

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РІПЕНКО ВАСИЛЬ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 547.513:544.527:615.19

ДИСЕРТАЦІЯ
«СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ
БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАНІВ»

102 – Хімія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ (В. В. Ріпенко)

Науковий керівник
МИХАЙЛЮК ПАВЛО КОСТЯНТИНОВИЧ
доктор хімічних наук, старший дослідник

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Ріпенко В. В. Синтез та дослідження функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 — хімія. — Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2026.

Дисертаційну роботу присвячено оптимізації та розробці практичних масштабованих методів синтезу функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів (BCP) — насичених біоізостерів *para*-заміщеного бензену, що набули широкого застосування у медичній хімії (понад 2300 BCP-вмісних патентних заявок у базі CAS SciFinder станом на 2026 рік). Існуючі методи синтезу функціоналізованих BCP потребували ртутних ламп середнього тиску зі спеціалізованим посудом (Pyrex, кварц), дорогих іридієвих фотокаталізаторів або пірофорних ініціаторів (Et_3B), що унеможливлювало масштабування до промислово значущих кількостей.

У роботі встановлено, що вузькосмугове LED-опромінення (365 нм) ефективно промотує фотохімічне радикальне приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану у стандартному боросилікатному посуді, повністю усуваючи потребу у ртутних лампах середнього тиску. Адаптація процесу до проточного режиму (FER-трубка, LED 365 нм, 670 Вт) дозволила масштабувати синтез 1,3-діацетил-BCP до 1,0 кг за 6 год (вихід 94%). Галоформне розщеплення забезпечило накопичення ~500 г BCP-1,3-дикарбонової кислоти; подальше масштабування у емальованому реакторі (40 л) дозволило одержувати 460–480 г дикислоти за одну операцію. На основі синтезованої дикислоти одержано шість типів BCP-будівельних блоків у мультиграмовому масштабі: 3-флуор-BCP-кислоту (54 г), 3-флуор-BCP-спирт (10 г), 3-флуор-BCP-амін (13 г), BCP-монокислотний лінкер (163 г), NH_2OAc -BCP-амінокислоту (40 г) та BCP-

трифлуороборат калію (20 г). Оптимізовано шлях отримання 3-гідрокси-ВСР-кислоти — насиченого біоізоостера 4-гідроксибензойної кислоти.

Запропоновано однореакторний метод галосульфонілювання [1.1.1]пропелану з використанням сульфінатних солей та електрофільних джерел галогену, що забезпечує прямий доступ до понад 50 сульфоніл-ВСР-галогенідів. Метод охоплює три класи сульфінатів — арильні, гетероарильні та алкільні — і масштабований до рівня сотень грамів ($\text{PhSO}_2\text{-ВСР-Br}$: 96 г, 97%; фосфонат-ВСР-Br: 312 г, 67%). Встановлено радикальний ланцюговий механізм процесу. Реакція не потребує безводних умов, інертної атмосфери чи каталізаторів на основі металів.

Розроблено найбільш загальний безкаталізаторний фотоініційований метод радикального приєднання алкільодидів до [1.1.1]пропелану (LED 365 нм, проточний режим), що охоплює понад 80 субстратів (первинні, вторинні, циклоалкільні, гетероциклічні, флуороалкільні). Масштабовано синтез метил-ВСР-йодиду до 855 г за одну операцію (вихід 72%). Дивергентна функціоналізація одержаних алкіл-ВСР-йодидів через літій-галогенний обмін, радикальні та металокаталізовані крос-сполучення забезпечила доступ до 23 типів перетворень і сумарно понад 300 ВСР-будівельних блоків — найбільша колекція, описана в одній роботі.

Систематично синтезовано колекцію з 10 метил-ВСР-похідних у мультиграмовому масштабі — набір ключових будівельних блоків для насиченої біоізоостерної заміни *para*-толільного фрагмента.

Біоізоостерна валідація підтвердила ефективність заміни бензену на ВСР: аналог бензокаїну демонструє статистично значущий анагетичний ефект *in vivo* порівняно з контролем (tail flick test за AUC, миші CD-1; $P = 0,026$), а аналог буклізину еквіпотентний прототипу *in vitro* ($\text{IC}_{50} = 24,5$ мкМ проти 31,3 мкМ, MCF-7). В обох випадках ліпофільність знижується на 1–2 одиниці logD.

Синтезовані сполуки комерціалізовано через Enamine Ltd. та інтегровано у програми пошуку лікарських засобів щонайменше шести фармацевтичних компаній і дослідницьких установ (Gilead Sciences, Hoffmann-La Roche, Merck Sharp & Dohme, Monte Rosa Therapeutics, Incyte, Dana-Farber Cancer Institute).

Ключові слова: біцикло[1.1.1]пентан, ВСР, біоізостер, [1.1.1]пропелан, проточна фотохімія, LED 365 нм, радикальне приєднання, галосульфонілювання, алкіл-ВСР, метил-ВСР, будівельні блоки, медична хімія, масштабований синтез.

SUMMARY

Ripenko V. Synthesis and investigation of functionalized bicyclo[1.1.1]pentanes. — Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 102 — Chemistry. — Taras Shevchenko National University of Kyiv of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2026.

This dissertation is devoted to the optimization and development of practical, scalable methods for the synthesis of functionalized bicyclo[1.1.1]pentanes (BCPs) — saturated bioisosteres of *para*-substituted benzene that have found widespread application in medicinal chemistry (over 2,300 BCP-containing patent applications indexed in CAS SciFinder as of 2026). Existing synthetic methods required medium-pressure mercury lamps with specialized glassware (Pyrex, quartz), expensive iridium photocatalysts, or pyrophoric initiators (Et_3B), precluding scale-up to industrially relevant quantities.

It was established that narrow-band LED irradiation (365 nm) effectively promotes the photochemical radical addition of diacetyl to [1.1.1]propellane in standard borosilicate glassware, completely eliminating the need for medium-pressure mercury lamps. Adaptation to continuous flow (FEP tubing, 365 nm LED, 670 W) enabled

kilogram-scale synthesis of 1,3-diacetyl-BCP (1.0 kg in 6 h, 94% yield). Haloform cleavage afforded a total of ~500 g of BCP-1,3-dicarboxylic acid; further scale-up in a 40 L enameled (glass-lined) reactor provided 460–480 g of the diacid in a single run. Starting from the synthesized diacid, six types of BCP building blocks were prepared on multigram scale: 3-fluoro-BCP-acid (54 g), 3-fluoro-BCP-alcohol (10 g), 3-fluoro-BCP-amine (13 g), BCP-monoacid linker (163 g), NHBoc-BCP-amino acid (40 g), and potassium BCP-trifluoroborate (20 g). The synthetic route to 3-hydroxy-BCP-acid — a saturated bioisostere of 4-hydroxybenzoic acid — was optimized.

A one-pot method for halosulfonylation of [1.1.1]propellane using sulfinates and electrophilic halogen sources was developed, providing direct access to over 50 sulfonyl-BCP-halides. The method covers three classes of sulfinates — aryl, heteroaryl, and alkyl — and is scalable to hundreds of grams (PhSO₂-BCP-Br: 96 g, 97%; phosphonate-BCP-Br: 312 g, 67%). A radical chain mechanism was established. The reaction requires no anhydrous conditions, inert atmosphere, or metal-based catalysts.

The most general catalyst-free photoinitiated method for radical addition of alkyl iodides to [1.1.1]propellane (365 nm LED, continuous flow) was developed, covering over 80 substrates (primary, secondary, cycloalkyl, heterocyclic, fluoroalkyl). The synthesis of methyl-BCP-iodide was scaled to 855 g in a single run (72% yield). Divergent functionalization of the resulting alkyl-BCP-iodides via lithium–halogen exchange, radical, and metal-catalyzed cross-coupling reactions enabled 23 types of transformations, providing in total over 300 BCP building blocks — the largest collection reported in a single work.

A systematic collection of 10 methyl-BCP derivatives was synthesized on multigram scale — a set of key building blocks for the saturated bioisosteric replacement of the *para*-tolyl fragment.

Bioisosteric validation confirmed the effectiveness of benzene-to-BCP replacement: the benzocaine analog showed a statistically significant analgesic effect *in*

vivo relative to the vehicle control (tail flick test, AUC, CD-1 mice; $P = 0.026$), and the buclizine analog was equipotent to the parent compound *in vitro* ($IC_{50} = 24.5 \mu M$ vs. $31.3 \mu M$, MCF-7). In both cases, lipophilicity was reduced by 1–2 logD units. The synthesized compounds have been commercialized through Enamine Ltd. and integrated into drug discovery programs of at least six pharmaceutical companies and research institutions (Gilead Sciences, Hoffmann-La Roche, Merck Sharp & Dohme, Monte Rosa Therapeutics, Incyte, Dana-Farber Cancer Institute).

Keywords: bicyclo[1.1.1]pentane, BCP, bioisostere, [1.1.1]propellane, flow photochemistry, 365 nm LED, radical addition, halosulfonylation, alkyl-BCP, methyl-BCP, building blocks, medicinal chemistry, scalable synthesis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у фахових періодичних виданнях

1. **Ripenko V.**, Vysochyn D., Klymov I., Zherish S., Mykhailiuk P. K. Large-Scale Synthesis and Modifications of Bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-dicarboxylic Acid (BCP). *Journal of Organic Chemistry*, 2021, **86**, 14061–14068. DOI: 10.1021/acs.joc.1c00977. *Особистий внесок здобувача:* синтез [1.1.1]пропелану, оптимізація умов стадії фотохімічного перетворення, адаптація процесу до проточного режиму та масштабування, синтетична дериватизація BCP-1,3-дикарбонової кислоти, інтерпретація спектральних даних, участь у підготовці рукопису.
2. Pickford H. D., **Ripenko V.**, McNamee R. E., Holovchuk S., Thompson A. L., Smith R. C., Mykhailiuk P. K., Anderson E. A. Rapid and Scalable Halosulfonylation of Strain-Release Reagents. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, **62**, e202213508. DOI: 10.1002/anie.202213508. *Особистий внесок здобувача:* планування та виконання значної частини синтетичної роботи (оптимізація умов реакції, синтез субстратів та продуктів, масштабування), участь у обговоренні результатів та написанні статті.
3. **Ripenko V.**, Holovchuk S., Vysochyn D., Klymov I., Zherish S., Mykhailiuk P. K. Light-Enabled Scalable Synthesis of Bicyclo[1.1.1]pentane Halides and Their Functionalizations. *Nature Synthesis*, 2024, **3**, 1400–1410. DOI: 10.1038/s44160-024-00637-y. *Особистий внесок здобувача:* розробка та оптимізація безкаталізаторного фотоініційованого методу радикального приєднання, масштабування у проточному режимі (855 г), систематичне дослідження субстратного охоплення, дивергентна функціоналізація, участь у біоізостерних дослідженнях, написання основної частини статті.
4. **Ripenko V.**, Yegorova T. Synthesis of Functionalized Methyl-Substituted Bicyclo[1.1.1]pentanes. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*, 2024, **12**(1), 111–117. DOI: 10.17721/fujcV12I1P111-117. *Особистий внесок здобувача:*

планування дослідження, виконання всієї синтетичної роботи, характеристика одержаних сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей

1. Holota Y., **Ripenko V.**, Lesyk A. et al. The activity of Benzocaine phenyl ring bioisosteres. *SCF Chemical Biology Symposium 2024 «Chemistry meets Biology»*, January 24–26, 2024, P81. *Особистий внесок здобувача*: синтез ВСР-аналогу бензокаїну та його характеристика; участь в обговоренні біологічної активності.
2. Oleksiak O. M., **Ripenko V. V.**, Kosach V. R. Multiplexed High Content Imaging assay optimization for the analysis of apoptosis/necrosis in breast cancer cells after treatment with Vorinostat analogues. *BioGENext Conference: Shaping the future of medicine through biomedical R&D*, September 17–20, 2024. *Особистий внесок здобувача*: синтез ВСР-вмісних аналогів; участь у плануванні біологічних експериментів.
3. **Ripenko V.**, Sham V., Levchenko V., Holovchuk S., Vysochyn D., Klymov I., Kyslyi D., Veselovych S., Zhersh S., Kolodiazhna O., Dmytriv Y., Tolmachev A., Sadkova I., Pishel I., Horbatok K., Kosach V., Nikandrova Y., Mykhailiuk P. K. Light-enabled scalable synthesis of bicyclo[1.1.1]pentane halides and their functionalizations. *Frontiers in Medicinal Chemistry 2025*, April 1–4, 2025, Erlangen, Germany (постерна доповідь, р. 62). *Особистий внесок здобувача*: підготовка матеріалів для постеру, надання експериментальних даних.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	4
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	2
ЗМІСТ.....	9
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	23
1.1. Концепція «Escape from Flatland» та насичені біоізостери в медичній хімії	23
1.1.1. Проблема «плоскості» лікарських молекул	23
1.1.2. Концепція біоізостеризму: від ізостерів Ленгмюра до раціонального дизайну ліків	24
1.1.3. Каркасні вуглеводні як тривимірні замітники аренів	25
1.2. ВСР: відкриття, будова, електронні властивості	30
1.2.1. Відкриття біцикло[1.1.1]пентану та перші синтетичні підходи.....	30
1.2.2. Геометрія та напруження каркасу	33
1.2.3. Електронна структура: трансаннулярна взаємодія, передача через систему σ -зв'язків чи просторова взаємодія	40
1.2.4. Спектроскопічні властивості	41
1.3. [1.1.1]Пропелан: синтез, CSB, реакційна здатність.....	44
1.3.1. Синтез [1.1.1]пропелану	44
1.3.2. Геометрія та напруження каркасу [1.1.1]пропелану	47
1.3.3. Природа центрального зв'язку: charge-shift bond (CSB).....	50

1.3.4. Омніфільна реакційна здатність (радикальна, аніонна, електрофільна) і каталітичні шляхи	53
1.3.5. Олігомеризація та [n]стафани	61
1.4. Альтернативні методи побудови ВСП-каркасу (без пропелану).....	63
1.4.1. Прямі підходи до побудови каркасу: циклізації та карбенове розширення ВСВ	63
1.4.2. Сучасні альтернативи: внутрішньомолекулярний каплінг та скелетне редагування.....	66
1.4.3. Порівняння з пропелановим маршрутом.....	68
1.5. Функціоналізація вузлових положень C1/C3	69
1.5.1. Радикальне приєднання до пропелану (класичне, фотоініційоване).....	71
1.5.2. Аніонне та нуклеофільне розкриття пропелану	75
1.5.3. Фоторедокс-каталіз	81
1.5.4. Мультикомпонентні реакції та 1,3-дифункціоналізація	85
1.5.5. Літій-галогенний обмін та перехоплення електрофілом	90
1.5.6. Каталітичне крос-сполучення ВСП-будівельних блоків.....	93
1.5.7. Енантіоселективна функціоналізація.....	97
1.5.8. Каталітичне розкриття пропелану зі зміною каркасу	99
1.6. Функціоналізація місткового положення C2.....	102
1.6.1. C–H активація на C2	102
1.6.2. C2-флуоровані та C2-функціоналізовані ВСП	105
1.6.3. Перспективи та виклики C2-хімії.....	107
1.7. Прикладне значення ВСП та попит на будівельні блоки	107
1.7.1. Біоізостерна валідація ВСП	108

1.7.2. Клінічні кандидати та масштаб попиту	111
1.8. Висновки з літературного огляду	113
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1,3-ДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ	116
2.1. Еволюція фотохімічних методів синтезу ВСП-1,3-дикарбонОВОЇ кислоти	116
2.2. Отримання та зберігання [1.1.1]пропелану	119
2.3. Фотохімічне радикальне приєднання діацетилу до [1.1.1]пропелану.	121
2.3.1. Заміна ртутної лампи на вузькосмугові LED	121
2.3.2. Валідація методу в періодичному режимі	123
2.3.3. Масштабування у проточному фотореакторі.....	123
2.4. Синтез ВСП-дикислоти галоформною реакцією.....	127
2.5. Мультиграмова дериватизація ВСП-дикислоти	129
2.5.1. 3-Флуоро-ВСП-похідні	130
2.5.2. ВСП-монокислотний лінкер та ВСП-амінокислота.....	131
2.5.3. ВСП-трифлуороборат калію	133
2.5.4. 3-Гідрокси-ВСП-кислота: препаративний маршрут	134
2.6. Висновки до розділу 2	138
РОЗДІЛ 3. СУЛЬФОНІЛ- ТА ФОСФОНАТ-БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-ГАЛОГЕНІДИ.....	140
3.1. Радикальне приєднання сульфонілгалогенідів до [1.1.1]пропелану: існуючі підходи та їх обмеження.....	140
3.2. Розробка умов галосульфонілювання [1.1.1]пропелану	143
3.2.1. Концепція	143
3.2.2. Ієрархія реакційної здатності RSO_2X	144

3.2.3. Оптимізація умов реакції	145
3.2.4. Загальний протокол	148
3.3. Субстратне охоплення	149
3.3.1. Арилсульфінати.....	149
3.3.2. Гетероарилсульфінати	151
3.3.3. Алкілсульфінати.....	153
3.3.4. Фармацевтично та агрохімічно значущі субстрати.....	155
3.3.5. Поширення на інші напружені каркасні системи.....	156
3.4. Подальша функціоналізація та розширення методу	156
3.4.1. Радикальна функціоналізація C3	157
3.4.2. α -Депротонування сульфону та обмеження C3-літіювання	160
3.4.3. Синтез фосфонатних ВСР-похідних	162
3.4.4. Масштабування	165
3.5. Механістичні спостереження.....	166
Висновки до розділу 3	167
РОЗДІЛ 4. АЛКІЛ-БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-ГАЛОГЕНІДИ.....	169
4.1. Приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану: від ртутних ламп до фоторедокс-каталізу	169
4.2. Конструювання каркасу (тип I): розробка та оптимізація методу	171
4.2.1. Відтворення літературних протоколів	171
4.2.2. Оптимізація фотохімічних умов.....	172
4.2.3. Конструкція проточного фотореактора	174
4.3. Механізм реакції.....	175

4.4. Субстратне охоплення	175
4.4.1. Первинні алкілйодиди	176
4.4.2. Вторинні та третинний алкілйодиди	179
4.4.3. Флуоровані субстрати та гетероарени	180
4.4.4. Біцикло[3.1.1]гептанові похідні	182
4.4.5. Систематичне порівняння протоколів	182
4.4.6. Обмеження методу	184
4.5. Масштабування	185
4.5.1. Масштабований синтез 1-йодо-3-метил-ВСР	185
4.5.2. Масштабування інших субстратів	185
4.6. Подальша функціоналізація алкіл-ВСР-йодидів	187
4.6.1. Вузлова функціоналізація (тип II)	187
4.6.2. Дистальна модифікація (тип III)	194
4.6.3. Загальна бібліотека ВСР-будівельних блоків	197
4.7. Біоізостерна валідація	199
4.7.1. ВСР-аналог бензокаїну	199
4.7.2. ВСР-аналог буклізину	200
4.8. Застосування у фармацевтичних проєктах третіх сторін	201
4.9. Висновки до розділу 4	202
ВИСНОВКИ	203
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	205
ДОДАТОК. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	231
Д.1. Механістичні спостереження	231

Д.1.1. Розділ 2: фотохімічне приєднання діацетилу до [1.1.1]пропелану	231
Д.1.2. Розділ 3: галосульфонілювання [1.1.1]пропелану	238
Д.1.3. Розділ 4: приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану.....	255
Д.1.3.1. Radical clock експерименти	255
Д.2. Загальна інформація	259
Реагенти та розчинники.....	259
Хроматографія	259
ЯМР-спектроскопія.....	259
Мас-спектрометрія	260
Температури плавлення.....	260
Фотохімічні реактори	260
Д.3. Експериментальна частина до розділу 2	262
Д.3.1. Синтез [1.1.1]пропелану	262
Д.3.2. Фотохімічне радикальне приєднання діацетилу до [1.1.1]пропелану у проточному реакторі	264
Д.3.3. Галоформна реакція. Синтез ВСР-1,3-дикарбонової кислоти.....	266
Д.3.4. Функціоналізація ВСР-1,3-дикарбонової кислоти.....	268
Д.3.5. Синтез 3-гідрокси-ВСР-кислоти.....	273
Д.4. Експериментальна частина до розділу 3	277
Д.4.1. Синтез вихідних сульфінатних солей	277
Д.4.2. Загальні процедури галосульфонілювання.....	278
Д.4.3. Арилсульфоніл-ВСР-галогеніди	281
Д.4.4. Гетероарилсульфоніл-ВСР-галогеніди	292

Д.4.5. Фосфонат-ВСП-галогеніди	298
Д.4.6. Продукти функціоналізації.....	301
Д.4.7. Фармацевтичні та агрохімічні сульфоніл-ВСП-галогеніди.....	305
Д.4.8. Алкілсульфоніл-ВСП-галогеніди	308
Д.5. Експериментальна частина до розділу 4.....	316
Д.5.1. Загальні процедури синтезу алкіл-ВСП-йодидів.....	316
Д.5.2. Представники алкіл-ВСП-йодидів	318
Д.5.3. Загальні процедури модифікації зв'язку С–І.....	342
Д.5.4. Представники борних естерів	343
Д.5.5. Представники трифлуороборатних солей.....	344
Д.5.6. Спирти	345
Д.5.7. Гідразини.....	347
Д.5.8. Сульфонілхлориди	349
Д.5.9. Галогеніди	350
Д.5.10. Альдегіди.....	353
Д.5.11. Відновлені похідні ($\text{C-I} \rightarrow \text{C-H}$)	355
Д.5.12. ВCNер-похідні	357
Д.5.13. Карбонові кислоти.....	358
Д.5.14. Аміни	360
Д.5.15. Дистальна модифікація метил-ВСП.....	362
Д.5.16. Біоізостерні аналоги лікарських засобів	366

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ADC	antibody-drug conjugate; кон'югат антитіло–лікарський засіб
4CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene; органічний фотокаталізатор
AIBN	azobisisobutyronitrile; радикальний ініціатор
AUC	area under the curve - площа під фармакокінетичною кривою
B ₂ Cat ₂	bis(catecholato)diboron
BCB	біцикло[1.1.0]бутан
BCHeP	біцикло[3.1.1]гептан
BCO	біцикло[2.2.2]октан
BCP	біцикло[1.1.1]пентан
BDE	(bond dissociation energy) енергія дисоціації зв'язку
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбоніл
Bpin	pinacolatoboron
CASSCF	(complete active space self-consistent field) - метод повного активного простору самоузгодженого поля
CBPG	((S)-(+)-2-(3'-carboxybicyclo[1.1.1]pentyl)glycine) - BCP-вмісна амінокислота — антагоніст mGluR1
Cbz	бензилоксикарбоніл
CL _{int}	(intrinsic clearance) внутрішній кліренс - здатність ферментів печінки самостійно руйнувати ліки.
clogP	розрахунковий логарифм коефіцієнта розподілу октанол/вода
CSB	(charge-shift bond) зв'язок зі зміщенням заряду
DBH	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin - бромуючий агент
DCH	1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin - хлоруючий агент
DFT	(density functional theory) - теорія функціоналу густини
DIC	<i>N,N'</i> -діізопропілкарбодіїмід
DID	2,2-diiododimedone - йодуючий агент
DIH	1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin - йодуючий агент
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамід
DMAP	4-(диметиламіно)піридин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамід

DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенілфосфорилазид
<i>ee</i>	енантіомерний надлишок
ESI-TOF	(electrospray ionization - time-of-flight) - електроспрей-іонізація з часопролітною детекцією
EWG	(electron-withdrawing group) - електроноакцепторна група
FDA	(Food and Drug Administration) Управління з контролю за продуктами та ліками (США)
FEP	(fluorinated ethylene propylene) флуорований етиленпропілен — матеріал трубки для проточних фотореакторів
Fsp3	(fraction of sp ³ -hybridized carbons) - частка sp ³ -гібридизованих атомів Карбону
HAT	(hydrogen atom transfer) - перенесення атома Гідрогену
HLM	(human liver microsomes) - мікросоми печінки людини
HRMS	(high-resolution mass spectrometry) - мас-спектрометрія високої роздільної здатності
IC ₅₀	(half-maximal inhibitory concentration) - концентрація напівмаксимального інгібування
ISC	(intersystem crossing) - інтеркомбінаційна конверсія
ІЧ	(infrared spectroscopy) - інфрачервона спектроскопія
LDBB	літій ді- <i>трет</i> -бутилбіфенілід — відновник
LED	(light-emitting diode) - світлодіод
logD	логарифм коефіцієнта розподілу (за певного pH)
MCF-7	(Michigan Cancer Foundation-7) - лінія клітин раку молочної залози людини
mGluR	(metabotropic glutamate receptor) - метаботропний глутаматний рецептор
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловий етер
NBS	<i>N</i> -бромосукцинімід
NHPI	<i>N</i> -гідроксифталімід
NIS	<i>N</i> -йодосукцинімід
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
PROTAC	(proteolysis-targeting chimera) - химера, націлена на протеоліз
RAE	(redox-active ester) - активований естер кислоти
SET	(single electron transfer) - одноелектронне перенесення
<i>T</i> _{1/2}	період напіввиведення

TEMPO	(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl - стабільний радикал
TFA	трифлуороцтова кислота
THP	тетрагідропіранільний фрагмент
THF	тетрагідрофуран
<i>ab initio</i>	(from first principles) - квантово-хімічні розрахунки з перших принципів
<i>in vitro</i>	(outside a living organism) - поза організмом (на культурах клітин, у пробірці)
UV	(Ultraviolet) - ультрафіолетовий
radical clock	Радикальний годинник - метод визначення швидкості хімічних реакцій за допомогою сполук, час перетворення яких є чітко відомим.
DtBAD	Дитретбутил-азо-дикарбоксилат
SI	Supporting information

ВСТУП

Актуальність теми. Біцикло[1.1.1]пентан (BCP) є перспективним насиченим біоізостером *пара*-заміщеного бензену — найпоширенішого циклічного фрагмента у структурі лікарських засобів. Заміна ароматичного кільця на BCP-каркас дозволяє покращити фізико-хімічні параметри молекул-кандидатів: знизити ліпофільність, підвищити водорозчинність та метаболічну стабільність. На момент початку дослідження понад 300 патентів описували використання BCP-фрагмента у проєктах з пошуку нових лікарських засобів, проте існуючі методи синтезу функціоналізованих BCP мали суттєві обмеження — потребували ртутних ламп середнього тиску, спеціалізованого посуду, дорогих каталізаторів або пірофорних ініціаторів, що унеможливлювало масштабування до рівня, що задовольняє потреби фармацевтичної промисловості. Розробка практичних, масштабованих і загальнодоступних методів синтезу функціоналізованих BCP є, таким чином, актуальною задачею сучасної синтетичної та медичної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках науково-дослідної роботи «Хемо-, регіо- та стереоселективні реакції для контрольованого синтезу біологічно активних сполук» (№ 24БФ037-04, номер державної реєстрації 0124U001470) та проєкту Європейської дослідницької ради (ERC Consolidator Grant) програми Horizon 2020 «BENOVELTY — Saturated bioisosteres of benzene and their application in drug design» (грантова угода № 101000893, 2021–2026). Тему дисертаційного дослідження затверджено на засіданні Вченої ради хімічного факультету (протокол № 3 від 18 жовтня 2022 р.).

Мета і задачі дослідження.

Мета роботи — оптимізація існуючих та розробка нових методів радикального розкриття центрального зв'язку [1.1.1]пропелану для забезпечення

практичного, масштабованого доступу до структурно різноманітних функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано такі *задачі*:

1. Оптимізувати та масштабувати тристадійний синтез ВСР-1,3-дикарбонової кислоти із заміною ртутних ламп середнього тиску на вузькосмугове LED-опромінення (365 нм) та адаптацією ключової фотохімічної стадії до проточного режиму.
2. Здійснити мультиграмову дериватизацію ВСР-1,3-дикарбонової кислоти для одержання набору функціоналізованих ВСР-будівельних блоків (флуоровані ВСР, амінокислоти, трифлуороборати, гідроксикислоти).
3. Встановити реакційну здатність сульфонілгалогенідів щодо [1.1.1]пропелану та розробити на цій основі однореакторний метод галосульфонілювання з використанням сульфінатних солей та електрофільних джерел галогену, дослідити субстратне охоплення та механізм процесу.
4. Розробити загальний фотоініційований метод радикального приєднання неактивованих алкілйодидів до [1.1.1]пропелану у проточному режимі, здійснити дивергентну функціоналізацію одержаних алкіл-ВСР-йодидів та підтвердити біоізостерний потенціал ВСР-фрагмента на прикладах аналогів лікарських засобів.

Об’єкт дослідження — функціоналізовані похідні біцикло[1.1.1]пентану.

Предмет дослідження — методи синтезу, хімічні перетворення та фізико-хімічні властивості функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів.

Методи дослідження — органічний синтез у батч- та проточному режимах із застосуванням LED-джерел світла для фотоініціації; аналітична характеристика методами спектроскопії ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F), мас-спектрометрії високої роздільної здатності (HRMS), ІЧ-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу; методи хроматографічного розділення (ТШХ, колонкова хроматографія); фармакологічне тестування *in vivo* (tail flick test, миші CD-1) та *in vitro* (цитотоксичність, MCF-7).

