від 1:0 до 3:2) як елюєнту.

Вихід 75.3 г (66%); жовтувата рідина.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.80 (д, J = 4.3 Гц, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.00 (дт, J = 10.1. 5.2 Гц, 1H), 2.55 (тд, J = 12.3. 6.8 Гц, 1H), 2.25 – 2.01 (м, 4H), 1.80 – 1.70 (м, 2H), 1.49 – 1.33 (м, 1H).

¹³C {H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 176.6, 67.5, 52.2, 47.0, 34.2, 31.2, 26.7, 19.1, 2.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{14}N_3O_2$ 196.1081, знайдено 196.1081; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_9H_{13}N_3NaO_2$ 218.0900, знайдено 218.0898; $[M+2Na]^+$ розраховано для $C_{18}H_{26}N_6NaO_4$ 413.1908, знайдено 413.1911.

Метил 1*R,4*R**,5*R**-4-бромбіцикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилат 3.3.**

Розчин диброміду **3.2** (107 г, 0.356 моль) у ТГФ (1500 мл) охолоджують до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфері аргону і додають по краплях розчин LiHMDS у гексані (1.1 М, 505 мл, 0.534 моль) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 год. Отриману суміш охолоджують до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і однією порцією додають 20% водний NH_4Cl (300 мл). Потім додають EtOAc (1000 мл), органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином $NaCl$ (2x500 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 64.5 г (83%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ $70\text{--}73\text{ }^{\circ}\text{C}/20\text{ мм.рт.ст.}$

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.42 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.55 (тд, $J = 12.4$. 8.1 Гц, 1H), 2.32 (дд, $J = 8.6$. 5.1 Гц, 1H), 2.10 (дт, $J = 15.4$. 8.1 Гц, 1H), 1.89 (дт, $J = 12.4$. 7.4 Гц, 1H), 1.84 – 1.66 (м, 1H), 1.46 – 1.35 (м, 1H), 0.87 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 173.9, 52.9, 52.1, 37.5, 32.6, 31.7, 24.9, 18.1.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 218/220 [M]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_8H_{11}BrO_2$, %: С 43.86; Н 5.06; 36.47. Знайдено %: С 44.10; Н 5.21; 36.41.

Метил 1*R,4*R**,5*R**-4-метоксибіцикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилат 3.6.**

Розчин бромідів **3.4** і **3.5** (62.5 г, 0.246 моль) у ТГФ (700 мл) охолоджують до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ під атмосферою аргону і до охолодженого розчину по краплях додають LiHMDS (1.1 М, 352 мл, 0.373 моль). Суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і

перемішують протягом 12 год. Отриману суміш охолоджують до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і 20% водний NH_4Cl (400 мл) додають однією порцією. Потім додають EtOAc (500 мл), органічну фазу відокремлюють, промивають насиченим розчином NaCl (2x500 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продукт очищують колонковою хроматографією з використанням системи гексан – CHCl_3 (градієнт) як елюєнту.

Вихід 18.8 г (44.3%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.73 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 3.65 (с, 3H), 3.31 (с, 3H), 2.32 (тд, $J = 12.1$. 9.0 Гц, 1H), 2.04 (т, $J = 9.0$. 5.0 Гц, 1H), 1.81 (дд, $J = 13.2$. 8.1 Гц, 2H), 1.40 (дт, $J = 9.0$. 5.0 Гц, 1H), 1.35 – 1.20 (м, 1H), 0.66 (т, $J = 5.0$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.6, 82.6, 56.3, 51.9, 33.4, 30.8, 27.7, 25.2, 16.2.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 170$ $[\text{M}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$ 171.1021, знайдено 171.1016; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 188.1287, знайдено 188.1283; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ 193.0841, знайдено 193.08375.

Загальна методика гідролізу естерів для синтезу карбонових кислот на прикладі $1S^*$, $4R^*$, $5R^*$ -4-метоксибіцикло[3.2.0]гептан-1-карбонової кислоти 3.27.

Естер **3.25** (23.2 г, 0.126 моль) розчиняють в суміші $\text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$ (220 мл, 2:1. об/об) і додають $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7.93 г, 0.189 моль) однією порцією. Суміш кип'ять зворотним холодильником протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури і розчинники випаровують при пониженому тиску при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Залишок розчиняють у H_2O (200 мл) і промивають $t\text{-BuOMe}$ (2x200 мл) і до отриманого водного розчину додають NaHSO_4 (24.1 г, 0.201 моль) до $\text{pH} = 5$. Отриману суміш екстрагують EtOAc (3x200 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над

Na₂SO₄ і випаровують при пониженому тиску при 35 °С. Продукт перекристалізують з *t*-BuOMe (20 мл).

Вихід 16.1 г (75%); жовтуваті кристали, $T_{\text{пл}}$ 43–45 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.05 (с, 1H), 3.48 (д, J = 3.4 Гц, 1H), 3.12 (с, 3H), 2.83 (дд, J = 10.3. 5.2 Гц, 1H), 2.36 (тд, J = 11.8. 6.5 Гц, 1H), 2.13 – 1.84 (м, 4H), 1.71 (тд, J = 11.8. 10.3. 6.5 Гц, 1H), 1.61 – 1.48 (м, 1H), 1.40 – 1.25 (м, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 177.5, 86.4, 55.1, 50.9, 45.4, 33.3, 30.0, 26.1, 17.6.

МСВРЗ (ESI) m/z : [M–H][–] розраховано для C₉H₁₃O₃ 169.0870, знайдено 169.0863.

6-трет-Бутоксикарбоніламінобіцикло[4.1.1]октан-1-карбонова кислота 3.101.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.99** (27.0 г, 95.3 ммоль), LiOH·H₂O (6.00 г, 0.143 моль) і NaHSO₄ (18.3 г, 0.152 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (50 мл).

Вихід 19.7 г (77%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 184–185 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.06 (с, 1H), 7.02 (с, 1H), 2.36 (д, J = 11.5 Гц, 2H), 2.10 (д, J = 11.5 Гц, 2H), 1.76 – 1.50 (м, 8H), 1.36 (с, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 178.3, 153.8, 77.3, 50.4, 38.7, 35.8, 32.2, 28.3, 23.7, 23.5.

РХ/МС (ESI): m/z = 268 [M–H][–].

МСВРЗ (ESI) m/z : [M+H]⁺ розраховано для C₁₄H₂₄NO₄ 270.1705, знайдено 270.1719; [M+Na]⁺ розраховано для C₁₄H₂₃NNaO₄ 292.1525, знайдено 292.1517.

4-Метоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота 3.111.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.108** (24.0 г, 0.121 моль), КОН (10.2 г, 0.181 моль) і NaHSO₄ (29.1 г, 0.242 моль). Продукт перекристалізують з *t*-BuOMe (30 мл).

Вихід 18.6 г (90 %); безбарвні кристали, $T_{пл}$ 68–69 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.14 (с, 1H), 3.19 (с, 3H), 2.01 – 1.83 (м, 2H), 1.74 (тт, J = 12.7. 3.7 Гц, 2H), 1.68 – 1.57 (м, 4H), 1.51 (тд, J = 10.2. 3.7 Гц, 2H).

¹³C{H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 176.4, 86.3, 52.1, 47.8, 42.5, 32.1, 30.9.

МСВРЗ (ESI) m/z : [M–H][–] розраховано для C₉H₁₃O₃ 169.0870, знайдено 169.0865.

4-Флуоробіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота 3.113.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.110** (29.0 г, 0.156 моль), КОН (13.1 г, 0.233 моль) і NaHSO₄ (37.4 г, 0.311 моль). Продукт перекристалізують з *t*-BuOMe (40 мл).

Вихід 21.3 г (86%); безбарвні кристали, $T_{пл}$ 123–125 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.35 (с, 1H), 2.03 (тт, J = 13.2. 2.9 Гц, 2H), 1.95 – 1.80 (м, 4H), 1.79 – 1.58 (м, 4H).

¹³C{H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 175.6, 101.8 (д, J = 209 Гц), 46.8 (д, J = 7.4 Гц), 43.4 (д, J = 18.5 Гц), 31.8 (д, J = 15.5 Гц), 31.7 (д, J = 3.8 Гц).

¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –175.1.

МСВРЗ (ESI) m/z : [M–H][–] розраховано для C₈H₁₀FO₂ 157.0670, знайдено 157.0669.

4-Азидобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота 3.130.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.129** (244.5 г, 1.17 моль), $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (73.5 г, 1.75 моль) і NaHSO_4 (225 г, 1.87 моль). Продукт перекристалізують з $t\text{-BuOMe}$ (150 мл).

Вихід 137 г (65 %); безбарвна тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.30 (с, 1H), 2.00 (д.кв, $J = 11.9$. 3.6 Гц, 2H), 1.87 – 1.73 (м, 4H), 1.73 – 1.58 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 175.5, 68.5, 49.4, 44.3, 32.6, 32.2.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$ 182.0930, знайдено 182.0923.

4-Етоксидіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота 3.112.

Сполуку було отримано за дещо зміненою методикою. Естер (35 г, 0.165 моль) розчиняють у $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (350 мл, 1:1. об/об), і однією порцією додають KOH (13.9 г, 0.247 моль). Суміш кип'ять зворотним холодильником протягом 12 год, потім охолоджують до кімнатної температури та розчинники випаровують при пониженому тиску при 50 °C. Залишок розчиняють у H_2O (200 мл) і промиють $t\text{-BuOMe}$ (2×200 мл) і додають NaHSO_4 (39.9 г, 0.33 моль) до досягнення $\text{pH} = 3$. Після чого, екстрагують EtOAc (3×200 мл), органічний шар промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при 35 °C. Продукт перекристалізують з MeCN (15 мл).

Вихід 21.7 г (77 %); безбарвна тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.03 (с, 1H), 3.52 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.20 – 2.03 (м, 2H), 1.98 – 1.72 (м, 6H), 1.67 (тд, $J = 9.9$. 4.0 Гц, 2H), 1.22 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.13 (с, 1H), 3.42 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.01 – 1.87 (м, 2H), 1.73 (тт, $J = 13.1$. 9.5. 3.9 Гц, 2H), 1.67 – 1.46 (м, 6H), 1.08 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 181.9, 86.2, 60.5, 48.2, 43.6, 32.4, 31.8, 15.9.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$ 185.1178, знайдено 185.1174; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 202.1443, знайдено 202.1433; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ 207.0997, знайдено 207.0995.

4-трет-Бутилдиметилсилілоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота 3.137.

Естер (52.6 г, 0.176 моль) розчиняють у $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (750 мл, 2:1. об/об) і однією порцією додають KOH (9.89 г, 0.176 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год і випаровують при пониженому тиску при 50°C . Залишок розчиняють у H_2O (200 мл) і промивають $t\text{-BuOMe}$ (2×200 мл). До водного шару додають NaHSO_4 . (42.3 г, 0.352 моль) до $\text{pH} = 5$, після чого екстрагують EtOAc (3×200 мл). Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при 35°C . Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 41.2 г (86 %); безбарвна тверда речовина.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (с, 1H), 2.08 (т, $J = 12.3$ Гц, 2H), 1.83 – 1.61 (м, 8H), 0.86 (с, 9H), 0.07 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 182.5, 83.2, 48.4, 47.2, 36.0, 32.8, 25.9, 18.0, – 2.5.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ 271.1724, знайдено 271.1723.

5-Метоксибіцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота 3.149.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.147** (23.7 г, 0.119 моль) і $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.51 г, 0.179 моль). Продукт очищують колонковою

хроматографією з використанням суміші гексану – *t*-BuOMe (градієнт, від 1:0 до 2:3. об./об.) як елюенту.

Вихід 14.8 г (67%); безбарвна олія, $T_{\text{кип}}$ 145–147 °C/1 мм рт.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.39 (с, 1H), 3.27 (с, 3H), 2.21 – 2.07 (м, 2H), 1.89 – 1.47 (м, 10H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 182.9, 83.5, 51.1, 49.7, 44.4, 34.5, 33.8, 32.4, 30.6, 19.9.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$ 185.1178, знайдено 185.1173; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ 207.0997, знайдено 207.0993.

5-Флуоробіцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота 3.150.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.148** (29.5 г, 0.159 моль) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9.98 г, 0.238 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (30 мл).

Вихід 22.9 г (84%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 89– 91 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.26 (с, 1H), 2.18 (тт, $J = 10.2$. 2.3 Гц, 1H), 2.04 (тд, $J = 12.9$. 1.0 Гц, 1H), 1.96 – 1.37 (м, 10H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176.7, 100.7 (д, $J = 191$ Гц), 48.8 (д, $J = 7.5$ Гц), 45.1 (д, $J = 18.5$ Гц), 35.9 (д, $J = 21.5$ Гц), 33.0, 32.6 (д, $J = 20.8$ Гц), 29.3 (д, $J = 7.8$ Гц), 19.2 (д, $J = 12.0$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –146.8.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FO}_2$ 171.0827, знайдено 171.0828.

5-трет-Бутоксикарбоніламінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота 3.159.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.157** (4.00 г, 0.0141 моль) і LiOH·H₂O (0.888 г, 0.0212 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (10 мл).

Вихід 2.71 г (71%); безбарвна тверда речовина; T_{пл} 159–160 °C.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.06 (с, 1H), 6.81 (с, 1H), 2.12 (д, *J* = 10.8 Гц, 1H), 1.93 (тд, *J* = 12.2. 6.2 Гц, 1H), 1.86 – 1.67 (м, 3H), 1.65 – 1.40 (м, 7H), 1.36 (с, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 177.6, 154.3, 77.2, 59.0, 48.9, 45.4, 36.0, 33.6, 33.4, 31.0, 28.3, 19.3.

PX/MS (ESI): *m/z* = 268 [M–H][–].

МСВРЗ (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ розраховано для C₁₄H₂₄NO₄ 270.1705, знайдено 270.1694; [M+NH₄]⁺ розраховано для C₁₀H₂₇N₂O₄ 287.1971, знайдено 287.1965; [M+Na]⁺ розраховано для C₁₀H₂₃NNaO₄ 292.1525, знайдено 292.1518.

1S*,4R*,5R*-4-Флуоробіцикло[3.2.0]гептан-1-карбонова кислота 3.28.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.26** (18 г, 0.105 моль) і LiOH·H₂O (6.58 г, 0.157 моль). Продукт перекристалізують з *t*-BuOMe (20 мл).

Вихід 14.7 г (89%); безбарвна тверда речовина; T_{пл} 81–83 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.22 (с, 1H), 4.88 (дд, *J* = 52.1. 3.1 Гц, 1H), 2.90 (ддт, *J* = 21.1. 10.6. 5.3 Гц, 1H), 2.40 (тд, *J* = 11.9. 6.6 Гц, 1H), 2.34 – 1.96 (м, 4H), 1.81 – 1.63 (м, 2H), 1.42–1.26 (м, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 177.1, 98.8 (д, *J* = 173.6 Гц), 50.9, 47.2 (д, *J* = 19.5 Гц), 33.2, 31.8 (д, *J* = 21.1 Гц), 25.7, 16.2 (д, *J* = 11.9 Гц).

¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –172.2.

МСВРЗ (ESI) *m/z* : [M–H][–] розраховано для C₈H₁₀FO₂ 157.0670, знайдено 157.0672.

1*R,4*S**,5*S**-4-трет-Бутоксикарбоніламінобіцикло[3.2.0]гептан-1-карбонова кислота 3.33.**

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.32** (37.4 г, 0.139 моль) і LiOH·H₂O (17.5 г, 0.417 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (50 мл).

Вихід 27.0 г (76%); безбарвна тверда речовина; T_{пл} 146–148 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.05 (с, 1H), 6.55 (д, *J* = 4.3 Гц, 1H), 3.53 (т, *J* = 4.3 Гц, 1H), 2.71 (дд, *J* = 10.1. 5.2 Гц, 1H), 2.33 (тд, *J* = 11.6. 6.4 Гц, 1H), 2.25 – 1.90 (м, 3H), 1.81 (дд, *J* = 11.6. 4.7 Гц, 1H), 1.68 (тд, *J* = 12.3. 10.2. 6.4 Гц, 1H), 1.55 (дт, *J* = 12.3. 5.2 Гц, 1H), 1.36 (с, 10H).

¹³C{H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 177.6, 154.9, 77.5, 57.5, 51.1, 47.9, 33.7, 30.9, 28.2, 26.2, 18.8.

МСВРЗ (ESI) *m/z* : [M+Na]⁺ розраховано для C₁₃H₂₁NNaO₄ 278.1363, знайдено 278.1357.

1*S,4*R**,5*R**-4-Гідроксибіцикло[3.2.0]гептан-1-карбонова кислота 3.38.**

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.37** (50.0 г, 0.176 моль) і LiOH·H₂O (29.5 г, 0.703 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (40 мл).

Вихід 22.5 г (82%); жовтуваті кристали, T_{пл} 120–122 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.75 (с, 1H), 3.82 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 2.65 (дт, *J* = 10.1. 5.3 Гц, 1H), 2.33 (тд, *J* = 12.1. 6.5 Гц, 1H), 2.17 – 1.91 (м, 3H), 1.78 (дт, *J* = 12.1. 5.3 Гц, 1H), 1.66 (ддт, *J* = 12.1. 10.1. 6.5 Гц, 1H), 1.55 – 1.44 (м, 1H), 1.35 – 1.20 (м, 1H).

