

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
проф. Комаров Ігор Володимирович
Протокол № _____ засідання кафедри
від " _____ " _____ 20__ р.

**«ФОТОІНДУКОВАНИЙ СИНТЕЗ 1-
ІОДО-3-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ
БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАНУ»**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента спеціальності
102 Хімія
ОП «Хімія та наноматеріали»
Шама Вадима Андрійовича

Науковий керівник
проф. кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н. **Комаров Ігор Володимирович**

Робота виконана на базі НВП ТОВ «Єнамін»
Науковий консультант П. К. Михайлюк

Оцінка захисту роботи

Київ – 2022 р.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	4
Актуальність	4
Шляхи синтезу 1,3-заміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану.....	6
Синтез індукований широкосмуговим випроміненням	9
Синтез із використанням метиллітію	11
Синтез із використанням триетилборану.....	12
Синтез із використанням фоторедокс каталізатору.....	13
Висновки з літературного огляду	15
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ	16
Планування експерименту.....	16
Проведення та оптимізація реакції.....	17
Опис використаного обладнання.....	19
Порівняння із існуючими методами.....	20
Сфера використання синтетичного методу.....	22
РОЗДІЛ 3. ВИСНОВКИ	26
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	27
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	38
ДОДАТКИ.....	41

ВСТУП

З часів оптимізації синтезу [1.1.1]пропеллану [1] біцикло[1.1.1]пентильний фрагмент набуває все більшої популярності як з точки зору молекулярного дизайну, так і з точки зору медичної хімії. Особливу увагу він привернув до себе в якості «біоізостеру» пара заміщеного бензильного фрагменту. [2] Після публікацій F. Lovering [3][4], що представили світу концепцію «Escape from Flatland» темпи досліджень в галузі синтезу аналогів ліків із використанням біцикло[1.1.1]пентильного фрагменту значно прискорились. Методи синтезу будівельних блоків на його основі також стрімко розвинулись з того часу.

Існує вже немало прикладів речовин, де заміна фенільного фрагмента на біцикло[1.1.1]пентильний призвела до покращення властивостей з точки зору медицини [5], дослідження в цьому напрямку також не зупиняються, тож пошук нових шляхів та методів синтезу будівельних блоків наразі досить актуальний.

Нами було розроблено новий підхід до синтезу іодо-3-заміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану з використанням проточного фотореактору, побудованого на основі діодів із довжиною хвилі 365 нм. Метод не потребує використання жодних додаткових реактивів чи каталізаторів та є добре масштабованим.

Структурно робота складається з трьох розділів. Перший розділ — це літературний огляд, що включає обговорення існуючих методів синтезу аналогічних сполук. Наступний розділ складається з опису й обговорення результатів досліджень, а саме синтезу бібліотеки сполук. В третьому розділі представлені висновки цього наукового дослідження. Експериментальна частина даної роботи описана в четвертому розділі.

Ключові слова: ФОТОІНДУКОВАНИЙ СИНТЕЗ, 1-ІОДО-3-ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАНУ.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Фотохімія — це галузь хімії, що вивчає перетворення речовин під дією світла, вона розвивається вже понад сімдесят років та наразі є одним з найперспективніших розділів хімії [6]. Проточний синтез в свою чергу є потужним інструментом, що може бути використаний на будь яких масштабах від синтезу на реакторі-чипі до промислових масштабів [7][8]. Їх поєднання дозволило досягти дуже цікавих результатів в синтезі 1-іодо-3-заміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану.

Актуальність

В останні роки спостерігається чималий успіх у заміні пара заміщеного фенільного фрагменту на біцикло[1.1.1]пентильний.

Першою публікацією, що висвітлила таку біоізостеричну заміну є робота Antonia F. Stepan [5a]. Він та його команда здійснили синтез аналога інгібітора γ -секретази (BMS-708,163), замінивши фтор-фенільний фрагмент біцикло[1.1.1]пентильним, що призвело до значного покращення показників доступності, зокрема показники C_{max} та AUC виростили в 4 рази, показник Cl_{int} зменшився у приблизно 4 рази а $ElogD$ зменшився з 4.8 до 3.7 одиниць.



Рисунок 1. Структури аналога інгібітора γ -секретази (BMS-708,163)

В праці Pu, Q. та інших [5b], серед іншого, вдалось за допомогою такого підходу досягти зменшення показника $Per\ Cl_{int}$ приблизно в десять разів, Cl_u більш ніж у 15 разів та $A\text{Log}P$ з 5.3 до 3.3. При цьому показники IC_{50} зросли не більше ніж на 25%.

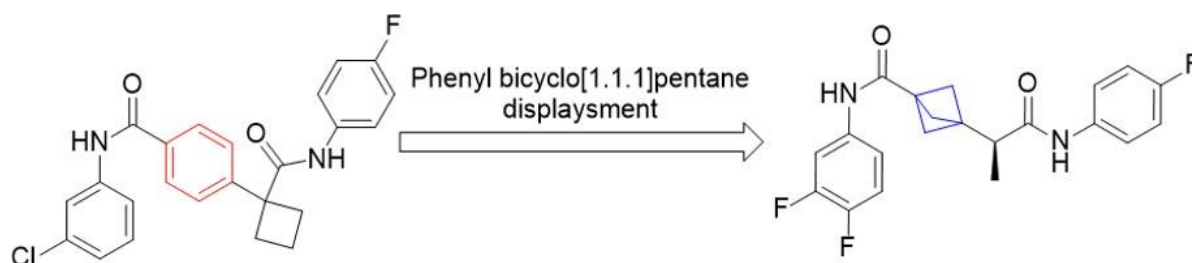


Рисунок 2. Структури потенціальних інгібіторів IDO1

В якості іншого прикладу, аналогічна заміна проведена групою Meason D. [5c] з речовиною darapladib призвела до зменшення pIC_{50} приблизно на 10%, збільшення кінетичної розчинності (CLND) в 9 разів, проникності (AMP) в 3 рази. При цьому ліпофільність зросла на 10%, що є небажаним результатом.

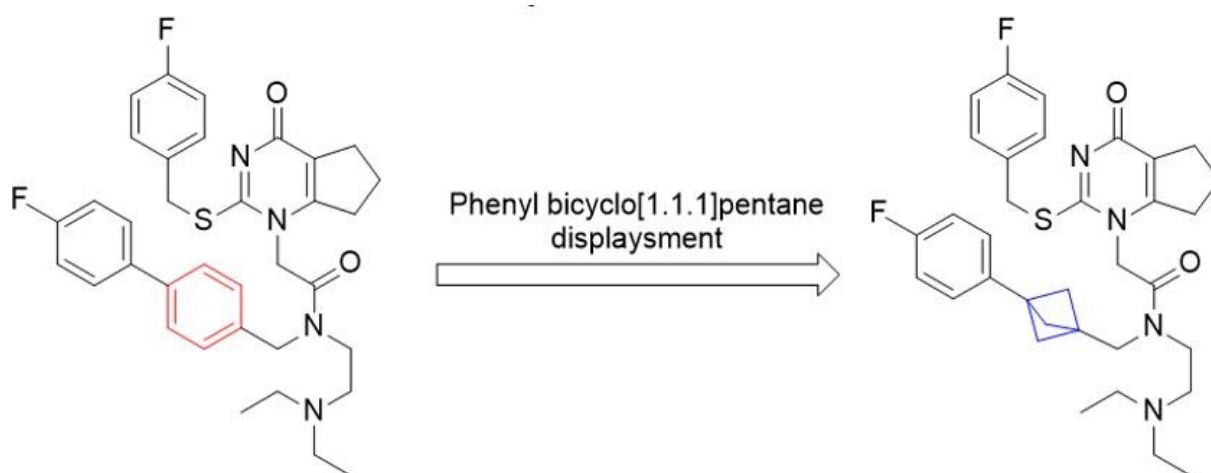


Рисунок 3. Darapladib та його аналог на основі біцикло[1.1.1] пентана

Ці приклади ілюструють наявність позитивних результатів в галузі використання біцикло[1.1.1] пентильного фрагмента в сфері розробки ліків. З них можна зробити висновок, що медична хімія потребує, і буде потребувати будівельні блоки на основі цього фрагменту. Тож ми вирішили розширити перелік доступних методів синтезу цих блоків завдяки використанню технології проточного синтезу вкупі із фотохімією.

Шляхи синтезу 1,3-заміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану

Перші спроби функціоналізації [1.1.1]пропеллану проводились ще наприкінці 80-х років милого сторіччя. В своїй роботі К.В. Wiberg та S.T. Wiberg [9] досягли значних успіхів в монофункціоналізації, але їх підхід не давав змогу отримати 1,3-заміщені похідні.

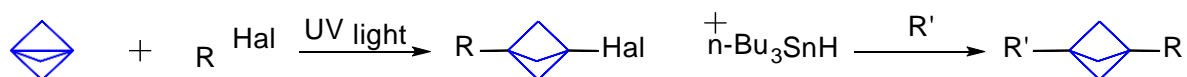


Рисунок 4. Схема синтезу монофункціоналізованих похідних біцикло[1.1.1]пентану К.В. Wiberg та S.T. Wiberg

Кількість отриманих субстратів також була відносно не велика, але майже всі основні функціональні групи були успішно введені в молекулу.

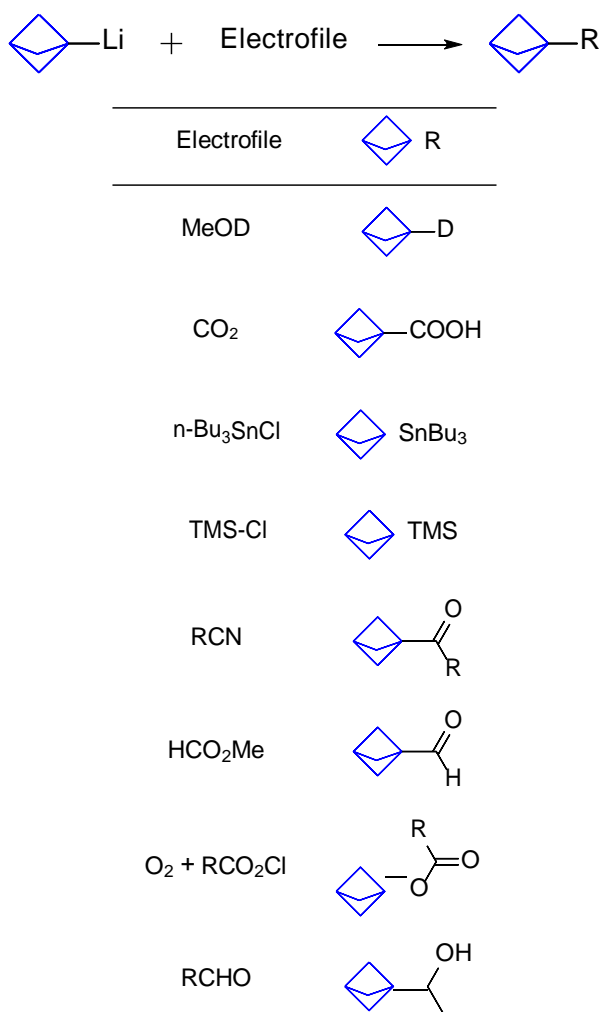


Рисунок 5. Таблиця електрофілів та продуктів їх реакції із 1-

біцикло[1.1.1]пентил літієм

Після оптимізації отримання самого [1.1.1]пропеллану почались більш обширні експерименти з його функціоналізації. Були досліджені радикальні реакції, з використанням каталізаторів, та без них, реакції із використанням перехідних металів [10]. Були синтезовані велика кількість різноманітних субстратів, однак метод запропонований авторами мав деякі недоліки – потреба в отриманні чистого [1.1.1]пропеллану, що є дуже нестабільною речовиною, та неможливість масштабування синтезів для отримання десятків грам продукту.

Однак вже в цій роботі був продемонстрований дуже важливий приклад реакційної здатності [1.1.1]пропеллану – реакції із похідними йоду, та із самим йодом.



Рисунок 6. Схема реакції [1.1.1]пропеллану із йодом.

Перші приклади того, що 1-іодо-3-заміщені похідні біцикло[1.1.1]пентану можуть бути ефективно вжиті в синтезах із використанням металоорганічних сполук, для отримання дизаміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану, були представлені Stibor Mazal та ін. в роботі присвяченій синтезу молекулярних машин. [11]

Вони продемонстрували, що 1-іодо-3-фенілбіцикло[1.1.1]пентан, а також похідна 1,3-диіодобіцикло[1.1.1]пентану – диіодо[2]стафан можуть успішно приймати участь у галоген-літієвому обміні із трет-Бутиллітієм.

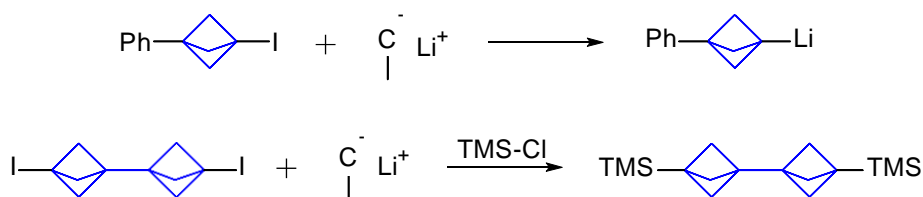


Рисунок 7. Схема реакцій 1-іодо-3-фенілбіцикло[1.1.1]пентану та диіодо[2]стафану із трет-Бутиллітієм.

В своїй роботі присвяченій фторовмісним пептидним маркерам Павло Костянтинович Михайлюк також використав цей метод, чим продемонстрував перспективність отримання будівельних блоків для медичної хімії саме шляхом галоген літєвого обміну із 1-іодо-3-заміщеними похідними біцикло[1.1.1]пентану [12].

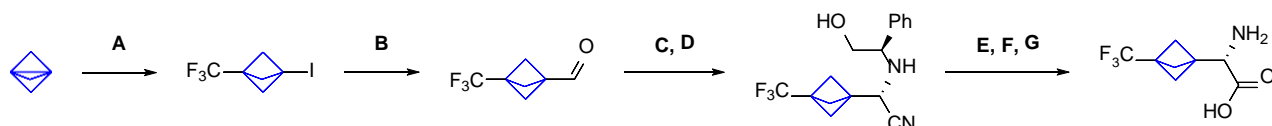
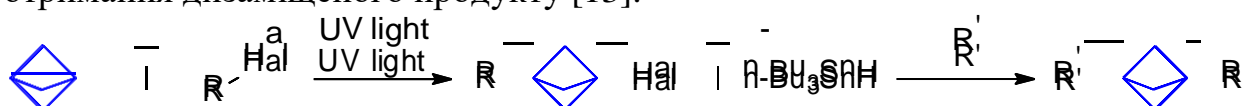


Рисунок 8. Схема синтезу фторовмісної амінокислоти на основі біцикло[1.1.1]пентану. Умови реакцій: а) CF_3I , pentane, RT, 20 h; б) $t\text{-BuLi}$, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, CH_3OCHO , Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to RT, 3 h; в) (R)- α -phenylglycinol, CH_2Cl_2 , RT, 2 h; г) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, RT, 10 h; д) MeOH , reflux, 3 h; е) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min; ж) 6M HCl , reflux, 2 h.

Синтез індукований широкосмуговим випроміненням

Перші синтези по приєднанню алкіл галогенідів до [1.1.1]пропеллану проводились ще у 90-х роках минулого сторіччя. Kaszynski, P. та інші змогли отримати достатньо широкий спектр сполук, що потім відновлювали за допомогою $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ до відповідних монозаміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану або радикально приєднували інші замісники задля отримання дизаміщеного продукту [13].



$R\text{-Hal}$	R'	$R'\text{-[1.1.1]C}_5\text{H}_7\text{-R}$	overall yield, %
$\text{BrCH}_2\text{COOMe}$	-	$\text{H-[1.1.1]C}_5\text{H}_7\text{-CH}_2\text{COOMe}$	46
$\text{BrCH}(\text{COOEt})_2$	-	$\text{H-[1.1.1]C}_5\text{H}_7\text{-CH}(\text{COOEt})_2$	42
ICH_2COOEt	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH=CH}_2$		24
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{I}$	$\text{CH}_2=\text{CCl}_2$		36
	$\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}$		39
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{I}$	MeCOCOMe	$\text{MeOC-[1.1.1]C}_5\text{H}_7\text{-n-C}_5\text{H}_{11}$	43
PhCOCH_2I	MeCOCCF_3		39
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{I}$	MeCOCN	$\text{NC}(\text{HO})\text{MeC-[1.1.1]C}_5\text{H}_7\text{-n-C}_5\text{H}_{11}$	35
	MeCOCOOMe		49

Рисунок 9. Схема реакції [1.1.1]пропеллану із галоген похідними алкенів та подальшого радикального заміщення іода, таблиця замісників.

Реакція [1.1.1]пропеллану із алкіл йодидами проводилась за допомогою широкосмугового випромінення лампи 450 Вт ртутної лампи, в посуді Pyrex. [1.1.1]пропеллан був синтезований та використаний у вигляді 3% розчину у діетиловому етері, вихід реакції підраховували на основі кількості прекурсора [1.1.1]пропеллана.

Іншим цікавим прикладом приєднання замісників до [1.1.1]пропеллану є робота Садової Н.К. [14] в якій було досліджено реакції [1.1.1]пропеллану із мезил хлоридом, тозил хлоридом та сульфурил хлоридом під дією широкосмугового випромінення. Нажаль, немає даних щодо потужності використаної лампи або типу скла, з якого був виготовлений посуд, але відомо, що реакції із мезил та тозил хлоридами були проведені у пентановому розчині [1.1.1]пропеллану, в той час як реакція із сульфурил хлоридом проводилась у гексані.

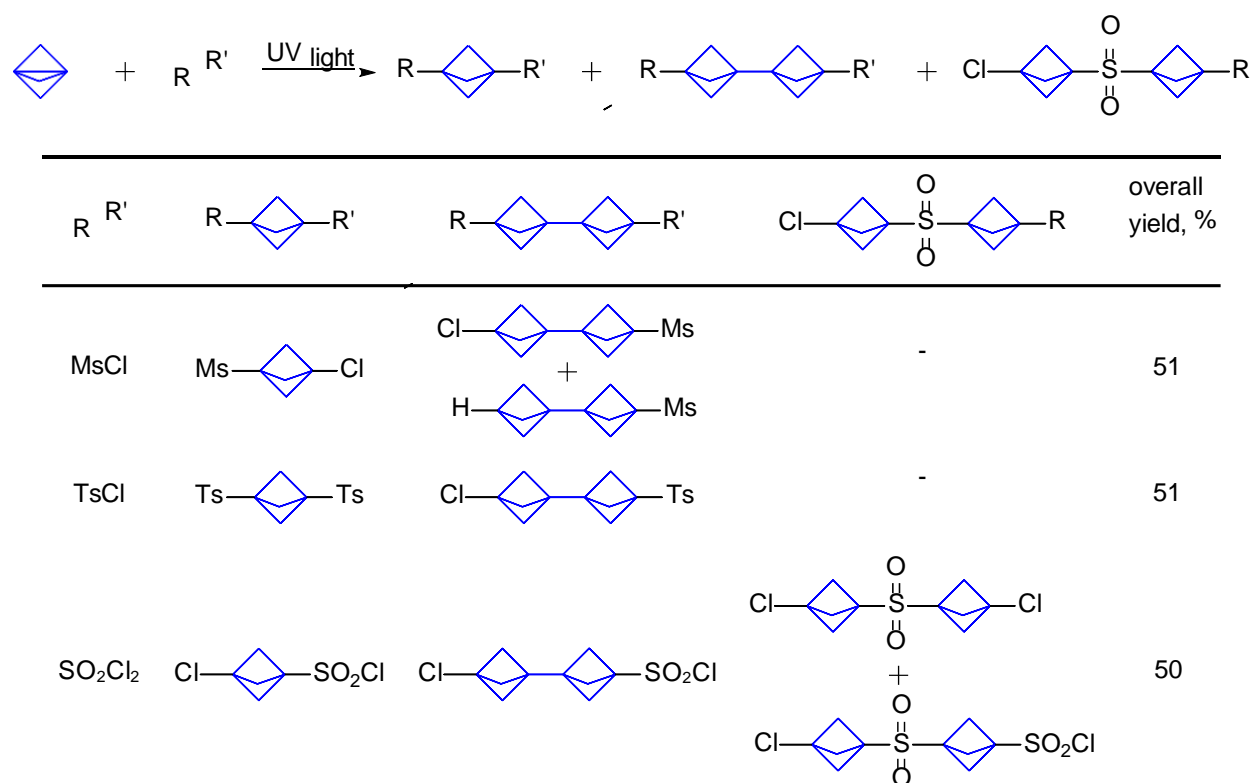


Рисунок 10. Схема реакції [1.1.1]пропеллану із мезил хлоридом, тозил хлоридом та сульфурил хлоридом, таблиця замісників та продуктів.

Як можна бачити із таблиці, в таких умовах утворюється складна суміш речовин, з яких, як свідчить загальний вихід реакцій, були відокремлені та ідентифіковані лише декілька, що унеможливило використання цього методу в якості стабільного шляху синтезу.

Синтез із використанням метиллітію

В своїй публікації, присвяченій каталітичному сполученню похідних [1.1.1]пропеллану із арил галогенідами [15] Messner M. висвітлив синтез серії сполук завдяки використанню метиллітію.

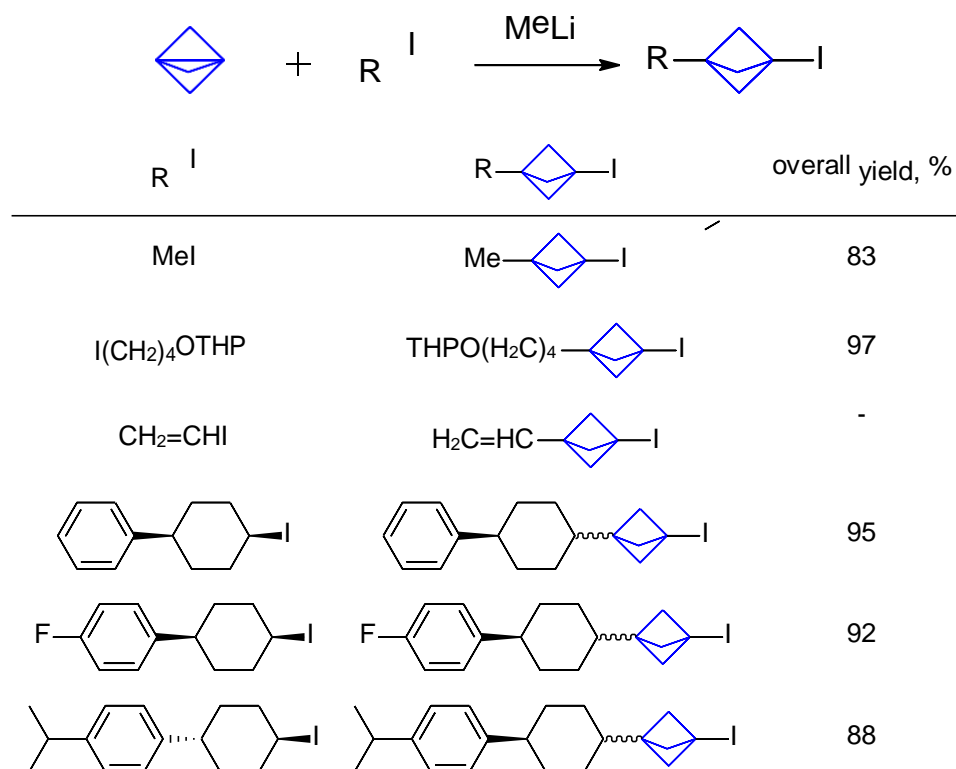


Рисунок 11. Схема реакції [1.1.1]пропеллану із алкіл йодідами із використанням метиллітію, таблиця з деякими замісниками.

Всього було випробувано 16 замісників, з яких всі дали очікуваний продукт із виходом 10 - 95% окрім тих, де йод був в алільному положенні, у випадку цих речовин був отриманий 1-іодо-3-метил біцикло[1.1.1]пентан.

Виходячи з поданих авторами даних, виходи реакції задовільні, однак використання небезпечного реактиву, що не толерує величезну кількість функціональних груп є недоліком такого підходу.

Існують також інші приклади використання цього синтетичного підходу, але вони здебільшого сконцентровані на синтезі 1-іодо-3-метилбіцикло[1.1.1]пентану [16, 17].

Синтез із використанням триетилборану

Як вже згадувалось раніше – популярність біцикло[1.1.1]пентанового фрагменту, а як наслідок і інтенсивність пошуків нових методів отримання його похідних, дуже зросли в останньому десятиріччі. Проривною роботою в останньому можна назвати публікацію D. F. J. Caputo [18] в якій висвітлено новий ефективний метод приєднання алкіл галогенідів до [1.1.1]пропеллану. Автори пропонують використання триетилборану в якості радикального ініціатору. Використання цього реагенту в каталітичній кількості дозволило проводити синтез при кімнатній температурі, значно розширило перелік функціональних груп, що можуть бути присутні в галогеніді, на відміну від методу із використанням широкосмугового випромінювання не потрібно використовувати очищений [1.1.1]пропеллан та кварцовий посуд задля досягнення задовільних виходів.

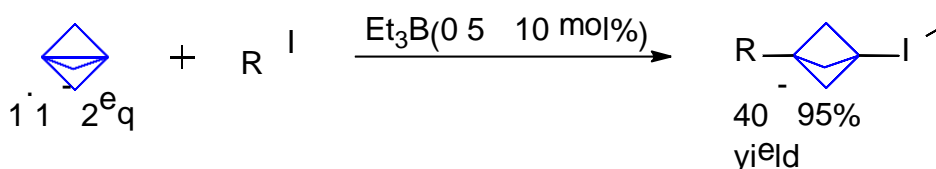


Рисунок 12. Схема реакції [1.1.1]пропеллану із алкіл йодидами із використанням триетилборану в якості радикального ініціатора

Серед недоліків методу можна відмітити те, що триетилборан є дуже отруйною та самозаймистою речовиною. Також, попри в загальному

задовільні виходи реакції, досить часто спостерігається наявність серед побічних продуктів похідних [n]стаффанів, які в більшості випадків дуже важко відокремити від цільової речовини через нестабільність продукту. Останнім недоліком є використання достатньо великої кількості [1.1.1]пропеллану – до 2х еквівалентів відносно йодиду, що водночас може бути причиною утворення [n]стаффанів.

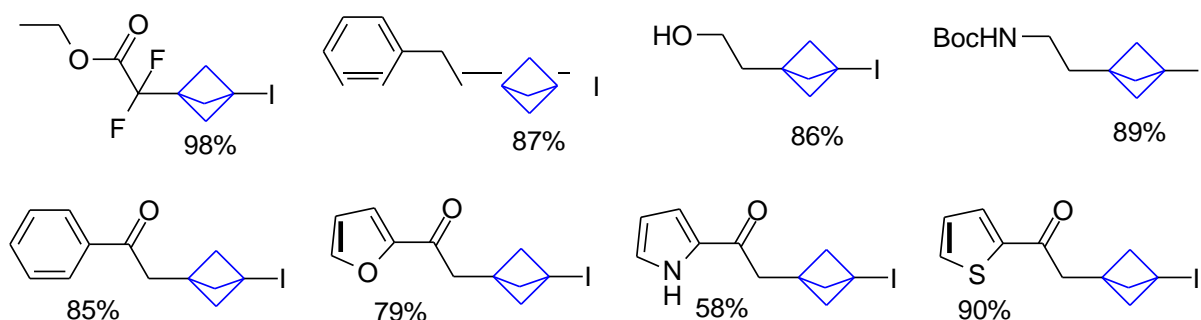


Рисунок 13. Приклади продуктів реакції [1.1.1]пропеллану із алкіл йодидами із використанням триетилборану в якості радикального ініціатора

На рисунку представлена лише частина отриманих авторами речовин, в цілому було отримано 24 речовини.

Синтез із використанням фоторедокс каталізатору

Вже через рік після публікації методу із використанням триетилборану з'явилась не менш важлива, з синтетичної точки зору, робота Jeremy Nugent [19]. Автори доповіли про новітній метод приєднання йод похідних до [1.1.1]пропеллану, причому цього разу перелік речовин значно розширився завдяки можливості приєднувати арил та гетероарил йодидів, а також ненасичених похідних алкіл йодидів. Метод полягає у використанні в якості радикального ініціатора фоторедокс каталізатора та світла із довжиною хвилі 450 нм. В той час як таке світло саме по собі не має достатньо енергії для ініціації реакції, ретельно підібраний авторами каталізатор fac-Ir(ppy)₃

дозволяє досягнути задовільних виходів у м'яких умовах синтезу із низьким ризиком утворення в якості побічних продуктів [n]стаффанів. Іншою перевагою цього методу над використанням широкосмугового випромінювання є значно менша потужність обладнання, що необхідно для синтезу – 18 Вт LED лампа у випадку авторів.

