

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
проф. Сергій Вікторович Рябухін  
Протокол №\_\_\_\_ засідання кафедри  
від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2022р.

**ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 2-ОКСАБІЦИКЛО[2.1.1]ГЕКСАНОВОГО ЯДРА  
– ПЕРСПЕКТИВНОГО БІОІЗОСТЕРУ БЕНЗЕНУ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
студента спеціальності 102 «Хімія»  
ОП «Хімія (високі технології)»  
**Колодєєва Івана Олександровича**

Науковий керівник від кафедри:  
директор Навчально-наукового  
інституту високих технологій  
д. х. н. проф. **Комаров Ігор Володимирович**

Робота виконана у відділі органічного синтезу  
ТОВ «НВП «УкрОргСинтез»  
під керівництвом д. х. н. **Михайлюка Павла Костянтиновича**

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2022

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	3
Анотація .....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	9
1.1 Бензенове кільце в медичній хімії та його біоізостерія.....	9
1.2 Насичені каркасні біоізостери та міметики бензену .....	12
1.3 Попередні дослідження оксабіциклогексанів .....	15
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ .....	19
2.1 Синтез вихідних сполук та ключових прекурсорів .....	19
2.2 Отримання похідних 2-оксобіцикло[2.1.1]гексану.....	21
2.3 Подальші модифікації одержаних сполук.....	24
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	27
ВИСНОВКИ .....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	50

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДМФ, ДМФА	диметилформамід
ДМАП	4-( <i>N,N</i> -диметиламіно)піридин
LCMS	хроматомас-спектрометрія
к.т.	кімнатна температура
екв.	еквівалент
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
МТБЕ	метил- <i>трет</i> -бутиловий етер
LDA, ЛДА	діізопропіламід літію
ТГФ	тетрагідрофуран
год	година
РСС	хлорхромат піридинію
NFSI	<i>N</i> -флуоробензенсульфонімід
Morph-DAST	морфоліносульфуру трифлуорид

## Анотація

**Ключові слова:** біоізостер, фторування, йодоциклізація, біциклогексан, медична хімія.

У даній роботі розроблено практичний синтетичний підхід до деяких складних похідних 2-оксабіцикло[2.1.1]гексану, зокрема флуорумісних. Ключовим етапом утворення каркасного біциклу була реакція йодоциклізації. Синтез було розпочато з доступного вихідного матеріалу – 3-оксациклобутанкарбонової кислоти. У ході роботи застосовувалися реакції фторування енолятів, реакція Пракаша, утворення ціангідринів, взаємодія альдегідів з металорганічними реагентами тощо. Було підібрано умови для досі неописаної йодоциклізації ціангідринів. Таким чином було синтезовано різноманіття прекурсорів, які після циклізації з хорошим виходом піддавалися елементарним модифікаціям щоб отримати найпопулярніші типи білдінг-блоків – аміни, кислоти та неприродні амінокислоти які можна застосовувати як самостійні лінкери або фрагменти неklasичних пептидів. Отримано проміжні сполуки, які можна легко додатково модифікувати, в залежності від конкретних потреб щоб увійти в новий хімічний простір і ще більше розширити бібліотеки нових потенційних фрагментів ліків. Синтези проводилися в масштабі більше 10 грамів.

**Key words:** bioisoster, fluorination, iodocyclization, bicyclohexane, medical chemistry.

In this paper, a practical synthetic approach to some complex derivatives, especially fluorine-containing, of 2-oxabicyclo[2.1.1]hexane, was developed. The key stage in the formation of the frame bicycle was the reaction of iodocyclization. The synthesis was started from an available starting material – 3-oxacyclobutanecarboxylic acid. Fluorination of enolates, Prakash reaction, formation of cyanhydrins, reaction of aldehydes with organometallic reagents, etc. were used in the course of the work. Conditions for hitherto undescribed iodocyclization of cyanhydrins were investigated. Thus, a variety of precursors

were synthesized, which after cyclization undergo simple modifications with good yield to obtain the most popular types of building blocks – amines, acids and unnatural amino acids that can be used as stand-alone linkers or fragments of non-classical peptides. Intermediates have been obtained that can be easily further modified, depending on specific needs, hence entering a new chemical space and further expand the libraries of new potential drug fragments. The syntheses were performed on a scale of more than 10 grams.

## ВСТУП

**Актуальність теми** В останні роки у світі спостерігаються радикальні зміни у підході до дизайну лікарських засобів. Концепції біоізостерії, а також принцип «escape from flatland» заволоділи розумами медичних хіміків. [1] Якщо раніше в якості основних будівельних блоків використовувалися ароматичні гетеро- та карбоцикли, наразі область пошуків змістилася в область аліфатичних молекул - зокрема це насичені циклічні сполуки. [2] Варіюючи кількість атомів, а також вводячи різноманітні гетероатоми можна суттєво впливати на різноманітні фізико-хімічні властивості цих молекул, а отже й на поведінку ліків на їхній основі в організмі.

Однією з проблем такого підходу є те, що аліфатичні насичені молекули не мають однієї стійкої конформації. Ця проблема була вирішена шляхом використання каркасних поліциклічних сполук, у яких вільне обертання не спостерігається. Першими серед таких речовин стали кубани [3, 4] та біцикло[1.1.1]пентани [5-7]. Згодом було показано, що модифікація останніх гетеоатомами, а саме киснем утворює новий клас біоізостерів бензену — 2-оксабіцикло[2.1.1]гексани — з поліпшеною водорозчинністю, а отже й біодоступністю. [8]

У той самий час наукову спільноту, яка займається розробкою і дослідженням ліків цікавить розширення пулу потенційних кандидатів для скринінгу. Ставлячи на меті збільшення кількості похідних, цінним є синтез прекурсорів, які можна перетворити на низку цільових сполук під конкретний запит за допомогою певної комбінації реакції, лише змінюючи реагенти.

Особливу увагу було приділено оксабіциклогексанам з фторованими замісниками. Те, що фтор майже відсутній у природних молекулах, а також унікальні властивості, які такі молекули проявляють при метаболізмі, роблять фторовані аналоги ліків надзвичайно цікавим об'єктом для досліджень. [9]

**Мета дослідження.** Розширити пул заміщених похідних 2-оксабіцикло[2.1.1]гексану синтезом нових перспективних флуорованих похідних (схема 1).

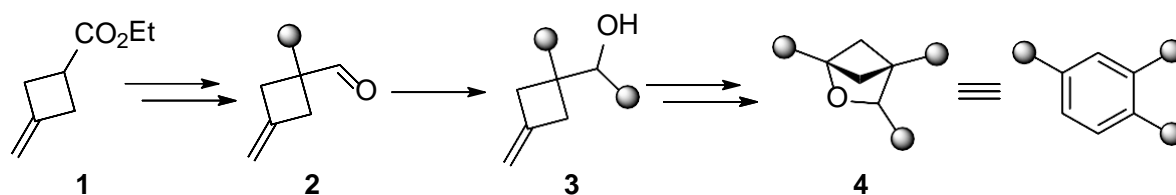


Схема 1

**Об'єкт дослідження** – 1,3,4-тризаміщений та 1,4-дизаміщений 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан.

**Предмет дослідження** – розробка нових субстратів для внутрішньомолекулярної йодоциклізації; віднайдення функціональних прекурсорів, які можна легко перетворити на низку похідних за допомогою відомих реакцій.

**Методи дослідження:** органічний синтез, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР), хроматомас-спектрометрія, хроматографія.

**Особистий внесок здобувача.** Пошук та систематизація літературних даних, основна частина постановки експериментів, узагальнення та оформлення отриманих результатів, аналіз спектральних даних та встановлення структури отриманих речовин було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення отриманих результатів проводились разом з науковим куратором, д. х. н. Михайлюком П. К. та науковим керівником, д. х. н., проф. Комаровим І. В. Отримання хроматомас-спектрів та спектрів ЯМР проводилося спеціалістами ТОВ «НВП «Enamine».

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота викладена на 52-х сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (32 найменування) та додатків. Перший розділ присвячений літературному огляду відомих біоізостерів бензену та дослідження оксабіциклогексанів проведених до цього часу. У другому

розділі розглядається синтез нових похідних 2-оксабіцикло[2.1.1]гексанів.  
Третій розділ є описом експериментальної частини дипломної роботи.



## РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 1.1 Бензенове кільце в медичній хімії та його біоізостерія

На сьогодні бензенове кільце є чи не найбільш популярним структурним елементом у медичній хімії. На момент 2018-го року більш ніж 80% біоактивних сполук у списку «Top 200 Small Molecule Pharmaceuticals by Retail Sales in 2018» (Compiled and Produced by the Njardarson Group (The University of Arizona)[10] містили його у своєму складі. Поширеність фенільного кільця в низькомолекулярних препаратах у 10 разів вище, ніж у другого за популярністю ароматичного замісника - піридину, з яким воно ізостеричне, але не обов'язково біоізостеричне[11, 12].

Імовірно, такій популярності бензенове кільце завдячує своїм досить унікальним властивостям. Зокрема це різноманітні між- та внутрішньомолекулярні взаємодії, у яких воно може брати участь, роль як структурної частки з чітко визначеними векторами (напрямами розташування) замісників, фізико-хімічні параметри – профілі всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення, і легкість, з якою фенільні кільця можуть бути введені синтетично із можливістю наступної селективної модифікації, маніпулюючи наявними замісниками або проводячи нову функціоналізацію [13, 14].

Усі ці фактори сприяли екстенсивному використанню фенільних кілець у розробці ліків та побудові скринінгових бібліотек, із домінуванням сполук із цим ароматичним замісником.

Проте, з точки зору фармакології, такі речовини є далеко не найкращим варіантом, оскільки страждають цілим рядом недоліків. Головними є: висока ліпофільність, погана розчинність у воді – основному розчиннику людського організму; інгібування цитохрому P450 з подальшим утворенням гепатотоксичних і канцерогенних метаболітів [15] а також в цілому не дуже задовільний ADME (Absorption, distribution, metabolism, and elimination).[16, 17]

З огляду на вищесказане у сучасній медичній хімії спостерігається тенденція до заміни фенільного кільця його біоізостерами з підвищеною ефективністю, розчинністю і метаболічною стабільністю. Біоізостери – це молекули, що утворюються в результаті обміну атома або групи атомів з альтернативними, загалом схожими, атомом або групою атомів. Понад сто років опис ізостеризму був сфокусований саме на повторі форми та електронних властивостей, проте дослідження показали, що таке визначення є досить обмеженим, особливо в контексті медичної хімії. [18, 19]

Метою біоізостеричної заміни є створення нової молекули з біологічними властивостями, подібними до вихідної сполуки. [20] Така заміна може мати фізико-хімічну або топологічну основу. Вона може послабити токсичність, змінити активність біоактивної сполуки, її фармакокінетику та селективність тощо. [18, 24] Аналіз речовин, які містять циклічні системи, проведений компанією GlaxoSmithKline показав, що саме завдяки бензеновому фрагменту дуже багато речовин не проходять доклінічний відбір і був запропонований наступний ряд циклів, за їх потенційною ефективністю: гетероаліфатичні > карбоаліфатичні > гетероароматичні > карбоароматичні.[21, 22]

Спектр взаємодій, доступних бензеновому кільцю як лікарській мішені, великий і включає  $\pi$ - $\pi$  стекінг («обличчя-обличчя», «ребро-обличчя»),  $\pi$ -амідний стекінг, стекінг до  $\pi$ -Asp/Glu-Arg сольових містків,  $\pi$ -(N-H)/(O-H)/(S-H) стекінг,  $\pi$ -взаємодія з йоном амонію, асоціація з сульфідом метіоніну, C-H як донори водневого зв'язку та Ван-дер-Ваальсові взаємодії.[13] Багато з цих взаємодій видаються унікальними і таким чином можуть обмежувати обсяг потенційних міметиків. Однак MMP (Matched molecular pair) аналіз баз даних активності сполук Merck, Amgen і BindingDB, яким було оброблено 14 830 пар сполук, які відрізнялися лише заміною термінальної фенільної групи її насиченим гомологом циклогексаном, надав досить неочікуваний результат. Висновок цього дослідження був таким, що бензенове кільце може бути успішно замінене циклогексановим при

збереженні або навіть збільшенні ефективності у 60-75% випадків, хоча дослідження й не було достатньо точним, щоб дати чітку оцінку ефекту заміни у випадках, коли важливим атрибутом є  $\pi$ -стекінг. Тим не менш, аналіз кокристалів показав, що фенільне і циклогексильне кільця можуть аналогічно взаємодіяти з ароматичними бічними ланцюгами амінокислот, присутніми в білках.[23]

Крім цього, у 2009-му році Френком Ловерінгом була запропонована концепція «escape from flatland». [1] У своїй роботі він із колегами проаналізував велику кількість ліків а також сполук, які успішно показали себе в клінічних випробуваннях а також спробували ввести характеристики, на основі яких можна попередньо оцінити ефективність потенційного кандидата в препарати.