¹³C{H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 177.7, 76.3, 51.2, 49.4, 33.3, 33.0, 26.1, 17.7.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{13}O_3$ 157.0859, знайдено 157.0859; $[M+NH_4]^+$ розраховано для $C_8H_{16}NO$ = 174.1125, знайдено 174.1115; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_8H_{12}NaO_3$ 179.0679, знайдено 179.0666.

1R*,4S*,5R*-4-Азидобіцикло[3.1.0]гексан-1-карбонова кислота 3.19.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.18** (24.4 г, 0.135 моль) і $LiOH \cdot H_2O$ (8.50 г, 0.202 моль). Продукт перекристалізують з толуолу (приблизно 30 мл).

Вихід 12.5 г (56%); безбарвні кристали.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11.72 (с, 1H), 4.14 – 4.08 (м, 1H), 2.27 – 2.15 (м, 2H), 2.03 (дт, $J = 13.4$. 8.2 Гц, 1H), 1.97 (дт, $J = 13.4$. 8.2 Гц, 1H), 1.51 (т, $J = 8.2$. 5.2 Гц, 1H), 1.35 – 1.27 (м, 1H), 1.26 (т, $J = 5.2$). Гц, 1H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMCO-d_6$) δ 180.6, 61.7, 31.9, 30.2, 27.0, 25.4, 15.1.

PX/MC (ESI): $m/z = 166 [M-H]^-$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{12}N_3O_2$ 168.0773, знайдено 168.0771; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_7H_9N_3NaO_2$ 190.0592, знайдено 190.0615.

1R*,4R*,5R*-4-Азидобіцикло[3.1.0]гексан-1-карбонова кислота 3.11.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.10** (24.1 г, 0.133 моль) і $LiOH \cdot H_2O$ (8.39 г, 0.199 моль). Продукт перекристалізують з толуолу (приблизно 30 мл).

Вихід 16.2 г (72%); безбарвна тверда речовина.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11.87 (с, 1H), 3.93 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H), 2.35 (тд, $J = 12.4$. 8.2 Гц, 1H), 2.10 (дд, $J = 8.2$. 5.2 Гц, 1H), 1.95 – 1.78 (м, 2H), 1.56 (дд, $J = 8.7$. 5.2 Гц, 1H), 1.55 – 1.45 (м, 1H), 0.87 (т, $J = 5.2$) Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 180.6, 63.2, 34.4, 31.1, 28.8, 25.2, 17.2.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 167$ $[\text{M}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ 168.0773, знайдено 168.0760; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 190.0592, знайдено 190.0593.

1R*,4S*,5R*-4-Метоксибіцикло[3.1.0]гексан-1-карбонова кислота 3.17.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з естеру **3.16** (26.6 г, 0.147 моль) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9.26 г, 0.219 моль). Продукт перекристалізують з $t\text{-BuOMe}$ (100 мл).

Вихід 20.4 г (83%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 80–82 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11.58 (с, 1H), 4.11 (тд, $J = 8.0$. 4.7 Гц, 1H), 3.36 (с, 3H), 2.24 – 2.07 (м, 2H), 2.00 (дт, $J = 13.2$. 8.0 Гц, 1H), 1.90 (дд, $J = 13.2$. 8.5 Гц, 1H), 1.42 (дд, $J = 8.5$. 4.7 Гц, 1H), 1.32 – 1.11 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 180.7, 81.1, 57.4, 31.5, 29.9, 27.0, 24.5, 15.0.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 156$ $[\text{M}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ 157.0865, знайдено 157.0862; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 174.1130, знайдено 174.1126; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ 179.0684, знайдено 179.0680.

1R*,4R*,5R*-4-метоксибіцикло[3.1.0]гексан-1-карбонова кислота 3.7. Сполуку одержують відповідно до загальної методики з естеру **3.6** (28 г, 0.152 моль) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9.74 г, 0.230 моль). Продукт перекристалізують з $t\text{-BuOMe}$ (100 мл).

Вихід 20.0 г (78%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 82–86 °С.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 11.60 (с, 1H), 3.75 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 3.31 (с, 3H), 2.31 (тд, $J = 12.2$ 8.6 Гц, 1H), 2.10 (т, $J = 9.2$ 5.2 Гц, 1H), 1.90 – 1.70 (м, 2H), 1.46 (дд, $J = 9.2$ 5.0 Гц, 1H), 1.34 – 1.20 (м, 1H), 0.72 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 180.4, 82.6, 56.2, 34.3, 30.6, 27.7, 16.8, 16.8.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 156$ $[\text{M}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ 157.0865, знайдено 157.0859; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 174.1130, знайдено 174.1126; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ 179.0684, знайдено 179.0679.

Загальна методика встановлення TBDMS-захисту гідроксильної групи на прикладі етил 4-бромометил-4-трет-бутилдиметилсилілоксициклогексан-1-карбоксилату 3.135.

Бромогідрин **3.134** (280 г, 1.06 моль) розчиняють в 1,2-дихлоретані (2800 мл) і додають 2,6-лутидин (226 мл, 2.11 моль). Розчин охолоджують до 5 °С і трет-бутилдиметилсилил трифлуорметансульфонат (335 г, 1.27 моль) додають по краплях при 5 °С. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год. Розчин промивають 10% водним NaHSO_4 (3×500 мл) і насиченим розчином NaCl (200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт використовують в наступній стадії без додаткової очистки.

Вихід 362 г (90%); коричневе масло. Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів суміш 2:1.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.09 (кв, $J = 8.0$ 7.1 Гц, 2H), 3.47 (с, 1.33H), 3.35 (с, 0.67H), 2.39 – 2.29 (м, 0.67H), 2.19 (тт, $J = 11.4$ 3.6 Гц, 0.33H), 1.99 – 1.86 (м, 3.33H), 1.86 – 1.66 (м, 2H), 1.59 – 1.51 (м, 2.67H), 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.89 – 0.85 (м, 9H), 0.16 – 0.06 (м, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 175.6, 175.2, 73.4, 60.4, 60.3, 43.7, 42.6, 42.5, 41.3, 35.6, 35.2, 26.1, 26.0, 25.8, 25.4, 24.4, 18.7, 18.5, 14.4, -1.9, -2.8.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{BrO}_3\text{Si}$ 379.1299/381.1278, знайдено 379.1299/381.1280.

Метил 4*R,5*R**-4-бром-5-трет-бутилдиметилсилілоксициклогептан-1-карбоксилат 3.36.**

До розчину бромогідрину **3.35** (приблизно 62.0 г, 0.247 моль) додають імідазол (23.5 г, 0.346 моль) та DMAP (3.02 г, 24.7 ммоль) у DMF (310 мл) при 5 °С. Потім додають TBDMCl (40.9 г, 0.272 моль) порціями при 5 °С. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім розбавляють EtOAc (1000 мл). Отриману суміш промивають 10% водним NaHSO_4 (2×300 мл) і насиченим розчином NaCl (4×200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Отриманий продукт використовують в наступному перетворенні без додаткового очищення.

Вихід 81.1 г (90%); коричневе масло. Продукт було отримано у вигляді суміші діастереомерів 3:1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.13 – 3.99 (м, 2H), 3.64 (с, 2.25H), 3.63 (с, 0.75H), 2.62 – 2.54 (м, 1H), 2.42 – 2.28 (м, 0.33H), 2.20 – 1.92 (м, 4.67H), 1.85 – 1.60 (м, 3H), 0.87 (с, 9H), 0.07 (с, 2.25H), 0.07 (с, 0.75H), 0.04 (с, 2.25H), 0.03 (с, 0.75H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 176.7, 176.6, 60.4, 60.1, 51.7, 43.4, 43.0, 31.3, 30.4, 29.9, 29.2, 26.5, 25.8, 25.7, 25.7, 25.6, 25.3, 23.3, 22.2, 18.0, -3.6, -4.7, -4.8.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{BrO}_3\text{Si}$ 365.1142/367.1122, знайдено 365.1147/367.1129; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{BrNaO}_3\text{Si}$ 387.0962/389.0941, знайдено 387.0956/389.0940.

Загальна методика синтезу Cbz-захищених амінів на прикладі бензил 5-метоксибіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамату (3.151).

Карбонову кислоту **3.149** (36.4 г, 0.198 моль) розчиняють у толуолі (700 мл), потім додають однією порцією Et₃N (33.1 мл, 24.0 г, 0.237 моль) і DPPA (51.4 мл, 65.2 г, 0.237 моль). Реакційну суміш перемішують при 40 °С протягом 1 год, потім однією порцією додають бензиловий спирт (30.8 мл, 32.0 г, 0.296 моль). Отриману суміш повільно нагрівають і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, і розчинник випаровують при пониженому тиску при 70 °С. Залишок розчиняють в EtOAc (600 мл) і промивають водним розчином K₂CO₃ (4×250 мл) і насиченим розчином NaCl (150 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Отриманий продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 50.5 г (88%); безбарвна тверда речовина; T_{пл} 97–99 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.35 (с, 5H), 5.05 (с, 2H), 4.93 (с, 1H), 3.25 (с, 3H), 2.26–2.11 (м, 1H), 2.01 – 1.92 (м, 1H), 1.91 – 1.82 (м, 2H), 1.82 – 1.74 (м, 2H), 1.69 – 1.53 (м, 6H).

¹³C{H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 136.1, 128.0, 127.6, 126.5, 81.8, 65.7, 58.7, 50.4, 45.7, 36.1, 33.8, 32.9, 31.6, 19.0.

Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₂₃NO₃, %: С 70.56; Н 8.01; N 4.84. Знайдено %: С 70.78; Н 8.20; N 4.77.

Бензил 4-трет-бутилдиметилсилілоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбамат 3.139.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.137** (33.6 г, 0.124 моль), Et₃N (26 мл, 18.9 г, 0.186 моль), DPPA (29.6 мл, 37.6 г, 0.137 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 43.2 г (93%); жовтувата олія.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.38 – 7.33 (м, 5H), 5.06 (с, 2H), 4.90 (с, 1H), 2.06 – 1.94 (м, 2H), 1.92 – 1.85 (м, 2H), 1.81 – 1.72 (м, 4H), 1.70 – 1.62 (м, 2H), 0.85 (с, 9H), 0.06 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 155.1, 136.7, 129.9, 128.8, 128.7, 128.2, 125.5, 120.3, 120.2, 80.6, 66.4, 58.0, 36.5, 25.9, 18.0, –2.5.

ГХ/МС (ЕУ): m/z = 268 $[\text{M}-\text{OBn}]^+$, 318 $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$, %: С 67.16; Н 8.86; N 3.73. Знайдено %: С 67.28; Х 9.12; N 3.57.

Бензил 5-флуоробіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамат 3.152.

Сполуку одержують відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.150** (38.6 г, 0.224 моль), Et_3N (34.4 мл, 25.0 г, 0.247 моль), DPPA (53.4 мл, 67.9 г, 0.247 моль) і бензилового спирту (30.2 мл, 31.5 г, 0.291 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 57.6 г (93%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 75–78 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.46 – 7.16 (м, 5H), 5.03 (с, 2H), 5.00 (с, 1H), 2.51 – 2.38 (м, 1H), 2.08 – 1.97 (м, 2H), 1.82 – 1.67 (м, 7H), 1.62 – 1.51 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.2, 136.1, 128.1, 127.6, 127.6, 99.0 (д, J = 192 Гц), 65.8, 58.2 (д, J = 9.1 Гц), 46.8, 35.8, 35.6 (д, J = 21.7 Гц), 32.4 (д, J = 20.9 Гц), 32.2, 18.6 (д, J = 12.5 Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –148.2.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$ 278.1551, знайдено 278.1551; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNNaO}_2$ 300.1370, знайдено 300.1371

Загальна методика синтезу *N*-Вос-захищених амінів на прикладі *трет*-бутил 6-метоксибіцикло[4.1.1]октан-1-ілкарбамату 3.91.

Карбонову кислоту **3.89** (20.0 г, 0.109 моль) розчиняють у *t*-BuOH (300 мл), потім додають однією порцією Et₃N (30.3 мл, 22.0 г, 0.217 моль) і DPPA (28.2 мл, 35.9 г, 0.130 моль). Отриману суміш перемішують при 40 °С протягом 1 год, і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 год. Розчинник випаровують при пониженому тиску при 55 °С, залишок розчиняють в EtOAc (400 мл) і промиють 2N водним K₂CO₃ (4×100 мл) і насиченим розчином NaCl. (100 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 27.1 г (приблизно 98%); жовтувата олія.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.82 (с, 1H), 3.15 (с, 3H), 2.41–2.33 (м, 2H), 2.26–2.13 (м, 2H), 1.78–1.71 (м, 2H), 1.66–1.59 (м, 6H) 1.41 (с, 9H).

¹³C{H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 152.2, 152.2, 79.1, 74.0, 73.8, 49.9, 47.5, 45.6, 42.1, 36.2, 33.1, 28.4, 23.7, 23.0.

Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₂₅NO₃, %: С 65.85; Н 9.87; N 5.49. Знайдено %: С 65.89; Н 9.64; N 5.57.

***трет*-Бутил 6-флуоробіцикло[4.1.1]октан-1-ілкарбамат 3.92.**

Сполуку одержують відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.90** (18.5 г, 0.107 моль), *t*-BuOH (300 мл), Et₃N (30.0 мл, 21.7 г, 0.215 моль) і DPPA (27.9 мл, 35.5 г, 0.130 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 21.1 г (81%); жовтувата тверда речовина; T_{пл} 55–56 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.76 (с, 1H), 2.60 – 2.40 (м, 4H), 1.84 – 1.69 (м, 4H), 1.65 – 1.55 (м, 4H), 1.41 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 153.8, 90.8 (д, $J = 212$ Гц), 78.9, 45.8 (д, $J = 25.6$ Гц), 43.4 (д, $J = 20.7$ Гц), 35.5, 34.1 (д, $J = 23.1$ Гц), 27.9, 22.9, 21.6 (д, $J = 15.1$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –123.5.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$, %: С 64.17; Н 9.11; N 5.76. Знайдено %: С 64.12; Н 9.00; N 5.99.

трет-Бутил 4-метоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбамат 3.114.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти 3.111 (33.9 г, 0.2 моль), *t*-BuOH (920 мл), Et_3N (55.6 мл, 40.3 г, 0.398 моль) і DPPA (51.8 мл, 65.8 г, 0.239 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 38.5 г (80%); жовтувата олія.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.75 (с, 1H), 3.21 (с, 3H), 1.98–1.86 (м, 2H), 1.85–1.74 (м, 4H), 1.72–1.62 (м, 2H), 1.53 (тд, $J=10.1$ 3.8 Гц, 2H), 1.35 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 154.7, 84.0, 79.0, 57.8, 52.3, 42.9, 34.1, 31.5, 28.4.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 242.1751, знайдено 242.1752; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ 264.1570, знайдено 264.1572; $[2\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_6$ 483.3429, знайдено 483.3430; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{NaO}_6$ 505.3248, знайдено 505.3251.

трет-Бутил 4-флуоробіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбамат 3.116.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти 3.113 (32.3 г, 0.204 моль), *t*-BuOH (950 мл), Et_3N (57.0 мл, 41.3 г, 0.408 моль) і DPPA (53.1

мл, 67.4 г, 0.245 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 41.7 г (89%); жовтувата тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.71 (с, 1H), 2.09 – 1.87 (м, 6H), 1.81 – 1.68 (м, 4H), 1.39 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 154.6, 99.5 (д, $J = 209$ Гц), 79.3, 56.6 (д, $J = 9.6$ Гц), 44.3 (д, $J = 17.1$ Гц), 34.0, 32.6 (д, $J = 20.0$ Гц), 28.4.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –175.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$ 230.1551, знайдено 230.1550; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{FNNaO}_2$ 252.1370, знайдено 252.1369; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_4$ 481.2848, знайдено 481.2852.

трет-Бутил 4-азидобіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбамат 3.132.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.130** (52.1 г, 0.288 моль), Et_3N (80.3 мл, 58.2 г, 0.575 моль), DPPA (74.8 мл, 95 г, 0.345 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 57.1 г (79%); жовтувата тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.76 (с, 1H), 2.00 (т, $J = 12.1$ Гц, 2H), 1.90 (с, 2H), 1.87 – 1.77 (м, 2H), 1.68 (год, $J = 10.1$, 9.6 Гц, 4H), 1.38 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.7, 79.3, 66.5, 59.0, 44.7, 34.1, 33.1, 28.4.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_2$ 275.1484, знайдено 275.1478; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{NaO}_4$ 527.3070, знайдено 527.3077.

трет-Бутил 4-етоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-ілкарбамат 3.115.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.112** (28 г, 0.152 моль), Et₃N (42.4 мл, 30.7 г, 0.304 моль), DPPA (39.5 мл, 50.2 г, 0.182 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 34.1 г (88%); жовтувата тверда речовина.

Загальна методика для зняття Cbz-захисту на прикладі 5-метоксибіцикло[3.2.1]октан-1-амоній хлориду (3.153).