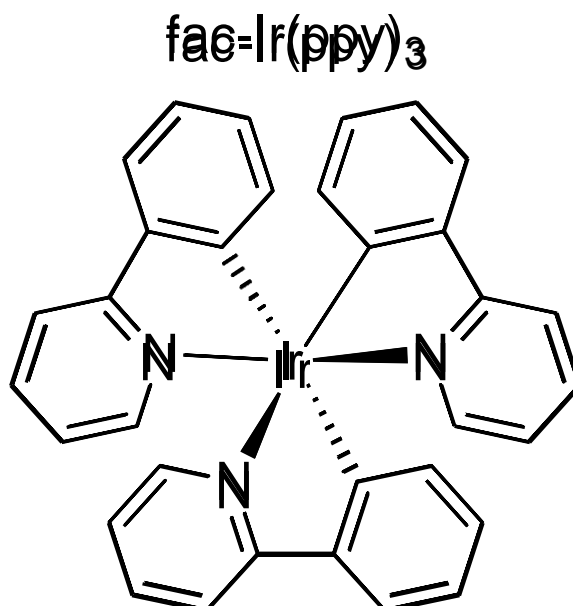


Рисунок 13. Фоторедокс каталізатор fac-Ir(ppy)₃

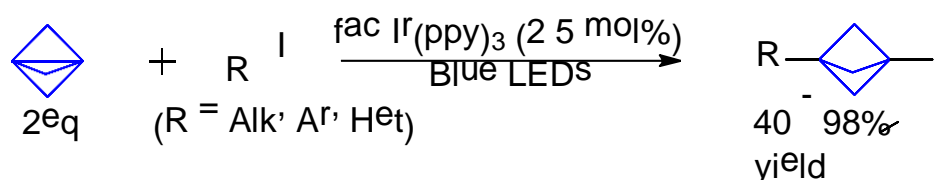


Рисунок 15. Схема реакції [1.1.1]пропеллану із йодидами із використанням fac-Ir(ppy)₃ та світла із довжиною хвилі 450нм

Недоліками є потреба використання в якості розчинника трет-Бутил нітрилу, який є відносно не розповсюдженим в синтетичних лабораторіях, безпосередньо використання каталізатору. Крім того, фізичний аспект проходження фотохімічної реакції в звичайному реакторі унеможлиблює масштабування процесу без суттєвих змін в конструкції обладнання задля збільшення площі опромінення.

Нижче представлені приклади отриманих авторами сполук, всього було

отримано 59 сполук із виходами в діапазоні 40 – 98%.

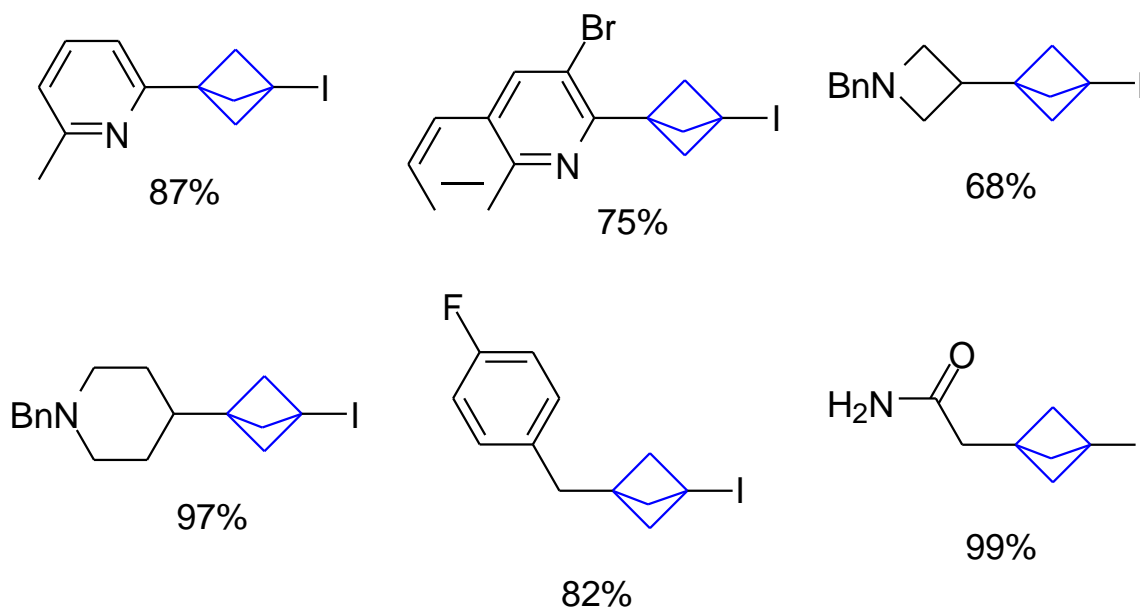


Рисунок 16. Приклади продуктів реакції [1.1.1]пропеллану із йодидами із використанням $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ та світла із довжиною хвилі 450нм

Висновки з літературного огляду

Не зважаючи на довгу історію розвитку методів отримання похідних [1.1.1]пропеллану лише в останні чотири роки були розроблені дійсно ефективні та наразі широкоживані методи, які, як і будь які інші, мають свої недоліки.

З огляду на це ми вирішили розробити новий ефективний та масштабований метод приєднання йод похідних до [1.1.1]пропеллану, це і стало метою даної роботи.

РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

Планування експерименту

Взявши до уваги той факт, що попередні ефективні методи спирались на використання радикальної ініціації процесу, ми вирішили, що варто працювати в тому ж напрямку, але змінити підхід до самої ініціації.

Опромінення реакційної суміші є гарним варіантом, але використання широкопсмугової лампи приводить до ряду побічних продуктів, і потребує використання кварцового скла, в той час як використання світла з довжиною хвилі 450 нм не дає результату без фоторедокс каталізатора. Нашу увагу привернуло світло із довжиною хвилі 365 нм, воно має більшу енергію ніж 450 нм, а також проникає крізь низку матеріалів значно краще за широкопсмугове випромінення.

З огляду на те, що метод розроблявся із розрахунку на гарну масштабованість, було прийнято рішення одразу працювати із використанням проточних реакторів, цей підхід має деякі переваги над синтезом у звичайному реакторі, а саме:

1. Зменшення потужності випромінювальної устатки.
2. Більша площа опромінення за рахунок використання тонких трубок.
3. Зручний контроль умов реакції за рахунок зміни температури та швидкості потоку сучасним обладнанням.
4. Майже необмежені можливості масштабування реакції за рахунок зміни об'єму резервуарів із вихідною сумішшю та продуктом.

Проведення та оптимізація реакції

Були поставлені такі цілі:

1. Провести реакцію за умов опромінення світлом із довжиною хвилі 365 нм в проточному реакторі без використання додаткових ініціаторів.
2. Максимально спростити процес постановки синтезу.
3. Оптимізувати умови реакції задля отриманні максимальної конверсії за мінімальний проміжок часу.
4. Визначити функціональні групи, що толеруються умовами реакції.
5. Масштабувати реакцію задля отримання великих кількостей речовини за мінімальний проміжок часу.

В якості речовини для відпрацювання методики було обрано речовину **1**, по-перше через наявність достатньої кількості чистої речовини і по-друге через відсутність функціональних груп.

Був проведений пробний експеримент, за результатами якого виявилось, що обрана ідея працездатна, а отже потрібно оптимізувати умови.

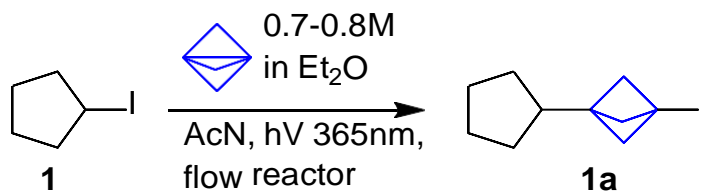


Рисунок 17. Схема реакції [1.1.1]пропеллану із речовиною **1** із використанням світла із довжиною хвилі 365 нм

З метою оптимізації умов була проведена серія експериментів (Таблиця 1), за результатами якої було встановлено оптимальні умови реакції.

№ експерименту	T _{кулера} °C	T _{на виході} °C	Rt, хв	Конверсія йодиду, %	Потужність LED, %	Вихід, %
1	16	26	5	40	75	21
2	16	26	7,5	58	75	25
3	16	26	10	76	75	29
4	16	26	10	100	100	24
5	5	15	10	100	100	30
6	0	10	10	100	100	34
7	-10	0-1	10	100	100	40
8	-15	-4	10	100	100	36

Таблиця 1. Оптимізація реакції на тестовій речовині.

Виходячи з результатів роботи по оптимізації умов, були зроблені висновки:

1. Оптимальна температура робочої зони реактора під час синтезу дорівнює приблизно 0 °C.
2. Оптимальна потужність LED на даній установці 100%.
3. Оптимальний час знаходження речовини в робочому об'ємі реактора 10 хв.

В ході оптимізаційної роботи не були досліджені такі параметри як концентрація йодиду та кількість еквівалентів [1.1.1]пропеллану. Це було зроблено тому, що ми вирішили використовувати чітко 1.3 еквіваленти [1.1.1]пропеллану, та спростити процес на стільки, на скільки це можливо шляхом підбора параметрів апаратури.

Отже [1.1.1]пропеллан використовувався у вигляді розчину в діетиловому етері із домішками діетоксиметану та бромометану який ніяк не очищувався після отримання. Отримувався він із концентрацією в межах 0.7 - моль/літр, що встановлювалось завдяки титруванню на йод або фенілтіол. До суміші алкіл йодиду та [1.1.1]пропеллану додатково додавався ацетонітрил об'ємом приблизно 20% від діетилового етеру.

Всі операції із розчином [1.1.1]пропеллану виконувались виключно в тоці Аргону. Реакційна суміш не дегазувалась додатково перед реакцією.

Опис використаного обладнання

Лабораторне обладнання, на якому проводився підбір умов та в подальшому проводились синтети на маси йодидів менші за 5 г. складається з блоку керування та живлення фотоелементів, холодильної установки фірми Huber, спіралі виробленої з FEP (Altafluor 200) з об'ємом 8,65 мл, внутрішнім діаметром 1,5875 мм, та безпосередньо масиву LED потужністю 400 Вт.



Рисунок 18. Фото малої установки. Зліва спіраль фото реактора, по центру блок опромінення, блок керування із іншим видом тримача, справа холодильна установка.

Для синтезів на більші маси йодидів використовувався інший фотореактор, принципова будова якого не відрізняється від першого варіанта, за винятком декількох деталей:

1. Спіраль має робочий об'єм 160 мл та внутрішній діаметр 4,7625 мм.
2. Потужність LED складає 2 кВт.
3. Охолодження LED та спіралі виконується окремими холодильними установками.



Рисунок 19. Фото великої установки. Зверху зліва спіраль реактора та масив LED, справа резервуари з вихідною сумішшю та продуктом. Знизу загальний план установки, зліва та справа холодильні установки Huber, в центрі стійка із реакторами, керуючим блоком та блоками живлення.

Обидві установки вироблені на Enamine Ltd.

Порівняння із існуючими методами

Задля порівняння нашого методу із існуючими на цей час було проведено дві серії реакцій із використанням в якості йодидів речовин **1**

(Таблиця 2) та **3** (Таблиця 3). В якості каталізатору при використанні світла із довжиною хвилі 450 нм був використаний $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{Me})\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ через недоступність $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$.

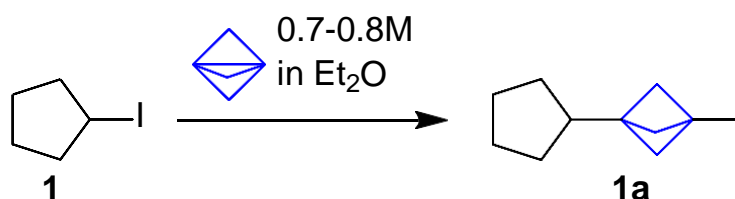


Рисунок 20. Загальна схема реакції [1.1.1]пропеллану із речовиною **1**.

Вихідна речовина	Загрузка, г	Метод ініціації	Вихід, %
1	5	-	22,17
1	5	I_2 , cat	41,2
1	5	BEt_3	35
1	5	hV 365nm	38
1	5	hV 450nm + кат.	17
1	5	MeLi	32

Таблиця 2. Порівняння доступних методів на речовині **1**.

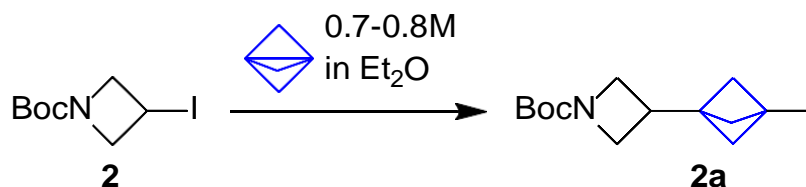


Рисунок 21. Загальна схема реакції [1.1.1]пропеллану із речовиною **3**.

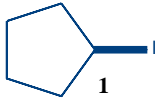
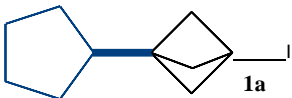
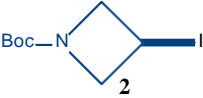
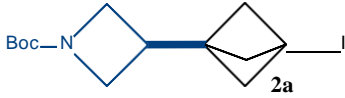
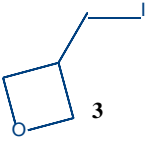
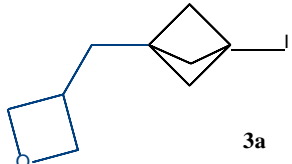
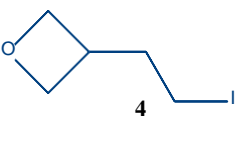
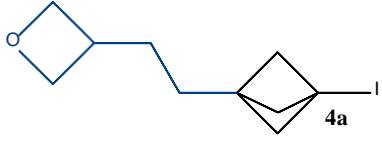
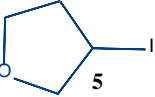
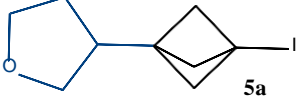
Вихідна речовина	Загрузка, г	Метод ініціації	Вихід, %
2	2	-	71
2	2	I_2 , cat	100
2	2	BEt_3	95
2	2	hV 365nm	100
2	2	hV 450nm + кат.	67,4
2	2	MeLi	53,5

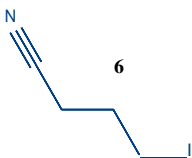
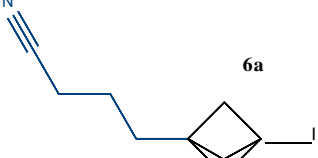
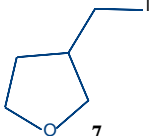
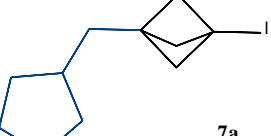
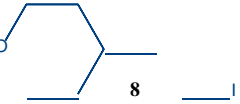


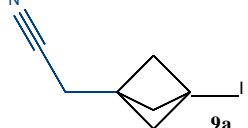
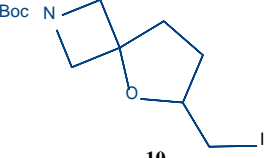
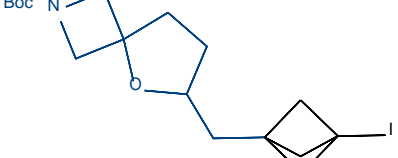
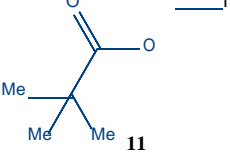
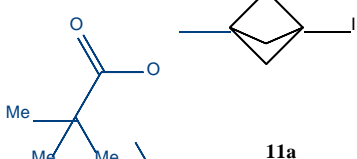
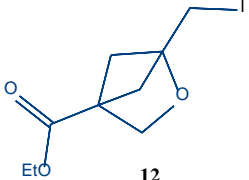
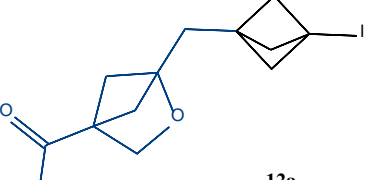
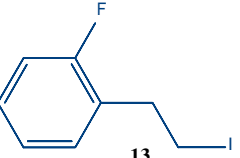
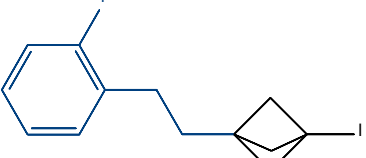
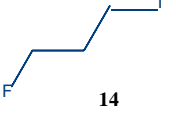
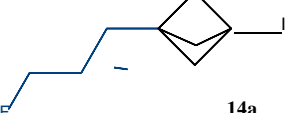
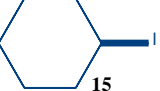
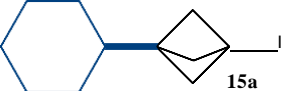
Таблиця 3. Порівняння доступних методів на речовині **3**.


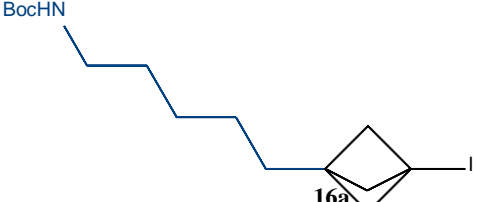
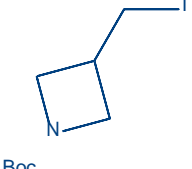
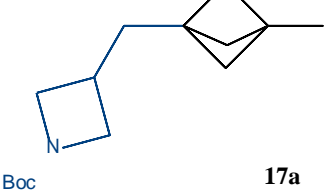
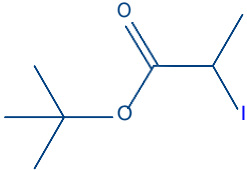
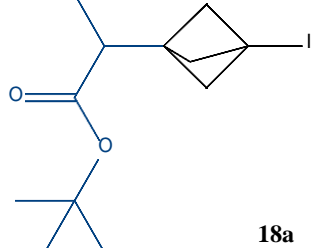
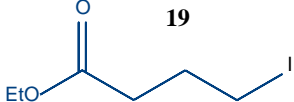
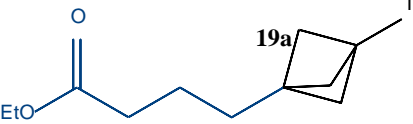
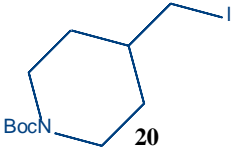
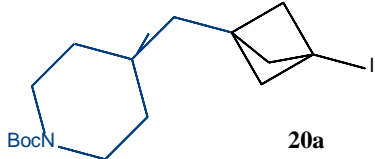
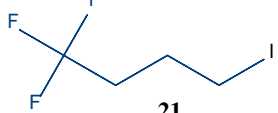
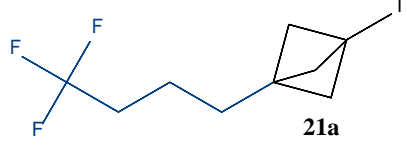
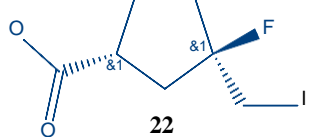
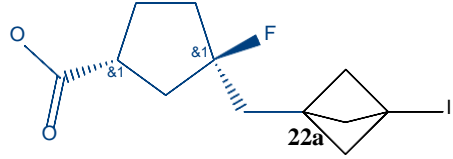
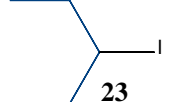
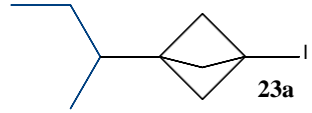
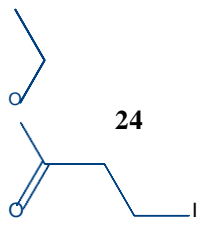
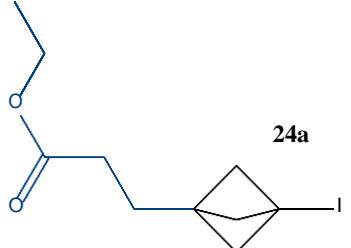
Після порівняння методів з отриманих результатів можна зробити висновок, що наш метод дає змогу отримати виходи на рівні із іншими, раніш згаданими, але не потребує роботи із самозаймистими речовинами, кварцовим посудом, використання каталізаторів та жодної обробки реакційної суміші окрім концентрації.

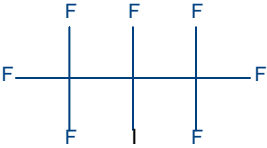
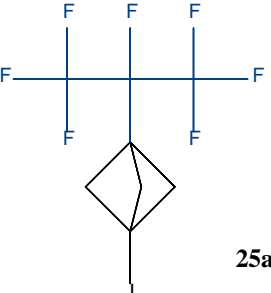
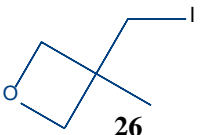
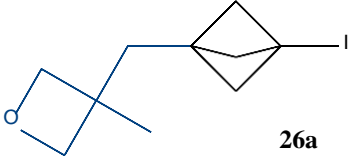
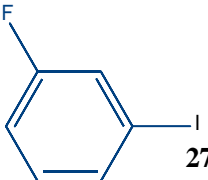
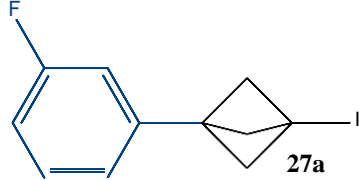
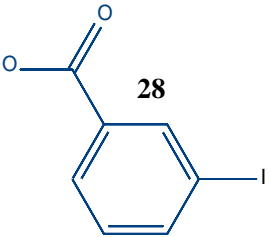
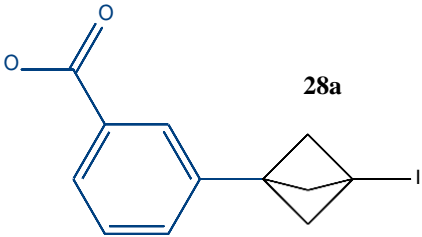
Сфера використання синтетичного методу

Маючи оптимізований метод, ми вирішили перевірити реакцію на інших речовинах, аби встановити межі її використання (Таблиця 4). В ході роботи було виявлено, що наявність в альфа положенні до йоду електронегативної групи активізує зв'язок С-І достатньо для проходження реакції без ініціації та з задовільним виходом, стерично утруднені речовини реагують значно гірше, ароматичні йодиди не вступають в реакцію без використання каталізатора, виключеннями є активні до нуклеофільного заміщення положення гетероароматичних сполук, що реагують без ініціації.

Йодид	Продукт	Вихід ^a , %
 1	 1a	40
 2	 2a	100
 3	 3a	77
 4	 4a	77
 5	 5a	20

 6	 6a	76
 7	 7a	79
 8	 8a	68.8
 9	 9a	80
 10	 10a	47.2
 11	 11a	82.16 /
 12	 12a	38.8
 13	 13a	71.4
 14	 14a	84 ^b
 15	 15a	88.2

 <p style="text-align: center;">16</p>	 <p style="text-align: center;">16a</p>	56.3
 <p style="text-align: center;">17</p>	 <p style="text-align: center;">17a</p>	90 ^c
 <p style="text-align: center;">18</p>	 <p style="text-align: center;">18a</p>	56.3 ^{d1} 57.2 ^{d2}
 <p style="text-align: center;">19</p>	 <p style="text-align: center;">19a</p>	63.3
 <p style="text-align: center;">20</p>	 <p style="text-align: center;">20a</p>	93 ^e
 <p style="text-align: center;">21</p>	 <p style="text-align: center;">21a</p>	89
 <p style="text-align: center;">22</p>	 <p style="text-align: center;">22a</p>	34 ^f
 <p style="text-align: center;">23</p>	 <p style="text-align: center;">23a</p>	44
 <p style="text-align: center;">24</p>	 <p style="text-align: center;">24a</p>	85 ^g

 <p style="text-align: center;">25</p>	 <p style="text-align: center;">25a</p>	30
 <p style="text-align: center;">26</p>	 <p style="text-align: center;">26a</p>	73
 <p style="text-align: center;">27</p>	 <p style="text-align: center;">27a</p>	0
 <p style="text-align: center;">28</p>	 <p style="text-align: center;">28a</p>	0

Таблиця 4. Перелік йодидів що були використані для перевірки сфери застосування методу та продуктів реакцій із виходами.

- a) стандартне завантаження 5 г йодиду; b) завантаження 300 г;
 c) завантаження 400 г; d1) завантаження 5 г, ініціація каталітичною кількістю йоду; d2) завантаження 300 г, ініціація каталітичною кількістю йоду; e) завантаження 360 г;
 f) отримати чистий зразок не вдалось, речовина дуже нестійка;
 g) завантаження 246 г.

РОЗДІЛ 3. ВИСНОВКИ

1. Було доведено, що алкіл йодиди можуть бути приєднані до [1.1.1]пропеллану із використанням світла із довжиною хвилі 365нм та без використання каталізаторів.
2. Методика була оптимізована для отримання оптимальних виходів за мінімальний проміжок часу.
3. Була встановлена сфера використання методу.
4. Була проведена робота по масштабуванню методу до кількостей більше моля речовини за постановку.

Наш метод можливо успішно використовувати для отримання великої кількості різноманітних речовин в кількостях обмежених лише наявним обладнанням, без використання самозаймистих реагентів та каталізаторів. Сфера використання методу обмежується алкіл йодидами, та, в деяких випадках стабільністю речовини у цілому, не зважаючи на біцикло[1.1.1]пентаний фрагмент.

Функціоналізація отриманих 1-іодо-3-заміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану знаходиться за межами цієї конкретної роботи, однак вона теж була успішно проведена.

РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР були отримані на ЯМР спектрометрі за частот:

- 400 – 500 МГц для спектрів на ядрах Водню-1
- 376 МГц для спектрів на ядрах Фтору-19
- 100 – 130 МГц для спектрів на ядрах Вуглецю-13

Спектри знімались із розчинів сполук у дейтерохлороформі із ТМС в якості внутрішнього стандарту. Хроматомас-спектрометричні дослідження проводились на GC/MS приладі (іонізація електронним ударом (EI)), та на LC/MS приладі (хімічна іонізація (CI)) але виявилась не інформативною, тому не приведена. HRMS дослідження проводились на приладі Agilent 6224 TOF LC/MS. Перебіг реакції та контроль чистоти продуктів здійснювався за допомогою ЯМР. Для охолодження робочої зони реакторів використовувалось обладнання фірми Huber. Проточні фотореактори були сконструйовані и побудовані на фірмі Enamine Ltd.

Загальна методика синтезу 1-іодо-3-заміщених похідних біцикло[1.1.1]пентану (1a – 17a, 19 – 28a).

В банку відважується йодид (1 екв.), додається ацетонітрил (3мл із розрахунку на 1 грам йодиду). Банка закривається спеціальною кришкою із відводами для під'єднання до реактора. Банка продувається аргоном протягом 3-5 хв, після чого в неї канулюється розчин [1.1.1]пропеллану (1.3 екв.) у діетиловому етері, який у середньому має концентрацію 0.75 М. Банка продувається аргоном ще протягом 1 хв та приєднується до проточного реактору. Холодильна установка завчасно налаштовується на температуру -10 °C у випадку малого реактора та -20 °C у випадку великого. Потужність LED виставляється на 100% та 75% для малого та великого реакторів відповідно, швидкість потоку на 1 та 25 мл/хв відповідно. В банку подається аргон під тиском 1 атм та 2 атм для реакторів відповідно, аби зменшити ступінь випарування етеру в циліндрах насосу через падіння тиску. До

виходу реактору підключається інша банка, яка також знаходиться під тиском аргону, та була завчасно дегазована. Опромінення вмикається коли рідина досягає робочої зони, аби спіраль не згоріла через відсутність відводу тепла. Час проходження процесу вираховується шляхом розділення об'єму реакційної суміші на швидкість потоку та множення приблизно на 1.25 через вплив випарування етеру на швидкість процесу, після того, як суміш у вихідній посудині закінчується, реактор промивається ацетонітрилом із розрахунку 1.5 об'єми установки із тою ж швидкістю та з працюючим опроміненням, аби вимити залишки речовини у прийомну посудину, та 2- 3 об'єми ацетонітрилу із більшою швидкістю та вимкненим опроміненням у зливну посудину аби промити установку. Отримана реакційна суміш перемішується ніч під атмосферою аргону та концентрується. Продукт очищується затиранням в холодному пентані, або перегонкою, однак останній метод є дуже небезпечним, та не рекомендованим для великих мас речовин, що мають температуру кипіння вищу за 60 °C при робочому тиску вакуумного насоса.