Наукова новизна одержаних результатів.

Оптимізовано тристадійний синтез ВСР-1,3-дикарбонової кислоти шляхом заміни ртутних ламп середнього тиску на вузькосмугове LED-опромінення (365 нм) на стадії фотохімічного приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану. Адаптація ключової стадії до проточного режиму дозволила масштабувати синтез 1,3-діацетил-ВСР до 1,0 кг за 6 годин (вихід 94%).

Оптимізовано шлях отримання 3-гідрокси-ВСР-кислоти — насиченого біоізостера 4-гідроксибензойної кислоти — через семистадійну послідовність з ключовою стадією RAE-борилування та окиснення зв'язку С–В.

Встановлено, що сульфоброміди та сульфойодиди здатні приєднуватися до [1.1.1]пропелану за радикальним ланцюговим механізмом. На цій основі розроблено однореакторний метод галосульфонілювання пропелану з використанням сульфінатних солей та електрофільних джерел галогену, що забезпечує прямий доступ до понад 50 сульфоніл-ВСР-галогенідів.

Розроблено найбільш загальний безкаталізаторний метод радикального приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану з використанням LED-джерел світла для фотоініціації, що охоплює понад 80 субстратів. Масштабовано синтез метил-ВСР-йодиду до 855 г за одну операцію. Дивергентна функціоналізація одержаних алкіл-ВСР-йодидів забезпечила доступ до понад 300 ВСР-будівельних блоків — найбільшої колекції, описаної в одній роботі.

Практичне значення одержаних результатів. Сукупність оптимізованих та розроблених методів забезпечує синтез функціоналізованих ВСР у масштабі від десятків грамів до кілограмів на основі комерційно доступних компонентів (LED-джерела світла, FER-трубки, стандартний скляний посуд), без потреби у спеціалізованому обладнанні, що повністю задовольняє потреби програм пошуку та розробки нових лікарських засобів у вихідних ВСР-будівельних блоках. Синтезовані сполуки комерціалізовано через Enamine Ltd. та інтегровано у проекти щонайменше шести фармацевтичних компаній. Біоізостерна валідація на

прикладі аналогів бензокаїну та буклізину підтвердила збереження фармакологічної активності при заміні бензену на ВСР.

Особистий внесок здобувача. Основну частину експериментальної роботи — синтез, оптимізацію умов реакцій, масштабування, характеристику одержаних сполук — проведено здобувачем особисто. Формулювання мети та завдань дослідження, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником д.х.н. Михайлюком П.К. Частину роботи з галосульфонілювання (розділ 3) виконано у рамках міжнародної співпраці з групою проф. Андерсона (Е. А. Anderson, Оксфордський університет). Рентгеноструктурні дослідження проведено д.х.н. Шишкіною С.Л. (Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України). Біологічні випробування *in vivo* та *in vitro* проведено компанією Bienta.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені й обговорені на 3 міжнародних конференціях: SCF Chemical Biology Symposium 2024 «Chemistry meets Biology» (January 24–26, 2024); BioGENext Conference: Shaping the future of medicine through biomedical R&D (September 17–20, 2024); Frontiers in Medicinal Chemistry 2025 (April 1–4, 2025, Erlangen, Germany).

Публікації. Результати дисертації відображені в 4 статтях у провідних міжнародних фахових журналах (Journal of Organic Chemistry, Angewandte Chemie International Edition, Nature Synthesis, French-Ukrainian Journal of Chemistry) та 3 тезах доповідей на міжнародних конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 185 сторінках і складається зі вступу, 4 розділів (літературний огляд і 3 дослідницькі розділи) та висновків. Список використаних джерел містить 206 найменувань. Робота містить 41 рисунок, 102 схеми, 10 таблиць та один додаток «Експериментальна частина» на 138 сторінках.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Концепція «Escape from Flatland» та насичені біоізостери в медичній хімії

1.1.1. Проблема «плоскості» лікарських молекул

У 2001 році К. Ліпінскі (C. Lipinski, 2001) [1] запропонував «Правило п'яти» (Rule of 5), що встановило кількісні межі пероральної біодоступності ($MW \leq 500$ Да, $CLogP \leq 5$, донорів Н-зв'язку ≤ 5 , акцепторів ≤ 10), проте оперувало виключно двовимірними дескрипторами. К. Хамблет (C. Humblet, 2009) [2] ввела метрику тривимірності — частку sp^3 -гібридизованих атомів Карбону (F_{sp3}) — і продемонструвала її зростання на 31% від стадії відкриття (0,36) до затверджених препаратів (0,47), з паралельним збільшенням частки хіральних сполук від 53% до 64% [2]. Незалежний аналіз Т. Річі (T. Ritchie, 2009) [3] на понад 31 000 сполуках підтвердив: наявність понад трьох ароматичних кілець корелює з падінням розчинності (зі 161 до 12 мкг/мл), посиленням інгібування калієвих іонних каналів hERG (*human Ether-à-go-go-Related Gene*) та підвищеним ризиком вибуття на клінічних етапах [3].

Ф. Лаверінг (F. Lovering, 2013) [4] розширив парадигму, встановивши, що вплив насиченості каркасу (F_{sp3}) на зниження неспецифічного зв'язування є співставним з ефектом зниження ліпофільності. Водночас синтетична практика залишається зміщеною у бік плоских архітектур: за даними Д. Брауна (D. Brown, 2016) [5], серед найвживаніших реакцій медичної хімії домінують утворення амідного зв'язку (50%) та крос-сполучення за Сузукі (22,4%); асиметричний синтез застосовується лише у 10% схем — що закономірно зумовлює переважання плоских sp^2 -збагачених продуктів.

Утім, ретроспективний аналіз І. Черчер (I. Churcher, 2025) [6] засвідчив, що для препаратів, схвалених після 2009 року, середній F_{sp3} знизився до 0,392 ($P < 0,001$), а чіткої кореляції з фазою клінічних випробувань не виявлено; F_{sp3} не може слугувати ізольованим предиктором клінічного успіху. Паралельно, аналіз Г. Кесеру (G. Keseru, 2025) [7] на літературному наборі клінічних кандидатів

засвідчив, що майже 70% з них відповідають «Правилу п'яти», тоді як кандидати AstraZeneca та Novartis переважно дотримуються його, а їхня оптимізація супроводжується зростанням Fsp3 при зниженні ліпофільності; поява PROTACs та модуляторів білок-білкових взаємодій розширює межі фізико-хімічного простору [7].

Зіставлення цих досліджень формує збалансовану картину: цінність насичених тривимірних каркасів полягає не у максимізації сурогатного параметра Fsp3, а в конкретних вимірюваних перевагах — підвищенні розчинності, зниженні неспецифічного зв'язування, покращенні метаболічної стабільності та забезпеченні просторової комплементарності до біологічних мішеней.

1.1.2. Концепція біоізостеризму: від ізостерів Ленгмюра до раціонального дизайну ліків

Стратегічним підходом до подолання проблеми «плоскості» є біоізостерна заміна — цілеспрямована модифікація структурних елементів молекули з метою збереження біологічної активності при покращенні фізико-хімічних параметрів. Концепція еволюціонувала від ізостерів І. Ленгмюра (I. Langmuir, 1919) [8], заснованих на ізоелектричності, через кількісний опис заміन за параметрами ліпофільності, електронних ефектів та стеричного об'єму (C. Thornber, 1979) [9], до систематизації Г. Патані (G. Patani, 1996) [10], які формалізували раніше запропонований в 1970 Бергером поділ на класичні та некласичні біоізостери. Водночас біоізостеризм завжди залишається контекстозалежним: для коректного присвоєння цього статусу необхідна біологічна валідація із збереженням активності в межах одного порядку, а узагальнення на основі поодиноких прикладів є некоректним [11]. Н. Мінвелл (N. Meanwell, 2011) [12] на прикладі антагоністів метаботропних глутаматних рецепторів mGluR1 кількісно зіставив геометрію тривимірних замінників бензену на прикладі серії дикарбонових кислот із різними центральними каркасами: відстань між карбоксильними групами для

para-феніленового лінкера **1.1** становить 6,6 Å, для кубану **1.3** — 6,4 Å, а для ВСР **1.2** — 5,6 Å (рис. 1.1).

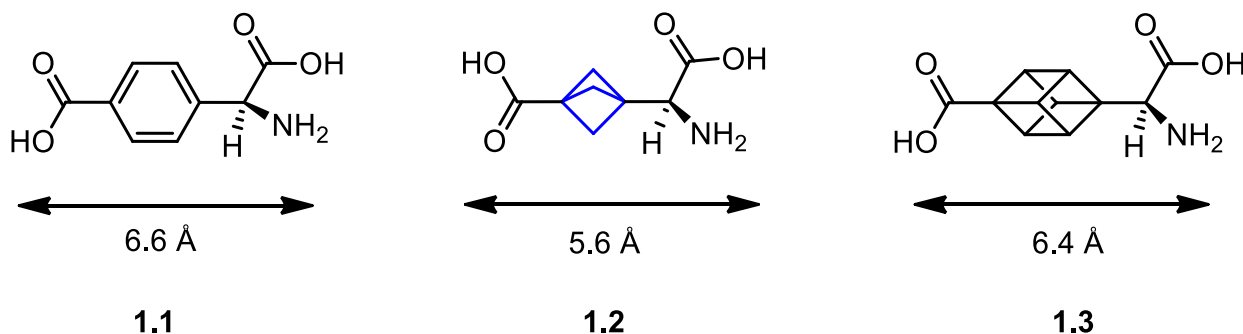


Рис. 1.1. Порівняння міжгрупової відстані ($\text{CO}_2\text{H}\cdots\text{C}\alpha$) у тривимірних біоізостерах пара-заміщеного бензену на прикладі антагоністів mGluR1 [12]

В оглядовій роботі Н. Мінвелла (N. Meanwell, 2021) [13] систематизовано біоізостери фенільного кільця — найпоширенішого циклічного елемента серед затверджених препаратів (~45%). Серед розглянутих каркасів ВСР найбільш ефективно імітує геометрію 1,4-дизаміщеного бензену, хоча міжвузлова відстань є на 1,0–1,1 Å коротшою. Наведені в тому ж огляді ретроспективні дані фармацевтичної компанії GlaxoSmithKline (GSK) щодо причин вибуття клінічних кандидатів засвідчують, що тип кільцевої системи є значущим фактором успіху: гетероаліфатичні > карбоаліфатичні > гетероароматичні > карбоароматичні, тобто насичені каркаси мають перевагу над ароматичними [13].

1.1.3. Каркасні вуглеводні як тривимірні замінники аренів

Практичне втілення ідеї «Escape from Flatland» [2] потребує конкретних насичених каркасних структур, здатних замінити пласке ароматичне кільце у складі фармакологічно активних молекул. В оглядах П. Михайлюка (P. Mykhailiuk, 2019) [14] та Б. Вайтхерста (B. Whitehurst, 2021) [15] систематизовано критерії придатності каркасу як біоізостера *para*-заміщеного бензену: міжвузлова відстань $d(\text{C}\cdots\text{C}) = 2,79\text{--}2,82$ Å, кут виходу замісників 180° , молекулярний об'єм $V = 112,9$ Å³. Спільною особливістю всіх насичених каркасів є відсутність π -

системи, що усуває С-Н- π взаємодію та міжмолекулярний π -стекінг у кристалічній ґратці та покращує термодинамічну розчинність, а також підвищує стійкість до окиснювального метаболізму за участю цитохрому Р450, оскільки аліфатичні каркаси не утворюють токсичних хінонових метаболітів [14]. Не менш важливим є практичний критерій — синтетична доступність каркасу у масштабі, достатньому для медико-хімічних програм. Основними кандидатами на цю роль є кубан **1.6**, біцикло[2.2.2]октан (BCO) **1.7**, біцикло[1.1.1]пентан (BCP) **1.5**, 2,2-дифлуоро-BCP (dF₂-BCP) **1.8** та спіро[3.3]гептан **1.9** (рис. 1.2, табл. 1.1) [11, 14].

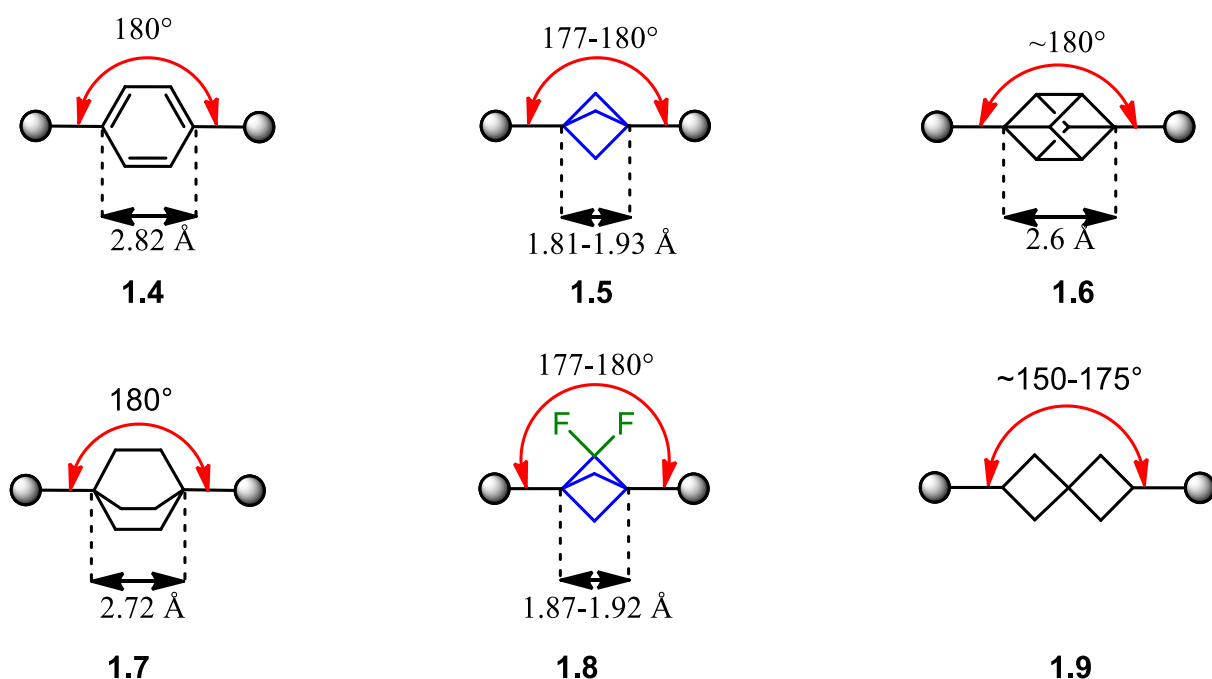


Рис. 1.2. Порівняння структур каркасних біоізомерів пара-заміщеного бензену [11, 14, 15].

Кубан (пентацикло[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]октан) є геометрично найбільш привабливим біоізомером *para*-заміщеного бензену: міжвузлова відстань $d = 2,60$ Å (92% від бензену), а вектори виходу замісників у 1,4-дизаміщеного кубану антипаралельні (кут $\sim 180^\circ$), що відтворює лінійну спрямованість *para*-фенілену. Перший повний синтез кубану реалізував Т. Коул (Т. Cole, 1964) [16], продемонструвавши кінетичну стабільність карбонових каркасів попри екстремальне ендоециклічне кутове напруження ($C-C-C = 90^\circ$ замість

тетраедричного $109,5^\circ$). Водночас головною перешкодою залишається синтетична недоступність: багатостадійний синтез каркасу та складність подальшої функціоналізації суттєво обмежують масштабованість, а схильність кубану до валентної ізомеризації під дією Pd- та Ni-каталізаторів ускладнює крос-сполучення [14]. У 2023 році С. Юй (S. Yu, 2023) [17] запропонував Cu-фотокаталітичну платформу крос-сполучення кубанів (C–N, C–C, C–CF₃), що обходить валентну ізомеризацію, проте масштаб реакцій не перевищував 0,4 ммоль, а навіть синтетично простіший 1,3-дизаміщений кубан було отримано лише на 1 ммоль (35% виходу), що на кілька порядків поступається доступності ВСР.

Біцикло[2.2.2]октан (BCO) за геометричними параметрами є найближчим до ідеального біоізостера: $d = 2,72 \text{ \AA}$ при куті виходу 180° — практично ідеальний збіг із *пара*-заміщеним бенzenом. Рівень напруження каркасу значно нижчий за кубан, що забезпечує хімічну стабільність. Проте молекулярний об'єм ВСО ($124,8 \text{ \AA}^3$) перевищує об'єм бензену ($112,9 \text{ \AA}^3$), а заміна *пара*-фенілену на ВСО підвищує ліпофільність ($\Delta\text{clogP} = +0,5$), що нівелює одну з ключових переваг переходу до насиченого каркасу. Суттєво більший стеричний об'єм ВСО обмежує його застосування у випадках, коли розмір замісника є критичним фактором зв'язування з мішенню [14].

Біцикло[1.1.1]пентан (BCP) поєднує лінійну геометрію (кут виходу $178,4^\circ$) з компактним розміром ($102,9 \text{ \AA}^3$ — менше за бензен) та суттєвим зниженням ліпофільності ($\Delta\text{clogP} = -1,0 \dots -1,5$). Водночас міжвузлова відстань ВСР ($1,85\text{--}1,87 \text{ \AA}$) є значно коротшою за бензен, що може спричиняти втрату активності, якщо ароматичне кільце виконує функцію жорсткого з'єднувального фрагмента визначеної довжини; відсутність π -електронів також виключає специфічні π – π взаємодії з рецептором, що у ряді випадків є критичним для зв'язування [14, 15]. Синтетична доступність ВСР через [1.1.1]пропелан, дериватизація якого

реалізується шляхом розкриття напруженого центрального зв'язку C1–C3, є принциповою перевагою, що відрізняє цей каркас від кубану та BCO [14].

2,2-Дифлуоро-BCP (dF_2 -BCP) є модифікацією BCP-каркасу, що усуває його головний структурний недолік — дефіцит молекулярного об'єму відносно бензену (табл. 1.1). Введення двох атомів Флуору у місткове положення C2 (*gem*-дифлуорування) підвищує об'єм каркасу до значення, що практично збігається з бенzenом (84,6 проти 84,0 Å³ для голих каркасів [11]), при збереженні лінійної геометрії ($d(C1\cdots C3) = 1,87\text{--}1,92$ Å, кут виходу 177–180°) [11]. За даними каталогу Enamine (станом на листопад 2025), комерційно доступно ~60 dF_2 -BCP-будівельних блоків [11], що вже дозволяє розпочати систематичний скринінг біоізостерних замінів. Головним обмеженням залишається вужче синтетичне охоплення: *gem*-дифлуорування реалізується приєднанням дифлуорокарбену (:CF₂) до біцикло[1.1.0]бутанових попередників (підрозділ 1.4.1, [18]) або прямим флуоруванням BCP-субстратів (підрозділ 1.6.2), що обмежує різноманіття доступних замісників порівняно з незаміщеним BCP.

Спіро[3.3]гептан формально відтворює лінійну спрямованість замісників, проте геометрично є далеким від ідеального *пара*-ізостера: кут виходу замісників становить лише ~150–175° (у порівнянні з 180° для бензену), а молекулярний об'єм (141,4 Å³ для диметилзаміщеного каркасу) суттєво перевищує бензен (рис. 1.2) [11]. Попри це, як спіро[3.3]гептановий каркас, так і його ненасичена версія (спіро[3.3]гепта-1,5-дієн) застосовувалися як аналоги переважно *пара*-заміщених ароматичних фрагментів у низці робіт [11]. Значно більший об'єм і нелінійність каркасу обмежують його придатність як прямого ізостера *пара*-бензену, проте сприятлива синтетична доступність та добра представленість у каталогах будівельних блоків підтримують інтерес до цього каркасу в медичній хімії [11].

Таблиця 1.1. Порівняння геометричних та фізико-хімічних параметрів каркасних біоізостерів *пара*-заміщеного бензену.

Каркас	$d(C\cdots C)$, Å	Кут виходу, °	$V[14]$, Å ³	$V[149]$, Å ³	Fsp3	$\Delta clogP^a$
<i>пара</i> -C ₆ H ₄	2.79–2.82	180	112.9	117.2	0	0 (ref.)
BCP	1.81–1.93	177–180	102.9	107.5	1.0	–1.0...–1.5
dF ₂ -BCP	1.87–1.92	177–180	—	$\approx V(C_6H_6)^d$	1.0	$\sim 0^f$
Кубан	2.60	$\sim 180^\circ$	103.2	125.5	1.0	–0.6
BCO	2.72	180	124.8	157.9	1.0	+0.5
Спіро[3.3]гептан	— ^e	~ 150 –175	—	141.4	1.0	—

$d(C\cdots C)$ — міжвузлова відстань між атомами приєднання замісників. Кут між векторами виходу замісників C–R. $V[14]$, $V[149]$ — розрахунковий молекулярний об'єм каркасу за [15] та [11] відповідно. Молекулярний об'єм є модельною величиною, абсолютні значення якої залежать від методу обчислення (van der Waals радіуси, ізоповерхня електронної густини тощо); [11] використовує напівемпіричну оптимізацію геометрії для диметилзаміщених каркасів. ^a Типова зміна $clogP$ при заміні *пара*-C₆H₄ на каркас (за даними matched molecular pairs). ^c Для 1,4-дизаміщеного кубану (body diagonal). ^d Об'єм голого каркасу dF₂-BCP (84,6 Å³) практично збігається з бензеном (84,0 Å³ [11]); ^e Спіро[3.3]гептан не є лінійним лінкером; $d(C\cdots C)$ вузлових атомів не визначається. ^f Експериментальне значення LogD(7.4) для модельних сполук з dF₂-BCP та фенільним фрагментом практично збігається (3.6 проти 3.6) [11, 14, 15, 18].

Таким чином, жоден із розглянутих каркасів не є ідеальним біоізостером *пара*-заміщеного бензену: кубан забезпечує найкращу геометричну відповідність ($d = 2,60$ Å, кут $\sim 180^\circ$), але синтетично недоступний; BCO має ідеальну геометрію, але занадто об'ємний і ліпофільний. BCP, попри суттєво коротшу міжвузлову відстань, вирізняється унікальним поєднанням лінійної геометрії, компактного розміру, зниження ліпофільності та, що принципово, синтетичної доступності через [1.1.1]пропелан; *гет*-дифлуорування містка додатково компенсує дефіцит об'єму, наближаючи молекулярний об'єм до бензену [11]. Спіро[3.3]гептан, хоча й далекий від ідеальної лінійності (кут ~ 150 –175°), також застосовується як *пара*-ізостер у медичній хімії [11]. Саме це поєднання зумовило домінування BCP серед каркасних біоізостерів: станом на 2019 р. каркас фігурував у понад 100 патентах

на біологічно активні сполуки [14], а переломна демонстрація А. Степан (А. Stepan, 2012) [19] із 360-кратним зростанням розчинності при збереженні активності стала каталізатором масового впровадження ВСР у медичну хімію (детальний аналіз у підрозділі 1.7.1).

Оскільки саме ВСР виявився найбільш практичним каркасним біоізостером, подальший огляд зосереджений на хімії цієї системи. Логіка викладу відповідає шляху від структури до застосування: спочатку розглянуто будову та електронні властивості ВСР-каркасу (підрозділ 1.2), далі — синтез і реакційну здатність [1.1.1]пропелану як ключового прекурсора (підрозділ 1.3), альтернативні методи побудови ВСР без пропелану (підрозділ 1.4), стратегії функціоналізації вузлових C1/C3 (підрозділ 1.5) та місткового C2 (підрозділ 1.6) положень, а також прикладне значення ВСР та попит на будівельні блоки (підрозділ 1.7).

1.2. ВСР: відкриття, будова, електронні властивості

Встановивши ВСР як найбільш практичний каркасний біоізостер (підрозділ 1.1), розглянемо фундаментальні характеристики цієї системи. Підрозділ побудовано від історії до властивостей: синтетичне відкриття каркасу та еволюція методів його отримання (1.2.1), геометричні параметри та природа напруження (1.2.2), електронна структура і механізми трансляції замісних ефектів крізь каркас (1.2.3), спектроскопічні прояви нетипової гібридизації (1.2.4).

1.2.1. Відкриття біцикло[1.1.1]пентану та перші синтетичні підходи

До початку 1960-х років біцикло[1.1.1]пентан (ВСР) залишався останнім невідомим представником серії малих біциклічних вуглеводнів. Екстремальна геометрія каркасу — стискання валентних кутів C–C–C до $\sim 73^\circ$ при тетраедричному ідеалі $109,5^\circ$ — ставила під сумнів саму можливість існування такої сполуки. К. Вілкокс (C. Wilcox, 1960) [20] ще до синтезу оцінював

теоретичну відстань C1...C3 у 1,90 Å, виходячи зі стандартної довжини зв'язку C—C (1,540 Å).

У 1964 році К. Вайберг (K. Wiberg, 1964) [21] здійснив перший синтез ВСР **1.11** за внутрішньомолекулярною реакцією Вюрца: обробка 1-(бромометил)-3-бromoциклобутан **1.10** дисперсією натрію у діоксані дала цільовий каркас, структуру якого підтверджено ^1H ЯМР (два синглети у співвідношенні 3:1 — шість місткових та два вузлові протони) та мас-спектрометрією (M^+ 68) [21] (схема 1.1).

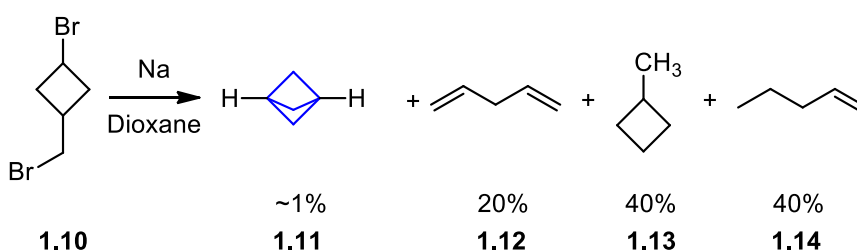


Схема 1.1. синтез ВСР за Вайбергом [21]

Ефективність методу була вкрай низькою: частка ВСР у суміші продуктів становила лише ~1%, а виділення потребувало подвійної препаративної газової хроматографії [21]. В 1966 році оптимізація умов із використанням амальгам літію (Li(Hg)) підвищила вихід до 6% [22]. У цій же роботі [22] вперше охарактеризовано фізичні властивості ВСР (ІЧ, $^1\text{J}(^{13}\text{C}-\text{H})$, пункт 1.2.4) та досліджено термічну стабільність: при 300 °С каркас зазнає ретро-[2+2+1]-фрагментації до 1,4-пентадієну [22].

У 1970 році К. Вайберг та В. Вільямс (K. Wiberg, V. Williams, 1970) [23] здійснили першу систематичну функціоналізацію каркасу (~20 похідних) методами радикального хлорування та хлорокарбонілювання [23]. Пряме хлорування показало помірну вузлову селективність (відносна реакційна здатність 7:1 на атом Н на користь вузлового центру), а загальна реакційна здатність ВСР виявилася надзвичайно низькою — у 100 разів нижчою за циклогексан [23].

Радикальна функціоналізація супроводжувалася побічним розкриттям каркасу (β -розщеплення ендциклічного зв'язку C–C), а масштаб не перевищував 3 г [23].

Альтернативні підходи до прямої побудови каркасу — фотоциклізація 1,4-пентадієнів, фотодекарбонілювання біцикло[2.1.1]гексанонів, карбеноїдне розширення біцикло[1.1.0]бутанів — систематизовано в огляді І. Лохерта (I. Lochert, 1996) [24]. Окремі методи давали помірні виходи: зокрема, приєднання дихлоркарбену до метилового естеру 3-фенілбіцикло[1.1.0]бутан-1-карбонової кислоти забезпечило відповідний ВСР з виходом 46%, за даними Д. Еплквіста (D. Applequist, 1977) [25] (детальніше про альтернативні методи побудови каркасу в 1.4). Проте для незаміщеного каркасу всі ці підходи мали виходи <20%, а препаративні масштаби обмежувалися грамовими кількостями — тобто були практично немасштабованими [24]. Сукупність цих обмежень — низькі виходи, дрібні масштаби, побічне розкриття каркасу при функціоналізації — і пояснює, чому хімія ВСР залишалася маргіальною ділянкою органічного синтезу протягом ~20 років і не привертала уваги медичної та матеріалознавчої спільноти, аж поки не з'явився принципово новий прекурсор.

Радикальний перелом відбувся з появою хімії [1.1.1]пропелану у середині 1980-х років. Як зафіксовано в оглядах Й. Міхля (J. Michl, 2000) [26] та [24], розкриття інвертованого центрального зв'язку пропелану дає кількісні виходи функціоналізованих ВСР, тоді як найкращий вихід циклізації типу Вюрца до незаміщеного ВСР не перевищував 8% [26]. Зокрема, приєднання молекулярного йоду до пропелану дає 1,3-дйодо-ВСР практично кількісно [26]. Ця зміна парадигми визначила розвиток усієї хімії ВСР і детально розглядається в підрозділі 1.3. Однак фундаментальні причини як низької реакційної здатності ВСР у класичних умовах, так і високої ефективності розкриття пропелану лежать у геометрії та електронній структурі каркасу — їх ми розглядаємо у наступних пунктах.