N-Cbz-амін **3.151** (50.5 г, 0.175 моль) розчиняють в MeOH (500 мл), і додають 10% Pd/C (3.71 г, 3.49 моль), суміш дегазують і перемішують за кімнатної температури в атмосфері H₂ (2 атм.) протягом 10 год. Після проходження реакції реакційну суміш фільтрують і фільтрат випаровують у вакуумі. Залишок розчиняють в 1,4-діоксані (200 мл) і підкислюють розчином HCl в 1,4-діоксані (4 М, 131 мл, 0.524 моль). Отриману суміш випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт перекристалізують з MeCN (60 мл).

Вихід 21.6 г (65%) – безбарвна тверда речовина; *T*_{пл} 157–159 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.49 (с, 3H), 3.12 (с, 3H), 2.05 (дт, *J* = 10.1. 2.6 Гц, 1H), 1.91 (тд, *J* = 12.5. 4.6 Гц, 1H), 1.75 – 1.41 (м, 10H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 81.7, 58.3, 50.4, 44.6, 34.4, 33.4, 31.4, 31.0, 18.4.

PX/MS (ESI): *m/z* = 156 [M–HCl+H]⁺.

МСВРЗ (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₈NO 156.1383, знайдено 156.1385.

4-Гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-аміну гідрохлорид 3.141.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з *N*-Cbz-аміну **3.140** (19 г, 0.0727 моль), 10% Pd/C (0.389 г, 0.360 ммоль). Продукт очищують кристалізацією з *t*-BuOMe (20 мл).

Вихід 7.50 г (81%); безбарвна тверда речовина. $T_{\text{пл}}$ 238–241 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.46 (с, 3H), 1.85 (тт, $J = 11.8$. 5.0 Гц, 2H), 1.74 – 1.65 (м, 3H), 1.63 (с, 3H), 1.60–1.45 (м, 2H).

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 128$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

5-Флуоробіцикло[3.2.1]октан-1-аміну гідрохлорид 3.154.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з *N*-Cbz-аміну **3.512** (57.6 г, 0.208 моль) і 10% Pd/C (4.42 г, 4.16 ммоль). Продукт перекристалізують з MeCN (50 мл).

Вихід 21.3 г (57%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 238–241 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.47 (с, 3H), 2.31 (т, $J = 10.6$ Гц, 1H), 2.06 – 1.47 (м, 11H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 99.1 (д, $J = 192$ Гц), 57.7 (д, $J = 9.1$ Гц), 45.5 (д, $J = 19.3$ Гц), 35.2 (д, $J = 21.3$ Гц), 33.9, 32.1 (д, $J = 21.1$ Гц), 30.4 (д, $J = 7.2$ Гц), 18.0 (д, $J = 12.3$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –146.6.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 144$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{FN}$ 144.1184, знайдено 144.1185;

Загальна методика зняття *N*-Вос-захисту з амінів на прикладі 1*R,2*R**,5*S**-5-карбоксибіцикло[3.2.0]гептан-2-амоній хлориду 3.34.**

N-Вос-амін **3.33** (52.0 г, 0.204 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (500 мл) і додають по краплях розчин HCl в 1.4-діоксані (4 М, 297 мл, 0.815 моль) при 5 °С. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, і випаровують при пониженому тиску при 50 °С. Продукт перекристалізують з MeCN (60 мл).

Вихід 31.5 г (81%); безбарвна тверда речовина; $T_{пл}$ 212–214 °С.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.28 (с, 1H), 8.11 (с, 3H), 3.36 (с, 1H), 2.89 (дд, $J = 10.0$. 4.3 Гц, 1H), 2.41 – 2.06 (м, 4H), 1.99 (дд, $J = 13.5$. 6.9 Гц, 1H), 1.79 (кв. $J = 10.0$. 6.3 Гц, 1H), 1.67 (дд, $J = 13.5$. 6.9 Гц, 1H), 1.58 – 1.41 (м, 1H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 176.7, 56.6, 51.6, 44.8, 32.3, 29.8, 26.7, 18.8.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{14}NO_2$ 156.1019, знайдено 156.1014; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_8H_{13}NNaO_2$ 178.0838, знайдено 178.0842.

6-Метоксибіцикло[4.1.1]октан-1-аміну гідрохлорид 3.93.

TMSCl (26.8 мл, 23.0 г, 0.211 моль) додають по краплях до MeOH (270 мл) при 5 °С. Отриманий розчин перемішують при 5 °С протягом 30 хв, потім до розчину додають *N*-Вос-амін **3.91** (27.0 г, 0.106 моль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, після чого розчинники випаровують при пониженому тиску при 50 °С. Продукт перекристалізують з MeCN (30 мл).

Вихід 14.3 г (71%); безбарвні кристали, $T_{пл}$ 220–223 °С.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.52 (с, 3H), 3.09 (с, 3H), 2.39 – 2.27 (м, 2H), 2.27 – 2.16 (м, 2H), 1.69 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 1.63 – 1.51 (м, 6H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 73.0, 49.6, 47.7, 39.5, 33.5, 32.9, 22.4, 22.1.

РХ/МС (ESI): $m/z = 156$ $[M-HCl+H]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{18}NO$ 156.1383, знайдено 156.1384; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_9H_{17}NNaO$ 178.1208, знайдено 178.1192.

6-флуоробіцикло[4.1.1]октан-1-аміну гідрохлорид 3.94.

Ацетилхлорид (27.1 мл, 23.2 г, 0.214 моль) додають по краплях до попередньо охолодженого до + 5°С метанолу (260 мл) і отриманий розчин перемішують при тій же

температурі протягом 30 хв. Потім *N*-Вос-амін **3.92** (26.0 г, 0.107 моль) додають до розчину однією порцією. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, і випаровують розчинники при пониженому тиску при 50 °С. Продукт перекристалізують з MeCN (60 мл).

Вихід 13.7 г (71%); безбарвна тверда речовина; $T_{пл}$ 243–246 °С.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.55 (с, 3H), 2.67 – 2.55 (м, 2H), 2.46 (дт, $J = 9.2$. 3.3 Гц, 2H), 1.77 (кв, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.73 – 1.51 (м, 6H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 90.3 (д, $J = 214$ Гц), 46.3 (д, $J = 26.5$ Гц), 41.5 (д, $J = 21.6$ Гц), 33.8 (д, $J = 22.8$ Гц), 33.0 (д, $J = 3.3$ Гц), 21.9, 21.1 (д, $J = 14.9$ Гц).

$^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –123.1.

PX/MS (ESI): $m/z = 144 [M-HCl+H]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{15}FN$ 144.1189, знайдено 144.1185.

Метил 6-амінобіцикло[4.1.1]октан-1-карбоксилат **3.100**.

TMSCl (7.32 мл, 6.27 г, 0.0577 моль) додають по краплях до попередньо охолодженого до + 5 °С метанолу (110 мл) і отриманий розчин перемішують при тій же температурі протягом 30 хв. Потім *N*-Вос-амін **3.99** (10.9 г, 0.0385 моль) додають до розчину однією порцією. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год і випаровують при пониженому тиску при 50 °С. Продукт перекристалізують з MeCN (15 мл). Потім осад розчиняють у 10% водному розчині K_2CO_3 (10 мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (3×20 мл), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (10 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують у вакуумі.

Вихід 5.35 г (76%), безбарвна рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.60 (с, 3H), 2.23 – 2.17 (м, 2H), 2.17 – 2.11 (м, 2H), 1.72 – 1.65 (м, 4H), 1.65 – 1.53 (м, 4H), 1.50 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 177.9, 51.8, 51.6, 43.1, 38.2, 38.1, 32.3, 24.1, 23.9.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 184.1332, знайдено 184.1330.

6-Карбоксибіцикло[4.1.1]октан-1-аміну гідрохлорид 3.102.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з *N*-Вос-аміну **3.101** (35 г, 0.130 моль) в CH_2Cl_2 (300 мл), 4 М HCl в 1.4-діоксані (130 мл, 0.52 моль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год та випаровують при пониженому тиску при 50 °С. Продукт перекристалізують з MeCN (50 мл).

Вихід 24.3 г (91 %), тверда речовина бежевого кольору; $T_{\text{пл}}$ 258–259 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.08 (с, 1H), 8.38 (с, 3H), 2.52 (д, $J = 11.1$ Гц, 2H), 2.12 (д, $J = 11.1$ Гц, 2H), 1.83 – 1.47 (м, 8H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177.3, 50.9, 39.8, 36.7, 33.6, 32.0, 23.2, 22.6.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 170.1181, знайдено 170.1177.

4-Метоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-аміну гідрохлорид 3.117.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMSCl (30.4 мл, 26.07 г, 0.240 моль) і *N*-Вос-аміну **3.114** (38.5 г, 0.160 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (40 мл).

Вихід 15.8 г (56%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 217–220 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (с, 3H), 3.18 (с, 3H), 1.96 – 1.85 (м, 2H), 1.85 – 1.67 (м, 6H), 1.58 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 83.7, 56.8, 52.0, 41.9, 32.0, 30.9.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}$ 142.1226, знайдено 142.1225.

4-Флуоробіцикло[2.2.1]гептан-1-аміну гідрохлорид 3.119.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMSCl (33.7 мл, 28.8 г, 0.265 моль) і Вос-аміну **3.116** (40.5 г, 0.177 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (70 мл).

Вихід 21.2 г (72%); бежева легкоплавка тверда речовина.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.77 (с, 3H), 2.08 – 1.86 (м, 6H), 1.85 – 1.66 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 99.2 (д, $J = 211$ Гц), 55.6 (д, $J = 9.9$ Гц), 43.1 (д, $J = 19.4$ Гц), 31.9 (д, $J = 14.7$ Гц), 31.8.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –173.5.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{FN}$ 130.1027, знайдено 130.1021.

4-Азидобіцикло[2.2.1]гептан-1-аміну гідрохлорид 3.133.

Ацетилхлорид (29.7 мл, 32.7 г, 0.417 моль) додають по краплях до попередньо охолодженого до $+5^\circ\text{C}$ метанолу (700 мл) і отриманий розчин перемішують при тій же температурі протягом 30 хв. Потім N -Вос-амін **3.132** (70 г, 0.277 моль) додають до розчину однією порцією; отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год і випаровують при пониженому тиску при 50°C . Продукт перекристалізують з MeCN (50 мл).

Вихід 25.7 г (49%); жовтуваті кристали.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.74 (с, 3H), 1.95 (дд, $J = 11.5, 6.2$ Гц, 2H), 1.83 (с, 4H), 1.74 (дт, $J = 10.5, 7.3$ Гц, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 66.7, 58.2, 44.1, 32.8, 32.4.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$ 152.1062, знайдено 152.1059; $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_4$ 153.1140, знайдено 153.1136.

4-Етоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-аміну гідрохлорид 3.118.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з TMSCl (27.8 мл, 23.8 г, 0.219 моль) і Вос-аміну **3.115** (28 г, 0.11 моль). Продукт перекристалізують з MeCN (60 мл).

Вихід 15.7 г (75%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 212–214 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.60 (с, 3H), 3.39 (дт, $J = 12.2$. 6.3 Гц, 2H), 1.87 (тд, $J = 10.6$. 3.8 Гц, 2H), 1.75 (т, $J = 13.5$ Гц, 2H), 1.70 (с, 3H), 1.58 (дт, $J = 13.2$. 6.3 Гц, 2H), 1.05 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 83.5, 60.0, 57.2, 42.9, 32.4, 32.0, 16.2.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$ 156.1388, знайдено 156.1385; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 173.1654, знайдено 173.1665.

Метил 5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат гідрохлорид 3.158.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з N -Вос-аміну **3.157** (5.43 г, 19.2 ммоль) і розчину HCl в 1.4-діоксані (4 М, 19.2 мл, 76.8 ммоль). Продукт перекристалізують з MeCN (20 мл).

Вихід 3.82 г (91%); жовтувата тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 159–160 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.49 (с, 3H), 3.59 (с, 3H), 2.15 (дт, $J = 10.8$. 2.2 Гц, 1H), 1.95 (тд, $J = 12.5$. 3.9 Гц, 1H), 1.87 (тд, $J = 12.5$. 4.3 Гц, 1H), 1.79–1.53 (м, 8H), 1.51–1.41 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 175.4, 59.1, 51.8, 49.2, 43.9, 34.3, 32.8, 31.9, 30.6, 18.4.

PX/МС (ЕСІ): $m/z = 184$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 184.1333, знайдено 184.1334; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ 201.1598, знайдено 201.1569.

5-Карбоксибіцикло[3.2.1]октан-1-аміну гідрохлорид 3.160.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з *N*-Вос-аміну **3.159** (2.50 г, 9.28 ммоль) і розчину HCl в 1,4-діоксані (4 М, 9.30 мл, 37.1 ммоль). Продукт перекристалізують з MeCN (10 мл).

Вихід 1.17 г (61%); бежеві кристали; $T_{\text{пл}}$ 263–267 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.26 (с, 1H), 8.47 (с, 3H), 2.14 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 1.95 (тд, $J = 12.7$. 4.1 Гц, 1H), 1.87 (тд, $J = 12.6$. 4.4) Гц, 1H), 1.81 – 1.51 (м, 8H), 1.51 – 1.41 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 177.2, 59.7, 49.5, 44.5, 34.9, 33.3, 32.4, 31.1, 19.0.

PX/МС (ЕСІ): $m/z = 170$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 170.1176, знайдено 170.1177.

Загальна методика відновлення азидів реакцією Штаудінгера на прикладі 1*R,2*R**,5*S**-5-Метоксикарбонілбіцикло[3.2.0]гептан-2-амоній хлориду 3.31.**

Розчин азиду **3.30** (124 г, 0.635 моль) у ТГФ (1250 мл) охолоджують до 10 °С і кількома порціями додають PPh_3 (183 г, 0.699). моль) при 10 °С. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год, потім додають H_2O (343 г, 19.1 моль) однією порцією, і отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год.

Розчинник випаровують при пониженому тиску при 40 °С, а залишок розчиняють у 20% водному розчині NaHSO₄ (580 мл, 0.953 моль). Водний шар промивають *t*-BuOMe (2×500 мл), потім до отриманого розчину додають K₂CO₃ кількома порціями до рН = 10. Отриману суміш екстрагують EtOAc (2×1000 мл), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (200 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують та випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 76.8 г (71 %); безбарвна рідина; 68–70 °С/1 мм.рт.ст.

Потім сполуку піддають реакції з розчином HCl в 1,4-діоксан (4 М, 250 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують температурі протягом 12 год, потім фільтрують і органічний шар сушать на повітрі.

Бежевий порошок; T_{пл} 153–155 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.15 (с, 3H), 3.66 – 3.61 (м, 3H), 3.45 (с, 1H), 3.37 (т, *J* = 5.6 Гц, 1H), 2.94 (дд, *J* = 10.0, 4.7 Гц, 1H), 2.35 (тт, *J* = 13.1, 6.5 Гц, 1H), 2.18 (м, , 2H), 2.02 (дд, *J* = 13.9, 6.8 Гц, 1H), 1.89 – 1.67 (м, 2H), 1.53 (тт, *J* = 11.1, 5.1 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 175.82, 56.87, 52.13, 51.98, 45.08, 32.62, 30.08, 27.28, 19.27.

РХ/МС (ЕСІ): *m/z* = 170 [M–HCl+H]⁺.

МСВРЗ (ЕСІ) *m/z* : [M+H]⁺ розраховано для C₉H₁₅NO₂ 169.1103, знайдено 169.1100.

Загальна методика відновлення азидів до *N*-Вос-амінів на прикладі метил 5-трет-бутоксикарбоніламінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату 3.157.

Азид **3.156** (5.50 г, 0.0263 моль) розчиняють в MeOH (100 мл), потім додають 10% Pd/C (1.40 г, 1.31 ммоль) і Вос₂O (6.57 мл, 6.31 г, 28.9 моль). Реакційну суміш дегазують, і перемішують в атмосфері H₂ (5 атм) за кімнатної температури протягом 10. Суміш фільтрують, фільтрат випаровують у вакуумі. Продукт використовують в наступній

стадії без додаткового очищення; спроба дистиляції при пониженому тиску була безрезультатною через обмежену стабільність.

Вихід 6.11 г (82%); жовте масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.66 (с, 1H), 3.62 (с, 3H), 2.14–1.85 (м, 4H), 1.81–1.69 (м, 4H), 1.63–1.53 (м, 4H), 1.39 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 176.9, 160.7, 78.9, 59.6, 51.7, 49.7, 45.7, 36.7, 33.7, 31.4, 28.4, 19.6.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ 284.1856, знайдено 284.1857; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ 306.1676, знайдено 306.1678.

Метил 6-*трет*-бутоксикарбоніламінобіцикло[4.1.1]октан-1-карбоксилат 3.99.

Сполуку було отримано за загальною методикою з азиду **3.98** (145 г, 0.693 моль), 10% Pd/C (14.7 г, 0.0139 моль) та Woc_2O (165 мл, 159 г, 0.728 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення (спроба дистиляції при пониженому тиску призвела до розкладання продукту).

Вихід 156 г (79 %); жовте масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.70 (с, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.60 – 2.41 (м, 2H), 2.34–2.21 (м, 2H), 1.83–1.69 (м, 8H), 1.42 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 177.8, 160.5, 77.2, 52.0, 51.5, 42.9, 39.4, 32.7, 32.3, 28.6, 24.2, 24.0.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ 306.1676, знайдено 306.1667.

