

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
проф. Рябухін Сергій Вікторович  
Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри  
Від « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 р.

**Реакція йодоциклізації у синтезі різноманітних функціональних  
похідних тетрагідропірану, діоксану, морфоліну, піперидину**

Випускна кваліфікаційна робота магістра  
студента спеціальності

102 Хімія

**Дубини Андрія Миколайовича**

Науковий керівник від кафедри  
доцент кафедри супрамолекулярної хімії  
к.х.н. **Грабчук Галина Петрівна**

Науковий керівник, д.х.н., доцент  
**Григоренко Олександр Олегович**

Оцінка захисту роботи  
\_\_\_\_\_

**Київ – 2022 р.**

## АНОТАЦІЯ

У роботі були систематизовані та втілені у багатограмових кількостях підходи до синтезу ненасичених спиртів та амінів, які є цільовими попередниками реакції йодоциклізації. Отримано ряд нових функціоналізованих похідних шестичленних насичених гетероциклів, у тому числі конденсованих та спіроциклічних, які є будівельними блоками для потреб медичної хімії. Встановлено, що йодоциклізація *N*-Boc-захищеного аміну з подвійним зв'язком у 5 положенні веде до утворення конденсованого циклічного карбамату, а не відповідного йодометильного похідного піперидину. Показано можливість використання реакції йодоциклізації як універсального підходу до синтезу похідних тетрагідропірану, 1,4-діоксану, морфоліну, піперидину з різними типами заміщення.

Ключові слова: йодоциклізація, синтез, тетрагідропіран, діоксан, мофолін, піперидин.

The approaches to the synthesis of unsaturated alcohols and amines, which are the target pre-reactions of iodocyclization, were systematized and implemented in multigram quantities. A number of new functionalized derivatives of six-membered saturated heterocycles have been obtained, including fused and spirocyclic derivatives, which are building blocks for the needs of medical chemistry. It was found that iodocyclization of *N*-Boc-protected amine with a double bond at C-5 position leads to the formation of condensed cyclic carbamate, and not the corresponding iodomethyl derivative of piperidine. The possibility of using the iodocyclization reaction as a general approach to the synthesis of derivatives of tetrahydropyran, 1,4-dioxane, morpholine, piperidine with different types of substitutions is shown.

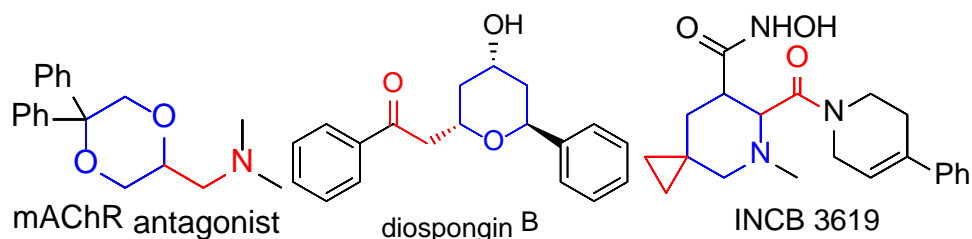
## ЗМІСТ

Зміст	3
Вступ	4
Розділ 1. Огляд літератури	6
1.1. Підходи до синтезу похідних тетрагідропірану	6
1.2. Підходи до синтезу похідних 1,4-діоксану	11
1.3. Підходи до синтезу похідних морфоліну	15
1.4. Підходи до синтезу похідних піперидину	16
Розділ 2. Огляд експериментальних даних	19
2.1. Синтез 2,5,5-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану	19
2.2. Синтез 2,3,3-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану	21
2.3. Синтез 2,2,6-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану	21
2.4. Синтез 2,3,6-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану	23
2.5. Синтез 2,2,6-тризаміщених функціоналізованих похідних 1,4-діоксану	25
2.6. Синтез 2,3,5-тризаміщених функціоналізованих похідних 1,4-діоксану	27
2.7. Синтез 2,5-дизаміщених функціоналізованих похідних морфоліну	28
2.8. Синтез 2,2,5-тризаміщених функціоналізованих похідних морфоліну	29
2.9. Синтез 2,5,5-тризаміщених функціоналізованих похідних піперидину	30
Розділ 3. Експериментальна частина	32
Висновки	63
Список літератури	64
Додатки	68

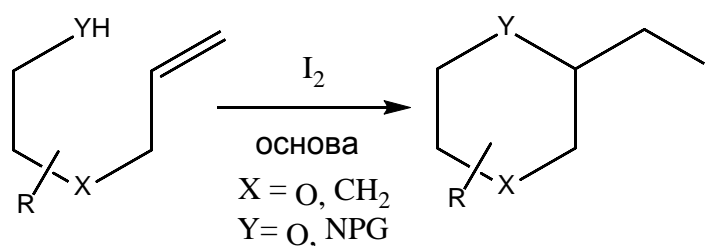


## ВСТУП

Похідні насичених шестичленних гетероциклів (тетрагідропірану, 1,4-діоксану, морфоліну та піперидину) є надзвичайно важливими сполуками через їх поширеність як серед природних сполук, так і серед лікарських засобів. Наприклад, за даними бази DrugBank, зареєстровано 131 лікарський засіб з фрагментом тетрагідропірану та 235 – з фрагментом піперидину. Водночас із початку XXI століття спостерігається зміна підходу до пошуку потенційних лікарських засобів. Зокрема, відбувається зміщення акценту від використання насичених моноциклічних систем до невеликих  $sp^3$ -збагачених молекул – концепція «escape from flatland». Окремо слід виділити спіроциклічні похідні гетероциклів, які володіють кращими фізико-хімічними характеристиками у порівнянні з моноциклічними аналогами. Власне наявність гетероатому в циклі сприяє зростанню розчинності речовини у воді та утворенню додаткових взаємодій з біологічною мішенню.



Серед різноманітних підходів до синтезу похідних шестичленних насичених гетероциклів слід окремо виділити реакцію йодоциклізації. Перевагами її потенційного застосування для широкого кола гетероциклічних систем є порівняно нескладний підхід до синтезу ациклічних попередників цільових сполук, м'якість умов проведення реакції та утворення йодометильних похідних, з якими можна проводити подальші функціональні перетворення.

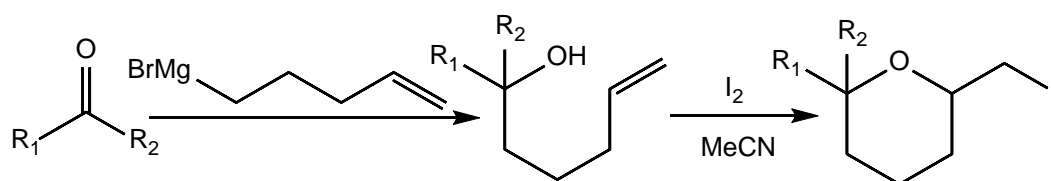



У літературі відомі лише окремі приклади несистематичного використання реакції йодоциклізації для конструювання шестичленних гетероциклічних систем, найчастіше із найпростішими аліфатичними або ароматичними замісниками. Тому актуальною метою постає дослідження можливостей застосування реакції йодоциклізації в синтезі різноманітних похідних шестичленних насичених гетероциклів у залежності від розташування і характеру замісників та типу гетероатомів у структурі молекули.

## РОЗДІЛ 1. Огляд літератури

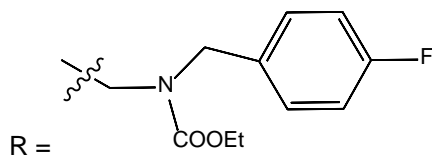
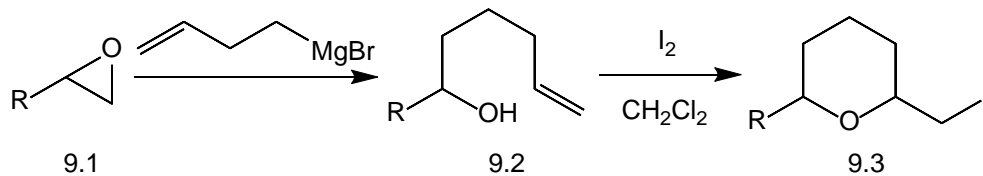
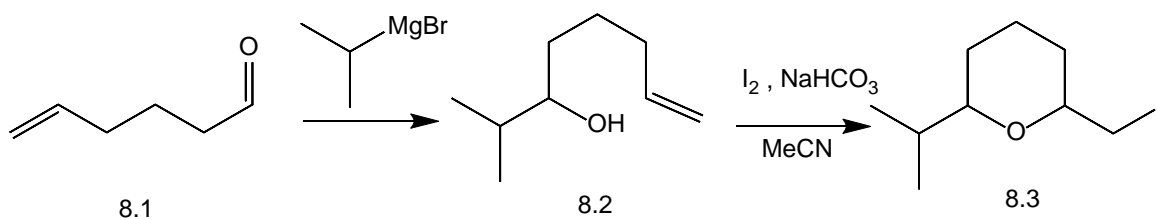
### 1.1. Підходи до синтезу похідних тетрагідропірану

Серед шестичленних насичених гетероциклів реакції галоциклізації, зокрема йодоциклізації, найчастіше використовуються для синтезу різноманітних похідних тетрагідропірану. Поміж інших типів заміщення окремо можна виділити окремо можна виділити 2,6 та 2,2,6-заміщені йодометильні похідні тетрагідропіранів. Відповідні ненасичені спирти для йодоестерифікації можна отримати за допомогою різноманітних реакції Гріньяра з кетонами, альдегідами, епоксидами, амідами Вайнреба. У більшості цих випадків як нуклеофіл використовували пент-4-еніл магній бромід [1–5]. Для йодоциклізації таких спиртів використовували  $I_2$  та неорганічні основи  $NaHCO_3$  чи  $Na_2CO_3$  в MeCN.

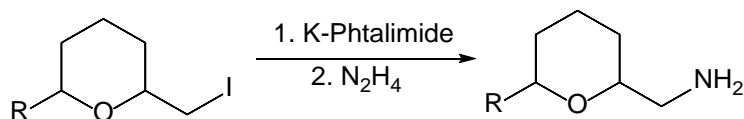


1.  $R_1 = Ph$ ,  $R_2 = H$  [1]; 2.  $R_1 = CH_2CH_2Ph$ ,  $R_2 = H$  [2];
  3.  $R_1/R_2 = CH_2(CH_2)_2CH_2$ ; 4.  $R_1/R_2 = CH_2(CH_2)_3CH_2$ ;
  5.  $R_1/R_2 = CH_2(CH_2)_4CH_2$  [3]; 6.  $R_1 = CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $R_2 = N(CH_3)OCH_3/H$  [4];
  7.  $R_1 = H$ ,  $R_2 = -S-$  
- 1)  $X = CF_3$ ,  $Y = H$ ; 2)  $X = CH_3$ ,  $Y = H$ ; 3)  $X = OCF_3$ ,  $Y = H$ ; 4)  $X = H$ ,  $Y = H$ ;  
 5)  $X = SCF_3$ ,  $Y = H$ ; 6)  $X = C(CH_3)_2CN$ ,  $Y = H$ ; 7)  $X = CH_3$ ,  $Y = F$  [5]

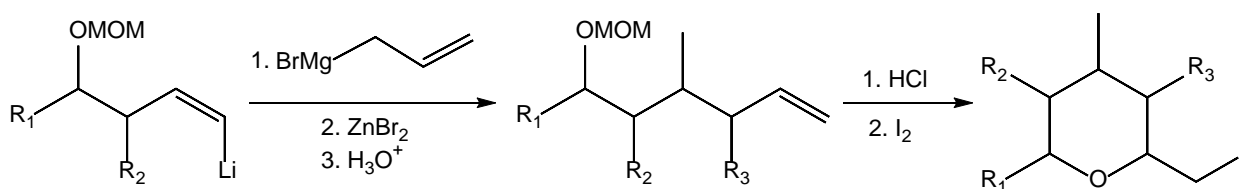
Для синтезу ациклічних попередників до 2,6-дизаміщених йодометильних похідних тетрагідропірану можна використовувати також інші реактиви Гріньяра. У першому випадку як електрофіл обрали ненасичений альдегід, а в ролі нуклеофіла був обраний ізопропіл магній бромід. Отриманий алкен (**8.2**) циклізували з надлишком  $I_2$  та  $NaHCO_3$  у цільовий йодид (**8.3**) [6]. В іншому випадку реакція між бут-3-еніл магній бромідом та оксираном (**9.1**) дозволяє отримати спирт (**9.2**), який використовували в йодоциклізації із надлишком  $I_2$  в  $CH_2Cl_2$  для одержання тетрагідропірану (**9.3**) [7].



Із вищенаведеними йодометильними похідними тетрагідропіранів здійснювали також наступні функціональні перетворення. Наприклад, у молекулах (**1–5**) проводили нуклеофільне заміщення йоду на естери малонової кислоти і далі циклізували їх у спіроестери [1–3]. В інших випадках проводили заміщення із фталімідом калію з подальшою обробкою гідрaziном. У результаті за методом Габрієля отримували відповідні аміни [5, 7].

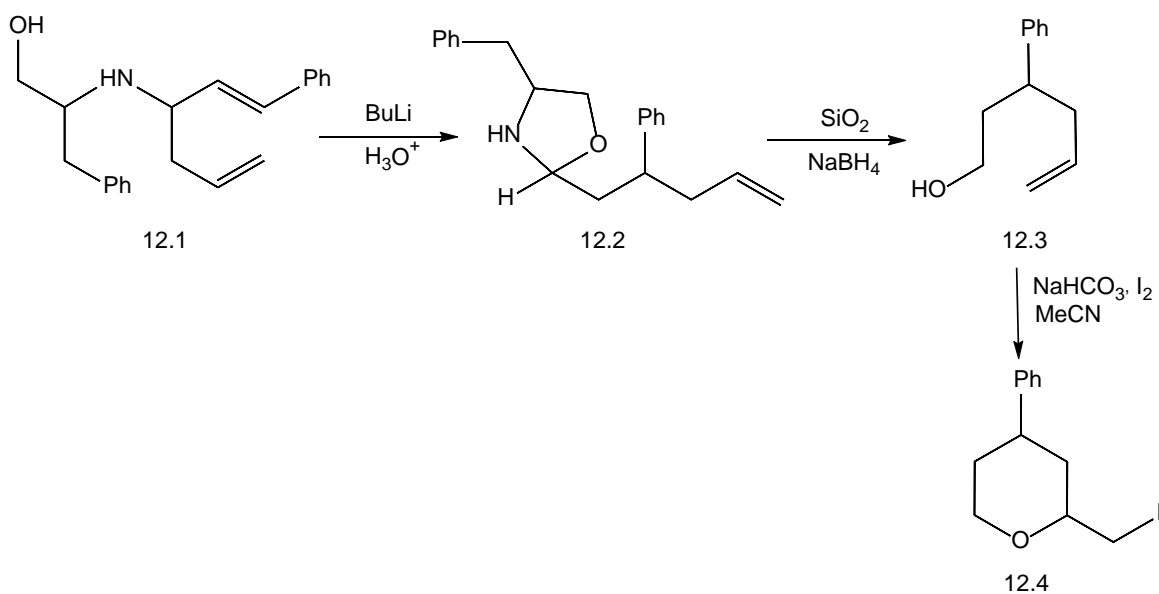


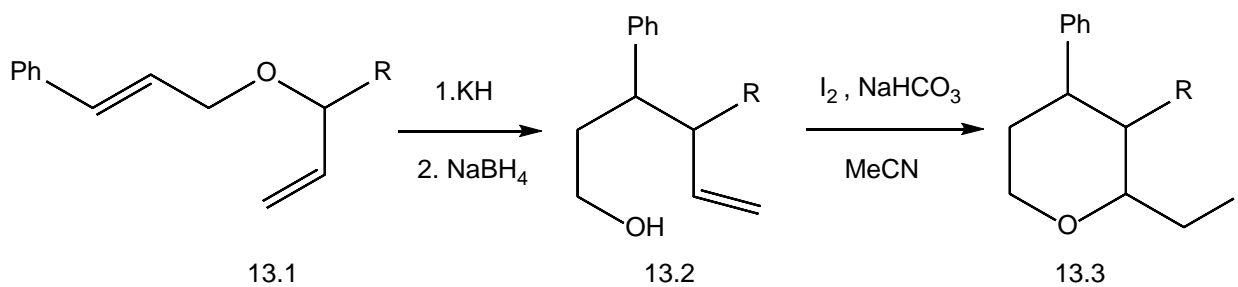
Ще один підхід дозволяє отримати вихідні ненасичені спирти із алкільними замісниками в різноманітних положеннях. Для цього використовують взаємодію алілцинкових та вініллітієвих реагентів. Після зняття MOM-захисту в кислих умовах отриманий спирт вступає у реакцію йодоциклізації з I<sub>2</sub> у присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або без основи в ацетонітрилі. В одному із варіантів таким чином синтезували конденсовану із циклогексаном біциклічну похідну тетрагідропірану [8, 9].



10. 1)  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ; 2)  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ; 3)  $R_1 = i\text{-Pr}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$  [8].  
 11. 1)  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = i\text{-Pr}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ; 2)  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = i\text{-Pr}$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ; 3)  $R_1 = n\text{Bu}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ;  
 4)  $R_1/R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $R_3 = \text{H}$ ; 5)  $R_1 = i\text{-Pr}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ; 6)  $R_1 = n\text{Bu}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$  [9]

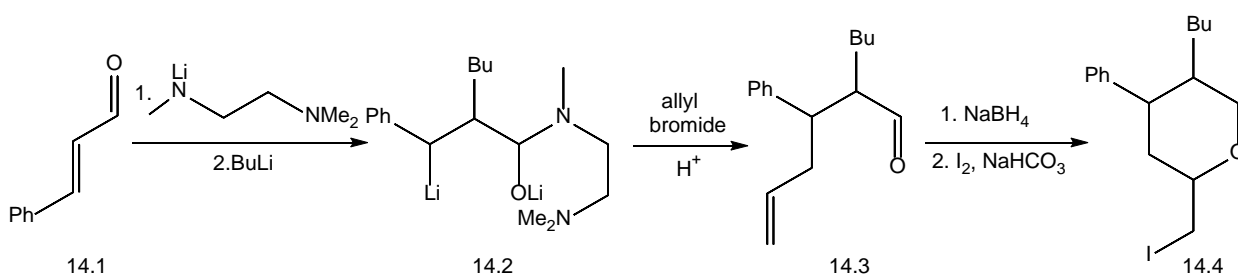
Для отримання 2,4-дизаміщених та 2,3,4-тризаміщених йодометильних похідних тетрагідропірану використовували ще один підхід до синтезу їх ациклічних попередників, який на ключовій стадії передбачав проведення перегрупування Коупа у різних його варіантах. Спирт (**13.2**) одержали у результаті оксі-Коуп перегрупування алкену (**13.1**) з використанням калій гідриду та подальшого відновлення альдегіду із  $\text{NaBH}_4$ . Натомість алкен (**12.1**) вступав у перегрупування аміно-Коупа під дією  $\text{BuLi}$  з утворенням оксазолідина (**12.2**), який руйнувався на силікагелі до альдегіда, який відновлювали боргідридом натрію до спирту (**12.3**). Йодоциклізацію проводили з  $\text{I}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$  в ацетонітрилі [10, 11].



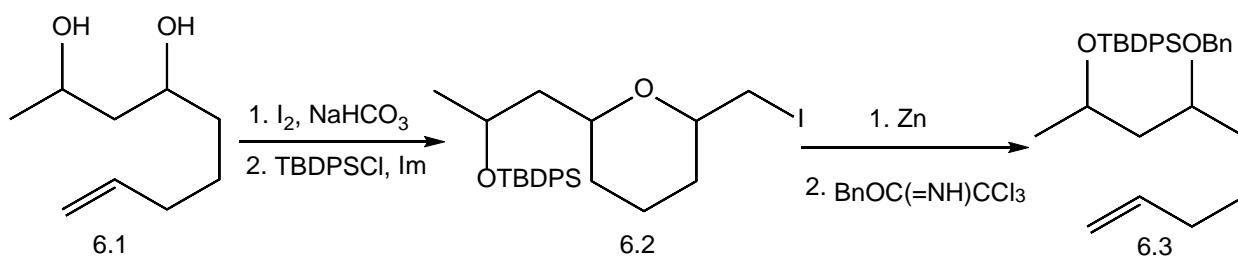


R = i-Pr, n-Pr, cyclohexyl [10]

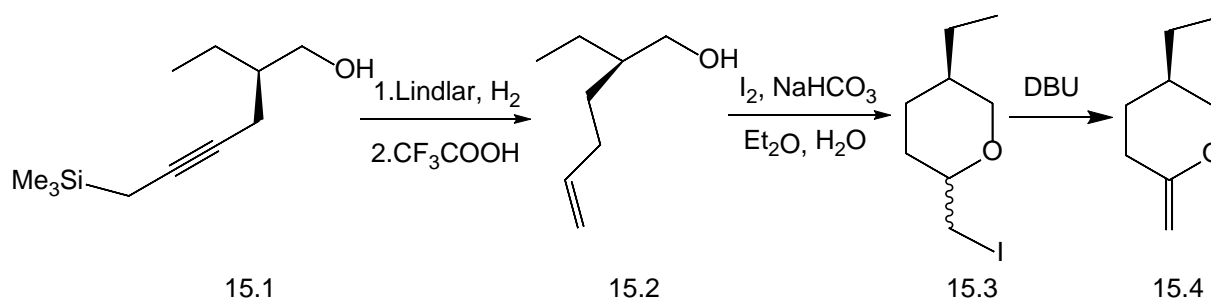
Для інших типів заміщень похідних тетрагідропірану уже не спостерігається певних загальних схем синтезу відповідних ациклічних інтермедіатів. Натомість у кожному окремому випадку були свої цілі щодо синтезу йодометильних похідних тетрагідропірану. Наприклад, одним із шляхів хімічних перетворень ціннамальдегіду (**14.1**) є приєднання до карбонільної групи літій (2-(диметиламіно)етил)(метил)-аміду та приєднання бутил літію до подвійного зв'язку з утворенням дилітійової солі (**14.2**) яка при взаємодії з алілбромідом та подальшому гідролізі утворює ненасичену сполуку (**14.3**). Після відновлення карбонільної групи з  $\text{NaBH}_4$ , отриманий алкенол циклізували з  $\text{I}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$  у  $\text{Et}_2\text{O}$  [12].



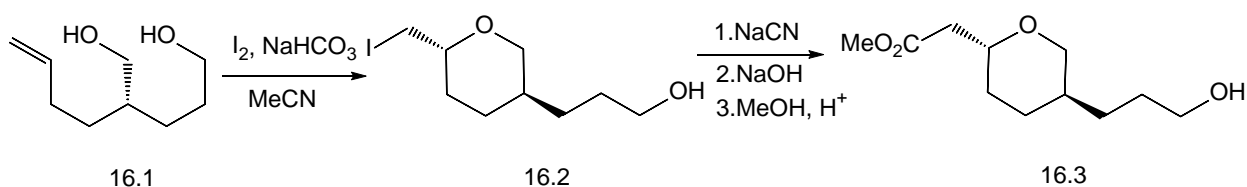
В іншому випадку на одному з етапів синтезу жирної кислоти tauro-spongín A реакція йодоциклізації використовувалася для постановки захисної групи на одну із гідроксильних груп. Лише один Оксиген вступав у реакцію йодоетерифікації, яка вела до утворення тетрагідропірану, а на іншій ставили силільний захист (**6.2**). Далі відбувалося зворотнє до йодоциклізації розкриття циклу з цинком та постановка бензильного захисту (**6.3**) [4].



Йодоетерифікацію застосовували також і в інших синтезах природних сполук, зокрема, мікотоксину *talaromycin B*. Алкін (**15.1**) відновлювали воднем на каталізаторі Ліндлара до алілсилану, який реагував з трифтороцтовою кислотою з утворенням термінального алкену (**15.2**). Йодоциклізацію проводили з йодом та натрій гідрокарбонатом у системі вода/діетиловий етер. Йодид (**15.3**) елімінували з DBU та отриманий алкен далі використовували у реакції [4+2] циклоприєднання [13].

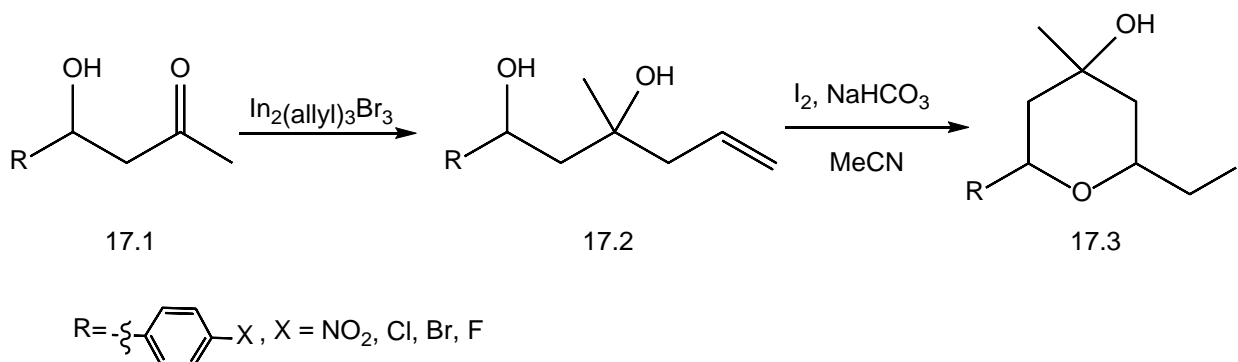


Крім того, фрагмент хірального тетрагідропірану (**16.3**) міститься в терпеноїдах *ghoraloic acid A* and *barangcadoic acid A*. Для його синтезу проводили нуклеофільне заміщення йоду на ціанід з подальшим гідролізом та естерифікацією. Власне йодид (**16.2**) синтезували за допомогою реакції йодоциклізації відповідного хірального діолу (**16.1**), який отримали після енантіоселективного гідрування лактону [14].



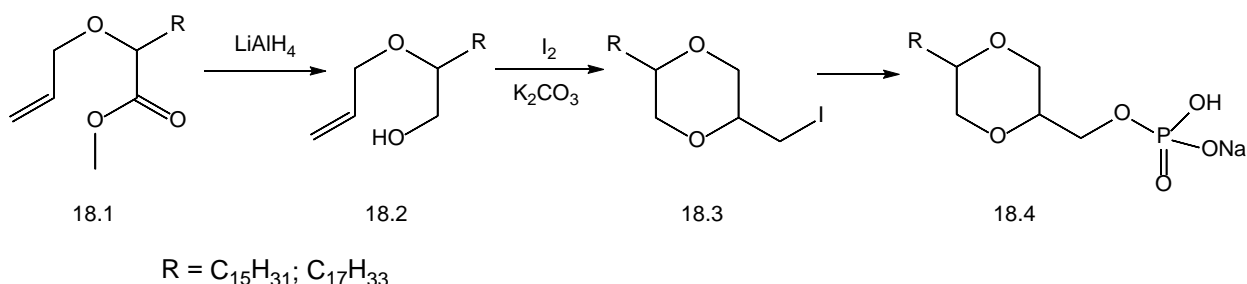
Молекули, що містять тетрагідропірановий фрагмент, можуть проявляти певну біологічну активність. Зокрема, приєднання алілового фрагменту до  $\beta$ -гідроксикетонів (**17.1**) дозволяє отримати діол (**17.2**), який вступає у ре-

акцію йодоциклізації з утворенням тетразаміщених йодометильних похідних тетрагідропірану (**17.3**). Йод в останніх заміщували на  $-\text{SC}_2\text{H}_5$  та  $-\text{SCN}$ , та отримані сульфуровмісні субстрати перевіряли на біологічну активність. Помірне інгібування активного сайту циклооксигеназних COX-1/-2 рецепторів було виявлено у випадку  $\text{R} = \text{F}$  [15].



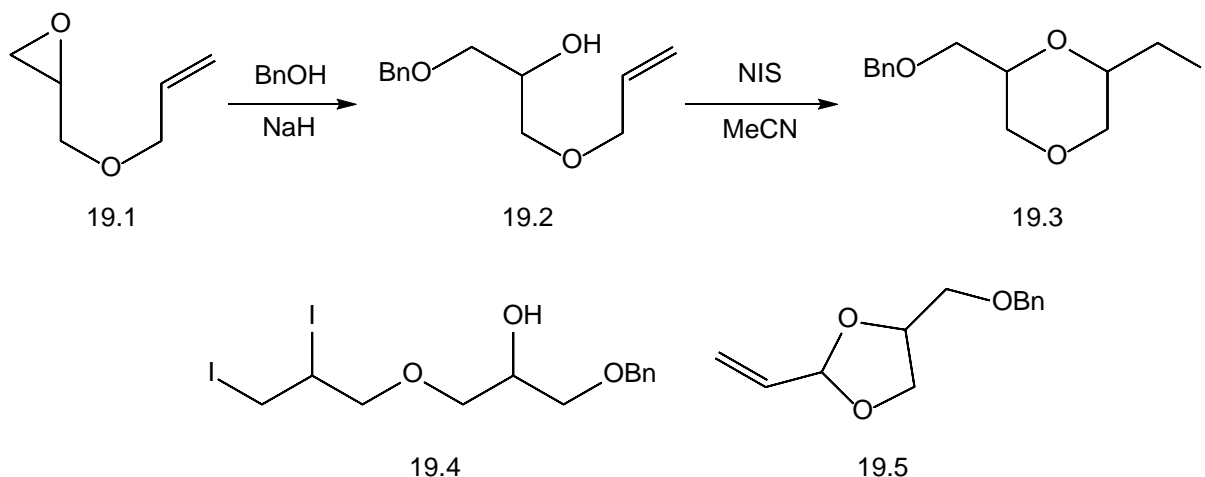
## 1.2. Підходи до синтезу похідних 1,4-діоксану

У порівнянні з тетрагідропіраном, йодоциклізація значно рідше використовується як метод синтезу похідних 1,4-діоксану. Одним із перших синтезів у цьому плані є отримання йодиду (**18.3**). Ациклічний інтермедіат (**18.2**) одержували шляхом відновлення з  $\text{LiAlH}_4$  естеру (**18.1**). Йодоциклізацію проводили із йодом, калій карбонатом в системі вода/діетиловий етер. Подальші функціональні перетворення йодидів полягали у синтезі фосфатних похідних (**18.4**) [16].

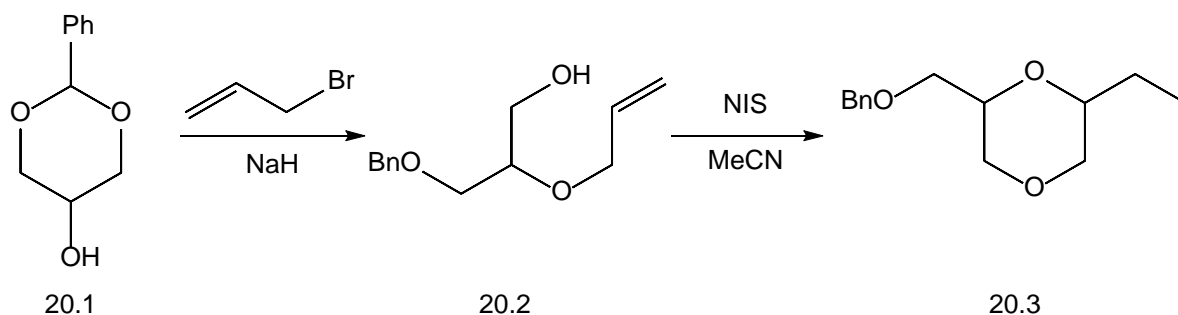


Дещо пізніше група французьких вчених підбрала оптимальні умови для циклізації йодометильних похідних 1,4-діоксану (**19.3**), (**19.4**). Якщо проводити реакцію з  $\text{I}_2, \text{NaHCO}_3$  в системі вода/діетиловий етер, то утворюється лише невелика кількість цільового продукту і водночас відбувається приєднання двох йодів до подвійного зв'язку (**19.4**). При використанні N-

йодсукциніміду (NIS) в дихлорметані основним продуктом був діоксолан (**19.5**), утворення якого імовірно можна пояснити алільним йодуванням типу реакції Воля-Циглера та подальшим внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням.

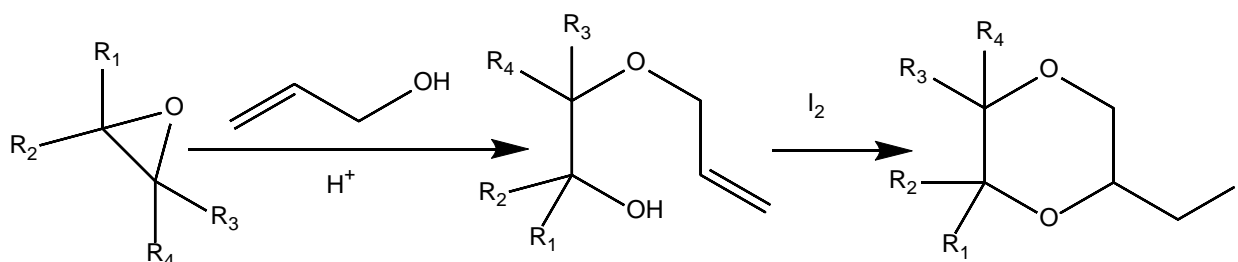


Найкращий результат для діоксанів з обома типами заміщення був досягнутий при йодоциклізації з використанням NIS в киплячому MeCN, хоча при цьому всерівно утворювалася певна кількість діоксолану (**19.5**). Наступні функціональні перетворення йодидів полягали у нуклеофільному заміщенні із калій ацетатом чи калій пара-нітробензоатом та подальшому гідролізі до цільових спиртів [17].



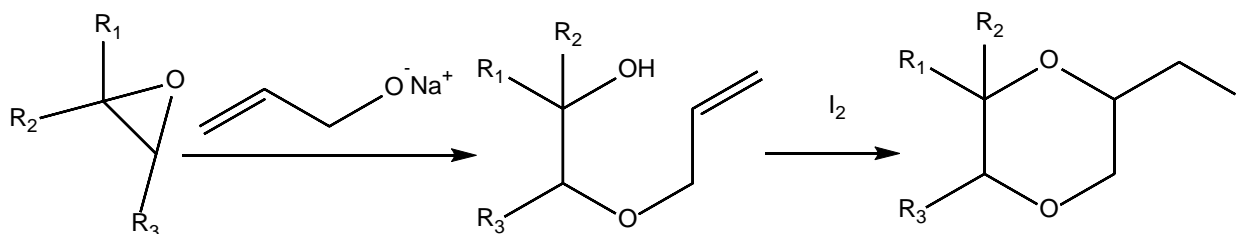
Загалом можна виділити два найбільш поширені підходи до синтезу інтермедіатів для подальшої йодоциклізації в похідні 1,4-діоксану. Перший із них полягає у кислотно-каталізованому розкритті оксиранив з аліловим спиртом. Йодоетерифікацію таких спиртів, наприклад, 2-(алілокси)-2-метилпропан-1-олу проводили із надлишком  $I_2$  та  $Na_2CO_3$  в MeCN [18]. Вод-

ночас існує інший спосіб циклізації таких алілоксиспиртів [19, 20], який полягає у використанні солей ртуті, KI та I<sub>2</sub>.



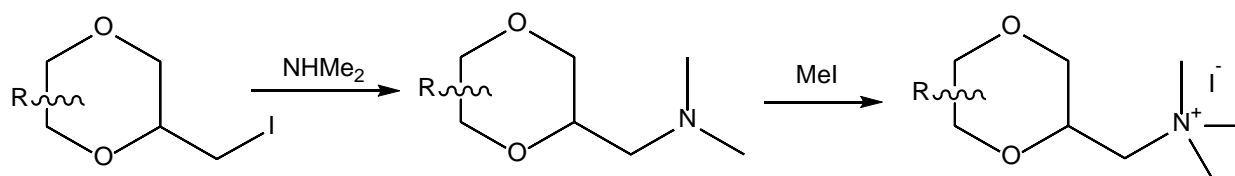
21. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub> [18, 20]; 22. 1) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = Ph; 2) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = Ph [18];  
23. 1) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; 2) R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; 3) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub> [20]

Інший спосіб розкриття епоксидів полягає у використанні генерованого із алілового спирту *in situ* натрій проп-2-ен-1-оляту. Отримані таким чином спирти менш ефективно вступають в реакцію йодоетерифікації, наприклад, при циклізації з I<sub>2</sub> і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeCN конверсія процесу неповна навіть за кілька днів, тому для повного проходження реакції періодично додають триетиламін та калій карбонат [18]. Циклізацію інших похідних (24-29) також проводили із солями ртуті, KI та I<sub>2</sub> із невисокими виходами [19-23].



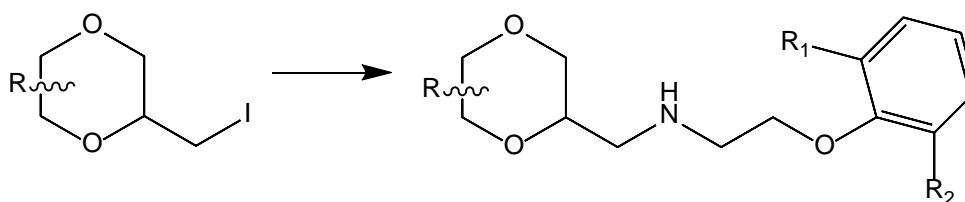
24. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H [18, 20]; 25. R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H [20]; 26. R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H [20];  
27. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Ph, R<sub>3</sub> = H [19, 22, 23]; 28. 1) R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H; 2) R<sub>1</sub> = CH(Ph)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H [23];  
29. 1) R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = Et, R<sub>3</sub> = H; 2) R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> = H [22]

Із рядом зазначених йодидів (21-29) проводили ряд функціональних перетворень, що полягали у заміщенні йоду із різними нітрогеновмісними нуклеофілами. У випадку (30-38) як нуклеофіл використовували диметиламін, а отримані аміни далі реагували із MeI з утворенням четвертинних амонієвих солей, які перевіряли на біологічну активність відносно M<sub>3</sub> мускаринових ацетилхолінових рецепторів [20, 21, 23].



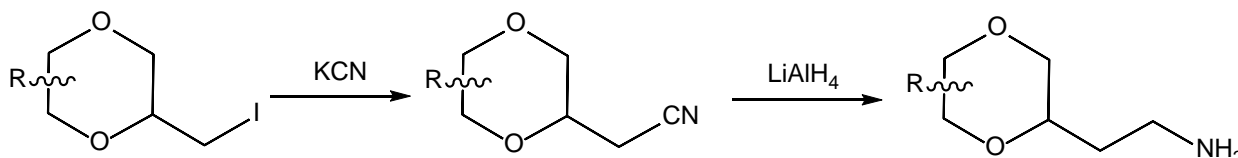
30. R = 6-CH<sub>3</sub>; 31. R = 6-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>; 32. R = 5,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 33. R = 5,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6-CH<sub>3</sub>; 34. R = 5,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 6,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 35. R = 6,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 36. R = 6-Et; 37. R = 6-CH(Ph)<sub>2</sub>; 38. R = 6,6-(Ph)<sub>2</sub>

В іншому випадку проводили заміщення йоду на похідні феноксиетанаміну. Утворені продукти є потенційними протипухлинними засобами та селективними антагоністами  $\alpha_{1D}$ -AR адренорецепторів (39) [19].



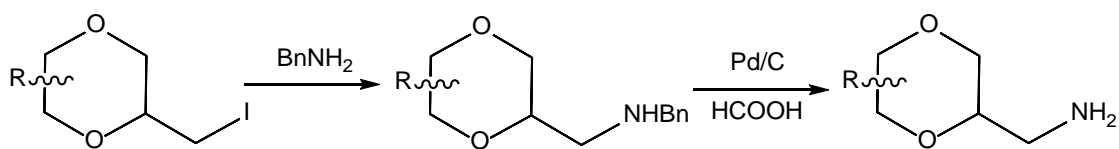
39. 1) R = 6,6-(Ph)<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub> = H; 2) R = 6,6-(Ph)<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H;  
40. R = 5,5-(Ph)<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>; 41. R = 5-Ph, R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub> = H

Крім того з кількох субстратів різними шляхами були одержані первинні аміни. У випадку (42-43) проводили заміщення йоду із калій ціанідом та відновлювали нітрил за допомогою LiAlH<sub>4</sub> [22].

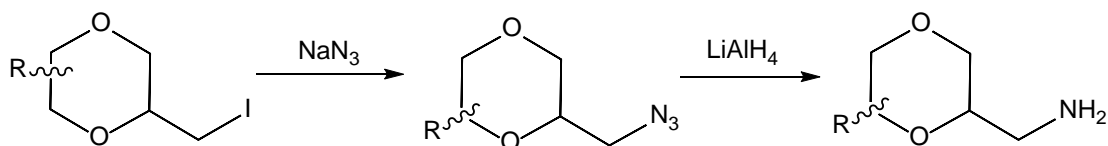


42. R = 5,5-(Ph)<sub>2</sub>; 43. R = 6,6-(Ph)<sub>2</sub>

Для субстратів (44-47) отримували інший тип первинних амінів, використовуючи для цього реакцію нуклеофільного заміщення із натрій азидом чи бензиламіном. Далі відповідні азиди відновлювали за допомогою LiAlH<sub>4</sub> [18], а бензильний захист знімали генерованим *in situ* воднем із використанням каталізатору Pd/C [22]. Вищезазначені аміни є важливими частинами різноманітних біологічно активних молекул. Зокрема, серед них є потенційні антагоністи глутаматних рецепторів, ліганди для  $\sigma_1$  рецепторів та інгібітори протеїнкінази [18, 22].

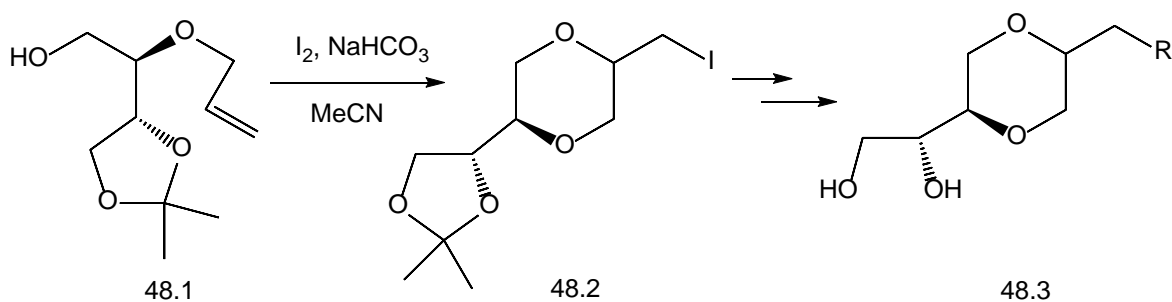


44. R = 6-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, 6-Ph; 45. R = 6,6-(Ph)<sub>2</sub>; 46. R = 5,5-(Ph)<sub>2</sub>



47. a) R = 6,6-CH<sub>3</sub>; b) R = 5,5-CH<sub>3</sub>

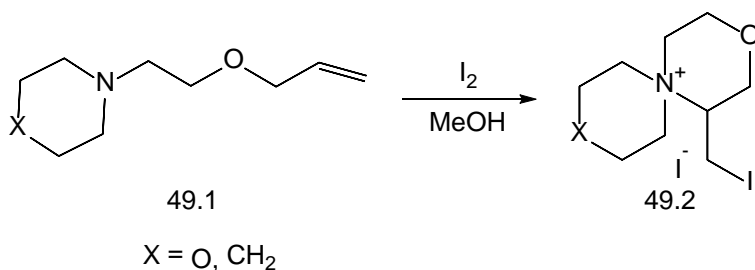
Ще одним прикладом йодоестерифікації похідних 1,4-діоксану є циклізація спирту (**48.1**), одержаного із диметилтартрату, з використанням надлишку I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub> в MeCN. Після кількох перетворень отримували діоли (**48.3**), які можуть мати певну біологічну активність [24].



R = uracile, adenine

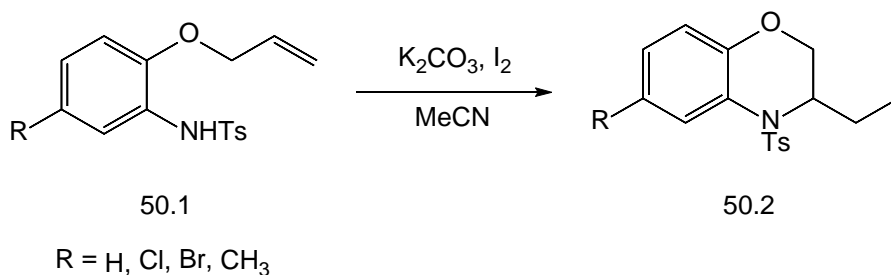
### 1.3. Підходи до синтезу похідних морфоліну

У літературі існує невелика кількість прикладів використання реакції йодоциклізації через атом Нітрогену для синтезу похідних морфоліну. Одним із перших таких прикладів був проведений українськими хіміками із тризаміщеним атомом Нітрогену. Циклізацію проводили із йодом у метанолі і в результаті отримували четвертинну амонієву сіль [25].

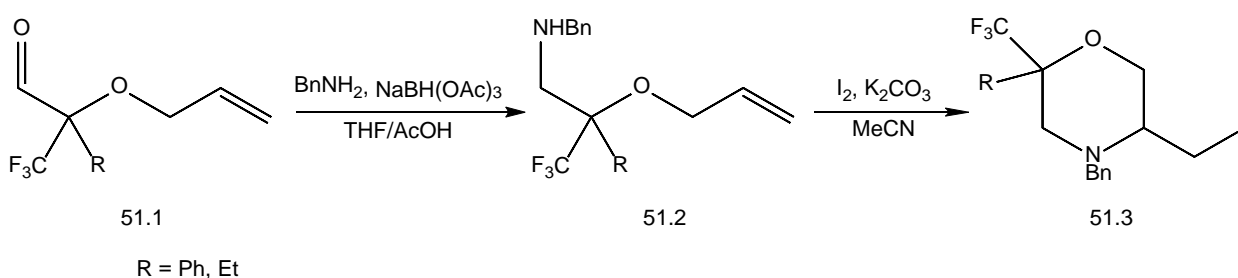


X = O, CH<sub>2</sub>

Також група індійських вчених проводила циклізацію конденсованого із бенzenом морфоліну. У цьому випадку нуклеофілом виступав тозильований атом Нітрогену NHTs. Оптимізація умов реакції йодоциклізації показала, що найкращий результат у порівнянні з іншими неорганічними основами спостерігався при використанні калій карбонату. Найвищі виходи також були при використанні 1.5 екв.  $I_2$  та ацетонітрилу як розчинника [26].



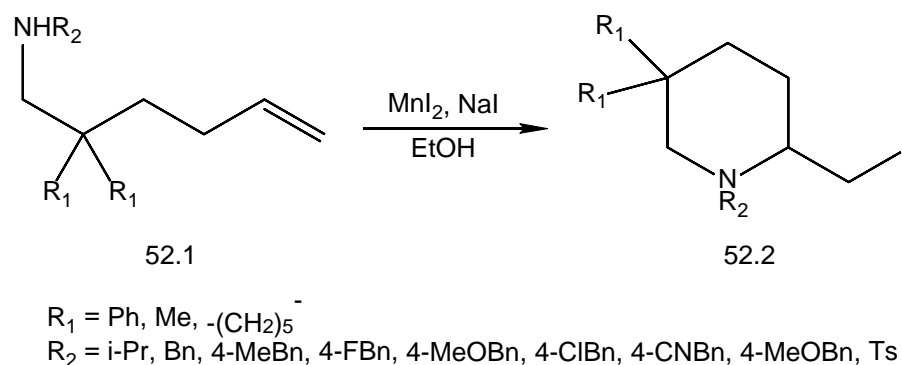
Крім того, був розроблений певний загальний підхід до синтезу 2,2,5-тризаміщених йодометильних похідних морфоліну. Для цього на першій стадії проводили відновне амінування альдегідів (**51.1**) з використанням бензиламіну та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . Отриманий ненасичений амін (**51.2**) циклізували аналогічно до попередньої статті з використанням  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{I}_2$  в MeCN за кімнатної температури [27].



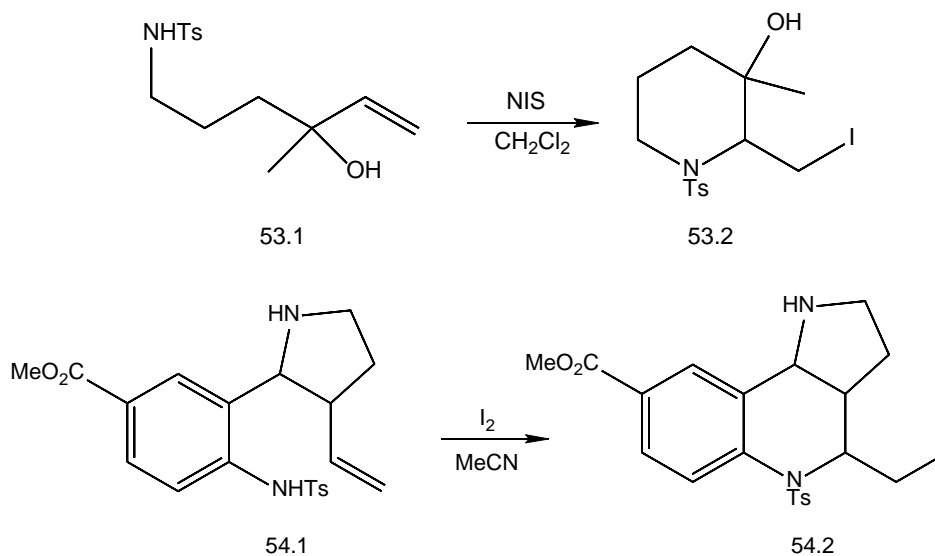
#### 1.4. Підходи до синтезу похідних піперидину

У літературі не було відмічено використання реакції йодоциклізації для синтезу карбаматів піперидину. Водночас реакцію йодоамінування застосовують для циклізації йодопохідних піперидину. Зокрема, група китайських вчених проводила циклізацію ненасичених амінів із натрій йодидом з використанням  $\text{MnI}_2$  як каталізатору в етанолі. З високими виходами реакцію

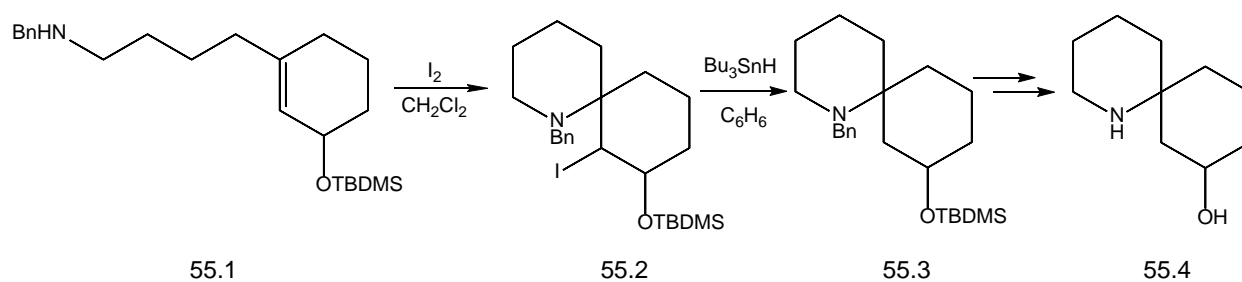
проводили для широкого кола замісників біля Нітрогену переважно бензильного типу [28].



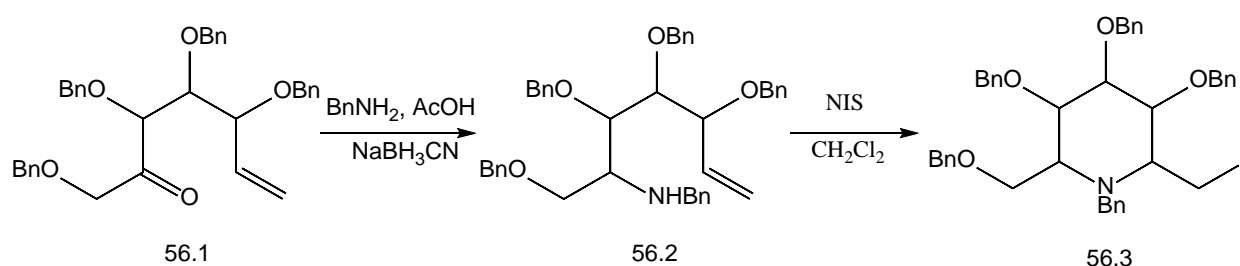
Безпосередньо реакцію йодоциклізації без використання каталізаторів проводили для синтезу невеликої кількості різноманітних піперидинів. Циклізацію NHTs-захищених ненасичених амінів проводили при абсолютно різних умовах: як і з використанням NIS в дихлорметані при охолодженні [29], так із I<sub>2</sub> в ацетонітрилі при нагріванні [30].



Крім того, відомі випадки синтезу *N*-Bn-захищених йодопохідних піперидину за допомогою реакції йодоциклізації. Спіроциклічний піперидин (**55.2**) одержували з високим виходом при циклізації із I<sub>2</sub> у дихлорметані. Далі йод радикально заміщували на Н дією Bu<sub>3</sub>SnH та знімали захисні групи з отриманням спіроциклічного аміноспирту (**55.4**) [31].