1.2.2. Геометрія та напруження каркасу

Експериментальна геометрія

Геометричні параметри каркасу ВСР мають діагностичне значення для розуміння його реакційної здатності. Еталонні значення ненапруженого sp^3 -Карбону: $d(C-C) = 1,54 \text{ \AA}$ (етан), валентний кут $= 109,5^\circ$.

Перший прямий експериментальний доступ до геометрії ВСР надала газова електронографія, яка дає просторово усереднені параметри вільної молекули. С. Бауер (S. Bauer, 1970) [27] підтвердив тригональну симетрію молекули (D_{3h} — три еквівалентні метиленові містки, вісь симетрії третього порядку через C1 і C3) і встановив два ключові параметри стиснення каркасу: ендоциклічний кут $\angle C1C2C3 = 73,3^\circ$ та нетипово малий кут $H-C-H = 104^\circ$ при місткових атомах. Відхилення ендоциклічного кута на $\sim 36^\circ$ від тетраедричного ідеалу ($109,5^\circ$) і є геометричною основою кутового напруження каркасу, тоді як зменшений $H-C-H$ — перший натяк на регібридизацію місткових атомів (детально — пункт 1.2.3) (рис. 1.3).

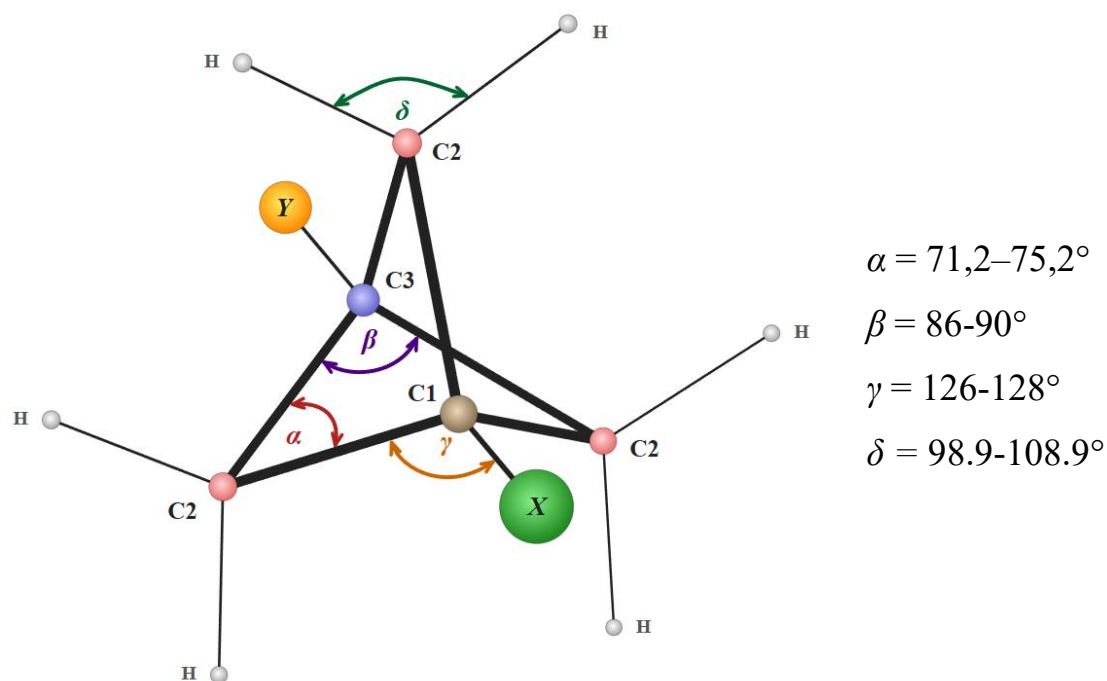


Рис. 1.3. Просторова молекулярна будова ВСР із позначенням діапазону значень для ключових кутів в залежності від замісників біля C1/C3 [26, 27].

Якщо кути визначають напруження, то довжини зв'язків — функціональні наслідки регібридизації: невалентна відстань $C1 \cdots C3$ задає «розмір» ВСР як біоізостера *пара*-бензену, а екзоциклічна довжина $C-R$ безпосередньо корелює з міцністю зв'язку каркасу із замісниками. Та сама електронографія Чіанга дала $C1 \cdots C3 = 1,845 \text{ \AA}$ [27]; кристалографічно Й. Міхль (J. Michl, 1990) [28] на серії [n]стафанів ($n = 1-4$) встановив середнє значення $C1 \cdots C3 = 1,87 \text{ \AA}$ у кристалах, а також виявив нетипово короткі екзоциклічні зв'язки ($1,48 \text{ \AA}$, на $0,06 \text{ \AA}$ менше стандарту Csp^3-Csp^3) та чутливість міжвузлової (трансаннулярної) відстані $C1 \cdots C3$ до електронегативності замісників (діапазон $1,821-1,902 \text{ \AA}$) [28]. Систематичний огляд понад 300 кристалічних структур ВСР, визначених від 1960-х років до 2025 р., підтверджує діапазон $d(C1 \cdots C3) = 1,8-1,9 \text{ \AA}$ незалежно від паттерну заміщення [11] (рис. 1.4). Найкоротшу відстань $C1 \cdots C3 = 1,80 \text{ \AA}$ зафіксував Дж. Адкок (J. Adcock, 1992) [29] для першої четвертинної солі ВСР, пояснивши це внеском резонансних структур пропеланового типу. Скорочення екзоциклічного зв'язку прогнозує підвищену міцність $C-R$ зв'язків ВСР-похідних, що сприяє метаболічній стабільності (підрозділ 1.7).

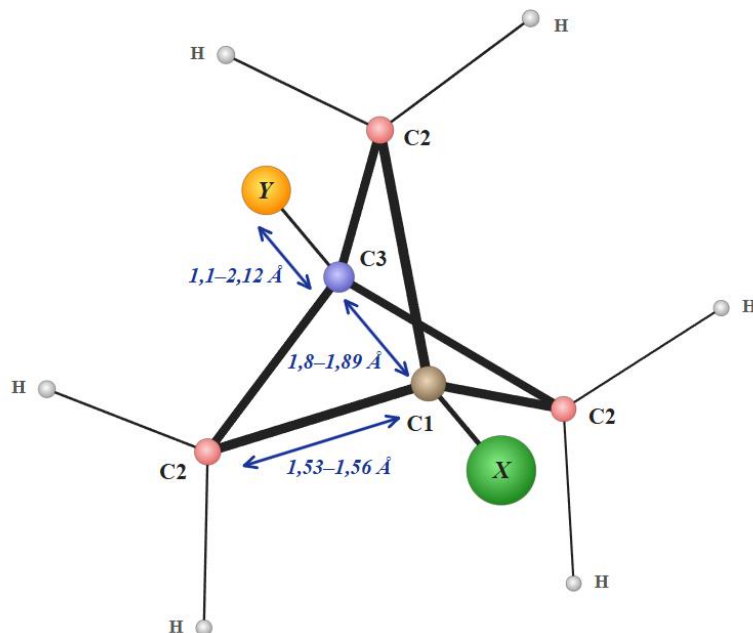


Рис. 1.4. Просторова молекулярна будова ВСР із позначенням ключових довжин зв'язків [26-28].

Чутливість $C1\cdots C3$ до електронегативності замісника є першим експериментальним свідченням передачі електронних ефектів крізь каркас (підрозділ 1.2.3). Скорочення до 1,80 Å у четвертинній солі [29], де C1 і C3 формально не з'єднані ковалентним зв'язком, свідчить про суттєвий внесок резонансних структур із трансаннулярним зв'язком, характерних для [1.1.1]пропелану, і слугує геометричним містком до хімії пропелану (підрозділ 1.3). Чутливість трансаннулярної відстані $C1\cdots C3$ до природи замісників вже спостерігалось у першому синтезі [1.1.1]пропелану дволітіюванням 1,3-дибромо-BCP [30]: генерування двох вузлових карбаніонів спричиняє замикання зв'язку C1–C3. Зворотний процес — ретро-фрагментація каркасу з регенерацією пропелану — спостерігався при C3-літіюванні йод-BCP-сульфону (підрозділ 3.4.2).

Окрім близькості міжвузлової відстані до значення *пара*-бензену, для біоізостерної заміни важлива близькість кута виходу замісників до 180°, що дозволяє BCP функціонувати як практично лінійний з'єднувальний фрагмент. Каркас BCP-блоків у [n]стафанах вибудовується практично колінеарно: кожен BCP-блок додає до загальної довжини ланцюга сталі $3\frac{1}{2}$ Å [28], що відповідає куту виходу замісників, близькому до 180°.

Регібридизація вузлових атомів: правило Бента

Ці відхилення від стандартної геометрії sp^3 -карбону послідовно впливають із правила Бента (*Bent's rule*, 1961) [31]: атом Карбону здатен перерозподіляти s- і p-характер між своїми чотирма гібридними орбіталями, причому зв'язки під меншим кутом набувають переважно p-характеру, а решта орбіталей набуває більшого s-характеру. Аналіз орбітальної гібридизації BCP [26] показує, що регібридизація по-різному виражена для двох типів атомів каркасу. У вузлових атомів C1/C3 ендациклічний кут між зв'язками до місткових атомів стиснуто до ~88° (помітно менше за тетраедричний 109,5°), тому їхні ендациклічні зв'язки набувають переважно p-характеру ($sp^{3,7}$), а екзациклічні орбіталі набувають

підвищеного s-характеру, досягаючи $sp^{2,1}$ — тобто за електронним характером екзоциклічні зв'язки ВСР ближчі до зв'язків sp^2 -Карбону (як в етилені), ніж до стандартних sp^3 -зв'язків, що і пояснює їхню нетипово коротку довжину (1,48 Å) і одночасно підвищену міцність. Регібридизація виражена і в місткових атомів С2: за ще меншого ендоциклічного кута $\angle C1C2C3 = 73,3^\circ$ [27] вони зв'язуються з Гідроеном орбіталями з підвищеним s-характером ($sp^{2,5}$), тоді як їхні ендоциклічні С–С-орбіталі лишаються переважно р-характерними; це узгоджується з малим кутом Н–С–Н $\approx 104^\circ$ за даними газової електронографії [27] (теоретичні розрахунки коливальних спектрів дають дещо більше значення $\approx 111,7^\circ$ [26]). Спектроскопічним підтвердженням регібридизації є підвищена константа $^1J(^{13}\text{C}–\text{H})$ вузлових С–Н (160–164 Гц [22, 23]), що свідчить про значне збагачення s-характером (детальний аналіз — пункт 1.2.4) (рис. 1.5).

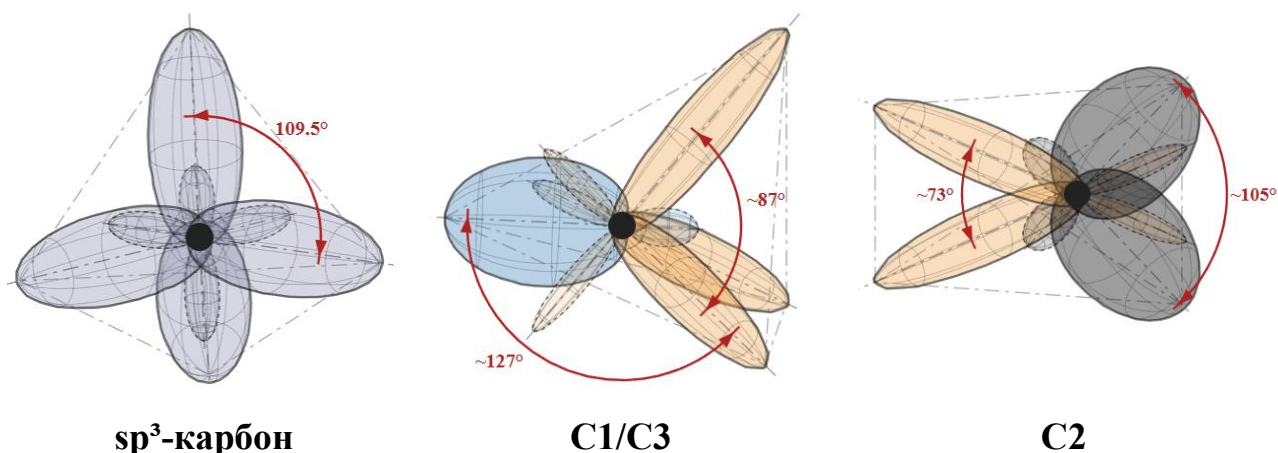


Рис. 1.5. Схематичне зображення ступеня регібридизації атомів каркасу ВСР: ендоциклічні зв'язки вузлових атомів С1, С3 мають гібридизацію $sp^{3,7}$ (переважно р-характер), екзоциклічні орбіталі вузлових атомів — $sp^{2,1}$ (підвищений s-характер, ближче до sp^2). Для порівняння: стандартний sp^3 -карбон — $109,5^\circ$, однакові орбіталі [26].

Хімічні наслідки регібридизації

Підвищений s-характер означає, що електронна пара зв'язку зміщена ближче до вузлового атома Карбону, який стає «електронегативнішим» щодо замісника — це безпосередньо проявляється і в *кислотності*, і в *основності* ВСР-похідних, причому у дзеркальних напрямках. Карбонові кислоти на вузловому С1 стають сильнішими за ациклічні аналоги: ВСР-1-карбонова кислота **1.15** ($pK_a = 4,09$ у воді) у ~ 9 разів сильніша за ізостеричну півалову **1.16** ($pK_a = 5,03$), оскільки підвищена електронегативність вузлового С1 ефективніше стабілізує карбоксилат-аніон. Аміни на тому ж положенні, навпаки, стають слабкішими основами: ВСР-1-амін **1.18** (pK_a спряженого амонію = 8,58) у ~ 74 рази менш основний за *трет*-бутиламін **1.19** ($pK_a = 10,45$) — той самий ефект знижує здатність нітрогену утримувати протон. Обидві зміни прямо корелюють зі ступенем регібридизації вузлового зв'язку C–R [23] (рис. 1.6).

Глибший аналіз показує, що ці ефекти залежать також від положення замісника на каркасі: ті самі функціональні групи поведуться по-різному у *вузловому* (С1/С3, вузлові атоми) і *містковому* (С2, метиленовий атом) ізомерах, оскільки регібридизація проявляється виразніше у С1/С3, ніж у С2. Так, ВСР-2-карбонова кислота **1.17** ($pK_a = 4,27$ у воді) помітно слабша за свій вузловий ізомер ВСР-1-СООН **1.15**, хоча обидві сильніші за півалову **1.16** (рис. 1.6); повністю прозорою цю картину робить лише врахування трансаннулярних взаємодій (підрозділ 1.2.3) [26]. Дзеркально для амінів: ВСР-2-амін **1.20** дещо основніший за ВСР-1-амін **1.18** (pK_a спряжених амонійних солей у воді — 8,90 проти 8,58), хоча обидва ВСР-аміни лишаються менш основними за відповідні циклоалкіламіни [26]. У межах того ж принципу 2-нітро-ВСР виявляється нетипово слабкою СН-кислотою ($pK_a = 11,2$ у 50% водному метанолі — суттєво вище, ніж у нітроциклогексану чи нітроциклопентану): утворення карбаніона у містковому С2 потребувало б його переходу від sp^3 до sp^2 -гібридизації, що *додатково* збільшило б напруження каркасу — і саме тому термодинамічно не вигідне [26] (вплив цих

ефектів на реакційну здатність C2 — підрозділ 1.6). Ці закономірності безпосередньо впливають на стан іонізації ВСР-похідних при фізіологічному рН, визначаючи їхню розчинність, проникність та фармакокінетичний профіль (підрозділ 1.7).

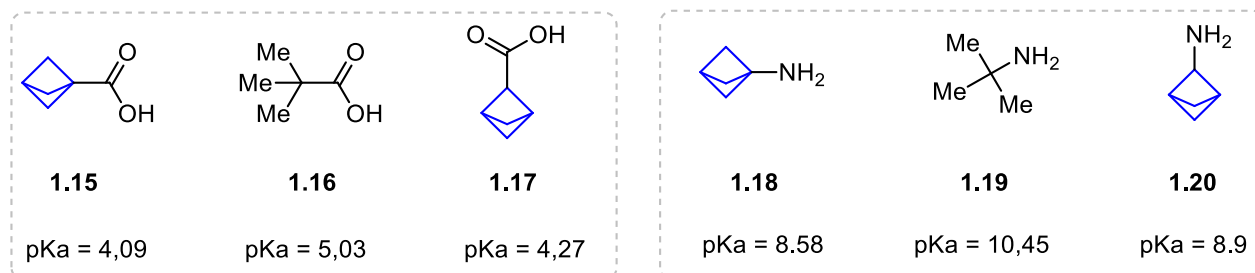


Рис. 1.6. Кислотно-основні властивості ВСР-похідних як наслідок регібридизації: порівняння вузлових (C1) і місткових (C2) ізомерів з піваловою кислотою та трет-бутиламином (H₂O) [23, 26].

Ентальпія напруження та її походження

Ентальпію напруження ВСР оцінено у 67 ккал/моль методом групових еквівалентів (К. Wiberg, 1985) [32]; огляд [26] наводить діапазон 65–68 ккал/моль як зведення різних оцінок. Для відчуття масштабу: енергія типового зв'язку C(sp³)–C(sp³) становить ~83 ккал/моль — отже, у каркасі ВСР «запасено» понад ³/₄ енергії одного ковалентного С–С зв'язку, що ставить ВСР у ряд найнапруженіших стабільних малих біциклів. Фундаментальну модель, що пояснює це напруження *1,3-невалентним відштовхуванням*, запропонував Вайберг на основі першопринципних квантово-хімічних розрахунків: тильні частки орбіталей C1 і C3, спрямовані всередину порожнини, перебувають на відстані ~1,85 Å і генерують потужне Паулівське відштовхування [32] (рис. 1.7).

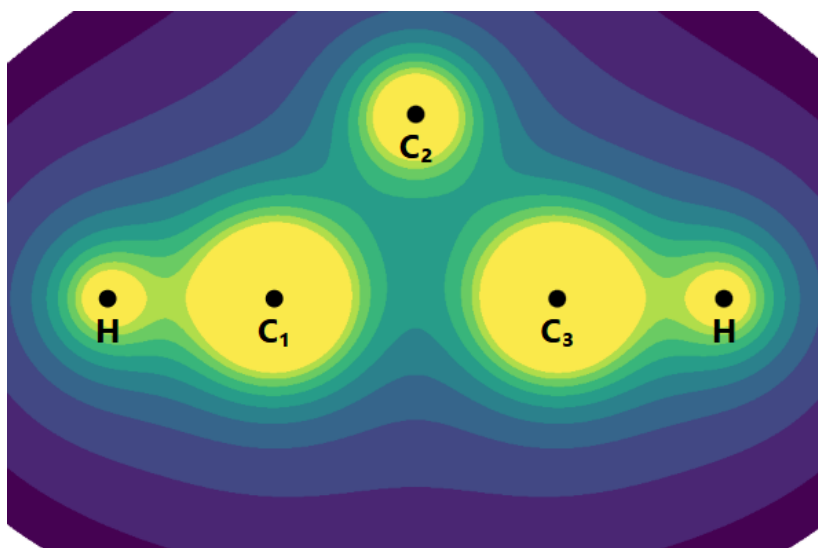


Рис. 1.7. Повна електронна густина біцикло[1.1.1]пентану (BCP) у площині, що містить вузлові атоми: між C1 і C3 (невалентна відстань $\approx 1,85$ Å) густина утворює провал — центральний зв'язок відсутній, що узгоджується з моделлю 1,3-невалентного (Паулівського) відштовхування тильних часток орбіталей [32, 33].
*Схематична модель.

Ключовим доказом моделі є чутливість геометрії каркасу до електронних ефектів: σ -акцепторні замісники скорочують C1–C3 (Cl: 1,832 Å, F: 1,849 Å), а донорні — збільшують (CH₃: 1,939 Å) [32]. Експериментально відстань C1...C3 варіюється від 1,80 до 1,91 Å, а при гексафлуоруванні містків різко зростає до 1,979 Å [26]. Потенціали відновлення галогено-BCP корелюють зі ступенем зняття трансаннулярного відштовхування [26].

Зв'язок із [1.1.1]пропеланом: парадокс стабільності

Модель 1,3-невалентного відштовхування пояснює парадоксальну кінетичну стабільність [1.1.1]пропелану: попри суттєво вищу за BCP загальну ентальпію напруження (~ 98 ккал/моль [26, 32]), при розриві інвертованого центрального зв'язку C1–C3 вивільняється менше третини цієї ентальпії — решта залишається «замкненою» в напружених містках і не може реалізуватися без подальших перегрупувань. Саме ця обмежена термодинамічна рушійна сила розкриття і забезпечує практичну стабільність пропелану як прекурсора BCP (підрозділ 1.3).

1.2.3. Електронна структура: трансаннулярна взаємодія, передача через систему σ -зв'язків чи просторова взаємодія

Структурні особливості ВСР ставлять фундаментальне питання про природу електронної взаємодії між вузловими атомами та механізми трансляції замісних ефектів крізь каркас. Це питання має пряме практичне значення: якщо два замісники на C1 і C3 ВСР можуть «відчувати» один одного крізь каркас, властивості каркасних похідних (кислотність, реакційну здатність, фармакологічний профіль) можна передбачено налаштовувати, змінюючи замісник лише на одному кінці молекули. Технічна сторона полягає в тому, як саме передається ця взаємодія: *through-bond* (через ланцюг σ -зв'язків) чи *through-space* (крізь простір порожнини каркасу). Д. Еплквіст (D. Applequist, 1982) [34] кількісно підтвердив цю через-каркасну комунікацію: вимірявши рКа серії 3-заміщених ВСР-1-карбонових кислот із різними замісниками на протилежному кінці каркасу (C3), він виявив систематичну залежність кислотності від електронної природи віддаленого замісника. Ступінь цієї залежності (параметр чутливості $\rho_1 = 2,23$) виявився вищим, ніж для більшості насичених каркасів, і наближався до значення для *пара*-фенілену — тобто ВСР передає індуктивний ефект крізь каркас з ефективністю, порівнянною з ароматичним кільцем, що є фундаментальним підтвердженням біоізостерної еквівалентності з електронної точки зору. Магнетохімічні вимірювання Г. Стакі (G. Stucky, 1981) [35] на біядерних комплексах Ti(III) із дикарбоксилатними містками (параметр обміну $J = -1,4 \text{ см}^{-1}$ — проміжний між адамантановим та циклогексановим) підтвердили домінування механізму *through-bond* для магнітних обмінних взаємодій [35].

Подальші дослідження В. Адкока (W. Adcock, 1999, 2005) [36, 37] уточнили механізм передачі: у газовій фазі домінує електростатичний (через-просторовий) компонент, а ефект послаблюється з відстанню. К. Шіссер (C. Schiesser, 1994) [38] показав, що стабілізація ВСР-катіону гіперкон'югацією σ -зв'язків каркасу

пояснює підвищену реакційну здатність ВСР-галогенідів: сольволіз ВСР-броміду відбувається втричі швидше, ніж *трет*-бутилброміду.

Узагальнюючи, у каркасі ВСР співіснують обидва механізми: для магнітних обмінних взаємодій між парамагнітними центрами домінує *through-bond* [35], для передачі спінової густини — їхня комбінація з взаємним підсиленням (W. Adcock, 1995) [39], тоді як для кислотно-основних рівноваг переважає польовий ефект *through-space* [36, 37]. Для проєктування ВСР-будівельних блоків (розділи 2–4) принципово важливе не розрізнення цих механізмів — це задача теоретичної хімії, — а їхній спільний практичний наслідок: ефект замісника надійно передається крізь каркас і добре корелює з табличними індуктивними константами, що дозволяє передбачувано налаштовувати фізико-хімічні параметри ВСР-похідних.

1.2.4. Спектроскопічні властивості

Ключовим спектроскопічним підтвердженням регібридизації є константа спін-спінової взаємодії $^1J(^{13}\text{C}-\text{H})$, яка кількісно відображає s-характер відповідного С–Н зв'язку (емпіричне правило: $\%s \approx ^1J/5$). Для вузлових С–Н ВСР вона становить 160 Гц у незаміщеному ВСР [23] та 164 Гц в інших ВСР-похідних [22] — проміжна між sp^3 -метаном (125 Гц) та sp^2 -етиленом (~167 Гц), що в інтерпретації огляду [26] відповідає ~32% s-характеру; цей результат — спектроскопічне підтвердження висновку про регібридизацію ($\text{sp}^{2.1}$), отриманого з геометрії (пункт 1.2.2). У ширшому ряді ВСР-похідних, охарактеризованому Дж. Хартвіг (J. Hartwig, 2023) [40], 1J варіюється від 156 до 173 Гц. Нетипово великі далекодійні константи — $^4J(^{119}\text{Sn}-\text{H}) = 179$ Гц **1.21** за даними Вайберга та Воделла (K. Wiberg, S. Waddell, 1988) [41]; $^4J(\text{F}-\text{F}) = 50\text{--}100$ Гц **1.22** за даними Й. Міхля (J. Michl, 2001) [42] — підтверджують ефективність через-каркасної трансляції. Цей перелік розширює моє власне спостереження: у спектрі ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) синтезованого мною 1-(флуорсульфоніл)біцикло[1.1.1]пентану ($\text{H}-\text{BCP}-\text{SO}_2\text{F}$) **1.23** (рис. 1.8) вузловий С3–Н проявляється як дублет (δ 2,815 м.ч.) з константою

$^5J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 5,52$ Гц по шляху $\text{H}-\text{C3}-\text{CH}_2-\text{C1}-\text{S}-\text{F}$, тобто на 1–2 порядки більшою за типові $^5J(\text{H}-\text{F}) < 1$ Гц в ациклічних аліфатичних системах, причому геометрична віддаленість $\text{H}\dots\text{F}$ (≈ 5 Å) виключає внесок *through-space*, і спостережувана величина повністю обумовлена *through-bond* σ -комунікацією трьох еквівалентних містків (пункт 1.2.3) (рис. 1.9).

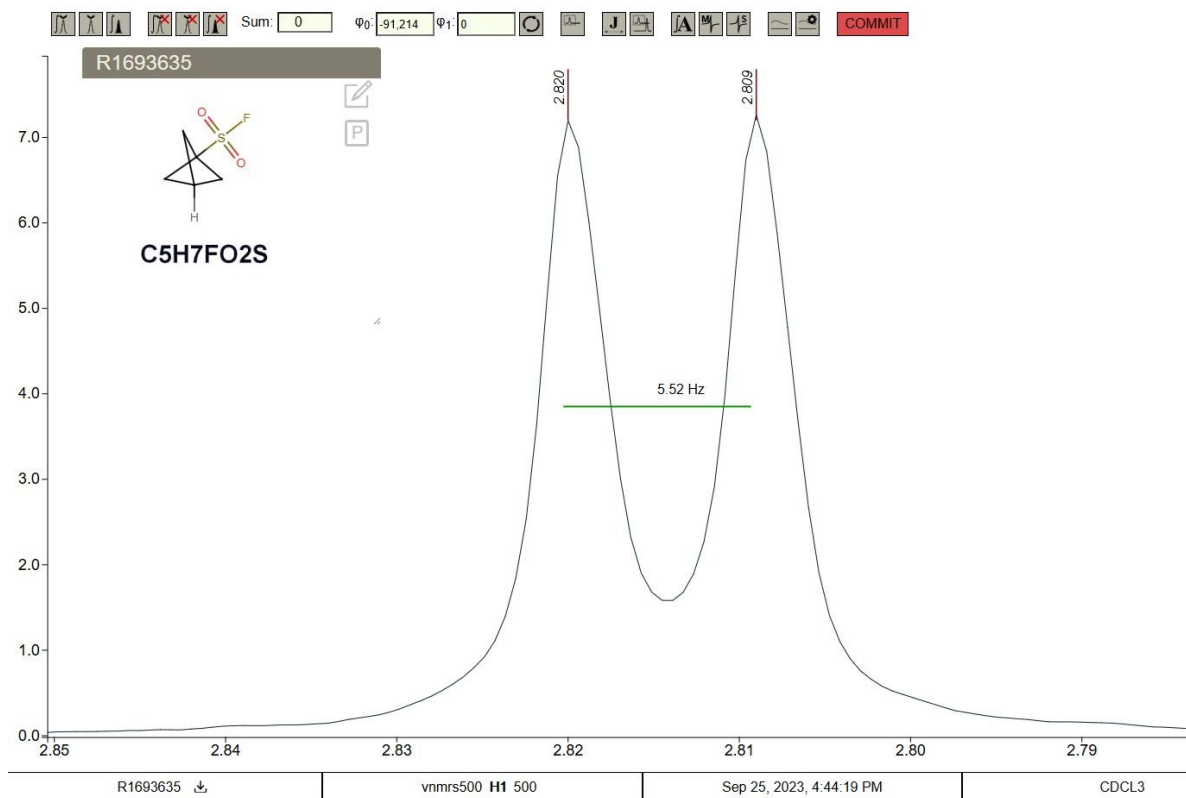


Рис. 1.8. ^1H ЯМР-спектр (500 МГц, CDCl_3) вузлового С3-Н протону в сульфофлуориді **1.23** з позначеною константою $^5J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 5,52$ Гц.