Загальна методика відновлення азидів до гідрохлоридів амінів за допомогою каталітичне гідрування на прикладі 1*R,2*S**,5*R**-5-карбоксибіцикло[3.1.0]гексан-2-амоній хлориду 3.20.**

10% Pd/C (500 мг) і концентрований водний розчин HCl (7 мл) додають до розчину азиду **3.19** (12.5 г, 75.0 ммоль) у MeOH – H₂O (120 мл, 1:1. об/об). Суміш перемішують атмосфері H₂ (5 атм) за кімнатної температури протягом 5 год. Після закінчення реакції, каталізатор відфільтровують та промивають H₂O (5×10 мл). Фільтрат випаровують у вакуумі, а залишок сушать при пониженому тиску.

Вихід 12.4 г (93%); безбарвна тверда речовина; T_{пл} 264–267 °C.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.28 (с, 1H), 8.33 (с, 3H), 3.80 – 3.59 (м, 1H), 2.15 – 1.98 (м, 1H), 1.97 – 1.84 (м, 2H), 1.79 (дд, *J* = 12.9. 8.2 Гц, 1H), 1.35 – 1.23 (м, 2H), 1.16 (дд, *J* = 8.2. 5.2 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 174.3, 50.9, 30.2, 28.5, 25.5, 25.0, 13.4.

РХ/МС (ЕСІ): *m/z* = 142 [M–HCl+H]⁺.

МСВРЗ (ЕСІ) *m/z* : [M+H]⁺ розраховано для C₇H₁₂NO₂ 142.0868, знайдено 142.0864.

1*R,2*R**,5*R**-5-Карбоксибіцикло[3.1.0]гексан-2-аміну гідрохлорид 3.12.**

Сполуку було отримано за загальною методикою з азиду **3.11** (11.2 г, 67 ммоль, Pd/C (0.5 г) і 6 мл концентрованої водної HCl) у суміші метанол – H₂O (120 мл, 1:1. об/об).

Вихід 10.9 г (92%); безбарвна тверда речовина; T_{пл} 291–294 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.26 (с, 1H), 8.23 (с, 3H), 3.51 (д, *J* = 5.9 Гц, 1H), 2.38–2.24 (м, 1H), 1.93 (дд, *J* = 9.0. 5.0 Гц, 1H), 1.82–1.47 (м, 3H), 1.24 (дд, *J* = 9.0. 5.0) Гц, 1H), 0.90 (т, *J* = 5.0 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 174.4, 51.8, 30.8, 30.4, 26.3, 24.2, 15.3.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_7H_{12}NO_2$ 142.0868, знайдено 142.0863.

4-Флуоробіцикло[2.2.1]гептан-1-ілметанаміну гідрохлорид 3.128.

Сполуку одержують за загальною методикою з азида **3.127** (40.5 г, 0.240 моль), 10% Pd/C (1 г, 0.0139 моль), Woc_2O (60.0 мл, 57.9 г, 0.265 моль).

Вихід 40.1 г (93%). безбарвна тверда речовина; $T_{пл}$ 291–294 °С.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.07 (с, 3H), 2.85 (кв, $J = 5.8$ Гц, 2H), 1.87 – 1.69 (м, 6H), 1.65 (с, 2H), 1.47 (кв, $J = 8.5$, 6.9 Гц, 2H).

^{19}F {H} ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$) δ –174.6.

Елементний аналіз розраховано для $C_8H_{15}ClFN$, %: C 53.48; H 8.42; N 7.80; Cl 19.73. Знайдено %: C 53.64; H 8.82; N 7.72; Cl 19.85.

Загальна методика відновлення карбонових кислот до спиртів на прикладі (4-флуоробіцикло[2.2.1]гептан-1-ілметанолу 3.121.

$BH_3 \cdot Me_2S$ (31.2 мл, 25.0 г, 0.329 моль) додають по краплях до розчину карбонової кислоти **3.113** (26.0 г, 0.164 моль) у ТГФ (260 мл) при 5 °С. Отриману суміш повільно нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 12 год, потім охолоджують до 10 °С і додають по краплях 20% водний K_2CO_3 (455 мл, 0.658 моль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв, потім розбавляють EtOAc (400 мл). Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином NaCl (2×100 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 21.5 г (91%); жовтувата рідина; $T_{кип}$ 52–54 °С/1 мм.рт.ст.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.56 (с, 2H), 2.07 (с, 1H), 1.95 – 1.85 (м, 2H), 1.80 – 1.70 (м, 4H), 1.59 (с, 2H), 1.48 – 1.35 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 101.9 (д, $J = 209$ Гц), 66.2, 44.8 (д, $J = 6.8$ Гц), 42.4 (д, $J = 17.7$ Гц), 32.2 (д, $J = 20.2$ Гц), 30.5 (д, $J = 8.3$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -176.6.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{FO}$ 145.1023, знайдено 145.1021; $[2\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{O}_2$ 289.1974, знайдено 289.1967.

4-Метоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-ілметанол 3.120.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.111** (89.5 г, 0.526 моль) у ТГФ (900 мл), $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (99.9 мл, 80 г, 1.05 моль) і 20% водного K_2CO_3 (1450 мл, 2.10 моль). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 67.4 г (82%); жовтувата рідина; $T_{\text{кип}}$ 66–68 °С/1 мм.рт.ст.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.57 (с, 2H), 3.29 (с, 3H), 1.85 – 1.55 (м, 7H), 1.49 – 1.32 (м, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 87.0, 67.1, 52.8, 46.4, 41.9, 31.8, 31.5.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2$ 157.1223, знайдено 157.1221.

Загальна методика окиснення спиртів прикладі 4-флуоробіцикло[2.2.1]гептан-1-карбальдегіду 3.123.

Оксалілхлорид (13.4 мл, 19.9 г, 0.157 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (220 мл), отриманий розчин охолоджують до -78 °С і по краплях додають ДМСО (24.5 г, 22.2 мл, 0.313 моль). Отриману суміш перемішують протягом 30 хв, після чого по краплях додають розчин спирту **3.121** (21.5 г, 0.149 моль) у CH_2Cl_2 (30 мл) і отриману реакційну суміш перемішують при -78 °С протягом 30 хв. Потім Et_3N (104 мл, 75.4 г, 0.746 моль) додають по краплях при -60 °С, реакційну суміш перемішують протягом 30 хв і повільно розігрівають до кімнатної температури. Отриману суміш промивають 2N водним розчином

NaHSO₄ (2×100 мл), насиченим розчином NaCl (2×200 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Вихід 13.5 г (64%); безбарвні кристали; T_{пл} 77–78 °С (T_{кип} 41–43 °С/1 мм.рт.ст.).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.72 (с, 1H), 2.16 (ддт, J = 14.3. 9.6. 3.7 Гц, 2H), 2.00 (ткв, J = 10.0. 5.0 Гц, 2H), 1.87 (с, 2H), 1.84 (т, J = 9.0 Гц, 2H), 1.60 (тд, J = 12.6. 3.9 Гц, 2H).

¹³C{H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 202.5, 102.7, 101.3, 54.0, 53.9, 42.7, 42.6, 31.9, 31.8, 28.9, 28.8.

¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ –177.7.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : [M+H]⁺ розраховано для C₈H₁₂FO 143.0872, знайдено 143.0868.

4-Метоксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбальдегід 3.122.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з оксалілхлориду (50.4 мл, 74.6 г, 0.587 моль) у CH₂Cl₂ (900 мл), ДМСО (83.4 мл, 91.8 г, 1.17 моль), спирту **3.120** (87.4 г, 0.559 моль) і Et₃N (390 мл, 283 г, 2.80 моль). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 58.8 г (68%); безбарвна рідина; T_{кип} 50–52 °С/1 мм.рт.ст.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.74 (с, 1H), 3.33 (с, 3H), 2.21 – 1.95 (м, 2H), 1.88 (тт, J = 13.0. 3.2 Гц, 2H), 1.75 – 1.63 (м, 4H), 1.64 – 1.52 (м, 2H).

¹³C{H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 203.5, 86.6, 53.0, 47.3, 41.8, 30.9, 29.2.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : [M+H]⁺ розраховано для C₉H₁₅O₂ 155.1067, знайдено 155.1065.

Загальна методика синтезу алкінів на прикладі 1-етиніл-4-флуоробіцикло[2.2.1]гептану (3.125).

K_2CO_3 (26,0 г, 0,190 моль) суспендують в MeOH (400 мл) і альдегід **3.123** (13.5 г, 95.0 ммоль) додають однією порцією. Реакційну суміш охолоджують до 5 °С і диметил (1-діазо-2-оксопропіл)фосфонат (реактив Охіри-Бестмана, 21.9 г, 0.114 моль) по краплях додають при 5 °С. Отриману суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 год. Більшу частину розчинника випаровують при пониженому тиску при 25 °С, залишок розчиняють в *t*-BuOMe (200 мл), промивають насиченим розчином NaCl (100 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при 25 °С. Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 4,46 г (34%); Безбарвна рідина; $T_{кип}$ 45–47 °С / 17 мм рт.ст.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.17 (с, 1H), 2.10 – 1.86 (м, 6H), 1.86 – 1.66 (м, 4H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 101.5 (д, $J = 210$ Гц), 87.0, 69.6, 47.0 (д, $J = 18.0$ Гц), 36.1 (д, $J = 7.5$ Гц), 35.0, 32.4 (д, $J = 19.9$ Гц).

$^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ –178.5.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 138 [M]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_9H_{11}F$, %: С 78,23; Н 8.02. Знайдено %: С 78,61; Н 7,93.

1-Етиніл-4-метоксибіцикло[2.2.1]гептан 3.124.

Сполуку одержують за загальною методикою з K_2CO_3 (100 г, 0.702 моль) у MeOH (1600 мл), альдегіду **3.122** (54.1 г, 0.351 моль) і диметил (1-діазо-2-оксопропіл)фосфонату (80.9 г, 0.421 моль). Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 31.2 г (59%); безбарвна рідина; $T_{кип}$ 41–43 °С/1 мм.рт.ст.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.29 (с, 3H), 2.14 (с, 1H), 2.03 – 1.89 (м, 2H), 1.86 – 1.70 (м, 6H), 1.65 – 1.49 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 87.9. 86.5. 69.1. 52.9. 46.3. 36.4. 35.9. 31.4.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$, %: С 79.96; Н 9.39. Знайдено %: С 79.98; Н 9.59.

Загальна методика естерифікації карбонових кислот на прикладі 1R*,2R*,5R*-5-Метоксикарбонілбіцикло[3.1.0]гексан-2-амін гідрохлориду 3.13.

SOCl_2 (4.80 мл, 67.5 ммоль) додають за кімнатної температури до розчину карбонової кислоти **3.12** (10.9 г, 61.4 ммоль) у MeOH (150 мл). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 год, потім випаровують при пониженому тиску насухо.

Вихід 11.2 г (95%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 227–228 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.24 (с, 3H), 3.61 (с, 3H), 3.53 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H), 1.99 (дд, $J = 9.0$. 5.2 Гц, 1H), 1.85 – 1.54 (м, 3H), 1.26 (дд, $J = 9.0$. 5.2) Гц, 1H), 0.98 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 173.0, 51.6, 30.8, 26.1, 24.1, 15.7.

PX/MC (ESI): $m/z = 156$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 156.1025, знайдено 156.1020.

1R*,2S*,5R*-5-Метоксикарбонілбіцикло[3.1.0]гексан-2-аміну гідрохлорид 3.21.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з SOCl_2 (5.20 мл, 73.0 ммоль) і кислоти **3.20** (12.4 г, 70.0 ммоль) в MeOH (150 мл). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 год, потім випаровують при пониженому тиску насухо.

Вихід 12.6 г (94%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 229–230 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.41 (с, 3H), 3.80 – 3.69 (м, 1H), 3.59 (с, 3H), 2.10 (тд, $J = 12.1$. 8.4 Гц, 1H), 2.01 (дт, $J = 9.1$. 5.2 Гц, 1H), 1.97 – 1.81 (м, 2H), 1.40 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 1.39 – 1.25 (м, 1H), 1.21 (дд, $J = 8.4$. 5.2 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.9, 51.7, 50.7, 30.1, 28.8, 25.3, 24.8, 13.7.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 156$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 156.1025, знайдено 156.1019.

Загальна методика десиліювання на прикладі 4-гідроксибіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти 3.138.

Карбонову кислоту **3.137** (22.6 г, 83.8 ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (400 мл) і додають 10% HCl в 1,4-діоксані. (121 мл, 0.334 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 год і випаровують у вакуумі, залишок перекристалізують з MeCN (30 мл) .

Вихід 9.85 г (75%). Бежевий порошок; $T_{\text{пл}}$ 143–145 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.05 (с, 1H), 4.99 (с, 1H), 1.98 – 1.82 (м, 2H), 1.70 – 1.39 (м, 8H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 176.6, 80.6, 48.3, 46.6, 35.1, 32.5.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ 157.0865, знайдено 157.08589; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 174.1130, знайдено 174.1126; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ 179.0684, знайдено 179.0687.

Загальна методика бромовання алкенів на прикладі 3*S,4*S**-метил 3.4-дибромциклогексанкарбоксилату 3.2.**

Розчин алкену **3.1** (51.0 г, 0.364 моль) у CHCl_3 (500 мл) охолоджують до 5 °С, і по краплях додають Br_2 (19.6 мл, 61.0) г, 0.382 моль). Реакційну суміш перемішують за

кімнатної температури протягом 12 год і промивають 10% водним розчином Na_2SO_3 (200 мл), а також насиченим розчином NaCl (100 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення (розкладався при перегонці при пониженому тиску або під час спроб хроматографічного очищення).

Вихід 107 г (88%); безбарвна рідина.

Загальна методика отримання тіоацетатів на прикладі метил 1*R,4*S**,5*R**-4-ацетилсульфанілбіцикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилату 3.14.**

KSAc (23.5 г, 0.205 моль) додають до розчину броміду **3.3** (30.0 г, 0.137 моль) у ДМФ (300 мл) при 10 °С. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім розводять H_2O (1500 мл) і екстрагують $t\text{-BuOMe}$ (3×200 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином NaCl (5×300 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт очищали колонковою хроматографією, використовуючи систему гексан – CHCl_3 (градієнт) як елюенту.

Вихід 26.0 г (89%), жовтувата рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.01 (ддт, $J = 11.8, 7.8, 4.6$ Гц, 1H), 3.65 (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 2.29 – 2.15 (м, 2H), 2.09 (дт, $J = 13.2, 8.1$ Гц, 1H), 1.94 (дд, $J = 13.2, 8.1$ Гц, 1H), 1.37 (дд, $J = 8.5, 5.1$ Гц, 1H), 1.27 – 1.10 (м, 1H), 0.93 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 196.3, 174.0, 52.0, 43.1, 32.2, 31.8, 30.7, 27.5, 26.9, 15.0.

ГХ/МС (ЕУ): $m/z = 214$ $[\text{M}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{10}H_{15}O_3S$ 215.0742, знайдено 215.0737; $[M+NH_4]^+$ розраховано для $C_{10}H_{18}O_3S$ 232.1007, знайдено 232.1007; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_{10}H_{15}O_3S$ 237.0561, знайдено 237.0555.

Загальна методика отримання сульфонілхлоридів на прикладі Метил 1*R,4*S**,5*R**-4-хлорсульфонілбіцикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилату (3.15).**

Розчин тіоацетату **3.14** (26.0 г, 0.120 моль) у MeCN (250 мл) додають по краплях при 10 °С до суміші NCS (64.8 г, 0.485 моль) і концентрованої HCl (11.6 мл) у H₂O (50 мл) і MeCN (400 мл). Після завершення реакції (припинення екзотермічного процесу) розчин перемішують при 10 °С і повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш виливають в H₂O (1000 мл) і екстрагують *t*-BuOMe (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (3×300 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт перекристалізують з гексану.

Вихід 18.3 г (63%); безбарвні кристали; $T_{пл}$ 69–71 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.55 – 4.27 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.50 – 2.24 (м, 3H), 2.18 (дд, J = 13.0. 8.4 Гц, 1H), 1.99 – 1.85 (м, 1H), 1.65 (т, J = 8.4. 5.9 Гц, 1H), 1.50 (д, J = 5.9 Гц, 1H).

¹³C{H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 172.6, 76.0, 52.4, 32.1, 28.1, 26.4, 24.2, 15.3.

LC/MS (ЕСІ): m/z = 239/241 $[M+H]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{12}ClO_4S$ 239.0145, знайдено 239.0122; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_{10}H_{11}ClNaO_4S$ 260.9964, знайдено 260.9983.

Загальна методика синтезу бромідів на прикладі 1-бромметил-4-метоксибіцикло[2.2.1]гептану 3.126.