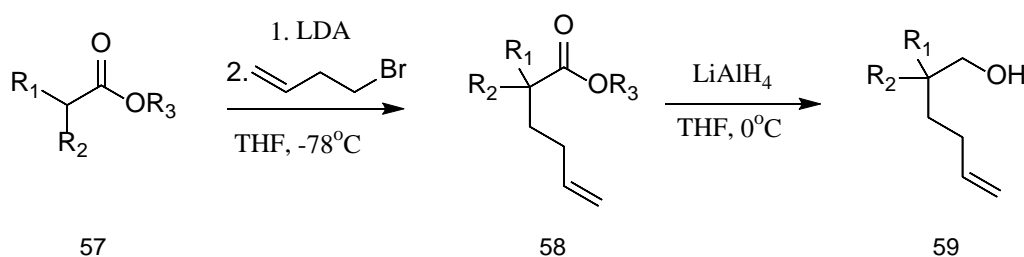
В іншому випадку група американських вчених проводила відновне амінування кетону (**56.1**) та циклізацію *N*-Bn-заміщеного аміну (**56.2**). Йодоамінування проводили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  з NIS при кімнатній температурі [32]. Таким чином, на відміну від інших шестичленних гетероциклів, йодоциклізація піперидинів зазвичай відбувається в дихлорометані, а не в ацетонітрилі чи гетерофазних сумішах розчинників. При цьому можна відзначити порівняно частіше використання *N*-йодсукциніміду замість  $\text{I}_2$  та проведення циклізації без основи.



## РОЗДІЛ 2. Обговорення експериментальних даних

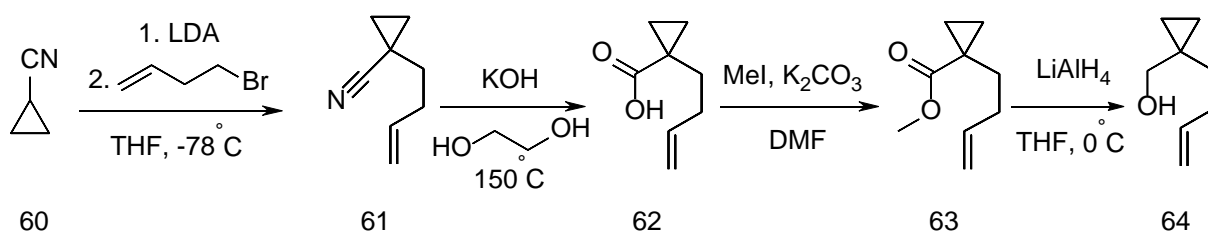
### 2.1. Синтез 2,5,5-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану

Для синтезу ненасичених спиртів **59**, які є попередниками 2,5,5-тризаміщених йодометильних похідних тетрагідропірану, була оптимізована у багатограмових кількостях двостадійна методика (Схема 1). Спочатку відбувається утворення літієвого аніону в  $\alpha$ -положенні естеру **57** за допомогою літій діізопропіламід (LDA), а потім проходить алкілування цього еноляту із відповідним бромідом, що містить термінальний подвійний зв'язок. Далі отриманий естер **58** відновлювали із літій алюмогідридом.



**Схема 1**

У випадку, коли  $\text{R}_1/\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$ , замість відповідного естеру для алкілування використовували циклопропанкарбонітрил. Стадія алкілування проходила з низьким виходом, оскільки згенерований літієвий аніон одразу взаємодіє із вихідним циклопропанкарбонітрилом, а не 4-бромобут-1-еном. Отриманий нітрил гідролізували до кислоти та синтезували відповідний метиловий естер з використанням  $\text{CH}_3\text{I}$ . Далі метиловий естер відновлювали до спирту за допомогою  $\text{LiAlH}_4$  (Схема 2).



**Схема 2**

Таблиця 1

Позначення молекули	Замісники
a	$R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$
b	$R_1/R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2, R_3 = \text{CH}_3$
c	$R_1/R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$

З отриманими алкенолами **59**, **64** проводили реакцію йодоциклізації з потрійним надлишком  $\text{I}_2$  та  $\text{NaHCO}_3$  в MeCN з хорошими виходами (65–90%) (Схема 3).

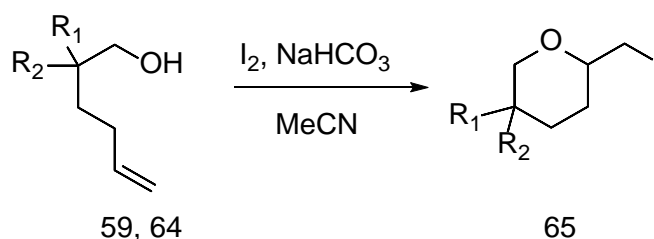


Схема 3

З отриманими йодидами здійснювали реакції нуклеофільного заміщення на відповідні ацетати та нітрили. Заміщення із KOAc проводили при  $100^\circ\text{C}$  в ДМСО, водночас із KCN – при  $80^\circ\text{C}$  у ДМСО в присутності 18-краун-6 етеру. Подальший лужний гідроліз дозволяв отримати цільові спирти і карбонові кислоти (Схема 4). Для спиртів **67** є також можливість їх подальшого окиснення до карбонових кислот. Оптимальним методом такого перетворення було використання системи  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил (TEMPO) в суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  при охолодженні.

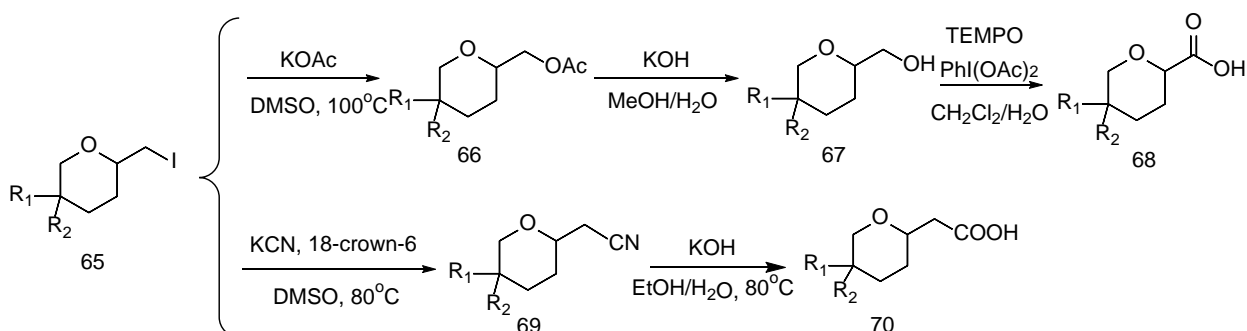


Схема 4

## 2.2. Синтез 2,3,3-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану

Для синтезу похідних тетрагідропірану із таким типом заміщення використовували кількостадійну методику. На першій стадії відбувається спряжене приєднання по Міхаелю ізобутиральдегіду до акрилонітрилу у присутності каталітичної кількості натрій гідроксиду. На наступному етапі проводили реакцію Віттіга з метилтрифенілфосфоній йодидом та калій трет-бутилатом як основи для того, щоб отримати подвійний зв'язок у необхідному для нас положенні. Далі проводили гідроліз нітрильної групи при 150°C в етиленгліколі, оскільки при нижчих температурах гідроліз зупиняється на етапі утворення аміду. На наступних стадіях здійснювали естерифікацію кислоти **74** із  $\text{SOCl}_2$  в метанолі та відновлення естеру **75** до спирту із  $\text{LiAlH}_4$ . У результаті отримували ациклічний інтермедіат **76** для реакції йодоциклізації, яку проводили за класичних умов з надлишком йоду та натрій гідрокарбонату в ацетонітрилі. Суттєвим обмеженням даної схеми синтезу є її перша стадія, яка не працює у випадку інших альдегідів, наприклад, циклобутанкарбальдегіду або циклопропанкарбальдегіду.

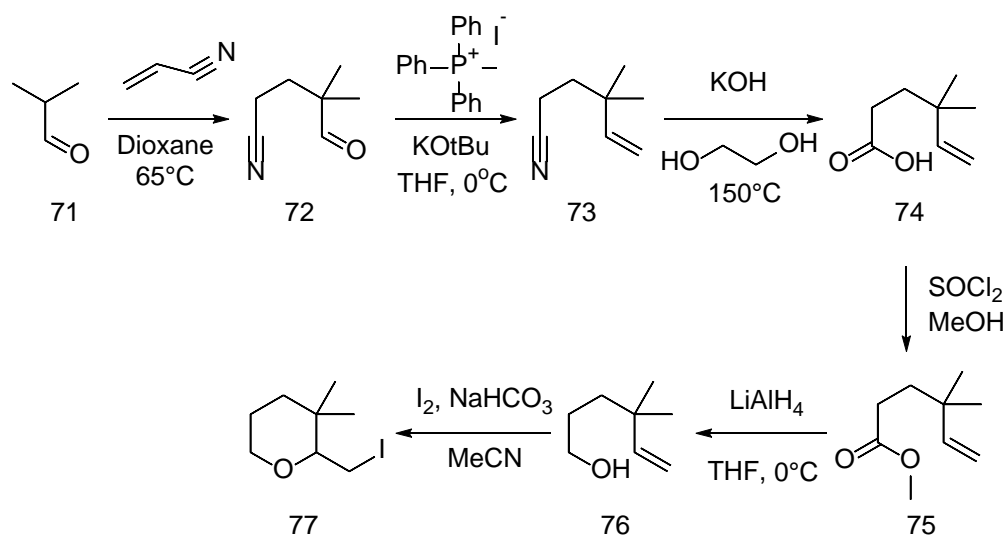


Схема 5

## 2.3. Синтез 2,2,6-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану

Ключовою реакцією у синтезі алкенолів **79** є реакція Гріньяра між пент-4-еніл магній бромідом та відповідним кетоном. Реактив Гріньяра генерували *in situ* із 5-бромопент-1-ену та магнієвої стружки у присутності каталітичної кількості йоду. Реакцію успішно проводили для широкого кола різноманітних циклічних кетонів з помірними виходами. З отриманими алкенолами проводили реакцію йодоциклізації з надлишком натрій гідрокарбонату в ацетонітрилі за кімнатної температури (Схема 6).

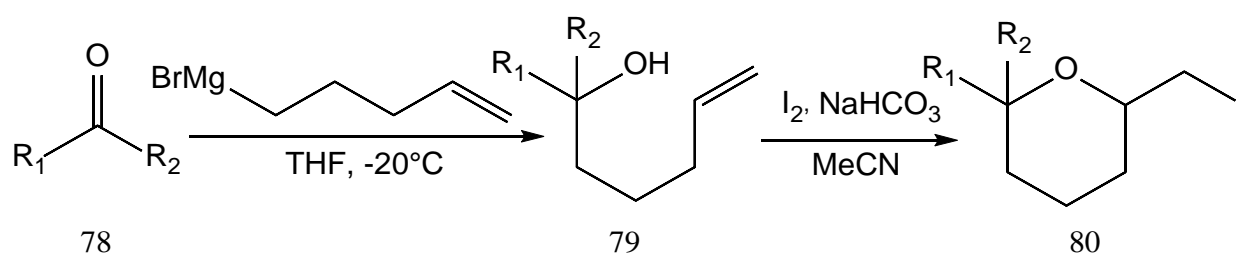


Схема 6

Таблиця 2

Позначення молекули	Вихідні кетони для реакції Гріньяра
a	
b	
c	
d	
e	
f	

З отриманими йодидами проводили подальші функціональні перетворення у відповідні аміни, кислоти та спирти, які далі окиснювали у кислоти, з використанням загальних методик [33]. Для *трет*-бутилового естеру та *N*-

Вос-захищених піперидинів, азетидинів застосовували методику відновлення азидів за допомогою водню з каталізатором Pd/C, для решти азидів – трифенілфосфін по методу Штаудінгера (Схема 7). Для деяких похідних, що містять піперидиновий та азетидиновий фрагменти також проводили зняття та постановку захисних груп. Зокрема, *tert*-бутилоксикарбонільну захисну групу (Boc) знімали за допомогою розчину хлоридної кислоти в діоксані чи діетиловому етері на прикладі піперидинових спіроциклічних похідних (Схема 8).

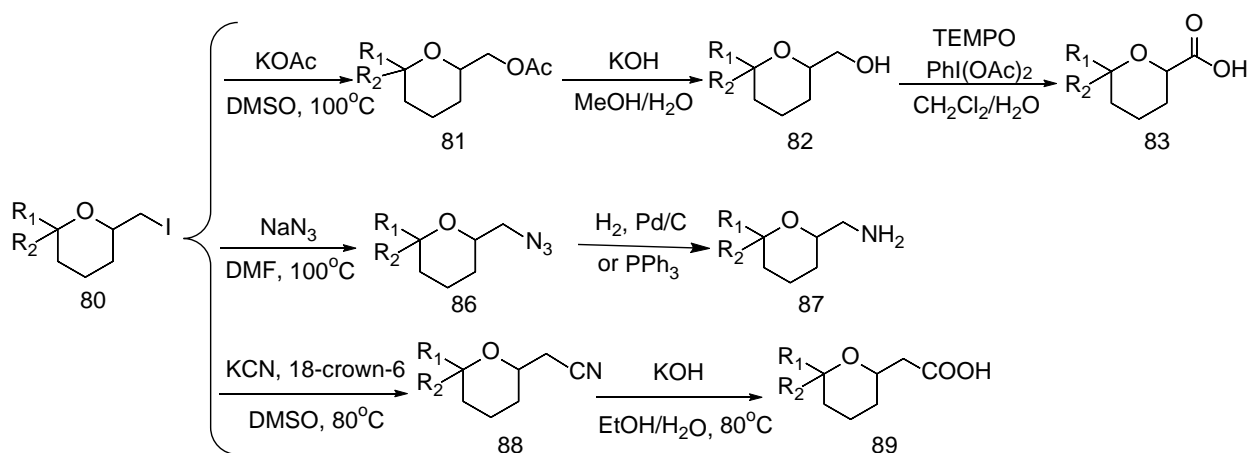


Схема 7

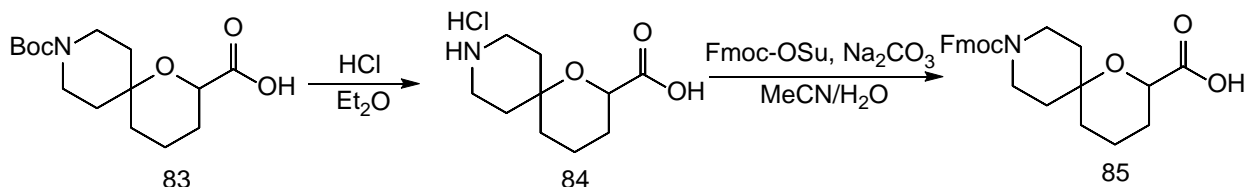
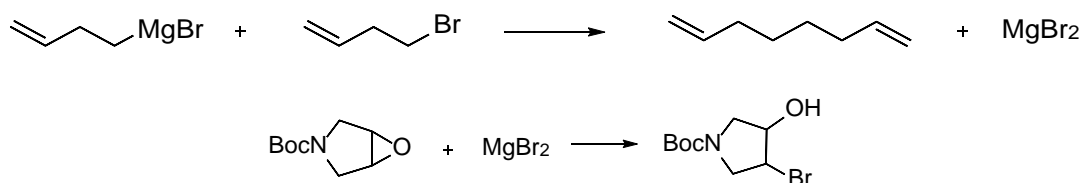


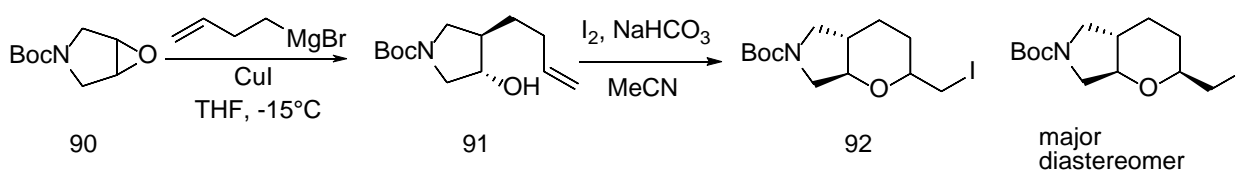
Схема 8

#### 2.4. Синтез 2,3,6-тризаміщених функціоналізованих похідних тетрагідропірану

Реактиви Гріньяра також можна використовувати для розкриття епоксидів, у результаті чого будуть отримані ациклічні попередники для йодоциклізації у конденсовані тетрагідропірани. У даному випадку в реакції Гріньяра використовували генерований *in situ* бут-3-ен-1-іл магній бромід та каталітичну кількість купрум (I) йодиду. У процесі приготування бут-3-ен-1-іл магній броміду останній частково реагує з вихідним 4-бромобут-1-еном з утворенням магній броміду, унаслідок чого бромід-аніон розкриває епоксид:

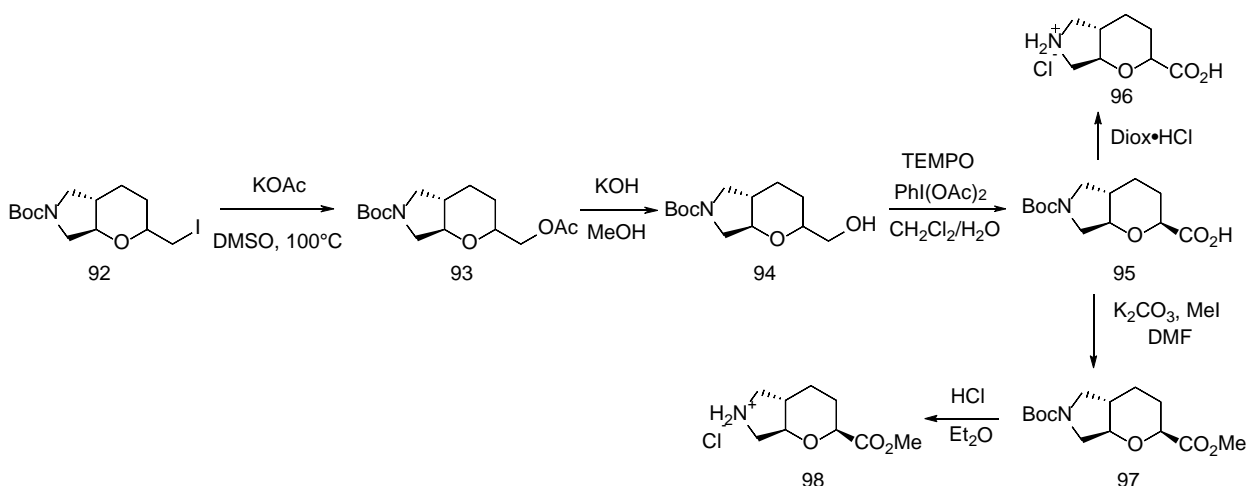


Проте небажаний бромід може бути відділений за допомогою флеш-хроматографії після йодоциклізації, яка відбувається за класичних умов з надлишком йоду, натрій гідрогенкарбонату в ацетонітрилі. При цьому переважно утворюється один діастереомер йодиду у відношенні 4:1 до іншого ізомеру.



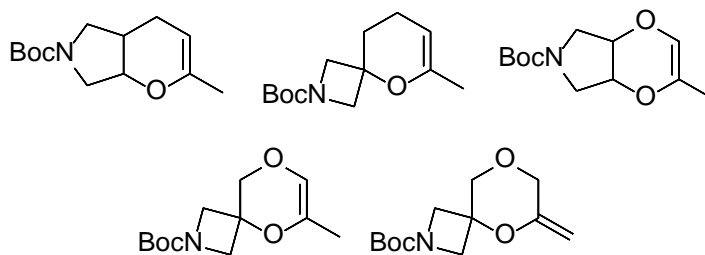
### Схема 9

Подальші функціональні перетворення полягали у нуклеофільному заміщенні йодиду з калій ацетатом, лужному гідролізі ацетату до спирту та окисненні спирту до відповідної кислоти. Із NBoc-захищеною амінокислотою також проводили естерифікацію та зняття захисної групи.



### Схема 10

Крім того, у ході реакції заміщення йоду на ацетат утворювався незвичний побічний продукт елімінування йодиду із подвійним зв'язком усередині тетрагідропіранового циклу. Схожі та інші продукти елімінування у меншій кількості фіксувалися і в деяких інших NBoc-захищених амінах:



## 2.5. Синтез 2,2,6-тризаміщених функціоналізованих похідних 1,4-діоксану

Ключовим етапом в синтезі алілоксиспиртів **102** є розкриття епоксиду натрієвим алкоголятом алілового спирту. Оксирани **101** для такого розкриття можна отримати приготувати із вихідних кетонів. Для цього за допомогою реакції Віттіга із кетона отримуємо алкен **100**, який окиснюємо до епоксиду із *meta*-хлорнадбензойною кислотою (mCPBA). При цьому у випадку **a** утворення оксиранового циклу відбувається з низьким виходом.

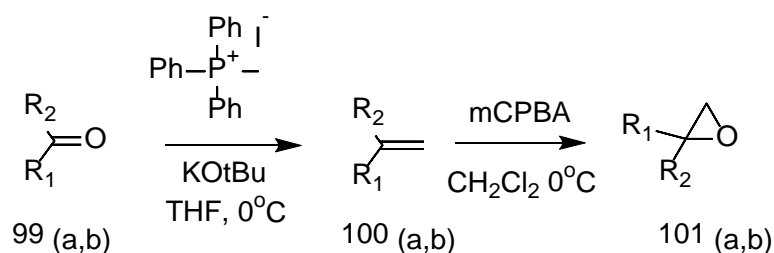


Схема 11

Таблиця 3

Позначення молекули	Епоксиди
a	
b	
c	

Йодоциклізацію проводили у стандартних умовах з потрійним надлишком  $I_2$  і  $NaHCO_3$  в MeCN за кімнатної температури. Відмінність проходження реакції утворення йодометильних похідних 1,4-діоксану від тетрагідропірану полягає у зменшенні виходу йодоетерифікації та зростанні часу, протягом якого відбувається циклізація. Зокрема, через 14 годин конверсія реакції не

повна і не демонструє зростання з часом за даними  $^1\text{H}$  NMR. Для повної конверсії необхідно повністю виділити синтез та здійснити повторну постановку із меншою кількістю  $\text{I}_2$  і  $\text{NaHCO}_3$ . Схожий хід реакції відмічали і у випадку синтезу 6-(йодометил)-2,2-диметил-1,4-діоксану [18]. Водночас повторна постановка йодоциклізації часто зменшує загальний вихід реакції, тому більш доцільним є виділення синтезу навіть без повної конверсії, що дозволяє отримати середні виходи (40-48%).

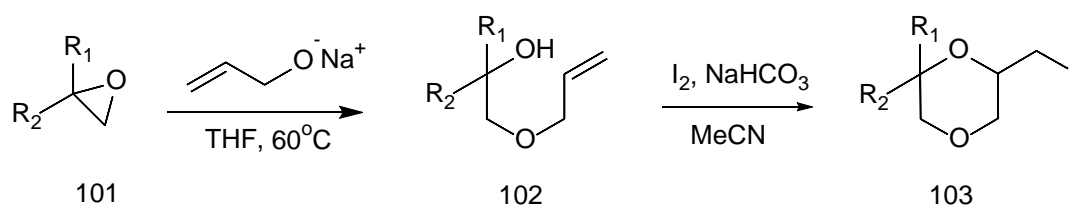


Схема 12

По стандартних методиках були отримані цільові спирти, аміни та кислоти із відповідних йодидів **103**. Для даних похідних діоксанів, що містять NBoc-захищені фрагменти піперидину, піролідину, азетидину загалом характерні дещо нижчі виходи кінцевих продуктів перетворень, ніж у випадку простіших аліфатичних замісників без атомів Нітрогену у своєму складі.

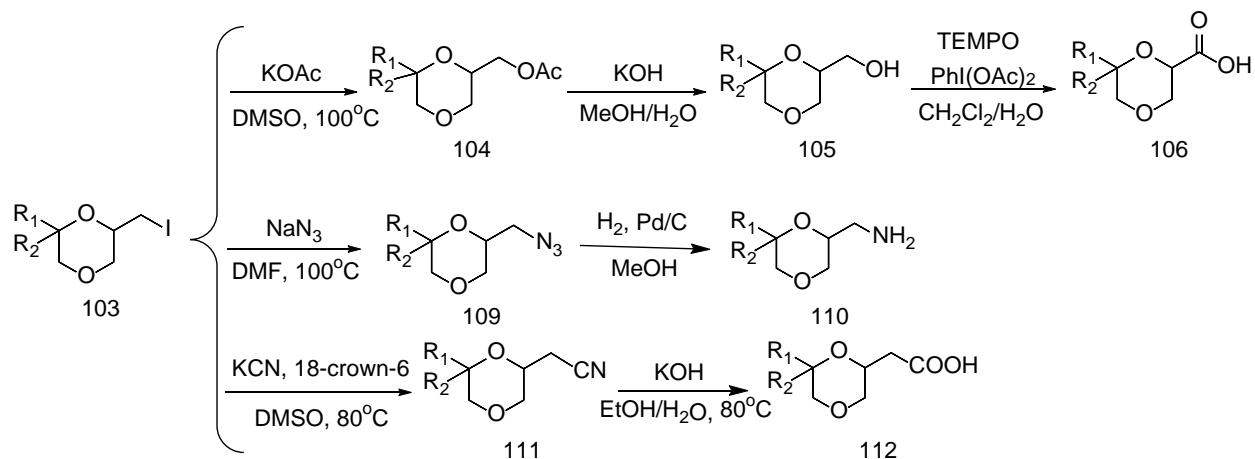


Схема 13

Окиснення спиртів до кислот здійснювали по стандартній методиці із  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  і каталітичною кількістю TEMPO. Далі проводили зняття та встановлення різних захисних груп на атом Нітрогену піперидинового, піролідинового, азетидинового циклу. Для зняття Boc-захисної групи використовували розчин хлоридної кислоти в діоксані або діетиловому етері. Постановку

флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc) захисної групи здійснювали в основних умовах з  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та Fmoc-O-сукцинімідом (Схема 14, на прикладі піперидину).

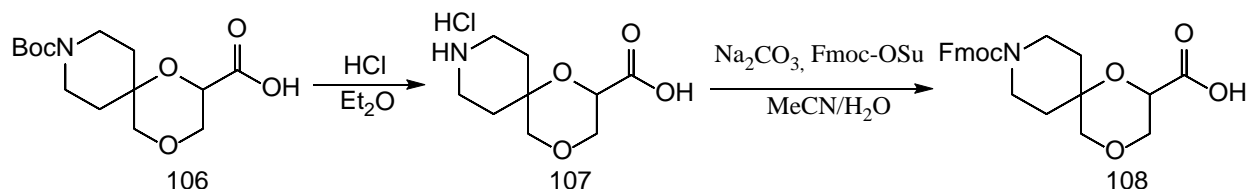


Схема 14

## 2.6. Синтез 2,3,5-тризаміщених функціоналізованих похідних 1,4-діоксану

Як і в попередньому розділі, розкриття епоксиду відбувається із натрієвим алкоголятом алілового спирту. У результаті ми отримуємо алкенол **114** із розташуванням замісників у *транс*-положенні відносно піролідинового кільця. Йодоциклізація такого ненасиченого спирту відбувається з дуже низьким виходом та невисокою чистотою продукту, тому, щоб покращити результат було змінено конфігурацію замісників на *цис*. Для цього проводили реакцію Міцунобу із *para*-нітробензойною кислотою (PNB) та гідролізували отриманий естер **115**. Змінена конфігурація дозволила суттєво підвищити вихід подальшої реакції йодоциклізації, яка також відбувається без повної конверсії вихідного алкену.

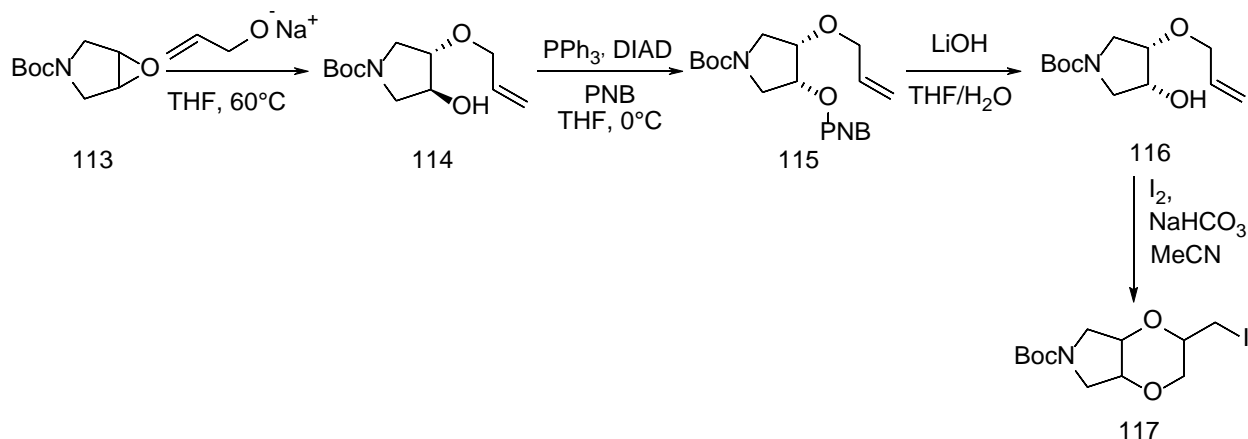


Схема 15

Далі проводилися аналогічні до попередніх розділів перетворення функціональних груп за стандартними методиками. Причому, у випадку нуклеофільного заміщення із калій ціанідом спостерігалось суттєве зменшення ви-

ходу реакції. Натомість із *N*-Вос-захищеним спиртом було проведено ще кілька перетворень, які полягали в окисненні та знятті *tert*-бутилоксикарбонільної захисної групи із спирту та кислоти.

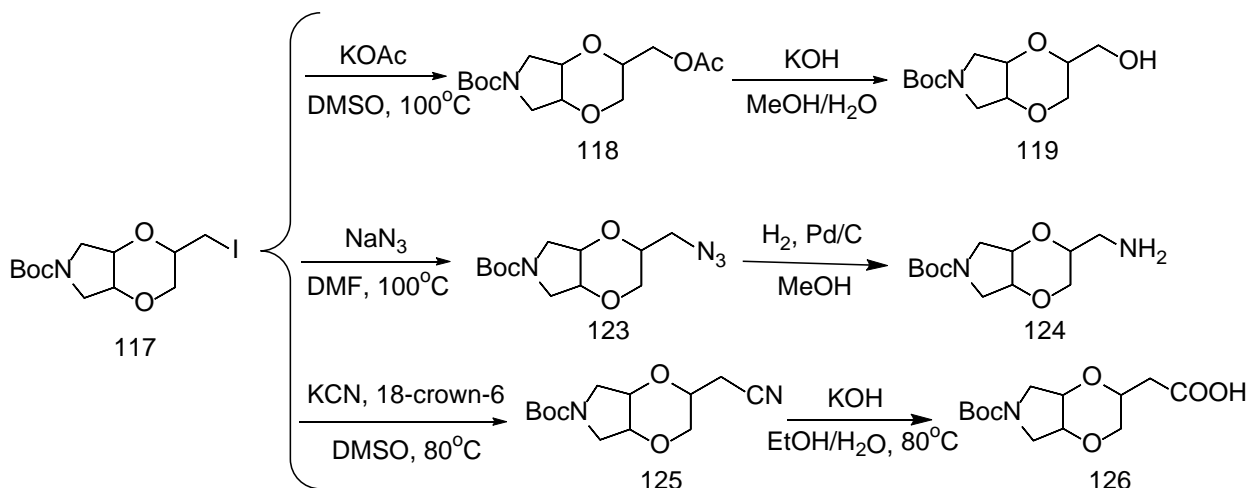


Схема 16

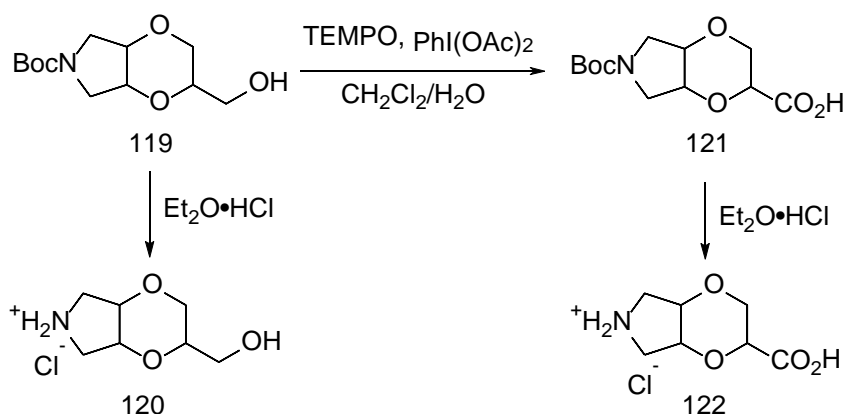


Схема 17

## 2.7. Синтез 2,5-дизаміщених функціоналізованих похідних морфоліну

За допомогою йодоциклізації можна здійснювати синтез нітрогеновмісних шестичленних гетероциклів, зокрема морфолінів та піперидинів. Така циклізація може проходити не лише із ненасиченими спиртами з подвійним зв'язком у відповідному положенні, а й з аналогічними амінами. На відміну від гідроксильної групи, аміногрупа містить два активні атоми Гідрогену, через що на різних стадіях синтезу можуть відбуватися побічні реакції, наприклад, небажані процеси алкілування. Тому на етапі йодоциклізації використовують *N*-Вп-захищені аміни.

На першій стадії бензиламін розкриває 2-(трифторометил)оксиран по менш заміщеному атому Карбону, і на отриманий аміноспирт **128** ставимо трет-бутилоксикарбонільну (Boc) захисну групу. Таким чином, ми повністю захистили нашу аміногрупу і проводимо алкілювання алілбромідом гідроксильної групи з використанням натрій гідриду. Далі знімаємо Boc захисну групу та отримуємо готовий інтермедіат **131** для реакції йодоциклізації, яка відбувається так само в ацетонітрилі із доволі хорошим виходом (69%) та повною конверсією вихідного алкєну. Проте, на відміну від попередніх циклізацій у даному випадку як основу використовуємо  $K_2CO_3$  замість  $NaHCO_3$ .

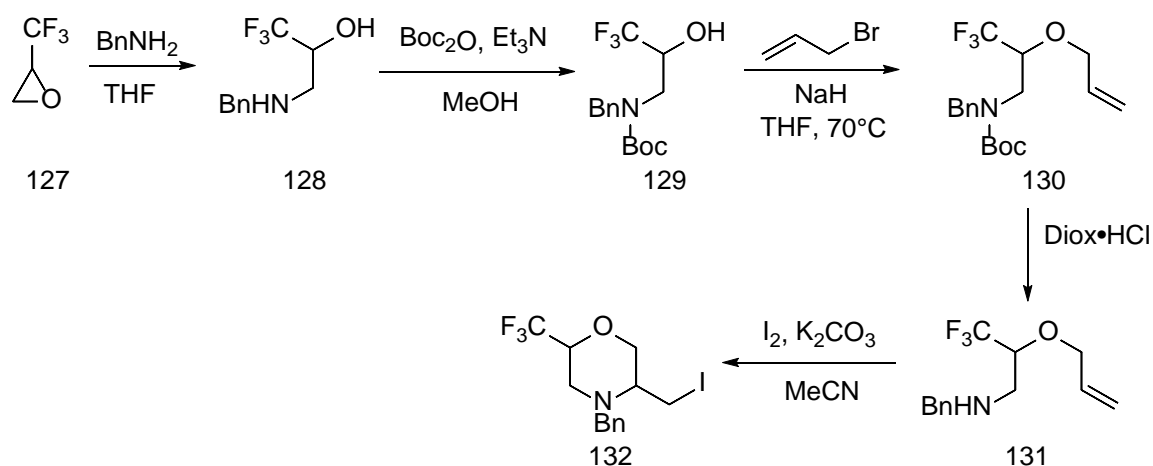


Схема 18

## 2.8. Синтез 2,2,5-тризаміщених функціоналізованих похідних морфоліну

Йодоциклізація з таким типом заміщення морфолінів також відбувається через атом Нітрогену, але підхід до синтезу ациклічного ненасиченого *N*-*Bn*-захищеного аміну відрізняється. На першому етапі аміноспирт **133** реагує із бензальдегідом з утворенням іміну. Таким чином, у сполуці **134** атом Нітрогену є захищеним і можливо провести алкілювання гідроксильної групи алілбромідом з використанням натрій гідриду як основи. Після цього імін відновлюємо за допомогою натрій боргідриду в метанолі та отримуємо цільовий ациклічний прекурсор для реакції йодоциклізації. Циклізація відбувається аналогічно, як для субстрату **131**: з надлишком йоду та калій карбонату в ацетонітрилі при кімнатній температурі. При цьому спостерігалася повна конверсія вихідного алкєну та доволі високий вихід продукту (73%).

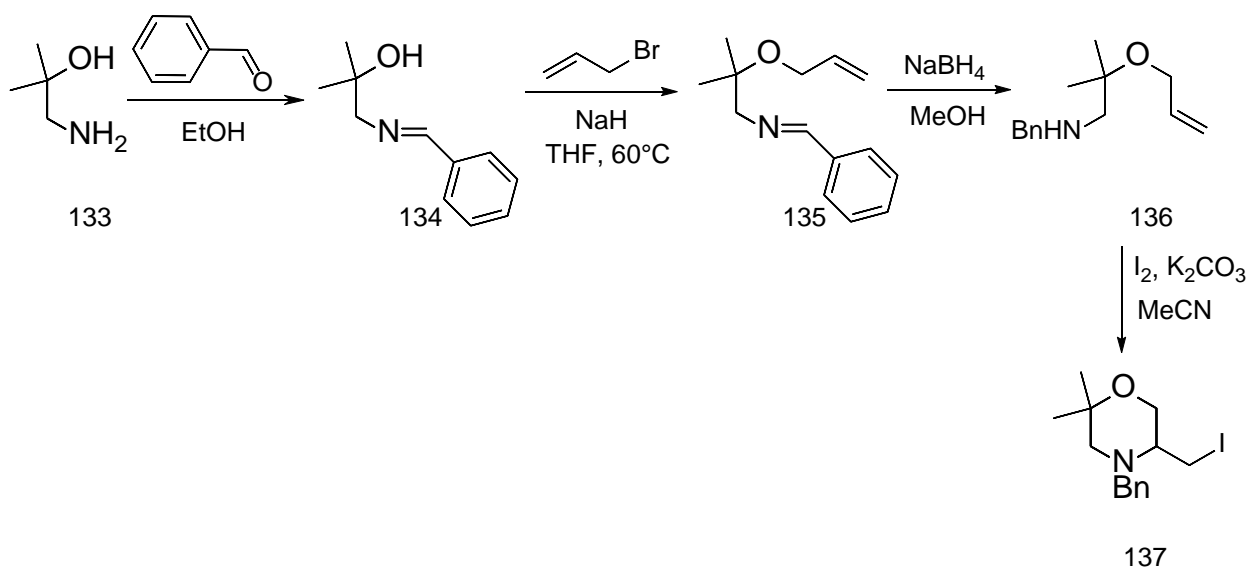


Схема 19

## 2.9. Синтез 2,5,5-тризаміщених функціоналізованих похідних піперидину

Синтез функціоналізованих похідних піперидинів за допомогою йодоциклізації має свої особливості у порівнянні з іншими вищенаведеними гетероциклами. На першій стадії відбувається уже описане в розділі (2.1) алкілювання нітрилу 4-бромобут-1-еном з використанням LDA як основи. Далі проводили відновлення нітрильної групи за допомогою літій алюмогідриду, і на отриманий амін ставили захист у вигляді *трет*-бутилоксикарбонільної групи. *N*-Вос-захищений амін **141** вступав у реакцію йодоциклізації.

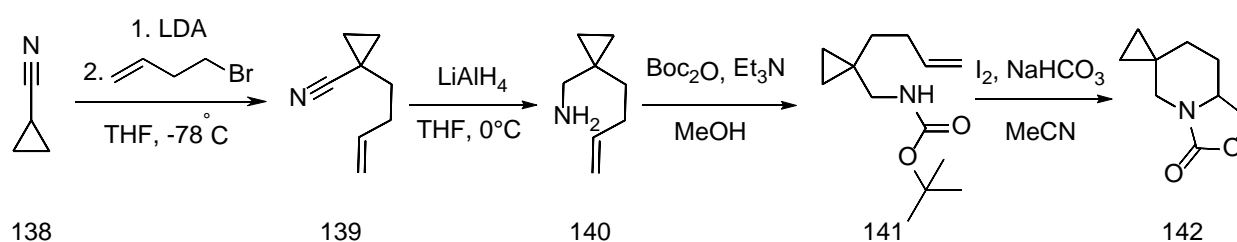


Схема 20

Умови проведення реакції загалом ті самі, що і для інших гетероциклів: використовується дещо більший надлишок йоду та натрій гідрокарбонату, відбувається в ацетонітрилі за кімнатної температури. Водночас продуктом циклізації є не йодид, а карбамат **142**. Імовірно йодид може утворюватися в ході реакції, а потім заміщуватися атомом Оксигену із *трет*-бутилоксикарбонільної групи. *Трет*-бутильний фрагмент, що вивільняється в

ході циклізації, перехоплюється неподіленою електронною парою Нітрогену ацетонітрилу і в результаті утворює *N*-(*трет*-бутил)ацетамід.

Подальші функціональні перетворення карбамату полягали у його лужному гідролізі до аміноспирту **143**. Потім на аміногрупу встановлювали *Boc*-захист, а гідроксильну групу окиснювали до альдегідної групи за допомогою реакції Сверна. Отриманий альдегід перетворювали в оксим **146**, генеруючи гідроксиламін із його гідрохлориду за допомогою натрій метаноляту. Оксим відновлювали воднем до аміну **147** з використанням каталізатора Ni (Ренея).

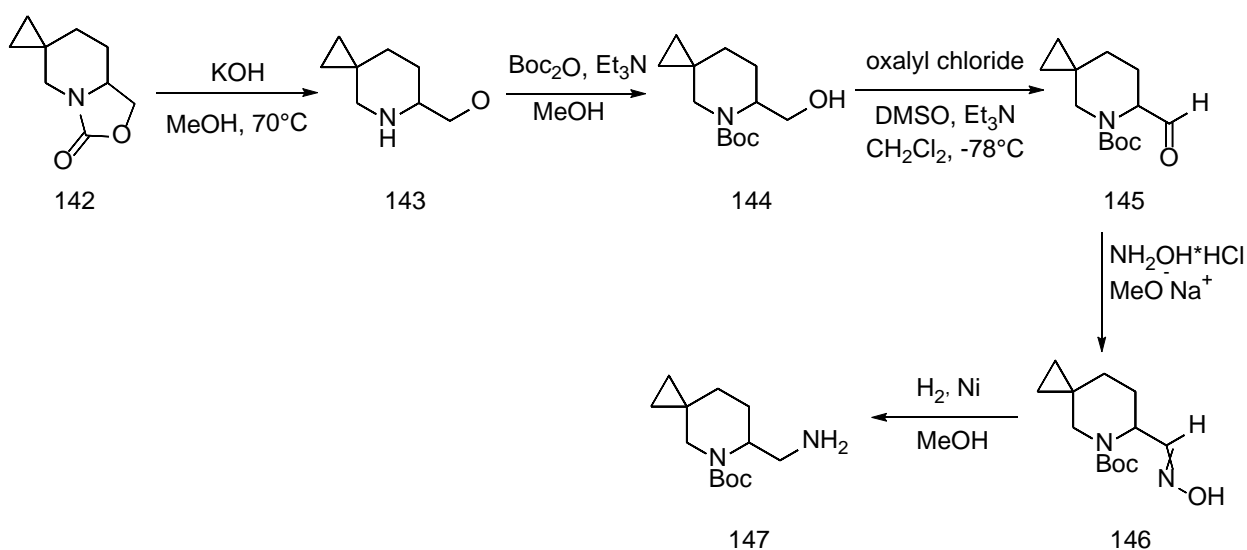


Схема 21

### РОЗДІЛ 3. Експериментальна частина

#### Загальна методика синтезу ненасичених естерів (58a, 58b)

##### Етил 2,2-диметилгекс-5-еноат (58a)

До розчину LDA (1.2 екв) в ТГФ під аргоном при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по краплях етил 2-метилпропаноат (161 г, 1.39 моль, 1 екв) та перемішували 1 год. Далі при  $78^{\circ}\text{C}$  до реакційної суміші додавали краплями 4-бромобут-1-ен (244 г, 1.81 моль, 1.3 екв) та вимішували 14 год за кімнатної температури. Потім реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагували з МТБЕ (2 x 1л). Органічну фазу промивали розчином натрій хлориду, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували під вакуумом.

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 10/90). Вихід: 139 г (59%), безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.01 – 4.95 (m, 1H), 4.93 – 4.88 (m, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.25 – 1.21 (m, 3H), 1.16 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.7, 138.5, 114.4, 60.2, 42.0, 39.8, 29.3, 25.1, 14.2. GC/MS (EI):  $m/z = 170$   $[\text{M}]^+$ .

##### Метил 4-(бут-3-ен-1-іл)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилат (58b)

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 30/70). Вихід: 138 г (84%), безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.60 (ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.5$  Hz, 1H), 4.94 – 4.82 (m, 1H), 4.80 (dt,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1H), 3.67 (dt,  $J = 11.7, 3.6$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (td,  $J = 11.7, 2.1$  Hz, 2H), 1.95 (dt,  $J = 13.4, 2.4$  Hz, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0, 137.8, 114.8, 65.4, 51.7, 44.8, 39.9, 34.2, 28.0. LC/MS (CI):  $m/z = 199$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

##### Методика синтезу метил 1-(бут-3-ен-1-іл)циклопропан-1-карбоксилату (63)

Циклопропанкарбонітрил (125 г, 1.87 моль, 1 екв) додавали по краплях до розчину LDA (240 г, 2.24 моль, 1.2 екв) в ТГФ (2.5 л) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в інертній атмосфері, та суміш перемішували протягом 30 хв при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Потім крап-

линим способом додавали 4-бромобут-1-ен (328 г, 2.43 моль, 1.3 екв) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , реакційну суміш перемішували протягом двох годин. Температура поступово піднімалася до  $0^{\circ}\text{C}$ , і реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водний шар екстрагували МТБЕ (2 x 1л), об'єднані органічні промивали брайном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та видаляли розчинники під вакуумом. Потім до розчину нітрилу **61** (52.0 г, 0.430 моль, 1 екв) в етиленгліколі (250 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (8.51 г, 0.473 моль, 1.1 екв) додавали калій гідроксид (72.2 г, 1.29 моль, 3 екв), після чого перемішували при  $150^{\circ}\text{C}$  протягом 14 год. Реакційну суміш охолоджували, розводили водою та промивали з МТБЕ (3 x 300 мл). Далі додавали  $\text{NaHSO}_4$  доки не досягнули рівня  $\text{pH} = 2$ . Водний шар екстрагували з МТБЕ (3 x 300 мл) та об'єднані органічні шари промивали брайном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували під вакуумом. Потім суміш кислоти (50.0 г, 0.357 моль, 1 екв),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (98.5 г, 0.714 моль, 2 екв),  $\text{MeI}$  (101 г, 0.714 моль, 2 екв) в ДМФ (300 мл) перемішували протягом 14 год при кімнатній температурі. Суміш розводили водою (1.2 л) та екстрагували з МТБЕ (3 x 400 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3 x 300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували під вакуумом.

Сполука була очищена за допомогою перегонки. Вихід: 30.2 г (11%), безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77 (ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.6$  Hz, 1H), 5.11 – 4.72 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.26 – 2.04 (m, 2H), 1.69 – 1.41 (m, 2H), 1.15 (q,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 0.66 (q,  $J = 4.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.14, 138.03, 113.91, 51.18, 32.96, 31.50, 22.66, 15.19. GC/MS (EI):  $m/z = 154$   $[\text{M}]^+$ .

### Загальний методика синтезу ненасичених спиртів (**59**, **64**)

#### (4-(бут-3-ен-1-іл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанол (**59b**)

До суспензії  $\text{LiAlH}_4$  (23.8 г, 0.627 моль, 0.9 екв) в ТГФ (2 л) при  $0^{\circ}\text{C}$  додавали по краплях ненасичений естер **58b** (138 г, 0.697 моль, 1 екв) та перемішували 14 год за кімнатної температури. При охолодженні повільно краплинно добавляли 30% водний розчин КОН. Отриманий осад фільтрували,

промивали кілька разів ТГФ, фільтрат сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та видаляли розчинник під вакуумом.

Вихід: 81.1 г (68%), безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.79 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.05 – 4.94 (m, 1H), 4.91 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.48 (ddd,  $J = 15.1, 7.5, 3.6$  Hz, 4H), 1.38 (dt,  $J = 13.8, 5.3$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0, 114.2, 66.6, 63.5, 34.9, 33.6, 32.3, 27.2. LC/MS (CI):  $m/z = 171$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### **2,2-диметилгекс-5-ен-1-ол (59a)**

Вихід: 80.1 г (78%); безбарвна рідина.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87 – 5.62 (m, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.84 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 0.79 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.5, 113.9, 71.6, 37.8, 35.0, 28.3, 23.8, 23.8. GC/MS (EI):  $m/z = 128$   $[\text{M}]^+$ .

#### **Методика синтезу 4,4-диметилгекс-5-енової кислоти (74)**

До розчину 2-метилпропаналу (100 г, 1.39 моль, 1.0 екв), акрилонітрилу (92.2 г, 1.74 моль, 1.25 екв) та гідрохінону (0.46 г, 0.0042 моль, 0.003 екв) в 1,4-діоксані (300 мл) додавали 5% водний розчин  $\text{NaOH}$  (5.54 г, 0.138 моль, 0.08 екв). Утворену суміш перемішували протягом 2 год при  $65^\circ\text{C}$ . Потім реакційну суміш охолоджували та концентрували під вакуумом. Залишок розводили з водою та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 800 мл). Комбіновані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, та видаляли розчинник на роторі. Потім до суспензії метилтрифенілфосфоній йодиду (756 г, 1.87 моль, 1.3 екв) в ТГФ (3 л) при  $0^\circ\text{C}$  порціями додавали трет-бутилат калію (194 г, 1.73 моль, 1.2 екв), та утворена суміш перемішувалася протягом 2 год. Після цього додавали по краплях альдегід **72** (180 г, 1.44 моль, 1.0 екв) і реакційну суміш перемішували протягом 14 год при кімнатній температурі. Потім ТГФ розводили з водою (2 л) та екстрагували з МТБЕ (2 x 1.5 л). Об'єднані органічні екстракти промивали розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над натрій сульфатом та концентрували при пониженому тиску. Залишок чистили методом флеш-

хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан, 1:4). До розчину 4,4-диметилгекс-5-еннітрилу (98.7 г, 0.802 моль, 1.0 екв) в етиленгліколі (400 мл), H<sub>2</sub>O (15.9 г, 0.882 моль, 1.1 екв) присипали KOH (135 г, 2.41 моль, 3.0 екв), після чого перемішували при 150°C протягом 14 год. Потім реакційну суміш охолоджували, розводили з водою (1.6 л) та промивали з МТБЕ (3 x 600 мл). Далі додавали NaHSO<sub>4</sub> поки не досягли кислого рН. Водний шар екстрагували з МТБЕ (2 x 1000 мл) та об'єднані органічні екстракти промивали розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували під вакуумом. Вихід: 87.5 г (44%), жовта рідина. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.36 (br s, 1H), 5.69 (ddd, *J* = 17.5, 10.7, 1.6 Hz, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 2H), 2.25 (ddd, *J* = 10.2, 5.8, 1.6 Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.40, 146.43, 111.12, 36.22, 35.70, 29.44, 25.96. GC/MS (EI): *m/z* = 142 [M]<sup>+</sup>.

#### Методика синтезу 4,4-диметилгекс-5-ен-1-олу (76)

До розчину 4,4-диметилгекс-5-енової кислоти (87.5 г, 0.616 моль, 1 екв) в метанолі (400 мл) додавали по краплях SOCl<sub>2</sub> (147 г, 1.23 моль, 2 екв) при 0°C після чого перемішували при 40°C протягом 14 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для отримання цільового продукту. Вихід (78.8 г, 0.505 моль, 82%). До суспензії LiAlH<sub>4</sub> (17.3 г, 0.455 моль, 0.9 екв) в ТГФ (2 л) при 0°C додавали по краплях ненасичений естер **75** (78.8 г, 0.505 моль, 1 екв) та перемішували 14 год за кімнатної температури. При охолодженні повільно краплинно добавляли 30% водний розчин KOH. Отриманий осад фільтрували, промивали кілька разів ТГФ, фільтрат сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та видаляли розчинник під вакуумом.

Вихід: 58.0 г (74%), безбарвна рідина. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.74 (ddd, *J* = 18.9, 10.7, 2.2 Hz, 1H), 4.92 – 4.85 (m, 2H), 3.56 (td, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.60 – 1.41 (m, 2H), 1.29 (ddd, *J* = 11.4, 5.7, 2.1 Hz, 2H), 0.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.18, 110.48, 63.40, 38.53, 36.22, 27.93, 26.67. GC/MS (EI): *m/z* = 128 [M]<sup>+</sup>.

