

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГАЛАВСЬКИЙ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 547.712:547.512:542.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**“СИНТЕЗ АЗЕТИДИНІВ, КОНДЕНСОВАНИХ ТА
СПРОСПОЛУЧЕНИХ З ЦИКЛОПРОПАНОВИМ ФРАГМЕНТОМ”**

102 – Хімія

10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Галавський С.О.

Науковий керівник

МАХАНЬКОВА ВАЛЕРІЯ ГРИГОРІВНА

Доктор хімічних наук, старший дослідник

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Галавський С. О. Синтез азетидинів, конденсованих та спіросполучених з циклопропановим фрагментом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія. – ННІ високих технологій, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних методів синтезу функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану та 4-азаспіро[2.3]гексану, дослідженню меж застосування запропонованих методів, визначенню фізико-хімічних властивостей ряду отриманих спіроциклічних та конденсованих будівельних блоків, а також демонстрації їх потенціалу для застосування в медичній хімії.

Розроблено та оптимізовано препаративний спосіб отримання N-Вос-захищеного етил-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбоксилату в мультиграмових кількостях шляхом циклопропанування N-Вос-захищеного 1,2-дигідрозету з етилдїазаацетатом. Низький вихід на стадії циклопропанування (30%) компенсується комерційною доступністю вихідних сполук, надійністю процедур та тристадійною синтетичною послідовністю, що відкриває доступ до недослідженого хімічного простору 5-функціоналізованих 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів. Показано синтетичну корисність отриманого N-Вос-захищеного етил-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбоксилату шляхом перетворення естерної групи на інші цінні для медичної хімії будівельні блоки, а саме кислоти, спирт, нітрil та аміни.

Отримано чітке уявлення щодо стабільності та реакційної здатності 5-функціоналізованих 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів. Знайдено, що акцепторні замісники 5-заміщених 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів чинять дестабілізуючий вплив на каркас. Продемонстровано руйнування каркасу 2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти при

взаємодії з TFA, в умовах перегрупування Курціуса, а також за Pd-каталізованого гідрування. Показано часткове розкриття 2-азабіцикло[2.1.0]пентанового каркасу при відновленні нітрилу в 5-ому положенні за допомогою LiAlH_4 .

На основі проведених рентгеноструктурних досліджень та аналізу графіків вихідних векторів показано, що 2,5-дизаміщений 2-азабіцикло[2.1.0]пентановий каркас може бути використаний як ізостер 3-заміщеного піролідину з набагато кращим конформаційним контролем.

Знайдено, що зниження π -акцепторної здатності амідної групи порівняно з карбоною кислотою ($\sigma_{\text{p}}(\text{CO}_2\text{H}) = 0,45$; $\sigma_{\text{p}}(\text{CO}_2\text{NH}_2) = 0,36$) забезпечує можливість використання 2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти в пептидному синтезі як конформаційно обмеженого аналога β -проліну. Продемонстровано методологію її вбудовування в пептидний ланцюг шляхом синтезу двох діастереомерних трипептидоподібних сполук.

Подальше дослідження було зосереджено на азетидинах, спіросполучених з циклопропановим фрагментом. Розроблено ефективну синтетичну методологію на основі олефінування з реагентом Петасіса та подальшого циклопропанування для отримання 4-азаспіро[2.3]гексану та його похідних в 4-6 стадій в мультиграмових кількостях. Показано, що олефінування N-Вос-захищеного 2-азетидинону з диметилтитаноценом дозволяє отримувати відповідний олефін в одну стадію в кількості 61 г з виходом 36% та конверсією 100% вихідної сполуки. Встановлено обмежену стабільність одержаного N-Вос-захищеного 2-метиленазетидину при взаємодії з мінімальною кількістю води, а також під час флеш-хроматографії на силікагелі, що призводить до розкриття циклу.

Показано можливість введення у 4-азаспіро[2.3]гексановий каркас атомів дейтерію з використанням дейтерованого реагента Петасіса, $(\text{CD}_3)_2\text{TiCr}_2$, що є важливим у контексті сучасної розробки дейтерованих лікарських засобів. На основі відомого протоколу розроблено метод

одержання $(\text{CD}_3)_2\text{TiCr}_2$ із застосуванням CD_3MgI як вихідної сполуки та встановлено оптимальні умови синтезу: додавання свіжоприготованого розчину CD_3MgI в Et_2O до суспензії Cr_2TiCl_2 у суміші THF/toluene з подальшим перемішуванням реакційної суміші при 15°C протягом 5 годин у темряві. Встановлено, що синтез дейтерованого реагенту Петасіса, а також його взаємодія з N-Вос-захищеним 2-азетидиноном протікають повільніше порівняно з недейтерованими аналогами, що, ймовірно, пов'язано з кінетичним ізотопним ефектом дейтерію.

Встановлено, що N-Вос-захищений 2-метиленазетидин та його бісдейтерований аналог легко вступають в реакції циклопропанування за Сіммонсом-Смітом ($\text{CH}_2\text{I}_2\text{--Et}_2\text{Zn}$), а також гем-дифторциклопропанування з виходами 45-94%. Знайдено оптимальні умови дифторциклопропанування N-Вос-захищеного 2-метиленазетидину та його біс-дейтерованого аналога, а саме: повільне додавання надлишку TMSCF_3 (3,5 екв.) до попередньо змішаного розчину олефіну, TMSCF_3 (1 екв.), NaI (20% мол.) та реагенту Петасіса (Me_2TiCr_2 , 5% мол.) у тетрагідрофурані (THF) (1 M). Продемонстровано зняття трет-бутоксикарбонільної групи з N-Вос-захищеного 4-азаспіро[2.3]гексану, його дифторованих та біс-дейтерованих аналогів за допомогою трифтороцтової кислоти без руйнування спіроциклічного каркасу, що є важливим у контексті їх подальшого застосування як будівельних блоків.

Побудову біфункціональних будівельних блоків на основі 4-азаспіро[2.3]гексанового каркасу реалізовано через реакцію циклопропанування N-Вос-захищеного 2-метиленазетидину з етилдіазаацетатом в присутності $\text{Cu}(\text{acac})_2$ як каталізатора. Подальший гідроліз, перегрупування Курціуса та зняття карбаматного захисту дали декілька нових біфункціональних будівельних блоків. Встановлено, що N-Вос-захищена 4-азаспіро[2.3]гексан-1-карбонова кислота є нестабільною при взаємодії з мурашиною кислотою, що призводить до руйнування 4-азаспіро[2.3]гексанового каркасу.

Досліджено фізико-хімічні властивості 4-азаспіро[2.3]гексану, його дифторованих та біс-дейтерованих аналогів, а саме значення кислотності та ліпофільності. Встановлено, що введення спіроциклічної системи зменшує основність ($\Delta pK_a = 0.9$) та збільшує ліпофільність ($\Delta \text{Log}P = 0.5$) порівняно з вихідним піперидином. Гем-дифторування суттєво зменшувало основність ($\Delta pK_a = 3.0$), майже не змінюючи значення $\text{Log}P$. Дейтерування мало незначний вплив на обидві властивості.

Аналіз графіків вихідних векторів на основі даних рентгеноструктурних досліджень показав потенціал 1,4-дизаміщеного 4-азаспіро[2.3]гексанового каркасу для ізостеричних замінів транс-1,4-дизаміщеного циклогексану, 1,4-дизаміщеного піперидину та транс-1,3-дизаміщеного циклогексану.

Досліджено межі застосування розробленого синтетичного підходу до похідних 4-азаспіро[2.3]гексану для доступу до серії 4-азаспіро[2.4]гептанів, 4-оксаспіро[2.4]гептанів, 4-азаспіро[2.5]октанів, 7-окса-4-азаспіро[2.5]октанів та 7-окса-4-азаспіро[2.6]нонанів (далі — (окса)азаспіро[2.n]алкани). Олефінування з реагентом Петасіса було успішно застосовано до ряду N-Вос- захищених лактамів, а саме піролідінону, піперидінону, морфолінону та 1,4-оксазепан-5-ону, а також лактонів: дигідрофуран-2(3H)-ону та N-Вос- захищеного 1,4-оксазепан-7-ону. Циклопропанування ряду одержаних олефінів з реагентом Руперта-Пракаша за модифікованим протоколом з додаванням реагента Петасіса дозволило отримати з помірними виходами відповідні спіроциклічні гем-дифторциклопропани з α -спіроанелюванням безпосередньо до гетероатома.

Для отримання біфункціональних будівельних блоків, а саме кислот та амінів, проведено циклопропанування алкенів з етилдїазоацетатом, каталізоване солями міді. Одержано ряд естерів з помірними виходами в мультиграмових кількостях 40–80 г та широким діапазоном діастереомерних співвідношень. Успішно проведено хроматографічне розділення отриманих діастереомерів. Для відповідних кислот відносну конфігурацію доведено

рентгеноструктурним аналізом. Кислоти було піддано перегрупуванню Курціуса для отримання ряду відповідних амінів.

Вимірювання ліпофільності серії одержаних спіроциклічних гем-дифторциклопропанів показало, що вони є більш ліпофільними ніж відповідні ізомерні конденсовані або місткові біциклічні гем-дифторовані кільцеві системи. α -Спіроанелювання гем-дифторциклопропановою ланкою азетидину, піролідину та піперидину суттєво збільшує значення $\text{Log}P$. Визначено, що спостережуваний ефект ліпофільності подібний до ефекту трифторметильного замісника, що свідчить про можливість використання спіроанельованих гем-дифторциклопропанів як жорстких ізостерів CF_3 -групи в межах досліджуваної серії.

Будову ряду отриманих (окса)азаспіро[2.n]алканів було підтверджено рентгеноструктурно. Аналіз графіків вихідних векторів (EVP) продемонстрував потенціал цих спіроциклічних сполук для проведення ізостеричних замін циклів, поширених в медичній хімії, а саме 1,3- та 1,4-дизаміщеного піперидину або циклогексану, як їх аналогів з більш жорстким конформаційним контролем.

Таким чином, розроблені ефективні синтетичні підходи до отримання функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану, 4-азаспіро[2.3]гексану, а також ряду (окса)азаспіро[2.n]алканів відкривають нові можливості їх ефективного застосування для розробки лікарських засобів та інших хімічних потреб.

Ключові слова: азетидини; 2-азабіцикло[2.1.0]пентан; 4-азаспіро[2.3]гексан; спіроциклічні сполуки; циклопропанування; реагент Петасіса; гем-дифторциклопропани; дейтеровані сполуки; ізостеричні заміни; медична хімія.

SUMMARY

Galavskyy S. O. *Synthesis of azetidines fused and spiro-linked to cyclopropane moiety*. – Qualifying scientific work, manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) by specialty 102 Chemistry. – Educational and Scientific Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2026.

The dissertation is devoted to the development of efficient methods for the synthesis of functionalized derivatives of 2-azabicyclo[2.1.0]pentane and 4-azaspiro[2.3]hexane, investigation of the scope and limitations of the proposed methods, determination of the physicochemical properties of a range of the obtained spirocyclic and fused building blocks, and demonstration of their potential for applications in medicinal chemistry.

A preparative method for the synthesis of N-Boc-protected ethyl 2-azabicyclo[2.1.0]pentane-5-carboxylate on a multigram scale has been developed and optimized via cyclopropanation of N-Boc-protected 1,2-dihydroazete with ethyl diazoacetate. The low yield at the cyclopropanation stage (30%) is compensated by the commercial availability of the starting materials, the robustness of the procedures, and a three-step synthetic sequence, which provides access to the unexplored chemical space of 5-functionalized 2-azabicyclo[2.1.0]pentanes. The synthetic utility of the obtained N-Boc-protected ethyl 2-azabicyclo[2.1.0]pentane-5-carboxylate was demonstrated through the transformation of the ester group into other medicinally relevant building blocks, namely the corresponding acid, alcohol, nitrile, and amines.

A clear understanding of the stability and reactivity of 5-functionalized 2-azabicyclo[2.1.0]pentanes was achieved. It was found that electron-withdrawing substituents at the 5-position exert a destabilizing effect on the bicyclic framework. Decomposition of the 2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.1.0]pentane-5-carboxylic acid framework was demonstrated upon treatment with TFA, under Curtius rearrangement

conditions, and during Pd-catalyzed hydrogenation. Partial ring opening of the 2-azabicyclo[2.1.0]pentane framework was observed during the reduction of the nitrile group at 5-position using LiAlH_4 .

Based on single-crystal X-ray diffraction studies and exit vector plot (EVP) analysis, it was shown that the 2,5-disubstituted 2-azabicyclo[2.1.0]pentane scaffold can be used as an isostere of 3-substituted pyrrolidine with significantly improved conformational control.

It was found that the reduced π -acceptor ability of the amide group compared to that of the carboxylic acid ($\sigma_p(\text{CO}_2\text{H}) = 0.45$; $\sigma_p(\text{CO}_2\text{NH}_2) = 0.36$) enables the use of 2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.1.0]pentane-5-carboxylic acid in peptide synthesis as a conformationally constrained analogue of β -proline. A methodology for its incorporation into a peptide chain was demonstrated by the synthesis of two diastereomeric tripeptide-like compounds.

Further studies focused on azetidines spiro-linked to cyclopropane fragment. An efficient synthetic methodology based on Petasis olefination followed by cyclopropanation was developed for the preparation of 4-azaspiro[2.3]hexane and its derivatives in 4–6 steps on a multigram scale. Olefination of N-Boc-protected 2-azetidinone with dimethyltitanocene afforded the corresponding olefin in a single step on a 61 g scale with 36% yield and 100% conversion of the starting material. Limited stability of the obtained N-Boc-protected 2-methyleneazetidine toward traces of water, as well as during flash chromatography on silica gel, was established, leading to ring opening.

The possibility of introducing deuterium atoms into the 4-azaspiro[2.3]hexane scaffold using deuterated Petasis reagent, $(\text{CD}_3)_2\text{TiCp}_2$, was demonstrated, which is important in the context of modern development of deuterated pharmaceuticals. Based on a known protocol, a method for the synthesis of $(\text{CD}_3)_2\text{TiCp}_2$ using CD_3MgI as the starting material was developed, and optimal conditions were established: addition of a freshly prepared solution of CD_3MgI in Et_2O to a suspension of Cp_2TiCl_2 in a THF/toluene mixture followed by stirring at 15 °C for 5 hours in the dark. It was established that both the synthesis of the deuterated Petasis

reagent and its reaction with N-Boc-protected 2-azetidinone proceed more slowly than for the non-deuterated analogue, presumably due to a kinetic isotope effect of deuterium.

It was shown that N-Boc-protected 2-methyleneazetidine and its bis-deuterated analogue readily undergo Simmons–Smith cyclopropanation ($\text{CH}_2\text{I}_2\text{--Et}_2\text{Zn}$) as well as gem-difluorocyclopropanation, giving yields of 45–94%. Optimal conditions for difluorocyclopropanation of N-Boc-protected 2-methyleneazetidine and its bis-deuterated analogue were identified: slow addition of excess TMSCF_3 (3.5 equiv.) to a premixed solution of the olefin, TMSCF_3 (1 equiv.), NaI (20 mol%), and Petasis reagent (Me_2TiCp_2 , 5 mol%) in THF (1 M). Removal of the tert-butoxycarbonyl group from N-Boc-protected 4-azaspiro[2.3]hexane and its difluorinated and bis-deuterated analogues using trifluoroacetic acid without destruction of the spirocyclic motif was demonstrated, which is important for their further application as building blocks.

The construction of bifunctional building blocks based on the 4-azaspiro[2.3]hexane scaffold was achieved via cyclopropanation of N-Boc-protected 2-methyleneazetidine with ethyl diazoacetate in the presence of $\text{Cu}(\text{acac})_2$ as a catalyst. Subsequent hydrolysis, Curtius rearrangement, and carbamate deprotection afforded several new bifunctional building blocks. It was established that N-Boc-protected 4-azaspiro[2.3]hexane-1-carboxylic acid is unstable toward formic acid, resulting in destruction of the 4-azaspiro[2.3]hexane framework.

The physicochemical properties of 4-azaspiro[2.3]hexane and its difluorinated and bis-deuterated analogues, namely acidity and lipophilicity, were investigated. Introduction of the spirocyclic system was found to decrease basicity ($\Delta\text{p}K_{\text{a}} = 0.9$) and increase lipophilicity ($\Delta\text{Log}P = 0.5$) compared with the parent piperidine. Gem-difluorination significantly reduced basicity ($\Delta\text{p}K_{\text{a}} = 3.0$) while having little effect on LogP values. Deuteration had only a minor influence on both properties.

Exit vector plot analysis based on X-ray crystallographic data indicated the potential of the 1,4-disubstituted 4-azaspiro[2.3]hexane scaffold for isosteric replacement of trans-1,4-disubstituted cyclohexane, 1,4-disubstituted piperidine, and trans-1,3-disubstituted cyclohexane.

The scope of the developed synthetic approach to 4-azaspiro[2.3]hexane derivatives was extended to access a series of 4-azaspiro[2.4]heptanes, 4-oxaspiro[2.4]heptanes, 4-azaspiro[2.5]octanes, 7-oxa-4-azaspiro[2.5]octanes, and 7-oxa-4-azaspiro[2.6]nonanes (hereafter (oxa)azaspiro[2.n]alkanes). Petasis olefination was successfully applied to a range of N-Boc-protected lactams, namely pyrrolidinone, piperidinone, morpholinone, and 1,4-oxazepan-5-one, as well as lactones: dihydrofuran-2(3H)-one and N-Boc-protected 1,4-oxazepan-7-one. Cyclopropanation of the resulting olefins with Ruppert–Prakash reagent under a modified protocol involving addition of Petasis reagent afforded the corresponding spirocyclic gem-difluorocyclopropanes with α -spiroannulation to the heteroatom in moderate yields.

Bifunctional building blocks, namely carboxylic acids and amines, were obtained via cyclopropanation of alkenes with ethyl diazoacetate catalyzed by copper salts. A series of esters was obtained on a multigram scale (40–80 g) with moderate yields and varying diastereomeric ratios. The resulting diastereomers were successfully separated chromatographically. The relative configuration of the corresponding acids was established by X-ray crystallography. The acids were subjected to Curtius rearrangement to afford the corresponding amines.

Measurement of lipophilicity of the series of obtained spirocyclic gem-difluorocyclopropanes showed that they are more lipophilic than the corresponding isomeric fused or bridged bicyclic gem-difluorinated systems. α -Spiroannulation via a gem-difluorocyclopropane fragment at azetidine, pyrrolidine, and piperidine significantly increases LogP. It was established that this effect is comparable to that of a trifluoromethyl substituent, indicating the potential use of spiroannulated gem-difluorocyclopropanes as rigid CF₃ isosteres within the studied series.

The structures of a series of obtained (oxa)azaspiro[2.n]alkanes were confirmed by X-ray crystallography. Exit vector plot (EVP) analysis demonstrated the potential of these spirocyclic compounds for isosteric replacement of medicinally relevant rings, such as 1,3- and 1,4-disubstituted piperidine or cyclohexane, providing analogues with more rigid conformational control.

Thus, the developed efficient synthetic approaches to functionalized derivatives of 2-azabicyclo[2.1.0]pentane, 4-azaspiro[2.3]hexane, and a series of (oxa)azaspiro[2.n]alkanes open new opportunities for their effective application in drug discovery and other areas of chemistry.

Keywords: azetidines; 2-azabicyclo[2.1.0]pentane; 4-azaspiro[2.3]hexane; spirocyclic compounds; cyclopropanation; Petasis reagent; gem-difluorocyclopropanes; deuterated compounds; isosteric replacements; medicinal chemistry.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових виданнях

1. Galavskyu, S.; Chernykh, A.; Liashuk, O.; Lesyk, D.; Shishkina, S. V.; Kliukovskyi, D.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O. 4-Azaspiro[2.3]hexane, an Overlooked Piperidine Isostere: Multigram Synthesis and Physicochemical and Structural Evaluation. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 18477–18486. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02390> **Q2** (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*)
2. Galavskyu, S.; Chernykh, A. V.; Klymenko, D. S.; Liashuk, O. S.; Shishkina, S. V.; Lesyk, D.; Nosyk, P.; Makhankova, V.; Borysko, P.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O. Multigram synthesis and physicochemical evaluation of (oxa)azaspiro[2.n]alkane building blocks. *Org. Chem. Front.* **2026**, *13*, 1106–1115. <https://doi.org/10.1039/D5QO01505G> **Q1** (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*)

Статті у електронних виданнях

3. Galavskyu, S. O.; Chernykh, A. V.; Druzhenko, T. V.; Shishkina, S. V.; Makhankova, V. G.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. 5-Functionalized 2-Azahousanes: Synthesis and Core Stability Towards Chemical Transformations. *ChemRxiv* **2025**. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-tznnp> (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*)

Тези доповідей на конференціях

1. Sergiy Galavskyy, Anton Chernykh, Tetiana Druzenko, Valeriya Makhankova, Dmitriy Volochnyuk, Sergey Ryabukhin. Synthesis of 2-azabicyclo[2.1.0]pentane-5-carboxylic acid: A novel conformationally restricted β -proline analogue. ACS Spring 2024, New Orleans, USA - March 17–21, 2024. DOI: 10.1021/scimeetings.4c10569
2. Галавський С. О., Черних А. В., Маханькова В. Г., Друженко Т. В., Волочнюк Д. М., Рябухін С. В. Синтез 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти: нового конформаційно обмеженого аналогу β -проліну. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня 2024 р., м. Ужгород
3. Галавський С. О.; Черних А. В.; Маханькова В. Г.; Ляшук О. С.; Волочнюк Д. М.; Рябухін С. В.; Григоренко О. О. 4-Азаспіро[2.3]гексан, недооцінений ізостер піперидину: мультиграмовий синтез, фізико-хімічна та структурна оцінка. *XVII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2025»*, 29 квітня, м. Харків
4. Галавський С. О., Клименко Д. С., Черних А. В., Ляшук О. С., Маханькова В. Г., Волочнюк Д. М., Рябухін С. В., Григоренко О. О. Мультиграмовий синтез та дослідження фізико-хімічних параметрів похідних азаспіро[2.n]алканів. XV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, 7–10 жовтня 2025 р., м. Харків.
5. Oleksandr Liashuk, Sergiy Galavskyy, Anton Chernykh, Valeriya Makhankova, Daria Klymenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin, Oleksandr Grygorenko. 4-Azaspiro[2.n]alkanes: Multigram synthesis, physicochemical and structural evaluation. ACS Spring 2026, Atlanta, USA - March 22–26, 2026. DOI: 10.1021/scimeetings.5c11659

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	12
ЗМІСТ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СПІРОЦИКЛІЧНІ ТА КОНДЕНСОВАНІ АЗЕТИДИНИ: ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО БУДОВУ, БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ТА ОКРЕМІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ	26
1.1 Синтез та властивості спіроциклічних азетидинів з циклопропановим та циклобутановим кільцем	29
1.1.1 Синтез 2-азаспіро[3.3]гептану 1.1 та його похідних	31
1.1.2 Синтез 5-азаспіро[2.3]гексану 1.2 та його похідних	37
1.1.3 Синтез 1-азаспіро[3.3]гептану 1.4 та його похідних	45
1.1.4 Синтез 4-азаспіро[2.3]гексану 1.3 та його похідних	49
1.2 Синтез та властивості конденсованих азетидинів з циклопропановим та циклобутановим кільцем	52
1.2.1 Синтез 2-азабіцикло[2.1.0]пентану 1.117 та його похідних	53
1.2.2 Синтез 2-азабіцикло[2.2.0]гексану 1.116 та його похідних	56
1.3 Висновки з літературного огляду	61
РОЗДІЛ 2. 5-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 2-АЗАХАУЗАНИ: СИНТЕЗ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ КАРКАСУ ДО ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ.....	63
2.1 Літературна довідка	63
2.2 Синтез N-Вос-захищеного етил 2-азахаузан-карбоксилату та толерантність каркасу в умовах поширених хімічних перетворень функціональних груп	66
2.3 Аналіз графіків вихідних векторів	72

2.4 Введення 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти в пептидний ланцюг	74
2.5 Проміжні висновки	77
РОЗДІЛ 3. 4-АЗАСПІРО[2.3]ГЕКСАН ЯК ІЗОСТЕР ПІПЕРИДИНУ: МУЛЬТИГРАМОВИЙ СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНА ТА СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА.....	78
3.1 Літературна довідка	78
3.2 Синтез похідних 4-азаспіро[2.3]гексану	80
3.3 Фізико-хімічні властивості	87
3.4 Аналіз графіків вихідних векторів	88
3.5 Проміжні висновки	91
РОЗДІЛ 4. (ОКСА)АЗАСПІРО[2.N]АЛКАНИ: МУЛЬТИГРАМОВИЙ СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ	92
4.1 Літературна довідка.	92
4.2 Синтез (окса)азаспіро[2.n]алканів	94
4.3 Ліпофільність	101
4.4 Аналіз графіків вихідних векторів	102
4.5 Проміжні висновки	105
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	108
5.1 Експериментальні дослідження до розділу 2	109
5.2 Експериментальні дослідження до розділу 3	119
5.3 Експериментальні дослідження до розділу 4	131
ВИСНОВКИ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	150
ДОДАТОК 1.....	175
ДОДАТОК 2.....	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

Cbz	Бензилоксикарбоніл
n-Bu	н-Бутил
iPr	Ізопропіл
t-Bu	трет-Бутил
DMAP	4-Диметиламінопіридин
TBAF	Тетрабутиламоній фторид
LDA	Літій діізопропіламід
NCS	N-Хлорсукцинімід
atm	Атмосфера (атмосферний тиск)
fod	6,6,7,7,8,8,8-гептафтор-2,2-диметил-3,5-октандіонат
Me	Метил
LED	Світлодіод
4CzIPN	2,4,5,6-тетра(9Н-карбазол-9-іл)ізофталонітрил (фотокаталізатор)
DMA	Диметилацетамід
DME	Диметоксиетан
TMS	Триметилсиліл
Ac	Ацетил
PMHS	Поліметилгідросилоксан
DIPEA	N,N-Діізопропілетиламін
m-CPBA	мета-Хлорпербензойна кислота
reflux	Рефлюкс (Кип'ятіння)
HMDS	Гексаметилдисилазан
Et	Етил
py	Піридин
(Окса)азаспіро[2.n]алкани	4-азаспіро[2.4]гептани, 4-оксаспіро[2.4]гептани, 4-азаспіро[2.5]октани, 7-окса-4-азаспіро[2.5]октани та 7-окса-4-азаспіро[2.6]нонани
2-азахаузани	2-азабіцикло[2.1.0]пентани
Red-Al	Натрій біс(2-метоксиетокси)алюмінійгідрид
DBU	1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен
h	Година
rt	Кімнатна температура
v/v	Об'ємне співвідношення
w/w	Масове співвідношення

s	Синглет
d	Дублет
t	Триплет
q	Квартет
m	Мультиплет
Boc	трет-Бутоксикарбоніл
Ms	Мезил (метансульфоніл)
Ts	Тозил (п-толуолсульфоніл)
Bn	Бензил
1,2,3-TFB	1,2,3-Трифторбензол
HFIP	Гексафторізопропанол
DCM	Дихлорметан
THF	Тетрагідрофуран
DMF	Диметилформамід
EtOAc	Етилацетат
br	Широкий сигнал (у ЯМР)
NMR	Ядерний магнітний резонанс
TFA	Трифтороцтова кислота
TMEDA	Тетраметилетилендіамін
екв.	Еквівалент
Ph	Феніл
AIBN	Азобісізобутиронітрил
NIS	N-Йодсукцинімід
dtbbpy	4,4'-Ді-трет-бутил-2,2'-біпіридин (ліганд)
Nu	Нуклеофіл
acac	Ацетилацетон
Ns	Нозил (п-нітробензолсульфоніл)
Allyl	Аліл
HATU	Гексафторфосфат Азабензотриазол Тетраметилуронію
Cr	Циклопентадієніл
Tf	Трифлат (трифлуорометансульфоніл)
HRMS	Високороздільна мас-спектрометрія
ESI-TOF	Електроспрей-іонізація з часопролітним аналізатором
HPLC	Високоєфективна рідинна хроматографія
т.пл.	Температура плавлення
ES-API	Електроспрей-іонізація при атмосферному тиску

Т.кип.

Температура кипіння

ESI-QTOF

Електроспрей-іонізація з квадрупольно-
часопролітним аналізатором

APCI

Хімічна іонізація при атмосферному тиску

CCDC

Кембриджський центр кристалографічних даних

EVP

Графіки вихідних векторів

ВСТУП

Актуальність дослідження. Азетидин – це чотиричленний азотовмісний гетероцикл, який вже став важливим структурним елементом у медичній хімії. Характерні структурні особливості азетидину, зокрема високе кільцеве напруження, sp^3 -збагачений характер та конформаційна жорсткість, забезпечують модулювання фармакокінетичних властивостей, розчинності і метаболічної стабільності його біоактивних похідних, що робить цей фрагмент привабливим для розробки лікарських засобів.

Разом з тим, конденсовані та спіроциклічні циклопропанові кільця стають дедалі поширенішими в сучасних кампаніях з розробки ліків, оскільки вони можуть забезпечити притаманну тривимірність, структурну новизну та унікальні фізико-хімічні властивості, включаючи підвищену метаболічну стабільність, покращену здатність зв'язування з мішенню, зменшення позацільових ефектів, підвищену проникність через мембрани/гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), покращену гідролітичну стабільність, пом'якшену схильність до токсичності, підвищену хімічну стабільність та покращену розчинність у воді.

Серед азетидинів, конденсованих та спіросполучених з циклопропановим фрагментом, відомі як природні, так і синтетичні біологічно-активні сполуки. Наприклад, 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-3-карбонова кислота, природний антибіотик, виділений з ферментаційного середовища *Streptomyces zaomyceticus*. У той же час, повідомляється про біологічну активність синтетичних похідних 5-азаспіро[2.3]гексану з широким спектром терапевтичної дії. Серед них є потужні інгібітори кетогексокінази, плазматичного калікреїну, нерецепторної тирозинкінази 2 та тирозинпротеїнкінази JAK1, а також інгібітори епідермального фактору росту та ГТФази Kras. Хоча похідні 4-азаспіро[2.3]гексану малодосліджені, серед них також є біологічно активні сполуки, зокрема, інгібітори еукаріотичного

фактора ініціації 4A (eIF4A) , протеїнкінази 2, активованої MAP-кіназою (MK2), рецептора епідермального фактора росту.

Напруження азетидинів, конденсованих та спіросполучених з циклопропановим фрагментом, зумовлює їхню підвищену реакційну здатність, що виникає внаслідок збільшення кутової напруги та дестабілізації. Нуклеофільне розкриття центрального зв'язку азетидинів, конденсованих з циклопропаном, вже активно застосовується для синтезу алкалоїду (-)-Physostigmine, а також природних антибіотиків, а саме: nocardioazine B та цілого ряду Окарамінів. Віднедавна синтетична корисність 2-азабіцикло[2.1.0]пентанового каркасу поширена на фотохімічне $[2\pi+2\sigma]$ -циклоприєднання в синтезі серії заміщених 2-азанорборнанів. Молекули з кільцевим напруженням на сьогодні є перспективними фрагментами для відкриття ковалентних лікарських засобів.

Попри різноманітність корисних властивостей цих сполук, їх широке впровадження стримується браком зручних, ефективних та масштабованих підходів, здатних забезпечити синтез функціоналізованих похідних із можливістю подальшої модифікації.

Серед спіроциклічних азетидинів найменш дослідженими залишаються 4-азаспіро[2.3]гексан та його похідні. Переважно їх отримують за реакцією Кулінковіча-де Мейере, проте цей підхід не дозволяє синтезувати сполуки, функціоналізовані за циклопропановим кільцем. Приклади зняття захисних груп з атома азоту для похідних 4-азаспіро[2.3]гексану існують, проте мають фрагментарний характер, що зумовлено напруженістю біциклу. Це, у свою чергу, ускладнює їх повноцінне використання як будівельних блоків для потреб медичної хімії. Серед методів синтезу похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів зустрічаються лише поодинокі приклади збирання каркасу шляхом циклопропанування N-Вос-захищеного 1,2-дигідроазету з діазосполуками та внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення. Хімічний простір 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів все ще залишається важкодоступним.

Таким чином, розробка нових підходів до синтезу функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану та 4-азаспіро[2.3]гексану, дослідження їх фізико-хімічних властивостей та демонстрація їх потенціалу як будівельних блоків нового покоління для потреб медичної хімії є актуальною та науково обґрунтованою задачею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась у межах досліджень, що проводились на кафедрі супрамолекулярної хімії Навчально-наукового інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках теми №0125U001943 (реєстраційний номер НФДУ 2023.03/0250).

Мета та задачі дослідження. Мета дисертаційної роботи полягала в імплементації функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану та 4-азаспіро[2.3]гексану в сучасну органічну та медичну хімію шляхом створення доступних і ефективних підходів до їх отримання. Досягнення поставленої мети вимагало розв'язання наступних задач:

- розробка та оптимізація ефективних та доступних методів синтезу похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану та 4-азаспіро[2.3]гексану з урахуванням необхідності масштабування до мультиграмових кількостей для можливості подальшого використання як будівельних блоків;
- дослідження стабільності 2-азабіцикло[2.1.0]пентанового та 4-азаспіро[2.3]гексанового каркасів як до зберігання так і в умовах поширених хімічних перетворень функціональних груп;
- дослідження меж застосування розробленого синтетичного підходу до похідних 4-азаспіро[2.3]гексану для доступу до серії 4-азаспіро[2.4]гептанів, 4-оксаспіро[2.4]гептанів, 4-азаспіро[2.5]октанів, 7-окса-4-азаспіро[2.5]октанів та 7-окса-4-азаспіро[2.6]нонанів (далі — (окса)азаспіро[2.n]алкани);
- аналіз потенціалу отриманих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану, 4-азаспіро[2.3]гексану та ряду

(окса)азаспіро[2.n]алканів для проведення ізостеричних заміन циклів, поширених в медичній хімії, на їх конформаційно-обмежені аналоги;

- аналіз та доведення будови отриманих сполук методами спектроскопії ЯМР та рентгеноструктурним аналізом;

- дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих спіроциклічних та конденсованих сполук, зокрема вивчення впливу спіроанелювання циклопропановою ланкою на кислотно-основні характеристики (pK_a) та значення ліпофільності ($\text{Log}P$).

Об'єкт дослідження – будівельні блоки на основі 2-азабіцикло[2.1.0]пентану, 4-азаспіро[2.3]гексану, а також (окса)азаспіро[2.n]алканів.

Предмет дослідження – підходи до синтезу функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану, 4-азаспіро[2.3]гексану, його дифторованих та біс-дейтерованих аналогів, а також (окса)азаспіро[2.n]алканів.

Методи дослідження – органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , елементний аналіз, мас-спектрометрія, визначення фізико-хімічних характеристик (pK_a та $\log P$), хроматографія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Створено зручну та ефективну синтетичну методологію циклопропанування N-Вос-захищеного 1,2-дигідроазету з етилдїазоацетатом, що відкриває доступ до нових 5-функціоналізованих 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів для різноманітних хімічних потреб. Отримано чітке уявлення щодо стабільності та реакційної здатності 5-функціоналізованих 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів.

Розроблено ефективний підхід, що базується на олефінуванні N-Вос-захищеного лактаму з реагентом Петасіса та циклопропануванні утвореного олефіну, за яким вперше отримано 4-азаспіро[2.3]гексан та ряд його похідних. Для синтезу дейтерованих будівельних блоків на його основі вперше застосовано дейтерований реагент Петасіса, $(\text{CD}_3)_2\text{TiCr}_2$. Проведено

порівняльне дослідження фізико-хімічних властивостей гем-дифторованих та дейтерованих похідних 4-азаспіро[2.3]гексану з піперидином.

Підхід до похідних 4-азаспіро[2.3]гексану було розширено до ряду лактамів та лактонів для синтезу важкодоступного хімічного простору функціоналізованих (окса)азаспіро[2.n]алканів. Вперше досліджено вплив α -спіроанелювання гем-дифторциклопропановим кільцем насичених N-гетероциклів та проведено порівняльний аналіз з іншими конденсованими або містковими біциклічними гем-дифторованими кільцевими системами.

Вперше проведено детальний аналіз будови та фізико-хімічне профілювання одержаних конденсованих та спіроциклічних сполук, що демонструють їх потенціал для ізостеричних замінів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена синтетична методологія циклопропанування N-Вос-захищеного 1,2-дигідроазету з етилдіазоацетатом дозволяє отримувати відповідний 5-функціоналізований 2-азабіцикло[2.1.0]пентан в мультиграмових кількостях (до 25 г). Синтетичну корисність отриманої сполуки було продемонстровано шляхом перетворення естерної групи на інші цінні для медичної хімії будівельні блоки. Аналіз графіків вихідних векторів 5-функціоналізованих 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів показав, що каркас може бути використаний як ізостер 3-заміщеного піролідину з набагато кращим конформаційним контролем. Додатково продемонстрована методологія інтеграції 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти в пептидну послідовність як конформаційно-обмеженого аналога β -проліну.

Продемонстровано можливість введення дейтерію з використанням $(\text{CD}_3)_2\text{TiCr}_2$ в 4-азаспіро[2.3]гексановий каркас, що є важливим в контексті сучасної розробки дейтерованих лікарських засобів

Показано, що олефінування лактамів та лактонів реагентом Петасіса з подальшим циклопропануванням є універсальним підходом до мультиграмового синтезу 4-азаспіро[2.3]гексану та його похідних, а також (окса)азаспіро[2.n]алканів. Спостережуваний ефект ліпофільності отриманих α -спіроанельованих гем-дифторциклопропанів подібний до ефекту

трифторметильного замісника, що свідчить про можливість їхнього використання як жорстких ізостерів CF_3 -групи в межах досліджуваної серії.

Дослідження фізико-хімічних та структурних властивостей похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану, 4-азаспіро[2.3]гексану а також ряду (окса)азаспіро[2.n]алканів засвідчило перспективність їх використання для проведення ізостеричних заміन поширених в медичній хімії насичених циклів як їх аналогів з більш жорстким конформаційним контролем.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних джерел за темою дисертації, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук було здійснено особисто здобувачем. Постановку завдання дослідження, систематизацію літературних даних, обговорення, узагальнення та оформлення результатів дослідження проведено спільно з науковим керівником, д.х.н., старшим дослідником Маханьковою В.Г., на окремих етапах роботи – з д.х.н. проф. Рябухіним С.В. та д.х.н., проф. Волочнюком Д.М, при синтезі (окса)азаспіро[2.n]алканів з к.х.н. Носиком П.С.

Деякі етапи синтетичної роботи проведено за участі д.х.н. Черних А.В., к.х.н. Клюковського Д. та студентки Клименко Д. Рентгеноструктурні дослідження, вимірювання значень pK_a та $\text{Log}P$, аналіз графіків вихідних векторів проведено у співпраці з к.х.н. Шишкіною С.В., к.б.н. Бориско П.О. та аспірантом Лесиком Д.С., д.х.н., проф. Григоренком О.О., відповідно. Підготовку статей до друку проведено спільно з д.х.н., проф. Григоренком О.О, д.х.н. проф. Рябухіним С.В., д.х.н., проф. Волочнюком Д.М., д-ром філос. Ляшук О.С., асп. Друженко Т.В.

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

Апробація результатів дисертації. Результати роботи представлені на українських та міжнародних конференціях: ACS Spring 2024 (New Orleans, USA - March 17–21, 2024), XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (16–20 вересня 2024 р., м. Ужгород), XVII Всеукраїнська

наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2025» (29 квітня, м. Харків), XV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (7–10 жовтня 2025 р., м. Харків), ACS Spring 2026 (Atlanta, USA - March 22–26, 2026).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 2 статті в провідних міжнародних фахових журналах Q1–Q2 та 1 статтю в електронному виданні ChemRxiv, а також 5 тез доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення одержаних результатів (розділ 2, 3, 4), експериментальної частини (розділ 5), висновків, переліку використаних джерел (232 посилання). Зміст дисертації викладений на 188 сторінках машинописного тексту і містить 32 рисунки, 69 схем та 4 таблиці.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено загальним відомостям про біологічну активність та окремим методам синтезу конденсованих та спіросполучених азетидинів. Другий розділ висвітлює синтез 5-функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану, дослідження толерантності азахаузанового каркасу в умовах поширених хімічних перетворень функціональних груп, а також його інтеграцію в пептидний ланцюг як конформаційно обмеженого аналога β -проліну. У третьому розділі розглянуто синтез 4-азаспіро[2.3]гексану, його дифторованих та біс-дейтерованих аналогів, а також низки біфункціональних похідних; проведено фізико-хімічну та структурну характеристику каркасу, що демонструє його потенціал для потреб медичної хімії як ізостеру піперидину. У четвертому розділі описано мультиграмовий синтез ряду (окса)азаспіро[2.n]алканів, продемонстровано вплив фторування та розміру кільця на їхні фізико-хімічні та структурні властивості, підкреслюючи їх потенціал як будівельних блоків наступного покоління для медичної хімії. П'ятий розділ є експериментальною частиною роботи.

РОЗДІЛ 1. СПРОЦИКЛІЧНІ ТА КОНДЕНСОВАНІ АЗЕТИДИНИ: ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО БУДОВУ, БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ТА ОКРЕМІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ

Азетидин – це чотиричленний азотовмісний гетероциклічний аналог циклобутану, який являє собою структуру з унікальним поєднанням жорсткості, стабільності та реакційної здатності [1,2]. Азетидини мають подібні середні довжини зв'язків та кути з циклобутаном. Для зменшення торсійного напруження азетидиновий цикл приймає зігнуту форму з кутом згину приблизно 33°[3]. Більшість властивостей азетидинів зумовлені кільцевим напруженням, що становить приблизно 25,4 ккал/моль [4]. Значення енергії кільцевого напруження азетидинів знаходиться між менш стабільними азиридинами (27,7 ккал/моль) та піролідинами (5,4 ккал/моль), що забезпечує баланс між стабільністю та реакційною здатністю у відповідному ряді гетероциклічних гомологів (рисунок 1.1).

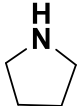
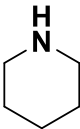
				
Кільцеве напруження [ккал/моль]	27.7	25.4	5.4	0
pKa	8.03	11.29	11.27	11.22

Рисунок 1.1. Фізико-хімічні властивості азетидину та інших гетероциклічних гомологів

Крім того, розрахована енергія напруження азетидинового кільця набагато більша, ніж у піперидину (25,4 проти 0 ккал/моль відповідно) [4,5], а пірамідальна інверсія азоту легко досягається при кімнатній температурі ($\Delta G^\ddagger = 10$ ккал/моль для N-метилазетидину в рідкій фазі) [6]. У водному розчині при 25°C pK_a азетидину (11,29) подібне до піролідину (11,27) та піперидину (11,22), але відрізняється від pK_a азиридину (8,04)[7].

З моменту появи концепцій “scaffold hopping” [8], “escape from the flatland”[9] та концепцій конформаційного обмеження[10], хіміки-синтики прагнули замінити класичні ароматичні будівельні блоки новими тривимірними та sp^3 -збагаченими альтернативами в рамках розробки лікарських засобів. Встановлені кореляції між показником F_{sp^3} (фракції sp^3 -гібридизованих атомів) біологічно активних сполук, та їх фізико-хімічними і біологічними властивостями, включаючи розчинність, проникність і селективність, стимулювали науковий інтерес до дослідження маловивченого хімічного простору насичених циклічних систем [9,11].

На відміну від добре вивчених структур на основі ароматичних кілець, які за своєю суттю є двовимірними, sp^3 -збагачена природа спіроциклів забезпечує ефективне розміщення некопланарних вихідних векторів у тривимірному просторі. Показано, що ця особливість сприяє клінічному успіху кандидатів в лікарські засоби [9,11,12]. Включення чотиричленних кілець, таких як азетидин, надає спіроциклічним молекулам додаткової жорсткості а також забезпечує чітко визначене просторове розташування замісників для високопередбачуваної векторизації [13,14,15].

Спіроциклічні каркаси, порівняно з аналогічними моноциклічними системами з такою ж кількістю неводневих атомів, як правило, характеризуються нижчою ліпофільністю та меншою кількістю доступних низькоенергетичних конформацій як для самої циклічної системи, так і для її замісників [16]. Відомо, що ліпофільність відіграє важливу роль у визначенні параметрів ADMET (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність) біоактивних сполук [17]. Разом з тим, менша кількість доступних низькоенергетичних конформацій може призвести до зниження ентропії зв'язування з білком-мішенню при правильному налаштуванні. Крім того, спіроциклічні кільцеві системи менш представлені в літературі з синтетичної та медичної хімії, ніж відповідні моноциклічні кільцеві системи, що забезпечує відносно новий хімічний простір для пошуку кандидатів у ліки [16].

Виявлення таких вигідних властивостей призвело до сплеску повідомлень про біологічно активні молекули на основі спіроциклів, причому низка спіроциклічних сполук, що містять азетидин, вступила до клінічних випробувань (Fadaltran, Opnurasib, Zabofloxacin, Bleximenib, Anrikefon[18,19,20,21,22]) або отримала схвалення як фармацевтичні препарати (Delgocitinib, Revumenib)[23,24] (рис. 1.2).

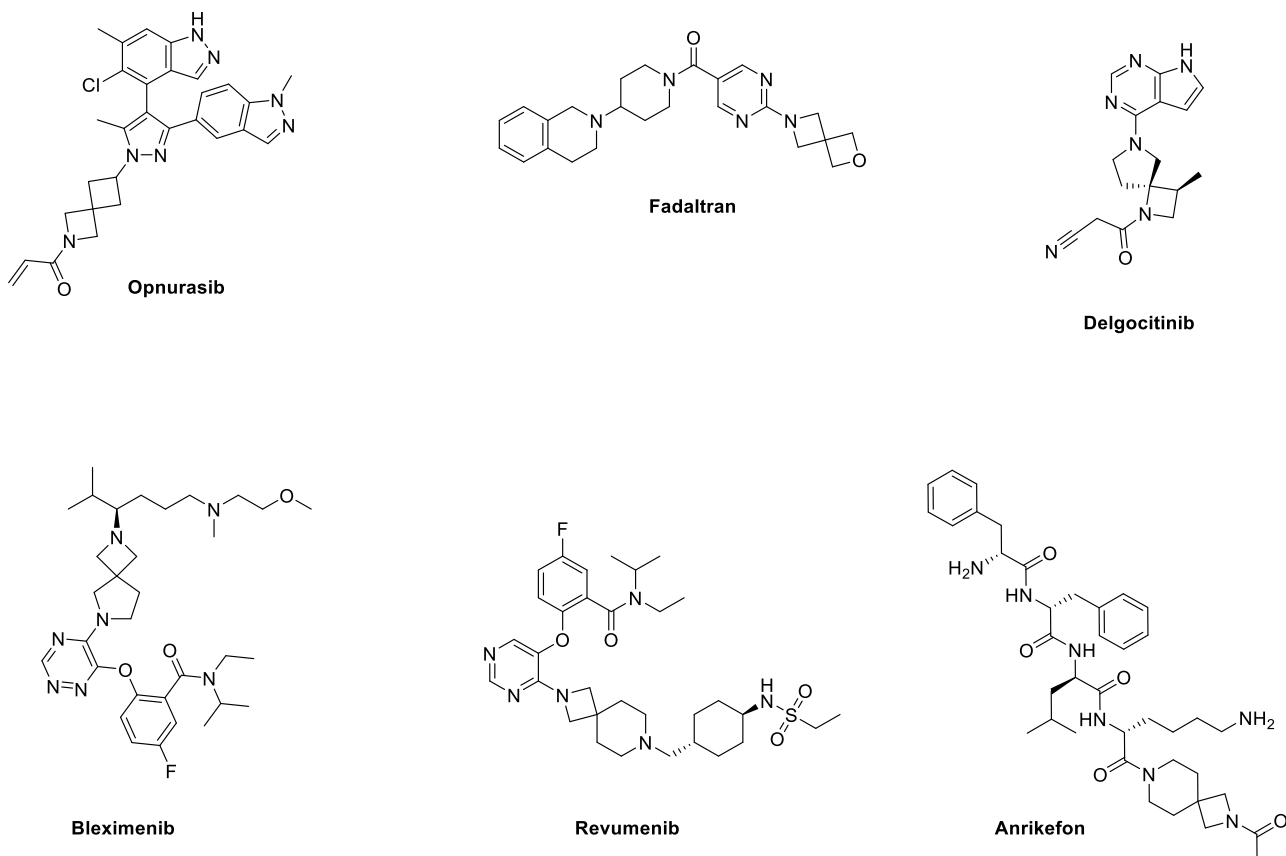


Рисунок 1.2. Дослідницькі препарати та затверджені лікарські засоби, що містять спіроциклічний азетидиновий мотив

Конденсовані азетидини також є привілейованими структурними мотивами. Вони зустрічаються в широкому спектрі природних алкалоїдів (наприклад, Окарамін Б[25], Гельсемоксонін[26] та Калідафнінон[27]) дослідницьких препаратів (Софініклін[28]) та лікарських засобів (наприклад, пеніцилін[29] та клавуланова кислота[30]), як показано на рисунку 1.3. Також було показано, що азетидини, конденсовані з піролідином та піперидином, є потужними агоністами нейрональних нікотинових рецепторів [31,32]. Таким

чином, селективна побудова конденсованих азетидинів привернула величезну увагу протягом останніх десятиліть[33,34,35,36]

Зважаючи на великий масив даних щодо властивостей, методів синтезу та використання конденсованих та спіро- азетидинів, даний огляд буде зосереджено на азетидинах, зв'язаних з малими циклами: циклопропаном та циклобутаном.

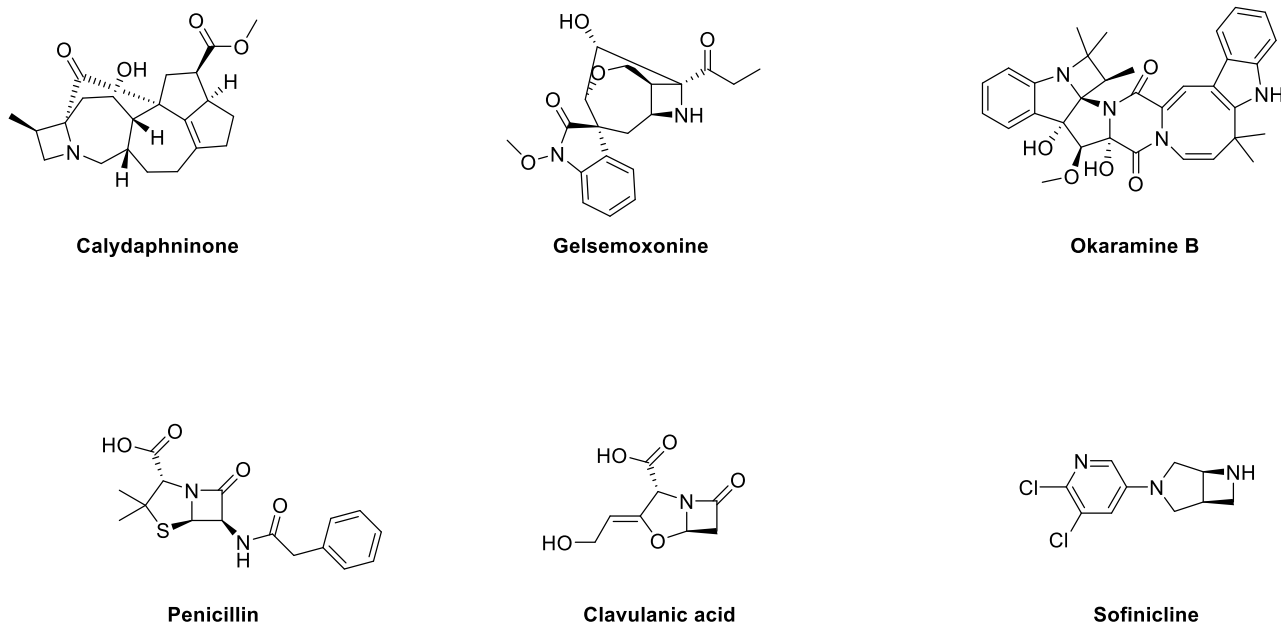


Рисунок 1.3. Дослідницькі препарати, природні сполуки та затверджені лікарські засоби, що містять конденсований азетидиновий мотив

1.1 Синтез та властивості спіроциклічних азетидинів з циклопропановим та циклобутановим кільцем.

Для зручності впорядкування наявних даних для спіроциклічних азетидинів можна виокремити дві топології, де в якості вузлового атома виступає С3 азетидинового кільця, що відповідає похідним 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1** та 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2** (рисунок 1.4, *топология А*), а також похідні 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3** та 1-азаспіро[3.3]гептану **1.4**, де вузловим атомом виступає С2 азетидинового кільця (рисунок 1.4, *топология В*).

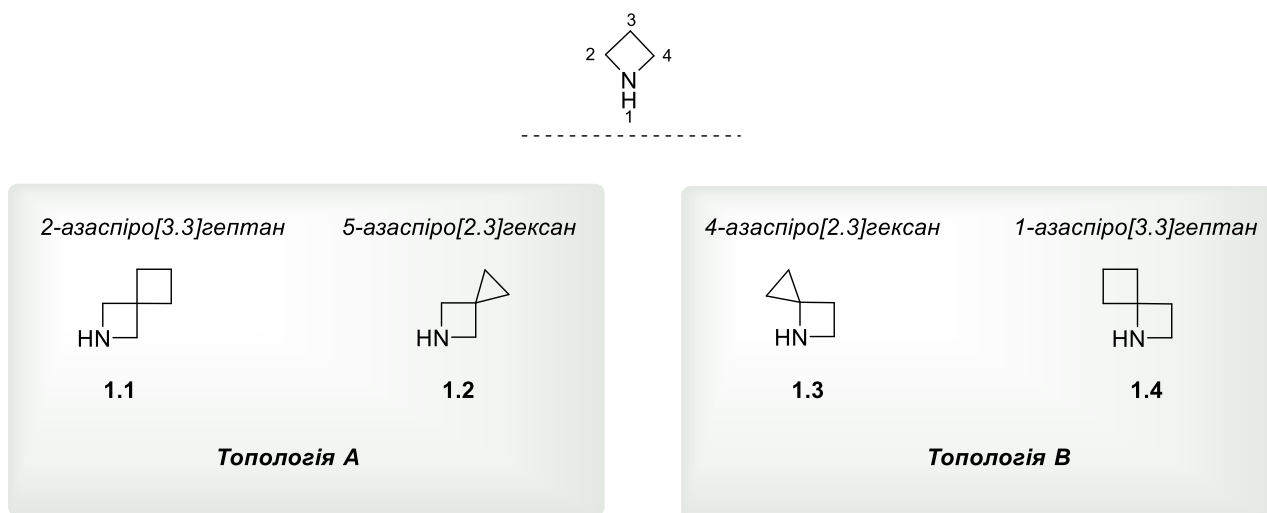


Рисунок 1.4. Класифікація спіроциклічних азетидинів

База даних SciFinder [37] налічує 2563 документи для похідних 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1** та 271 документ для похідних 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2**. Хоча похідні сполуки **1.1** значно ширше представлені та досліджені в літературних джерелах (рисунок 1.5, діаграма А) порівняно з похідними **1.2** (рисунок 1.5, діаграма В), інтерес до обох каркасів протягом останнього десятиліття демонструє стрімке зростання.

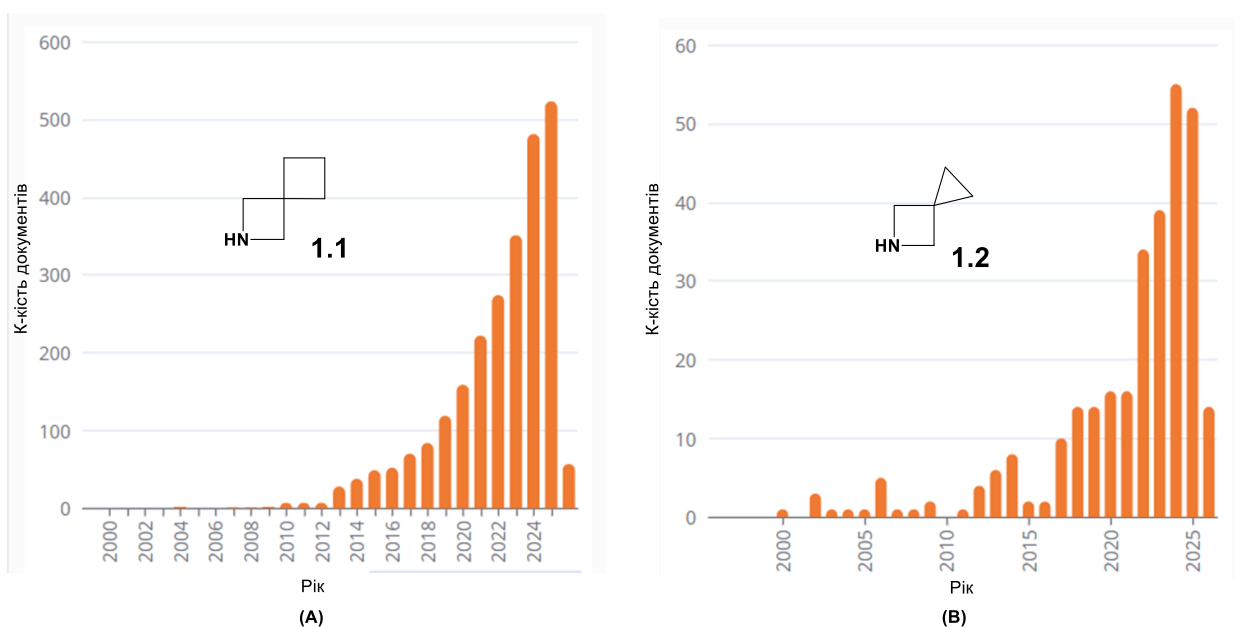


Рисунок 1.5. Діаграми кількості робіт, пов'язаних з: **(А)** похідними 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1**; **(В)** похідними 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2**.

Серед похідних 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1** є біологічно активні сполуки, які є інгібіторами моногліцерид ліпази[37], радіоліганди та інгібітори меніну[39], агоністи мускаринового ацетилхолінового рецептора M4[40], інгібітори сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції STAT[41], а також інгібітори ГТФази Kras[42], до яких входить вищезгаданий Opnurasib[19], який наразі проходить клінічні випробування в якості препарату для лікування недрібноклітинного раку легень.

В той же час щодо похідних 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2** також повідомляються біологічно активні сполуки, серед яких є інгібітори кетогексокінази[43], плазмового калікреїну[44], нерцепторної тирозинкінази 2 та тирозинпротеїнкінази JAK1[45], а також інгібітори епідермального фактору росту[46] та ГТФази Kras[47], хоча таких сполук суттєво менше, порівняно з похідними сполуки **1.1**.

1.1.1 Синтез 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1** та його похідних.

Синтез найпростішого представника цієї групи, 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1**, повідомляється в декількох роботах. В роботах [48,49] в якості вихідної речовини для синтезу було обрано дикислоту **1.5**.

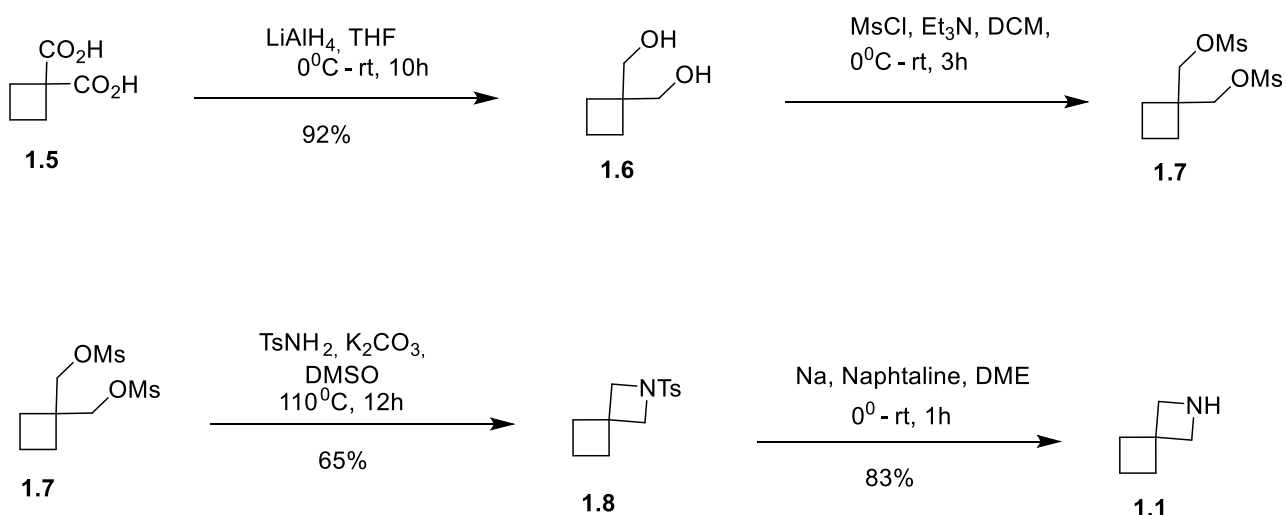


Схема 1.1. Синтез 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1** через циклізацію димезилату **1.7**

Відновлення сполуки **1.5** за допомогою LiAlH_4 з подальшим мезилуванням утвореного діолу **1.6** дало димезилат **1.7** з високими виходами реакцій.

Утворений димезилат циклізували з *p*-толуолсульфонамідом з утворенням сполуки **1.8**. Зняття Ts- захисної групи проводили в диметоксиетані за допомогою свіжеприготованого натрію в нафталіні з утворенням цільової сполуки **1.1** (схема 1.1).

Подібний підхід також згадується в роботі [50]. Проте для циклізації димезилату **1.7** було використано 2-нітробензолсульфонамід. Ймовірно це пов'язано з більш безпечними та простими для масштабування умовами зняття захисної групи з азоту порівняно з використанням металічного натрію (схема 1.2).