Спирт **3.121** (32.5 г, 0.208 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (300 мл), і до розчину додають PPh_3 (81.8 г, 0.312 моль) і імідазол (21.2 г, 0.312 моль) за кімнатної температури. Після цього, по краплях додають Br_2 (16 мл, 49.9 г, 0.312 моль) при -10°C , отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин, повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 12 год. До розчину додають 10% водний Na_2SO_3 (200 мл) і отриману суміш перемішують протягом 10 хвилин. Потім органічний шар відокремлюють, промивають 10% водним NaHSO_4 (100 мл) і насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над Na_2SO_4 , і випаровують при пониженому тиску при 45°C . Залишок суспендують в гексані (200 мл), осад відфільтровують, і розчин випаровують при пониженому тиску при 45°C . Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 37.9 г (83%); безбарвна рідина; $T_{\text{кип}}$ $35\text{--}37^\circ\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.48 (д, $J = 0.9$ Гц, 2H), 2.07 – 1.88 (м, 2H), 1.82 (тдт, $J = 14.5, 7.2, 3.6$ Гц, 5H), 1.70 (д, $J = 1.8$ Гц, 2H), 1.65 – 1.56 (м, 2H).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -175.23 .

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Br}_2$: С 46.40; Н 5.84; Br 38.58. Знайдено %: С 46.29; Н 6.06; Br 38.84.

Загальна методика синтезу азидів на прикладі 1-азидометил-4-флуоробіцикло[2.2.1]гептану 3.127.

Бромід **3.126** (50.1 г, 0.242 моль) розчиняють у ДМФА (500 мл). До розчину послідовно додають NaN_3 (47.2 г, 0.726 моль) і NaI (36.3 г, 0.242 моль) і отриману суміш перемішують при 70°C протягом 10 год. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають в H_2O (1000 мл), екстрагують $t\text{-BuOMe}$ (3×1000 мл), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (5×400 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, і випаровують при пониженому тиску при 45°C . Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 40.1 г (93%).

Загальна методика естерифікації карбонової кислоти за Штегліхом на прикладі метил 4-метиленциклогептан-1-карбоксилату 3.144.

CDI (170 г, 1.05 моль) додають до розчину карбонової кислоти **3.143** (135 г, 0.874 моль) у MeCN (1400 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год і додають MeOH (175 мл, 140 г, 4.38 моль). Отриману суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 10 год, потім охолоджують до кімнатної температури і розчинники випаровують при пониженому тиску. Залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (1200 мл), послідовно промивають водним HCl (1М, 2×300 мл) і насиченим розчином NaCl (100 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт чистили перегонкою у вакуумі.

Вихід 93.1 г (63%); безбарвна рідина; T_{кип} 68–71 °С/1 мм.рт.ст.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.71 (с, 2H), 3.65 (с, 3H), 2.51 – 2.30 (м, 3H), 2.21 (тт, J = 14.3. 3.0 Гц, 2H), 2.04 – 1.91 (м, 2H), 1.89 – 1.79 (м, 1H), 1.74 – 1.39 (м, 3H).

¹³C{H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 177.0, 150.6, 111.3, 51.7, 46.0, 35.9, 34.3, 31.8, 30.8, 26.7.

МСВРЗ (ESI) m/z : [M+H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₇O₂ 169.1223, знайдено 169.1226.

Метил 6-азидобіцикло[4.1.1]октан-1-карбоксилат 3.98.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з кислоти **3.97** (140 г, 0.717 моль), CDI (174 г, 1.08 моль), метанолу (144 мл, 115 г, 3.59 моль). Продукт використовують в наступній стадії без додаткової очистки.

Вихід 145 г (97 %); безбарвна тверда речовина.

Вихід 156 г (79%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.67 (с, 3H), 2.56 (дт, $J = 12.5$. 2.8 Гц, 2H), 2.22 (дт, $J = 12.5$. 2.8 Гц, 2H), 1.89 – 1.57 (м, 8H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 176.9, 59.5, 52.2, 39.2, 38.5, 35.3, 32.2, 23.8. 23.6.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ 210.1237, знайдено 210.1238. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$.

Загальна методика олефінування за Віттігом на прикладі 4-метилениклогептан-1-карбонової кислота 3.143.

До охолодженої до $-5\text{ }^\circ\text{C}$ суспензії $\text{MePPh}_3^+\text{I}^-$ (580 г, 1.43 моль) у ТГФ (2300 мл) порціями додають $t\text{-BuOK}$ (241 г, 2.15 моль) (ПРИМІТКА: температура не повинна перевищувати $10\text{ }^\circ\text{C}$). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і по краплям додають 4-оксоциклогептанкарбонову кислоту **3.142** (112 г, 0.717 моль) у ТГФ (150 мл). Отриману суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 10 год. Потім розчинник випаровують у вакуумі, залишок розчиняють у 10% водному розчині NaOH (1150 мл, 2.86 моль), промивають CH_2Cl_2 (3×500 мл), потім підкислюють водний шар 2М водним HCl до $\text{pH} = 3$. Отриману суміш екстрагують EtOAc (3×500 мл), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (200 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують у вакуумі. Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 97.2 г (88%); безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ 51–52 $^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11.02 (с, 1H), 4.72 (с, 2H), 2.52 – 2.32 (м, 3H), 2.29 – 2.16 (м, 2H), 2.08 – 1.97 (м, 2H), 1.92 – 1.79 (м, 1H), 1.73 – 1.67 (м, 1H), 1.66 – 1.56 (м, 1H), 1.55 – 1.42 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 183.2, 150.4, 111.5, 45.8, 35.9, 34.2, 31.5, 30.6, 26.6.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{15}O_2$ 155.1067, знайдено 155.1067; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_9H_{14}NaO_2$ 177.0886, знайдено 177.0892.

3-метиленциклогептан-1-карбонітрил 3.84.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з $MePPh_3^+I^-$ (454 г, 1.22 моль), t -BuOK (132 г, 1.17 моль), кетону **3.83** (140 г, 1.02 моль). Продукт очищають перегонкою у вакуумі.

Вихід 124 г (90%); безбарвна рідина; $T_{кип}$ 76–78 °C/1 мм.рт.ст.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.87 (с, 2H), 2.79 (тт, $J = 8.1$. 4.3 Гц, 1H), 2.57 (дт, $J = 14.1$. 4.3 Гц, 1H), 2.48 (дт, $J = 14.1$. 8.1 Гц, 1H), 2.35 (дт, $J = 14.8$. 6.5 Гц, 1H), 2.26 (дт, $J = 14.8$. 6.5 Гц, 1H), 1.94 – 1.77 (м, 2H), 1.76 – 1.68 (м, 1H), 1.61 (дт, $J = 11.2$. 6.5 Гц, 2H), 1.56 – 1.49 (м, 1H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 145.7, 122.5, 115.0, 38.5, 35.5, 32.7, 30.6, 27.2, 25.9.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{14}N$ 136.1121, знайдено 136.1119; $[M+NH_4]^+$ розраховано для $C_9H_{17}N_2$ 153.1386, знайдено 153.1380.

Загальна методика отримання амідів на прикладі 6-метокси-N-фенілбіцикло[4.1.1]октан-1-карбоксамід 3.183.

Кислоту **3.89** (1.32 г, 7.20 ммоль), анілін (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (20 мл) та перемішують 30 хв за кімнатної температури, після цього додають $EDCI \cdot HCl$ (1.73 г, 9.00 ммоль) і продовжують перемішувати протягом 12 год. Після цього реакційну масу промивають 10% водним $NaHSO_4$ (2x5 мл) та насиченим розчином $NaCl$, органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують при пониженому тиску при 40 °C.

Вихід 1.57 г (84%); безбарвний порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.30 (с, 1H), 7.62 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.27 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.01 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.05 (с, 3H), 2.24 (д, $J = 10.9$ Гц, 2H), 2.18 (д, $J = 10.9$ Гц, 2H), 1.76 – 1.59 (м, 8H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 176.3, 139.4, 128.5, 123.0, 119.7, 73.5, 49.1, 39.0, 37.9, 33.2, 33.0, 23.7, 22.8.

LC/MS (ESI): $m/z = 260$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 260.1651, знайдено 260.1633.

6-Флуор-*N*-фенілбіцикло[4.1.1]октан-1-карбоксамід 3.184.

Сполуку одержують за загальною методикою з карбонової кислоти **3.113** (0.250 г, 1.45 ммоль), аніліну (0.135 г, 1.45 ммоль), Et_3N (0.403 мл, 2.90 ммоль), EDCI·HCl (0.347 г, 1.81 ммоль), і DMAP (9 мг, 0.072 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 270 мг (75%); безбарвний порошок.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.40 (с, 1H), 7.62 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.28 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.03 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.50 – 2.36 (м, 4H), 1.83 (кв, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.78 – 1.60 (м, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 175.3 (д, $J = 3.8$ Гц), 139.2. 128.5. 123.1. 119.7. 91.0 (д, $J = 213$ Гц), 40.0. 39.9. 37.6 (д, $J = 20.3$ Гц), 34.5 (д, $J = 22.6$ Гц), 32.4 (д, $J = 2.5$ Гц), 23.1. 21.7 (д, $J = 15.0$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ – 118.1.

LC/MS (ESI): $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}$, %: С 72.85; Н 7.34; N 5.66. Знайдено %: С 73.14; Н 7.05; N 5.75.

4-Метокси-*N*-фенілбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамід 3.111a. Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.111** (1.22 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et₃N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH₂Cl₂.

Вихід 1.55 г (88%); безбарвний порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.23 (с, 1H), 7.63 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.27 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.02 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 3.22 (с, 3H), 2.05–1.94 (м, 2H), 1.84–1.71 (м, 6H), 1.61–1.52 (м, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 173.4, 139.2, 128.5, 123.2, 120.0, 86.3, 52.1, 50.1, 42.0, 32.4, 31.1.

PX/MS (ESI): *m/z* = 246 [M+H]⁺.

МСВРЗ (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ розраховано для C₁₅H₂₀NO₂ 246.1494, знайдено 246.1478; [M+Na]⁺ розраховано для C₁₅H₁₉NNaO₂ 268.1313, знайдено 268.1295.

5-Метокси-*N*-фенілбіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід 3.149a.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.149** (1.32 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et₃N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH₂Cl₂.

Вихід 1.51 г (81%); безбарвний порошок.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.17 (с, 1H), 7.62 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.27 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.02 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 3.16 (с, 3H), 2.03 (д, *J* = 10.5 Гц, 1H), 1.99 – 1.95 (м, 1H), 1.76 – 1.53 (м, 10H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 174.8, 139.3, 128.4, 123.1, 120.0, 82.8, 51.0, 50.2, 43.7, 34.3, 34.0, 32.0, 30.0, 19.6.

PX/MS (ESI): $m/z = 260$ $[M+H]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{16}H_{22}NO_2$ 260.1651, знайдено 260.1635.

5-Флуор-*N*-фенілбіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід 3.185.

Сполуку одержують за загальною методикою з карбонової кислоти **3.149** (0.250 г, 1.45 ммоль), аніліну (0.135 г, 1.45 ммоль), Et_3N (0.403 мл, 2.90 ммоль), EDCI·HCl (0.347 г, 1.81 ммоль), і DMAP (9 мг, 0.072 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 284 мг (79%); безбарвний порошок.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.22 (с, 1H), 7.63 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.28 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.03 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 2.33 – 2.23 (м, 1H), 2.12 – 2.02 (м, 1H), 1.96 – 1.60 (м, 9H), 1.58 – 1.49 (м, 1H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 173.9, 139.2, 128.4, 123.2, 120.0, 100.8 (д, $J = 190$ Гц), 50.8 (д, $J = 6.9$ Гц), 44.6 (д, $J = 18.4$) Гц), 36.0 (д, $J = 21.4$ Гц), 33.4, 32.7 (д, $J = 21.0$ Гц), 29.2 (д, $J = 7.7$ Гц), 19.4 (д, $J = 11.9$ Гц).

$^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –146.2.

LC/MS (ESI): $m/z = 248$ $[M+H]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{18}FNO$, %: С 72.85; Н 7.34; N 5.66. Знайдено %: С 72.94; Н 7.32; N 5.45.

1*S,4*R**,5*R**-4-Метокси-*N*-фенілбіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксамід 3.27а.**

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.27** (1.22 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.59 г (90%); безбарвний порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.94 (с, 1H), 7.58 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.28 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.02 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.58 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 3.22 (с, 3H), 3.08 (дт, $J = 10.1$, 5.7 Гц, 1H), 2.42 – 2.30 (м, 1H), 2.18 – 1.93 (м, 3H), 1.90–1.76 (м, 3H), 1.39–1.30 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 175.0, 139.3, 128.6, 123.0, 119.4, 86.5, 55.1, 53.2, 44.7, 34.7, 30.2, 27.0, 17.2.

LC/MS (ESI): $m/z = 246$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 246.1494, знайдено 246.1478; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ 268.1313, знайдено 268.1295.

1R*,4S*,5S*-4-Флуор-N-фенілбіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксамід 3.186.

Сполуку одержують за загальною методикою з карбонової кислоти **3.28** (0.229 г, 1.45 ммоль), аніліну (0.135 г, 1.45 ммоль), Et_3N (0.403 мл, 2.90 ммоль), EDCI·HCl (0.347 г, 1.81 ммоль), і DMAP (9 мг, 0.072 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 280 мг (83%); безбарвний порошок.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.28 (с, 1H), 7.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.29 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.03 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 4.91 (дд, $J = 52.2$, 3.1 Гц, 1H), 3.23 – 3.10 (м, 1H), 2.40 – 2.20 (м, 2H), 2.18 – 1.79 (м, 5H), 1.40 – 1.28 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 174.3, 139.4, 128.5, 123.1, 119.8, 99.0 (д, $J = 173$ Гц), 53.3, 45.2 (д, $J = 19.4$ Гц), 34.1, 31.9 (д, $J = 21.0$ Гц), 27.3, 16.1 (д, $J = 12.3$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ – 172.3.

LC/MS (ESI): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}$, %: C 72.08; H 6.91; N 6.00. Знайдено %: C 71.90; H 6.55; N 5.92.

1R*,4R*,5R*-4-Метокси-N-фенілбіцикло[3.1.0]гексан-1-карбоксамід 3.7a.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.7** (1.12 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et₃N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00) ммоль) і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH₂Cl₂.

Вихід 1.46 г (88%); безбарвний порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.13 (с, 1H), 7.62 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.28 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.03 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 3.71 (д, *J* = 4.9 Гц, 1H), 3.22 (с, 3H), 2.28 – 2.14 (м, 1H), 2.03 – 1.86 (м, 2H), 1.77 (дд, *J* = 14.5. 8.4 Гц, 1H), 1.46 – 1.31 (м, 1H), 1.24 (дд, *J* = 9.1. 4.9 Гц, 1H), 0.73 (т, *J* = 4.9 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 171.5, 139.0, 128.4, 123.3, 120.5, 81.7, 55.4, 32.6, 31.6, 27.3, 25.2, 15.2.

PX/MC (ESI): *m/z* = 232 [M+H]⁺.

МСВРЗ (ESI) *m/z* : [M+H]⁺ розраховано для C₁₄H₁₈NO₂ 232.1338, знайдено 232.1333.

1R*,4S*,5R*-4-Метокси-*N*-фенілбіцикло[3.1.0]гексан-1-карбоксамід 3.17a.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.17** (1.12 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et₃N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00) ммоль) і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH₂Cl₂.

Вихід 1.41 г (85%); безбарвний порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.13 (с, 1H), 7.60 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.27 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 7.03 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 4.17 – 4.00 (м, 1H), 3.26 (с, 3H), 2.17 – 1.90 (м, 4H), 1.26 – 1.10 (м, 2H), 1.05 (т, *J* = 4.7 Гц, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 171.3, 139.0, 128.4, 123.3, 120.4, 80.5, 56.4, 31.9, 28.3, 26.4, 25.1, 13.1.

LC/MS (ESI): $m/z = 232$ $[M+H]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{14}H_{18}NO_2$ 232.1338, знайдено 232.1364.

4-Метокси-*N*-фенілбіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксамід 1.175.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **1.175a** (1.32 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.60 г (86%); безбарвний порошок.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.13 (с, 1H), 7.61 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.26 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.01 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.07 (с, 3H), 1.99 – 1.86 (м, 6H), 1.69 – 1.49 (м, 6H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 175.2, 139.2, 128.4, 123.1, 120.0, 72.9, 48.4, 38.7, 28.7, 28.6.

LC/MS (ESI): $m/z = 260$ $[M+H]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{16}H_{22}NO_2$ 260.1651, знайдено 260.1635.

1*S,4*S**-4-Метокси-*N*-фенілциклогексан-1-карбоксамід (3.176).**

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.176a** (1.14 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль) і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.51 г (90%); безбарвний порошок.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.99 – 9.70 (м, 1H), 9.31 (с, 2H), 7.59 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.27 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.00 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.91 – 3.72 (м, 1H), 3.27 – 3.10 (м, 3H), 2.99 – 2.86 (м, 0.6H), 2.79 – 2.70 (м, 0.4H), 2.21 – 2.10 (м, 0.4H), 2.01 – 1.56 (м, 5.6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 174.0, 173.4, 139.5, 128.7, 123.0, 119.2, 119.1, 82.1, 81.7, 56.0, 55.6, 43.9, 43.4, 35.9, 35.5, 31.5, 31.4, 27.8, 27.6.

LC/MS (ESI): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 234.1494, знайдено 234.1507.