#### Загальна методика синтезу алкенів (100a, 100b)

До суспензії tBuOK (145 г, 1.3 моль) в ТГФ (3.5 л) добавляли метилт-рифенілфосфоній йодид (568 г, 1.4 моль), та суміш перемішується протягом 1 год при 0°C. Далі при охолодженні по краплям додавали розчин кетону **99b** (200 г, 1.08 моль) в ТГФ (500 мл) та залишали перемішуватися протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl (800 мл), розбавляли водою та екстрагували з МТБЕ (2×800 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та видаляли розчинник під вакуумом із подальшою флеш-хроматографією МТБЕ, гексаном.

#### **Трет-бутил-3-метилепіролідин-1-карбоксилат (100b)**

Вихід: 113 г (57%), жовтувата рідина. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.91 (dt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 2H), 3.97 – 3.72 (m, 2H), 3.41 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

#### **Трет-бутил-3-метиленазетидин-1-карбоксилат (100a)**

Вихід: 109 г (55%), жовтувата рідина. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.92 (s, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.57 – 4.23 (s, 4H), 1.39 (s, *J* = 1.2 Hz, 9H). GC/MS (EI): *m/z* = 169 [M]<sup>+</sup>.

#### **Загальна методика синтезу оксиранив (101a, 101b)**

До розчину алкену **100b** (91.1 г, 0.5 моль) в дихлорметані (900 мл) додавали mCPBA (172.5 г, 1 моль) при 0°C та вимішували протягом 14 годин. Потім добавляли насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (700 мл), суміш перемішувалася 30 хв, відділяли органічну фазу і додавали насичений водний розчин Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (600 мл). Суміш вимішували 1 год та знову відділяли органічну фазу, яку ще 3 рази промивали розчином NaHCO<sub>3</sub> (800 мл). Отриманий екстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та видаляли розчинник під вакуумом.

#### **Трет-бутил-1-окса-5-азаспіро[2.4]гептан-5-карбоксилат (101b)**

Вихід: 65.9 г (72%), безбарвна рідина. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.20 (h, *J* = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 13.5, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.39 – 1.40 (s, 9H).

#### **Загальна методика синтезу ненасичених спиртів (102a-c)**

**Трет-бутил-3-((алілокси)метил)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилат (102b)**

Проп-2-ен-1-ол (151 г, 2.60 моль, 4.0 екв) додавали по краплях до суспензії NaH (60% в мінеральному маслі) (52 г, 1.30 моль, 2.0 екв) в ТГФ (2 л). Утворену суміш перемішували протягом 1 год, потім додавали по краплях розчин оксирану **101b** (129 г, 0.649 моль, 1.0 екв) в ТГФ. Реакційна суміш перемішувалася протягом 14 год при 60°C. Потім ТГФ упарювали на роторі, залишок розводили водою та екстрагували з МТБЕ (2 x 1 л). Органічний екстракт промивали розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та видаляли розчинник під вакуумом.

Сполука була отримана у вигляді безбарвної олії (150 г, 90%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84 – 5.73 (m, 1H), 5.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.33 – 3.10 (m, 3H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5, 134.2, 117.3 та 117.2, 79.1, 78.9 та 78.1, 74.3, 72.4 та 72.3, 55.5 та 55.3, 44.6 та 44.1, 35.2 та 34.5, 28.4. LC/MS (CI): *m/z* = 158 [M+H–CO<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**Трет-бутил-3-((алілокси)метил)-3-гідроксиазетидин-1-карбоксилат (102a)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 30/100 до 100/0). Продукт був отриманий у вигляді жовтуватої олії (38 г, 24%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.97 – 5.65 (m, 1H), 5.33 – 4.94 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 5H), 3.47 (s, 2H), 1.34 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.48, 134.10, 117.64, 79.59, 74.10, 72.43, 69.02, 28.30. GC/MS (EI): *m/z* = 243 [M]<sup>+</sup>.

**Трет-бутил-4-((алілокси)метил)-4-гідроксопіперидин-1-карбоксилат (102c)**

Продукт був отриманий у вигляді безбарвної олії (137 г, 90%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 (dddt, *J* = 16.0, 10.8, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 5.18 (dt, *J* = 17.3, 1.9 Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.20 (d, *J* =

1.9 Hz, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.42 – 1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.5, 134.4, 116.8, 79.0, 77.8, 72.1, 69.0, 39.6 and 38.9, 33.6, 28.3. LC/MS (CI):  $m/z$  = 172  $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ .

#### **Трет-бутил-3-(алілокси)-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат (114)**

Сполука була отримана у вигляді жовтої олії (220 г, 93%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96 – 5.65 (m, 1H), 5.28 – 4.99 (m, 2H), 4.16 (dt,  $J$  = 4.7, 2.2 Hz, 1H), 3.96 (q,  $J$  = 7.7, 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.66 – 3.41 (m, 3H), 3.41 – 3.18 (m, 2H), 1.38 (s,  $J$  = 2.2 Hz, 9H). GC/MS (EI):  $m/z$  = 243  $[\text{M}]^+$ .

#### **Методика синтезу 2-(алілокси)-N-бензил-3,3,3-трифторопропан-1-аміну (131)**

Епоксид **127** (8.80 г, 0.079 моль, 1 екв) додавали по краплях до охолодженого розчину бензиламіну (7.56 г, 0.071 моль, 0.95 екв) в тетргідрофурани (25 мл), та утворену суміш перемішували протягом 14 год при кімнатній температурі. Потім ТГФ видаляли під вакуумом і  $\text{Wos}_2\text{O}$  (20.1 г, 0.092 моль, 1.3 екв) додавали по краплях до розчину **128** (11.7 г, 0.071 моль, 1 екв) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (14.3 г, 0.142 моль, 2 екв) в MeOH (100 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 14 год при кімнатній температурі. Після чого бензил(3,3,3-трифторо-2-гідроксипропіл)карбамат (21.5 г, 0.067 моль, 1 екв) додавали по краплях до суспензії NaH (60% в мінеральному маслі) (5.36 г, 0.134 моль, 2 екв) в ТГФ (100 мл). Утворену суміш нагрівали до  $70^\circ\text{C}$  та перемішували протягом 1 год. Далі аліл бромід (8.92 г, 0.074 моль, 1.1 екв) додавали по краплях та суміш перемішували при  $70^\circ\text{C}$  протягом 14 год. Після охолодження добавляли насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 мл) і продукт екстрагували з МТБЕ (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над натрій сульфатом на концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в 5М HCl в діоксані та перемішували протягом 14 год при кімнатній температурі. Потім діоксан видаляли на роторі, залишок розчиняли у воді та промивали з МТБЕ (3 x 100 мл). Додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до водного шару поки не досягли лужного рН, потім воду екстрагували з МТБЕ (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали

брайном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували під вакуумом з отриманням цільового продукту.

Вихід: 6.9 г (48%), безбарвна олія.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 – 7.11 (m, 5H), 5.93 (ddt,  $J = 16.8, 11.4, 6.1$  Hz, 1H), 5.24 (ddd,  $J = 60.2, 39.2, 13.7$  Hz, 2H), 4.25 (ddd,  $J = 101.1, 12.5, 5.9$  Hz, 2H), 3.99 – 3.73 (m, 3H), 3.50 – 2.65 (m, 2H), 2.28 – 1.48 (br s, 1H). LC/MS (CI):  $m/z = 260$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Методика синтезу 2-(алілокси)-N-бензил-2-метилпропан-1-аміну (136)

Аміноспирт **133** (89 г, 1.0 моль) та бензальдегід (106 г, 1.0 моль) розчиняли в сухому етанолі (600 мл) та перемішували 14 год при кімнатній температурі. Етанол видаляли під вакуумом та отриманий 2-метил-1-[(фенілметиліден)аміно]пропан-2-ол (176 г, 0.994 моль, 1 екв) додавали по краплях до суспензії NaH (60% в мінеральному маслі) (86.2 г, 2 моль, 2 екв) в ТГФ (2.5 л). Утворену суміш нагрівали до  $60^\circ\text{C}$  та перемішували протягом 1 год. Потім краплинним способом добавляли аліл бромід (144 г, 1.19 моль, 1.2 екв) і суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  протягом 14 год. Після охолодження по краплях додавали насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) та розводили суміш водою (1.5 л), продукт екстрагували з МТБЕ (2 x 1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали брайном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували під вакуумом. Імін **135** (157 г, 0.724 моль, 1 екв) розчиняли в сухому метанолі та охолоджували в льодяній бані. Потім порційно присипали боргідрид натрію (34.4 г, 0.905 моль, 1.25 екв) і перемішували отриману суміш протягом 14 год при кімнатній температурі. Після цього добавляли невелику кількість води до реакції та видаляли метанол на роторі. Залишок розводили водою (1.5 л) та екстрагували з МТБЕ (2 x 1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали брайном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували під вакуумом з отриманням цільового продукту.

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 20/80). Вихід: 113 г (52%), жовтувата олія.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.08 (m, 5H), 5.91 (ddt,  $J = 17.3, 10.5, 5.4$  Hz, 1H),

5.35 – 4.96 (m, 2H), 3.97 – 3.66 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.23 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.38, 135.58, 127.84, 127.53, 126.31, 115.20, 74.70, 62.32, 57.26, 53.67, 23.59. LC/MS (CI):  $m/z = 220$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Методика синтезу трет-бутил ((1-(бут-3-ен-1-іл)циклопропіл)метил) карбамату (141)

Циклопропанкарбонітрил (90 г, 1.34 моль, 1 екв) додавали по краплях до розчину LDA (172 г, 1.61 моль, 1 екв) в ТГФ (2 л) при  $-78^\circ\text{C}$  в інертній атмосфері, та отриману суміш перемішували протягом 30 хв при  $-78^\circ\text{C}$ . Потім краплинним способом додавали 4-бромобут-1-ен (235 г, 1.74 моль, 1.3 екв) при  $-78^\circ\text{C}$ , реакційну суміш перемішували протягом двох годин. Температура поступово піднімалася до  $0^\circ\text{C}$ , і реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водний шар екстрагували МТБЕ (2 x 1л), об'єднані органічні промивали брайном, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та видаляли розчинники під вакуумом. Сполука була очищена за допомогою перегонки. Потім нітрил **139** (32.0 г, 0.264 моль, 1 екв) додавали по краплях до суспензії  $\text{LiAlH}_4$  (25.1 г, 0.661 моль, 2.5 екв) в ТГФ (1.6 л) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували 14 год при кімнатній температурі. При охолодженні повільно краплинно добавляли 30% водний розчин КОН. Отриманий осад фільтрували, промивали кілька разів ТГФ, фільтрат сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та видаляли розчинник під вакуумом. Далі  $\text{Woc}_2\text{O}$  (60.1 г, 0.276 моль, 1.3 екв) додавали по краплях до охолодженого в льодяній бані розчину аміну **140** (26.5 г, 0.212 моль, 1 екв) та триетиламіну (42.8 г, 0.424 моль, 2 екв) в метанолі (200 мл), після чого отриману суміш перемішували протягом 14 год при кімнатній температурі. Метанол видаляли під вакуумом для отримання цільового продукту.

Вихід: 30.9 г (10%), безбарвна олія.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80 (ddt,  $J = 16.7, 9.5, 6.3$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.02 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.14 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (dd,  $J = 9.4, 6.6$  Hz, 2H), 0.38 – 0.28 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.97, 138.75, 114.26, 78.93, 46.33, 34.17, 30.85, 28.35, 19.96, 10.49. LC/MS (CI):  $m/z = 170$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ .

## Загальна методика синтезу йодидів (65, 77, 80, 92, 103, 117)

### Трет-бутил-2-(йодометил)-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (103с)

До розчину ненасиченого спирту **102с** (137 г, 0.506 моль, 1 екв) в ацетонітрилі (2.5 л) додавали  $\text{NaHCO}_3$  (128 г, 1.52 моль, 3 екв) та перемішували протягом 1 год. Потім додавали  $\text{I}_2$  (386 г, 1.52 моль, 3 екв) та перемішували 14 год за кімнатної температури. Реакційну суміш обробляли насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  до знебарвлення та екстрагували з МТБЕ (2 x 1л). Органічна фаза була висушена над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрована і концентрована під вакуумом.

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 50/50). Одержані білі кристали,  $T_{\text{пл}} = 65\text{-}66^\circ\text{C}$  (95.6 г, 48%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 3H), 3.44 (dt,  $J = 11.4, 1.7$  Hz, 1H), 3.32 – 3.03 (m, 5H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39 – 1.31 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.7, 79.3, 73.9, 70.7, 70.6, 67.9, 38.9 and 38.4, 33.7, 28.7, 28.4, 26.9, 3.6. LC/MS (CI):  $m/z = 342$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ , 383  $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3]^+$ .

### 2-(йодометил)-5,5-диметилтетрагідро-2H-піран (65a)

Вихід: 117 г (74%), жовтувата олія.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.43 (dd,  $J = 11.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.4, 6.8$  Hz, 4H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  78.3, 76.7, 36.3, 29.7, 28.1, 26.8, 23.4, 10.1. LC/MS (CI):  $m/z = 255$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3-(йодометил)-2,9-діоксаспіро[5.5]ундекан (65b)

Вихід: 123 г (65%), помаранчеве масло.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.77 (dd,  $J = 11.4, 2.7$  Hz, 1H), 3.50 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.49 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.21 – 2.87 (m, 4H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (dt,  $J = 13.8, 5.3$  Hz, 1H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 1.19 (td,  $J = 13.5, 4.7$  Hz, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77.0, 75.5, 63.7, 63.1, 35.6, 33.7, 31.5, 30.0, 27.1, 10.1. LC/MS (CI):  $m/z = 297$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**6-(йодометил)-5-оксаспіро[2.5]октан (65c)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 20/80). Вихід: 82.2 г, 90%, безбарвна олія.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.35 (dt,  $J = 11.7, 6.0$  Hz, 1H), 3.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.03 (dd,  $J = 11.6, 2.4$  Hz, 1H), 1.96 (td,  $J = 13.2, 3.9$  Hz, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 1H), 1.57 – 1.33 (m, 1H), 1.19 – 0.81 (m, 1H), 0.58 – 0.39 (m, 1H), 0.29 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  76.90, 75.19, 31.79, 30.73, 17.44, 12.23, 8.96, 7.44. GC/MS (EI):  $m/z = 252$  [M] $^+$ .

**2-(йодометил)-3,3-диметилтетрагідро-2H-піран (77)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 20/80). Вихід: 33.3 г (61%), безбарвна олія.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.05 (dd,  $J = 11.3, 5.0$  Hz, 1H), 3.45 – 3.31 (m, 2H), 3.24 (dd,  $J = 10.7, 1.8$  Hz, 1H), 3.02 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.66 – 1.04 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86.6, 69.2, 39.0, 34.5, 27.9, 23.0, 18.4, 6.3. GC/MS (EI):  $m/z = 254$  [M] $^+$ .

**7-(йодометил)-2,6-діоксаспіро[4.5]декан (80a)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 50/50). Вихід: 211 г (43%), коричнева олія.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.08 - 3.72$  (m, 3H), 3.58 (dd,  $J = 13.8, 9.4$  Hz, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 1H), 3.15 (dd,  $J = 5.7, 1.8$  Hz, 2H), 2.28 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.31 (m, 4H), 1.28 – 1.07 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 83.9, 83.7, 79.8, 73.4, 72.7, 72.6, 68.3, 67.0, 41.4, 33.8, 32.9, 32.0, 31.2, 31.1, 21.6, 21.1, 10.5, 10.3$  ppm. GC/MS (EI): = 282 [M] $^+$ .

**2-(йодометил)-1,9-діоксаспіро[5.5]ундекан (80b)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 50/50). Вихід: 105 г (27%), безбарвна олія.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.91 (tt,  $J = 11.4, 2.7$  Hz, 1H), 3.81 (tt,  $J = 11.5, 2.6$  Hz, 1H), 3.63 (dt,  $J = 11.5, 3.6$  Hz, 2H), 3.54 (ddt,  $J = 11.5, 8.2, 3.0$  Hz, 1H), 3.24 – 3.00 (m, 2H), 2.05 (dq,  $J = 14.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.76 (dt,  $J = 12.7, 3.2$  Hz, 1H), 1.63 (tdd,  $J = 16.1, 7.4, 4.1$  Hz, 3H), 1.51 – 1.21 (m, 4H), 1.09 (qd,  $J = 11.9, 5.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$

NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  70.87, 69.72, 63.27, 63.11, 40.09, 35.65, 31.69, 30.31, 18.78, 10.61. GC/MS (EI):  $m/z = 296$  [M]<sup>+</sup>.

**9,9-дифторо-2-(йодометил)-1-оксаспіро[5.5]ундекан (80c)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 5/95). Вихід: 134 г (39%), білі кристали. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.50 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.16 (dt,  $J = 10.0, 4.9$  Hz, 1H), 3.07 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.24 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 3H), 1.64 (dq,  $J = 11.3, 6.0$  Hz, 4H), 1.41 – 1.20 (m, 3H), 1.10 (td,  $J = 11.6, 6.7$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  71.64, 70.06, 36.30, 34.65, 31.63, 25.55, 25.45, 19.50, 10.52. LC/MS (CI):  $m/z = 293$  [M+H-2F]<sup>+</sup>.

**Трет-бутил-2-(йодометил)-1-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (80d)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 5/95 до 20/80). Вихід: 149 г (31%), жовта олія. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3.83 - 3.74$  (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.36 – 3.25 (m, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 1H), 2.15 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.39 – 1.03 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 155.1, 79.3, 71.6, 69.9, 39.4, 39.2, 35.5, 31.8, 29.4, 28.6, 19.1, 10.6$  ppm. LC/MS (CI):  $m/z = 396$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Трет-бутил-6-(йодометил)-5-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат (80e)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 30/70). Вихід: 290 г (68%), жовта олія. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3.85$  (dd,  $J = 16.9, 8.8$  Hz, 2H), 3.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.38 – 3.26 (m, 1H), 3.16 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.80 (t,  $J = 9.3$  Hz, 3H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 – 1.17 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 156.6, 79.7, 73.2, 61.0, 58.4, 32.6, 30.5, 28.5, 20.0, 9.2, 3.9$  ppm. LC/MS (CI):  $m/z = 368$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Трет-бутил-6-(йодометил)-5-оксаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат (80f)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 20/80). Вихід: 181 г (39%), безбарвне масло.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.39 – 3.02 (m, 3H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.30 – 1.97 (m, 3H), 1.81 – 1.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.28 – 0.88 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 175.4, 174.2, 80.4, 80.3, 73.5, 72.1, 72.0, 38.5, 37.7, 34.9, 34.6, 33.7, 33.0, 31.7, 31.0, 30.9, 28.2, 20.1, 19.8, 10.2, 9.9 ppm. LC/MS (CI):  $m/z$  = 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Трет-бутил-2-(йодометил)гексагідропірано[2,3-с]пірол-6(2H)-карбоксилат (92)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 15/85 до 30/70). Вихід: 91.3 г (33%), жовте масло.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.53 (dt,  $J$  = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.36 (m, 1H), 3.25 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 1H), 2.85 (t,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 1.49H), 1.96 (s, 0.6H), 1.71 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 – 1.35 (m, 1H). LC/MS (CI):  $m/z$  = 312  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ .

**Трет-бутил-6-(йодометил)-5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат (103a)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 50/50). Вихід: 21.1 г (40%), жовті кристали.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 – 3.78 (m, 5H), 3.65 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.60 (tt,  $J$  = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J$  = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J$  = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 3.04 (dt,  $J$  = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.33, 79.89, 70.99, 70.84, 70.64, 69.90, 28.33, 1.71. LC/MS (CI):  $m/z$  = 314  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$ , 270  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CO}_2]^+$ .

**Трет-бутил-7-(йодометил)-6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат (103b)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 20/80 до 70/30). Вихід: 14.8 г (48%), жовте масло. Суміш діастереомерів 11:9.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.03 – 3.93 (m, 0.9H), 3.90 – 3.68 (m, 1.1H), 3.66 – 3.14 (m, 7H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 0.5H),

2.13 – 1.99 (m, 0.55H), 1.97 – 1.86 (m, 0.45H), 1.81 – 1.69 (m, 0.55H), 1.46 (s, 4.05H), 1.44 (s, 4.95H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.7, 154.5, 79.6, 71.4, 70.9, 70.8, 70.8, 70.3, 54.1, 51.8, 44.6, 43.6, 28.6, 2.8.

**Трет-бутил-2-(йодометил)гексагідро-6H-[1,4]діоксіно[2,3-с]пірол-6-карбоксилат (117)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 35/65 до 50/50). Вихід: 16.9 г (49%), білі кристали. Суміш діастереомерів 3:2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.44 – 4.32 (m, 0.6H), 4.32 – 4.16 (m, 0.4H), 4.16 – 4.09 (m, 0.4H), 4.01 – 3.95 (m, 1.2H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.83 – 3.30 (m, 5.8H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

**Загальна методика синтезу йодидів (132, 137)**

До розчину ненасиченого спирту **131** (6.90 г, 0.027 моль, 1 екв) в MeCN (100 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.2 г, 0.081 моль, 3 екв) та перемішували протягом 1 год. Потім додавали  $\text{I}_2$  (20.6 г, 0.081 моль, 3 екв) та перемішували 14 год за кімнатної температури. Реакційну суміш обробляли насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  до знебарвлення та екстрагували з МТБЕ (2 x 100 мл). Органічна фаза була висушена над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрована і концентрована під вакуумом.

**4-бензил-5-(йодометил)-2-(трифторометил)морфолін (132)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 30/70). Вихід: 7.1 г (69%), бордові кристали.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.32 (dq,  $J = 14.0, 7.3$  Hz, 4H), 4.31 (d,  $J = 11.5$  Hz, 0.49H), 4.12 (d,  $J = 12.9$  Hz, 0.47H), 4.00 (dd,  $J = 11.4, 3.5$  Hz, 0.47H), 3.93 (dq,  $J = 9.4, 6.1, 2.8$  Hz, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.51 (m, 2H), 3.44 (dt,  $J = 9.7, 2.5$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 11.4, 5.6$  Hz, 0.45H), 3.24 (dd,  $J = 11.4, 2.1$  Hz, 0.48H), 3.01 (dd,  $J = 23.2, 11.9$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 11.5, 2.5$  Hz, 0.47H), 2.70 (t,  $J = 11.2$  Hz, 0.5H), 2.56 (dd,  $J = 11.9, 3.2$  Hz, 0.49H), 2.27 (t,  $J = 11.1$  Hz, 0.47H), 2.05 (td,  $J = 7.0, 5.4, 3.0$  Hz, 0.49H). LC/MS (CI):  $m/z = 386$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**4-бензил-5-(йодометил)-2,2-диметилморфолін (137)**

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 20/80 до 30/70). Вихід: 5.2 г (73%), бордові кристали.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 11.7, 7.2$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 11.8, 3.6$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 10.7, 7.0$  Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.16 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 2.43 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.25, 128.74, 128.35, 127.16, 71.82, 65.22, 58.52, 58.27, 57.82, 25.78, 23.85, 5.31. GC/MS (EI):  $m/z = 345$  [M] $^+$ .

### Загальна методика синтезу карбаматів (142)

До розчину трет-бутил ((1-(бут-3-ен-1-іл)циклопропіл)метил)карбамату (30.9 г, 0.137 моль, 1 екв) в MeCN (1000 мл) додавали  $\text{NaHCO}_3$  (57.5 г, 0.685 моль, 5 екв) та перемішували протягом 1 год. Потім додавали  $\text{I}_2$  (174 г, 0.685 моль, 5 екв) та перемішували 14 год за кімнатної температури. Реакційну суміш обробляли насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  до знебарвлення та екстрагували з EtOAc (2 x 500 мл). Органічна фаза була висушена над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрована і концентрована під вакуумом.

### Тетрагідро-3'Н,5'Н-спіро[циклопропан-1,6'-оксазоло[3,4-а]піридин]-3'-он (142)

Сполука була очищена за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан = 40/60 до 80/20). Жовті кристали. Вихід: 18.1 г, 79%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.39 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 1H), 3.68 (ddt,  $J = 11.9, 8.1, 4.4$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 1.92 (td,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1H), 1.79 (dt,  $J = 12.5, 3.4$  Hz, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 1H), 0.99 (dd,  $J = 14.0, 3.3$  Hz, 1H), 0.54 (dt,  $J = 9.3, 4.8$  Hz, 1H), 0.46 – 0.33 (m, 2H), 0.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.31, 67.95, 54.25, 49.14, 31.98, 29.89, 17.74, 12.16, 9.47. LC/MS (CI):  $m/z = 168$  [M+H] $^+$ .

### Загальна методика синтезу спиртів (67, 82, 105, 119)

#### (1,9-діоксаспіро[5.5]ундекан-2-іл)метанол (82b)

До розчину йодиду **80b** (105 г, 0.355 моль, 1 екв) в ДМСО (500 мл) додавали КОАс (104 г, 1.07 моль, 3 екв) та перемішували 14 год при 100°C. Реакційну суміш розбавляли водою (2.5 л) та екстрагували тричі МТБЕ (3 x 1 л). Комбіновані органічні шари промивали водою та висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та видаляли розчинник під вакуумом. Отриманий ацетат (80.9 г, 0.355 моль, 1 екв) розчиняли в метанолі (300 мл), додавали 20% водний розчин КОН (39.8 г, 0.71 моль, 2 екв) та вимішували 14 год при кімнатній температурі. Метанол видаляли під вакуумом, залишок розводили водою та екстрагували дихлорметаном (2 x 300 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували під вакуумом.

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 30/70 до 70/30). Білі кристали. Вихід: 44.1 г (67%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78 (td, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.62 (tdd, *J* = 11.6, 7.1, 3.3 Hz, 4H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.2, 7.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.07 (dq, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 1.64 (ddt, *J* = 12.6, 9.2, 4.4 Hz, 3H), 1.48 (ddd, *J* = 29.6, 14.7, 10.1, 4.3 Hz, 4H), 1.39 – 1.11 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 69.56, 69.46, 66.03, 62.99, 62.90, 39.63, 35.15, 29.91, 26.72, 17.80. GC/MS (EI): *m/z* = 186 [M]<sup>+</sup>.

#### **(5,5-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)метанол (67a)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 60/40). Вихід: 34.3 г (52%), жовта рідина. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.61 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). GC/MS (EI): *m/z* = 144 [M]<sup>+</sup>.

#### **(2,9-діоксаспіро[5.5]ундекан-3-іл)метанол (67b)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 10/90 до 100/0). Вихід: 34.5 г (45%), оранжеве масло. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.45 (m, 5H), 3.40 (ddd, *J* = 10.2, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.06 – 1.81 (m,

2H), 1.76 (dt,  $J = 13.8, 5.3$  Hz, 1H), 1.66 – 1.42 (m, 2H), 1.43 – 1.19 (m, 4H). GC/MS (EI):  $m/z = 186$  [M]<sup>+</sup>.

**Гідрохлорид (6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-7-іл)метанола (105b)**

NBoc-захищений спирт був очищений методом флеш-хроматографії на силікагелі (MTBE/гексан = 30/70 до 100/0). Вихід: 9.62 г (45%), коричневе масло. Суміш діастереомерів 11:9. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.75 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 4.27 (m, 1.45H), 3.81 – 3.66 (m, 3H), 3.56 – 3.48 (m, 0.55H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.31 (dd,  $J = 11.3, 5.6$  Hz, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 3H), 3.05 – 2.89 (m, 1H), 2.33 (dt,  $J = 12.9, 6.3$  Hz, 0.45H), 1.97 (dt,  $J = 13.5, 8.5$  Hz, 0.55H), 1.87 – 1.73 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  79.9, 79.9, 71.3, 71.1, 69.7, 69.4, 69.3, 68.2, 68.0, 61.2, 51.5, 49.3, 44.0, 42.5, 33.2, 30.7. LC/MS (CI):  $m/z = 174$  [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

**Трет-бутил-2-(гідроксиметил)-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (105c)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (MTBE/гексан = 20/80 до 100/0). Вихід: 83 г (64 %), блідо-жовте масло. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 3H), 3.57 – 3.39 (m, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 2H), 3.01 (t,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.24 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.11 (s, 2H). LC/MS (CI):  $m/z = 297$  [M+H-CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**Гідрохлорид (гексагідро-5H-[1,4]діоксіно[2,3-с]пірол-2-іл)метанола (120)**

NBoc-захищений спирт був очищений методом флеш-хроматографії на силікагелі (MTBE/гексан = 30/70 до 100/0). Вихід: 25.4 г (43%), оранжеве масло. Суміш діастереомерів 2:1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 3H), 4.52 – 4.42 (m, 0.66H) and 4.38 – 4.30 (m, 0.33H), 4.14 – 3.93 (m, 1.33H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.60 – 3.37 (m, 2.67H), 3.32 – 3.19 (m, 3H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 1.42 – 1.37 (m, 9H). LC/MS (CI):  $m/z = 160$  [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

**Загальна методика синтезу кислот (68, 83, 95, 106, 121)**

**5,5-диметилтетрагідро-2H-піран-2-карбонова кислота (68a)**

До розчину спирту **67a** (25.1 г, 0.174 моль, 1 екв) в системі дихлорметан – вода (500:250 мл) при охолодженні в льодяній бані додавали  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (112 г, 0.348 моль, 2 екв), TEMPO (5.46 г, 0.035 моль, 0.2 екв) та перемішували 14 годин. До реакційної суміші додавали 10% водний розчин  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Органічний шар відділяли та концентрували під вакуумом. Залишок розбавляли водою та додавали розчин KOH з утворенням калієвої солі карбонової кислоти. Водну фазу промивали МТБЕ два рази (2 x 250 мл). Потім при перемішуванні додавали  $\text{NaHSO}_4$  до pH = 2 та екстрагували дихлорметаном два рази (2 x 250 мл). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували під вакуумом.

Вихід: 22 г (80%), жовте масло.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90 (dd,  $J = 11.6, 3.1$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 11.2, 2.4$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 1.94 (dq,  $J = 13.8, 3.7$  Hz, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 1.43 (td,  $J = 13.1, 4.5$  Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). GC/MS (EI):  $m/z = 113$  [ $\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2$ ] $^+$ .

#### **2,9-діоксаспіро[5.5]ундекан-3-карбонова кислота (68b)**

Вихід: 25.9 г (70%), червонуваті кристали.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.01 (ddd,  $J = 21.3, 11.4, 2.7$  Hz, 2H), 3.78 – 3.49 (m, 4H), 3.28 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.96 (td,  $J = 13.7, 4.4$  Hz, 2H), 1.80 (tdd,  $J = 14.1, 11.8, 11.3, 4.8$  Hz, 2H), 1.62 (dt,  $J = 13.3, 5.8$  Hz, 1H), 1.40 (dt,  $J = 26.1, 7.0$  Hz, 3H). LC/MS (CI):  $m/z = 201$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### **2,6-діоксаспіро[4.5]декан-7-карбонова кислота (83a)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан = 20/80 до 50/50). Вихід: 29.6 г (51%), жовте масло.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13 (ddd,  $J = 13.1, 10.5, 2.8$  Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 0.57H), 3.94 – 3.85 (m, 0.4H), 3.90 (s, 1H), 3.62 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.31 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.38 (m, 4H). LC/MS (CI):  $m/z = 187$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### **1,9-діоксаспіро[5.5]ундекан-2-карбонова кислота (83b)**

Сполука була очищена методом кристалізації в системі МТБЕ/гексан (1:3). Вихід: 27.6 г (58%), білий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.57 (br s, 1H), 4.16 (dd,  $J = 12.2, 2.8$  Hz, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.74 – 3.58 (m, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.82 – 1.35 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 72.5, 69.1, 63.5, 63.4, 39.7, 34.8, 30.3, 28.5, 18.5. LC/MS (CI):  $m/z = 201$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**9,9-дифторо-1-оксаспіро[5.5]ундекан-2-карбонова кислота (83c)**

Вихід: 54.6 г (57%), бежевий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13 (dd,  $J = 12.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.31 (dt,  $J = 14.8, 3.6$  Hz, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 2.09 (dt,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.81 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.51 (dq,  $J = 25.6, 13.2, 12.7, 4.3$  Hz, 4H). LC/MS (CI):  $m/z = 233$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**9-(трет-бутоксикарбоніл)-1-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-карбонова кислота (83d)**

Вихід: 17.3 г (58%), оранжеве масло.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$  8.52 (br s, 1H), 4.14 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 3.03 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.07 (t,  $J = 14.8$  Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.41 – 1.27 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$  173.7, 155.0, 79.8, 73.0, 69.2, 39.4 (br s), 39.3 (br s), 38.9, 34.5, 29.2, 28.6, 28.4, 18.7 ppm. LC/MS(CI):  $m/z = 298$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-6-карбонова кислота (83e)**

Вихід: 11.4 г (42%), жовті кристали, Т.пл. = 122-123 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$  4.00 (dd,  $J = 16.7, 9.2$  Hz, 2H), 3.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.78 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.92 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 1.70 – 1.32 (m, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$  173.6, 156.6, 80.2, 73.6, 72.1, 32.3, 28.5, 27.7, 19.9 ppm. LC/MS(CI):  $m/z = 270$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Рац-(2R,4aR,7aS)-6-[(трет-бутокси)карбоніл-октагідропірано[2,3-с]пірол-2-карбонова кислота (95)**

Вихід: 23.1 г (37%), бежевий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.67 (br s, 1H), 4.18 (dd,  $J = 12.1, 2.8$  Hz, 1H), 3.85 – 3.36 (m, 3H), 3.19 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 2.86 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.21 – 2.03 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 11H). LC/MS(CI):  $m/z = 270$  [M-H] $^-$ .

**2-(трет-бутоксикарбоніл)-5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонан-6-карбонова кислота (106a)**

Вихід: 5.09 г (79%), бежевий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.31 (dd,  $J = 10.4, 3.2$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 11.6, 3.2$  Hz, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 4H), 3.71 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 156.7, 80.7, 71.1, 70.7, 70.6, 66.9, 58.0, 56.9, 28.5. LC/MS(CI):  $m/z = 272$  [M-H] $^-$ .

**2-(трет-бутоксикарбоніл)-6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-7-карбонова кислота (106b)**

Вихід: 26.5 г (77%), коричневі кристали. Суміш діастереомерів 11:9.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.12 (dd,  $J = 11.6, 3.3$  Hz, 1H), 3.85 – 3.60 (m, 1.45H), 3.58 – 3.40 (m, 5H), 3.35 – 3.21 (m, 0.55H), 2.32 – 2.18 (m, 0.45H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 0.55H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 170.8, 154.8, 154.7, 80.3, 71.3, 70.7, 70.5, 70.3, 69.9, 67.6, 67.5, 54.2, 53.7, 51.6, 51.2, 44.7, 44.3, 43.8, 43.4, 34.4, 33.8, 31.2, 30.6, 28.6. LC/MS(CI):  $m/z = 286$  [M-H] $^-$ .

**9-(третбутоксикарбоніл)-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-карбонова кислота (106c)**

Вихід: 67 г (77 %), жовтий кристалічний порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.51 (dd,  $J = 10.8, 3.5$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 11.5, 3.6$  Hz, 1H), 3.83 – 3.54 (m, 3H), 3.55 – 3.07 (m, 4H), 2.26 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.72 – 1.49 (m, 3H), 1.47 (s, 9H). LC/MS (CI):  $m/z = 300$  [M-H] $^-$ .

**6-(трет-бутоксикарбоніл)гексагідро-5H-[1,4]діоксіно[2,3-с]пірол-2-карбонова кислота (121)**

Вихід: 37.0 г (84%), коричневі кристали. Суміш діастереомерів 3:2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (s, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 1.2H), 4.39 – 4.26 (m,

0.8H), 4.23 – 4.17 (m, 0.4H), 4.15 (dd,  $J = 11.9, 3.5$  Hz, 0.6H), 4.12 – 4.03 (m, 0.6H), 3.94 (dd,  $J = 11.9, 3.3$  Hz, 0.4H), 3.89 – 3.75 (m, 0.4H), 3.70 – 3.45 (m, 4.6H), 1.46 (s, 9H). LC/MS (CI):  $m/z = 272$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Загальна методика зняття Вос-захисної групи (84, 96, 98, 107, 122)**

**Гідрохлорид 1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-карбонової кислоти (107с)**

Кислоту **106с** (29.8 г, 0.1 моль) розчиняли в надлишку розчину хлоридної кислоти в діоксані (або діетиловому етері) та перемішували 14 год. Отриманий осад фільтрували, промивали кілька разів МТБЕ та видаляли залишок розчинників під вакуумом.

Вихід: 21.4 г (91%), бежевий кристалічний порошок. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.49 (td,  $J = 11.1, 4.4$  Hz, 1H), 4.03 (td,  $J = 7.9, 4.0$  Hz, 1H), 3.58 (td,  $J = 8.2, 3.8$  Hz, 1H), 3.46 – 2.95 (m, 5H), 2.51 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 1.86 – 1.47 (m, 3H). LC/MS (CI):  $m/z = 202$  [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

**Гідрохлорид 1-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-карбонової кислоти (84d)**

Вихід: 18.7 г (94%), бежевий порошок. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.48 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 60.7$  Hz, 2H), 4.07 (dd,  $J = 12.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.54 – 3.22 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.95 – 2.64 (m, 1H), 2.36 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 1.95 – 1.54 (m, 4H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.32 (qd,  $J = 13.2, 4.6$  Hz, 2H). LC/MS (CI):  $m/z = 200$  [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

**Гідрохлорид 5-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-6-карбонової кислоти (84е)**

Вихід: 28.0 г (93%), білий порошок. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.11 – 4.01 (m, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.76 (dd,  $J = 9.7, 3.4$  Hz, 1H), 1.60 – 1.29 (m, 3H). LC/MS (CI):  $m/z = 172$  [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

**Гідрохлорид рац-(2R,4aR,7aS)-октагідропірано[2,3-с]пірол-2-карбонової кислоти (96)**

Вихід: 17.9 г (91%), коричневий порошок. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.74 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 3.45 – 3.26 (m, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m,

2H), 1.72 – 1.56 (m, 1H), 1.55 – 1.34 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.4, 78.3, 76.2, 45.7, 44.5, 40.1, 27.3, 24.5. LC/MS (CI):  $m/z$  = 172 [M+H-HCl] $^+$ .

**Метил рац-(2S,4aS,7aR)-октагідропірано[2,3-с]пірол-2-карбоксилат гідрохлорид (98)**

Вихід: 14.7 г (76%), коричневий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.58 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.60 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.58 – 1.42 (m, 2H). LC/MS (CI):  $m/z$  = 186 [M+H-HCl] $^+$ .

**Гідрохлорид 6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-7-карбонової кислоти (107b)**

Вихід: 18.0 г (97%), коричневий порошок. Суміш діастереомерів 11:9.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.95 (br s, 1H), 9.84 (d,  $J$  = 19.6 Hz, 1H), 9.42 (d,  $J$  = 28.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 0.55H), 3.72 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 0.45H), 3.62 (dt,  $J$  = 10.4, 5.0 Hz, 0.55H), 3.54 – 3.31 (m, 2.45H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 3.08 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 2.41 (dt,  $J$  = 12.9, 6.2 Hz, 0.45H), 2.00 – 1.83 (m, 1.55H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.4, 169.3, 80.5, 80.4, 69.7, 69.5, 69.4, 69.2, 66.8, 66.7, 51.3, 49.1, 44.0, 42.6, 33.1, 30.6. LC/MS (CI):  $m/z$  = 188 [M+H-HCl] $^+$ .

**Гідрохлорид гексагідро-5H-[1,4]діоксіно[2,3-с]пірол-2-карбонової кислоти (122)**

Вихід: 25.7 г (96%), коричневий порошок. Суміш діастереомерів 3:2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.17 (s, 1H), 10.29 – 9.05 (m, 2H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.46 (dd,  $J$  = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J$  = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 3.76 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 3.56 – 3.03 (m, 5H). LC/MS (CI):  $m/z$  = 174 [M+H-HCl] $^+$ .

**Загальна методика постановки Fmoc-захисної групи (85, 108)**

**9-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-карбонова кислота (108c)**

Амінокислоту **107c** (2.3 г, 0.01 моль) розчиняли у системі ацетонітрил – вода (1:1), до розчину добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.57 г, 0.024 моль) і (9H-флуорен-9-іл)метил 2,5-диоксопіролідин-1-карбоксилат (3.1 г, 0.0092 моль). Реакцію проводили протягом 14 годин при кімнатній температурі та інтенсивному перемішуванні. Ацетонітрил видаляли під вакуумом, залишок розбавляли водою та промивали етилацетатом. У водну фазу при перемішуванні додавали  $\text{NaHSO}_4$  до pH = 2, екстрагували етилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та видаляли розчинник під вакуумом.

Вихід: 3.1 г (76 %), білий порошок;  $T_{\text{пл}} = 79, 141^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.50 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.25 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 11.6, 3.5$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.46 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.65 – 1.30 (m, 3H). LC/MS (CI):  $m/z = 423$  [M]<sup>+</sup>.

**9-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-1-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-карбонова кислота (85d)**

Вихід: 9.1 г (77%), бежевий порошок.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.34 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 2H), 4.48 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.25 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 12.5, 2.8$  Hz, 1H), 3.99 – 3.58 (m, 2H), 3.30 (t,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 3.07 (t,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.21 – 2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.20 (m, 8H). LC/MS (CI):  $m/z = 422$  [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(((9H-флуореніл-9-іл)метокси)карбоніл)-5-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-6-карбонова кислота (85e)**

Вихід: 13.5 г (85%), жовтий порошок.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.36 – 4.18 (m, 3H), 3.98 (dd,  $J = 11.5, 2.3$  Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.73 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.92 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.26 (m, 3H). LC/MS (CI):  $m/z = 394$  [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонан-6-карбонова кислота (108a)**

Вихід: 4.57 г (82%), бежевий порошок.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.45 – 4.17 (m, 4H), 4.06 – 3.81 (m, 4H), 3.76 (t,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 3.51 – 3.35 (m, 2H). LC/MS (CI):  $m/z = 396$  [M+H] $^+$ .

**2-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-7-карбонова кислота (108b)**

Вихід: 6.1 г (46%), бежевий порошок.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.45 (t,  $J = 9.7$  Hz, 3H), 4.32 – 4.05 (m, 2H), 3.92 – 3.08 (m, 7H), 2.45 – 1.73 (m, 2H). LC/MS (CI):  $m/z = 410$  [M+H] $^+$ .

**Загальна методика синтезу амінів (87, 110, 124)**

**Трет-бутил-7-(амінометил)-6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат гідрохлорид (110b)**

До розчину йодиду **103b** (69.3 г, 0.181 моль, 1 екв) в ДМФ (400 мл) додавали NaN $_3$  (35.3 г, 0.543 моль, 3 екв) та перемішували 14 год при 100°C. Реакційну суміш розбавляли водою (1.6 л) та екстрагували тричі МТБЕ (3 x 1000 мл). Комбіновані органічні шари промивали водою та висушували над Na $_2$ SO $_4$ , фільтрували та видаляли розчинник під вакуумом. Отриманий азид **109b** розчиняли в метанолі (1000 мл), додавали Pd/C та відновлювали воднем кілька днів. Ступінь відновлення перевіряли за допомогою LC/MS. Реакційну суміш фільтрували, розчинник видаляли під вакуумом.

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 40/100 до 100/0, метанол). Потім амін розчинили в метанолі та додали амоній хлорид (0.9 екв), утворену суміш перемішували протягом 14 год. Потім метанол видаляли під вакуумом, залишок розчиняли у воді та промивали з етилацетатом. Водний шар концентрували під вакуумом з отриманням цільового продукту. Вихід: 32.3 г (58%), жовтий порошок. Суміш діастереомерів 11:9.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92 (br s, 3H), 4.07 – 4.00

(m, 0.45H), 3.89 (ddd,  $J = 11.1, 7.5, 3.6$  Hz, 0.55H), 3.79 (ddd,  $J = 12.1, 9.5, 2.8$  Hz, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.54 – 3.35 (m, 4H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 3.04 – 2.79 (m, 1H), 2.68 (dd,  $J = 13.1, 7.9$  Hz, 1H), 2.36 – 2.17 (m, 0.45H), 1.93 – 1.83 (m, 0.55H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.40 (s, 4.05H), 1.38 (s, 4.95H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  153.6, 153.5, 80.3, 80.0, 79.5, 79.2, 78.4, 78.4, 78.1, 70.6, 69.7, 67.8, 67.5, 67.4, 66.9, 53.9, 53.7, 51.3, 51.1, 44.5, 44.2, 43.4, 43.1, 33.9, 33.1, 30.6, 29.9, 28.1. LC/MS (CI):  $m/z = 273$  [M+H] $^+$ .

**Трет-бутил-2-(амінометил)-1-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (87d)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 40/100 до 100/0, метанол). Вихід: 39 г (83%), коричнева олія.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.73$  (br s, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 2.98 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.64 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.35 – 1.07 (m, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155.1, 79.3, 71.4, 70.3, 48.0, 39.5, 35.8, 29.3, 29.1, 28.6, 18.9$  ppm. LC/MS (CI):  $m/z = 285$  [M+H] $^+$ .

**Трет-бутил-6-(амінометил)-5-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат (87e)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 40/100 до 100/0, метанол). Вихід: 46.1 г (89%), жовтувата олія.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.86 - 3.77$  (m, 2H), 3.69 (t,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 3.35 – 3.20 (m, 1H), 2.68 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 1.83 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 1.78 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.25 – 1.13 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.6, 79.6, 75.3, 72.4, 60.7$  (br s), 58.5 (br s), 47.2, 33.1, S33 28.5, 27.9, 20.0 ppm. LC/MS (CI):  $m/z = 257$  [M+H] $^+$ .

**Трет-бутил-6-(амінометил)-5-оксаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат (87f)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 40/100 до 100/0, метанол). Вихід: 38 г (84 %), коричнева олія.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.36 - 3.23$  (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.65 –

2.54 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 – 1.13 (m, 2H) ppm. LC/MS (CI):  $m/z = 286 [M+H]^+$ .

**Трет-бутил-6-(амінометил)-5,8-діокса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат гідрохлорид (110a)**

Амін розчинили в метанолі та додали амоній хлорид (0.9 екв.), утворену суміш перемішували протягом 14 год. Потім метанол видаляли під вакуумом, залишок розчиняли у воді та промивали з етилацетатом. Водний шар концентрували під вакуумом з отриманням цільового продукту. Вихід: 13.2 г (65%), жовтий кристалічний порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (br s, 3H), 3.97 – 3.80 (m, 4H), 3.75 – 3.60 (m, 3H), 3.36 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.19 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 13.2, 3.3$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 13.2, 8.9$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H). LC/MS (CI):  $m/z = 259 [M+H-HCl]^+$ .

**Трет-бутил-2-(амінометил)-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (110c)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 40/100 до 100/0, метанол). Суміш продуктів переводили в гідрохлорид з амоній хлоридом, відмивали побічний продукт з МТБЕ, фільтрували та одержували осад чистого продукту. Отриманий гідрохлорид переводили в основну форму із калій карбонатом. Вихід: 22 г (29 %), безбарвне масло.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  3.90 – 3.64 (m, 4H), 3.55 (dd,  $J = 11.3, 2.6$  Hz, 1H), 3.35 – 3.12 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.68 (q,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 2.36 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 1.47 (d,  $J = 2.7$  Hz, 14H). LC/MS (CI):  $m/z = 287 [M+H]^+$ .

**Трет-бутил-2-(амінометил)гексагідро-6H-[1,4]діоксіно[2,3-с]пірол-6-карбоксилат гідрохлорид (124)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 40/100 до 100/0, метанол). Потім амін розчинили в метанолі та додали амоній хлорид (0.9 екв), утворену суміш перемішували протягом 14 год. Потім метанол видаляли під вакуумом, залишок розчиняли у воді та промивали з етилацетатом. Водний шар концентрували під вакуумом і отримали

маний залишок кристалізували в ацетонітрилі. Вихід: 24.1 г (47%), жовтий порошок. Суміш діастереомерів 2:1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 (s, 3H), 4.52 – 4.42 (m, 0.66H) and 4.38 – 4.30 (m, 0.33H), 4.14 – 3.93 (m, 1.33H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.60 – 3.37 (m, 2.67H), 3.32 – 3.19 (m, 3H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 1.42 – 1.37 (m, 9H). LC/MS (CI):  $m/z$  = 259  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$ .

### Загальна методика синтезу амінів (87b)

#### (1,9-діоксаспіро[5.5]ундекан-2-іл)метанамін гідрохлорид

До розчину йодиду **80b** (1 екв) в ДМФ додавали  $\text{NaN}_3$  (3екв) та перемішували 14 год при  $100^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували тричі МТБЕ. Комбіновані органічні шари промивали водою та висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та видаляли розчинник під вакуумом. Отриманий азид **86b** (1 екв) розчиняли в системі ТГФ/вода (3:1), та порціями додавали трифенілфосфін (2 екв) і перемішували протягом 14 год. Потім до реакційної суміші додавали  $\text{HCl}$  і видаляли ТГФ під вакуумом. Водний шар промивали дихлорметаном (3 x 300 мл) та концентрували під вакуумом. Сухий залишок промивали ацетонітрилом та сушили на фільтрі. Вихід: 61.5 г (76 %), бежевий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (s, 3H), 3.85 (td,  $J$  = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.59 (td,  $J$  = 11.1, 2.5 Hz, 1H), 3.49 (ddt,  $J$  = 10.9, 7.9, 4.2 Hz, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 1H), 2.69 (p,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 2.00 (dd,  $J$  = 14.4, 3.3 Hz, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 5H), 1.38 (ddd,  $J$  = 14.8, 8.8, 3.6 Hz, 2H), 1.23 (td,  $J$  = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.07 (qd,  $J$  = 12.4, 4.7 Hz, 1H). LC/MS (CI):  $m/z$  = 186  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$ .

### Загальна методика синтезу кислот (70, 89, 112, 126)

#### 2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-6,9-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-7-іл)оцтова кислота (112b)

До розчину йодиду **103** (65.8 г, 0.172 моль, 1 екв) в ДМСО (300 мл) додавали 18-краун-6 етер (4.49 г, 0.017 моль, 0.1 екв),  $\text{KCN}$  (33.5 г, 0.516 моль, 3 екв) та перемішували 14 год при  $80^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш розбавляли водою (1.2 л) та екстрагували тричі етилацетатом (3 x 500 мл). Комбіновані

органічні шари промивали водою та висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та видаляли розчинник під вакуумом. Отриманий нітрил **111b** (26.2 г, 0.093 моль, 1 екв) розчиняли в етанолі (200 мл), додавали 50% водний розчин КОН (26 г, 0.465 моль, 5 екв) та перемішували 14 год при  $80^\circ\text{C}$ . Етанол видаляли під вакуумом, залишок розводили водою та промивали з МТБЕ (3 x 200 мл). Потім до водного шару додавали  $\text{NaHSO}_4$  поки не досягали кислого рН. Водний шар екстрагували із етилацетатом (3 x 200 мл) та комбіновані органічні шари промивали розчином натрій хлориду, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували під вакуумом.

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан = 30/70 до 90/10). Суміш діастереомерів 11:9. Вихід: 20.1 г (39%), жовтий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 4.22 (dddd,  $J = 10.4, 7.8, 5.3, 2.7$  Hz, 0.45H), 4.13 (dtd,  $J = 9.7, 6.5, 2.6$  Hz, 0.45H), 3.94 – 3.77 (m, 1H), 3.69 – 3.17 (m, 7.1H), 2.55 – 2.33 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 0.45H), 2.12 – 2.03 (m, 0.55H), 1.88 (ddd,  $J = 13.6, 8.3, 5.6$  Hz, 0.55H), 1.73 (dt,  $J = 13.0, 7.8$  Hz, 0.45H), 1.46 (s, 4.05H), 1.44 (s, 4.95H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8, 174.7, 154.9, 154.7, 79.9, 79.9, 71.4, 70.8, 70.4, 70.3, 67.9, 67.2, 54.3, 51.6, 44.6, 43.5, 37.0, 36.9, 28.6, 28.6. LC/MS (CI):  $m/z = 300$  [M-H] $^-$ .

#### **2-(5,5-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)оцтова кислота (70a)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 40/60). Вихід: 53.4 г (71%), жовтувата олія.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.09 (s, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.06 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.43 – 2.26 (m, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  172.7, 77.6, 74.6, 41.4, 36.4, 29.8, 27.7, 27.3, 23.7. LC/MS (CI):  $m/z = 171$  [M-H] $^-$ .