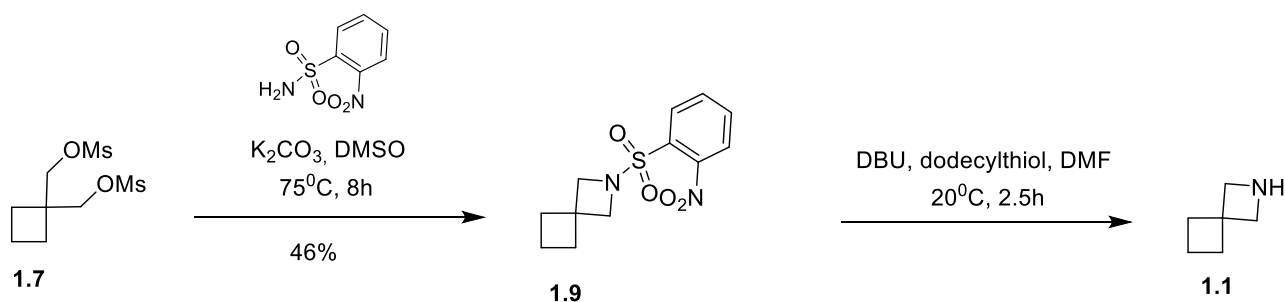


Схема 1.2 Синтез 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1** циклізацією з 2-нітробензолсульфонамідом

В статті [51] Erick M. Carreira та ін. аналогічно проводили циклізацію дитозилату **1.10** з бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметанамином з утворенням сполуки **1.11** з хорошим виходом (схема 1.3)

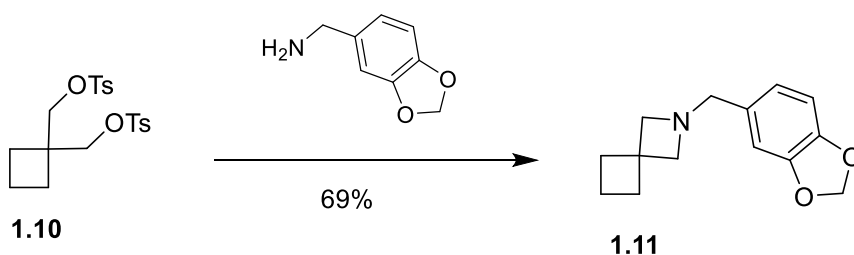


Схема 1.3 Синтез сполуки **1.11**

В статті [52] Timothy A. Blizzard та ін. використали альтернативний підхід до синтезу сполуки **1.1** (схема 1.4).

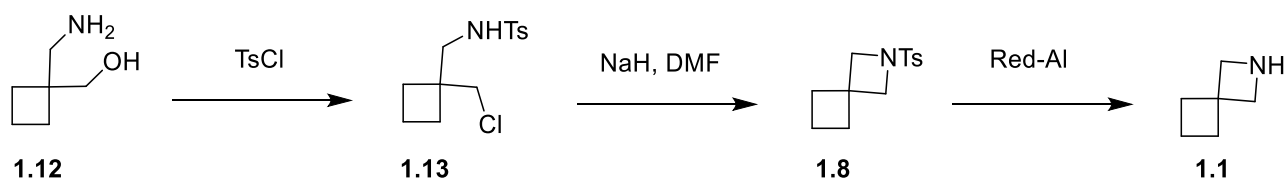


Схема 1.4 Синтез 2-азаспіро[3.3]гептану **1.1** (Blizzard та ін.)

В якості вихідної речовини було обрано амінол **1.12**. Взаємодія сполуки **1.12** з 4-толуолсульфонілхлоридом призвело до утворення хлориду **1.13**. Подальша циклізація в присутності гідриду натрію зі зняттям Ts- захисту за допомогою Red-Al дало цільовий амін **1.1**.

Підхід, оснований на реакції циклізації димезилатів або дитозилатів, також успішно застосовується для синтезу функціоналізованих 2-азаспіро[3.3]гептанів. Так, в роботі [53] Радченко та ін. використали циклізацію димезилату **1.14** з *p*-толуолсульфонамідом для синтезу сполук **1.17**, **1.18** (схема 1.5). Повний гідроліз дієстеру **1.15** та подальше декарбоксилювання призвело до утворення сполуки **1.16**. Зняття Ts- захисту амальгамою натрію та бокування дало відповідну бокамінокислоту **1.17**. Сполуку **1.17** було успішно перетворено в монозахищений діамін **1.18** в дві стадії шляхом перегрупування Курціуса з подальшим зняттям Cbz- захисту з виходом 60% за 2 стадії.

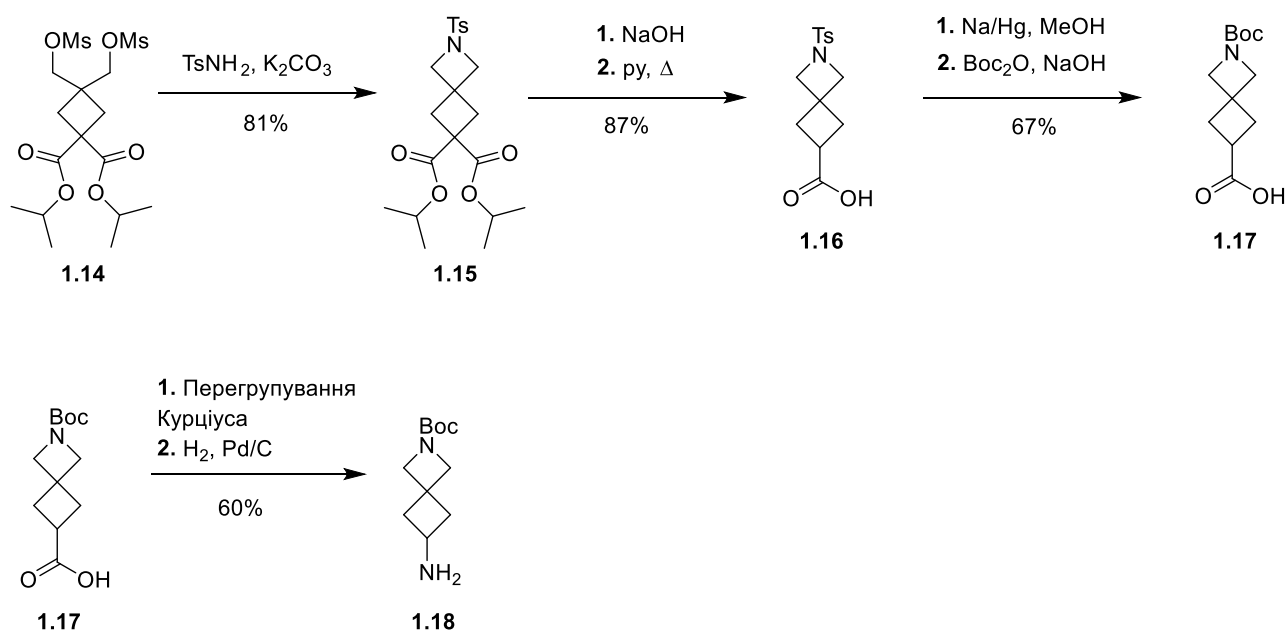


Схема 1.5. Синтез функціоналізованих 2-азаспіро[3.3]гептанів **1.17** та **1.18**

Також в іншій статті [54] Радченко та ін. згадується циклізація димезилату **1.19** з *p*-толуолсульфонамідом з утворенням сполуки **1.20**. Зняття кетального захисту в водній соляній кислоті призвело до утворення кетону **1.21** (схема 1.6).

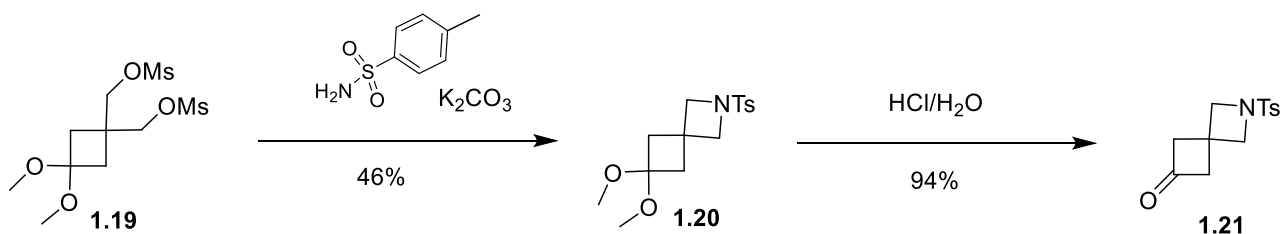


Схема 1.6. Синтез спіроциклічної сполуки **1.21**

В патенті [55] було продемонстровано циклізацію димезилату **1.22** з бензиламіном з утворенням спіроциклічного азетидину **1.23**. Подальше зняття бензильного захисту воднем під високим тиском та бокування утвореного аміну призвело до утворення бокамінолу **1.24** з високим виходом та в мультиграмових кількостях (схема 1.7).

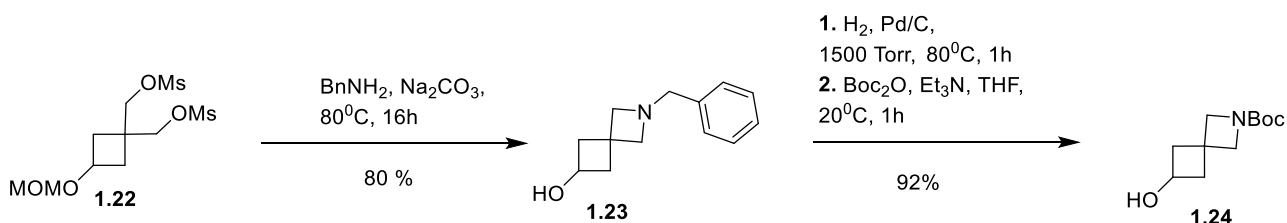


Схема 1.7 Синтез сполуки **1.24**

Для синтезу функціоналізованих 2-азаспіро[3.3]гептанів також застосовують перегрупування Мейнвальда.

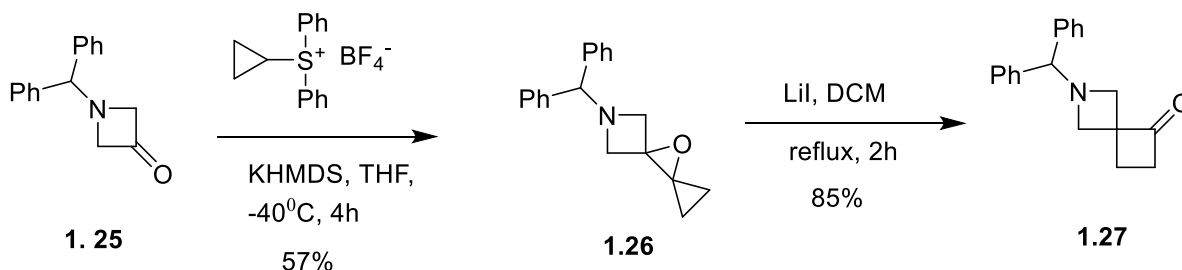


Схема 1.8 Синтез сполуки **1.27** перегрупуванням Мейнвальда

Наприклад, в роботах [56,57,58] було отримано спіроциклічний кетон **1.27**, використовуючи азетидион **1.25** в якості стартової речовини. Взаємодія сполуки **1.25** з сірчанним ілідом, згенерованим з тетрафторборату циклопропілдіфенілсульфонію, призвела до утворення епоксиду **1.26**. Перегрупування Мейнвальда в присутності йодиду літію дало амінокетон **1.27** (схема 1.8).

В роботах [59,60] було отримано Вос- захищений амінокетон **1.31** подібним чином. Олефінування за Віттігом сполуки **1.28** дало алкен **1.29** з виходом 53%. Подальше епоксидування сполуки **1.29** та перегрупування епоксиду **1.30** призвело до утворення речовини **1.31** з високим виходом (схема 1.9).

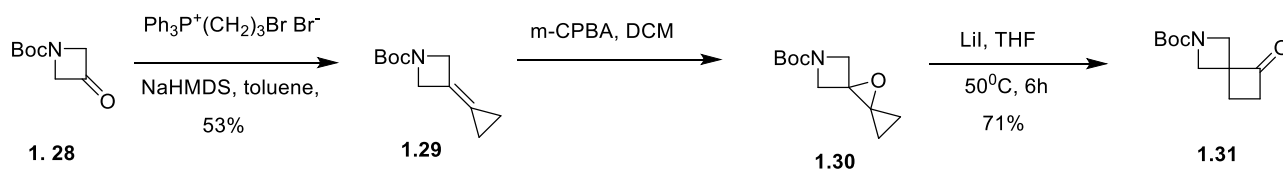


Схема 1.9 Синтез Вос- захищеного амінокетону **1.31**

Також для синтезу функціоналізованих 2-азаспіро[3.3]гептанів використовують [2+2]-циклоприєднання. В роботах [61,62,63] повідомляється синтез сполуки **1.34** шляхом олефінування вихідного Вос- захищеного кетону **1.28** з подальшим приєднанням згенерованого *in situ* дихлоркетену з утворенням сполуки **1.33**. Відновлення речовини **1.33** за допомогою цинку в оцтовій кислоті дало відповідний кетон **1.34** (схема 1.10).

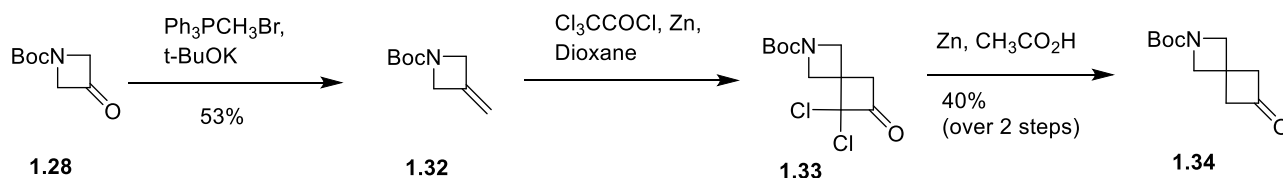


Схема 1.10 Синтез сполуки **1.34** шляхом [2+2]-циклоприєднання

Також в роботі [64] Кіричок та ін. успішно застосували модифікацію реакції Штаудінгера [65] для синтезу цілої низки похідних 2-азаспіро[3.3]гептану **1.39**. Було проведено перетворення циклобутанкарбонової кислоти **1.35** у відповідний кетон з подальшим

приєднанням різноманітних основ Шиффа **1.37**, отриманих з відповідних альдегідів **1.36** обробкою LiHMDS. Подальше відновлення утворених амідів **1.38** за допомогою алану призвело до утворення низки цільових похідних 2-азаспіро[3.3]гептану (схема 1.11).

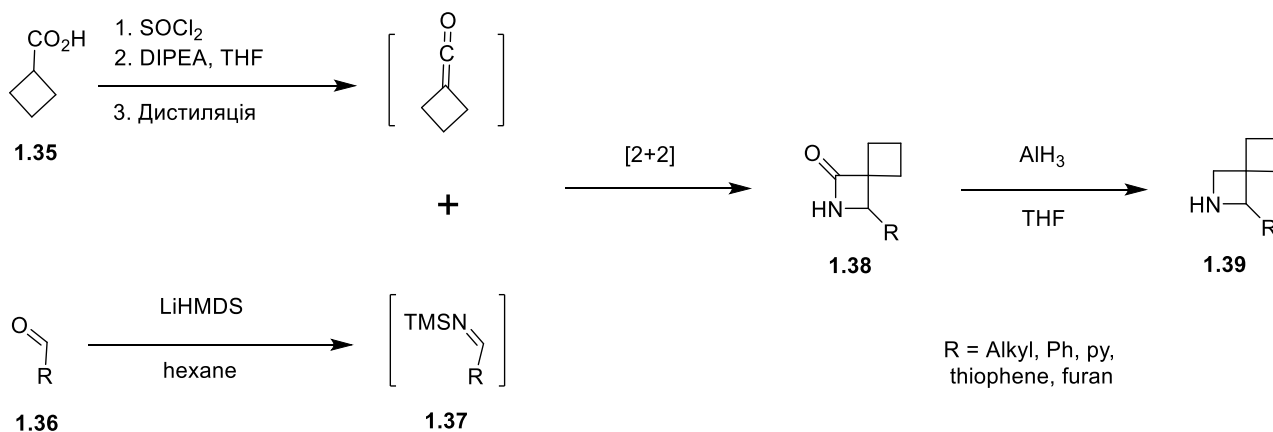


Схема 1.11 Синтез сполук **1.39** Кіричком та ін.

Синтетичний метод, що дозволяє отримувати енантіомерно чисті похідні 2-азаспіро[3.3]гептану, викладено в роботах [66,67,68] (схема 1.12). Взаємодія етилового естеру циклобутанкарбонової кислоти **1.40** з серією імінів **1.41** в присутності LiHMDS призводить до утворення сполук **1.42** з високою діастереоселективністю.

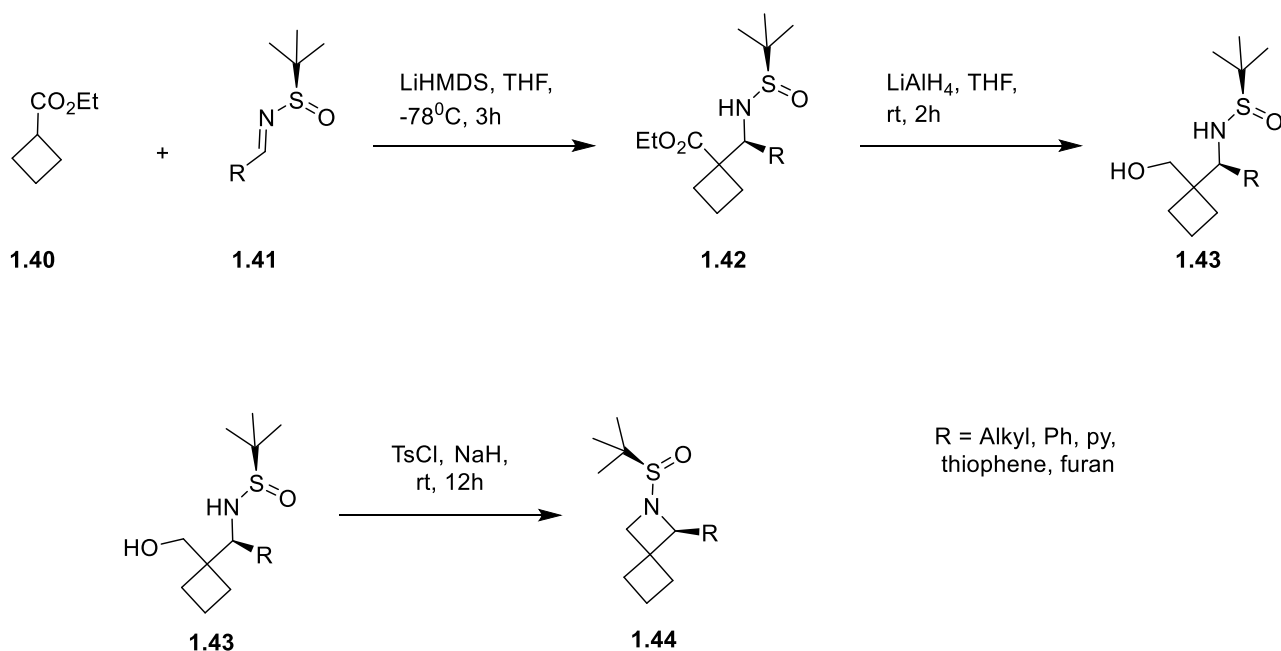


Схема 1.12 Стереоселективний синтез сполук **1.44**

В якості хірального індуктора в даному випадку виступає сульфінамід Елмана. Відновлення складноестерної групи сполук **1.42** дає відповідні спирти **1.43**. Тозилювання з подальшим алкілуванням в присутності гідриду натрію дає цілу низку енантіомерно чистих похідних 2-азаспіро[3.3]гептану **1.44**

Ще одним методом отримання похідних 2-азаспіро[3.3]гептану є відновлення нітрилів з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією з формуванням азетидинового кільця [63,69]. Marvin J. Meyers та ін. повідомляють про відновлення нітрилу **1.45** за допомогою LiAlH_4 та подальшим захистом аміногрупи з утворенням сполуки **1.46** (схема 1.13).

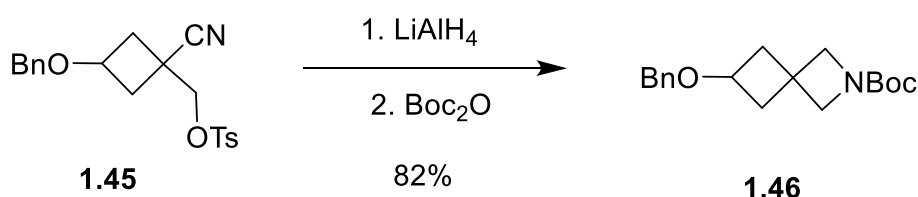


Схема 1.13 Синтез сполуки **1.46** Marvin J. Meyers та ін.

1.1.2 Синтез 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2** та його похідних.

Синтез найпростішого представника цієї групи, 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2**, було виконано Stephane Laval та ін. [70] в одну стадію шляхом відновлення динітрилу **1.47** за допомогою системи PMHS-Ti(OiPr)_4 з хорошим виходом (схема 1.14).

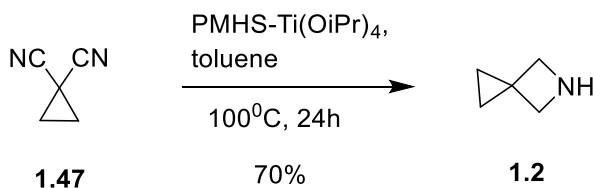


Схема 1.14 Синтез 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2**

Синтез Вос- захищеного 5-азаспіро[2.3]гексану **1.49** згадується в роботах [71,72]. Взаємодія сполуки **1.28** з надлишком реагенту Теббе призводить до утворення *in situ* титаноциклобутану **1.48**, який після додавання

I₂ та відповідної обробки водою утворює сполуку **1.49** з виходом 75% (схема 1.15).

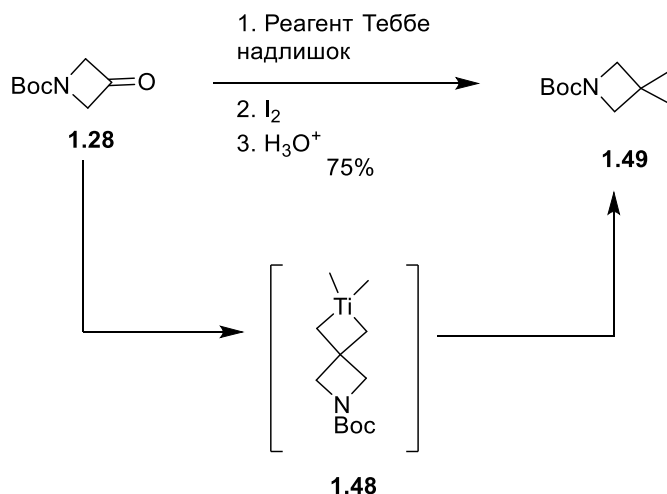


Схема 1.15 Синтез сполуки **1.49** із застосуванням реагента Теббе

Синтез сполуки **1.49** також повідомляється в роботах [73,74] шляхом циклопропанування олефіну **1.32** з діазометаном в присутності Pd(OAc)₂ в якості каталізатора (схема 1.16)

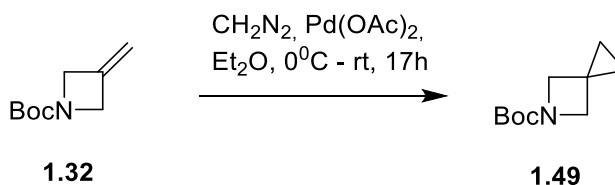


Схема 1.16 Синтез сполуки **1.49** циклопропануванням з діазометаном

Для синтезу функціоналізованих похідних 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2** також використовують циклопропанування з діазооцтовим естером. В роботі [75] було проведено циклопропанування олефіну **1.50** за допомогою етилдїазоацетату в присутності Rh₂(OAc)₄ з утворенням сполуки **1.51** з хорошим виходом (схема 1.17).

В нещодавніх роботах [76,77] повідомляється циклопропанування метилензаміщених насичених гетероциклів з етилдїазоацетатом, каталізоване цитохромом, що містить іридій або ж штучно створеними протоглобінами та

їх нативними залізо-гемовими кофакторами з високими виходами та стереоселективністю.

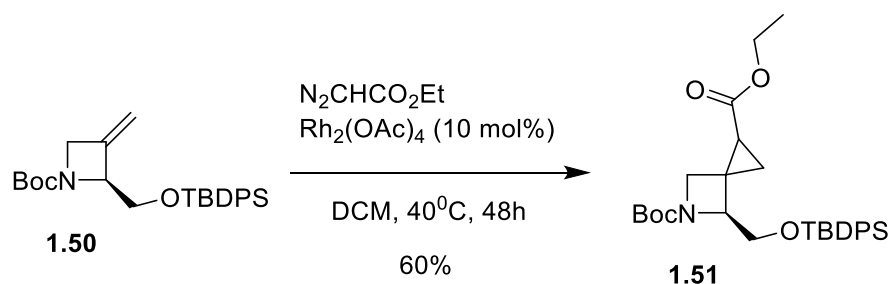


Схема 1.17 Синтез сполуки **1.51** циклопропануванням з діазооцтовим естером

Для синтезу функціоналізованих похідних 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2** також часто застосовують циклопропанування за Корі-Чайковським [78]. В роботах [79,80,81] α,β -ненасичені естери та нітрили **1.52** при взаємодії з отриманим *in situ* ілідом сірки з триметилсульфоксоній йодиду було перетворено на відповідні спіроазетидини **1.53** (схема 1.18). Подібні перетворення також згадуються в роботі [82]

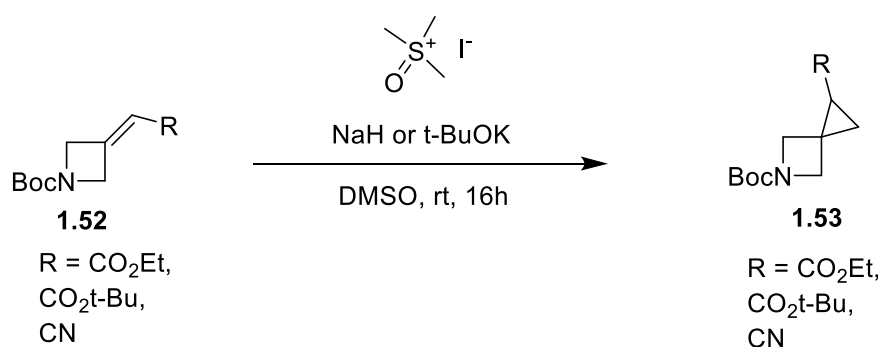


Схема 1.18 Синтез сполук **1.53**

В літературних джерелах також повідомляється синтез азетидинів, спіросполучених з гем-дифторциклопропановим фрагментом. В роботах [83,84] було успішно перетворено алкен **1.32** за допомогою комбінації TMSCF₃/NaI у відповідний спіроциклічний гем-дифторциклопропан **1.54** за протоколом Пракаша та ін [85]. Цей протокол було також використано в роботі Грищука та ін. [86] для синтезу сполуки **1.56**. В патенті [87] для синтезу

сполуки **1.57** було використано метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетат як джерело дифторкарбену [88] (схема 1.19).

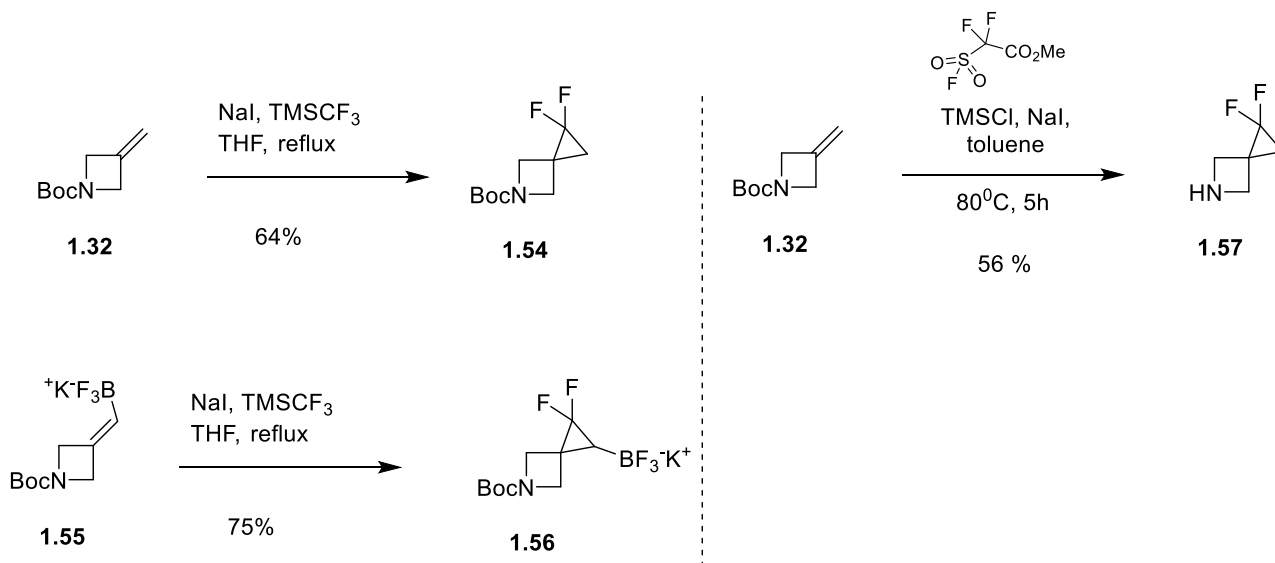


Схема 1.19 Гем-дифторциклопропанування сполук **1.32** та **1.55**

Циклопропанування за Сіммонсом-Смітом [89] також використовували як метод для синтезу функціоналізованих похідних 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2**. В роботі [90] Yunyi Wang та ін. повідомляють про асиметричне циклопропанування алкенільних борних ефірів з метою синтезу третинних та вторинних циклопропілборонатів. Для синтезу сполуки **1.59** автори використовували модифікований протокол Фурукави [91] та сполуку **1.58** в якості вихідної речовини (схема 1.20).

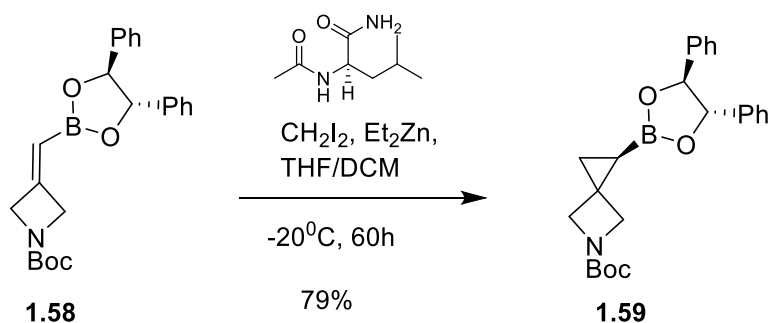


Схема 1.20 Синтез сполуки **1.59** циклопропануванням за Сіммонсом-Смітом

Цікавий метод циклопропанування було розроблено Morgan Regnier та ін. Автори повідомляють [92] про ефективне електровідновне циклопропанування олефінів, каталізоване нікелем, у проточному реакторі з

використанням комерційних гем-дихлоралканів. Розроблений протокол було використано для синтезу сполуки **1.61** зі стартового естеру **1.60** та дихлорметану з помірним виходом (схема 1.21).

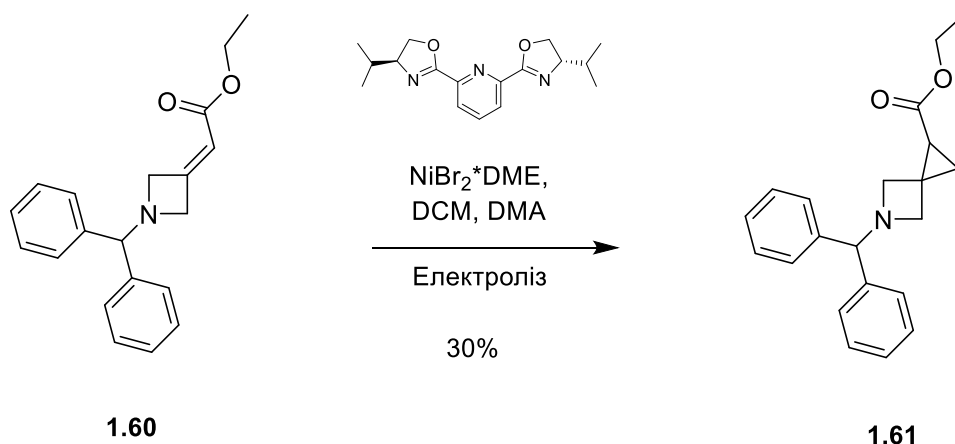


Схема 1.21 Електровідновне циклопропанування сполуки **1.60**

Ще один цікавий метод циклопропанування було успішно застосовано Sebastian Govaerts та ін. [93]. Фотохімічне приєднання броммалононітрилу до олефіну **1.32** призвело до утворення спіроциклічного азетидину **1.62** з високим виходом (схема 1.22).

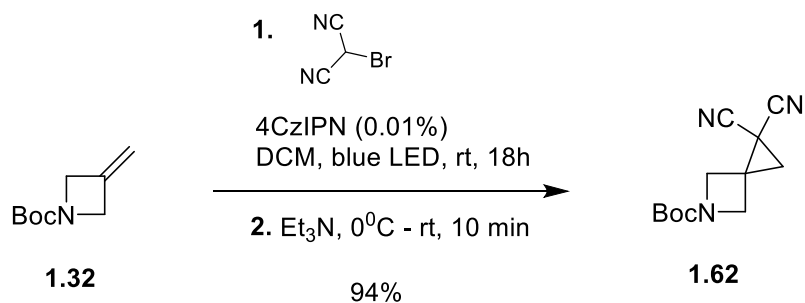


Схема 1.22 Синтез динітрилу **1.62**

Циклопропанування, каталізоване FeCl_2 з використанням аліфатичних альдегідів як прекурсорів карбенів повідомляється Bethany M. DeMuynck та ін. [94]

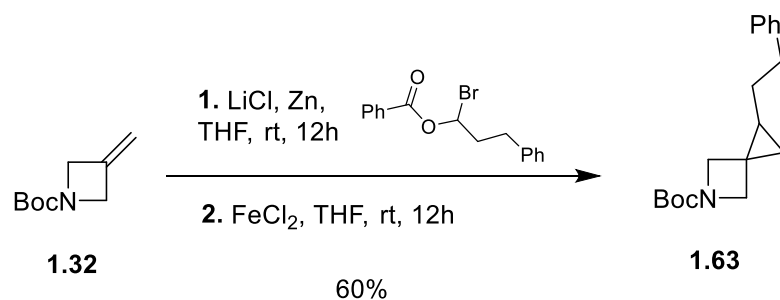


Схема 1.23 Каталізоване FeCl_2 циклопропанування сполуки **1.32**

Автори успішно перетворили алкен **1.32** у спіроциклічний азетидин **1.63** з помірним виходом (схема 1.23).

Також повідомлялось приєднання дибром- та дихлоркарбенів для синтезу похідних 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2**. В статті [95] Peng An та ін. повідомляють приєднання згенерованого *in situ* дибромкарбену в присутності міжфазного каталізатора до олефіну **1.64** з утворенням відповідного гем-дибромциклопропану **1.65** з виходом 71%. Аналогічно Andres R. Gomez-Angel та ін. [96] провели приєднання дихлоркарбену до алкену **1.32**, що дало спіроциклічний азетидин **1.66**, проте з помірним виходом (схема 1.24).

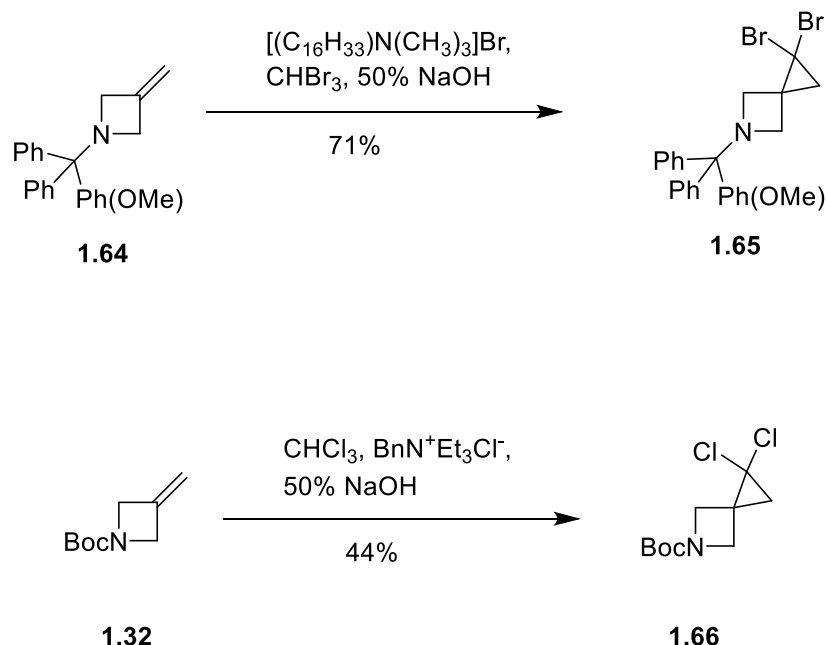


Схема 1.24 Приєднання дигалокарбенів до олефінів **1.32** та **1.64**

В роботі [97] Ransheng Ding та Christian Wolf отримали спіроциклічну сполуку **1.68** шляхом внутрішньомолекулярного алкілювання речовини **1.67** в

присутності Et₃N в якості основи з високим виходом та стереоселективністю (схема 1.25).

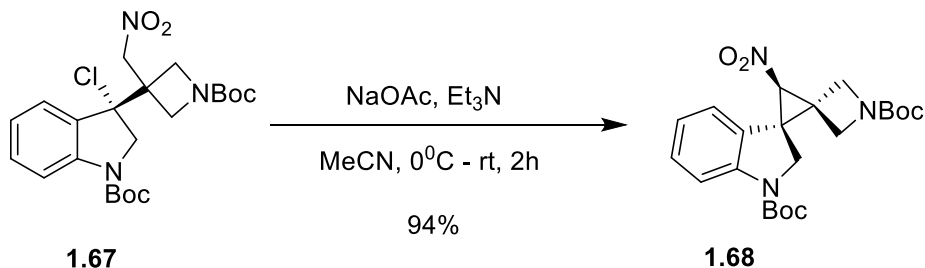


Схема 1.25 Синтез сполуки **1.68** шляхом внутрішньомолекулярного алкілювання

Хоча переважна більшість методів синтезу функціоналізованих похідних 5-азаспіро[2.3]гексану **1.2** базується на утворенні циклопропанового фрагменту, тим не менш також відомі методи, що полягають в формуванні азетидинового кільця.

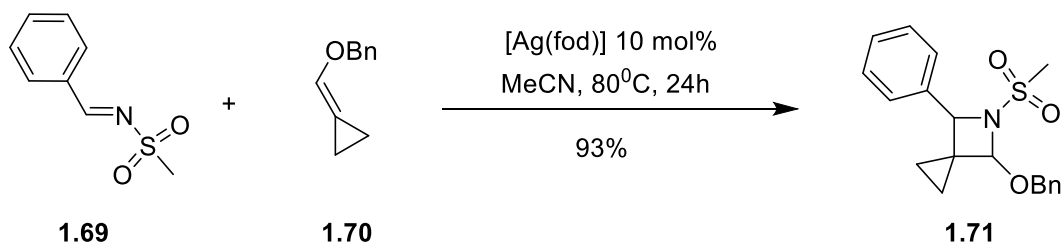


Схема 1.26 Синтез сполуки **1.71** шляхом [2+2] циклоприєднання

В роботі [98] Armin de Meijere та ін. проводили реакцію [2+2]-циклоприєднання іміну **1.69** з ((циклопропіліденометокси)метил)бензолом **1.70** в присутності солі срібла з утворенням спіроциклічного азетидину **1.71** з виходом 93% (схема 1.26).

В патенті [99] повідомляється циклізація аміну **1.72** з дибромідом **1.73** в присутності основи Гюніга з утворенням спіроазетидину **1.74** (схема 1.27).

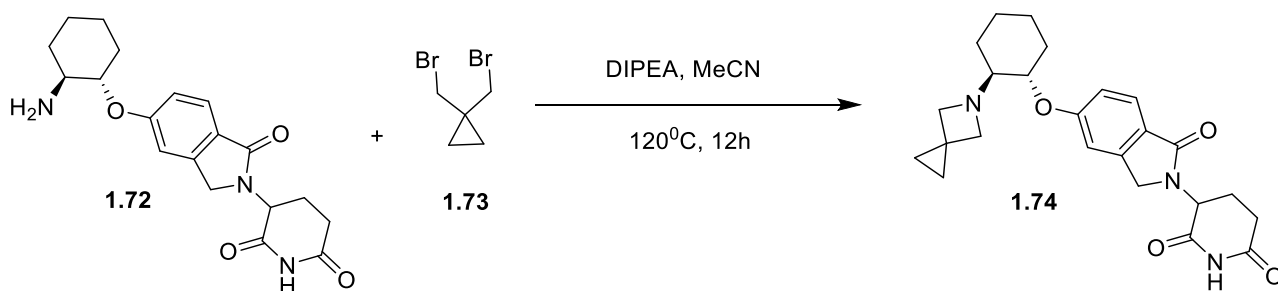


Схема 1.27 Синтез сполуки **1.74** шляхом циклізації диброміду

База даних SciFinder [37] налічує 158 документів для похідних 1-азаспіро[3.3]гептану **1.4** та 31 документ для похідних 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3**. Наявні відомості свідчать про те, що азетидини, спіросполучені з циклопропановим та циклобутановим фрагментами, що належать до *топології В* (рис. 1.4,1.5), досліджені та представлені в літературних джерелах значно меншою мірою порівняно з *топологією А*. Водночас в межах *топології В* простежується динамічне зростання кількості документів, присвячених похідним 1-азаспіро[3.3]гептану **1.4** (рисунок 1.6, діаграма В). Разом із тим похідні 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3** (рисунок 1.6, діаграма А) все ще залишаються маловивченими.

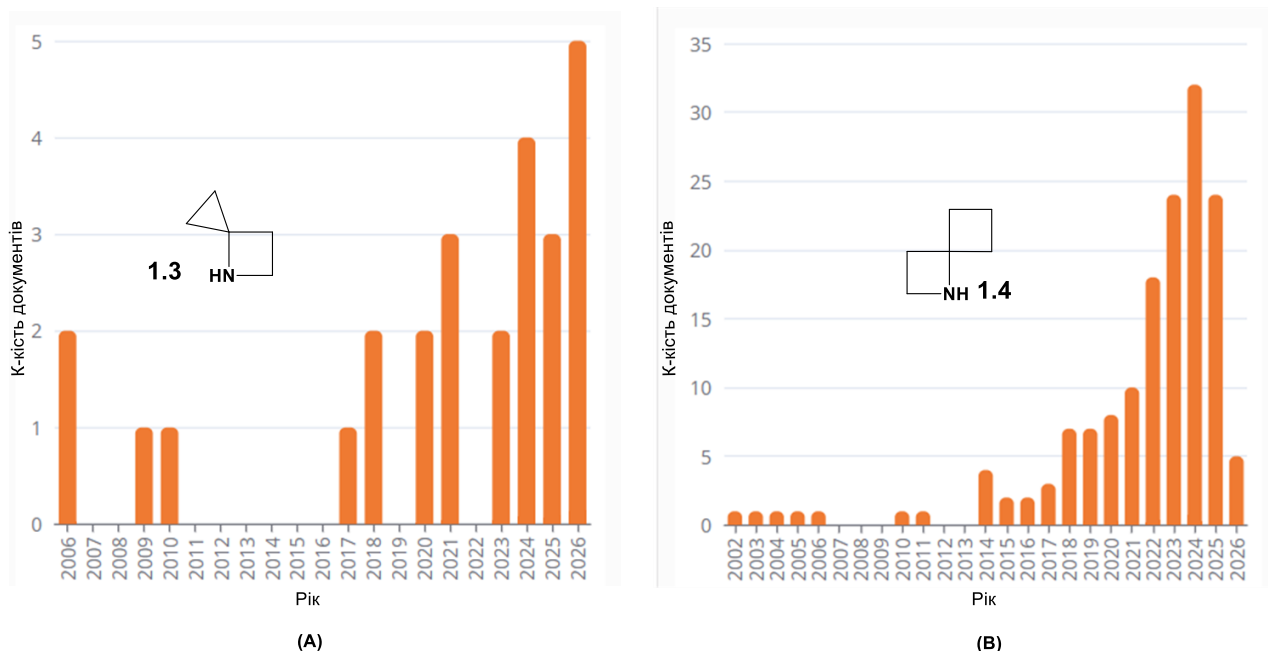


Рисунок 1.6. Діаграми кількості робіт, пов'язаних з: (А) похідними 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3**; (В) похідними 1-азаспіро[3.3]гептану **1.4**.

Серед похідних 1-азаспіро[3.3]гептану **1.4** є біологічно активні сполуки, які є інгібіторами рецептора бета-фактора росту тромбоцитів [100,101], інгібіторами транслокаційного білка 1 лімфомної тканини, пов'язаної зі слизовою оболонкою (MALT1)[102], інгібіторами підродина А калієвих потенціалзалежних каналів (KCNA) [103], кінази 4, асоційованої з рецептором інтерлейкіну-1 (IRAK4) [104] та інші.

Разом із тим щодо похідних 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3** також повідомляються біологічно активні сполуки, хоча ця група малодосліджена. Серед них є інгібітори еукаріотичного фактора ініціації 4А (eIF4A)[105,106], протеїнкінази 2, активованої MAP-кіназою (MK2)[107], рецептора епідермального фактора росту [108]

1.1.3 Синтез 1-азаспіро[3.3]гептану **1.4** та його похідних.

Мультиграмовий синтез найпростішого представника цієї групи спіроциклічних азетидинів, сполуки **1.4**, було нещодавно реалізовано Кіричком та ін. в 3 стадії з комерційно доступного циклобутанона **1.75** [109] (схема 1.28).

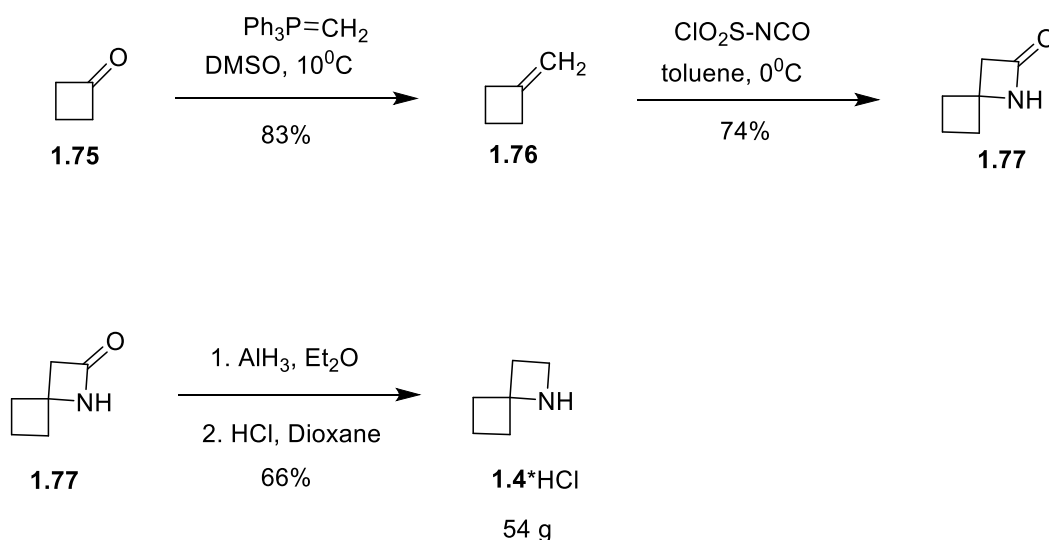


Схема 1.28 Синтез 1-азаспіро[3.3]гептану **1.4**

Олефінування сполуки **1.75** за реакцією Віттіга [110] призвело до утворення алкену **1.76**, який легко вступає в реакцію термічного [2+2]-циклопрієднання

з ізоціанатом Графа [111] з утворенням азетидинону **1.77**. Для відновлення амідного зв'язку було використано AlH_3 з утворенням сполуки **1.4**, яку було переведено в форму гідрохлориду. Як зазначають автори, відновлення за допомогою як $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ так і LiAlH_4 призводило до утворення цільової сполуки з нижчим виходом, що безпосередньо пов'язано з розкриттям азетидинового циклу.

Синтез Вн- захищеної сполуки **1.4** повідомлялося раніше Erick M. Carreira та ін. [112]. В якості вихідної речовини було також обрано циклобутанон **1.75**. Олефінування сполуки **1.75** дало α, β -ненасичений естер **1.78**. Приєднання бензиламіну до спряженого зв'язку з подальшим відновленням складноестерної групи дало амінол **1.79**. Реакція Апеля з внутрішньомолекулярною циклізацією призвела до утворення спіроциклического азетидину **1.80** (схема 1.29). Автори не приводять інформації щодо зняття бензильного захисту зі сполуки **1.80**.

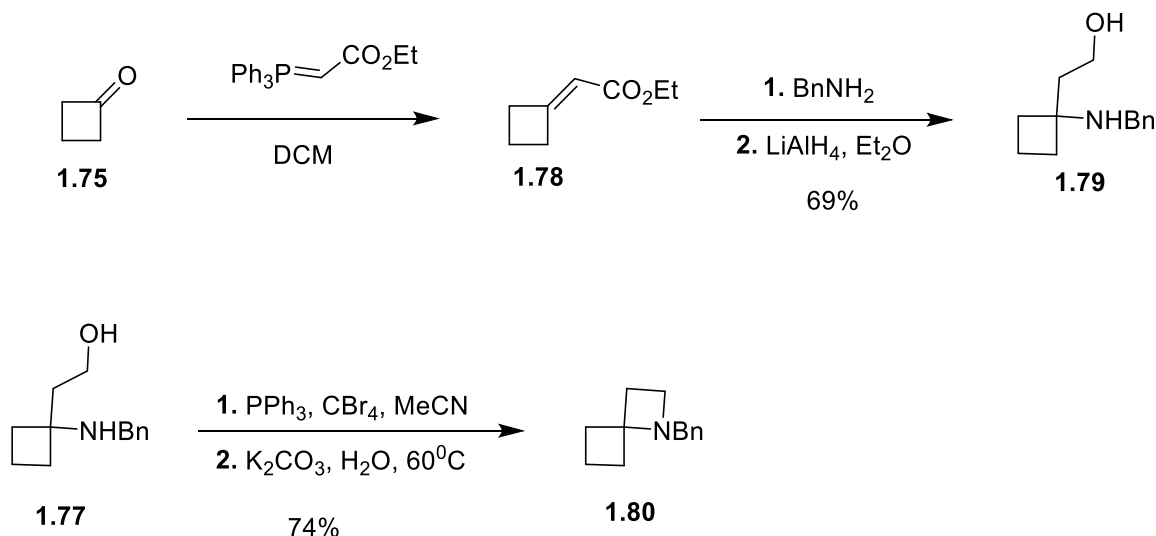


Схема 1.29 Синтез Вн- захищеного 1-азаспіро[3.3]гептану **1.80**

Нещодавно Steve H. Park та ін. [113] розробили електрокаталітичний метод внутрішньомолекулярного гідроамінування алільних сульфонамідів для отримання азетидинів. Розроблений метод дозволив отримати **1.82** шляхом електролізу сполуки **1.81** з високим виходом (схема 1.30). Проте зняття Ts-захисної групи авторами не повідомляється.

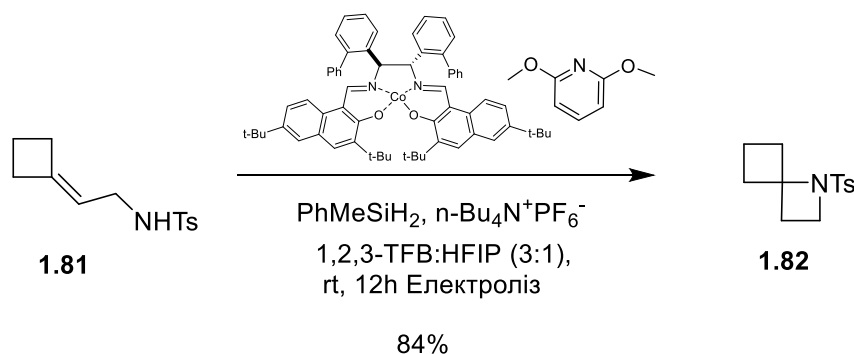


Схема 1.30 Синтез Ts- захищеного 1-азаспіро[3.3]гептану **1.82**

Термічне [2+2]-циклоприєднання з ізоціанатом Графа також використовують для синтезу похідних 1-азаспіро[3.3]гептану. В патенті [114] повідомляється синтез спіроциклічної сполуки **1.85** шляхом приєднання ізоціанату Графа до олефіну **1.83** з подальшим відновленням утвореного азетидинону **1.84** за допомогою $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (схема 1.31).

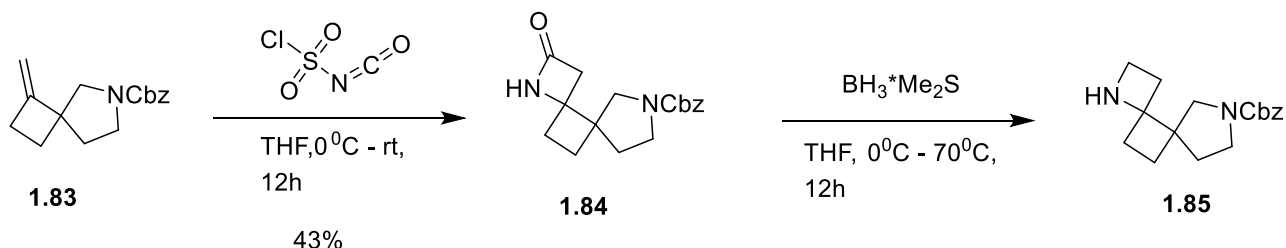


Схема 1.31 Синтез спіроциклічної сполуки **1.85** через [2+2]-
циклоприєднання з ізоціанатом Графа

Синтез переважної більшості похідних 1-азаспіро[3.3]гептану повідомляється Кіричком та ін. [109]. Для отримання 1-азаспіро[3.3]гептанів, функціоналізованих по циклобутановому кільцю, в якості вихідних речовин брали відповідні функціоналізовані циклобутанони. Алкени, отримані після олефінування за Віттігом так само успішно вступали в реакцію [2+2] - циклоприєднання з ізоціанатом Графа. Наприклад, олефіни **1.86** та **1.87** було перетворено у відповідні спіроциклічні азетидинони **1.88** та **1.89**. Відновлення з AlH_3 призвело до утворення спіроциклічних азетидинів **1.90** та **1.91**. Амінол **1.92** було отримано зняттям бензильного захисту з кисню. Вос- захищену сполуку **1.93** було окиснено у відповідну кислоту **1.94** (схема 1.32).

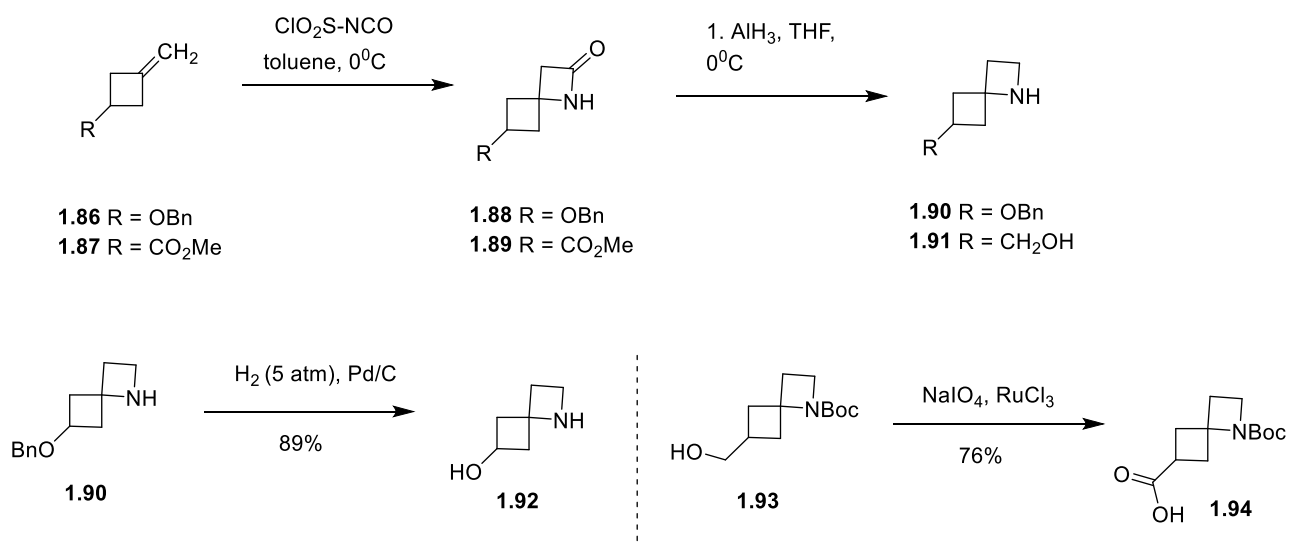


Схема 1.32 Синтез 1-азаспіро[3.3]гептанів, функціоналізованих по циклобутановому кільцю

Для отримання 1-азаспіро[3.3]гептанів, функціоналізованих по азетидиновому кільцю, проводили літіювання азетидинону **1.95** з різноманітними електрофілами.

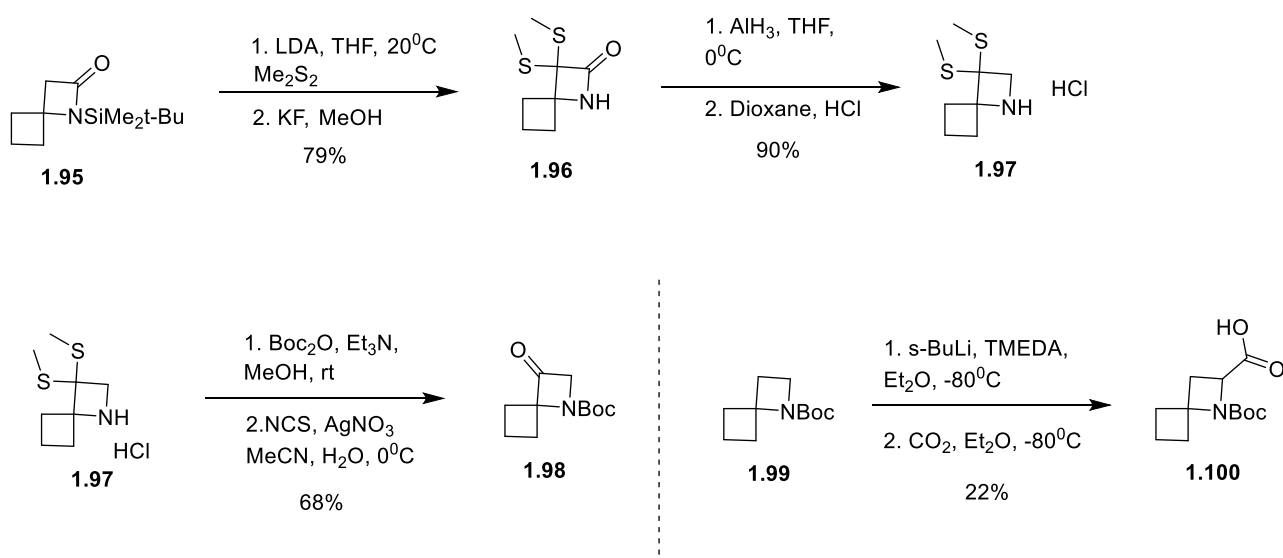


Схема 1.33 Синтез 1-азаспіро[3.3]гептанів, функціоналізованих по азетидиновому кільцю

Наприклад, після літіювання азетидинону **1.95** з LDA з додаванням Me₂S₂ в якості електрофілу було отримано тіокеталь **1.96**. Відновлення азетидинону за допомогою AlH₃ з обробкою Діоксане/HCl дало відповідно сполуку **1.97** у формі гідрохлориду. Бокування аміногрупи та зняття тіокетального захисту

призвело до утворення кетону **1.98**. Також автори повідомляють α -літіювання Вос- захищеного 1-азаспіро[3.3]гептану **1.99** з обробкою CO₂ та утворенням Вос- захищеної амінокислоти **1.100** (схема 1.33). Зі сполук **1.92**, **1.94**, **1.98** та **1.100** було надалі отримано цілу низку похідних 1-азаспіро[3.3]гептану, модифікованого як по циклобутановому, так і по азетидиновому кільцю.

Синтез похідних 1-азаспіро[3.3]гептану також можливий шляхом збирання циклобутанового кільця при вже наявному азетидиновому фрагменті. В роботі [115] Zoltán Dobi та ін. повідомляють про термічне [2+2] циклоприєднання каптодативних азетидинонів та нітроолефінів, каталізоване тіосечовиною Шрайнера (схема 1.34). Наприклад, взаємодія сполуки **1.101** з нітроолефіном **1.102** в присутності тіосечовини дало спіроциклічний продукт **1.103**. Автори повідомляють 33 приклади проведення цієї реакції з виходами від 18% до 78%.

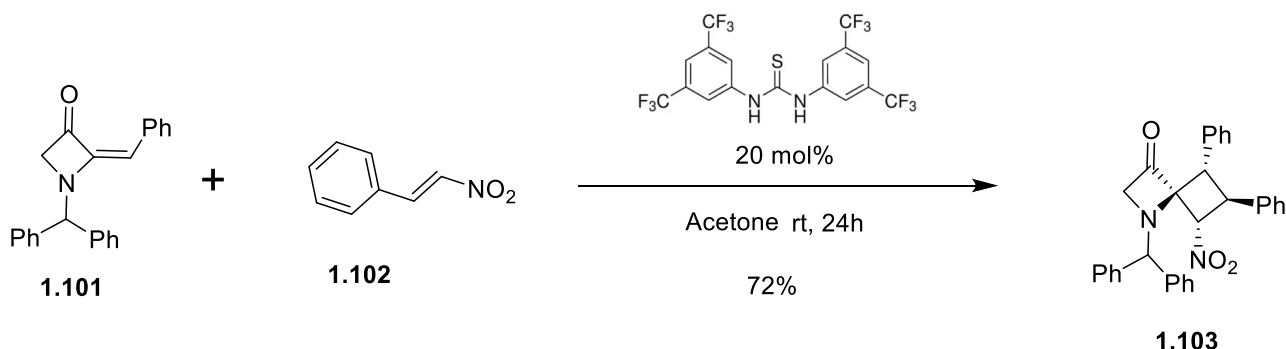


Схема 1.34 Синтез сполуки **1.103** каталізований тіосечовиною Шрайнера

1.1.4 Синтез 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3** та його похідних

Синтез Вп- захищеної сполуки **1.3** повідомляється в роботах Armin de Meijere та ін. [116,117]. Раніше Vladimir Chaplinski та Armin de Meijere [118] повідомляли розроблений ними метод перетворення амідів у циклопропіламіни, який нині відомий як модифікація de Meijere реакції Кулінковича. Розроблений протокол було застосовано до азетидинону **1.104**, який було перетворено у сполуку **1.105** з виходом 21% (схема 1.35). Мажорним

продуктом була сполука **1.106**, утворена шляхом розкриття напруженого азетидинону **1.104**.