На результат оцінювання впливає багато факторів: молекулярна маса молекули, розчинність, об'ємна просторова орієнтація і Fsp3 фактор (співвідношення sp<sup>3</sup>-гібридизованих атомів вуглецю до їх загальної кількості в молекулі). Усі разом вони формують так звану «складність» (complexity) молекули, найбільший вклад в яку вносять останні три фактори.

Більш «складні» молекули здатні займати новий «хімічний простір», що дозволяє ефективніше моделювати зв'язування з білком-мішенню. Насиченість молекули збільшує її розчинність і зменшує температуру плавлення. Важливо також зазначити, що тривимірна будова призводить до більшої селективності, і, таким чином, зменшує кількість побічних ефектів. І, що дуже важливо, усе це відбувається без значних змін у молекулярній масі.

Потенційним недоліком могла б бути асиметричність четвертинного атома карбону і наявність великої кількості стереізомерів, однак, дослідження показують, що це навпаки, може стати ключем до більшого різномаяття потенційних біоактивних сполук і основною проблемою постає синтетичний підхід до індивідуальних ізомерів.

Саме сполуки з вищеописаними властивостями мають найбільші шанси на те, те щоб бути обраними як потенційні ліки і бути успішними в

подальших доклінічних та клінічних дослідженнях. Зважаючи на ці фактори, а ще конформаційну стійкість, насичені каркасні карбоциклічні та гетероциклічні сполуки є дуже цікавими і, на даний момент, досить маловивченими субстратами для дизайну нових лікарських засобів.

## 1.2 Насичені каркасні біоізостери та міметики бензену

Історично першими замінили бензен на каркасну насичену структуру, описали та дослідили властивості отриманої сполуки група вчених Перуджійського університету (Італія) на чолі з Пелічіарі у 1996 році. [24] Досліджувалася можливість покращення ефективності антагоністів метаботропних глутаматних рецепторів (mGluR) через їх терапевтичний потенціал у лікуванні ряду розладів ЦНС, таких як інсульт, ішемія, травм голови та хвороби Альцгеймера. У якості сполуки для модифікації автори обрали (4-карбоксіфеніл)глїцин **1.2** (схема 1.1).

Була синтезована і перевірена *in vitro* активність сполуки **1.3**, де фенільне кільце замінили біцикло[1.1.1]пентановим фрагментом, замісники у першому і третьому положеннях якого розташовані під кутом 180° і таким чином повторюють паразаміщений бензен. Ця сполука виявилася у три рази більш активною для рецепторів mGluR1 $\alpha$ .

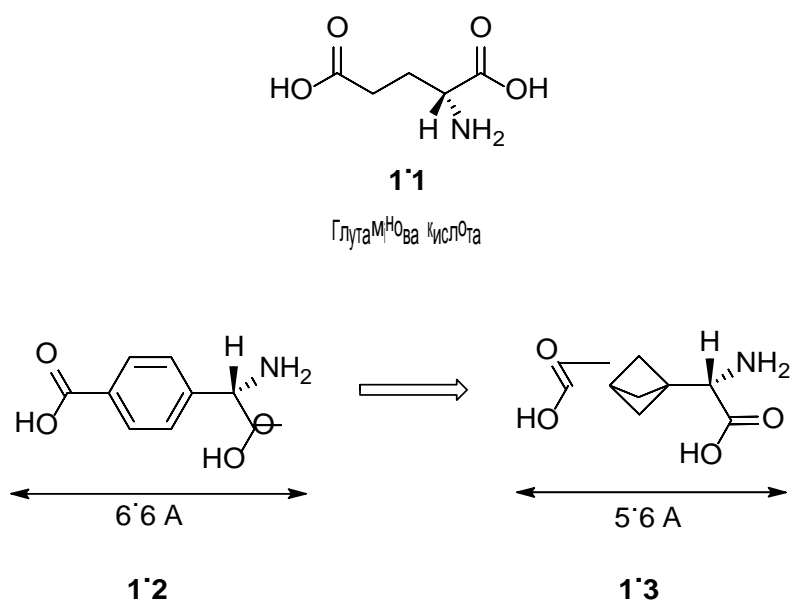


Схема 1.1

Оскільки виявилось, що біциклопентан має загалом дещо меншу довжину, ніж бензен, щоб компенсувати цю різницю зробили речовини **1.4** та **1.5** (схема 1.2). У першому випадку кубановий фрагмент сам по собі є більшим, у другому ж тетразольне кільце проявляє кислотні властивості подібні до карбонової кислоти, при цьому знаходячись далі від ядра. Однак вивилося, що такі речовини навіть менш активні за оригінальну **1.2**. [25, 26]

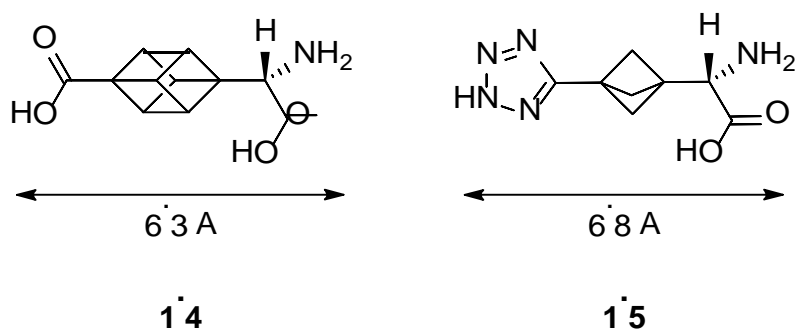


Схема 1.2

Значний прорив для хімії біоізомерів бензену був зроблений у 2016 році, коли група професора Стефан синтезувала новий інгібітор  $\gamma$ -секретази, замінивши альфафторфенільний фрагмент авегасцетату **1.6** біциклопентановим аналогом (схема 1.3). [5]

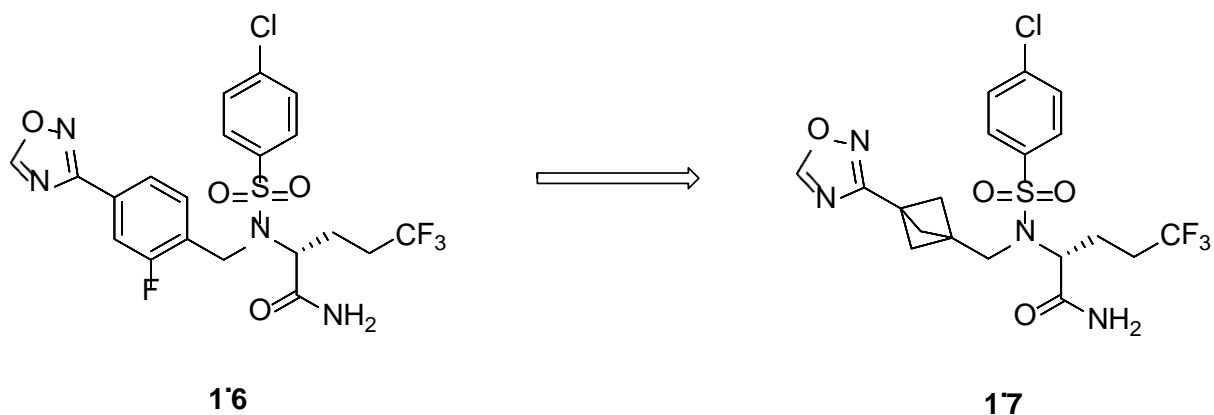
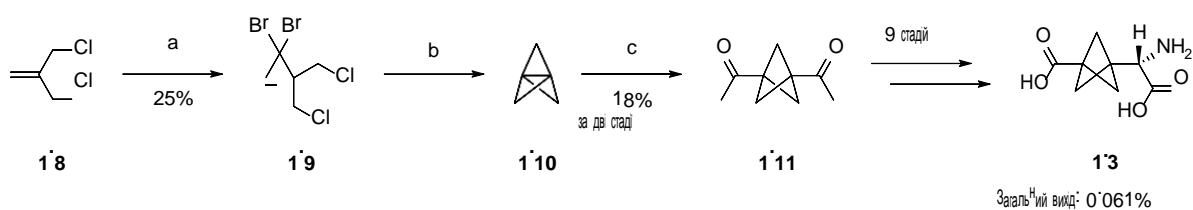


Схема 1.3

Незважаючи на повну біоізомеричну відповідність, фізикохімічні властивості відрізняються на порядки. Для **1.7** характерна нижня ліпофільність, тоді як кінетична та термодинамічна розчинності були збільшені в 360 та 10 разів відповідно. Більше того, ця сполука демонструє

вищу мембрану проникність і проявляє покращену метаболічну стабільність, ніж початковий інгібітор. Саме ця робота показала перспективність даного підходу і стала поштовхом до досліджень цієї компактної та цікавої циклічної системи.

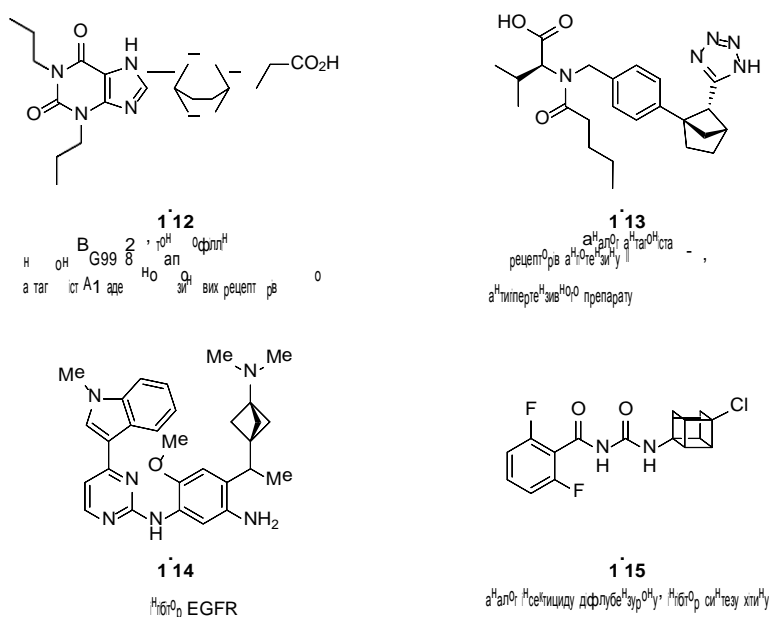
Однак використання біцикло[1.1.1]пентану досі лишається досить проблематичним через велику кількість стадій на шляху до його синтезу, а також не дуже задовільні виходи і деяку лабільність структури (*схема 1.4*). [24]



(a) NaOH, CHBr<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>NBr, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (b) MeLi, Me<sub>2</sub>CaH<sub>2</sub>, -78 °C; (c) дацетил, hν, 0 °C

*Схема 1.4*

Загалом за останні роки була синтезована велика кількість аналогів лікарських засобів та агрохімікатів з включенням різноманітних каркасних насичених аліфатичних біциклів, а кількість патентів на них із 2012-го року перевищила сотню (*схема 1.5*). [27, 28, 29]



*Схема 1.5*

### 1.3 Попередні дослідження оксабіциклогексанів

Оскільки каркасні карбоциклічні сполуки показали загалом свою дієвість, як замітники бензенового кільця, почалися пошуки способів ще більше покращити їх властивості. Так, все ще недостатньо хорошою лишалася водорозчинність. Оскільки основним розчинником людського організму є вода, то саме цей показник відповідає за швидкість і якість розподілення препарату, його ефективну концентрацію.

Щоб підвищити водорозчинність біцикло[1.1.1]пентанового фрагменту в нього вирішили ввести атом кисню. [8] Заміна однієї з метиленових груп киснем призвела б до структури **1.17**, яка мала б подібні геометричні характеристики і набагато кращу розчинність. Проте **1.17** являє собою конформаційно напружений оксетан, для якого існує небезпека легкої атаки нуклеофілом. З іншого боку, додавання кисню до біциклопентану дасть молекулу 2-оксабіцикло[2.1.1]гексану **1.18**, яка має дещо іншу геометрію, але всеодно є біозостером бензену, при цьому все ще проявляючи кращі характеристики розчинності.