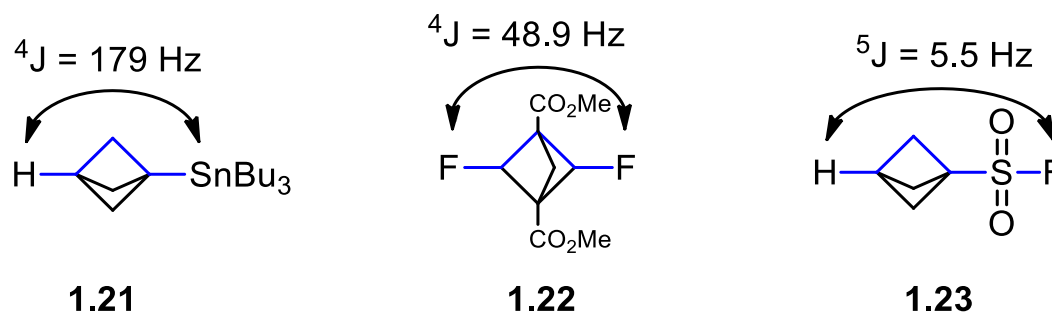


Рис. 1.9. Константи спін-спінової взаємодії в каркасі BCP [40-42].

Інфрачервоний спектр ВСР, повністю проаналізований в огляді [26] (Section II.C.1.a, Table 8), узгоджується з регібридаційною картиною за рахунок чіткого розділення внесків вузлових і місткових С–Н зв’язків. Найвищу частоту валентних коливань демонструє смуга 2976 см^{-1} (дуже інтенсивна), віднесена до неузгоджених коливань $\nu(\text{C–H})$ вузлових атомів симетрії a_2'' — тобто саме тих С–Н, для яких підвищений s-характер прогнозує більшу силову константу і, отже, вищу резонансну частоту [26]. Поряд з нею при 2956 см^{-1} (інтенсивна) лежить смуга e' , віднесена до асиметричного валентного коливання містків CH_2 , тоді як скелетні моди каркасу проявляються як смуга «дихання» кільця (ССС симетричне коливання e') при 885 см^{-1} і асиметричне ССС-коливання a_2'' при 832 см^{-1} [26]. Відносно низькі скелетні частоти при високих частотах $\nu(\text{C–H})$ вузлових атомів — характерний експериментальний підпис напруженого каркасу зі sp^2 -збагаченими екзоциклічними зв’язками.

Фотоелектронна спектроскопія ВСР (огляд [26], Section II.C.2.a) фіксує перший потенціал іонізації $IP(\text{ВСР}) = 10,6\text{ еВ}$ — низький для насиченого вуглеводню. У [n]стафанах ІР закономірно знижується: уже для [n=1]стафану (ВСР-ВСР) він падає до $9,5\text{ еВ}$ і далі зменшується з довжиною стержня [26]. Катион-радикал ВСР нестабільний і не піддається прямому спостереженню, тому точна симетрія НОМО залишається невстановленою. Проте сам факт нетипово низького ІР вказує на те, що найвищі заповнені орбіталі каркасу делокалізовані на обидва вузлові атоми — незалежно від конкретного механізму (σ -гомоспряження, напруження каркасу чи дальнодіюча π -взаємодія [26]), це узгоджується з ефективною через-каркасною комунікацією (пункт 1.2.3).

Окремий, але споріднений висновок щодо радикальної хімії ВСР: енергія дисоціації вузлового С–Н становить 104 ккал/моль за розрахунками Вайберга (K. Wiberg, 1992) [43], а бар’єр β -розщеплення ВСР-радикала — $21\text{–}25\text{ ккал/моль}$ [26]. Останнє значення має ключове практичне значення: воно означає, що проміжний ВСР-радикал у радикальних реакціях [1.1.1]пропелану не фрагментує до

досягнення цільового продукту, що уможливило довгі ланцюгові процеси і безкatalізаторні протоколи приєднання — стратегічну основу синтетичних розділів цієї дисертації (розділи 3, 4).

Підсумовуючи увесь підрозділ 1.2: ВСР — винятково напружений каркас (ентальпія напруження 65–68 ккал/моль [26, 32], пункт 1.2.2) з нетиповою геометрією — стиснений ендоециклічний кут $\angle C1C2C3 = 73,3^\circ$, скорочена невалентна відстань $C1 \cdots C3 \approx 1,85 \text{ \AA}$, нетипово короткі екзоциклічні зв'язки ($1,48 \text{ \AA}$) і колінеарне розташування замісників [27, 28] (1.2.2), що узгоджується з регібридизацією вузлових атомів до $sp^{2.1}$ та ефективною трансаннулярною комунікацією через систему σ -зв'язків (1.2.3). Уся ця сукупність послідовно підтверджується спектроскопічно: підвищеною константою $^1J(^{13}C-H) = 160-164$ Гц вузлових атомів, характеристичною ІЧ-смугою $\nu(C-H)$ при 2976 cm^{-1} , низьким потенціалом іонізації 10,6 еВ та нетипово великими далекодійними константами $^4J(Sn-H)$, $^4J(F-F)$ та $^5J(H-F) \approx 5,5$ Гц через каркас. Попри ці унікальні властивості, практичне використання ВСР тривалий час стримувалося синтетичною недоступністю: прямі методи побудови каркасу давали виходи $<20\%$ і грамові масштаби (пункт 1.2.1) [24]. Ситуацію кардинально змінила поява [1.1.1]пропелану (ентальпія напруження ~ 98 ккал/моль [26]), розкриття інвертованого центрального зв'язку якого забезпечує доступ до ВСР-похідних. Синтез та реакційна здатність пропелану — у підрозділі 1.3.

1.3. [1.1.1]Пропелан: синтез, CSB, реакційна здатність

1.3.1. Синтез [1.1.1]пропелану

Принципово інший підхід до отримання ВСР-похідних відкрився завдяки синтезу [1.1.1]пропелану (трицикло[1.1.1.0^{1,3}]пентану) **1.26** — найнапруженішого стабільного органічного вуглеводню, розкриття центрального зв'язку якого забезпечує доступ до функціоналізованих ВСР [26].

Теоретичні передумови сформулювали М. Ньютон і Дж. Шульман (M. Newton, J. Schulman, 1972) [44], які *ab initio* розрахунками передбачили можливу кінетичну стабільність ще не синтезованого каркасу попри незвичну природу його центрального зв'язку (геометрію та електронну будову пропелану детально розглянуто в пункті 1.3.2). У 1982 році К. Вайберг (K. Wiberg, 1982) [30] повідомив про перший синтез [1.1.1]пропелану **1.26** дегалогенуванням 1,3-дибромо-ВСР **1.25** дією *трет*-бутиллітію (схема 1.2). Однак стабільність пропелану є обмеженою: у рідкій фазі за температур вище 0 °С він спонтанно полімеризується, тому зберігається лише як тверда речовина у рідкому азоті або як розбавлений ефірний розчин у холодильнику при -30°С [26]; навіть за низьких температур він миттєво реагує з електрофілами (наприклад, оцтовою кислотою) [30]. Утім, маршрут Вайберга через важкодоступну на той час ВСР-1,3-дикарбонову **1.24** кислоту був непридатним для масштабування.

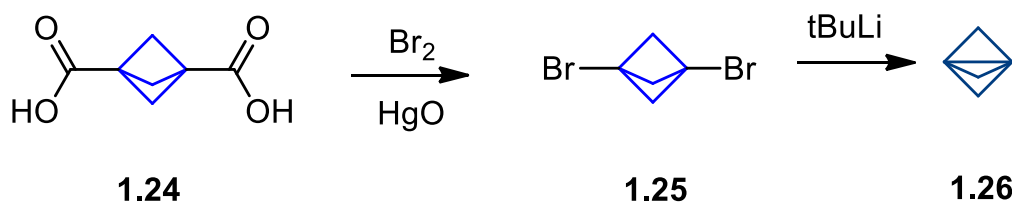


Схема 1.2. Перший синтез [1.1.1]пропелану **1.26** за К. Вайбергом 1982 [30]: дегалогенування 1,3-дибромо-ВСР дією трет-бутиллітію.

Принципово новий підхід розробив К. Земмлер (K. Semmler, 1985) [45]: каскадна реакція 1,1-дибромо-2,2-біс(хлорометил)циклопропану **1.28** з 2,2 еквівалентами tBuLi (пентан/ Et_2O , -50 °С) через біцикло[1.1.0]бутановий інтермедіат **1.29** давала [1.1.1]пропелан **1.26**, який виділяли вакуумною перегонкою у пастку при -78 °С [45]. Вихідний циклопропан синтезували приєднанням дибромкарбену до комерційно доступного 3-хлоро-2-(хлорометил)-1-пропену **1.27** (45%) [45] (схема 1.3).

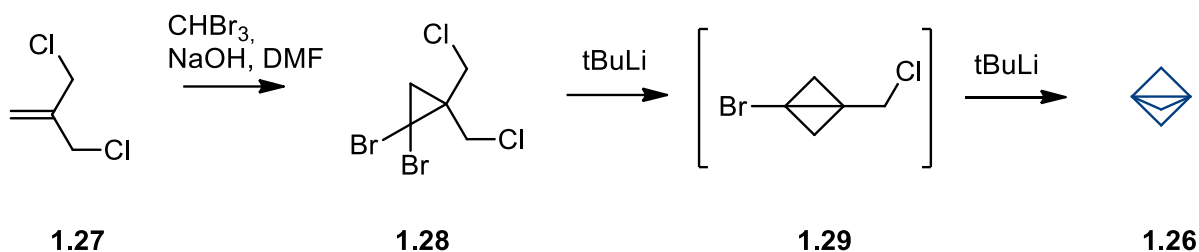


Схема 1.3. Синтез [1.1.1]пропелану за Земмлером [45]: каскадна реакція 1,1-дибромомо-2,2-біс(хлорометил)циклопропану з tBuLi через біцикло[1.1.0]бутановий інтермедіат.

Оптимізацію здійснив А. Шлютер (A. Schlueter, 1989) [46]: заміна tBuLi на MeLi підвищила вихід до 70%, а альтернативний варіант (Li-метал у триглімі при 73 °С, вакуумна конденсація) давав 25–38% ізольованого збагаченого пропелану — критично необхідного для полімерних застосувань, реалізованих ним же у 1991 [47] (пункт 1.3.5). Для вирішення проблеми зберігання Г. Цайміс (G. Szeimies, 1992) [48] запропонував використання 1,3-дийодо-ВСР **1.30** як стабільного сурогату, що регенерує пропелан обробкою NaCN у DMSO (>50%) [26] (схема 1.4).

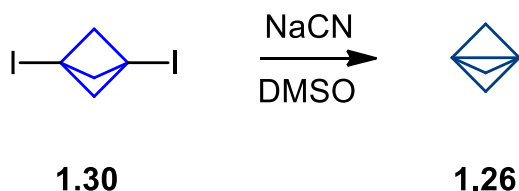


Схема 1.4. Регенерація [1.1.1]пропелану зі стабільного 1,3-дийодо-ВСР **1.30** обробкою NaCN у DMSO за Г. Цаймісом [48].

Подальшим удосконаленням стала процедура, опублікована К. Монданаро (K. Mondanaro, 1998) [49] в *Organic Syntheses*; за словами авторів, ця процедура є модифікацією методу Цайміса, яка спрощує виділення продукту та підвищує вихід реакції

Зростання інтересу фармацевтичної індустрії до ВСР-біоізостерів у 2010-х роках (підрозділ 1.7) різко підвищило попит на [1.1.1]пропелан у мультиграмових та кілограмових кількостях, що стимулювало розробку масштабованих методів

його функціоналізації у проточному режимі (розділи 2–4). Проте перш ніж розглядати ці методи, необхідно з'ясувати геометрію та електронну будову каркасу пропелану, які визначають його реакційну здатність.

1.3.2. Геометрія та напруження каркасу [1.1.1]пропелану

[1.1.1]Пропелан є трициклічним ізомером ВСР, у якому два вузлові атоми C1 і C3 додатково сполучені інвертованим центральним зв'язком. Його геометрія є водночас джерелом екстремального напруження і ключем до розуміння кінетичної стабільності та реакційної здатності. Еталонні величини для зіставлення: стандартний зв'язок $C(sp^3)-C(sp^3) = 1,54 \text{ Å}$, а невалентна відстань $C1 \cdots C3$ у «порожньому» ВСР-каркасі $= 1,85 \text{ Å}$ (пункт 1.2.2).

Експериментальна та теоретична геометрія

Теоретичні передумови сформулювали М. Ньютон і Дж. Шульман (M. Newton, J. Schulman, 1972) [44] ще до синтезу: *ab initio* розрахунки в припущенні симетрії D_{3h} дали відстань між вузловими атомами $1,60 \text{ Å}$ і довжину бічних (місткових) зв'язків $1,53 \text{ Å}$. Експериментальне підтвердження надала газова електронографія Л. і К. Гедбергів (L. Hedberg, K. Hedberg, 1985) [50]: симетрію D_{3h} (з плоским розташуванням шести місткових атомів Гідрогену) було однозначно підтверджено, а центральний зв'язок вузол–вузол визначено як $C1-C3 = 1,596(5) \text{ Å}$, бічний (вузол–метилен) — $1,525(2) \text{ Å}$, $C-H = 1,106(5) \text{ Å}$. Незалежно структуру встановив К. Вайберг (K. Wiberg, 1985) [51] з аналізу обертальної структури ІЧ-смуг незаміщеного пропелану та його d_6 -аналога у поєднанні з *ab initio* розрахунками (SCF/6-31G* з урахуванням електронної кореляції): центральний зв'язок $1,60 \pm 0,02 \text{ Å}$, бічний $1,522(2) \text{ Å}$ — у відмінному узгодженні з електронографією.

Центральний зв'язок демонструє характерний парадокс: $1,60 \text{ Å}$ — це водночас *довша* величина за стандартний C–C ($1,54 \text{ Å}$) і навіть за власні бічні зв'язки каркасу ($1,52 \text{ Å}$; на $\sim 0,09 \text{ Å}$ довша за зв'язок у циклопропані [51]), але

значно *коротша* за невалентну відстань $C1 \cdots C3$ у відкритому ВСП-каркасі (1,85 Å, пункт 1.2.2). Тобто формування пропеланового каркасу зближує вузлові атоми приблизно на 0,25 Å, проте утворений зв'язок лишається нетипово розтягнутим. Валентні кути каркасу: при вузловому атомі між двома містковими зв'язками $\angle C-C1-C = 95,1(1)^\circ$, при метиленовому атомі $\angle C1-C2-C3 = 63,1(2)^\circ$, а $\angle H-C-H = 116,0(19)^\circ$ [50] (рис. 1.10).

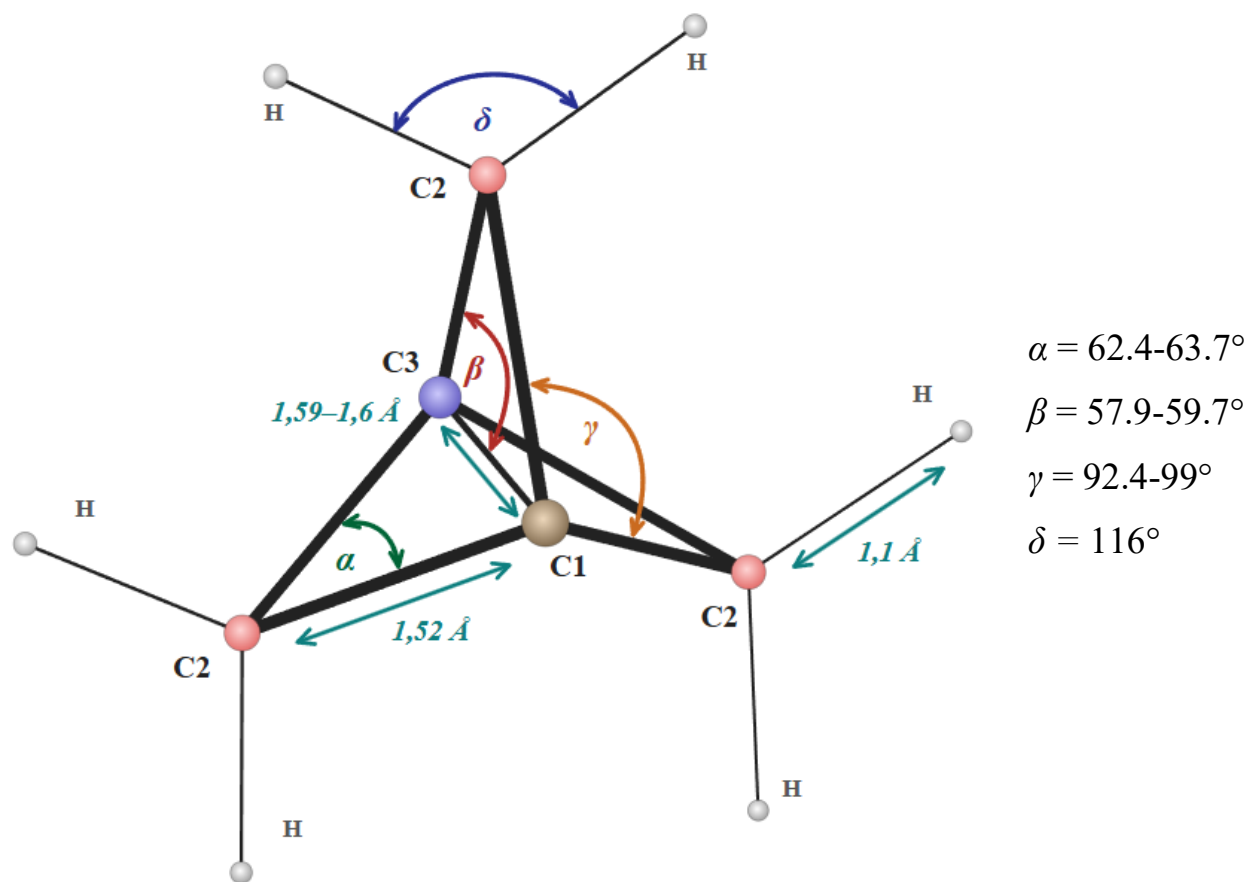


Рис. 1.10. Молекулярна будова [1.1.1]пропелану зі значеннями ключових параметрів довжин зв'язків та кутів між ними [26, 44, 50, 51].

Інвертована геометрія вузлових атомів

Визначальною структурною рисою [1.1.1]пропелану є «інвертована» геометрія вузлових атомів $C1/C3$: усі чотири їхні зв'язки (три до метиленових містків і центральний) спрямовані в один бік від атома — в одну півсферу, а не до вершин тетраедра. Ньютон [44] показав, що локалізована орбіталь центрального

зв'язку утворена перекриванням гібридних орбіталей вузлових атомів C1/C3 з переважно р-характером, спрямованими *один від одного* (а не *назустріч*) (Рис. 1.14). Прямим наслідком цього є те, що заселеність перекривання між вузловими атомами C1–C3 виявилася *від'ємною* (–0,25, за даними *ab initio* розрахунків) [44] (рис. 1.11) — на відміну від додатної у біцикло[1.1.0]бутані (+0,13) і близькою до значення невалентної взаємодії між метиленовими атомами (–0,28). Ньютон сформулював це як відсутність свідчень про центральний зв'язок «у термінах розподілу заряду» — попри його реальну довжину 1,60 Å [44]. Інвертована гібридизація вузлових атомів є логічним продовженням регібридизації ВСП (пункт 1.2.2): стискання ендоциклічних кутів витісняє s-характер на екзоциклічні напрями, а в пропелані екзоциклічний напрям вузлового атома обернений усередину каркасу й несе центральний зв'язок. Саме це протиріччя — реальна міжатомна відстань за від'ємної заселеності перекривання — і поставило питання про фізичну природу зв'язку C1–C3, розв'язане у пункті 1.3.3.

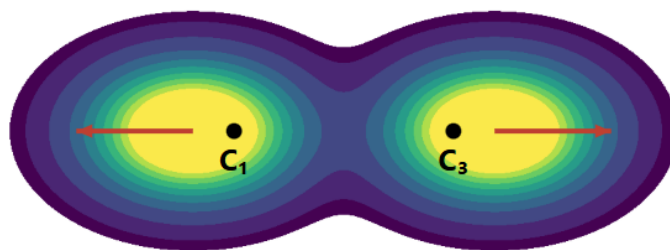


Рис. 1.11. Схематична локалізована орбіталь центрального зв'язку [1.1.1]пропелану: р-насичені гібридні орбіталі C1/C3 спрямовані назовні (один від одного) [44]. *Схематична модель.

Ентальпія напруження та її походження

Ентальпія напруження [1.1.1]пропелану становить ~98–100 ккал/моль [26, 30, 52], що робить його найнапруженішим стабільним органічним вуглеводнем, відомим на даний момент; для масштабу — циклопропан 28, біцикло[1.1.0]бутан 64 [11], ВСП 65–68 ккал/моль [26, 32]. Попри найвищу серед відомих каркасів

ентальпію напруження, рушійна сила розкриття C1-C3 обмежена ~ 30 ккал/моль [52]: різниця відповідає переходу пропелан $\rightarrow$ ВСР, а не повному зняттю напруження каркасу — саме ця обмежена термодинамічна рушійна сила і забезпечує практичну стабільність пропелану як прекурсора ВСР (пункт 1.2.2). В основі екстремального напруження лежить той самий чинник, що й у ВСР, — потужне 1,3-невалентне відштовхування тильних часток орбіталей, спрямованих усередину каркасу (К. Wiberg, 1985 [32], пункт 1.2.2). На відміну від ВСР, у пропелані це відштовхування частково компенсує інвертований центральний зв'язок. Кількісно цю компенсацію оцінила Ф. Дуарте (F. Duarte, 2020) [52]: за даними розрахунків методом повного активного простору (CASSCF(2,2)) делокалізація електронної густини зі зв'язувальної $\sigma(\text{C1}-\text{C3})$ на розпушувальну σ^* -орбіталь знижує аномально високе електронне відштовхування всередині порожнини, стабілізуючи структуру на 19,2 ккал/моль. Кінетичну стабільність каркасу обґрунтував ще Ньютон [44]: триплетний (бірадикальний) стан лежить на 2,2 еВ (~ 51 ккал/моль) вище за синглетний основний стан, тобто основний стан D_{3h} не є бірадикалом, що й пояснює стабільність молекули за кімнатної температури попри незвичну природу центрального зв'язку.

Місток до природи центрального зв'язку

Сукупність геометричних даних — нетипово довгий (1,60 Å), але реальний центральний зв'язок із *від'ємною* заселеністю перекривання, інвертовані вузлові атоми, лише часткове ($\sim 30\%$) вивільнення напруження при розриві та стабілізація $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -делокалізацією — не вкладається в класичну модель двоцентрового двоелектронного ковалентного зв'язку. Яка саме природа цього зв'язку і чому він водночас міцний та реакційноздатний — розглянуто в наступному пункті.

1.3.3. Природа центрального зв'язку: charge-shift bond (CSB)

Як показано в пункті 1.3.2, центральний зв'язок C1-C3 пропелану є нетипово довгим (1,59–1,60 Å [26, 50, 51]) і має *від'ємну* заселеність

перекривання, а сам каркас поєднує екстремальне напруження з кінетичною стабільністю. Це ставить фундаментальне питання про фізичну природу зв'язку C1–C3. Нетиповий зсув вузлових атомів у спектрі ^{13}C ЯМР ($\delta = 1,0$ м.ч., значно у *сильному полі* відносно звичайного діапазону $\text{sp}^3\text{-C}$ 5–50 м.ч.) додатково засвідчив його неklasичну електронну природу [30].

Модель « σ -містковий π -зв'язок», запропонована Дж. Джексоном (J. Jackson, 1984) [53], трактує найвищу зайняту молекулярну орбіталь (ВЗМО, *НОМО*) пропелану як формально незв'язуючу, але з π -подібною симетрією, делокалізованою по σ -скелету трьох метиленових містків. Проте ця модель не пояснювала *термічної стабільності* пропелану: ентальпія гідрогенолізу C1–C3 становить ~ 39 ккал/моль [30] — тобто зв'язок реально міцний, що несумісно з повністю незв'язуючою ВЗМО.

Аналіз методом QTAIM (*Quantum Theory of Atoms In Molecules* — квантова теорія атомів у молекулах; топологічний аналіз електронної густини) у К. Вайберга (K. Wiberg, 1987) [33] показав, що між вузловими атомами C1 і C3 проходить *шлях зв'язку* (траєкторія максимальної густини, яка з'єднує два атоми у топології $\rho(\mathbf{r})$) зі значенням густини в критичній точці $\rho = 0,203$ а.о. (атомні одиниці; для порівняння типова $\sigma(\text{C–C})$ має $\rho \approx 0,24\text{--}0,28$ а.о.). Тобто формальна ознака зв'язування присутня (Рис. 1.15). Водночас лапласіан густини у цій точці виявився *слабкопозитивним* ($\nabla^2\rho > 0$). Знак лапласіана у топології Бейдера є простим індикатором природи взаємодії: для класичного ковалентного зв'язку очікується $\nabla^2\rho < 0$ — електронна пара концентрована *між* атомами; для нековалентних взаємодій (іонної, водневої, ван-дер-ваальсівської) — навпаки, $\nabla^2\rho > 0$ — густина зосереджена *на* самих атомах, а простір між ними розріджений. Слабкопозитивне значення для C1–C3 не вкладається в жоден із цих двох сценаріїв і відповідає проміжному типу зв'язування, який звичайна класифікація не описує — це й стало першим формальним свідченням неklasичної природи C1–C3 (рис. 1.12).

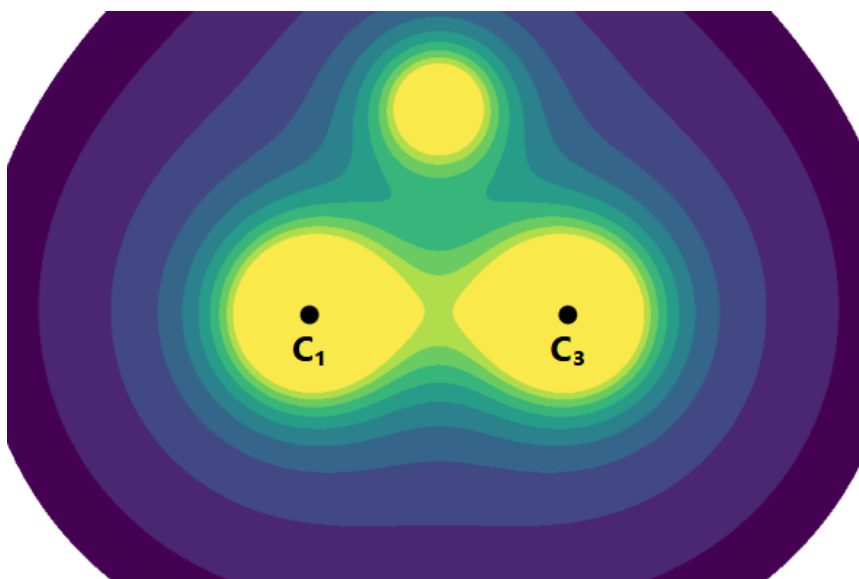


Рис. 1.12. Повна електронна густина [1.1.1]пропелану у площині вузлових атомів: шлях зв'язку C1–C3 з $\rho = 0,203$ а.о. у критичній точці (QTAIM) [33, 55].
*Схематична модель.

Остаточну відповідь надала теорія валентних зв'язків (*valence bond*, VB): Б. Брайда (B. Braida, 2020) [54] класифікував зв'язок C1–C3 як *charge-shift bond* (CSB) — **третю** категорію хімічного зв'язування поряд із класичним ковалентним та іонним. Логіка наступна: «звичайна» ковалентна складова (з електронною парою, поділеною між ядрами) у пропелані виявляється *відштовхувальною* — через Паулівське відштовхування від шести латеральних C–C-зв'язків метиленових містків (формалізація «1,3-відштовхування тильних сторін орбіталей» з пункту 1.2.2 [32]).

Стабільність зв'язку виникає не з ковалентної пари, а з *резонансної енергії* — змішування ковалентної структури з іонними $C^+:C^-$ і $C^-:C^+$. Прототипом CSB є зв'язок F–F. CSB-картину для C1–C3 підтвердили незалежні високоточні розрахунки топології електронної густини [55]. Точна природа цього зв'язку залишається предметом наукової дискусії — зокрема, П. Шакен (P. Chaquin, 2020) [56] заперечив наявність σ -зв'язку взагалі, — проте CSB-модель найповніше

узгоджується з усією сукупністю експериментальних та теоретичних даних [54, 55].