Рисунок 22. Банка із спеціальною кришкою.

1-циклопентил-3-йодбіцикло[1.1.1]пентан (1a)

Прозора безбарвна рідина, 2.65 г, 40% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.12 (s, 6H), 1.96 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.63 – 1.41 (m, 6H), 1.23 – 1.08 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 76.80, 76.54, 76.29, 58.76, 50.78, 40.73, 28.90, 24.96, 8.62.

трет-бутил 3-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (2a)

Білий кристалічний порошок, 6.2 г, 100% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (td, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 2H), 3.55 (ddd, $J = 7.1, 5.1, 1.7$ Hz, 2H), 2.61 (ddt, $J = 8.1, 4.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H), 1.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 10H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 155.87, 79.10, 76.81, 76.55, 76.30, 57.78, 50.90, 48.45, 29.45, 27.91, 6.47.

Obs. m/z	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Erro	RT Diff.
372.0432	3.396	349.054	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{INO}_2$	349.0539	0.43 r	Find By Formula

3-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)оксетан (3a)

Білий кристалічний порошок, 5.13 г, 77% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (dd, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.97 (s, 0H), 2.13 (s, 6H), 1.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 77.24, 76.90, 76.88, 76.62, 76.37, 59.95, 46.23, 37.53, 35.50, 32.81, 7.24, 6.25.

Obs. m/z	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Erro	RT Diff.
265.0085	2.925	264.0012	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IO}$	264.0011	0.37 r	Find By Formula

3-(2-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етил)оксетан (4a)

Жовтий кристалічний порошок, 5.06 г, 77% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (ddd, $J = 7.5, 5.9, 1.6$ Hz, 2H), 4.30 (td, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 1.60 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 76.87, 76.81, 76.56, 76.30, 59.85, 47.50, 34.37, 30.31, 28.84, 6.80.

Obs. m/z	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
279.0239	3.075	278.0166	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$	278.0168	-0.49	Find By Formula

3-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)тетрагідрофуран (5a)

Жовта рідина, 1.3 г, 20% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.81 – 3.64 (m, 3H), 3.45 (ddd, $J = 8.2, 6.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.36 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 1.90 (dtdd, $J = 15.7, 7.7, 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 76.81, 76.56, 76.31, 69.75, 67.56, 58.61, 48.58, 40.12, 28.88, 6.95.

4-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)бутанітрил (6a)

Жовті кристали, 5.08 г, 76% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.32 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.70 – 1.51 (m, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 118.66, 76.81, 76.56, 76.31, 59.77, 46.86, 30.61, 22.28, 16.56, 6.04.

Obs. m/z	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
279.0354	1.733	261.0016	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}$	261.0014	0.54	Find By Formula

3-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)тетрагідрофуран (7a)

Коричневі кристали, 5.18 г, 79% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.82 (td, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.73 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (dq, $J = 12.3, 7.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 77.27, 77.02, 76.76, 73.21, 67.79, 60.92, 47.82, 37.32, 35.99, 32.64, 7.26.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Erro	RT Diff.
279.0242	3.158	278.0168	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{IO}$	278.0168	0.16 ^r	Find By Formula

4-(2-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етил)тетрагідро-2H-піран (8a)

Коричневий кристалічний порошок, 4.38 г, 68.8% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 1.51 (td, $J = 13.0, 11.7, 6.2$ Hz, 4H), 1.39 (tdd, $J = 10.8, 8.6, 6.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.29 – 1.11 (m, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 77.26, 77.01, 76.75, 68.03, 67.79, 60.39, 48.32, 34.86, 33.81, 33.21, 33.02, 32.10, 28.91, 7.81.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Erro	RT Diff.
613.1043	3.489	306.0485	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IO}$	306.0481	1.35 ^r	Find By Formula

2-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)ацетонітрил (9a)

Жовті кристали, 5.6 г, 80% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.58 (s, 2H), 2.31 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 116.34, 77.38, 77.12, 76.87, 60.08, 41.87, 21.52, 3.52.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Erro	RT Diff.
255.9602	0.355	232.971	$\text{C}_7\text{H}_8\text{IN}$	232.9701	3.61 ^r	Find By Formula

трет-бутил 6-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-5-окса-2-азаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат (10a)

Бежевий порошок, 2.72 г, 47.2% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (ddd, $J = 23.8, 17.9, 7.6$ Hz, 3H), 3.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H), 2.14 – 1.92 (m, 4H), 1.79 – 1.57 (m, 3H), 1.42 – 1.37 (m, 12H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 156.34, 79.46, 79.35, 78.30, 77.72, 77.62, 77.23, 77.02, 76.81, 61.20, 59.55, 51.19, 50.50, 46.07, 39.01, 38.35, 36.04, 35.81, 31.25, 31.16, 28.36, 7.38.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
442.0842	3.63	419.0949	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{INO}_3$	419.0957	-1.88	Find By Formula

(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метилпівалат (11a)

Бежевий порошок 5.23 г, 82.16% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 177.51, 76.80, 76.55, 76.29, 62.39, 58.99, 45.44, 38.41, 26.75, 6.11.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
309.0347	3.561	308.0273	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IO}_2$	308.0273	-0.23	Find By Formula

етил 1-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-4-карбоксилат (12a)

Білий порошок 2.37 г, 38.3% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (qd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H), 2.04 – 1.92 (m, 5H), 1.80 (dd, $J = 4.6, 2.0$ Hz, 2H), 1.25 (td, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.61, 86.13, 76.80, 76.55, 76.29, 69.27, 61.17, 60.34, 50.28, 44.94, 44.73, 33.78, 13.71, 6.49.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
385.0271	3.327	362.0388	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IO}_3$	362.0379	2.58	Find By Formula

1-(2-фторфенетил)-3-йодбіцикло[1.1.1]пентан (13a)

Жовтий порошок 4.51 г, 71.4% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.86 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.01, 160.06, 130.34, 130.30, 128.23, 128.11, 127.77, 127.70, 123.99, 123.96, 115.36, 115.18, 77.29, 77.03, 76.78, 60.43, 48.11, 33.81, 32.15, 26.25, 26.23, 7.53.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -119.21.

1-(3-фторпропіл)-3-йодбіцикло[1.1.1]пентан (14a)

Безбарвна прозора рідина, 340.55 г 84% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 6.2$, 4.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.75 – 1.57 (m, 5H).

1-циклогексил-3-йодбіцикло[1.1.1]пентан (15a)

Оливкова рідина 5.79 г, 88.2% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.12 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.73 – 1.51 (m, 1H), 1.39 (tt, $J = 11.8$, 3.7 Hz, 0H), 1.23 – 0.97 (m, 1H), 0.82 (qd, $J = 12.3$, 3.4 Hz, 0H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 76.79, 76.54, 76.28, 58.23, 51.96, 38.88, 29.19, 25.52, 25.40, 8.56.

Obs. m/z	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
277.0437	3.361	276.0365	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{I}$	276.0375	-3.72	Find By Formula

трет-бутил (5-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пентил)карбамат (16a)

Жовтий порошок 3.4 г, 56.3% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.42 (s, 15H), 1.25 (dq, $J = 10.5$, 6.7 Hz, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 76.79, 76.54, 76.29, 60.07, 47.91, 31.53, 27.96, 26.17, 26.00.

Obs. m/z	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
402.0905	3.617	379.1012	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{IN}_2\text{O}_2$	379.1008	1.07	Find By Formula

трет-бутил 3-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)азетидин-1-карбоксилат (17a)

Білі кристали 440 г, 90% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 2.45 (ddd, $J = 13.7, 6.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.40 (s, 10H).

трет-бутил 2-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пропаноат (18a)

Отримано за допомогою ініціації йодом, до суміші вихідного йодиду 1 екв та розчину пропелану 1.3 екв в діетиловому етері додали кристал йоду та вимішували ніч, суміш промили тіосульфатом натрію, висушили над сульфатом натрію та сконцентрували.

Прозора безбарвна рідина, з 5г йодиду отримано 3.54 г, вихід 56.3%. З 300 г отримано 216г, вихід 57.2%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.45 (s, 10H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.86, 80.21, 76.79, 76.54, 76.28, 58.87, 48.21, 41.88, 27.68, 13.22, 5.97.

етил 4-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)бутаноат (19a)

Жовта рідина 4 г, 63.3% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.24 (td, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.79, 76.81, 76.56, 76.30, 59.95, 59.87, 47.56, 33.47, 31.05, 21.71, 13.77, 7.06.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
331.0163	3.431	308.027	C11 H17 I O2	308.0273	-0.92	Find By Formula

трет-бутил 4-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)піперидин-1-карбоксилат (20a)

Білі кристали 402.83 г, 93% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.09 – 3.92 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.21 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H), 1.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 12H), 1.11 – 0.97 (m, 2H).

1-йод-3-(4,4,4-трифторбутил)біцикло[1.1.1]пентан (21a)

Безбарвна прозора рідина, 5.69г, 89% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (s, 6H), 2.07 (qt, $J = 10.7, 7.6$ Hz, 2H), 1.65 – 1.46 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 127.82, 125.99, 77.21, 76.99, 76.78, 60.25, 47.76, 33.77, 33.58, 33.39, 33.20, 31.11, 26.90, 19.34, 19.32, 19.30, 14.09, 6.89.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -66.65.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
304.9954	2.577	303.9881	C9 H12 F3 I	303.9936	-17.93	Find By Formula

рац-метил (1R,3R)-3-фтор-3-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)циклопентан-1-карбоксилат (22a)

Жовті кристали 2.98 г (70% чистоти), 34% вихід, речовина не піддається очистці.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.73 – 3.60 (m, 3H), 3.04 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.90 (dt, $J = 37.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.29 (t, $J = 3.8$ Hz, 6H), 2.25 – 2.06 (m, 1H), 1.98 (dt, $J = 22.2, 3.7$ Hz, 3H), 1.91 – 1.63 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 176.20, 106.34, 104.60, 77.35, 77.03, 76.71, 62.02, 51.89, 45.26, 41.84, 41.47, 41.24, 40.03, 39.79, 37.10, 36.87, 27.81, 6.88.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -145.66.

1-(втор-бутил)-3-йодбіцикло[1.1.1]пентан (23а)

Прозора безбарвна рідина 3 г, 34% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.22 – 2.11 (m, 6H), 1.50 (dq, $J = 8.9, 6.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.37 (dq, $J = 14.8, 7.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.05 – 0.93 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 77.33, 77.01, 76.69, 58.88, 52.94, 36.59, 26.49, 15.88, 11.94.

етил 3-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пропаноат (24а)

Коричнева рідина 250 г, 85% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.33, 76.81, 76.56, 76.30, 60.02, 59.72, 47.05, 31.03, 26.79, 13.73, 6.32.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
295.0183	3.3	294.011	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{IO}_2$	294.0117	-2.16	Find By Formula

1-йод-3-(перфторпропан-2-іл)біцикло[1.1.1]пентан (25а)

Жовта рідина 1.83 г, 30% вихід.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (s, 6H).

3-((3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-3-метилоксетан (26а)

Жовтий порошок 4.79 г, 73% вихід.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.39 (dd, $J = 5.8, 1.8$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 2H), 2.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H), 1.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 82.38, 76.81, 76.55, 76.30, 61.30, 45.82, 40.41, 38.66, 23.19.

Obs. <i>m/z</i>	Obs. RT	Obs. Mass	Tgt Formula	Tgt Mass	Tgt Mass Error	RT Diff.
279.0238	3.077	278.0165	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{IO}$	278.0168	-0.88	Find By Formula

1-(3-фторфеніл)-3-йодбіцикло[1.1.1]пентан (27a)

Отримана брудна вихідна сполука. Є слідові кількості продукту.

метил 3-(3-йодбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)бензоат (28a)

Отримана брудна вихідна сполука. Є слідові кількості продукту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1) Semmler, K.; Szeimies, G.; Belzner, J. **Tetracyclo-[5.1.0.01,6.02,7]Octane, a [1.1.1]Propellane Derivative, and a New Route to the Parent Hydrocarbon.** *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6410–6411.
- 2) Mykhailiuk, P. K. **Saturated bioisosteres of benzene: where to go next?** *Org. Biomol. Chem.* 2019, 17, 2839–2849, DOI: 10.1039/C8OB02812E
- 3) F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, **Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success.** *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 6752.
- 4) F. Lovering, **Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity.** *Med. Chem. Commun.*, 2013, 4, 515.
- 5) (a) Stepan, A. F.; Subramanyam, C.; Efremov, I. V.; Dutra, J. K.; O’Sullivan, T. J.; DiRico, K. J.; McDonald, W. S.; Won, A.; Dorff, P. H.; Nolan, C. E.; Becker, S. L.; Pustilnik, L. R.; Riddell, D. R.; Kauffman, G. W.; Kormos, B. L.; Zhang, L.; Lu, Y.; Capetta, S. H.; Green, M. E.; Karki, K.; Sibley, E.; Atchison, K. P.; Hallgren, A. J.; Oborski, C. E.; Robshaw, A. E.; Sneed, B.; O’Donnell, C. J. **Application of the Bicyclo[1.1.1]pentane Motif as a Nonclassical Phenyl Ring Bioisostere in the Design of a Potent and Orally Active γ Secretase Inhibitor.** *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3414–3424. (b) Pu, Q.; Zhang, H.; Guo, L.; Cheng, M.; Doty, A. C.; Ferguson, H.; Fradera, X.; Lesburg, C. A.; McGowan, M. A.; Miller, J. R.; Geda, P.; Song, X.; Otte, K.; Sciammetta, N.; Solban, N.; Yu, W.; Sloman, D. L.; Zhou, H.; Lammens, A.; Neumann, L.; Bennett, D. J.; Pasternak, A.; Han, Y. **Discovery of Potent and Orally Available Bicyclo[1.1.1]pentane derived Indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitors.** *ACS Med. Chem. Lett.* 2020, 11, 1548–1554. (c) Measom, N. D.; Down, K. D.; Hirst, D. J.; Jamieson, C.; Manas, E. S.; Patel, V. K.; Somers, D. O. **Investigation of a Bicyclo[1.1.1]pentane as a Phenyl Replacement within an LpPLA2 Inhibitor.** *ACS Med. Chem. Lett.* 2017, 8, 43–48.

- 6) Jaynes, B.; Dirlam, J.; Hecker, S. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 1996, 31, 121.
- 7) Kirschning (Editor): **Chemistry in flow systems and Chemistry in flow systems II** Thematic Series in the Open Access Beilstein Journal of Organic Chemistry.
- 8) M. Guidi, P. H. Seeberger and K. Gilmore. **How to approach flow chemistry** *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49, 8910–8932.
- 9) K.B. Wiberg, S.T. Wiberg. **Formation and reactions of 1-lithiobicyclo[1.1.1]pentane** *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 289-292
- 10) Wiberg, K. B.; Waddell, S. T. **Reactions of [1.1.1]Propellane.** *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2194–2216.
- 11) Mazal, C.; Paraskos, A. J.; Michl, J. J. **Symmetric Bridgehead-to-Bridgehead Coupling of Bicyclo[1.1.1]pentanes and [n]Staffanes.** *Org. Chem.* 1998, 63, 2116.
- 12) P.K. Mikhailiuk, et al., **Conformationally rigid trifluoromethyl-substituted alphaamino acid designed for peptide structure analysis by solid-state ¹⁹F NMR spectroscopy,** *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (34) (2006)5659–5661.
- 13) Kaszynski, P.; McMurdie, N. D.; Michl, J. **Synthesis of doubly bridgehead substituted bicyclo[1.1.1]pentanes. Radical transformations of bridgehead halides and carboxylic acids.** *J. Org. Chem.* 1991, 56, 307.
- 14) N. K. Sadovaya, A. V. Blokhin, L. S. Surmina, M. A. Tyurekhodzhaeva, A. S. Koz'min, N. S. Zefirov, **Unusual directions in the reactions of [i.i.i]propellane with sulfonyl chlorides and sulfuryl chloride** *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1990, 39, 2224–2224.
- 15) Messner, M.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A. **Nickel- and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at the Bridgehead of Bicyclo[1.1.1]pentane Derivatives - A Convenient Access to Liquid Crystalline Compounds Containing Bicyclo[1.1.1]pentane Moieties.** *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2000, 1137–1155.

16) P. I. Dron, K. Zhao, J. Kaleta, Y. Shen, J. Wen, R. K. Shoemaker, C. T. Rogers, J. Michl, **Bulk Inclusions of Pyridazine-Based Molecular Rotors in Tris(o-phenylenedioxy)cyclotriphosphazene (TPP)** Adv. Funct. Mater. 2016, 26, 5718 – 5732.

17) **Kevin, D. B.** (Mar. 17,2016). **Preparation of bicyclic compounds as analgesics** (U.S. Patent No. 20160075654). U.S. Patent and Trademark Office.

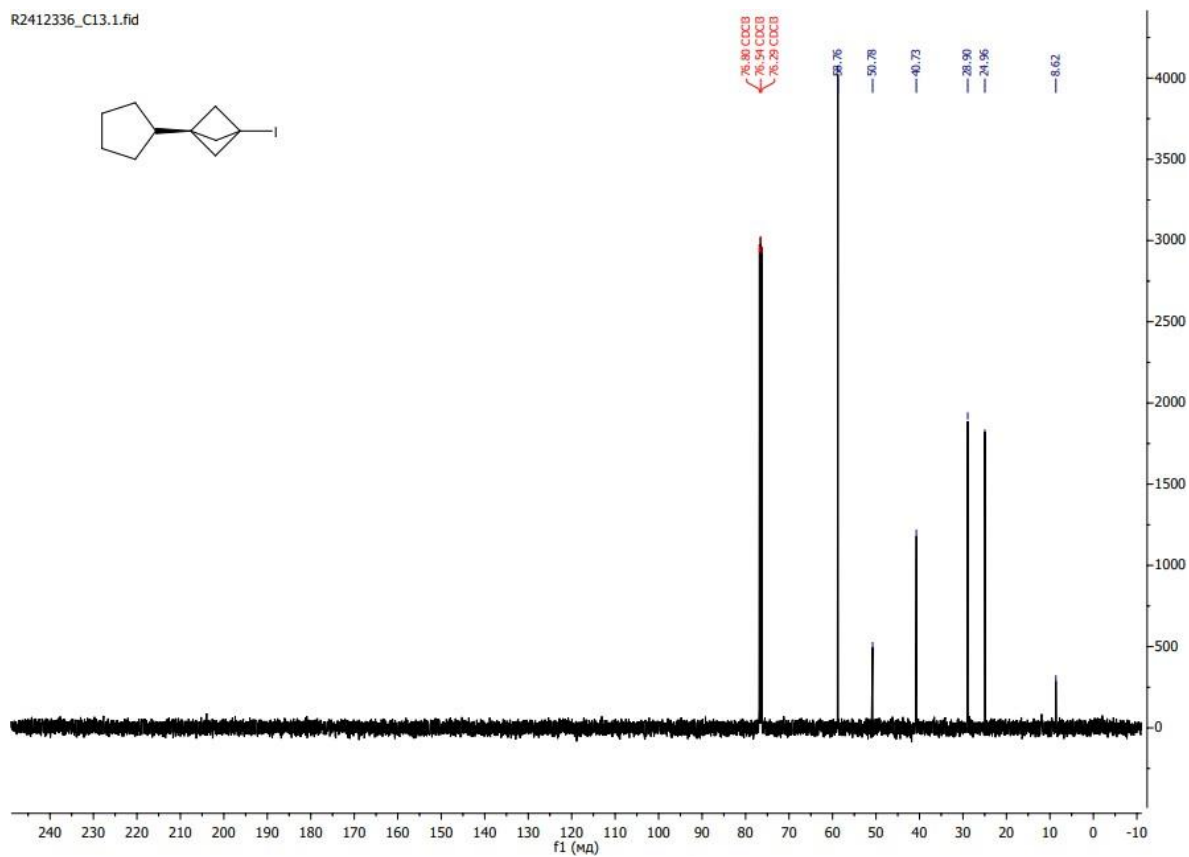
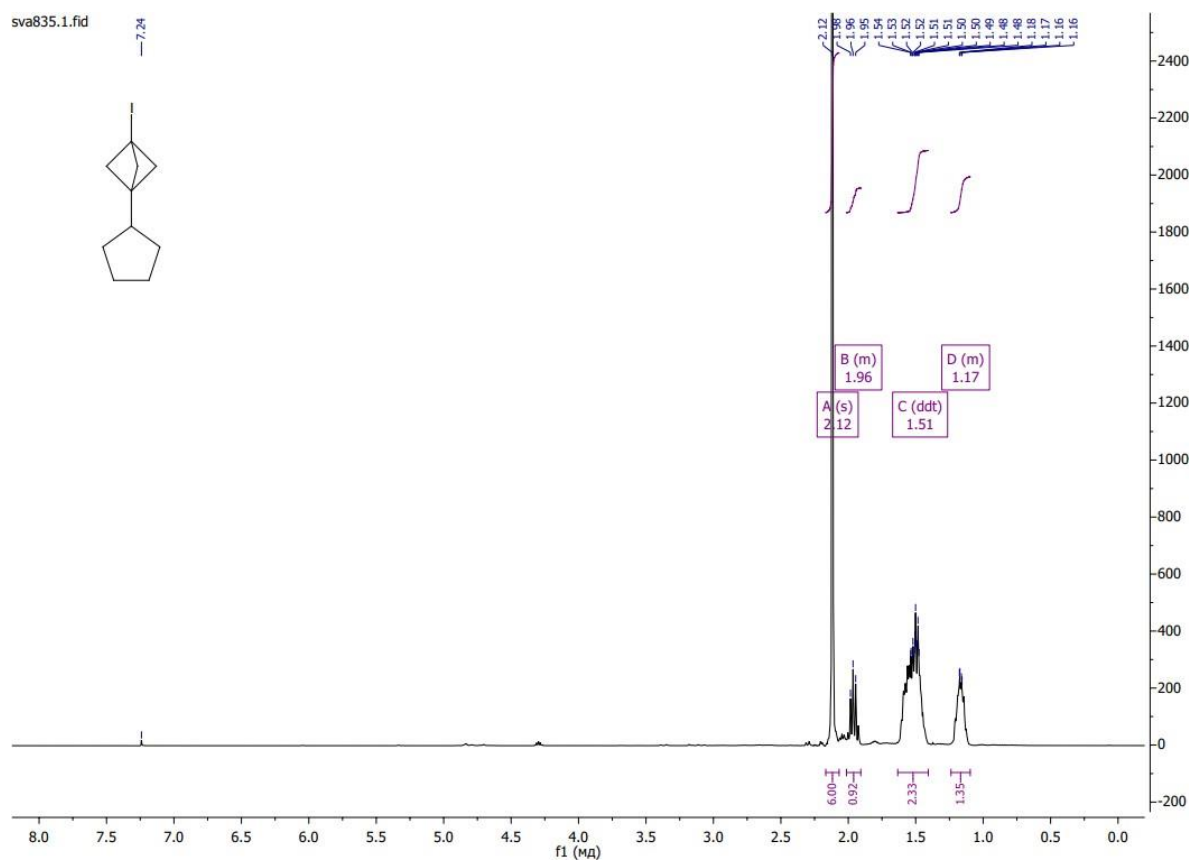
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055454101/publication/US2016075654A1?q=US20160075654A1>

18) D. F. J. Caputo, C. Arroniz, A. B. Dürr, J. J. Mousseau, A. F. Stepan, S. J. Mansfield, E. A. Anderson. **Synthesis and applications of highly functionalized 1-halo-3-substituted bicyclo[1.1.1]pentanes.** Chem. Sci., 2018, 9, 5295.

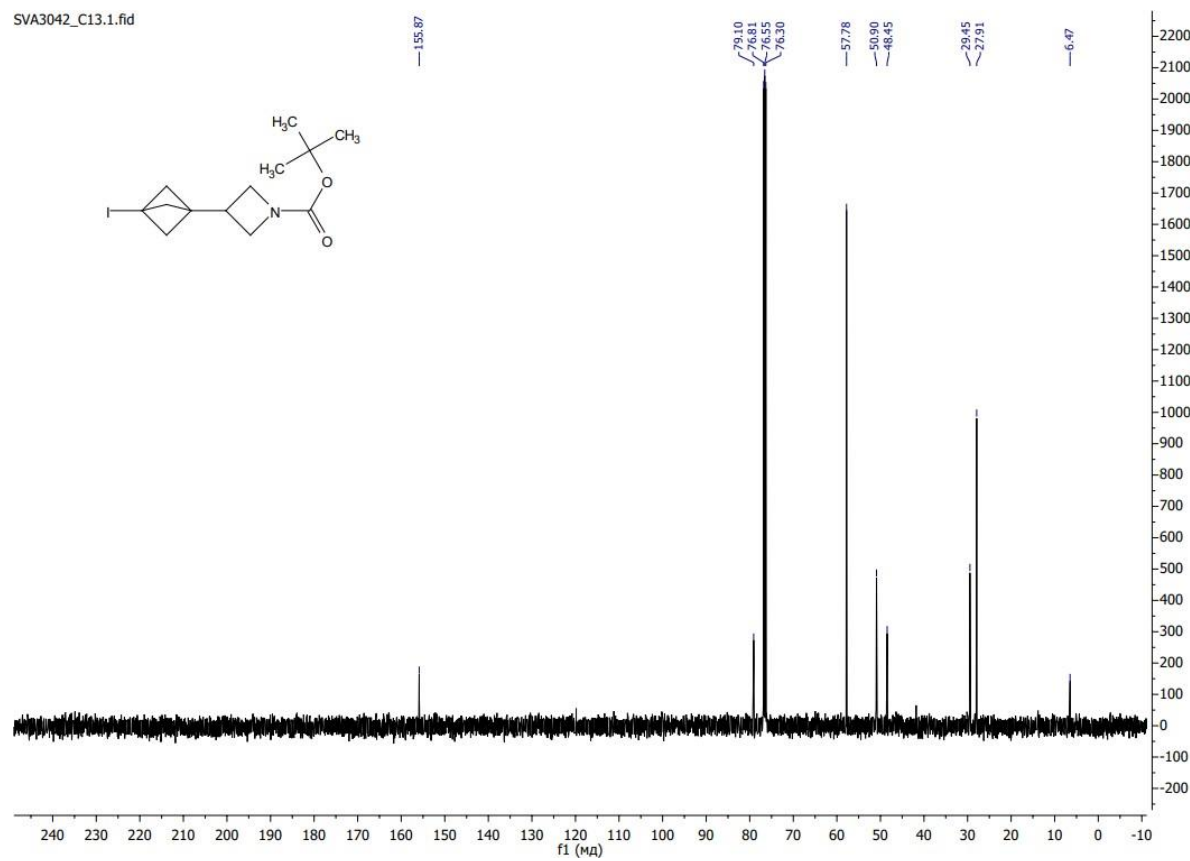
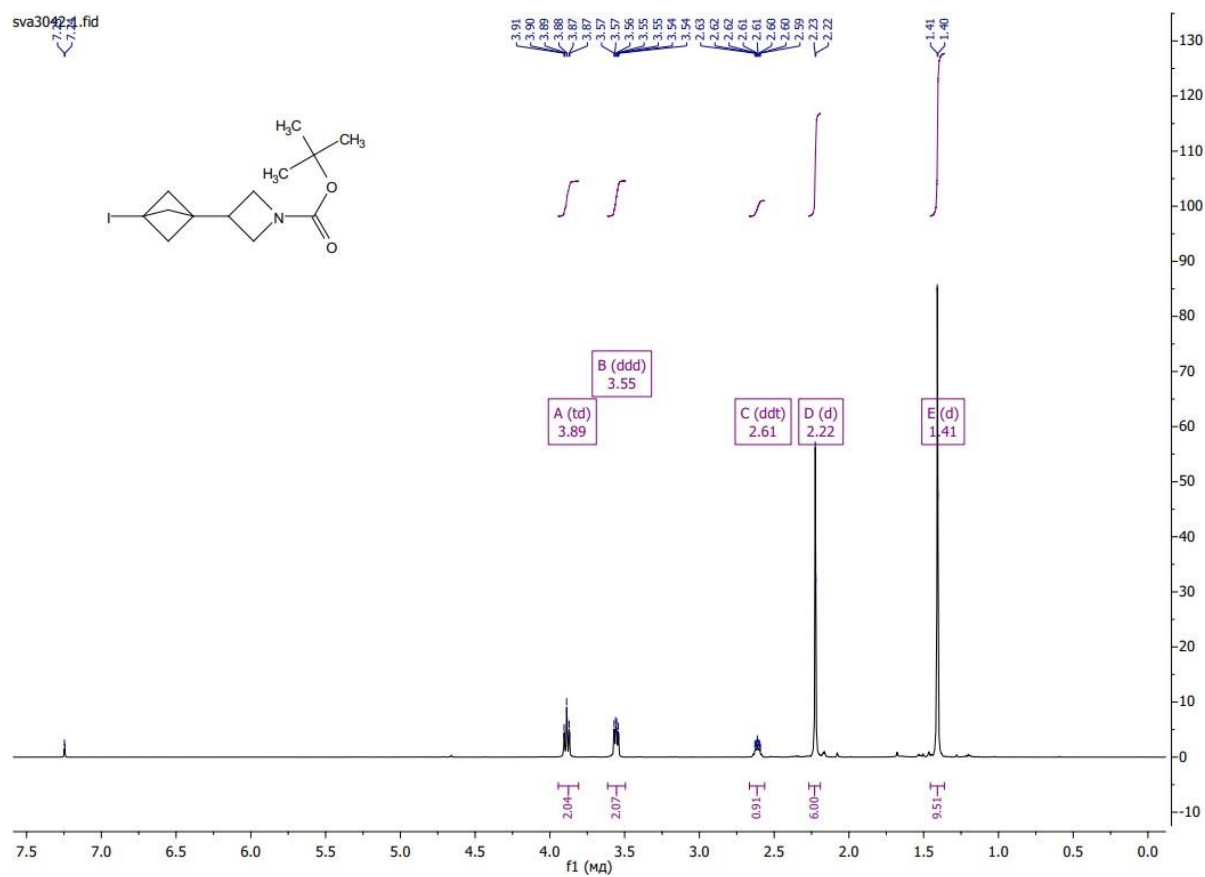
19) Nugent, J.; Arroniz, C.; Shire, B. R.; Sterling, A. J.; Pickford, H. D.; Wong, M. L. J.; Mansfield, S. J.; Caputo, D. F. J.; Owen, B.; Mousseau, J. J.; Duarte, F.; Anderson, E. A. **A General Route to Bicyclo[1.1.1]pentanes through Photoredox Catalysis.** ACS Catal. 2019, 9, 9568–9574.