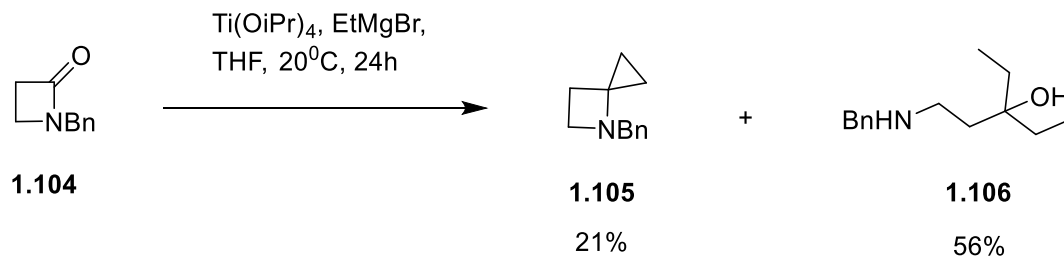


Схема 1.35 Синтез Вп- захищеного 4-азаспіро[2.3]гексану **1.105** реакцією Кулінковіча-де Мейере

Подібним чином Кuo-Wei Lin та ін. повідомляли про перетворення сполуки **1.104** в спіроциклічну сполуку **1.105** [119] за попередньо розробленою системою $\text{DCM}/\text{Mg}/\text{TiCl}_4$ [120,121] для генерації амбіфільного карбеноїду.

В патенті [108] також повідомляється синтез похідної 4-азаспіро[2.3]гексану **1.110**, де ключовим перетворенням була реакція Кулінковіча-де Мейере з триізопропоксиметилтитаном, етилмагнійбромідом та сполукою **1.106** в якості субстрату.

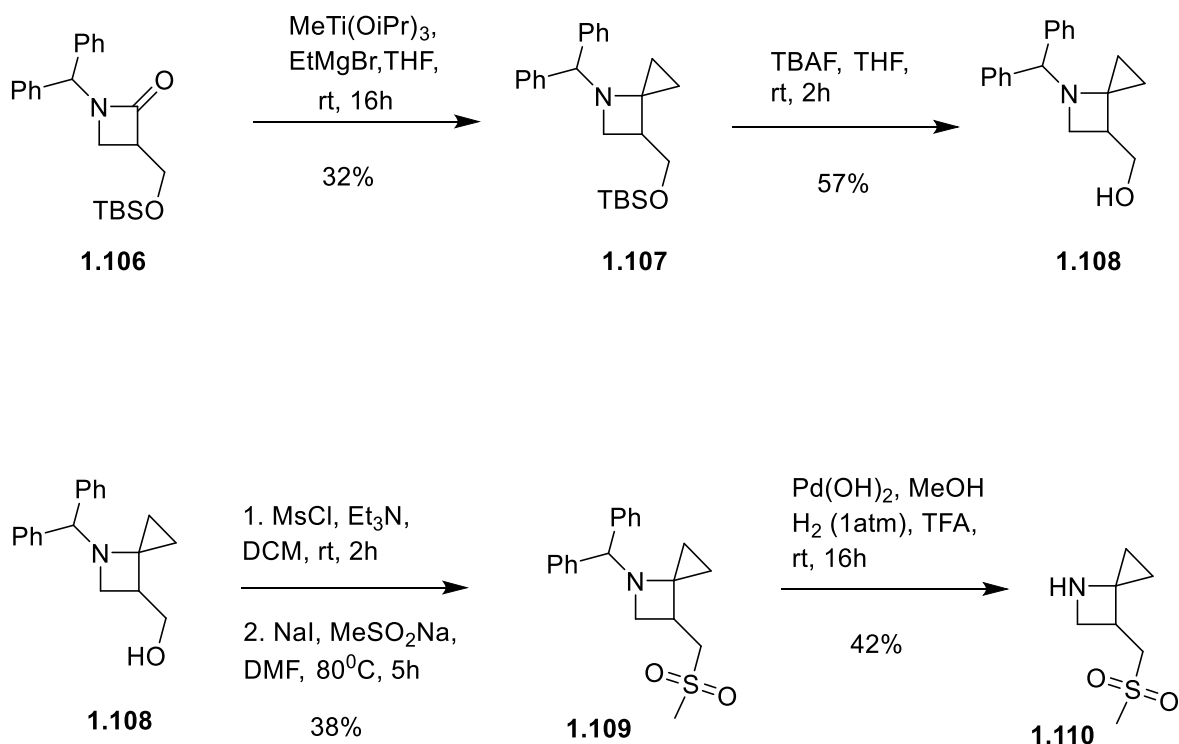


Схема 1.36 Синтез сполуки **1.110**

Спіроциклічну сполуку **1.107** було оброблено розчином TBAF та отримано відповідний спирт **1.108**. Мезилювання з подальшим використанням утвореного мезилату в реакції з метансульфіном натрію дало відповідний сульфон **1.109**. Зняття дифенілметильного захисту з азоту воднем в присутності $\text{Pd}(\text{OH})_2$ в якості каталізатора дало відповідний амін **1.110** (схема 1.36).

Принципово інший підхід до синтезу похідних 4-азаспіро[2.3]гексану продемонстровано в роботах S. T. Laughlin та ін. [122,123]. Автори повідомляють про недорогий, безкаталізаторний, багатограновий синтез захищених циклічних єнамінів з екзоциклічним подвійним зв'язком та чотири-шестичленними кільцями, які в подальшому були застосовані для синтезу високонапружених спіроциклічних сполук.

Наприклад, для синтезу сполуки **1.115** в якості вихідної речовини було обрано Ts- захищену амінокислоту **1.111**. Відновлення сполуки **1.111** за допомогою NaBH_4 дало відповідний спирт **1.112**. Тозилювання з подальшим елімінуванням в присутності DBU в якості основи призвело до утворення захищеного циклічного єнаміну **1.113**.

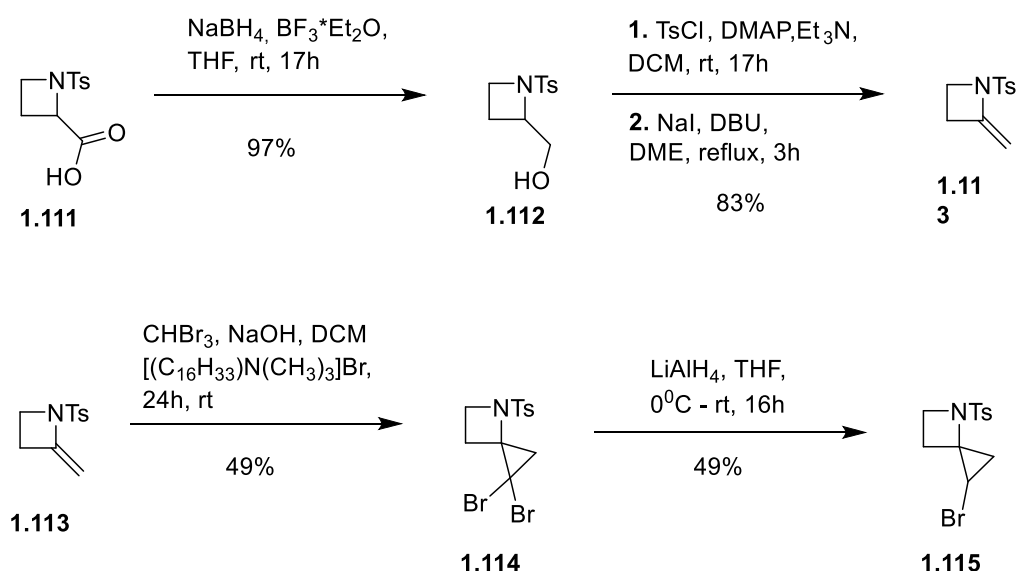


Схема 1.37 Синтез сполуки **1.115**

Приєднання до подвійного зв'язку згенерованого *in situ* дибромкарбену дало відповідну спіроциклічну сполуку **1.114**. Для отримання монобром

циклопропану **1.115** було проведено відновлення сполуки **1.114** за допомогою LiAlH_4 з виходом 49% (схема 1.37).

Про зняття Ts- захисту для можливості подальшої дериватизації аміногрупи азетидинового кільця автори не повідомляють. Тим не менш цей підхід дозволяє отримувати похідні 4-азаспіро[2.3]гексану, функціоналізовані по циклопропановому кільцю, що не можна сказати про вищезгадані методи.

1.2 Синтез та властивості конденсованих азетидинів з циклопропановим та цикlobутановим кільцем

У конденсованих системах чотиричленне азетидинове кільце з'єднане з іншим циклом через два спільні атоми: один зв'язок. 2-азабіцикло[2.2.0]гексан **1.116** та 2-азабіцикло[2.1.0]пентан **1.117** являються найпростішими прикладами азетидинових систем, конденсованих з цикlobутаном та циклопропаном відповідно.

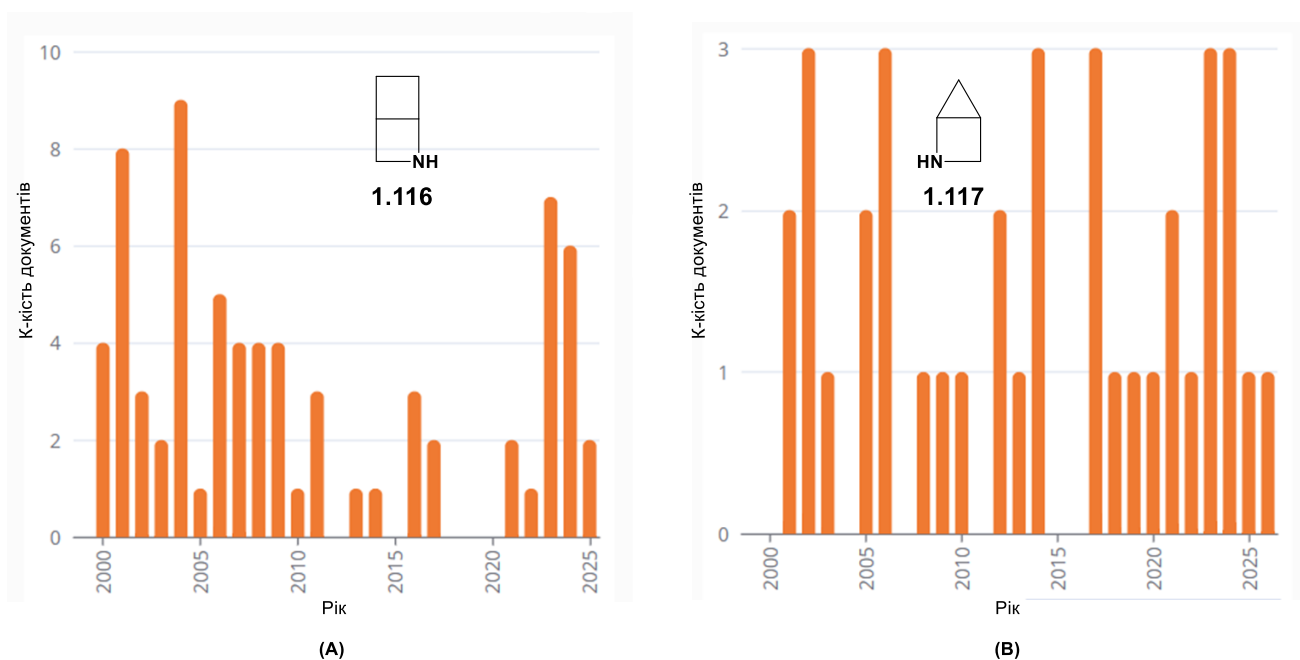


Рисунок 1.7 Діаграми кількості робіт, пов'язаних з: (А) похідними 2-азабіцикло[2.2.0]гексану **1.116** (В) похідними 2-азабіцикло[2.1.0]пентану **1.117**

За даними бази SciFinder [37] для похідних 2-азабіцикло[2.2.0]гексану **1.116** зафіксовано 115 документів, а для похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану

1.117 - 54. Протягом останніх двох десятиліть щорічно повідомлялось менше 10 документів, в яких згадуються похідні сполуки **1.116** (рисунок 1.7, діаграма А). Водночас кількість документів зі згадками похідних сполуки **1.117** ще менше - не більше трьох за один рік (рисунок 1.7 діаграма В)

На основі даних, наведених на рисунках **1.5**, **1.6** та **1.7**, можна стверджувати, що азетидини, спіросполучені з циклопропановим або циклобутановим фрагментом, вивчені та представлені в літературних джерелах суттєво краще порівняно з відповідними конденсованими системами, які все ще залишаються маловивченими.

Тим не менш серед похідних 2-азабіцикло[2.2.0]гексану **1.116** є біологічно активні сполуки, які є радіолігандами та інгібіторами ацетилхолінових та нікотинових ацетилхолінових рецепторів [124,125,126,127], а також інгібітор Серин/треонінової протеїн кінази SIK3 [128]

Серед похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану **1.117** повідомляється про природний антибіотик SF-1836 **1.118** [129,130,131,132], виділений у вигляді безбарвних кристалів з ферментаційного середовища *Streptomyces zaomyceticus*. Сполука **1.118** проявляє антибактеріальні властивості проти деяких видів *Xanthomonas* в обмеженому поживному середовищі, а також була ефективною в боротьбі з бактеріальним фітофторозом листя рису в тепличних умовах.

1.2.1 Синтез 2-азабіцикло[2.1.0]пентану 1.117 та його похідних.

На даний момент найпростішого представника цієї групи 2-азабіцикло[2.1.0]пентану **1.117** та його природну похідну, антибіотик SF-1836 **1.118**, не синтезовано (рисунок 1.8), попри те що перші згадки про SF-1836 датуються 80-ми роками минулого століття. Синтез цих сполук залишається одним із фундаментальних завдань сучасного органічного синтезу.

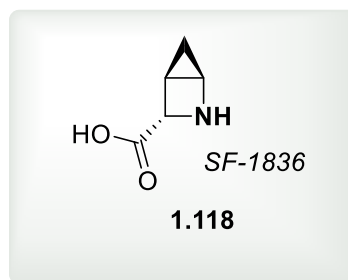
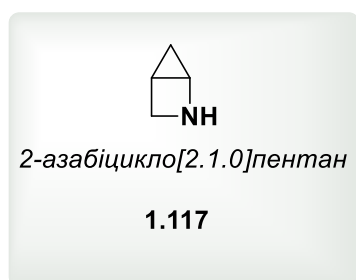


Рисунок 1.8 2-азабіцикло[2.1.0]пентан **1.117** та природна похідна, антибіотик SF-1836 **1.118**

В 2010 році в роботі [133] Jon D. Rainier та ін. повідомляли про синтез циклопропілазетоіндоліну **1.120** як прекурсору C(3)-четвертинно-заміщених піролоіндолінів, які зустрічаються в у широкому спектрі природних структурно складних біологічно активних сполук [134,135,136]. Внутрішньомолекулярне алкілювання попередньо отриманої сполуки **1.119** в THF в присутності KOt-Bu в якості основи призвело до утворення сполуки **1.120** з високим виходом (схема 1.38).

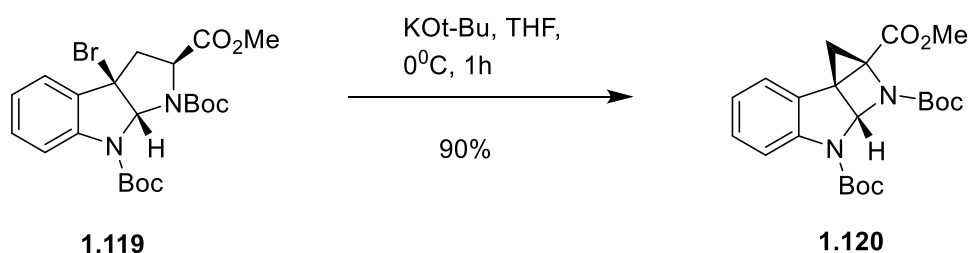


Схема 1.38 Синтез циклопропілазетоіндоліну **1.120**

Надалі цей підхід успішно застосовувався для синтезу nocardioazine В [137,138], (-)-Physostigmine [139] та цілого ряду Окарамінів [140].

В 2014 році Olexiy S. Artamonov та ін. [141] повідомляли про синтез конденсованого азетидину **1.123**. Тозилування спирту **1.121** з подальшим елімінуванням за допомогою KOt-Bu за протоколом, що повідомлявся раніше [142], призвело до утворення Boc- захищеного 1,2-дигідроазету **1.122** з виходом 55%. Циклопропанування сполуки **1.122** з попередньо згенерованою діазосполукою CF_3CHN_2 в присутності CuCl в якості каталізатора дало відповідний конденсований азетидин **1.123** з виходом 25%. Автори також

повідомляють зняття Boc- захисту в присутності трифтороцтової кислоти з утворенням аміну **1.124** у формі трифторацетату (схема 1.39).

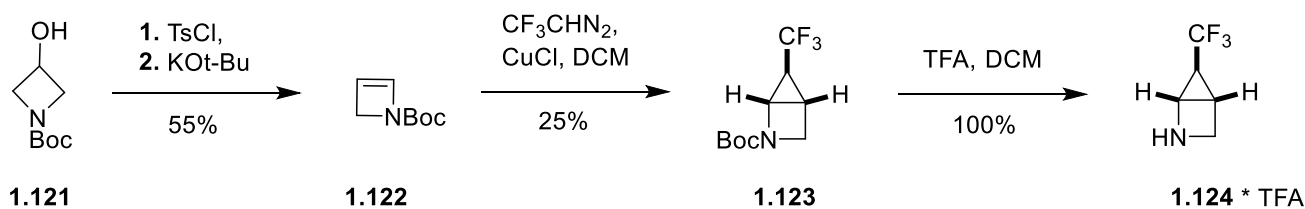


Схема 1.39 Синтез сполуки **1.124** Артамоновим та ін.

В 2017 році Tsutomu Kimura та ін. [143] повідомляли про синтез цілого ряду похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану **1.117** шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення циклопропілмагнієвих карбеноїдів анілідом магнію. Наприклад, для синтезу похідної 2-азабіцикло[2.1.0]пентану **1.126** в якості вихідної речовини для проведення циклізації було попередньо отримано сполуку **1.125**. Послідовне депротонування аміну за допомогою *t*-BuMgCl та заміна сульфоксид/магній в присутності *i*-PrMgCl після обробки водним розчином NH₄Cl призвело до утворення циклізованого продукту **1.126** з виходом 71% (схема 1.40).

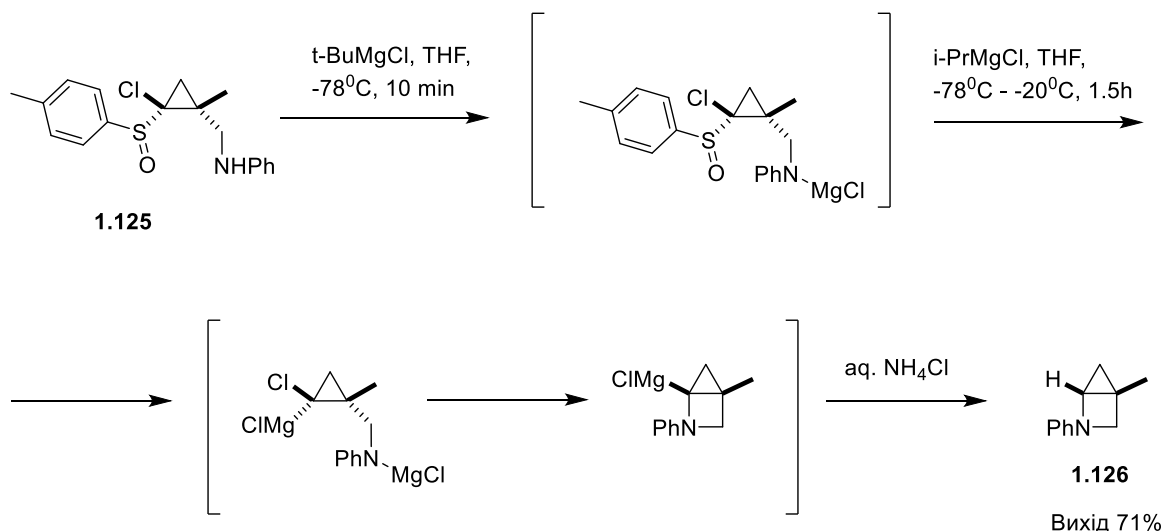


Схема 1.40 Синтез сполуки **1.126** Кімурою та ін.

Нещодавно в групі Kevin Brown повідомлялось [144] про синтез азахаузану **1.129**. В якості вихідної речовини було обрано комерційно доступну сполуку **1.127**. Нуклеофільне заміщення спиртової групи на бром за

реакцією Апеля призвело до утворення сполуки **1.128**. Внутрішньомолекулярне алкілювання при додаванні LiHMDS в якості основи дало відповідний естер **1.129**, який було перетворено в амід Вайнреба **1.130**, а той у свою чергу в нафтилкетон **1.131** з виходом 22% за 3 стадії з високою енантіоселективністю (схема 1.41).

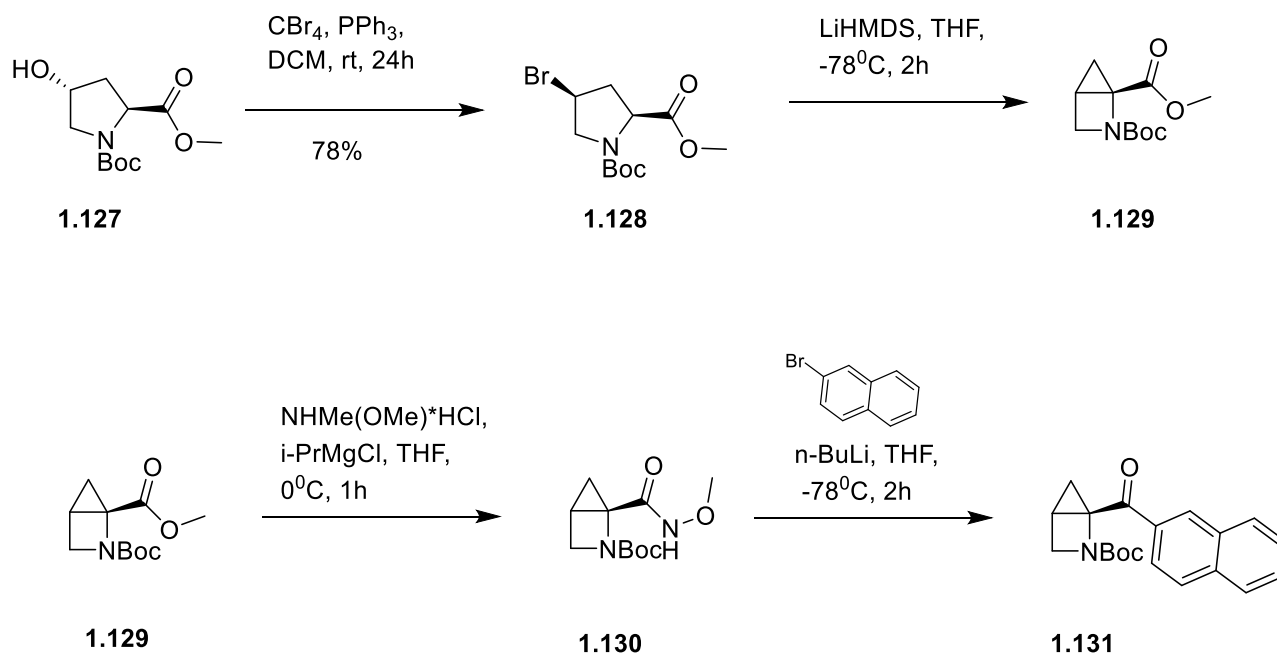


Схема 1.41 Синтез сполуки **1.131** Брауном та ін.

Отриманий кетон **1.131** було використано для синтезу серії заміщених 2-азанорборнанів шляхом фотохімічного [2+2]-циклоприєднання.

1.2.2 Синтез 2-азабіцикло[2.2.0]гексану **1.116** та його похідних.

Наразі найпростішого представника цієї групи - 2-азабіцикло[2.2.0]гексану **1.116** було отримано лише *in situ* шляхом відновлення сполуки **1.134** воднем з використанням Pd/C в якості каталізатора з миттєвим захистом вільної аміногрупи Boc- групою [145] (схема 1.42). Практично єдиним методом, який лежить в основі синтезу похідних 2-азабіцикло[2.2.0]гексану є електроциклічне закриття N- захищених 1,2-дигідропіридинів. Наприклад, синтез сполуки **1.134** повідомляється Takashi Tsuchiya та ін. в дві стадії [146], починаючи з піридину **1.132** за протоколом, попередньо розробленим Frank W. Fowler [147]. Відновлення піридину в

присутності CbzCl дало відповідний захищений дигідропіридин **1.133**, який надалі було опромінено, використовуючи фотохімічний реактор Районет RP-3000, з утворенням сполуки **1.134** з виходом 22% за 2 стадії.

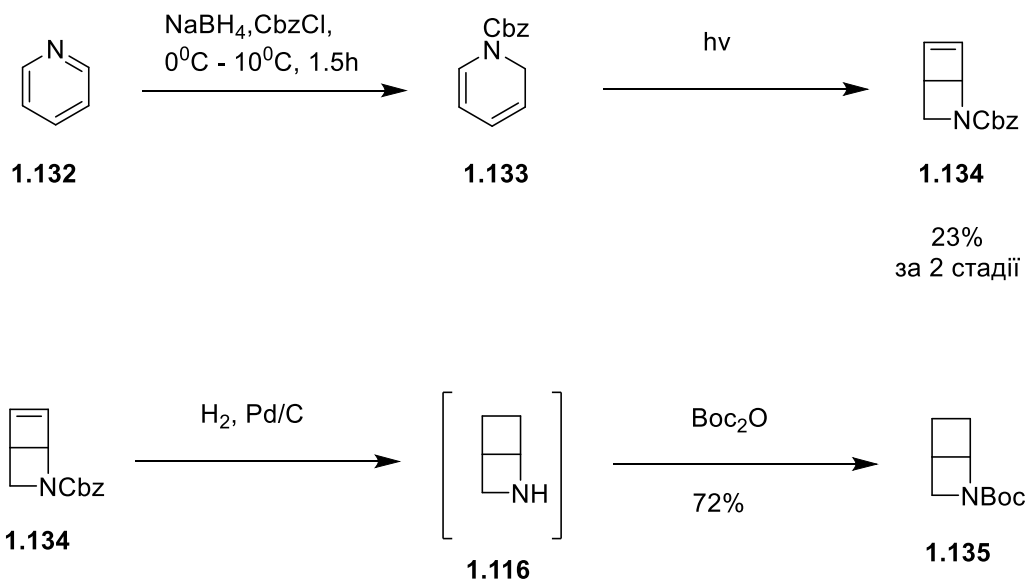


Схема 1.42 Синтез in situ 2-азабіцикло[2.2.0]гексану **1.116**

В роботі [148] Grant R. Krow та ін. повідомляють синтез спиртів **1.139** та **1.142** (схема 1.43). Для синтезу сполуки **1.139** заміщений піридин **1.136** було відновлено в присутності $ClCO_2Me$ з утворенням дигідропіридину **1.137**. Сполуку **1.137** було опромінено в фотореакторі з утворенням циклізованого продукту **1.138** з виходом 17% за дві стадії. Подальше відновлення воднем в присутності в якості каталізатора PtO_2 дало відповідно сполуку **1.139** з виходом 53%. Для синтезу спирту **1.142** до піридину **1.132** було приєднано реактив Грін'єра та захищено аміногрупу з метилхлорформатом з утворенням сполуки **1.140**. Сполуку **1.140** було окиснено перекисом водню. Утворений спирт **1.141** було опромінено у фотореакторі та в подальшому відновлено воднем на PtO_2 в якості каталізатора з утворенням сполуки **1.142**. Отримані спирти було надалі використано для синтезу аналогів агоніста нікотинових ацетилхолінових рецепторів АВТ-594.

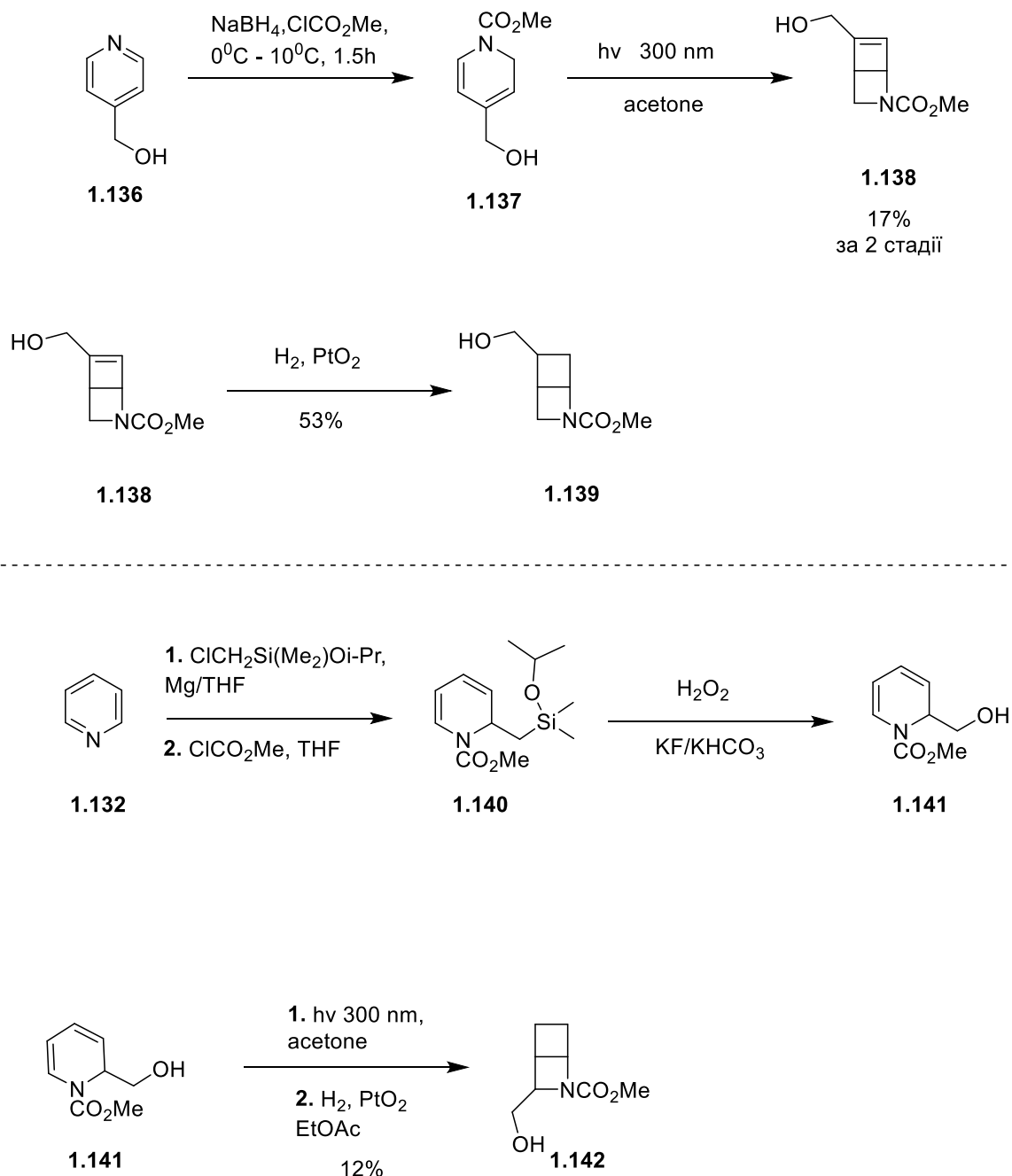


Схема 1.43 Синтез похідних 2-азабіцикло[2.2.0]гексану **1.139** та **1.142**

В своїх роботах Grant R. Krow та ін. продемонстрували потенціал N-захищених 2-азабіцикло[2.2.0]гексенів для синтезу функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.2.0]гексану (схема 1.44). Олефін **1.143** може вступати в реакцію відновного арилювання з утворенням суміші регіоізомерів **1.144** та **1.145** [149]. Також було продемонстровано епоксидування сполуки **1.134** за допомогою *m*-CPBA з утворенням речовини **1.146** [150], яка може вступати в реакції розкриття органокупратами [151].

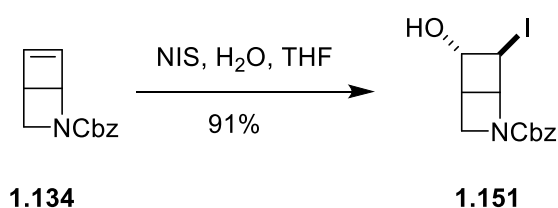
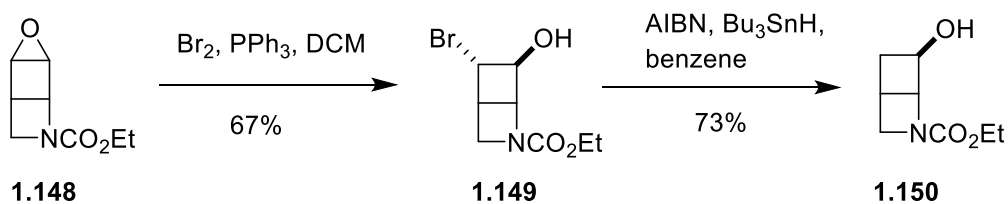
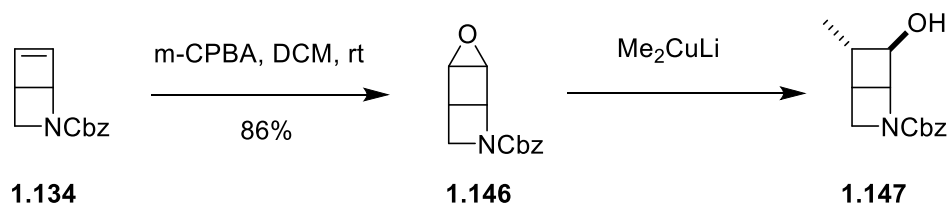
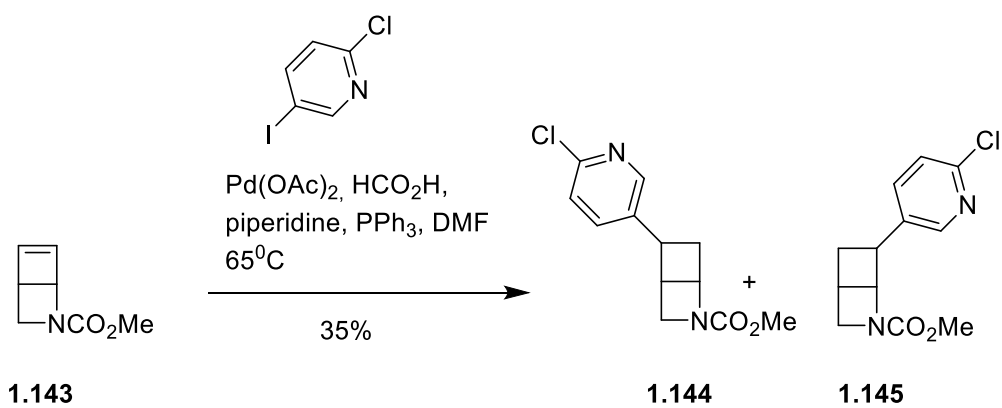


Схема 1.44 Хімічні перетворення подвійного зв'язку 2-азабікло[2.2.0]гексенів

В роботі [152] було проведено розкриття епоксиду **1.148** за допомогою Br_2/PPh_3 з утворенням бромогідрину **1.149**, який приймає участь у реакції

відновного дебромовання за допомогою Bu_3SnH при кип'ятінні в бензолі в присутності AIBN з утворенням спирту **1.150**. Взаємодія NIS зі сполукою **1.134** в мокрому THF призводить до утворення спирту **1.151** з високим виходом [153].

В роботі [154] Antonio Carlos B. Burtoloso та ін. повідомляють про приєднання дихлоркетену до єнамиду **1.152** з утворенням нестабільного адукту **1.153**, який було одразу перетворено у спирт **1.154** шляхом відновлення з NaBH_4 з виходом 54% за дві стадії. Подальше радикальне дегалогенування за допомогою Bu_3SnH /AIBN призвело до утворення спирту **1.155** з виходом 70% (схема 1.45)

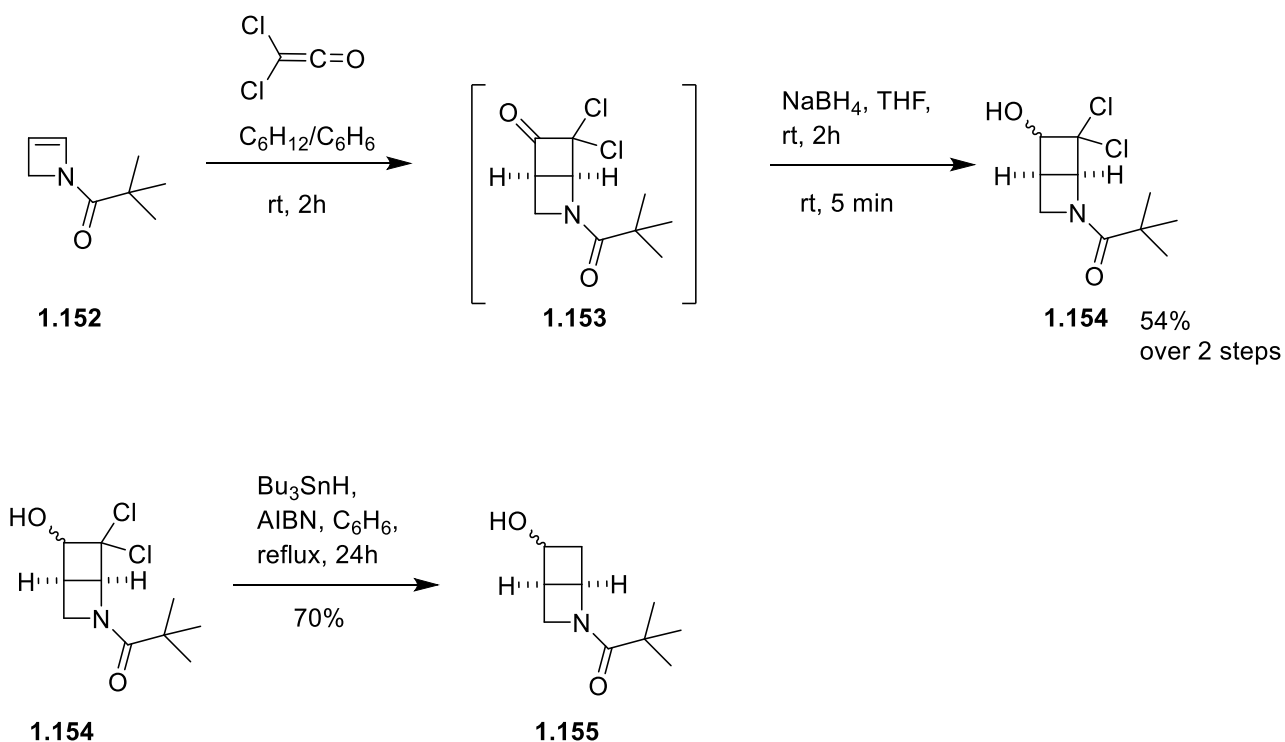


Схема 1.45 Синтез сполуки **1.155** Буртолосо та ін.

Нещодавно в роботі Wearing та ін. [155] повідомлявся синтез конденсованого азетидину **1.158** за реакцією аза-Патерно-Бючі.

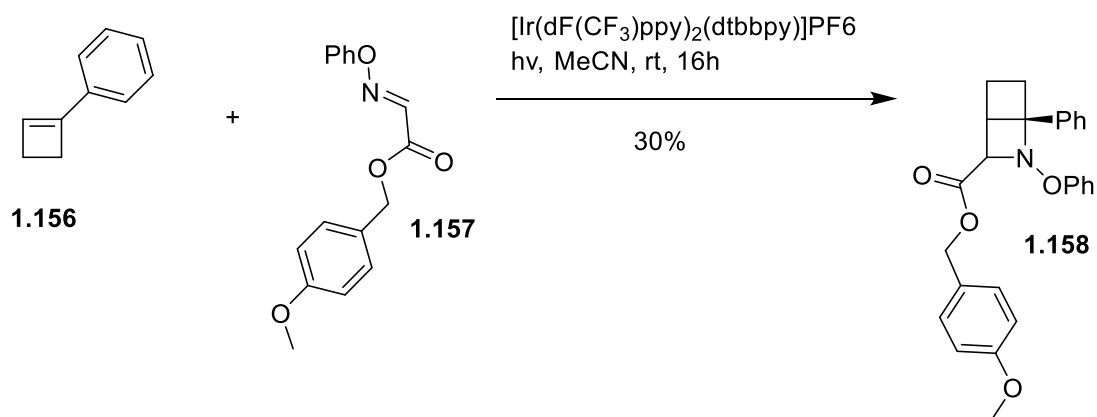


Схема 1.46 Синтез сполуки **1.158** за реакцією аза-Патерно-Бючі

Фотохімічне [2+2]-циклоприєднання між алкеном **1.156** та іміном **1.157** в присутності іридієвого каталізатора призвело до утворення сполуки **1.158** з виходом 30% (схема 1.46).

1.3 Висновки з літературного огляду.

Таким чином, проведений літературний огляд показує, що азетидини, конденсовані та спіросполучені з циклопропановим фрагментом, досліджені значно гірше, порівняно з відповідними циклобутановими аналогами. Найменш вивченими серед спіроциклічних азетидинів залишаються 4-азаспіро[2.3]гексан **1.3** та його похідні. Наразі сполука **1.3** все ще не синтезована. Переважна більшість похідних 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3** була отримана за рахунок модифікації де Мейре реакції Кулінковича, проте цей підхід не дозволяє отримувати сполуки, функціоналізовані по циклопропановому кільцю. Також варто відзначити обмежену кількість прикладів зняття захисних груп з атома азоту для похідних 4-азаспіро[2.3]гексану, що може бути зумовлено напруженістю біциклу та потребою в підборі відповідних м'яких умов для збереження цілісності каркасу. Тим не менш, серед похідних 4-азаспіро[2.3]гексану **1.3** повідомлялися біологічно активні сполуки, тож необхідність розробки ефективних методів синтезу, що дозволяли б використовувати цей спіроциклічний фрагмент не викликає сумнівів.

Хімія конденсованих азетидинів з циклопропаном, 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів, також залишається невивченою областю. Тим не менш, скелет 2-азабіцикло[2.1.0]пентану **1.117** було знайдено в природному антибіотику SF-1836 **1.118**, який привертає увагу як конформаційно обмежений аналог піролідину в галузі розробки ліків. 2-Азабіцикло[2.1.0]пентани також використовуються як синтетичні проміжні продукти в повному синтезі природних продуктів та віднедавна для синтезу 2-азанорборнанів. Незважаючи на їх потенційну корисність, хімія цього класу високонапружених біциклічних сполук є маловідомою, головним чином через відсутність ефективних методів синтезу 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів.

РОЗДІЛ 2. 5-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 2-АЗАХАУЗАНИ: СИНТЕЗ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ КАРКАСУ ДО ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ

2.1 Літературна довідка.

Кільцеве напруження (ring strain) — це надлишкова енергія циклічних сполук, що виникає внаслідок відхилення їх геометрії від оптимальних значень і є результатом кутового, торсійного та (для середніх і великих циклів) трансанулярного напруження, що призводить до зниження їх термодинамічної стабільності.

Однією з ключових характеристик напружених сполук є їх підвищена реакційна здатність, що виникає внаслідок збільшення енергії та дестабілізації. Це дало поштовх до сучасного тренду — «вивільнення напруження» (strain-release), що стає потужним інструментом для хіміків-органіків [156,157]. Молекули з кільцевим напруженням зараз є передовими проміжними сполуками для синтезу складних речовин та перспективними фрагментами для відкриття ковалентних лікарських засобів [158].

Найпопулярнішими мотивами з кільцевим напруженням є трицикло[1.1.1]пропелани (TCP), біцикло[1.1.0]бутани (BCB) та 1-азабіцикло[1.1.0]бутани (ABB). Нещодавно біцикло[2.1.0]пентани (хаузани) стали новим фрагментом для «вивільнення напруження» [159]. В той же час його близькі гетероаналоги, азабіцикло[2.1.0]пентани (азахаузани), залишаються невивченою областю (рис. 2.1).

	<i>TCP</i>	<i>BCB</i>	<i>ABB</i>	<i>хаузан</i>	<i>азахаузан</i>
					
Енергія вивільнення напруження [ккал/моль]	98-113	66.3	~ 66.3	54.7	n.d.
Довжина центрального зв'язку [Å]	1.58	1.50	~1.50	1.54	1.52

Рисунок 2.1 Найпопулярніші напружені цикли

Підвищена реакційна здатність центрального зв'язку азахаузанового каркасу була продемонстрована ще у 1979 році на прикладі вищезгаданого амінокислотного антибіотика SF-1836 завдяки його легкому розщепленню шляхом каталітичного гідрування [131].

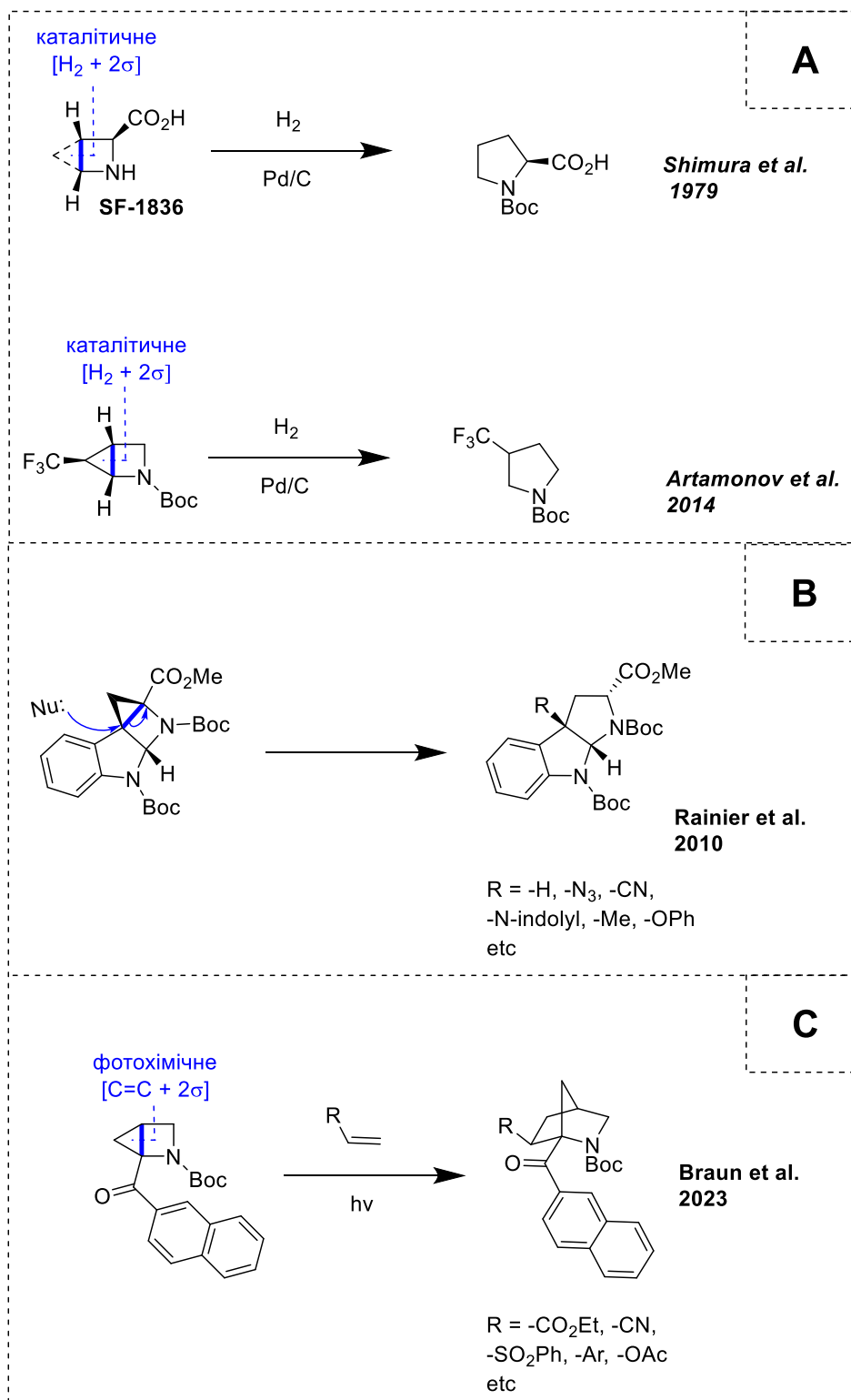


Схема 2.1 Реакційна здатність центрального зв'язку C-C азахаузанів

Такий тип реакційної здатності був також продемонстрований Артамоновим та ін. шляхом легкого гідрування азахаузану, що містить CF_3 -групу, з подальшим розщепленням C-C σ -зв'язку [141] (схема 2.1, секція А).

Реакційну здатність азахаузанів також проілюстровано нуклеофільним розщепленням C-C σ -зв'язку в конденсованих азахузанах на основі індолу, що активно використовується в повному синтезі низки природних продуктів (схема 2.1, секція В) [133]. А в 2023 році група Брауна продемонструвала потенціал центрального зв'язку азахаузану до фотохімічного $[2\pi+2\sigma]$ циклоприєднання (схема 2.1, секція С) [144].

Застосовуючи подібний підхід як до синтезу азахаузану з CF_3 -групою [141], ми вирішили синтезувати похідні 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти. Поставлену задачу можна вважати складною, оскільки ці сполуки мають два дестабілізуючі елементи: напружений азахаузановий каркас та донорно-акцепторний циклопропановий фрагмент [160].

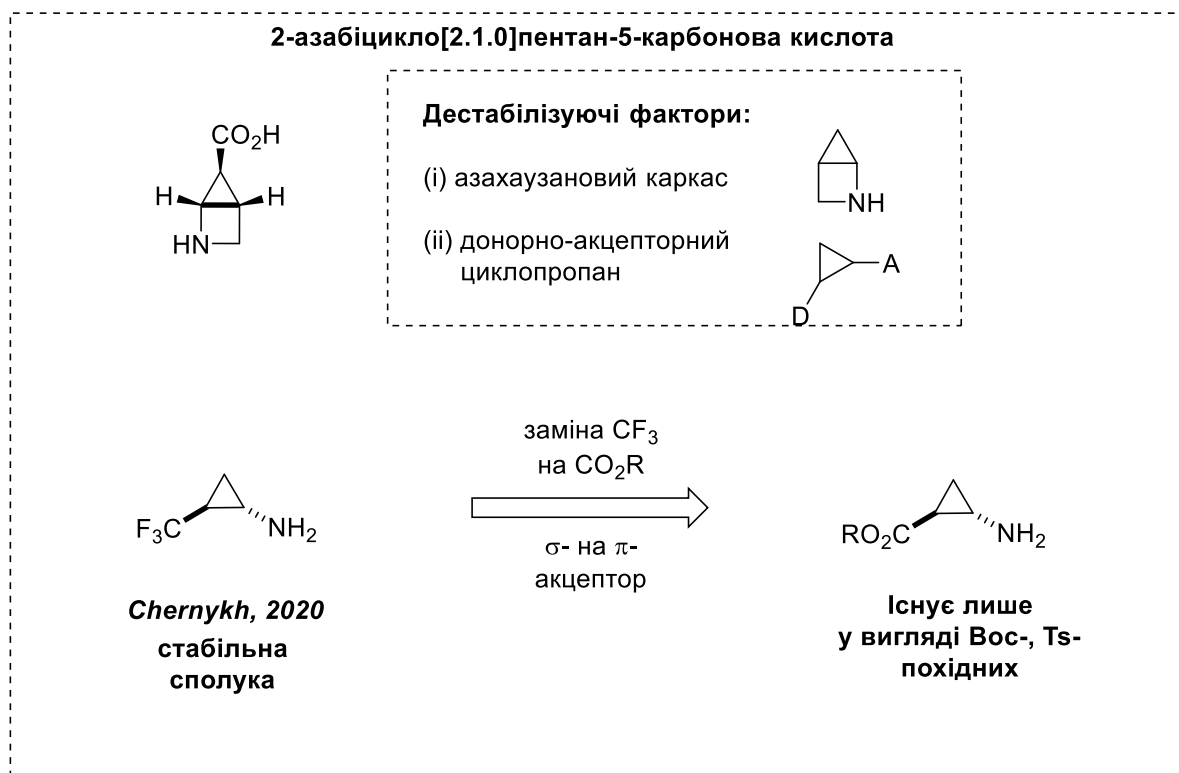


Рисунок 2.2 Дестабілізуючі фактори похідних 2-азахаузан-5-карбонової кислоти

Для прикладу, обидва стереоізомери 2-(трифторметил)циклопропанамінів є стабільними сполуками, які не мають донорно-акцепторної реакційної здатності [161], проте при переході від σ -акцепторної CF_3 -групи до π -акцепторної CO_2R -групи виникає дестабілізація циклопропанового кільця. Відповідний аміноестер є ілюзорною структурою, яка була виділена лише як Boc- або Tos-захищені похідні [162,163](рис. 2.2). Зняття захисту з аміногрупи призводить до негайного розкриття циклопропану, що в деяких випадках може бути використано як синтетичний підхід [164,165].

Цей розділ зосереджено на синтезі N-Boc-захищеної 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти та її дериватизації. Для створення передумов для подальшої перспективної розробки хімії «вивільнення напруження» для вищезгаданого азахаузанового ядра та його потенційного використання як фрагмента для відкриття ковалентних ліків, ми вирішили дослідити його толерантність в умовах поширених хімічних перетворень функціональних груп та можливість ортогонального використання обох функцій. Метою було створити набір біфункціональних будівельних блоків та продемонструвати введення азахаузанового ядра в пептиди як конформаційно обмеженого аналога β -проліну.

2.2 Синтез N-Boc-захищеного етил 2-азахаузан-карбоксилату та толерантність каркасу в умовах поширених хімічних перетворень функціональних груп

Для синтезу N-Boc-захищеного етил 2-азахаузан-карбоксилату **2.4** було використано комерційно доступний трет-бутил-3-гідроксіазетидин-1-карбоксилат **2.1** (схема 2.2). Шляхом 2-стадійної процедури через O-метилювання з подальшою обробкою $s\text{-BuLi}$ [166] було отримано трет-бутил-азет-1(2H)-карбоксилат **2.3**. Цю процедуру було успішно масштабовано до 200 г. Встановлено, що азет **2.3** є нестабільною сполукою, проте яку можна зберігати при температурі -10°C протягом одного року. Азет **2.3** було отримано

з метою перевірки можливості подальшого успішного проведення реакції циклопропанування з етилдіазоацетатом.

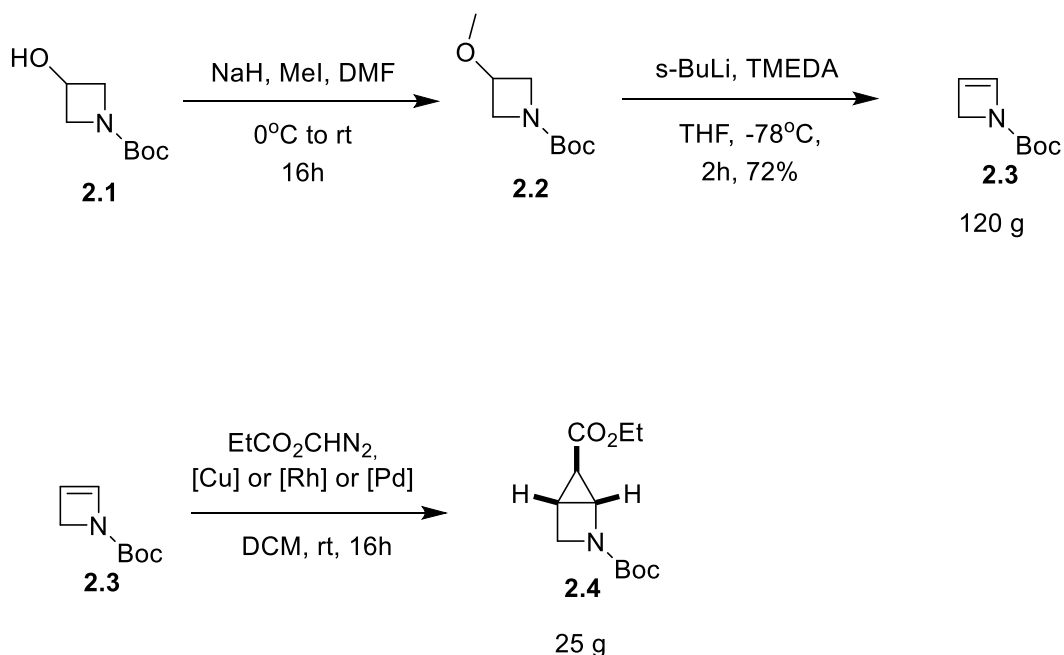


Схема 2.2 Синтез N-Вос-захищеного етил 2-азахаузан-карбоксилату **2.4**

Реакцію циклопропанування проводили в інертній атмосфері, використовуючи повільне додавання (0,1 мл/хв) діазооцтового естеру. Перші спроби були проведені з 5 мол.% Rh₂(OAc)₄ в якості каталізатора [167] на масі 1 г сполуки **2.3**. У цих умовах лише 10% бажаного продукту було виявлено в реакційній суміші за допомогою ЯМР аналізу.

	Каталізатор (5 мол%)	EtCO ₂ CHN ₂ (екв.)	Вихід (%) ^a
1	Rh ₂ (OAc) ₄	1	10
2	Rh ₂ (OAc) ₄	2	10
3	CuCl	1	Слідові кількості
4	Pd(OAc) ₂	1	Слідові кількості
5	Cu(acac) ₂	1	25
6	Cu(acac) ₂	2	30
7	Cu(acac) ₂	3	0

^a Визначено за ¹H ЯМР неочищеного продукту

Таблиця 2.1 Підбір умов реакції циклопропанування сполуки **2.3** з EtCO₂CHN₂

Спроби збільшення кількості етилдїазоацетату з 1,0 до 2,0 еквівалентів не покращило результат. Підбір умов проведення реакції циклопропанування з іншими каталізаторами, які часто використовуються для генерації карбенів та карбеноїдів, такі як CuCl [141], Pd(OAc)₂ [168], Cu(acac)₂ [169] представлено в таблиці 2.1. Всі інші умови реакції було залишено без змін. У випадку CuCl та Pd(OAc)₂ спостерігали утворення лише слідових кількостей цільової сполуки. Натомість, з Cu(acac)₂ вихід збільшився до 25% з 1,0 еквівалентом етилдїазоацетату та 30% з 2,0 еквівалентами на масі 1 г азету **2.3**. Однак подальше збільшення кількості етилдїазоацетату до 3,0 еквівалентів було безуспішним: бажаного продукту не було виявлено взагалі. При масштабуванні до 100 г азету **2.3** препаративний вихід після хроматографічного очищення знизився до 16%, таким чином було отримано 25 г естеру **2.4**. Тим не менш, враховуючи, що синтез сполуки **2.4** було реалізовано лише в три стадії, а вихідна сполука **2.1** є комерційно доступною, можна вважати розроблений протокол синтезу **2.4** у масштабі 25 г прийнятним.

На наступному етапі отриманий етиловий естер N-Вос-захищеної 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти було використано для

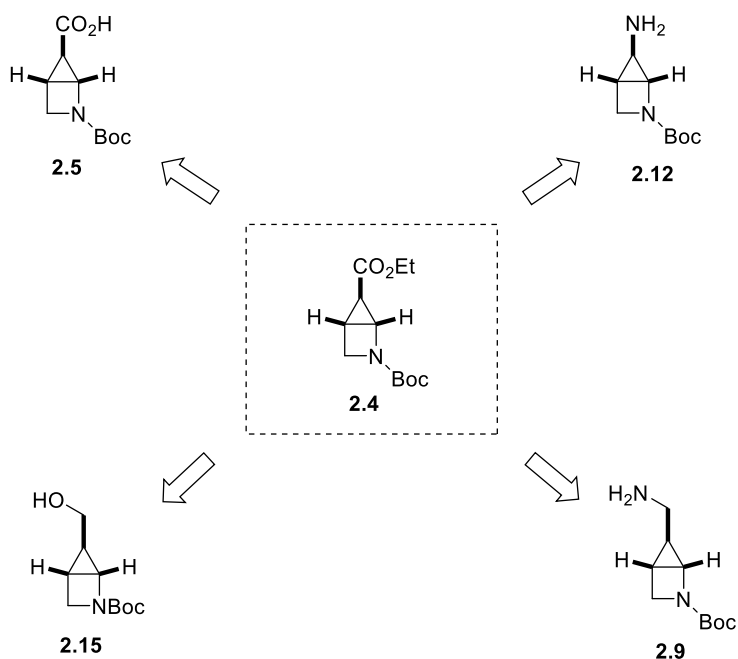


Рисунок 2.3 Поширені хімічні перетворення естерної групи

перевірки толерантності азахаузанового ядра в умовах поширених хімічних перетворень естерної групи (рис. 2.3).

N-Вос-захищену амінокислоту **2.5** було отримано шляхом лужного гідролізу естеру **2.4**. Відносну конфігурацію продукту було підтверджено рентгеноструктурним аналізом (рис. 2.5). Усі спроби отримати вільну амінокислоту **2.6** були невдалі, ймовірно, через її нестабільність (схема 2.3). Тим не менш було створено набір біфункціональних будівельних блоків та продемонстровано введення азахаузанового фрагменту в пептидний ланцюг.

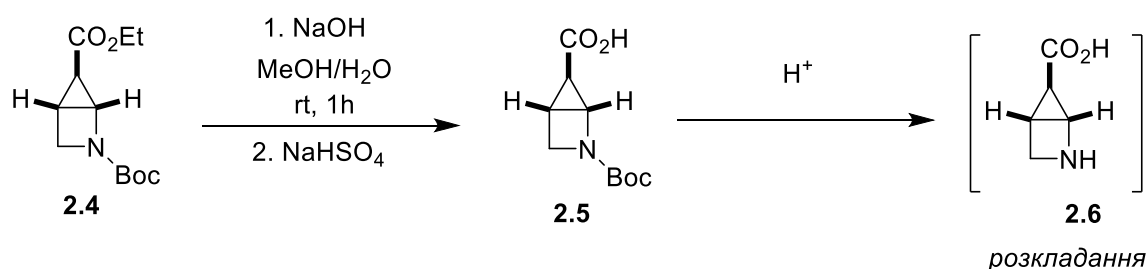


Схема 2.3 Лужний гідроліз та зняття Вос-захисту

Кислоту **2.5** піддали амідуванню за допомогою аміаку з подальшою дегідратацією, що дало нітрил **2.8**. Після відновлення нітрилу **2.8** з використанням LiAlH_4 було отримано цільовий моно-Вос-захищений діамін **2.9** з виходом 14% (схема 2.4).