Тривалий час вважалося, що рушійною силою реакцій пропелану є виключно вивільнення накопиченої ентальпії напруження (~98 ккал/моль) — так звана парадигма зняття напруження (*strain relief*). Ф. Дуарте (F. Duarte, 2020) [52] спростувала це уявлення: розклад активаційного бар'єру радикальних та аніонних реакцій з пропеланом методом деформації та взаємодії (*Distortion/Interaction Analysis* - розкладу бар'єру на внески деформації геометрії та електронної взаємодії реагентів) показав, що **домінує не зняття напруження, а електронна σ - π -перебудова центрального зв'язку**. Тобто пропелан реагує не просто тому, що «хоче скинути напруження», а тому, що його CSB-зв'язок електронно перебудовується при взаємодії з реагентом. Кількісне співвідношення внесків напруги і електронної перебудови наведено у пункті 1.3.4.

Сама CSB-природа і пояснює унікальну «омніфільну» реакційну здатність [1.1.1]пропелану. Резонанс ковалентних та іонних структур по-різному відгукується на наближення *радикала, аніона* чи *електрофіла* до C1–C3: за результатами [52], аніонне і радикальне приєднання стабілізуються посиленою σ - π -делокалізацією в адукті, тоді як реакції з катіонними частинками керуються переносом заряду, що знімає Паулівське відштовхування у каркасі. Систематичне порівняння цих чотирьох шляхів (радикального, аніонного, електрофільного, каталітичного) розглянуто у пункті 1.3.4.

1.3.4. Омніфільна реакційна здатність (радикальна, аніонна, електрофільна) і каталітичні шляхи

CSB-природа центрального зв'язку (пункт 1.3.3) зумовлює унікальну реакційну здатність [1.1.1]пропелану — у літературі цю поведінку називають «омніфільною»: пропелан здатен взаємодіяти з вільними радикалами, аніонами та електрофілами, причому, як буде показано далі, з істотно різними механістичними

наслідками для каркасу — властивість, яку не демонструє жоден інший напружений вуглеводень.

Радикальне приєднання є найважливішим для практичного синтезу шляхом розкриття; його препаративний арсенал розглянуто у пунктах 1.5.1, 1.5.3 та 1.5.4. Механістичну природу цього шляху встановили класичні роботи: К. Вайберг (K. Wiberg, 1986) [57] показав, що [1.1.1]пропелан реагує з CCl_4 у 5 разів швидше за біцикло[1.1.0]бутан попри менше вивільнення напруження (30 проти 37 ккал/моль) — пряме свідчення того, що рушієм радикального розкриття є електронна структура вузлових атомів, а не напруга каркасу [57]. За даними Й. Міхля (J. Michl, 1991) [58], ВСР-радикал має виражений нуклеофільний характер: атакує електронодефіцитні олефіни (акрилати, акрилонітрил), проте ігнорує електронозбагачені (циклогексен). Стійкість до β -розщеплення (>20 ккал/моль) дозволяє ВСР-радикалу виступати ефективним проміжним носієм радикального ланцюга [26]. Для прикладу, термодинамічний профіль радикального приєднання I_2 (атака $\text{I}^\bullet$, $\Delta G = -2,1$ ккал·моль $^{-1}$; продукт 1,3-дйодо-ВСР, $\Delta G = -14,6$ ккал·моль $^{-1}$) ілюструє, що повне розкриття C1-C3 відбувається лише при утворенні міцного C-I зв'язку (рис. 1.13) [52]. Тому, за результатами теоретичного аналізу [52], повне розкриття зв'язку C1-C3 при радикальному приєднанні відбувається лише тоді, коли формування нового зв'язку C-R термодинамічно вигідне (достатнє для компенсації втрати σ - π -делокалізаційної енергії); за слабкого C-R зв'язку радикальна реакція є *оборотною* і каркас зберігається. Саме ця термодинамічна основа пояснює ефективність ланцюгового Et_3B -протоколу Е. Андерсона (E. Anderson, 2018) [59] (пункт 1.5.1) та підходів дослідницьких розділів 2–4. (рис. 1.13).

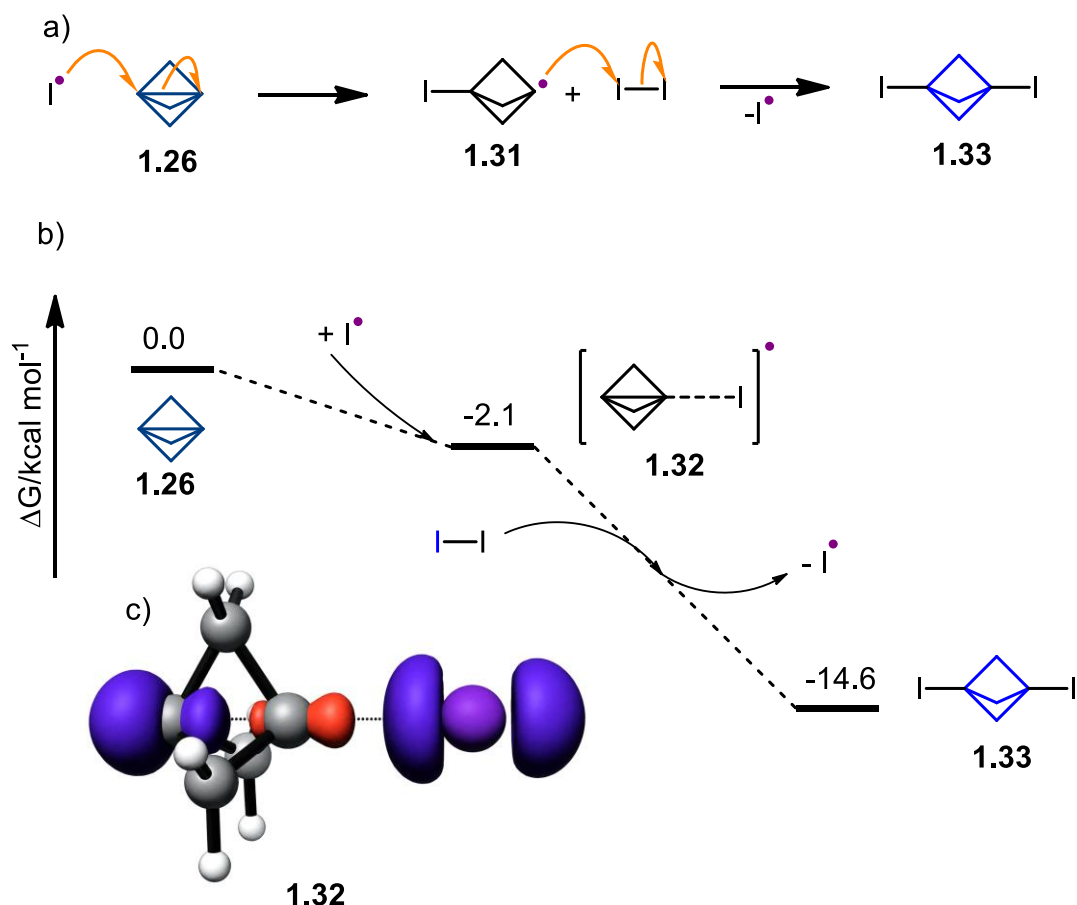


Рис. 1.13. Загальна схема ланцюгового радикального приєднання до [1.1.1]пропелану **1.26** на прикладі I_2 [26, 52, 59]: (а) ініціація/продовження ланцюга — гомолітична атака $I^\bullet$ на інвертований CSB-зв'язок C1–C3 та перехоплення утвореного ВСР-радикала **1.31** молекулою I_2 ; (б) термодинамічний профіль ΔG (ккал·моль $^{-1}$), що ілюструє збереження каркасу на першій стадії (–2,1; неповне розкриття C1–C3) **1.32** і екзергонічне утворення 1,3-дийодо-ВСР **1.33** (–14,6); (с) обчислювальна модель орбітальної взаємодії $I \cdots C1/C3$ [26, 52, 59].

Аніонне (нуклеофільне) приєднання. [1.1.1]Пропелан реагує з широким спектром аніонних та металоорганічних реагентів (Li, Mg, Zn); препаративний арсенал розглянуто у пункті 1.5.2. Історичним стартом цього напрямку стало відновне дилітіювання пропелану під дією LDBB (літій-ді-*трет*-бутилбіфеніл) за Г. Цаймісом (G. Szeimies, 1990) [60]. Практичного прориву аніонний шлях зазнав у 2016 році з методом «амінування з вивільненням напруження» (*strain-release*

amination) Ф. Барана (P. Baran, 2016, 2017) [61, 62] — назва підкреслює термодинамічний аспект (вивільнення напруження у продукті), хоча механістично рушієм є електронна перебудова CSB-зв'язку, а не геометричне напруження (аналогічно до того, як біцикло[2.1.0]пентан із більшим напруженням залишається інертним до радикалів [57]; див. пункт 1.3.3) — прямим приєднанням магнієвих «турбо-амідів» до пропелану. Спектр сумісних нуклеофілів далі розширили на цинкорганічні реагенти (П. Кнохель / P. Knochel, 2020 [63] — алілцинкові реагенти та цинкові еноляти) та на каскадне В-перехоплення з реактивами Грін'єра (В. Аггарвал / V. Aggarwal, 2020 [64]).

Тонку природу аніонного шляху розкрили DFT-розрахунки [52]: для модельної атаки амідного нуклеофіла (H_2N^-) на пропелан утворення ВСП-аніон-аддукту є термодинамічно не вигідним і оборотним ($\Delta G^\ddagger = 21,3$; $\Delta G = +1,3$ ккал·моль $^{-1}$), тоді як координація карбаніона з MgCl^+ зміщує рівновагу в глибоко термодинамічно вигідну область ($\Delta G = -64,8$ ккал·моль $^{-1}$) — саме ця координація, а не геометричне вивільнення напруження, пояснює необоротність препаративного протоколу турбо-амідів [61] (Рис. 1.14). Це узгоджується із загальним висновком пункту 1.3.3 про електронну природу реактивності центрального CSB-зв'язку.

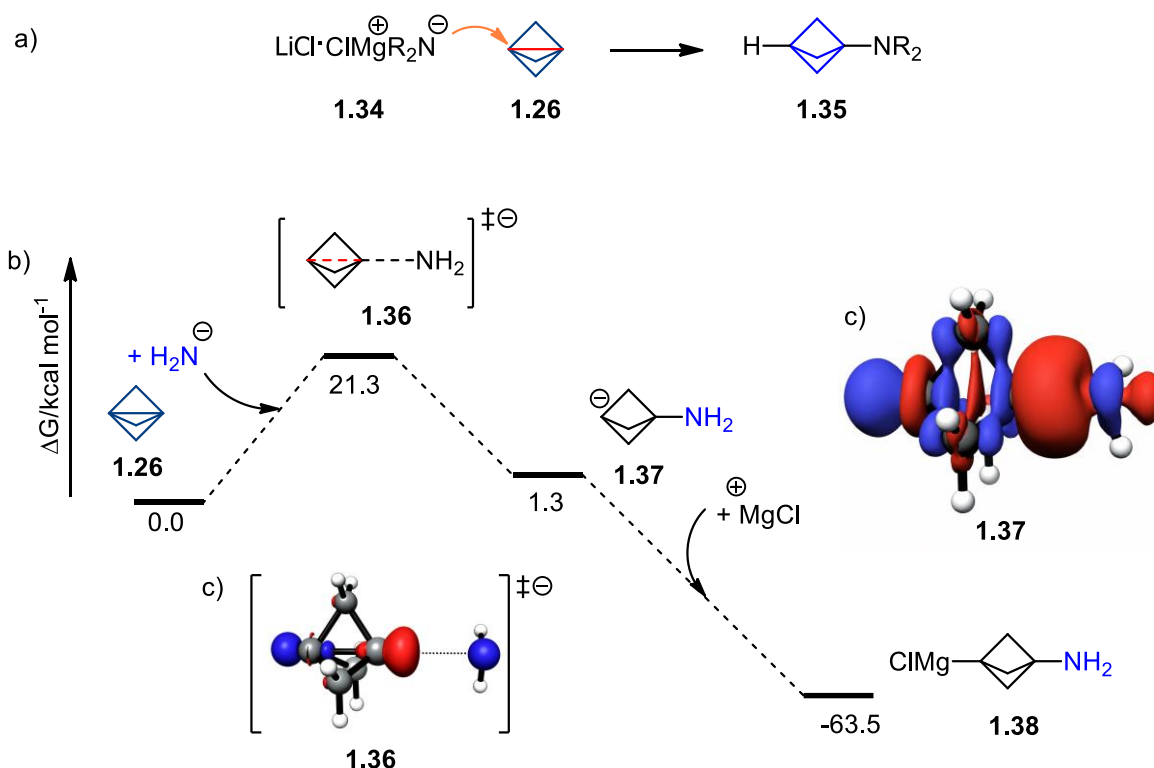


Рис. 1.14 Схема аніонного (нуклеофільного) приєднання до [1.1.1]пропелану **1.26**: (а) атака турбо-аміду **1.34** ($\text{NR}_2\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$) на інвертований CSB-зв'язок C1–C3 з утворенням **1.35**; (б) термодинамічний профіль ΔG (ккал·моль⁻¹) для модельної атаки H_2N^- на **1.26** — перехідний стан **1.36**‡ ($\Delta G^\ddagger = 21,3$), ВСР-аніон-аддукт **1.37** ($\Delta G = +1,3$, оборотний) та координований з MgCl^+ продукт **1.38** ($\Delta G = -64,8$, необоротний); (в) обчислювальні моделі електронної структури **1.36** та **1.37** [52, 61].

Електрофільне приєднання принципово відрізняється від радикального та аніонного шляхів: атака електрофіла відбирає електронну густину з центрального CSB-зв'язку, генеруючи **ВСР-катион**. Незаміщений ВСР-катион **1.39** у розрахунках нестабільний — він самовільно перегрупується у біцикло[1.1.0]бут-1-ілкарбінільний катион **1.40** [26] (схема 1.5). Експериментально це проявилось ще у 1982 році, коли К. Вайберг зафіксував деструкцію каркасу при контакті пропелану з оцтовою кислотою [30]. Заміщені ВСР-катиони мають варіабельну стабільність: форми з 3- CF_3 -, 3- Me -, 3-силіл-замісниками існують як стабільні катіонні

інтермедіати, тоді як 3-флуор- і 3-хлор-ВСР-катіони миттєво перегруповуються до 3-метиленициклобутильної структури [26].

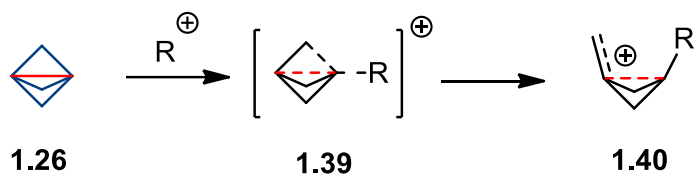


Схема 1.5. Перегрупування [1.1.1]пропеланового каркасу у біцикло[1.1.0]бут-1-ілкарбінільний катіон під дією електрофіла.

Глибинна причина деструкції каркасу при катіонній атаці — у природі самої σ - π -делокалізації (пункт 1.3.3). Розрахунки [52] показали, що ця делокалізація народжується як *компенсація* нетипово великого Паулівського відштовхування всередині каркасу, і одночасно стабілізує бічні C1–C2 містки. Електрофіл відбирає електронну густину з C1–C3: Паулівське відштовхування знижується (атака стає *безбар'єрною*), але разом з ним зникає й сама стабілізуюча σ - π -делокалізація. Позбавлені цієї опори, бічні C1–C2 містки спонтанно фрагментуються — одразу до біцикло[1.1.0]бут-1-ілкарбінільного катіона. Цю картину унаочнює діаграма Мора О'Феррала–Дженкса для модельної реакції $\text{CH}_3^+ + \text{пропелан}$ (рис. 1.15), побудована у координатах двох зв'язків: того, що утворюється (r_1 , C1–електрофіл), і того, що розривається (r_2 , бічний C1–C2). Розрахована поверхня потенціальної енергії пласка й має точку розгалуження: перенесення заряду спершу безбар'єрно розриває центральний C1–C3, після чого шлях розділяється — на варіант із першочерговим розривом бічного C1–C2 (шлях А) та варіант через короткоживучий ВСР-катіон (шлях В), — однак обидва сходяться до того самого карбінільного катіона. Показово, що для ВСР-катіона на поверхні немає ані локального мінімуму, ані «плеча»: отже, він не є життєздатним інтермедіатом.

“зберігається/руйнується” задається властивостями замісника X у первинному адукті, а не загальною електрофільністю реагенту. Кількісно цей континуум проявляється у виходах 1,3-дигалоген-ВСР при безпосередньому приєднанні X_2 до пропелану: $I_2 \rightarrow 67\%$, $Br_2 \rightarrow 31\%$, $Cl_2 \rightarrow 0\%$ (повне перегруповання) [26] — у повній відповідності до спадаючої стабільності проміжних I-, Br- та Cl-ВСР-катионів. Прямий механістичний доказ такої картини: додавання надлишку LiBr (≈ 10 екв.) до реакції з Br_2 істотно підвищує вихід 1,3-дибром-ВСР, бо нуклеофіл встигає перехопити нестійкий Br-ВСР-катион швидше, ніж той встигає перегрупуватися [26]. На протилежному кінці цього континууму — реакція пропелану з TCNE (тетраціаноетиленом), де малий вплив розчинника на швидкість свідчить про неіонний механізм [65]: тобто навіть у межах «електрофільних» реагентів межа з радикальним шляхом залишається розмитою.

Теоретичне узагальнення трьох класичних шляхів. Той самий розклад активаційного бар’єру [52] (запроваджений у пункті 1.3.3) кількісно показує, наскільки електронна, а не геометрична, складова домінує над напругою каркасу: для **радикального** приєднання внесок електронної взаємодії з σ - π -делокалізованою системою пропелану становить **66%** бар’єру, для **аніонного** — **70%**[52]; вивільнення геометричного напруження залишається мінорним внеском. **Електрофільне** приєднання, навпаки, проходить *безбар’єрно* і не зберігає каркасу (механізм деталізовано вище). Так одна електронна модель об’єднано пояснює усі спостереження: радикали та аніони *зберігають* ВСР-каркас (σ - π -делокалізація стабілізує перехідний стан), а електрофіли його *руйнують* (та сама делокалізація знімається переносом заряду).

Каталітичне розкриття перехідними металами та фотокаталіз становлять окрему четверту категорію реактивності, що не вписується у щойно описаний поділ радикал/аніон/електрофіл: тут поєднується кілька активних форм, а сам ВСР-каркас, як правило, не зберігається — продуктами стають метиленспіро[2.3]гексани [66], циклобутанони та α,β -ненасичені кетони з ВСР-1-

олів [67, 68], метиленциклобутани та споріднені алени з прямого Cu-каталітичного розкриття пропелану [69-71] і циклобутаноли через дво- та трифункціоналізацію [72-74]. Єдиний виняток у цій групі — Cu-каталізована активація ВСР-спирту як трихлороацетимідату до ВСР-естерів зі збереженням каркасу [75]. Препаративний опис усіх цих методів подано у пункті 1.5.8.

Для синтезу 1,3-функціоналізованих ВСР — основної задачі дисертації — базовими залишаються радикальний (пункти 1.5.1, 1.5.3, 1.5.4) та аніонний (пункт 1.5.2) шляхи; каталітичні методи виконують додаткову роль і переважно дають продукти зі зміною ВСР каркасу (пункт 1.5.8).

1.3.5. Олігомеризація та [n]стафани

Закономірним наслідком радикальної реактивності [1.1.1]пропелану є його схильність до олігомеризації: згенерований ВСР-радикал атакує наступну молекулу пропелану швидше, ніж відриває атом від реагенту, утворюючи лінійні олігомери — [n]стафани (від англ. *staff* — стрижень). У реакції Вайберга з бромоеціаном [57] цільовий 1:1-адукт (пропелан : реагент) практично не утворюється (основні продукти — олігомерні 2:1 та 3:1-адукти, тобто [2]- і [3]стафани); у сучасних методах стафани також фіксуються як побічні продукти — у фоторедокс-біциклоалкілюванні Е. Андерсон (E. Anderson, 2024) [76] продукт:стафан сягало 1,3 : 1, а в безметалевому борилуванні Г. Моландер (G. Molander, 2022) [77] частка стафанів — до 20%. Систематично олігомеризацію посилюють надлишок пропелану понад 2 еквіваленти, як встановлено Е. Андерсоном (E. Anderson, 2019) [78], та електроноакцепторні замісники при C1 — естерна ($-\text{CO}_2\text{R}$), ацильна ($-\text{COR}$), ціано-група ($-\text{CN}$), — які підвищують електрофільність ВСР-радикалу і тим самим прискорюють його атаку на наступну молекулу пропелану замість відриву атома від реагенту [77]; крайній випадок — 2,2-дихлоро-заміщення у містковому положенні за Й. Міхлем (J. Michl, 1992) [79],

за якого сам пропелан полімеризується вже на стадії виділення при кімнатній температурі.

Цілеспрямовано радикальну полімеризацію пропелану реалізував Шлютер [47]: спонтанна гомополімеризація (35–60%, з фотоініціатором до 75%) — алкілзаміщені мономери дають розчинні полімери до 120 000 Да, а кополімеризація з електронодефіцитними олефінами (малеїновий ангідрид, акрилати) — строго чергуні кополімери до 2 000 000 Да [47, 58].

Як молекулярні стрижні з точно контрольованою довжиною (3,4 Å на ланку) і термостабільністю до 260–300 °C [47] стафани становлять інтерес для молекулярної електроніки та рідких кристалів [26]; через високий *s*-характер екзоциклічних орбіталей їхня поперечна жорсткість низька («гумові палички» [26]). Жорсткий лінійний ВСР-каркас застосовують у матеріалознавстві і як структурний лінкер — зокрема у металоорганічних каркасах (MOF) [80, 81]. Подальші застосування ВСР-похідних у матеріалознавстві виходять за межі цього огляду.

Підсумовуючи увесь підрозділ 1.3: [1.1.1]пропелан є унікальним реагентом, здатним взаємодіяти з радикалами, аніонами та електрофілами завдяки CBS природі центрального зв'язку (1.3.3), а протокол Земмлера–Цайміса забезпечує мультиграмовий доступ до самого пропелану (1.3.1). Радикальне приєднання є найуніверсальнішим та найбільш масштабованим шляхом функціоналізації — саме цей підхід лежить в основі дослідницьких розділів дисертації. Аніонний шлях відкрив доступ до ВСР-амінів та тіоестерів, тоді як електрофільний обмежений деструкцією каркасу; каталітичні маршрути доповнюють набір специфічними перегрупуваннями зі зміною каркасу (1.3.4). Олігомеризація як побічна реакція визначає верхню межу надлишку пропелану, а як цілеспрямований процес — забезпечує матеріалознавство молекулярними стрижнями [n]стафанами (1.3.5). Усі розглянуті методи базуються виключно на

[1.1.1]пропелані; альтернативні шляхи побудови ВСР-каркасу розглянуто в підрозділі 1.4.

1.4. Альтернативні методи побудови ВСР-каркасу (без пропелану)

У попередньому підрозділі 1.3 було показано, що [1.1.1]пропелан, одержуваний за методом Земмлера–Цайміса у процедурі *Org. Synth.* [49], є ключовим прекурсором для синтезу 1,3-функціоналізованих ВСР, забезпечуючи високі виходи у радикальних та аніонних реакціях розкриття центрального зв'язку. Проте повна залежність від єдиного реагенту ставить закономірне питання: чи існують альтернативні шляхи побудови ВСР-каркасу, які не потребують попереднього синтезу пропелану? В огляді групи Михля [26] усі відомі на той час методи побудови ВСР-каркасу без пропелану систематизовано у три загальні категорії: (1) циклізації — внутрішньомолекулярна реакція Вюрца та фотохімічні стиснення кільця; (2) розширення кільця — приєднання карбенів до біцикло[1.1.0]бутанів; (3) звуження кільця — перегруповання похідних біцикло[2.1.1]гексану [26]. Цей підрозділ систематизує класичні та сучасні реалізації цих підходів і оцінює їхній потенціал порівняно з пропелановим маршрутом.

1.4.1. Прямі підходи до побудови каркасу: циклізації та карбенове розширення ВСВ

Як детально розглянуто в пункті 1.2.1, внутрішньомолекулярна реакція Вюрца давала ВСР із виходом лише ~1% за використання дисперсії натрію [21] і максимум 6% після заміни на амальгаму літію [22]; навіть із цією оптимізацією маршрут залишався непридатним для синтезу значних кількостей каркасу. Фотохімічне декарбоксилювання біцикло[2.1.1]гексан-2-ону **1.41**, реалізоване Дж. Майнвальдом (J. Meinwald, 1967) [82], у газовій фазі забезпечувало конверсію ~30% **1.11**, проте за кілька годин опромінення кварцове вікно імерсіонного

фотореактора покривалося полімерним нальотом, який різко знижував пропускання світла та робив масштабні запуски неефективними [82] (схема 1.6).

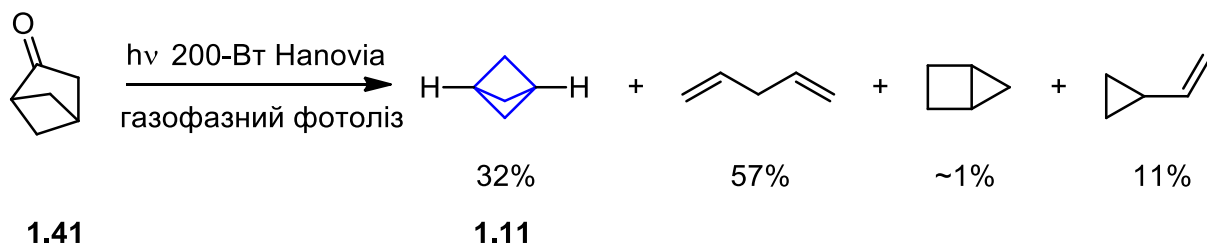


Схема 1.6. Фотохімічне звуження кільця біцикло[2.1.1]гексан-2-ону до ВСР у газовій фазі (конверсія 30%) [82].

Карбенове розширення біцикло[1.1.0]бутанів. Принципово відмінну стратегію — розширення кільця за класифікацією Міхля — вперше реалізував Г. Холл (H. Hall, 1971) [83], який побіжно повідомив про приєднання дихлоро- та дибромокарбенів ($:\text{CCl}_2$ і $:\text{CBr}_2$) до метил 3-метил-1-біциклобутан-карбоксилату з утворенням відповідних 2,2-дигалогенованих ВСР — щоправда, з низькими виходами ($\approx 3\%$ для $:\text{CCl}_2$ та $\approx 5\%$ для $:\text{CBr}_2$) і лише на єдиному субстраті [83]. Систематичний розвиток підходу [25] оптимізував умови приєднання $:\text{CCl}_2$, показавши виходи 15–46% на серії 1-арил- та 1-алкіл-ВСВ-естерів, та продемонстрував подальше дегалогенування $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ до ВСР без замісників у містковому положенні (47–70%) [25]. Концептуально триатомний ВСВ-каркас перетворюється на п'ятиатомний ВСР за рахунок впровадження карбенового фрагменту $:\text{CX}_2$, що водночас вводить функціональні замісники у місткове положення С2. Обмеженням стратегії виявилася неможливість приєднання $:\text{CCl}_2$ до симетричних 1,3-біс-електроноакцепторних ВСВ — диметил біциклобутан-1,3-дикарбоксилату та 1,3-диціанобіциклобутану [25]. Попри помірні виходи та вузький субстратний обсяг, ідея карбенового розширення ВСВ виявилася надзвичайно плідною для подальших розробок.

Сучасне втілення карбенового підходу здійснив П. Михайлюк (Р. Mikhailiuk, 2019) [18], розробивши масштабований метод синтезу 2,2-

діфлуоробіцикло[1.1.1]пентанів (*gem*-F₂-BCP) шляхом приєднання діфлуорокарбену (:CF₂, генерованого *in situ* із CF₃TMS/NaI) до BCB. Синтезовано 13 похідних F₂-BCP з виходами 41–68%, масштаб до 7,0 г; *gem*-дифлуорна група суттєво модулює pK_a та водну розчинність каркасу [18]. Незалежно, Д. Беннетт (D. Bennett, 2019) [84] опублікував альтернативний протокол (TFDA/NaF) та підтвердив хімічну стабільність *gem*-F₂-BCP до кислотних умов, відновлення та Pd-каталізованих крос-сполучень [84]. Подальший розвиток карбенового підходу дозволив отримати і монофлуоровані BCP: П. Михайлюк (P. Mykhailiuk, 2022) [85] реалізував приєднання бромofлуорокарбену (:CHFBr, генерованого *in situ* із CHFBr₂/NaOH(aq) за наявності NEt₃BnCl) до BCB з утворенням 2-бromo-2-флуоро-BCP (71%), подальше дебромовання яких дає монофлуоровані BCP; ліпофільність моно-F-BCP виявилася на ~2 порядки нижчою за флуорфенільні аналоги (clogP 3,3 проти 4,9–5,4) [85].