ДОДАТКИ

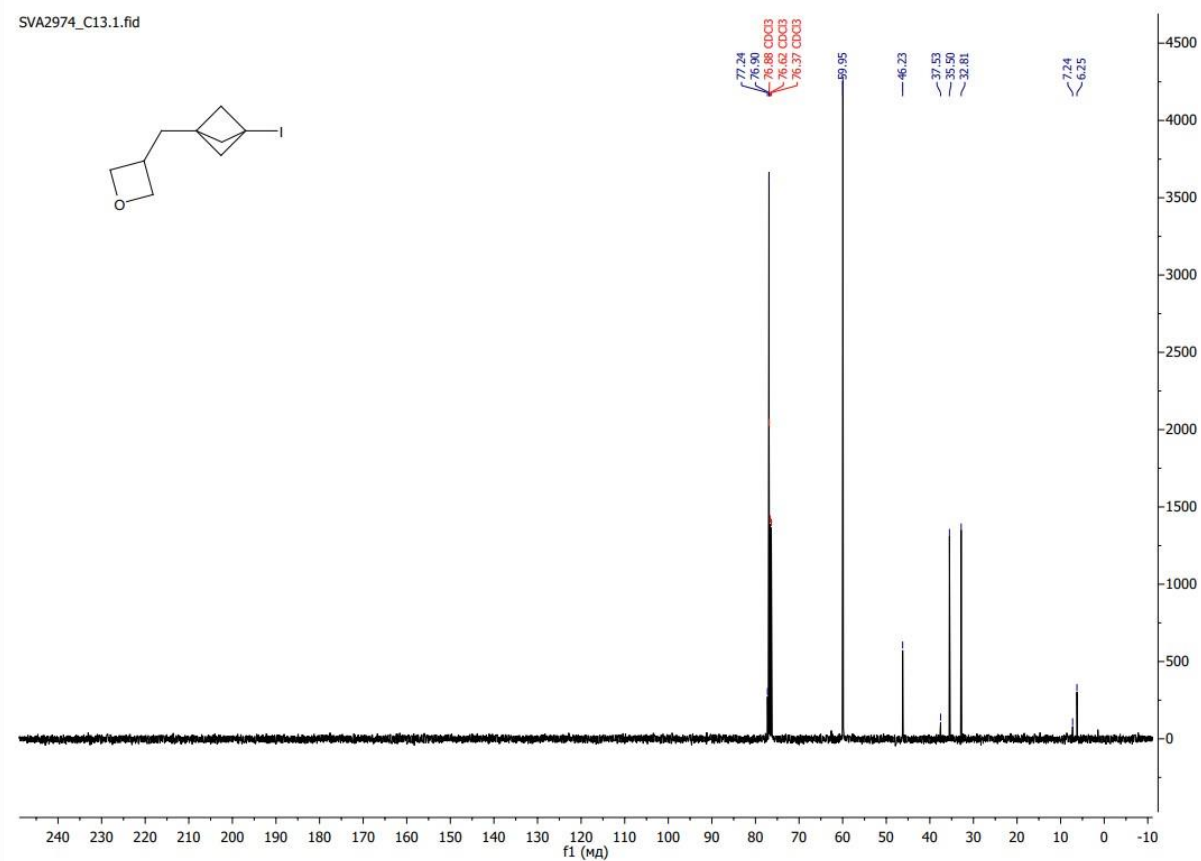
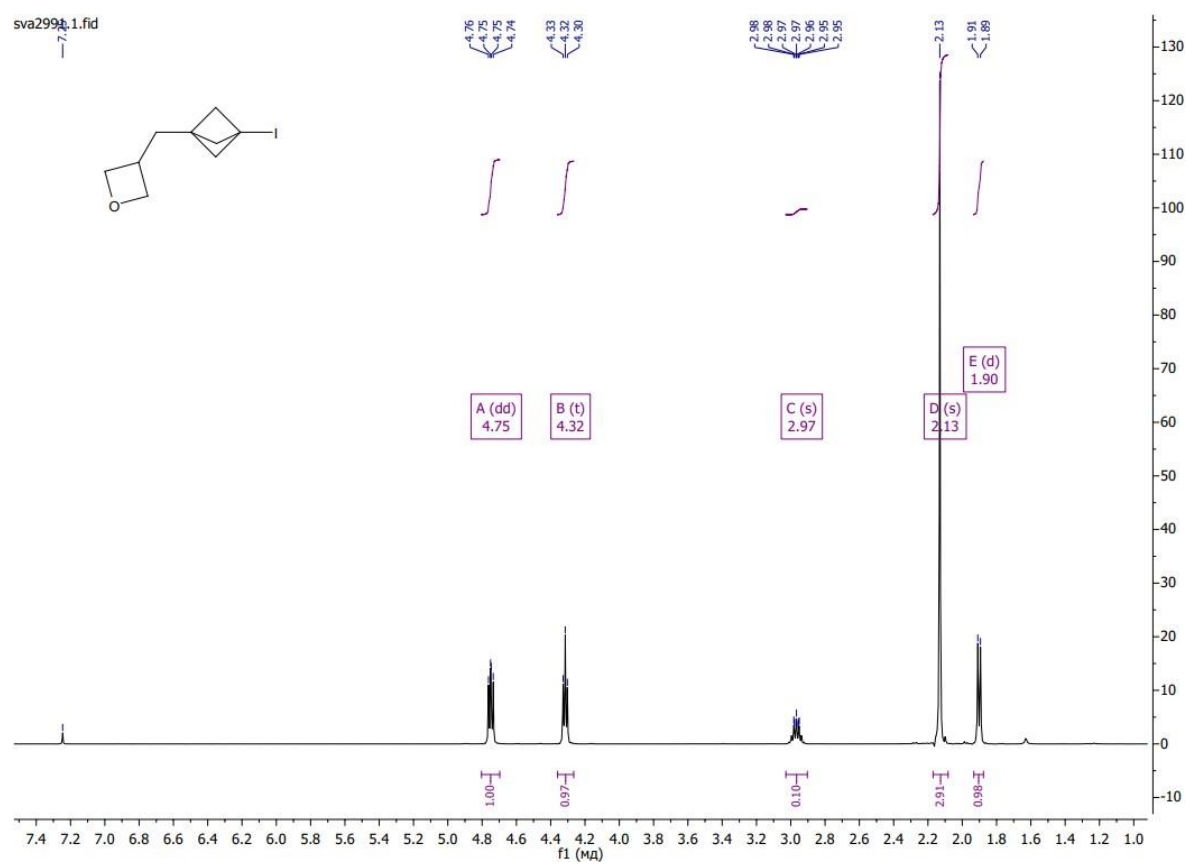
Сполука 1a



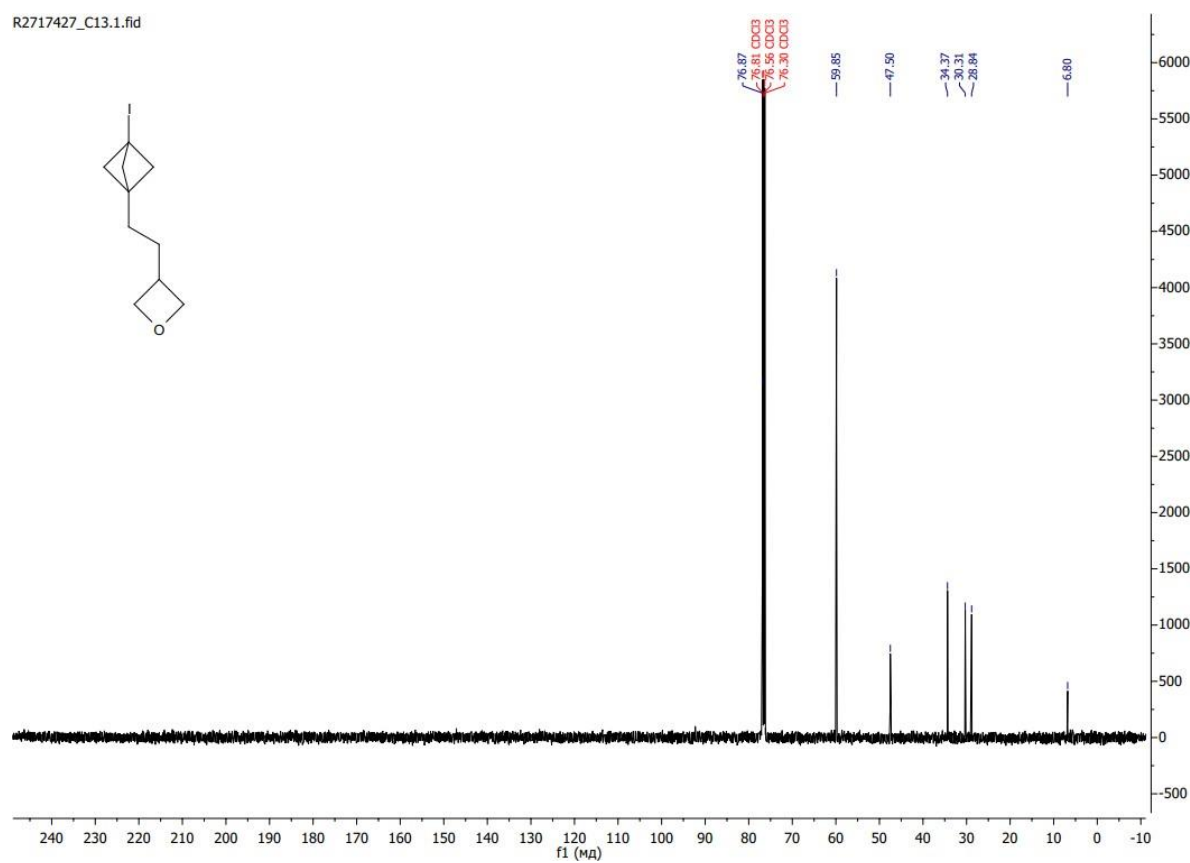
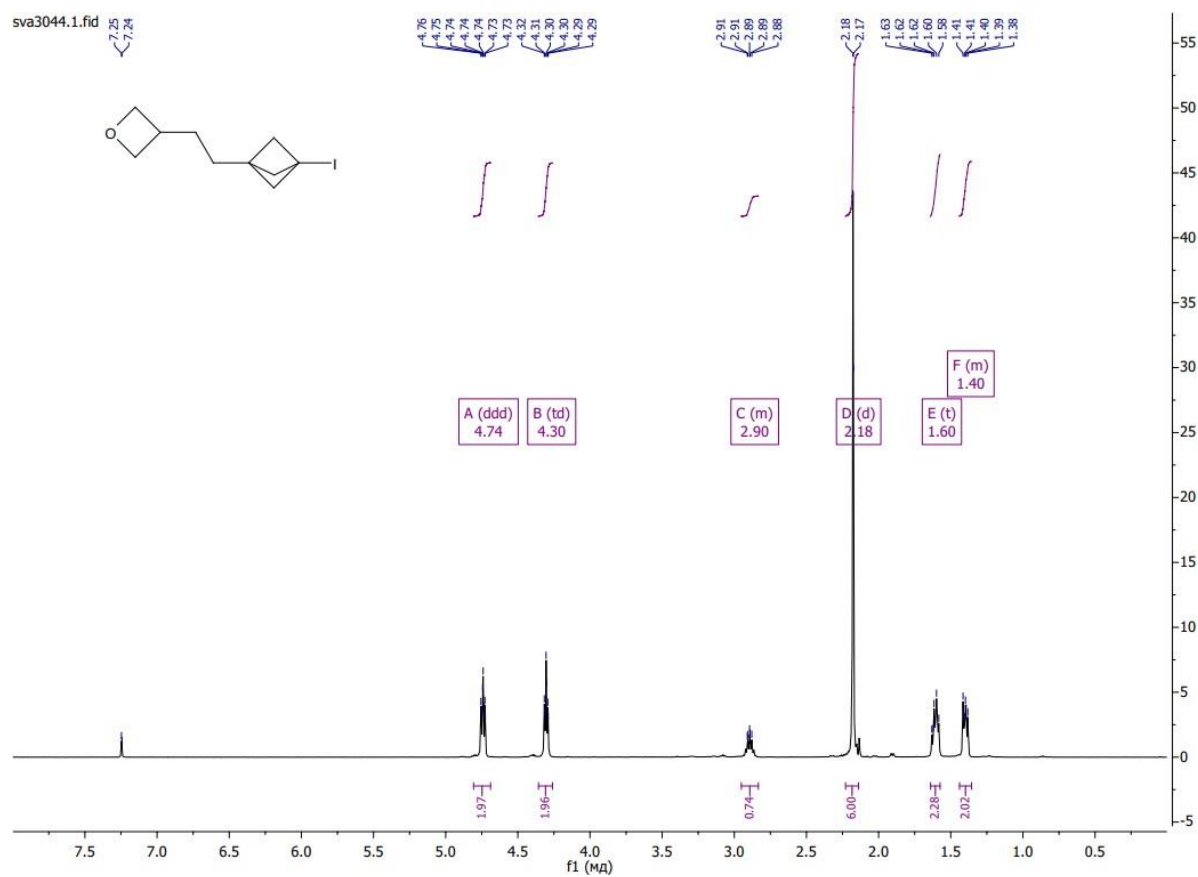
Сполука 2а



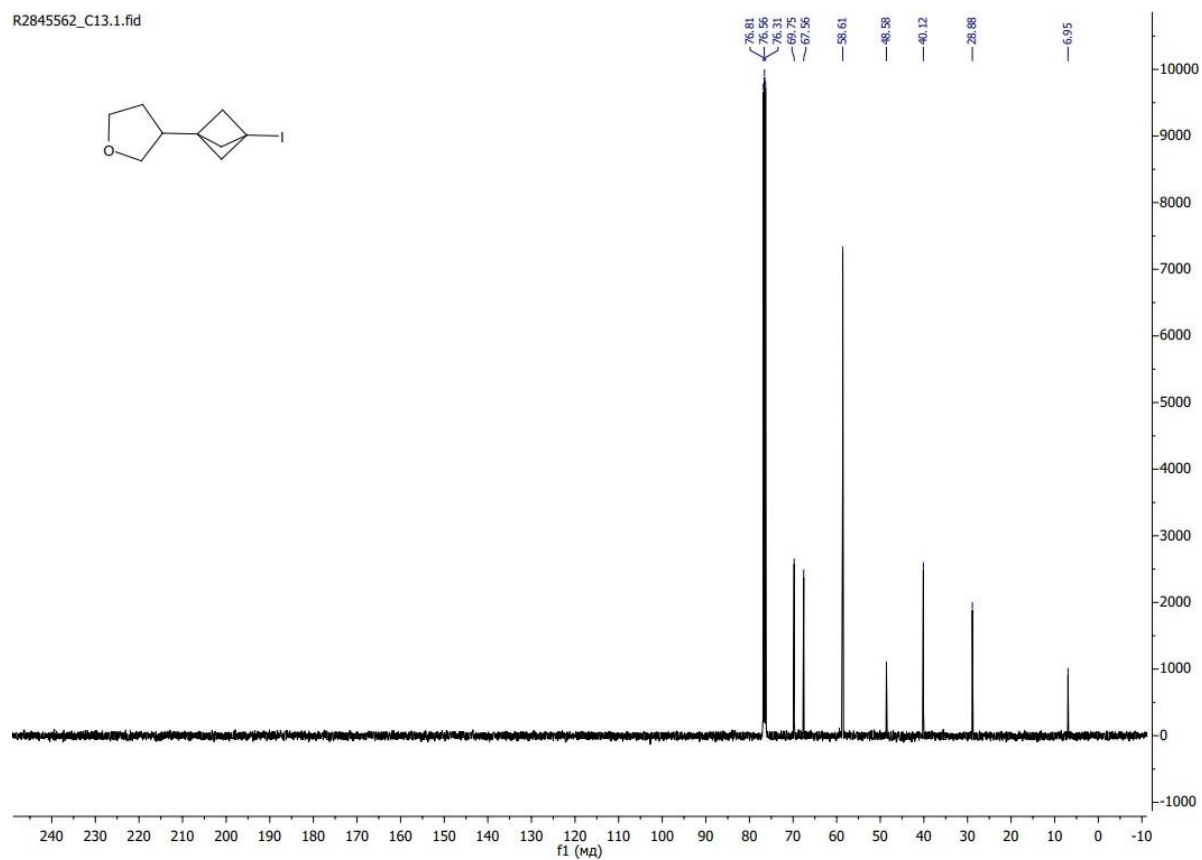
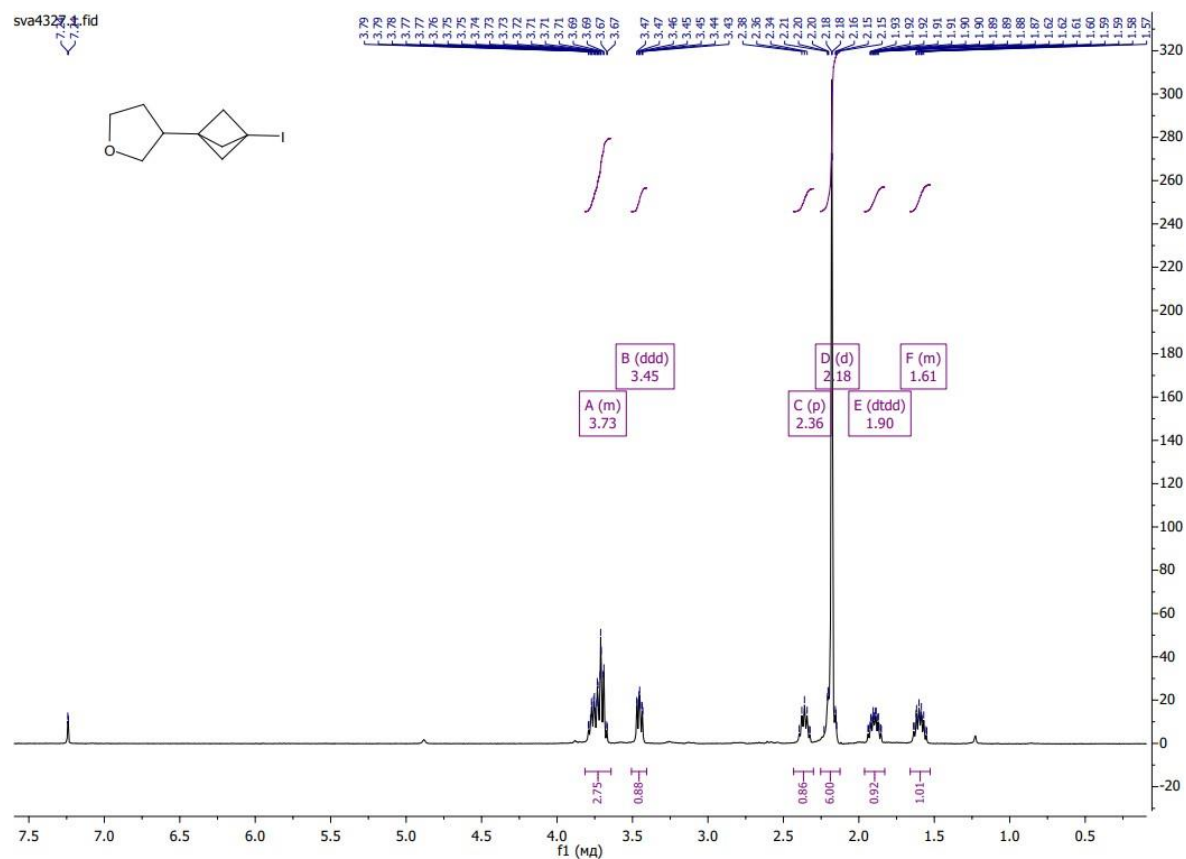
Сполука 3а



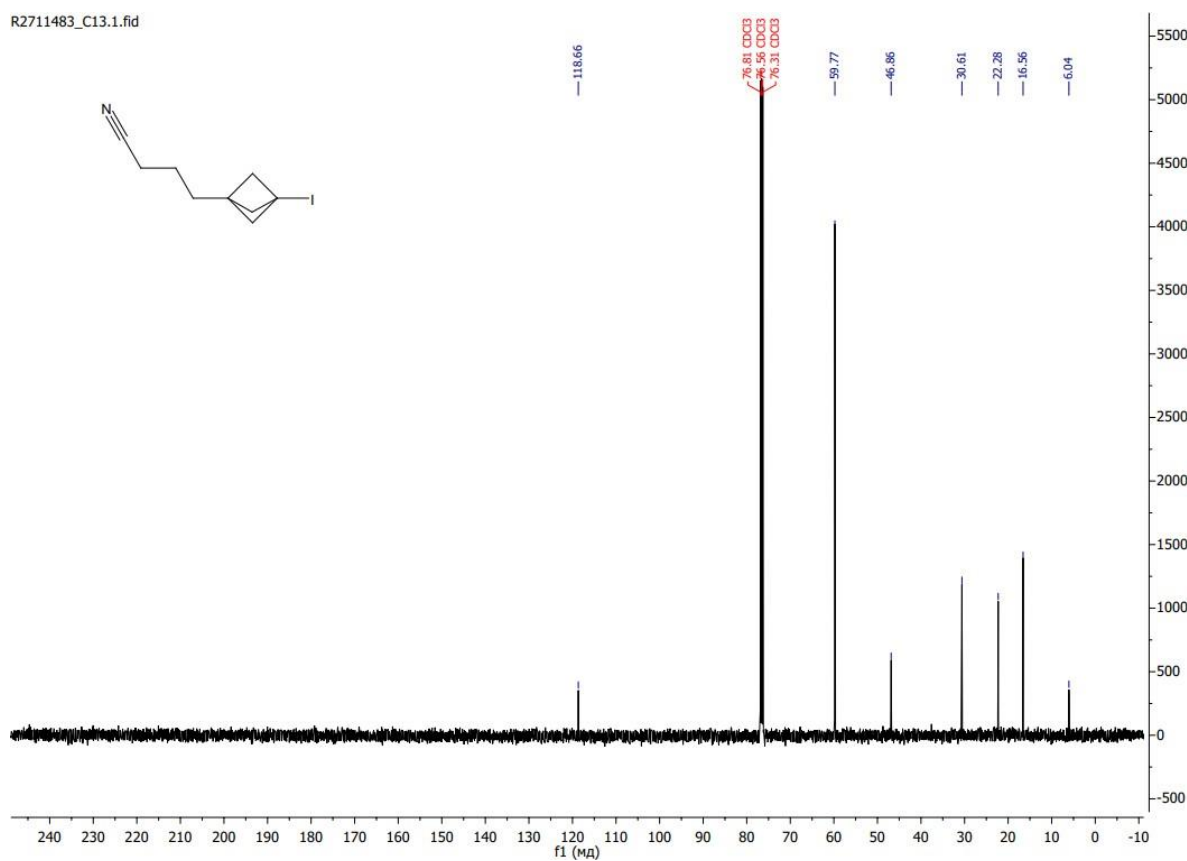
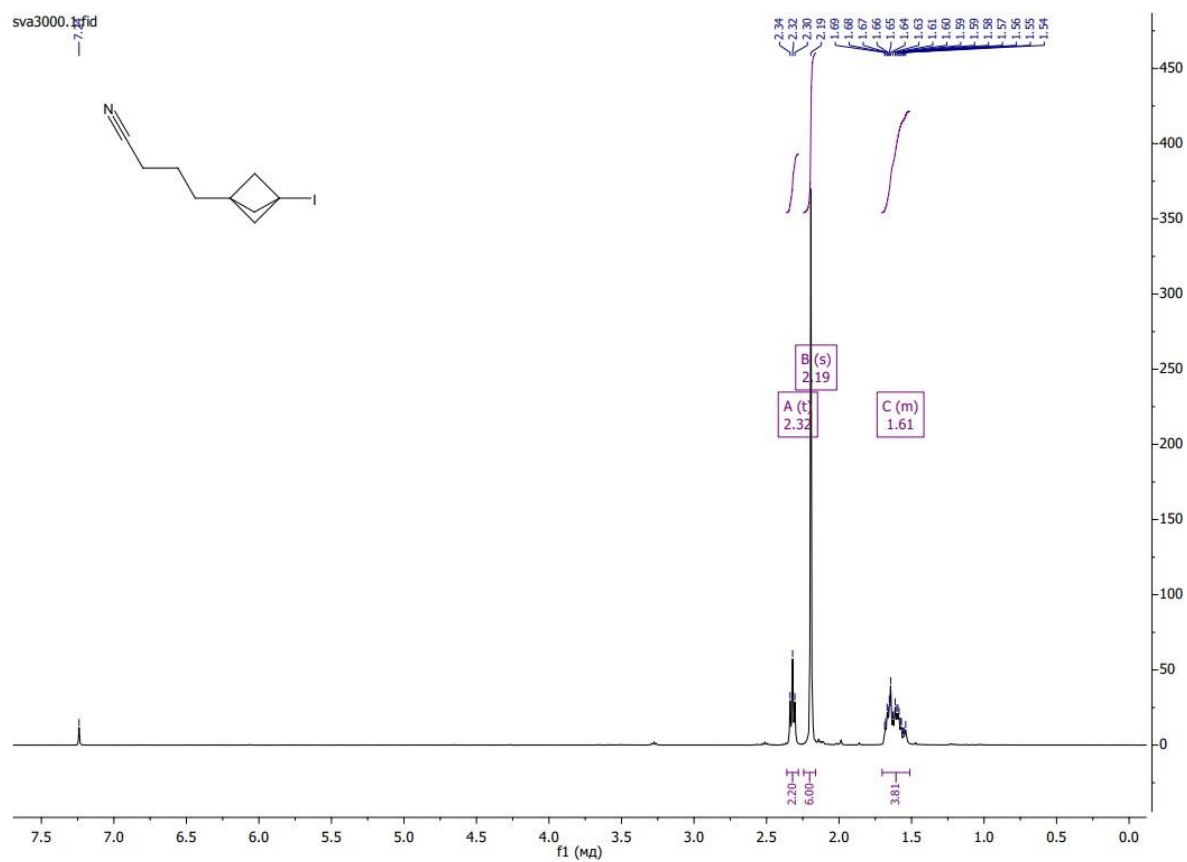
Сполука 4a