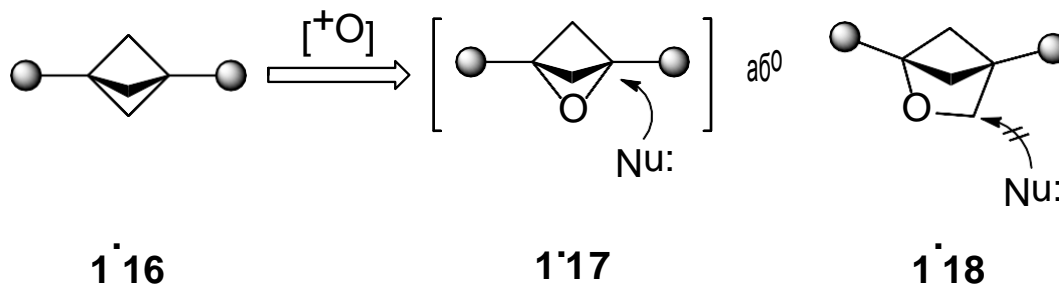


Схема 1.6

За своєю геометрією такі сполуки походять на метадизаміщений бензен. Їх вдалося синтезувати за *схемою 1.7* виходячи із простих та дешевих стартових сполук. Ключовою стадією тут стала внутрішньомолекулярна йодциклізація алкеноспирту.

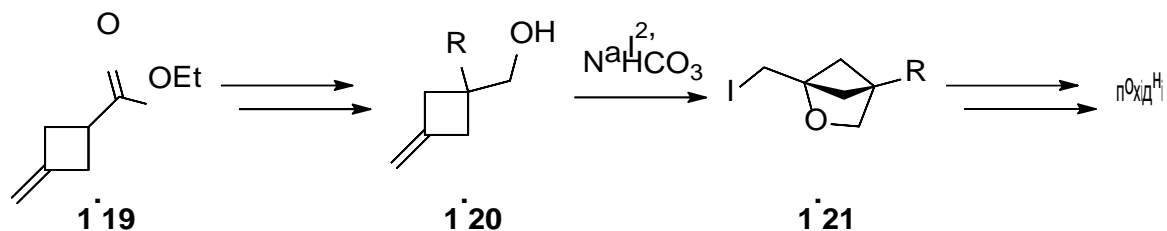


Схема 1.7

Використовуючи дану методику авторам вдалося синтезувати цілий ряд моно- та дизаміщених похідних 2-оксабіцикло[2.1.1]гексану – міметиків термінальної фенільної групи та метазаміщеного бензену. Деякі із цих сполук наведені на *схемі 1.8*.

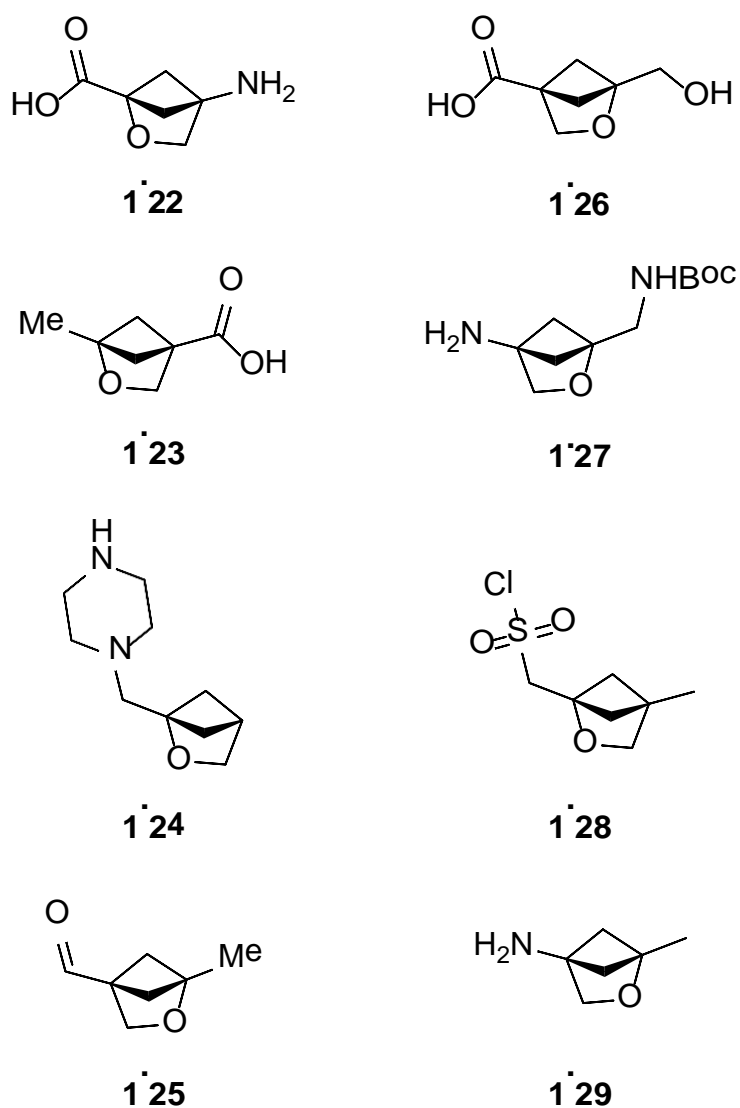
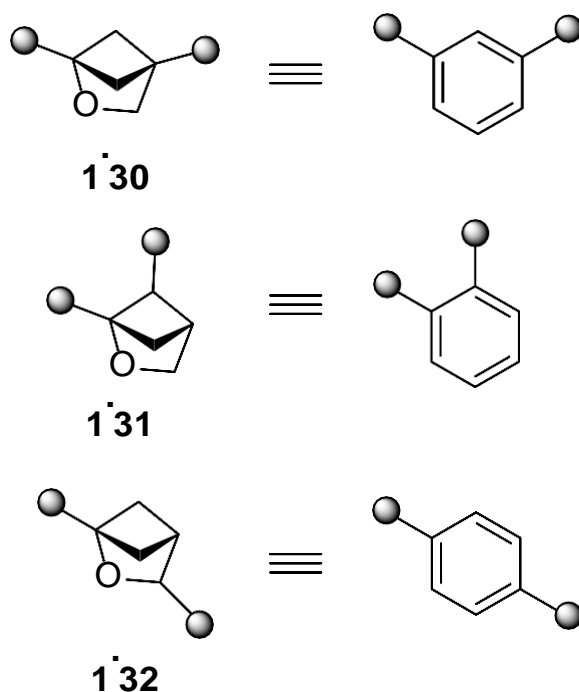


Схема 1.8



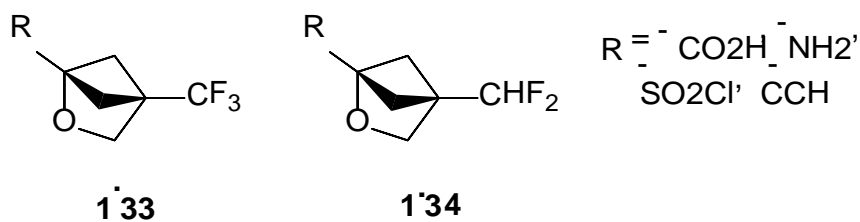
Іншою перевагою саме такого біциклу є його здатність імітувати бензен з будь-якою регіоізомерією замісників (*схема 1.9*)



*Схема 1.9*

Підсумовуючи вищенаведені факти, 2-оксабіцикло[2.1.1]гексани, за рахунок покращення розчинності та збільшення  $F_{sp^3}$  є дуже перспективними і при цьому абсолютно новими похідними, здатними замінити фенільне кільце у лікарських препаратах.

Крім того, у 2021 році Антор Гомон зі співробітниками синтезували й охарактеризували фторовані сполуки **1.33** та **1.34**. (*схема 1.10*) [30].



*Схема 1.10*

Хоча показники  $\log P$  для цих сполук виявився вище ніж у відповідних незаміщених 2-оксобіцикло[2.1.1]гексанів, він усе ще нижчий за бензеновий аналог, крім того **1.33** та **1.34** краще з точки зору ліпофільності. Загалом

необхідні подальші, причому саме біологічні дослідження модельних субстратів на основі таких фторованих каркасів.

Тому логічною є спроба ще більше розширити кількість похідних цього ядра, при цьому охопивши сучасні популярні тенденції медичної хімії. Власне, такі як от застосування фторованих сполук, оскільки введення фтору може ще більше покращити властивості характеристики потенційних ліків наприклад збільшивши проникність мембран та метаболічну стабільність. [9]

## РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

### 2.1 Синтез вихідних сполук та ключових прекурсорів

Вихідною сполукою для всіх похідних 2-оксобіцикло[2.1.1]гексану є 3-оксоциклобутанкарбонова кислота (**2.1**), у яку з допомогою реакції Віттіга було введено алкеновий фрагмент (*схема 2.1*). [31]

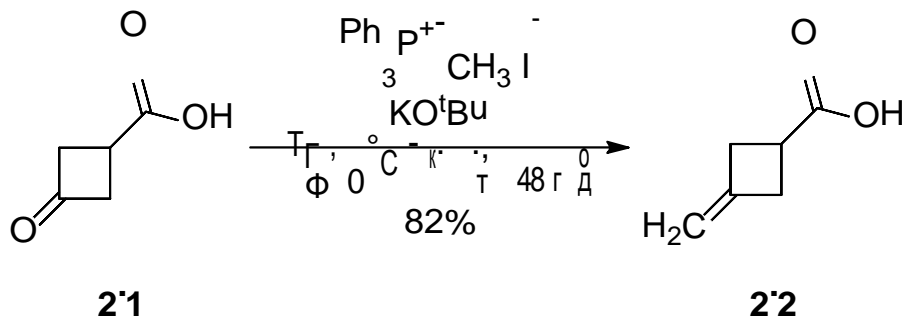


Схема 2.1

Наступним кроком стала естерифікація отриманої алкенокислоти. Оскільки сполука **2.2** є ацидофобною (через можливу міграцію подвійного зв'язку) стандартні умови з відповідним спиртом та кислотним каталізатором виключені. Тому був обраний протокол, який передбачає алкілування солі органічної кислоти відповідним галогеналканом. У даному випадку в якості основи було обрано поташ, алкілятор – йодетан, у якості розчинника використовувався диметилформамід (*схема 2.2*).

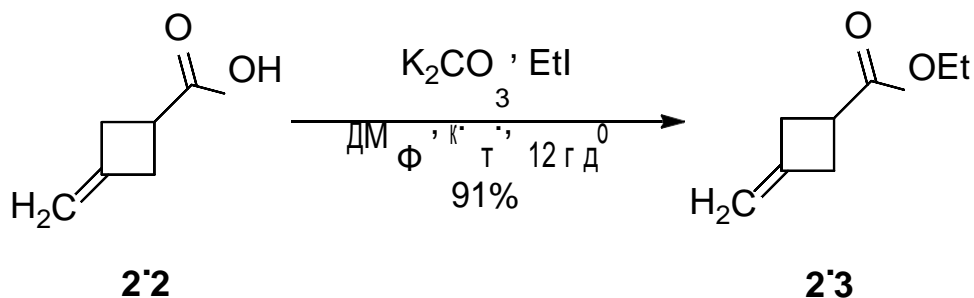


Схема 2.2

Також була спроба отримати алкен безпосередньо з естеру **2.1**, який є комерційно доступним, проте під час роботи ми зіткнулися з великими труднощами виділення й очистки продукту, у той час як кислота очищується простою кислотно-основною екстракцією. Тому зупинилися все-таки на двохстадійному варіанті.

Одним із завдань дослідження було отримання різноманітних фторованих похідних 2-окса[2.1.1]біциклогексану. Одним із замісників у такому випадку є група  $-\text{CF}_3$ . Чи не найлегшим способом її введення в аліфатичну молекулу є реакція альдегіду з реагентом Руперта-Пракаша ( $\text{TMS}-\text{CF}_3$ ). Для цього з естеру **2.4** були синтезовані альдегіди **2.6** та **2.9** (схема 2.3).