П. Михайлюк (P. Mykhailiuk, 2025) [86] продемонстрував приєднання дибромоккарбену (:CBr₂, генерованого *in situ* з CHBr₃/NaOH за наявності міжфазного каталізатора) до BCB з утворенням 2,2-дибromo-BCP (виходи 29–41%, 15 субстратів, масштаб до 38 г без хроматографії) [86]. Отримані 2,2-дибromo-BCP — придатні платформи для пост-функціоналізації (дебромовання, електрокаталітичне C2-гетероарилування); аналогічно з CHCl₃ отримано 2,2-дихлоро-BCP (36%) [86]. Обмеження спільні для всіх карбенових підходів: BCB без α-арильної групи інертні, а спроба приєднання дийодокарбену зазнала невдачі [86]. Каталітичний варіант (Rh-карбен із трифтозилгідразонів) розглянуто у підрозділі 1.6.2 [87]. Подальша C2-функціоналізація монобромованих BCP-літіюванням розглянута у підрозділі 1.6 (схема 1.7).

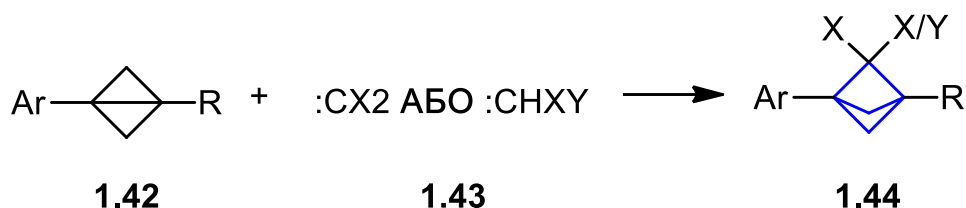


Схема 1.7. Карбенове розширення біцикло[1.1.0]бутанів **1.42**: приєднання :CX_2 або :CHXY до ВСВ з утворенням 2,2-дигалогено- та 2-галогено-ВСР **1.44**; подальше дегалогенування або пост-функціоналізація. Джерела: [18, 25, 83–86].

1.4.2. Сучасні альтернативи: внутрішньомолекулярний каплінг та скелетне редагування

Кардинально інший підхід до побудови ВСР-каркасу без використання пропелану запропонував Т. Цінь (Т. Qin, 2021) [88], розробивши метод внутрішньомолекулярного крос-сполучення циклобутанонів. Стратегія базується на каскадній реакції циклобутанонів **1.45**, що містять пінаколборанатний (Bpin) фрагмент **1.47** у бічному ланцюзі: обробка мезітиленсульфонілгідразидом за наявності Cs_2CO_3 у діоксані при 100°C ініціює каскад генерація діазо-інтермедиату $\rightarrow$ 1,2-металатне перегрупування $\rightarrow$ звуження циклу з виділенням N_2 , що формує ВСР-скелет **1.48** зі збереженням Bpin-групи на вузловому положенні (схема 1.8) [88].

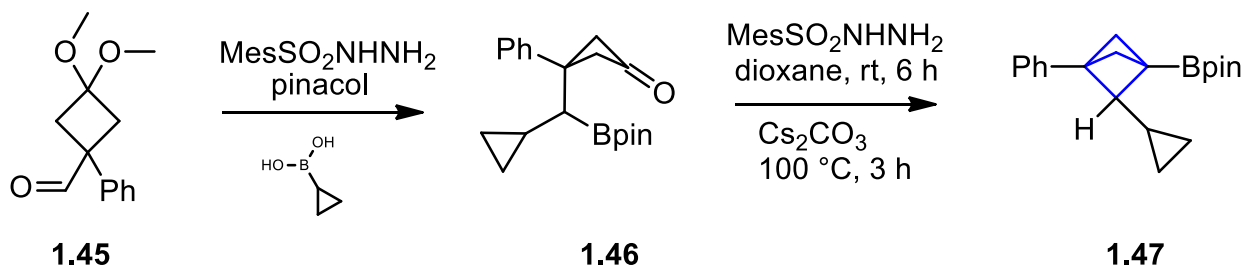


Схема 1.8. Каскадний механізм побудови ВСР з циклобутанонів за Т. Цінем [88].

Фундаментальна перевага цього підходу полягає у тому, що Bpin-група на вузловому (C1/C3) положенні зберігається у продукті, що дозволяє її подальшу

функціоналізацію через реакції Сузукі, Цвайфеля, Матесона та амінування алкілазидами за активації $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [88]. Подальшим розвитком платформи стала робота того ж автора (Т. Qin, 2023) [89]: ВСП-*bis*-боронати із Вріп-групами на вузловому (C1/C3) та містковому (C2) положеннях одночасно; розрахунки підтвердили переважну реакційноздатність вузлового C3-Вріп над містковим C2-Вріп, що дозволило послідовну двоетапну регіоселективну функціоналізацію з отриманням ~100 різноманітних C1,C2- та C1,C2,C3-заміщених ВСП [89].

Субстратний обсяг широкий: синтезовано понад 40 сполук — C1,C3-дизаміщені, C1,C2,C3-тризаміщені та тетразаміщені ВСП, а також біцикло[2.1.1]гексани і аза-аналоги (виходи 35–95%, масштаб до 6,6 г) [88]. Практичну цінність підтверджено синтезом ВСП-аналога антагоніста рецептора орексину — мотиву, недоступного через пропелановий маршрут. Основне обмеження — критична залежність від конформації прекурсора: необхідна аксіальна орієнтація Вріп-ланцюга, субстрати з $R_1 = \text{H}$ інертні [88].

Ще одним перспективним напрямком є стратегія *скелетного редагування*, що передбачає пряму трансформацію гетероциклічних каркасів у ВСП шляхом видалення окремих атомів в каркасі. Т. Лебольд (Т. Lebold, 2023) [90] реалізував перетворення 2-аза-біцикло[2.1.1]гексанів **1.49** у містково функціоналізовані ВСП: фотохімічне [2+2]-циклоприєднання **1.48** дає поліфункціоналізовані 2-аза-ВСН-каркаси **1.49**, після чого одноатомне видалення Нітрогену переводить каркас у ВСП **1.50** із замісниками у положенні C2, недосяжному через пропелановий маршрут [90]. Подальший розвиток здійснив Х. Лу (Н. Lu, 2025) [91], розширивши метод на полізаміщені субстрати з контрольованою стереохімією (схема 1.9).

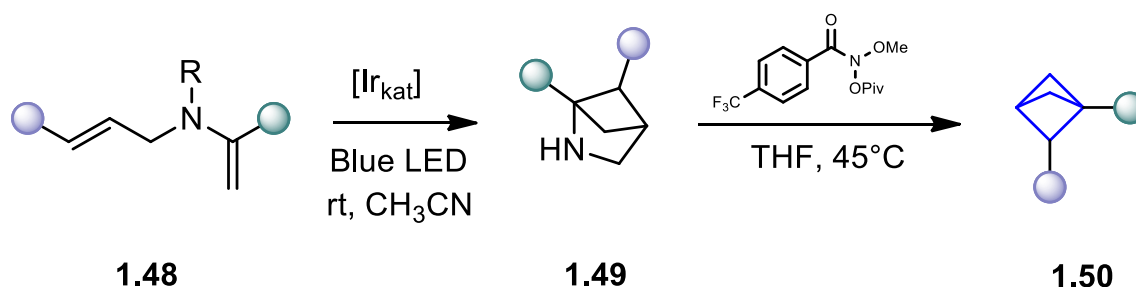


Схема 1.9. Стратегія скелетного редагування [90, 91].

1.4.3. Порівняння з пропелановим маршрутом

Аналіз розглянутих альтернативних підходів дозволяє виділити їхні спільні переваги та обмеження порівняно з пропелановим маршрутом (підрозділ 1.3). Спільною перевагою альтернативних підходів є доступ до замісників у містковому положенні C2 (як зазначено вище, цей напрям недоступний для пропеланового маршруту): карбенове розширення ВСВ дає *gem*-дигалогеновані ВСР, метод Цінь — місткові боронати для крос-каплінгу, а скелетне редагування — мультизаміщені каркаси. Водночас жоден із цих методів не є загальною стратегією масштабованого синтезу: класичні підходи (Вюрц, фотоциклізація) придатні лише для аналітичних кількостей; карбенові методи обмежені арильними ВСВ (алкіл-ВСР недосяжні); метод Цінь потребує багатостадійного синтезу спеціалізованих прекурсорів; скелетне редагування — малих масштабів та азабіциклогексанових субстратів (таблиця 1.2).

Пропелановий маршрут (підрозділ 1.3) залишається безальтернативним для масштабованого синтезу C1,C3-дизаміщених ВСР високим виходам у радикальних та аніонних реакціях, широкому субстратному обсягу, масштабуванню до кілограмових кількостей у проточному режимі та простоті умов (без каталізатора). Саме цей підхід лежить в основі дослідницьких розділів дисертації (Розділи 2–4). Таким чином, альтернативні та пропелановий підходи є взаємодоповнюючими: перші розширюють хімічний простір за рахунок місткової позиції C2, другий забезпечує промисловий доступ до C1,C3-функціоналізованих ВСР. Стратегії

функціоналізації C1/C3 через реакції пропелану розглянуто у підрозділі 1.5, а методи функціоналізації C2 — у підрозділі 1.6.

Таблиця 1.2. Порівняння методів побудови ВСП-каркасу.

Метод (автор, рік)	Виходи	Макс. масштаб	C1,C3	C2	Ключове обмеження
Внутрішньомолекулярний Вюрц – Віберг 1964 [21]	~1%	мг	+	–	~1% виходу, суміш побічних
Фотоциклізація – Мінвалд 1967 [82]	низькі	мг	–	–	лише газова фаза
:CCl ₂ + BCB – Апплквіст 1977 [25]	15–46%	мг	+	+ (Cl)	лише арил BCB
Пропелан – Землер 1985 [45]	до 100%	кг	+	–	лише C1,C3-заміщення
:CF ₂ + BCB – Михайлюк 2019 [18]	41–68%	7 г	+	+ (F)	лише арил-BCB
Внутрішньомолекулярний каплінг - Квін 2021 [88]	35–95%	6.6 г	+	+ (Bpin)	конформаційна залежність
Скелетне редагування- Леболд 2023 [90]; Лу 2025 [91]	помірні	мг–г	+	+	потребує аза-BCN прекурсорів
:CBR ₂ + BCB – Михайлюк 2025 [86]	29–41%	38 г	+	+ (Br)	лише арил-BCB

1.5. Функціоналізація вузлових положень C1/C3

У підрозділі 1.4 показано, що [1.1.1]пропелан залишається безальтернативним практичним прекурсором для масштабованого синтезу C1,C3-дизаміщених ВСП. Різноманітність перетворень при вузлових атомах C1/C3 зручно систематизувати за природою зміни зв'язку. **Тип I — конструювання каркасу** (англ. *scaffold construction*): зв'язки C1–X та C3–Y формуються одночасно з утворенням ВСП-остову, наприклад при розкритті інвертованого зв'язку пропелану. **Тип II — вузлова функціоналізація** (англ. *bridgehead*

functionalization): зв'язок C3–Y розривається і формується новий зв'язок C3–Z зі збереженням каркасу. **Тип III — дистальна модифікація** (англ. *distal modification*): зв'язок C3–Y зберігається, хімічні перетворення відбуваються на замісникові A або далі від вузлового положення (схема 1.10).

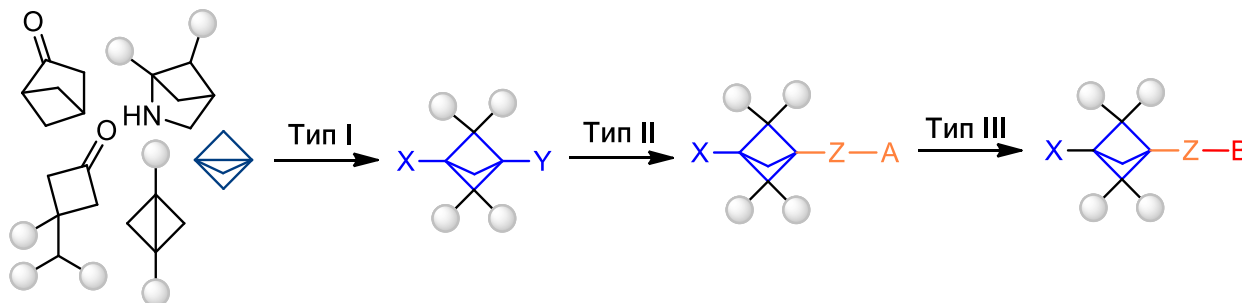


Схема 1.10. Класифікація перетворень при вузлових атомах C1/C3 ВСР: Тип I — конструювання каркасу (C1–X та C3–Y формуються одночасно), Тип II — вузлова функціоналізація (C3–Y → C3–Z), Тип III — дистальна модифікація (перетворення на замісникові Z без розриву C3–Z).

Перетворення типу I розглянуті у пунктах 1.5.1–1.5.4: радикальне приєднання з фотоініціюванням (пункт 1.5.1), нуклеофільне розкриття (пункт 1.5.2), фоторедокс-каталітичне приєднання (пункт 1.5.3) та мультикомпонентна дифункціоналізація (пункт 1.5.4). До типу II належать літій-галогенний обмін із перехопленням електрофілом (пункт 1.5.5) та каталітичне крос-сполучення ВСР-йодидів з C-, N- та sp-нуклеофілами за участю перехідних металів (пункт 1.5.6). Окремо розглянуто енантіоселективні перетворення, що поєднують елементи обох типів (пункт 1.5.7). Окрему категорію, що не входить до трьох типів вище, становить каталітичне розкриття пропелану зі зміною каркасу (пункт 1.5.8) — продукти цих реакцій формально не є ВСР, проте методи включені у цей підрозділ для повноти спектра препаративного використання пропелану. Центральне питання цього підрозділу — *яким чином забезпечити заданий контроль хемо-, регіо- та стереоселективності для кожного з цих шляхів.*

1.5.1. Радикальне приєднання до пропелану (класичне, фотоініційоване)

Механістична природа радикального розкриття інвертованого зв'язку C1–C3 (CSB- σ - π -делокалізація, нуклеофільний характер ВСР-радикала, термодинамічна основа оборотності/необоротності) подана у пункті 1.3.4; цей пункт зосереджено на препаративних протоколах.

Ще до відкриття [1.1.1]пропелану як доступного прекурсора у роботі [23] досліджено пряму вільнорадикальну функціоналізацію незаміщеного ВСР. Фотохімічне хлорокарбонілювання ВСР оксалілхлоридом у фреоні (UV-лампа, $-5 \rightarrow 25$ °C, 10 год) дало лише 73% суміші хлорангідридів без регіоселективності (вузлові:містки = 85:15), пряме хлорування — 11–50% [23]; циклогексан реагував більш ніж у 100 разів швидше за ВСР-каркас, а вузловий радикал зазнавав побічного розкриття циклу з утворенням похідних 3-метиленициклобутану [23]. Ці результати продемонстрували препаративну безперспективність прямої C–H активації ВСР і мотивували пошук маршруту через розкриття центрального зв'язку [1.1.1]пропелану.

У роботі [57] уперше систематично досліджено вільнорадикальне приєднання до [1.1.1]пропелану: інвертований зв'язок C1–C3 розкривається без ініціатора під дією BrCCl_3 , CCl_4 , PhSSPh (дифенілдисульфід), PhSeSePh , I_2 та $t\text{-BuOCl}$, даючи 1,3-дизаміщені ВСР за ланцюговим механізмом (схема 1.11). Швидкість радикальної атаки визначалася не термодинамічною стабільністю продукту, а електронною будовою субстрату: пропелан реагував із CCl_4 у 5 разів швидше за біцикло[1.1.0]бутан і на порядки швидше за біцикло[2.1.0]пентан, який виявився інертним попри найбільше вивільнення напруження серед трьох каркасів [57]. Головним обмеженням стала побічна олігомеризація з утворенням 2:1 та 3:1 адуктів — лінійних [n]стафанів (див. [26] та підрозділ 1.3.5): для BrCN та ацетальдегіду цільовий 1:1-адукт практично не утворювався, що визначило наскрізну проблему хімії ВСР — необхідність кінетичного блокування атаки ВСР-радикала на пропелан.

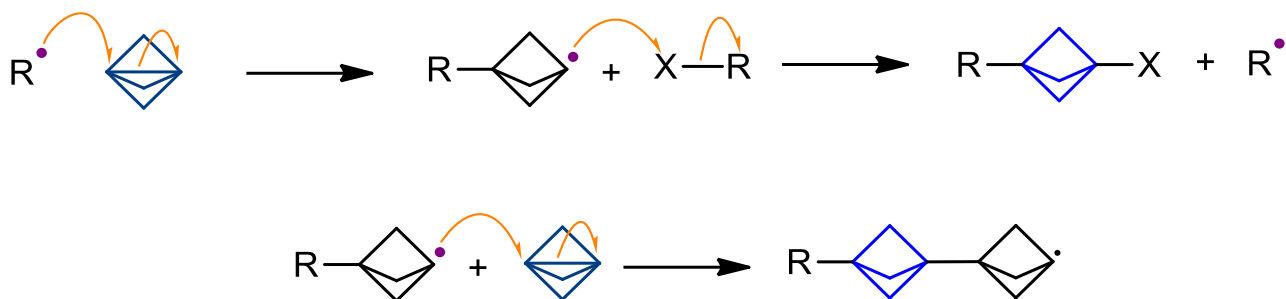


Схема 1.11. Вільнорадикальне приєднання до [1.1.1]пропелану [57].

Систематичне дослідження реакційної здатності 1-біцикло[1.1.1]пентильного радикала [58] показало: вузлові ВСП-йодиди (із фотохімічного приєднання алкілйодидів до пропелану) генерували радикали під дією $\text{Bu}_3\text{SnH/UV}$. Згенеровані радикали ефективно перехоплювалися електронодефіцитними алкенами (акрилатами, акрилонітрилом, стиренами), але були інертними до електронозбагачених олефінів, що є підтвердженням нуклеофільного характеру ВСП-радикала [58].

Препаративний стандарт масштабного синтезу симетричних ВСП-блоків заклав протокол *Organic Syntheses* [92] — двостадійне отримання ВСП-1,3-дикарбонової кислоти **1.52** з [1.1.1]пропелану **1.26** (схема 1.12). На першій, фотохімічній, стадії радикальне приєднання діацетилу до пропелану дає 1,3-діацетил-ВСП **1.51**; на другій — галоформне розщеплення обох метилкетонних груп цього дикетону приводить до цільової дикислоти **1.52**. Саме першу, фотохімічну, стадію адаптовано у проточному режимі з кілограмовою продуктивністю (розділ 2 даної дисертаційної роботи).

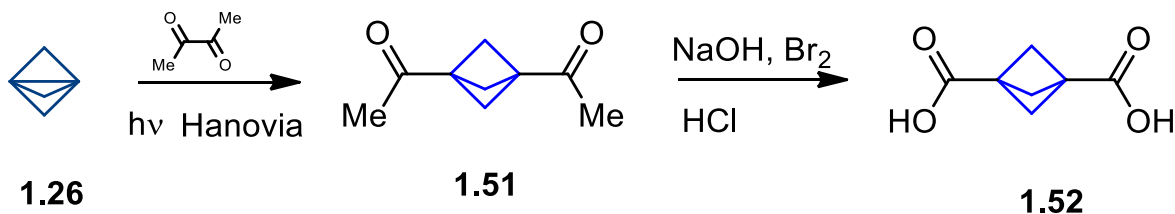


Схема 1.12 Синтез ВСП-1,3-дикарбонової **1.52** кислоти за протоколом *Organic Syntheses* [92].

Суттєве підвищення практичності радикальних приєднань [59] досягнуто завдяки ініціації Et₃B (10 мол.%), необхідної для генерації алкілрадикалів: приєднання алкілгалогенідів (R–I, R–Br) до пропелану при кімнатній температурі без UV-опромінення; субстратний обсяг охоплює, зокрема, похідні пептидів і нуклеозидів [59] (схема 1.13-a). На цьому фундаменті Е. Андерсон (E. Anderson, 2021) [93] реалізував двостадійну стратегію пропелан **1.26** → ВСР-I **1.56** → ВСР-Alk **1.57**: фрагментація α-йодоазиридинів під дією Et₃B генерувала N-радикал **1.55**, який атакував пропелан з утворенням йодо-ВСР-сульфонамідів **1.56** (29 сполук, 4–81%, масштаб 2,19 г) (схема 1.13-b), а подальша фоторедокс/силільна реакція Гізе давала 1,3-N,C-дифункціоналізовані ВСР **1.57** — біоізостери *пара*-заміщених анілінів; зниження надлишку пропелану до 1,3 екв. підвищило ВСР:стафан до >20:1 [93]. Альтернативне вирішення олігомеризації той самий автор у 2021 році [94] запропонував через стерично утруднений тіольний НАТ-каталізатор (2,4,6-три-*трет*-бутилтіофенол, 10 мол.%) у поєднанні з фотокаталізатором 4CzIPN: об'ємні третинні α,α'-дикарбонільні **1.58** радикали приєднувалися до пропелану з кінетично блокованою олігомеризацією (24 α-четвертинні ВСР **1.59**, 50–95%, масштаб 1,4 г) [94] (схема 1.14-c).

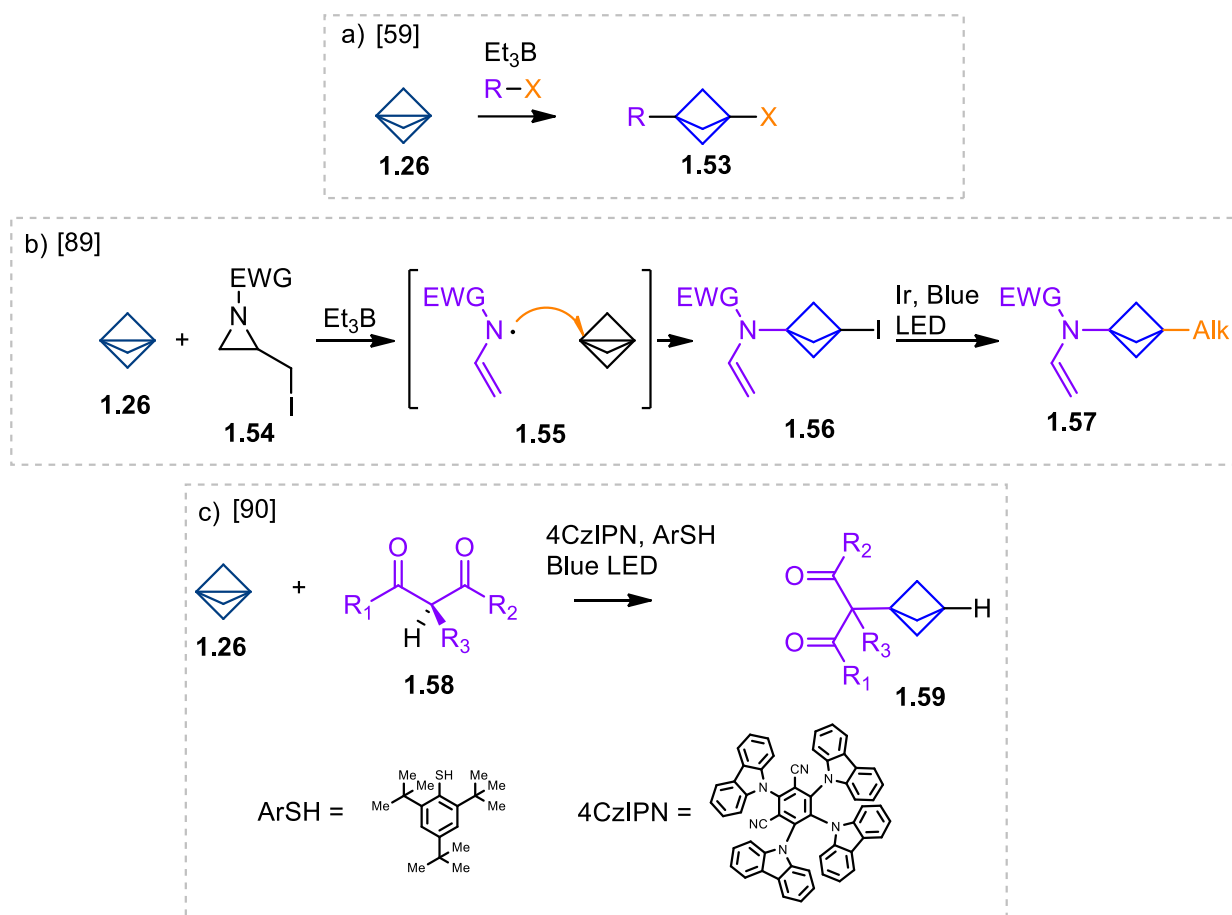


Схема 1.13. Роботи Андерсона з радикального приєднання до пропелану на основі Et₃B-ініціації (а, б) [59, 93], та з використанням SET підходу (с) [94].

Загальний проточний метод приєднання неактивованих алкілйодидів до пропелану [95] розглянуто детально у розділі 4.

Ф. Баран (P. Baran, 2023) [96] поширив радикальний підхід на P(V)-центровані радикали: стереоконтрольоване тіофосфорилювання [1.1.1]пропелану **1.26** лімонен-похідними реагентами **1.60** дало P-хіральні ВСП-фосфіно(тіо)оксиди **1.62** — будівельні блоки з потенціалом біоізостерної заміни фосфоровмісних фармакофорів (первинні ADME-дані [96]). Цей прецедент незалежно підтвердив ефективність радикального приєднання, розширивши палітру гетероатомних радикалів від S- та N- [93] до P-центрованих (схема 1.14).

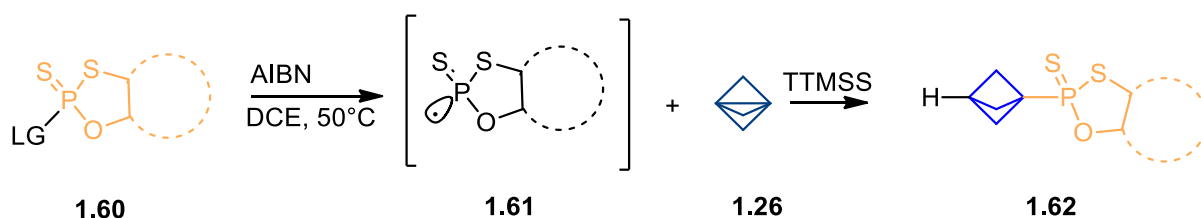


Схема 1.14. Тіофосфорилювання [1.1.1]пропелану P(V)-радикалами з утворенням P-BCP-фосфіно(тіо)оксидів [96].

Хоча радикальне розкриття пропелану охоплює широке коло прекурсорів і гетероатомних радикалів, спільними обмеженнями класичного фото- та термічного ініціювання залишаються побічна олігомеризація і — для протоколу [92] — складність масштабування фотохімічної стадії з широкосмуговими UV-лампами. Це мотивувало розвиток двох комплементарних напрямів: нуклеофільного розкриття пропелану з доступом до BCP-металоорганічних інтермедіатів (пункт 1.5.2) та каталітичної генерації радикалів у м'яких умовах (пункт 1.5.3).

1.5.2. Аніонне та нуклеофільне розкриття пропелану

Альтернативою радикальному розкриттю інвертованого зв'язку C1–C3 є його полярне гетеролітичне розщеплення під дією нуклеофілів (загальну картину аніонної реактивності пропелану подано у пункті 1.3.4). У літературі ці реакції часто об'єднують під назвою *strain-release* (реакції з вивільненням напруження) [61], що відображає термодинамічний факт зниження напруження у продукті. Проте кількісний аналіз активаційного бар'єру [52] (пункт 1.3.3) показав, що кінетичну рушійну силу становить електронна перебудова CSB-зв'язку, а не геометричне вивільнення напруження. Ключова перевага аніонного механізму — доступ до BCP-металоорганічних інтермедіатів (Li, Mg, Zn), які безпосередньо залучаються до крос-сполучення, перехоплення електрофілами та каскадних перегруповань.

Перші приклади нуклеофільних перетворень [1.1.1]пропелану з'явилися у 1988–1990 рр. у двох незалежних групах. Г. Цайміс (G. Szeimies, 1989) [97] описав пряме приєднання арильних реактивів Грін'єра до пропелану з утворенням ВСР-магнійорганічних інтермедіатів (неопубліковані результати), а наступного року [60] реалізував прямий доступ до симетрично дизаміщених ВСР через двократне відновне розщеплення центрального зв'язку [1.1.1]пропелану **1.26** надлишком аніон-радикала LDBB **1.63** з утворенням нерозчинного 1,3-дилітій-ВСР **1.64**, що перехоплювався електрофілами *in situ* з утворенням продуктів **1.65**: TMSCl (61%), D₂O (75%, ізотопна чистота 80%) та CO₂ (36%) (схема 1.15). Метод був критично чутливий до розчинника — диметиловий етер забезпечував оптимальну ефективність, тоді як THF знижував вихід з 61% до 6%, — а заміна LDBB на незаміщений літій-біфенілід знижувала вихід удвічі (з 61% до 32%) [60]. Обмеженням стала низька хемоселективність зі складними електрофілами: бензальдегід давав нероздільні діастереомери (9–15%), а ацетилхлорид був інертним [60].