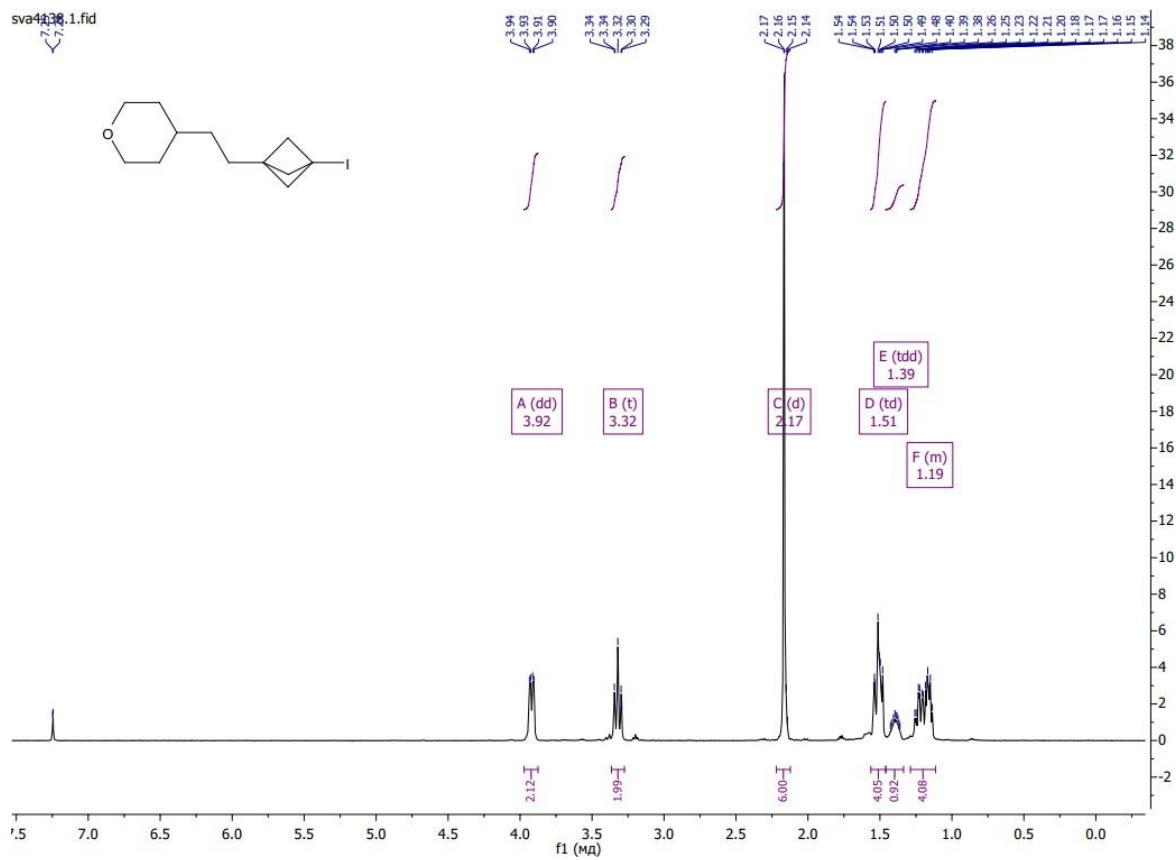
Сполука 5a



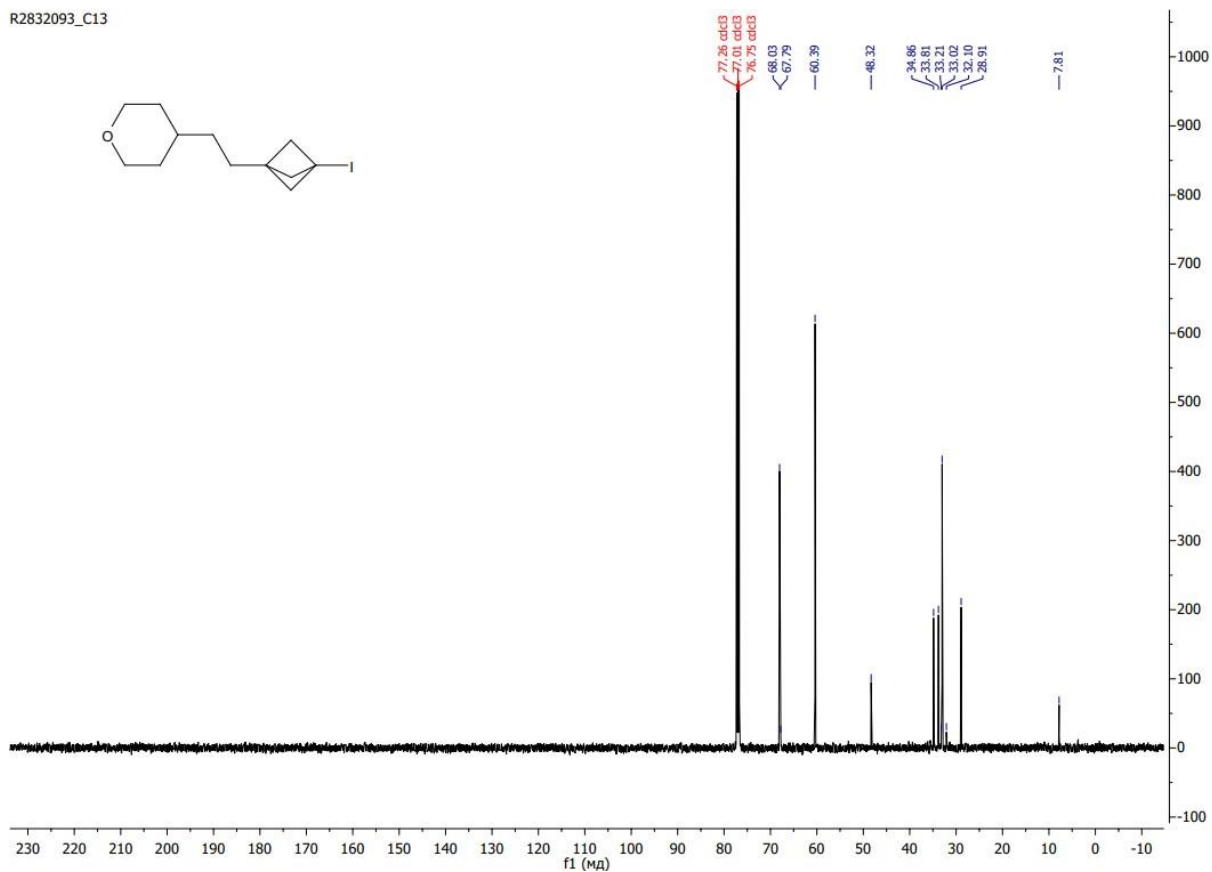
Сполука ба



Сполука 8a

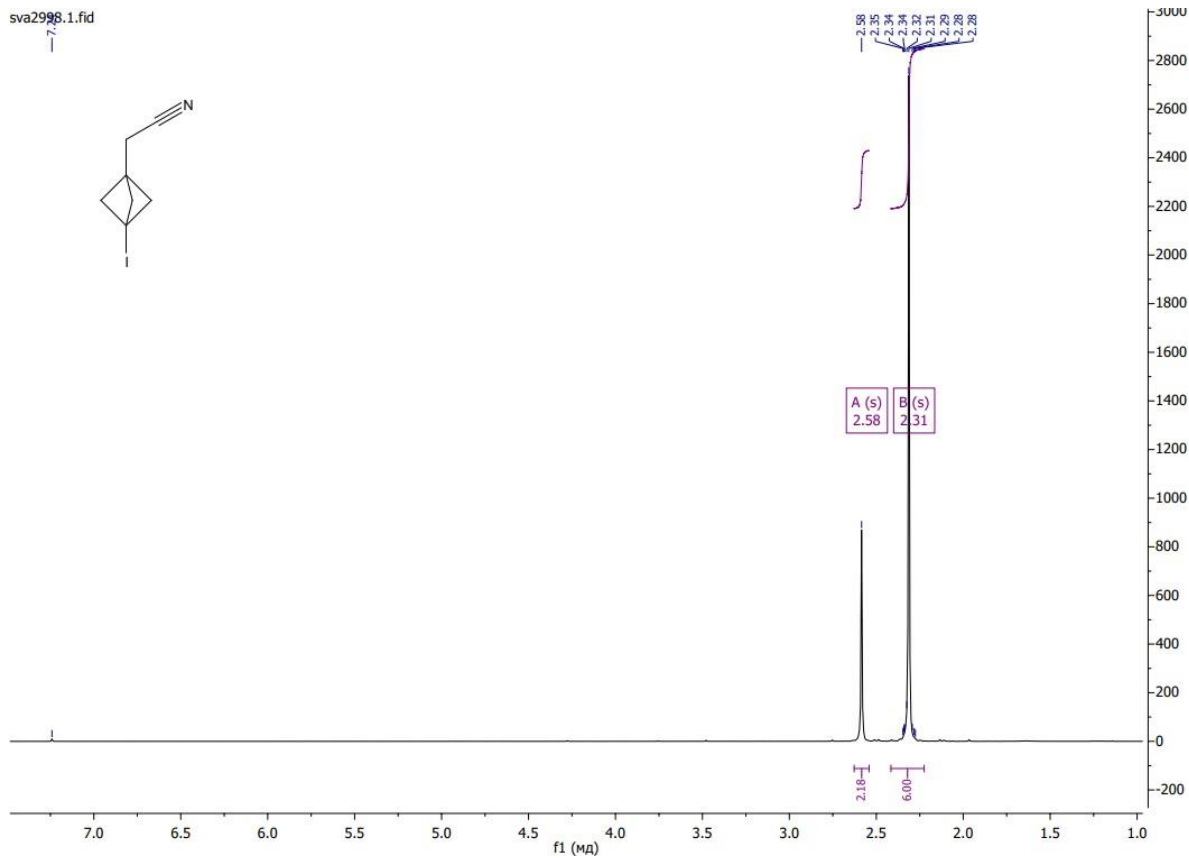


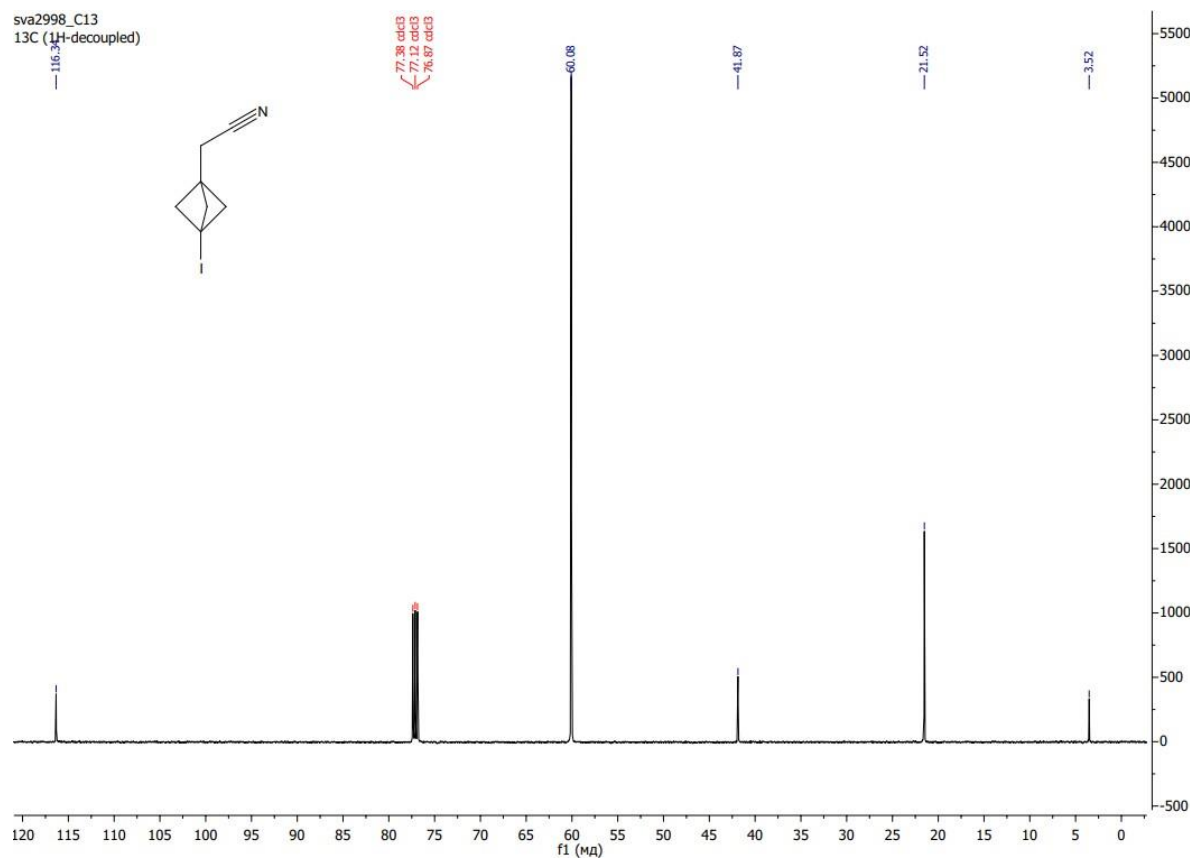
R2832093_C13



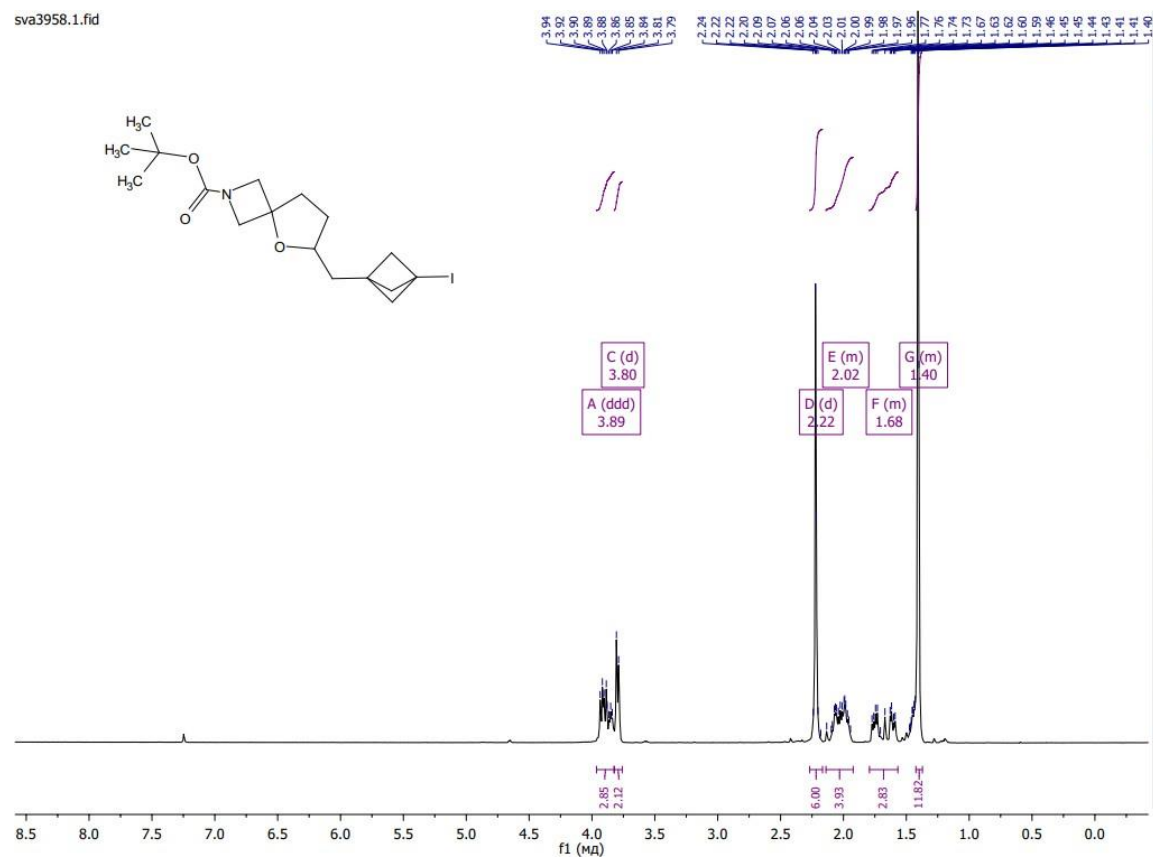
Сполука 9a

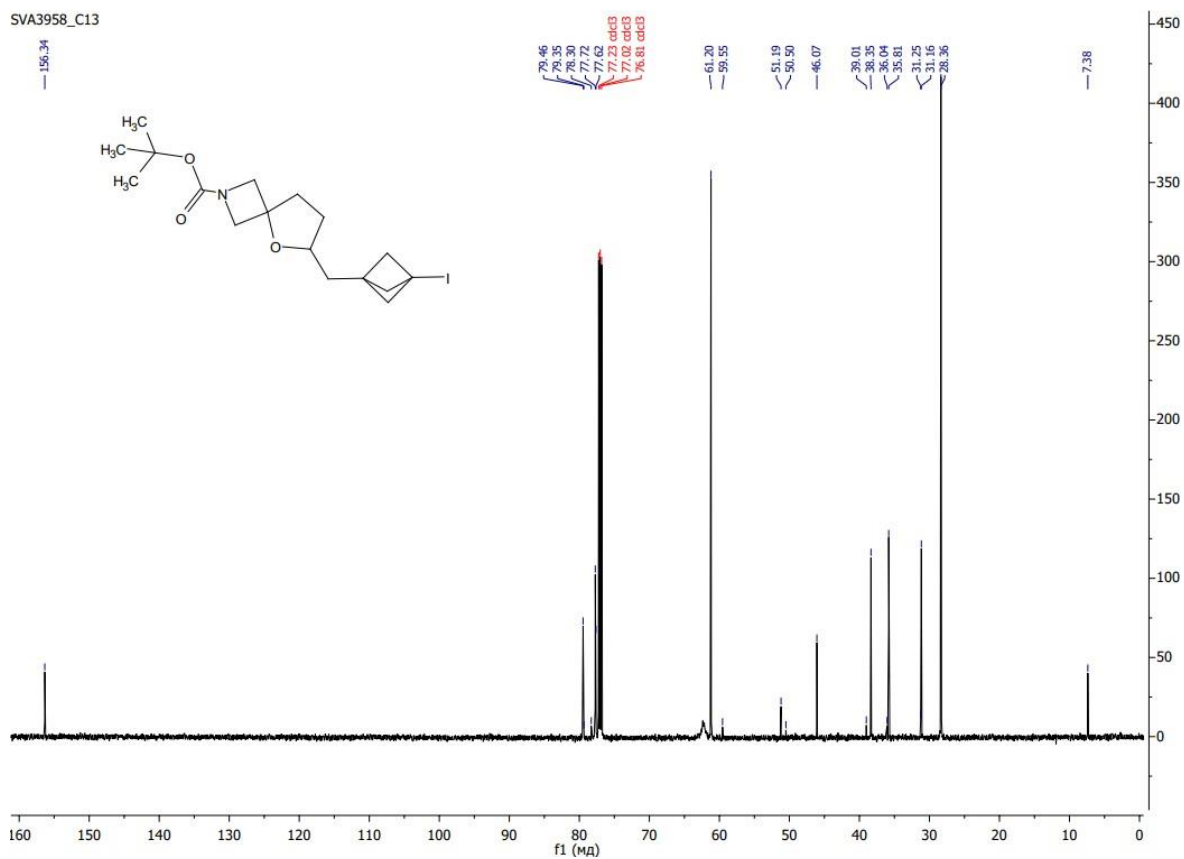
sva2998.1.fid



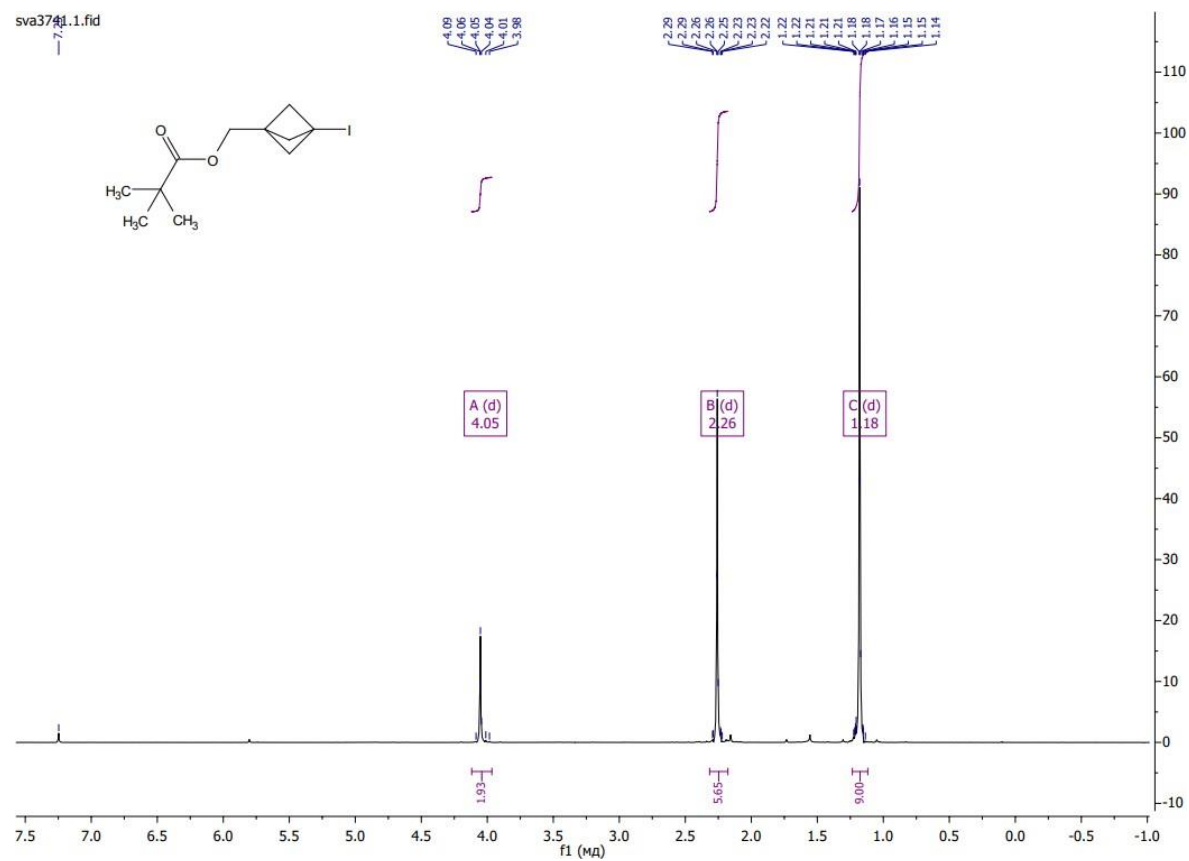


Сполука 10a

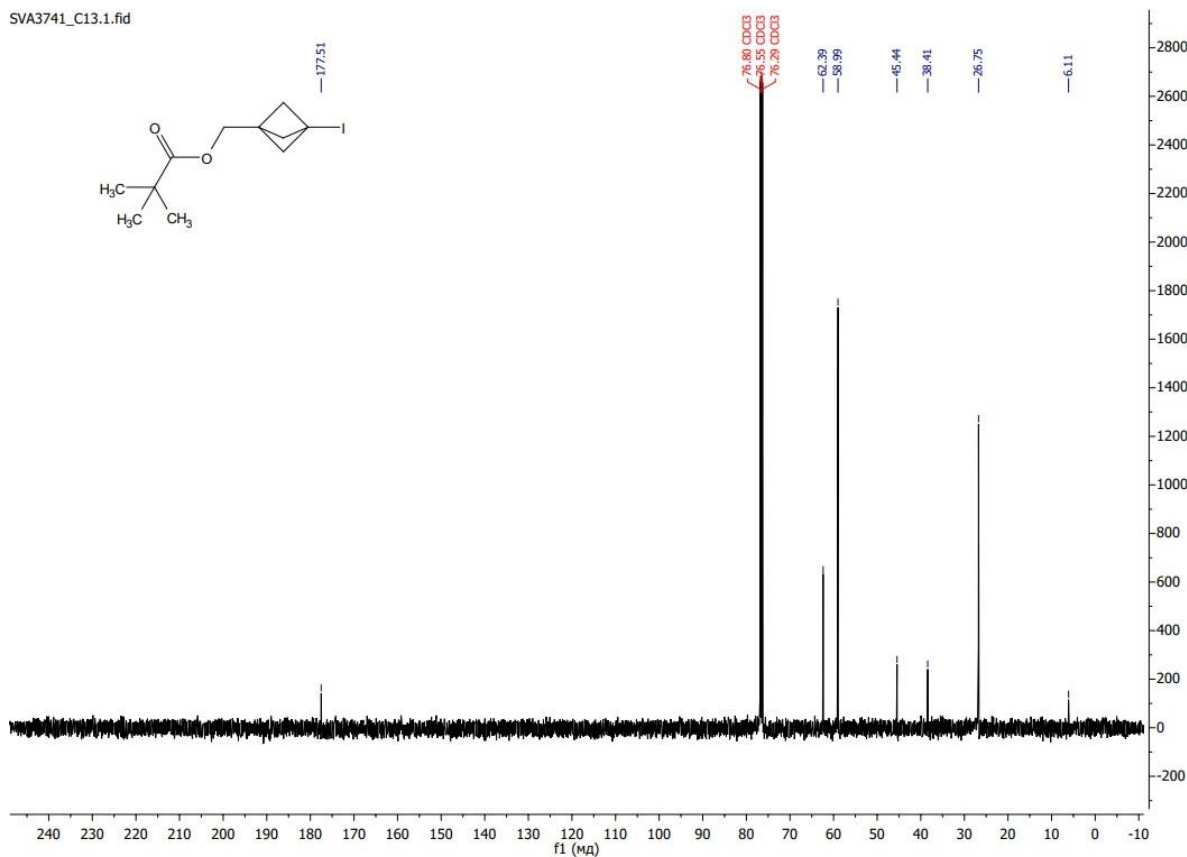




Сполука 11a

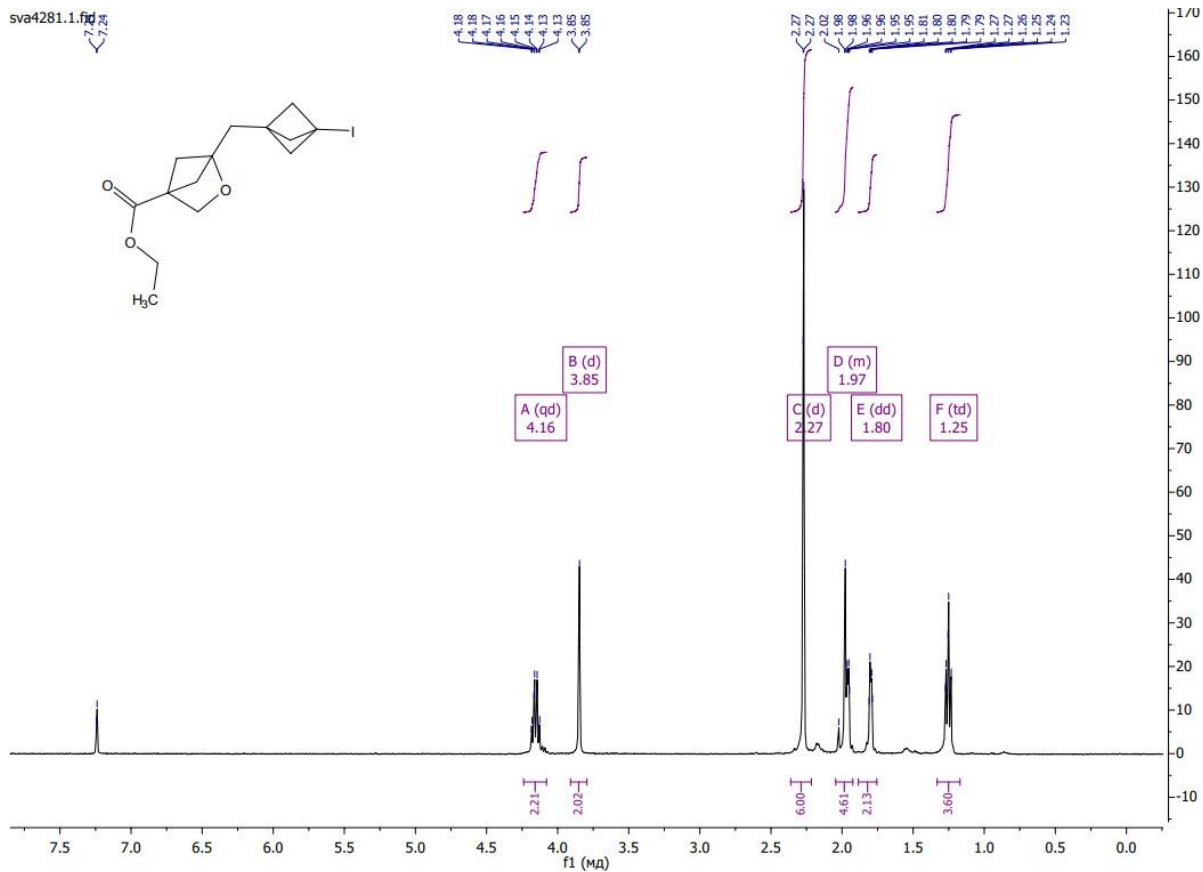