#### **2-(2,9-діоксаспіро[5.5]ундекан-3-іл)оцтова кислота (70b)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 50/50). Вихід: 56.4 г (76 %), безбарвні кристали;  $T_{\text{пл}} = 115\text{--}116^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.71 (s, 1H), 3.93 (dd,  $J = 11.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.56 (ddd,  $J = 11.6, 6.7, 4.6$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 11.6$  Hz,

1H), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.77 (dt,  $J = 13.8, 5.3$  Hz, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.7, 75.6, 74.7, 63.8, 63.2, 40.9, 35.8, 33.9, 31.5, 30.0, 26.8. LC/MS (CI):  $m/z = 215$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**2-(5-оксаспіро[2.5]октан-6-іл)оцтова кислота (70с)**

Вихід: 36.1 г (65%), жовтий порошок.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 3.89 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.81 (dtd,  $J = 10.6, 5.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 11.5, 2.3$  Hz, 1H), 2.59 (qd,  $J = 15.6, 6.1$  Hz, 2H), 2.03 (td,  $J = 13.1, 4.0$  Hz, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 1H), 0.55 (ddd,  $J = 8.2, 4.2, 1.9$  Hz, 1H), 0.35 (d,  $J = 3.8$  Hz, 3H). LC/MS (CI):  $m/z = 169$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-6-іл)оцтова кислота (89е)**

Вихід: 19.9 г, 70%, бежевий порошок, Т.пл. = 169-170 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.92 – 3.64$  (m, 5H), 2.56 (dd,  $J = 15.7, 7.6$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 15.6, 4.8$  Hz, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.58 (dt,  $J = 21.2, 11.8$  Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.34 – 1.17 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 175.5, 156.7, 79.9, 72.9, 70.2, 41.1, 32.6, 30.2, 28.5, 20.1$  ppm. LC/MS (CI):  $m/z = 284$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**2-(9-(третбутоксикарбоніл)-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-іл)оцтова кислота (112с)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (МТБЕ/гексан = 0/100 до 40/60). Вихід: 11.5 г (27%), жовте масло.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.30 – 4.11 (m, 1H), 3.97 – 3.62 (m, 3H), 3.53 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.30 – 2.99 (m, 4H), 2.55 – 2.28 (m, 3H), 1.45 (s, 12H). GC/MS (EI):  $m/z = 315$   $[\text{M}]^+$ .

**2-(6-(трет-бутоксикарбоніл)гексагідро-5H-[1,4]діоксіно[2,3-с]пірол-2-іл)оцтова кислота (126)**

Сполука була очищена методом флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан = 30/70 до 80/20). Залишок кристалізували в системі МТБЕ/гексан (3:7). Вихід: 11.1 г (23%), бежевий порошок. Суміш діастереомерів 3:2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.43 – 4.20 (m, 1.6H), 4.12 (t,  $J = 3.6$

Hz, 0.6H), 4.09 – 4.00 (m, 0.6H), 4.01 – 3.96 (m, 0.4H), 3.92 – 3.74 (m, 0.8H), 3.72 – 3.51 (m, 3H), 3.43 – 3.30 (m, 1H), 2.65 – 2.32 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LC/MS (CI):  $m/z = 286$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Методика синтезу (5-азаспіро[2.5]октан-6-іл)метанолу гідрохлориду (143)**

Карбамат **142** (16.1 г, 0.096 моль, 1 екв) розчиняли в метанолі (150 мл) та додавали 5 М водний розчин КОН (27.0 г, 0.482 моль, 5 екв). Отриману суміш перемішували при 70°C протягом 14 год. Метанол видаляли під вакуумом, залишок розводили водою (50 мл) та екстрагували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували на роторі. Потім аміноспирт розчинили в метанолі та додали амоній хлорид (0.9 екв), утворену суміш перемішували протягом 14 год. Потім метанол видаляли під вакуумом, залишок розчиняли у воді та промивали з етилацетатом. Водний шар концентрували під вакуумом. Вихід: 11.2 г (82%), жовте масло. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 2H), 5.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.53 (dt, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 0.60 – 0.46 (m, 2H), 0.46 – 0.33 (m, 2H). LC/MS (CI):  $m/z = 142$  [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

**Методика синтезу трет-бутил-6-(амінометил)-5-азаспіро[2.5]октан-5-карбоксилат (147)**

DMCO (41.3 г, 0.529 моль, 3 екв) добавляли по краплях до розчину оксаліл хлориду (33.6 г, 0.265 моль, 1.5 екв) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) в інертній атмосфері при -78°C. Через 15хв розчин спирту **144** (42.5 г, 0.176 моль, 1 екв) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 мл) додавали по краплях при -78°C та реакцію перемішували ще протягом 1 год. Потім добавляли Et<sub>3</sub>N (89 г, 0.882 моль, 5 екв) та реакційна суміш повільно нагрівалася до кімнатної температури. Після цього дихлорметан розбавляли з водою. Органічну фазу відділяли та розчинник видаляли на роторі. Залишок розчиняли в МТБЕ та промивали з водою (5 × 150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували під вакуумом. До охолодженого розчи-

ну натрій метаноляту (9.6 г, 0.178 моль, 1.2 екв) в метанолі (мл) порціями додавали гідроксиламін гідрохлорид (13.8 г, 0.199 моль, 1.3 екв). Через 30 хв розчин альдегіду (34 г, моль, 1 екв) в MeOH додавали по краплях та перемішували реакційну суміш протягом 14 год при кімнатній температурі. Метанол видаляли на роторі, а залишок розбавляли МТБЕ. Отриману суспензію фільтрували та фільтрат концентрували під вакуумом. Оксим **146** розчиняли в насиченому аміаком метанолі та відновлювали воднем в автоклаві при 50 атм з використанням каталізатора Ra Ni. Після завершення відновлення реакційну суміш фільтрували через тонкий шар силікагелю, а фільтрат концентрували під вакуумом. Вихід: 24.3 г (57%), жовте масло.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.26 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.02 (dd,  $J = 13.0, 9.7$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 13.3, 5.9$  Hz, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.84 (tt,  $J = 13.4, 5.0$  Hz, 2H), 1.67 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.46 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 0.80 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 0.47 (s, 1H), 0.37 (ddt,  $J = 23.5, 9.7, 4.8$  Hz, 2H), 0.27 – 0.19 (m, 1H). LC/MS (CI):  $m/z = 241$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Висновки

У результаті виконання дипломної роботи були визначені особливості проходження реакції йодоциклізації для різних типів ациклічних ненасичених спиртів та амінів. Зокрема, встановлено, що у більшості випадків з високими виходами утворюються очікувані йодометильні похідні насичених гетероциклів, однак йодоциклізація *N*-Вос-захищених амінів з подвійним зв'язком у п'ятому положенні натомість веде до утворення конденсованих циклічних карбаматів.

Показано, що реакція йодоциклізації є універсальним підходом до синтезу похідних шестичленних насичених гетероциклів (тетрагідропірану, діоксану, морфоліну, піперидину) з різними типами заміщення.

Продемонстровано, що утворені продукти циклізації є перспективними з точки зору одержання нових *sp*<sup>3</sup>-збагачених будівельних блоків для потреб медичної хімії шляхом подальшої модифікації.

### Список літератури

1. Pastine S. J., Sames D. Room temperature intramolecular Hydro-O-alkylation of aldehydes: sp<sup>3</sup> C-H functionalization via a lewis acid catalyzed tandem 1,5-hydride transfer/cyclization // *Org. Lett.* – 2005, – Vol. 7, № 24. – P. 5429 – 5431.
2. Pastine S. J., McQuaid K. M., Sames D. Room temperature hydroalkylation of electron-deficient olefins: sp<sup>3</sup> C-H functionalization via a Lewis acid-catalyzed intramolecular redox event // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005, – Vol. 127, № 35. – P. 12180 – 12181.
3. Jiao Z.W., Zhang S.Y., He C., Tu Y.Q., Wang S.H., Zhang F.M., Zhang Y.Q., Li H. Organocatalytic asymmetric direct Csp<sup>3</sup> -H functionalization of ethers: A highly efficient approach to chiral spiroethers // *Angew. Chem. Int. Ed* – 2012, – Vol. 51, № 35. – P. 8811 – 8815.
4. Wu B., Mallinger A., Robertson J. Synthesis of taurospongins A // *Org. Lett.* – 2010, – Vol. 12, № 12. – P. 2818 – 2821.
5. Ebel H., Frattini S., Giovannini R., Hoenke C., Scheuerer S., Mazzaferro R., Santagostino M., Scheuerer S., Tauterman. C., Trieselmann T. Boehringer Ingelheim International GMBH CCR2 receptor antagonists and uses thereof // Patent: US8765949 B2, – 2014.
6. Craig D.C., Edwards G.L., Muldoon C.A. A Stereoselective Approach to 2,6-Disubstituted Tetrahydropyrans by Conjugate Addition Reactions of Vinyl Sulfones // *Synlett* – 1997, – Vol. 1997, № 11. – P. 1318 – 1320.
7. Kikuchi H., Satoh H., Eguchi H., Mino S., Arai T., Hagihara K., Suzuki M., Inomata K., Fukutomi R. Nisshin Flour Milling Co., Ltd Pyrimidine derivatives // Patent: US5736550 A, – 1998.
8. Baehr A., Marek I., Normant J.F. Diastereoselective carbometalation of  $\delta$ -mono and  $\gamma$ - $\delta$ -bisubstituted Z vinyl metals // *Tetrahedron Lett.* – 1996, –Vol. 37, № 33. – P. 5873 – 5876.
9. Bernard N., Chemla F., Ferreira F., Mostefai N., Normant J.F. Diastereoselectivity in the addition of allylzinc reagents to  $\delta$ -alkoxy- $\gamma\delta$ -disubstituted alkenyl-

lithium compounds // *Chemistry - A European Journal* –2002, – Vol. 8, № 14. – P. 3139 – 3147.

10. Greeves N, Lee W.M., Barkley J.V. Synthetic applications (II) of the tandem [2,3]-Wittig-anionic oxy-Cope rearrangement: Stereoselective trisubstituted  $\delta$ -lactone and tetrahydropyran synthesis // *Tetrahedron Lett.* –1997, – Vol. 38, № 36. – P. 6453 – 6456.

11. Allin S. M., Baird R. D., Lins R. J. Synthetic applications of the amino-Cope rearrangement: Enantioselective synthesis of some tetrahydropyrans // *Tetrahedron Lett.* – 2002, – Vol. 43, № 23. – P. 4195 – 4197.

12. Bremard N., Normant J. F., Mangeney P. Carbolithiation of an  $\alpha$ -amino lithio alkoxide derived from cinnamaldehyde // *Synlett* – 2000, – Vol. 2000, № 4. – P. 532 – 534.

13. Tietze L. F., Schneider C. Enantioselective Total Synthesis of the Mycotoxin (-)-Talaromycin B by a Hetero Diels-Alder Reaction // *J. Org. Chem.* – 1991, – Vol. 56, № 7. – P. 2476 – 2481.

14. Yang X.H., Yue H.T., Yu N., Li Y.P., Xie J.H., Zhou Q.L. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of racemic  $\alpha$ -substituted lactones to chiral diols // *Chem. Sci.* – 2017, – Vol. 8, № 3. – P. 1811 – 1814.

15. Singh P., Bhardwaj A., Kaur S., Kumar S. Design, synthesis and evaluation of tetrahydropyran based COX-1/-2 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009, – Vol. 44, № 3. – P. 1278 – 1287.

16. Wiley R. A., Harris W. T., Brungardt C., Marx M. Darmstoff Analogues. 2. Ring and Side-Chain Effects on Smooth-Muscle Contraction // *J. Med. Chem.* – 1982, – Vol. 25, № 2. – P. 121–125.

17. Cassel S., Debaig C., Benvegnu T., Chaimbault P., Lafosse M., Rollin P. Plusquellec D. Original Synthesis of Linear, Branched and Cyclic Oligoglycerol Standards // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001, – Issue 5. – P. 875–896.

18. Barsanti P., Hu C., Jin X., Simon C., Pfister K., Sendzik M. Novartis AG N-acyl pyrimidine biaryl compounds as protein kinase inhibitors // Patent: WO2012/101064 A1, – 2012.

19. Quaglia W., Piergentili A., Del Bello F., Farande Y., Giannella M., Pigni M., Rafaiani G., Carrieri A., Amantini C., Lucciarini R., Santoni G., Poggesi E., Leonardi A. Structure-activity relationships in 1,4-benzodioxan-related compounds. 9.1 From 1,4-benzodioxane to 1,4-dioxane ring as a promising template of novel  $\alpha$ 1D-adrenoreceptor antagonists, 5-HT1A full agonists, and cytotoxic agents // *J. Med. Chem.* – 2008, – Vol. 51, № 20. – P. 6359 – 6370.

20. Piergentili A., Quaglia W., Del Bello F., Giannella M., Pigni M., Barocelli E., Bertoni S., Matucci R., Nesi M., Bruni B., Vaira M. D. Properly substituted 1,4-dioxane nucleus favours the selective M3 muscarinic receptor activation // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009, – Vol. 17, № 24. – P. 8174 – 8185.

21. Piergentili A., Quaglia W., Giannella M., Del Bello F., Buccioni M., Nesi M., Matucci R. Rapid novel divergent synthesis and muscarinic agonist profile of all four optical isomers of N, N, N-trimethyl(6-methyl-1,4-dioxan-2-yl) methanaminium iodide // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008, Vol. 18, № 2. – P. 614 – 618.

22. Bonifazi A., Del Bello F., Mammoli V., Piergentili A., Petrelli R., Pellei M., Cimarelli C., Schepmann D., Wunsch B., Barocelli E., Bertoni S., Flammini L., Amantini C., Nabissi M., Santoni G., Vistoli G., Quaglia W. Novel potent N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antagonists or  $\sigma$ 1 receptor ligands based on properly substituted 1,4-dioxane ring // *J. Med. Chem.* – 2015, – Vol. 58, № 21. – P. 8601 – 8615.

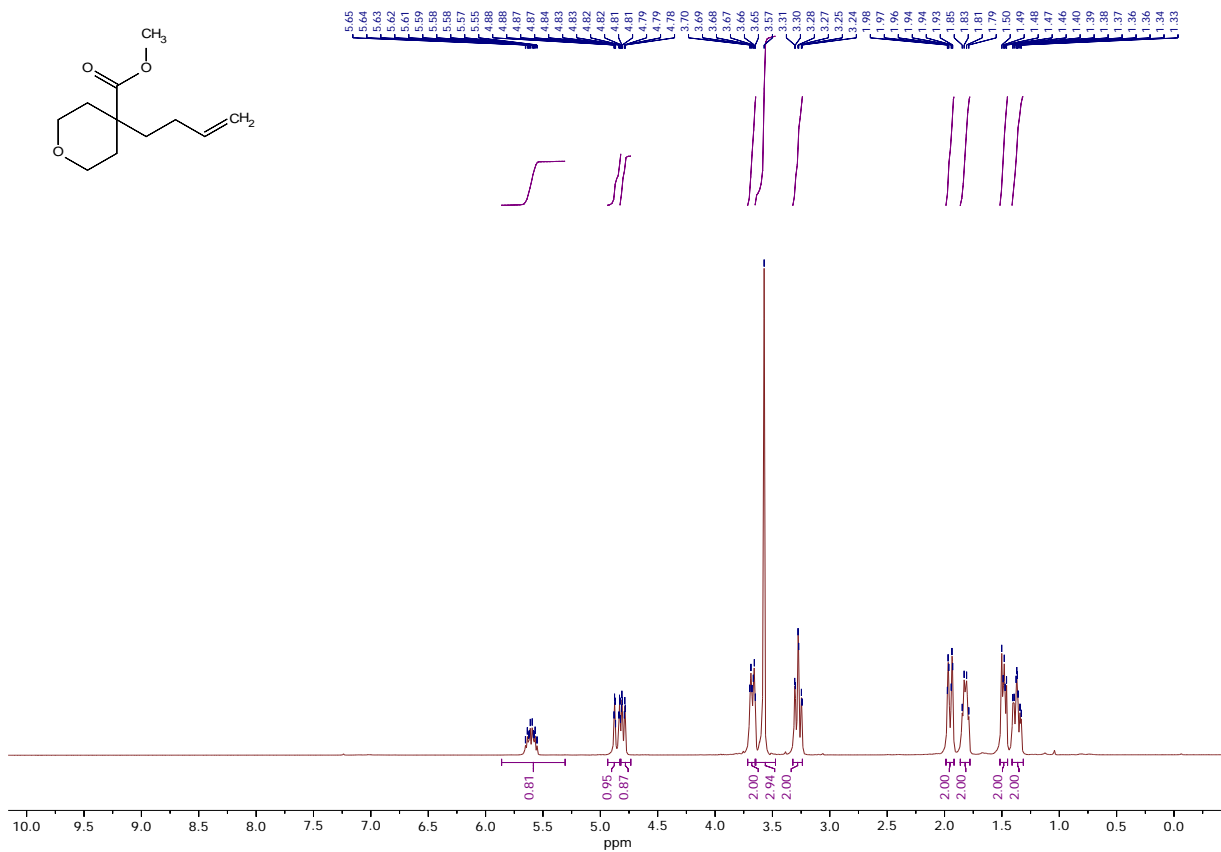
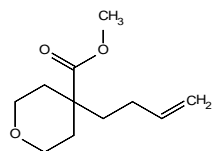
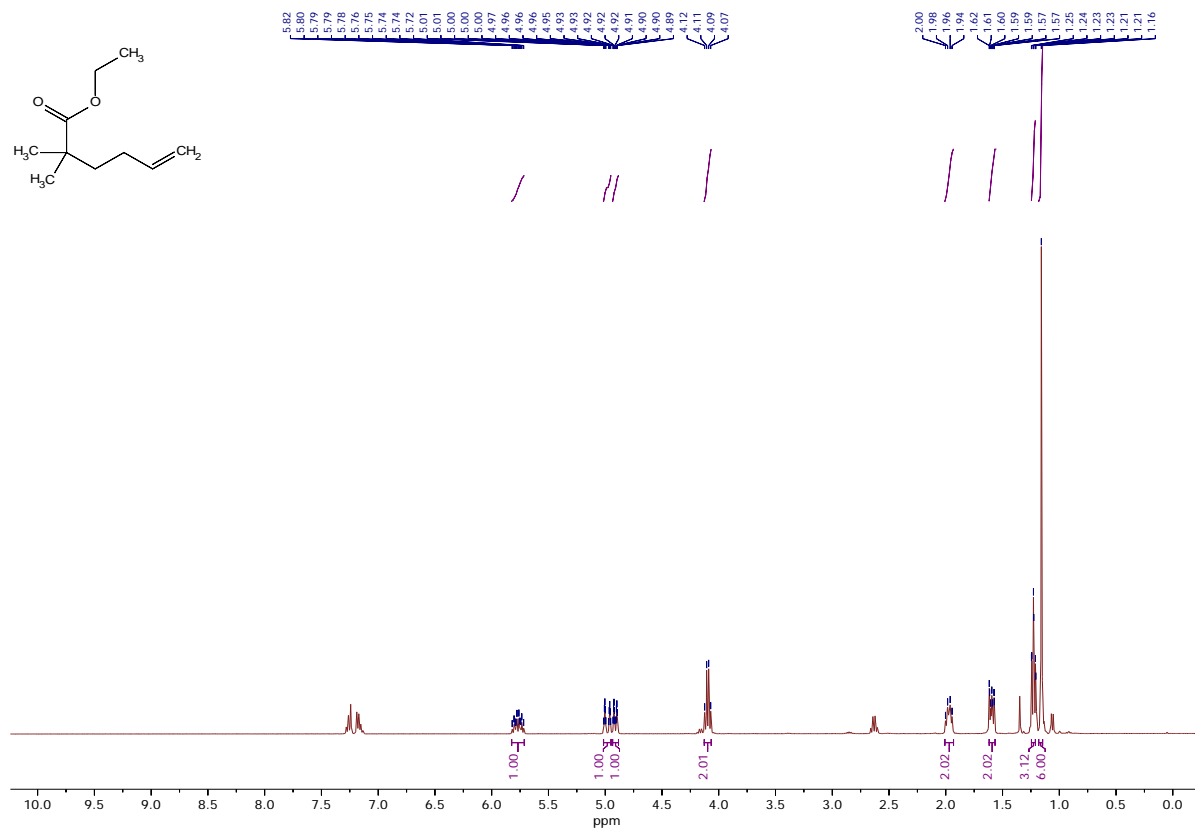
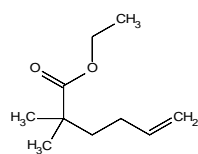
23. Del Bello F., Barocelli E., Bertoni S., Bonifazi A., Camalli M., Campi G., Giannella M., Matucci R., Nesi M., Pigni M., Quaglia W., Piergentili A. 1,4-Dioxane, a suitable scaffold for the development of novel M3 muscarinic receptor antagonists // *J. Med. Chem.* – 2012, – Vol. 55, № 4. – P. 1783 – 1787.

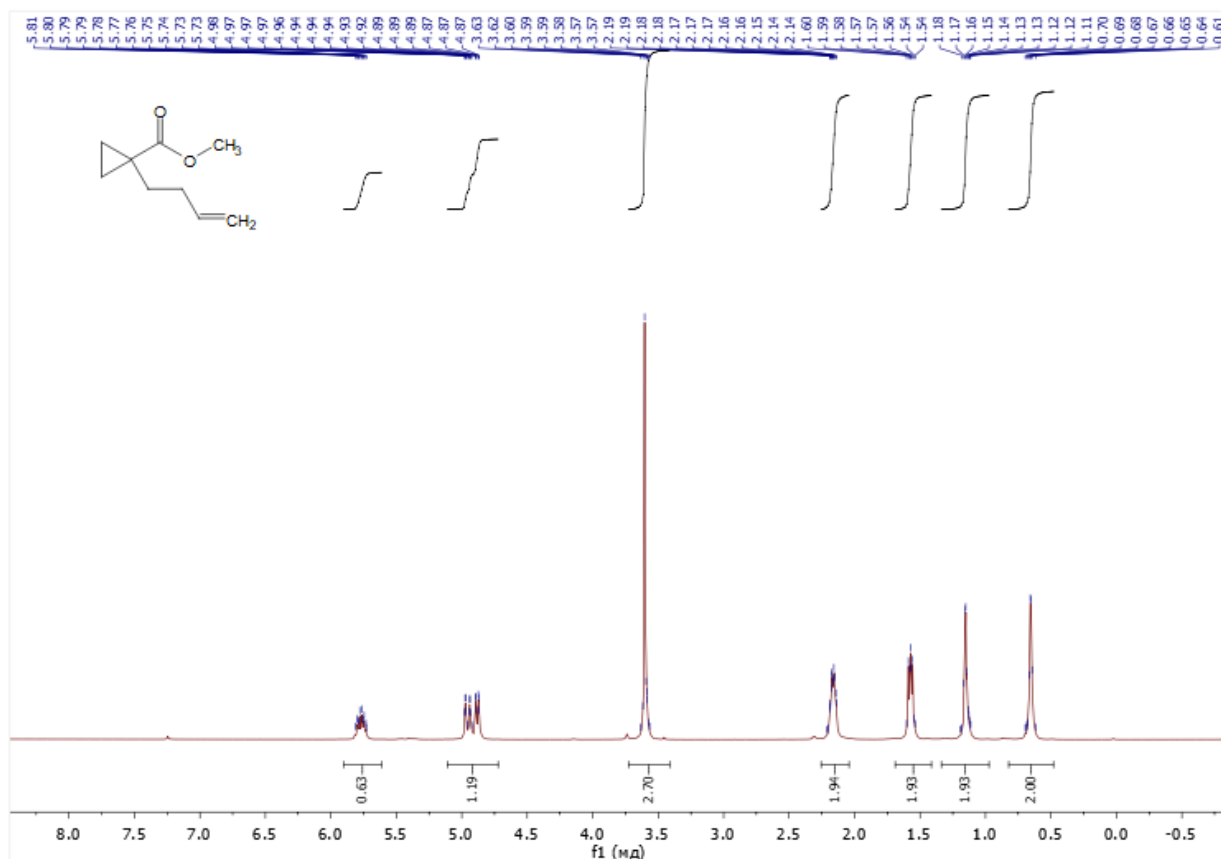
24. Yu Q., Carlsen P. Enantioselective synthesis of homo-N-nucleosides containing a 1,4-dioxane sugar analog // *Molecules* – 2008, – Vol. 13, № 12. – P. 2962 – 2974.

25. Gevaza Yu. et al. // *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal* – 1978, Vol. 44. – P. 1194-1197.

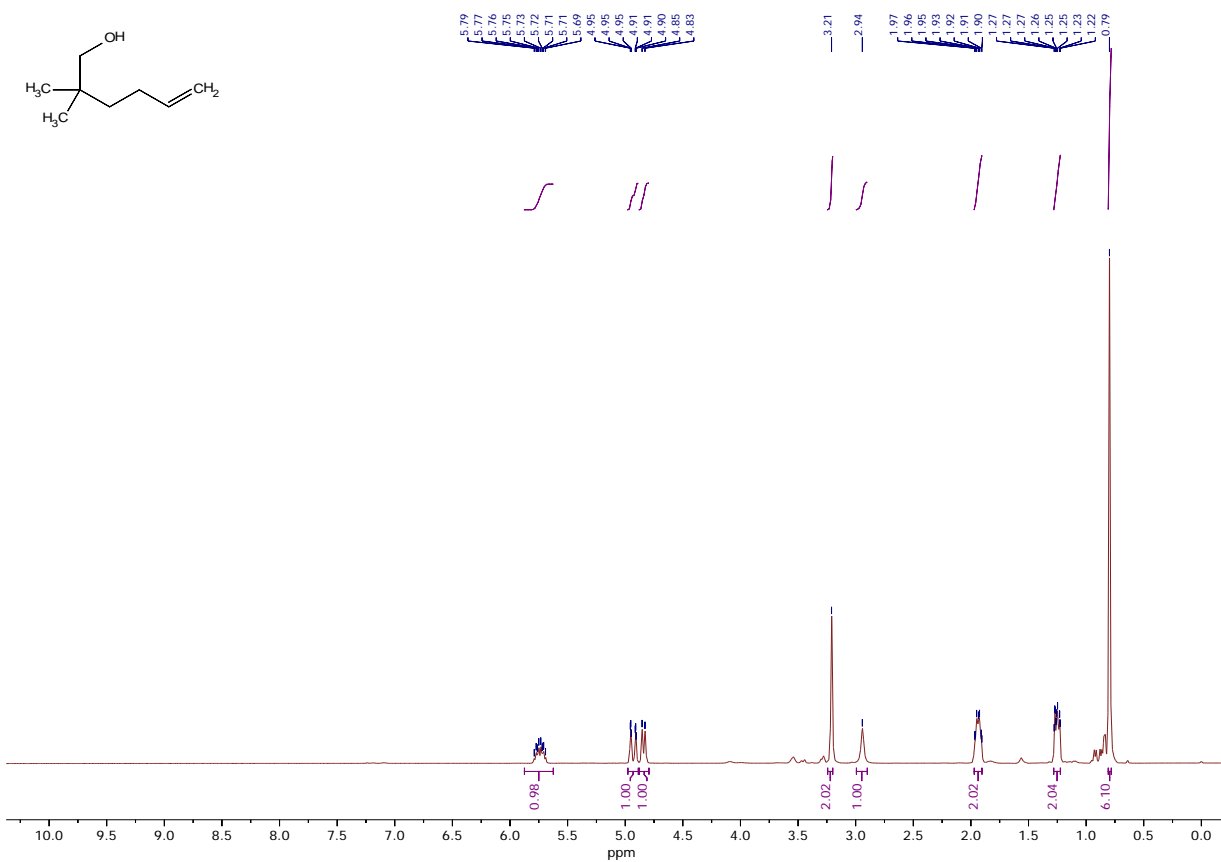
26. Majumdar K., Ray K., Ponra S. A new efficient method for the synthesis of 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazines via iodocyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2010, – Vol. 51, № 41. – P. 5437 – 5439.
27. Nonnenmacher J., Grellepois F., Portella Ch. Synthesis of Enantiopure 2-Aryl(Alkyl)-2-trifluoromethyl-Substituted Morpholines and Oxazepanes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009, – Issue 22. – P. 3726–3731.
28. Sun H., Cui B., Liu G., Li Y. MnI<sub>2</sub>-catalyzed regioselective intramolecular iodoamination of unfunctionalized olefins // *Tetrahedron Lett.* – 2016, – Vol. 72, № 45. – P. 7170 – 7178.
29. Tamaru Y., Kawamura, Sh., Bando T., Tanaka K., Hojo M., Yoshida Z. Stereoselective intramolecular haloamidation of N-protected 3-hydroxy-4-pentenylamines and 4-hydroxy-5-hexenylamines // *J. Org. Chem.* – 1988, – Vol. 53, № 23. – P. 5491 – 5501.
30. Frank K., Aube J. Cyclizations of Substituted Benzyldiene-3-alkenylamines: Synthesis of the Tricyclic Core of the Martinellines // *J. Org. Chem.* – 2000, – Vol. 65, № 3. – P. 655 – 666.
31. Tanner D., Somfai P. Stereocontrolled synthesis of the histrionicotoxin ring system // *Tetrahedron Lett.* – 1985, – Vol. 26, № 32. – P. 3883 – 3886.
32. Martin O., Liu L., Yang F. An Efficient Synthetic Approach to Aza-C-glycosyl Compounds. Application to the Synthesis of an Aza-C-disaccharide // *Tetrahedron Lett.* – 1996, – Vol. 97, № 12. – P. 1991 – 1994.
33. Badlo V., Bolbut A., Borysko P., Diachuk T., Dmytriv Y., Fominova K., Granat D., Iminov R., Kovalchuk I., Mykhailiuk P. et al. Oxa-spirocycles: synthesis, properties and applications // *Chem. Sci.* – 2021, – Vol. 12, № 34. – P. 11294 – 11305.

## Додатки

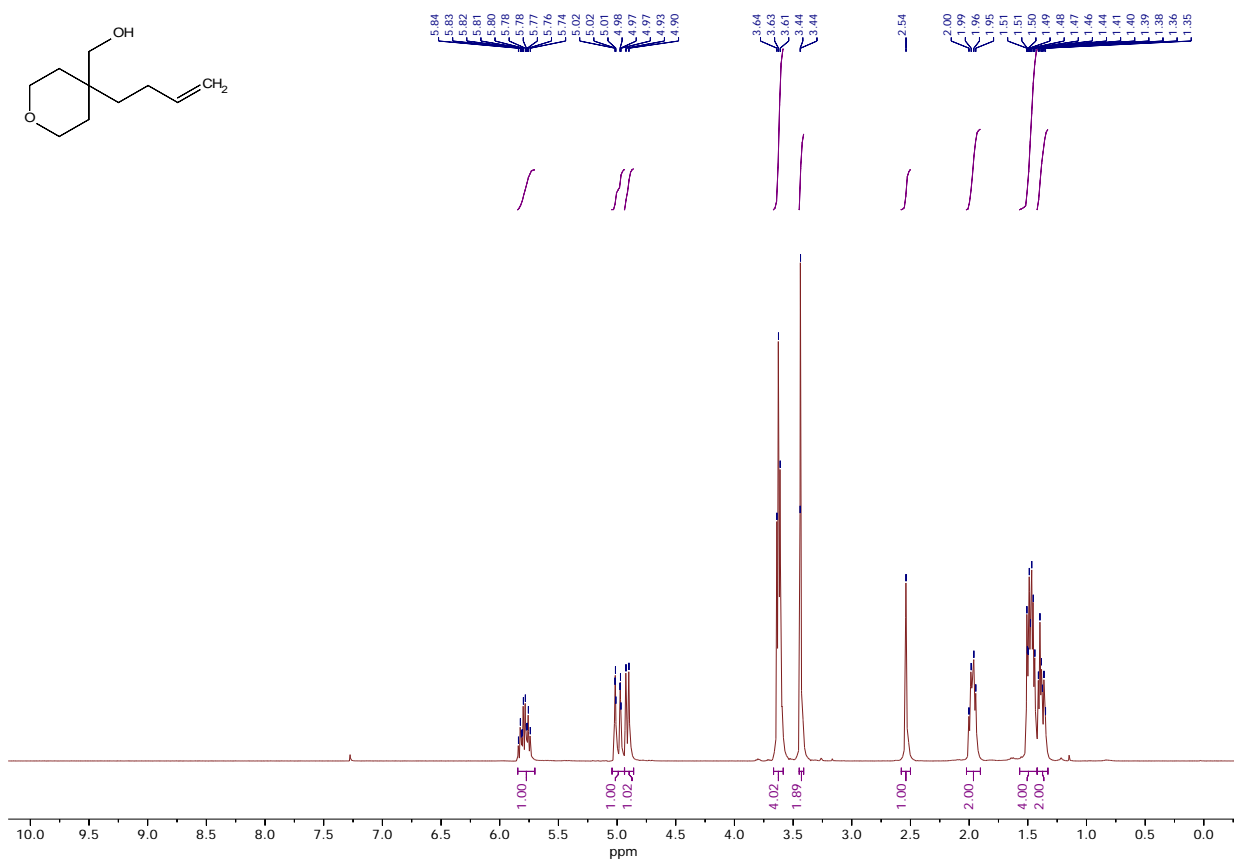




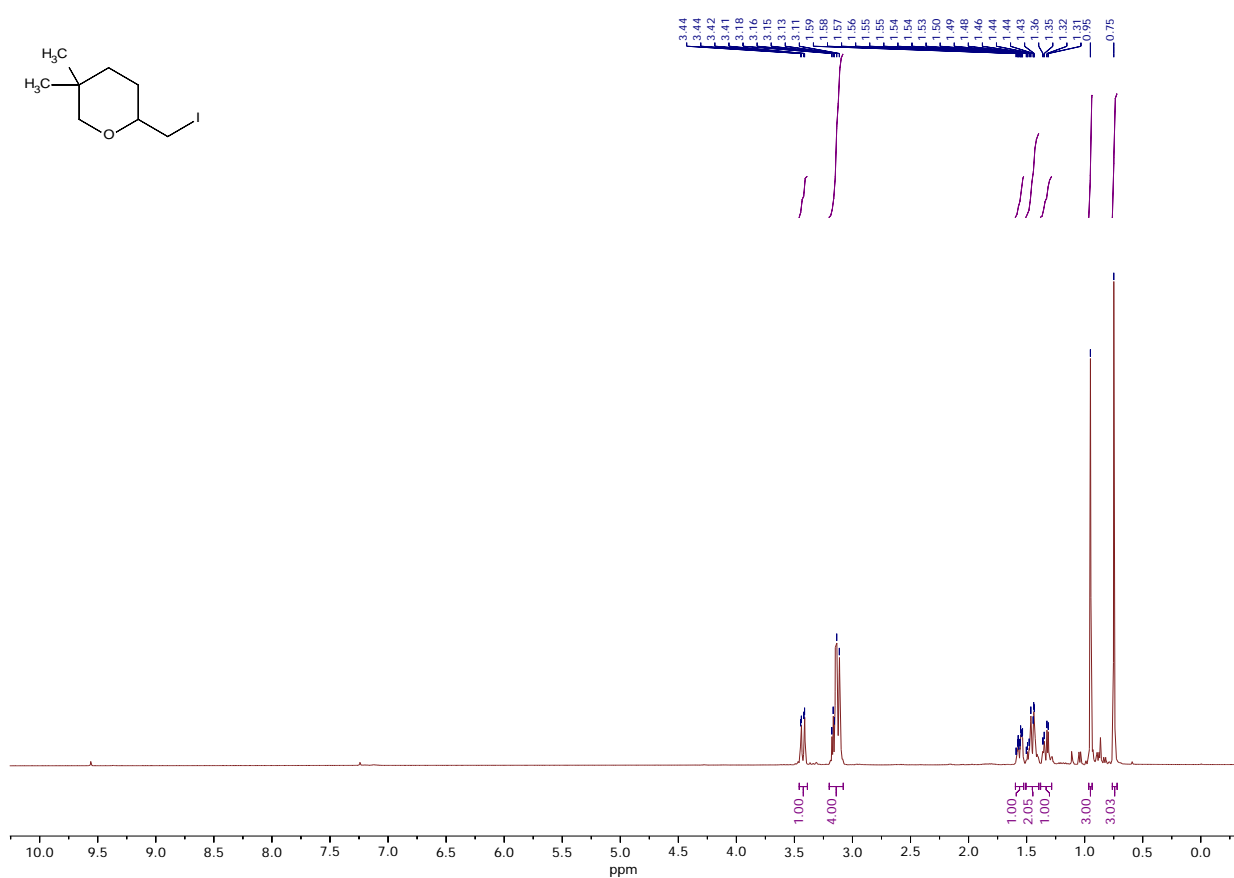
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 63 (CDCl<sub>3</sub>)**



**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 59a (CDCl<sub>3</sub>)**

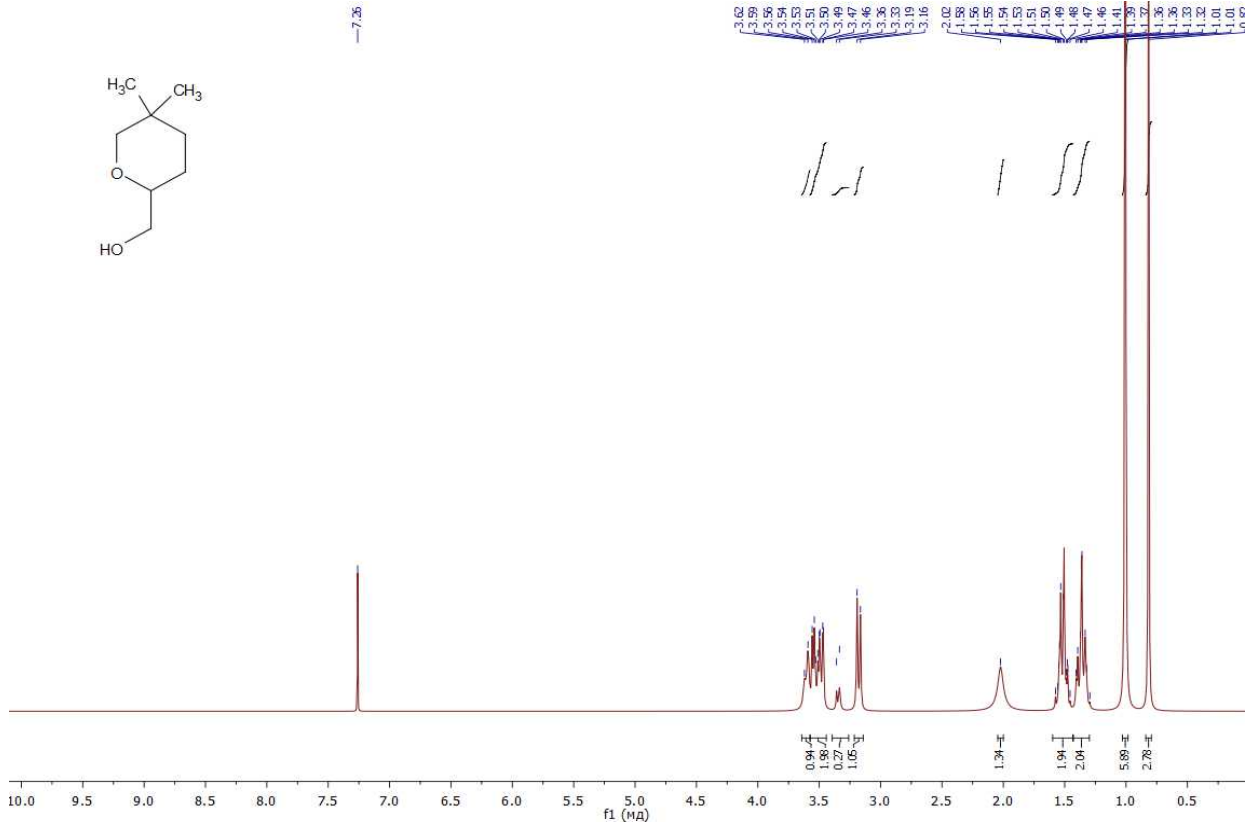


**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 59b (CDCl<sub>3</sub>)**

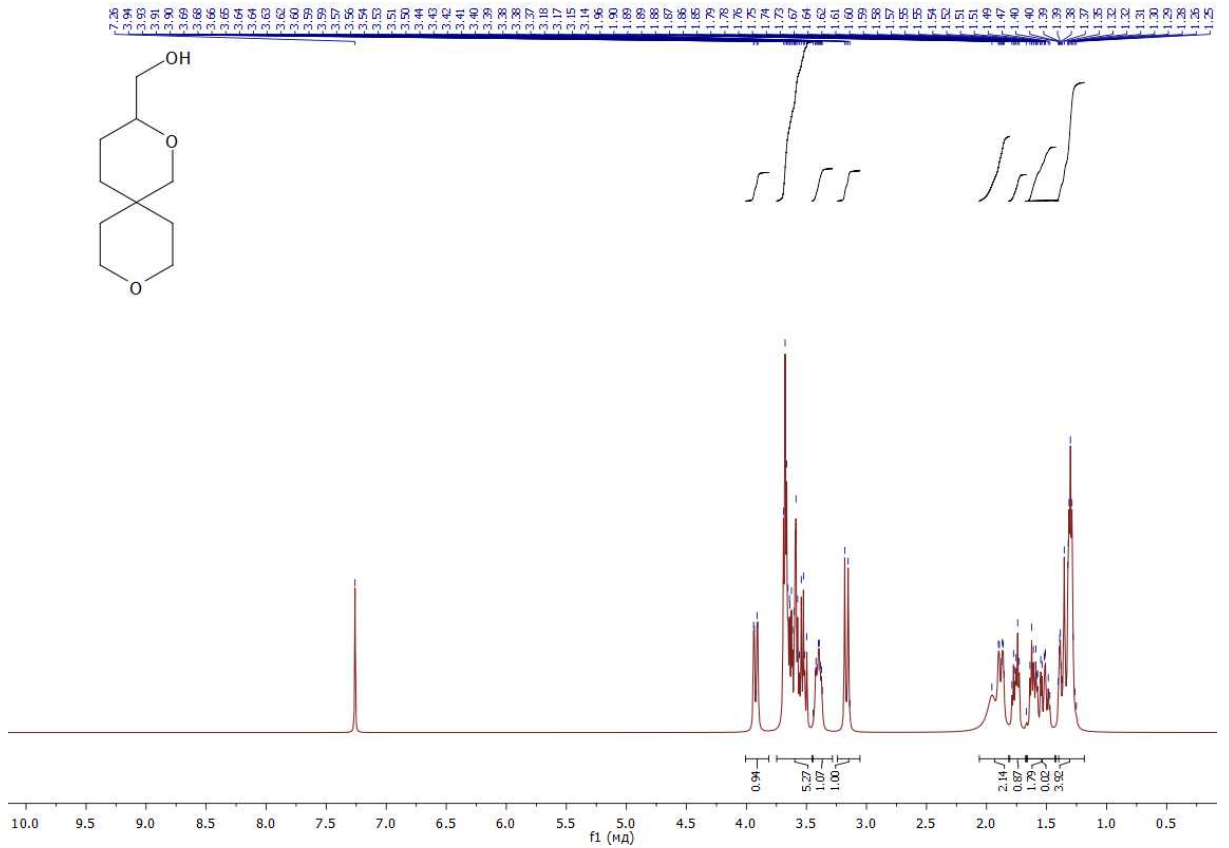


**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 65a (CDCl<sub>3</sub>)**

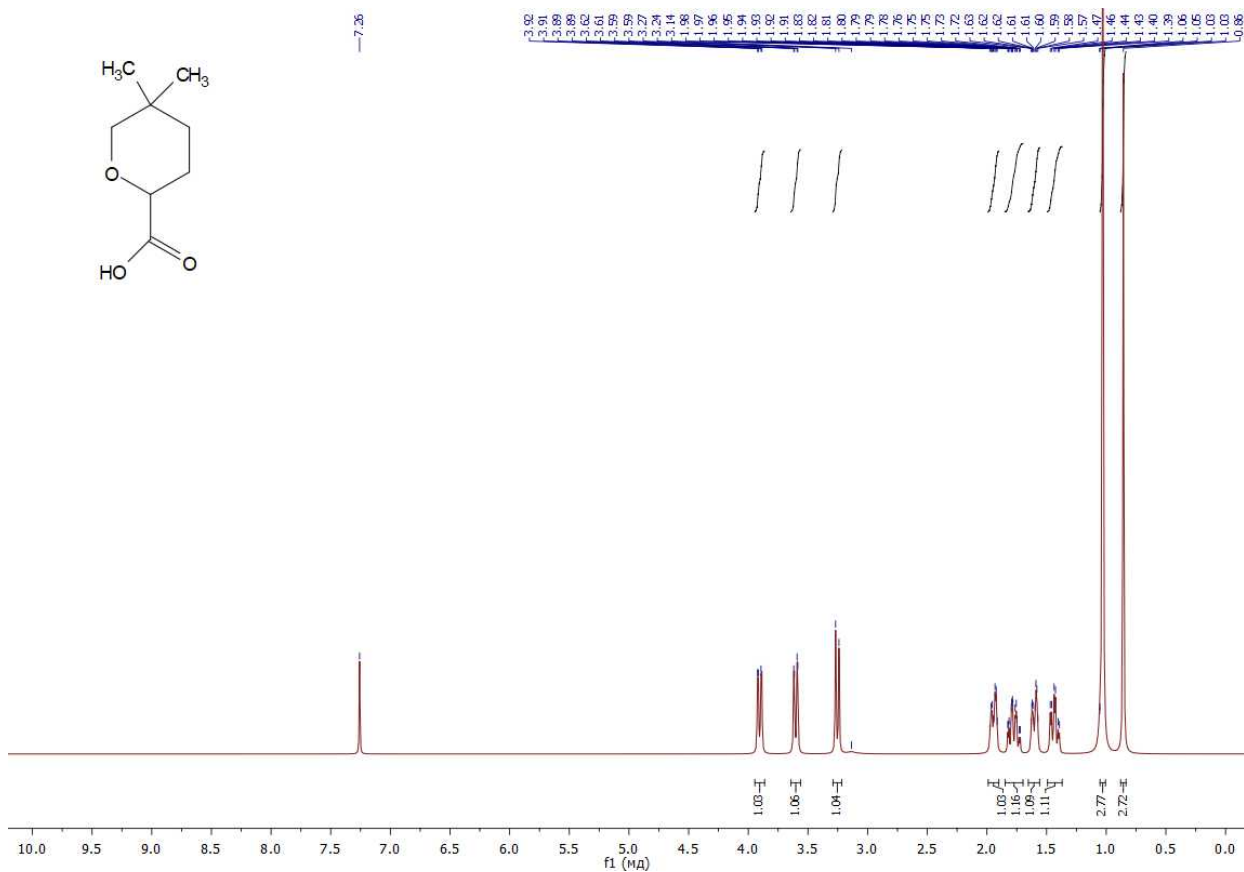




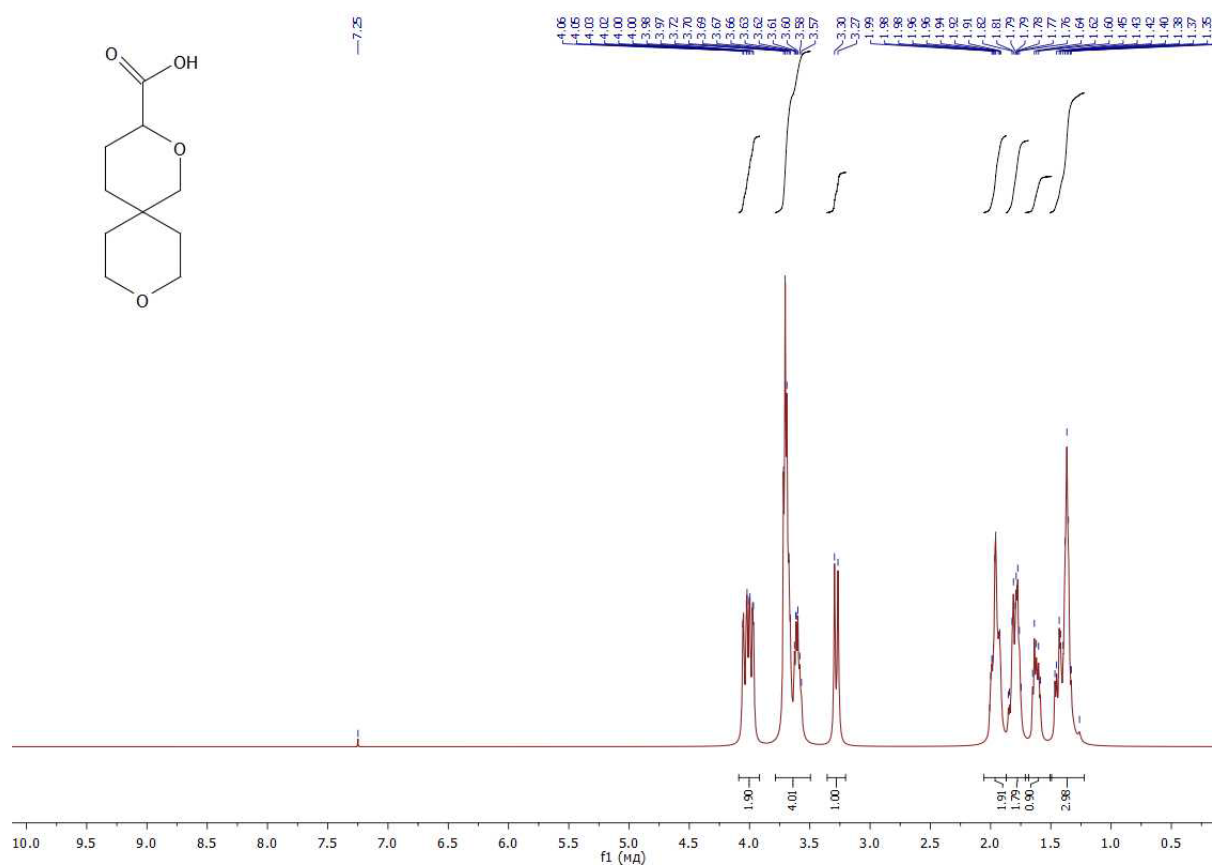
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **67a** ( $\text{CDCl}_3$ )



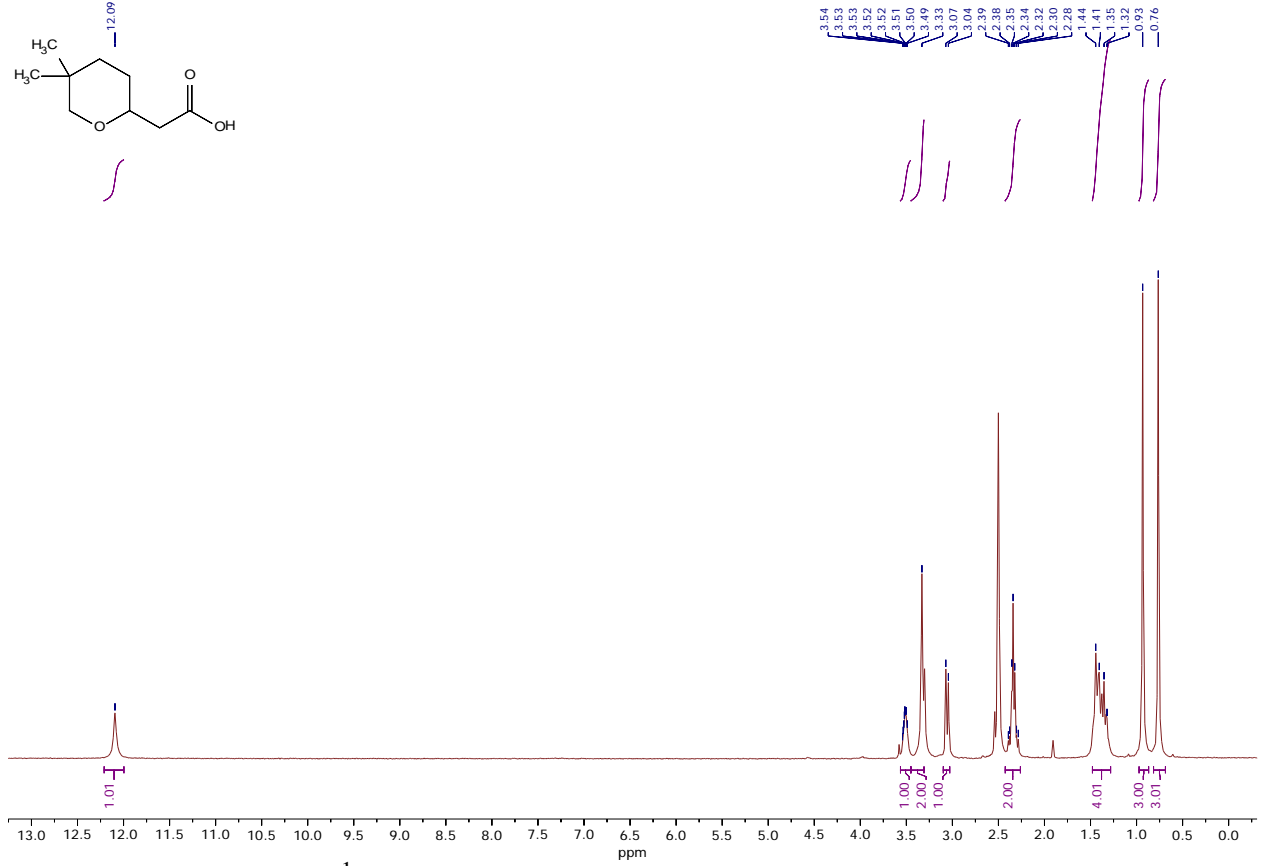
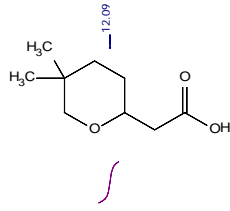
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **67b** ( $\text{CDCl}_3$ )