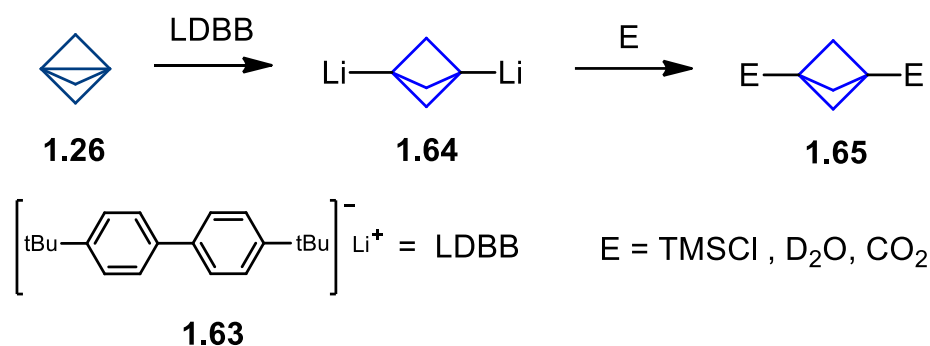


Схема 1.15. Відновне дилітіювання [1.1.1]пропелану за Цаймісом [60].

Незалежно від робіт мюнхенської школи К. Вайберг (K. Wiberg, Yale, 1988) [41] запропонував двостадійну послідовність: радикальне приєднання тіофенолу до [1.1.1]пропелану **1.26** з подальшим відновним літіюванням утвореного фенілбіцикло[1.1.1]пент-1-ілсульфіду **1.66** дією LDBB **1.63** при -60°C ; згенерований ВСР-літій **1.67** перехоплювався CO₂, TMSCl, нітрилами та альдегідами з утворенням відповідних продуктів **1.69** [41]. В 1990 вийшла

розширена робота [98] де окремою перевагою вже описаного маршруту була проста конвертація 1-літій-ВСР **1.67** у змішаний купрат (гетерокупрат) **1.70**: розчин після відновного розщеплення сульфиду вже містить еквімолярний тіофенолят літію **1.68**, тож додавання CuI генерувало ВСР-купрат PhSCuLi(ВСР) **1.70**, який забезпечував недоступні для ВСР-Li перетворення — спряжене 1,4-приєднання до енонів **1.71** (продукти **1.72** та **1.73**), а також сполучення з алкілюдами (1-йодооктан → октил-ВСР) [98]. Цей двостадійний підхід (формально-радикальна перша стадія + аніонна друга) на десятиліття став основним маршрутом інтеграції ВСР-карбаніонних будівельних блоків у біоактивні молекули (схема 1.16).

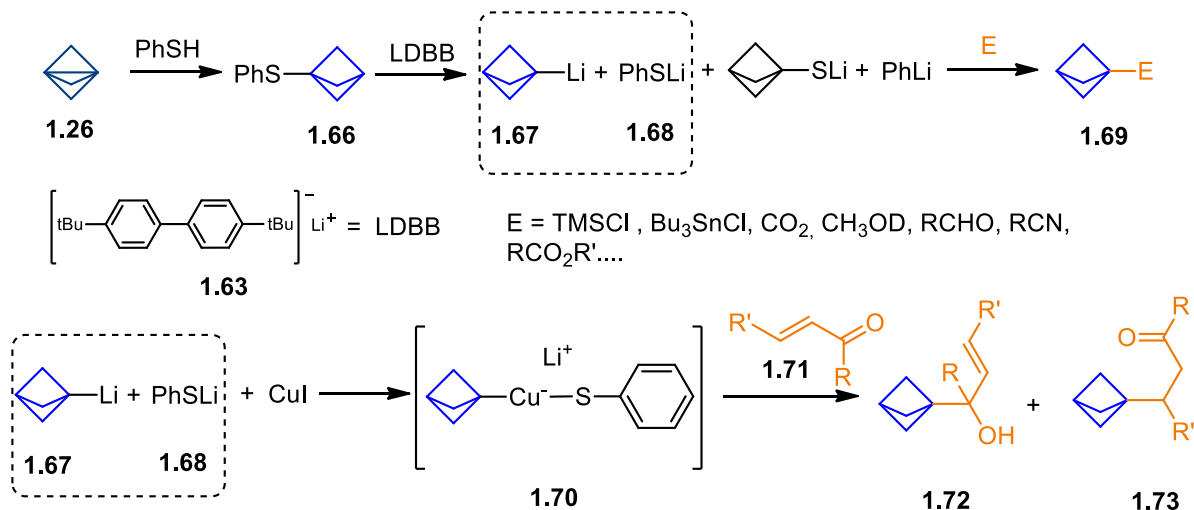
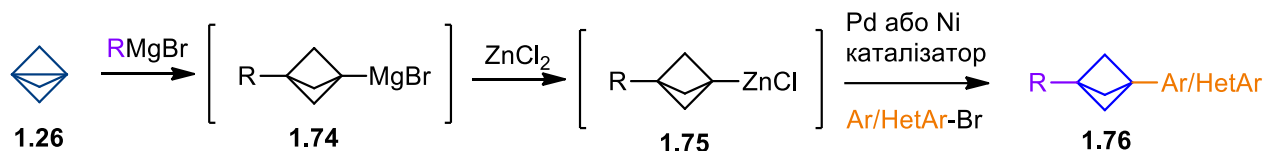


Схема 1.16. Розкриття [1.1.1]пропелану та функціалізація ВСР через отримання моно літійового інтермедіату за Вайбергом [41, 98].

Розвиток підходу до ВСР-магнійорганічних інтермедіатів Цайміс відновив через десятиліття: перший опублікований протокол Pd-каталізованого крос-сполучення ВСР-металу **1.74** із арилгалогенідами з'явився в 1999 році [99], в свою чергу А. де Мейєре (A. de Meijere, 2000) [100] розширив підхід на Ni- та Pd-каталізоване сполучення для серії рідкокристалічних 1,3-діарил-ВСР. Тривалий час реакції (3–7 діб) обмежував практичність, поки П. Кнохель (P. Knochel, 2017) [101] не оптимізував протокол, скоротивши час до 45 хв при 100 °C у запаяній

системі; трансметалювання ZnCl_2 **1.75** та Pd-каталізоване крос-сполучення за Негіші дали 17 1,3-діарил-ВСП **1.76** з виходами 43–91% (схема 1.17).



R = tBu, Cy, iPr, Ph....

Схема 1.17. Концепція ВСП-металоорганічного крос-сполучення [99–101].

Подальше розширення підходу [64] реалізовано через 1,3-дифункціоналізацію пропелану без перехідно-метального каталізу (схема 1.18): розкриття пропелану ArMgBr з подальшим приєднанням утвореного ВСП-магнійгалогеніду **1.77** до алкенілборонового естеру **1.78** (LiCl необхідний як критична добавка, підвищувала вихід з 53% до 89%) та олефінуванням **1.79** за Цвайфелем (I_2/NaOMe). Синтезовано >35 1,3-арил-(Z)-вініл-ВСП **1.80** з виходами 41–94% (типово 70–85%) та винятковою Z-селективністю (>95:5), масштабування 3,0 ммоль — 89% [64].

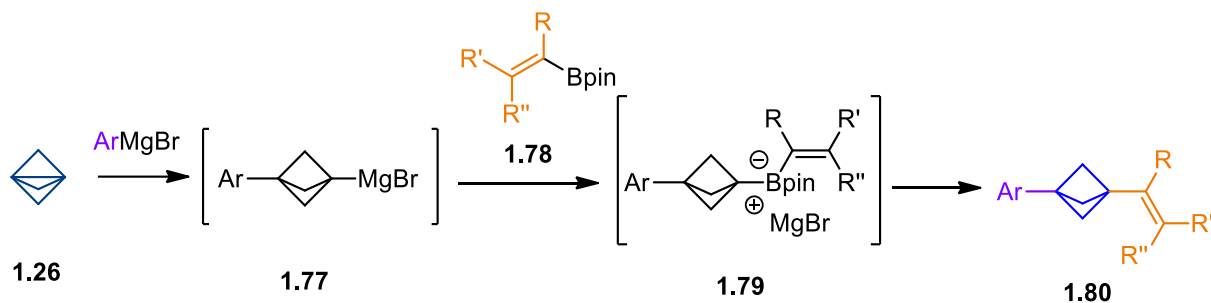
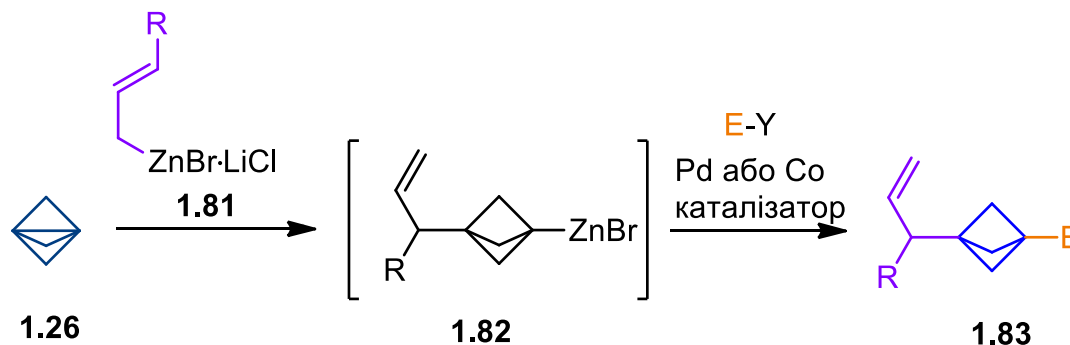


Схема 1.18. 1,3-олефінування [1.1.1]пропелану за Аггарвалом [64].

Перенесення стратегії на цинкорганічні реагенти здійснив П. Кнохель (P. Knochel, 2020) [63]: пряме регіоселективне розкриття [1.1.1]пропелану **1.26** алілцинковими галогенідами та цинковими енолями **1.81** (з кетонів, естерів та нітрilів) генерує ВСП-цинкові інтермедіати **1.82**, які перехоплюються широким спектром електрофілів *in situ* (ацилхлориди, сульфонотіоати, гідроксиламінобензоати, тозилціаніди, арил- та алілгалогеніди) – **1.83** [63]. Висока

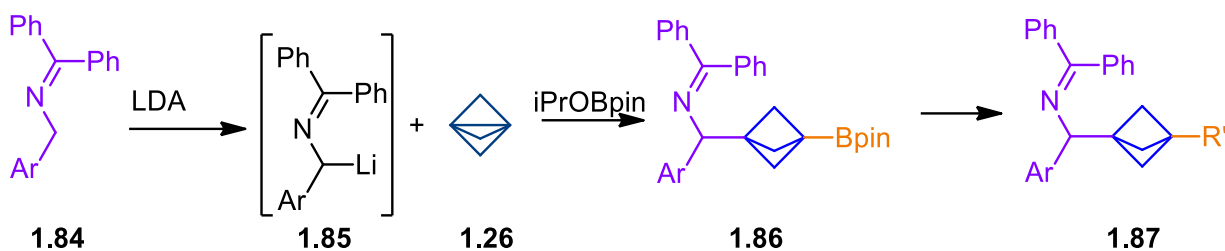
стабільність утворених цинкатів забезпечує толерантність до функціональних груп та однореакторний доступ до ВСР-похідних з вираженою регіоселективністю; як демонстрація — біоізостер опіюїду петидину одержано в одну стадію з виходом 95% [63]. Така регіоселективність раціоналізована DFT-розрахунками (нерівноважний доступ до C1 vs C3) [63] (схема 1.19).



E = Ar, Het, алліл, C(O)R, SR, NR₂, CN

Схема 1.19. Розкриття [1.1.1]пропелану цинкорганічними реагентами за Кнохелем [63].

Одностадійне аніонне розкриття пропелану з борилуванням запропонував П. Волш (P. Walsh, 2021) [102]: N-бензилкетиміні **1.83** депротонувалися LDA до 2-азаалільних аніонів **1.84**, які атакували [1.1.1]пропелан **1.26** з *in situ* перехопленням ВСР-карбаніона пінаколбораном (схема 1.20). Синтезовано 16 бензиламін-ВСР-боронатів **1.85** з виходами 35–74%, масштабування до 5,0 ммоль — 1,8 г (73%) [102]. Принциповим розвитком стало пряме Pd-каталізоване крос-сполучення отриманих ВСР-боронатів з арилбромідами без попереднього стехіометричного літіювання боронату, що вперше забезпечило толерантність до чутливих до сильних основ замісників (галогени, N-гетероцикли) і модульний доступ до ВСР-аналогів діарилметанамінів **1.87** [102].

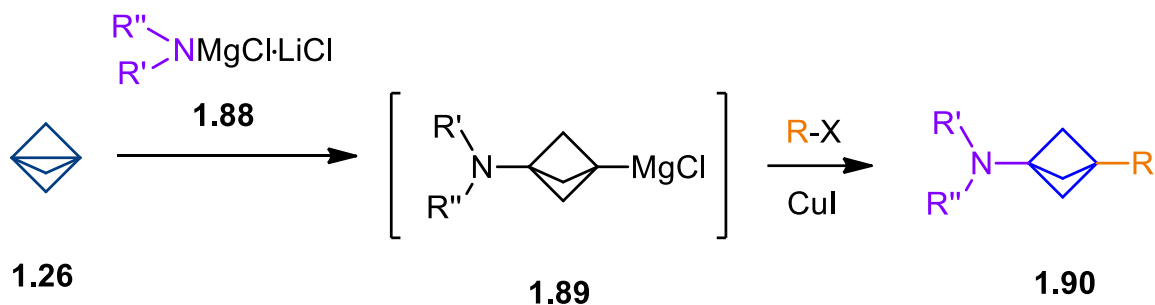


$\text{R}' = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{HetAr}$

Схема 1.20. Аніонне розкриття [1.1.1]пропелану 2-азаалільними аніонами з борюванням за Волшем [102].

Усі розглянуті вище приклади стосувалися С-нуклеofilів; першим прецедентом приєднання N-нуклеofilів до пропелану стала робота Ф. Барана у 2016 році [61], що концептуалізувала підхід «амінування з вивільненням напруження» (*strain-release amination*) (схема 1.22) — пряме введення ВСР-каркасу у структуру лікарських засобів на фінальних етапах синтезу. Принципова новація — генерація магнієвих амідів **1.88** («турбо-амідів») *in situ* дією турбо-реактиву Грін'єра Кнохеля ($\text{i-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$) на вторинні аміни. На відміну від класичних літєвих амідів, магнієві аналоги забезпечували значно вищу толерантність до функціональних груп при атаці на інвертований зв'язок [1.1.1]пропелану **1.26**. Синтезовано 29 N-ВСР-похідних з виходами 12–84%. Метод відтворювано масштабовано (напрацювання 30 г ВСР-аміну), а застосування феніллітію для генерації стабільних розчинів пропелану спростило роботу з нестабільним реагентом [61].

Розвиток стратегії здійснив Дж. Глісон (J. Gleason, 2019) [103]: послідовне додавання магнієвих амідів **1.88** до [1.1.1]пропелану **1.26** з *in situ* перехопленням металованого ВСР-інтермедіату **1.89** алкілгалогенідами за CuI -каталізу (каталітичне продовження класичного купратного алкілювання Вайберга [98]) дало 27 прикладів *one-pot* аміноалкілювання **1.90** — прямий доступ до несиметричних 1-аміно-3-алкіл-ВСР без окремої стадії функціоналізації С3-положення [103] (схема 1.21).



$\text{R}', \text{R}'', \text{R} = \text{Alk}$

Схема 1.21. Приєднання магнієвих амідів до [1.1.1]пропелану та подальша функціоналізація отриманих інтермедіатів [61, 103].

Нуклеофільні методи забезпечили надійний доступ до ВСР-металоорганічних інтермедіатів, проте їхня чутливість до вологи, обмежена толерантність до електрофільних функціональних груп та необхідність стехіометричних кількостей металоорганічних реагентів стимулювали пошук каталітичних альтернатив, розглянутих у наступному підрозділі.

1.5.3. Фоторедокс-каталіз

Фоторедокс-каталіз реалізує одностадійне розкриття інвертованого зв'язку пропелану (перетворення типу I) через селективну генерацію радикалів із функціоналізованих прекурсорів у м'яких умовах видимого світла. На відміну від класичних методів (пункт 1.5.1), де генерація радикалів потребувала термічного ініціювання або прямого UV-фотолізу, фоторедокс-каталітичні системи забезпечують безпрецедентну толерантність до широкого спектра функціональних груп.

Перший загальний фоторедокс-каталітичний маршрут до ВСР-похідних запропонував Е. Андерсон [78]: реакцію проводили з іридєвим фотокаталізатором *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (2,5 мол.%) під опроміненням синіми LED у *t*-BuCN при 25 °C (схема 1.22). Цей підхід уперше залучив (гетеро)арилйодиди, бензильні йодиди та α -галогенкарбоніли — субстрати, недоступні в умовах класичного Et_3B -ініціювання.

1.26

1.91

$\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{HetAr}$

$\text{fac-Ir(ppy)}_3 =$



Іридієві фотокаталізатори згодом доповнили доступнішими органічними аналогами. Застосування карбазольного каталізатора 4CzIPN для α -амінобіциклоалкілювання [76] передбачало одноелектронне окиснення N-арильованих амінів **1.92** синіми LED (440 nm) генерувало нуклеофільні α -амінорадикали **1.93**, які приєднувалися до [1.1.1]- та [3.1.1]пропеланів (схема 1.23). Синтезовано 28 α -аміно-BCP **1.94** та α -аміно-BCNep (біцикло[3.1.1]гептан) з виходами 20–82%, включаючи пізню функціоналізацію алкалоїду нікотину; в прямому конкурентному експерименті вперше кількісно порівняно реакційну здатність двох пропеланів: [1.1.1]пропелан реагував у $\sim 3,9$ разів швидше за [3.1.1]пропелан, що корелює з вищим напруженням інвертованого зв'язку першого [76].

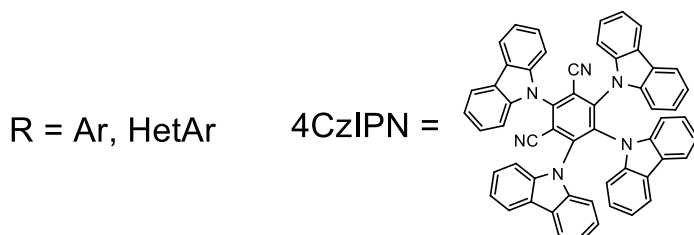
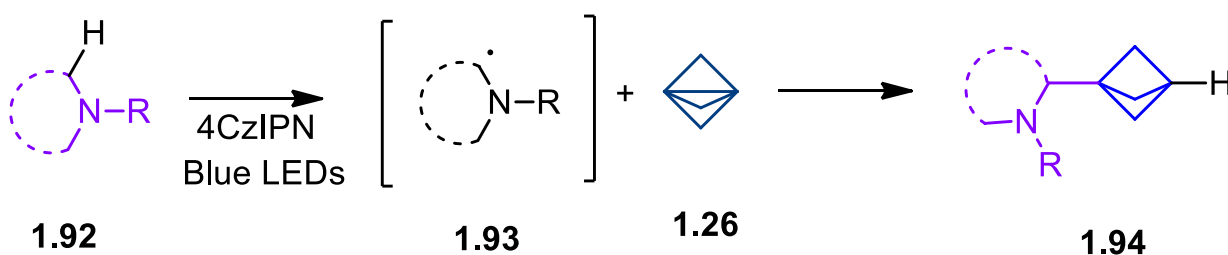
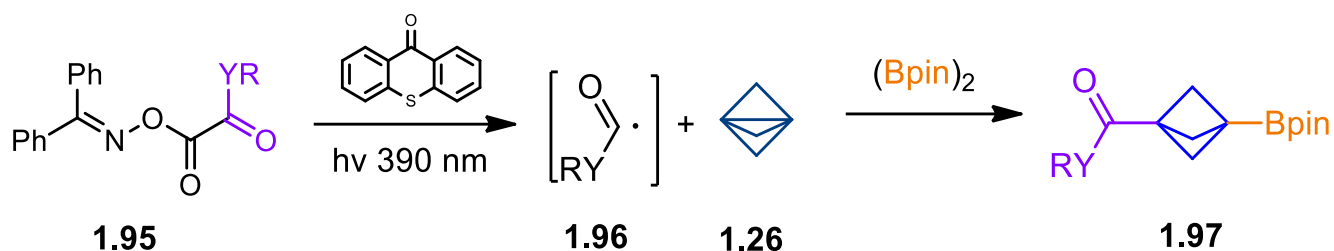


Схема 1.23. α -Аміно-біциклоалкілювання [1.1.1]-пропелану за органофоторедокс-каталізу (4CzIPN, сині LED) [76].

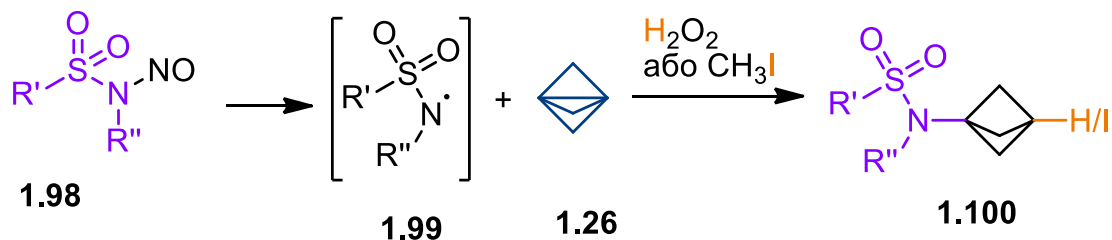
Принципово новий тип фотохімічної активації реалізував Г. Моландер (G. Molander, 2023) [104] через каталіз із перенесенням триплетної енергії (EnT, *energy transfer catalysis*): тіоксантон як фотосенсибілізатор під опроміненням LED 390 нм передавав триплетну енергію оксимовим естерам, ініціюючи їхній гомоліз і декарбоксилювання до ацильних радикалів, які атакували пропелан з перехопленням ВСР-радикала B_2pin_2 (схема 1.24). Синтезовано >30 1-ацил-3-борил-ВСР з виходами 21–83%; вихід чітко корелював із триплетною енергією каталізатора: заміна каталізатора на аналог із нижчою триплетною енергією (E_T від 65,5 до 60,1 ккал/моль) знижувала вихід з 81% до 27%, а каталізатори з $E_T < 60$ ккал/моль були неактивні [104]. Метод було застосовано для пізньої функціоналізації аторвастатину, флуоксетину та амоксапіну.



Y = C, N, O

Схема 1.24. Приклад ЕнТ-каталізу функціоналізації [1.1.1]пропелану [104]

С. Цзян (X. Jiang, 2025) [105] розвинув застосування ЕнТ-каталізу для прямого **сульфонамідування** пропелану: N-нітрозосульфонаміди під дією фотокаталізатора генерували сульфонамідні радикали, які атакували [1.1.1]пропелан з подальшим перехопленням ВСП-радикала, забезпечивши прямий доступ до С3-заміщених ВСП-сульфонамідів — фармакофорного мотиву, раніше недоступного через пряму функціоналізацію пропелану (схема 1.25).



R', R'' = Alk

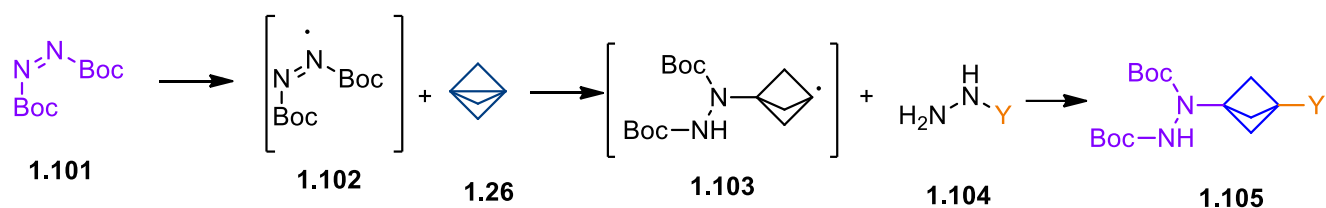
Схема 1.25. Приклад ЕнТ-каталізу функціоналізації [1.1.1]пропелану [104, 105]

Група Г. Моландера (G. Molander, 2022–2023) суттєво розширила арсенал мультикомпонентної 1,3-дифункціоналізації пропелану — від синергетичного Ni/Ir-фоторедокс-каталізу [106, 107] до безметалевого полярно-узгодженого борилування [77]; детальний аналіз цих стратегій наведено у пункті 1.5.4.

1.5.4. Мультикомпонентні реакції та 1,3-дифункціоналізація

Описані у попередніх підрозділах двокомпонентні радикальні та нуклеофільні приєднання до пропелану вводять лише один цільовий замісник на інвертований зв'язок C1–C3, тоді як друге місткове положення набуває функціонального «тримача» (галоген, Brin, метал), доопрацювання якого потребує окремої стадії. Мультикомпонентні реакції принципово змінюють цю парадигму, дозволяючи конструювати два цільові (а не проміжні) зв'язки і безпосередньо генерувати несиметричні 1,3-дизаміщені ВСР із максимальною атомною економією.

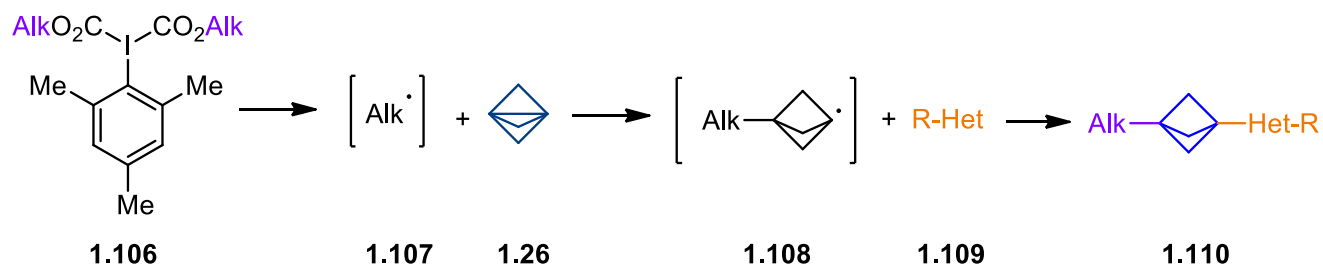
Історично значущий прецедент one-pot мультикомпонентної функціоналізації [1.1.1]пропелану реалізував Дз. Канадзава (J. Kanazawa, 2017) [108]. Він провів перше трикомпонентне карбоамінування під дією каталізатора Fe-фталоціаніну з t-BuOOH, Cs₂CO₃ та DtBAD **1.010**: азодикарбоксилатний радикал **1.102** атакував [1.1.1]пропелан **1.26** із розкриттям інвертованого зв'язку C1–C3, утворений ВСР-радикал **1.103** перехоплювали різноманітні арил- та алкілгідрозини **1.104**, що дало бібліотеку понад 20 1,3-N,N'-дифункціоналізованих ВСР-гідрозинів **1.105** (виходи 38–72%); метилестерне похідне масштабовано на >1 г, а деблокада та відновлення отриманих гідрозинів давали відповідні ВСР-аміни [108]. DFT-розрахунки пояснюють, що C–N-зв'язування з азодикарбоксилатом кінетично переважає над приєднанням ВСР-радикала до наступної молекули пропелану на 3,6 ккал/моль, що є фізичною основою пригнічення олігомеризації [108]. Цей принцип кінетичного перехоплення ВСР-радикала C-/N-/B-акцепторами став основою наступних мультикомпонентних протоколів 2020–2023 рр. (схема 1.26).



Y = COOMe, Alk, Ar, HetAr

Схема 1.26. Трикомпонентне карбоамінування [1.1.1]пропелану за Канадзавою [108].

Д. Мак-Міллан (D. MacMillan, 2020) [109] запропонував мідь-іридієву фоторедокс-каталітичну платформу для одностадійної 1,3-дифункціоналізації [1.1.1]пропелану, що забезпечила доступ до ВСР-амінів, ВСР-тіоестерів та ВСР-фосфонатів через каскадне Cu/Ir-каталізоване радикальне приєднання з подальшим перехопленням N-, P- та S-нуклеофілами; робота продемонструвала залучення трьох гетероатомних класів нуклеofilів у єдину одностадійну операцію та задала вектор подальшого розвитку мультикомпонентного підходу на C-нуклеофіли (схема 1.27).



Het = N, P, S

R = Alk, Ar, HetAr

Схема 1.27. Мідь-іридієва фоторедокс-каталітична 1,3-дифункціоналізація [1.1.1]пропелану за Мак-Мілланом [109].