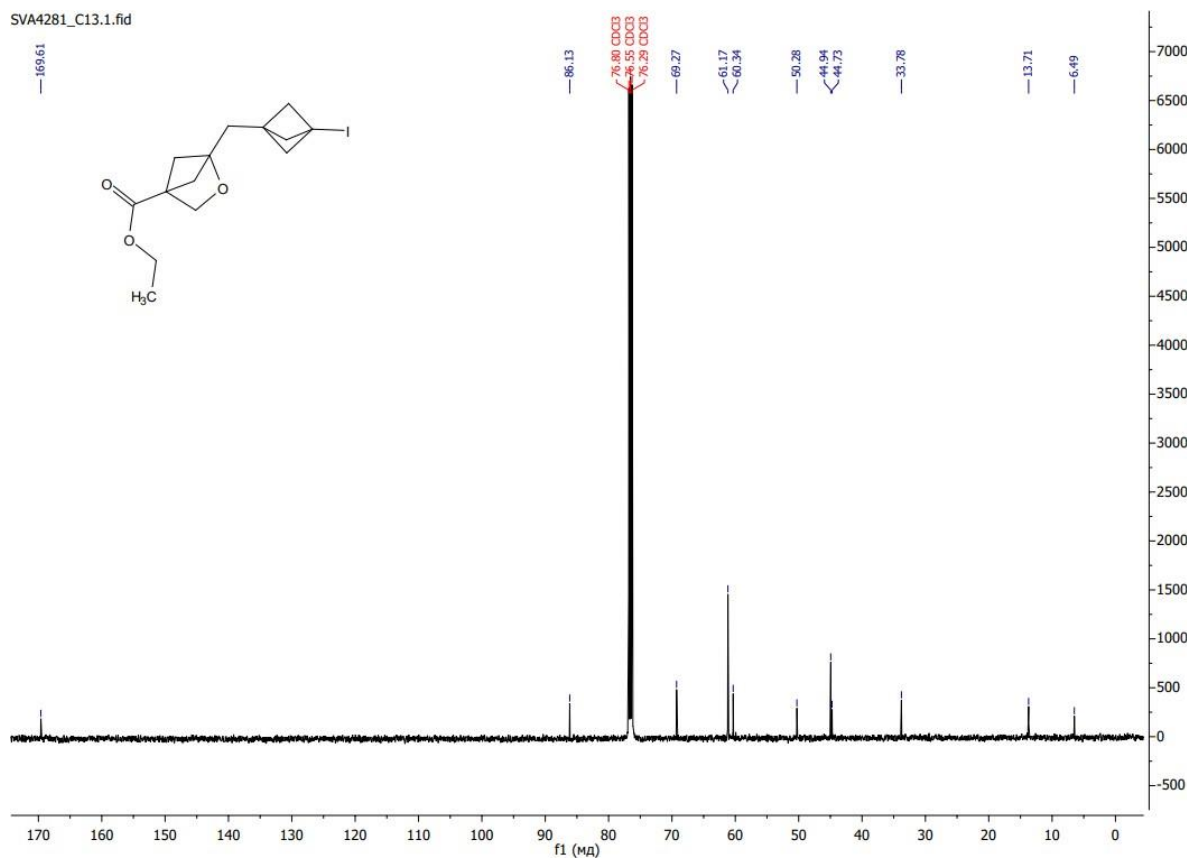
SVA3741_C13.1.fid



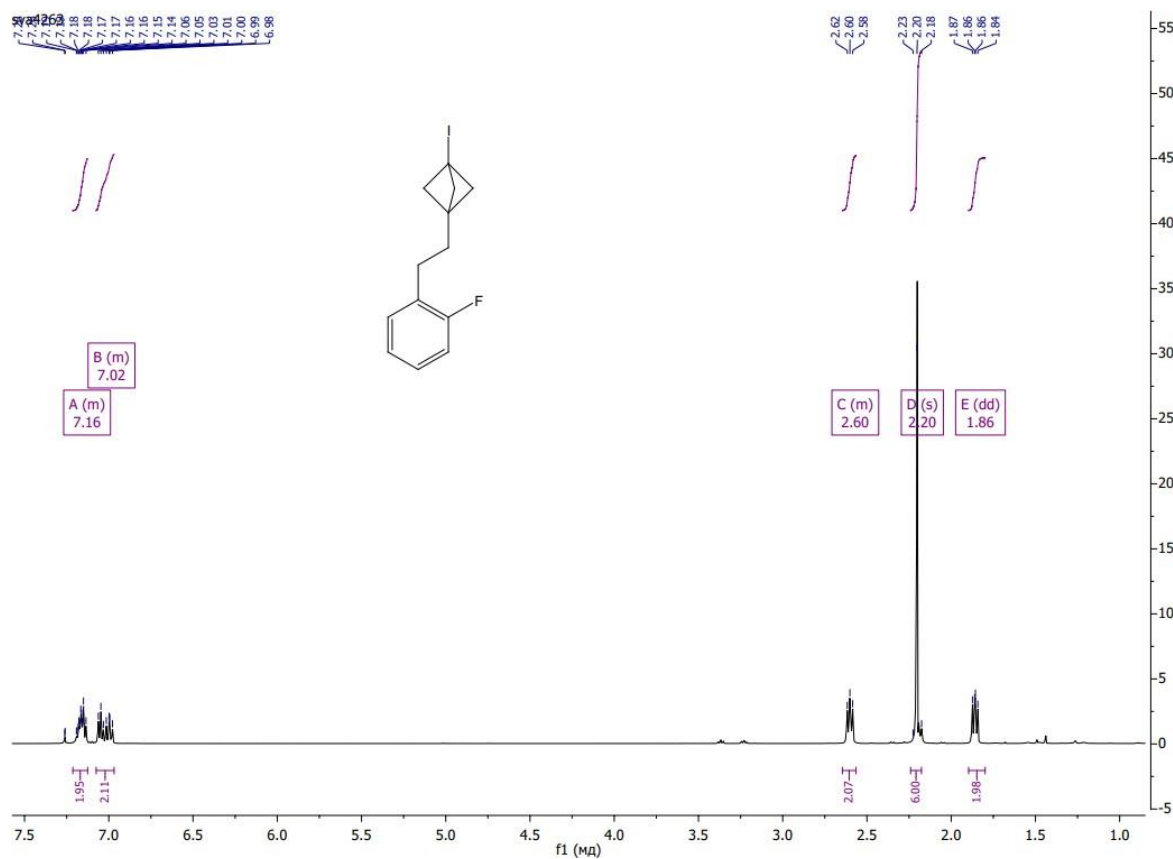
Сполука 12a

sva4281.1.fid

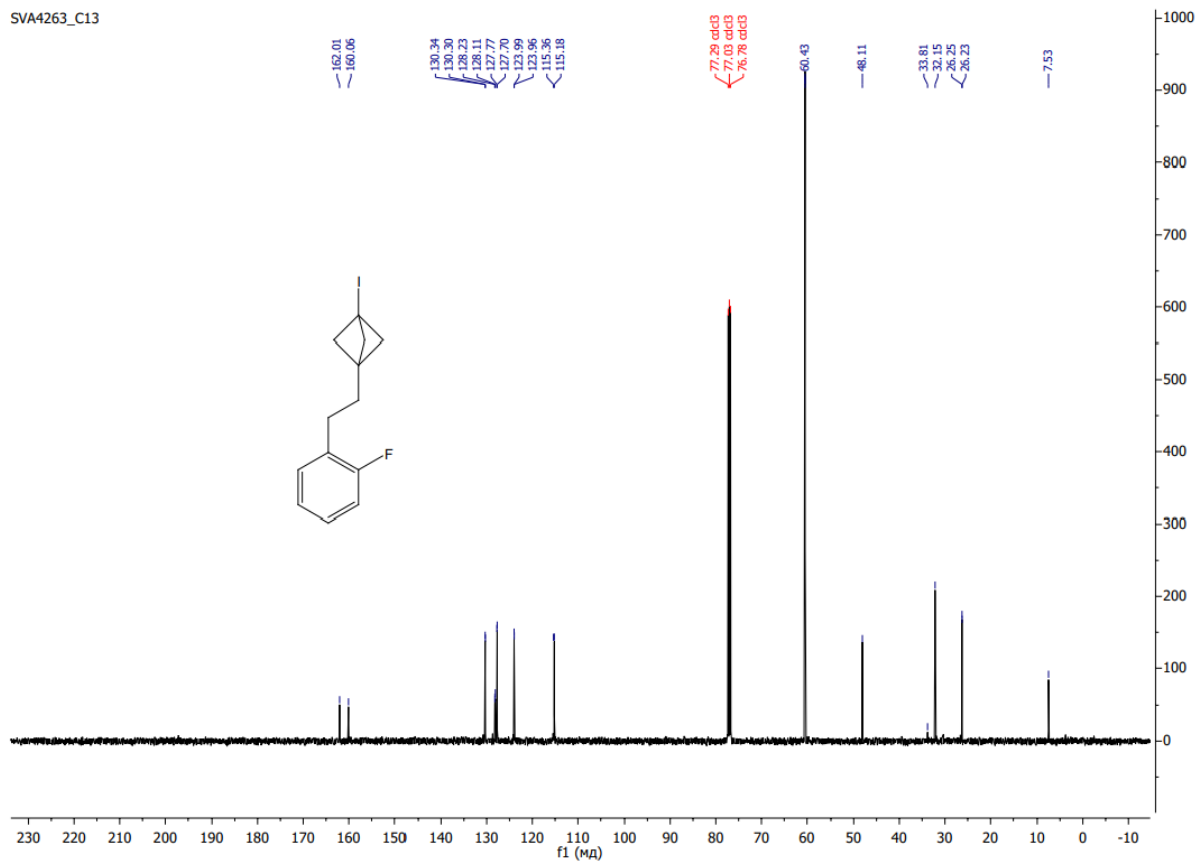




Сполука 13а



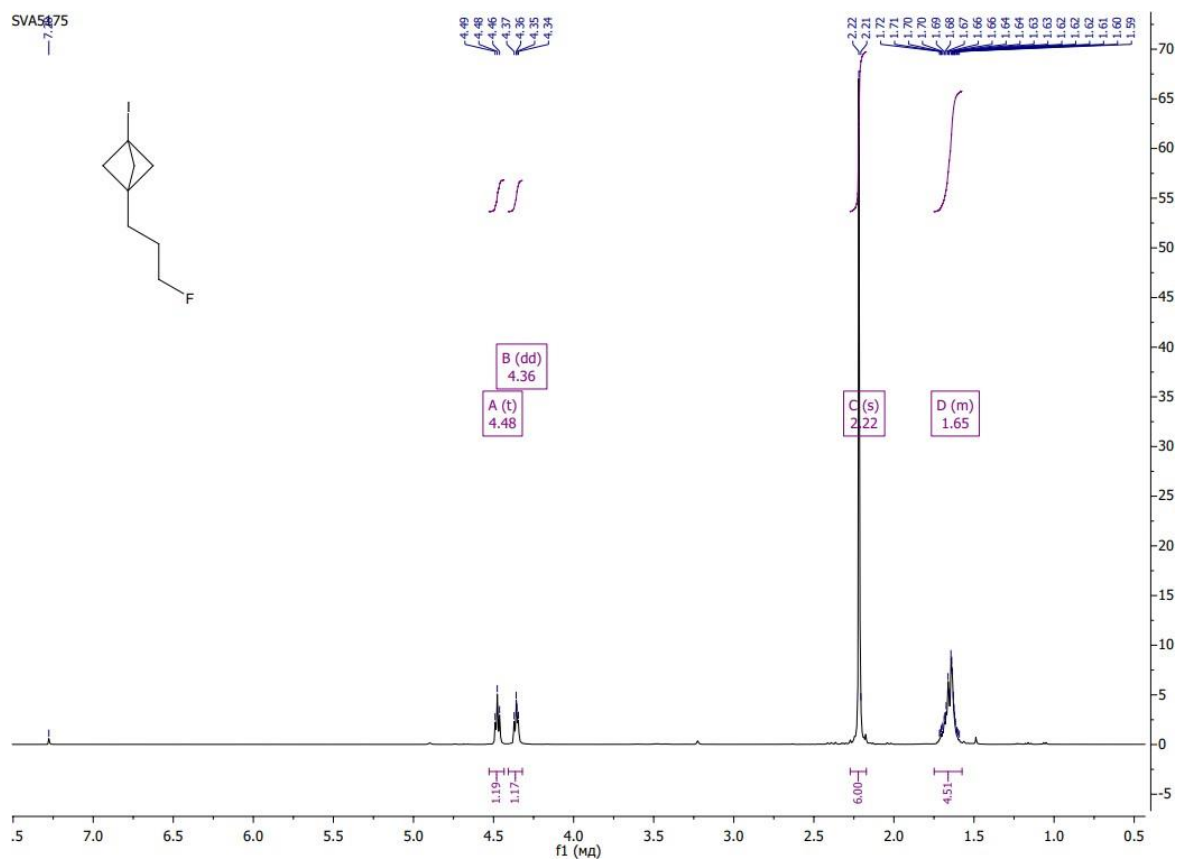
SVA4263_C13



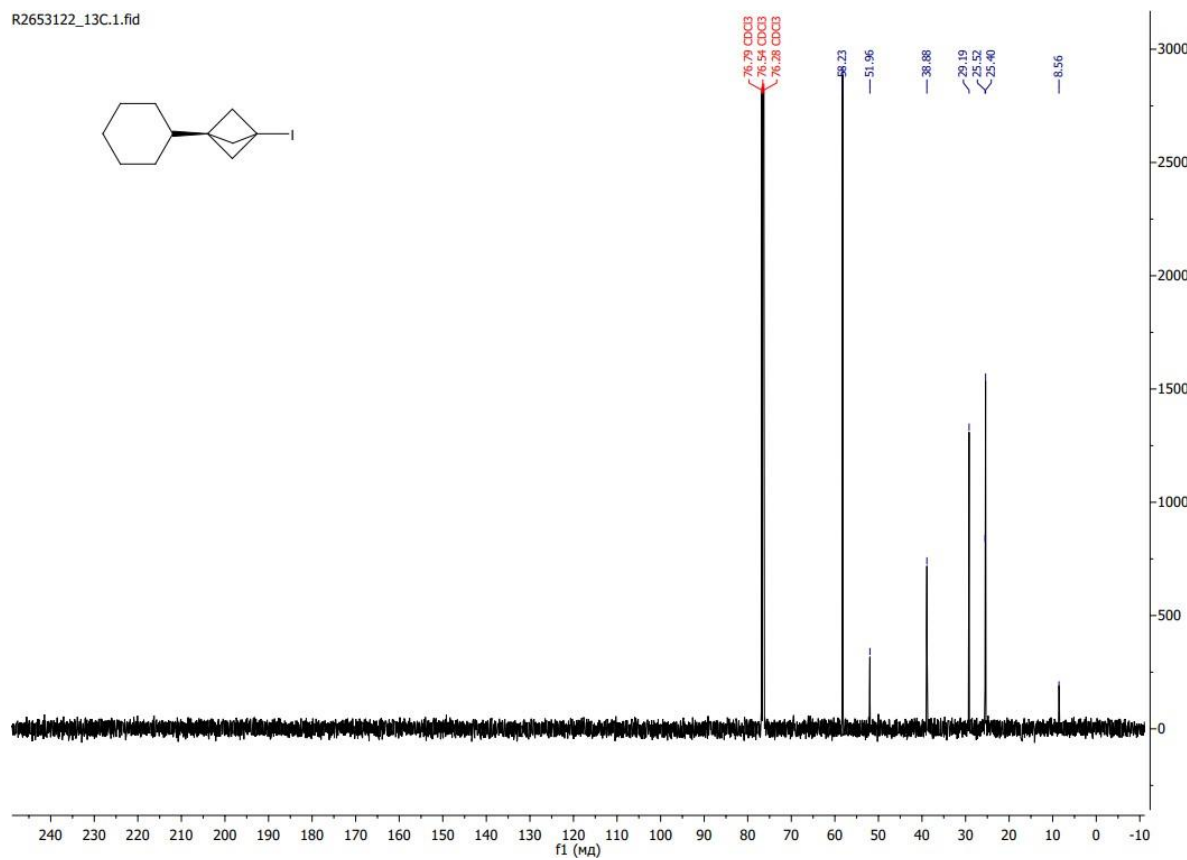
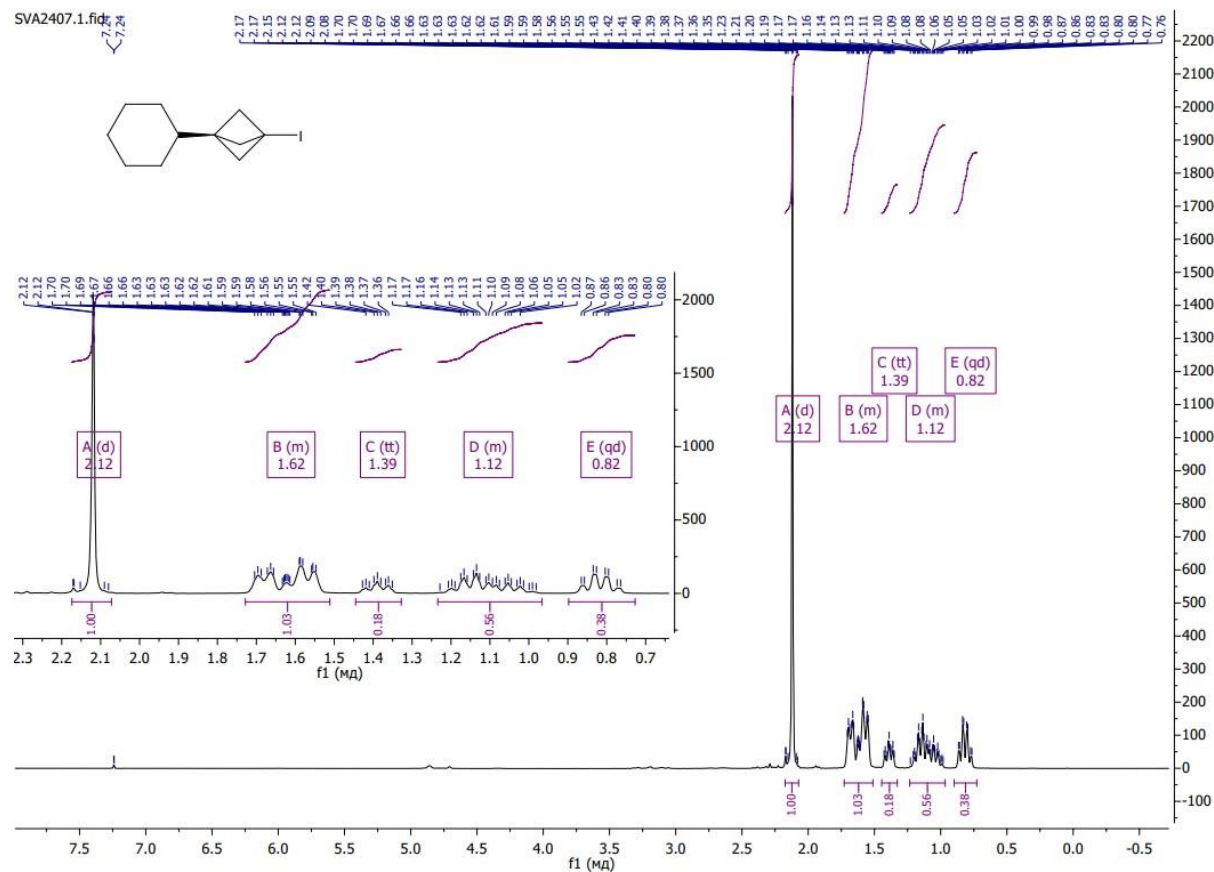
sva4263_F19(H).1.fid



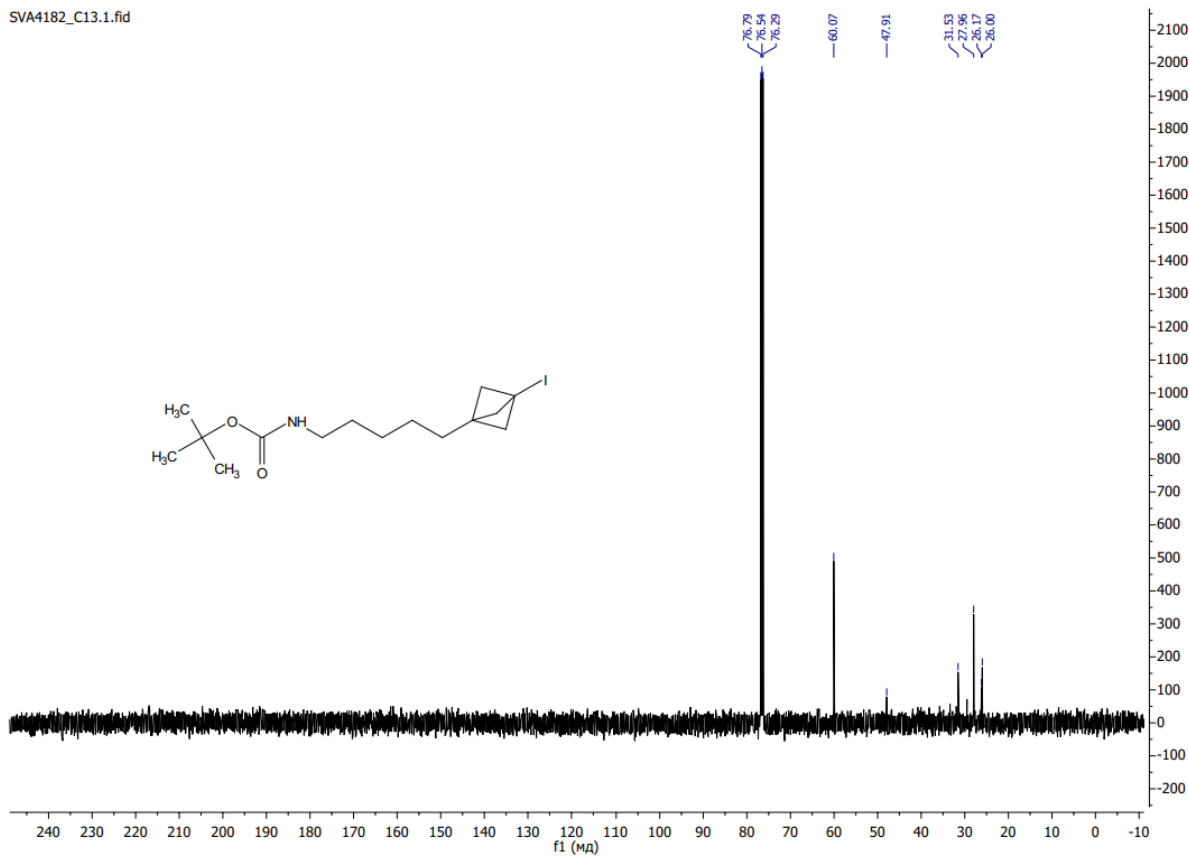
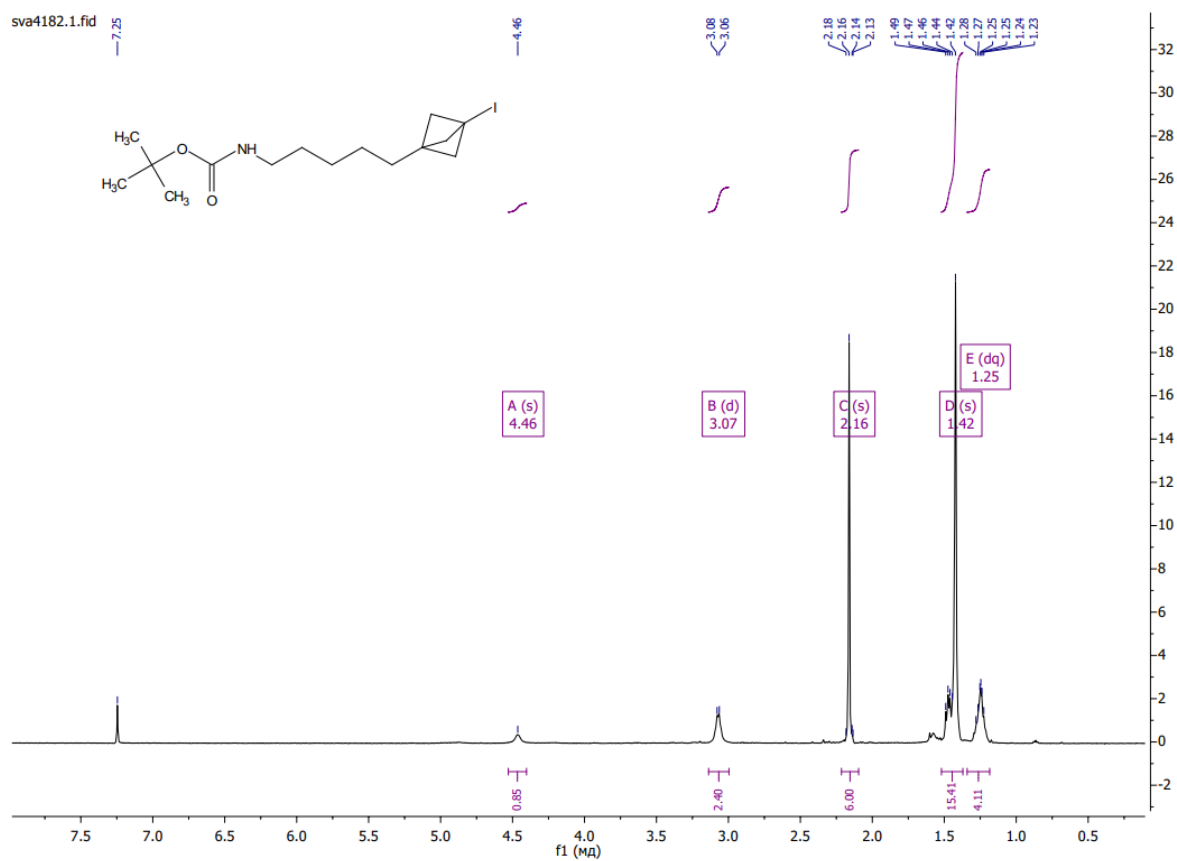
Сполука 14а