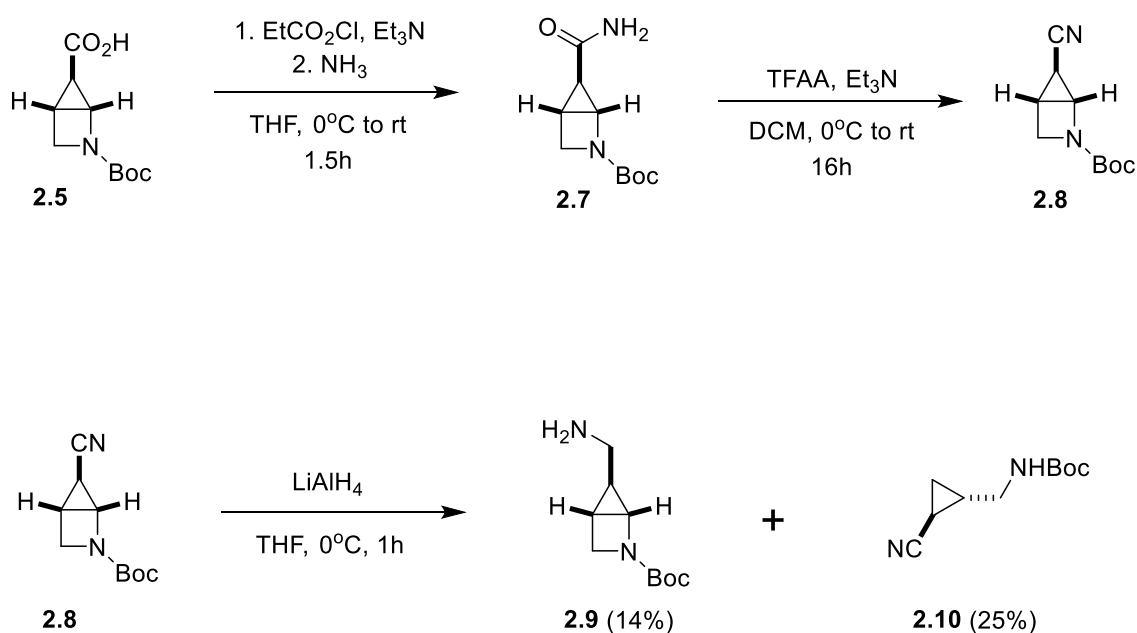


Схема 2.4 Синтез будівельного блоку **2.9**

Розкритий побічний продукт **2.10** було виділено з виходом 25%, а його структуру було підтверджено ЯМР-дослідженнями (див. Додаток 1).

PIDA-опосередковане перегрупування Гофмана[170] первинного аміду **2.7** у MeOH призвело до утворення карбамату **2.11**, однак спроби зняття захисту шляхом лужного гідролізу призвело до розкриття циклу.

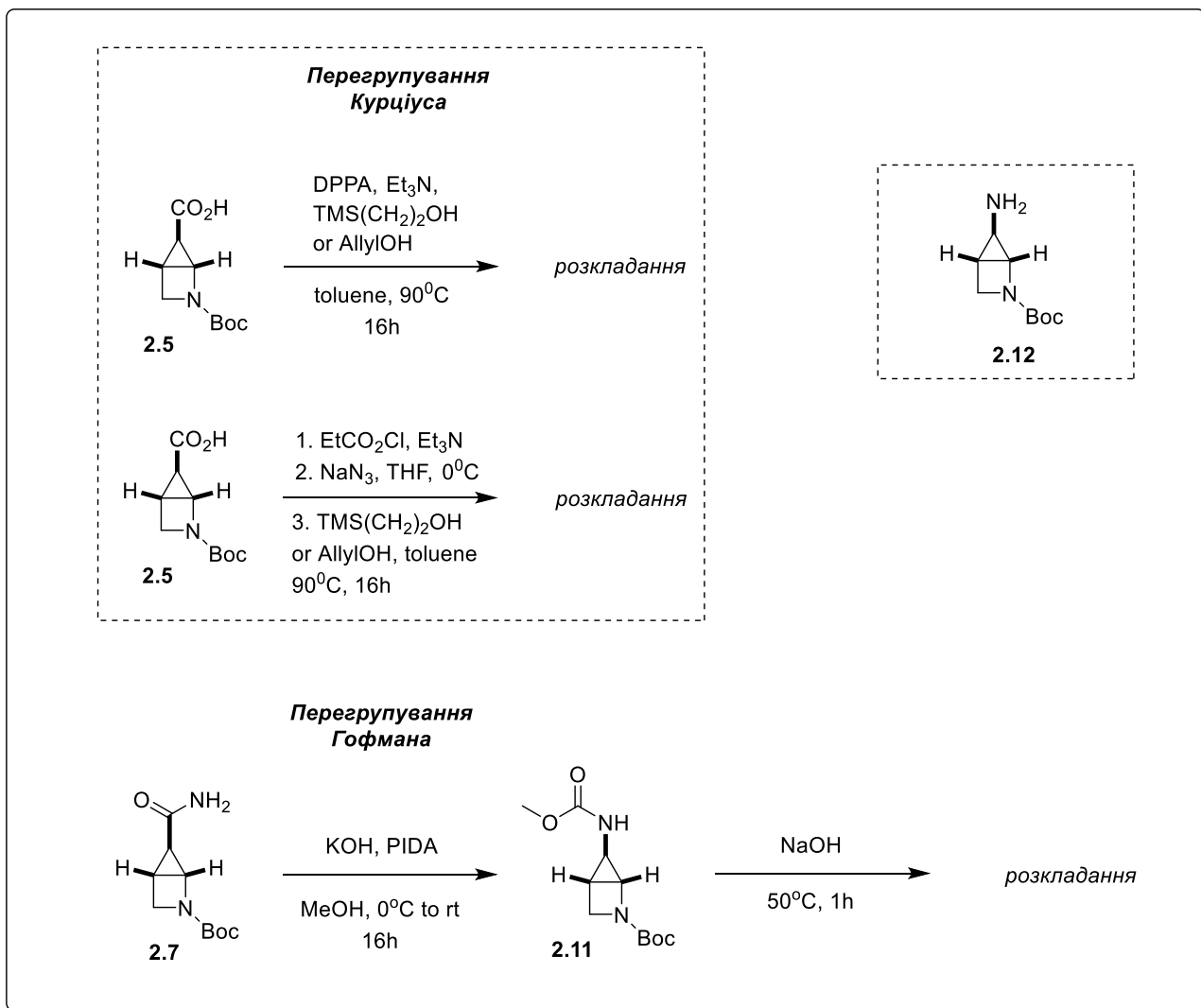


Схема 2.5 Спроби синтезу будівельного блоку **2.12**

Більше того, всі спроби виконати перегрупування Курціуса для перетворення карбонової кислоти **2.5** на амін **2.12** з використанням різних стандартних систем (EtCO₂Cl, Et₃N, потім NaN₃, TMS(CH₂)₂OH або аліловий спирт; DPPA, Et₃N, TMS(CH₂)₂OH або аліловий спирт) виявилися безуспішними (схема 2.5). Так як ні перегрупування Курціуса, ні перегрупування Гофмана не дали позитивний результат на шляху отримання

аміну **2.12**, щоб вирішити цю проблему, карбонову кислоту **2.5** було перетворено на гідроксамову кислоту **2.13**. Перегрупування Лоссена [171] сполуки **2.13** з приєднанням до проміжного ізоціанату алілового спирту призвело до утворення карбамату **2.14**. Pd-опосередковане зняття захисної алілкарбаматної групи зрештою призвело до отримання цільового аміну **2.12** (схема 2.6).

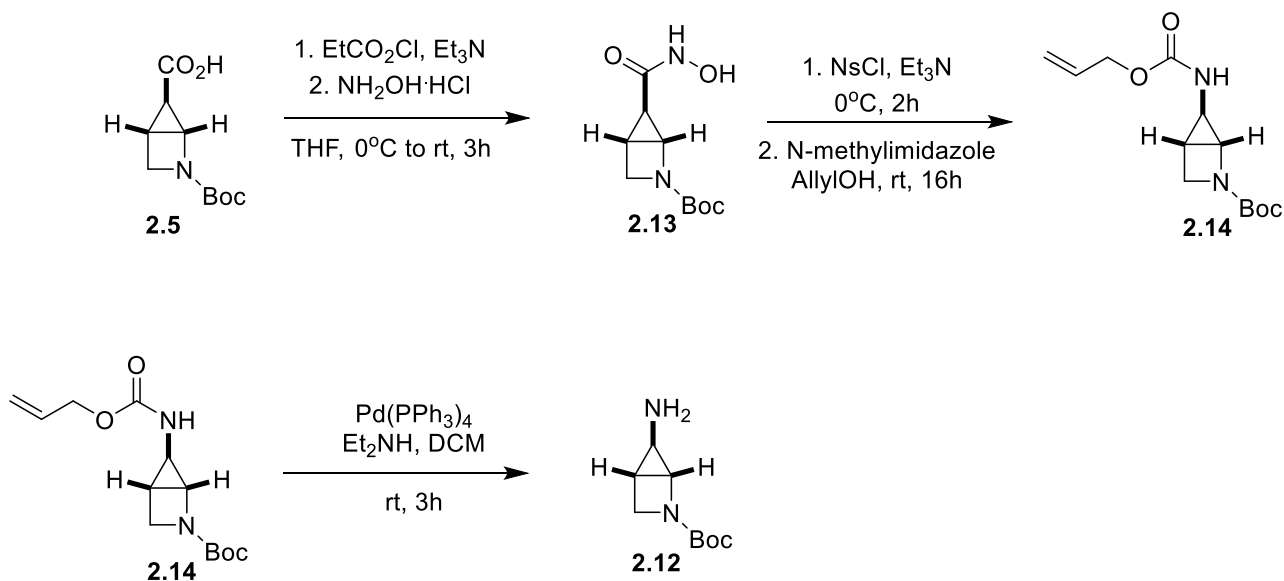


Схема 2.6 Синтез аміну **2.12** шляхом перегрупування Лоссена

Також було виявлено, що азахузановий фрагмент естеру **2.4** стабільний при відновленні боргідридом літію, що призвело до утворення N-Boc-захищеного аміноспирту **2.15**. М'яке зняття захисної групи за допомогою TFA дало аміноспирт **2.16** у формі трифторацетату (схема 2.7).

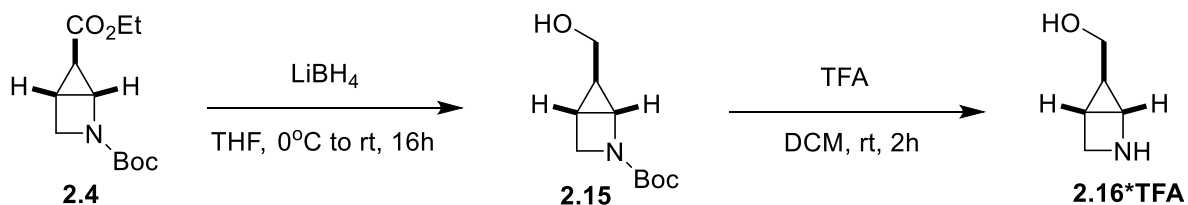


Схема 2.7 Синтез амінолу **2.16**

Слід зазначити, що перетворення π -акцепторної естерної групи $-\text{CO}_2\text{Et}$ на інші у сполуках **2.9**, **2.12**, **2.15** та **2.16** призвело до втрати вищезгаданого дестабілізуючого фактора «донор-акцептор». Таким чином, ці сполуки стають

стабільними до стандартних перетворень і можуть розглядатися як перспективні будівельні блоки для медичної хімії.

2.3 Аналіз графіків вихідних векторів.

Для оцінки структурних особливостей 2,5-дизаміщеного 2-азахаузанового каркасу та його потенціалу для ізостеричних заміщень було застосовано аналіз графіків вихідних векторів (EVP) [172,173], який раніше вже використовувався для опису молекулярної геометрії різних циклічних систем (рис 2.4).

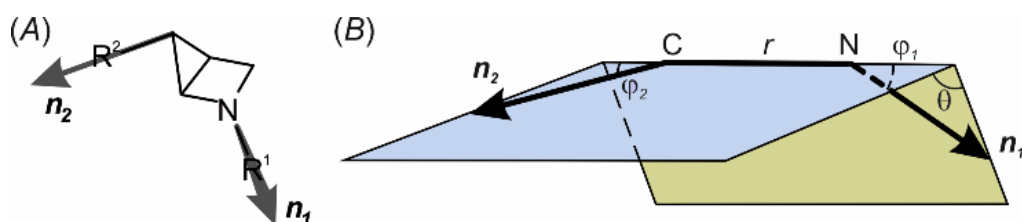


Рисунок 2.4 (А) Визначення вихідних векторів n_1 та n_2 (В) Визначення геометричних параметрів r , ϕ_1 , ϕ_2 , та θ

Графіки вихідних векторів отримані шляхом відображення відповідних точок даних у координатах $r - \theta$, $\theta - \phi_1/\phi_2$, а іноді $\phi_1 - \phi_2$. Раніше повідомлялось, що моноциклічні каркаси займають певні області в EVP ($\alpha-\epsilon$), характерні для певних розташувань функціональних груп [173] (рис 2.6).

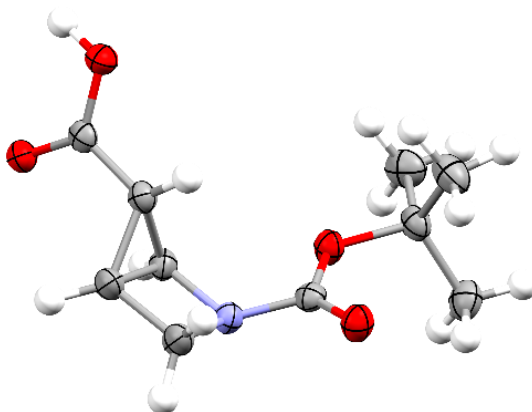


Рисунок 2.5 Молекулярна структура сполуки 2.5 (еліпсоїди зображені з 50% ймовірністю)

На основі рентгеноструктурного аналізу сполуки **2.5** (рис 2.5) було встановлено такі значення для наступних геометричних параметрів: $r = 2.44 \text{ \AA}$, $\varphi_1 = 39^\circ$, $\varphi_2 = 33^\circ$, та $|\theta| = 90^\circ$. Як видно з рисунку 2.6, 2,5-дизаміщений 2-азахаузановий каркас знаходиться в області ε EVP, де знаходяться 1,3-дизаміщені похідні піролідину (і меншою мірою – піперидину). Тим не менш, 1,3-дизаміщені піролідини відомі своєю конформаційною гнучкістю: відповідні кутові параметри φ_1 та θ можуть змінюватися в широких діапазонах ($r = 2.28\text{--}2.43 \text{ \AA}$, $\varphi_1 = 28\text{--}82^\circ$, $\varphi_2 = 17\text{--}33^\circ$, $\theta = 36\text{--}167^\circ$). З цієї точки зору похідні 2-азахаузану, досліджені в цій роботі, можна розглядати як тривимірні жорсткі ізостери піролідину, що демонструють набагато кращий конформаційний контроль.

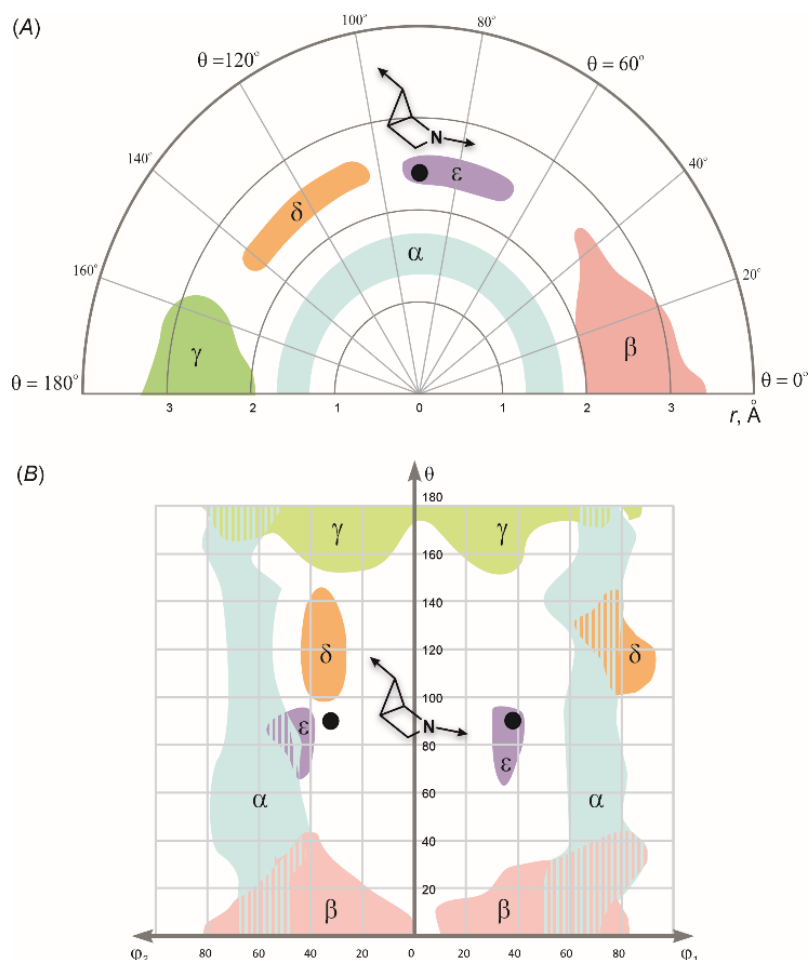


Рисунок 2.6 2,5-дизаміщений 2-азахаузановий каркас зображений в (A) $r - \theta$ (полярних координатах); (B) $\theta - \varphi_1/\varphi_2$ координатах. Визначення областей

$\alpha - \varepsilon$ [173]

2.4 Введення 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти в пептидний ланцюг.

Заключна частина цієї роботи була присвячена дослідженню можливості використання N-Вос-захищеної кислоти **2.5** у синтезі пептидів та її хірального розділення для подальшого використання в оптично чистому стані. На відміну від блоків **2.9**, **2.12**, **2.15** та **2.16**, введення амінокислотного фрагменту **2.5** у пептидний ланцюг на всіх стадіях є ризикованим через вищезгаданий дестабілізуючий фактор «донор-акцептор». Хіральне розділення для N-Вос-захищеної кислоти **2.5** було реалізовано за допомогою хіральної хроматографії. Підбір умов для хроматографії було розпочато з системи гексан:ізопропанол = 70:30, проте піки енантіомерів (**5S**)-**2.5** та (**5R**)-**2.5** перекривалися. Додавання TFA (1 мл на літр гексану) дещо покращило роздільну здатність, проте система була занадто полярною. Менш полярні системи, такі як гексан:ізопропанол = 90:10 та гексан (0,1% TFA):ізопропанол = 90:10, дали кращі результати. Після короткого дослідження було підібрано відповідні умови для препаративної хроматографії: колонка Chiralpak IC (250x20 мм, 5 мкм), швидкість потоку 14 мл/хв, рухома фаза гексан:ізопропанол = 90:10 (див. Додаток 1). Таким чином було розділено рацемат **2.5** і відповідно отримано чисті енантіомери (близько 100 мг кожен). Для встановлення абсолютної конфігурації спроби вирощування кристалів з «важкими» катіонами, такими як K⁺ або Cs⁺, не мали успіху. В роботі [131] було продемонстровано відновлення зв'язку C-C для вищезгаданого антибіотику SF-1836 з утворенням L-проліну. Тож для вирішення завдання було проведено каталітичне гідрування одного з отриманих енантіомерів, (**5S**)-**2.5** з утворенням N-Вос-захищеного β-проліну **2.17**. S-конфігурація **2.17** була визначена в цьому експерименті. Однак спостерігалася часткова інверсія (близько 13%, тобто 74% її отриманого матеріалу: хіральний аналіз проведено колонкою Chiralpak IC (250x4,6 мм, 5 мкм), швидкість потоку 0,6 мл/хв, гексан:ізопропанол:метанол = 70:15:15 (див. Додаток 1)). Обидва енантіомери амінокислоти **2.5** були перетворені на аміді **2.18a** та **2.18b** шляхом класичного

НАТУ-опосередкованого сполучення з оптично активним похідним фенілаланіну.

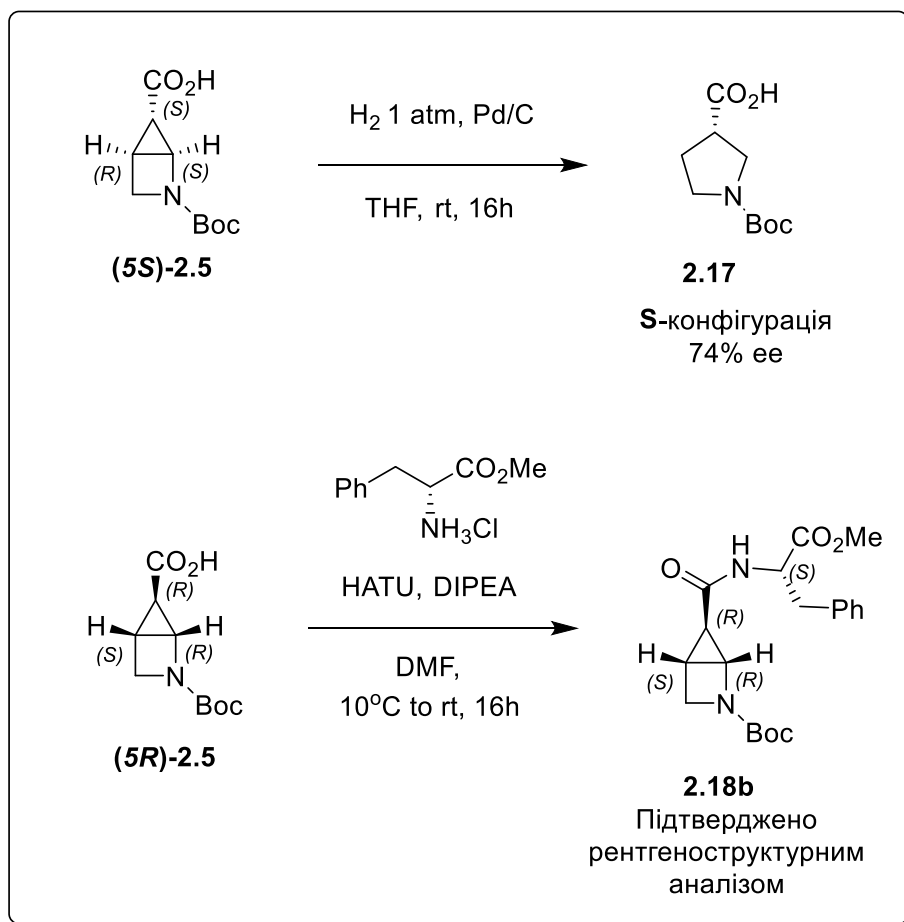
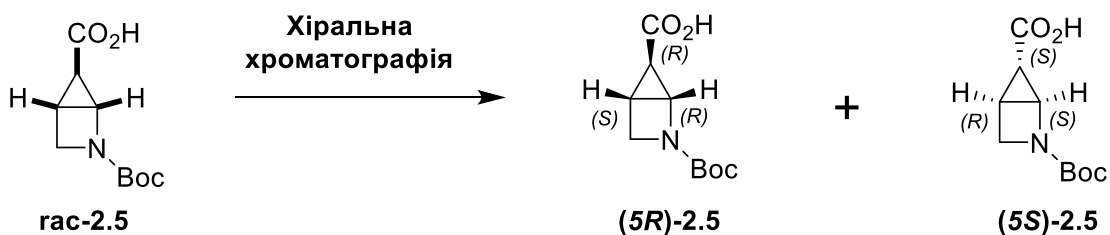


Схема 2.8 Хіральне розділення **rac-2.5** та встановлення абсолютної конфігурації

Монокристали **2.18b** були вирощені для рентгеноструктурного аналізу (рис. 2.7). Таким чином, абсолютні стереохімічні конфігурації сполук **2.5** та сполук **2.18** були безсумнівно визначені (схема 2.8).

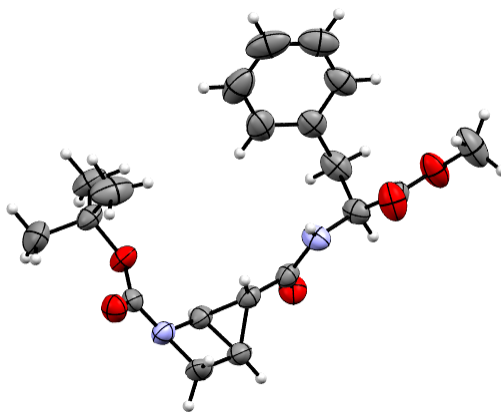


Рисунок 2.7 Молекулярна структура сполуки **2.18b** (еліпсоїди зображені з 50% ймовірністю)

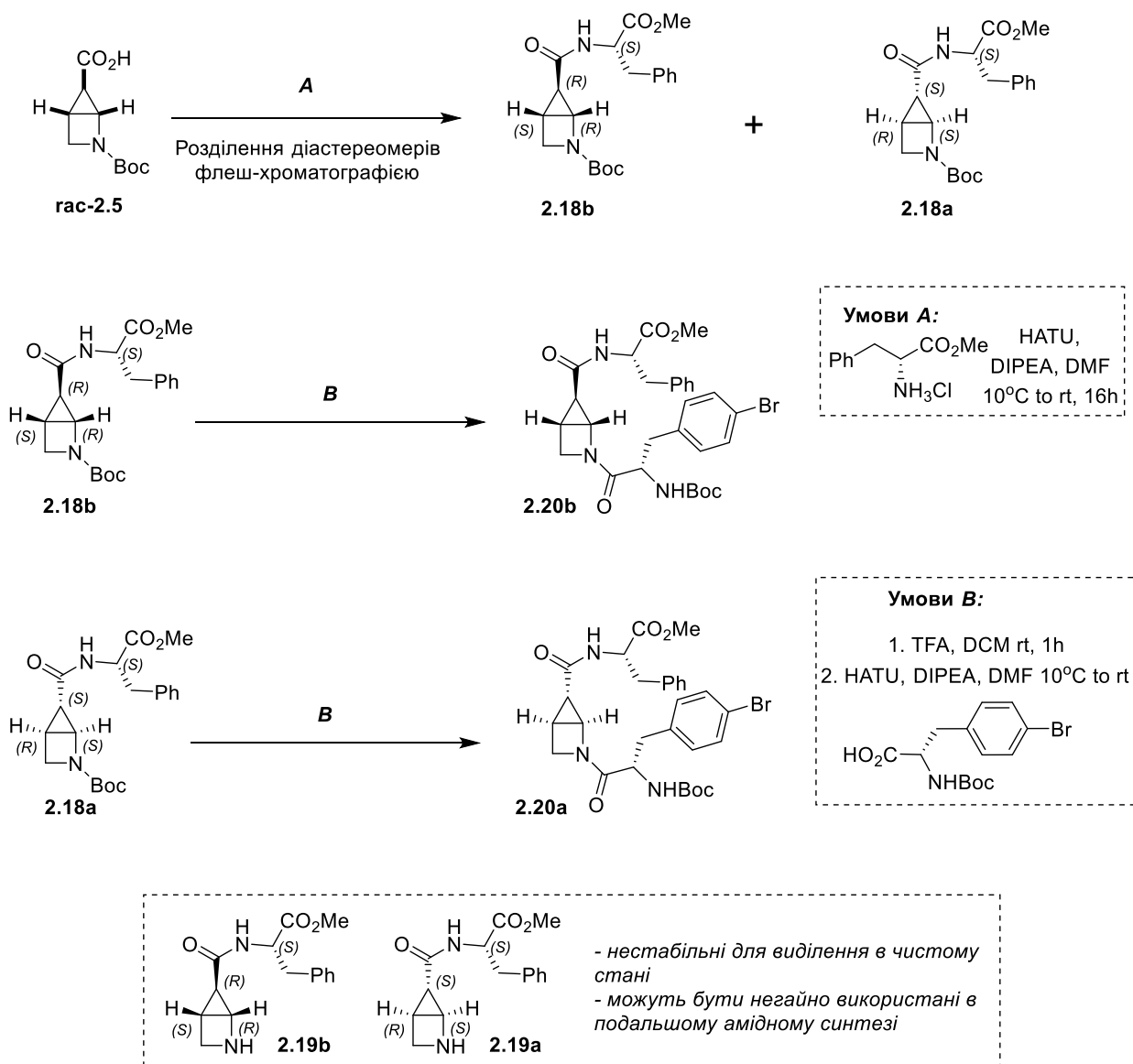


Схема 2.9 Синтез трипептидоподібних сполук **2.20a** та **2.20b**

Слід зазначити, що амід **2.18a** та **2.18b** були також синтезовані незалежно з рацемічної амінокислоти **2.5** з подальшим ахіральним хроматографічним розділенням діастереомерної суміші. Зняття Вос- захисту з амідів **2.18** за допомогою TFA призводить до утворення «донорно-акцепторних» азахаузанів **2.19a** та **2.19b**, які виявилися нестабільними для виділення в чистому стані. Але зниження π -акцепторної здатності амідної групи порівняно з естерною ($\sigma_p(\text{CO}_2\text{H}) = 0,45$; $\sigma_p(\text{CO}_2\text{Me}) = 0,45$; $\sigma_p(\text{CO}_2\text{NH}_2) = 0,36$ [174]) дозволяє використовувати отримані аміни в розчині в наступному НАТУ-опосередкованому амідному сполученні. Це було проілюстровано синтезом двох діастереомерних трипептидоподібних сполук **2.20a** та **2.20b** (схема 2.9) (хіральний аналіз сполук **2.20a** та **2.20b** – див. Додаток 1)

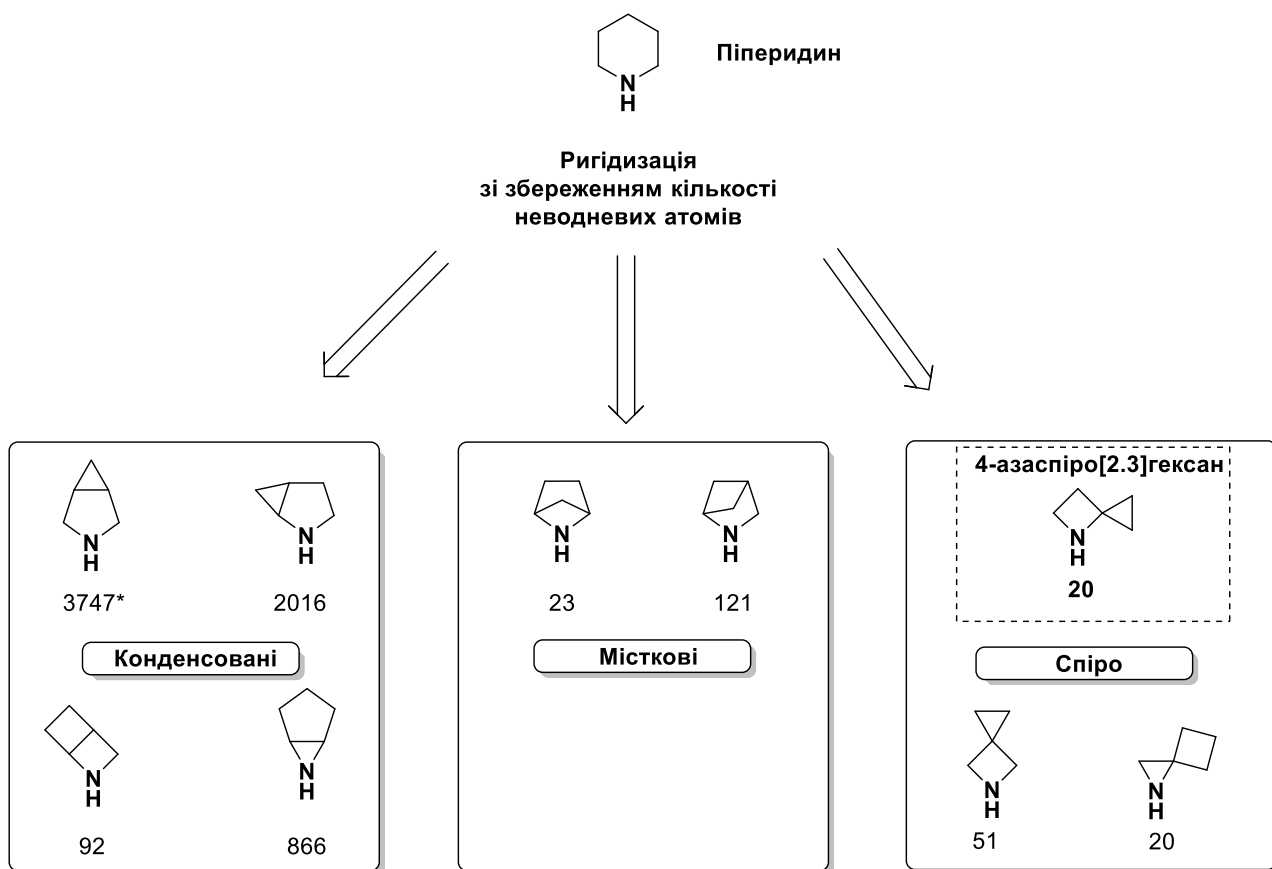
2.5 Проміжні висновки.

Таким чином було розроблено препаративний спосіб отримання N-Вос- захищеного етил-2-азахузан-5-карбоксилату. Незважаючи на низький вихід на стадії циклопропанування (30%), доступність вихідних матеріалів та надійність процедур дозволяють отримувати сполуку в кількості 25 г за одну синтетичну послідовність. Синтетичну корисність відповідної кислоти було доведено шляхом перетворення карбоксильної групи на інші цінні для медичної хімії будівельні блоки. Аналіз графіків вихідних векторів 5-функціоналізованих 2-азахузанів показав, що каркас може бути використаний як ізостер 3-заміщеного піролідину з набагато кращим конформаційним контролем. Незважаючи на внутрішню нестабільність похідних 2-азахузан-5-карбонової кислоти через їх напружене азахузанове ядро та донорно-акцепторний циклопропановий фрагмент, було продемонстровано методологію їх вбудовування в пептидний ланцюг.

РОЗДІЛ 3. 4-АЗАСПІРО[2.3]ГЕКСАН ЯК ІЗОСТЕР ПІПЕРИДИНУ: МУЛЬТИГРАМОВИЙ СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНА ТА СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА

3.1 Літературна довідка.

Піперидин – це циклічний амін, який широко зустрічається в природних сполуках і використовується в синтезі сполук з різними терапевтичними властивостями [175,176,177]. Будучи універсальним каркасом, піперидинове кільце може бути додатково модифіковане для створення різноманітних потенційних фармакофорів із заданими фізико-хімічними параметрами. Одна з таких структурних модифікацій включає жорсткість, яка часто досягається шляхом введення конденсованих, місткових або спіроциклічних фрагментів і має суттєвий вплив на молекулярні властивості в контексті розробки лікарських засобів [178,179,180,181,182].



*Кількість посилань в базі
даних Reaxys

Рисунок 3.1 Жорсткі аналоги піперидину (6 неводневих атомів)

На сьогоднішній день жорсткі аналоги піперидину, що мають однакову кількість неводневих атомів у кільцевій системі, здебільшого представлені конденсованими біциклічними системами (майже 7000 публікацій згідно з базою даних Reaxys [183], рис. 3.1). Найяскравішими прикладами препаратів, що містять жорсткі конденсовані біциклічні аналоги піперидину, є протидіабетичний засіб саксагліптин та антигепатитний засіб боцепревір.

Водночас, місткові та особливо спіроциклічні аналоги піперидину, що зберігають шість неводневих атомів у кільцевій системі, були значною мірою недооцінені. Зокрема, 4-азаспіро[2.3]гексановий каркас (рис 3.1) особливо погано охарактеризований, тоді як ізомерний 5-азаспіро[2.3]-гексан [70,79,94,95] та азаспіро[3.3]гептани [51,57,64,109,112,183] вже були ідентифіковані як ізостери піперидину в низці досліджень (рис. 3.2).

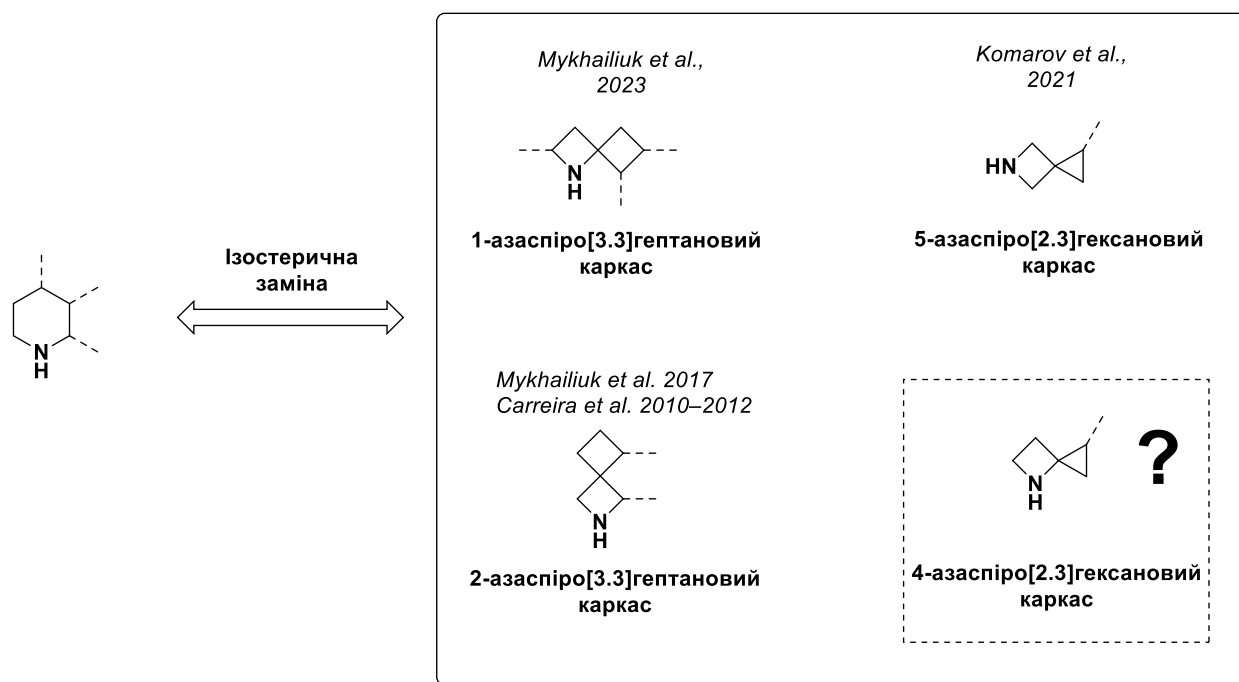


Рисунок 3.2 Відомі спіроциклічні ізостери піперидину

У цьому розділі ми пропонуємо 4-азаспіро[2.3]гексан як перспективний ізостер піперидину для широкого застосування в медичній хімії. Ми мали на меті розробити препаративний метод синтезу вихідного спіроциклічного аміну, його дифторованих та біс-дейтерованих аналогів, а також кількох біфункціональних похідних. А також надалі провести фізико-хімічну та

структурну характеристику каркасу за допомогою вимірювань pK_a , $\text{Log}P$ та аналізу діаграми вихідних векторів (EVP) на основі отриманих даних рентгеноструктурного аналізу.

3.2 Синтез похідних 4-азаспіро[2.3]гексану.

Раніше побудова 4-азаспіро[2.3]гексанового ядра проводилася за допомогою реакції Кулінковича-де Мейєра з Вп-захищеного β -лактаму **3.1a** [117,119] (схема 3.1 (A)) або шляхом циклопропанування метиленазетидину **3.3a** [122], отриманого в процесі елімінування (схема 3.1 (B)).

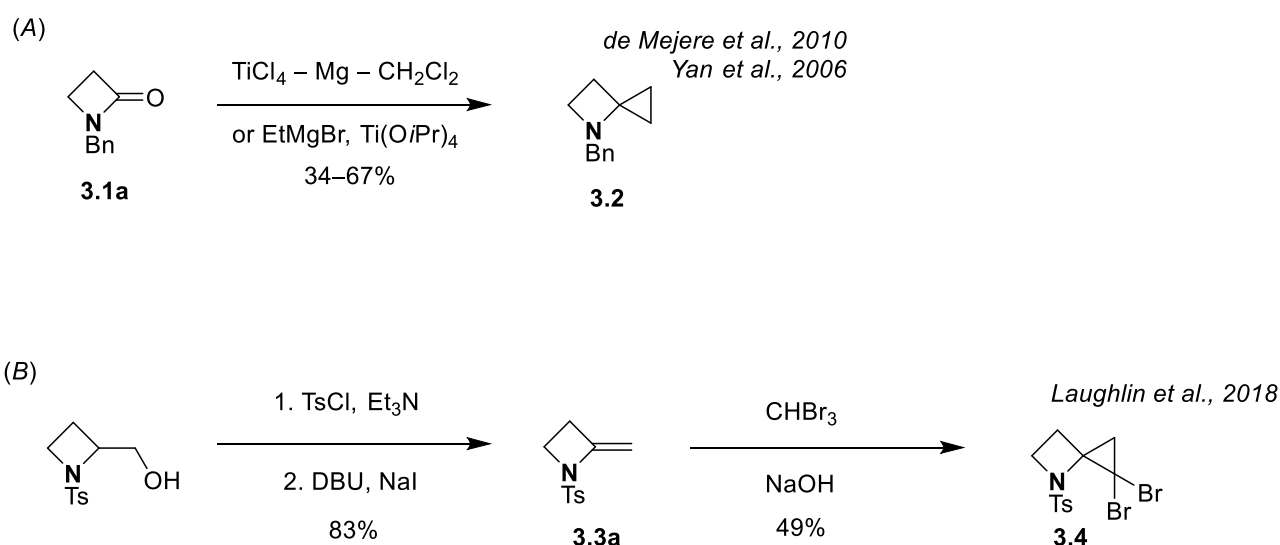


Схема 3.1 Відомі методи синтезу похідних 4-азаспіро[2.3]гексану

Оскільки на меті також була функціоналізація циклопропанового кільця, другу стратегію, що основана на циклопропануванні олефінів, було обрано як більш доцільну (схема 3.1 B). Незважаючи на малу кількість стадій та простоту синтетичних перетворень, очевидним недоліком обох методів є проблеми зі зняттям N-бензил та N-тозил захисних груп з 4-азаспіро[2.3]гексанового каркасу в контексті напруженого цільового спіроциклічного мотиву, що в результаті унеможливорює використання сполук **3.2**, **3.4** в якості будівельних блоків для потреб медичної хімії. Щоб уникнути цієї проблеми, при цьому зберігаючи можливість функціоналізації циклопропанового кільця, ми розглянули альтернативні захисні групи та альтернативні підходи до

отримання похідних єнаміну **3.3**. Дуже перспективний метод включав олефінування β -лактамів **3.1** диметилтитаноценом (реагент Петасиса **3.6a**, Cr_2TiMe_2 [185]) (схема 3.2).

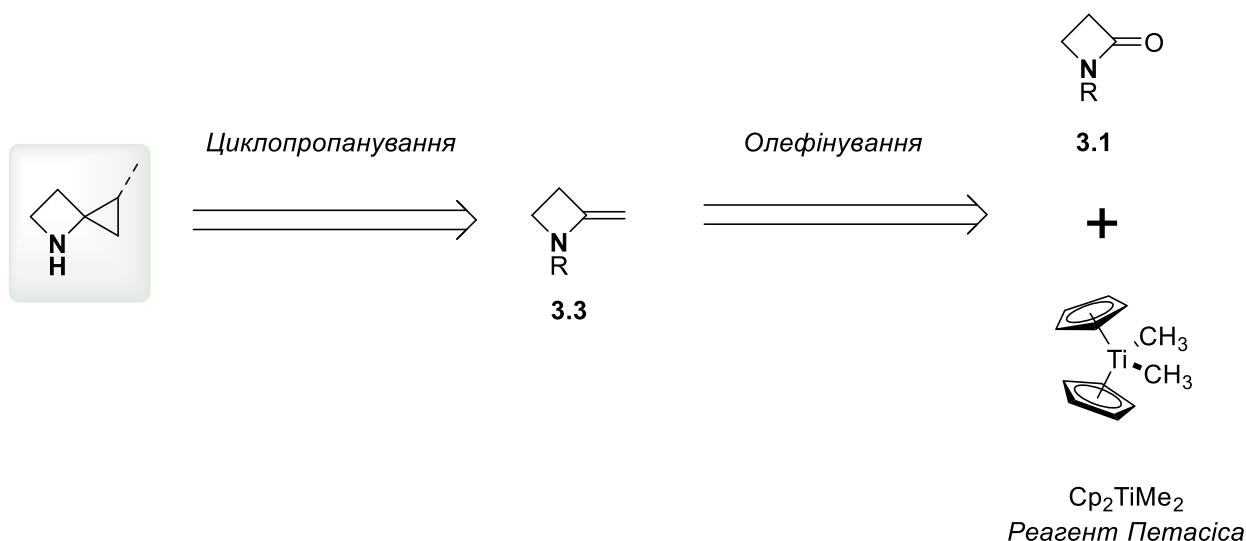


Схема 3.2 Ретросинтетичний аналіз

Хоча цей протокол був застосовний до багатьох N-захищених лактамів [186,187], попередньо лише C-заміщені похідні сполуки **3.1** успішно використовувалися в цьому перетворенні [188,189,190], більше того відповідні продукти були схильні до розкриття кільця після виділення [191].

В якості вихідної сполуки було обрано N-Вос-захищений лактам **3.1b**, для уникнення проблем зі зняттям захисної групи з 4-азаспіро[2.3]гексанового каркасу.

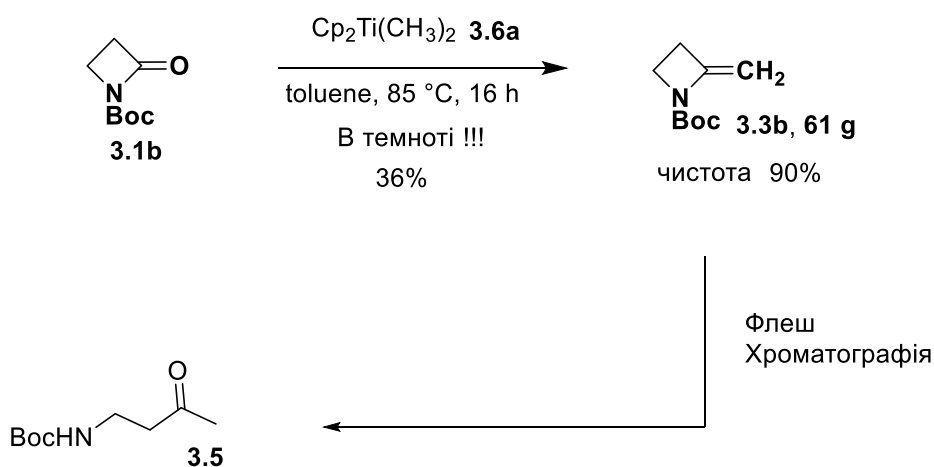


Схема 3.3 Олефінування N-Вос-захищеного лактаму **3.1b**

Початковим етапом дослідження було вивчення реакції сполуки **3.1b** та свіжоприготованого толуольного розчину диметилтитаноцену **3.6a** [192] (1,3 екв., 85 °C) (схема 3.3). За цих умов цільовий метиліденазетидин був отриманий з виходом 36% зі 100% конверсією вихідної сполуки, що підтверджено даними ^1H ЯМР-спектроскопії. Реакція супроводжувалася значним утворенням смоли, ймовірно внаслідок полімеризації продукту. В той же час очищення продукту методом колонкової хроматографії виявилось неможливим, призводячи лише до утворення продукту розкриття кільця **3.5**. У зв'язку з чим сполуку **3.3b** було виділено шляхом розтирання неочищеної речовини, отриманої після концентрування реакційної суміші, з сухим гексаном з подальшим фільтруванням, випаровуванням та вакуумною дистиляцією. Таким чином, після дистиляції похідну енаміну **3.3b** було отримано з чистотою 90% у масштабі до 61 г з виходом приблизно 36% та використано в подальших перетвореннях без додаткового очищення.

Беручи до уваги нещодавні успішні розробки ліків на основі дейтерованих сполук [193,194,195], ми паралельно розпочали дослідження включення дейтерію до цільової спіроциклічної системи. На основі відомого протоколу приготування $\text{Cr}_2\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$ [192] було розроблено метод одержання $(\text{CD}_3)_2\text{TiCr}_2$ із застосуванням CD_3MgI як вихідної сполуки (схема 3.4). Оптимізація умов отримання дейтерованого реагенту Петасіса **3.6b** приведені в таблиці 3.1.

В першому експерименті не вдалося отримати CD_3MgI в розчині THF, для вирішення цієї проблеми для генерації магнійорганічної сполуки розчинник було замінено на Et_2O , і як результат в наступних експериментах CD_3MgI було отримано з повною конверсією та кількісним виходом. На наступному етапі пошуку оптимальних умов для приєднання CD_3MgI до Cr_2TiCl_2 було встановлено, що реакція не відбувається в розчині Et_2O , а також в $\text{Et}_2\text{O}/\text{toluene}$. В шостому експерименті свіжоприготований розчин CD_3MgI в Et_2O додавали до суспензії Cr_2TiCl_2 в THF/toluene та отримали цільовий дейтерований реагент Петасіса **3.6b** з виходом 75%. Так як за цих умов

спостерігали неповну конвесію Cr_2TiCl_2 , час та температуру було збільшено (таблиця 3.1, експерименти 7, 8). В результаті дейтерований реагент Петасіса **3.6b**, $\text{Cr}_2\text{Ti}(\text{CD}_3)_2$, [185,196], був отриманий у вигляді розчину в толуолі (близько 41% w/w згідно з ^1H ЯМР спектром, розрахований вихід 90%)

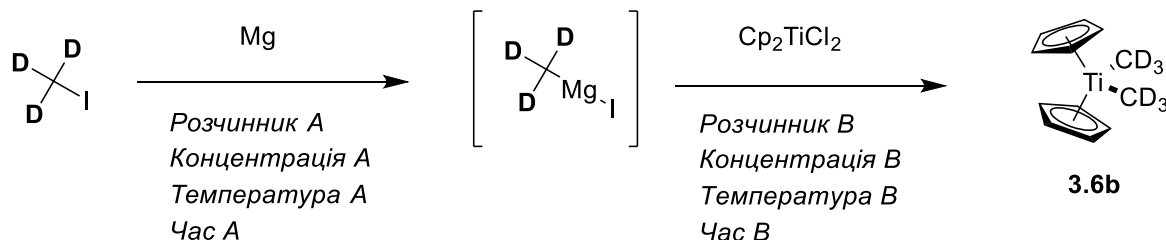


Схема 3.4 Синтез $\text{Cr}_2\text{Ti}(\text{CD}_3)_2$

	Розчинник А	Конц. А, М	Температура А, °С	Час А, год	Розчинник В	Конц. В, М	Температура В, °С	Час В, год	Вихід %	
1	THF	2.5	Кип'ятіння	2		0.5			0 ^[a]	
2	Et ₂ O	2.65			toluene		0	2	0 ^[b]	
3									0 ^[c]	
4									10	0
5									0	
6							0–10	75		
7								4	85	
8							toluene/THF	15	5	90

^[a] Невдача на етапі генерації реактиву Грін'єра. ^[b] До суспензії реактиву Грін'єра додавали титаноцендихлорид. ^[c] Тут і нижче розчин CD_3MgI в Et_2O додавали до суспензії титаноцендихлориду у відповідному розчиннику.

Таблиця 3.1 Оптимізація синтезу $\text{Cr}_2\text{Ti}(\text{CD}_3)_2$

Реакція лактаму **3.1b** з $\text{Cr}_2\text{Ti}(\text{CD}_3)_2$ виявилася більш повільною порівняно з недейтерованим аналогом і вимагала тривалого нагрівання, що ймовірно пов'язано з кінетичним ізотопним ефектом дейтерію [185]. Після обробки неочищеного матеріалу згідно з вищезгаданим протоколом, сполука **3.3b-d₂** була отримана з виходом 18% та чистотою 75-80% (схема 3.5). Отриману

сполуку використовували в подальших перетвореннях без додаткового очищення для уникнення потенційного розкриття циклу.

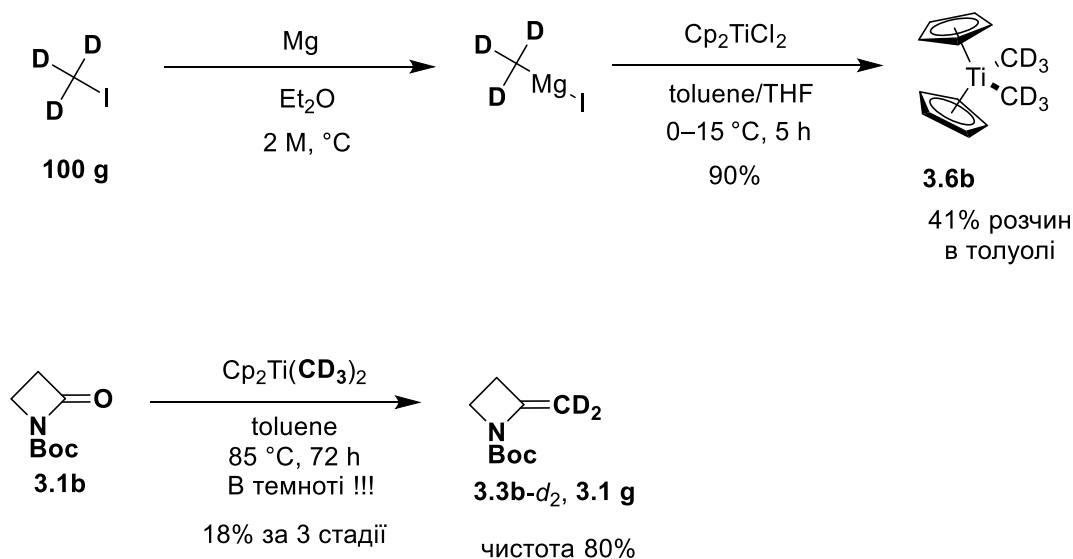


Схема 3.5 Олефінування з $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CD}_3)_2$

Циклопропанування похідної енаміну **3.3b** з $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2$ [91] дало N-Вос-захищений амін **3.7** з виходом 45%. Обробка сполуки **3.7** трифтороцтовою кислотою призвела до отримання спіроциклічного аналога піперидину **3.8** (95%, у вигляді трифторацетату) (схема 3.6).

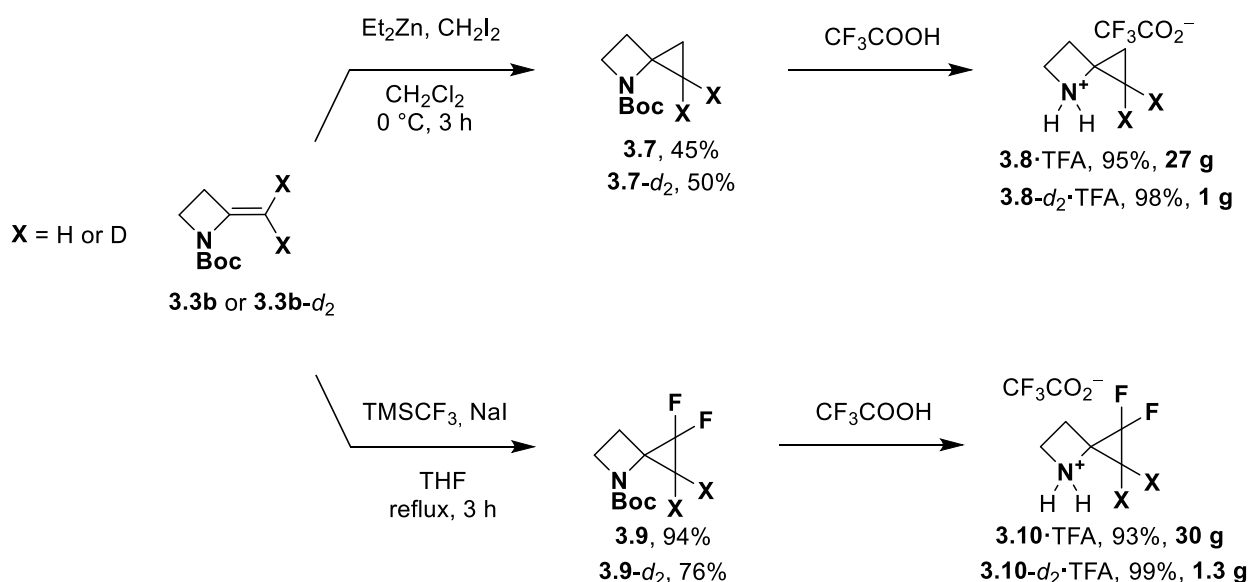
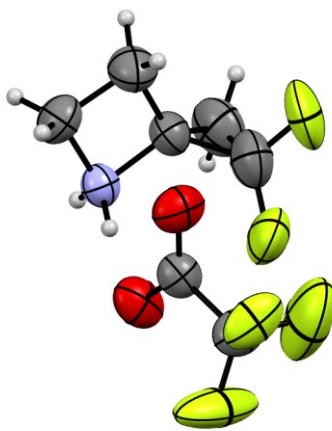


Схема 3.6 Реакція Сіммонса-Сміта та гем-дифторциклопропанування сполук **3.3b** та **3.3b-d₂**

Введення сполуки **3.3b-d₂** у ту саму реакційну послідовність дало відповідні дейтеровані сполуки **3.7-d₂** та **3.8-d₂** з виходами 50 та 98% ізольованих сполук відповідно.

Спочатку гем-дифторциклопропанування похідних енаміну **3.3b** та **3.3b-d₂** за участю системи $\text{TMSCF}_3\text{-NaI}$ з використанням або звичайних [85] або протоколів «повільного додавання» [84,197] було безрезультатним. Після деякої оптимізації бажані перетворення були досягнуті шляхом повільного додавання надлишку TMSCF_3 (3,5 екв.) до попередньо змішаного розчину алкену **3.3b** або **3.3b-d₂**, TMSCF_3 (1 екв.), NaI (20% моль) та реагенту Петасіса (Me_2TiCr_2 , 5% моль) у тетрагідрофурані (THF) (1 M). Очищення сполук за допомогою колонкової хроматографії дало цільові продукти **3.9** та **3.9-d₂** з виходами 94 та 76% відповідно. Зрештою, зняття карбаматної захисної групи в кислих умовах призвело до отримання фторованих спіроциклічних аналогів піперидину **3.10** та **3.10-d₂** з виходами 93 та 99% відповідно. Структуру сполуки **3.10** було підтверджено рентгеноструктурним аналізом (рис. 3.3).



cis-**3.11** (dr 5:1 згідно зі спектрами ^1H ЯМР), яку вдалося отримати у масштабі до 86 г (схема 3.7). Отриману суміш було легко розділено за допомогою колонкової хроматографії.

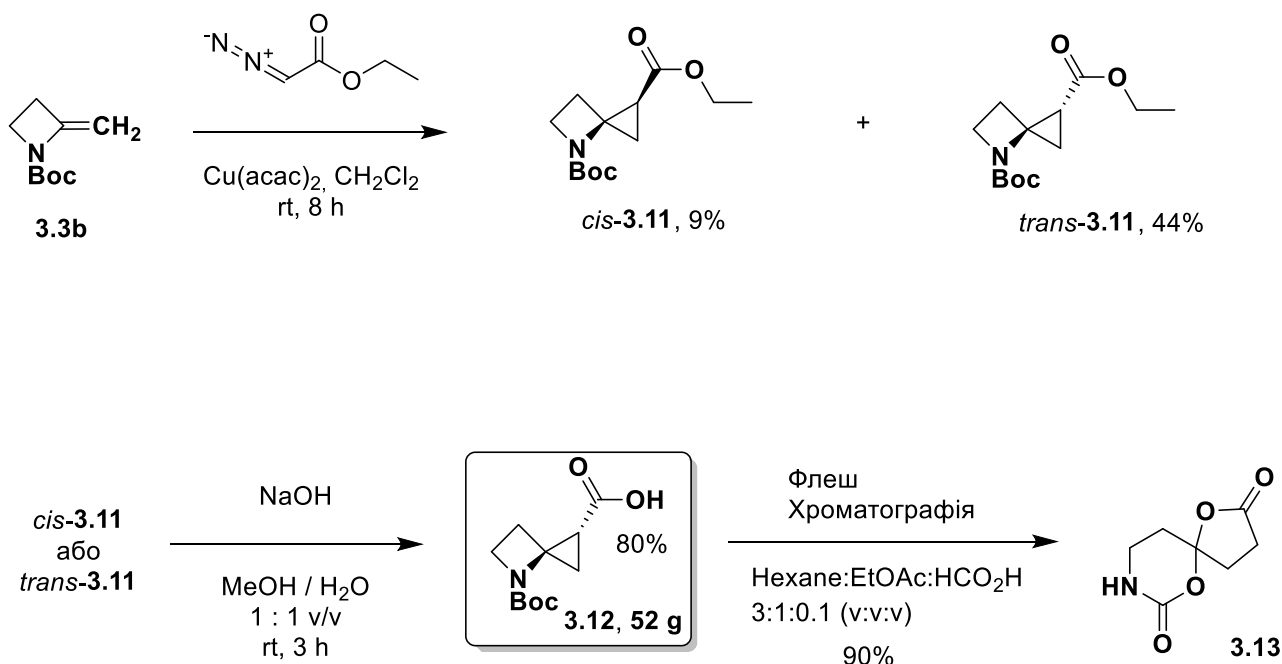


Схема 3.7 Циклопропанування похідної енаміну **3.3b** з $\text{EtCO}_2\text{CHN}_2$

Лужний гідроліз *cis*-**3.11** або *trans*-**3.11** призвів до утворення транс-ізомерної N-Вос захищеної амінокислоти **3.12**, яку було виділено з виходом 80% після перекристалізації з *t*-BuOMe/Hexane.

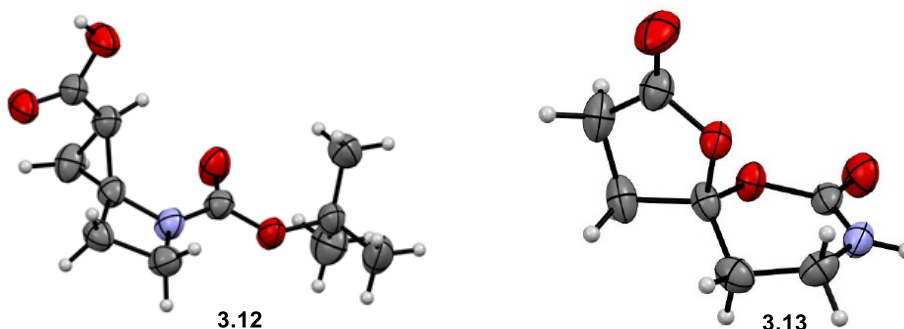


Рисунок 3.4 Молекулярні структури сполук **3.12** та **3.13** (еліпсоїди зображені з 50% ймовірністю)

Варто зазначити, що початкова спроба очистити брудний продукт **3.12** за допомогою колонкової хроматографії в кислих умовах була невдалою та

призвела до отримання продукту рециклізації **3.13** з виходом 90%. Структури сполук **3.12** та **3.13** було підтверджено рентгеноструктурним аналізом (рис. 3.4)

Перегрупування Курціуса карбонової кислоти **3.12** через змішаний ангідрид після приєднання до утвореного ізоціанату алілового спирту дало ортогонально захищену похідну діаміну **3.14**. Обробка цього проміжного продукту $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-Et}_2\text{NH}$ призвела до утворення монозахищеного діаміну **3.15** з виходом 43% за 2 стадії (схема 3.8)

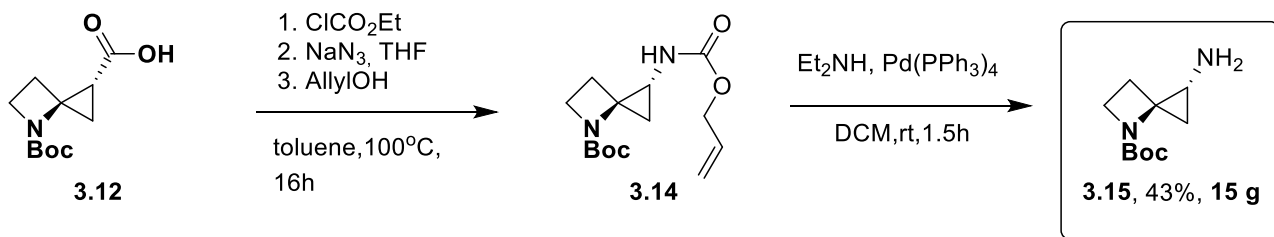


Схема 3.8 Перегрупування Курціуса карбонової кислоти **3.12**

3.3 Фізико-хімічні властивості.