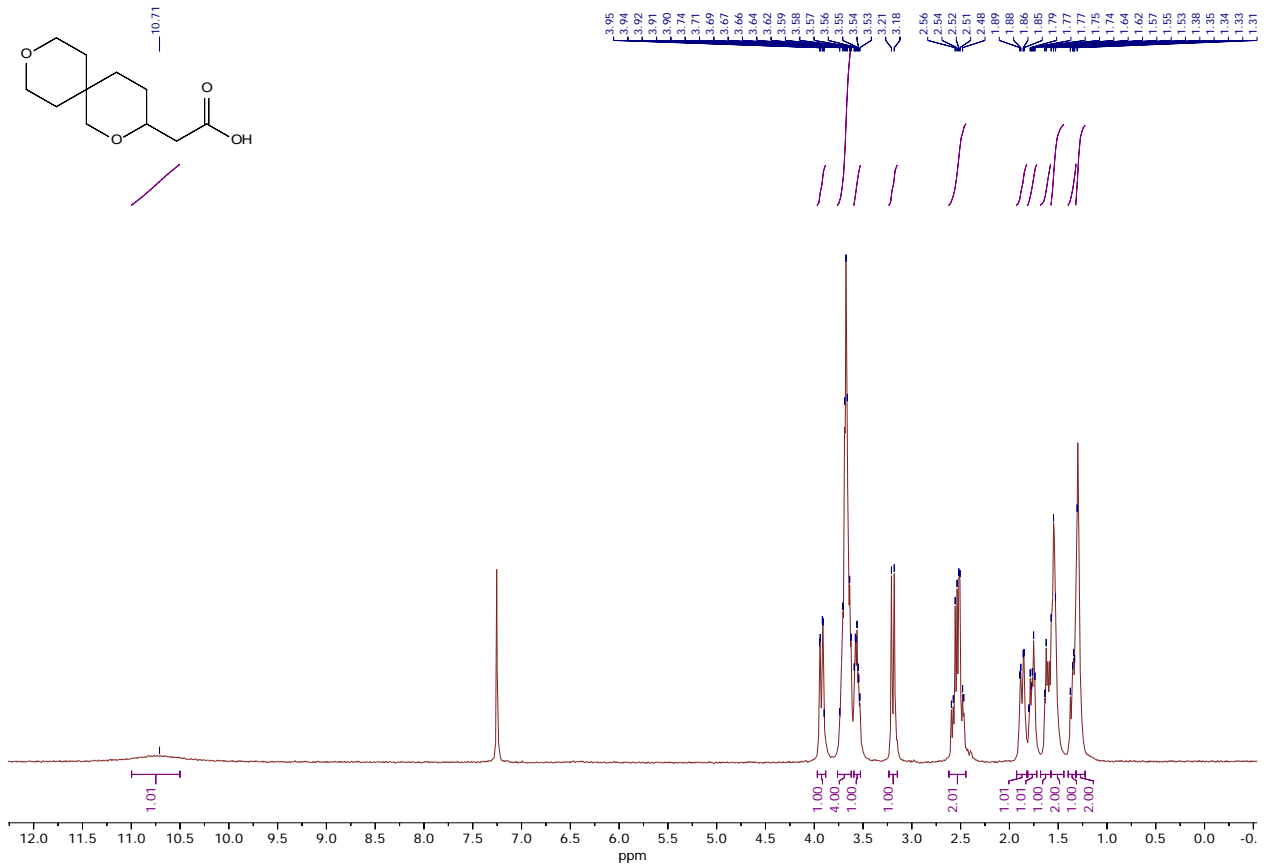
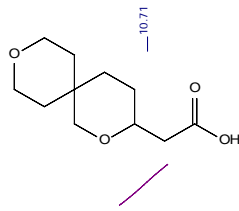
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **68a** ( $\text{CDCl}_3$ )

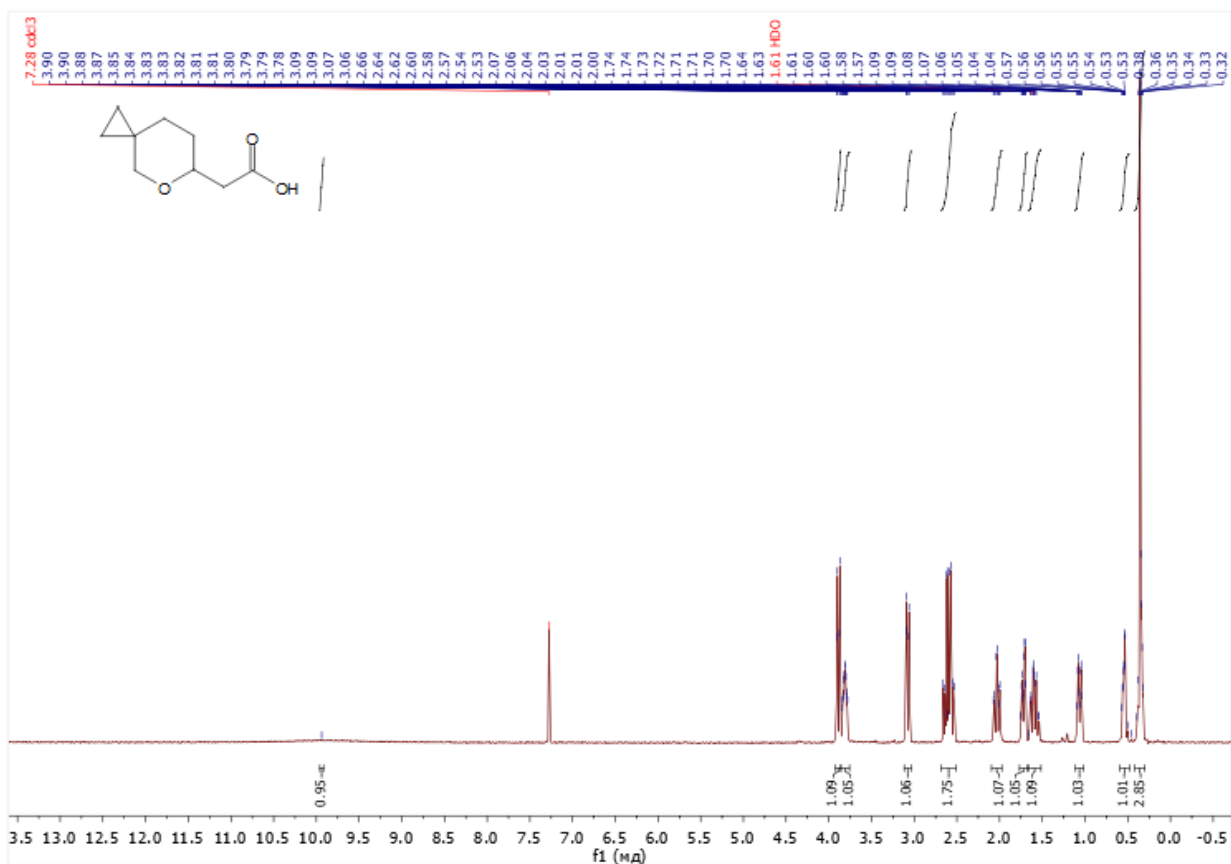
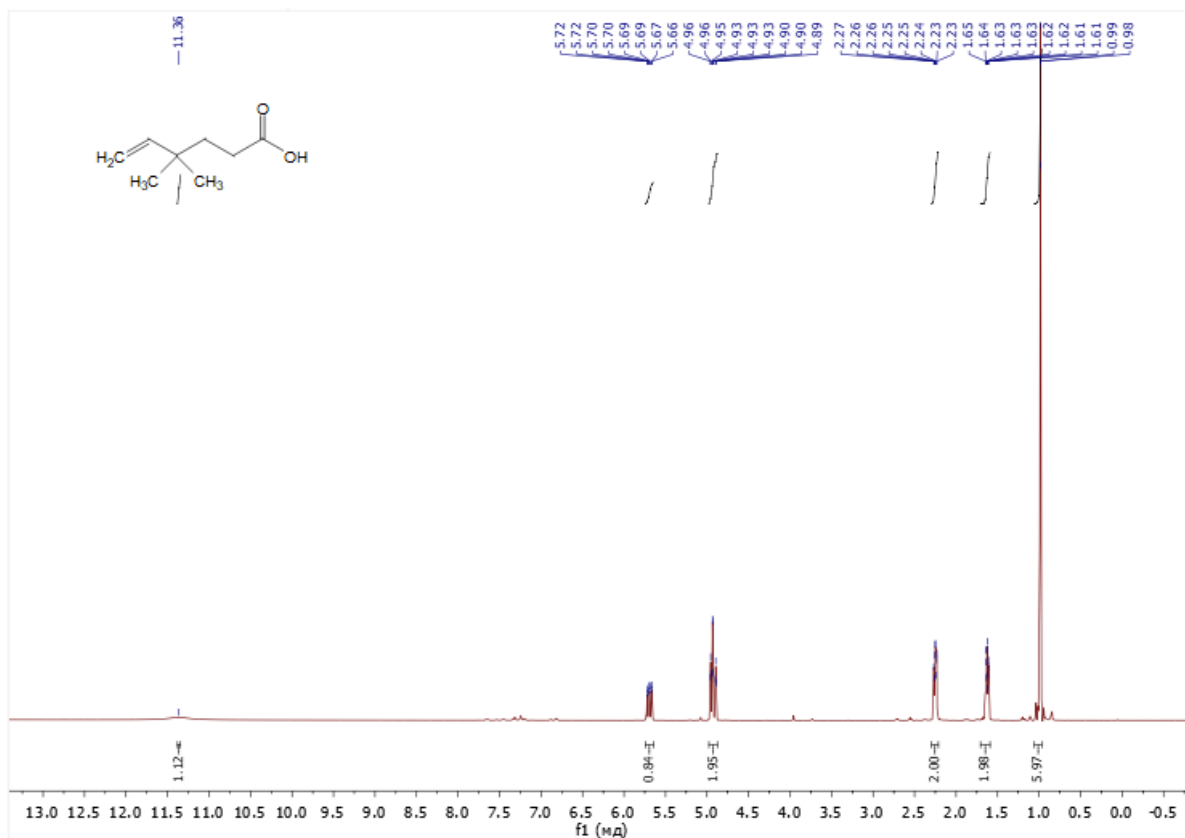


$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **68b** ( $\text{CDCl}_3$ )

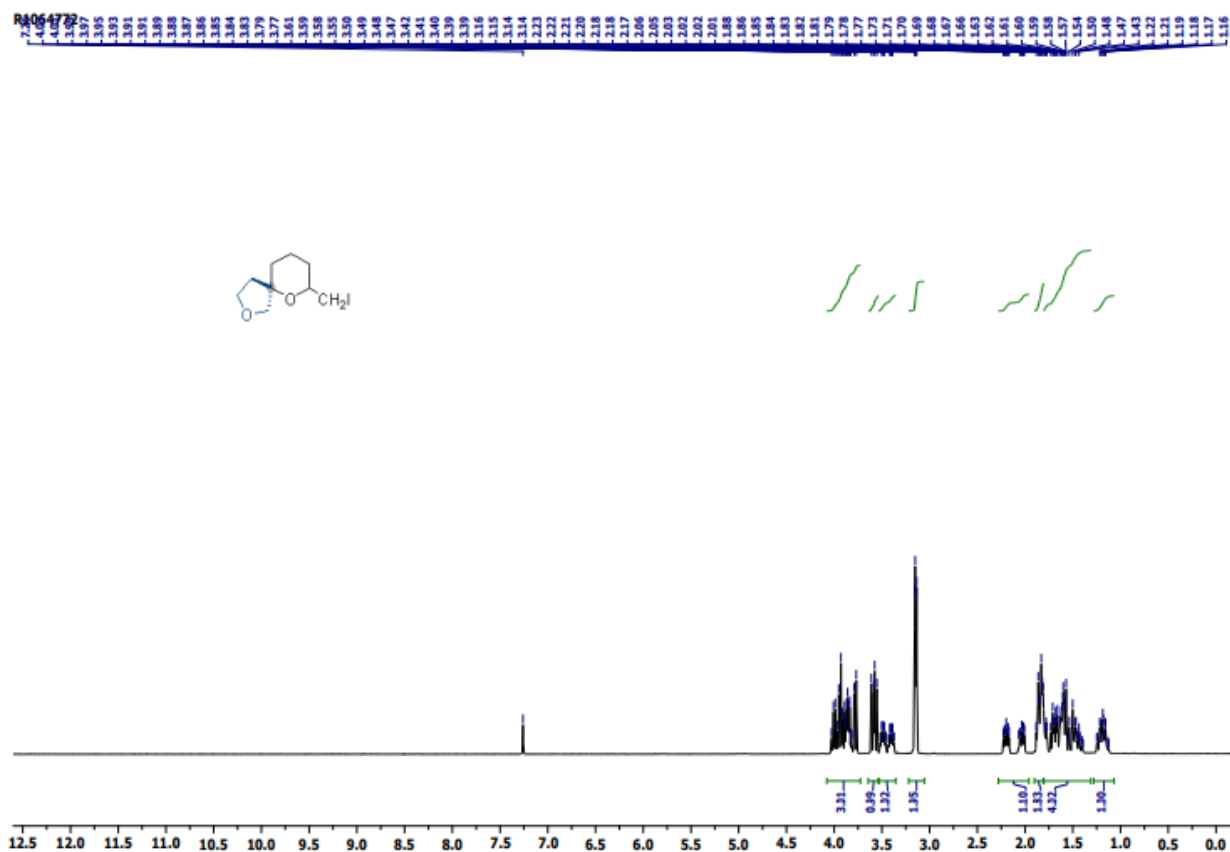
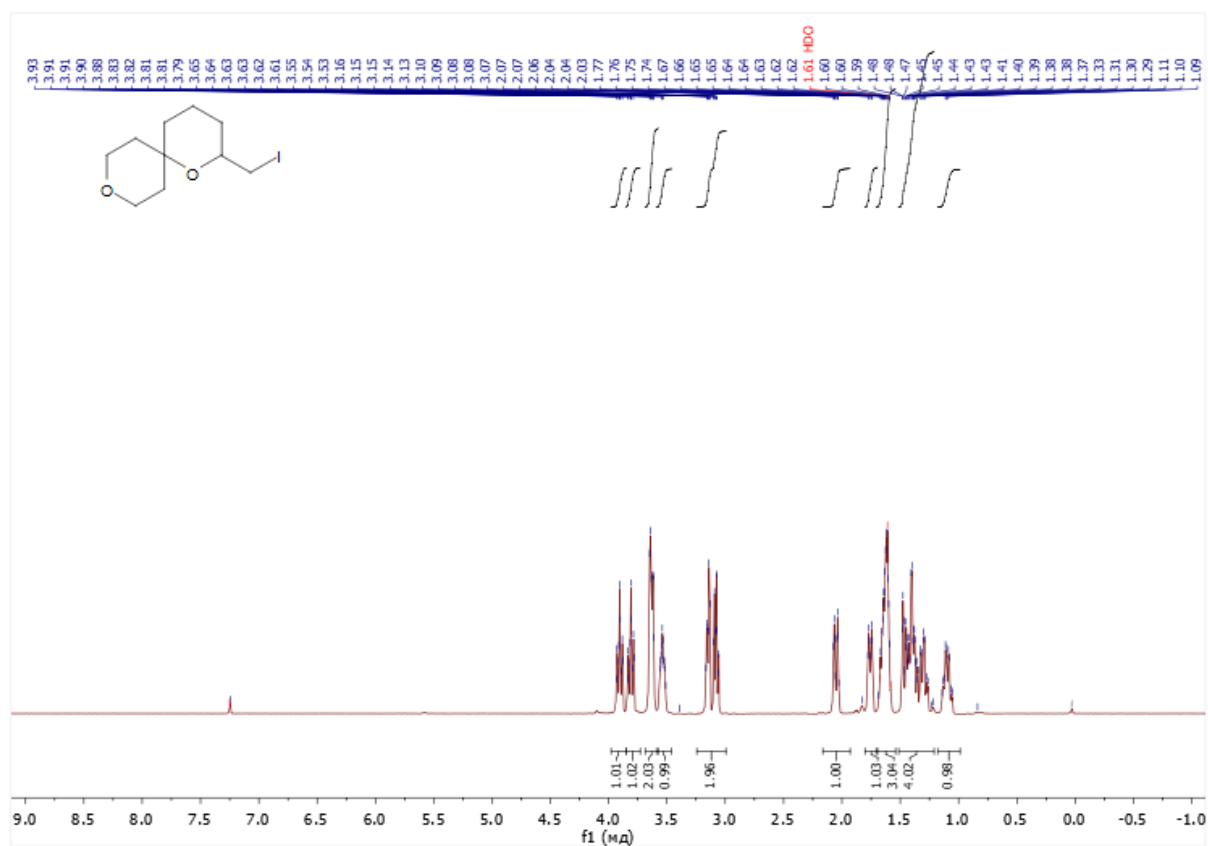


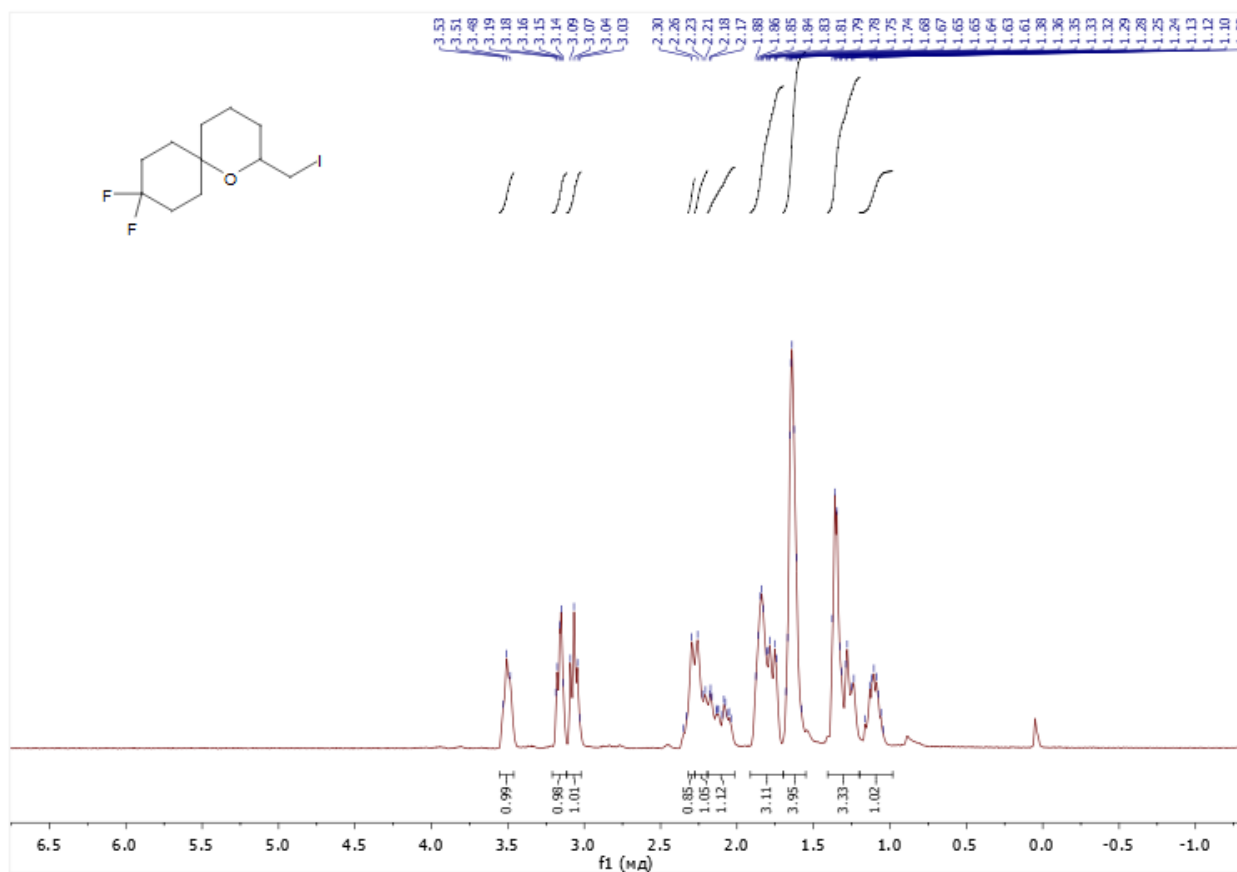
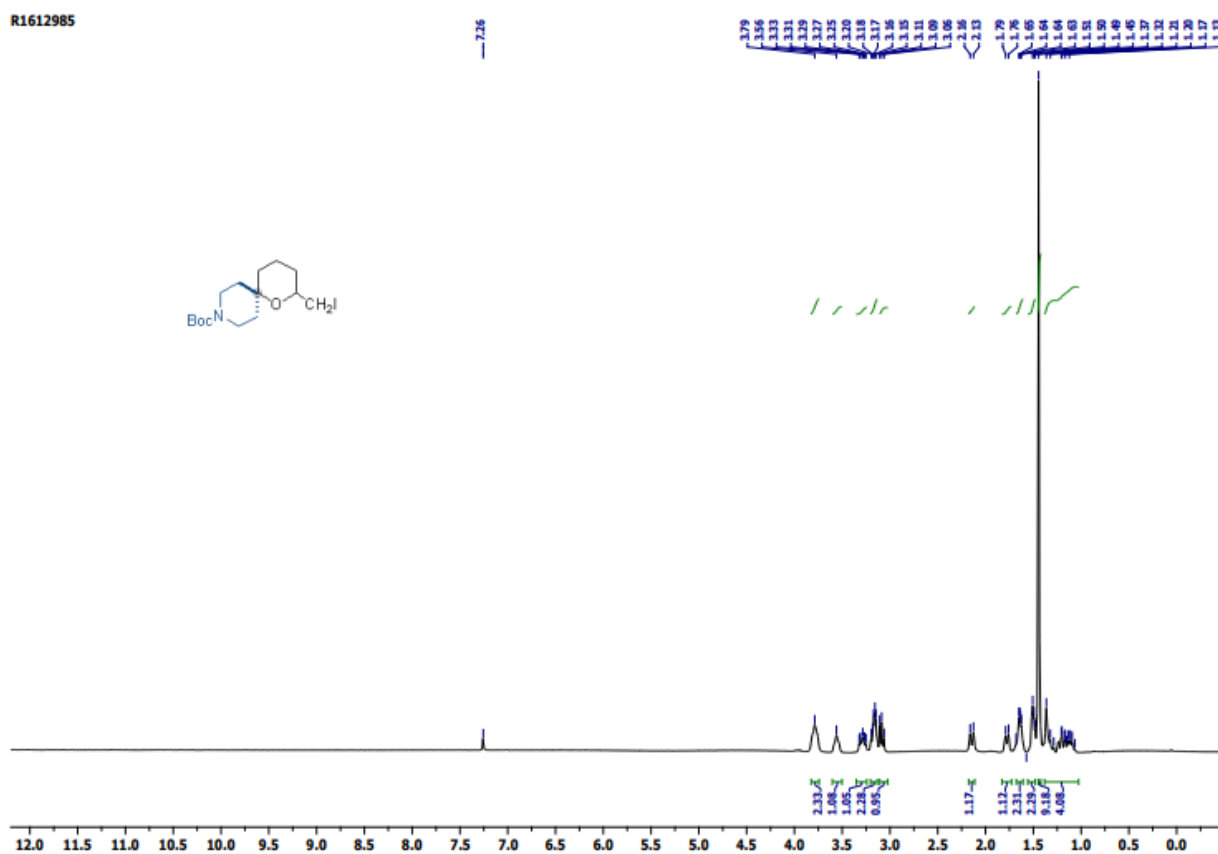
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **70a** (CDCl<sub>3</sub>)

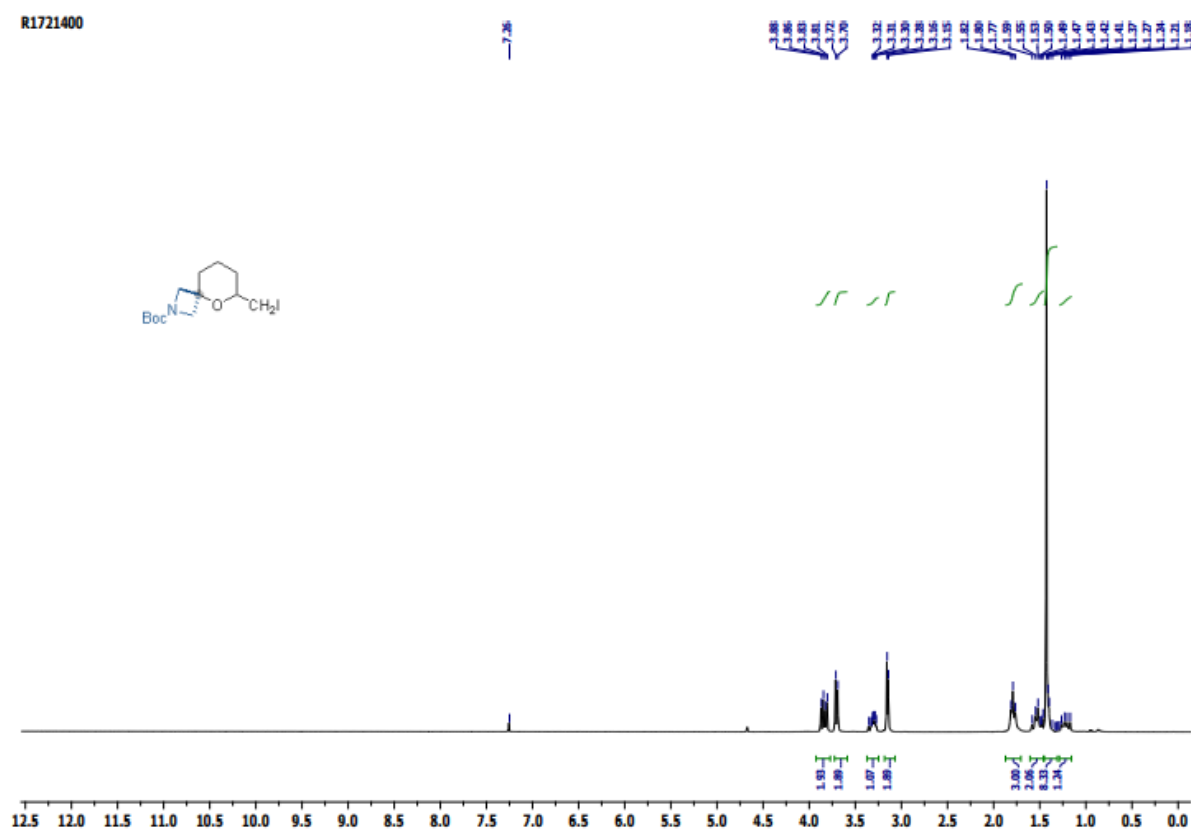
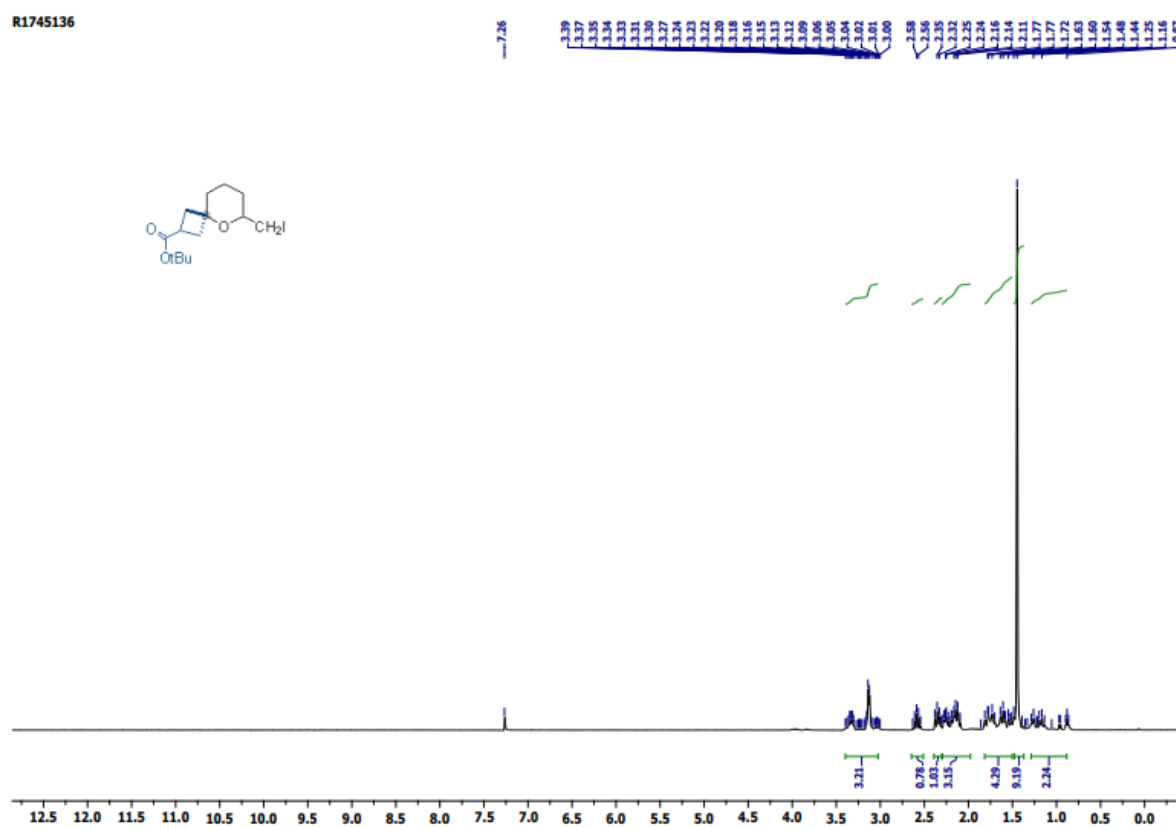


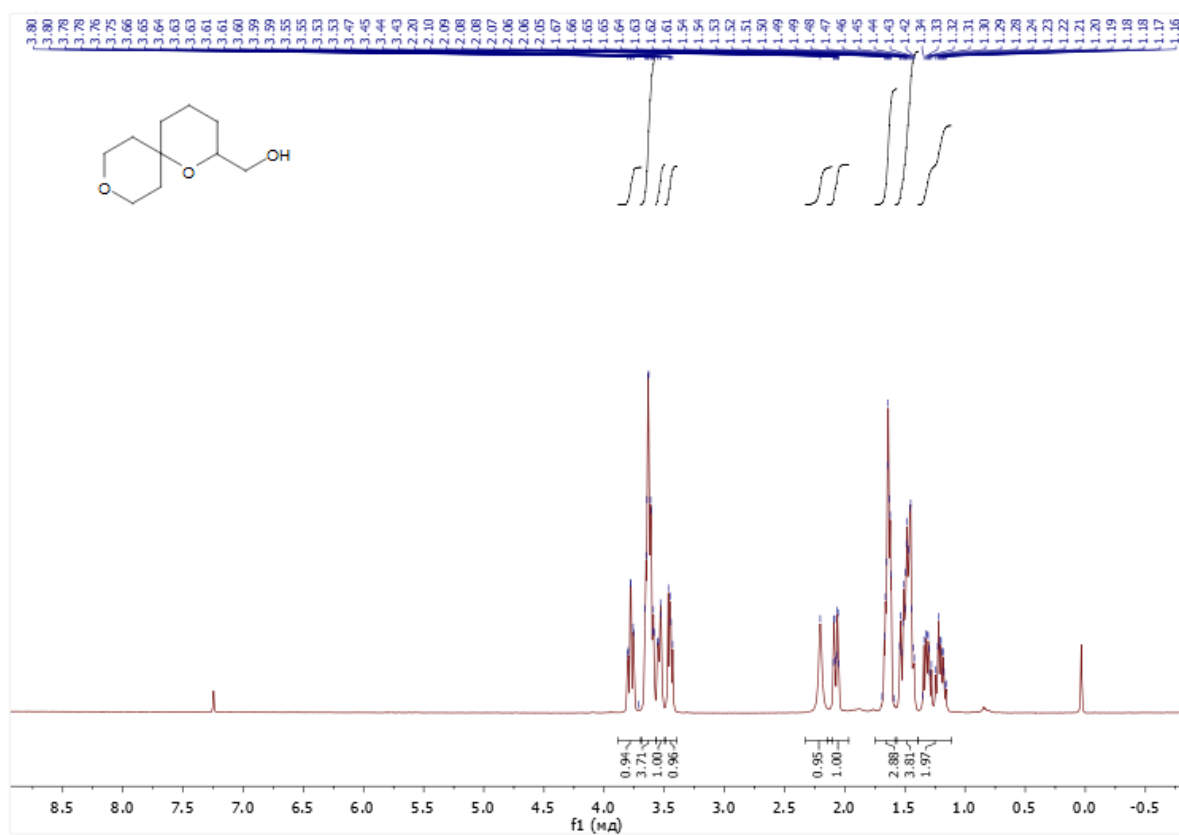
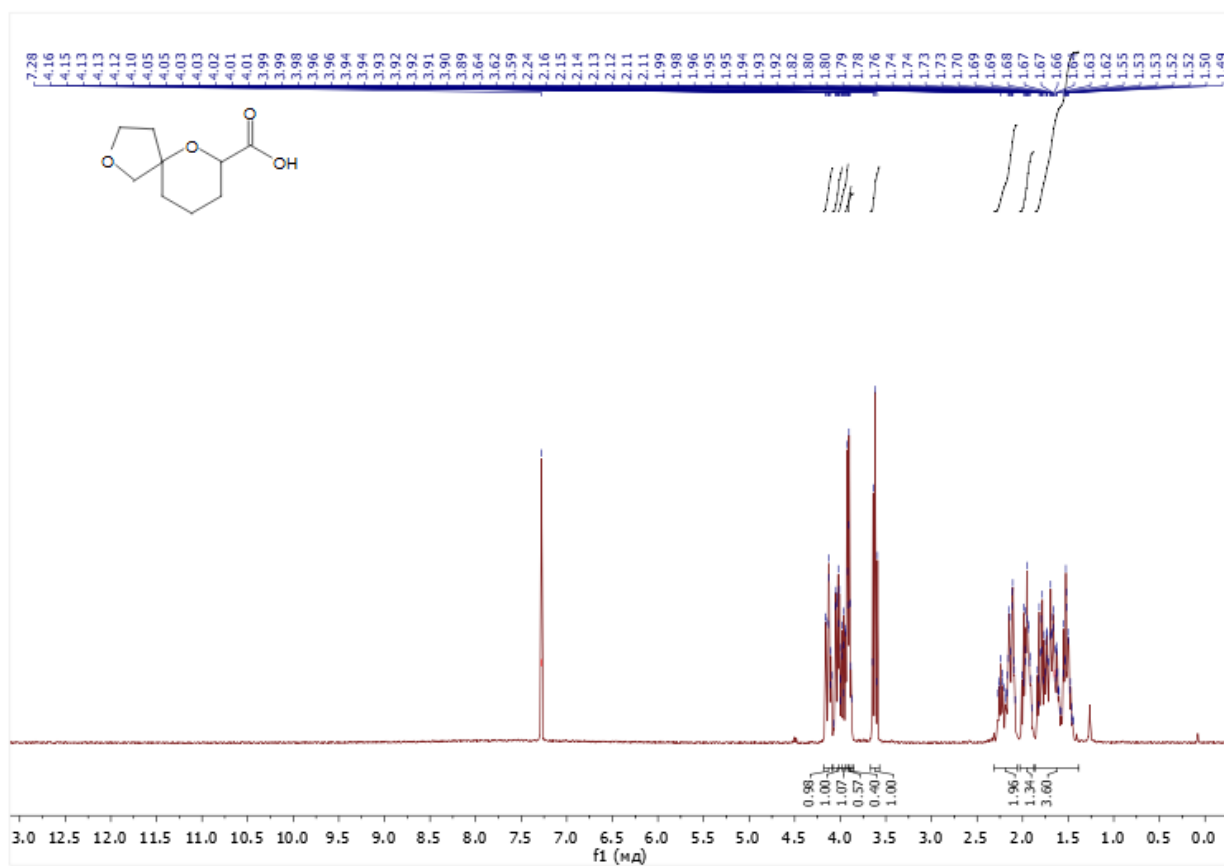
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **70b** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **70c** ( $\text{CDCl}_3$ )

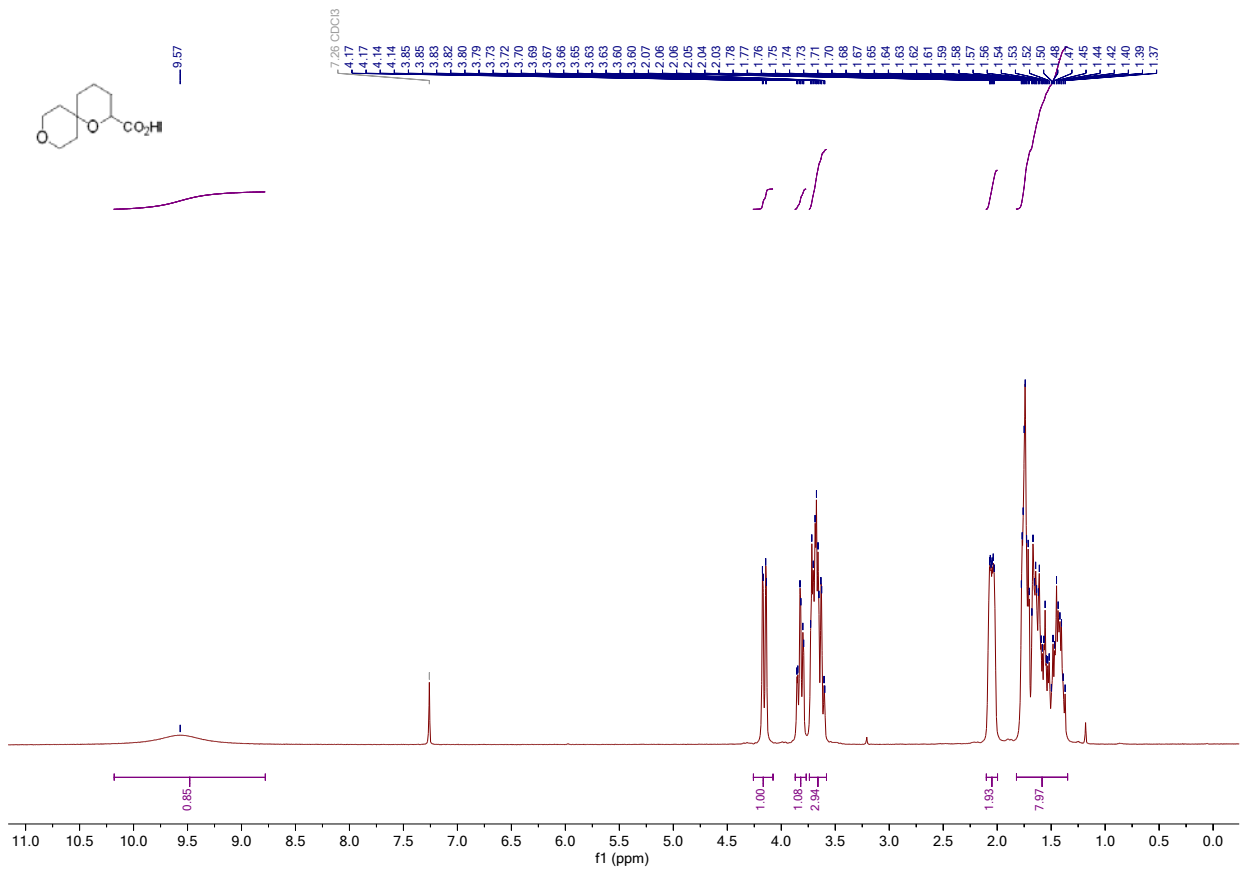
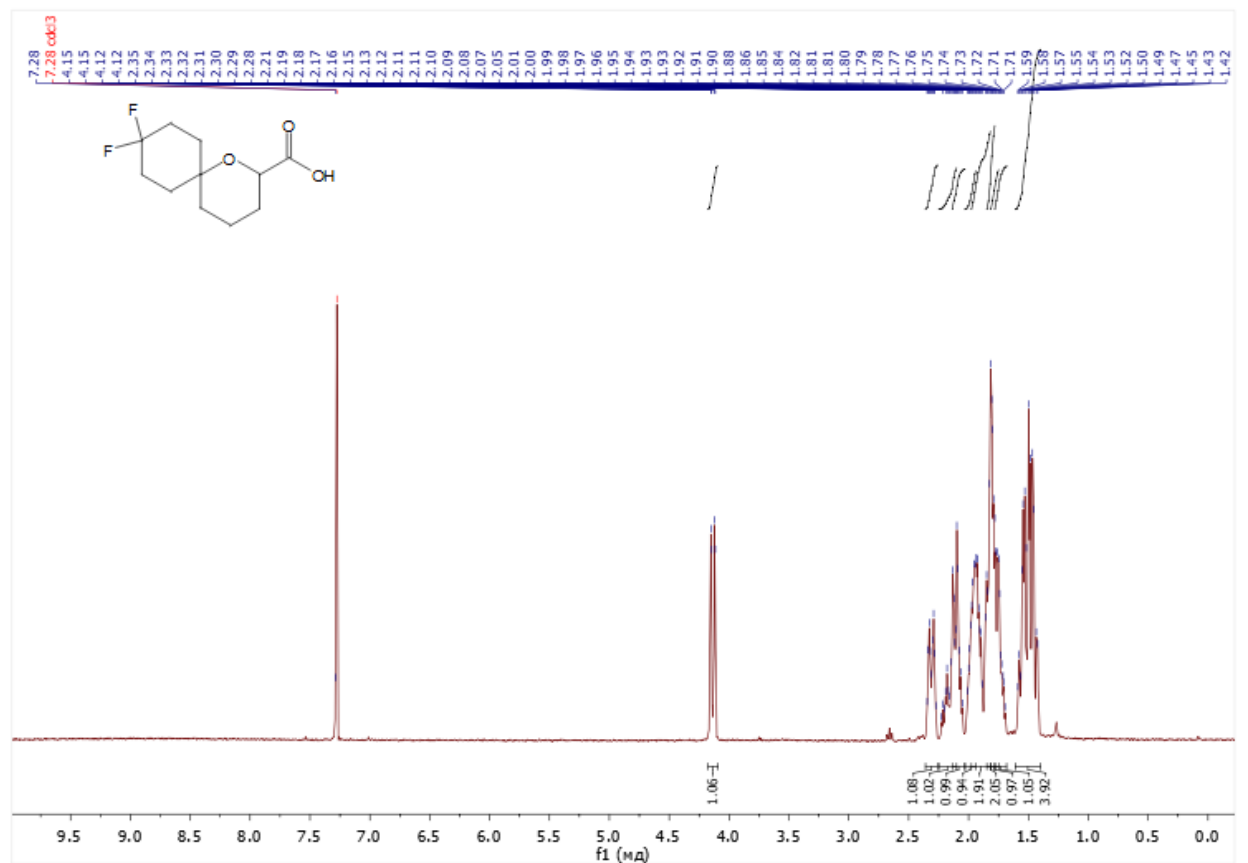


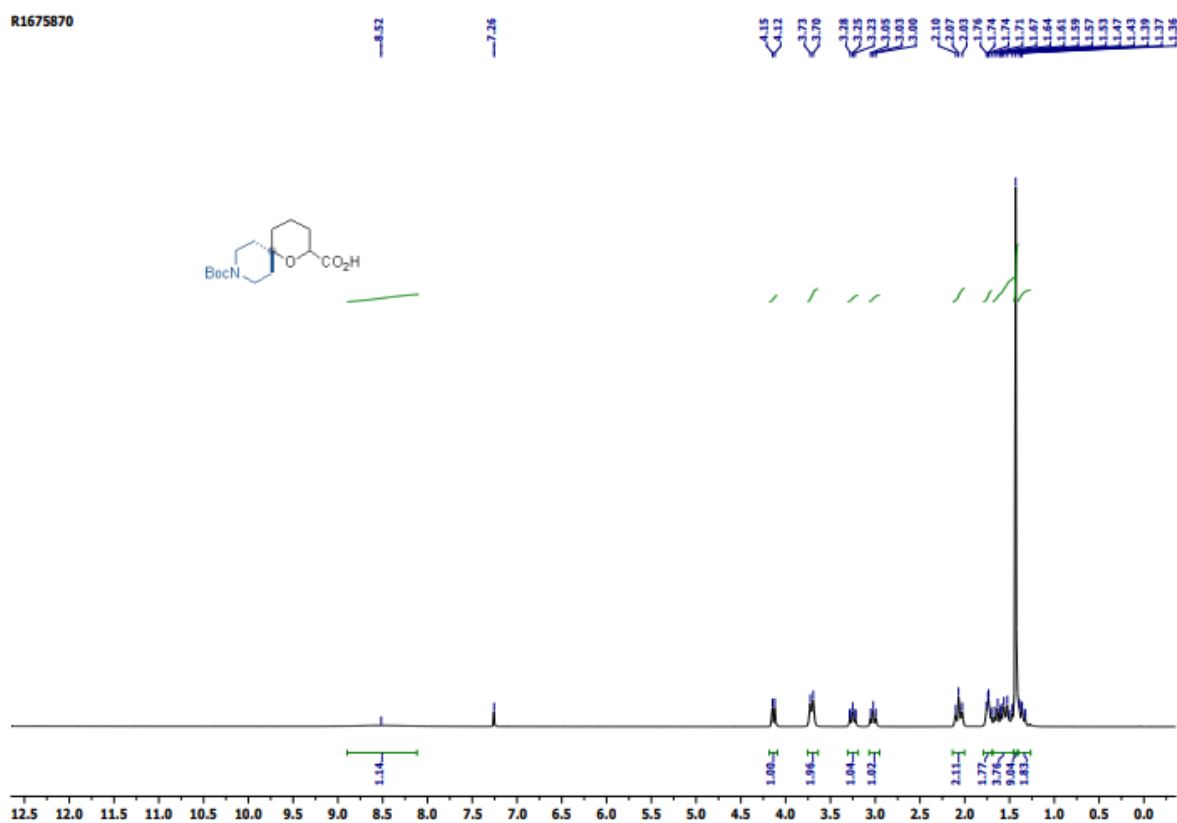
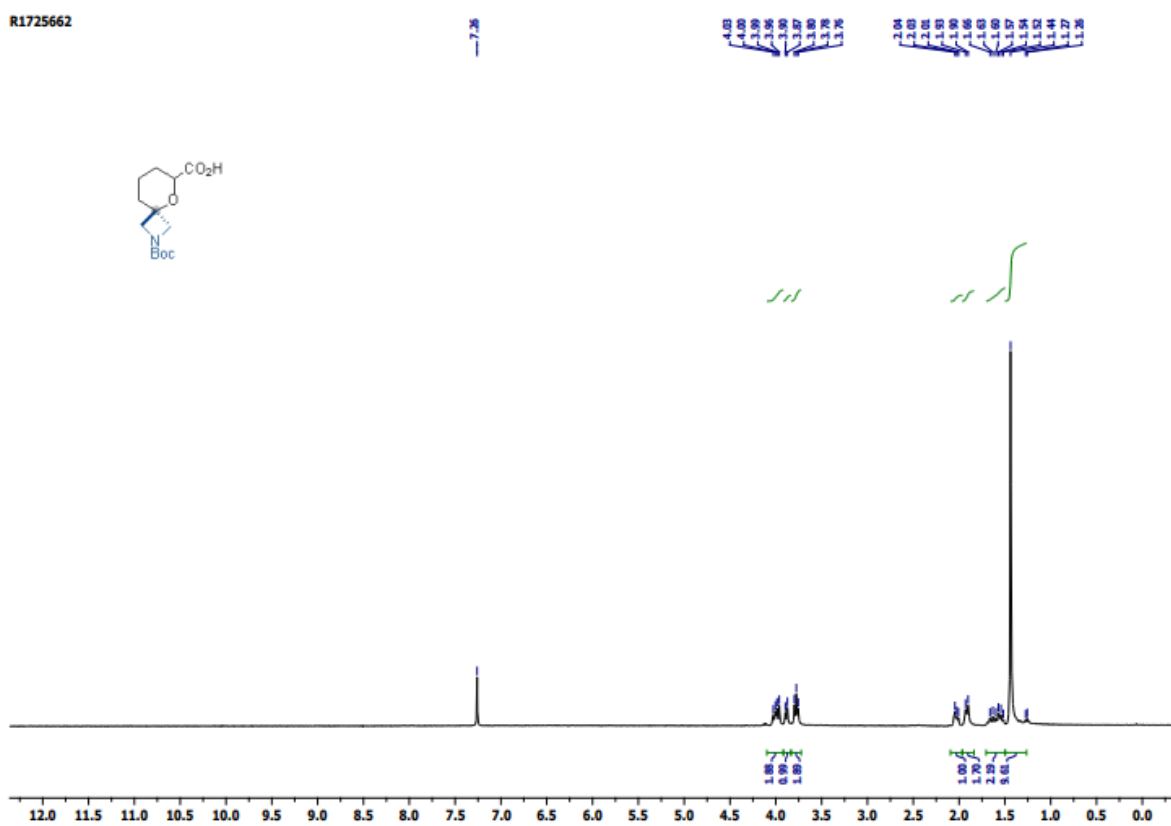
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **77** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **80a** ( $\text{CDCl}_3$ )

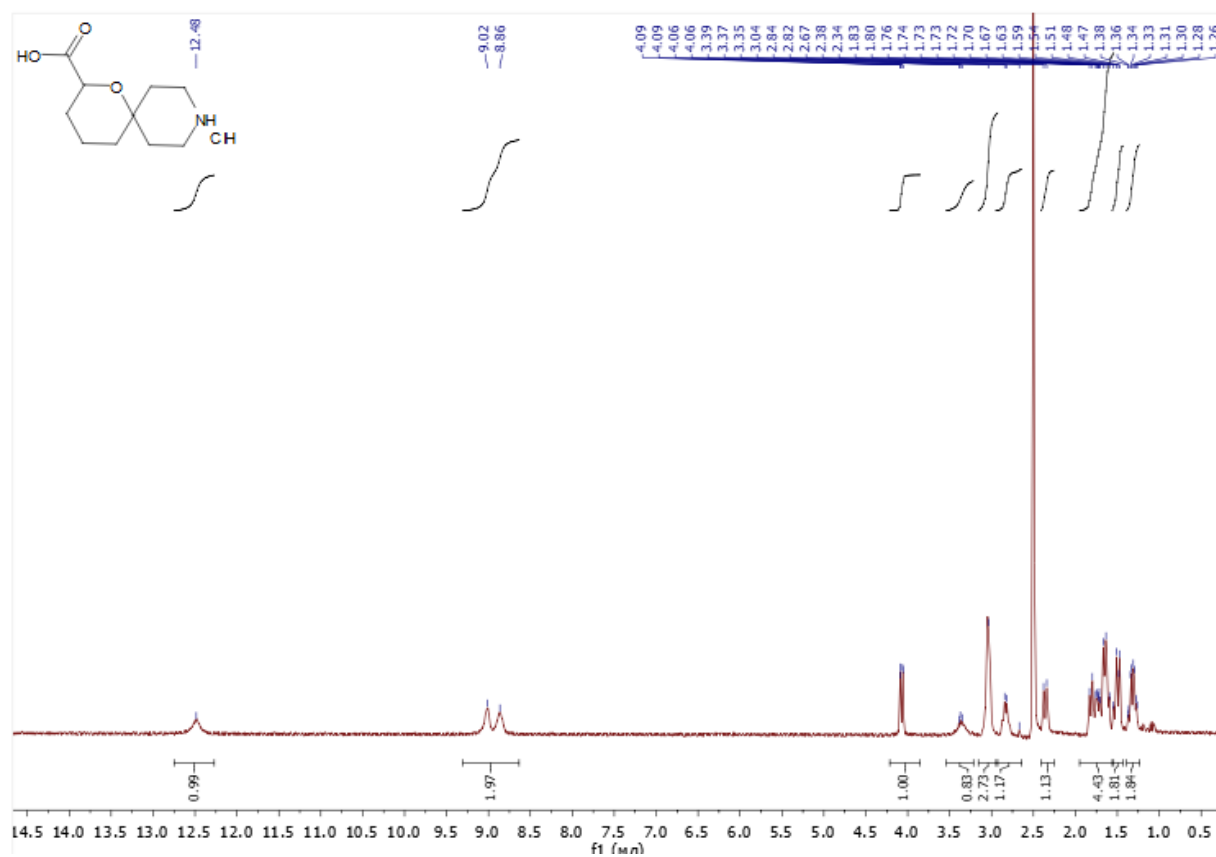
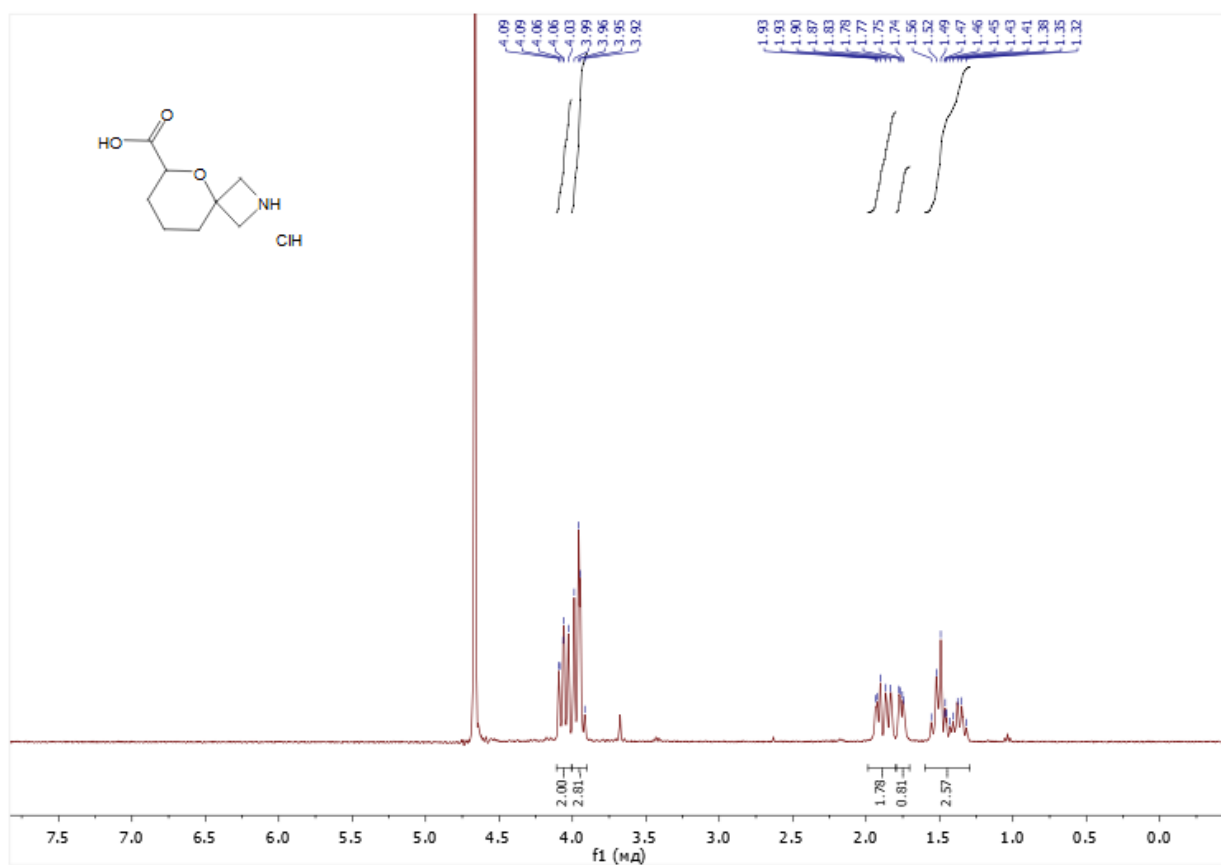
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **80b** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **80c** ( $\text{CDCl}_3$ )