1S*,4S*-4-Метокси-N-фенілциклогексан-1-карбоксамід 1.178.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **1.178a** (1.14 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль) і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.56 г (93%); безбарвний порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.83 (с, 1H), 7.59 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.33 – 7.18 (м, 2H), 7.01 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.27 – 3.21 (м, 3H), 3.15 – 3.04 (м, 1H), 2.32 – 2.22 (м, 1H), 2.13 – 2.02 (м, 2H), 1.91 – 1.80 (м, 2H), 1.49 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H), 1.42 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 1.15 (д, $J = 11.3$ Гц, 1H), 1.09 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 173.8, 139.4, 128.6, 122.9, 119.0, 77.8, 54.9, 44.1, 30.9, 27.4.

LC/MS (ESI): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 234.1494, знайдено 234.1479.

1S*,3R*-3-метокси-N-фенілциклогексан-1-карбоксамід 1.177.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.177a** (1.14 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.54 г (92%); безбарвний порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.83 (с, 1H), 7.59 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.27 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.01 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.25 (с, 3H), 3.18 – 3.08 (м, 1H), 2.41 – 2.28 (м, 1H), 2.13 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.00 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 1.83 – 1.73 (м, 2H), 1.37 – 1.15 (м, 3H), 1.11 – 0.95 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 173.2. 139.4. 128.6. 122.9. 119.1. 78.0. 55.0. 43.4. 38.3. 34.6. 31.3. 28.6. 23.2.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 234.1494, знайдено 234.1476.

3-Метокси-*N*-фенілциклопентан-1-карбоксамід 3.182.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.182a** (1.04 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.37 г (87%); безбарвний порошок. Сполука було отримано у вигляді суміші діастереомерів 3:2.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.96 – 9.73 (м, 1H), 7.60 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.28 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.01 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.91 – 3.72 (м, 1H), 3.23 – 3.13 (м, 3H), 3.03–2.88 (м, 0.6H), 2.81–2.71 (м, 0.4H), 2.22–2.09 (м, 0.4H), 1.99–1.56 (м, 5.6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 173.9, 173.2, 139.4, 128.6, 122.9, 122.9, 119.1, 119.0, 82.0, 81.6, 55.9, 55.5, 43.8, 43.3, 35.8, 35.4, 31.4, 31.3, 27.7, 27.5.

LC/MS (ЕСІ): $m/z = 220$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{13}H_{18}NO_2$ 220.1338, знайдено 220.1322; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_{13}H_{17}NNaO_2$ 242.1157, знайдено 242.1148.

1S*,3R*-3-Метокси-N-фенілциклопентан-1-карбоксамід 3.180.

Сполуку одержують за загальною методикою з карбонової кислоти **3.180a** (1.04 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), $EDCI \cdot HCl$ (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.28 г (81%); безбарвний порошок.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9.89 (с, 0.4H), 9.80 (с, 0.6H), 7.59 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.27 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.01 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.91 – 3.75 (м, 1H), 3.23 – 3.13 (м, 3H), 2.99 – 2.86 (м, 0.4H), 2.79 – 2.71 (м, 0.6H), 2.20 – 2.12 (м, 0.6H), 1.97 – 1.61 (м, 5.4H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (151 МГц, $DMCO-d_6$) δ 173.9, 173.2, 139.4, 128.6, 122.9, 122.9, 119.1, 119.0, 82.1, 81.6, 55.9, 55.5, 43.8, 43.3, 35.8, 35.4, 31.4, 31.3, 27.8, 27.5.

PX/MS (ESI): $m/z = 220 [M+H]^+$; 242 $[M+Na]^+$.

МСВРЗ (ESI) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{13}H_{18}NO_2$ 220.1338, знайдено 220.1322; $[M+Na]^+$ розраховано для $C_{13}H_{17}NNaO_2$ 242.1157, знайдено 242.1145.

4-Метокси-N-фенілбензамід 3.181.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.181a** (1.09 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et_3N (2.00 мл, 14.4 ммоль), $EDCI \cdot HCl$ (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH_2Cl_2 .

Вихід 1.59 г (97%); безбарвний порошок. Всі спектральні і фізичні дані узгоджуються з літературою [155].

4-Флуор-*N*-фенілбензамід **3.187**.

До карбонової кислоти **3.187a** (1.01 г, 7.20 ммоль) у CH₂Cl₂ (20 мл) додають анілін (0.671 г, 7.20 ммоль), Et₃N (2.00 мл, 14.4 ммоль), DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) і EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, додають NaHSO₄ (10%, 15 мл) та перемішують протягом 10 хв. Органічний шар відокремлюють, промивають Na₂CO₃ (насичений водний розчин, 15 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують та упарюють у вакуумі.

Вихід 1.48 г (96%), тверда речовина бежевого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.26 (с, 1H), 8.04 (дд, *J* = 8.6, 5.5 Гц, 2H), 7.77 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.42 – 7.30 (м, 4H), 7.10 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H).

¹³C {H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 164.4, 164.0 (д, *J* = 249 Гц), 139.0, 131.4 (д, *J* = 2.9 Гц), 130.4 (д, *J* = 9.1 Гц), 128.6, 123.7, 120.4, 115.3 (д, *J* = 21.9 Гц).

¹⁹F {H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –109.3.

LC/MS (ESI): *m/z* = 216 [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₀FNO, %: С 72.55; Н 4.68; N 6.51. Знайдено %: С 72.35; Н 4.60; N 6.57.

3-Метокси-*N*-фенілбензамід **3.182**.

Сполуку було отримано відповідно до загальної методики з карбонової кислоти **3.182a** (1.09 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et₃N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH₂Cl₂.

Вихід 1.56 г (95%); безбарвний порошок. Всі спектральні і фізичні дані узгоджуються з літературними даними.

3-Флуор-*N*-фенілбензамід **3.188**.

Сполуку одержують за загальною методикою з карбонової кислоти **3.188a** (1.01 г, 7.20 ммоль), аніліну (0.671 г, 7.20 ммоль), Et₃N (2.00 мл, 14.4 ммоль), EDCI·HCl (1.73 г, 9.00 ммоль), і DMAP (18 мг, 0.140 ммоль) в CH₂Cl₂.

Вихід 1.38 г (89%); жовтувата тверда речовина.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.31 (с, 1H), 7.86 – 7.73 (м, 4H), 7.63 – 7.54 (м, 1H), 7.45 (тд, *J* = 8.5. 2.6 Гц, 1H), 7.36 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.12 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H).

¹³C {H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 164.1. 161.9 (д, *J* = 244 Гц), 138.9. 137.3 (д, *J* = 6.9 Гц), 130.5 (д, *J* = 8.0 Гц), 128.6. 123.9. 123.8. 120.4. 118.4 (д, *J* = 21.1 Гц), 114.5 (д, *J* = 22.8 Гц). ¹⁹F {H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –113.1.

РХ/МС (ЕСІ): *m/z* = 216 [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₁₃H₁₀FNO, %: С 72.55; Н 4.68; N 6.51. Знайдено %: С 72.77; Н 5.05; N 6.82.

Алкен **3.48** було отримано за літературною методикою [145]. Подібним чином були синтезовані алкени **3.47** [146], **3.49** [147] і **3.50**; їхні спектральні та фізичні дані відповідали літературним.

Загальна методика одержання алкенів **3.51–3.55**.

NaH (52 г, 1.30 моль, 60% в мінеральній олії) додають порціями до ДМСО (500 мл) за кімнатної температури, і суміш перемішують при 70 °С протягом 2 год, потім охолоджують до кімнатної температури і порціями додають MePPH₃⁺I[–] (525 г, 1.30 моль). Суміш перемішують протягом 20 хвилин і при перемішуванні по краплях додають розчин відповідного кетону (1 моль) у ТГФ (100 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 14 год, потім реактор приєднують до пастки, охолодженої рідким азотом (–198 °С), і підключають до глибокого

вакууму (1 мм. рт. ст.). Продукт відганяють в пастку і очищають фракційною перегонкою при пониженому тиску.

4-Метилентетрагідро-2H-піран 3.51.

Вихід 31.0 г (48%); $T_{\text{кип}} = 39\text{--}41\text{ }^{\circ}\text{C}/40\text{ мм.рт.ст.}$ (літ. [148] $104\text{--}107\text{ }^{\circ}\text{C}$). Усі спектральні та фізичні дані відповідали літературним [145].

3-Метилентетрагідро-2H-піран (3.52).

Вихід 18.1 г (21%); $T_{\text{кип}} = 40\text{--}41\text{ }^{\circ}\text{C}/40\text{ мм.рт.ст.}$. Усі спектральні та фізичні дані відповідали літературі [149].

3-Метилентетрагідрофуран (3.53).

Вихід 145.2 г (60%); $T_{\text{кип}} = 91\text{--}93\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.99 (кв, $J = 2.2$ Гц, 1H), 4.92 (кв, $J = 2.2$ Гц, 1H), 4.23 (кв, $J = 2.0$ Гц, 2H), 3.87 (тд, $J = 6.9$, 1.5 Гц, 2H), 2.53 (ддд, $J = 7.1$, 5.0, 2.5 Гц, 2H). Усі інші спектральні дані відповідали літературі [150].

3-Метиленоксетан 3.54.

Вихід 37.1 г (38%); $67\text{--}69\text{ }^{\circ}\text{C}$ (літ. [25] $70\text{ }^{\circ}\text{C}$). Усі спектральні та фізичні дані відповідали літературним [71].

Загальна методика одержання амінів 3.74 – 3.82.

Відповідний алкен (1 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (1500 мл) і додають $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (483 г, 3 моль) за кімнатної температури. Суміш охолоджують до $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ і NBS (196 г, 1.1 моль) додають однією порцією при тій же температурі. Отриману суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 год. Потім реакційну суміш промивають H_2O (1000 мл), 10% водним K_2CO_3 (1000 мл) і насиченим розчином NaCl

(1000 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при температурі нижче $45\text{ }^\circ\text{C}$.

Отриманий неочищений бромід (приблизно 0.7 моль), розчиняють в DMF (1000 мл) і додають NaI (115 г, 0.77 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 хвилин і порціями додають NaN_3 (136 г, 2.1 моль). Отриману суміш перемішують при $100\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 16–50 год (проходження реакції контролюють за допомогою ^1H ЯМР спектрів аліквот реакційних сумішей). Після завершення реакції її охолоджують до $40\text{ }^\circ\text{C}$, виливають у воду (1000 мл) і екстрагують EtOAc (3×1500 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (5×500 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при пониженому тиску при температурі нижче $45\text{ }^\circ\text{C}$.

Неочищений азид (приблизно 0.4 моль) розчиняють в ТГФ (1000 мл), охолоджують до $10\text{ }^\circ\text{C}$ і порціями додають PPh_3 (115 г, 0.44 моль) при $10\text{ }^\circ\text{C}$. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год і до суміші однією порцією додають H_2O (216 мл, 12 моль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, більшу частину ТГФ випаровують при пониженому тиску при $40\text{ }^\circ\text{C}$, а залишок розчиняють у 20% водному NaHSO_4 (480 мл, приблизно 0.8 моль). Водний шар відокремлюють, промивають $t\text{-BuOMe}$ (3×500 мл), потім порціями додають K_2CO_3 (124 г, 0.9 моль). Отриману суміш екстрагують CH_2Cl_2 (2×1500 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (500 мл), сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при температурі нижче $45\text{ }^\circ\text{C}$. Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

трет-Бутил 3-амінометил-3-флуорпіролідин-1-карбоксилат 3.74.

Вихід 63.0 г (54%). Безбарвна олія, $T_{\text{кип}} = 85\text{--}87\text{ }^\circ\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$. Усі спектральні та фізичні дані відповідають літературним [154].

трет-Бутил 3-амінометил-3-флуоразетидин-1-карбоксилат 3.75.

Вихід 33.4 г, 0.164 моль, 38%. Безбарвна олія, $T_{\text{кип}} = 71\text{--}73\text{ }^{\circ}\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.04 – 3.90 (м, 2H), 3.86 – 3.74 (м, 2H), 2.81 (д, $J = 21.1$ Гц, 2H), 1.70 (с, 2H), 1.36 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 156.3, 91.8 (д, $J = 207.0$ Гц), 80.0, 57.9, 46.6 (д, $J = 24.6$ Гц), 28.3.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ –155.6.

ГХ/МС (ЕУ) $m/z = 205$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$: 205.1347; Знайдено: 205.1347.

трет-Бутил 4-амінометил-4-флуоразепан-1-карбоксилат 3.76.

Вихід 34.2 г, 0.139 моль, 25%. Безбарвна олія, $T_{\text{кип}} = 124\text{--}126\text{ }^{\circ}\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.80–3.45 (м, 2H), 3.34 – 3.10 (м, 2H), 2.96 – 2.60 (м, 2H), 2.16 – 1.86 (м, 3H), 1.79 – 1.53 (м, 2H), 1.44 (с, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155.1 і 155.0, 97.0 (д, $J = 173.5$ Гц), 78.9, 50.6 (д, $J = 23.4$ Гц) і 50.5 (д, $J = 22.9$ Гц), 46.1, 45.1, 39.5, 39.1, 36.4 (д, $J = 23.1$ Гц) і 36.0 (д, $J = 23.1$ Гц), 32.7 (д, $J = 23.0$ Гц) і 32.4 (д, $J = 22.4$ Гц), 28.0, 20.2 (д, $J = 5.5$ Гц) і 19.8 (д, $J = 6.1$ Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ –162.4, –163.1.

РХ/МС (ЕСІ) $m/z = 247$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВРЗ (ЕСІ) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_2$: 247.1816; Знайдено: 247.1815.

трет-Бутил 6-амінометил-6-флуор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат 3.77.

Вихід 27.3 г, 0.112 моль, 42%, $T_{\text{кип}} = 110\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}/1\text{ мм.рт.ст.}$ Аналітичний зразок був отриманий шляхом осадження продукту з розчину основи використовуючи 1М НСІ в Et₂O. Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 46\text{--}49\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3.90 (д, $J = 41.5$ Гц, 4H), 2.77 (д, $J = 23.2$ Гц, 2H), 2.52–2.29 (м, 4H), 1.45 (с, 2H), 1.41 (с, 9H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 155.5, 92.3 (д, $J = 210.9$ Гц), 79.0, 60.4 (ш.), 47.7 (д, $J = 24.0$ Гц), 41.9 (д, $J = 22.4$ Гц), 28.2 (д, $J = 13.0$ Гц), 27.8.

¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ –145.7.

РХ/МС (ЕСІ) $m/z = 245$ [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₂₁FN₂O₂, %: С 59.00; Н 8.66; N 11.47. Знайдено %: С 58.86; Н 8.75; N 11.65.

4-Флуоротетрагідро-2H-піран-4-ілметанамін 3.78.

Вихід 31.1 г, 0.183 моль, 48%, $T_{\text{кип}} = 38\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}/40\text{ мм.рт.ст.}$

Аналітичний зразок був отриманий шляхом осадження продукту з розчину основи використовуючи 1М НСІ в Et₂O. Бежева тверда речовина, $T_{\text{пл}} = 138\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.38 (с, 3H), 3.75 (дт, $J = 11.6$ 3.9 Гц, 2H), 3.53 (ддд, $J = 11.7$ 8.7 4.1 Гц, 2H), 3.17 – 2.96 (м, 2H), 1.92–1.51 (м, 4H).

¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –162.4.

РХ/МС (ЕСІ) $m/z = 134$ [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для C₆H₁₃ClFNO, %: С 42.49; Н 7.73; N 8.26; Cl 20.90. Знайдено %: С 42.75; Н 7.50; N 7.87; Cl 20.85.

3-Флуортетрагідро-2H-піран-3-ілметанамін 3.79.

Вихід 31.0 г, 0.183 моль, 48%, $T_{\text{кип}} = 70\text{--}72\text{ }^{\circ}\text{C}/20\text{ мм.рт.ст.}$

Аналітичний зразок був отриманий шляхом осадження продукту з розчину основи використовуючи 1М HCl в Et₂O. Бежева тверда речовина, $T_{\text{пл}} 141\text{--}143\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.35 (с, 3H), 3.84–3.66 (м, 2H), 3.47 (дд, $J = 29.0$. 12.8 Гц, 1H), 3.37 (т, $J = 10.5$ Гц, 1H), 3.02 (д, $J = 20.3$ Гц, 2H), 1.98–1.87 (м, 1H), 1.83–1.65 (м, 2H), 1.59–1.48 (м, 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 90.4 (д, $J = 177.9$ Гц), 69.6 (д, $J = 22.4$ Гц), 66.4, 42.7 (д, $J = 21.4$ Гц), 29.2 (д, $J = 21.5$ Гц), 21.2.

¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –165.5.

ГХ/МС (ЕУ) $m/z = 134$ [M+H]⁺. Елементний аналіз розраховано для C₆H₁₃ClFNO, %: C 42.49; H 7.73; N 8.26; Cl 20.90. Знайдено %: C 42.78; H 7.78; N 8.64; Cl 21.16.

3-Флуортетрагідрофуран-3-ілметанамін 3.80.