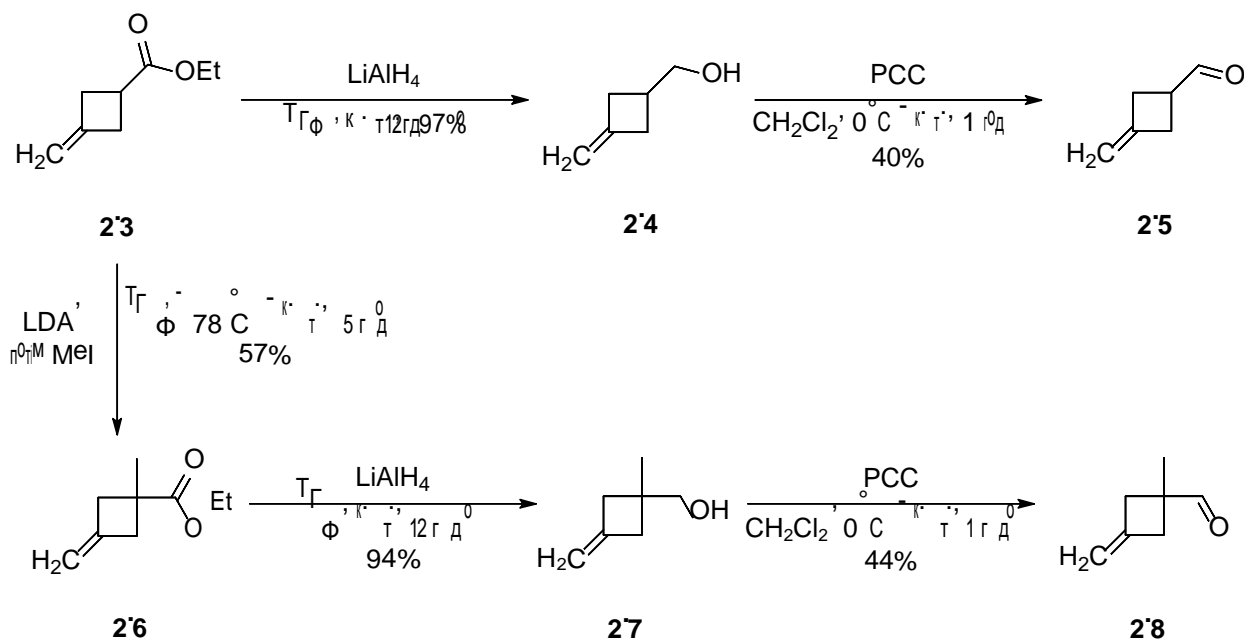


Схема 2.3

Як виявилось дані альдегіди є досить нестабільними сполуками, які при нагріванні вище  $80^\circ\text{C}$  переходять в іншу індивідуальну сполуку, імовірно тример, тому для очистки їх доводилося переганяти в глибокому вакуумі при кімнатній температурі, а приймач охолоджувати рідким азотом. Отримані сполуки мали до 35%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у якості домішки, і саме у такому запускалися в наступні стадії.

Для отримання аналогів, функціоналізованих по трьом положенням, було синтезовано сполуку (**2.10**).

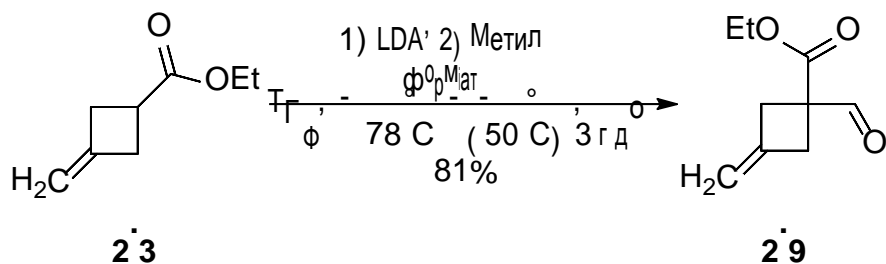


Схема 2.4

## 2.2 Отримання похідних 2-оксобіцикло[2.1.1]гексану

Наступним кроком був синтез похідних 1-йодметил-2-оксобіцикло[2.1.1]гексанів. Спочатку була спроба профторувати електрофільним фторуєчим агентом NFSI естер **2.3** (схема 2.4). Проте в результаті вдалося отримати лише слідові кількості необхідного продукту:

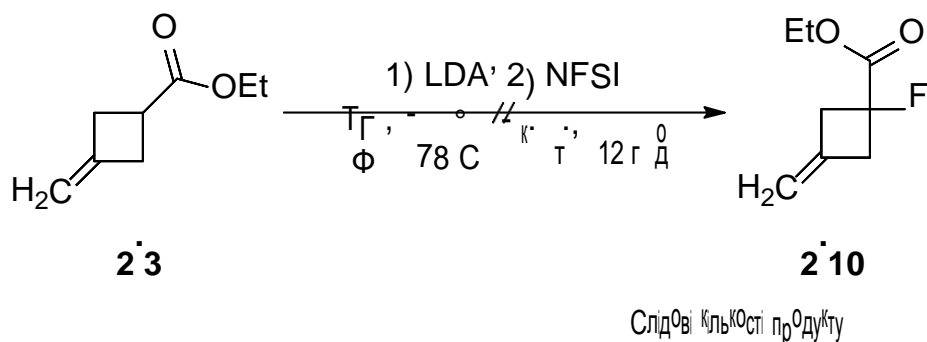


Схема 2.4

Виходячи з аналізу отриманої суміші найбільш імовірним є те, що  $-80^{\circ}\text{C}$  реакція з NFSI відбувається занадто повільно, а при спробі підвищити температуру побічна конденсація Кляйзена іде швидше, ніж фторування. Для перевірки цієї гіпотези був синтезований стерично утруднений естер **2.11** (схема 2.5)

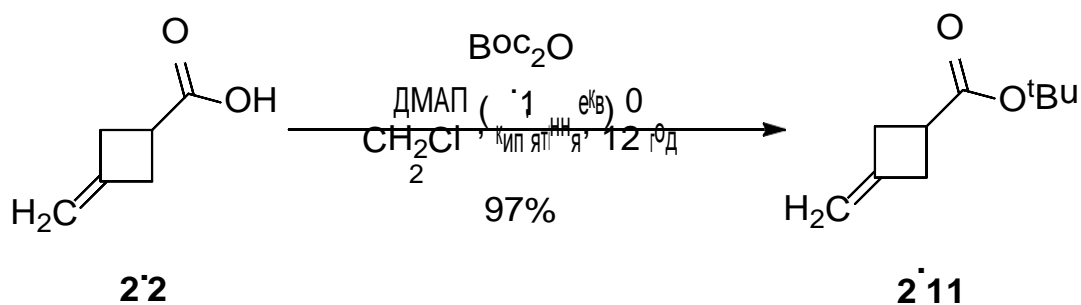


Схема 2.5

За рахунок об'ємної третбутильної групи самоконденсація такого естеру майже не повинна відбуватися. І дійсно, після швидкого скринінгу, були підібрані найоптимальніші умови й отримано **2.12** із задовільним виходом (схема 2.6).

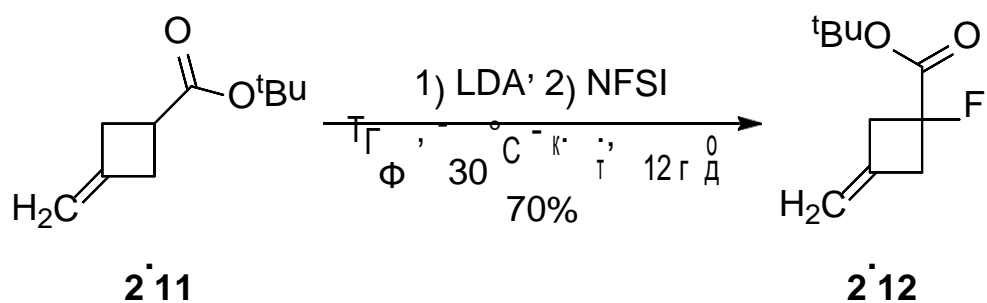


Схема 2.6

Подальші перетворення включають відновлення алюмогідридом літію та йодоциклізацію (схема 2.7).

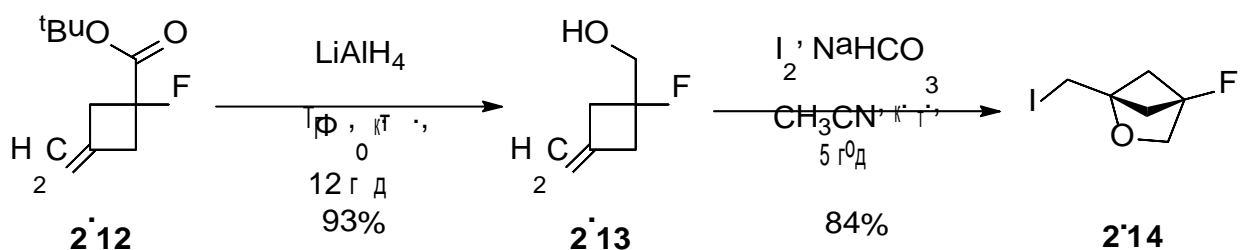


Схема 2.7

У процесі розробки синтетичних послідовностей до отримання  $-\text{CF}_3$  та  $-\text{CHF}_2$  заміщених похідних було визначено, що найзручніший спосіб їх отримання це функціоналізація альдегіду з допомогою реагентів Руперта-Пракаша ( $\text{TMS}-\text{CF}_3$ ) та Morph-DAST відповідно. Зважаючи на легкість нуклеофільного приєднання до альдегідів з утворенням відповідних спиртів, такі субстрати є перспективними прекурсорами до синтезу різноманітних 2-оксабіцикло[2.1.1]гексану уже під конкретний запит. Ці можливості було вирішено продемонструвати шляхом модельних перетворень 3-метиленциклобутанкарбальдегіду (схема 2.8). На роль цих модельних перетворень були обрані приєднання металорганічного реагента, взаємодія з реактивом Руперта-Пракаша та утворення ціангідрину. Усі ці реакції ідуть з виходами від середніх до хороших і продукти легко вступають у подальшу йодоциклізацію, утворюючи заміщені 2-оксабіцикло[2.1.1]гексани.

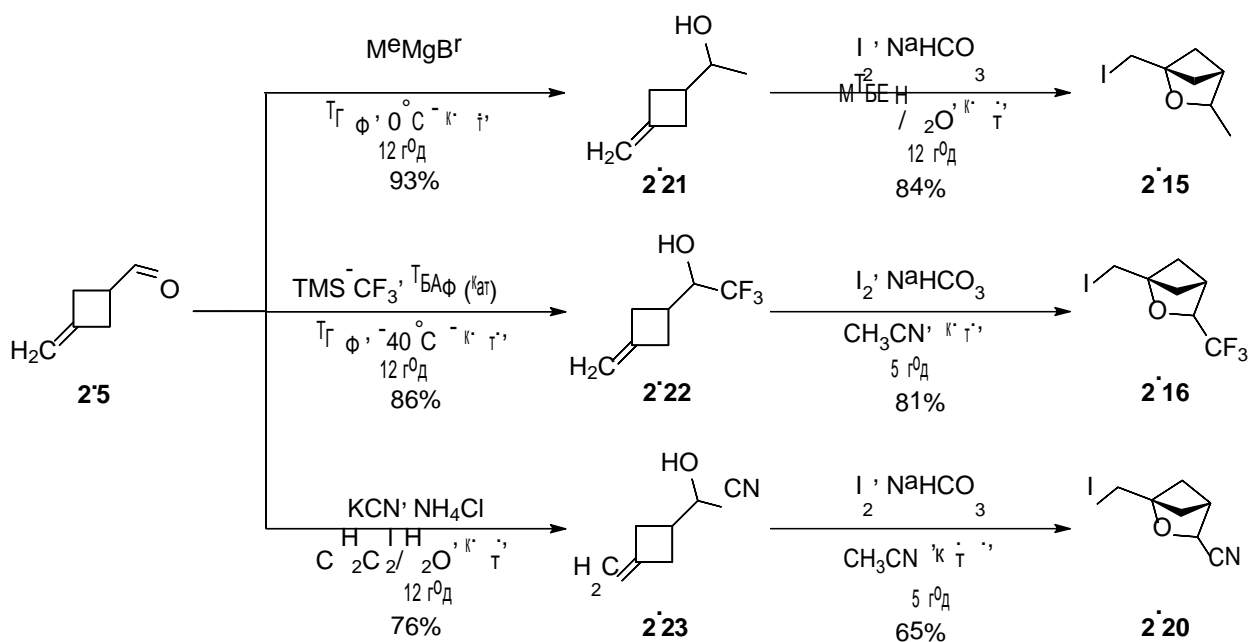


Схема 2.8

Тут варто особливу увагу приділити останній реакції. Йодоциклізація ціангідринів є на даний момент абсолютно неописаною. У даному конкретному випадку вона відкриває шлях до міметиків парадизаміщеного бензену, зокрема з карбоксильною або амінометильною функціоналізацією. Щодо умов проведення циклізації, то слід відмітити, що стандартна методика з сумішшю МТБЕ/вода у даному випадку не працює. Продукт відсутній зовсім. Імовірно у слабколужному середовищі, яке забезпечує гідрокарбонат натрію, ціангідрин зазнає швидкої деградації. Тому в якості розчинника був обраний безводний ацетонітрил, у якому ця циклізація і протікає з середнім виходом.