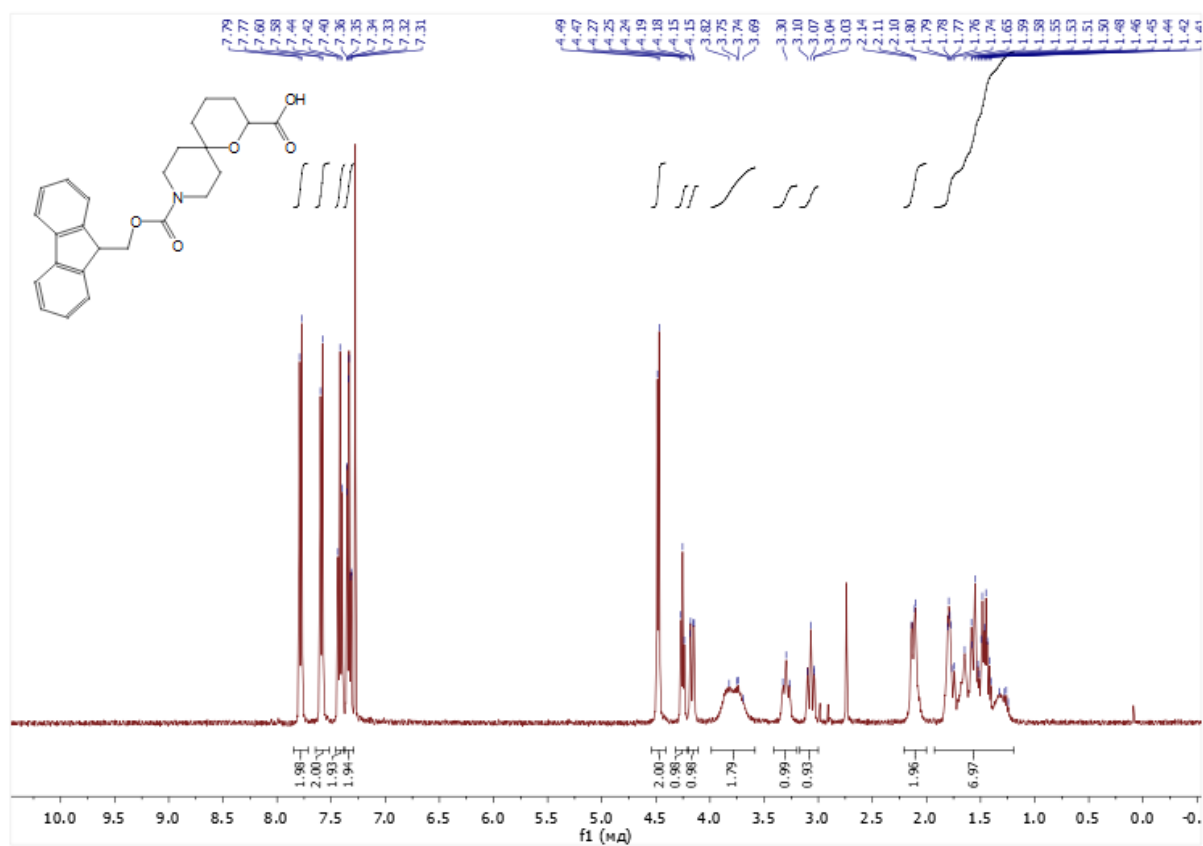
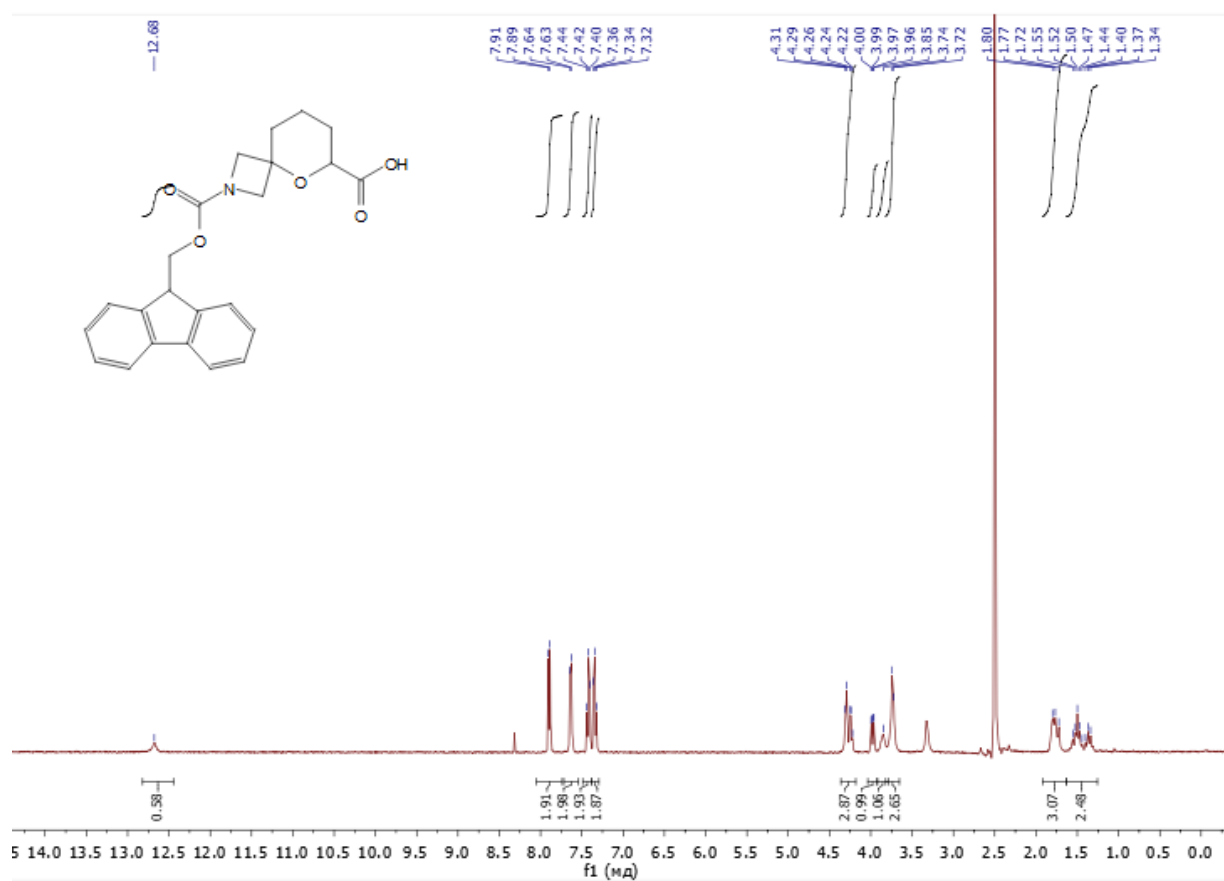
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **80d** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **80e** ( $\text{CDCl}_3$ )

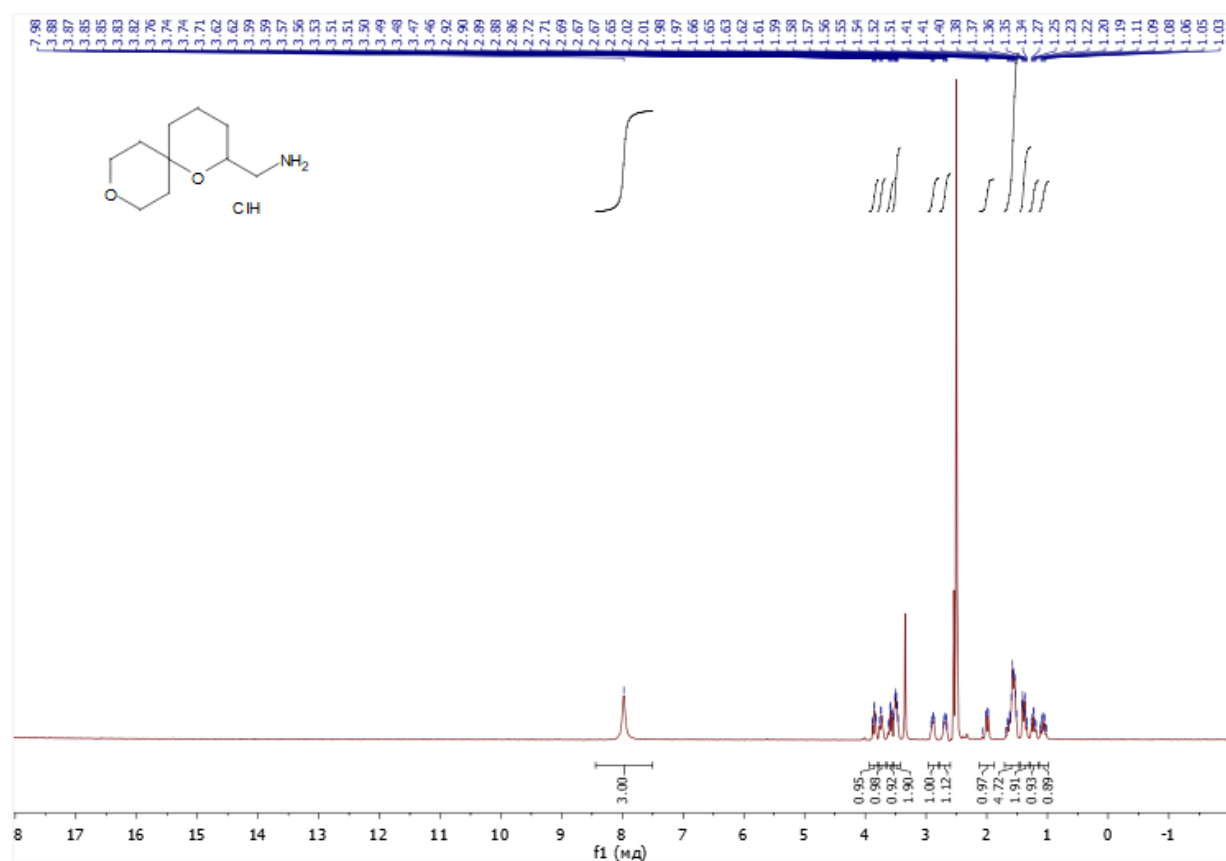
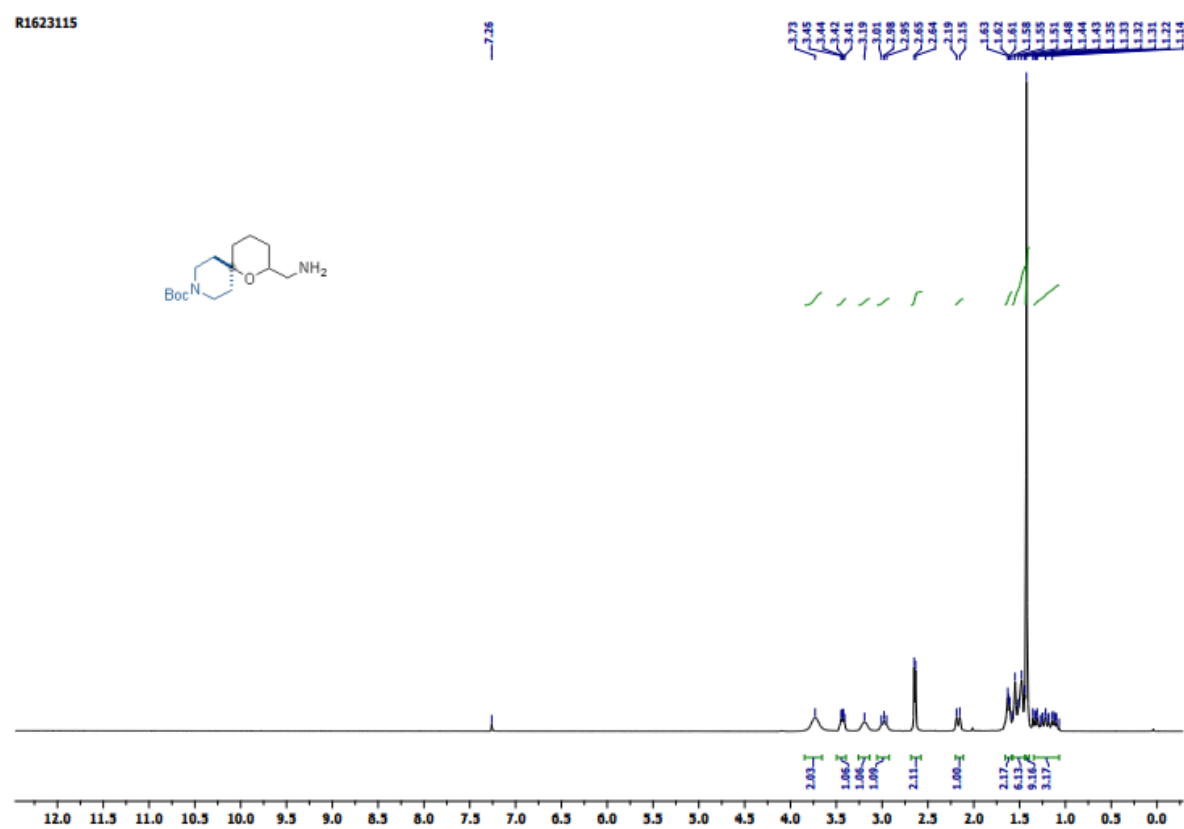
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **80f** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **82b** ( $\text{CDCl}_3$ )

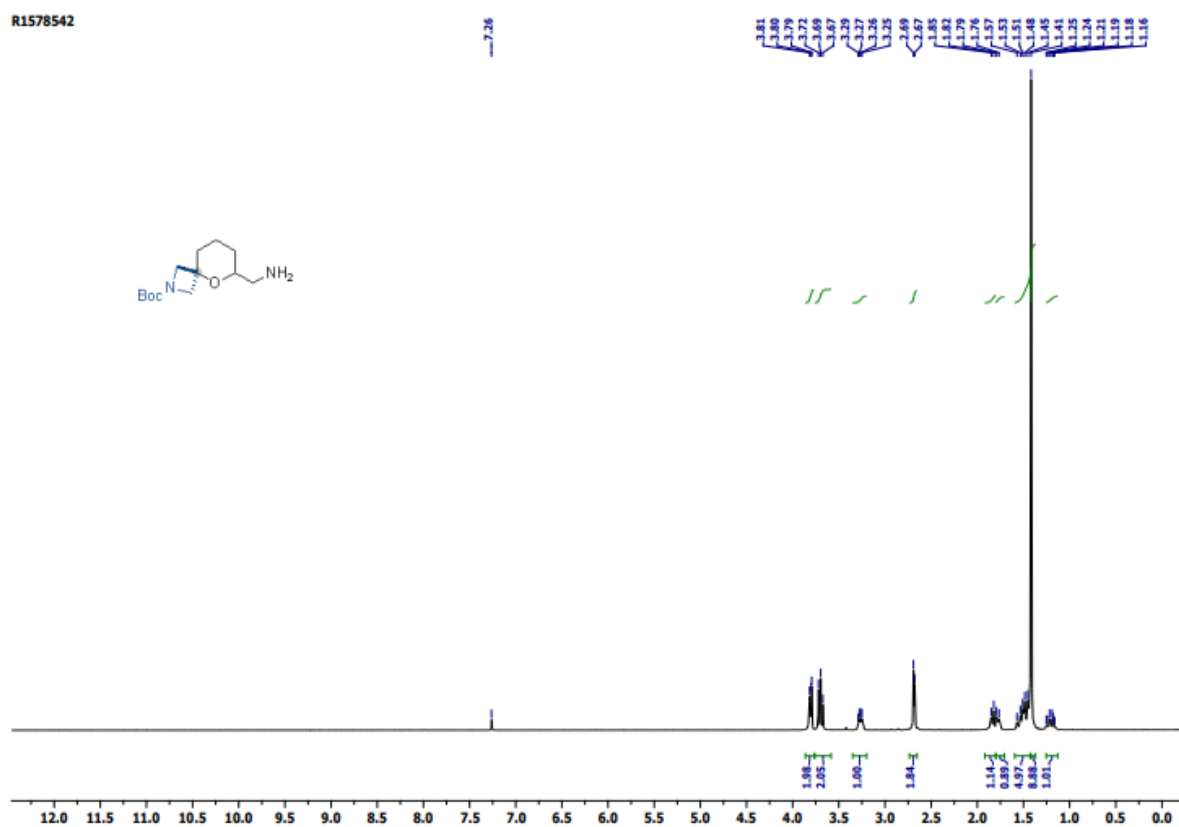
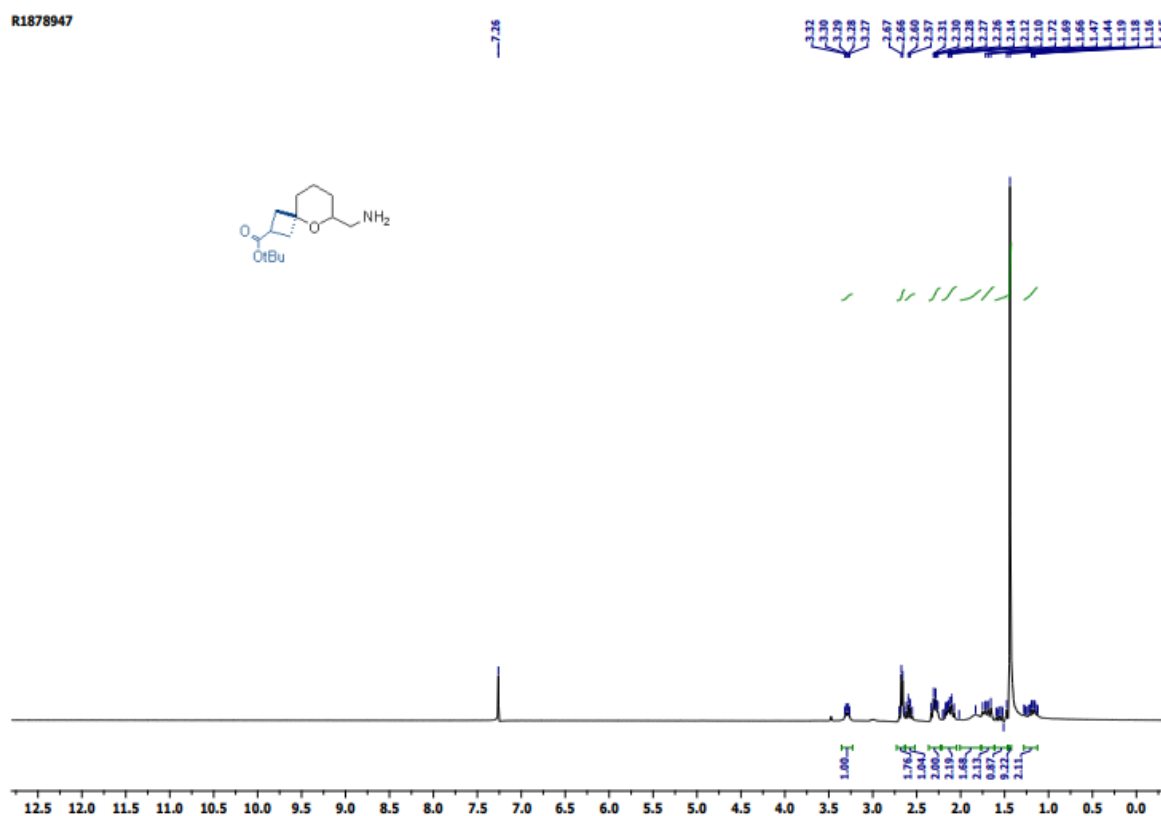
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **83a** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **83b** ( $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **83c** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **83d** ( $\text{CDCl}_3$ )

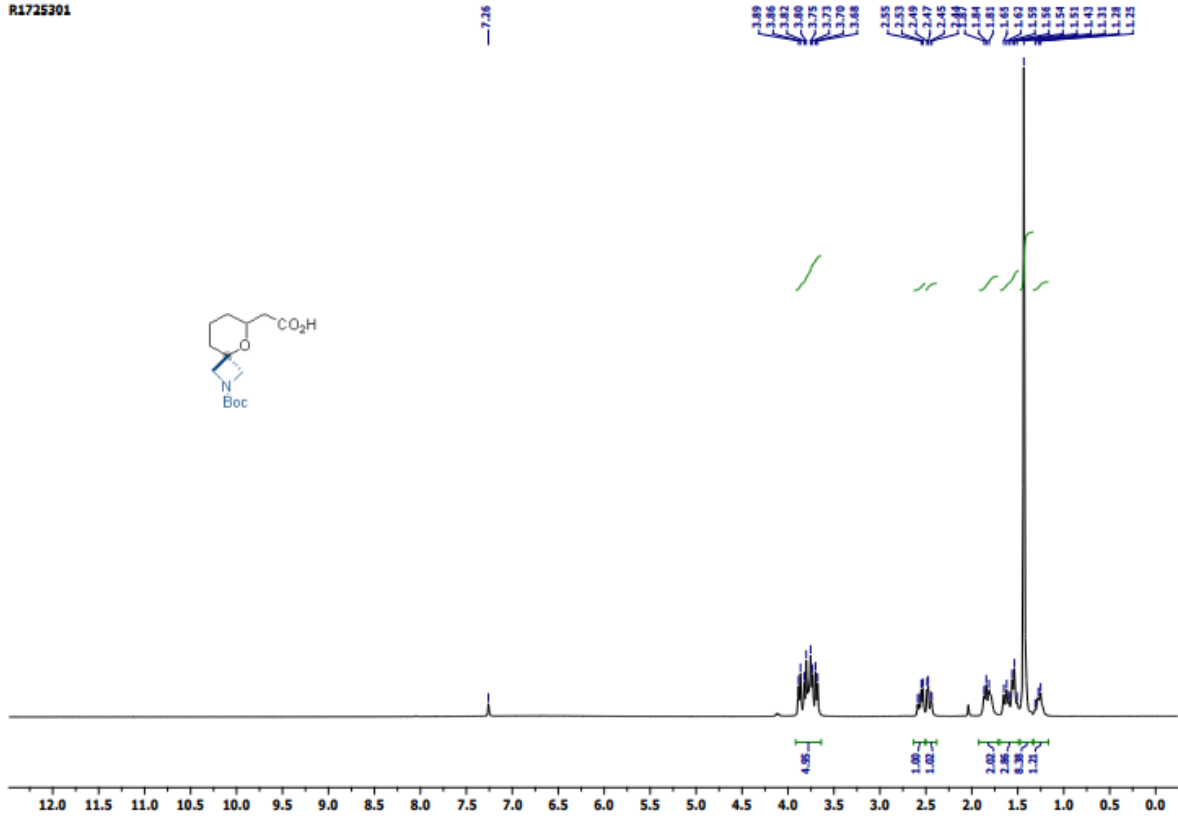
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **83e** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **84d** ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **84e** ( $\text{D}_2\text{O}$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **85d** ( $\text{CDCl}_3$ )

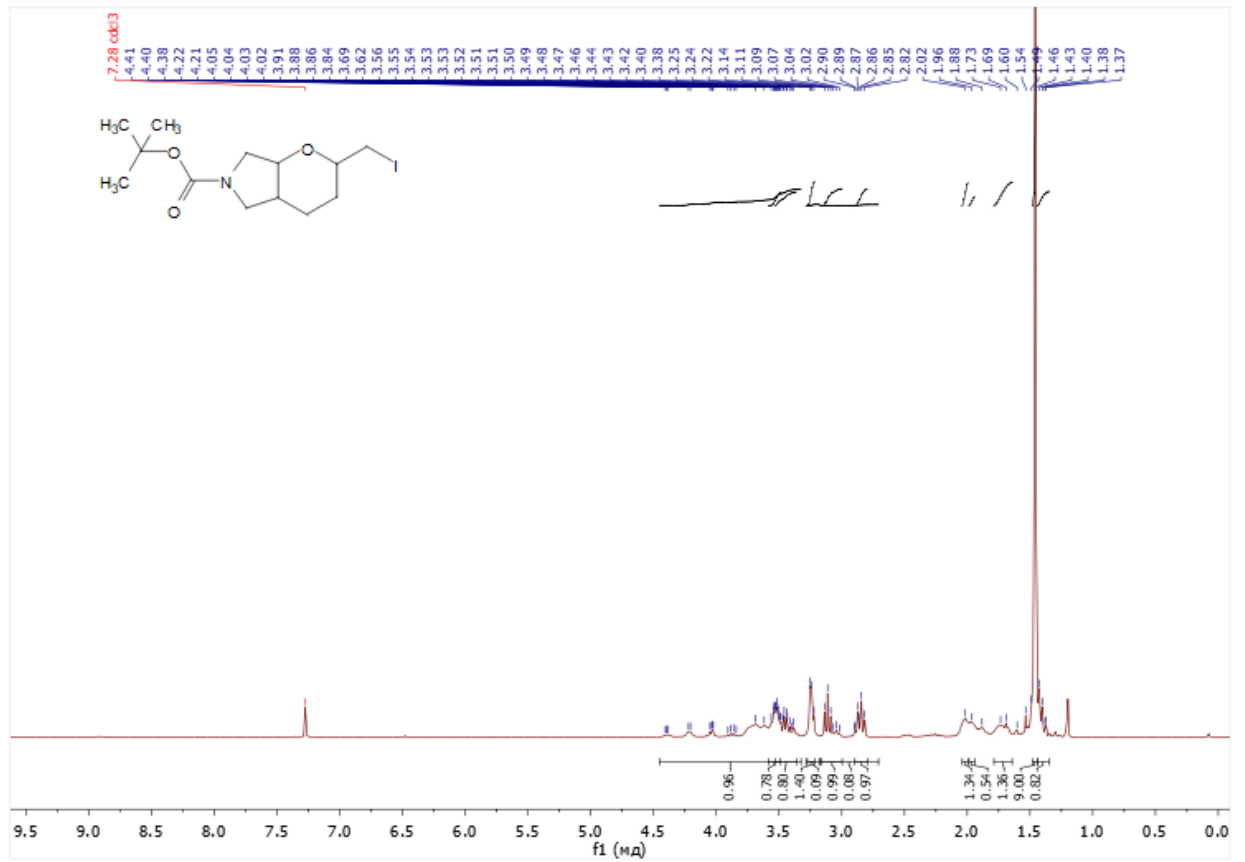
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **85e** (DMSO- $d_6$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **87b** (DMSO- $d_6$ )

$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **87d** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **87e** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **87f** ( $\text{CDCl}_3$ )

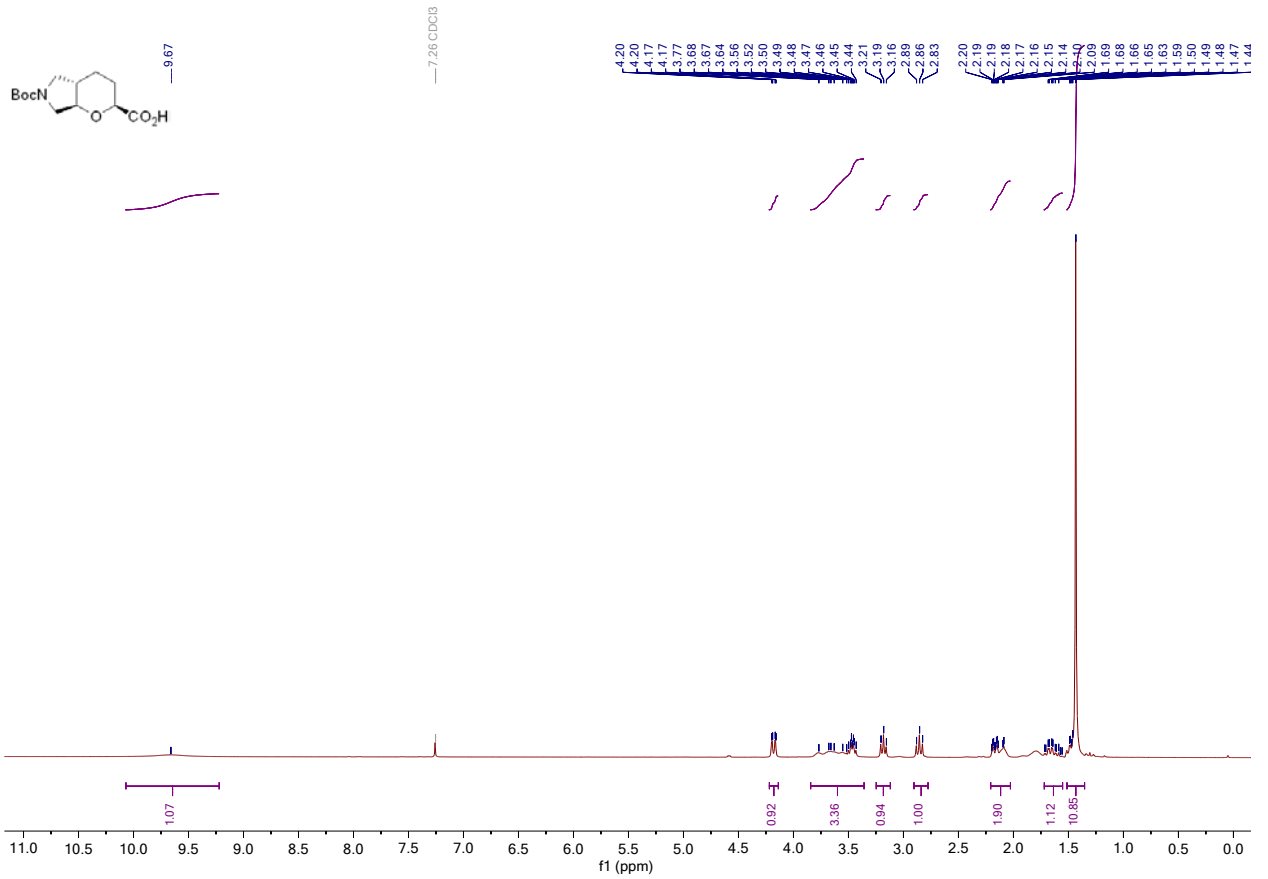
R1725301



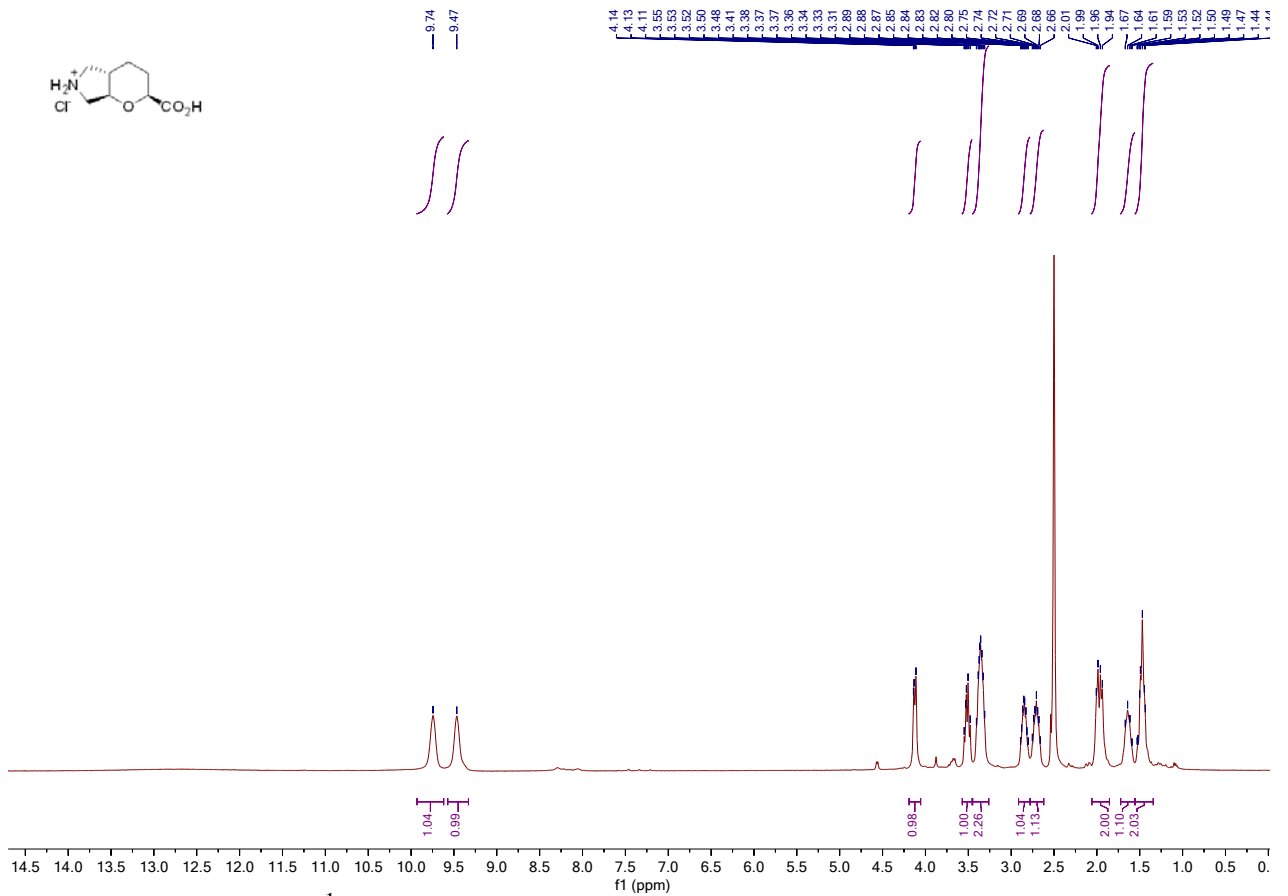
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 89e (CDCl<sub>3</sub>)**



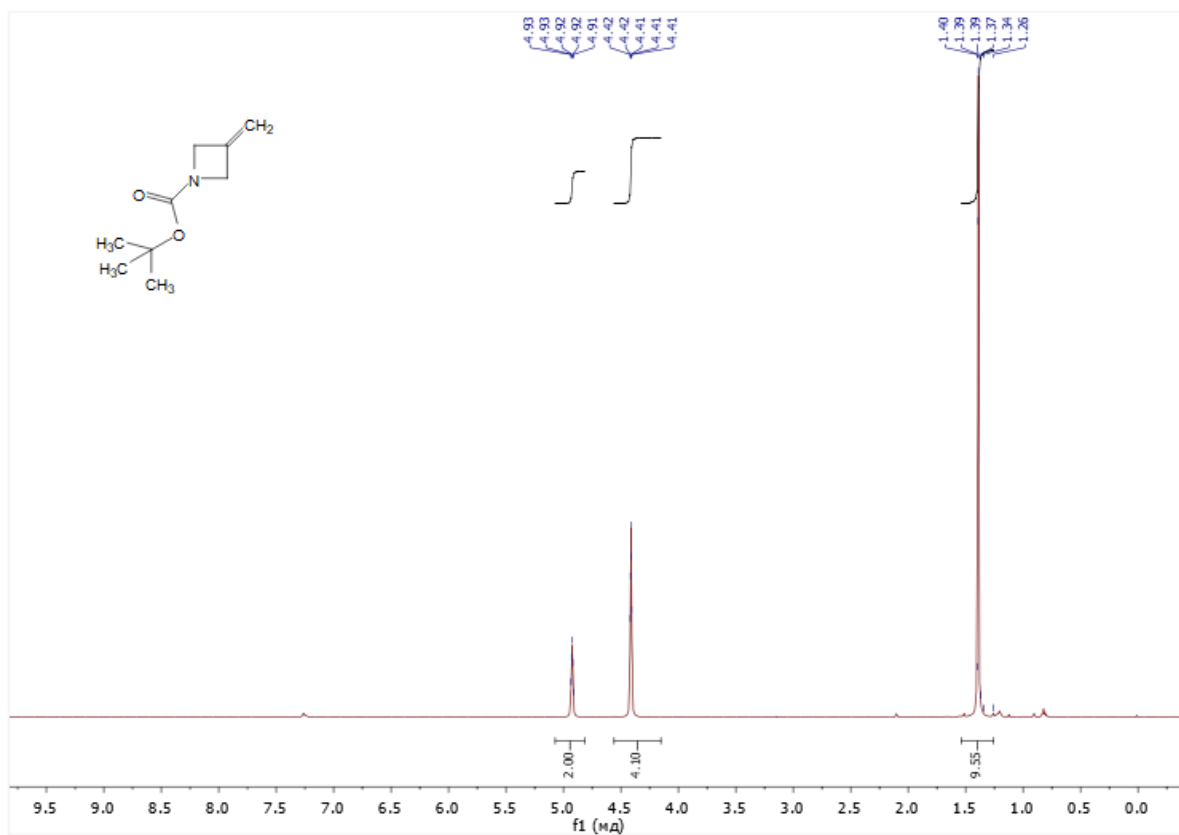
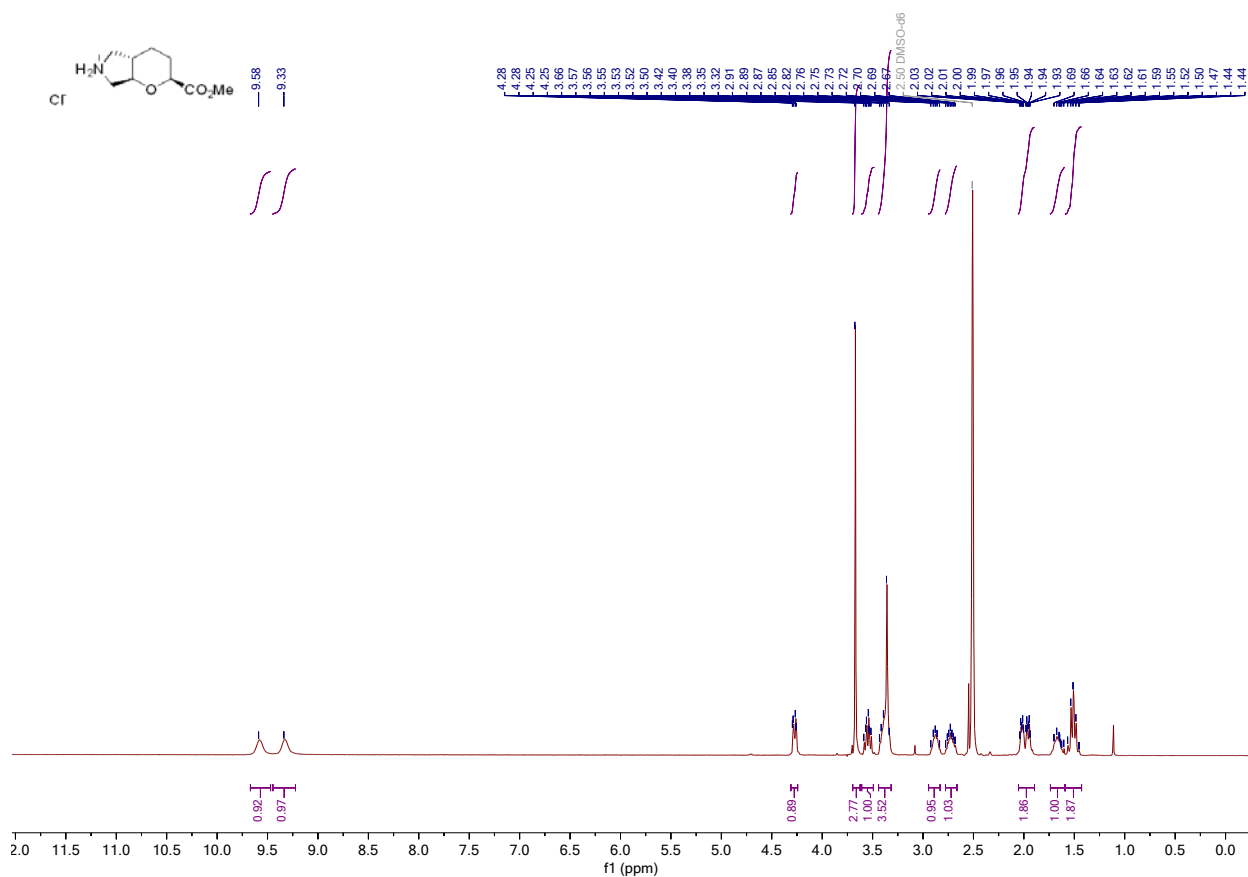
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 92 (CDCl<sub>3</sub>)**

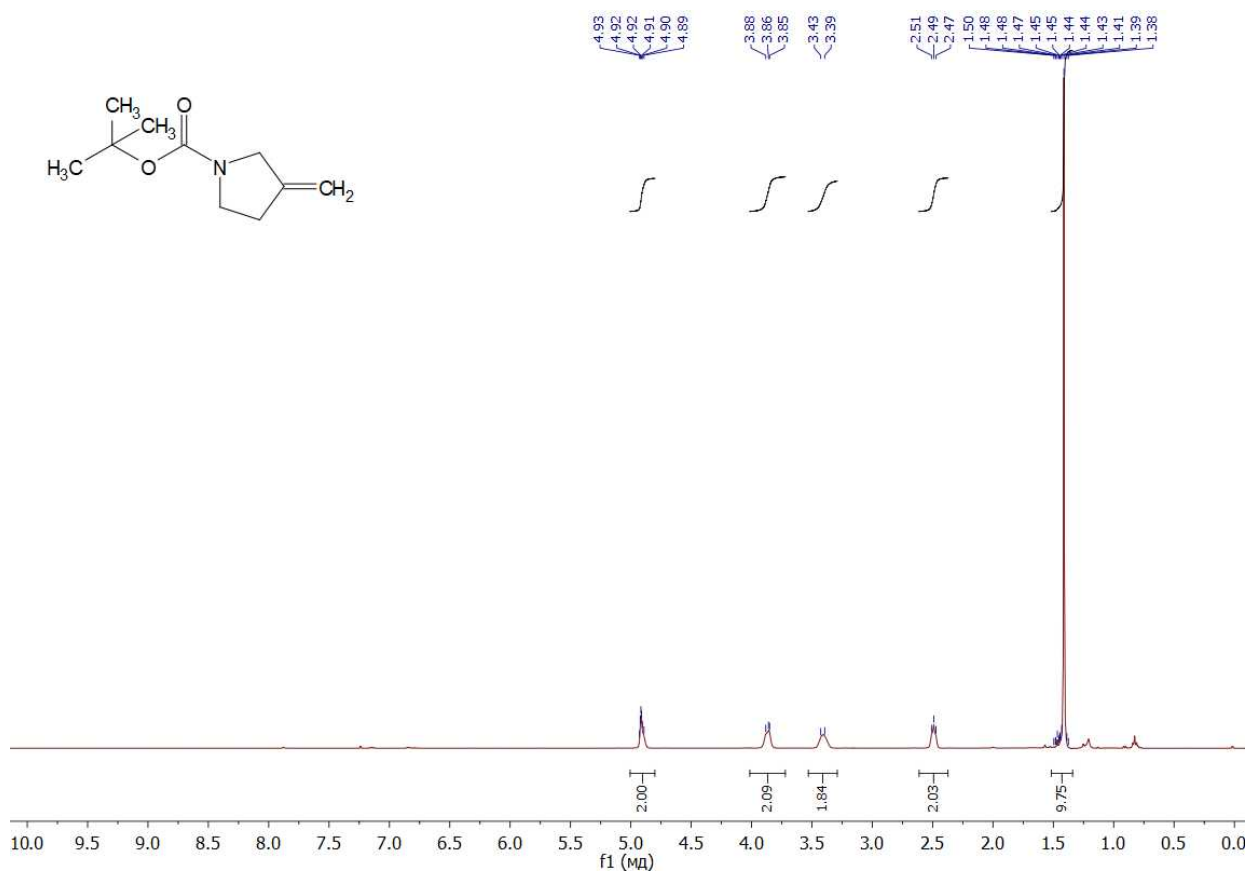


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **95** (CDCl<sub>3</sub>)

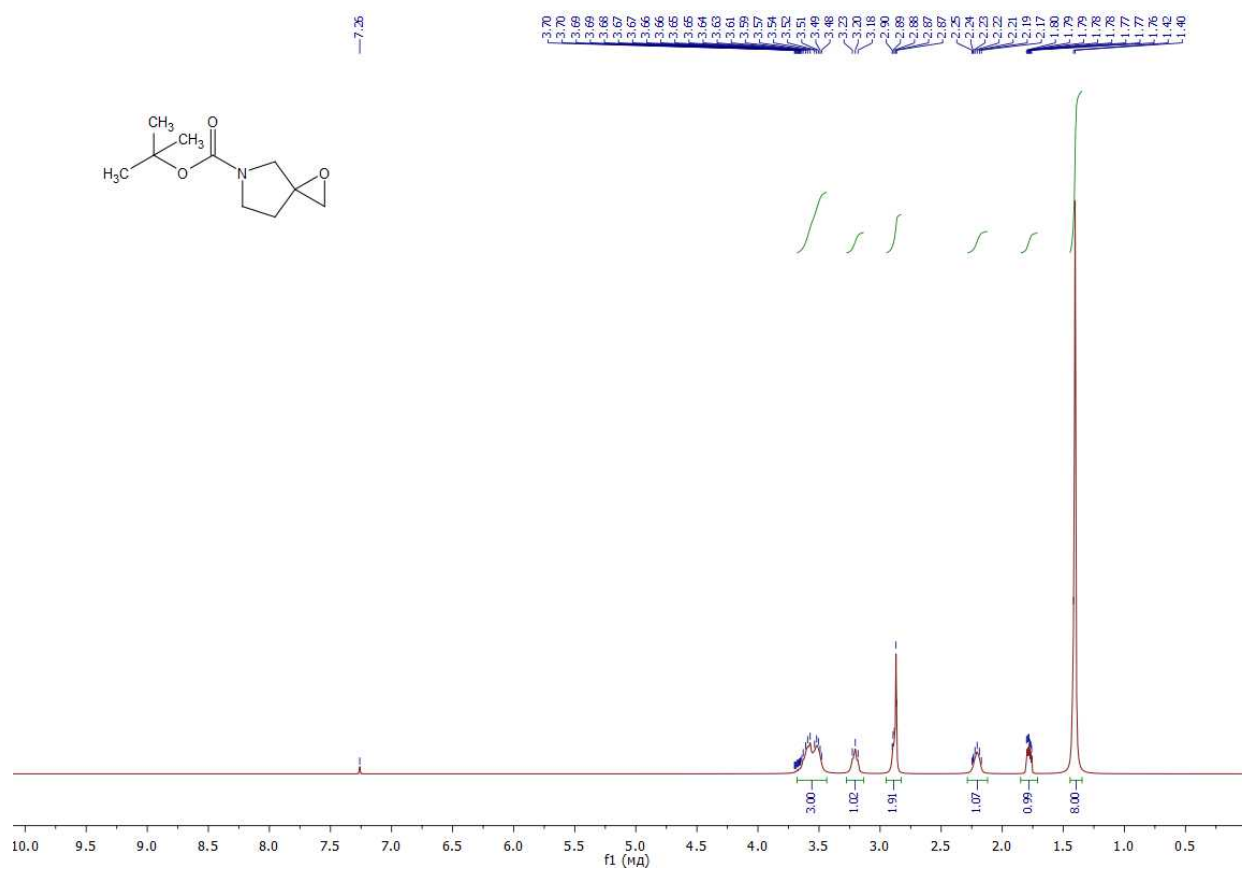


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **96** (DMSO-d<sub>6</sub>)

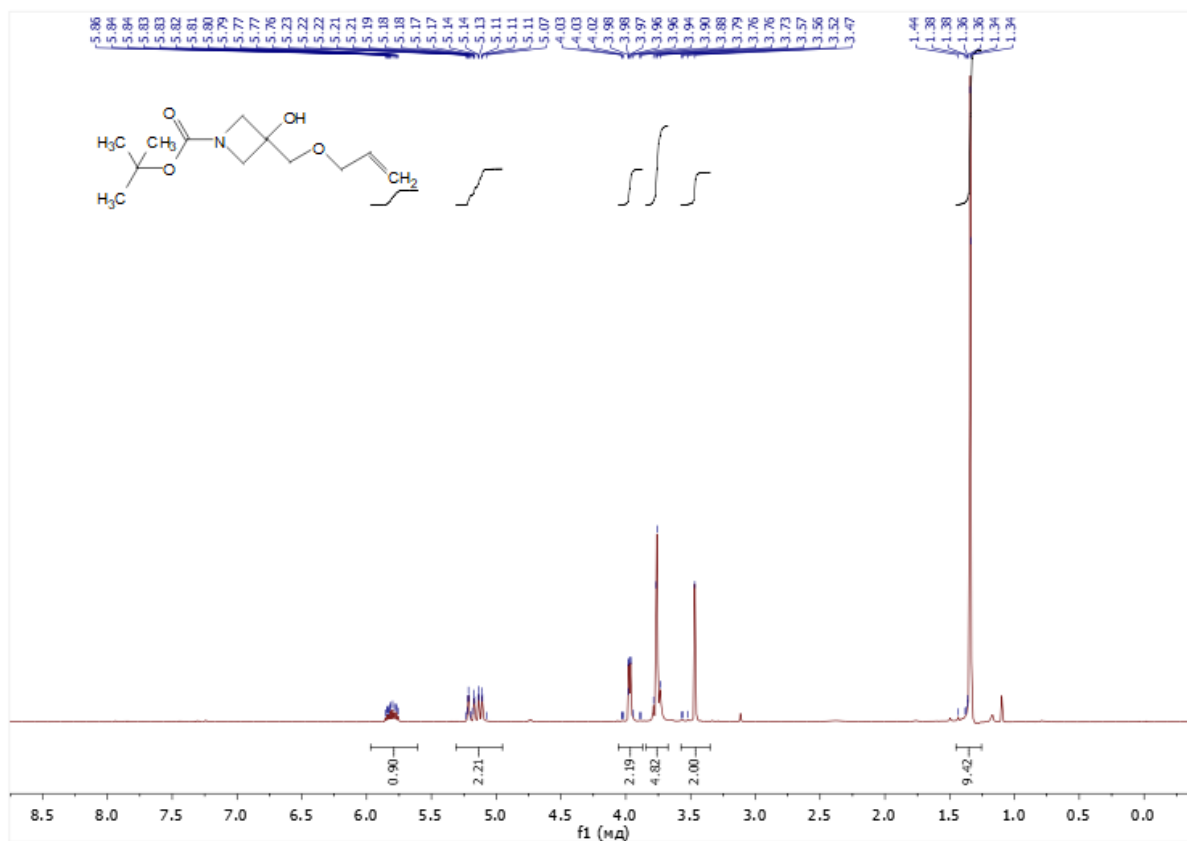




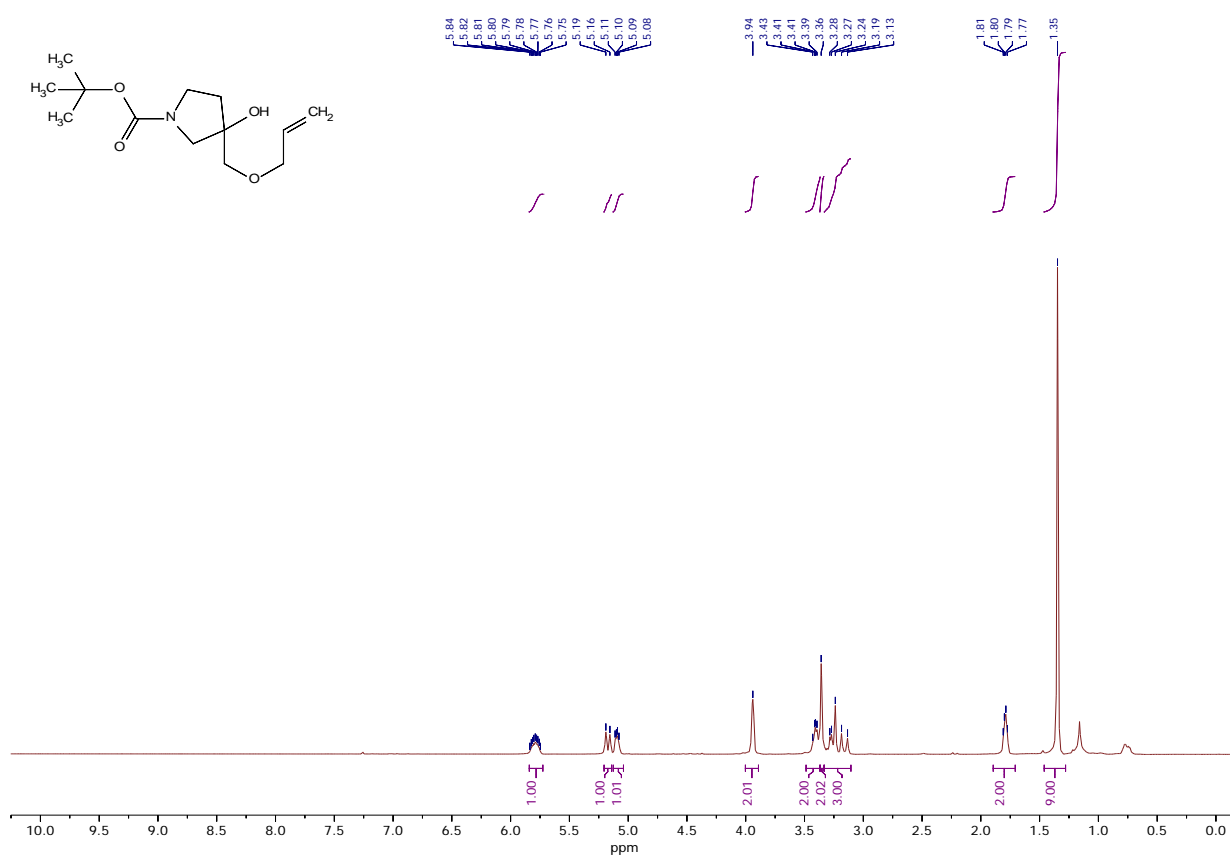
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 100b (CDCl<sub>3</sub>)**