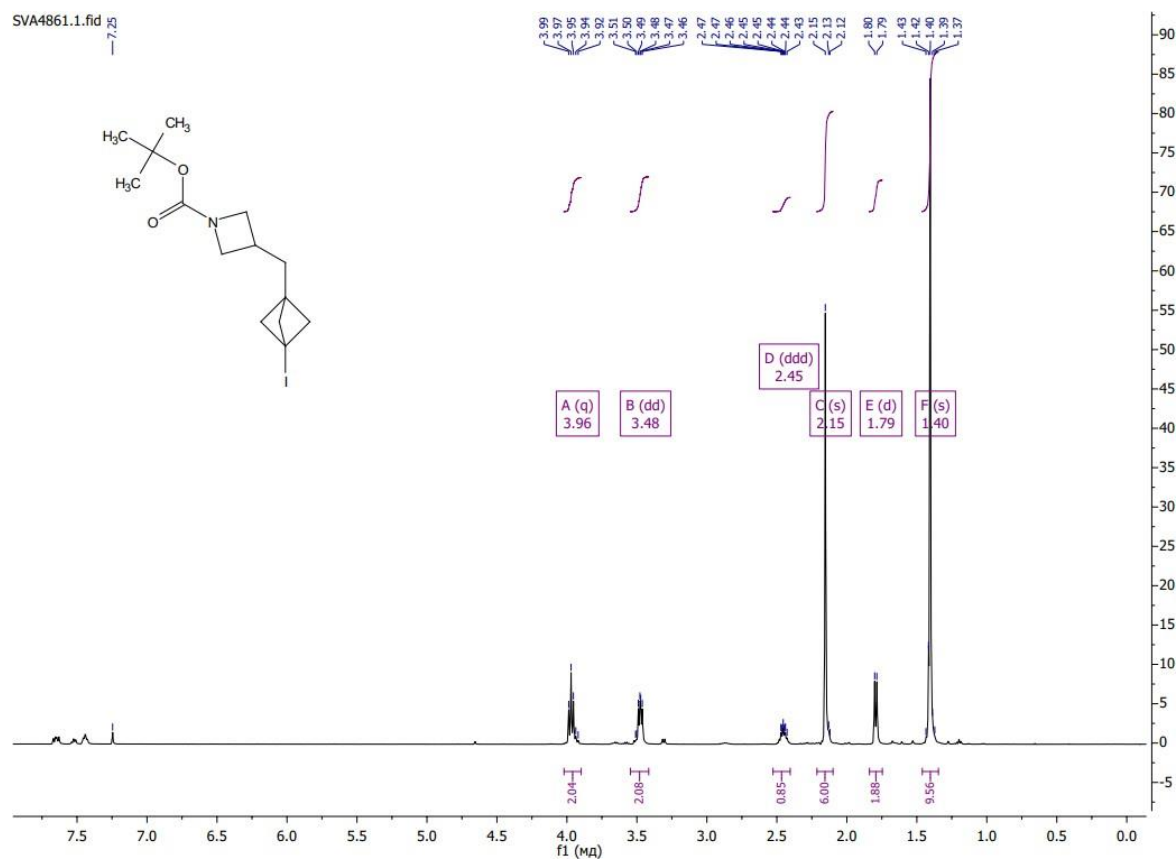
Сполука 15a



Сполука 16a

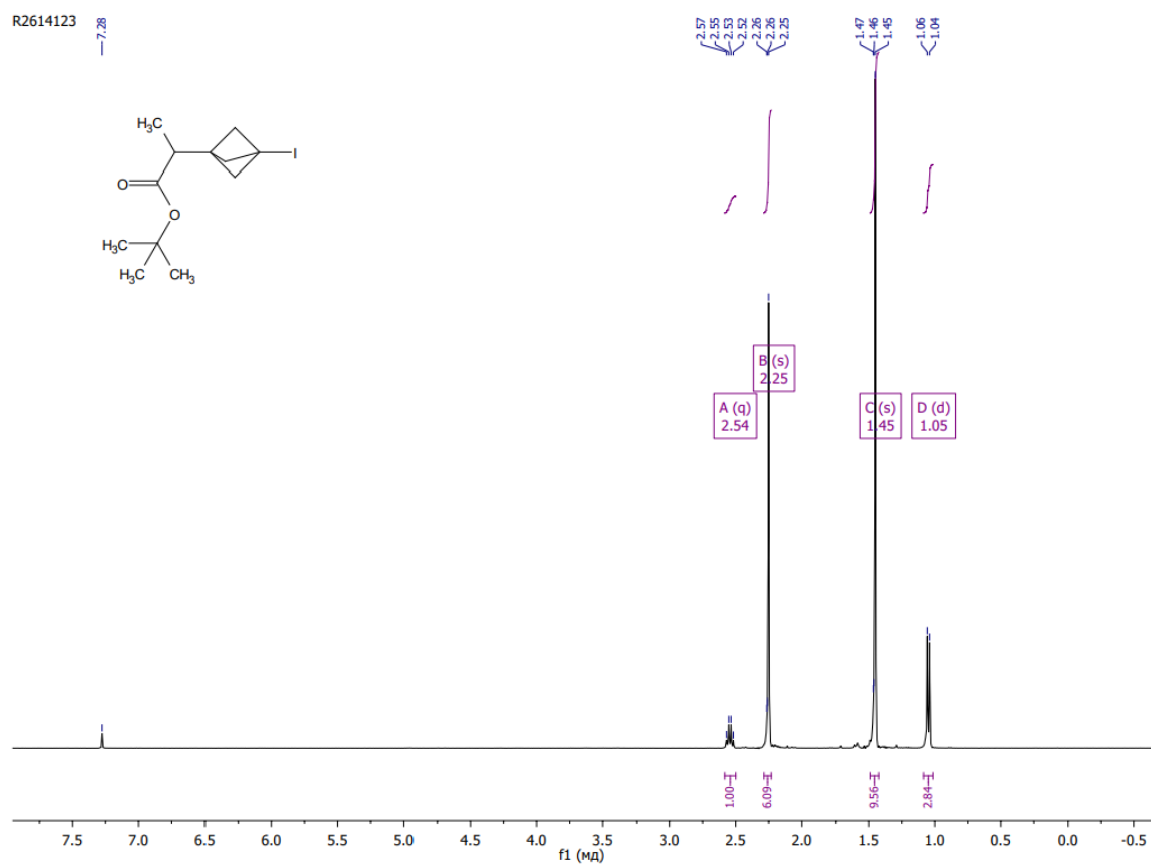


Сполука 17a

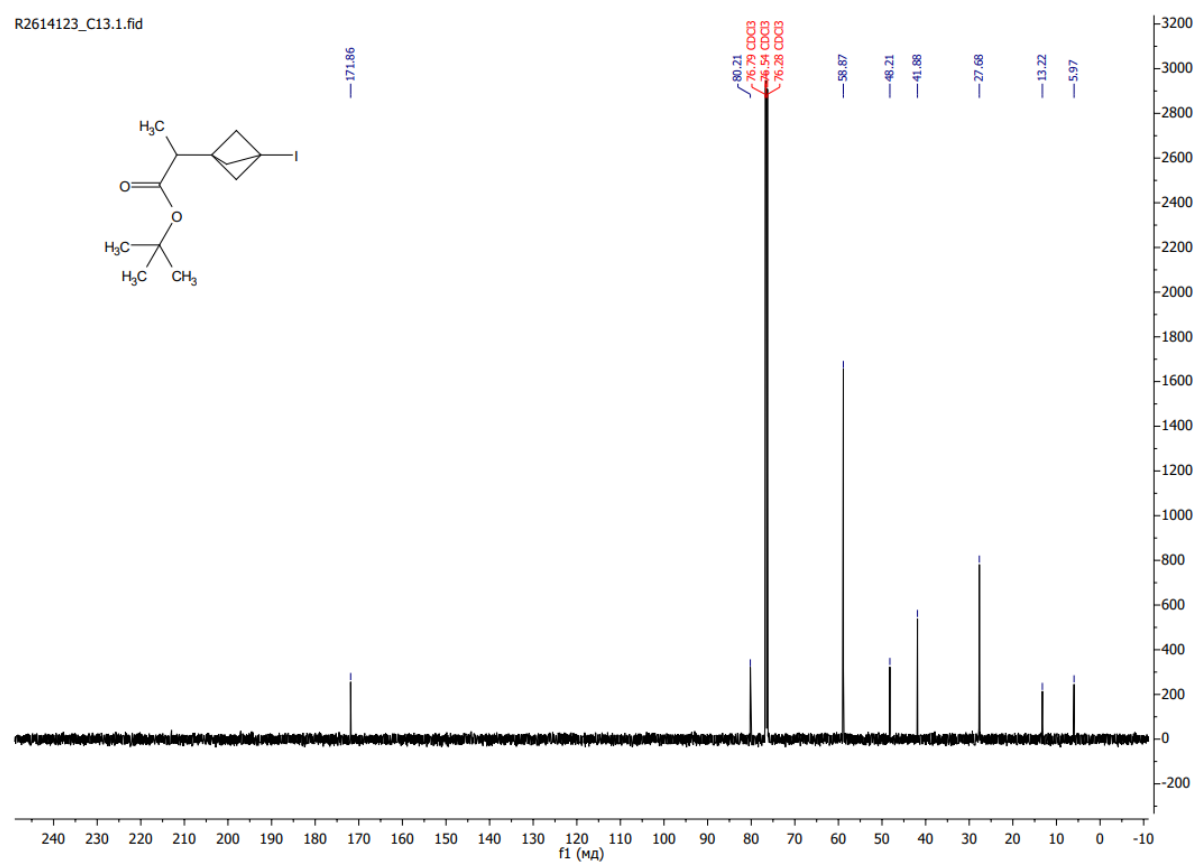


Сполука 18а

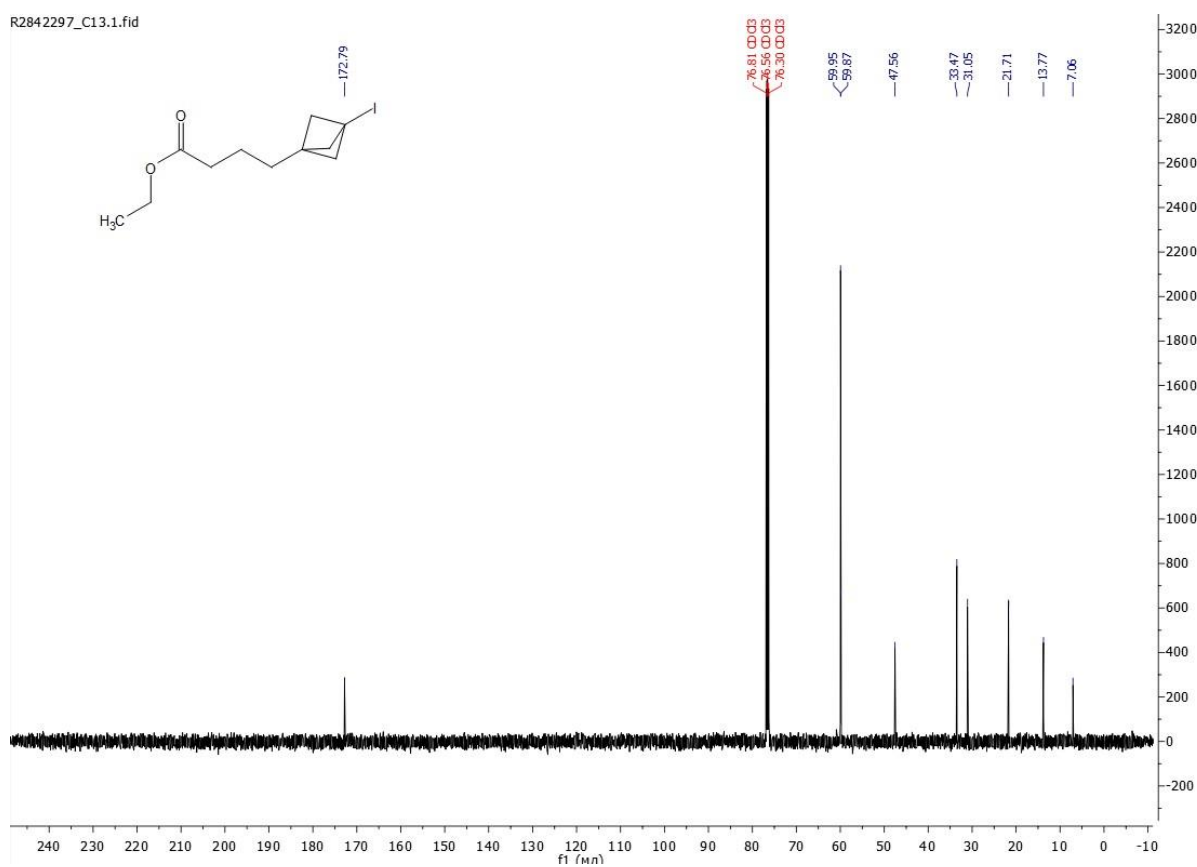
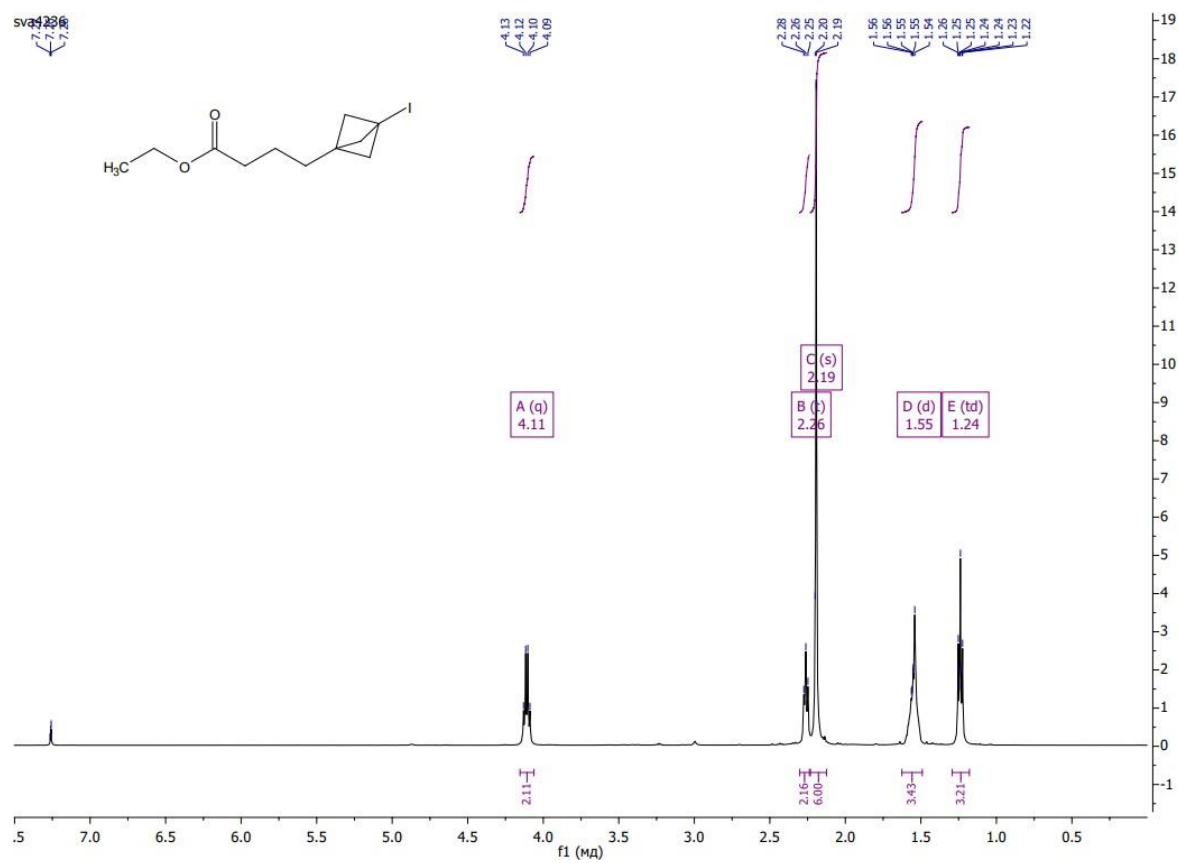
R2614123



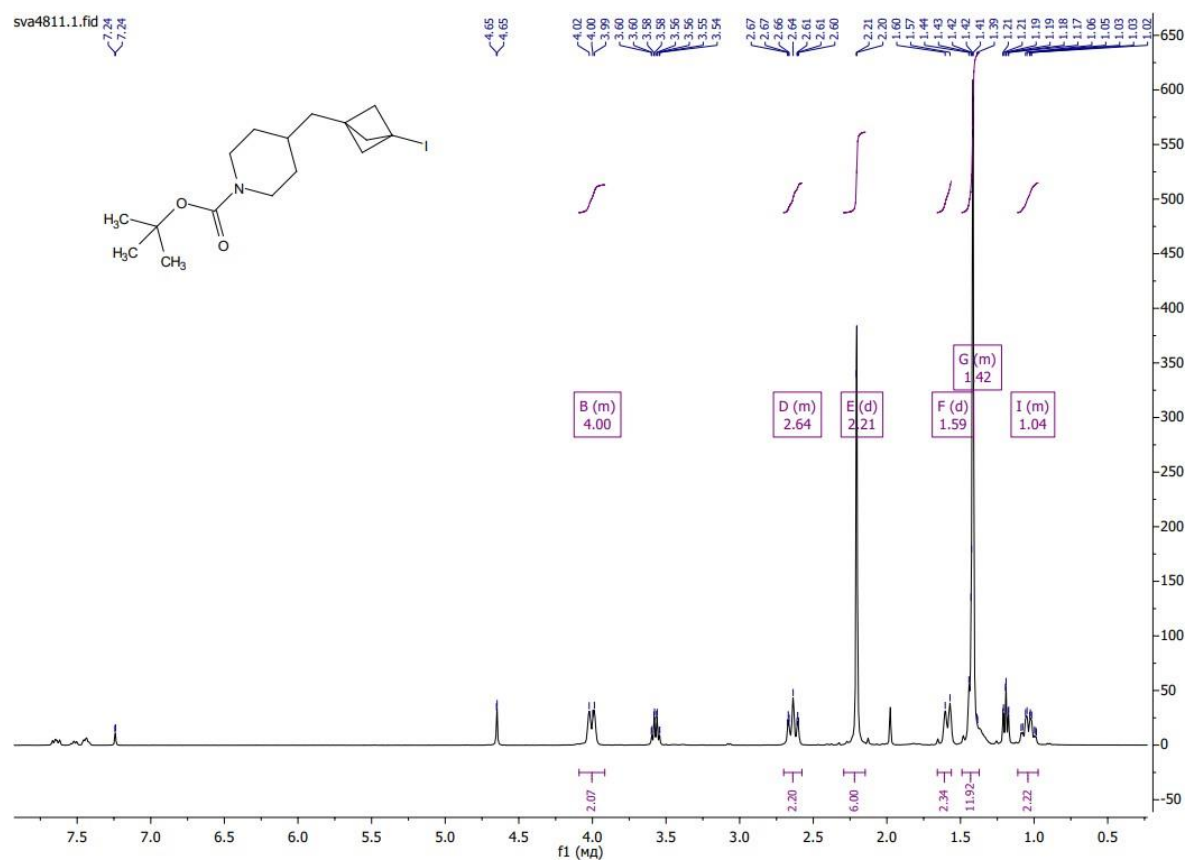
R2614123_C13.1.fid



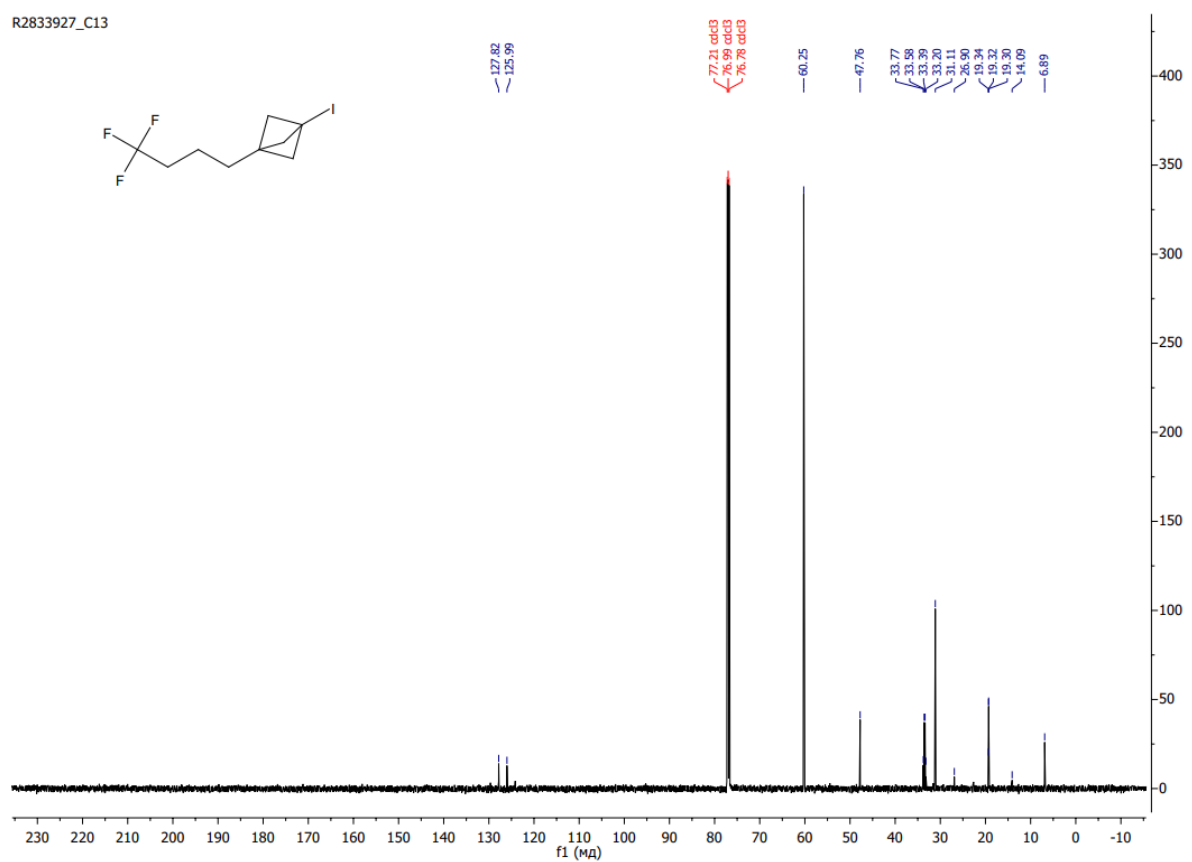
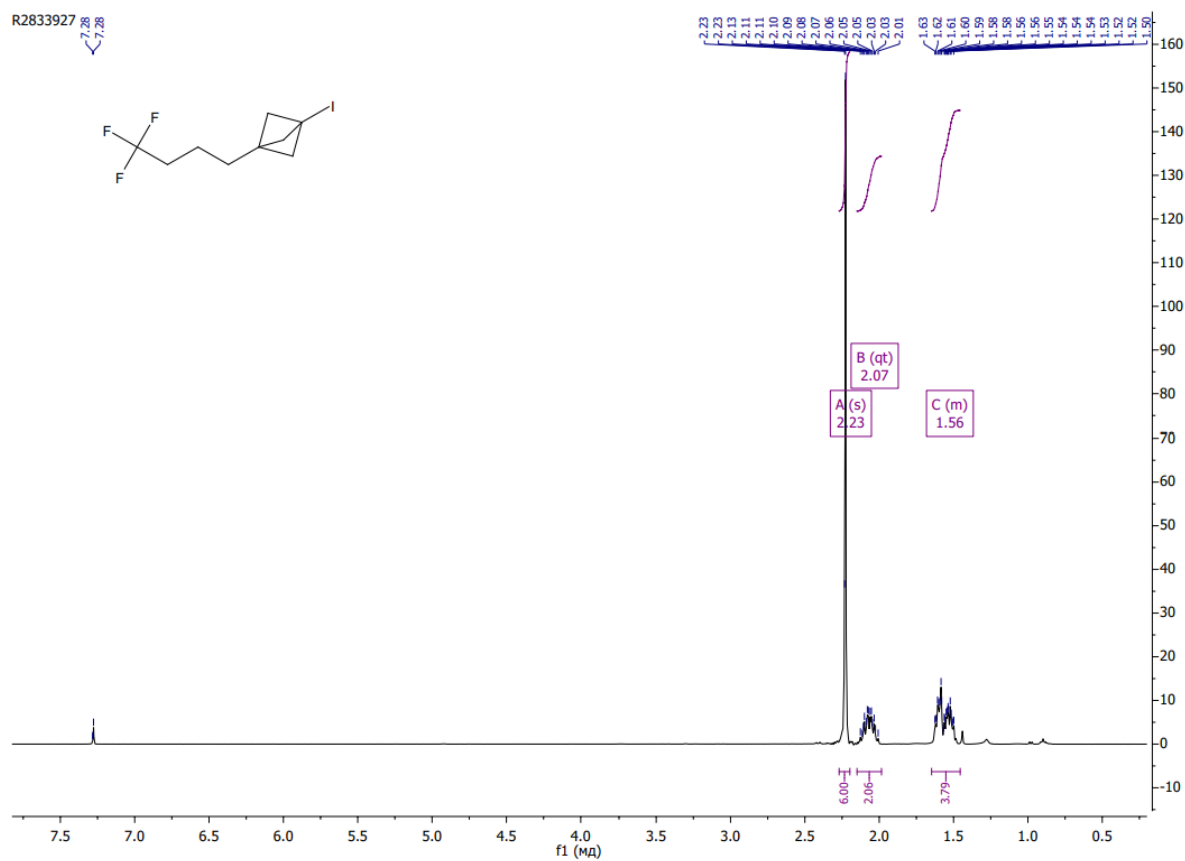
Сполука 19а



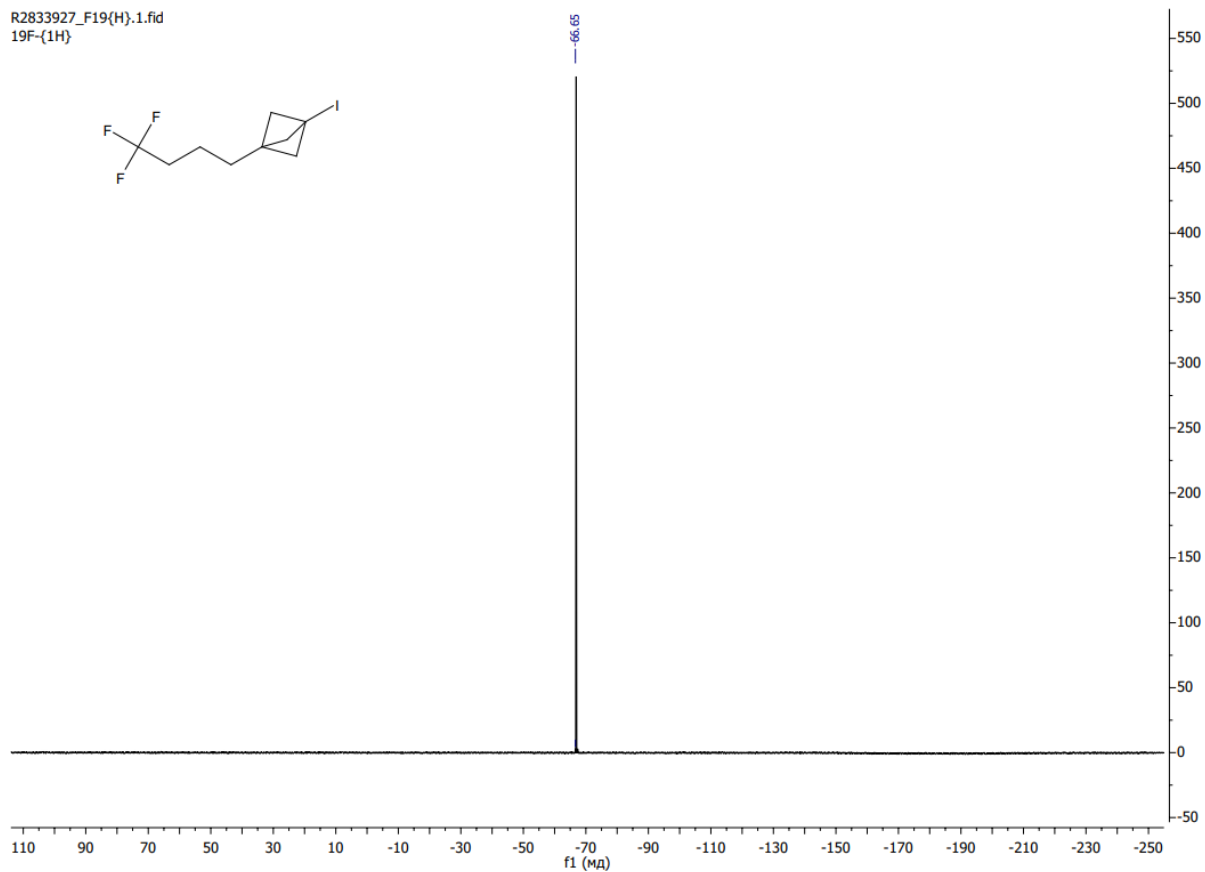
Сполука 20а



Сполука 21a

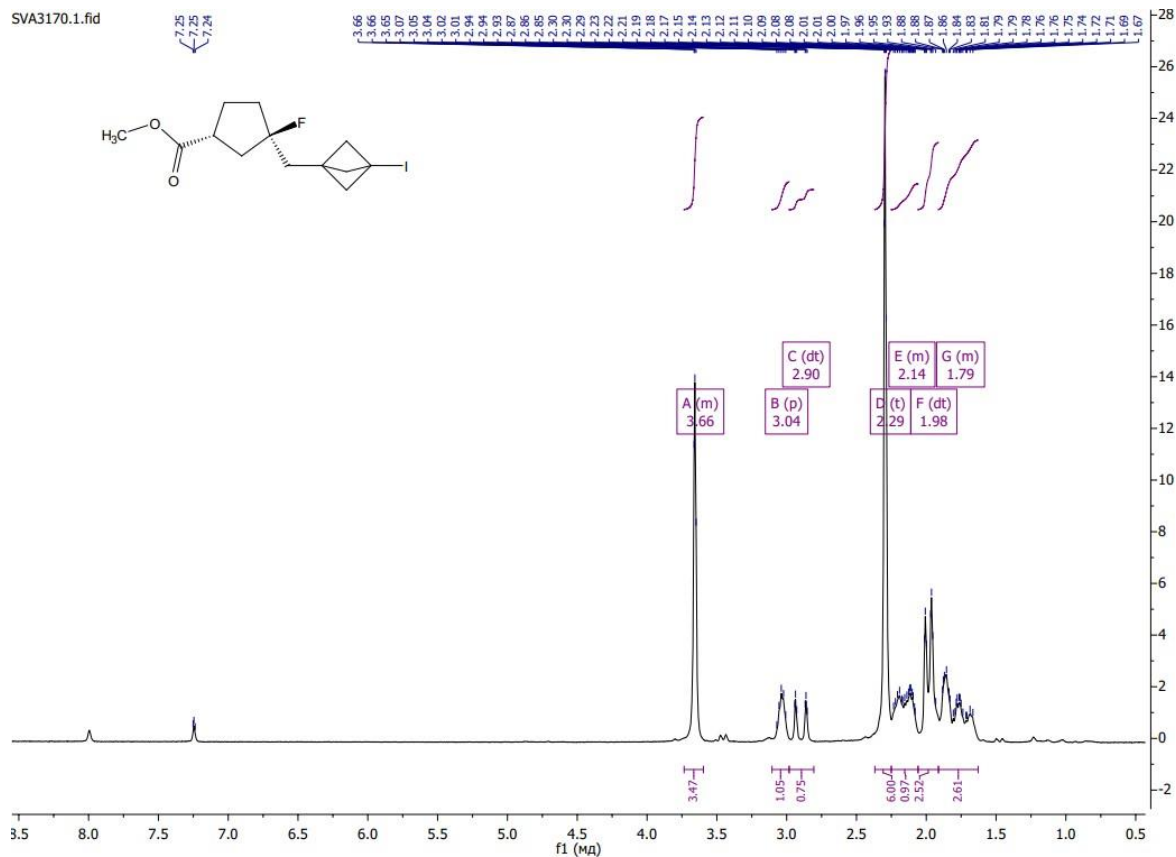


R2833927_F19(H).1.fid
19F-(1H)