Вихід 77.2 г, 0.496 моль, 38%, $T_{\text{кип}} 54\text{--}56\text{ }^{\circ}\text{C}/20\text{ мм.рт.ст.}$

Аналітичний зразок був отриманий шляхом осадження продукту з розчину основи використовуючи 1М HCl в Et₂O. Бежевий порошок, $T_{\text{пл}} = 110\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.58 (с, 3H), 4.00–3.79 (м, 3H), 3.73 (дд, $J = 34.3$. 11.2 Гц, 1H), 3.26 (д, $J = 20.4$ Гц, 2H), 2.24 – 2.06 (м, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 103.3, 74.7 (д, $J = 24.6$ Гц), 67.2, 42.5 (д, $J = 24.1$ Гц), 36.2 (д, $J = 21.9$ Гц).

¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –156.7.

РХ/МС (ЕСІ) $m/z = 120$ [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для $C_5H_{11}ClFNO$, %: С 38.60; Н 7.13; N 9.00; Cl 22.78. Знайдено %: С 38.88; Н 7.30; N 8.80; Cl 22.95.

3-Флуороксетан-3-ілметанамін 3.81.

Вихід 25.3 г, 0.179 моль, 45%, $T_{\text{кип}} = 41\text{--}43\text{ }^{\circ}\text{C}/20\text{ мм.рт.ст.}$

Аналітичний зразок був отриманий шляхом осадження продукту з розчину основи використовуючи 1М HCl в Et_2O . Жовтуваті кристали, $T_{\text{пл}} 164\text{--}165\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.47 (с, 3H), 4.70 (дд, $J = 20.7, 8.9$ Гц, 2H), 4.62 (дд, $J = 21.3, 8.9$ Гц, 2H), 3.42 (д, $J = 20.0$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 93.1 (д, $J = 209.4$ Гц), 77.9 (д, $J = 23.0$ Гц), 41.3 (д, $J = 23.8$ Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) $\delta -154.2$.

МСВРЗ (ESI) m/z $[M+H]^+$ Обчислено для C_5H_9FNO : 106.0663. Знайдено: 106.0665.

6-Флуор-1.4-діоксепан-6-ілметанамін 3.82.

Вихід 32.3 г, 0.174 моль, 16%, $T_{\text{кип}} = 46\text{--}48\text{ }^{\circ}\text{C}/20\text{ мм.рт.ст.}$

Аналітичний зразок був отриманий шляхом осадження продукту з розчину основи використовуючи 1М HCl в Et_2O . Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 127\text{--}130\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.51 (с, 3H), 3.99–3.79 (м, 4H), 3.79–3.71 (м, 2H), 3.66 (дд, $J = 13.2, 5.5$ Гц, 2H), 3.22–2.96 (м, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 97.8 (д, $J = 179.6$ Гц), 73.9, 73.6 (д, $J = 28.7$ Гц), 41.4 (д, $J = 22.9$ Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) $\delta -160.3$.

МСВРЗ (ECI) m/z : $[M+Na]^+$ Розраховано для $C_6H_{12}FNO_2Na$: 172.0744. Знайдено:
172.0749.

Синтетичні процедури до Розділу 4

3-Метиленциклобутан-1-карбонова кислота 4.5.

Нітрil 4.4 (235.0 г, 2.52 моль) розчиняють в суміші EtOH/H₂O (2400 мл, 1:1. об/об), і до розчину в одну порцію додають КОН (354 г, 6.31 моль). Суміш кип'ятять протягом 12 год, охолоджують до кімнатної температури і розчинники випаровують при пониженому тиску при 55 °С. Залишок розчиняють в H₂O (2000 мл) і промивають *t*-BuOMe (2×2000 мл), до водного розчину додають 36% водний розчин HCl (766 мл, 7.57 моль) та екстрагують EtOAc (3×2000 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином NaCl (1000 мл), сушать над Na₂SO₄ і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт очищують перегонкою у вакуумі.

Вихід 217 г (77%); , безбарвна рідина, $T_{\text{кип}} = 110\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}/11\text{ мм.рт.ст.}$.

Усі спектральні та фізичні дані відповідали літературним [154].

трет-Бутил 3-метиленциклобутилкарбамат 4.6.

Карбонову кислоту 4.5 (150 г, 1.34 моль) розчиняють у *t*-BuOH (2500 мл) і послідовно додають Et₃N (224 мл, 162 г, 1.61 моль) і DPPA (348 мл, 442 г, 1.61 моль). Отриману суміш перемішують при 40 °С протягом 1 год, і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 год. Розчинник випаровують при пониженому тиску при 55 °С, залишок розчиняють в EtOAc (2000 мл) і промивають 2М водним K₂CO₃ (4×500 мл) і насиченим розчином NaCl (1000 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід 174 г (приблизно 71%); білий порошок.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.23 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H), 4.75 (м, 2H), 3.91 (кв, *J* = 7.7 Гц, 1H), 2.80 (м, 2H), 2.64 – 2.53 (м, 2H), 1.35 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 155.08, 142.25, 107.01, 79.36, 41.73, 40.76, 28.37.

PX/MC (ESI): $m/z = 181$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, %: С 65.54; Н 9.35; N 7.64.
Знайдено %: С 65.14; Н 9.46; N 7.25.

3-Метиленциклобутан-1-аміну гідрохлорид 4.9.

TMSCl (242 мл, 267 г, 2.46 моль) додають по краплях до MeOH (2700 мл) при 5 °С. Отриманий розчин перемішують при 5 °С протягом 30 хв, потім до розчину додають *N*-Вос-амін **4.6** (300 г, 1.64 моль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год та випаровують при пониженому тиску при 50 °С. Продукт перекристалізують з MeCN (800 мл).

Вихід 130 г (66%); безбарвні кристали, $T_{\text{пл}} = 192\text{--}194$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.47 (с, 3H), 4.84 (м, 2H), 3.68 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 2.87 (дд, $J = 7.4, 2.7$ Гц, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 141.31, 108.25, 40.97, 37.67.

PX/MC (ESI): $m/z = 84$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{ClN}$, %: С 50.22; Н 8.43; N 11.71; Cl 29.64.
Знайдено %: С 50.23; Н 8.68; N 11.35; Cl 29.88.

4-Метил-*N*-3-метиленциклобутилбензолсульфонамід 4.10.

Амін **4.9** (320 г, 2.68 моль) розчиняють у піридині (1700 мл), розчин охолоджують до 5 °С та порціями додають TsCl (561 г, 2.94 моль), після додавання суміш повільно нагріють до кімнатної температури та продовжують перемішування протягом 12 год. Більшу частину піридину випаровують при пониженому тиску при 60 °С, залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (4000 мл) та промивають 15% водним NaHSO_4 (5×500 мл),

насиченим розчином NaCl (2×500 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують та випаровують у вакуумі. Продукт використовують на наступному перетворенні без додаткової очистки.

Вихід 600 г (95 %); жовтуваті кристали, $T_{пл} = 92\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.76 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.79 (м, 2H), 4.74 (с, 1H), 3.85 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.92 – 2.80 (м, 2H), 2.56 – 2.47 (м, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 143.59, 140.97, 137.39, 129.74, 127.11, 107.41, 44.08, 40.89, 21.53.

PX/МС (ЕСІ): $m/z = 238$ [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₅NO₂S, %: С 60.73; Н 6.37; N 5.90; S 13.51. Знайдено %: С 60.83; Н 6.15; N 5.75; S 13.19.

***N*-3-бромметил-3-флуорциклобутил-4-метилбензолсульфонамід 4.11, 4.12.**

Розчин алкену **4.10** (205 г, 0.865 моль) у CH₂Cl₂ (2000 мл) охолоджують до 5 °С і додають Et₃N·3HF (418 г, 0.260 моль) порціями. Суміш перемішують протягом 5 хв і порціями додають NBS (162 г, 0.909 моль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, потім промивають H₂O (1000 мл), 10% водним K₂CO₃ (2×500 мл) і насиченим розчином NaCl (500 мл); органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт отримано у вигляді суміші діастереомерів, із приблизним співвідношенням 1:1.

При перших спробах чистий діастереомер виділяли за допомогою колонкової хроматографії з використанням гексану та *t*-BuOMe (градієнт) як елюєнту. Вказана в експерименті вага призводила до продукту, який використовувався в подальшому синтезі без додаткової очистки.

Вихід 245 г (84 %); коричневе масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.77 – 7.71 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 5.02 (с, 0.5H), 4.87 (с, 0.5H), 3.90 (д, $J = 9.0$ Гц, 0.5H), 3.53 (д, $J = 21.0$ Гц, 1H), 3.44 (д, $J = 21.8$ Гц, 1H), 3.16 (м, 0.5H), 2.64 – 2.56 (м, 2H), 2.44 (д, $J = 3.5$ Гц, 3H), 2.19 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.92 (д, $J = 5.8$ Гц), 137.21, 136.76, 129.90 (д, $J = 2.6$ Гц), 127.02, 93.93, 92.59, 89.68, 88.24, 46.11, 41.41 (д, $J = 5.9$ Гц), 40.26, 39.00 (д, $J = 17.0$ Гц), 37.14, 36.37, 21.55, 8.62.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ – 133.08, – 149.77.

РХ/МС (ESI): $m/z = 338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrFNO}_2\text{S}$, %: С 42.87; Н 4.50; N 4.17; S 9.54; Br 26.27. Знайдено %: С 47.57; Н 4.64; N 4.35; S 9.68; Br 26.44.

***N*-3-Бромметил-3-метоксициклобутил-4-метилбензолсульфонамід 4.15.**

Розчин алкену **4.10** (385 г, 1.26 моль) розчиняють у MeOH (4000 мл), охолоджують до 5 °С та додають порціями NBS (235 г, 1.32 моль) при 5 °С. і отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, після чого випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (2200 мл), і промиють насиченим розчином NaCl (2×500 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Продукт використовують на наступній стадії без додаткового очищення. Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1.

Вихід 385 г (88%); жовта олія.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.37 (дд, $J = 8.2, 2.8$ Гц, 2H), 3.69 (с, 0.3H), 3.63 (с, 0.7H), 2.97 (д, $J = 14.6$ Гц, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.14 (ддд, $J = 11.4, 8.3, 2.9$ Гц, 1.4H), 2.05 (ддт, $J = 10.1, 7.8, 2.5$ Гц, 0.6H), 1.86 – 1.76 (м, 1.4H), 1.75 – 1.64 (м, 0.6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 178.17, 143.71 (д, $J = 5.7$ Гц), 137.39, 137.03, 129.84 (д, $J = 3.4$ Гц), 127.06, 126.97, 75.44, 73.07, 50.40, 50.05, 41.92, 40.16, 39.48, 38.53, 37.31, 36.68, 29.63, 21.53.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 350$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3\text{S}$, %: С 44.84; Н 5.21; N 4.02; S 9.21; Br 22.94. Знайдено %: С 44.75; Н 5.09; N 4.32; S 9.36; Br 23.23.

***N*-3-Бромметил-3-гідроксициклобутил-4-метилбензолсульфонамід 4.18.**

Розчин алкену **4.10** (300 г, 1.26 моль) у $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (3000 мл, 1:1. об/об) охолоджують до 5 °С і порціями додають NBS (236 г, 1.32 моль) при 5 °С. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год, а потім випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (2000 мл), і промивають насиченим розчином NaCl (2×600 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 і випаровують при пониженому тиску при 45 °С. Речовину отримали у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 2:1.

Вихід 370 г (88%); жовтувата олія.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.76 – 7.70 (м, 2H), 7.31 (дд, $J = 8.2, 3.5$ Гц, 2H), 4.74 (с, 0.5H), 3.91 (п, $J = 7.6$ Гц, 0.5H), 3.73 (с, 1H), 3.49 (д, $J = 23.2$ Гц, 2H), 2.44 (с, 4H), 2.38 – 2.30 (м, 1H), 1.97 (ддт, $J = 10.8, 7.1, 3.6$ Гц, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 129.53 (д, $J = 12.5$ Гц), 126.50, 69.42, 67.11, 45.44 – 43.67 (м), 42.16, 41.27 (д, $J = 22.2$ Гц), 29.47, 20.92.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 335$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3\text{S}$, %: С 43.12; Н 4.83; N 4.19; S 9.59; Br 23.91. Знайдено %: С 43.08; Н 4.56; N 4.43; S 9.26; Br 23.76.

***N*-3-Бромметил-3-трет-бутилдиметилсилілоксициклобутил-4-метилбензол-сульфонамід 4.19.**

Бромогідрин **4.18** (333 г, 0.996 моль) розчиняють в ДХЕ (2500 мл) і до отриманого розчину додають 2,6-лутидин (232 мл, 213 г, 1.99 моль) та TBMDSOTf (274 мл, 316 г, 1.20 моль) за кімнатної температури. Суміш перемішують протягом 12 год при 55 °С, потім виливають у воду (1000 мл). Органічний шар відділяють і промивають 10% водним NaHSO₄ (2×500 мл) та насиченим розчином NaCl (2×400 мл), висушують над Na₂SO₄ та випаровують при пониженому тиску за 45 °С. Продукт використовують в наступному перетворенні без додаткової очистки.

Вихід 410 г (92%); безбарвна олія. Сполуку було отримано у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:1.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.73 (дд, *J* = 8.3, 3.4 Гц, 2H), 7.32 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 4.56 (с, 0.5H), 3.81 (кв, *J* = 7.3 Гц, 0.5H), 3.43 (с, 1H), 3.35 (с, 1H), 2.52 (т, *J* = 10.2 Гц, 1H), 2.44 (с, 3H), 2.39 – 2.31 (м, 1H), 2.15 – 2.08 (м, 1H), 1.97 (с, 1H), 0.86 (д, *J* = 2.1 Гц, 9H), 0.09 (д, *J* = 0.8 Гц, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 130.05 (д, *J* = 17.1 Гц), 126.99 (д, *J* = 8.6 Гц), 73.13, 69.93, 45.13, 44.53, 43.43, 42.29, 41.34, 26.00 (д, *J* = 11.8 Гц), 21.41, 18.10 (д, *J* = 9.2 Гц).

PX/MC (ESI): *m/z* = 450 [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₃₀BrNO₃SSi, %: C 48.21; H 6.74; N 3.12; S 7.15; Br 17.82. Знайдено %: C 48.06; H 6.98; N 3.40; S 7.01; Br 17.53.

***N*-3-Азидо-3-йодометилциклобутил-4-метилбензолсульфонамід 4.23.**

Алкен **4.10** (152 г, 0.640 моль) розчиняють в ТГФ (1400 мл), і додають суміш MeOH/H₂O (600 мл, 3:1. об/об). Потім додають NaN₃ (145 г, 2.24 моль) і суміш

охолоджують до 5 °С. I₂ (406 г, 1.60 моль) додають порціями при 5 °С, і отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год. Потім додають 10% водний розчин Na₂SO₃ (2420 мл, 1.92 моль), і суміш екстрагують *t*-BuOMe (2×1000 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl (2×300 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄ і випаровують при пониженому тиску при 30 °С. Виділений продукт використовують в наступному перетворенні без подальшої очистки.

Вихід 281 г (75%); коричнева олія. Речовину отримали у вигляді суміші діастереомерів, приблизне співвідношення 3:1.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.74 (дд, *J* = 8.0, 1.9 Гц, 2H), 7.33 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H), 4.82 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H), 3.81 (г, *J* = 7.5 Гц, 0.7H), 3.70 – 3.59 (м, 0.3H), 3.37 (с, 1.5H), 3.29 (с, 0.5H), 2.54 – 2.30 (м, 5H), 2.16 – 2.04 (м, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 142.83 (д, *J* = 13.5 Гц), 137.89, 129.65 (д, *J* = 11.0 Гц), 126.47 (д, *J* = 4.4 Гц), 60.68, 20.94, 16.82 (д, *J* = 22.2 Гц).

PX/MS (ESI): *m/z* = 407 [M+H]⁺.

Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₁₅IN₄O₂S, %: С 35.48; Н 3.72; N 13.79; S 7.89. Знайдено %: С 35.19; Н 3.58; N 13.91; S 7.99.

Загальна методика циклізації бромо-тозилатів на прикладі 4-флуор-2-тозил-2-азабіцикло[2.1.1]гексан 4.13.

Бромід **4.12** (138 г, 0.410 моль) розчиняють в ДМФ (1400 мл) і порціями додають 60% NaH (19.7 г, 0.493 моль). Отриману реакційну суміш перемішують 1 год за кімнатної температури, а потім нагрівають до 70 °С і перемішують за цієї температури протягом 12 год. Розчинник упарюють при пониженому тиску при 80 °С, залишок розчиняють в EtOAc (2000 мл) та промивають насиченим розчином NaCl (5×200 мл). Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують та упарюють при пониженому тиску. Продукт очищають

колонковою хроматографією з використанням системи гексан / EtOAc як елюєнту (2:1). $R_f = 0.65$.

Вихід 47.5 г (45%). Сірий порошок, $T_{пл} = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.71 (д.кв, $J = 8.6, 2.1$ Гц, 2H), 7.48 – 7.42 (м, 2H), 4.10 (ддт, $J = 22.2, 4.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.33 – 3.29 (м, 2H), 3.25 – 3.20 (м, 2H), 2.42 – 2.38 (м, 3H), 1.97 – 1.91 (м, 2H), 1.41 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 142.83 (д, $J = 13.5$ Гц), 137.89, 129.65 (д, $J = 11.0$ Гц), 126.47 (д, $J = 4.4$ Гц), 60.68, 20.94, 16.82 (д, $J = 22.2$ Гц).