Кислотність протонованої аміногрупи (pK_a) спіроциклічних аналогів піперидину **3.8**, **3.8-d₂**, **3.10** та **3.10-d₂** вимірювали кислотно-основним титруванням та порівнювали з кислотністю вихідного піперидину **3.16** (рисунок 3.5). Для оцінки ліпофільності вищезазначених сполук їх було перетворено на відповідні бензаміди **3.17**, **3.17-d₂**, **3.18**, **3.18-d₂** та **3.19**, використовуючи стандартний протокол ацилювання. Значення LogP встановлювали методом струшування колби [199].

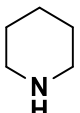
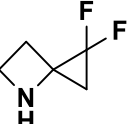
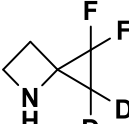
Сполука					
	3.16	3.8	3.8-d₂	3.10	3.10-d₂
pK_a	11.0	10.1	9.8	6.9	7.0
LogP (для бензамідів)	1.39	1.91	1.91	1.88	1.87

Рисунок 3.5 Фізико-хімічні параметри сполук **3.8/3.8-d₂**, **3.10/3.10-d₂** та **3.16** або їх бензамідів

Було виявлено, що заміна піперидинового ядра спіроциклічною системою збільшувала як кислотність ($\Delta pK_a = -0,9$), так і ліпофільність ($\Delta \text{Log}P = 0,5$) сполуки. Гем-дифторування призвело до значного зниження значення pK_a (на $3,0 \pm 0,2$ одиниці pK_a), тоді як ліпофільність знизилася лише незначно (на $0,03-0,04$ одиниці $\text{Log}P$). Як і очікувалося, вплив дейтерування на обидві фізико-хімічні властивості знаходився в межах експериментальної похибки.

3.4 Аналіз графіків вихідних векторів.

Щоб оцінити молекулярну геометрію запропонованого спіроциклічного каркасу як потенційного ізостеру піперидину, було проведено рентгеноструктурний аналіз сполуки **3.12**, а потім на основі отриманих даних побудовано діаграму вихідних векторів (EVP) [172,173]. Цей підхід моделює каркас зі спрощеною геометричною моделлю на основі вихідних векторів n_1 та n_2 , які починаються з атомів кільця N та C, що мають замісники (рис. 3.6, A).

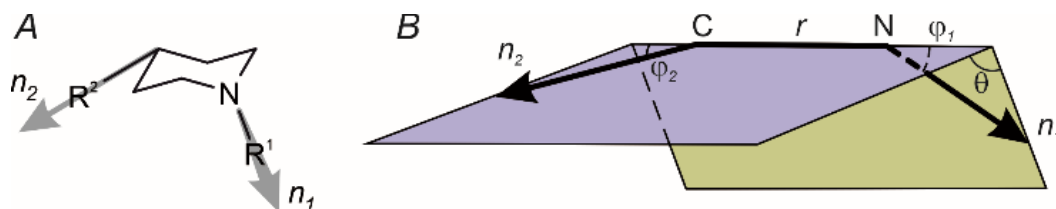


Рисунок 3.6 (A) Визначення вихідних векторів n_1 та n_2 (B) Визначення геометричних параметрів r , ϕ_1 , ϕ_2 , та θ . Як приклад використовується 1,4-дизаміщений піперидиновий каркас.

Відстань r між цими двома атомами характеризує відносний розмір каркасу, тоді як його тривимірність можна оцінити за допомогою планарних кутів ϕ_1 (між векторами n_1 та N–C), ϕ_2 (між векторами n_2 та C–N) та торсійного кута θ (визначеного векторами n_1 , C–N та n_2) (рис. 3.6, B).

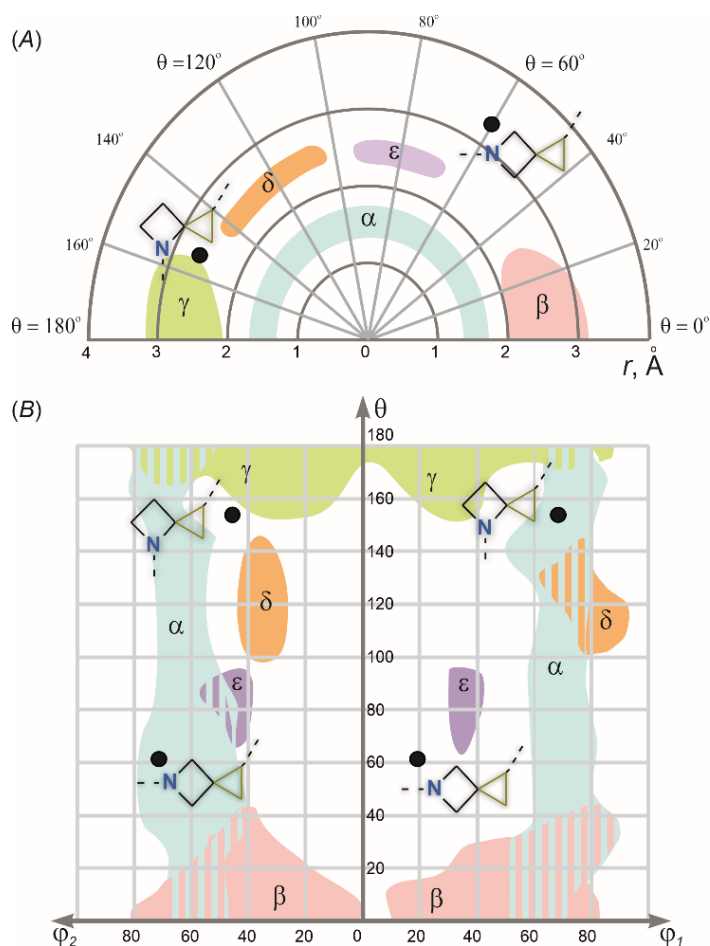
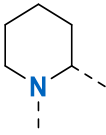
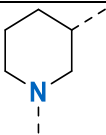
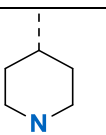
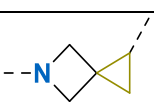
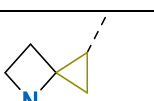
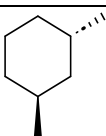
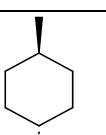


Рисунок 3.7 Азаспірогексанові каркаси зображені в (А) $r - \theta$ (полярних координатах); (В) $\theta - \varphi_1/\varphi_2$ координатах. Визначення областей $\alpha - \varepsilon$ [173]

Графіки вихідних векторів (EVP) отримують шляхом відображення значень цих параметрів у координатах $r - \theta$, $\theta - \varphi_1/\varphi_2$ або φ_1/φ_2 . Типові значення вищезазначених параметрів для моноциклічних систем (включаючи піперидини) були встановлені в попередніх дослідженнях [172,173], що призвело до ідентифікації кількох областей ($\alpha - \varepsilon$) в межах EVP, характерних для кожного типу каркаса. Порівняльний аналіз графіків вихідних векторів може забезпечити основу для раціональних ізостеричних заміщень на основі геометрії молекули. Значення геометричних параметрів r , φ_1 , φ_2 та θ для дизаміщених піперидинів, а також 4- та 5-азаспірогексанів зведені в таблиці 3.2 та зображені на рисунку 3.7.

№.	Каркас	$r, \text{\AA}$	$\varphi_1, ^\circ$	$\varphi_2, ^\circ$	$ \theta , ^\circ$ ^b	Посилання
1		1.41–1.58 (1.45)	62–74 (69)	53–63 (56)	0–16, 77–116 (57)	[173]
2		2.36–2.58 (2.48)	32–88 (44)	39–56 (44)	25–43, 67–94 (77)	[173]
3		2.73–3.03 (2.91)	10–85 (30)	15–37 (25)	0–24, 174–180 (9)	[173]
4		3.38	20	70	61	[79]
5		2.61	68	44	154	-
6		2.50–2.56 (2.53)	64–88 (82)	29–39 (35)	93–124 (108)	[173]
7		2.74–3.07 (2.96)	2–84 (30)	2–80 (28)	159–180 (177)	[173]

^a Числа в дужках відповідають середнім значенням ^b Два діапазони відповідають конформерам з аксіальною та екваторіальною орієнтацією замісників

Таблиця 3.2 Параметри r , φ_1 , φ_2 , та θ для дизаміщених піперидинів, 4- та 5-азаспіро[2.3]гексанових каркасів

Очевидно, що 4-азаспіро[2.3]гексановий каркас розташований між областями γ та δ EVP, які містять точки даних, що відповідають каркасам транс-1,4-дизаміщеного циклогексану/1,4-дизаміщеного піперидину (γ) та транс-1,3-дизаміщеного циклогексану (δ). Отже, 4-азаспіро[2.3]гексани можна запропонувати як ізостеричні заміни для всіх цих каркасів, а також для 1,3-

дизаміщених піперидинів, проте зі значно зміненою молекулярною геометрією (тобто двограним кутом θ).

3.5 Проміжні висновки.

Таким чином, реакція N-Вос-захищеного 2-азетидинону з регентом Петасіса **3.6a** або його дейтерованим аналогом **3.6b** з подальшим циклопропануванням проміжного захищеного єнаміну є зручним способом отримання похідних 4-азаспіро[2.3]гексанового каркасу. Незважаючи на обмежену стабільність отриманих метиліденазетидинів, продукти олефінування легко піддаються реакціям циклопропанування з етилдїазаацетатом, $\text{CH}_2\text{I}_2\text{--Et}_2\text{Zn}$ або $\text{TMSCF}_3\text{--NaI}$. Подальші прості перетворення дозволяють отримати моно- та біфункціональні будівельні блоки, які було ідентифіковано як жорсткі аналоги піперидину - важливого циклу, що міститься як в природних сполуках так і в синтетичних препаратах. Дослідження фізико-хімічних та структурних властивостей похідних 4-азаспіро[2.3]гексану показало, що введення спіроциклічної системи зменшує основність ($\Delta pK_a = 0.9$) та збільшує ліпофільність ($\Delta \text{Log}P = 0.5$) порівняно з вихідним піперидином. Гем-дифторування очікувано суттєво зменшувало основність ($\Delta pK_a = 3.0$), майже не змінюючи значення $\text{Log}P$. Дейтерування мало незначний вплив на обидві властивості. Аналіз графіків вихідних векторів показав, що каркас 1,4-дизаміщеного 4-азаспіро[2.3]гексану структурно подібний до транс-1,4-дизаміщених циклогексанів, 1,4-дизаміщених піперидинів та транс-1,3-дизаміщених циклогексанів. Також можливе використання в якості ізостерної заміни для 1,3-дизаміщеного піперидинового фрагмента, що матиме значний вплив на молекулярну геометрію, а саме двограний кут θ між вихідними векторами.

РОЗДІЛ 4. (ОКСА)АЗАСПІРО[2.N]АЛКАНИ: МУЛЬТИГРАМОВИЙ СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

4.1 Літературна довідка.

Спіроциклічні фрагменти здобули значну привабливість у сучасному відкритті ліків як засіб введення конформаційної жорсткості та тривимірності в провідні структури [200,201,202,203]. Азаспіроалкани становлять привілейований підклас у спіроциклічній родині, часто виступаючи в якості насичених біоізомерів шестичленних гетероциклів [204]. Їх медична актуальність підкреслюється численними прикладами (рисунок 4.1). Серед похідних 5-азаспіро[2.4]-гептану повідомлялися потужні антагоністи орексинових[205] та дофамінових D₃ [206] рецепторів, а також схвалений препарат проти вірусу Гепатиту С Ledipasvir [207] або антибіотик Sitafloracin, де обговорюваний фрагмент відіграє ключову роль у приборканні побічної активності та збільшенні розчинності лікарської речовини [208].

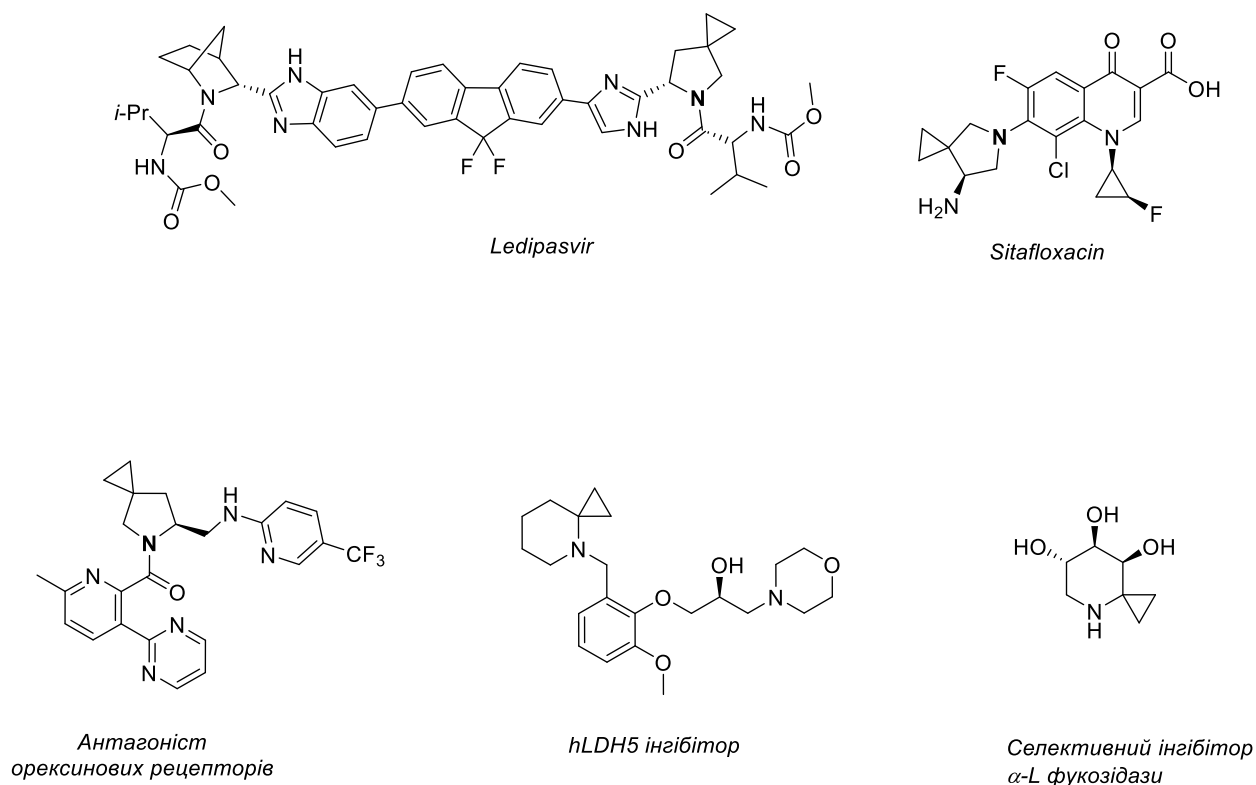


Рисунок 4.1 Азаспіроалкани в біологічно активних сполуках

Більші каркаси, 6-азаспіро[2.5]октани, досліджувалися як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) [209], антагоністи M4 мускаринових ацетилхолінових рецепторів [210] та інгібітори рецепторів CB2 [211].

Серед N-проксимальних азаспіро[2.n]алканів можна відмітити селективний інгібітор L-фукозидази, що використовується для модуляції конформації піперидинового ядра [212], а також потужні інгібітори лактатдегідрогенази 5 людини з антиостеосаркомальною активністю [213].

Незважаючи на продемонстровану актуальність, N-проксимальні азаспіро[2.n]алкани, в яких гетероатом безпосередньо прилягає до спіроциклічного з'єднання, залишаються значно недостатньо вивченими порівняно з їх більш вивченими регіоізомерами (рис. 4.2).

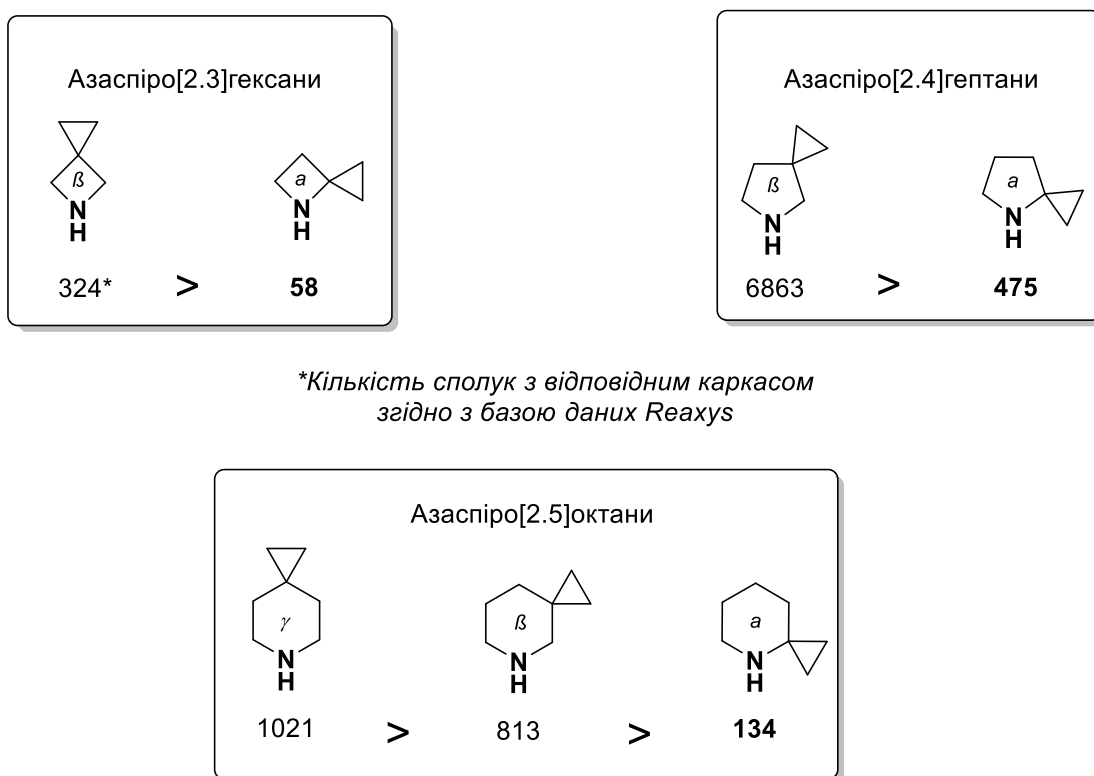


Рисунок 4.2 Кількість сполук, що містять відповідний азаспіро[2.n]алкановий каркас (база даних Reaxus [183])

Причина такого пропуску може бути пов'язана з синтетичною доступністю обговорюваних каркасів. Існуючі синтетичні стратегії щодо

азаспіроалканів включають перетворення Кулінковича лактамів[117] або його модифікацію з нітрилами[212,215] та внутрішньомолекулярні циклізації циклопропіламінів [216]. Також були описані деякі шляхи функціоналізації алкенів, хоча вони часто не працюють із захищеними N-Вос субстратами [122].

У попередньому розділі було продемонстровано масштабований шлях отримання похідних 4-азаспіро[2.3]гексану через олефінування за Теббе з подальшим циклопропануванням, каталізованим міддю, або гем-дифторциклопропануванням [217]. У розділі 4 дисертаційного дослідження ми розширюємо цей підхід для доступу до серії (окса)азаспіро[2.n]алканів, орієнтуючись на насичені гетероцикли з 5–7 важкими атомами у більшому циклі. Синтетична послідовність базується на етапі циклопропанування як ключовому перетворенні, забезпечуючи спіроциклічні будівельні блоки, що піддаються подальшим перетворенням. Ця стратегія пропонує ефективний шлях до недостатньо представленого хімічного простору спіроциклічних сполук, що дозволяє проводити дослідження структури та властивостей та широко застосовувати їх у медичній хімії.

4.2 Синтез (окса)азаспіро[2.n]алканів.

Синтетичну частину цього розділу було розпочато з олефінування комерційно доступного N-Вос-піролідінону **4.1a** з реагентом Петасіса **3.6a**, приготованим згідно з описаним протоколом [217]. Застосування 1,3-кратного надлишку розчину **3.6a** дало цільову екзоциклічну похідну енаміну **4.2a** з повним перетворенням вихідного лактаму **4.1a** (схема 4.1). Шляхом ретельного випаровування органічних розчинників та розтирання неочищеного матеріалу з гексаном було отримано сполуку **4.2a** з чистотою приблизно 80% після випаровування органічних екстрактів. Процедура була відтворена на масі 190 г **4.1a** без втрати ефективності. Спроби подальшого очищення дистиляцією або хроматографією були невдалими через нестабільність сполуки **4.2a**, тому матеріал було використано в наступних стадіях без додаткових маніпуляцій. Тим не менш, встановлено, що отримана

речовина **4.2a** та його вищі гомологи можна зберігати при температурі $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ більше 1 місяця, проте після 1 року зберігання лише похідна морфоліну та його вищі гомологи залишалися майже неушкодженими, тоді як похідні піролідину та піперидину, алкени **4.2a** та **4.2b** зазнали розкладання.

Введення гем-дифторциклопропанового фрагмента було досягнуто обробкою сполуки **4.2a** реагентом Рупперта-Пракаша (TMSCF_3) [218] з використанням розробленого протоколу «повільного додавання» [217]. Після хроматографічного очищення бажану гем-дифторовану спіроциклічну сполуку **4.3a** було виділено з виходом 49% у масштабі 50 г. Зрештою, кислотне зняття захисної групи з N-Вос-фрагмента призвело до майже кількісного утворення аміну **4.4a** у вигляді гідрохлориду, який легко очистили простим розтиранням з Et_2O .

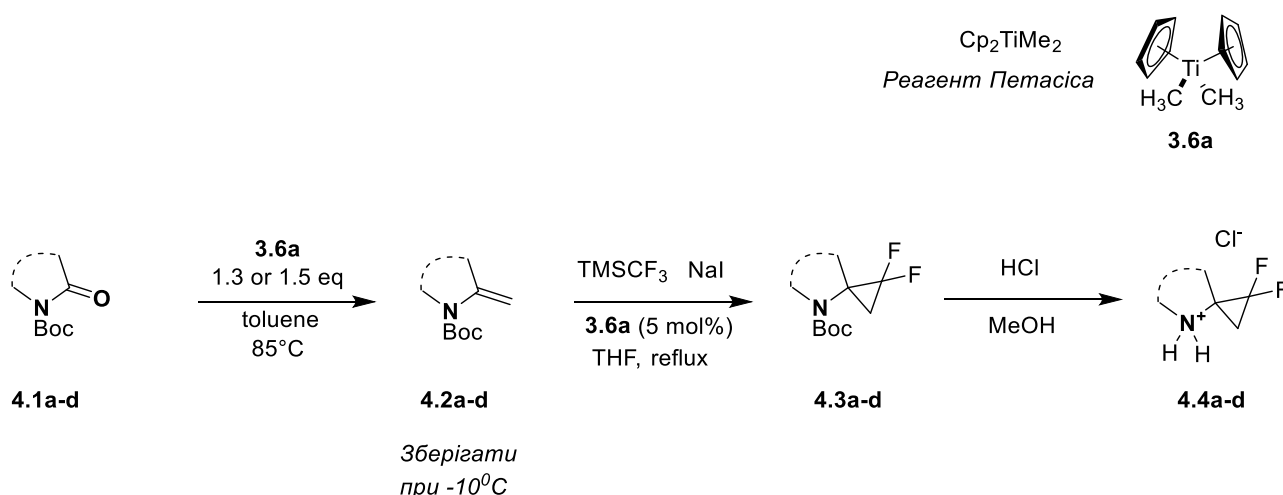


Схема 4.1 Загальна схема синтезу гем-дифторованих амінів **4.4a-d**

Цю послідовність було розширено до вищих гомологів та оксигенованих лактамів, включаючи похідні піперидинона (**4.1b**), морфолінону (**4.1c**) та 1,4-оксазепанону (**4.1d**). У всіх випадках відповідні олефіни **4.2b-d** були отримані із задовільними виходами та чистотою після розтирання з гексаном (чистота приблизно 80% згідно з ^1H ЯМР, в масштабі до 140 г), хоча для досягнення повної конверсії вихідних речовин була потрібна збільшена кількість реагенту Петасіса **3.6a** (150 мол.% замість 130 мол.% для **4.1a**). Подальше гем-дифторциклопропанування та депротекція Вос-захисту дали цільові

спіроциклічні аміни **4.4b–d**, які були виділені в багатogramових кількостях (29–62 г) та із задовільними загальними виходами.

Для подальшого дослідження обсягу методу було досліджено лактон **4.1e** в якості субстрату. Олефінування протікало ефективно, даючи відповідний вініловий ефір **4.2e** (чистота приблизно 80%, масштаб 125 г), який після дифторциклопропанування та подальшого зняття Вос-захисту було перетворено на амін **4.4e**·HCl з хорошим загальним виходом у масштабі 45 г.

В альтернативному шляху обробка **4.2e** за допомогою Et₂Zn–CH₂I₂ в умовах Сіммонса-Сміта призвело до утворення спіроциклічного ефіру **4.5e**, хоча й з помірним виходом. Кислотне зняття захисної групи з **4.5e** дало сіль TFA **4.6e**, яку отримали у масштабі 32 г (схема 4.2).

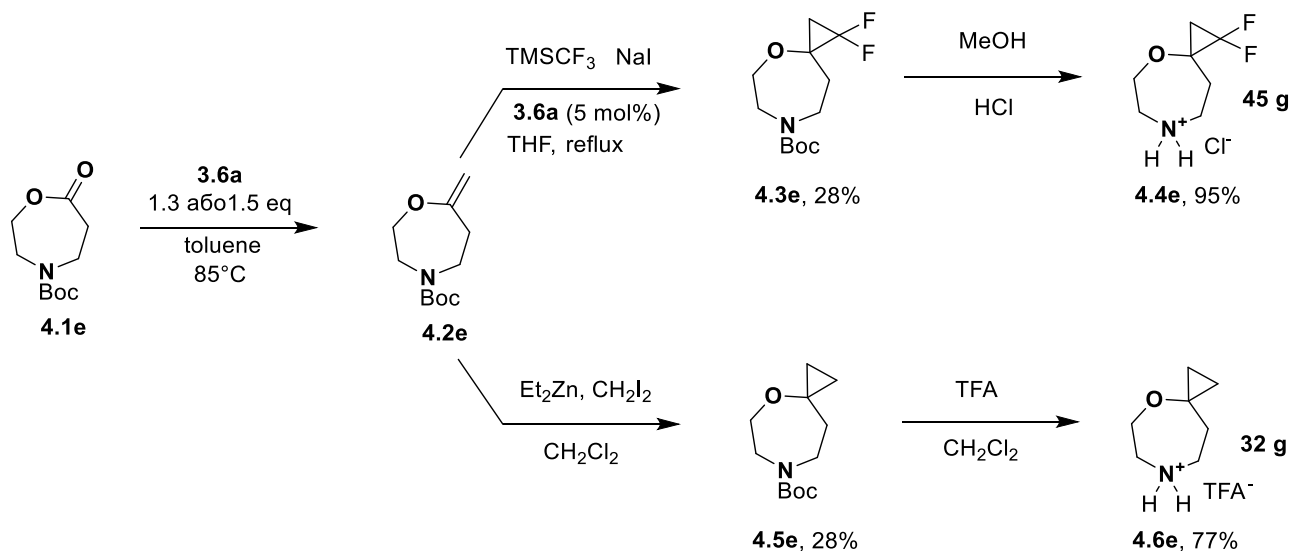


Схема 4.2 Циклопропанування вінілового ефіру **4.2e**

Отримані (окса)азаспіро[2.n]алкани шляхом циклопропанування з реагентом Руперта-Пракаша та за Сіммонсом-Смітом представлені на рисунку 4.3.

Альтернативно алкен **4.2a** піддали мідно-каталізованому циклопропануванню з етилдіазоацетатом (схема 4.3) [219]. У цьому випадку застосування Cu(асас)₂ (5 мол.%) як каталізатора та 1,5-кратного надлишку діазооцтового естеру дало майже виключно сполуку *trans*-**4.7a** (42%, сліди цис-ізомеру). Застосування цих умов до алкенів **4.2b** та **4.2c** дало незадовільні

результати, однак відповідні естери були отримані зі співвідношенням діастереомерів 2:1 (для **4.7b**) або 1:1 (для **4.7c**) у масштабі до 150 г, використовуючи $[\text{CuOTf}]_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ як каталізатор.

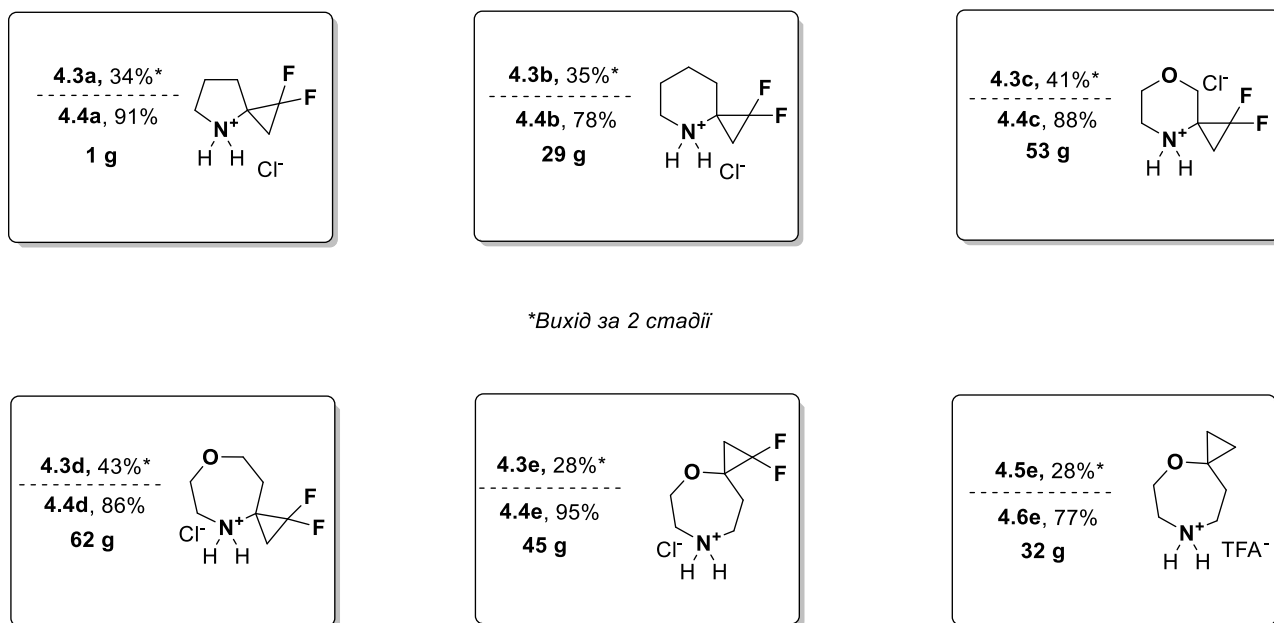


Рисунок 4.3 Отримані (окса)азаспіро[2.н]алкани шляхом циклопропанування з TMSCF_3 та за допомогою $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2$

Незважаючи на низьку діастереоселективність, ізомерні суміші були успішно розділені за допомогою колонкової флеш-хроматографії, що дало відповідні естери *cis*-**4.7b,c** та *trans*-**4.7b,c** із задовільними виходами. Кожен із

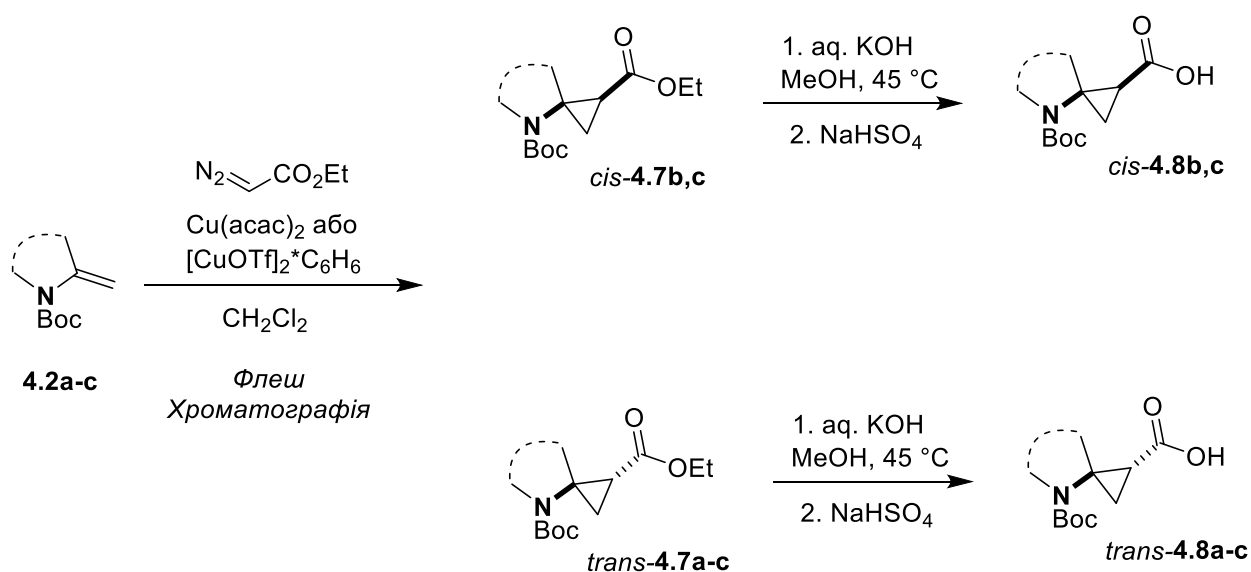


Схема 4.3 Загальна схема синтезу Вос-захищених амінокислот *cis*-**4.8b,c** та *trans*-**4.8a-c**

синтезованих естерів *cis*-**4.7b,c** та *trans*-**4.7a-c** був підданий лужному гідролізу за типових умов (2 М водний розчин КОН у MeOH). Після підкислення, екстракції та перекристалізації цільові N-Бос-захищені амінокислоти *cis*-**4.8b,c** та *trans*-**4.8a-c** були отримані з виходом 40–80% у масштабі до 34 г (рисунок 4.4).

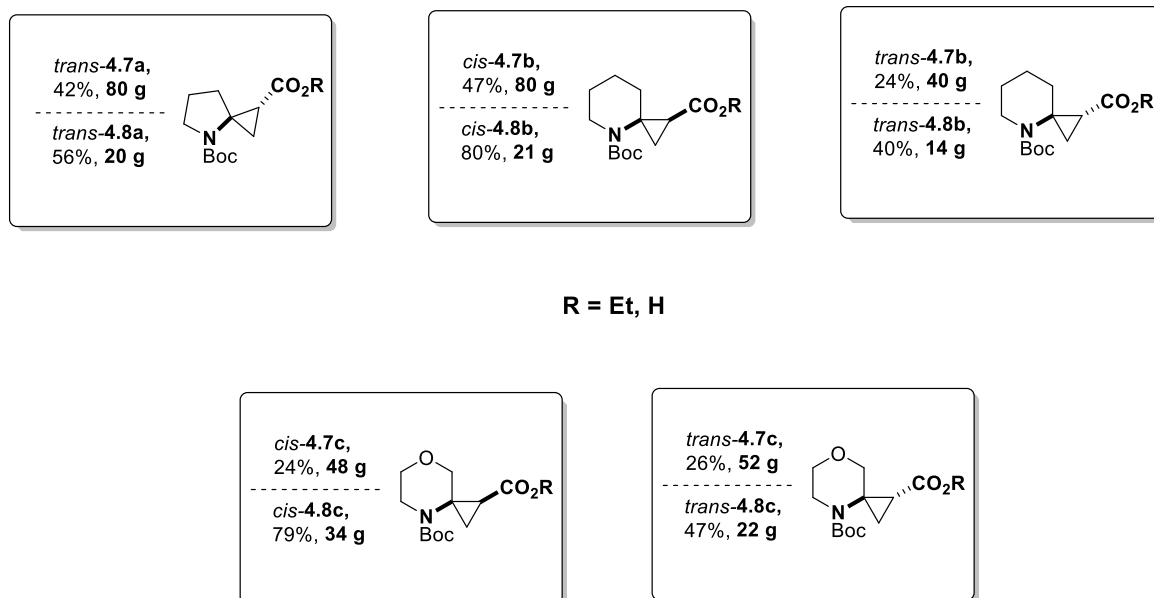


Рисунок 4.4 Отримані (окса)азаспіро[2.n]алкани шляхом циклопропанування з N_2CHCO_2Et

Варто зазначити, що під час стадії гідролізу ізомеризація не спостерігалась. Нижчий вихід *trans*-**4.8a-c** порівняно з *cis*-**4.8b,c** (40–56% проти 79–80% відповідно) можна пояснити відомою схильністю донорно-акцепторних циклопропанів до розкриття кільця в основних умовах [160]. Їх обмежена стабільність була додатково підтверджена під час характеристизації: у розчині $CDCl_3$ сполука *trans*-**4.8a** демонструвала частковий розклад протягом 1 години та повний розклад – протягом 24 годин. Крім того значний розклад спостерігався, коли сполуку зберігали у твердому стані при кімнатній температурі. Однак довготривала стабільність при зберіганні (>1 рік) сполуки *trans*-**4.8a** була можливою при температурі $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Додатково було перевірено можливість застосування розробленого підходу для синтезу оксигеновмісних спіроциклічних похідних. Наприклад,

олефінування γ -бутиролактону (**4.1f**) та подальше циклопропанування алкену **4.2f** (використаного у вигляді толуольного розчину через леткість) дало ефір **4.7f** з виходом 21% (схема 4.4). На жаль, згаданий раніше протокол гідролізу в цьому випадку був безрезультатним. Тим не менш, застосування стехіометричних кількостей гідрату LiOH дозволило виділити цільовий продукт **4.8f** у вигляді літєвої солі із задовільною стабільністю при зберіганні (відсутність слідів розкладання при кімнатній температурі протягом 1 місяця).

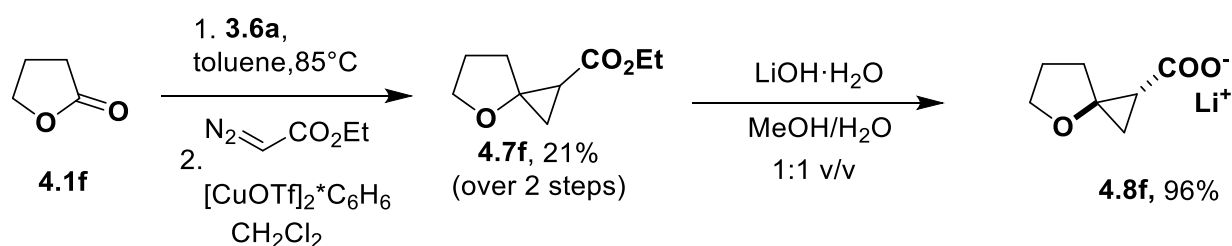


Схема 4.4 Синтез оксигеновмісної спіроциклическої кислоти **4.8f**

Надалі було досліджено перетворення отриманої серії кислот на N-Вос-моно захищені діаміни за допомогою перегрупування Курціуса. Спочатку для утвореної таким чином первинної аміногрупи в якості ортогональної захисної групи було обрано N-Alloc (схема 4.5). До проміжного ізоціанату, утвореного за класичних умов, було приєднано аліловий спирт. Для найменш стабільного субстрату, *trans*-**4.8a**, цей підхід виявився непродуктивним: перегрупування Курціуса дало складну суміш продуктів з розкриттям циклу без утворення цільової сполуки. Тим не менш карбонові кислоти **4.8b** та **4.8c** (як цис-, так і транс-ізомери) були менш схильні до побічних реакцій та дали відповідні карбамати **4.9b** та **4.9c** з виходом 33–70%.

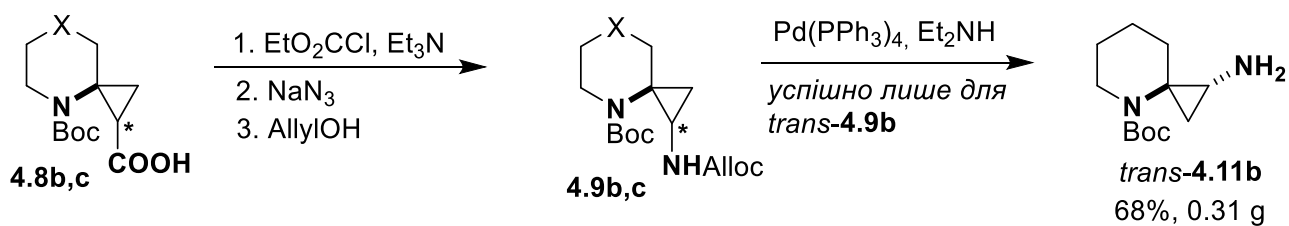


Схема 4.5 Синтез карбаматів **4.9b,c** та зняття алілкарбаматного захисту

Подальший етап зняття N-Alloc захисту виявився малоефективним: лише при обробці сполуки *trans*-**4.9b** за допомогою Pd(PPh₃)₄–Et₂NH було отримано цільовий продукт *trans*-**4.11b** з виходом 68%. За вищевказаних умов з інших субстратів (*cis*-**4.9b**, *cis*-**4.9c** та *trans*-**4.9c**) було отримано відповідні неочищені цільові похідні діамінів. Проте сполуки *cis*-**4.11b** та *cis*-**4.11c** були нестабільними на силікагелі на етапі очищення, тоді як сполуку *trans*-**4.11c**, яка хоча й була стабільною, не вдалося відокремити від домішок за допомогою колонкової хроматографії.

В результаті синтез похідних діамінів *cis*-**4.11b**, *cis*-**4.11c** та *trans*-**4.11c** було здійснено шляхом утворення похідної N-Cbz на етапі перегрупування Курціуса (схема 4.6).

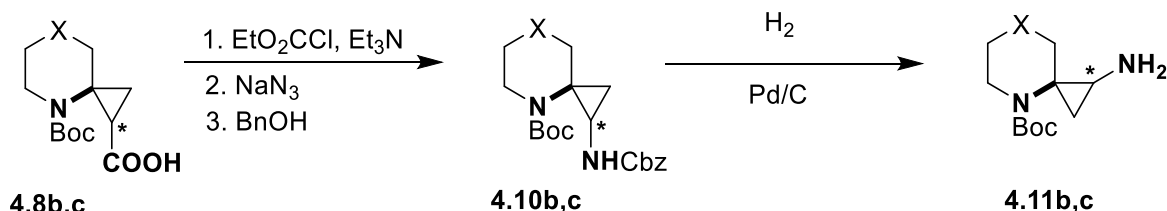


Схема 4.6 Синтез бензилкарбаматів **4.9b,c** та зняття Cbz-захисту

Використовуючи бензиловий спирт для приєднання до проміжного ізоціанату, N-Cbz карбамати *cis*-**4.10b**, *cis*-**4.10c** та *trans*-**4.10c** були отримані з виходами 30–62% у масштабі до 45 г (схема 4.6).

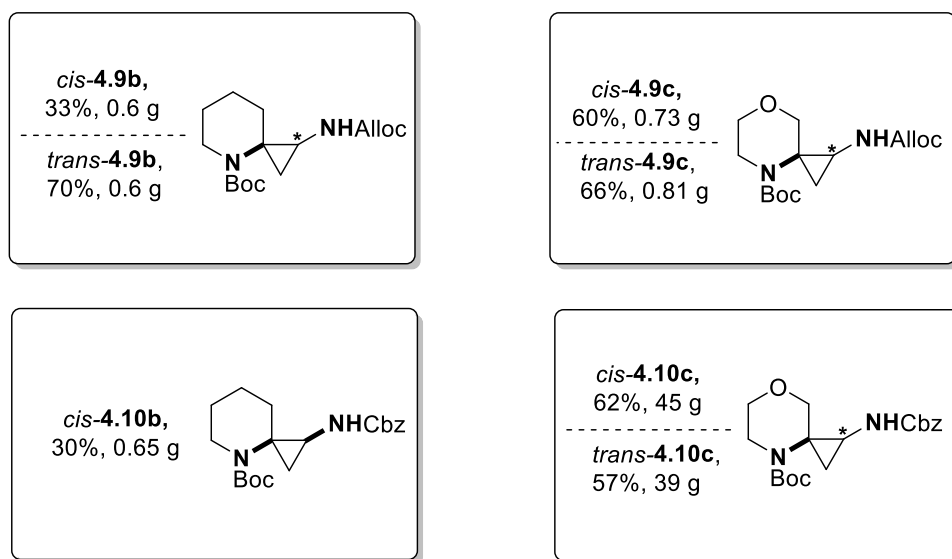


Рисунок 4.5 Отримані карбамати шляхом перегрупування Курціуса

Карбамати, отримані з кислот *cis*- та *trans*-**4.8b,c** шляхом перегрупування Курціуса, представлені на рисунку 4.5. Кінцеві продукти були отримані шляхом Pd-каталізованого відновного розщеплення N-Cbz групи з помірними та високими виходами у масштабі до 25 г. У випадку *cis*-**4.11b**, *cis*-**4.11c**, для досягнення вищих виходів та чистоти перед етапом гідрогенолізу було необхідне додавання оцтової кислоти (1 екв.), в результаті ці продукти були виділені у вигляді ацетатів (рисунок 4.6).

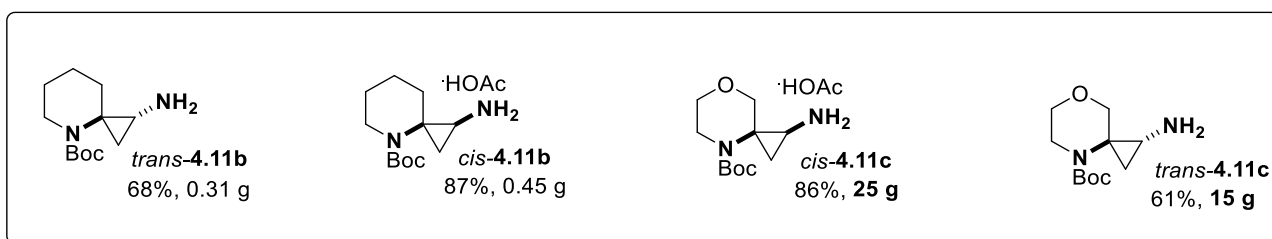


Рисунок 4.6 Отримані монозахищені діаміни *cis*-**4.11b,c** та *trans*-**4.11b,c**

4.3 Ліпофільність.

Значення $\text{Log}P$ для бензамідів **4.12a–e**, отриманих з відповідних амінів **4.4a–e** за стандартним протоколом синтезу амідів, були встановлені стандартним методом струшування в колбі в поєднанні з ВЕРХ-аналізом [199]. Результати показані на рисунку 4.7. Для порівняння були додані дані для сполуки **3.10**, а також моноциклічних [220,221] та конденсованих [222] або місткових [223] біциклічних аналогів, про які повідомлялося раніше.

Було виявлено, що спіроаннелювання гем-дифторциклопропановою ланкою збільшило значення $\text{Log}P$ на 0,75, 0,91 та 1,09 одиниці для похідних азетидину, піролідину та піперидину відповідно. Цей ефект значно перевищував внесок гем-дифторування (0,12–0,26 одиниць $\text{Log}P$) і був близьким до приросту групи $\alpha\text{-CF}_3$ (0,62–1,15 одиниць $\text{Log}P$). Таким чином, спіроаннелюваний гем-дифторциклопропан можна розглядати в досліджуваній серії як жорсткий ізостер трифторметильного замісника з точки зору ліпофільності.

Крім того сполуки **4.12g**, **4.12a** та **4.12b** були більш ліпофільними, ніж будь-який з їхніх конденсованих або місткових біциклічних ізомерів з однаковою кількістю атомів вуглецю, включаючи конденсовані похідні гем-дифторциклопропану. Ці результати підкреслюють значний вплив фторованої спіроциклічної одиниці, ймовірно, що виникає через знижену доступність розчинника, що забезпечується цим жорстким фрагментом.

Як і очікувалося, введення атома кисню врівноважило вищеписане збільшення ліпофільності. Примітно, що цей ефект був дещо меншим порівняно з ефектом для моноциклічних аналогів, описаних раніше (близько 1,0 проти 1,5–1,7 одиниць $\text{Log}P$ [224,225,226,227]). Також можна помітити незначну різницю між ліпофільністю ізомерних сполук **4.12d** та **4.12e** ($\Delta\text{Log}P = 0,16$ одиниць).

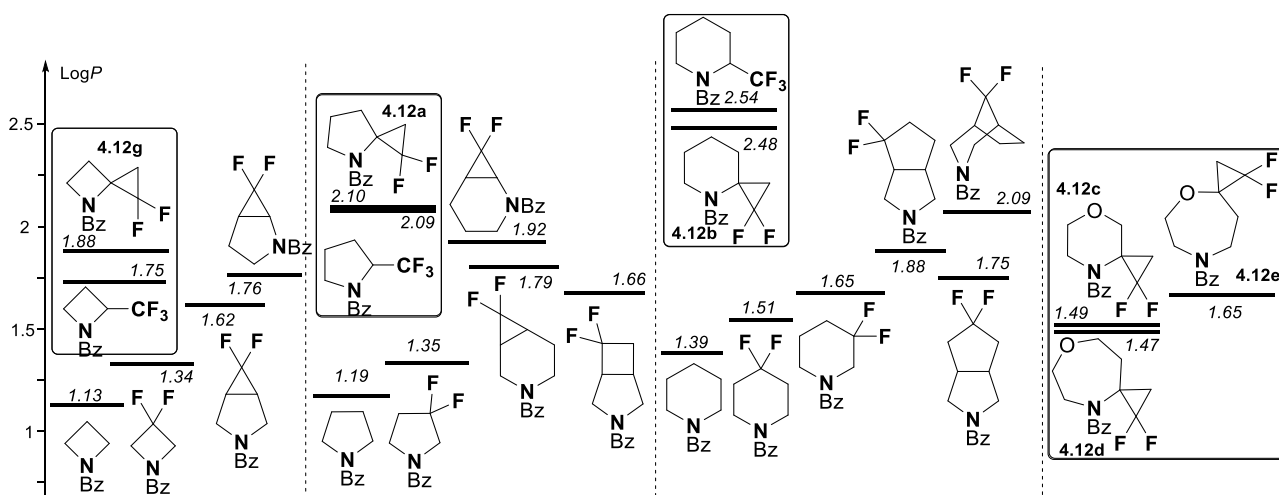


Рисунок 4.7 Ліпофільність ($\text{Log}P$, 1-октанол – H_2O , 22 °C) бензамідів **4.12a–e**, **4.12g** та їх моноциклічних або конденсованих/місткових біциклічних аналогів

4.4 Аналіз графіків вихідних векторів.

Структурну характеристику спіроциклічних каркасів, що розглядаються, було проведено за допомогою аналізу графіків вихідних векторів (EVP) на основі даних рентгенівської дифракції монокристалів, зареєстрованих для N-Вос-захищених амінокислот *cis*-**4.8b**, *cis*-**4.8c** та *trans*-

4.8a-с, а також для гем-дифторованих амінопохідних **4.3a**, **4.3c** та **4.3d**. Для порівняння було додано також дані для сполук **3.12** та **3.10**, про які повідомлялося раніше [217]. Аналіз EVP базується на моделюванні функціональних груп, приєднаних до каркасу, що нас цікавить, за допомогою вихідних векторів [172,173]. Для атома азоту та фрагмента CF₂ бісектриси кутів C–N–C та F–C–F відповідно можуть бути використані для визначення напрямку вихідних векторів, тоді як для групи COOH достатньо відповідного зв'язку C–C (рисунок 4.8, *A*). Відносне розташування результуючих векторів n_1 та n_2 можна чітко описати чотирма геометричними параметрами: відстанню між початковими точками r , планарними кутами φ_1 та φ_2 , а також двограним кутом θ (рисунок 4.8, *B*).

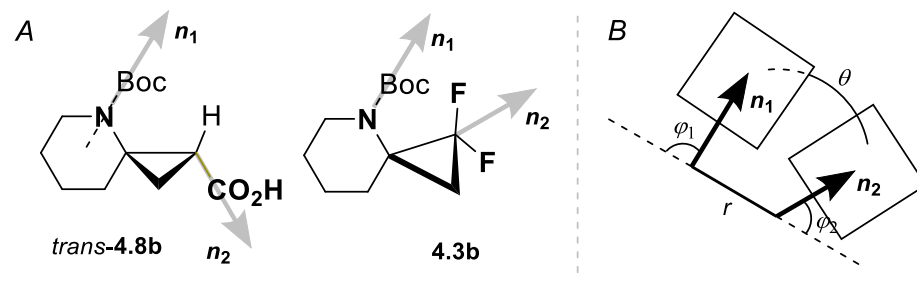


Рисунок 4.8 (*A*) Визначення вихідних векторів n_1 та n_2 (*B*) Визначення геометричних параметрів r , φ_1 , φ_2 , та θ .

Сполука	CCDC №	r , Å	φ_1 , °	φ_2 , °	$ \theta $, ° [a]
<i>cis</i> -4.8b	2497471	2,54	56	91	78
<i>cis</i> -4.8c	2497470	2,57	59	91	70
<i>trans</i> -4.8a	2497467	2,58	79	42	159
<i>trans</i> -4.8b	2497465	2,52	84	36	104
<i>trans</i> -4.8c	2497472	2,49	60	38	172
3.12	2376994	2,61	68	44	154
4.3a	2497468	2,55	75	49	84
4.3c	2497469	2,48	60	51	113
4.3d	2497466	2,47	81	49	2
3.10	2377005	2,62	68	47	70

^[a] Двогранний кут θ має однакові абсолютні значення, але протилежний знак для енантіомерних пар. Оскільки всі досліджені сполуки були отримані у вигляді рацематів, наведено абсолютні значення

Таблиця 4.1 Значення геометричних параметрів r , φ_1 , φ_2 , та θ для сполук *cis*-4.8b, *cis*-4.8c, *trans*-4.8a-с, **3.12**, **4.3a**, **4.3c**, **4.3d** та **3.10**.

Було виявлено, що значення параметра r змінювалися в діапазоні 2,47–2,62 Å, причому більші відстані характерні для більш напружених кільцевих систем (тобто з меншим розміром кільця, а також для цис-, а не транс-ізомерів) (таблиця 4.1).

Кут φ_1 (що описує орієнтацію вихідного вектора n_1 , приєднаного до атома азоту) показав відносно невелику варіацію (56–84°). Навпаки, кут φ_2 (що відповідає вектору n_2 , пов'язаному з функціональною групою або гемдифторфрагментом) дорівнював 91° для *cis*-**4.8**, 36–42° – для *trans*-**4.8** та **3.12** 47–51° – для **4.3** та **3.10**. Діедральний кут θ показав найбільшу варіацію в діапазоні 70–78° для *cis*-**4.8**, 104–172° – для *trans*-**4.8** та **3.12** та 2–113° – для **4.3/3.10**. Очевидно, що спостережувані значення φ_2 та θ пов'язані з відмінностями між двома можливими положеннями замісників у циклопропановому кільці. Особливої уваги заслуговує різниця між значеннями, отриманими для похідного 4-азаспіро[2.5]октану *trans*-**4.8b** та його 7-окса аналога *trans*-**4.8c**. Детальніше вивчення їхніх конформацій показало, що в *trans*-**4.8b** атом С-1 циклопропанового кільця (що містить замісник COOH) знаходився в екваторіальному положенні. Навпаки, у випадку *trans*-**4.8c** та сама група мала аксіальну орієнтацію. Цей ефект не спостерігався для цис-ізомерів, які мали дуже схожі конформації.

Зображення отриманих даних для сполук у вигляді графіків вихідних векторів (EVP) дозволило проілюструвати потенціал їхніх каркасів для ізостеричних замін (рисунок 4.9). Таким чином, цис-1,4-дизаміщений 4-азаспіро[2.5]октановий каркас (*cis*-**4.8b**) та його 7-окса аналог (*cis*-**4.8c**) були розташовані поблизу області ϵ , характерної для 1,3-дизаміщених піролідинів та піперидинів, але з сильними відхиленнями планарних кутів φ_1/φ_2 . Транс-1,4-дизаміщений 4-азаспіро[2.3]гексан, 4-азаспіро[2.4]гептан та 7-окса-4-азаспіро[2.5]октан (**3.12**, *trans*-**4.8a** та *trans*-**4.8c** відповідно) були виявлені поблизу області γ , спільної для 1,3-дизаміщених азетидинів, 1,4-дизаміщених піперидинів, транс-1,3-дизаміщених циклобутанів, транс-1,4-дизаміщених циклогексанів. Знову ж таки спостерігалися деякі відхилення параметра φ_1 та

нижчі значення θ , що вказує на вищу тривимірність цих спіроциклічних похідних. Нарешті, каркас транс-1,4-дизаміщеного 4-азаспіро[2.5]октану (*trans*-4.8b) займав область δ , типову для транс-1,3-дизаміщених циклопентанів та циклогексанів.

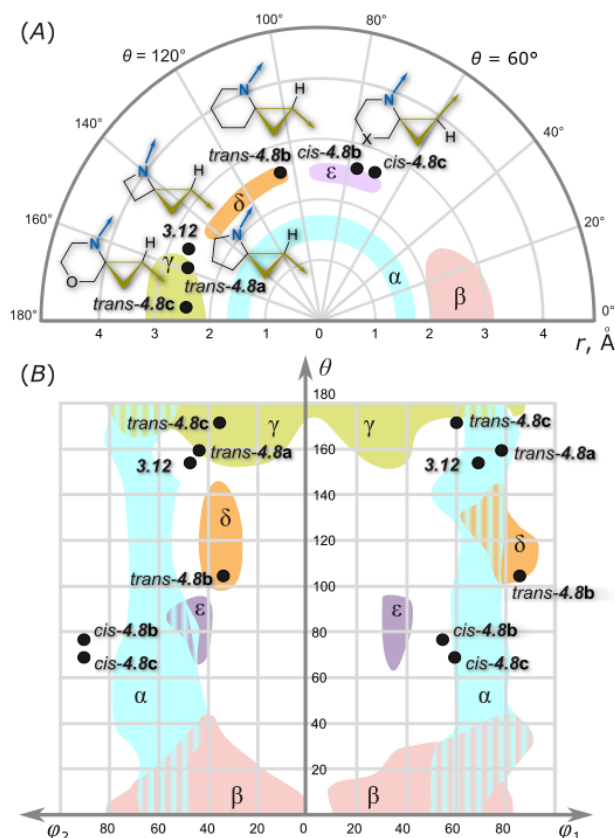


Рисунок 4.9 Дизаміщені (окса)азаспіро[2.n]алканові каркаси зображені в (A) $r - \theta$ (полярних координатах); (B) $\theta - \phi_1/\phi_2$ координатах. Визначення областей $\alpha - \epsilon$ [173]

4.5 Проміжні висновки.

Таким чином запропоновано зручний підхід до багатогранного синтезу (окса)азаспіро[2.n]алканів, починаючи з легкодоступних лактамів та лактонів. Послідовність включала олефінування з реагентом Петасіса та циклопропанування як ключові кроки, що забезпечило прямий доступ до різноманітних спіроциклічних структур у мультиграмовому масштабі (до 62 г ізольованих продуктів). Подальші дериватизації дали низку цінних

будівельних блоків – захищені амінокислоти та діаміни, а також гем-дифторовані аміни.

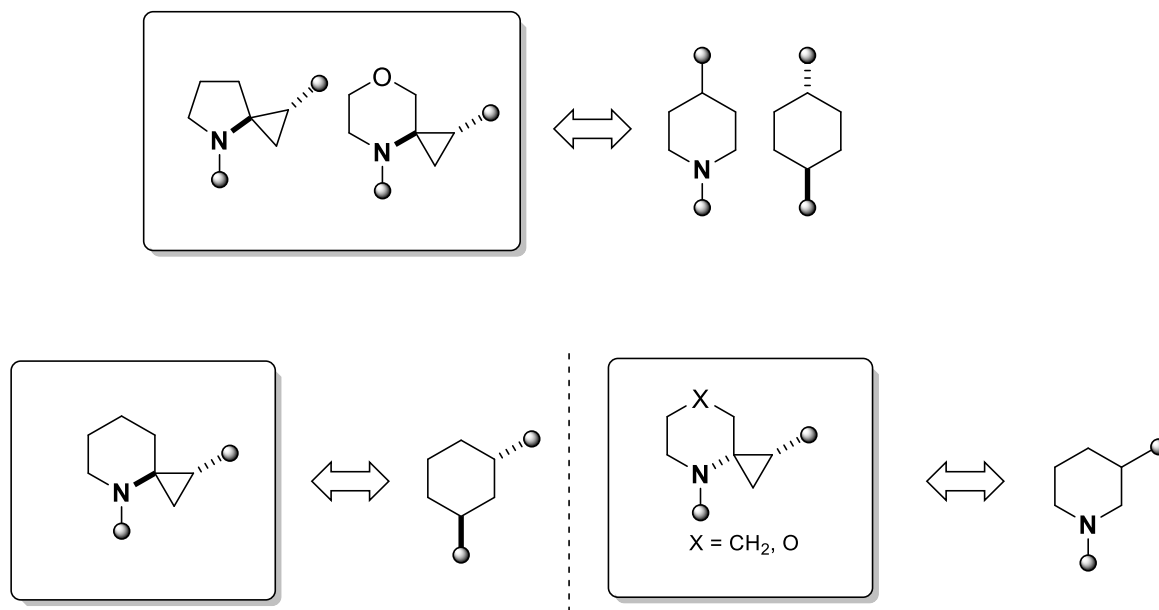


Рисунок 4.10 Потенціал (окса)азаспіро[2.n]алканів як ізостерів піперидину/циклогексану

Вимірювання ліпофільності серії спіроциклічних гем-дифторциклопропанів показали, що α -спіроанелювання гем-дифторциклопропановою ланкою азетидину, піролідину та піперидину суттєво збільшує значення $\text{Log}P$. Значення ліпофільності цих сполук є вищими порівняно з ізомерними конденсованими чи містковими біциклічними гем-дифторованими кільцевими системами. Спостережуваний ефект ліпофільності подібний до ефекту трифторметильного замісника, що свідчить про можливість використання спіроаннелюваних гем-дифторциклопропанів як жорстких ізостерів CF_3 -групи в межах досліджуваної серії.