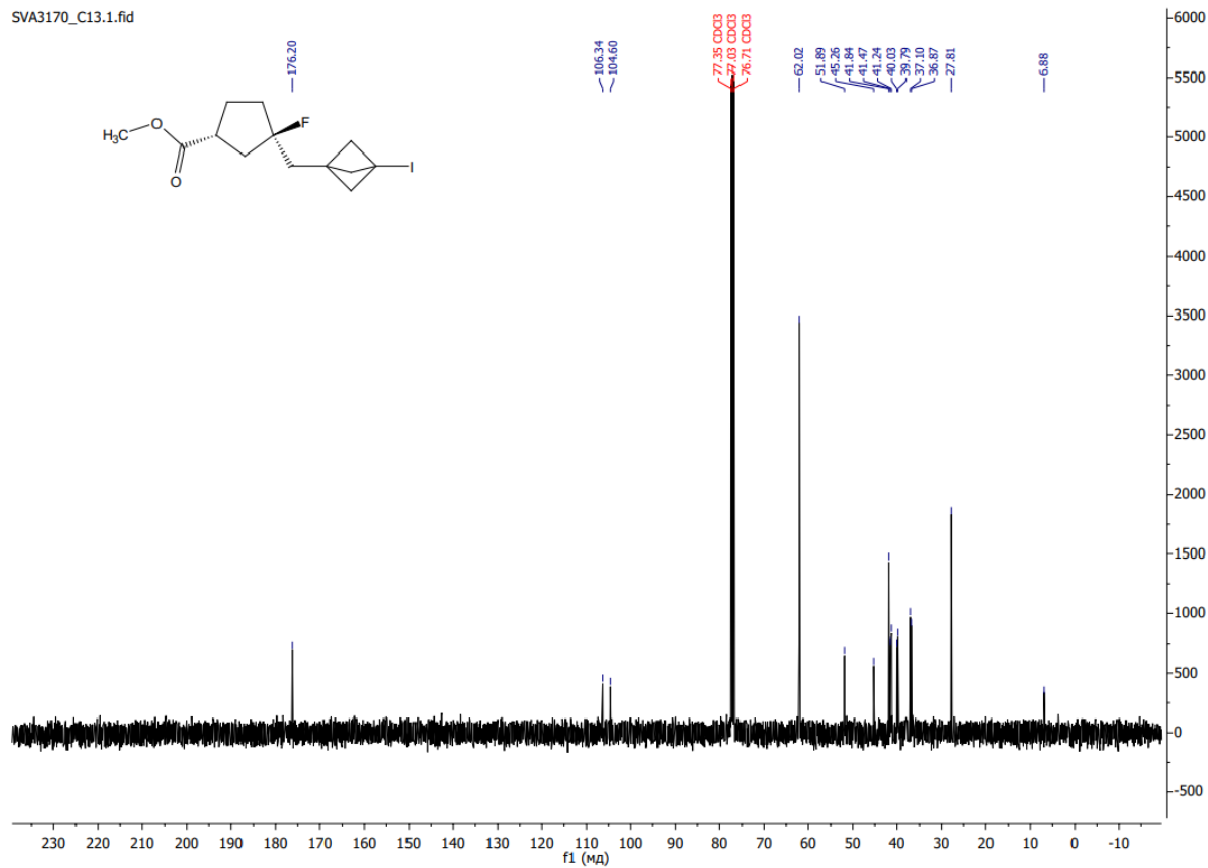
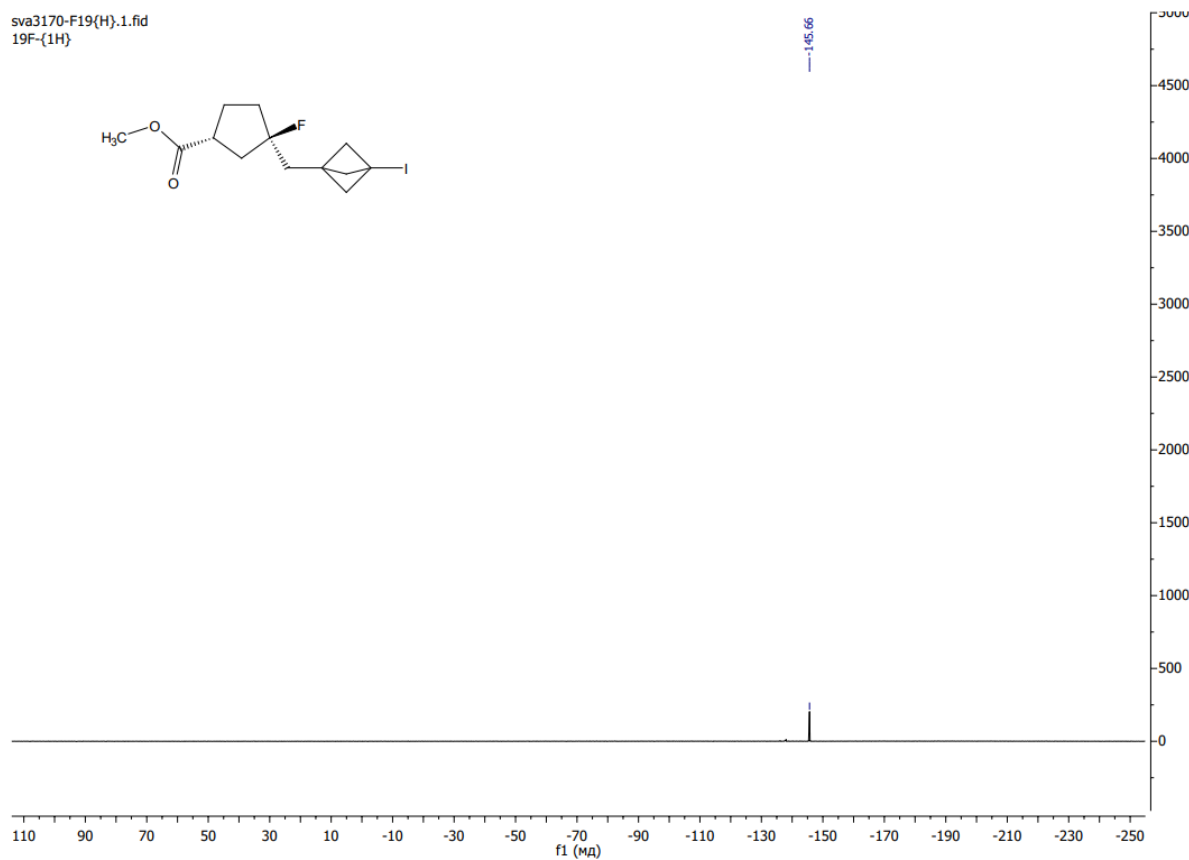


Сполука 22a

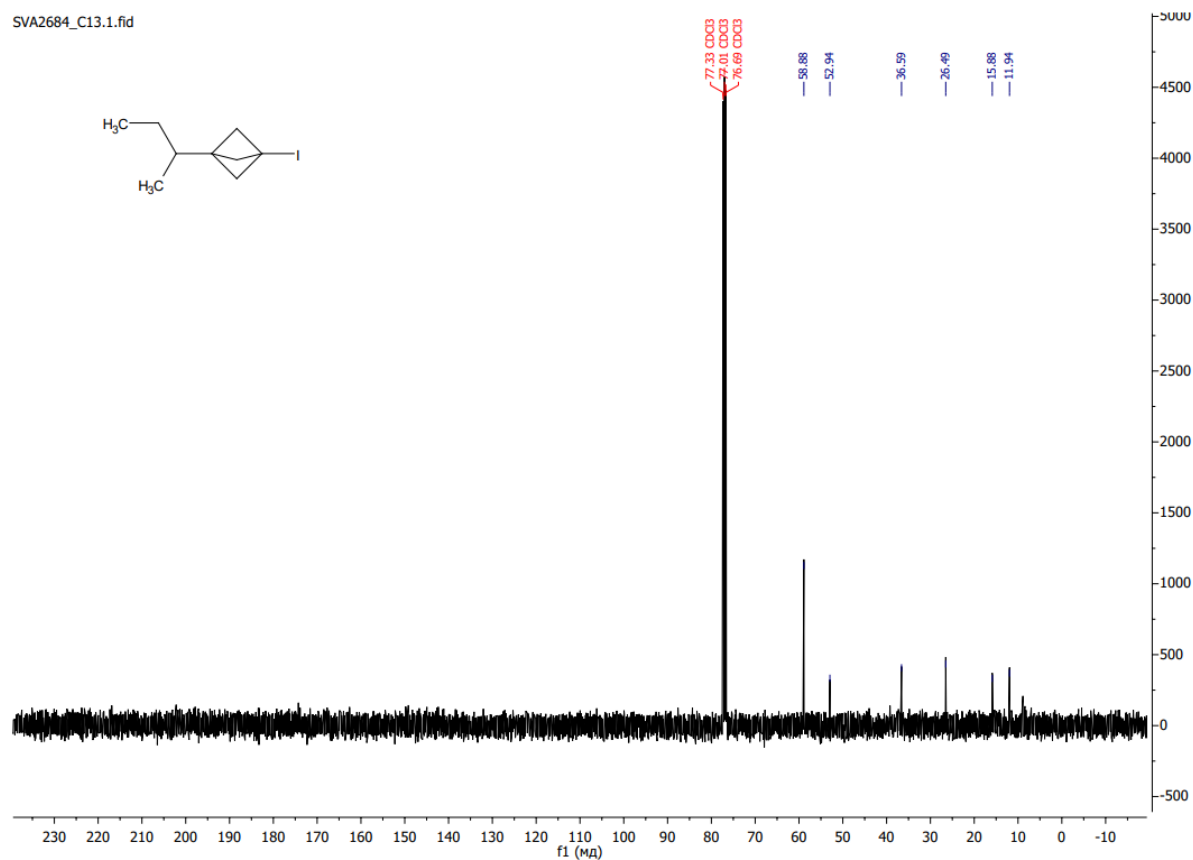
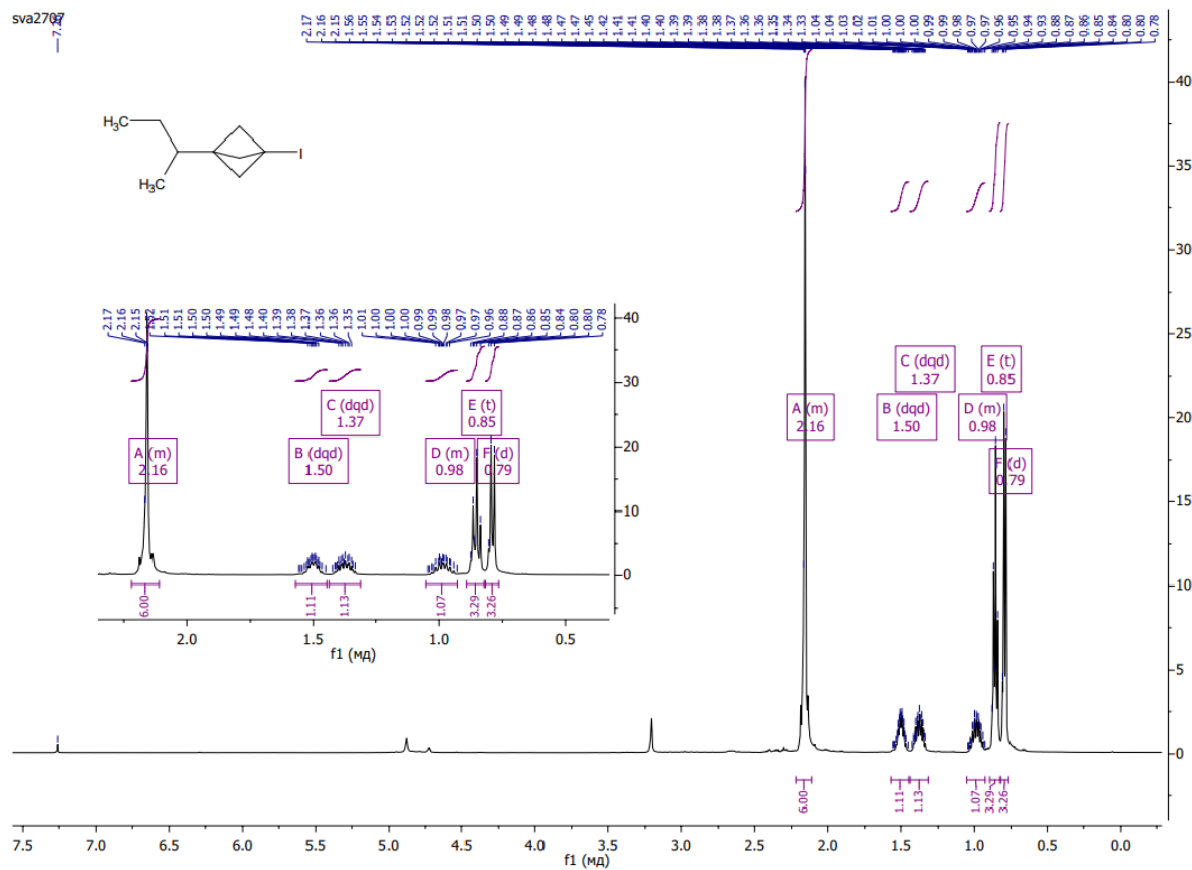
SVA3170.1.fid



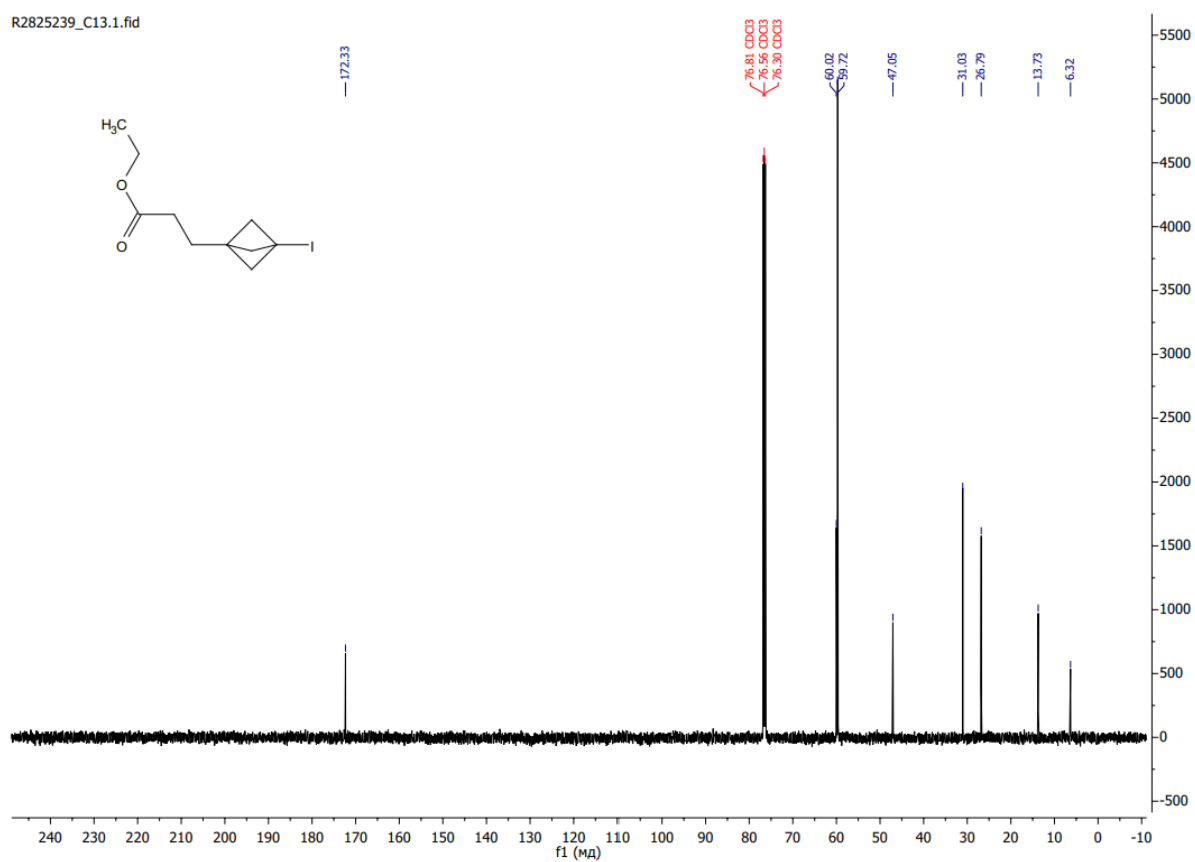
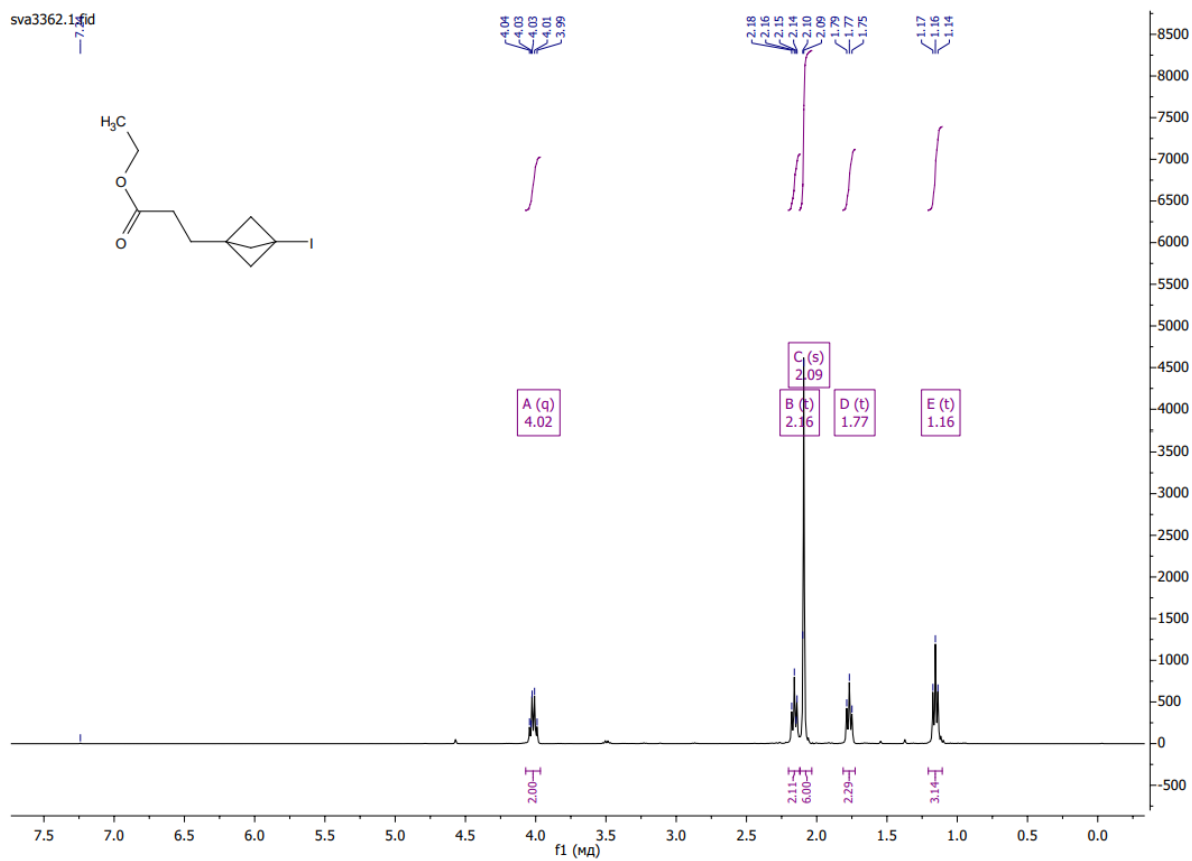
SVA3170_C13.1.fid

sva3170-F19{H}.1.fid
19F-{1H}

Сполука 23а

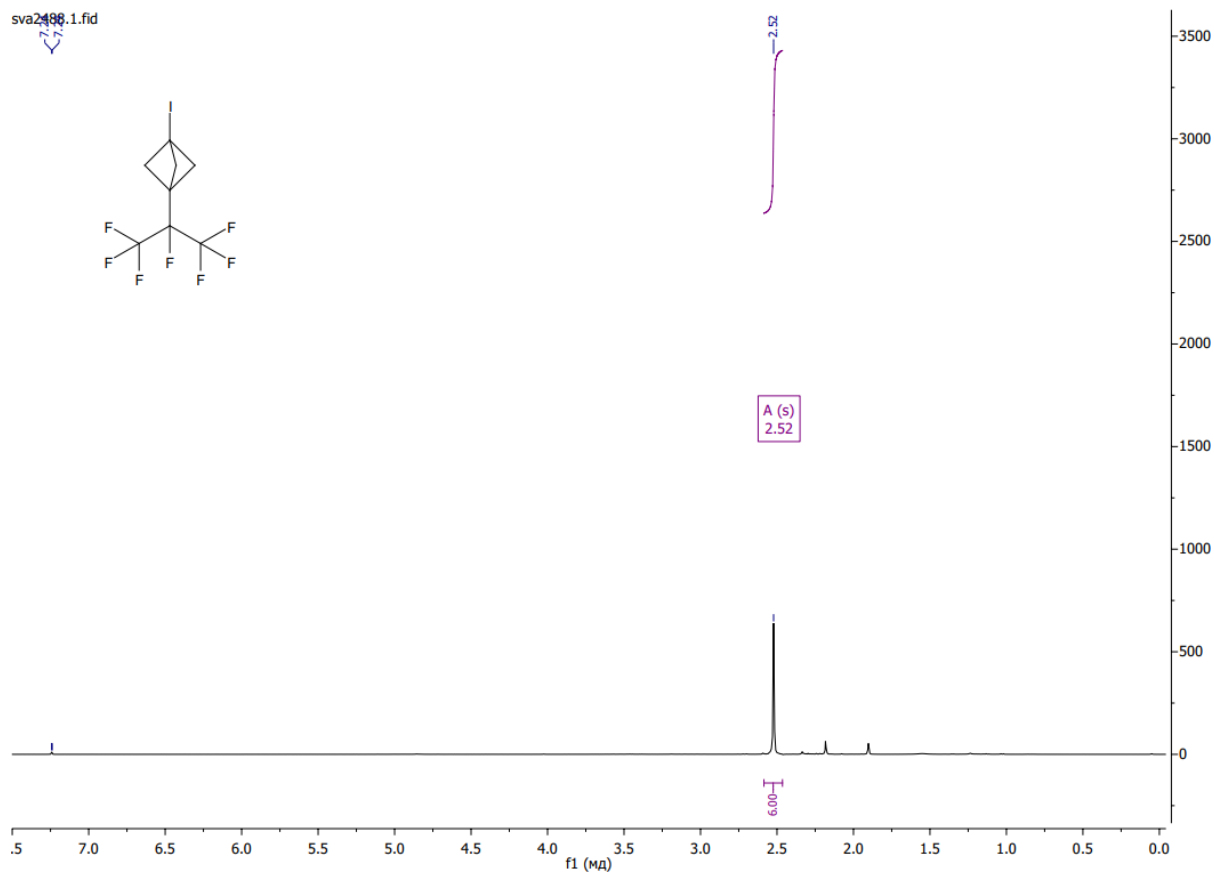
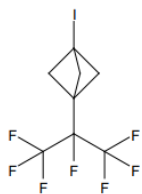


Сполука 24а



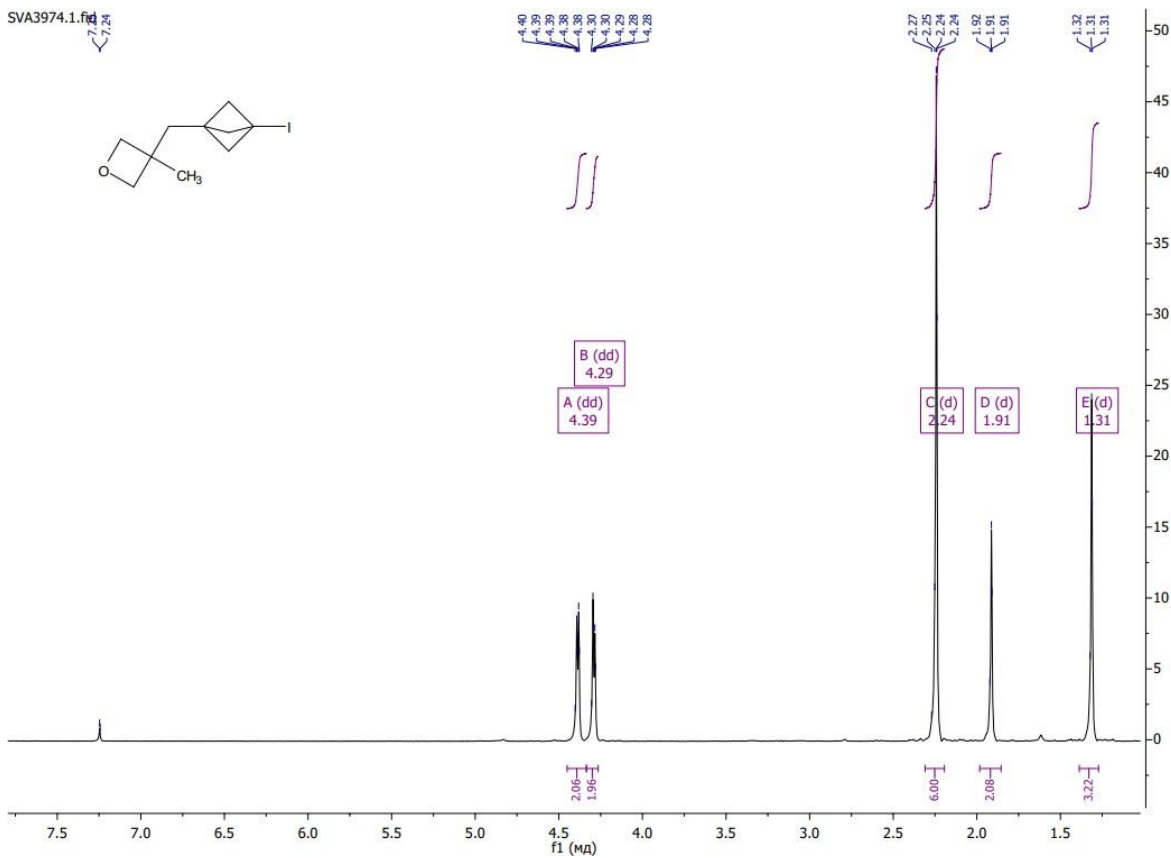
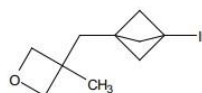
Сполука 25а

sva2488.1.fid



Сполука 26а

SVA3974.1.fid



SVA3974_C13.1.fid