Після цього була продовжена робота по отриманню фторованих сполук, і **2.8** та **2.9** перетворили на відповідні  $-\text{CF}_3$  та  $-\text{CHF}_2$  (сполука **2.19** описана іншим способом і з гіршим загальним виходом [30]) похідні (схема 2.9). Найбільш простою з еспериментальної точки зору, є проведення йодоциклізації у суміші води з МТБЕ у якості розчинника, однак ця система показала незадовільні результати при циклізації фторованих алкеноспиртів. Природа цього впливу залишається невідомою, проте можна припустити, що флуор, ефективно утворюючи водневі зв'язки із водою здатен негативно цим

впливати на хід реакції; крім цього у випадку трифлуорометильного замісника теоретично можливим є елімінування аніону  $F_3C^-$ .

Тому для проведення даних циклізацій також було обрано ацетонітрил.

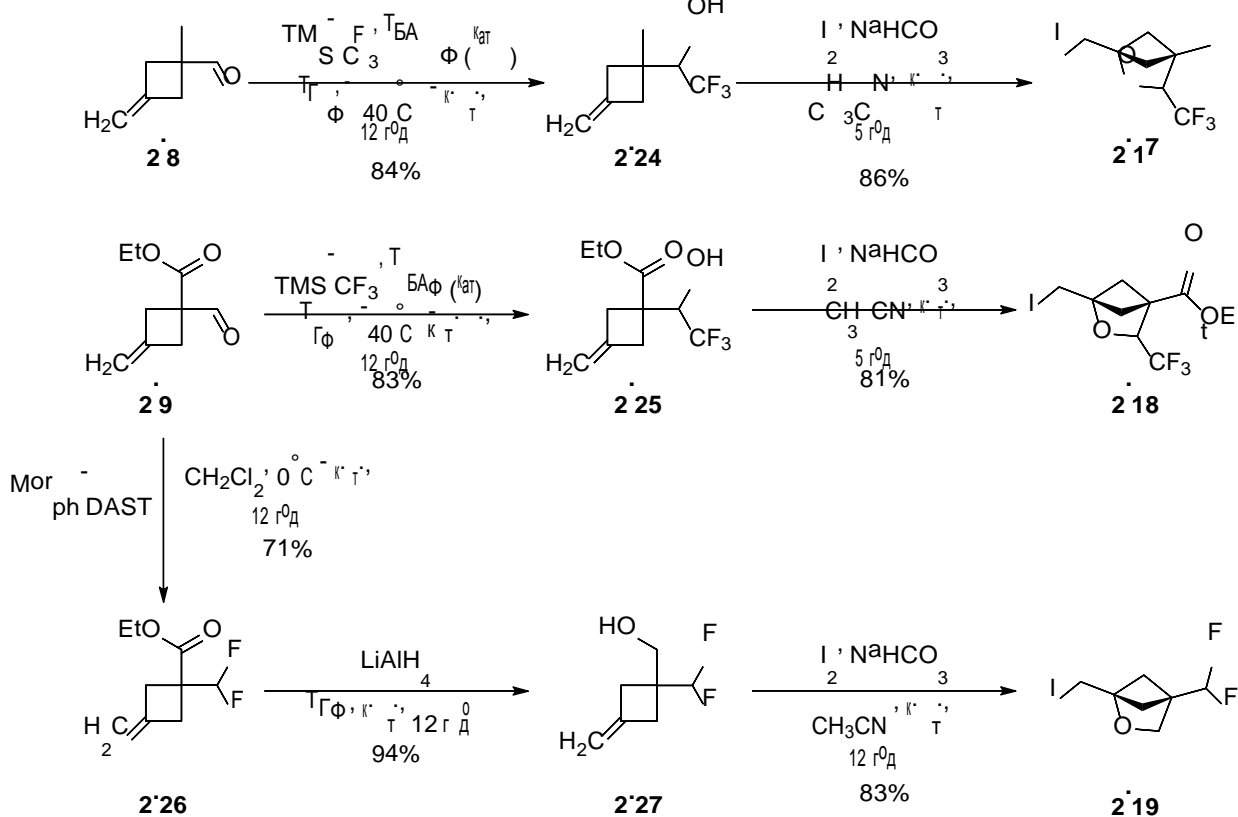


Схема 2.9

### 2.3 Подальші модифікації одержаних сполук

Наступна функціоналізація йодидів передбачає синтез кислот та амінів, а у випадку **2.18** і амінокислот, які є одними із найбільш популярних типів сполук, які зараз використовуються у скринінгу нових препаратів.

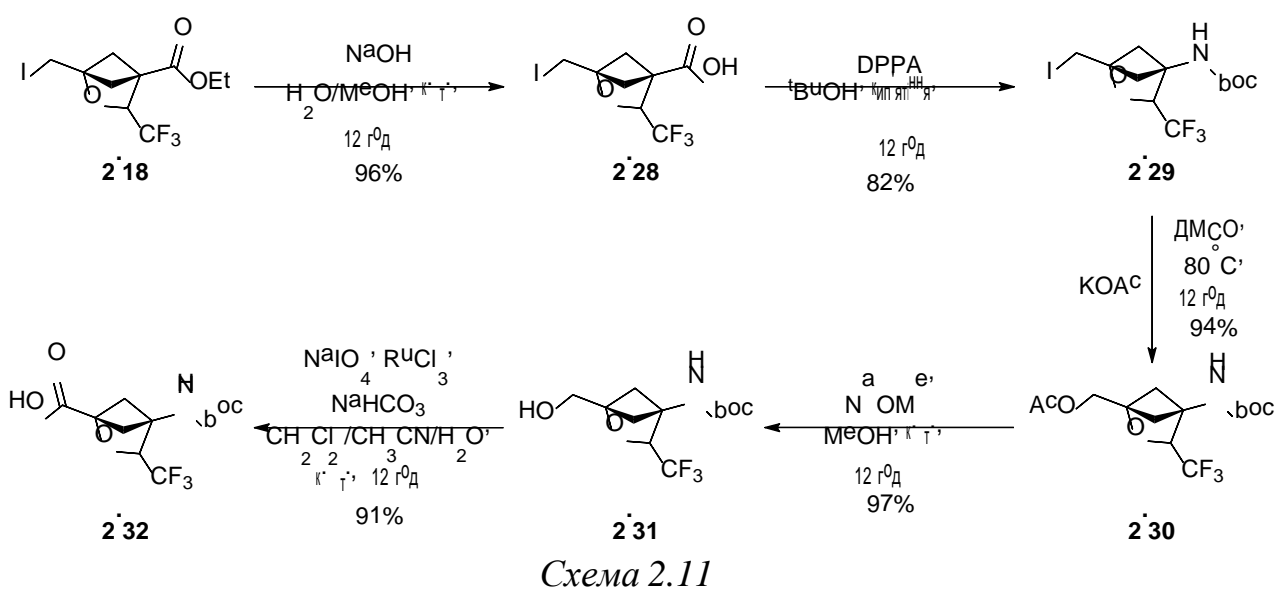
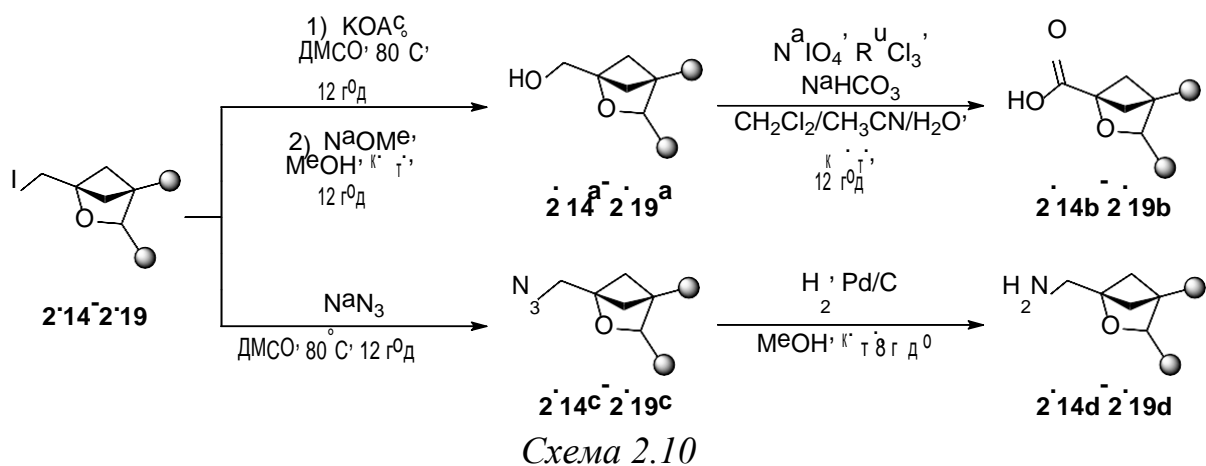
Для отримання амінів йод замінювали на азид з допомогою нуклеофільного заміщення і далі відновлювали воднем на паладієвому каталізаторі.

У випадку кислот заміщення проводили на ацетат, який дією метилату натрію переводили у відповідний спирт і далі цей спирт окиснювався трихлоридом рутенію з перйодатом натрію в якості кооксиданта (схема 2.10).

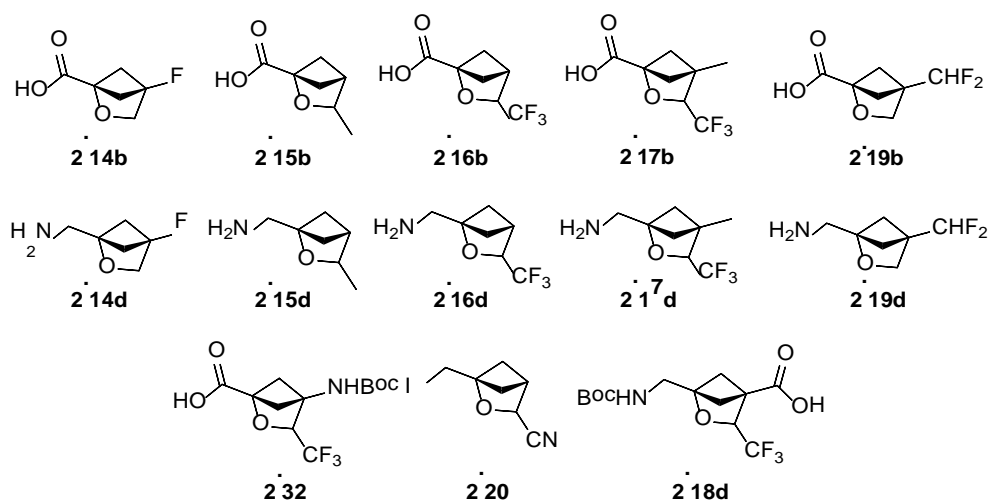
Для перетворення **2.18** використовувалася ще одна процедура, яка полягає у попередньому лужному гідролізі етилового естеру і введення йодкислоти в реакцію Курціуса з третбутанолом (схема 2.11). Таким чином отримувався



бокамінойодид, із якого робили ізомерну амінокислоту вищеописаним методом.



На *схемі 2.12* зібрані усі фінальні сполуки, синтезовані в ході наукової роботи.



Таким чином було синтезовано 11 речовин, які покликані замінити собою фенільне кільце у лікарських препаратах, при цьому, потенційно, значно покращивши їх властивості. У подальших дослідженнях планується провести виміри фізико-хімічних параметрів модельних сполук, щоб можна було отримати кількісну характеристику впливу фтору на параметри 2-оксабіцикло[2.1.1]гексанового ядра як перспективного біоізостеру бензену.

### РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Вихідні речовини було придбано у компаній Acros, Merck, Aldrich та Fluka chemicals. Розчинники було очищено згідно стандартних процедур [32]. Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР були отримані на спектрометрі Varian Unity Plus 400 з робочою частотою 400.1 МГц та 100.7 МГц, відповідно, з використанням тетраметилсилану в якості внутрішнього стандарту. Мас-спектри було зареєстровано за допомогою інструменту Agilent 1260 LC/MS (колонка Rapid Resolution HT Cartridge 4.6x30mm, 1.8 micron, Zorbx SB-C18) з хімічною іонізацією (CI). Перебіг реакції та контроль чистоти продуктів здійснювався за допомогою ТШХ з використанням пластинок силікагелю Silufol-UV254. Для очистки речовин використовувалась колонкова хроматографія з використанням силікагелю Merck 60 (розмір часток 0.040-0.063 мм).