Аналіз діаграм вихідних векторів (EVP) експериментальних структур, побудованих на основі даних рентгеноструктурного аналізу, дозволив припустити, що досліджувані каркаси можна розглядати як спотворені тривимірні аналоги 1,3- та 1,4-дизаміщених піперидинів або циклогексану (включно з іншими насиченими кільцями, менш поширеними у медичній хімії) (рис. 4.10). Таким чином запропоновано практичний синтетичний шлях до

маловивчених (фторованих) спіроциклічних мотивів та продемонстровано вплив фторування та розміру кільця на їхні структурні та фізико-хімічні властивості, підкреслюючи їх потенціал як будівельних блоків наступного покоління для медичної хімії.

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники очищали відповідно до стандартних процедур [228]. Усі вихідні сполуки та реагенти були надані ТОВ НВП “Єнамін”. Температури плавлення вимірювали на автоматизованій системі визначення точки плавлення MPA100 OptiMelt. Аналітичну тонкошарову хроматографію проводили з використанням пластин Polychrom SI F254. Колонкову хроматографію проводили з використанням Kieselgel Merck 60 (230–400 меш) як стаціонарної фази. Спектри NMR ^1H та $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ були записані на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 500 MHz для NMR ^1H , 126 MHz для NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$), на спектрометрі Agilent ProPulse 600 (при 600 MHz для NMR ^1H та 151 MHz для NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$) та спектрометрі Varian Unity Plus 400 (при 400 MHz для NMR ^1H , 101 MHz для NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ та 376 MHz для NMR $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$). Хімічні зсуви NMR наведено в ppm (шкала δ), використовуючи TMS (для ^1H , ^{13}C) як внутрішній стандарт. Константи зв'язку (J) наведено в Hz. Спектри представлені наступним чином: хімічний зсув (δ , ppm), мультиплітетність, константи зв'язку (Hz), інтегрування. Елементний аналіз проводили в Лабораторії органічного аналізу кафедри хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мас-спектри були записані на приладі Agilent 1100 LCMSD SL з використанням методу електроспрей іонізації за атмосферного тиску (ES-API, LCMS). Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) були отримані на приладі Agilent 1260 Infinity UHPLC, з'єднаному з мас-спектрометром Agilent 6224 Accurate Mass TOF. Значення pK_a вимірювали кислотно-основним титруванням. Значення $\log P$ були встановлені методом струшування колби. Вимірювання ліпофільності проводили на приладі Agilent 1260 HPLC, оснащеному діодно-матричним детектором (G1365A), та квадрупольному LC-MS Agilent 6120B з іонізацією ESI. Препаративну ВЕРХ-очистку проводили з використанням колонки XBridge C18 OBD (30×100 мм, 5 мкм). Препаративне розділення N-захищених амінокислот **(5R)-2.5** та **(5S)-2.5** проводили на колонці Chiralpak IC

(250x20 мм, 5 мкм); швидкість потоку 14 мл/хв; рухома фаза гексан : ізопропанол = 90 : 10. Додаткові спектральні та кристалографічні матеріали доступні у відповідних електронних ресурсах [229,230,231]

5.1 Експериментальні дослідження до розділу 2.

трет-бутил 3-метоксиазетидин-1-карбоксилат (2.2)

До крижаного розчину азетидинолу **2.1** (200 г, 1,15 моль, 1,0 екв.) у DMF (2 л) порціями додавали NaH (55,4 г, 60% у мінеральній олії, 1,39 моль, 1,2 екв.). Реакційну суміш вигріли до кімнатної температури і через 1 годину до охолодженої до 0°C реакційної суміші краплями додавали MeI (86,4 мл, 1,39 моль, 1,2 екв.). Через 2 години реакційну суміш вилили у воду (2 л), екстрагували EtOAc (2 л) та промивали насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар відокремили, сушили з Na₂SO₄, фільтрували та концентрували насуху під зниженим тиском, отримуючи метоксиазетидин **2.2** у вигляді безбарвної рідини (222 г, кількісний вихід)

трет-бутилазет-1(2H)-карбоксилат (2.3)

До розчину метоксиазетидину **2.2** (200 г, 1.06 моль, 1.0 екв.) у THF (2 л) при температурі -78 °C в атмосфері аргону додали TMEDA (353 мл, 2.35 моль, 2.2 екв.). До реакційної суміші по краплях додали s-BuLi (1.68 л, 1.4 М у циклогексані, 2.35 моль, 2.2 екв.), підтримуючи температуру нижче -70 °C. Через 1 годину додали MeOH (108 мл, 2.67 моль, 2.5 екв.) і реакційну суміш перемішували ще 1 годину. Потім охолоджувальну баню прибрали і реакційну суміш вилили у воду, промили насиченим водним розчином NH₄Cl (2 л) та екстрагували EtOAc (2 л). Об'єднані органічні шари висушили з Na₂SO₄, відфільтрували та упарили досуха під зниженим тиском, отримавши азет **2.3** (120 г, 0.77 моль, вихід 72%) у вигляді червоної олії, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. Речовину **2.3** зберігали в морозильній камері при температурі -10°C, оскільки сполука полімеризується за кімнатної температури.

2-трет-бутил 5-етил 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2,5-дикарбоксилат (2.4)

Трет-бутил азет-1(2H)-карбоксилат **2.3** (100 г, 0,644 моль, 1,0 екв.) та ацетилацетонат міді(II) (5.0 г, 19.3 ммоль, 3 моль %) розчинили в CH_2Cl_2 (2 л) в атмосфері аргону в темряві (тригорлий реактор був обгорнутий алюмінієвою фольгою). Розчин дегазували протягом 10 хвилин Аргоном. Потім етилдіазаацетат (147 г, 1.28 моль, 2.0 екв.) розчинили в CH_2Cl_2 (2 л), дегазували Аргоном протягом 10 хвилин, а потім повільно додали до реакційної суміші протягом 18 годин через крапельну воронку. Після цього суміш фільтрували через силікагель для видалення каталізатора та концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією (Hexane/EtOAc 6:1 v/v, $R_f \approx 0,5$) з отриманням сполуки **2.4** (25.0 г, 0.104 моль, вихід 16%) у вигляді безбарвної олії.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 156.8, 80.3, 60.6, 52.7, 46.9, 30.0, 28.2, 16.6, 14.1. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.1387; Знайдено: 242.1381.

2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонова кислота (2.5)

Сполуку **2.4** (12.0 г, 49,7 ммоль) розчинили в MeOH/ H_2O (120 мл, 1:1), а потім додали NaOH (5.96 г, 149.1 ммоль, 3.0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього розчинник випарували у вакуумі, залишок розчинили у H_2O (30 мл), підкисилили NaHSO_4 до pH = 2, а потім екстрагували t-BuOMe (3 x 25 мл). Органічні екстракти об'єднали, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та випарили у вакуумі, отримавши сполуку **2.5** (9.0 г, 42.2 ммоль, вихід 85%). Бежеві кристали, т. пл. 130-134°C. Структуру підтвердили рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2530553).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.87 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.21 (dd, $J = 9.1$, 3.7 Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.73 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 157.0, 80.9, 52.7, 47.6, 29.8, 28.2, 17.4. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 236.0893; Знайдено: 236.0887.

Питомий кут обертання для **(5S)-2.5**: $[\alpha]_{\text{D}} = +27.06$ (0.5 г/100 мл, CHCl_3 , 21°C).

трет-бутил 5-карбамойл-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.7).

Сполуку **2.5** (14.3 г, 67 ммоль, 1.0 екв.) та Et_3N (18.7 мл, 134 ммоль, 2.0 екв.) розчинили в THF (215 мл), суміш охолодили до -10°C та повільно додали EtCO_2Cl (7 мл, 73.7 ммоль, 1.1 екв.), підтримуючи температуру нижче 0°C . Суміш перемішували при 0°C протягом 0,5 години, відфільтрували, а фільтрат барботували NH_3 протягом 10 хвилин. Потім реакційну суміш випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали розтиранням в гексані, отримуючи сполуку **2.7** (13.55 г, 63.84 ммоль, вихід 95%). Білі кристали, т. пл. 185°C .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.20 (широкий s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.20–3.99 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.42 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 157.0, 80.4, 52.6, 46.9, 31.1, 28.3, 16.3. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.1234, Знайдено: 213.1234.

трет-бутил 5-ціано-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.8).

Сполуку **2.7** (13.55 г, 63.8 ммоль, 1.0 екв.) та Et_3N (26.7 мл, 191 ммоль, 3.0 екв.) розчинили в DCM (270 мл) та охолодили до 0°C . Після цього додали $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (13.32 мл, 95.7 ммоль, 1.5 екв.), реакційну суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Суміш вилили в насичений водний розчин NaHCO_3 , промили насиченим водним розчином NaCl , органічний шар відокремили, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та сконцентрували під зниженим тиском, отримавши сполуку **2.8** (12 г, 61.7 ммоль, вихід 97%). Коричневі кристали, т. пл. 65°C .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.09 (dd, $J = 4.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 116.7, 80.7, 51.9, 44.7, 27.6, 15.0, 12.7. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217.0947; Знайдено: 217.0958.

трет-бутил 5-(амінометил)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.9) та трет-бутил ((2-ціаноциклопропіл)метил)карбамат (2.10).

LiAlH_4 (2.35 г, 61.9 ммоль, 1.0 екв.) суспендували в THF (90 мл) та суміш охолодили до -10°C . Сполуку **2.8** (12.0 г, 61.8 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в THF (10 мл) та розчин повільно додавали до суспензії LiAlH_4 , підтримуючи температуру нижче 0°C . Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Після цього суміш охолодили до -10°C та повільно гасили H_2O (2.35 мл), потім водним розчином NaOH (1.17 г, 29.3 ммоль, 0.47 екв. у 1.17 мл H_2O) і нарешті H_2O (7 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 0°C . Потім суміш фільтрували за допомогою фільтра Шотта, а осад промивали THF (3 x 40 мл). Фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 8:1$), отримуючи сполуку **2.9** (1.7 г, 8.6 ммоль, вихід 14%, жовті кристали, $R_f = 0.16$) та сполуку **2.10** (3.0 г, 15.28 ммоль, вихід 25%, червона олія, $R_f = 0.70$).

трет-бутил 5-(амінометил)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.9)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.61–2.22 (m, 1H), 1.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.51–1.30 (m, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 79.2, 52.3, 51.4*, 43.4, 42.5*, 40.0, 31.3, 27.8, 11.1. * сигнали, що спостерігаються внаслідок Вос-ротамерії. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.1442; Знайдено: 199.1451.

трет-бутил ((2-ціаноциклопропіл)метил)карбамат (2.10).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (s, 1H), 3.20 (dt, $J = 13.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.00 (dt, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H), 1.74–1.59 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (dt, $J = 9.3, 4.7$

Hz, 1H), 1.26–1.14 (m, 1H), 1.07–0.84 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 121.2, 79.9, 42.4, 28.3, 21.4, 12.1, 1.7. HRMS (ESI-TOF) розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 197.1285; Знайдено: 197.1286.

трет-бутил 5-((метоксикарбоніл)аміно)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.11).

Сполуку **2.7** (0.5 г, 2.35 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в MeOH (5 мл) та додали KOH (0.33 г, 5.88 ммоль, 2.5 екв.). Реакційну суміш охолодили до 0°C та додали PIDA (1.5 г, 4.71 ммоль, 2.0 екв.). Суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Після цього MeOH випарили у вакуумі, а залишок розчинили в EtOAc та промили насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар відокремили, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та сконцентрували під зниженим тиском, отримавши неочищену сполуку **2.11** (0.3 г, 1.23 ммоль, вихід 53%), отриману з чистотою приблизно 85%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 3H), 3.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

трет-бутил 5-аміно-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.12).

Сполуку **2.14** (360 мг, 1.34 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (77 мг, 5 мол. %) розчинили в DCM (3 мл) та суміш охолодили до 0°C. Потім додали Et_2NH (0,2 мл, 2 ммоль, 1.5 екв.) та реакційну суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Після цього розчинник випарували під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою ВЕРХ, отримавши сполуку **2.12** (82 мг, 0.45 ммоль, вихід 33%, жовта олія).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3.94 – 3.78 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.66 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.41 (s, 11H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 79.7, 51.9, 50.6*, 47.2, 46.2*, 39.1, 28.3, 15.8. * сигнали, що спостерігаються внаслідок Вос-ротамерії. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 185.1285; Знайдено: 185.1288.

трет-бутил 5-(гідроксикарбамоїл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.13)

Сполуку **2.5** (1.8 г, 8.45 ммоль, 1.0 екв.) та Et₃N (3.53 мл, 25.3 ммоль, 3.0 екв.) розчинили в THF (20 мл), суміш охолодили до –20 °C та повільно додали EtCO₂Cl (0.88 мл, 9.29 ммоль, 1.1 екв.), підтримуючи температуру нижче –15 °C. Суміш перемішували при –15 °C протягом 0.5 години. Гідроксиламін гідрохлорид (1.17 г, 16.9 ммоль, 2.0 екв.) розчинили у воді (1.2 мл) та повільно додали при –15 °C до реакційної суміші. Суміш перемішували протягом 1.5 години при 0°C, вигріли до кімнатної температури та перемішували ще 1.5 години. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат випарювали під зниженим тиском. Залишок повторно розчинили в DCM (10 мл), висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, а розчинник випарили у вакуумі, отримавши неочищену сполуку **2.13** (1.8 г, чистота приблизно 90%), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (s, 2H), 3.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H). HRMS (ESI-TOF) Розраховано для C₁₀H₁₇N₂O₄⁺ [M+H]⁺: 229.1183; Знайдено: 229.1183.

трет-бутил 5-(((алілокси)карбоніл)аміно)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.14).

До розчину сполуки **2.13** (1.8 г, 7.88 ммоль, 1.0 екв.) та 4-нітробензолсульфонілхлориду (1.92 г, 8.67 ммоль, 1.1 екв.) у 20 мл безводного THF при температурі –30 °C додали *i*-Pr₂NEt (3.43 мл, 19.7 ммоль, 2.5 екв.). Після перемішування протягом 20 хвилин при температурі –25 °C до отриманої суміші додали N-метилімідазол (194 мг, 2.36 ммоль, 0.3 екв.) та аліловий спирт (2.68 мл, 39.4 ммоль, 5.0 екв.). Суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 15 годин, розбавили 15 мл EtOAc та промили насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар відокремили, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та випарили під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc 2:1 v/v,

Rf = 0.36), отримавши сполуку **2.14** (0.5 г, 1.86 ммоль, безбарвна олія, вихід 22% за дві стадії)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.92 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 4.9, 2.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.42 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 155.9, 132.0, 117.4, 79.7, 65.3, 51.2, 45.0, 36.2, 27.8, 15.3. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.1496; Знайдено: 269.1489

трет-бутил 5-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.15).

Сполуку **2.4** (1.0 г, 4.14 ммоль, 1.0 екв.) розчинили в THF (20 мл) і суміш охолодили до 0°C. Потім порціями додали LiBH_4 (0.182 г, 8.28 ммоль, 2.0 екв.), отриману суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш вилили у воду, екстрагували EtOAc (20 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією (Hexane/EtOAc 1:3 v/v, Rf = 0.48), отримавши сполуку **2.15** (0.7 г, 3.5 ммоль, вихід 85%) у вигляді безбарвної олії.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 5.0, 2.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.67 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 10H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 79.6, 60.2, 52.4, 42.3, 30.4, 27.8, 10.6. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 222.1101; Знайдено: 222.1101.

2-Азабіцикло[2.1.0]пентан-5-ілметанол (2.16).

Сполуку **2.15** (0.3 г, 1.5 ммоль) розчинили в DCM/TFA (3 мл, 4:1) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім розчинник випарили у вакуумі, залишок знову розчинили в MeOH та випарили під зниженим тиском, отримавши неочищену сполуку **2.16** (0.27 г, 13.7 ммоль, вихід 91%, червона олія). Виділено у вигляді трифторацетату.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.08 (dd, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 4.5, 1.8$ Hz, 1H), 3.47 – 3.18 (m, 3H), 2.16 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, D_2O) δ 162.2 (q, $J = 35.5$ Hz), 115.8 (q, $J = 292$ Hz), 58.2, 49.2, 38.4, 26.2, 15.9. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 100.0757; Знайдено: 100.0760.

(1S,4R,5S)-трет-бутил 5-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)карбамоїл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.18a) та (1R,4S,5R)-трет-бутил 5-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)карбамоїл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.18b).

Бокамінокислоту **2.5** (2.5 г, 0.012 моль, 1.0 екв.) розчинили в DMF (18 мл), а потім додали DIPEA (6.11 мл, 0.035 моль, 2.9 екв.) та HATU (5.35 г, 0.014 моль, 1.17 екв.) при 10°C. Суміш перемішували при тій самій температурі протягом 10 хвилин і додали гідрохлорид метил-L-фенілаланіната (2.53 г, 0.012 моль, 1.0 екв.). Суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш промили водою (20 мл) та екстрагували EtOAc (40 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та випарили у вакуумі. Суміш очистили за допомогою флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc/iPrOH 40:10:1 v/v/v), отримавши амід **2.18a** (1.6 г, 0.004 моль, вихід 37%, $R_f = 0.27$) та **2.18b** (1.6 г, 0.004 моль, вихід 37%, $R_f = 0.20$) у вигляді окремих діастереомерів. Абсолютну конфігурацію **2.18b** було доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

(1S,4R,5S)-трет-бутил 5-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)карбамоїл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.18a)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.03 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 4.82 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.25 – 2.96 (m, 2H), 2.18 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.41 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 168.8, 156.8, 135.9, 129.3, 128.5, 127.1, 80.3, 53.2, 52.3, 46.5, 38.0, 31.5, 28.3, 28.2, 16.1. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.1914; Знайдено: 375.1921.

$[\alpha]_D = -11.58$ (1 г/100 мл, CH_3OH , 21°C).

(1R,4S,5R)-трет-бутил 5-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)карбамоїл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (2.18b).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 6.97 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 4.83 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.45 – 3.31 (m, 1H), 3.06 (q, J = 9.5, 7.5 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 168.8, 156.8, 135.8, 129.3, 128.6, 127.2, 80.2, 53.1, 52.3, 46.8, 38.0, 31.6, 28.3, 16.0. HRMS (ESI-TOF) розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.1914; Знайдено: 375.1910. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2530554)

$[\alpha]_{\text{D}} = -17.89$ (1 г/100 мл, CH_3OH , 21°C).

(S)-метил 2-((1S,4R,5S)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбоксамідо)-3-фенілпропаноат (2.19a).

Сполуку **2.18a** (0.5 г, 0,0013 моль) розчинили в DCM/TFA (2:1 v/v, 4 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок промили Et_2O (2 x 5 мл) для видалення надлишку TFA. Залишок випарили, отримуючи неочищену сполуку **2.19a** (0.35 г, 0.0009 моль, вихід 67%) у вигляді солі TFA, яку негайно використали на наступному етапі без подальшого очищення.

LCMS (ES-API), позитив, m/z : 275 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 276 (19).

(S)-метил 2-((1S,4R,5R)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбоксамідо)-3-фенілпропаноат (2.19b).

Сполуку **2.18b** (0.5 г, 0,0013 моль) розчинили в DCM/TFA (2:1 v/v, 4 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок промили Et_2O (2 x 5 мл) для видалення надлишку TFA. Залишок випарили, отримуючи неочищену сполуку **2.19b** (0.4 г, 0.001 моль, вихід 77%) у вигляді солі TFA, яку негайно використали на наступному етапі без подальшого очищення.

LCMS (ES-API), позитив, m/z : 258 (16); 275 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 276 (16).

(S)-метил 2-((1S,4R,5S)-2-((S)-3-(4-бромфеніл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбоксамідо)-3-фенілпропаноат (2.20a).

(S)-3-(4-бромфеніл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанову кислоту (0.31 г, 0.0009 моль) розчинили в DMF (4 мл), а потім додали DIPEA (0.47 мл, 0.0025 моль) та HATU (0,411 г, 0,001 моль) при 10°C. Суміш перемішували при тій самій температурі протягом 10 хвилин та додали **2.19a** (350 мг, 1.03 ммоль). Суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш промили водою (7 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та випарили у вакуумі. Суміш очистили за допомогою ВЕРХ, отримавши сполуку **2.20a** (67 мг, 0.11 ммоль, вихід 11%). Білий порошок, т. пл. 200°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 – 8.41 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.34 – 7.10 (m, 8H), 4.56 – 4.37 (m, 1H), 4.37 – 3.75 (m, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 3H), 3.52 – 3.35 (m, 1H), 3.08 – 2.61 (m, 4H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.29 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.6, 172.3, 171.9, 171.2, 168.9, 168.8, 155.5, 137.8, 137.7, 137.6, 137.4, 132.1, 131.5, 131.4, 129.6, 128.8, 128.7, 127.10, 127.05, 120.0, 78.7, 78.6, 54.2, 53.9, 53.1, 52.5, 52.4, 52.3, 51.0, 47.0, 45.6, 37.6, 37.1, 36.7, 36.0, 31.5, 31.0, 28.6, 28.2, 28.1, 16.21, 16.17. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для C₂₉H₃₅BrN₃O₆⁺ [M+H]⁺: 600.1704; Знайдено: 600.1691.

[α]_D = -13.48 (1 г/100 мл, DMF, 21°C).

(S)-метил 2-((1R,4S,5R)-2-((S)-3-(4-бромфеніл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбоксамідо)-3-фенілпропаноат (2.20b).

(S)-3-(4-бромфеніл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанову кислоту (0.355 г, 0.001 моль) розчинили в DMF (6 мл), а потім додали DIPEA (0.54 мл, 0.0031 моль) та HATU (0.47 г, 0.0012 моль) при 10°C. Суміш перемішували при тій самій температурі протягом 10 хвилин та додали **2.19b** (400 мг, 1.18 ммоль). Суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин.

Реакційну суміш промили водою (7 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та випарили у вакуумі. Суміш очистили за допомогою ВЕРХ, отримавши сполуку **2.20b** (103 мг, 0.17 ммоль, вихід 15%). Білий порошок, т. пл. 175°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 – 8.63 (m, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 6.97 (m, 8H), 4.68 – 3.39 (m, 8H), 3.11 – 2.62 (m, 4H), 2.31 – 1.97 (m, 2H), 1.46 – 1.26 (m, 9H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.9, 171.8, 170.9, 168.6, 168.1, 155.1, 137.3, 137.1, 136.9, 131.5, 131.4, 130.89, 130.87, 128.94, 128.93, 128.3, 128.2, 126.6, 126.5, 119.51, 119.47, 78.2, 78.1, 53.6, 53.5, 52.9, 51.81, 51.75, 51.5, 50.5, 46.5, 44.7, 36.8, 36.6, 36.0, 35.1, 31.4, 30.4, 28.1, 15.5, 15.4. HRMS (ESI-TOF) Розраховано для C₂₉H₃₅BrN₃O₆⁺ [M+H]⁺: 600.1704, Знайдено: 600.1694.

[α]_D = +13.90 (1 г/100 мл, DMF, 21°C).

5.2 Експериментальні дослідження до розділу 3.

Реагент Петасиса (3.6a)

У тригорлий круглodonний реактор, оснащений механічною мішалкою з верхнім приводом, додали титаноцендихлорид (365 г, 1,46 моль, 1 екв.). Сполуку частково розчинили в суміші toluene/THF (4,5 л, 2,5 об.: 2 об.) та суміш охолодили до 0°C. Потім повільно додали MeMgCl (2,4 екв., 1,2 л, 3M), підтримуючи внутрішню температуру нижче 10°C (Обережно! Реакцію проводили в темряві – продукт чутливий до світла!). Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 2 годин. Після цього суміш охолоджували до -30°C та промивали 3,33 л 6% розчину NH₄Cl. Органічну фазу відокремили, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та випарили у вакуумі при 35°C до 35% розчину в толуолі. Отриманий продукт (274 г, 1,32 моль, 90%) негайно використали в наступній стадії. Всі спектральні дані відповідають тим, що наведені в літературі.

Реагент Петасиса-d₆ (3.6b)

У тригорлій круглодонній колбі, оснащений зворотним холодильником, крапельною лійкою та входним отвором для аргону, магнієву стружку (12,7 г, 0,529 моль, 1 екв.) суспендували в Et₂O (200 мл) при інтенсивному перемішуванні в атмосфері аргону. Потім повільно додавали чистий CD₃I (100,0 г, 0,689 моль, 1,3 екв.) і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником до повного розчинення металевої стружки.

У другій круглодонній колбі, захищеній від навколишнього світла алюмінієвою фольгою та оснащений термометром, крапельною лійкою та входним отвором для аргону, дихлорид титаноцену (53,3 г, 0,214 моль, 0,4 екв.) суспендували в суміші toluene/THF (670 мл, 3:2 v/v), і отриману суміш охолодили до 0 °C за допомогою крижаної бані. Свіжоприготований ефірний розчин CD₃MgI перенесли в крапельну лійку та повільно додали до суспензії титаноцену, підтримуючи температуру нижче 10 °C. Після повного додавання отриману суміш перемішували при 10-15 °C протягом 5 годин, ретельно уникаючи опромінення реакційної суміші розсіяним світлом. Отриману суміш охолодили до -30 °C та обережно гасили 1 М водним розчином NH₄Cl (500 мл). Органічний шар відокремили, висушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували під зниженим тиском при 35 °C приблизно до 1/3 початкового об'єму.

Отриманий продукт проаналізували за допомогою ¹H NMR-спектроскопії, ідентифікуючи реагент Петасиса-d₆ як приблизно 41 мас% розчин у толуолі. Виходячи з маси отриманого розчину, вихід виділеного продукту становить 41,2 г, 0,191 моль, 90%.

УВАГА! Реагент продемонстрував обмежену стабільність у часі та зазвичай використовувався одразу після приготування.

Реагент Петасиса-d₆. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.09 (s, 10H). ²H NMR (61 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 6D)

Загальна процедура олефінування лактамів

До круглодонної колби, обгорнутої алюмінієвою фольгою, зі свіжоприготованим розчином реагенту Петасіса Me_2TiCr_2 (приблизно 274 г, 1,32 моль, 1,3 екв., розчин у толуолі), додали лактам **3.1b** (170 г, 1,00 моль, 1 екв.) однією порцією та реакційну суміш розбавили толуолом до загального об'єму 1,8 л. Реакційну суміш обережно нагріли до 85 °C на масляній бані та перемішували при тій самій температурі протягом 16 годин. Після завершення реакції (що підтверджується спектром ^1H NMR невеликої аліквоти реакційної суміші), розчинник видалили під зниженим тиском при 40 °C у водяній бані (УВАГА! Алюмінієву фольгу слід тримати обгорнутою навколо колби, щоб уникнути опромінення неочищеного матеріалу світлом). Отриманий воскоподібний залишок обробляли сухим гексаном (3 л). Суспензію фільтрували, нерозчинний матеріал видаляли, а фільтрат випарювали під зниженим тиском, отримуючи відповідний олефін у вигляді олії.

трет-бутил 2-метиліденазетидин-1-карбоксилат (**3.3b**).

Очищено фракційною перегонкою під зниженим тиском. Вихід 61,0 г, 0,360 моль, 36%. Безбарвна рідина, т. кип. = 55 °C (1 мм рт. ст.). Існує у вигляді суміші ротамерів приблизно 1:1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 0.5×1H), 4.54 (s, 0.5×1H), 4.08 (s, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.46 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 151.9, 146.5, 86.1, 80.4, 45.9, 44.1, 27.8, 24.7. MS (EI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2^+$: 169; Знайдено: 169.

трет-бутил 2-($^2\text{H}_2$)метиліденазетидин-1-карбоксилат (**3.3b-d₂**).

Неочищений продукт збагачували до чистоти 75-80% шляхом фракційної дистиляції під зниженим тиском. Вихід 3,10 г, 18,1 ммоль, 18% (з 47,0 г **3.1b**). Жовта рідина, т. кип. = 66 °C (1 мм рт. ст.).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 11.1 Hz, 9H). ^2H NMR (77 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (s, 1D), 4.12 (s, 1D)

MS (EI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{D}_2\text{NO}_2^+$: 171; Знайдено: 171.

трет-бутил(3-оксобутил)карбамат (3.5).

Сполуку було отримано після колонкової хроматографії неочищеного продукту **3.3b**. Вихід 0,52 г, 2,78 ммоль, 22% (з 2,16 г **3.1b**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.96 (s, 1H), 3.32 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.64 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.13 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Всі інші дані спектрів відповідають тим, що наведені в літературі [232].

Загальна процедура реакції Сіммонса-Сміта.

У тригорлій круглодонній колбі в атмосфері аргону розчинили Et_2Zn (432,5 мл, 1,2 екв., 1 М у гексані) у CH_2Cl_2 (1200 мл, приблизно 0,3 М), суміш охолодили до 0 °C та по краплях додали нерозведений CH_2I_2 (43,6 мл, 0,541 моль, 1,5 екв.), підтримуючи температуру нижче 5 °C. Отриману суміш перемішували при тій самій температурі протягом 20 хвилин, після чого невеликими порціями додали алкен **3.3b** (61,0 г, 0,362 моль). Суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Після завершення реакції реакційну суміш гасили обережним додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (1200 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na_2SO_4 та відфільтрували, а розчинник видалили під зниженим тиском, отримавши продукт, який очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі.

трет-бутил 4-азаспіро[2.3]гексан-4-карбоксилат (3.7).

Вихід 30,1 г, 0,164 моль, 45% (з 61,0 г **3.3b**). Жовта олія. $R_f = 0,49$ (Hexane/EtOAc 8:1 v/v)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.93 – 3.79 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 1.34 (s, 10H), 1.14 (s, 1H), 0.44 – 0.35 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 78.5, 47.4, 45.9, 44.3, 27.9, 25.1, 7.6. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - \text{tBu} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$: 128.0703; Знайдено: 128.0704.

трет-бутил (1,1- $^2\text{H}_2$)-4-азаспіро[2.3]гексан-4-карбоксилат (3.7-d₂).

Вихід 750 мг, 4,05 ммоль, 50% (з 1,40 г **3.3b-d₂**). Жовта олія. $R_f = 0,32$ (Hexane/EtOAc 15:1 v/v).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.32 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.37 (s, 9H), 1.23 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 0.41 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz). ^2H NMR (77 MHz, CDCl_3) δ 1.22, 0.41. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 153.7, 78.6, 47.3, 45.8, 44.4, 27.9, 25.0, 7.4. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{NO}_2^+$: 186.1458; Знайдено: 186.1453.

Загальна процедура дифторциклопропанування.

До захищеного від світла розчину свіжодистильованого алкену **3.3b** (51,0 г, 0,302 моль) у THF (1,5 л, 0,2 М) послідовно додали твердий NaI (9,06 г, 0,06 моль, 0,2311 екв.), толуольний розчин реагенту Петасіса Me_2TiCr_2 (7,80 мл, приблизно 15,1 ммоль, 0,05 екв.) та TMSCF_3 (44,5 мл, 0,302 моль, 1 екв.). Отриману суміш обережно нагрівали до кипіння на масляній бані, а потім повільно додавали чистий TMSCF_3 (155,8 мл, 1,06 моль, 3,5 екв.) при тій самій температурі. Зазвичай після приблизно 2 годин індукційного періоду відбувалася енергійна реакція, що супроводжувалася інтенсивним виділенням газу (УВАГА! У великих масштабах самонагрівання може стати неконтрольованим). Після завершення реакції (зазвичай через 3 години, що підтверджується спектром ^1H NMR невеликої аліквоти реакційної суміші) органічний розчинник упарювали під зниженим тиском. Неоднорідний залишок повторно розчиняли в $t\text{-BuOMe}$ (0,5 л) та фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи неочищену похідну дифторциклопропану **3.9**, яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі.

трет-бутил 1,1-дифтор-4-азаспіро[2.3]гексан-4-карбоксилат (3.9).

Вихід 62,2 г, 0,284 моль, 94%. Безбарвна олія. $R_f = 0,38$ (Hexane/EtOAc 8:1 v/v).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.46 329 (dt, 1H, $J = 13.4, 7.0$ Hz), 2.33–2.23 (m, 1H), 1.36 (s, 10H), 1.22 (dd, 1H, $J = 17.2, 7.5$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 109.3 (t, $J = 300.6$ Hz), 79.8, 51.2, 45.2 (уширений), 27.7, 20.5, 17.7 (уширений). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ –

134.4 (d, $J = 148.3$ Hz) та -135.8 , -142.0 (d, $J = 152.0$ Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M - tBu + H]^+$ Розраховано для $C_6H_8F_2NO_2^+$: 164.0515; Знайдено: 164.0513

трет-бутил 1,1-дифтор(2,2- 2H_2)-4-азаспіро[2.3]гексан-4-карбоксилат (3.9- d_2).

Вихід 1,42 г, 6,42 ммоль, 76% (з 1,40 г **3.3b- d_2**). Жовта олія. $R_f = 0,36$ (Hexane/EtOAc 8:1 v/v).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00–3.84 (m, 2H), 2.55–2.44 (m, 1H), 2.30 (dq, 1H, $J = 11.7, 6.5$ Hz), 1.43–1.35 (m, 9H). 2H NMR (77 MHz, $CDCl_3$) δ 2.35 (s, 1D), 1.27 (s, 1D). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.8, 109.7 (dd, $J = 299.7, 295.2$ Hz), 51.5 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz), 28.4, 28.3, 21.0. $^{19}F\{^1H\}$ NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -134.8 (d, $J = 115.0$ Hz) та -136.3 , -142.3 (d, $J = 159.4$ Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M - t-Bu + H]^+$ Розраховано для $C_6H_8F_2NO_2^+$: 166.0640; Знайдено: 166.0642.

Загальна процедура зняття захисної групи N-Вос.

N-Вос-захищений амін **3.7**, **3.7- d_2** , **3.9** або **3.9- d_2** (0,100 моль) розчиняли у суміші CH_2Cl_2 / TFA (100 мл, 1:1 v/v, 1 M), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Розчинники випаровували під зниженим тиском, а залишок сушили у високому вакуумі (0,01 мм рт. ст.), отримуючи відповідний амін у вигляді солі TFA.

4-Азаспіро[2.3]гексан трифторацетат (3.8).

Вихід 26,8 г, 0,136 моль, 95% (з 25,0 г сполуки **3.7**). Коричнева олія.

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.32 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.61 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 1.13–0.94 (m, 2H), 0.86–0.64 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 48.4, 46.3, 31.4, 14.9. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_5H_{10}N^+$: 84.0808; Знайдено: 84.0811.

(1,1- 2H_2)-4-Азаспіро[2.3]гексан трифторацетат (3.8- d_2).

Вихід 750 мг, 3,77 ммоль, 98% (з 700 мг **3.7- d_2**). Коричнева олія.

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 4.07 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 2.76 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 1.13 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 0.91 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz). 2H NMR (61 MHz, CD_3OD)

δ 1.35 (s, 1D), 1.11 (s, 1D). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 157.6 (q, $J = 41.8$ Hz), 114.6 (q, $J = 284.4$ Hz), 43.8, 41.5, 26.2, 9.4. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_5\text{H}_8\text{D}_2\text{N}^+$: 86.0933; Знайдено: 86.0937.

1,1-дифтор-4-азаспіро[2.3]гексан трифторацетат (3.10).

Вихід 29,8 г, 0,128 моль, 93% (з 30,0 г сполуки **3.9**). Безбарвні кристали, т. пл. = 64-65 °C. Сполука продемонструвала низьку стабільність у ДМСО (повне розкладання менш ніж за 1 годину)

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.02 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.73 (q, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.65–2.52 (m, 1H), 2.09–1.93 (m, 1H), 1.85 (q, 1H, $J = 11.8$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, D_2O) δ 162.1 (q, $J = 35.7$ Hz), 115.7 (q, $J = 291.4$ Hz), 106.7 (dd, $J = 290.9, 286.8$ Hz), 45.3 (dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 42.6, 20.7, 19.7 (t, $J = 10.7$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, D_2O) δ -75.9, -139.9 (d, $J = 170.2$ Hz), -140.8 (d, $J = 170.2$ Hz). Аналізовано для $\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}_2$: C 36.06; H 3.46; N 6.01. Знайдено: C 35.73; H 3.61; N 5.91. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2377005)

Трифторацетат 1,1-дифтор(2,2- $^2\text{H}_2$)-4-азаспіро[2.3]гексан (3.10- d_2).

Вихід 1,32 г, 5,61 ммоль, 99% (з 1,25 г **3.9- d_2**). Безбарвні кристали, т. пл. = 66-67°C. Сполука продемонструвала низьку стабільність в ДМСО (повне розкладання менш ніж за 1 год).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 5.01 (s, 2H), 4.31–3.96 (m, 2H), 2.89 (q, 1H, $J = 9.2$ Hz), 2.82–2.64 (m, 1H). ^2H NMR (61 MHz, CD_3OD) δ 2.37 (s, 1D), 2.20 (s, 1D). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 106.7 (t, $J = 290.1$ Hz), 45.4 (dd, $J = 16.9, 10.8$ Hz), 42.1, 20.9, 19.0 (ddt, $J = 39.1, 24.9, 12.7$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77.5, -141.9 (d, $J = 171.6$ Hz), -142.7 (d, $J = 171.7$ Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_5\text{H}_8\text{F}_2\text{N}^+$: 122.0745; Знайдено: 122.0744.

4-трет-бутил 1-етил (1S*,3S*)- та (1R*,3S*)-4-азаспіро[2.3]-гексан-1,4-дикарбоксилати (*cis*- та *trans*-3.11)

До розчину алкену **3.3b** (110 г, приблизно 0,586 моль) у CH_2Cl_2 (0,6 л, приблизно 1 М) додали каталізатор $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (7,67 г, 29,3 ммоль, 0,05 екв.) однією порцією. Перемішуваний розчин продули аргоном, а потім краплями додали розчин етилдіазаацетату (100,2 г, 0,879 моль, 1,5 екв.) у CH_2Cl_2 (0,9 л, приблизно 1 М), підтримуючи температуру нижче 25 °С (зазвичай 1 год). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та фільтрували через Celite, і прозорий розчин концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/Hexane 1:6 v/v), отримуючи окремо *cis*-**3.11** та *trans*-**3.11**.

(1S*,3S*) ізомер (*cis*-3.11).

Вихід 15,1 г, 59,1 ммоль, 9%. Помаранчева олія. $R_f = 0.22$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.09 (dt, 2H, $J = 6.9, 3.5$ Hz), 3.98 (q, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.88 (td, 1H, $J = 9.5, 4.6$ Hz), 2.61 (dt, 1H, $J = 17.4, 8.7$ Hz), 2.43 (s, 1H), 2.25 (ddd, 1H, $J = 12.3, 8.2, 4.5$ Hz), 1.63 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 1.40 (s, 9H), 1.30–1.18 (m, 3H), 1.07–0.95 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 154.5, 79.3, 59.9, 53.7, 46.5, 27.7, 27.2, 25.0, 13.7, 13.4. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$: 256.1543; Знайдено: 256.1541.

(1R*,3S*) ізомер (*trans*-3.11).

Вихід 72,5 г, 0,284 моль, 44%. Жовтувата олія. $R_f = 0.41$. Сполука існує у вигляді суміші ротамерів, приблизно 40:60.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (dd, 2H, $J = 6.9, 3.5$ Hz), 3.79 (h, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.45 (s, $0.4 \times 1\text{H}$), 2.34 (tt, 2H, $J = 13.0, 5.2$ Hz), 2.17 (s, $0.6 \times 1\text{H}$), 1.92 (s, $0.4 \times 1\text{H}$), 1.67 (s, $0.6 \times 1\text{H}$), 1.33 (s, 9H), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.11 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 152.8, 79.3, 59.8, 53.6, 45.8 та 44.2, 27.8, 22.6, 21.3 та 20.4, 15.2 та 14.6, 13.8. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$: 256.1543; Знайдено: 256.1536.

(1R*,3S*)-4-[(трет-бутоксик)карбоніл]-4-азаспіро[2.3]гексан-1-карбонова кислота (3.12).

У круглодонній колбі з одним горлом естер *trans*-**3.11** (72,5 г, приблизно 0,241 моль) розчинили в MeOH/H₂O (700 мл, 1:1 v/v), а твердий KOH (67,5 г, 1,21 моль) додали кількома порціями. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого органічні розчинники випарували під зниженим тиском. Залишковий водний розчин підкисилили 10% водним розчином NaHSO₄ до pH = 2 та екстрагували t-BuOMe (3 × 150 мл). Об'єднані органічні екстракти висушили Na₂SO₄, відфільтрували та випарили під зниженим тиском, отримавши сполуку **3.12**, яку очистили кристалізацією з мінімальних кількостей суміші t-BuOMe/Hexane (2:1 v/v). Вихід 52,1 г, 0,229 моль, 80%. Безбарвні кристали, т. пл. = 90-93 °C. Сполука існує у вигляді суміші ротамерів приблизно 40:60.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.94–3.80 (m, 2H), 2.52–2.43 (m, 2 + 0.4 × 1H), 2.27 (s, 0.6 × 1H), 2.10 (s, 0.4 × 1H), 1.84 (s, 0.6 × 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (t, 1H, J = 5.7 Hz). ¹³C {¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 177.9 та 177.5, 153.4 та 153.1, 80.4 та 79.8, 54.9, 46.4 та 44.7, 36.1 та 33.5, 23.2, 21.8 та 20.9, 16.6, та 15.8. MS (APCI) m/z: [M – H][–] Розраховано для C₁₁H₁₆NO₄[–]: 226; Знайдено: 226. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + Na]⁺ Розраховано для C₁₁H₁₇NO₄Na⁺: 250.1050; Знайдено: 250.1044. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2376994)

1,6-Діокса-8-азаспіро[4.5]декан-2,7-діон (3.13).

Очищення сполуки **3.12** за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші Hexane/EtOAc/HCO₂H як елюенту (3:1:0,1 v/v/v) призвело до утворення продукту рециклізації **3.13**. Вихід 3,01 г, 0,017 моль, 85% (з 5,28 г **3.12**). Білі кристали.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.84–2.72 (m, 1H), 2.71–2.55 (m, 1H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.29 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 2.20–1.97 (m, 2H). ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 175.0, 150.1, 107.4, 35.2, 32.5,

28.2, 27.2. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_7H_{10}NO_4^+$: 172.0604; Знайдено: 172.0601. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2376999)

трет-бутил (1R*,3R*)-1-{{(Проп-2-ен-1-ілокси)карбоніл}аміно}-4-азаспіро[2.3]гексан-4-карбоксилат (3.14).

До попередньо охолодженого до $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ розчину кислоти **3.12** (40,2 г, 0,176 моль) та Et_3N (37 мл, 0,265 моль) у THF (600 мл) краплями додавали чистий етилхлороформіат (20,2 мл, 0,21 моль) при механічному перемішуванні в атмосфері Ar . Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, після чого додали розчин водного NaN_3 (57,5 г, 0,88 моль у 230 мл), підтримуючи температуру від -10 до 0°C . Після додаткового перемішування протягом 1 години при 0°C реакційну суміш розбавили водою (600 мл) та екстрагували толуолом (700 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na_2SO_4 , концентрували під зниженим тиском приблизно до 100 мл та розбавили свіжим толуолом (200 мл). До отриманого прозорого розчину порцією додали аліловий спирт (36 мл, 0,53 моль) і отриману реакційну суміш поступово (приблизно 2 години) виграли до 100°C на масляній бані та перемішували при тій самій температурі протягом 16 годин. Після завершення реакції (що підтверджується спектром ^1H NMR невеликої аліквоти реакційної суміші), органічний розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи неочищений продукт **3.14**, який використовували на наступному етапі без подальшого очищення. Вихід неочищеного продукту 49,0 г, 0,174 моль, 99%. Жовтувате в'язке масло. Аналітичний зразок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (градієнт $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 35–35–60% 0–1–6 хв; колонка Xbridge 30×100 5 мкм). Сполука існує у вигляді суміші ротамерів приблизно 40:60

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (s, 1H), 5.39–5.22 (m, 1H), 5.18 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 4.92 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97–3.72 (m, 2H), 3.23 (s, $0.4 \times 1\text{H}$), 3.04 (s, $0.6 \times 1\text{H}$), 2.30 (s, 1H), 2.20 (q, 1H, $J = 8.8$ Hz), 1.89 (s, $0.4 \times 1\text{H}$), 1.65 (s, $0.6 \times 1\text{H}$), 1.36 (s, 9H), 0.56 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 156.3, 153.4,

132.2, 117.1, 79.1, 65.1, 50.9, 46.1 (br), 44.5 (br), 27.9, 20.9, 14.7 (br). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + Na]^+$ Розраховано для $C_{14}H_{22}N_2O_4Na^+$: 305.1472; Знайдено: 305.1465.

трет-бутил (1R*,3R*)-1-аміно-4-азаспіро[2.3]гексан-4-карбоксилат (3.15).

До розчину алілкарбамату **3.14** (49,0 г, приблизно 0,174 моль) у CH_2Cl_2 (500 мл) послідовно додали чистий $Pd(PPh_3)_4$ (6,00 г, 5,19 ммоль) та діетиламін (26,9 мл, 0,261 моль). Отриману суміш перемішували протягом 1,5 години при кімнатній температурі, а розчинник випарили під зниженим тиском. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи відповідний амін **3.15**. Вихід 15,2 г, 76,7 ммоль, 43% за 2 стадії. Коричнева олія. $R_f = 0,22$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 25:1).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99–3.82 (m, 2H), 3.11–2.64 (m, 1H), 2.52–2.41 (m, 1H), 2.21 (ddd, 1H, $J = 11.1, 9.0, 5.8$ Hz), 1.59–1.46 (m, 2H), 1.45–1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.46–0.29 (m, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.1, 79.2, 52.0, 44.9, 29.4, 28.5, 20.8. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_{10}H_{19}N_2O_2^+$: 199.1441; Знайдено: 199.1437.

Загальна процедура синтезу бензамідів.

До попередньо охолодженого до 0 °C розчину трифторацетату аміну **3.8**, **3.8-d₂**, **3.10** або **3.10-d₂** (1,00 ммоль) та бензоїлхлориду (0,12 мл, 1,01 ммоль, 1,01 екв.) у CH_2Cl_2 (5 мл, приблизно 0,2 М) краплями додавали чистий Et_3N (3,00 ммоль, 3 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розбавляли насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (15 мл) та CH_2Cl_2 (10 мл). Шари розділили, органічний розчин промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (3 × 10 мл) та 10% водним розчином $NaHSO_4$ (3 × 10 мл), висушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, отримавши неочищений продукт, який кристалізували з суміші Hexane/ t -BuOMe, отримавши аналітично чисті амід.

4-Бензоїл-4-азаспіро[2.3]гексан (3.17).

Вихід 159 мг, 0,85 ммоль, 85%. Безбарвні кристали, т. пл. = 81–83 °C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.50–7.36 (m, 3H), 4.26 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.42 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.65 (s, 2H), 0.57 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.2, 134.6, 130.3, 128.3, 127.1, 49.9, 49.2, 25.5, 7.6. Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$: C 76.98; H 7.00; N 7.48. Знайдено: C 76.66; H 6.98; N 7.84.

Бензоїл(1,1- $^2\text{H}_2$)-4-азаспіро[2.3]гексан (3.17- d_2).

Вихід 155 мг, 0,82 ммоль, 82%. Безбарвні кристали, т. пл. = 79–81 °C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.46–7.38 (m, 3H), 4.26 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.42 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.63 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 0.56 (d, 1H, J = 4.4 Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.8, 135.1, 130.9, 128.8, 127.6, 50.4, 49.6, 25.9, 7.9. MS (APCI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{D}_2\text{NO}^+$: 190; знайдено: 190. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{D}_2\text{NO}^+$: 190.1195; знайдено: 190.1191.

4-Бензоїл-1,1-дифтор-4-азаспіро[2.3]гексан (3.18).

Вихід 201 мг, 0,90 ммоль, 90%. Безбарвні кристали, т. пл. = 120–121 °C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.5, 6.2 Hz), 7.44 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.49 (q, 1H, J = 7.5 Hz), 4.06 (q, 1H, J = 7.9 Hz), 3.05 (s, 1H), 2.51 (dd, 2H, J = 8.1, 2.9 Hz), 1.65 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.4, 4.5 Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169.3, 134.00, 131.6, 129.0, 127.9, 52.8 (dd, J = 15.8, 9.1 Hz), 51.1, 21.4, 17.9 (br). Один з сигналів вуглецю погано розділений $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ –134.4 (d, J = 158.0 Hz), –136.7 (d, J = 155.4 Hz). MS (APCI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}^+$: 224; Знайдено: 224. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}^+$: 224.0881; Знайдено: 224.0877.

4-Бензоїл-1,1-дифтор(2,2- $^2\text{H}_2$)-4-азаспіро[2.3]гексан (3.18- d_2).

Вихід 176 мг, 0.78 ммоль, 78%. Безбарвна аморфна тверда речовина.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.44 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.49 (q, 1H, J = 7.4 Hz), 4.07 (q, 1H, J = 7.7 Hz), 2.53–2.49 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169.3, 134.00, 131.6,

129.0, 127.9, 52.6 (dd, $J = 15.8, 9.2\text{Hz}$), 51.1, 21.3. Декілька сигналів вуглецю погано розділений. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -134.81 (d, $J = 157.2\text{ Hz}$), -137.02 (d, $J = 157.1\text{ Hz}$). MS (APCI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{D}_2\text{F}_2\text{NO}^+$: 226; Знайдено: 226. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{D}_2\text{F}_2\text{NO}^+$: 226.1007; Знайдено: 226.1002.

5.3 Експериментальні дослідження до розділу 4.

Загальна процедура отримання алкенів (4.2a-e)

Розчин відповідного лактаму або лактону **4.1a–e** (1,00 моль) у толуолі (2 л) та свіжоприготований реагент Петасіса Me_2TiCr_2 [25] (приблизно 40% розчин w/w у толуолі, 673 г, 1,30 моль для сполуки **4.1a**, 1,50 моль для інших субстратів) змішували у круглодонній колбі, оснащений холодильником та обгорнутій алюмінієвою фольгою. Реакційну суміш обережно нагрівали до 85 °C на масляній бані та перемішували при тій самій температурі протягом 16 годин. Після завершення реакції (згідно зі спектром ^1H NMR невеликої аліквоти реакційної суміші), реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували під зниженим тиском при 40 °C (ОБЕРЕЖНО! Стадію випаровування слід проводити в темряві). Залишок розтирали з гексаном (3,5 л), фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском, отримуючи алкен **4.2a–e**. Продукт використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

Загальна процедура отримання дифторциклопропанів 4.3a–e:

До розчину алкену **4.2a–e** (1,00 моль) у THF (3,8 л) при перемішуванні додали твердий NaI (30,2 г, 0,200 моль), толуольний розчин Me_2TiCr_2 (29,7 г, 35% w/w, 50,0 ммоль) та TMSCF_3 (148 мл, 1,00 моль), отриманий розчин нагрівали до кипіння в темряві, після чого повільно краплями додали ще одну порцію TMSCF_3 (518 мл, 3,50 моль) (Обережно! Після індукційного періоду приблизно 2 год спостерігалось енергійне виділення газу). Після перемішування при кипінні протягом 3 год розчинник випарували під зниженим тиском. Залишок розчинили в $t\text{-BuOMe}$ (0,5 л), відфільтрували та

концентрували під зниженим тиском, отримавши брудний продукт **4.3a–e**, який очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці.

трет-бутил 1,1-дифтор-4-азаспіро[2.4]гептан-4-карбоксилат (4.3a).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (Hexane/EtOAc, 10:1 v/v, $R_f = 0,4$). Вихід: 50,0 г, 0,214 моль, 49% (з 80,0 г **4.2a**). Жовті кристали, т.пл. = 28 – 30 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58 – 3.43 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37 – 1.27 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 111.4 (dd, $J = 299.6, 293.3$ Hz), 79.5, 48.0, 47.3 (dd, $J = 10.5, 8.5$ Hz), 29.9, 27.8, 21.8, 17.0. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ –138.2 (br s), –142.0 (d, $J = 153.5$ Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}_2^+$: 178.0674; Знайдено: 178.0671. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497468)

трет-бутил 1,1-дифтор-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (4.3b).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (Hexane/EtOAc, 8:1 v/v, $R_f = 0,43$). Вихід: 70,0 г, 0,283 моль, 47% (з 110 г **4.2b**). Помаранчева олія.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (br s, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.85 – 1.62 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37 – 1.07 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 113.7 (t, $J = 288.7$ Hz), 80.2, 77.2, 47.7, 45.1, 28.2, 27.00, 24.7, 22.7. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ –134.3 (d, $J = 186.0$ Hz), –138.9 (d, $J = 165.0$ Hz), –141.8, –144.6 (суміш ротамерів). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2^+$: 192.0831; Знайдено: 192.0826.

трет-бутил 1,1-дифтор-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (4.3c).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (Hexane/EtOAc, 6:1 v/v, $R_f = 0,41$). Вихід: 80,0 г, 0,321 моль, 49% (з 130 г **4.2c**). Помаранчеві кристали, т.пл. = 80 – 82 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.78 – 3.47 (m, 5H), 3.40 (s, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.56 (q, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ

154.9, 112.2 (t, $J = 288.0$ Hz), 81.1, 66.9, 66.3, 47.2, 44.1, 28.1, 21.6. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -140.3 (br s) та -144.7 (br s). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}_3^+$: 194.0620; Знайдено: 194.0617. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497469)

трет-бутил 1,1-дифтор-7-окса-4-азаспіро[2.6]нонан-4-карбоксилат (4.3d).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (Hexane/EtOAc, 3:1 v/v, $R_f = 0,4$). Вихід: 95,0 г, 0,361 моль, 64% (з 120 г **4.2d**). Помаранчеві кристали, т.пл. = 70 – 72 °C.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.81 – 3.57 (m, 5H), 3.03 (br s, $0.2 \times 1\text{H}$), 2.92 (dt, $J = 14.3, 5.6$ Hz, $0.8 \times 1\text{H}$), 2.22 (dt, $J = 14.0, 6.3$ Hz, $0.8 \times 1\text{H}$), 1.79 (br s, $0.2 \times 1\text{H}$), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.0, 113.9 (t, $J = 132.1, 131.1$ Hz), 79.7, 69.8, 69.4, 45.7, 43.7, 32.5, 28.1, 22.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -136.20 (d, $J = 157.6$ Hz), -137.67 (d, $J = 157.5$ Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_3^+$: 208.0777; Знайдено: 208.0775. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497466)

трет-бутил 1,1-дифтор-4-окса-7-азаспіро[2.6]нонан-7-карбоксилат (4.3e).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (Hexane/EtOAc, 3:1 v/v, $R_f = 0,33$). Вихід: 62,0 г, 0,235 моль, 40% (з 124 г **4.2e**). Помаранчева олія.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 3.55 (m, 3H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.52 – 1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.30 – 1.13 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 113.1 (t, $J = 292.5$ Hz), 79.9, 68.4 та 67.9, 63.2 (dd, $J = 12.0, 8.5$ Hz), 48.5 та 47.9, 44.0 та 43.2, 31.5 та 31.1, 28.4, 22.6 (t, $J = 9.0$ Hz) та 22.2 (t, $J = 9.7$ Hz). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -135.1 (d, $J = 103.0$ Hz) та -135.6 (d, $J = 103.2$ Hz), -144.2 (d, $J = 69.5$ Hz) та -144.6 (d, $J = 69.6$ Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_3^+$: 208.0777; Знайдено: 208.0774.

Загальна процедура отримання гідрохлоридів 4.4a–e:

трет-бутилкарбамат **4.3a-e** (0,100 моль) розчинили в метанольному розчині HCl (2 М у метанолі, 200 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розтирали з Et₂O, отримуючи відповідний амін **4.4a–e** у вигляді гідрохлориду.

1,1-Дифтор-4-азаспіро[2.4]гептан гідрохлорид (**4.4a**).

Вихід: 1.00 г, 5.90 ммоль, 91% (з 1.50 г **4.3a**). Безбарвні кристали, т.пл. = 130 – 132 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.62 – 3.46 (m, 2H), 2.42 – 2.20 (m, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 109.0 (dd, *J* = 292.6, 286.8 Hz), 47.1, 46.0 (dd, *J* = 9.2, 8.7 Hz), 26.5, 23.3, 19.2 (t, *J* = 10.7 Hz). ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CD₃OD) δ –139.0 (d, *J* = 166.5 Hz), –140.3 (d, *J* = 166.4 Hz). HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ Розраховано для C₆H₁₀F₂N⁺: 134.0776; Знайдено: 134.0774.

1,1-Дифтор-4-азаспіро[2.5]октан гідрохлорид (**4.4b**).

Вихід: 29.0 г, 0.158 моль, 78% (з 50.0 г **4.3b**). Коричневі кристали, т.пл. = 89 – 91 °C.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 6H), 1.73 – 1.64 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, D₂O) δ 110.6 (dd, *J* = 291.2, 288.5 Hz), 45.2, 42.3 (t, *J* = 10.8 Hz), 24.6, 21.8, 20.6, 20.4 (t, *J* = 10.6 Hz). ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, D₂O) δ –141.7 (d, *J* = 167.5 Hz), –142.2 (d, *J* = 169.8 Hz). HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ Розраховано для C₇H₁₂F₂N⁺: 148.0932; Знайдено: 148.0929.

1,1-Дифтор-4-азаспіро[2.5]октан гідрохлорид (**4.4c**).

Вихід: 52.4 г, 0.282 моль, 88% (з 80.0 г **4.3c**). Сірі кристали, т.пл. = 103 – 106 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.19 – 3.75 (m, 4H), 3.64 – 3.24 (m, 2H), 2.36 – 1.94 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 109.3 (dd, *J* = 287.7, 287.0 Hz), 63.9, 63.00, 44.0, 40.4 (dd, *J* = 9.5, 9.0 Hz), 18.6 (t, *J* = 11.0 Hz). ¹⁹F{¹H} NMR

(376 MHz, CD₃OD) δ -141.9 (d, J = 172.6 Hz), -143.5 (d, J = 172.5 Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M + H]⁺ Розраховано для C₆H₁₀F₂NO⁺: 150.0725; Знайдено: 150.0723

1,1-Дифтор-7-окса-4-азаспіро[2.6]нонан гідрохлорид (4.4d).

Вихід: 61.9 г, 0.310 моль, 86% (з 95.0 г **4.3d**). Сірі кристали, т.пл. = 89 – 92 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.98 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.54 – 3.35 (m, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.05 (td, J = 10.5, 9.0 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 110.2 (dd, J = 289.0, 288.1 Hz), 65.9, 64.2, 42.6 (t, J = 11.1 Hz), 29.2, 19.8 (t, J = 10.8 Hz). ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -140.2 (d, J = 167.9 Hz), -141.1 (d, J = 167.3 Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M + H]⁺ Розраховано для C₇H₁₂F₂NO⁺: 164.0881; Знайдено: 164.0882.

1,1-Дифтор-4-окса-7-азаспіро[2.6]нонан гідрохлорид (4.4e).

Вихід: 44.6 г, 0.223 моль, 95% (з 62.0 г **4.3e**). Сірі кристали, т.пл. = 139 – 141 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.34 – 3.18 (m, 4H), 2.43 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 113.8 (t, J = 292.8 Hz), 65.0, 63.6 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz), 47.0, 43.0, 27.7, 22.8 (t, J = 9.1 Hz). ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -135.3 (d, J = 155.9 Hz), -142.8 (d, J = 155.6 Hz). HRMS (ESI/QTOF) m/z : [M + H]⁺ Розраховано для C₇H₁₂F₂NO⁺: 164.0881; Знайдено: 164.0882.

трет-бутил 4-окса-7-азаспіро[2.6]нонан-7-карбоксилат (4.5e). Et₂Zn (742,5 мл, 1 М у н-гексані) розчинили в DCM (1,9 л) у тригорлій круглодонній колбі в атмосфері аргону. Суміш охолодили до 0 °C та додали алкен **4.2e** (132 г, приблизно 0,620 моль). Після додаткового перемішування при тій самій температурі протягом 20 хвилин повільно по краплях додавали CH₂I₂ (74,6 мл, 0,930 моль). Суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували протягом 4 годин. Після завершення реакції реакційну суміш промивали

насиченим водним розчином NH_4Cl (1,2 л), органічний шар сушили над Na_2SO_4 та фільтрували. Розчинник випарювали під зниженим тиском, отримуючи продукт, який очищали флеш-хроматографією (Hexane/EtOAc 5:1 v/v, $R_f = 0,34$), отримуючи чистий продукт **4.5e**.

Вихід: 39.4 г, 0.173 моль, 28% (з 132 г **4.2e**). Жовта олія.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 3H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 1.80 (q, $J = 5.4, 5.0$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.78 – 0.69 (m, 2H), 0.46 – 0.37 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 79.4, 77.3, 67.1 та 66.7, 60.6, 49.0 та 48.4, 44.8 та 44.0, 36.8 та 36.5, 28.4, 13.3 та 12.9. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - t\text{Bu} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3^+$: 172.0965; Знайдено: 172.0963

4-Окса-7-азаспіро[2.6]нонан трифторацетат (4.6e). Трет-бутилкарбамат **6e** (39,4 г, 0,173 моль) розчинили у суміші DCM/TFA (310 мл, 1:1 v/v). Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, утворюючи відповідний амін у вигляді трифторацетату **4.6e**.

Вихід: 32.2 г, 0.133 моль, 77% (з 39.4 г **4.5e**). Зеленоваті кристали, т.пл. = 78 – 80 °C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (s, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 0.76 – 0.72 (m, 2H), 0.56 – 0.49 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.9 (q, $J = 31.9$ Hz), 117.0 (q, $J = 298.5$ Hz), 63.5, 60.8, 46.9, 43.5, 33.2, 12.8. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}^+$: 128.1070; Знайдено: 128.1069.

Загальна процедура отримання естерів *trans*-4.7b,c та *cis*-4.7b,c:

До розчину неочищеного алкену **4.2b,c** (приблизно 1,00 моль) у DCM (2,3 л) однією порцією додали каталізатор $[\text{CuOTf}]_2 \cdot \text{benzene}$ (25,1 г, 50,0 ммоль). Енергійно перемішуваний розчин продули аргоном, а потім протягом 1 години краплями додали розчин етилдїазаоцетату (171 г, 1,50 моль) у DCM (1,5 л), підтримуючи температуру нижче 25 °C. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі реакційну суміш фільтрували через Celite та концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили за

допомогою флеш-хроматографії, отримавши N-Вос-захищені аміноестери у вигляді окремих діастереомерів.