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –164.75.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 256$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$, %: С 56.45; Н 5.53; N 5.49; S 12.56. Знайдено %: С 56.56; Н 5.38; N 5.27; S 12.21.

4-Метокси-2-тозил-2-азабіцикло[2.1.1]гексан 4.16.

Продукт було отримано з броміду **4.15** за загальною методикою з використанням NaH (38.6 г, 0.965 моль). Продукт очищують колонковою хроматографією з використанням гексану та EtOAc як елюєнту (2:1). $R_f = 0.55$.

Вихід 130 г (60 %). Бежевий порошок, $T_{пл} = 104\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.70 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.45 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.01 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.19 (с, 3H), 3.06 (с, 2H), 2.40 (с, 3H), 1.83 (т, $J = 2.6$ Гц, 2H), 1.08 (дд, $J = 4.6, 1.9$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 143.68, 134.17, 129.99, 127.69, 80.55, 54.63, 53.36, 49.38, 20.96.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 368$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_{17}NO_3Si$, %: C 58.41; H 6.41; N 5.24; S 11.99. Знайдено %: C 58.13; H 6.24; N 5.45; S 12.31.

4-трет-Бутилдиметилсилілокси-2-тозил-2-азабіцикло[2.1.1]гексан 4.20.

Продукт було отримано з броміду **4.19** за загальною методикою з використанням NaH (28.4 г, 0.709 моль). Продукт очищують колонковою хроматографією з використанням гексану та EtOAc як елюєнту (2:1). $R_f = 0.72$.

Вихід 105 г (48 %). Білий порошок, $T_{пл} = 71\text{ }^{\circ}C$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.02 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H), 3.07 (с, 2H), 2.43 (с, 3H), 1.66 (дт, $J = 4.5, 2.1$ Гц, 2H), 1.48 (дд, $J = 4.7, 1.9$ Гц, 2H), 0.83 (с, 9H), 0.01 (с, 6H).

$^{13}C\{H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 143.67, 134.13, 129.97, 127.68, 75.70, 54.66, 51.51, 44.60, 25.39, 20.95, 17.26, -3.78.

РХ/МС (ESI): $m/z = 368 [M+H]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{29}NO_3SSi$, %: C 58.82; H 7.95; N 3.81; S 8.72. Знайдено %: C 58.63; H 8.25; N 4.01; S 8.98.

4-Азидо-2-тозил-2-азабіцикло[2.1.1]гексан 4.24.

Продукт було отримано з броміду **4.23** за загальною методикою з використанням NaH (38.6 г, 0.966 моль). Продукт очищують колонковою хроматографією з використанням суміші гексан – EtOAc (2:1) як елюєнту. $R_f = 0.67$.

Вихід 76 г (34 %). Жовтий порошок.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72 (дд, $J = 8.4, 2.0$ Гц, 2H), 7.34 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.22 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H), 3.19 (с, 2H), 2.44 (с, 3H), 1.88 (дт, $J = 4.4, 2.1$ Гц, 2H), 1.52 (дд, $J = 4.7, 2.0$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 143.88, 133.93, 130.07, 127.70, 62.91, 56.65, 50.42, 41.77, 20.97.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 368$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, %: С 51.78; Н 5.07; N 20.13; S 11.52. Знайдено %: С 51.49; Н 4.95; N 20.35; S 11.28.

Загальна методика зняття тозильного захисту на прикладі 4-флуор-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-амонію хлориду 4.14.

Тозилат **4.13** (92 г, 0.360 моль) розчиняють в MeOH (1000 мл), охолоджують до +5 °С і порціями додають металічний Магній (56.9 г, 2.162 моль). Отриману суміш продовжують перемішувати протягом 1 год, а потім повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 год. Реакційну масу виливають у H_2O (2000 мл), утворений осад відфільтровують, до фільтрату додають 36% водний розчин HCl (73 мл, 0.721 моль). Після цього фільтрат випаровують у вакуумі. Утворений продукт перекристалізують з MeCN (80 мл).

Вихід 24 г (48 %). Бежевий порошок. $T_{\text{пл}} = 130$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (с, 2H), 4.11 (дт, $J = 20.8, 2.5$ Гц, 1H), 3.21 (с, 2H), 2.22 (с, 2H), 2.12 (дт, $J = 5.2, 1.7$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 91.75, 90.01, 49.29 (д, $J = 25.1$ Гц), 42.96 (д, $J = 30.0$ Гц), 41.55 (д, $J = 19.1$ Гц).

^{19}F NMR (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -175.12.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 102$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClFN}$, %: С 43.65; Н 6.59; N 10.18; Cl 25.77. Знайдено %: С 43.36; Н 6.28; N 10.33; Cl 25.80.

4-Метокси-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-амонію хлорид 4.17.

Продукт було отримано з тозилату **4.16** (92 г, 0.344 моль) за загальною методикою з використанням Магнію (54.4 г, 2.06 моль) та HCl (69.7 мл, 0.688 моль). Продукт очищують перекристалізацією з MeCN (70 мл).

Вихід 27.6 г (54 %). Бежевий порошок. $T_{пл} = 145-147\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.49 (с, 2H), 3.98 (т, $J = 2.3$ Гц, 1H), 3.00 (с, 2H), 2.12 – 2.06 (м, 2H), 1.73 (дд, $J = 5.3, 2.2$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 81.72, 54.63, 51.56, 44.52, 39.15.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 114$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}$, %: С 48.17; Н 8.08; N 9.36; Cl 23.69. Знайдено %: С 48.02; Н 8.25; N 9.54; Cl 23.38.

трет-Бутил -2-азабіцикло[2.1.1]гексан-4-ілкарбамат 4.26.

Продукт було отримано з тозилату **4.25** (110 г, 0.312 моль) за загальною методикою з використанням Магнію (49.3 г, 1.87 моль).

Після фільтрування фільтрат випаровують, залишок розчиняють в EtOAc (1000 мл) та промивають насиченим розчином NaCl (2×200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують при пониженому тиску. Продукт очищують перекристалізацією з діетилового етеру (50 мл).

Вихід 26 г (42%). Бежевий порошок. $T_{пл} 130..133\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 5.07 (с, 1H), 3.59 – 3.54 (м, 1H), 2.96 (с, 2H), 2.32 (с, 1H), 2.01 (с, 2H), 1.65 (дд, $J = 4.3, 1.9$ Гц, 2H), 1.44 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.20, 143.55, 134.30, 129.97, 127.61, 57.54 (д, $J = 13.7$ Гц), 50.82, 42.10, 28.03, 20.95.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 143$ $[M-H_2C=C(CH_3)_2]^+$,

Елементний аналіз розраховано для $C_{10}H_{16}N_2O_2$ %: С 60.58; Н 9.15; N 14.13.
Знайдено %: С 60.29; Н 9.06; N 14.33.

Бензил 2-азабіцикло[2.1.1]гексан-4-ілкарбамат 2.29.

Продукт було отримано з тозилату **4.28** (126 г, 0.326 моль) за загальною методикою з використанням Магнію (51.5 г, 1.96 моль).

Після фільтрування фільтрат випаровують, розчиняють в EtOAc (1000 мл) та промивають насиченим розчином NaCl (2×200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують при пониженому тиску. Продукт використовують на ступному перетворенні без додаткового очищення.

Вихід 40 г (53%). Бежевий порошок.

трет-Бутил-4-гідрокси-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат 4.21.

Продукт було отримано з тозилату **4.20** (82 г, 0.223 моль) за загальною методикою з використанням Магнію (35.2 г, 1.34 моль).

Після фільтрування до фільтрату додають ТГФ (1000 мл) та Na_2CO_3 (70.9 г, 0.669 моль), при інтенсивному перемішуванні додають Woc_2O (48.7 г, 0.223 моль) та продовжують перемішування протягом 12 год за кімнатної температури. Після цього, розчинники випаровують, залишок розчиняють в EtOAc (1000 мл) та промивають насиченим розчином NaCl (2×200 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують при пониженому тиску. Продукт очищують перекристалізацією з MeCN (30 мл).

Вихід 24 г (54%). Бежевий порошок. $T_{пл}$ 132 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 6.33 (с, 1H), 3.96 (с, 1H), 2.98 (с, 2H), 1.73 (дт, J = 4.1, 2.0 Гц, 2H), 1.55 (с, 2H), 1.37 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.52, 78.29, 75.19, 50.96 (д, J = 55.6 Гц), 46.36, 28.10.

РХ/МС (ЕСІ): m/z = 144 $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ %: С 60.28; Н 8.60; N 7.03. Знайдено %: С 60.02; Н 8.89; N 6.78.

2-Тозил-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-4-амін 4.27.

Азид **4.24** (115 г, 0.413 моль) розчиняють в MeOH (1000 мл) і додають 10% Pd/C (44 г, 0.0413 моль). Суміш дегазують і проводять реакцію за кімнатної температури в атмосфері H_2 (20 атм) при інтенсивному перемішуванні протягом 10 год. Потім реакційну суміш фільтрують, і фільтрат випаровують при пониженому тиску. Продукт перекристалізують з MeCN (100 мл).

Вихід 85 г (82%). Безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}}$ = 113–122 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.64 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.41 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 3.91 (т, J = 1.9 Гц, 1H), 2.89 (с, 2H), 2.38 (с, 3H), 2.25 (с, 2H), 1.46 – 1.42 (м, 2H), 0.98 (дд, J = 4.5, 1.8 Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 143.86, 134.98, 130.38, 128.11, 61.84, 57.50, 53.59, 45.22, 21.44.

РХ/МС (ЕСІ): m/z = 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ %: С 57.12; Н 6.39; N 11.10; S 12.71. Знайдено %: С 56.79; Н 6.07; N 11.25; S 12.48.

трет-Бутил 2-тозил-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-4-ілкарбамат 4.25.

Азид **4.24** (115 г, 0.413 моль) розчиняють в MeOH (1000 мл), додають 10% Pd/C (44 г, 0.0413 моль) та Wos_2O (60 мл, 56 г, 0.257 моль). Отриману суміш дегазують і перемішують за кімнатної температури в атмосфері H_2 (20 атм) протягом 10 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрують і фільтрат випаровують у вакуумі. Продукт перекристалізують з MeCN (100 мл).

Вихід 76 г (88%) – бежевий порошок; $T_{\text{пл}}$ 140–158 °C.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.75 – 7.69 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.87 (с, 1H), 4.17 – 4.12 (м, 1H), 3.30 (с, 2H), 2.42 (с, 3H), 1.97 (с, 2H), 1.54 – 1.48 (м, 2H), 1.39 (д, $J = 1.8$ Гц, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.15, 78.60, 61.64, 55.12, 53.59 (д, $J = 41.4$ Гц), 52.87, 47.24 (д, $J = 28.2$ Гц), 28.62.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 156$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 297$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$,

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ %: С 57.93; Н 6.86; N 7.95; S 9.10. Знайдено %: С 58.09; Н 6.99; N 7.58; S 9.16.

трет-Бутил 4-аміно-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат **4.31**.

Амін **4.30** (57 г, 0.171 моль) розчиняють в MeOH (1000 мл), додають 10% Pd/C (18 г, 0.0172 моль), суміш дегазують і перемішують за кімнатної температури в атмосфері H_2 (20 атм) протягом 10 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрують і фільтрат випаровують у вакуумі. Продукт перекристалізують з MeCN (60 мл).

Вихід 26.4 г (78%). Безбарвна тверда речовина; $T_{\text{пл}} = 70\text{--}71$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.16 (с, 1H), 3.14 (с, 2H), 1.80 (с, 2H), 1.73 – 1.59 (м, 4H), 1.44 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 155.15, 78.60, 61.64, 55.12, 53.59 (д, $J = 41.4$ Гц), 52.87, 47.24 (д, $J = 28.2$ Гц), 28.62.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 199$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ %: С 60.58; Н 9.15; N 14.13.
Знайдено %: С 60.79; Н 9.03; N 14.39.

Бензил-2-тозил-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-4-ілкарбамат 4.28.

Амін **4.27** (104 г, 0.412 моль) розчиняють в суміші ТГФ – H_2O (1200 мл, 1:1, об/об) та додають Na_2CO_3 (131 г, 1.24 моль). До отриманої суміші при інтенсивному перемішуванні по краплях додають Cbz-Cl (62 мл, 74 г, 0.433 моль) при 5 °С. Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та додатково перемішують протягом 12 год. Після цього, суміш розбавляють EtOAc (1000 мл), органічний шар відділяють та промивають насиченим розчином NaCl (2×300 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують при пониженому тиску. Продукт очищують перекристалізацією з MeCN (150 мл).

Вихід 125 г (78%). Бежевий порошок. $T_{\text{пл}}$ 108 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.67 – 7.63 (м, 2H), 7.45 – 7.39 (м, 2H), 7.30 (дд, $J = 23.8, 7.6$ Гц, 5H), 4.94 (с, 2H), 4.04 (с, 1H), 3.29 (д, $J = 11.8$ Гц, 2H), 2.38 (с, 3H), 1.86 (с, 2H), 1.17 (д, $J = 4.7$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.74, 143.62, 136.68, 134.21, 129.96 (д, $J = 5.9$ Гц), 128.33, 127.85, 127.78, 127.61, 65.32, 57.55 (д, $J = 15.3$ Гц), 50.82 (д, $J = 34.9$ Гц), 42.25 (д, $J = 54.8$ Гц), 20.96.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 387$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ %: С 62.16; Н 5.74; N 7.25; S 8.30.
Знайдено %: С 61.87; Н 5.94; N 7.01; S 8.05.

трет-Бутил 4-бензилоксикарбоніламіно-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат 4.30.

Амін **4.29** (44 г, 0.189 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (400 мл) та додають Et_3N (29 мл, 21 г, 0.208 моль). До утвореного розчину по краплям додають Woc_2O (43.5 мл, 41.3 г, 0.189 моль) за кімнатної температури і залишають перемішуватись протягом 12 год. Реакційну суміш промивають 1М розчином HCl (2×100 мл) та насиченим розчином NaCl (2×100 мл), органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують при пониженому тиску. Продукт очищають перекристалізацією з MeCN (30 мл).

Вихід 125 г (78%). Білий порошок. $T_{\text{пл}}$ 99 °C.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8.11 (с, 1H), 7.39 – 7.27 (м, 4H), 5.00 (с, 2H), 4.07 (с, 1H), 3.20 (с, 2H), 2.09 (с, 2H), 1.56 (д, $J = 4.4$ Гц, 2H), 1.37 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.96, 136.81, 128.34, 127.83, 78.50, 65.28, 57.58, 43.89, 28.08.

РХ/МС (ЕСІ): $m/z = 272$ $[\text{M}-\text{HC}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$,

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ %: С 65.04; Н 7.28; N 8.43. Знайдено %: С 64.85; Н 7.09; N 8.54.

Етил 7-хлор-1-(2,4-дифлуорфеніл)-6-флуор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат 4.39.

Сполуку **4.39** було синтезовано згідно відомої з літератури процедури.

Вихід та спектральні характеристики відповідають наведеним в джерелі [155].

Етил 7-4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-іл-1-2,4-дифлуорфеніл-6-флуор-4-оксо-1, 4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат 4.40.

Хлорид **4.39** (2.63 г, 6.87 ммоль), амін **4.26** (1.5 г, 7.56 ммоль) та DIPEA (4.80 мл, 3.55 г, 27.5 ммоль) змішують в MeCN (50 мл), суміш перемішують за кімнатної температури протягом 12 год. Розчинник випаровують при пониженому тиску при 50 °С, залишок розчиняють в EtOAc (100 мл) та промивають насиченим розчином NaCl (3×20 мл), органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують та випаровують при пониженому тиску. Продукт використовують в наступному перетворенні без додаткової очистки та характеристики.

Вихід 2.3 г (61%). Білий порошок.

2-6-Карбокси-8-2,4-дифлуорфеніл-3-флуор-5-оксо-5,8-дигідро-1,8-нафтиридин-2-іл-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-4-аміну гідрохлорид 4.35.

Амін **4.40** (2.2 г, 4.04 ммоль) розчиняють в водному розчині HCl (6 М, 15 мл) та суміш кип'ятять протягом 12 год. Розчинник випаровують при пониженому тиску, залишок очищують перекристалізацією з MeCN (5 мл).

Вихід 2.3 г (61%). Білий порошок. T_{пл} 193 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.18 (с, 3H), 8.82 (с, 1H), 8.13 (д, *J* = 12.1 Гц, 1H), 7.81 (тд, *J* = 8.6, 5.8 Гц, 1H), 7.65 – 7.55 (м, 1H), 7.35 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H), 4.56 (с, 1H), 3.65 (с, 2H), 2.19 (с, 2H), 1.76 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H).

¹⁹F {H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –107.55, –115.78 (д, *J* = 8.6 Гц).

РХ/МС (ESI): *m/z* = 417 [M+H]⁺,

Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₆ClF₃N₄O₃ %: C 53.05; H 3.56; N 12.37; Cl 7.83. Знайдено %: C 53.23; H 3.34; N 12.28; Cl 7.98.