Речовини **2.2**, **2.3** та **2.1** були синтезовані відповідно до описаних у літературі методик. Спектральні дані співпадають з наведеними в статті [31].

**Загальна методика отримання спиртів з алюмогідридом літію.** У тригорлому реакторі під током аргону готували розчин  $\text{LiAlH}_4$  (0.6 екв.) у безводному ТГФ із розрахунку 20 г/л. Після цього розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і по краплям додавали естер (1 екв.) тримаючи температуру нижче  $5^\circ\text{C}$ . Залишали перемішуватися на ніч. Надлишок алюмогідриду руйнували додаванням спочатку води ( $m=m(\text{LiAlH}_4)$ ), а потім 20% розчину  $\text{NaOH}$  ( $4 \times m(\text{LiAlH}_4)$ ). Отриману суспензію добре вимішували і фільтрували через скляний пористий фільтр, після чого концентрували при зниженому тиску. Отриманий спирт використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

#### **(3-метиленициклобутил)карбінол (2.4)**

**Вихід:** 242 г, 97%, жовтувата рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.73 (p, 2H), 3.59 (d, J = 8 Гц, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 3H), 1.83 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.2, 108.5, 65.1, 39.9, 35.1.

**LCMS, m/z:** 98.07.

**(1-метил-3-метиленциклобутил)карбінол (2.7)**

**Вихід:** 47 г, 94%, жовтувата рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 (p, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.58 (bs, 1H), 1.17 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.1, 108.1, 68.8, 45.0, 39.2, 22.5.

**LCMS, m/z:** 112.09.

**(1-флуоро-3-метиленциклобутил)карбінол (2.13)**

**Вихід:** 28 г, 93%, жовтувата рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.95 (p, 2H), 3.73 (d, J = 24 Гц, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 2), 1.88 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.5, 109.1, 93.1, 65.5, 41.0.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -151.2.

**LCMS, m/z:** 116.06.

**(1-(дифлуорометил)-3-метиленциклобутил)карбінол (2.27)**

**Вихід:** 30.2 г, 94%, жовтувата рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.9 (t, J = 56 Гц, 1H), 4.87 (p, 2H), 3.75 (d, J = 4 Гц, 2H), 2.81 (d, J = 16 Гц, 2H), 2.45 (d, J = 16 Гц, 2H), 2.03 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.1, 108.1, 68.8, 45.0, 39.2, 22.5.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -130.6.

**LCMS, m/z:** 148.07.

**Загальна методика отримання (3-метиленциклобутан)карбальдегідів з РСС.** До розчину спирту у безводному дихлорметані додавали силікагель

( $m=m(\text{PCC})$ ) при  $0^\circ\text{C}$ . Після цього в реакційну суміш порціями присипали PCC (2 екв.) і вигрівали до кімнатної температури протягом години. Далі отриману суспензію фільтрували через товстий шар силікагелю, промивали фільтр дихлорметаном і концентрували у вакуумі водоструменевого насоса при кімнатній температурі (леткий продукт!!!). Отриманий продукт при слабкому нагріванні (до  $50^\circ\text{C}$ ) відганяли на масляному насосі в охолоджувану рідким азотом пастку. Такий альдегід зазвичай містить до 30% дихлорметану, у такому вигляді його і запускали в наступну стадію.

### **3-метиленциклобутанкарбальдегід (2.5)**

**Вихід:** 66.4 г, 40%, безбарвна рідина.

**$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75(s, 1H), 4.81 (p, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР:** (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.6, 145.0, 109.0, 41.5, 38.0.

**LCMS,  $m/z$ :** 96.09.

### **1-метил-3-метиленциклобутанкарбальдегід (2.8)**

**Вихід:** 20.3 г, 44%, безбарвна рідина.

**$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 4.84 (p, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 1.30 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР:** (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.1, 143.1, 108.8, 47.5, 45.7, 22.4.

**LCMS,  $m/z$ :** 110.07.

### **Етил-1-(метил)-3-метиленциклобутанкарбоксилат (2.6).**

У трьохгорлому реакторі в безводному ТГФ в інертній атмосфері розчиняли діізопропіламін (1.1 екв.), далі при  $0^\circ\text{C}$  по краплям додавали  $\text{BuLi}$  (2.5 М розчин у гексані, 1.05 екв.) і суміш вимішували за такої ж температури годину. Потім реакційну масу охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  і до неї обережно додавали етил-3-метиленциклобутанкарбоксилат (1 екв.) і годину витримували для утворення еноляту. Прикапували  $\text{MeI}$  (1.5 екв.), вигрівали

реакційну масу до кімнатної температури й лишали на ніч. Додавали насичений водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.5 екв.), частково концентрували і водний шар екстрагували МТБЕ (три рази). Об'єднані органічні фази сушили над  $\text{NaSO}_4$  і розчинник відганяли на ротаційному випаровувачі. Речовину очищували шляхом вакуумної перегонки. Вихід 68.8 г, 57%, безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.83 (р, 2H), 4.13 (q,  $J = 7$  Гц, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР: (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.0, 142.9, 107.9, 60.5, 42.1, 38.9, 23.5, 14.2.

LCMS,  $m/z$ : 154.10.

**Етил-1-(форміл)-3-метиленциклобутанкарбоксилат (2.9).** Єнолят готували як описано для **2.6**. До нього по краплям додавали етил форміат (2.5 екв.) і суміш перемішували 3 год при  $-50^\circ\text{C}$ . До реакційної маси додавали оцтову кислоту (2.3 екв.) і концентрували. Отриманий залишок заливали водою і екстрагували МТБЕ (3×). Об'єднані органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Речовину очищували шляхом вакуумної перегонки. Вихід: 75 г, 81%, безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.73 (s, 1H), 4.83 (р, 2H), 4.18 (q,  $J = 7$  Гц, 2H), 3.07 (t, 4H), 1.22 (t,  $J = 7$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР: (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.8, 170.1, 140.5, 109.1, 62.2, 57.2, 40.3, 13.9.

LCMS,  $m/z$ : 168.08.

**Трет-бутил 1-флуоро-3-метиленциклобутанкарбоксилат (2.12)** LDA готували як описано для **2.6**. При  $-40^\circ\text{C}$  прикапували естер і годину витримували при  $-30^\circ\text{C}$ . Далі розчин єноляту переканульовували до охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  розчину NFSI (N-флуоробензенсульфонімід) (2.5 екв.), тримаючи температуру не вище  $5^\circ\text{C}$  і залишали на ніч. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.5 екв.) і концентрували на ротаційному випаровувачі. Отриману водну фазу екстрагували гексаном (4×), об'єднані органічні екстракти сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Речовину

очищували шляхом вакуумної перегонки. Вихід: 48 г, 70% (80% сирого, 10% домішки вихідної сполуки, очищується на етапі йодиду), безбарвна рідина.

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.95 (р, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

<sup>13</sup>C ЯМР: (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9, 138.6, 113.6, 89.4, 82.1, 42.7, 27.9.

<sup>19</sup>F ЯМР: (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -154.8.

LCMS, *m/z*: 186.11.

**Загальна методика отримання 1-(йодометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексанів:**

**А.** До 0.3М розчину спирту (1 екв.) в системі МТБЕ/H<sub>2</sub>O (1:1) при активному перемішуванні додавали NaHCO<sub>3</sub> (2 екв.) і I<sub>2</sub> (2 екв.). Реакційну суміш залишали на 12 годин. Моніторинг проходження реакції відбувався шляхом виділення аліквот. Після проходження реакції до реакційної суміші додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію (2.1 екв.), допоки не прореагує весь йод. Потім розділяли водний та органічний шар, водний шар екстрагували МТБЕ (два рази), об'єднані органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували у вакуумі та очищали колонковою хроматографією.

**Б.** До 0.3М розчину спирту (1 екв.) в безводному ацетонітрилі при активному перемішуванні додавали NaHCO<sub>3</sub> (3 екв.) і I<sub>2</sub> (3 екв.). Реакційну суміш залишали на 5 годин. Моніторинг проходження реакції відбувався шляхом виділення аліквот. Після проходження реакції до реакційної суміші додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію (4.1 екв.), допоки не прореагує весь йод. Потім упарювали ацетонітрил, а водний шар екстрагували МТБЕ (три рази), об'єднані органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували у вакуумі та очищали колонковою хроматографією.

#### **4-флуоро-1-(йодометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.14)**

**Вихід:** 49 г, 84% (Метод Б), жовтуваті кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.8, 79.6, 68.1, 46.9, 3.8.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -177.3.

**LCMS, *m/z*:** 241.96.

#### **1-(йодометил)-3-метил-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.15)**

**Вихід:** 51.8 г, 84% (Метод А), блідо-жовті кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.47-4.36 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.25 (d, J = 7 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 86.8, 76.5, 44.6, 37.5, 19.3, 5.4.

**LCMS, *m/z*:** 237.99.

#### **1-(йодометил)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.16)**

**Вихід:** 43.3 г, 81% (Метод Б), оранжеве масло.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27 (q, J = 8 Гц, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.00 (t, J = 3 Гц, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.1, 83.8, 79.1, 39.8, 31.2, 10.9.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.5.

**LCMS, *m/z*:** 291.96с.

#### **1-(йодометил)-4-метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]-гексан (2.17)**

**Вихід:** 40.8 г, 86% (Метод Б), жовте масло.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.01 (q, J = 8 Гц, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.07 (t, J = 9 Гц, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.63 (d, J = 8 Гц, 1H), 1.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.6, 82.5, 80.2, 46.8, 31.9, 21.9, 10.4.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -73.3.



LCMS,  $m/z$ : 305.97.

**Етил-1-(йодометил)-4-метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло-  
[2.1.1]гексан-4-карбоксилат (2.18)**

**Вихід:** 34.3 г, 81% (Метод Б), білі кристали.

**$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.49 (q,  $J = 7$  Гц, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.28 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР:** (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3, 122.4, 83.8, 59.2, 48.6, 47.8, 37.8, 11.7, -1.0.

**$^{19}\text{F}$  ЯМР:** (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.2.

LCMS,  $m/z$ : 363.98.

**4-(дифлуорометил)-1-(йодометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.19)**

**Вихід:** 46.8 г, 83% (Метод Б), жовті кристали.

**$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96 (t,  $J = 55.9$  Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.93–1.80 (m, 2H), 1.76–1.67 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР:** (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  113.7, 85.7, 68.8, 49.0, 41.7, 3.7.

**$^{19}\text{F}$  ЯМР:** (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122.1.

LCMS,  $m/z$ : 273.97.

**1-(йодометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-3-карбонітрил (2.20)**

**Вихід:** 24.5 г, 65% (Метод Б), білі кристали.

**$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.55 (s, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.12 (t,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 2.05–1.98 (m, 2H), 1.97–1.92 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР:** (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  118.4, 89.6, 66.8, 42.7, 40.8, 1.67.

LCMS,  $m/z$ : 248.97.

**1-(3-метиленциклобутил)етанол (2.21).** До розчину 3-метиленциклобутанкарбальдегіду (1 екв.) у безводному ТГФ повільно додавали  $\text{MeMgBr}$  (1M у ТГФ, 1.5 екв.) при температурі 0-5°C. Реакцію

лишали перемішуватися на ніч. Після цього додавали насичений водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.5 екв.), отриману суспензію фільтрували й концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в МТБЕ і двічі промивали насиченим розчином  $\text{NaCl}$ . Органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Вихід 29 г, 93%, жовтувата рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.96 (s, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.52-2.28 (m, 4H), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.76 (bs, 1H), 1.25 (d,  $J = 4$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР: (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.5, 109.6, 67.5, 40.1, 35.6, 22.0.

LCMS,  $m/z$ : 166.06.

**Загальна методика отримання  $\alpha$ -трифлуорометилкарбінолів з реагентом Руперта-Пракаша ( $\text{TMS-CF}_3$ ).** До розчину відповідного альдегіду (1 екв.) та  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  (1.2 екв.) у безводному ТГФ при  $-40^\circ\text{C}$  дуже обережно (після невеликої індукції майже миттєва екзотерма до  $10-15^\circ\text{C}$ !!!) по краплям додавали ТБАФ (1М у ТГФ, 0.15 екв.). Реакційну суміш витримували ніч і додавали 1М розчин  $\text{HCl}$  (2 екв.), потім ТГФ відганяли і водний шар екстрагували МТБЕ (три рази). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Отриманий трифлуорометилкарбінол використовували далі без додаткових очищень.