4-трет-бутил 1-етил-(1S,3R)-4-азаспіро[2.5]октан-1,4-дикарбоксилат (*cis*-4.7b).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 8:1 v/v, R_f=0,25). Вихід: 80.0 г, 0.282 моль, 47% (з 118 г **4.2b**). Жовта олія.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.14 – 3.93 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.16 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.44 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 – 1.20 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.95 – 0.71 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 154.9, 79.4, 60.3, 46.9, 34.5, 28.3, 26.8, 24.8, 24.00, 14.2. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₅H₂₆NO₄⁺: 284.1856; Знайдено: 284.1848.

4-трет-бутил 1-етил-(1R,3R)-4-азаспіро[2.5]октан-1,4-дикарбоксилат (*trans*-4.7b).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 8:1 v/v, R_f=0,42). Вихід: 40.0 г, 0.141 моль, 24% (з 120 г **4.2b**). Жовта олія.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.22 – 4.07 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 155.4, 79.9, 60.5, 46.9, 28.4, 26.6, 25.1, 24.2, 22.5, 14.3. HRMS (ESI/QTOF) m/z: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₅H₂₆NO₄⁺: 284.1856; Знайдено: 284.1848.

4-трет-бутил 1-етил-(1R,3S)-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-1,4-дикарбоксилат (*cis*-4.7c).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 5:1 v/v, R_f=0,21). Вихід: 48.0 г, 0.168 моль, 24% (з 140 г **4.2c**). Жовта олія.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 – 3.99 (m, 2H), 4.00 – 3.60 (m, 3H), 3.60 – 3.44 (m, 1H), 3.22 – 2.71 (m, 2H), 2.33 – 2.03 (m, 1H), 1.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H),

1.42 (s, 9H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 154.0, 79.8, 72.2, 66.0, 60.00, 47.0, 45.3, 27.8, 25.7, 18.8, 13.7. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$: 286.1649; Знайдено: 286.1644.

4-трет-бутил 1-етил-(1R,3R)-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-1,4-дикарбоксилат (*trans*-4.7c).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 5:1 v/v, $R_f = 0,32$). Вихід: 52.0 г, 0.182 моль, 26% (з 140 г **4.2c**). Жовта олія.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.18 – 4.02 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 1.91 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 154.9, 80.6, 67.1, 66.3, 60.8, 47.3, 46.2, 28.3, 27.4, 20.8, 14.1. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$: 286.1649; Знайдено: 286.1640

4-трет-бутил 1-етил (1S,3S)-4-азаспіро[2.4]гептан-1,4-дикарбоксилат (*trans*-4.7a). До розчину неочищеного алкену **4.2a** (130 г, приблизно 0,709 моль) у DCM (1,3 л) однією порцією додали каталізатор $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (9,29 г, 35,5 ммоль). Енергійно перемішуваний розчин продули аргоном, а потім протягом 1 години краплями додали розчин етилдїазоацетату (121 г, 1,06 моль) у DCM (1 л, приблизно 1 М), підтримуючи температуру нижче 25 °C. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі реакційну суміш фільтрували через Celite та концентрували під зниженим тиском. Сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc 10:1 v/v, $R_f = 0,4$) з отриманням чистого естеру *trans*-**4.7a**.

Вихід: 80.0 г, 0.297 моль, 42% (з 130 г **4.2a**). Жовта олія.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.78 (dt, $J = 12.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 152.8, 79.6, 60.3, 50.2, 48.5, 31.1, 28.4, 23.0, 22.5, 15.4, 14.3.

HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_{14}H_{24}NO_4^+$: 270.1700; Знайдено: 270.1692.

Етил 4-оксаспіро[2.4]гептан-1-карбоксилат (4.7f). Після завершення стадії олефінування реакційну суміш, що містить алкен **4.2f** (приблизно 90,0 г, 1,07 моль), розбавляли рівним об'ємом DCM (1,8 л) відносно кількості толуолу, використаного на попередньому етапі, після чого додавали каталізатор $[CuOTf]_2 \cdot \text{benzene}$ (15,6 г, 53,5 ммоль) та отриману суміш продували аргоном. Розчин етилдiазоацетату (183 г, 1,61 моль) у DCM додавали краплями протягом 1 години, підтримуючи температуру нижче 25 °C. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску при 40 °C (Обережно! У темряві!). Залишок обробили *t*-BuOMe (3 л), відфільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи неочищений естер **4.7f**. Неочищений матеріал очищали дистиляцією під зниженим тиском (т.кип. = 59–61 °C (1 мм рт.ст.)) та флеш-хроматографією (Hexane/EtOAc, 10:1 v/v, R_f = 0,37) з отриманням чистого естеру **4.7f**.

Вихід: 38.3 г, 0.225 моль, 21% (за 2 стадії, з 92.0 г **4.1f**). Безбарвна олія.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.15 – 1.93 (m, 4H), 1.86 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 70.7, 68.3, 60.3, 27.3, 25.9, 25.6, 17.4, 14.3. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_9H_{15}O_3^+$: 171.1016; Знайдено: 171.1006.

Загальна процедура отримання кислот *trans*-4.8a та *trans*-4.8b:

До розчину естеру *trans*-**4.7a** або *trans*-**4.7b** (0,100 моль) у суміші MeOH/H₂O (250 мл, 1:1 v/v) у круглодонній колбі додали KOH (28,1 г, 0,500 моль). Отриману суміш перемішували при 45 °C протягом 1 години. Після завершення реакції метанол випарювали під зниженим тиском, а залишок підкислювали 10% водним розчином NaHSO₄ до pH = 2 та екстрагували *t*-BuOMe (2 × 150 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та

концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали кристалізацією з гексану або суміші Hexane/t-BuOMe, отримуючи відповідну N-Вос-захищену амінокислоту.

(1S,3S)-4-[(трет-бутоксик)карбоніл]-4-азаспіро[2.4]гептан-1-карбонова кислота (*trans*-4.8a).

Брудний продукт було очищено методом кристалізації з суміші Hexane/t-BuOMe (2:1 v/v). Вихід: 20.0 г, 82.9 ммоль, 56% (з 40.0 г *trans*-4.7a). Безбарвні кристали, т.пл. = 70 – 72 °C.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.48 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.36 – 1.98 (m, 3H), 1.94 – 1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 173.8, 152.6, 79.3, 49.4, 47.8, 30.5, 26.9, 22.0, 21.5, 14.2. HRMS (ESI/QTOF) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$: 242.1387; Знайдено: 242.1382. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497467)

(1R,3R)-4-[(трет-бутоксик)карбоніл]-4-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота (*trans*-4.8b).

Брудний продукт було очищено методом кристалізації з мінімальної кількості гексану. Вихід: 14.0 г, 54.8 ммоль, 40% (з 40.0 г *trans*-4.7b). Безбарвні кристали, т.пл. = 105 – 107 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.46 (br s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.47 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 – 1.36 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 154.8, 79.7, 47.2, 46.5, 26.2, 24.5, 23.6, 22.5. HRMS (ESI/QTOF) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$: 256.1543; Знайдено: 256.1536. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497465)

(1R,3S)-4-[(трет-бутоксик)карбоніл]-4-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота (*cis*-4.8b). До розчину естеру *cis*-4.7b (0,100 моль) у суміші MeOH/ H_2O (250 мл, 1:1 v/v) у круглодонній колбі додали KOH (28,1 г, 0,500 моль). Отриману суміш перемішували при 45 °C протягом 16 годин. Після завершення реакції метанол випарювали під зниженим тиском, залишок підкислювали 10% водним розчином NaHSO_4 до pH = 2 та екстрагували t-

BuOMe (2×150 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очищали кристалізацією з гексану, отримуючи N-Вос-захищену амінокислоту *cis*-**4.8b**.

Вихід: 21.0 г, 82.3 ммоль, 80% (з 30.0 г *cis*-**4.7b**). Жовті кристали, т.пл. = 126 – 129 °С.

Сполука існує в розчині як суміш ротамерів приблизно 3:7. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.20 (br s, 1H), 4.17 – 3.88 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 0.3×1H), 2.51 (q, *J* = 14.2, 13.4 Hz, 0.7×1H), 2.14 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.83 – 1.42 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.00 (s, 0.3×1H), 0.84 (s, 0.7×1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 154.4, 79.3, 47.5, 45.7, 33.9, 27.8, 25.8, 24.4, 23.8, 23.5. HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₃H₂₂NO₄⁺: 256.1543; Знайдено: 256.1539. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497471)

Загальна процедура отримання кислот *trans*-4.8с та *cis*-4.8с:

До розчину відповідного естеру *trans*-**4.7с** або *cis*-**4.7с** (0,100 моль) у суміші MeOH/H₂O (280 мл, 1:1 v/v) у круглодонній колбі додали KOH (28,1 г, 0,500 моль). Отриману суміш перемішували при 50 °С протягом 1 години. Після завершення реакції метанол випарювали під зниженим тиском, залишок підкислювали 10% водним розчином NaHSO₄ до pH = 2 та екстрагували *t*-BuOMe (2 × 200 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очищали кристалізацією з Нехане/*t*-BuOMe (2:1 v/v) для отримання відповідних N-Вос-захищених амінокислот.

(1R,3S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота (*cis*-4.8с).

Вихід: 34.0 г, 0.132 моль, 79% (з 48.0 г *cis*-**4.7с**). Жовті кристали, т.пл. = 127 – 129 °С.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (br s, 1H), 4.06 – 3.43 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.41 – 1.30 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 153.9, 80.2, 72.3, 66.0, 46.3, 45.8, 27.8, 25.4, 19.6. HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M – *t*Bu + H]⁺ Розраховано для C₈H₁₂NO₅⁺:

202.0707; Знайдено: 202.0704. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497470)

(1R,3R)-4-[(трет-бутокси)карбоніл]-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота (*trans*-4.8c).

Вихід: 22.0 г, 85.5 ммоль, 47% (з 52.0 г *trans*-4.7c). Коричневі кристали, т.пл. = 114 – 116 °С.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.77 (br s, 1H), 3.90 – 3.69 (m, 4H), 3.68 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 1H), 1.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.56 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 154.3, 80.5, 66.5, 65.8, 46.8, 46.5, 27.8, 26.6, 20.9. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$: 258.1336; Знайдено: 258.1329. Структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2497472)

Літій-4-оксаспіро[2.4]гептан-1-карбоксилат (4.8f). До розчину естеру 4.7f (38,3 г, 0,225 моль) у суміші $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (350 мл, 9:1 v/v) в одnogорлій круглодонній колбі додали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9,44 г, 0,225 моль). Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, утворюючи цільову карбонову кислоту у формі літієвої солі 4.8f.

Вихід: 32.0 г, 0.216 моль, 96% (з 38.3 г 4.7f). Безбарвний порошок, т.пл. = 200 – 202 °С.

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.73 (q, J = 7.0, 6.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 3H), 1.66 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, D_2O) δ 179.8, 69.1, 68.00, 28.4, 27.1, 25.2, 15.4. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} - \text{H}]^-$ Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3^-$: 141.0557; Знайдено: 141.0556.

Загальна процедура отримання алілкарбаматів *trans*-4.9b,c та *cis*-4.9b,c

До попередньо охолодженого до -15 °С розчину карбонової кислоти *trans*-4.9b,c або *cis*-4.9b,c (1,00 ммоль) та Et_3N (0,209 мл, 1,50 ммоль) у THF (5 мл) краплями додавали етилхлороформіат (0,0912 мл, 1,20 ммоль) в атмосфері

аргону. Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, після чого додавали 20% водний розчин NaN₃ (1,63 г, 5,00 ммоль) при -10 °С. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли водою (75 мл) та екстрагували толуолом (75 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під зниженим тиском до половини початкового об'єму. Отриманий розчин розбавили толуолом (35 мл), а потім додали AllylOH (0,204 мл, 3,00 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до 100 °С на масляній бані та перемішували протягом 16 годин при цій температурі. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, що давало відповідний неочищений алілкарбамат.

трет-бутил (1R,3S)-1-{[(проп-2-ен-1-ілокси)карбоніл]аміно}-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*cis*-4.9b).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 6:1 v/v, R_f = 0,22). Вихід: 600 мг, 1.93 ммоль, 33% (з 1.50 г *cis*-4.8b). Безбарвна олія.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.99 – 5.86 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.57 – 1.52 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 1H), 1.07 (s, 1H), 0.90 (s, 1H). ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 132.4, 116.9, 79.7, 64.9, 46.8, 34.4, 31.4, 27.8, 24.5, 22.9, 19.7 HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₆H₂₇N₂O₄⁺: 311.1965; Знайдено: 311.1962.

трет-бутил (1S,3S)-1-{[(проп-2-ен-1-ілокси)карбоніл]аміно}-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*trans*-4.9b).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 3:1 v/v, R_f = 0,43). Вихід: 560 мг, 1.80 ммоль, 70% (з 660 мг *trans*-4.8b). Жовтий порошок, т.пл. = 100 – 101 °С.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.75 – 1.49 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 0.76 (s, 1H). ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 155.2, 132.2, 117.2, 79.00, 65.0, 45.6, 41.9, 35.9, 27.9, 26.7,

24.6, 23.0, 20.5. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_{16}H_{27}N_2O_4^+$: 311.1965; Знайдено: 311.1959.

трет-бутил (1R,3S)-1-[[проп-2-ен-1-ілокси]карбоніл]аміно}-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*cis*-4.9с).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 1:1 v/v, R_f = 0,49). Вихід: 730 мг, 2.34 ммоль, 60% (з 1.00 г *cis*-4.8с). Жовта олія.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 – 5.86 (m, 1H), 5.32 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.84 – 3.57 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.32 – 1.16 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2, 155.7, 132.3, 117.1, 80.5, 70.8, 65.7, 65.1, 47.1, 42.1, 33.0, 27.8, 18.3. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_{15}H_{25}N_2O_5^+$: 313.1758; Знайдено: 313.1755.

трет-бутил (1S,3S)-1-[[проп-2-ен-1-ілокси]карбоніл]аміно}-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*trans*-4.9с).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 1:1 v/v, R_f = 0,53). Вихід: 800 мг, 2.56 ммоль, 66% (з 1.00 г *trans*-4.8с). Безбарвний порошок, т.пл. = 85 – 87 °C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 (s, 1H), 5.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.81 (q, J = 12.4, 11.6 Hz, 3H), 3.59 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.78 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.11 (s, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2, 154.7, 132.1, 117.2, 79.9, 67.6, 66.0, 65.1, 46.3, 42.2, 34.5, 27.8, 20.1. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[M + H]^+$ Розраховано для $C_{15}H_{25}N_2O_5^+$: 313.1758; Знайдено: 313.1749.

Загальна процедура отримання бензилкарбаматів *cis*-4.10b,c та *trans*-4.10с:

До попередньо охолодженого до -15 °C розчину карбонової кислоти *cis*-4.8b,c або *trans*-4.8с (1,00 ммоль) та Et_3N (0,209 мл, 1,50 ммоль) у THF (5 мл) з механічним перемішуванням додавали краплями в атмосфері аргону етилхлороформіат (0,0912 мл, 1,20 ммоль). Отриману суміш перемішували

при 0 °C протягом 1 години, після чого додавали 20% водний розчин NaN_3 (1,63 г, 5,00 ммоль) при -10 °C. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли водою (15 мл) та екстрагували толуолом (15 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під зниженим тиском до половини початкового об'єму. Отриманий розчин розбавили толуолом (2,5 мл), а потім додали BnOH (0,108 мл, 1,05 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до 100 °C на масляній бані та перемішували протягом 16 годин при цій температурі. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, отримуючи відповідний неочищений карбамат.

трет-бутил (1S,3R)-1-{{(бензилокси)карбоніл}аміно}-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*cis*-4.10b).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 4:1 v/v, $R_f = 0,33$). Вихід: 650 мг, 1.80 ммоль, 30% (з 1.50 г *cis*-4.8b). Безбарвний порошок, т.пл. = 85 – 87 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.28 (m, 5H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.81 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 – 0.57 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 136.7, 128.4, 128.0, 80.3, 66.5, 47.3, 42.9, 35.7, 32.0, 28.4, 25.1, 23.4, 20.3. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4^+$: 361.2122; Знайдено: 361.2130.

трет-бутил (1R,3S)-1-{{(бензилокси)карбоніл}аміно}-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*cis*-4.10c).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 3:2 v/v, $R_f = 0,34$). Вихід: 44.5 г, 0.123 моль, 62% (з 51.0 г *cis*-4.8c). Безбарвний порошок, т.пл. = 130 – 131 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.29 (m, 5H), 5.26 – 4.98 (m, 2H), 3.80 – 3.55 (m, 3H), 3.56 – 3.14 (m, 3H), 2.90 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.29 – 1.14 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 156.3, 136.5, 128.5, 128.1, 81.1, 71.4, 66.8, 66.2, 47.7, 42.6, 33.6, 28.3, 18.9. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$: 385.1734; Знайдено: 385.1732

трет-бутил (1S,3S)-1-[(бензилокси)карбоніл]аміно}-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*trans*-4.10c).

Брудний продукт було очищено методом колонкової флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc, 3:2 v/v, R_f = 0,34). Вихід: 39.0 г, 0.108 моль, 57% (з 48.5 г *trans*-4.8c). Безбарвний порошок, т.пл. = 110 – 112 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.27 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 5.10 (s, 3H), 3.90 – 3.65 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.08 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.8, 155.2, 136.2, 128.5, 128.2, 80.4, 68.2, 66.9, 66.5, 46.9, 42.7, 35.0, 28.3, 20.8. HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Розраховано для C₁₉H₂₆N₂O₅Na⁺: 385.1734; Знайдено: 385.1732.

трет-бутил (1R,3S)-1-аміно-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат ацетат (*cis*-4.11b). До розчину бензилкарбамату *cis*-4.10b (0,65 г, 1,81 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) додали Pd/C (10% w/w, 193 мг) та AcOH (0,103 мл, 0,101 моль). Отриману суміш перемішували в атмосфері H₂ (1 атм) протягом 16 годин. Після завершення реакції каталізатор відфільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском, отримуючи відповідний амін у вигляді ацетату *cis*-4.11b.

Вихід: 450 мг, 1.57 ммоль, 87% (з 650 мг *cis*-4.10b). Жовта олія.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.70 – 3.66 (m, 2H), 3.33 (dt, *J* = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 1.06 – 0.91 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 178.2, 157.1, 80.3, 66.7, 42.1, 33.5, 31.2, 27.2, 24.6, 23.1, 22.4, 18.5. HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₂H₂₃N₂O₂⁺: 227.1754; Знайдено: 227.1750.

трет-бутил (1R,3S)-1-аміно-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат ацетат (*cis*-4.11c). До розчину бензилкарбамату *cis*-4.10c (36,5 г, 0,101 моль) у метанолі (550 мл) додали Pd/C (10% w/w, 5,37 г) та AcOH (5,77 мл, 0,101 моль). Отриману суміш перемішували в атмосфері H₂ (1 атм) протягом 16 годин. Після завершення реакції каталізатор відфільтрували,

фільтрат концентрували під зниженим тиском, отримуючи амін у вигляді ацетату *cis*-**4.11c**.

Вихід: 25.0 г, 86.7 ммоль, 86% (з 36.5 г *cis*-**4.10c**). Жовта олія.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.81 (br s, 1H), 3.71 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 2.63 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.44 – 1.38 (m, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 176.3, 156.7, 81.0, 70.7, 65.7, 42.0, 32.5, 27.2, 21.1, 17.1. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$: 229.1547; Знайдено: 229.1542

трет-бутил (1R,3R)-1-аміно-7-окса-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*trans*-4.11c). До розчину бензилкарбамату *trans*-**4.10c** (39,0 г, 0,108 моль) у 1,4-діоксані (600 мл) додали Pd/C (10% мас./мас., 5,74 г). Отриману суміш перемішували в атмосфері H_2 (1 атм) протягом 16 годин. Після завершення реакції каталізатор відфільтрували, фільтрат концентрували під зниженим тиском та очищали за допомогою флеш-хроматографії (Hexane/EtOAc/ Et_3N 2:1:1 v/v/v, $R_f = 0,41$), отримуючи амін *trans*-**4.11c**.

Вихід: 15.0 г, 65.7 ммоль, 61% (з 39.0 г *trans*-**4.10c**). Жовта олія.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.68 – 3.54 (m, 3H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.80 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 79.5, 68.0, 66.1, 46.5, 42.8, 36.4, 27.9, 20.8. HRMS (ESI/QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$: 229.1547; Знайдено: 229.1538

трет-бутил (1S,3S)-1-аміно-4-азаспіро[2.5]октан-4-карбоксилат (*trans*-4.11b). До розчину N-Alloc-захищеного аміну *trans*-**4.9b** (600 мг, 1,93 ммоль) у DCM (15 мл) додали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (67,0 мг, 0,058 ммоль) та Et_2NH (0,300 мл, 2,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Після завершення реакції розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії

(Hexane/EtOAc/Et₃N 5:1:1 v/v/v, R_f = 0,34) з отриманням цільового аміну *trans*-**4.11b**.

Вихід: 300 мг, 1.32 ммоль, 68% (з 600 мг *trans*-**4.9b**). Жовта олія.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 78.6, 45.6, 42.9, 37.8, 27.9, 26.4, 25.1, 23.7, 21.00. HRMS (ESI/QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ Розраховано для C₁₂H₂₃N₂O₂⁺: 227.1754; Знайдено: 227.1749.

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено ефективні синтетичні підходи до отримання функціоналізованих похідних 2-азабіцикло[2.1.0]пентану та 4-азаспіро[2.3]гексану, встановлено залежності фізико-хімічних властивостей від структури в ряду отриманих будівельних блоків, а також продемонстровано потенціал їх застосування як ізостерів поширених в медичній хімії циклів.

1. Оптимізовано реакцію циклопропанування N-Вос-захищеного 1,2-дигідроазету з етилдїазоацетатом для доступу до хімічного простору 5-функціоналізованих 2-азабіцикло[2.1.0]пентанів та продемонстровано вплив акцепторних замісників на стабільність каркасу.
2. Розроблено синтетичну методологію на основі олефінування з реагентом Петасіса та подальшого циклопропанування для отримання 4-азаспіро[2.3]гексану та його похідних в 4-6 стадій в мультиграмових кількостях.
3. Показано можливість введення у 4-азаспіро[2.3]гексановий каркас атомів дейтерію з використанням дейтерованого реагента Петасіса, $(\text{CD}_3)_2\text{TiCr}_2$, що є важливим в контексті сучасної розробки дейтерованих лікарських засобів.
4. Розроблену синтетичну методологію успішно застосовано для мультиграмового синтезу важкодоступного хімічного простору ряду (окса)азаспіро[2.n]алканів.
5. Встановлено кореляції фізико-хімічних властивостей для отриманих похідних 4-азаспіро[2.3]гексану та ряду (окса)азаспіро[2.n]алканів відповідно до структури та показано тенденції цих змін.
6. Продемонстровано можливість використання 2-азабіцикло[2.1.0]пентану, 4-азаспіро[2.3]гексану, а також ряду (окса)азаспіро[2.n]алканів в якості ізостеричних замін поширених в медичній хімії насичених циклів (1,3-дизаміщеного піролідину, 1,3- та 1,4-дизаміщених піперидину або циклогексану) як їх аналогів з більш жорстким конформаційним контролем.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Parmar, D. R.; Soni, J. Y.; Guduru, R.; Rayani, R. H.; Kusurkar, R. V.; Vala, A. G. Azetidines of pharmacological interest. *Arch. Pharm.* **2021**, *354*, 2100062.
2. Mughal, H.; Szostak, M. Recent advances in the synthesis and reactivity of azetidines: strain-driven character of the four-membered heterocycle. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3274–3286.
3. Bauer, M. R.; Di Fruscia, P.; Lucas, S. C.; Michaelides, I. N.; Nelson, J. E.; Storer, R. I.; Whitehurst, B. C. Put a ring on it: application of small aliphatic rings in medicinal chemistry. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 448–471.
4. Dudev, T.; Lim, C. Ring strain energies from ab initio calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4450–4458.
5. Banks, H. D. The profound effect of fluorine substitution on the reactivity and regioselectivity of nucleophilic substitution reactions of strained heterocycles. A study of aziridine and its derivatives. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8089–8097.
6. Lambert, J. B.; Oliver, W. L., Jr.; Packard, B. S. Nitrogen inversion in cyclic N-chloroamines and N-methylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 933–937.
7. Searles, S.; Tamres, M.; Block, F.; Quarterman, L. A. Hydrogen bonding and basicity of cyclic imines. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4917–4920.
8. Böhm, H. J.; Flohr, A.; Stahl, M. Scaffold hopping. *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, *1*, 217–224.
9. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
10. Mann, A. Conformational restriction and/or steric hindrance in medicinal chemistry. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Academic Press: **2008**; pp 363–379.
11. Lovering, F. Escape from flatland 2: complexity and promiscuity. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515–519.

12. Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. Two- and three-dimensional rings in drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83*, 450–461.
13. Chupakhin, E.; Babich, O.; Prosekov, A.; Asyakina, L.; Krasavin, M. Spirocyclic motifs in natural products. *Molecules* **2019**, *24*, 4165.
14. Velázquez, F.; Chelliah, M.; Clasby, M.; Guo, Z.; Howe, J.; Miller, R.; Davies, I. W. Design and synthesis of P2–P4 macrocycles containing a unique spirocyclic proline: a new class of HCV NS3/4A inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1173–1178.
15. Huang, H.; La, D. S.; Cheng, A. C.; Whittington, D. A.; Patel, V. F.; Chen, K.; Freneau, R. T., Jr. Structure- and property-based design of aminooxazoline xanthenes as selective, orally efficacious, and CNS penetrable BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer’s disease. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9156–9169.
16. Carreira, E. M.; Fessard, T. C. Four-membered ring-containing spirocycles: synthetic strategies and opportunities. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322.
17. Waring, M. J. Lipophilicity in drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2010**, *5*, 235–248.
18. Kapsa, S.; Thuss, U.; Boxnick, S.; Schaumann, F.; Schultz, A.; Unger, S.; Otto, C. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the α 2C-adrenoreceptor antagonist BAY 1193397 in healthy male subjects. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2022**, *11*, 296–308.
19. Cotesta, S.; Zécéri, F. J. Discovery of JDQ443 (opnurasib): a structurally diverse KRASG12C inhibitor. In *RAS Drug Discovery*; Elsevier: **2025**; pp 229–246.
20. Kocsis, B.; Gulyás, D.; Szabó, D. Delafloxacin, finafloxacin, and zabofloxacin: novel fluoroquinolones in the antibiotic pipeline. *Antibiotics* **2021**, *10*, 1506.
21. Kwon, M. C.; Thuring, J. W.; Querolle, O.; Dai, X.; Verhulst, T.; Pande, V.; Philippar, U. Preclinical efficacy of the potent, selective menin-KMT2A

inhibitor JNJ-75276617 (bleximenib) in KMT2A- and NPM1-altered leukemias. *Blood* **2024**, *144*, 1206–1220.

22. Liu, B. C.; Li, Z. L.; Zhang, P.; Zhong, A. M.; Bai, Y. L.; Xu, Y.; Chen, J. H. Efficacy and safety of anrikefon in patients with pruritus undergoing haemodialysis: multicentre, double blind, randomised placebo controlled phase 3 trial. *BMJ* **2025**, *390*.

23. Dhillon, S. Delgocitinib: first approval. *Drugs* **2020**, *80*, 609–615.

24. Hussain, H.; Zaidi, S. M. F.; Hasan, S. M.; Jahan, A. S.; Rangwala, B. S.; Rangwala, H. S.; Farah, A. A. Revumenib (SNDX-5613): a promising menin inhibitor for the management of relapsed and refractory acute myeloid leukaemia (AML). *Ann. Med. Surg.* **2024**, *86*, 2379–2381.

25. Wang, Y.; Chen, L.; Fang, W.; Zeng, Z.; Wu, Z.; Liu, F.; Wang, K. Genomic and comparative transcriptomic analyses reveal key genes associated with the biosynthesis regulation of okaramine B in *Penicillium daleae* NBP-49626. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 1965.

26. Diethelm, S.; Carreira, E. M. Total synthesis of (±)-gelsemoxonine. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8500–8503.

27. Di, Y. T.; He, H. P.; Wang, Y. S.; Li, L. B.; Lu, Y.; Gong, J. B.; Hao, X. J. Isolation, X-ray crystallography, and computational studies of calydaphninone, a new alkaloid from *Daphniphyllum calycillum*. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1355–1358.

28. Fleisher, C.; McGough, J. Sofinicine: a novel nicotinic acetylcholine receptor agonist in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2014**, *23*, 1157–1163.

29. Kardos, N.; Demain, A. L. Penicillin: the medicine with the greatest impact on therapeutic outcomes. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *92*, 677–687.

30. Saudagar, P. S.; Survase, S. A.; Singhal, R. S. Clavulanic acid: a review. *Biotechnol. Adv.* **2008**, *26*, 335–351.

31. Ji, J.; Bunnelle, W. H.; Li, T.; Pace, J. M.; Schrimpf, M. R.; Sippy, K. B.; Meyer, M. D. Discovery of fused azetidines as novel selective $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor (NNR) agonists. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2041–2045.

32. Frost, J. M.; Bunnelle, W. H.; Tietje, K. R.; Anderson, D. J.; Rueter, L. E.; Curzon, P.; Meyer, M. D. Synthesis and structure–activity relationships of 3,8-diazabicyclo[4.2.0]octane ligands, potent nicotinic acetylcholine receptor agonists. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7843–7853.
33. Burke, E. G.; Schomaker, J. M. Oxidative allene amination for the synthesis of azetidin-3-ones. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12265–12269.
34. Baumann, A. N.; Reiners, F.; Juli, T.; Didier, D. Chemodivergent and stereoselective access to fused isoxazoline azetidines and thietanes through [3+2]-cycloadditions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6736–6740.
35. Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Jurczyk, J.; Xu, L. P.; Ham, J. S.; Gottemann, L. T.; Sarpong, R. C–C cleavage approach to C–H functionalization of saturated azacycles. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2929–2941.
36. Becker, M. R.; Wearing, E. R.; Schindler, C. S. Synthesis of azetidines via visible-light-mediated intermolecular [2+2] photocycloadditions. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 898–905.
37. Chemical Abstracts Service. SciFinder-n [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://scifinder-n.cas.org/>
38. Bell Charles, Benz Joerg et al. New Heterocyclic Compounds As Monoacylglycerol Lipase Inhibitors. Patent WO 2020035424 (A1). Applicant: Hoffmann La Roche
39. Zhou Shubao, Liu Tao et al. Menin Inhibitors And Methods Of Use For Treating Cancer Patent WO 2021204159 (A1) Applicant: Agios Pharmaceuticals Inc, Univ Michigan Regents, Zhou Shubao
40. Zhang Lei, Lachapelle Erik et al. Piperazine Azaspiro Derivaves Patent WO 2019183636 (A1) Applicant: Pfizer
41. Wu Qingfeng, Cook Brian et al. 2-Azaspiro[3.3]Heptane Derivatives as STAT3 Inhibitors For The Treatment Of Cancer Patent WO 2024182693 (A1) Applicant: Vividion Therapeutics Inc
42. Cotesta Simona, Gerspacher Marc et al. Pyrazolyl Derivatives Useful As Anti-Cancer Agents Patent WO 2021124222 (A1) Applicant: Novartis AG

43. Pan Zhixiang, He Haiying, et al. Compound Having KHK Inhibitory Effect Patent EP 4083034 (A1) Applicant: Hangzhou Zhongmeihuadong Pharmaceutical Co Ltd
44. Hicks Jacqueline, Kuang Rongze et al. Plasma Kallikrein Inhibitors Patent WO 2024173196 (A1) Applicant: Merck Sharp & Dohme LLC
45. Ellis David Archer, Gordhan Heeren M. et al. Azetidinyl Pyrimidines And Uses Thereof Patent WO 2023279105 (A1) Applicant: Aerie Pharmaceuticals Inc
46. Choi Su Bin, Kim Misong et al. Macrocyclic Aminopyridine Compounds As EGFR Inhibitors Patent WO 2024177362 (A1) Applicant: Yuhan Corp, Janssen Biotech Inc
47. Koltun Elena S., Cregg James et al. RAS Inhibitors Patent US 2021130369 (A1) Applicant: Revolution Medicines Inc
48. Wu Frank, Wang Aichen et al. Quinazoline Derivative As Tyrosine-Kinase Inhibitor, Preparation Method Therefor And Application Thereof Patent US 2014161801 (A1) Applicant: Wu Frank, Wang Aichen, Xuanzhu Pharma Co Ltd
49. Zhang Hui Tigecycline Derivative Patent CN 103635456 (B) Applicant: KBP Biosciences Co Ltd
50. Xu Hongyan, Liu Hongyan Method for mildly preparing 2-azaspiro [3.3] heptane hydrochloride Patent CN 112920103 (A) Applicant: Kanghua Shanghai New Drug R & D Co Ltd
51. Burkhard, J., Wagner, B., Fischer, H., Schuler, F., Müller, K. and Carreira, E. (2010), Synthesis of Azaspirocycles and their Evaluation in Drug Discovery. *Angewandte Chemie International Edition*, 49: 3524-3527.
52. Blizzard, T. A.; DiNinno, F.; Morgan, J. D., II; Chen, H. Y.; Wu, J. Y.; Gude, C.; Hammond, M. L. Estrogen receptor ligands. Part 7: dihydrobenzoxathiin SERAMs with bicyclic amine side chains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3861–3864

53. Radchenko, D. S.; Pavlenko, S. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. Cyclobutane-derived diamines: synthesis and molecular structure. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5941–5952.
54. Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. Synthesis of 2-azaspiro[3.3]heptane-derived amino acids: ornitine and GABA analogues. *Amino Acids* **2010**, *39*, 515–521.
55. Gan Jiangang, Wu Mingyao et al. Preparation method of 6-hydroxy-2-azaspiro [3.3] heptane compound and intermediate of 6-hydroxy-2-azaspiro [3.3] heptane compound Patent CN 120192257 (A) Applicant: Zhejiang Zhongke Chuangyue Pharmaceutical Co Ltd
56. Bensen Daniel, Borchardt Allen et al. Tricyclic Gyrase Inhibitors For Use As Antibacterial Agents Patent WO 2014043272 (A1) Applicant: Trius Therapeutics Inc, Lawrence Livermore National Security LLC
57. Guerot, C.; Tchitchanov, B. H.; Knust, H.; Carreira, E. M. Synthesis of novel angular spirocyclic azetidines. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 780–783.
58. Dutheuil, G.; Oukoloff, K.; Korac, J.; Lenoir, F.; El Bousmaqui, M.; Probst, N.; Fraser, G. L. Discovery, optimization, and preclinical pharmacology of EP652, a METTL3 inhibitor with efficacy in liquid and solid tumor models. *J. Med. Chem.* **2025**, *68*, 2981–3003.
59. Chernykh, A. V.; Tkachenko, A. N.; Feskov, I. O.; Daniliuc, C. G.; Tolmachova, N. A.; Volochnyuk, D. M.; Radchenko, D. S. Practical synthesis of fluorinated piperidine analogues based on the 2-azaspiro[3.3]heptane scaffold. *Synlett* **2016**, *27*, 1824–1827.
60. Liu Jing, Plewe Michael Bruno et al. Modified Proteins And Protein Binders And Degradors Patent WO 2024056077 (A1) Applicant: Cullgen Shanghai Inc
61. Kou Yuhui, Hu Bolin et al. Sulfonamide derivative and application thereof in pharmacy Patent CN 106565706 (A) Applicant: Guangdong HEC Pharmaceutical

62. Zhang Yong-Kang, Zhou Yasheen Chemical Compounds Patent WO2021061823 (A1) Applicant: Boragen Inc
63. Meyers, M. J.; Muizebelt, I.; Wiltenburg, J. V.; Brown, D. L.; Thorarensen, A. Synthesis of tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylate. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3523–3525.
64. Kirichok, A. A.; Shton, I.; Kliachyna, M.; Pishel, I.; Mykhailiuk, P. K. 1-Substituted 2-azaspiro[3.3]heptanes: overlooked motifs for drug discovery. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 8991–8995.
65. Staudinger, H. Zur Kenntnis der Ketene. Diphenylketen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51–123.
66. Reddy, L. R.; Waman, Y.; Kallure, P.; Nalivela, K. S.; Begum, Z.; Divya, T.; Kotturi, S. Asymmetric synthesis of 1-substituted 2-azaspiro[3.3]heptanes: important motifs for modern drug discovery. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5068–5070.
67. Leleti Rajender Reddy, Waman Yogesh et al. An Improved Asymmetric Synthesis Of Azaspiro Compounds Patent WO 2020104930 (A1) Applicant: Piramal Entpr Ltd
68. Lou Jun; Wu Jingkan et al. Compound as MASP-2 inhibitor, pharmaceutical composition as well as preparation method and application of compound and pharmaceutical composition Patent CN 116514772 (A) Applicant: Wuhan Langlai Tech Development Co Ltd
69. Gan Jiangang, Wu Mingyao et al. Synthesis method of 6-hydroxy-2-azaspiro [3.3] heptane compound Patent CN 120136757 (A) Applicant: Zhejiang Zhongke Chuangyue Pharmaceutical Co Ltd
70. Laval, S.; Dayoub, W.; Pehlivan, L.; Métay, E.; Favre-Reguillon, A.; Delbrayelle, D.; Lemaire, M. Straightforward access to cyclic amines by dinitriles reduction. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 975–983.
71. Weinhold, T. D.; Law, J. A.; Frederich, J. H. Access to 3-azetidines via halogenation of titanacyclobutanes. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 2214–2219.

72. Frederick James H., Weinhold Tyler D. Unified Synthetic Entry To Azaspiro 3.N Alkanes Patent US 2024391927 (A1). Applicant: Univ Florida State Res Found Inc

73. Fader Lee, Beaulieu Pierre Louis et al. Cytomegalovirus Inhibitor Compounds Patent WO 2013152065 (A2). Applicants: Boehringer Ingelheim Int, Fader Lee

74. Fader Lee, Lepage Olivier et al. Naphthyridinone Derivatives As Inhibitors Of Cyomegalovirus DNA Polymerase Patent WO 2013152063 (A1). Applicants: Boehringer Ingelheim Int, Fader Lee

75. Bechi, B.; Amantini, D.; Tintori, C.; Botta, M.; di Fabio, R. Stereocontrolled synthesis of 5-azaspiro[2.3]hexane derivatives as conformationally “frozen” analogues of L-glutamic acid. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1114–1120.

76. Kennemur, J. L.; Long, Y.; Ko, C. J.; Das, A.; Arnold, F. H. Enzymatic stereodivergent synthesis of azaspiro[2.y]alkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 27165–27171.

77. Xu, J.; Bloomer, B. J.; Brunn, J. N.; Quest, A. P.; Chakraborty, S.; Schneider, J. E.; Hartwig, J. F. Enantioselective synthesis of spirocyclic nitrogen-containing heterocycles catalyzed by an iridium-containing cytochrome. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 28875–28881.

78. Beutner, G. L.; George, D. T. Opportunities for the application and advancement of the Corey–Chaykovsky cyclopropanation. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *27*, 10–41.

79. Malashchuk, A.; Chernykh, A. V.; Perebyinis, M. Y.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Monoprotected diamines derived from 1,5-disubstituted (aza)spiro[2.3]hexane scaffolds. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6570–6579.

80. Xu Hongyan, Dai Jian et al. Synthesis Method Of 5-Boc-5-Azaspiro [2.3] Hexane-1-Carboxylic Acid Patent CN 114085176 (A). Applicant: Gl Biochem Shanghai Ltd, Shanghai Gl Polypeptide Co Ltd

81. Wu Junjun, Lu Yinsuo et al. Dihydroquinoline-2-ketone compound as well as preparation method and medical application thereof Patent CN 118852104 (A). Applicant: Shenzhen Salubris Pharm Co Ltd
82. Bentley Jonathan Mark, Brookings Daniel Christopher et al. Imidazopyridine Derivatives As Modulators Of TNF Activity Patent WO 2014009295 (A1). Applicant: UCB Pharma SA
83. Bychek, R. M.; Levterov, V. V.; Sadkova, I. V.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis of functionalized difluorocyclopropanes: unique building blocks for drug discovery. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12291–12297.
84. Nosik, P. S.; Gerasov, A. O.; Boiko, R. O.; Rusanov, E.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. Gram-scale synthesis of amines bearing a gem-difluorocyclopropane moiety. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3126–3136.
85. Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Olah, G. A. Synthesis of gem-difluorinated cyclopropanes and cyclopropenes: trifluoromethyltrimethylsilane as a difluorocarbene source. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153–7157.
86. Hryshchuk, O. V.; Varenyk, A. O.; Yurov, Y.; Kuchkovska, Y. O.; Tymtsunik, A. V.; Grygorenko, O. O. gem-Difluorocyclopropanation of alkenyl trifluoroborates with the CF₃SiMe₃–NaI system. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2217–2224.
87. Hua Jiajun, Shen Jingyuan et al. CN 113956159 A Preparation Method Of Difluoro Three-Membered Ring Compound Patent CN 113956159 (A). Applicant: Shanghai Macklin Biochemical Co Ltd
88. Eusterwiemann, S.; Martinez, H.; Dolbier, W. R., Jr. Methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate, a difluorocarbene reagent with reactivity comparable to that of trimethylsilyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (TFDA). *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5461–5464.
89. Munir, R.; Zahoor, A. F.; Javed, S.; Parveen, B.; Mansha, A.; Irfan, A.; Mojzych, M. Simmons–Smith cyclopropanation: a multifaceted synthetic protocol

toward the synthesis of natural products and drugs: a review. *Molecules* **2023**, *28*, 5651.

90. Gutiérrez-Bonet, Á.; Popov, S.; Emmert, M. H.; Hughes, J. M.; Nolting, A. F.; Ruccolo, S.; Wang, Y. Asymmetric synthesis of tertiary and secondary cyclopropyl boronates via cyclopropanation of enantioenriched alkenyl boronic esters. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3455–3460.

91. Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53–58.

92. Regnier, M.; Vega, C.; Ioannou, D. I.; Zhang, Z.; Noel, T. Flow electroreductive nickel-catalyzed cyclopropanation of alkenes using gem-dichloroalkanes. *Angew. Chem.* **2025**, *137*, e202500203.

93. Govaerts, S.; Mayer-Figge, J. L.; Chotia, M.; Kirsch, S. F.; Gómez-Suárez, A. Synthesis and nucleophilic ring-opening of 1,1-dicyanocyclopropanes: accessing β -aminocarbonyl derivatives from olefins. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 5549–5554.

94. DeMuynck, B. M.; Zhang, L.; Ralph, E. K.; Nagib, D. A. Cyclopropanation of unactivated alkenes with non-stabilized iron carbenes. *Chem* **2024**, *10*, 1015–1027.

95. An, P.; Wu, H.-Y.; Lewandowski, T. M.; Lin, Q. Hydrophilic azaspiroalkenes as robust bioorthogonal reporters. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 14005–14008.

96. Gomez-Angel, A. R.; Klein, H. F.; Yao, S. Y.; Donald, J. R.; Firth, J. D.; Appiani, R.; O'Brien, P. Modular synthetic platform for the elaboration of fragments in three dimensions for fragment-based drug discovery. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 29292–29303.

97. Ding, R.; Wolf, C. Organocatalytic asymmetric synthesis of α -oxetanyl and α -azetidiny tertiary alkyl fluorides and chlorides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 892–895.

98. de Meijere, A. Thermally induced and silver-salt-catalyzed [2+2] cycloadditions of imines to (alkoxymethylene)cyclopropanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 93–96.

99. Yang Pengyu, Bailey Simon et al. Spirocycloalkyl Compounds And Pharmaceutical Compositions That Modulate IKZF2 Patent WO 2024148088 (A1). Applicant: Plexium Inc

100. Bauman David, Liu Zhijie, Pyrazolothiazole Carboxamides And Their Uses As PDGFR Inhibitors Patent WO 2022136509 (A1). Applicant: Actelion Pharmaceuticals Ltd

101. Bauman David, Liu Zhijie et al. Pyrazolopyrimidines And Their Uses As PDGFR Inhibitors Patent WO 2023007009 (A1). Applicant: Actelion Pharmaceuticals Ltd

102. Linney Ian Duncan, Ray Nicholas Charles Dihydroindene Derivatives As MALT1 Inhibitors Patent WO2023218203 (A1). Applicant: C4X Discovery Ltd

103. Rogers Marc, Kirby Robert et al. Heterocyclic Sulfonamide Derivatives And Pharmaceutical Uses Thereof Patent WO 2020008206 (A1). Applicant: Metrion Biosciences Ltd

104. Bacon Elizabeth M., Brizgys Gediminas et al. Pyrrolo[1,2-B]Pyridazine Derivatives Patent US 2018230157 (A1). Applicant: Gilead Sciences Inc

105. Ernst Justin T., Reich Siegfried H. et al. Elf4A-Inhibiting Compounds And Methods Related Thereto Patent US 2017145026 (A1). Applicant: Effector Therapeutics Inc

106. Thompson Peggy, Webster Kevin Compositions And Methods For An Improved Antitumor Immune Response Patent WO 2018218072 (A1). Applicant: Effector Therapeutics Inc

107. Anesini Jason E., Bachman James L. et al. MK2 Inhibitors And Methods Of Making And Using The Same Patent WO 2025006568 (A2). Applicant: Gilead Sciences Inc

108. Wang Jianshe, Zhang Hancheng et al. Compounds As Mutant EGFR Inhibitors Patent CN 116262741 (A). Applicant: Hangzhou Amethyst Pharmaceutical Tech Co Ltd, Hangzhou Innogate Pharma Co Ltd
109. Kirichok, A. A.; Tkachuk, H.; Kozyriev, Y.; Shablykin, O.; Datsenko, O.; Granat, D.; Mykhailiuk, P. K. 1-Azaspiro[3.3]heptane as a bioisostere of piperidine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202311583.
110. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Bindi, S. A concise β -lactam route to short peptide segments containing β,β -disubstituted β -amino acids. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2469–2474.
111. Graf, R. Umsetzungen mit N-carbonyl-sulfamidsäurechlorid, III. Umsetzungen mit olefinen und aldehyden; über β -lactame. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *661*, 111–157.
112. Burkhard, J. A.; Guérot, C.; Knust, H.; Rogers-Evans, M.; Carreira, E. M. Synthesis and structural analysis of a new class of azaspiro[3.3]heptanes as building blocks for medicinal chemistry. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1944–1947.
113. Park, S. H.; Bae, G.; Choi, A.; Shin, S.; Shin, K.; Choi, C. H.; Kim, H. Electrocatalytic access to azetidines via intramolecular allylic hydroamination: scrutinizing key oxidation steps through electrochemical kinetic analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15360–15369.
114. Boyd Michael J., Charifson Paul S. et al. Substituted Aryl Sulfonamides For Use As Sodium Channel Inhibitors Patent WO 2025096637 (A1). Applicant: Xenon Pharmaceuticals Inc, Boyd Michael J.
115. Dobi, Z.; Holczbauer, T.; Soós, T. Schreiner's thiourea promoted [2+2] cycloaddition of captodative azetidinones and nitroolefins. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1391–1395.
116. Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; de Meijere, A. A new versatile reagent for the synthesis of cyclopropylamines including 4-azaspiro[2.n]alkanes and bicyclo[n.1.0]alkylamines. *Synlett* **1997**, 111–114.
117. de Meijere, A.; Chaplinski, V.; Winsel, H.; Kordes, M.; Stecker, B.; Gazizova, V.; Schill, F. Cyclopropylamines from N,N-dialkylcarboxamides and

Grignard reagents in the presence of titanium tetraisopropoxide or methyltitanium triisopropoxide. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13862–13875.

118. Chaplinski, V.; de Meijere, A. A versatile new preparation of cyclopropylamines from acid dialkylamides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 413–414.

119. Lin, K.-W.; Yan, S.; Hsieh, I.-L.; Yan, T.-H. Unusual ambiphilic carbenoid equivalent in amide cyclopropanation. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2265–2267.

120. Yan, T.-H.; Tsai, C.-C.; Chien, C.-T.; Cho, C.-C.; Huang, P.-C. Dichloromethane activation. Direct methylenation of ketones and aldehydes with CH₂Cl₂ promoted by Mg/TiCl₄/THF. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4961–4963.

121. Yan, T.-H.; Chien, C.-T.; Tsai, C.-C.; Lin, K.-W.; Wu, Y.-H. Dichloromethane as an unusual methylene equivalent. A new entry of highly nucleophilic and selective titanium–methylene complexes for ester methylenation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4965–4967.

122. Kumar, P.; Zainul, O.; Laughlin, S. T. Inexpensive multigram-scale synthesis of cyclic enamines and 3-N spirocyclopropyl systems. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 652–656.

123. Laughlin Scott, Kumar Pratik et al. Compositions And Methods For Modular Control Of Bioorthogonal Ligation Patent WO 2020113077 (A1). Applicant: Univ New York State Res Found, Laughlin Scott, Kumar Pratik, Jiang Ting, Huang Wei

124. Carroll, F. I. Corrigendum to “Epibatidine structure–activity relationships”: [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1889]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5713.

125. Astles, P. C.; Baker, S. R.; Boot, J. R.; Broad, L. M.; Dell, C. P.; Keenan, M. Recent progress in the development of subtype selective nicotinic acetylcholine receptor ligands. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2002**, *1*, 337–348.

126. Bunnelle, W. H.; Dart, M. J.; Schrimpf, M. R. Design of ligands for the nicotinic acetylcholine receptors: the quest for selectivity. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 299–334.
127. Romanelli, M. N.; Gualtieri, F. Cholinergic nicotinic receptors: competitive ligands, allosteric modulators, and their potential applications. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393–426.
128. Awale Mahendra, Berchtold Stefan et al. New Benzimidazole Derivatives Patent WO 2024141444 (A1). Applicant: Hoffmann La Roche
129. Iwata Michiaki; Shimura Masaru et al. Preparation And Use Of New Antibiotic SFF1836 Substance Patent JPS 5392701 (A). Applicant: Meiji Seika Co
130. Fukuyasu Harumi, Ohya Zenichiro et al. Antivirielles Mittel Und Verfahren Zur Anwendung Desselben Bei Virus-Infektionen Patent DE 2823346 (A1). Applicant: Meiji Seika Kaisha
131. Shimura, M.; Iwata, M.; Omoto, S.; Sekizawa, Y. The structure of SF-1835 substance: a new antibiotic against *Xanthomonas plant pathogenes*. *Agric. Biol. Chem.* **1979**, *43*, 2279–2281.
132. Kodama, Y.; Ito, T. The crystal and molecular structure of SF-1836, a new amino acid. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 73–76.
133. Espejo, V. R.; Li, X.-B.; Rainier, J. D. Cyclopropylazetoinolines as precursors to C(3)-quaternary-substituted indolines. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8282–8284.
134. Varoglu, M.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. Asperazine, a selective cytotoxic alkaloid from a sponge-derived culture of *Aspergillus niger*. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7078–7079.
135. Tuntiwachwuttikul, P.; Taechowisan, T.; Wanbanjob, A.; Thadaniti, S.; Taylor, W. C. Lansai A–D, secondary metabolites from *Streptomyces* sp. SUC1. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7583–7586.
136. Brewer, D.; McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Taylor, A.; Walter, J. A.; Loosli, H. R.; Kis, Z. L. Sporidesmins. Part 16. The structure of chetomin, a toxic

metabolite of Chaetomium cochliodes, by nitrogen-15 and carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, 1248–1251.

137. Wang, M.; Feng, X.; Cai, L.; Xu, Z.; Ye, T. Total synthesis and absolute configuration of nocardioazine B. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4344–4346.

138. Khopade, T. M.; Ajayan, K.; Vincent, D. M.; Lane, A. L.; Viswanathan, R. Biomimetic total synthesis of (+)-nocardioazine B and analogs. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 11519–11533.

139. Chen Fen-Er, Zheng Junbo et al. Continuous Preparation Method Of Pyrrole Indoline/Furan Indoline Compound Patent CN 117143103 (A). Applicant: Univ Zhejiang Technology

140. Li, X.-W.; Si, T.-X.; Liu, Y.-P.; Wang, M.-Z.; Chan, A. S. C. Divergent syntheses of okaramines C, J, L, and S–U. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 3848–3852.

141. Artamonov, O. S.; Slobodyanyuk, E. Y.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis of trifluoromethyl-substituted 3-azabicyclo[n.1.0]alkanes: advanced building blocks for drug discovery. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 17, 3592–3598.

142. McDonald, R. I.; Wong, G. W.; Neupane, R. P.; Stahl, S. S.; Landis, C. R. Enantioselective hydroformylation of N-vinyl carboxamides, allyl carbamates, and allyl ethers using chiral diazaphospholane ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14027–14029.

143. Kimura, T.; Nishimura, T.; Wada, N.; Satoh, T. Synthesis of 2-azabicyclo[2.1.0]pentanes by the intramolecular nucleophilic substitution of cyclopropylmagnesium carbenoids with magnesium anilide. *Tetrahedron* **2017**, 73, 2623–2628.

144. Chang, Y.-C.; Salome, C.; Fessard, T.; Brown, M. K. Synthesis of 2-azanorbornanes via strain-release formal cycloadditions initiated by energy transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202314700.

145. Krow, G. R.; Cannon, K. C. 2-Azabicyclo[2.2.0]hex-5-enes and 2-azabicyclo[2.2.0]hexanes. A review. *Heterocycles* **2004**, 64, 577–603.

146. Kurita, J.; Iwata, K.; Sakai, H.; Tsuchiya, T. Studies on diazepines. XXII. Synthesis of monocyclic 1,4-dihetero seven-membered ring compounds using thermal valence bond isomerization of tricyclo[4.1.0.0^{2,5}]heptane systems. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4572–4580.
147. Fowler, F. W. Synthesis of 1,2- and 1,4-dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1321–1323.
148. Krow, G. R.; Yuan, J.; Fang, Y.; Meyer, M. D.; Anderson, D. J.; Campbell, J. E.; Carroll, P. J. Synthesis of 3- and 5-endo-(6-chloro-3-pyridoxy)methyl-2-azabicyclo[2.2.0]hexane and 3-endo-(6-chloro-3-pyridoxy)methyl-2-azabicyclo[2.2.0]hex-5-ene. ABT-594 analogs. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9227–9232.
149. Krow, G. R.; Yuan, J.; Huang, Q.; Meyer, M. D.; Anderson, D. J.; Campbell, J. E.; Carroll, P. J. Synthesis of 5- and 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.0]hexanes. Epibatidine analogs. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9233–9239.
150. Kurita, J.; Iwata, K.; Tsuchiya, T. Synthesis of the first examples of fully unsaturated monocyclic 1,4-oxazepines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1188–1189.
151. Krow, G. R.; Lin, G.; Moore, K. P.; Thomas, A. M.; DeBrosse, C.; Ross, C. W.; Ramjit, H. G. Novel selectfluor- and deoxo-fluor-mediated rearrangements. New 5(6)-methyl and phenyl methanopyrrolidine alcohols and fluorides. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1669–1672.
152. Krow, G. R.; Lester, W. S.; Liu, N.; Yuan, J.; Hiller, A.; Duo, J.; Cannon, K. Synthesis of novel 2-azabicyclo[2.2.0]- and [2.1.1]hexanols. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1811–1817.
153. Krow, G. R.; Lin, G.; Rapolu, D.; Fang, Y.; Lester, W. S.; Herzon, S. B.; Sonnet, P. E. The rearrangement route to 2-azabicyclo[2.1.1]hexanes. Solvent and electrophile control of neighboring group participation. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5292–5299.

154. Burtoloso, A. C. B.; Correia, C. R. D. A new entry to the synthesis of substituted azetidines: [2+2] cycloaddition reaction of four-membered endocyclic enamides to ketenes. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6377–6380.
155. Wearing, E. R.; Yeh, Y.-C.; Terrones, G. G.; Parikh, S. G.; Kevlishvili, I.; Kulik, H. J.; Schindler, C. S. Visible light-mediated aza Paternò-Büchi reaction of acyclic oximes and alkenes to azetidines. *Science* **2024**, *384*, 1468–1476.
156. Hu, Q. Q.; Chen, J.; Yang, Y.; Yang, H.; Zhou, L. Strain-release transformations of bicyclo[1.1.0]butanes and [1.1.1]propellanes. *Tetrahedron Chem.* **2024**, *9*, 100070.
157. Kraemer, Y.; Buldt, J. A.; Kong, W. Y.; Stephens, A. M.; Ragan, A. N.; Park, S.; ...; Pitts, C. R. Overcoming a Radical Polarity Mismatch in Strain-Release Pentafluorosulfanylation of [1.1.0]Bicyclobutanes: An Entryway to Sulfone- and Carbonyl-Containing SF₅-Cyclobutanes. *Angew. Chem.* **2024**, *136*, e202319930.
158. Kim, H.; Hwang, Y. S.; Kim, M.; Park, S. B. Recent advances in the development of covalent inhibitors. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1037–1045.
159. Jung, M.; Lindsay, V. N. One-pot synthesis of strain-release reagents from methyl sulfones. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4764–4769.
160. Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. A new golden age for donor–acceptor cyclopropanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504–5523.
161. Chernykh, A. V.; Olifir, O. S.; Kuchkovska, Y. O.; Volochnyuk, D. M.; Yarmolchuk, V. S.; Grygorenko, O. O. Fluoroalkyl-substituted cyclopropane derivatives: synthesis and physicochemical properties. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12692–12702.
162. Miller, J. A.; Hennessy, E. J.; Marshall, W. J.; Scialdone, M. A.; Nguyen, S. T. trans-Cyclopropyl β-amino acid derivatives via asymmetric cyclopropanation using a (salen)Ru(II) catalyst. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7884–7886.
163. Pirenne, V.; Robert, E. G.; Waser, J. Catalytic (3+2) annulation of donor–acceptor aminocyclopropane monoesters and indoles. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 8706–8712.

164. Özüduru, G.; Schubach, T.; Boysen, M. M. Enantioselective cyclopropanation of indoles: construction of all-carbon quaternary stereocenters. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990–4993.
165. Jiang, Y.; Khong, V. Z. Y.; Lourdusamy, E.; Park, C. M. Synthesis of 2-aminofurans and 2-unsubstituted furans via carbenoid-mediated [3+2] cycloaddition. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3133–3135.
166. Hodgson, D. M.; Pearson, C. I.; Kazmi, M. Generation and electrophile trapping of N-Boc-2-lithio-2-azetine: synthesis of 2-substituted 2-azetines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 856–859.
167. Bauta, W.; Dodd, J.; Bullington, J.; Gauthier, D.; Leo, G.; McDonnell, P. Stereoselectivity in the rhodium(II) acetate catalysed cyclopropanations of 2-diazo-1-indanone with styrenes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1491–1494.
168. Majchrzak, M. W.; Kotelko, A.; Lambert, J. B. Palladium(II) acetate, an efficient catalyst for cyclopropanation reactions with ethyl diazoacetate. *Synthesis* **1983**, 469–470.
169. Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Hynd, G.; Jones, R. V.; Fieldhouse, R.; Spey, S. E. Catalytic cyclopropanation of electron-deficient alkenes mediated by chiral and achiral sulfides: scope and limitations in reactions involving phenyldiazomethane and ethyl diazoacetate. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3267–3276.
170. Felpin, F. X.; Doris, E.; Wagner, A.; Valleix, A.; Rousseau, B.; Mioskowski, C. Rearrangement of α -amino cyclopropanone hydrate: a novel route to labeled amino acids. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 305–308.
171. Yoganathan, S.; Miller, S. J. N-Methylimidazole-catalyzed synthesis of carbamates from hydroxamic acids via the Lossen rearrangement. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 602–605.
172. Grygorenko, O. O.; Babenko, P.; Volochnyuk, D. M.; Raievskiy, O.; Komarov, I. V. Following Ramachandran: exit vector plots (EVP) as a tool to navigate chemical space covered by 3D bifunctional scaffolds: the case of cycloalkanes. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 17595–17605.

173. Grygorenko, O. O.; Demenko, D.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. Following Ramachandran 2: exit vector plot (EVP) analysis of disubstituted saturated rings. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8355–8365.
174. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.
175. Abdelshaheed, M. M.; Fawzy, I. M.; El-Subbagh, H. I.; Youssef, K. M. Piperidine nucleus in the field of drug discovery. *Future J. Pharm. Sci.* **2021**, *7*, 188.
176. Vardanyan, R. Chapter 10 – Classes of piperidine-based drugs. In *Heterocyclic Drug Discovery*; Elsevier, **2017**; pp 299–332.
177. Cao, Y.-P.; Sun, J.; Li, M.; Dong, Y.; Zhang, Y.; Yan, J.; Huang, R.; Yan, X. Inhibition of G9a by a small molecule inhibitor UNC0642 induces apoptosis of human bladder cancer cells. *Acta Pharmacol. Sin.* **2019**, *40*, 1076–1084.
178. Meanwell, N. A. Applications of bioisosteres in the design of biologically active compounds. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71*, 18087–18122.
179. Jiang, Y.; Wang, Q.-Q.; Liang, S.; Hu, L.-M.; Little, R. D.; Zeng, C.-C. Electrochemical oxidative amination of sodium sulfinates: synthesis of sulfonamides mediated by NH₄I as a redox catalyst. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4713–4719.
180. Degorce, S. L.; Bodnarchuk, M. S.; Cumming, I. A.; Scott, J. S. Lowering lipophilicity by adding carbon: one-carbon bridges of morpholines and piperazines. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8934–8943.
181. Meyers, J.; Carter, M.; Mok, N. Y.; Brown, N. On the origins of three-dimensionality in drug-like molecules. *Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 1753–1767.
182. Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. Conformational restriction: an effective tactic in “follow-on” drug discovery. *Future Med. Chem.* **2014**, *6*, 885–901.
183. Elsevier. Reaxys Database [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.reaxys.com/>

184. Burkhard, J. A.; Guerot, C.; Knust, H.; Carreira, E. M. Expanding the azaspiro[3.3]heptane family: synthesis of novel highly functionalized building blocks. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 66–69.
185. Petasis, N. A.; Fu, D. K. Reactions of dimethyltitanocene with alkynes and nitriles. *Organometallics* **1993**, *12*, 3776–3780.
186. Rana, K. C. Tebbe's reagent. *Synlett* **2007**, 1795–1796.
187. Kobeissi, M.; Cherry, K.; Jomaa, W. Bromination of enamines from tertiary amides using the Petasis reagent: a convenient one-pot regioselective route to bromomethyl ketones. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2955–2965.
188. Diethelm, S.; Carreira, E. M. Total synthesis of gelsemoxonine through a spirocyclopropane isoxazolidine ring contraction. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6084–6096.
189. Martinez, I.; Howell, A. R. The reaction of dimethyltitanocene with N-substituted β -lactams. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5607–5611.
190. Intano, J. J.; Riel, L. P.; Lim, J.; Robinson, J. R.; Howell, A. R. 1,6-Dioxo-2-azaspiro[3.4]oct-2-enes and related spirocycles: heterocycles from [3+2] nitrile oxide cycloadditions with 2-methyleneoxetanes, -thietanes, and -azetidines. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 16854–16863.
191. Abbaspour Tehrani, K.; De Kimpe, N. New synthesis of 2-methyleneaziridines and 2-methyleneazetidines by dimethyltitanocene-mediated methylenation of α - and β -lactams. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1975–1978.
192. Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. Dimethyltitanocene. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19.
193. Di Martino, R. M. C.; Maxwell, B. D.; Pirali, T. Deuterium in drug discovery: progress, opportunities and challenges. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2023**, *22*, 562–584.
194. DeWitt, S. H.; Maryanoff, B. E. Deuterated drug molecules: focus on FDA-approved deutetrabenazine. *Biochemistry* **2018**, *57*, 472–473.
195. Timmins, G. S. Deuterated drugs: where are we now? *Expert Opin. Ther. Pat.* **2014**, *24*, 1067–1075.