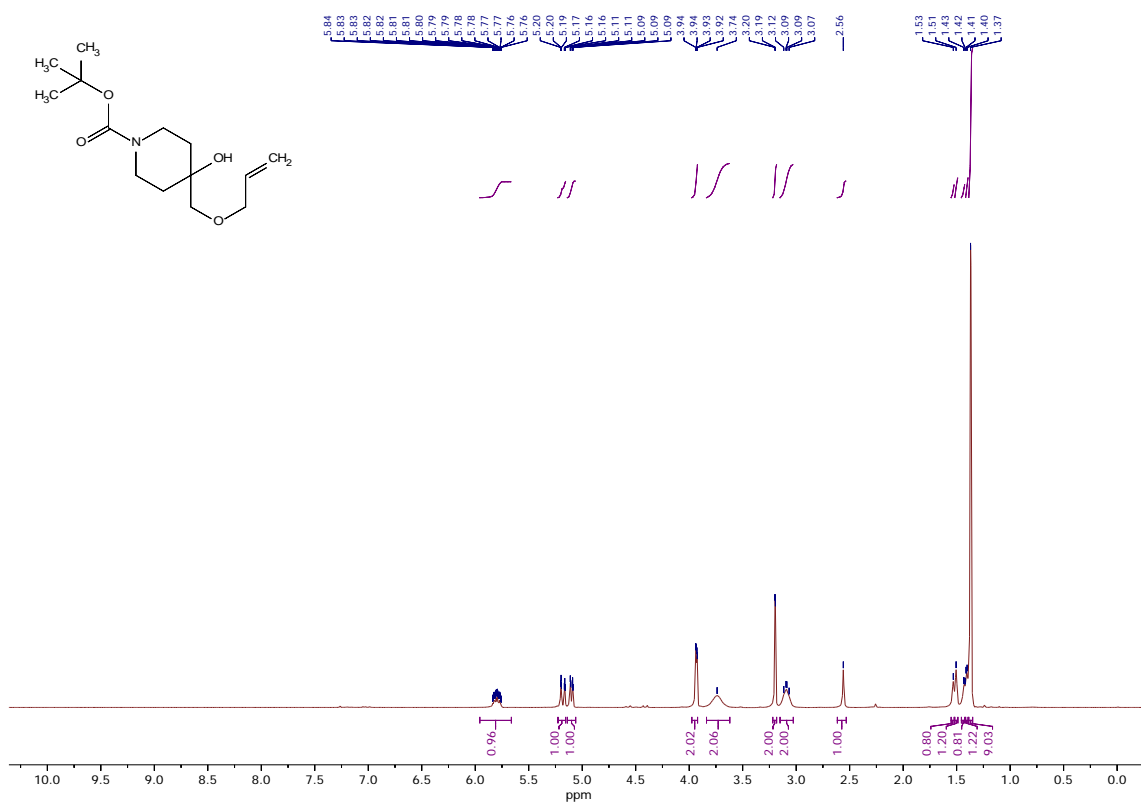
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 101b (CDCl<sub>3</sub>)**



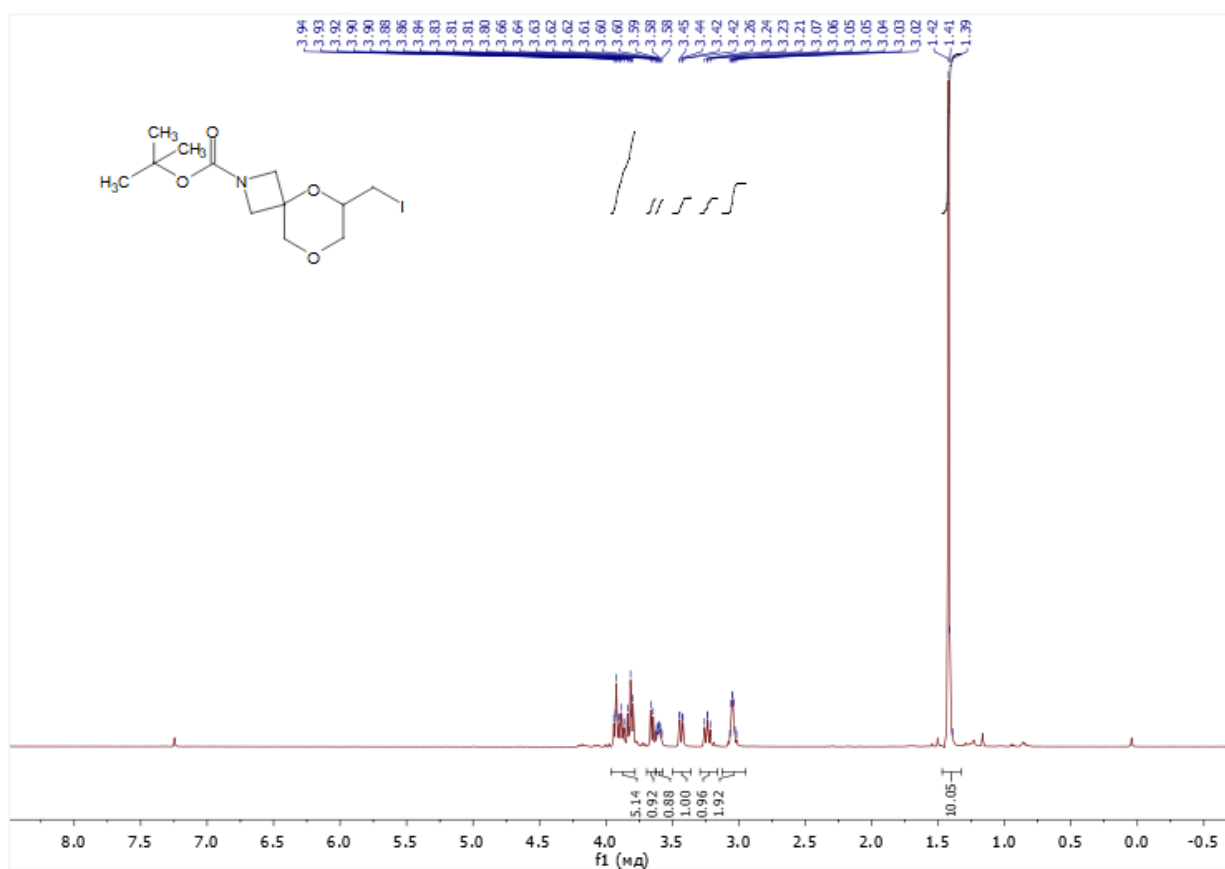
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **102a** ( $\text{CDCl}_3$ )



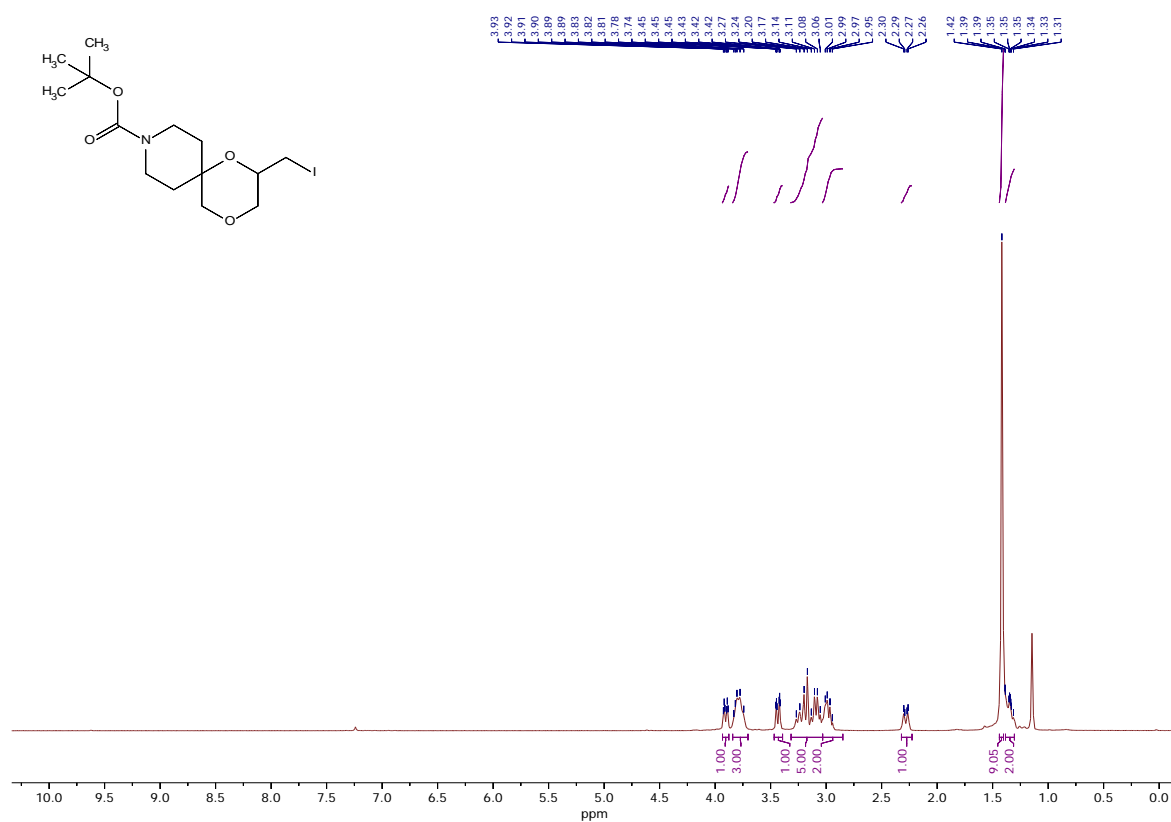
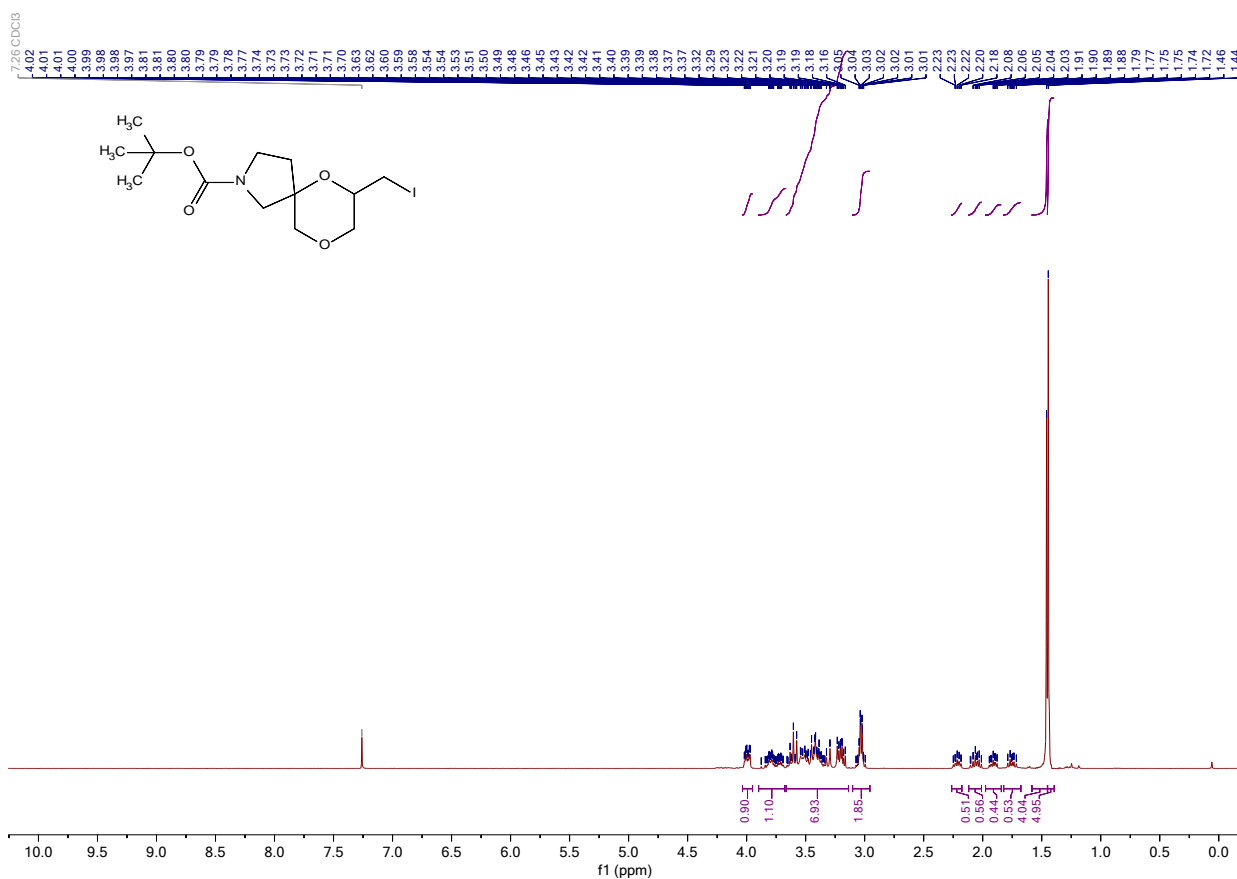
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **102b** ( $\text{CDCl}_3$ )



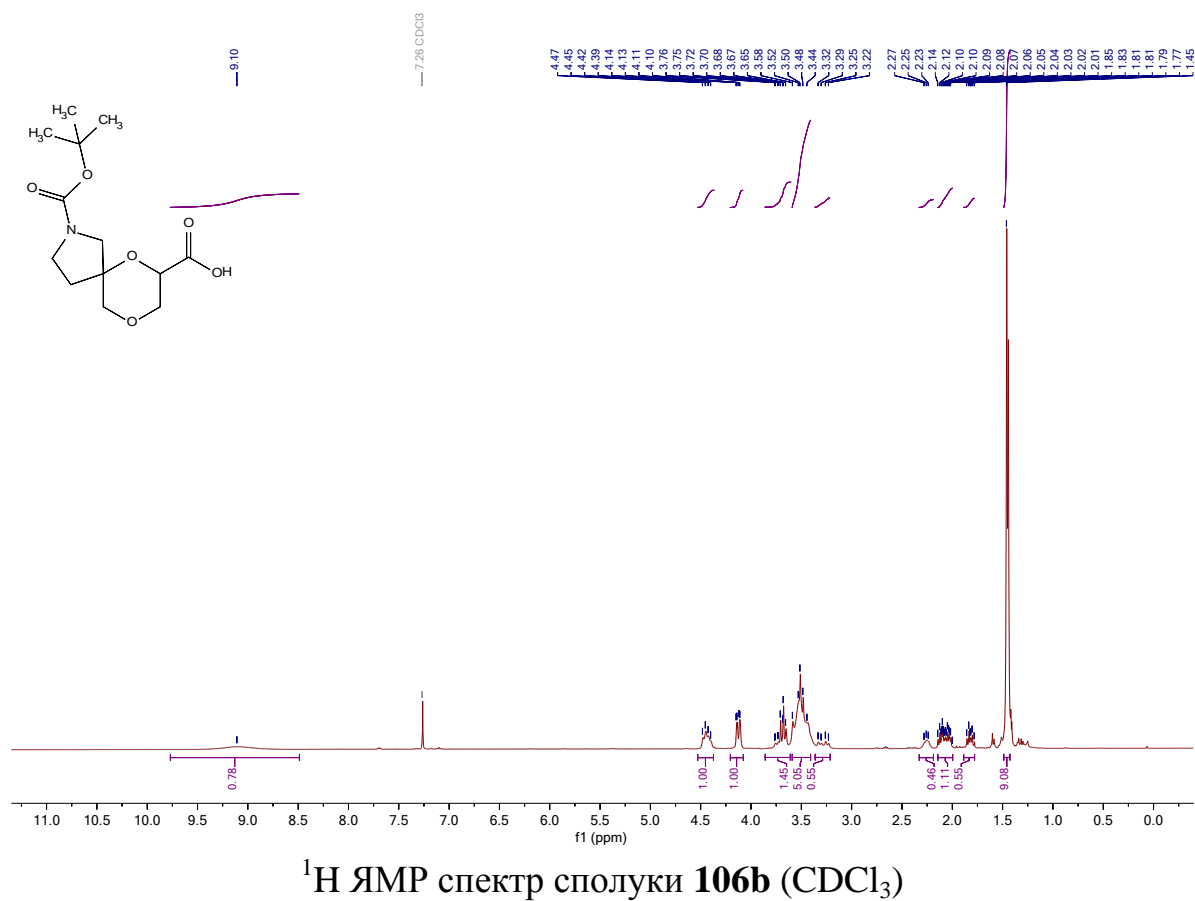
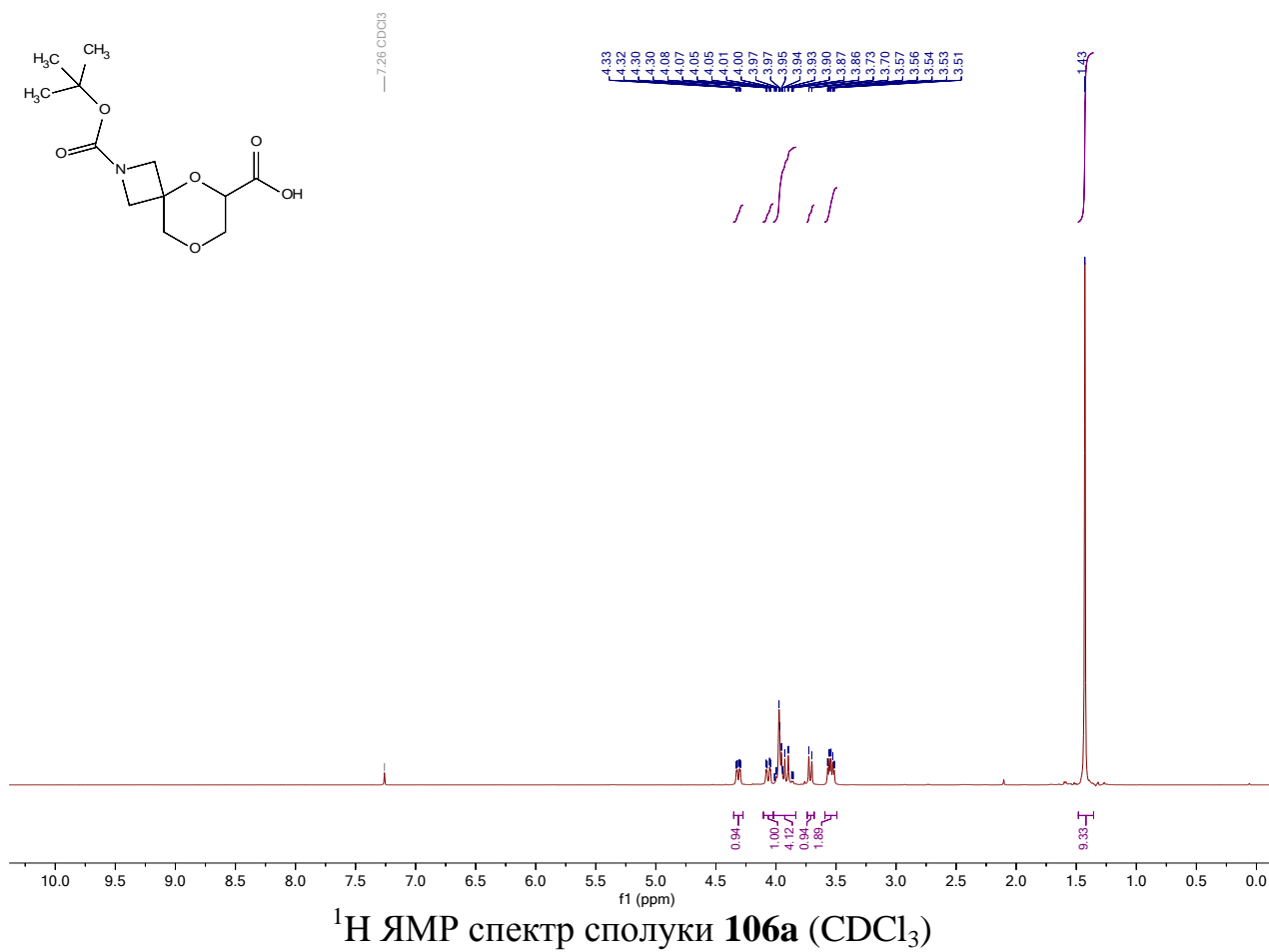
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 102c (CDCl<sub>3</sub>)**

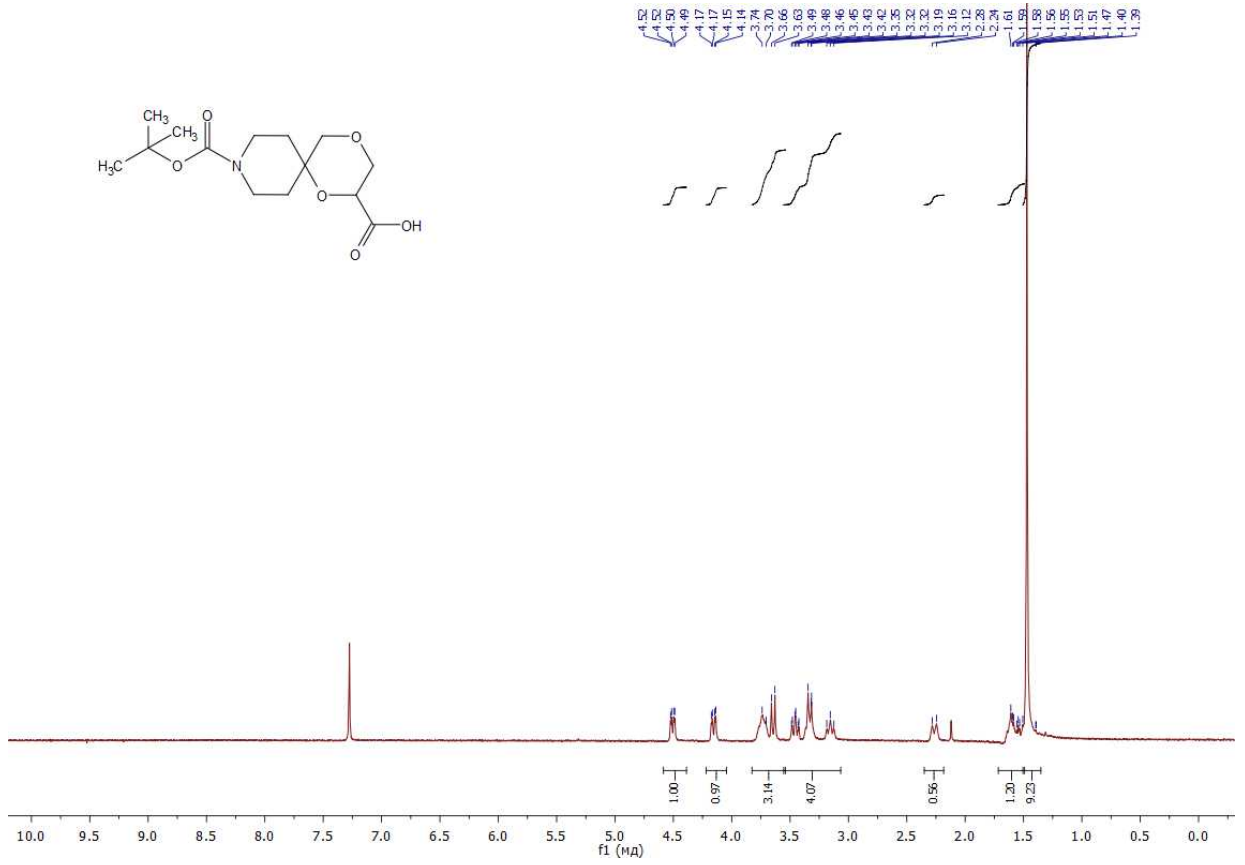


**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 103a (CDCl<sub>3</sub>)**

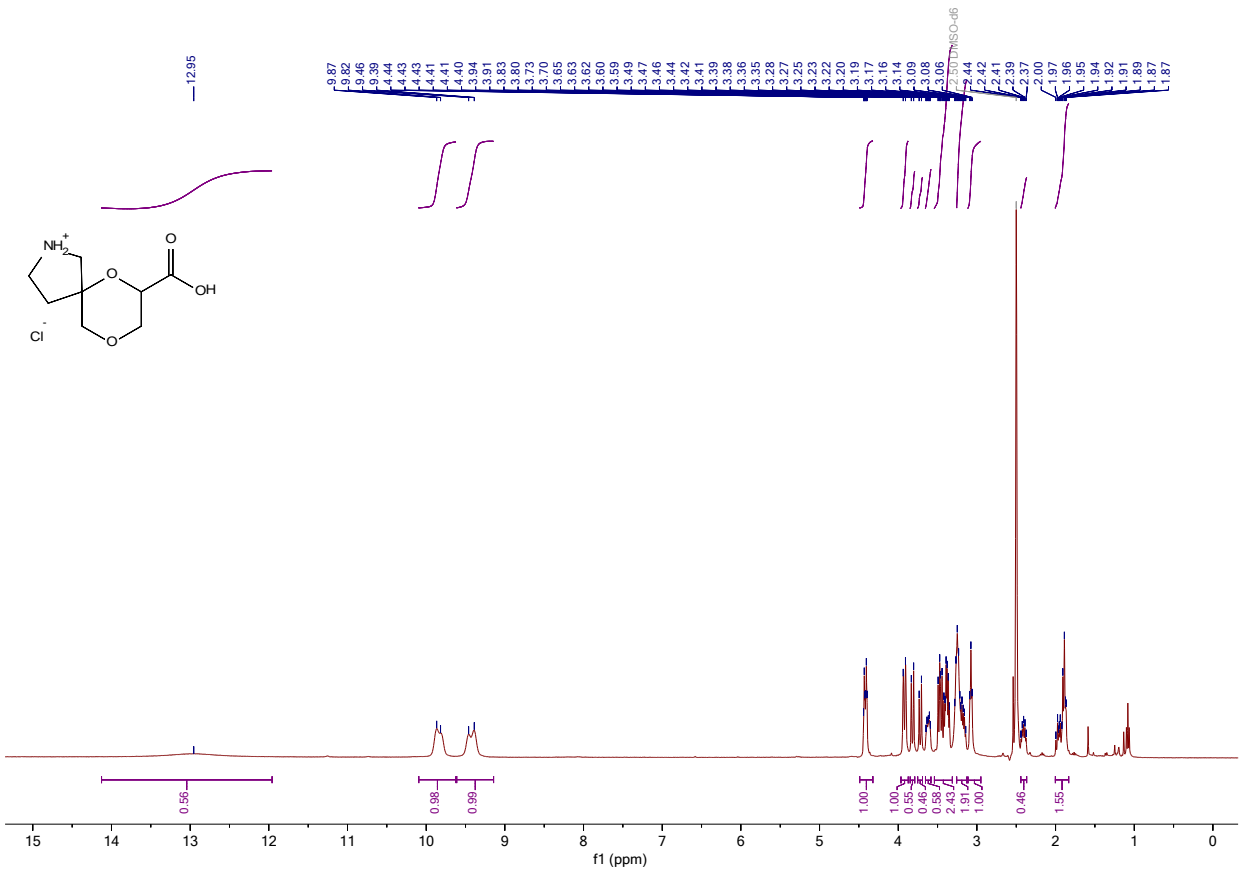




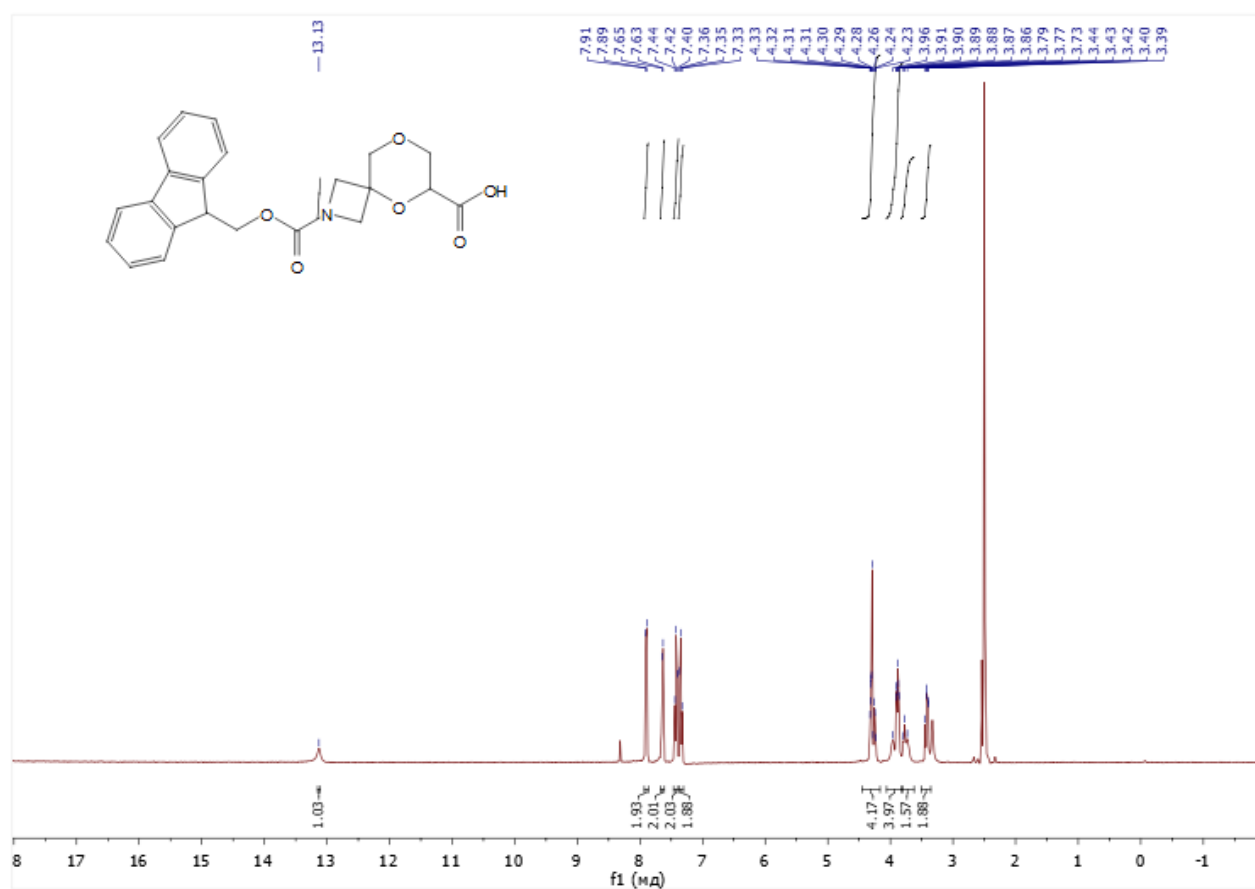
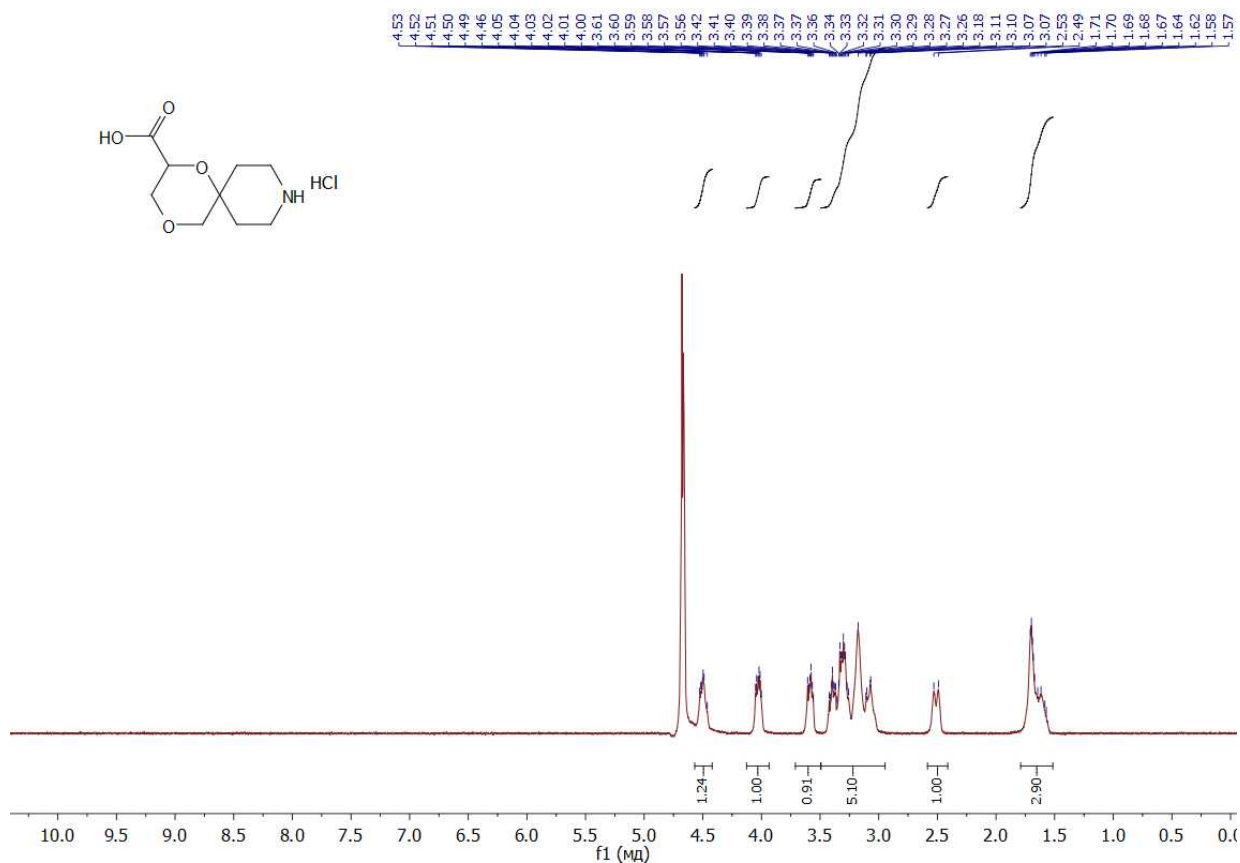


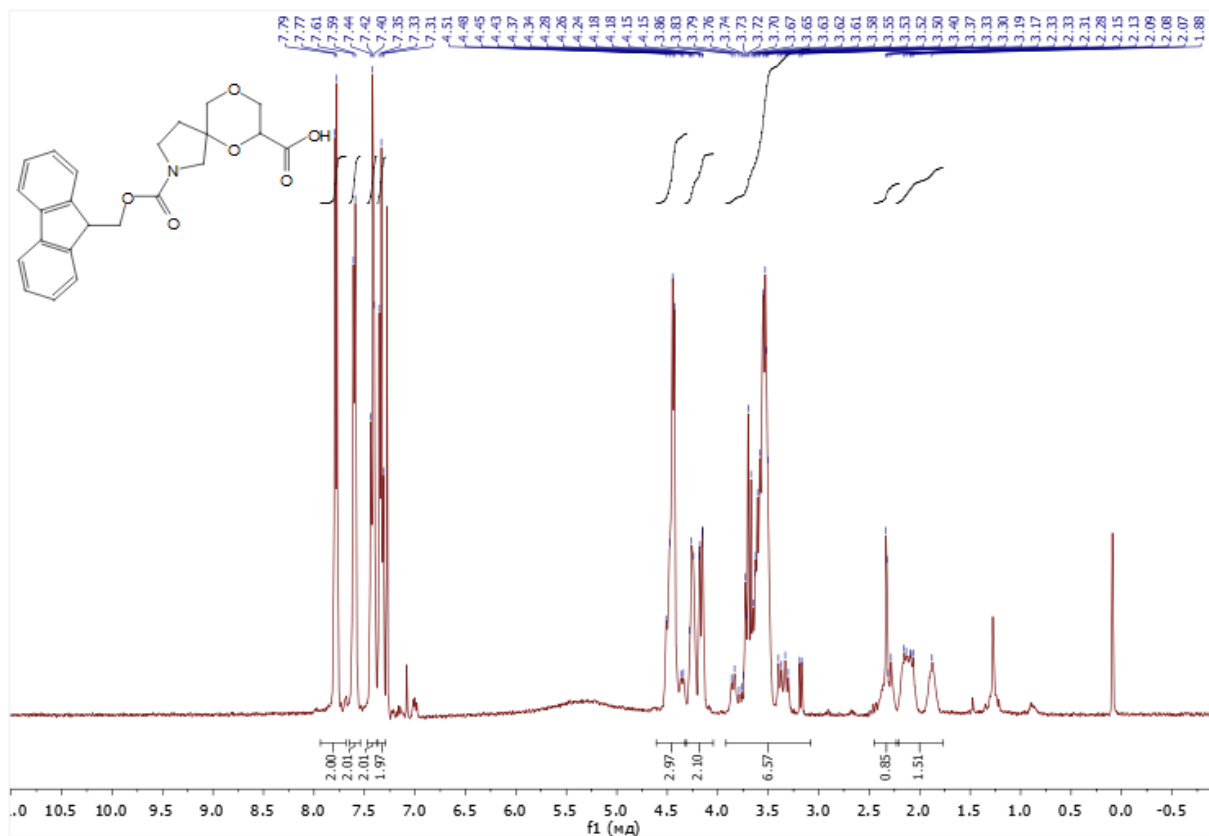


**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 106с (CDCl<sub>3</sub>)**

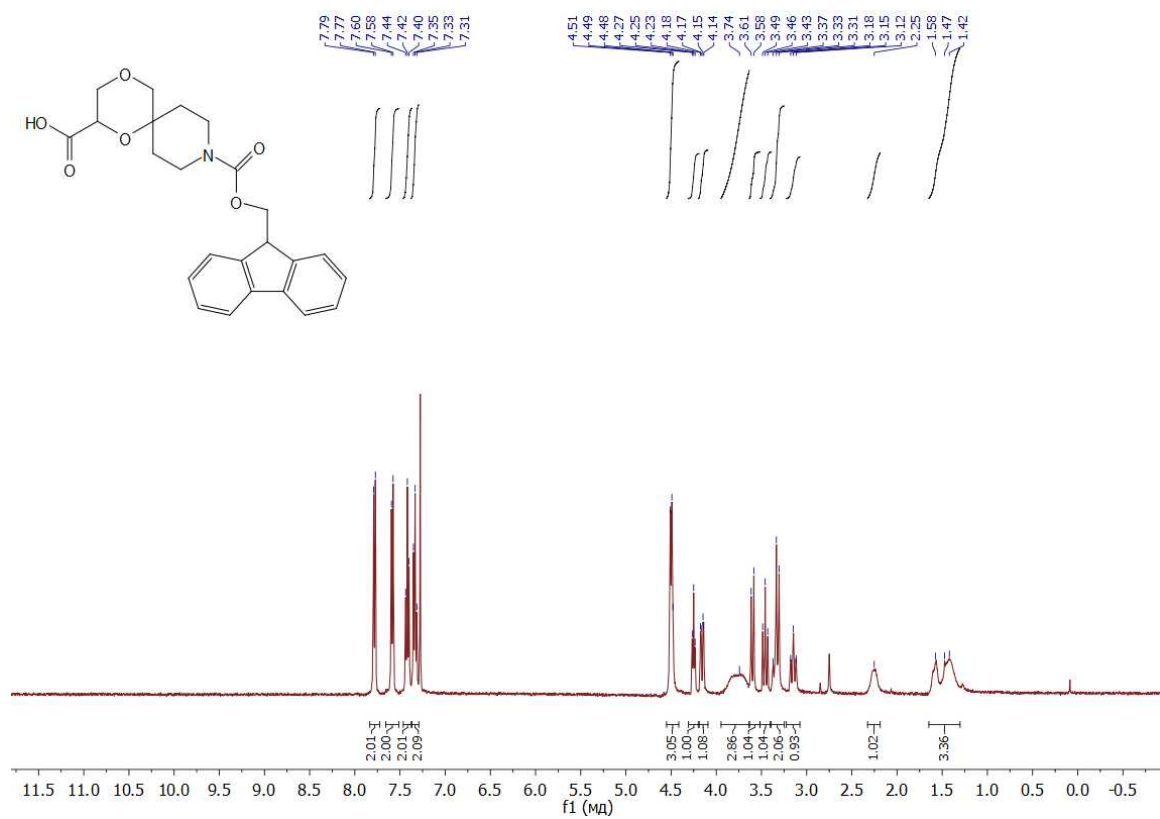


**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 107b (DMSO-d<sub>6</sub>)**

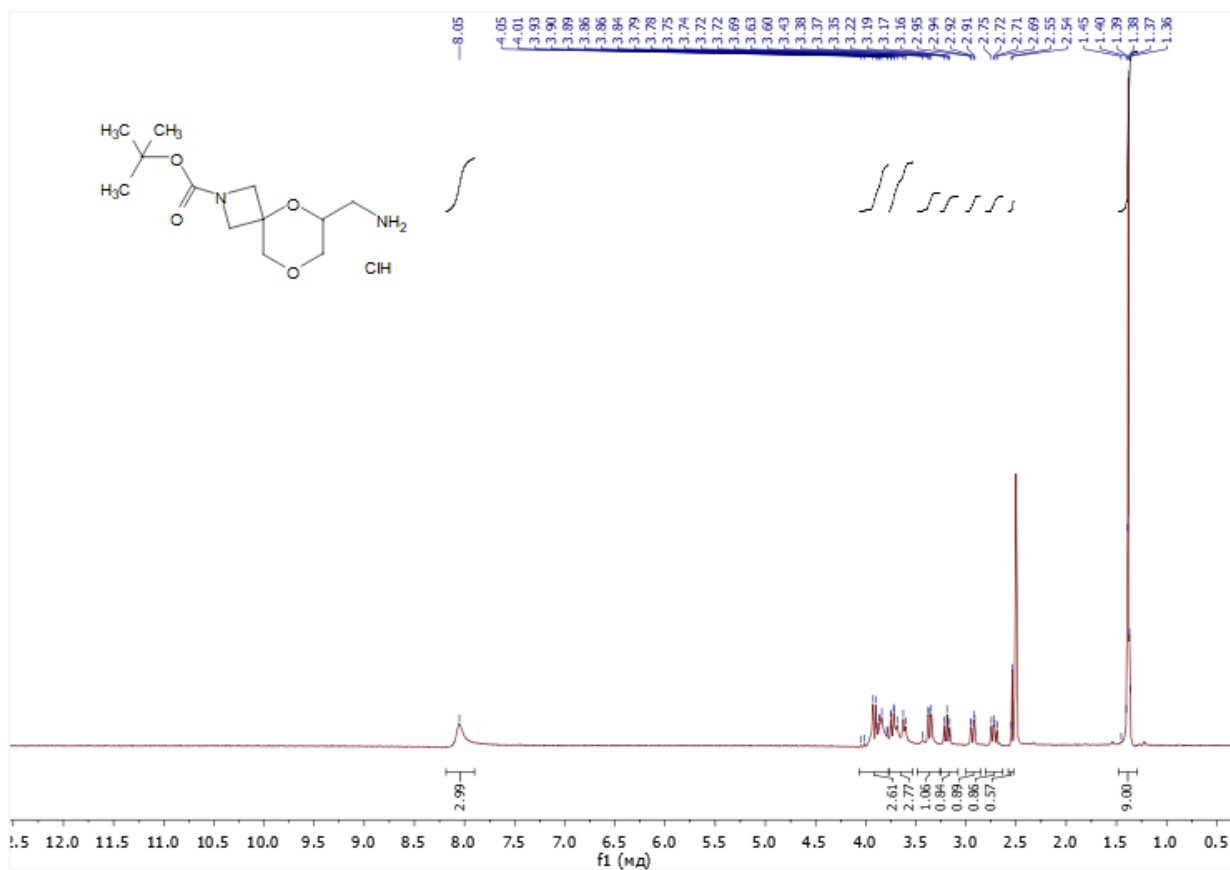




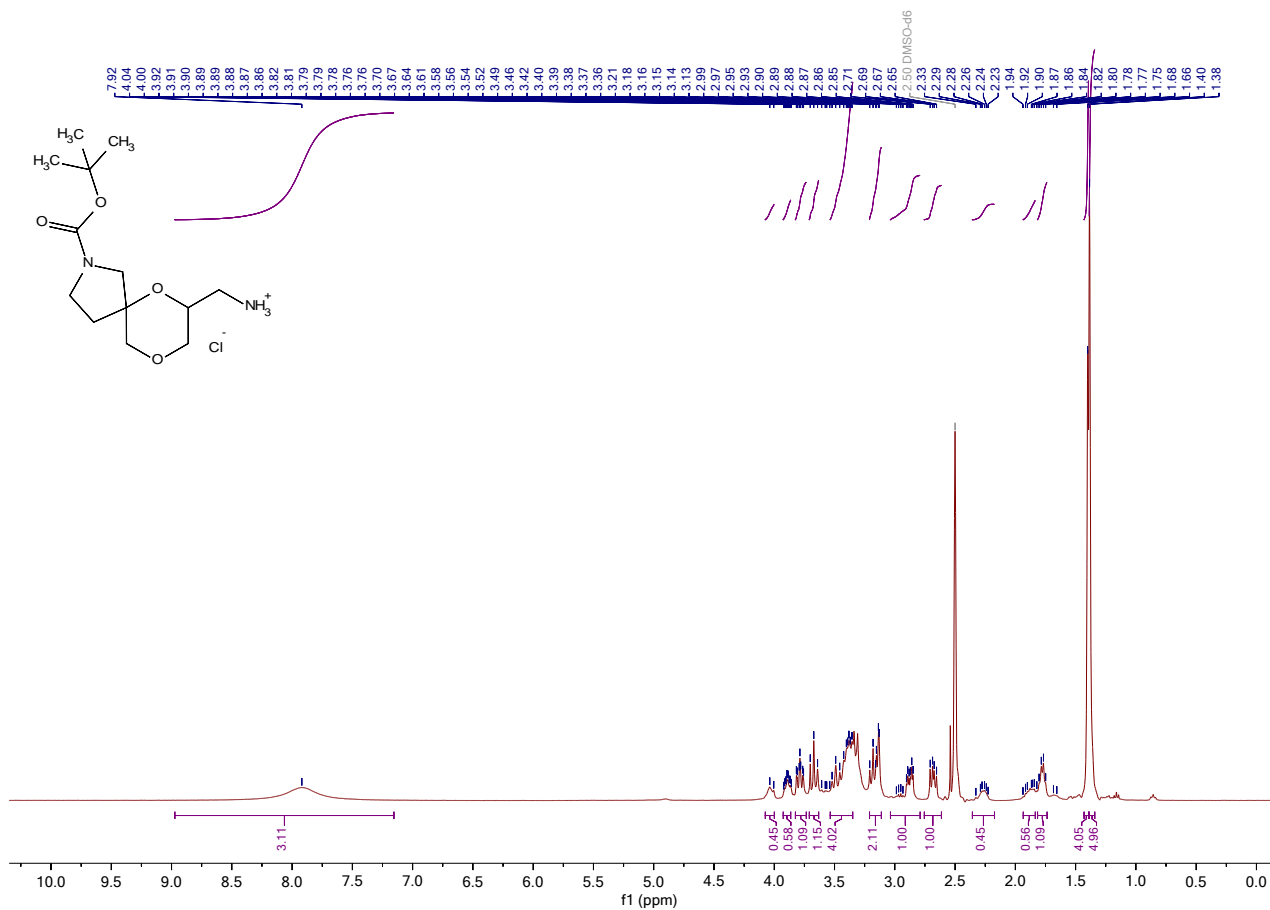
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 108b (CDCl<sub>3</sub>)**