### **2,2,2-трифлуоро-1-(3-метиленциклобутил)етанол (2.22)**

**Вихід:** 30.4 г, 86%, оранжева рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.78 (m, 2H), 3.92 (p, 1H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.73–2.59 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР: (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.7, 124.8, 109.8, 70.8, 38.7, 33.09.

$^{19}\text{F}$  ЯМР: (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -80.1.

LCMS,  $m/z$ : 166.06.

### **2,2,2-трифлуоро-1-(1-метил-3-метиленциклобутил)етанол (2.24)**

**Вихід:** 27.9 г, 84%, оранжева рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.88 (s, 2H), 3.94 (d, J = 4 Гц, 1H), 2.70 (d, J = 7 Гц, 2H), 2.56 (d, J = 7 Гц, 2H), 1.82 (bs, 1H), 1.12 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.2, 123.9, 108.7, 72.0, 43.1, 40.2, 21.2.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -79.2.

**LCMS, m/z:** 180.08.

### **Етил-3-метилен-1-(2,2,2-трифлуоро-1-гідроксиетил)-циклобутан-карбоксилат (2.25)**

**Вихід:** 27.7 г, 83%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.94-4.83 (m, 2H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.05 (bs, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 140.5, 124.9, 108.6, 73.9, 61.9, 43.2, 39.8, 13.9.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.6.

**LCMS, m/z:** 238.08.

**2-гідрокси-2-(3-метиленциклобутан)ацетонітрил (2.23).** До розчину 3-метиленциклобутанкарбальдегіду (1 екв.) в системі CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (1:1) при активному перемішуванні і охолодженні льодом, додавали спочатку твердий NH<sub>4</sub>Cl (4.2 екв.), а потім KCN (2.5 екв.). Перемішування продовжували протягом ночі при к.т., шари розділяли, а водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). Об'єднану органічну фазу сушили над NaSO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт запускали в наступну стадію. Вихід 18.6 г, 76%, червона рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.93-4.82 (m, 2H), 4.47 (d, J = 7 Гц, 1H), 3.80 (bs, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.4, 107.9, 64.4, 33.9, 33.3.

**LCMS, m/z:** 123.07.

**Етил 1-(дифлуорометил)-3-метиленциклобутанкарбоксилат (2.26).** У CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> змішували етил 1-форміл-3-метиленциклобутанкарбоксилат (1 екв) і Morph-DAST (морфолінотрифторид сірки) (2 екв). Суміш перемішували протягом 12 год при кімнатній температурі. Потім обробляли водою при 0°C, розділяли і водний шар тричі екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином питної соди (2×), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Речовина очищується вакуумною перегонкою. Вихід 41.3 г, 71%.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.12 (t, J = 56 Гц, 1H), 4.87 (p, 2H), 4.21 (q, J = 6 Гц, 2H) 3.11-2.95 (m, 4H), 2.37 (t, 1H), 3.08-2.93 (m, J = 6 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5, 140.2, 115.7, 108.6, 73.9, 61.6, 52.6, 35.0, 14.0.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -128.9.

**LCMS, m/z:** 190.08.

**Загальна методика отримання 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-ілметилацетатів.** До розчину відповідного йодиду в ДМСО додавали KOAc (1,5 екв.). Суміш енергійно перемішували протягом ночі при 80°C. Суміш розбавляли водою та екстрагували МТБЕ (5 разів). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaCl (3 рази), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

**(4-флуоро-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метилацетат (2.14aa)**

**Вихід:** 16.7 г, 93%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H) 2.05 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 90.1, 78.7, 66.9, 63.0, 45.5, 20.7.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -176.0.

**LCMS, *m/z*:** 174.07.

**(3-метил-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метилацетат (2.15аа)**

**Вихід:** 21 г, 96%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27 (q, J = 8 Гц, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 2.61 (t, J = 3 Гц, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.3 (d, J = 8 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 84.4, 77.1, 67.9, 44.0, 38.1, 20.8, 19.3.

**LCMS, *m/z*:** 170.09.

**(3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метилацетат (2.16аа)**

**Вихід:** 19 г, 95%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.39-4.27 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.03 (t, J = 3 Гц, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 124.0, 83.4, 67.3, 41.4, 37.4, 20.8.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.4.

**LCMS, *m/z*:** 224.07.

**(4-метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)-метилацетат (2.17аа)**

**Вихід:** 15.5 г, 97%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.24-4.16 (m, 2H), 4.02 (q, J = 8 Гц, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.5 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 121.6, 88.1, 82.3, 66.9, 47.2, 41.7, 22.2, 20.8.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.3.

**LCMS, *m/z*:** 238.08.

**(4-(дифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метилацетат**

**(2.19aa)**

**Вихід:** 18.5 г, 93%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.02 (t, J = 55.9 Гц, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 2H), 1.80–1.69 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.5, 113.7, 85.1, 68.0, 62.5, 50.6, 40.2, 20.5.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -122.5.

**LCMS, m/z:** 206.08.

**(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло-  
[2.1.1]гексан-1-іл)метилацетат (2.30)**

**Вихід:** 12.6 г, 96%, жовте масло.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.52-4.28 (q+bs, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.36-2.16 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.16-1.94 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 156.4, 121.5, 86.3, 80.5, 80.0, 66.9, 53.9, 50.1, 28.4, 20.8.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -73.2.

**LCMS, m/z:** 339.13.

**Загальна методика отримання 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-ілкарбінолів.** До розчину відповідного ацетату (1 екв.) в MeOH додавали MeONa (1,5 екв.) порціями при 5-10 °C під Ar. Суміш енергійно перемішували протягом ночі при к. т. Після цього додавали NH<sub>4</sub>Cl (1.5 екв.) і суміш перемішували протягом 2 год при к. т. Осад відфільтровували, промивали МТБЕ. Фільтрат сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску.

**(4-флуоро-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)карбінол (2.14a)**

**Вихід:** 12.3 г, 97%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.9 (bs, 1H) 2.08-2.02 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.8, 80.9, 66.5, 61.4, 44.4.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -175.4.

**LCMS, *m/z*:** 132.06.

**(3-метил-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)карбінол (2.15a)**

**Вихід:** 15.1 г, 95%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.25 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 2.58 (t, J = 3 Гц, 1H), 2.47 (bs, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.26 (d, J = 8 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 85.4, 77.4, 66.3, 43.5, 37.1, 19.3.

**LCMS, *m/z*:** 128.08.

**(3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)карбінол (2.16a)**

**Вихід:** 14.5 г, 94%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.02 (t, J = 3 Гц, 1H), 2.47 (bs, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.6, 86.8, 83.6, 66.4, 41.5, 37.3.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.9.

**LCMS, *m/z*:** 182.06.

**(4-метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)-карбінол (2.17a)**

**Вихід:** 12.3 г, 97%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05 (q, J = 8 Гц, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.8, 88.0, 84.2, 65.9, 48.2, 41.3, 21.7.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.1.

**LCMS, *m/z*:** 196.07.

**(4-(дифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)карбінол (2.19a)**

**Вихід:** 13.7 г, 93%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.98 (t, J = 55.9 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.66 (bs, 1H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.78–1.63 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 113.4, 87.3, 67.6, 61.5, 50.2, 39.2.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -122.7.

**LCMS, m/z:** 164.06.

**трет-бутил-(1-(гідроксиметил)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло-  
[2.1.1]гексан-4-іл)карбамат (2.31)**

**Вихід:** 10.5 г, 95%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.39 (bs, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5, 121.4, 86.3, 81.8, 80.2, 65.7, 53.9, 50.9, 28.4.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -73.3.

**LCMS, m/z:** 297.12.

**Загальна методика отримання 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонових кислот.** До розчину (0.24M) відповідного 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-ілкарбінолу (1 екв.), RuCl<sub>3</sub> (0,03 екв.) та NaOH (4 екв) до суміші H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:2:2) додавали NaIO<sub>4</sub> (3 екв.) порціями при 0 °С. Суміш енергійно перемішували протягом ночі при к. т. Потім суміш фільтрували і промивали водою. Шари розділяли. Водний шар промивали МТБЕ (2 рази), потім підкислювали 5M HCl до pH = 2 і екстрагували EtOAc (4 рази). Об'єднані органічні фази сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.



**4-флуоро-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонова кислота (2.14b)**

**Вихід:** 12.8 г, 92%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.73 (bs, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H)  
2.43-2.34 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.4, 89.25, 76.9, 67.2, 48.1.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -173.6.

**LCMS, m/z:** 145.04.

**3-метил-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонова кислота (2.15b)**

**Вихід:** 15.2 г, 91%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.30 (q, J = 7 Гц, 1H), 2.68 (t, J = 3 Гц, 1H), 2.19-  
2.07 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.28 (d, J = 8 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.5, 81.8, 76.5, 43.2, 36.7, 19.2.

**LCMS, m/z:** 141.06.

**3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонова кислота (2.16b)**

**Вихід:** 13.9 г, 89%, жовті кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.23 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.11 (t, J = 3 Гц, 1H), 2.16-  
2.03 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.4, 124.2, 82.8, 39.5, 36.4.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -76.2.

**LCMS, m/z:** 195.03.

**(4-метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонова кислота (2.17b)**

**Вихід:** 11.9 г, 90%, жовтуваті кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.89 (q, J = 8 Гц, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.01-  
1.95 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.1, 122.0, 87.5, 78.6, 41.6, 39.5, 21.8.

<sup>19</sup>F ЯМР: (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.2.

LCMS, *m/z*: 209.05.

**4-(дифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонова кислота (2.19b)**

**Вихід:** 13.5 г, 91%, білі кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 6.41 (t, *J* = 55.7 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.23–2.09 (m, 2H), 1.93–1.74 (m, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР: (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 112.6, 82.8, 68.0, 50.7, 42.0.

<sup>19</sup>F ЯМР: (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -123.2.

LCMS, *m/z*: 177.04.

**4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонова кислота (2.32)**

**Вихід:** 10.2 г, 93%, білі кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.9 (bs, 1H), 6.69+5.22 (ротамерні сигнали, 1H), 4.63-4.32 (bm, 1H), 2.77-2.27 (bm, 4H), 1.46 (s, 9H).

<sup>13</sup>C ЯМР: (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.7, 156.4, 121.6, 85.7, 80.2, 77.1, 53.2, 42.7, 28.5.

<sup>19</sup>F ЯМР: (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -73.1.

LCMS, *m/z*: 310.10.

**Загальна методика отримання 1-(азидометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексанів.** До розчину відповідного йодиду (1 екв.) у ДМСО додавали NaN<sub>3</sub> (1,5 екв.). Суміш нагрівали при 85°C протягом 1 дня. Суміш розбавляли водою та екстрагували МТБЕ (5 разів). Об'єднані органічні фази насиченим розчином NaCl (3 рази), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і частково концентрували при зниженому тиску.

**1-(азидометил)-4-флуоро-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.14с)**

**Вихід:** 14.8 г, 95%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.18–2.10 (m, 2H), 2.04–1.96 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 90.2, 79.9, 67.0, 51.6, 45.8.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -173.2.

**LCMS, *m/z*:** 157.07.

**1-(азидометил)-3-метил-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.15с)**

**Вихід:** 12.6 г, 93%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.32 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.2 (d, J = 7 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.5, 77.9, 55.9, 44.1, 37.6, 19.0.

**LCMS, *m/z*:** 153.09.

**1-(азидометил)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.16с)**

**Вихід:** 11.8 г, 96%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.34 (q, J = 8 Гц, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.6, 88.3, 83.41, 55.43, 41.7, 37.1.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.6.

**LCMS, *m/z*:** 207.06.

**1-(азидометил)-4-метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]-гексан (2.17с)**

**Вихід:** 14.2 г, 97%, жовта рідина.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.15 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 2.32 (t, J = 9 Гц, 1H), 2.2-2.09 (m, 2H), 1.92 (d, J = 8 Гц, 1H), 1.50 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.3, 87.6, 84.2, 54.7, 45.7, 41.8, 22.5.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -73.8.

LCMS,  $m/z$ : 221.08.

**Етил-1-(азидометил)-3-(тритрифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]-гексан-4-карбоксилат (2.18с)**

**Вихід:** 11.9 г, 95%, жовта рідина.

**$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.45 (q,  $J = 7$  Гц, 1H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.60–3.49 (m, 2H), 2.25–2.11 (m, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.24 (t,  $J = 7$  Гц, 3H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР:** (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 123.3, 85.9, 77.0, 61.0, 49.9, 48.1, 38.6, 13.4.