196. Doxsee, K. M.; Juliette, J. J. Regioselectivity of metallacycle formation via intramolecular CH activation. *Polyhedron* **2000**, *19*, 879–890.
197. Nosik, P. S.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. Transition-metal-free gem-difluorocyclopropanation of alkenes with CF₃SiMe₃–NaI system: a recipe for electron-deficient substrates. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4104–4114.
198. Burtoloso, A. C. B. Copper(II) acetylacetonate: an inexpensive multifunctional catalyst. *Synlett* **2005**, 2859–2860.
199. Holovach, S.; Melnykov, K. P.; Skreminskiy, A.; Herasymchuk, M.; Tavlui, O.; Alosyn, D.; Borysko, P.; Rozhenko, A. B.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Effect of gem-difluorination on the key physicochemical properties relevant to medicinal chemistry: the case of functionalized cycloalkanes. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200331.
200. Zheng, Y.-J. J.; Tice, C. M. The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11*, 831–834.
201. Subbaiah, M. A. M.; Meanwell, N. A. Bioisosteres of the phenyl ring: recent strategic applications in lead optimization and drug design. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 14046–14128.
202. Varela, M. T.; Dias, G. G.; de Oliveira, L. F. N.; de Oliveira, R. G.; Aguiar, F. D.; Nogueira, J. P.; Cruz, L. R.; Dias, L. C. Spirocyclic compounds as innovative tools in drug discovery for medicinal chemists. *Eur. J. Med. Chem.* **2025**, 117368.
203. Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673–3682.
204. Natho, P.; Colella, M.; Luisi, R. Strained spiro heterocycles as potential bioisosteres: an update on the synthesis of heteroatom-containing spiro[2.3]hexanes and spiro[3.3]heptanes. *Chem. Commun.* **2025**, *61*, 6579–6594.
205. Stasi, L. P.; Artusi, R.; Bovino, C.; Buzzi, B.; Canciani, L.; Caselli, G.; Colace, F.; Garofalo, P.; Giambuzzi, S.; Larger, P.; Letari, O.; Mandelli, S.; Perugini, L.; Pucci, S.; Salvi, M.; Toro, P. Discovery, synthesis, selectivity

modulation and DMPK characterization of 5-azaspiro[2.4]heptanes as potent orexin receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2653–2658.

206. Micheli, F.; Bacchi, A.; Braggio, S.; Castelletti, L.; Cavallini, P.; Cavanni, P.; Cremonesi, S.; Dal Cin, M.; Feriani, A.; Gehanne, S.; Kajbaf, M.; Marchió, L.; Nola, S.; Oliosi, B.; Pellacani, A.; Perdonà, E.; Sava, A.; Semeraro, T.; Tarsi, L.; Tomelleri, S.; Wong, A.; Visentini, F.; Zonzini, L.; Heidbreder, C. 1,2,4-Triazolyl 5-azaspiro[2.4]heptanes: lead identification and early lead optimization of a new series of potent and selective dopamine D3 receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8549–8576.

207. Link, J. O.; Taylor, J. G.; Xu, L.; Mitchell, M.; Guo, H.; Liu, H.; Kato, D.; Kirschberg, T.; Sun, J.; Squires, N.; Parrish, J.; Keller, T.; Yang, Z.-Y.; Yang, C.; Matles, M.; Wang, Y.; Wang, K.; Cheng, G.; Tian, Y.; Mogalian, E.; Mondou, E.; Cornpropst, M.; Perry, J.; Desai, M. C. Discovery of ledipasvir (GS-5885): a potent, once-daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2033–2046.

208. Rusu, A.; Lungu, I.-A.; Moldovan, O.-L.; Tanase, C.; Hancu, G. Structural characterization of the millennial antibacterial (fluoro)quinolones: shaping the fifth generation. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1289.

209. Aspnes, G. E.; Bagley, S. W.; Coffey, S. B.; Conn, E. L.; Curto, J. M.; Edmonds, D. J.; Genovino, J.; Griffith, D. A.; Ingle, G.; Jiao, W.; Limberakis, C.; Mathiowetz, A. M.; Piotrowski, D. W.; Rose, C. R.; Ruggeri, R. B.; Wei, L. 6-Azaspiro[2.5]octanes as small molecule agonists of the human glucagon-like peptide-1 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2023**, *94*, 129454.

210. Bender, A. M.; Carter, T. R.; Spock, M.; Rodriguez, A. L.; Dickerson, J. W.; Rook, J. M.; Chang, S.; Qi, A.; Presley, C. C.; Engers, D. W.; Harp, J. M.; Bridges, T. M.; Niswender, C. M.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. Synthesis and characterization of chiral 6-azaspiro[2.5]octanes as potent and selective antagonists of the M4 muscarinic acetylcholine receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *56*, 128479.

211. Gilbert, E. J.; Zhou, G.; Wong, M. K. C.; Tong, L.; Shankar, B. B.; Huang, C.; Kelly, J.; Lavey, B. J.; McCombie, S. W.; Chen, L.; Rizvi, R.; Dong, Y.; Shu, Y.; Kozlowski, J. A.; Shih, N.-Y.; Hipkin, R. W.; Gonsiorek, W.; Malikzay, A.; Lunn, C. A.; Favreau, L.; Lundell, D. J. Non-aromatic A-ring replacement in the triaryl bis-sulfone CB2 receptor inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 608–611.
212. Pearson, M. S. M.; Floquet, N.; Bello, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. The spirocyclopropyl moiety as a methyl surrogate in the structure of L-fucosidase and L-rhamnosidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8020–8026.
213. Cao, W.; Fang, L.; Teng, S.; Chen, H.; Wang, Z. Computer-aided discovery and biological characterization of human lactate dehydrogenase 5 inhibitors with anti-osteosarcoma activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2229–2233.
214. René, O.; Stepek, I. A.; Gobbi, A.; Fauber, B. P.; Gaines, S. Palladium-catalyzed ring expansion of spirocyclopropanes to form caprolactams and azepanes. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10218–10225.
215. Laroche, C.; Harakat, D.; Bertus, P.; Szymoniak, J. Studies on the titanium-catalyzed cyclopropanation of nitriles. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3482–3487.
216. Zhang, G.; He, H.; Chen, X.; Ni, S.-F.; Zeng, R. Photoinduced disulfide-catalyzed intramolecular anti-Markovnikov hydroamination through in situ N–S species. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 1600–1604.
217. Galavskyy, S.; Chernykh, A.; Liashuk, O.; Lesyk, D.; Shishkina, S. V.; Kliukovskyi, D.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O. 4-Azaspiro[2.3]hexane, an Overlooked Piperidine Isostere: Multigram Synthesis and Physicochemical and Structural Evaluation. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 18477–18486.
218. Bastos, R. S. (Trifluoromethyl)trimethylsilane (TMSCF₃) – Ruppert’s Reagent: An Excellent Trifluoromethylation Agent. *Synlett* **2008**, 1425–1426.

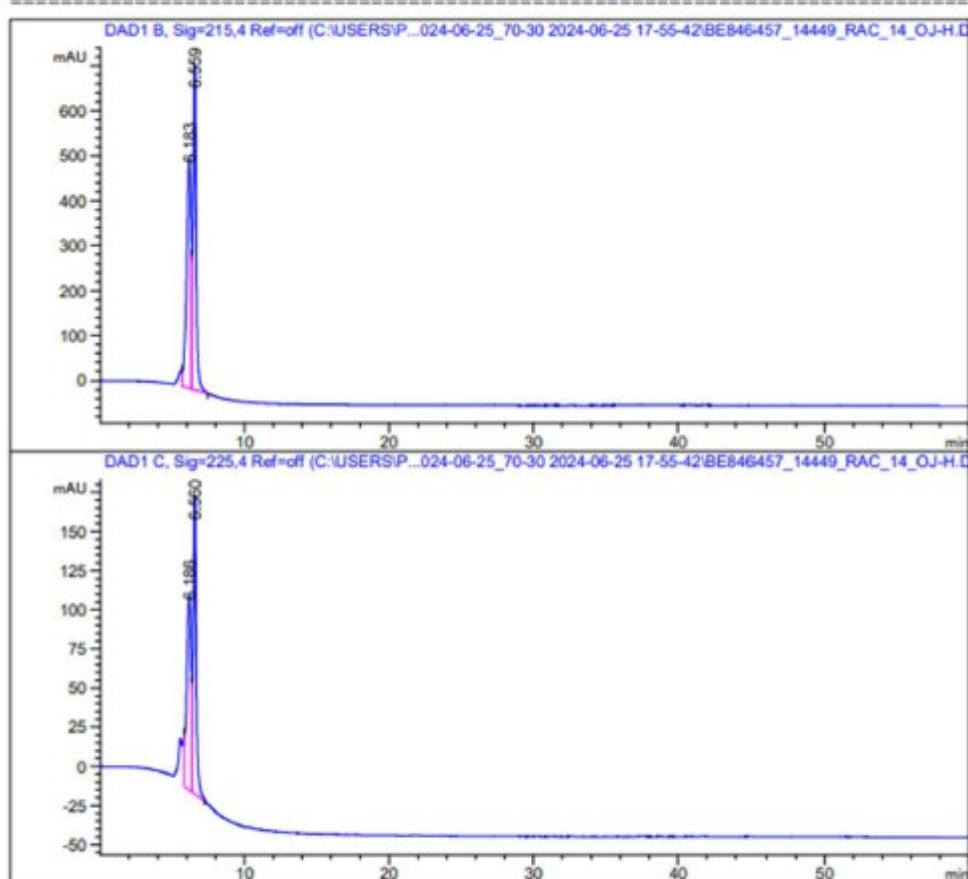
219. Caballero, A.; Prieto, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Metal-Catalyzed Olefin Cyclopropanation with Ethyl Diazoacetate: Control of the Diastereoselectivity. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1137–1144.
220. Melnykov, K. P.; Nazar, K.; Smyrnov, O.; Skreminskyi, A.; Pavlenko, S.; Klymenko-Ulianov, O.; Shishkina, S.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Mono- and Difluorinated Saturated Heterocyclic Amines for Drug Discovery: Systematic Study of Their Physicochemical Properties. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, 29, e202301383.
221. Melnykov, K. P.; Tavlui, O.; Skreminskiy, A.; Kuchkovska, Y. O.; Grygorenko, O. O. Impact of Fluoroalkyl Substituents on the Physicochemical Properties of Saturated Heterocyclic Amines. *Chem. – A Eur. J.* **2022**, 28, e202201601.
222. Liashuk, O. S.; Moroz, B.; Melnykov, K. P.; Holovach, S.; Lesyk, D.; Lesyk, Y.; Skrypnik, D.; Holota, Y.; Borysko, P.; Filatov, A. A.; Grygorenko, O. O. Basicity and Lipophilicity of gem-Difluorinated Saturated Bicyclic Amines: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, e202500728.
223. Chernykh, A. V.; Liashuk, O. S.; Hurieva, A. M.; Lesyk, D.; Holota, Y.; Borysko, P.; Shishkina, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Fluorine-Containing 6-Azabicyclo[3.1.1]heptanes: Bicyclic Piperidine Analogs for Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, e202500022.
224. Kihakh, S.; Melnykov, K. P.; Bilenko, V.; Trofymchuk, S.; Liashuk, O. S.; Grygorenko, O. O. gem-Difluoro-3-azabicyclo[3.n.1]alkanes and Their Derivatives – Bicyclic Fluorinated Piperidine Isosteres for Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27, e202300937.
225. Liashuk, O. S.; Fedinchyk, A.; Melnykov, K. P.; Herasymchuk, M.; Aliksieieva, D.; Lesyk, D.; Bas, Y. P.; Keda, T. Y.; Yatsymyrskiy, A. V.; Holota, Y.; Borysko, P.; Yarmolchuk, V. S.; Grygorenko, O. O. 3,3-Difluorooxetane – A Versatile Functional Group for Bioisosteric Replacements in Drug Discovery. *Chem. – A Eur. J.* **2024**, e202403277.

226. Melnykov, K. P.; Liashuk, O. S.; Holovach, S.; Shatnia, V.; Horbenko, A.; Lesyk, D.; Melnyk, V.; Skrypnik, D.; Beshtynarska, A.; Borysko, P.; Viniichuk, O.; Grygorenko, O. O. Physicochemical and Biological Evaluation of gem-Difluorinated Saturated Oxygen Heterocycles as Bioisosteres for Drug Discovery. *Chem. – A Eur. J.* **2024**, e202404390.
227. Pidvyshennyi, O.; Melnykov, K. P.; Liashuk, O.; Lesyk, D.; Holota, Y.; Borysko, P.; Grygorenko, O. O. Acidity of saturated (hetero)cyclic α -fluoro carboxylic acids and lipophilicity of their amide derivatives. *J. Fluor. Chem.* **2024**, 278, 110316.
228. Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*; Butterworth-Heinemann Press: Oxford, **2017**.
229. ACS Publications. Supporting Information for: "4-Azaspiro[2.3]hexane, an Overlooked Piperidine Isostere: Multigram Synthesis, Physicochemical and Structural Evaluation" [Електронний ресурс]. – Режим доступу:
https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.joc.4c02390/suppl_file/jo4c02390_si_001.pdf
230. Royal Society of Chemistry. Supporting Information for: "Multigram synthesis and physicochemical evaluation of (oxa)azaspiro[2.n]alkane building blocks" [Електронний ресурс]. – Режим доступу:
<https://www.rsc.org/suppdata/d5/qo/d5qo01505g/d5qo01505g1.pdf>
231. Cambridge Crystallographic Data Centre. CCDC Structures Database [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>
232. Nicolle, S. M.; Lewis, W.; Hayes, C. J.; Moody, C. J. Stereoselective synthesis of functionalized pyrrolidines and piperidines via nitro-Michael cyclizations. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1939–1945.

Додаток 1.

Підбір умов для хірального розділення гас-2.5

Acq. Operator : SYSTEM Location: 87
Acq. Instrument : CHLC-21-14
Injection Date : 0:14:07 26.06.2024
Injection Volume: 5 µl
Column: Chiralcel OJ-H (250x4.6 mm, 5 µm)--OJH0CE-DR047--14
Mobile Phase: Hexane:IPA, 70:30
Flow Rate: 0.6 ml/min



Signal: DAD1 B, Sig=215,4 Ref=off

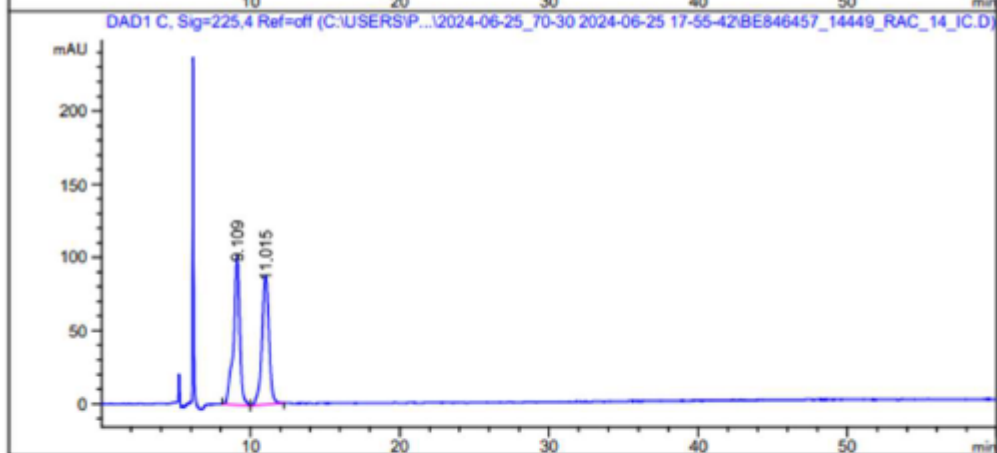
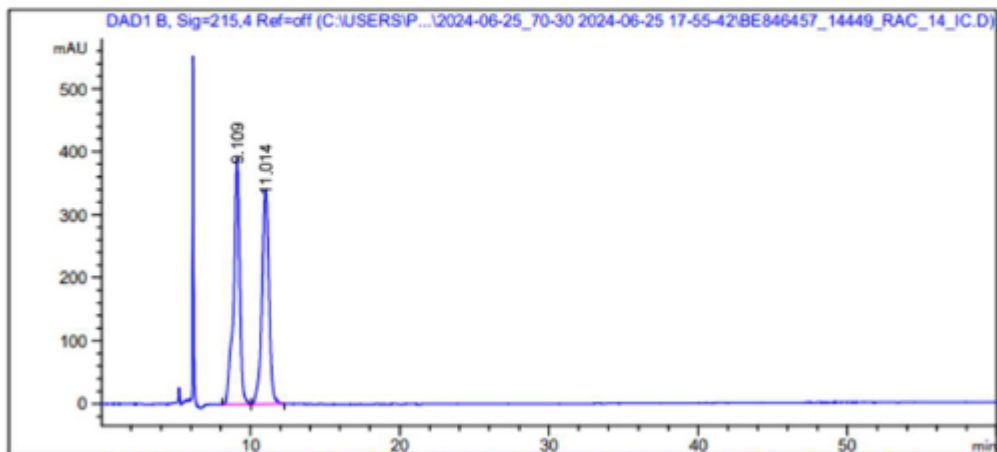
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	60.006
6.1832	52.45	11283			
6.5592	47.55	10229	0.77	1.06	

Signal: DAD1 C, Sig=225,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	60.006
6.1862	51.72	2755			
6.5602	48.28	2572	0.73	1.06	

Підбір умов для хірального розділення rac-2.5

Acq. Operator : SYSTEM Location: 87
 Acq. Instrument : CHLC-21-14
 Injection Date : 19:38:56 25.06.2024
 Injection Volume: 15 µl
 Column: Chiralpak IC (250x4.6 mm, 5 µm)--IC00CE-CU047--14
 Mobile Phase: Hexane(0.1%TFA):IPA, 70:30
 Flow Rate: 0.6 ml/min



Signal: DAD1 B, Sig=215,4 Ref=off

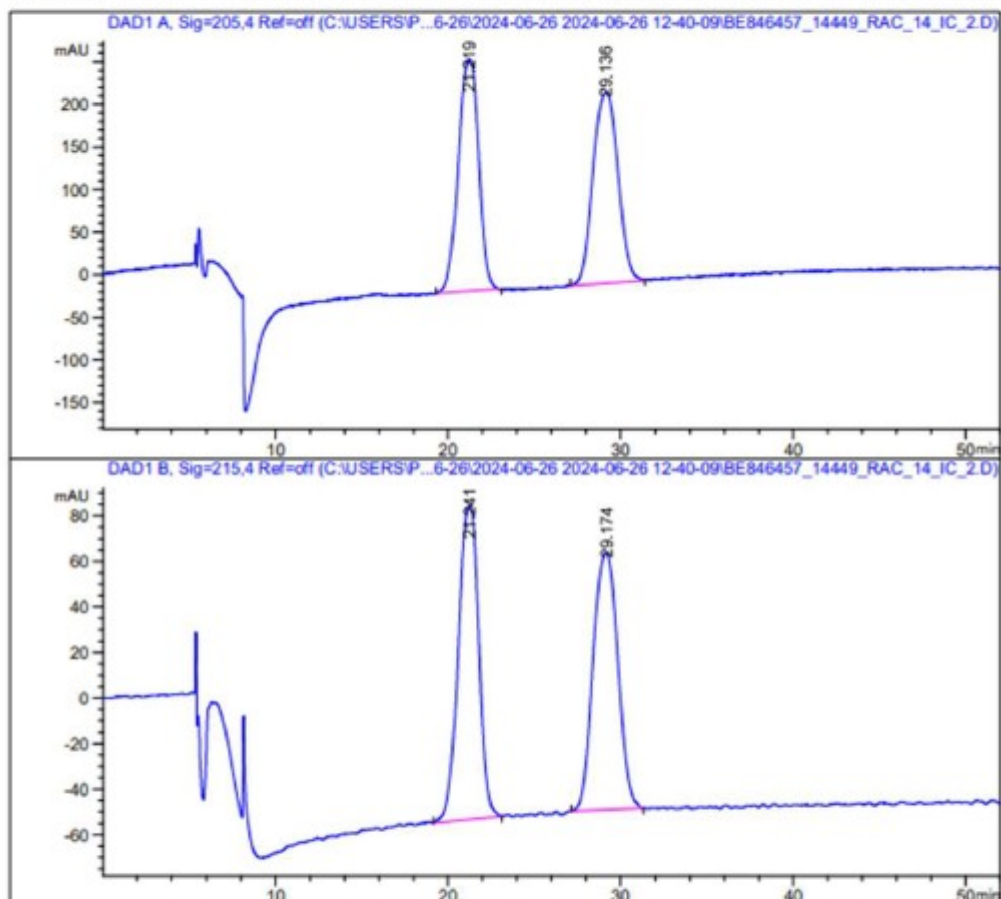
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	60.013
9.1092	50.21	11068			
11.0142	49.79	10978	2.65	1.21	

Signal: DAD1 C, Sig=225,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	60.013
9.1092	50.55	2926			
11.0152	49.45	2862	2.66	1.21	

Підбір умов для хірального розділення rac-2.5

Acq. Operator : SYSTEM Location: 87
 Acq. Instrument : CHLC-21-14
 Injection Date : 13:01:50 26.06.2024
 Injection Volume: 5 μ l
 Column: Chiralpak IC (250x4.6 mm, 5 μ m)--IC00CE-CU047--14
 Mobile Phase: Hexane(0.1%TFA):IPA, 90:10
 Flow Rate: 0.6 ml/min



Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

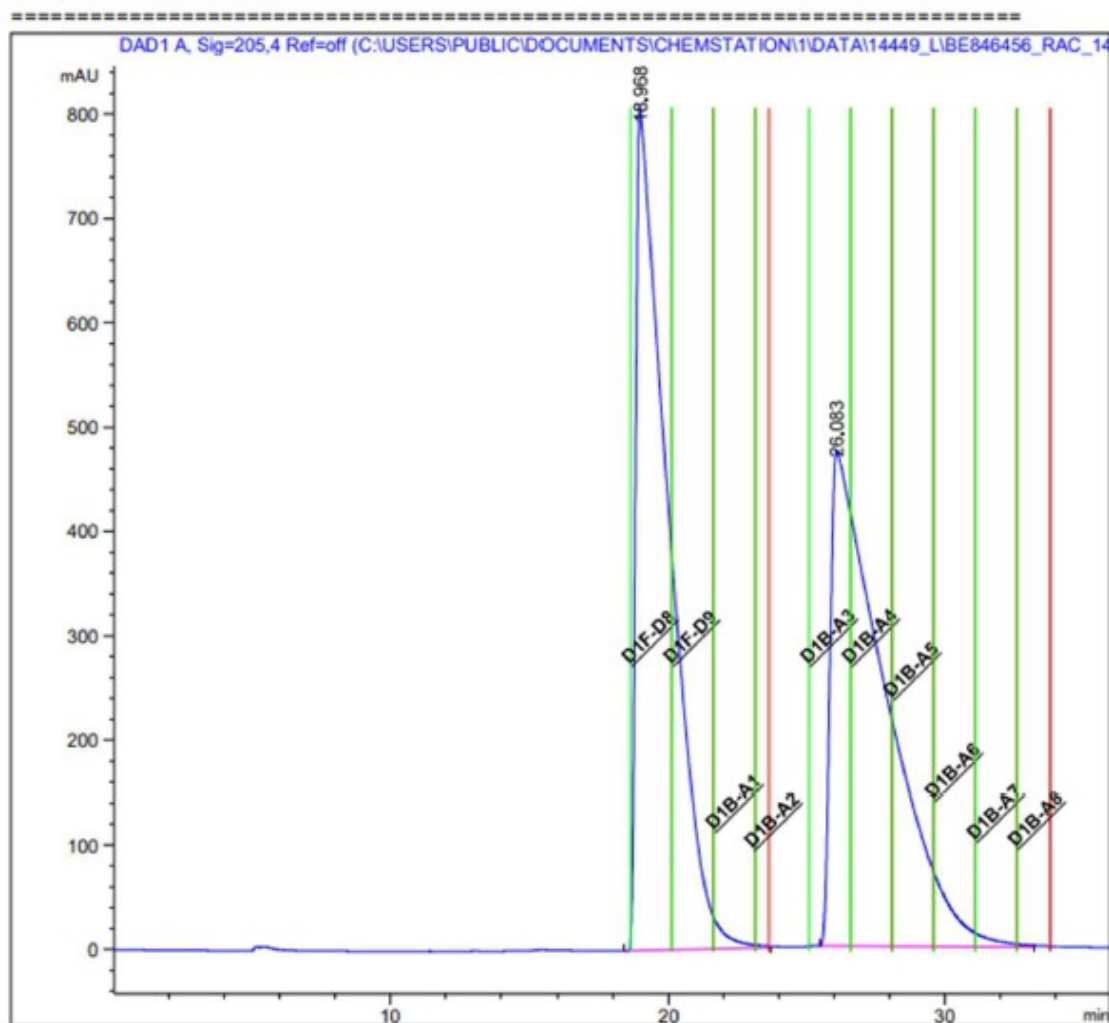
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	52.006
21.2192	49.90	22331			
29.1362	50.10	22422	3.24	1.37	

Signal: DAD1 B, Sig=215,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	52.006
21.2412	50.35	11352			
29.1742	49.65	11196	3.26	1.37	

Хіральне розділення гас-2.5

Acq. Operator : SYSTEM Location: P1-A-01
 Acq. Instrument : Prep_Chiral_08
 Injection Date : 19:03:59 26.06.2024
 Injection Volume: 500mk1
 Column: CHIRALPAK IC (250x20 mm, 5 mkм)--IC00EJ-BQ001--VI
 Mobile Phase: Hexane:IPA, 90:10
 Flow Rate: 14 ml/min



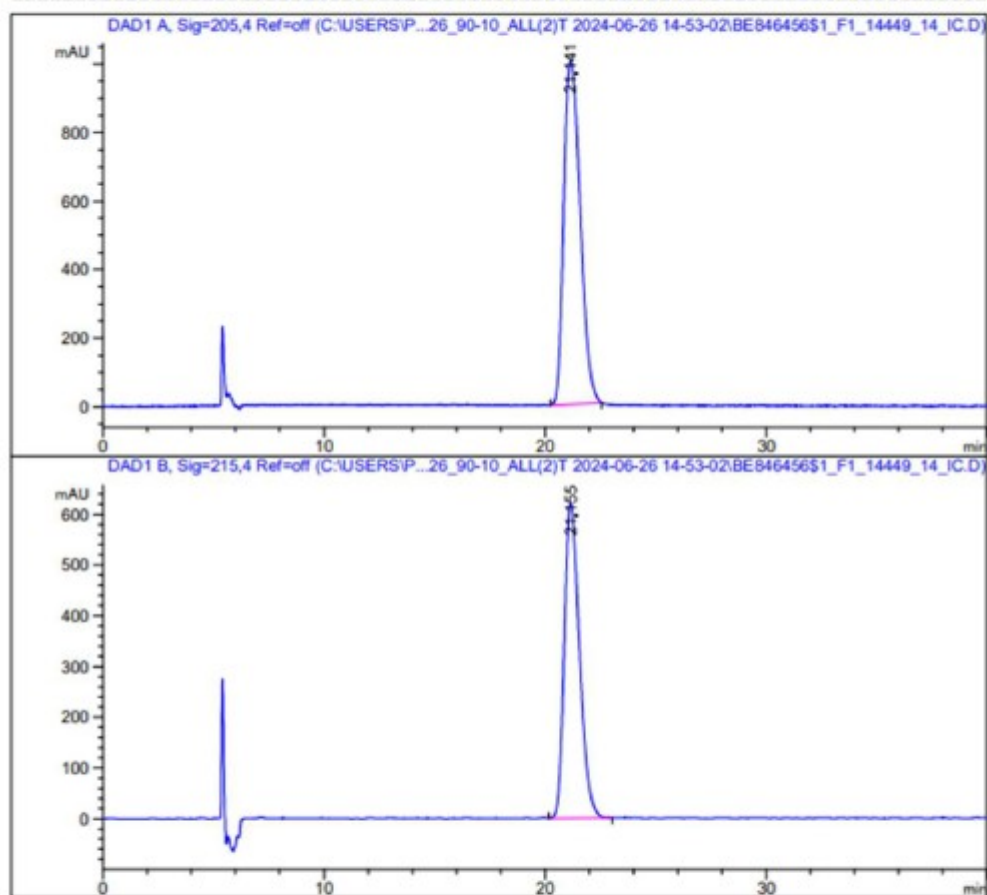
Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	35.994
18.9682	50.00	65409			
26.0832	50.00	65402	2.49	1.38	

=====

Хіральна хроматограма (5S)-2.5

Acq. Operator : SYSTEM Location: 71
 Acq. Instrument : CHLC-21-14
 Injection Date : 10:33:45 27.06.2024
 Injection Volume: 5 µl
 Column: Chiralpak IC (250x4.6 mm, 5 µm)--IC00CE-CU047--14
 Mobile Phase: Hexane(0.1%TFA):IPA, 90:10
 Flow Rate: 0.6 ml/min



Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

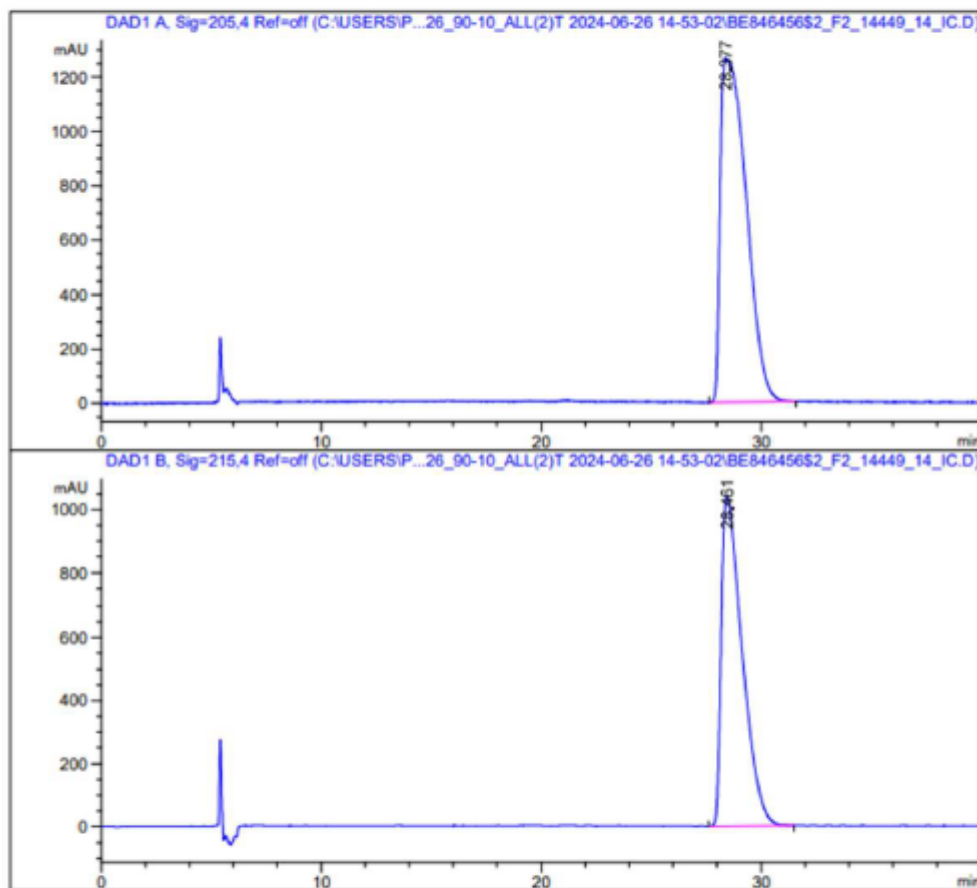
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	45.010
21.1412	100.00	51836			

Signal: DAD1 B, Sig=215,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	45.010
21.1552	100.00	29522			

Хіральна хроматограма (5R)-2.5

Acq. Operator : SYSTEM Location: 72
 Acq. Instrument : CHLC-21-14
 Injection Date : 11:19:36 27.06.2024
 Injection Volume: 5 mkl
 Column: Chiralpak IC (250x4.6 mm, 5 mkm)--IC00CE-CU047--14
 Mobile Phase: Hexane(0.1%TFA):IPA, 90:10
 Flow Rate: 0.6 ml/min



Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

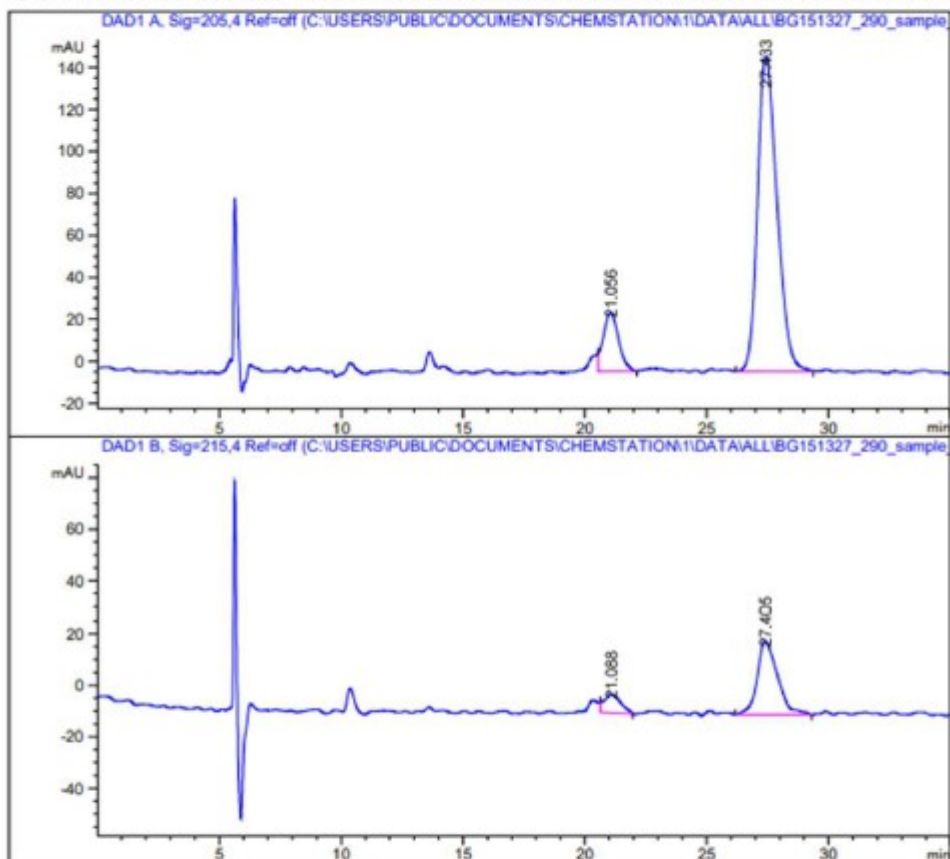
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity
28.3772	100.00	103797		40.476

Signal: DAD1 B, Sig=215,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity
28.4612	100.00	68833		40.476

Хіральний аналіз сполуки 2.17

Acq. Operator : SYSTEM Location: 66
 Acq. Instrument : CHLC-21-3
 Injection Date : 14:41:03 14.11.2024
 Injection Volume: 5 µl
 Column: Chiralpak IC (250x4.6 mm, 5 µm)--IC00CE-TA044--3
 Mobile Phase: Hexane(0.1%TFA):IPA, 90:10
 Flow Rate: 0.6 ml/min



Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

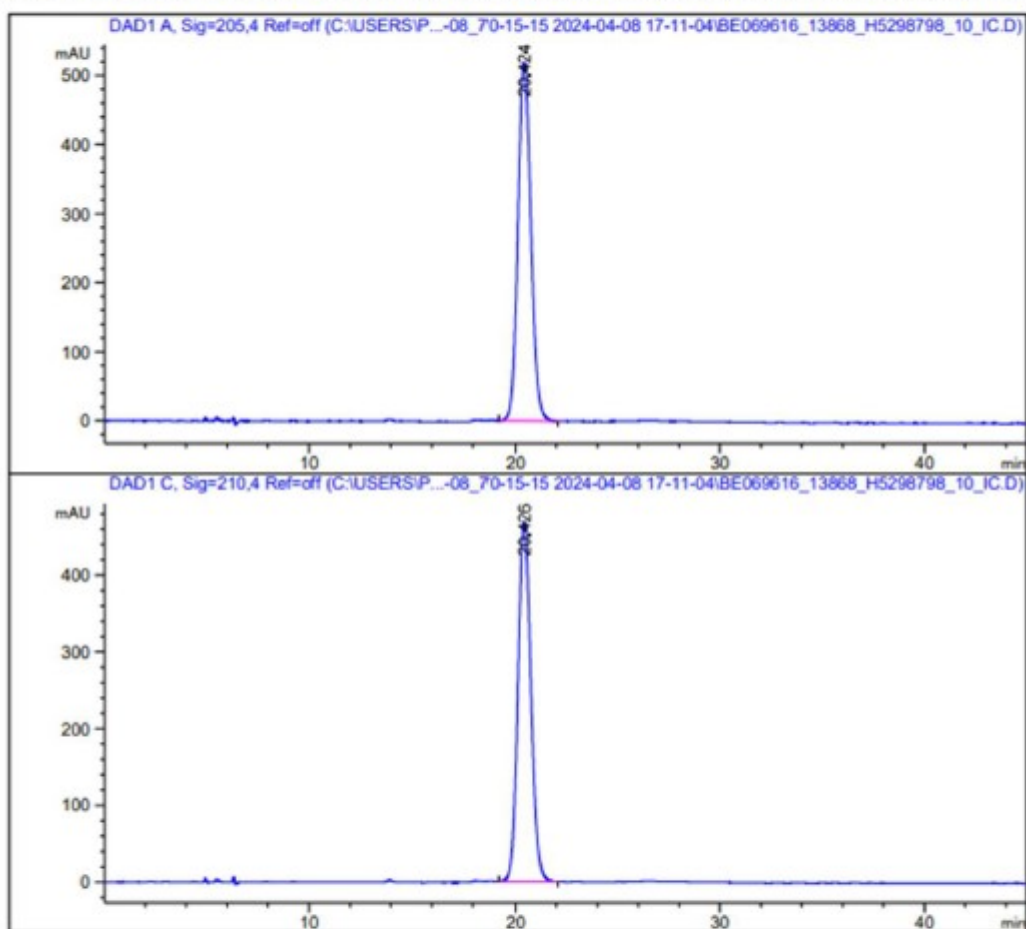
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	35.002
21.0562	12.86	1233			
27.4332	87.14	8352	4.84	1.40	

Signal: DAD1 B, Sig=215,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	35.002
21.0882	17.26	348			
27.4052	82.74	1669	4.29	1.40	

Хіральний аналіз сполуки 2.20a

Acq. Operator : SYSTEM Location: 12
Acq. Instrument : CHLC-21-10
Injection Date : 4:33:51 09.04.2024
Injection Volume: 10 µl
Column: Chiralpak IC (250x4.6 mm, 5 µm)--IC00CE-BN039--10
Mobile Phase: Hexane:IPA:MeOH, 70:15:15
Flow Rate: 0.6 ml/min



Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

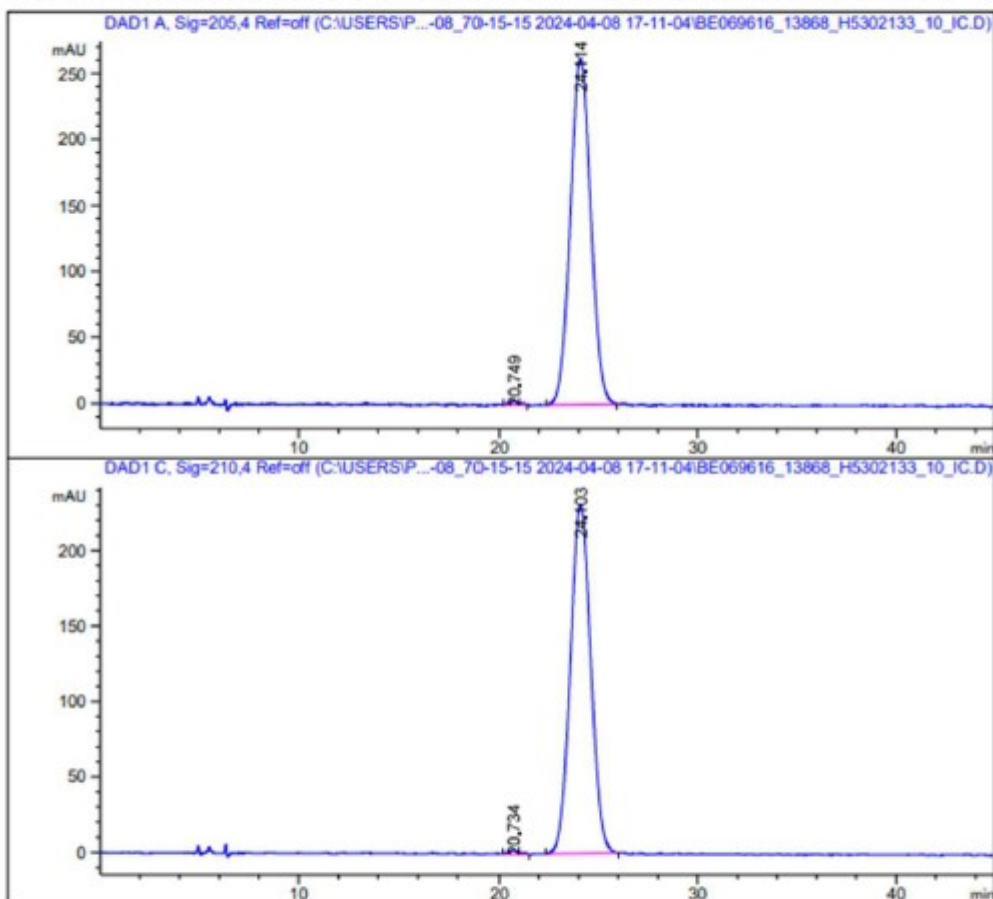
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	
20.4242	100.00	22898			44.996

Signal: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	
20.4262	100.00	20629			44.996

Хіральний аналіз сполуки 2.20b

Acq. Operator : SYSTEM Location: 11
 Acq. Instrument : CHLC-21-10
 Injection Date : 3:47:56 09.04.2024
 Injection Volume: 10 mkl
 Column: Chiralpak IC (250x4.6 mm, 5 mkm)--IC00CE-BN039--10
 Mobile Phase: Hexane:IPA:MeOH, 70:15:15
 Flow Rate: 0.6 ml/min



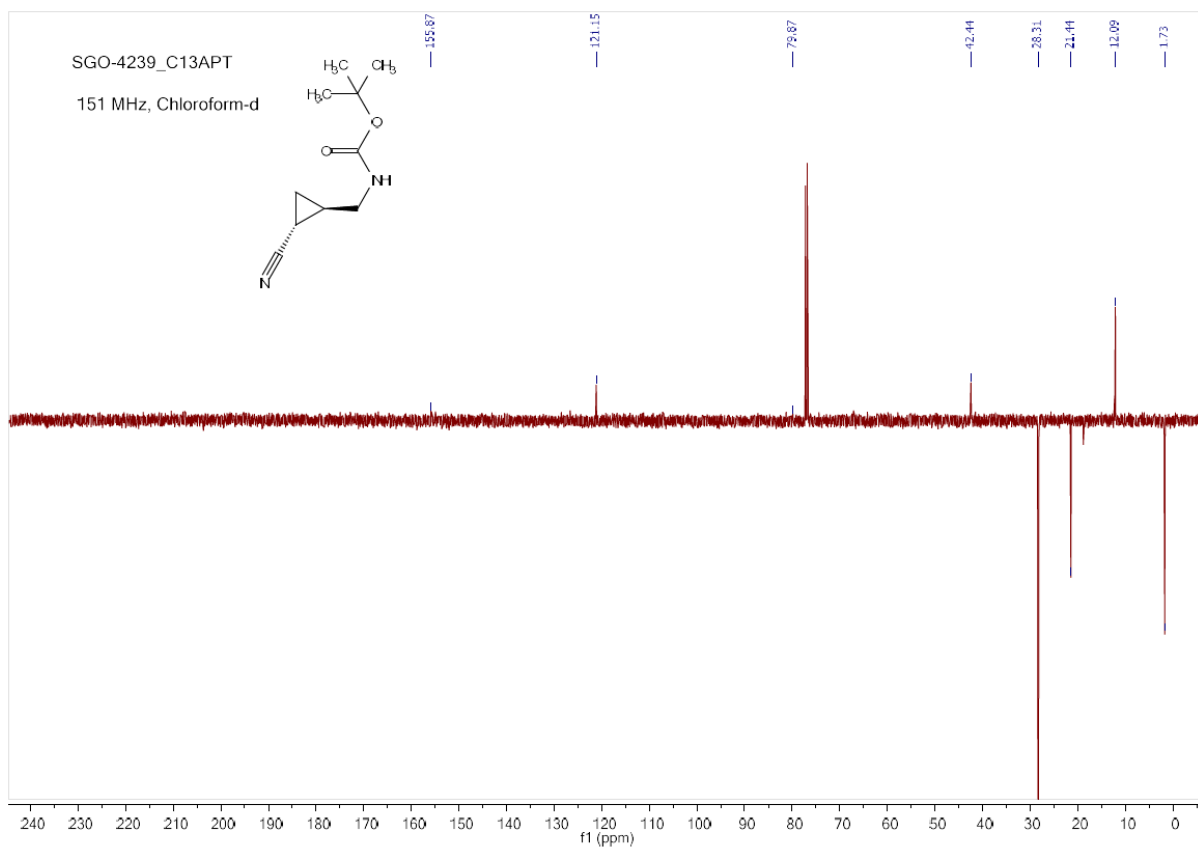
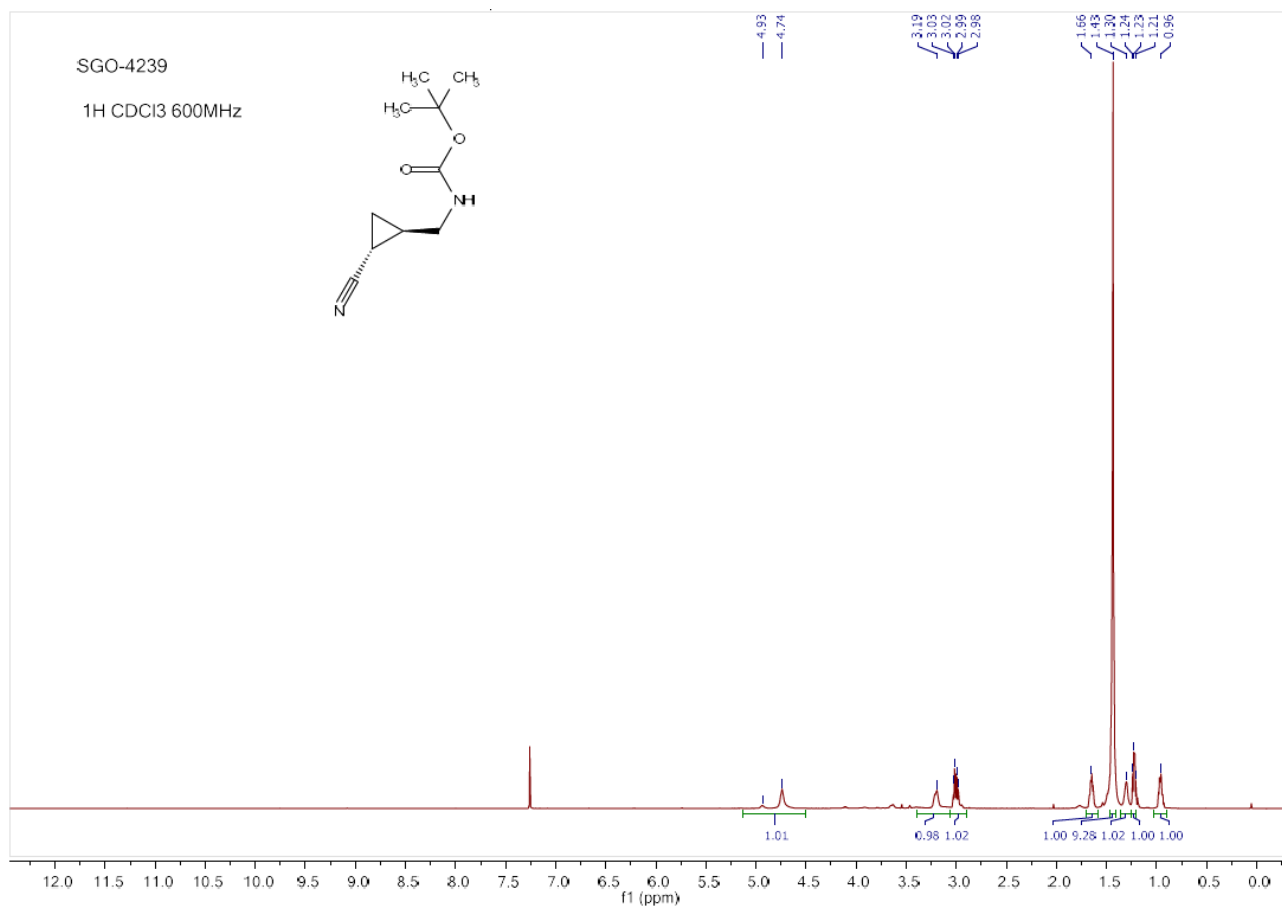
Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

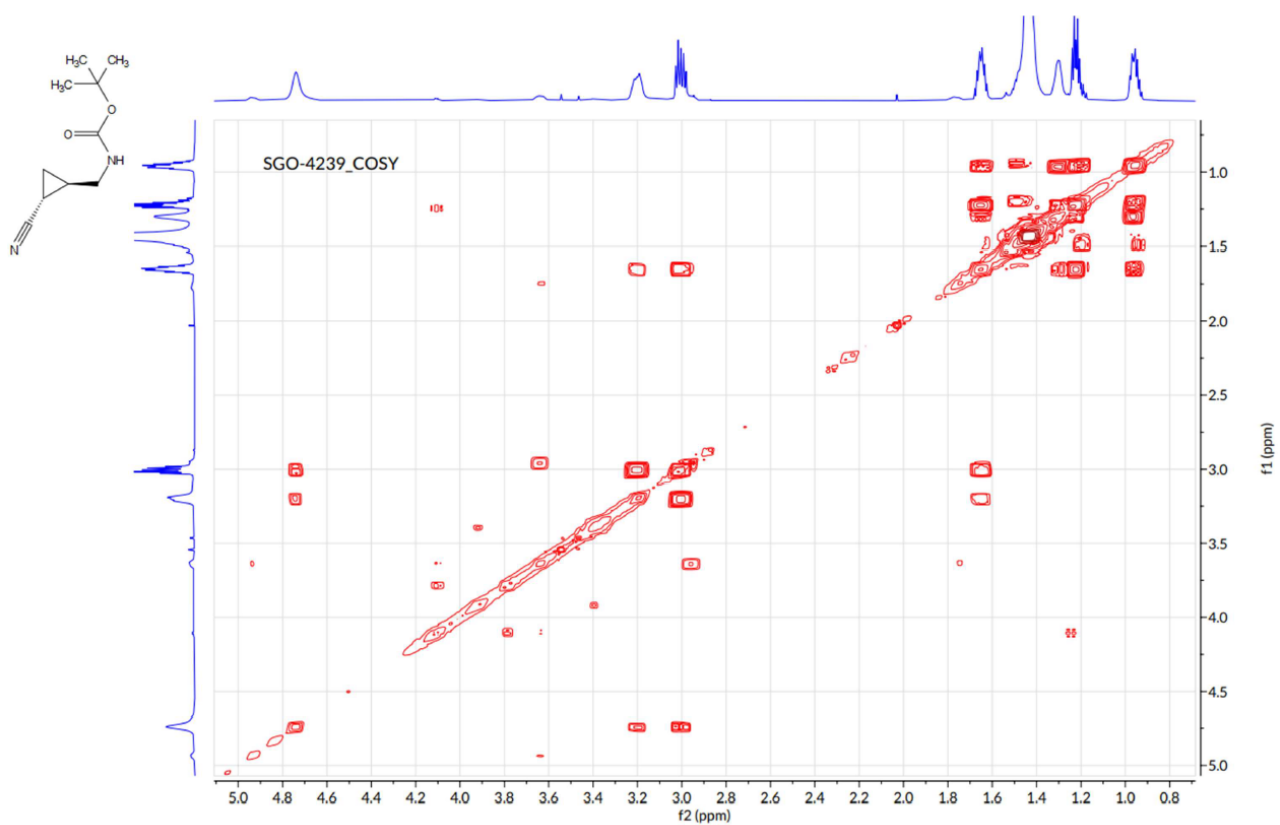
RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	44.996
20.7492	0.52	97			
24.1142	99.48	18719	2.52	1.16	

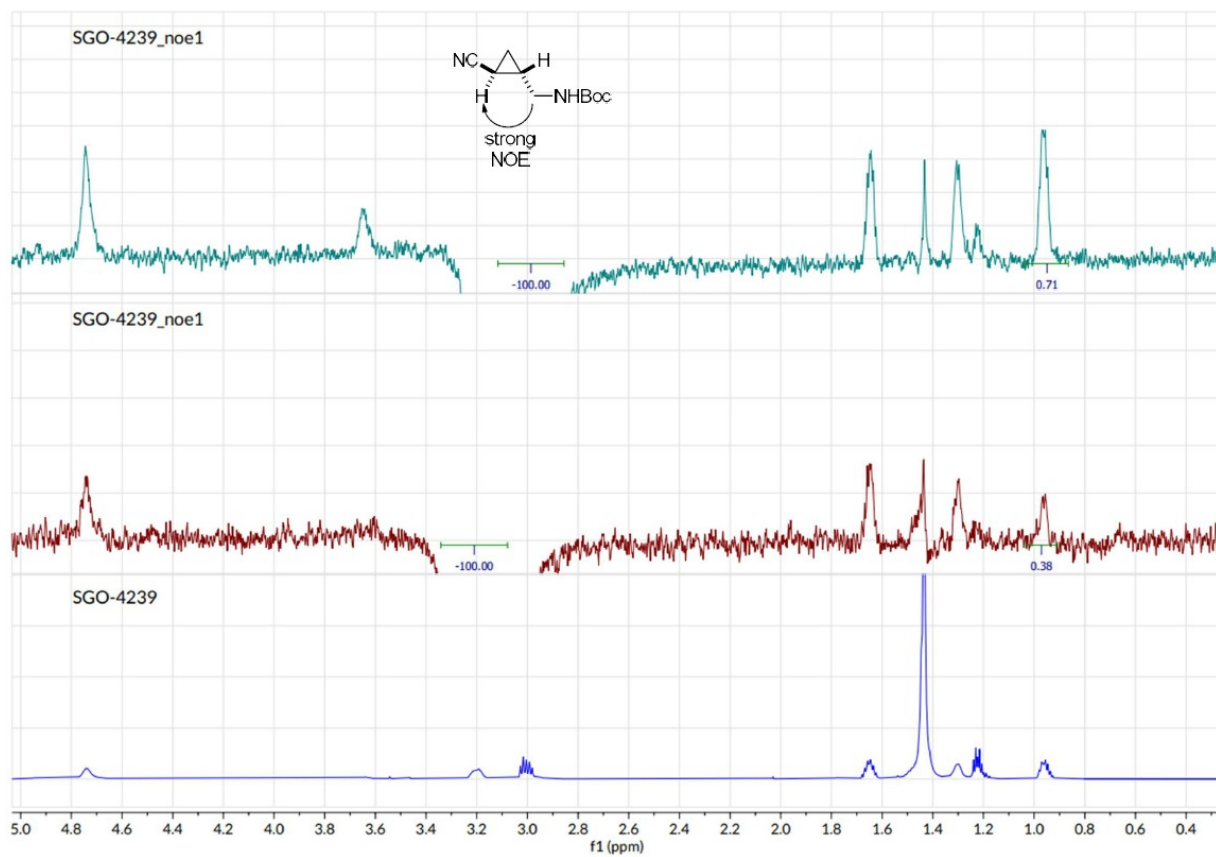
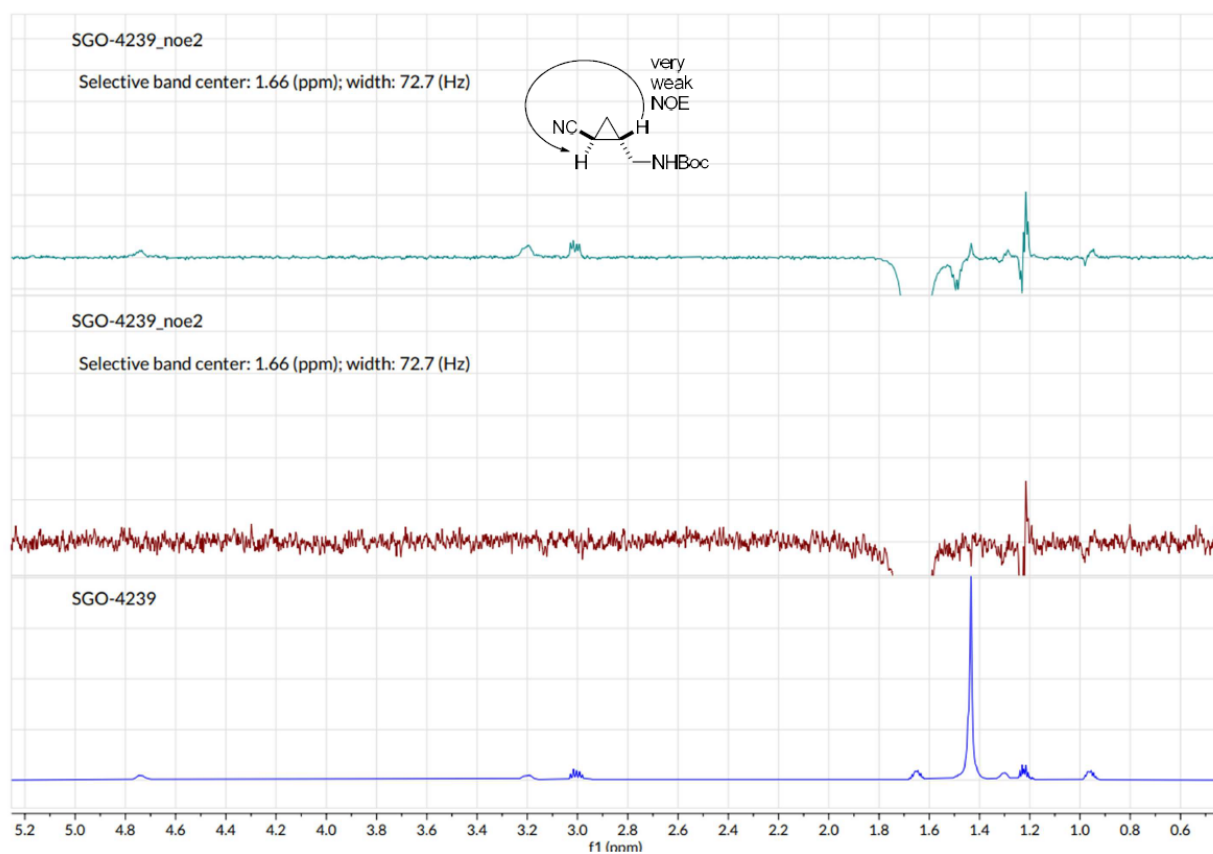
Signal: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	44.996
20.7342	0.56	93			
24.1032	99.44	16476	2.41	1.16	

^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HSQC та 1D NOE NMR сполуки 2.10







Додаток 2.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в іноземних фахових виданнях

1. Galavskyy, S.; Chernykh, A.; Liashuk, O.; Lesyk, D.; Shishkina, S. V.; Kliukovskyi, D.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O. 4-Azaspiro[2.3]hexane, an Overlooked Piperidine Isostere: Multigram Synthesis and Physicochemical and Structural Evaluation. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 18477–18486. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02390> **Q2** (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*)

2. Galavskyy, S.; Chernykh, A. V.; Klymenko, D. S.; Liashuk, O. S.; Shishkina, S. V.; Lesyk, D.; Nosyk, P.; Makhankova, V.; Borysko, P.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O. Multigram synthesis and physicochemical evaluation of (oxa)azaspiro[2.n]alkane building blocks. *Org. Chem. Front.* **2026**, *13*, 1106–1115. <https://doi.org/10.1039/D5QO01505G> **Q1** (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*)

Статті у електронних виданнях

3. Galavskyy, S. O.; Chernykh, A. V.; Druzhenko, T. V.; Shishkina, S. V.; Makhankova, V. G.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V. 5-Functionalized 2-Azahousanes: Synthesis and Core Stability Towards Chemical Transformations. *ChemRxiv* **2025**. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-tznnp> (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*)

Тези доповідей на конференціях

1. Sergiy Galavskyy, Anton Chernykh, Tetiana Druzenko, Valeriya Makhankova, Dmitriy Volochnyuk, Sergey Ryabukhin. Synthesis of 2-azabicyclo[2.1.0]pentane-5-carboxylic acid: A novel conformationally restricted β -proline analogue. ACS Spring 2024, New Orleans, USA - March 17–21, 2024. DOI: 10.1021/scimeetings.4c10569
2. Галавський С. О., Черних А. В., Маханькова В. Г., Друженко Т. В., Волочнюк Д. М., Рябухін С. В. Синтез 2-азабіцикло[2.1.0]пентан-5-карбонової кислоти: нового конформаційно обмеженого аналогу β -проліну. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня 2024 р., м. Ужгород
3. Галавський С. О.; Черних А. В.; Маханькова В. Г.; Ляшук О. С.; Волочнюк Д. М.; Рябухін С. В.; Григоренко О. О. 4-Азаспіро[2.3]гексан, недооцінений ізостер піперидину: мультиграмовий синтез, фізико-хімічна та структурна оцінка. *XVII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2025»*, 29 квітня, м. Харків
4. Галавський С. О., Клименко Д. С., Черних А. В., Ляшук О. С., Маханькова В. Г., Волочнюк Д. М., Сергій В. Рябухін, Григоренко О. О. Мультиграмовий синтез та дослідження фізико-хімічних параметрів похідних азаспіро[2.n]алканів. XV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, 7–10 жовтня 2025 р., м. Харків.
5. Oleksandr Liashuk, Sergiy Galavskyy, Anton Chernykh, Valeriya Makhankova, Daria Klymenko, Dmytro Volochnyuk, Serhiy Ryabukhin, Oleksandr Grygorenko. 4-Azaspiro[2.n]alkanes: Multigram synthesis, physicochemical and structural evaluation. ACS Spring 2026, Atlanta, USA - March 22–26, 2026. DOI: 10.1021/scimeetings.5c11659