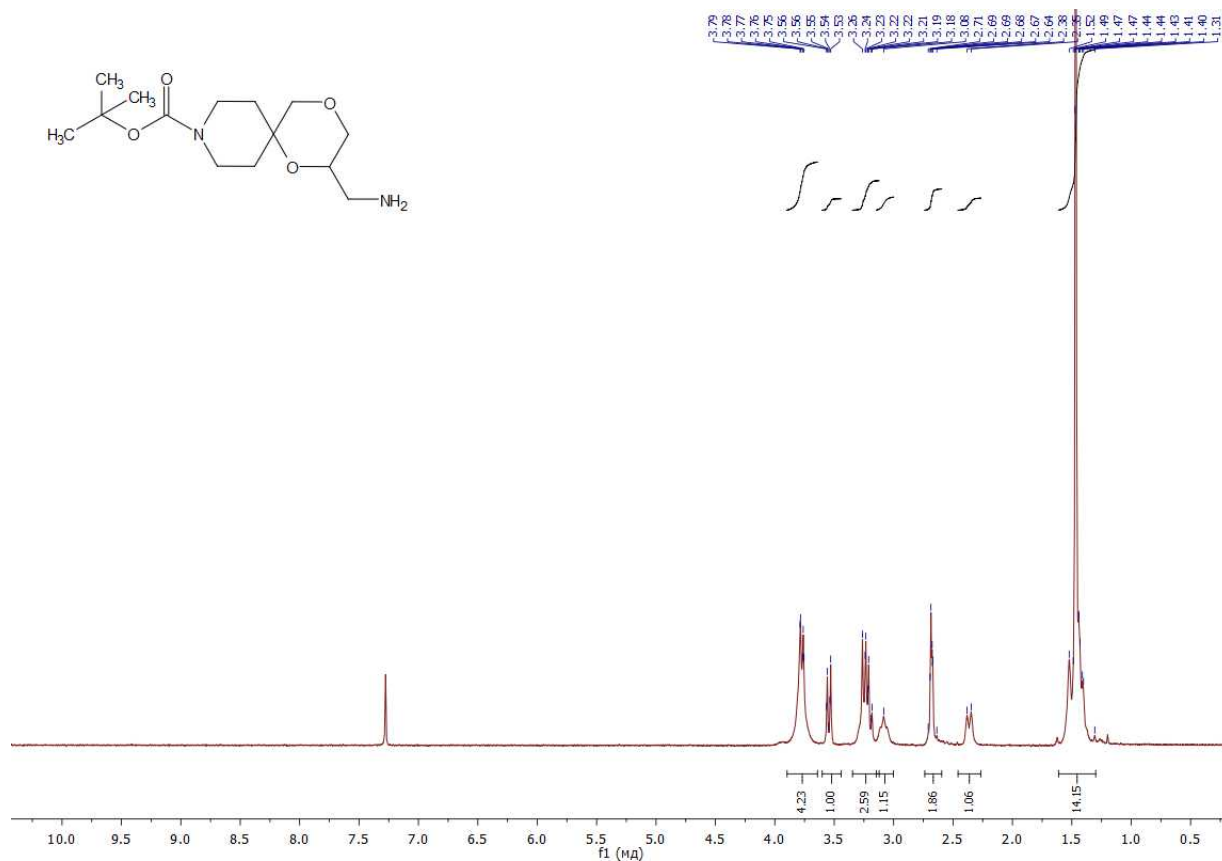


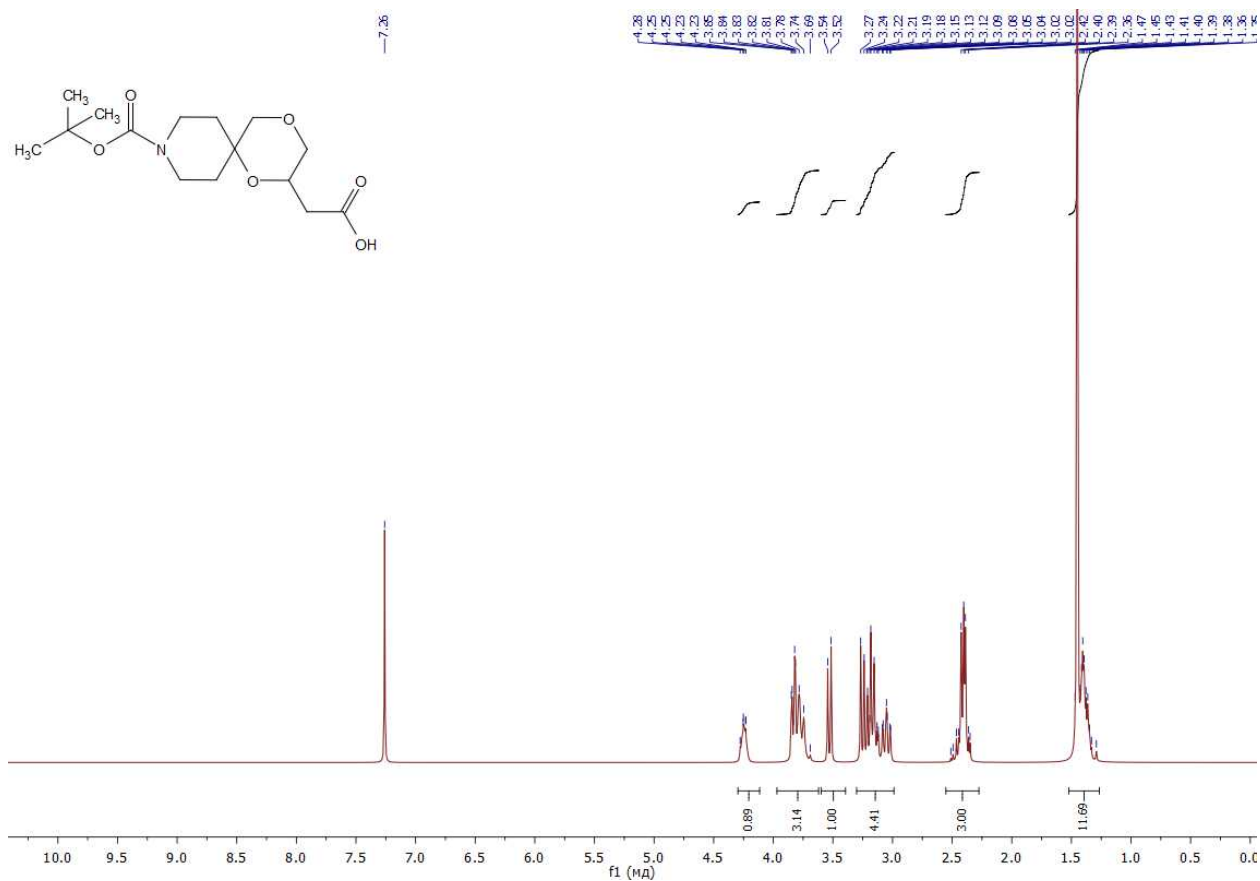
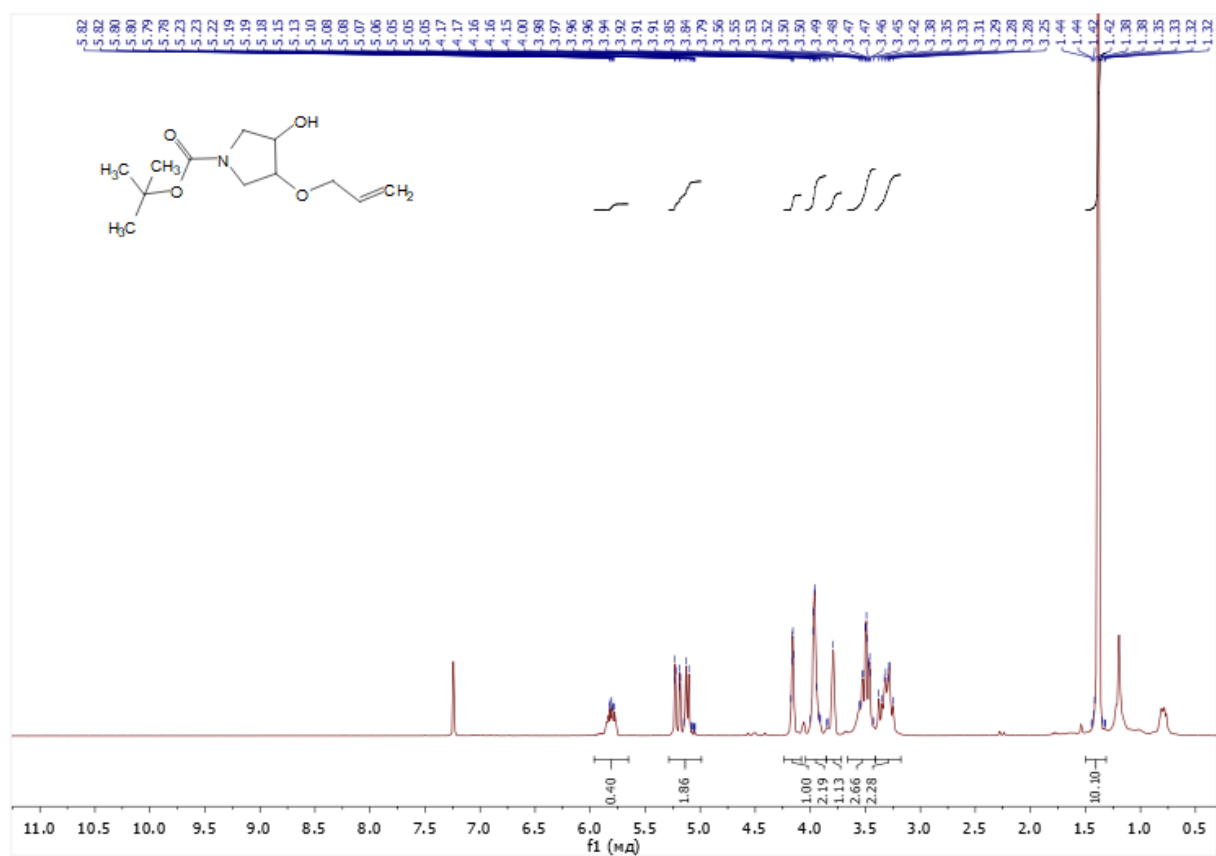
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 108c (CDCl<sub>3</sub>)**

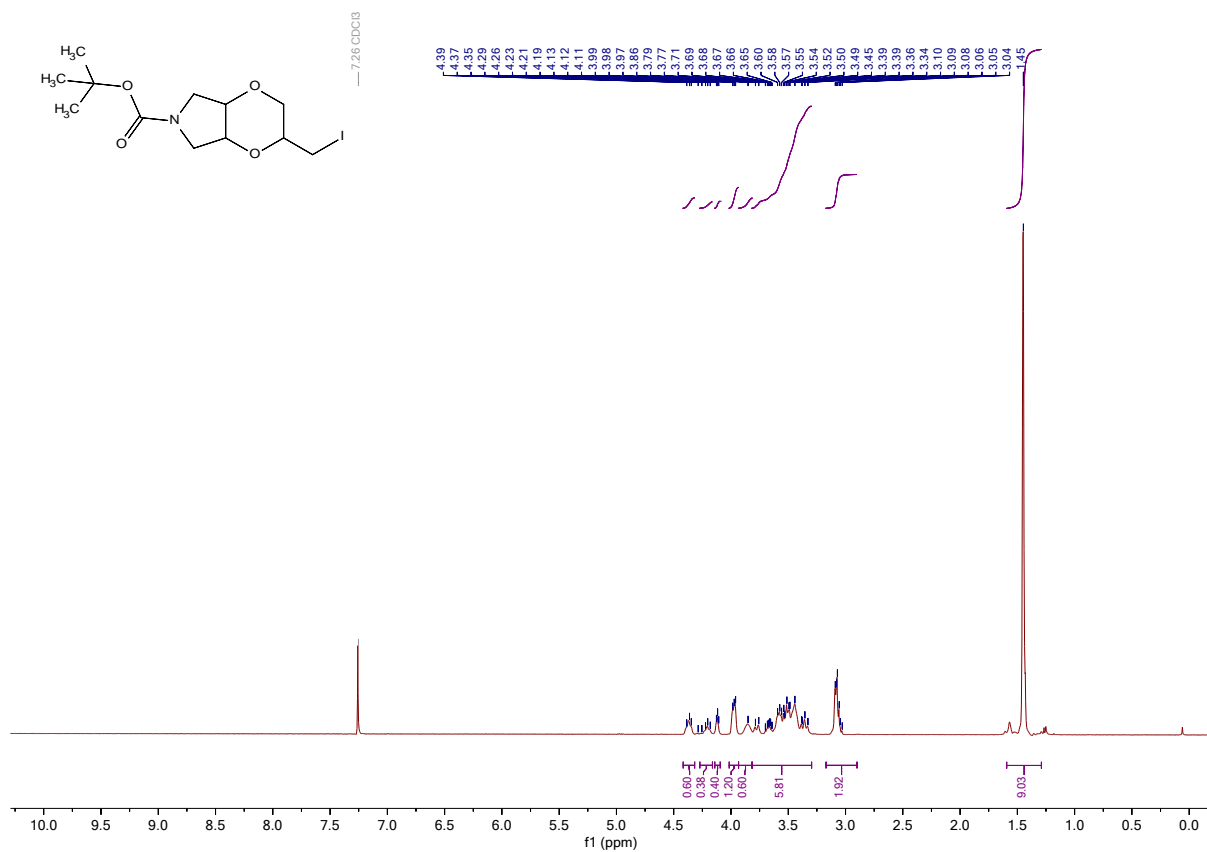
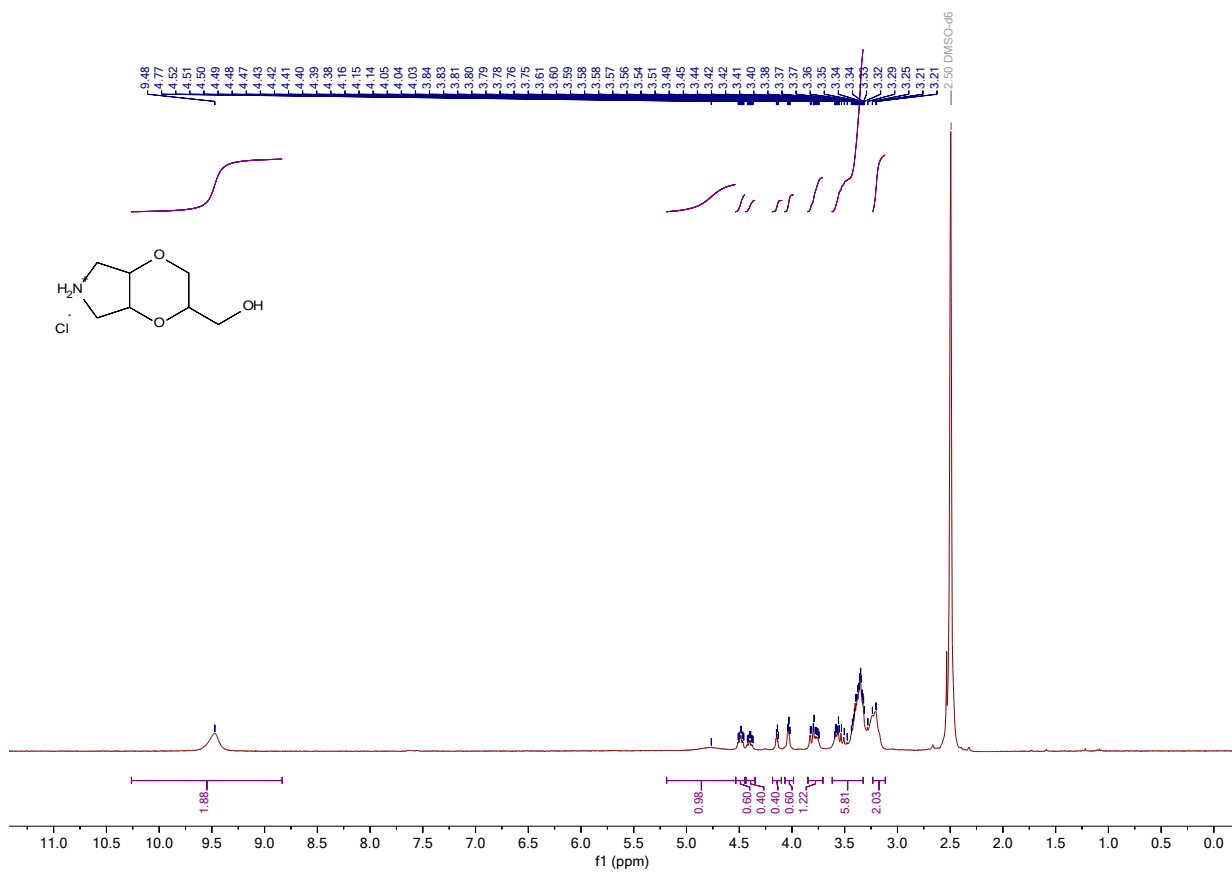


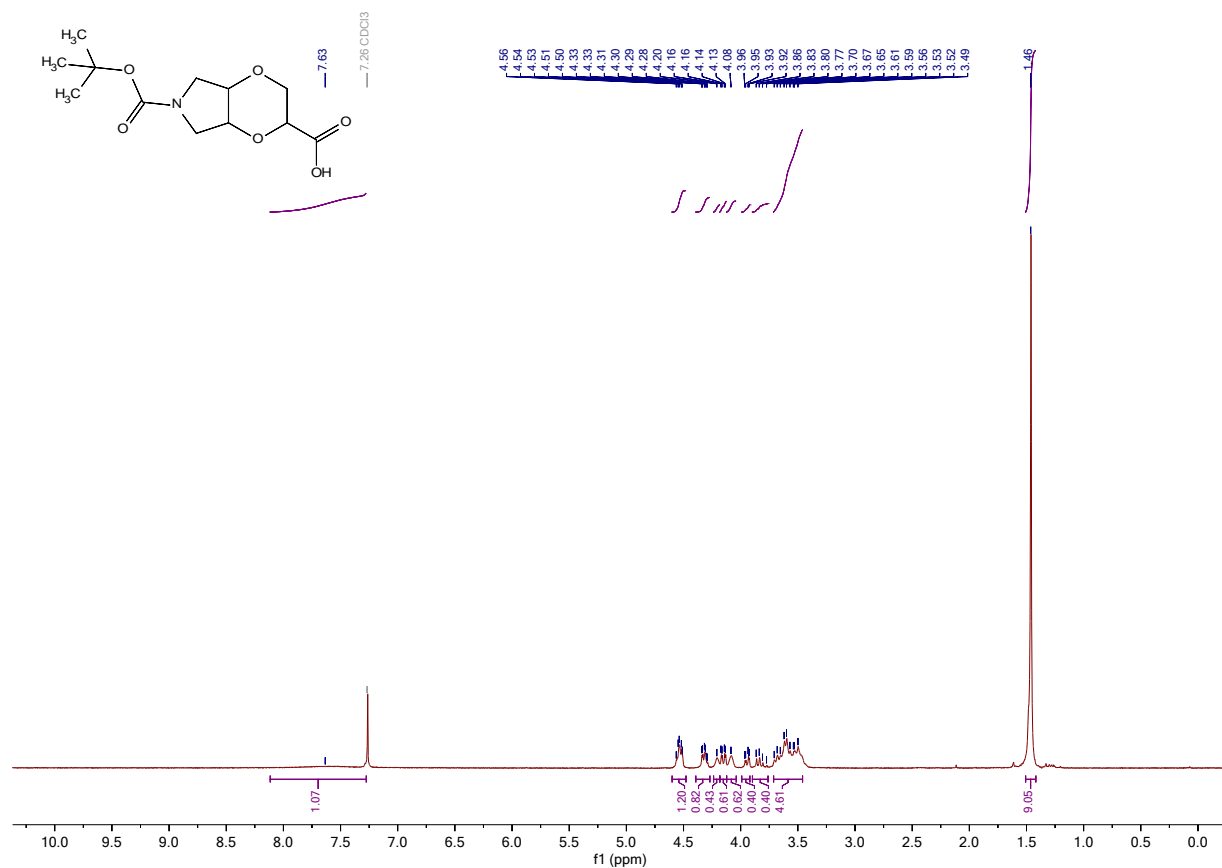
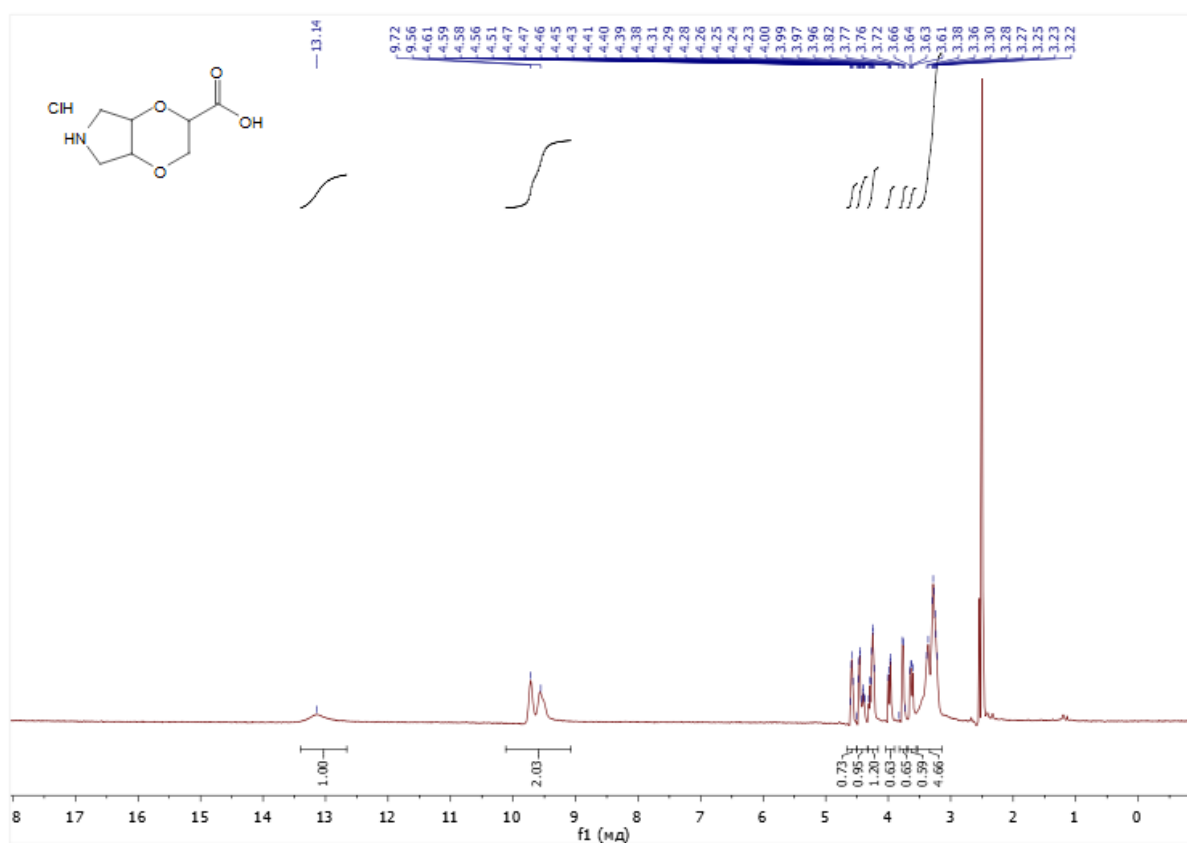
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **110a** (DMSO- $d_6$ )

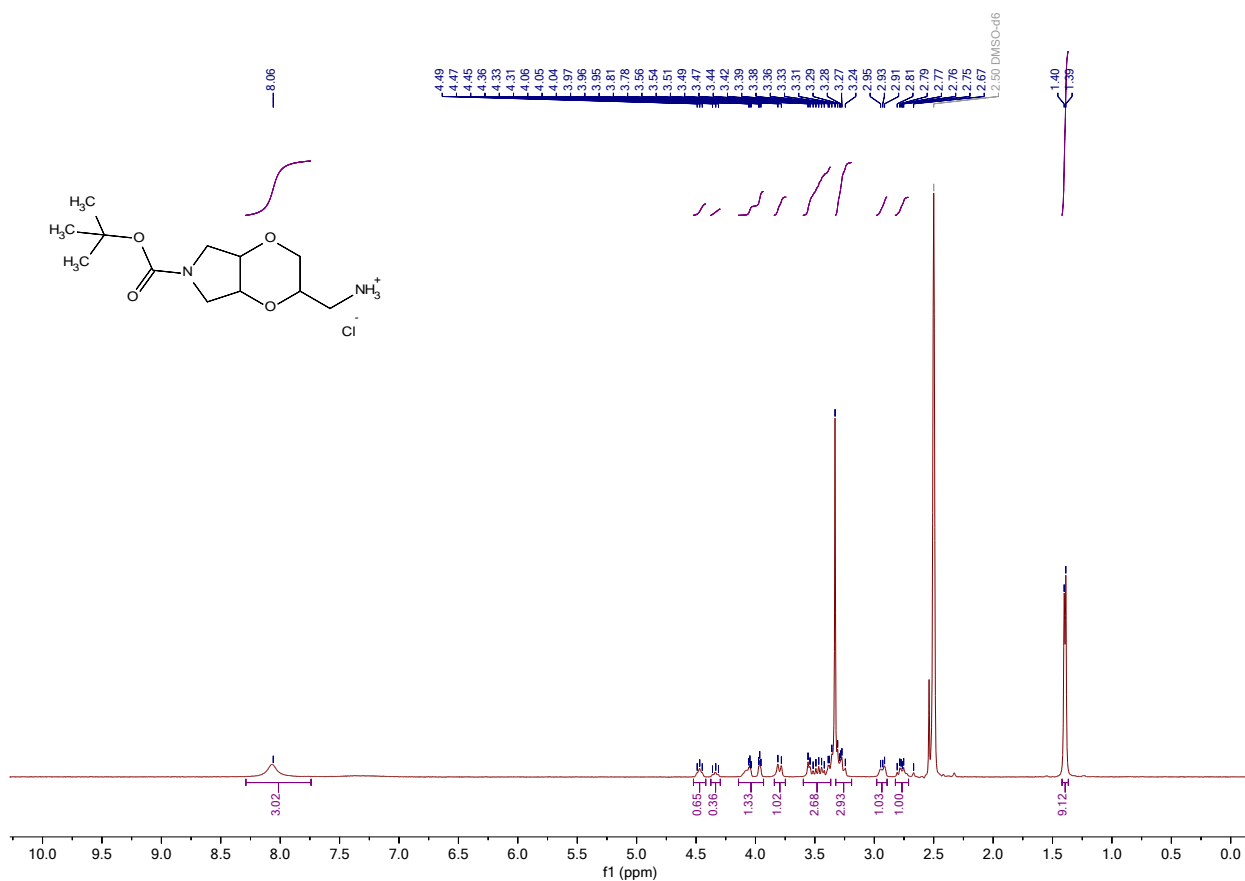
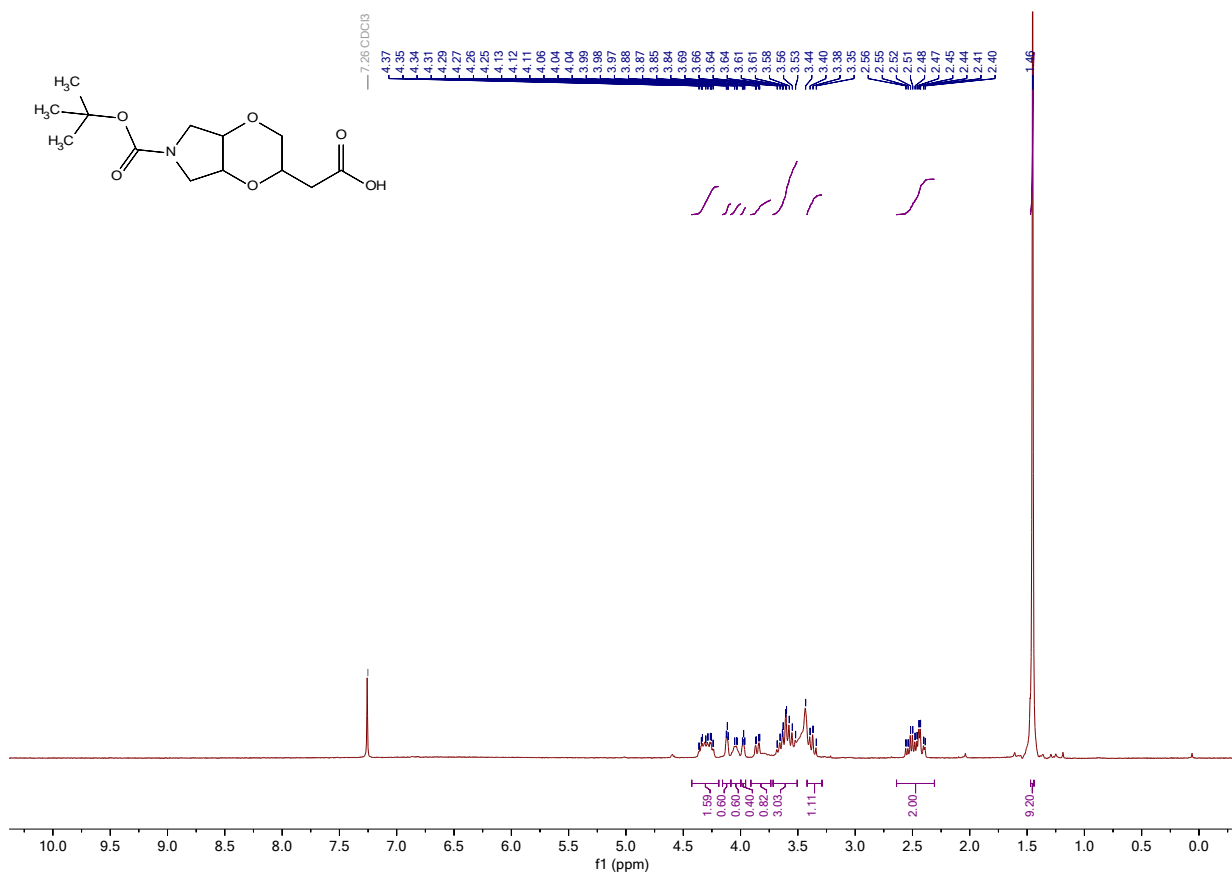


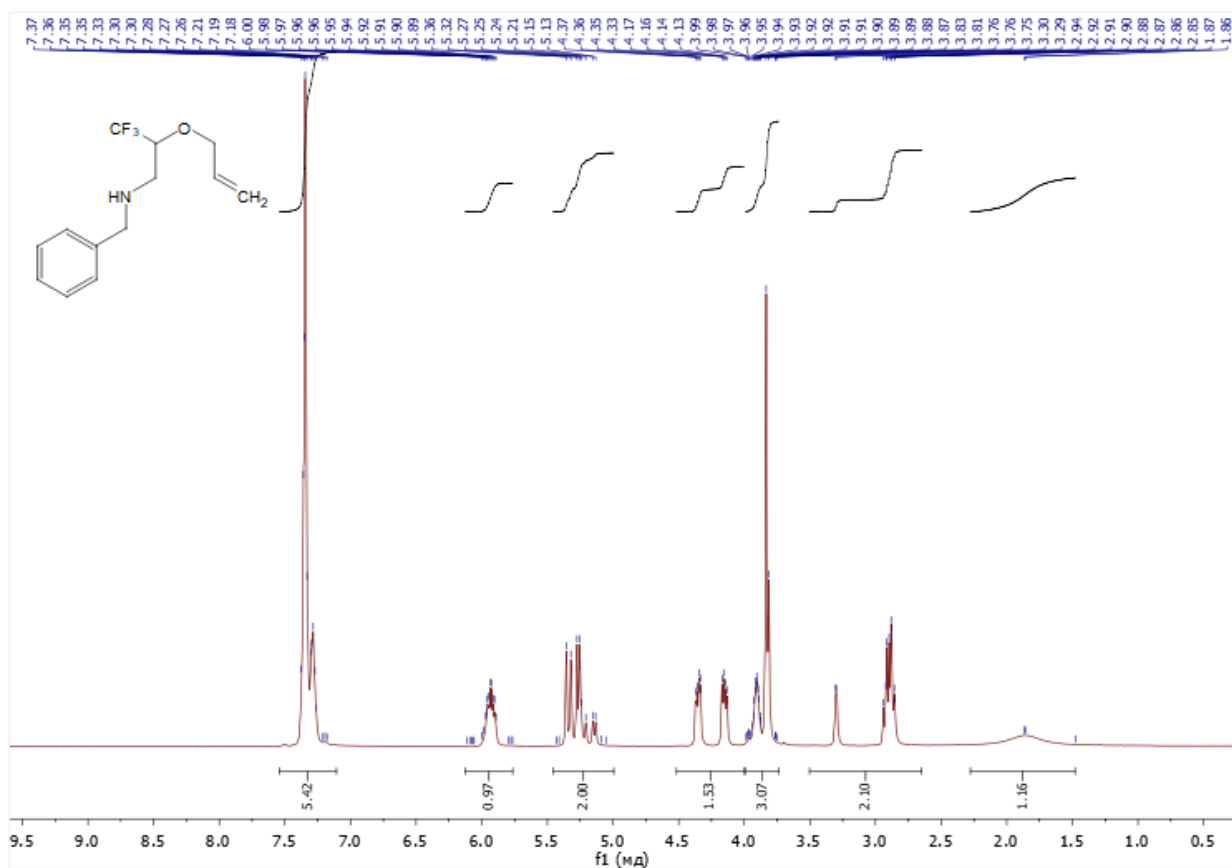
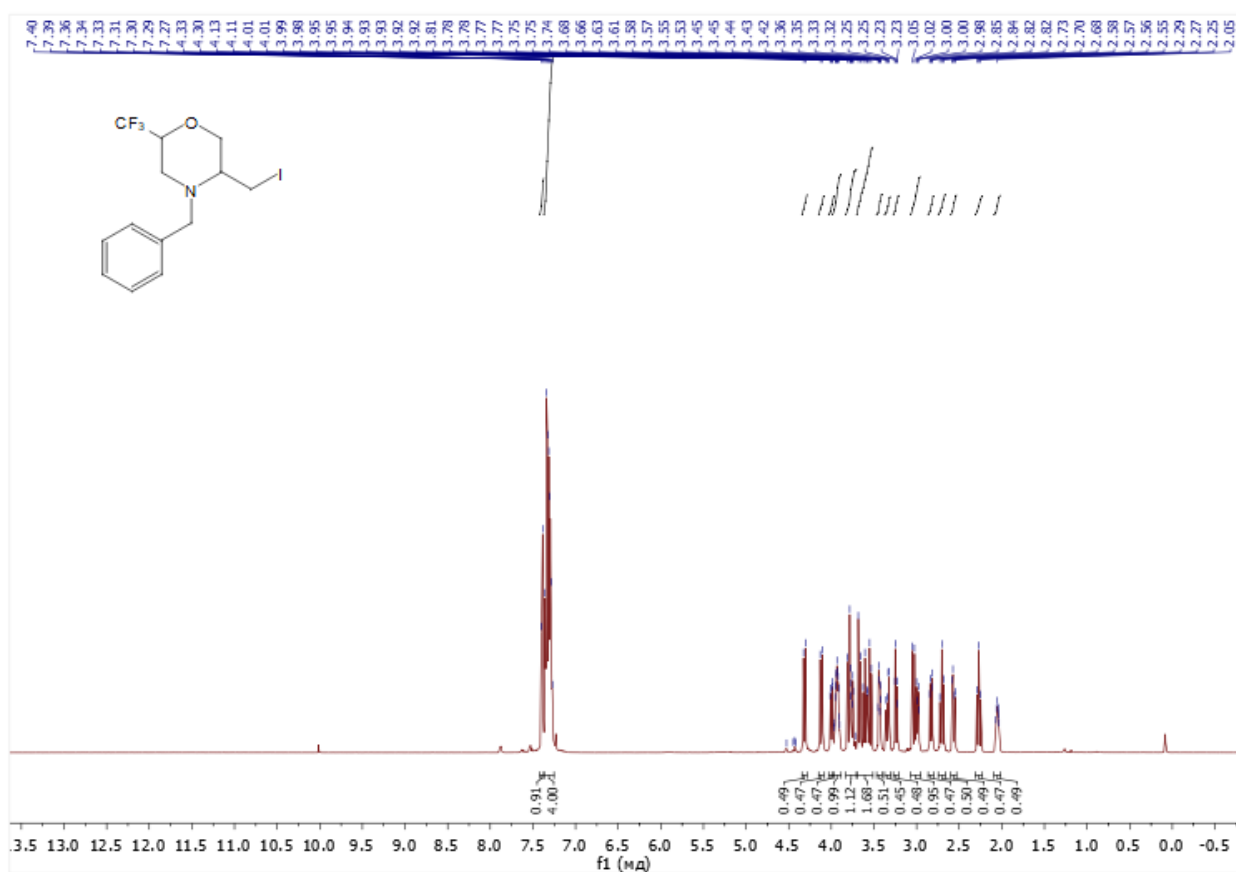
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **110b** (DMSO- $d_6$ )

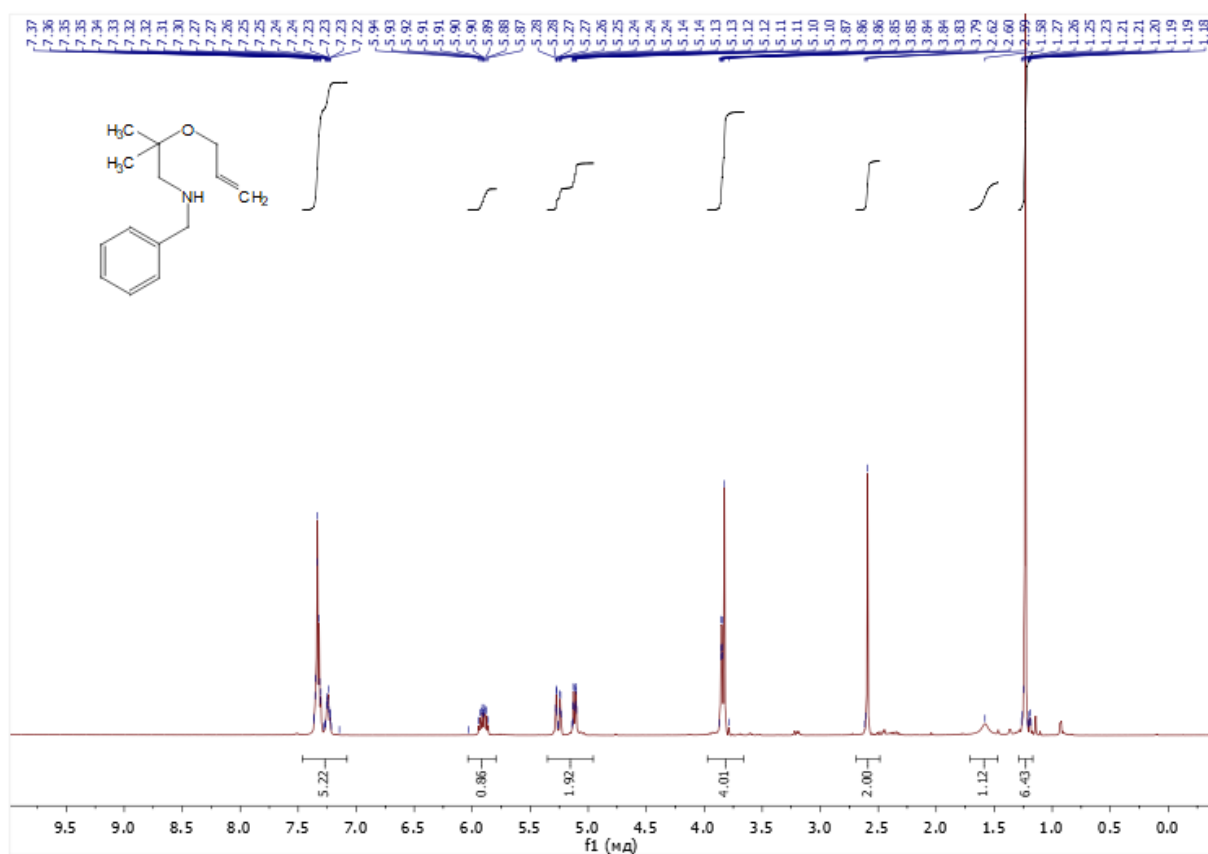
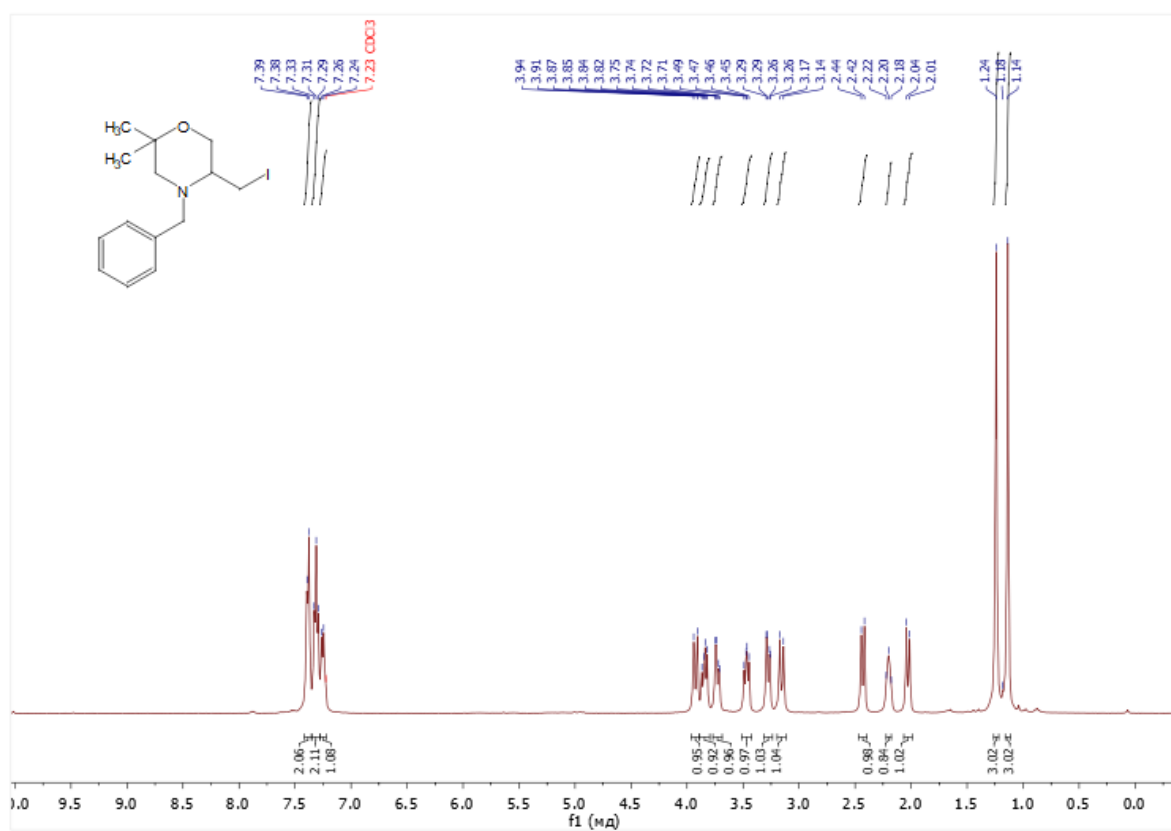
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **112b** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **112c** ( $\text{CDCl}_3$ )

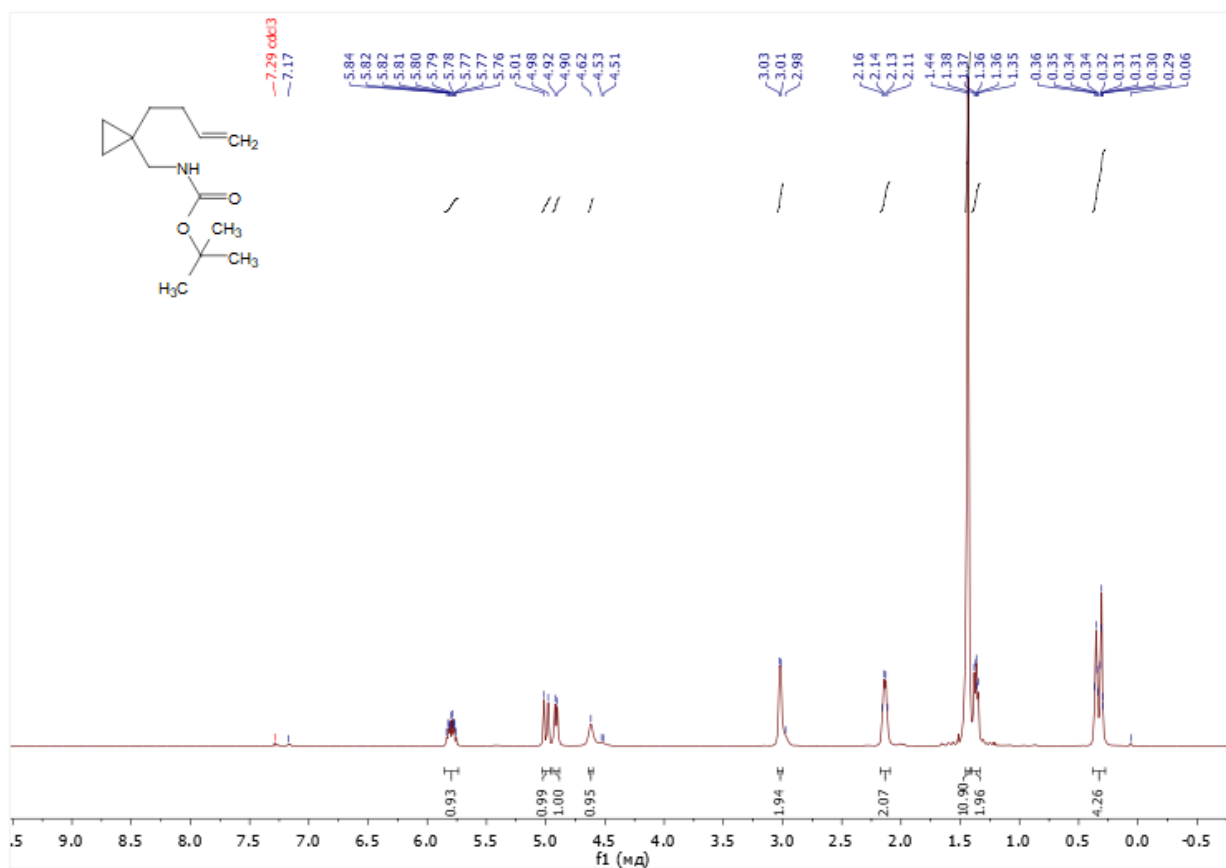
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **114** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **117** ( $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **120** (DMSO- $d_6$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **121** (CDCl $_3$ )

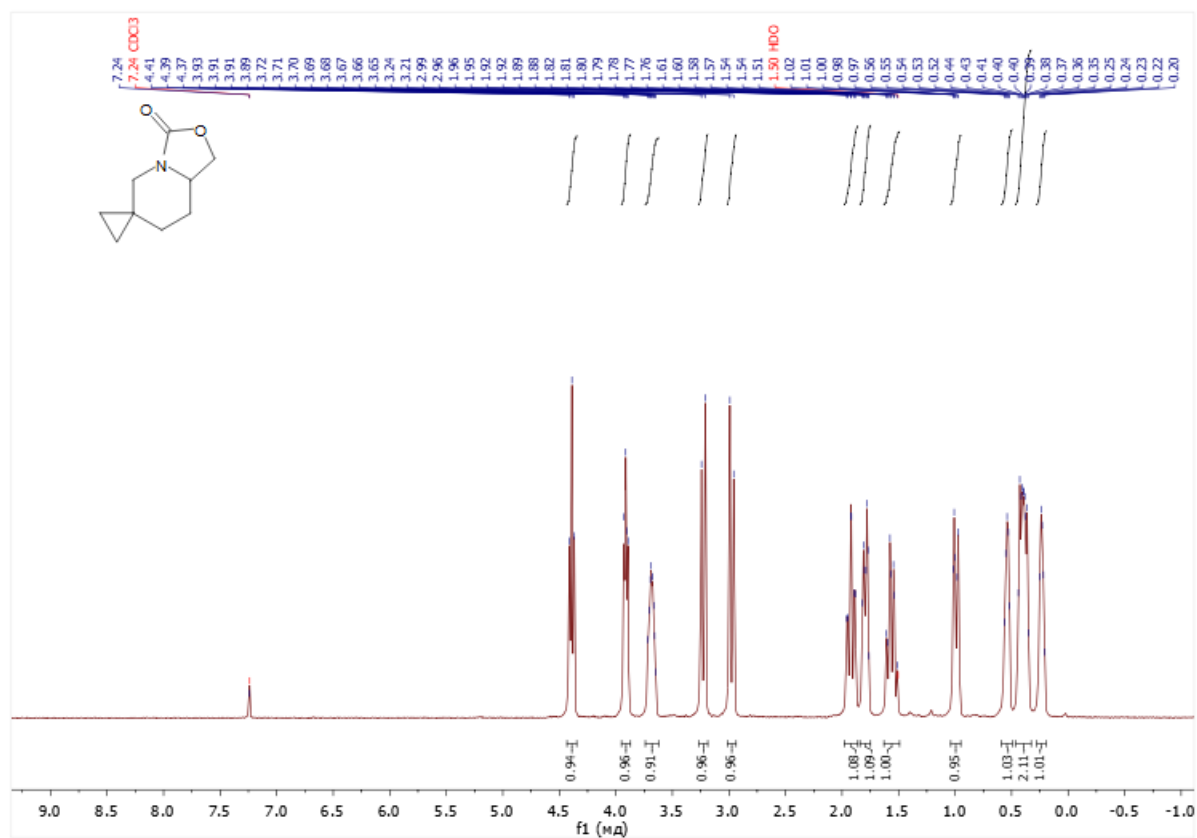
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **122** (DMSO- $d_6$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **124** (DMSO- $d_6$ )

$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **126** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **131** ( $\text{CDCl}_3$ )

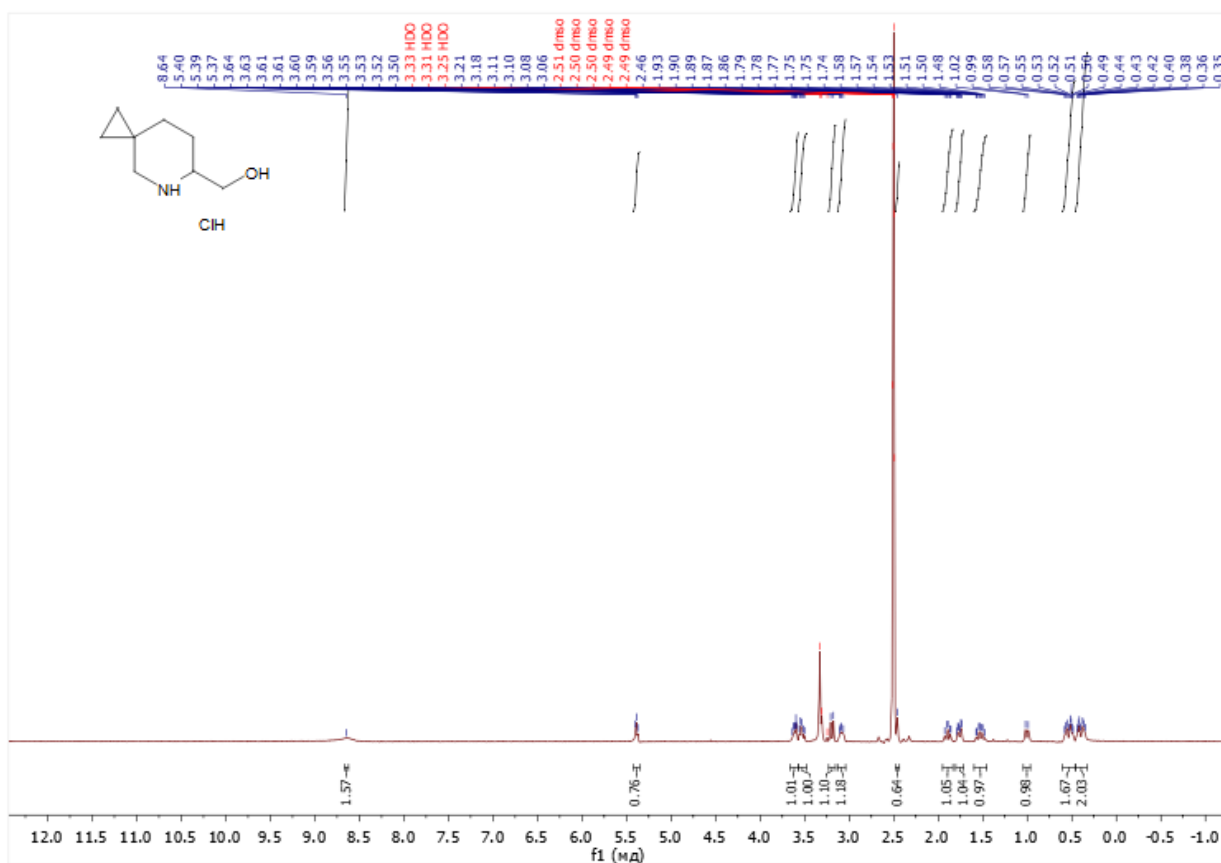
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **132** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **136** ( $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **137** ( $\text{CDCl}_3$ )



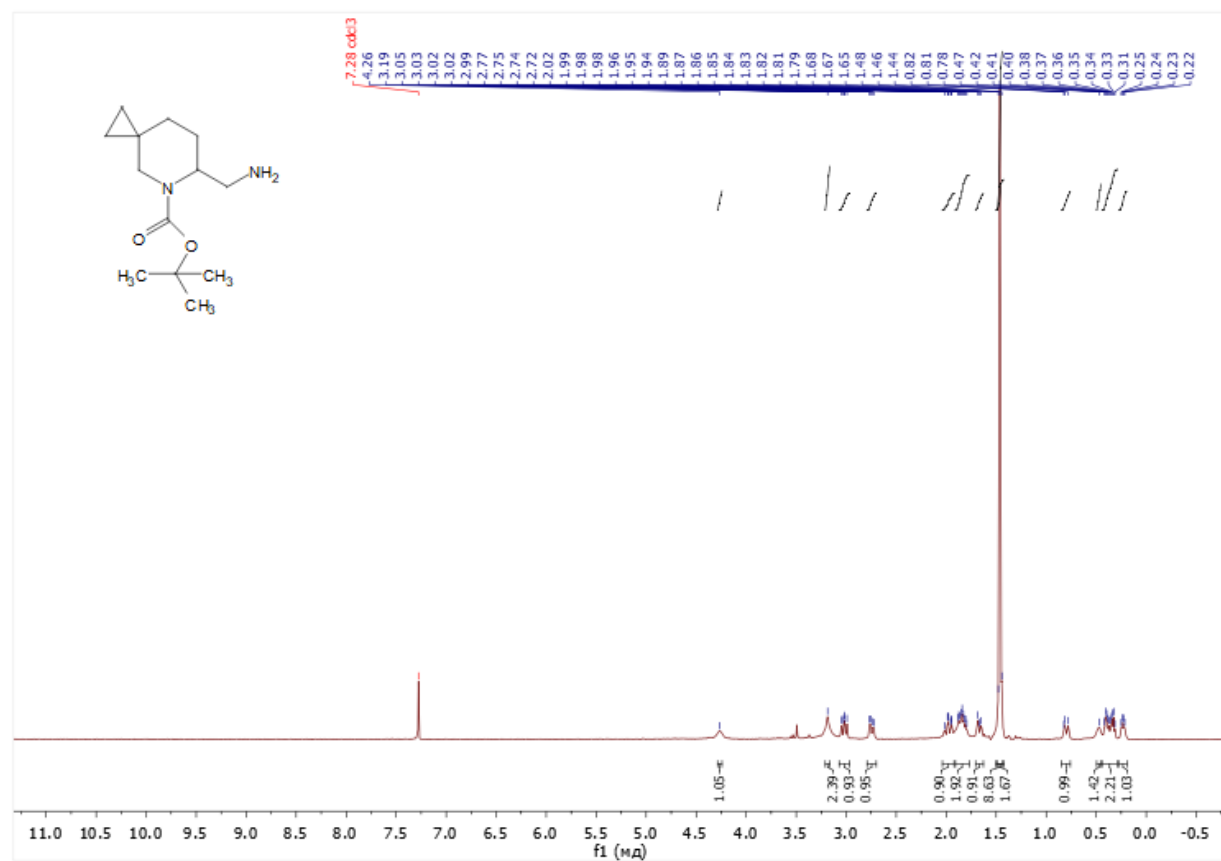
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 141 (CDCl<sub>3</sub>)**



**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 142 (CDCl<sub>3</sub>)**



$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **143** (CDCl<sub>3</sub>)



$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **147** (CDCl<sub>3</sub>)