**$^{19}\text{F}$  ЯМР:** (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.3.

LCMS,  $m/z$ : 279.08.

**1-(азидометил)-4-(дифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан (2.19с)**

**Вихід:** 13 г, 92%, жовта рідина.

**$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.97 (t,  $J = 55.8$  Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.93–1.81 (m, 2H), 1.78–1.69 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР:** (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  113.7, 86.3, 68.1, 51.2, 50.7, 40.5.

**$^{19}\text{F}$  ЯМР:** (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122.8.

LCMS,  $m/z$ : 189.07.

**Загальна методика отримання 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-ілметанамінів.** До розчину відповідного азиду (1 екв.) у EtOH додавали Pd/C (5%) (10мас%). Через суміш продували  $\text{H}_2$  протягом 8 год. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Після перетворення всього вихідного матеріалу Pd/C відфільтровували і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в холодному EtOAc і по краплях додавали 4М HCl в діоксані для досягнення слабкокислого рН. Осад відфільтровували і сушили.

**(4-флуоро-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метанаміну гідрохлорид (2.14d)**

**Вихід:** 14.1 г, 89%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (bs, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.21–2.14 (m, 2H), 2.1–2.03 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 90.1, 77.6, 65.8, 45.4, 31.2.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -174.4.

**LCMS, *m/z*:** 132.07.

**(3-метил-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метанаміну гідрохлорид (2.15d)**

**Вихід:** 12.3 г, 91%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.43 (bs, 3H), 4.23 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 3H), 1.30 (d, J = 7 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 85.3, 77.2, 48.8, 44.9, 36.2, 19.3.

**LCMS, *m/z*:** 128.10.

**(3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метанаміну гідрохлорид (2.16d)**

**Вихід:** 10.8 г, 87%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (bs, 3H), 4.58 (q, J = 8 Гц, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 124.1, 86.2, 83.3, 48.8, 41.0, 35.4.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -74.9.

**LCMS, *m/z*:** 182.07.

**(4-метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метанаміну гідрохлорид (2.17d)**

**Вихід:** 13.5 г, 91%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (bs, 3H), 4.82 (q, J = 7 Гц, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.32 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 121.4, 86.9, 83.6, 47.6, 45.1, 41.3, 22.6.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -69.3.

**LCMS, m/z:** 196.09.

**Етил-1-(амінометил)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-4-карбоксилат (2.18d)**

**Вихід:** 9.6 г, 89%, жовте масло.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.42 (q, J = 7 Гц, 1H), 4.26-4.12 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.05–2.94 (m, 2H), 2.21–2.04 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7 Гц, 3H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5, 122.7, 82.6, 75.8, 61.2, 52.4, 45.7, 40.4, 14.3.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -74.5.

**LCMS, m/z:** 254.09.

**(4-(дифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-1-іл)метанаміну гідрохлорид (2.19d)**

**Вихід:** 12.3 г, 90%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8.42 (s, 3H), 6.41 (t, J = 55.9 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 112.6, 82.1, 65.4, 48.2, 38.5, 37.1.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -122.8.

**LCMS, m/z:** 132.07.

**Етил-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-4-карбоксилат (2.18dd).** Етил-1-(амінометил)-2-(трифлуорометил)оксабіцикло[2.1.1]гексан-4-карбоксилат карбоксилат (1 екв.) розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і до суміші додавали Et<sub>3</sub>N (10,1 г, 0,1 моль, 1 екв.).

Потім додавали по краплям  $\text{Vos}_2\text{O}$  (21,8 г, 0,1 моль, 1 екв.) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) при к. т. (суміш можна охолодити на водяній бані). Розчин перемішували протягом 2 год при к. т. потім промивали 0,5 М  $\text{HCl}$  (1 раз), водою (1 раз), насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Вихід: 13.2 г, 98%, жовтувата рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.88 (bs, 1H), 4.40 (q,  $J = 7$  Гц, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (t,  $J = 7$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР: (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 156.2, 122.8, 83.7, 79.7, 73.1, 61.2, 52.7, 45.2, 40.9, 28.3, 14.3.

$^{19}\text{F}$  ЯМР: (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -75.2.

LCMS,  $m/z$ : 339.13.

**1-(йодометил)-3-(трифлуорометил)-2-оксобіцикло[2.1.1]гексан-4-карбонова кислота (2.28).** Етил-1-(йодо)метил-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-4-карбоксилат (1 екв.) розчиняли в суміші  $\text{MeOH}$  і  $\text{H}_2\text{O}$  (1:10) і додавали  $\text{NaOH}$  (1,2 екв.). Розчин перемішували при к. т. протягом ночі. Розчин частково концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали  $\text{MTBE}$  (2 рази), а потім підкисляли  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} \sim 2$ . Розчин екстрагували  $\text{EtOAc}$  (5 разів). Об'єднані фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Вихід 15.8 г, 96%, білі кристали.

$^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (bs, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.32-2.06 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР: (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.9, 122.8, 81.2, 77.4, 52.4, 30.5, 10.5.

$^{19}\text{F}$  ЯМР: (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.1.

LCMS,  $m/z$ : 334.95.

**1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло-  
[2.1.1]гексан-4-карбонова кислота (2.32)**

**Вихід:** 11.4 г, 94%, білі кристали.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (bs, 1H), 6.19+4.90 (ротамерні сигнали, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.59-3.30 (m, 2H), 2.29-1.98 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.0, 156.2, 122.8, 83.3, 79.7, 71.4, 52.6, 45.2, 43.3, 28.3.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.6.

**LCMS, *m/z*:** 310.10.

**Трет-бутил-(1-(йодометил)-3-(трифлуорометил)-2-оксабіцикло[2.1.1]-  
гексан-4-іл)карбамат (2.29). 1-(йодометил)-3-(трифлуорометил)-2-**

оксобіцикло-[2.1.1]гексан-4-карбонову кислоту розчиняли в сухому трет-бутанолі (1:20) і прикапували DPPA (дифенілфосфорилазид) (1.05 екв.).

Реакційну суміш кип'ятили ніч і концентрували при зниженому тиску.

Отриманий залишок розчиняли в МТБЕ, додавали водний NaOH (1.5 екв) і витримували годину при к. т. Шари розділяли. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Вихід 15.7 г, 82%, оранжеве масло.

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.25 (s, 1H), 4.53-4.32 (bs, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.30-1.95 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.1, 121.5, 81.2, 80.1, 79.6, 50.9, 30.6, 28.4, 10.3.

**<sup>19</sup>F ЯМР:** (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -72.6.

**LCMS, *m/z*:** 407.02.



## ВИСНОВКИ

1. У результаті даної роботи розроблено синтетичний підхід до мультиграмового синтезу ряду фторованих похідних 2-оксабіцикло[2.1.1]гексанів – перспективних міметиків ди- та тризаміщеного бензену, який полягає у використанні різноманітних фторуєчих реагентів (нуклеофільний Morph-Dast та електрофільний NFSI) та реактиву Руперта-Пракаша із подальшою йодоциклізацією.
2. Запропоновано 3-метиленциклобутанкарбальдегіди в якості прекурсорів для синтезу різних цільових сполук під конкретний запит і продемонстровано спектр їх перетворень з допомогою кількох модельних реакцій.
3. Показано принципову здатність ціангідринів до йодоциклізації – неопisanого до цього в літературі перетворення, яке відкриває нові синтетичні можливості не тільки для вищеписаних молекул, але і для хімії в цілому.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752-6756.
2. M. S. Oderinde, E. Mao, A. Ramirez, J. Pawluczyk, C. Jorge, L. A. M. Cornelius, J. Kempson, M. Vetrichelvan, M. Pitchai, A. Gupta, A. Kumar Gupta, Nicholas A. Meanwell, A. Mathur, T. G. M. Dhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 6, 3094-3103.
3. B. A. Chalmers, H. Xing, S. Houston, C. Clark, S. Ghassabian, A. Kuo, B. Cao, A. Reitsma, C.-E. P. Murray, J. E. Stok, G. M. Boyle, C. J. Pierce, S. W. Littler, D. A. Winkler, P. V. Bernhardt, C. Pasay, J. J. De Voss, J. McCarthy, P. G. Parsons, G. H. Walter, M. T. Smith, H. M. Cooper, S. K. Nilsson, J. Tsanaktsidis, G. P. Savage, C. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3580-3585.
4. T. A. Reekie, T. A. Reekie, C. M. Williams, L. M. Rendina, M. Kassiou, *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 1078–1095.
5. 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., *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3414–3424.
6. J. Kanazawa, M. Uchiyama, *Synlett* **2019**, 30, 1–11. b) P. K. Mykhailiuk, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2839-2849
7. R. Gianatassio, J. M. Lopchuk, J. Wang, C.-M. Pan, L. R. Malins, L. Prieto, T. A. Brandt, M. R. Collins, G. M. Gallego, N. W. Sach, J. E. Spangler, H. Zhu, J. Zhu, P. S. Baran, *Science*, **2016**, 351, 241-246
8. V. V. Levterov, Y. Panasyuk, V. O. Pivnytska, P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 7161.
9. Poonam Shah & Andrew D. Westwell, The role of fluorine in medicinal chemistry, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2007** 22:5, 527-540

10. *J. Chem. Ed.* **2010**, 87, 1348. Poster information gathered by the Njardarson group with data from DrugTopics & Pharmacompass. Режим доступа: <https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster>
11. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. Rings in drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845–5859.
12. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257–10274.
13. Salonen, L. M.; Ellermann, M.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4808–4842.
14. Meyer, E. A., Castellano, R. K., & Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42(35), 4120–4120.
15. Bolton, J. L., & Dunlap, T. *Chemical Research in Toxicology.* **2016**, 30(1), 13–37.
16. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3–25.
17. Lipinski, C. A. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, 44, 235–249.
18. Brown, N., Mannhold, R., Kubinyi, H., & Folkers, G., *Bioisosteres in Medicinal Chemistry* (Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol. 54). **2012**, Wiley-VCH.
19. Murugaiah A. M. Subbaiah and Nicholas A. Meanwell, *J. Med. Chem.* 2021, 64, 14046-14128
20. Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., & Mitscher, L. A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure and Applied Chemistry*, **1998** 70(5), 1129–1143.
21. Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. *Drug Discov. Today* **2009**, 14, 1011–1020.
22. Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J.; Young, R. J.; Pickett, S. D. *Drug Discov. Today* **2011**, 16, 164–171.
23. Gunaydin, H.; Bartberger, M. D. Stacking with no planarity? *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 341–344.

24. Pellicciari, R.; Raimondo, M.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Costantino, G.; Thomsen, C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2874–2876.
25. Costantino, G.; Maltoni, K.; Marinozzi, M.; Camaioni, E.; Prezeau, L.; Pin, J. P.; Pellicciari, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 221–227.
26. Carini, D. J.; Christ, D. D.; Duncia, J. V.; Pierce, M. E. *Integration of Pharmaceutical Discovery and Development: Case Histories*; Borchardt, R. T., Freidinger, R. M., Sawyer, T. K., Smith, P. L., Eds.; Springer US: Boston, MA, **1998**; pp 29–56.
27. A. Aguilar, J. Lu, L. Liu, D. Du, D. Bernard, D. McEachern, S. Przybranowski, X. Li, R. Luo, B. Wen, D. Sun, H. Wang, J. Wen, G. Wang, Y. Zhai, M. Guo, D. Yang, S. Wang, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2819.
28. Tse, E. G., Houston, S. D., Williams, C. M., Savage, G. P., Rendina, L. M., Hallyburton, I., Anderson, M., Sharma, R., Walker, G. S., Obach, R. S., & Todd, M. H. *J. Med. Chem.*, **2020**, *63*(20), 11585–11601
29. A. Denisenko, P. Garbuz, S. V. Shishkina, N. M. Voloshchuk, P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20515.
30. A. Homon, O. V. Hryshchuk, O. V. Mykhailenko, B. V. Vashchenko, K. P. Melnykov, O. Michurin, C. G. Daniliuk, I. I. Gerus, V. O. Kovtunencko, I. Kondratov, O. O. Grygorenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, ejoc.202100414.
31. Feskov, I.O., Golub, B.O., Vashchenko, B.V., Levterov, V.V., Kondratov, I.S., Grygorenko, O.O. and Haufe, G., GABA Analogues and Related Mono-/Bifunctional Building Blocks Derived from the Fluorocyclobutane Scaffold. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**: 4755-4767.
32. Armarego W. L. F., Chai C. L. L. Purification of laboratory chemicals.– Oxford : Elsevier, **2003**. – 609 p.