Двокаталітичний Ni/Ir-фоторедокс-каталіз для мультикомпонентної дикарбофункціоналізації пропелану вперше реалізував Г. Моландер (G. Molander, 2022) [106]. Загальний протокол мультикомпонентного арилювання поєднував

арилбромід **1.112**, [1.1.1]пропелан **1.26** та третинний алкілтрифлуороборат калію **1.111** за наявності іридієвого фотокаталізатора та Ni-крос-сполучного каталізатора (схема 1.28). Механізм базується на кінетичній диференціації — фотокаталітично згенерований третинний алкільний радикал необоротно атакує інвертований зв'язок пропелану, а утворений ВСП-радикал перехоплюється Ni^0 -комплексом із подальшим крос-сполученням, генеруючи два нові С–С зв'язки за одну стадію [106]. Синтезовано >45 ВСП-похідних з виходами 28–82%; масштабування — 1,0 г (76%); обмеженням залишалася неможливість залучення електронозбагачених і неактивованих арилбромідів та вторинних радикалів [106]. Розширення протоколу на ацилхлориди здійснив він же у 2022 [110]: аналогічний Ni/photoredox-каскад з $\text{R}_3\text{C}-\text{BF}_3\text{K} + \text{ArCOCl}$ дав >45 несиметричних 1,3-дизаміщених ВСП-кетонів з виходами 28–64%; отримані кетони далі диверсифікували перегрупуваннями (Баєр–Віллігер — 76% естера, Бекман — 81% амід, Віттіг — 75% алкену), що значно розширило препаративну значущість методу [110] (схема 1.28).

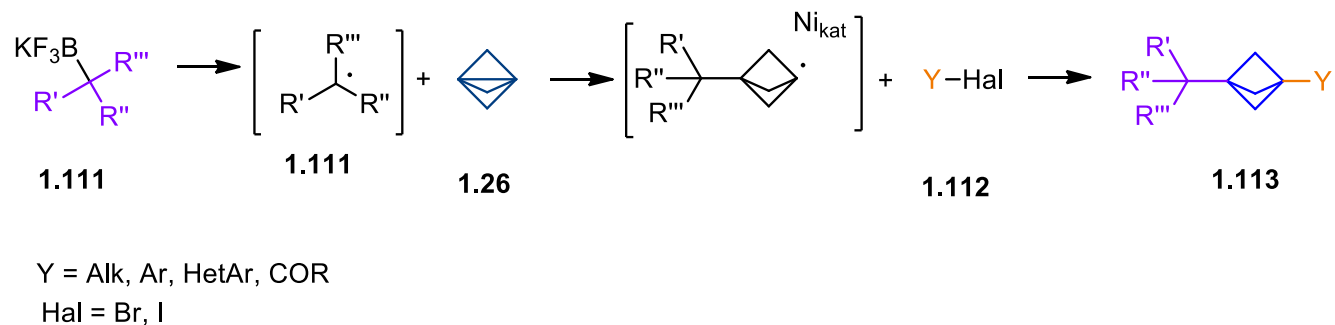


Схема 1.28. Загальна стратегія двокаталітичної Ni/Ir-фоторедокс дикарбофункціоналізації [1.1.1]пропелану за Моландером [106, 110].

Обмеження попередніх Ni/Ir-протоколів — залучення лише третинних радикалів — той самий колектив подолав у 2023 р. [107]. Вони описали десульфонілююче гетероарилування за іридієвого фоторедокс-каталізу (без нікелевого крос-сполучного каталізатора) залучило також первинні та вторинні радикали, давши доступ до понад 50 ВСП-гетероарилів (21–86%) з

диференційованих джерел (алкілтрифлуороборати **1.114** для третинних/вторинних, алкілсилікати **1.118** для первинних, флуороалкілсульфіати для $-\text{CF}_2\text{H}/-\text{CF}_3$) [107] (схема 1.29).

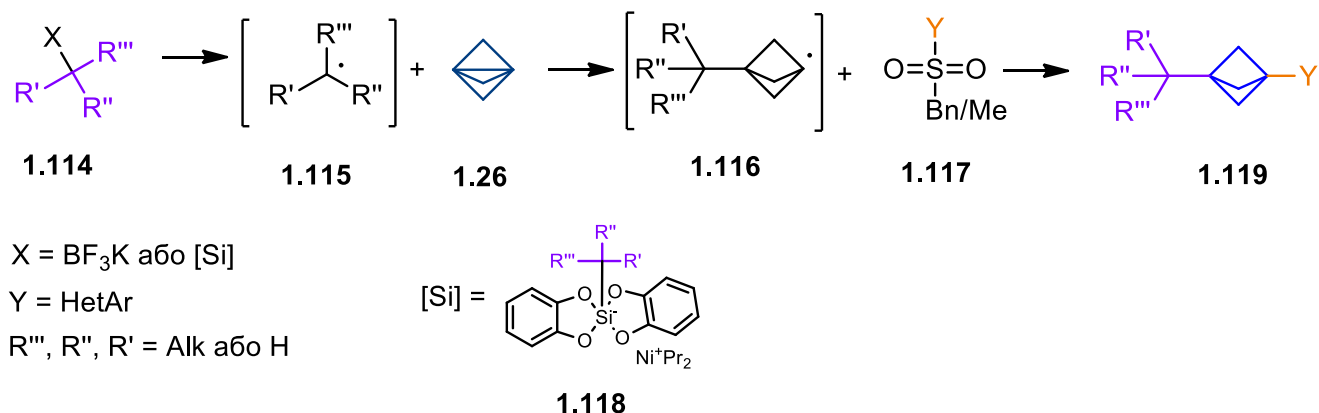
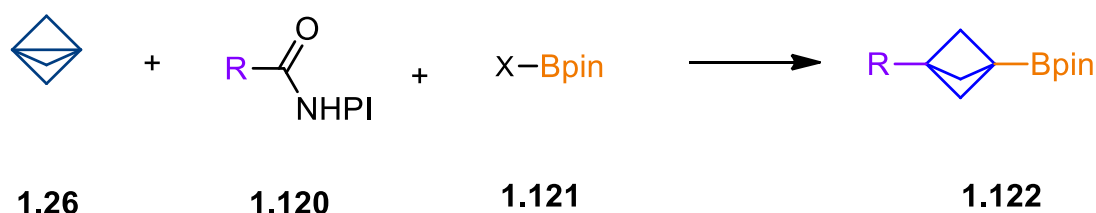


Схема 1.29. Загальна стратегія двокаталітичної Ni/Ir-фоторедокс дикарбофункціоналізації [1.1.1]пропелану за Моландером [106, 110].

Безметалеву альтернативу металокаталітичним системам запропонувала та сама група Моландера у 2022 [77]. Полярно-узгоджене борилювання використовувало кінетичну перевагу приєднання алкільних радикалів до пропелану над прямим борилюванням V_2pin_2 , завдяки чому утворений ВСП-радикал ефективно перехоплювався електронозбагаченим V_2pin_2 (схема 1.30). Синтезовано ~80 ВСП-боронатів **1.122** (20–89%, масштабування до 1,24 г), що конвертувалися в BF_3K -солі та залучалися авторами до фоторедокс-трансформацій (відновлювальне гідроалкілювання, реакція Мініші, амінування Чан–Лама); здатність ВСП-боронатів до крос-сполучення Сузукі–Міяури підтверджена попередніми роботами [77].



R = Alk, Ar, HetAr

X = pinB- або PhMe₂Si-

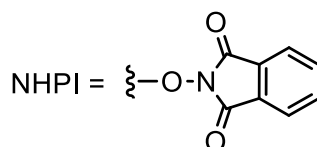
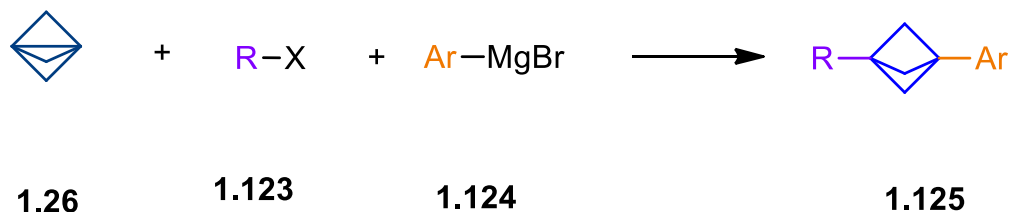


Схема 1.30. Безметалева мультикомпонентна функціоналізація [1.1.1]пропелану за Моландером [77].

Fe-каталізовану мультикомпонентну дикарбофункціоналізацію реалізував О. Гутьєррес (O. Gutierrez, 2022) [111]: поєднання алкілгалогеніду **1.123**, [1.1.1]пропелану **1.26** та арилмагнійгалогеніду **1.124** за каталізу системою FeCl₂/бісфосфіновий ліганд забезпечило одностадійний доступ до несиметричних алкіл-BCP-арил **1.125** (схема 1.31). Особливістю методу є введення дифлуороалкільних фрагментів — поширених у медичній хімії мотивів для тонкого налаштування фізико-хімічних властивостей молекул [111].



R = Alk

X = I, Br, Cl

Схема 1.31. Fe-каталізована мультикомпонентна 1,3-дикарбофункціоналізація [1.1.1]пропелану за Гутьєрресом [111].

Таким чином, мультикомпонентні стратегії (пункт 1.5.4) забезпечили прямий одностадійний доступ до структурно різноманітних несиметричних 1,3-дизаміщених BCP — кетонів, боронатів, гетероарилів та аренів. Натомість

двокомпонентні протоколи розкриття пропелану (пункти 1.5.1–1.5.3) зазвичай дозволяють за одну операцію сформувати ВСР-каркас із функціональним «тримачем» на одному з вузлів (ВСР-I, ВСР-[M]); для введення другої групи при С3 такі інтермедіати потребують подальшої селективної модифікації — стехіометричної (літій-галогенний обмін, пункт 1.5.5) або каталітичної (крос-сполучення, пункт 1.5.6).

1.5.5. Літій-галогенний обмін та перехоплення електрофілом

Найпростішим і хронологічно першим методом вузлової функціоналізації ВСР-галогенідів (Br та I) (перетворення типу II) є прямий літій-галогенний обмін з подальшим перехопленням утвореного ВСР-літійорганічного інтермедіату електрофілом. Метод не потребує каталізатора, використовує комерційно доступний *t*-BuLi та забезпечує прямий доступ до широкого спектру ВСР-будівельних блоків із функціональною групою безпосередньо при вузловому атомі С3 (схема 1.32).

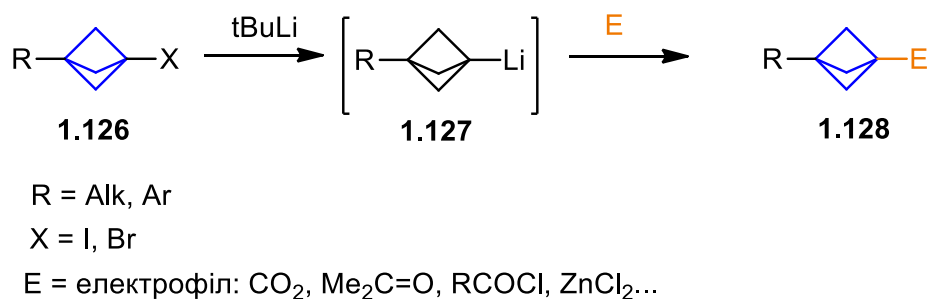


Схема 1.32. Літій-галогенний обмін як платформа функціоналізації С3 ВСР [78, 100].

Е. Делла (E. W. Della, 1994) [112] системно дослідив обробку алкіл-ВСР-йодидів *tert*-бутиллітієм (2 екв., Et₂O/пентан 3:1, –78 °С, 10 хв) з подальшим перехопленням електрофілом. Обробка феніл-ВСР-йодиду Me₃SiCl та Me₃SnCl давала відповідні силан (92%) та станан (89%) зі збереженням каркасу. Водночас виявлено важливе обмеження: для субстратів з електроноакцепторними або елімінаційно-лабільними замісниками при С1 (MeO-, Br-, I-) літій-галогенний

обмін відбувається, проте утворений вузловий ВСП-літій зазнає швидкого внутрішньомолекулярного 1,3-елімінування — відщеплення аніону замісника при протилежному вузлі з утворенням центрального зв'язку C1–C3 та регенерацією [1.1.1]пропелану (порівн. підрозділ 3.4.2). Прямим проявом цього шляху є препаративно корисне карбоксилювання 1,3-дигалоген-ВСП **1.129**: елімінування до [1.1.1]пропелану **1.26** з наступним приєднанням *t*-BuLi **1.130** та перехопленням діоксидом вуглецю давало *tert*-бутил-ВСП-карбонову кислоту **1.131** (85%) [112] (схема 1.33).

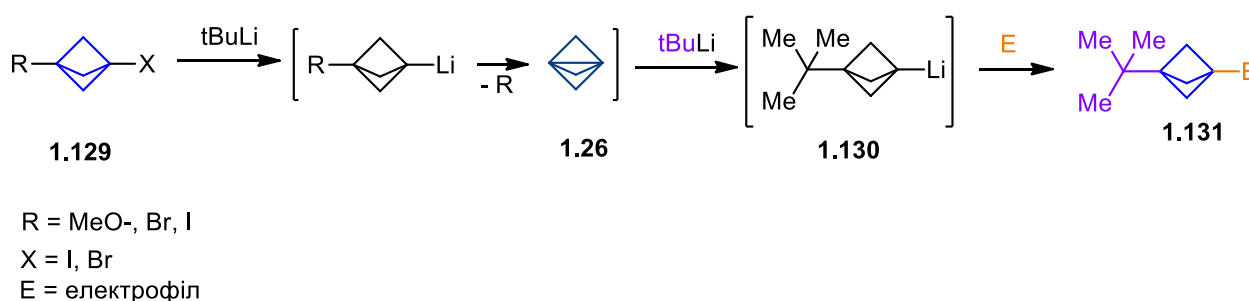


Схема 1.33. Літій-галогенний для електроноакцепторних замісників ВСП-галогенідах [78, 100, 112].

Метод бере початок від роботи того ж Делли у 1988 [113], який уперше реалізував літій-галогенний обмін на Ph-ВСП-Br з наступним карбоксилюванням ($^{13}\text{CO}_2$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$), отримавши ^{13}C -мічену Ph-ВСП- CO_2H (60%). Далі Міхль у 1992 [114] застосував цей самий протокол для Ph-ВСП-I (52%) як будівельного блоку для синтезу [*n*]стафанів.

Найбільш систематичне дослідження субстратного обсягу виконано у оглядовій статті [100]. Для серії алкіл-ВСП-йодидів порівняно два методи літіювання: (а) пряме літіювання *t*-BuLi (Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$) через літій-галогенний обмін та (б) відновне літіювання 4,4'-ді-*т*-рет-бутилбіфенілідом літію (LiDBB, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$). Перший (*t*-BuLi) загалом давав кращі виходи. Перехоплення ВСП-Li електрофілами охоплювало: $\text{CO}_2 \rightarrow$ карбонові кислоти (44–97%), $\text{Me}_2\text{C}=\text{O} \rightarrow$ третинний спирт (52%), хлорангідриди кислот $\rightarrow$ кетони (74–79%), $\text{Me}_3\text{SiCl} \rightarrow$

силан (78%), нітрили $\rightarrow$ кетони (17–78%); обробка метанолом давало незаміщений ВСП (93%). Крім того, трансметалювання ВСП-Li на цинк (ZnCl_2 , ~кількісно) з подальшим Pd- або Ni-каталізованим крос-сполученням з арилгалогенідами $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ відкрило доступ до 1,3-діарил-ВСП та рідкокристалічних матеріалів [100].

В роботі Адкока [36] описано карбоксилювання ВСП-Li, генерованого з CF_3 -ВСП-I (84%), а також уперше реалізовано електрофільне флуорування ВСП-Li *N*-флуорбензенсульфонімідом (NFSI, 13%) — перший приклад введення атому F безпосередньо до вузлового C через літій-галогенний обмін.

У роботі Андерсона [78] продемонстровано, що ВСП-йодиди, отримані вищезазначеними методами розкриття пропелану, є безпосередніми прекурсорами ВСП-Li: літіювання (*t*-BuLi, Et_2O , -78°C) з подальшим карбоксилюванням (CO_2 , 73%). О. Григоренко (О. Grygorenko, 2017) [115] застосував цю саму двостадійну послідовність (літіювання $\rightarrow$ карбоксилювання, ВСП-I $\rightarrow$ ВСП-Li $\rightarrow$ ВСП- COOH) як рутинну препаративну операцію на масштабі 14,7 г для отримання альдегідних прекурсорів клік-хімічних субстратів, що підтвердило мультиграмову масштабованість методу.

Таким чином, послідовність ВСП-I $\rightarrow$ ВСП-Li $\rightarrow$ ВСП-E, де E — електрофіль, є одним із найуніверсальніших методів введення функціональних груп при вузловому атомі C3. Обмеженнями залишаються вимога кріогенних умов (-78°C), чутливість до ретро-фрагментації каркасу за наявності електроноакцепторних замісників при C1 (підрозділ 3.4.2) та стехіометричне використання *t*-BuLi. У розділі 4 цієї дисертації реалізовано найширший на сьогодні спектр електрофілів ($\text{AcN}(\text{OMe})\text{Me}$, $(\text{iPrO})\text{Bpin}$, DtBAD, SO_2 , C_2Cl_6 , $\text{C}_2\text{Br}_2\text{F}_4$, EtOCHO , CO_2 , MeOH, CD_3OD).

1.5.6. Каталітичне крос-сполучення ВСР-будівельних блоків

Якщо літій-галогенний обмін (пункт 1.5.5) вимагає стехіометричного $t\text{-BuLi}$ та кріогенних умов, каталітичне крос-сполучення за участю перехідних металів реалізується на **другій стадії** послідовності пропелан $\rightarrow$ ВСР-інтермедіат (ВСР-[M] або ВСР-I) $\rightarrow$ цільовий ВСР-продукт (перетворення типу II), формуючи лише один новий зв'язок зі збереженням каркасу за м'яких умов. Прямі каталітичні трансформації самого [1.1.1]пропелану перехідними металами зі збереженням ВСР-каркасу залишаються мало розвиненим напрямом (механістичну картину подано у пункті 1.3.4, препаративний огляд — у пункті 1.5.8, де переважна більшість методів супроводжується зміною каркасу); натомість каталіз ефективно реалізується на готових ВСР-інтермедіатах у двох концептуально протилежних парадигмах.

Парадигма «ВСР як нуклеофіл» — генерація ВСР-[M] із пропелану та реаكتивами Грін'єра RMgX , RZnX та його подальше Ni- або Pd-каталітичне крос-сполучення з арилгалогенідами [99-101] — детально розглянута у пункті 1.5.2. Принциповим обмеженням залишається необхідність попереднього генерування ВСР-[M] *in situ*, що звужує сумісні функціональні групи.

Парадигма «ВСР як електрофіл» — використання ВСР-галогенідів (переважно йодиду) як партнера у крос-сполученні з широко доступними арильними/гетероарильними реаكتивами Грін'єра, термінальними алкінами та аніонними N-нуклеофілами — є концептуально протилежною та технологічно молодшою. Її розвиток став можливим лише після створення надійних і масштабованих радикальних методів синтезу ВСР-галогенідів (пункти 1.5.1, 1.5.3) і реалізується у трьох ключових випадках, наведених на Схемі 1.34.

Першим прикладом каталітичного крос-сполучення ВСР-йодиду стало фотоіндуковане Cu-каталізоване $\text{sp}^3\text{--sp}$ Сонагашира-сполучення під дією синіх LED (~ 450 нм) Г. Лаліча (G. Lalic, 2018) [116]: серед широкого набору алкілйодидів автори продемонстрували реакцію метокси-ВСР-йодиду з

термінальним алкіном (53%), що тривалий час залишалася єдиним прецедентом крос-сполучення ВСР-галогенідів [116].

Першим загальним методом використання ВСР-йодиду **1.132** як електрофіла стало Fe-каталізоване крос-сполучення за Кумадою з арил- та гетероарилмагнійгалогенідами **1.133** Е. Андерсона (E. Anderson, 2020) [117]: синтезовано 43 арил-/гетероарил-ВСР **1.134** з виходами 27–95%, масштабування — 1,00 г (90%) [117] (Схема 1.34).

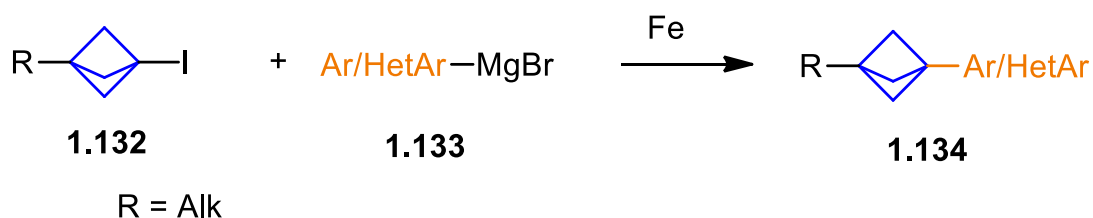


Схема 1.34. Fe-каталізоване Кумада крос-сполучення за Андерсоном [117].

Формування зв'язку C–N на вузловому атомі ВСР через каталітичне сполучення ВСР-йодиду **1.134** з нітрогеновмісними гетероциклами **1.136** (Cu-каталіз) запропонував Х. Гомес (J. Gómez, 2023) [118]: метод охоплює піридини, аніліни, індоли, лактами та сульфонаміди з виходами 40–70% і забезпечує перший загальний доступ до R-ВСР-N-гетероциклів **1.137** — раніше відомих лише з поодиноких прикладів [118] (Схема 1.35).

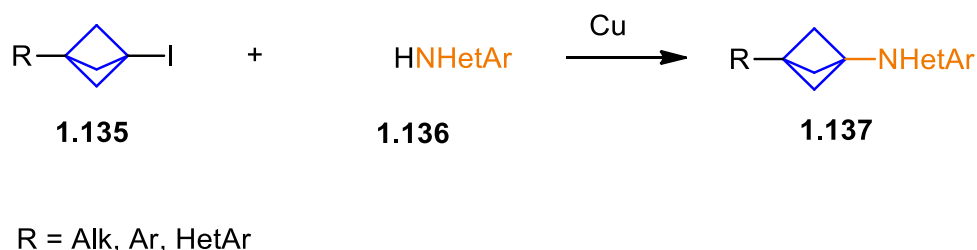


Схема 1.35. Cu-каталізоване аміно-крос-сполучення за Гомесом [118].

На відміну від ВСР-I та ВСР-металоорганічних інтермедіатів, альтернативні прекурсори — ВСР-карбонові кислоти (через RAE) та ВСР-BF₃K — дозволяють генерувати ВСР-радикали в каталітичних умовах без стадії галогенування. Ф. Баран (P. Baran, 2016) [119] першим застосував парадигму редокс-активних

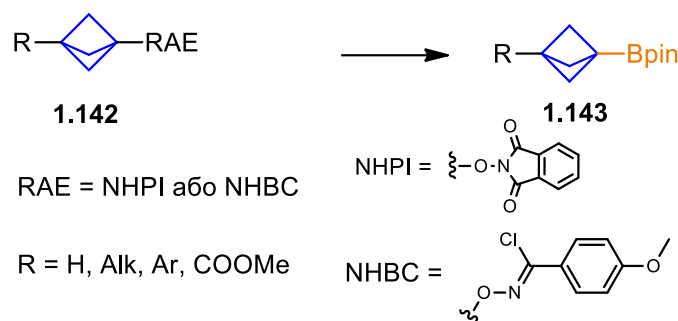


Схема 1.37. Підхід декарбоксилюючого борилювання ВСР-активованих естерів [122–124].

Безпосереднє формування цільового зв'язку при вузловому атомі ВСР **1.146**, на відміну від борилювання, що генерує інтермедіатний ВСР-Bpin, — забезпечують ще два типи прекурсорів: ВСР-сульфонілгідразид **1.144** залучено до Ni-каталізованого редокс-нейтрального крос-сполучення з (гетеро)арилгалогенідами **1.145** без зовнішніх окисників чи відновників [125], а ВСР-BF₃K **1.144** — до металафоторедокс-сполучення з арилгалогенідами **1.145** М. Ван Гейст / М. VanHeyst, 2020) [126], що стало першим використанням ВСР-боронатів **1.144** як радикальних попередників у крос-сполученні (схема 1.38).

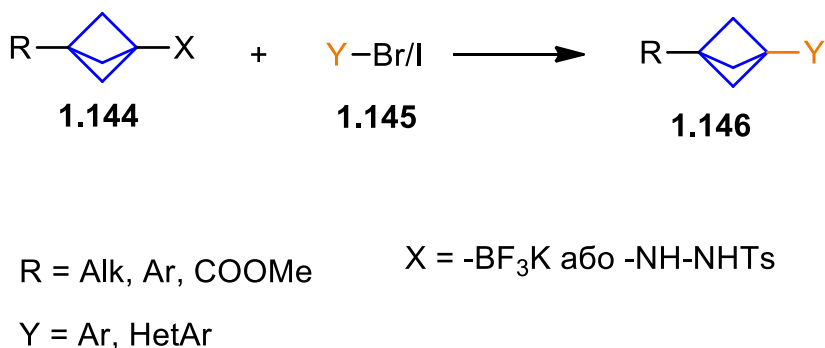


Схема 1.38. Альтернативні прекурсори для каталітичного крос-сполучення ВСР [125, 126].

Як літій-галогенний обмін (пункт 1.5.5), так і каталітичне крос-сполучення генерують рацемічні продукти; при потребі введення хіральных замісників ВСР-вмісні молекули потребують окремих стратегій стереоконтролю, розглянутих у пункті 1.5.7.

1.5.7. Енантіоселективна функціоналізація

Усі описані вище методи розкриття пропелану (типу I) та крос-сполучення ВСР-інтермедіатів (типу II) генерують рацемічні продукти. Водночас біоізостерна заміна ароматичних фрагментів на ВСР-каркас зберігає лінійну геометрію молекули, проте створює нові стереохімічні виклики: α -заміщені ВСР-похідні, що є аналогами хіральних бензильних систем, потребують контролю абсолютної конфігурації для повноцінного застосування у медичній хімії. До 2020 року доступ до енантімерно чистих ВСР-похідних обмежувався розділенням рацематів або використанням стехіометричних хіральних допоміжних груп — багатостадійними підходами з низькою атомною економією.

Перший каталітичний енантіоселективний синтез α -хіральних ВСР безпосередньо з [1.1.1]пропелану реалізував В. Аггарвал (V. Aggarwal, 2020) [127] через одnoreакторний підхід: розкриття [1.1.1]пропелану **1.26** ArMgBr **1.147**, трансметалювання на цинк **1.148** та Ir-каталізоване асиметричне алільне заміщення **1.149** (схема 1.32). Синтезовано 29 α -хіральних ВСР **1.150** з виходами 16–81% та ee 87–99% [127]. Обмеженнями залишилися інертність субстратів без суміжної π -системи та зниження ee для *орто*-замісників (схема 1.39).

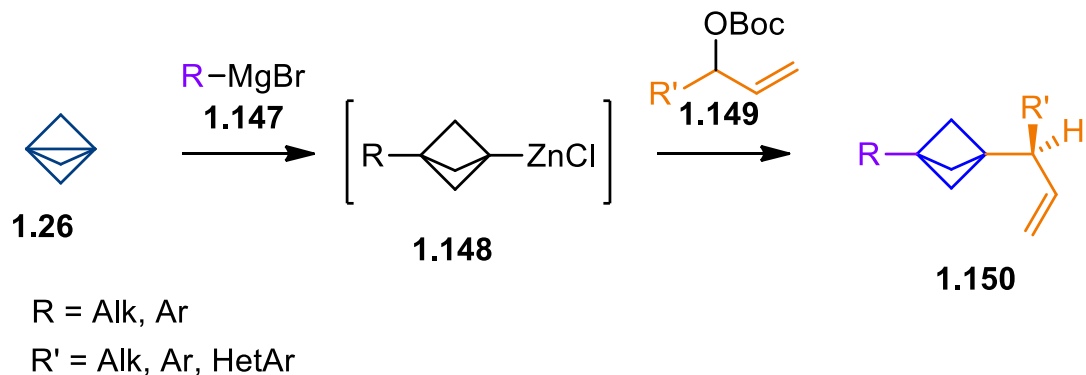


Схема 1.39. Каталітичний енантіоселективний синтез α -хіральних ВСР безпосередньо з [1.1.1]пропелану по Аггарвалу [127].

Альтернативний радикальний маршрут реалізував Е. Андерсон (E. Anderson, 2021) [128] через поєднання Ir-фоторедокс-каталізу, хірального органокаталізу

(діарилпролінол) **1.152** та перехоплення воднем (НАТ) з тіофенолом (схема 1.32): хіральний енамін **1.153**, згенерований з альдегіду **1.151** та діарилпролінольного каталізатора **1.152**, після одноелектронного окиснення стереоселективно атакував [1.1.1]пропелан **1.26** → **1.154**. Синтезовано 20 α-хіральних ВСР-спиртів **1.155** з виходами 25–99% та ee 64–98% [128]. Обмеженнями виявилися знижена ee (64%) для α-метильних замісників та падіння виходів для гетероароматичних субстратів (схема 1.40).

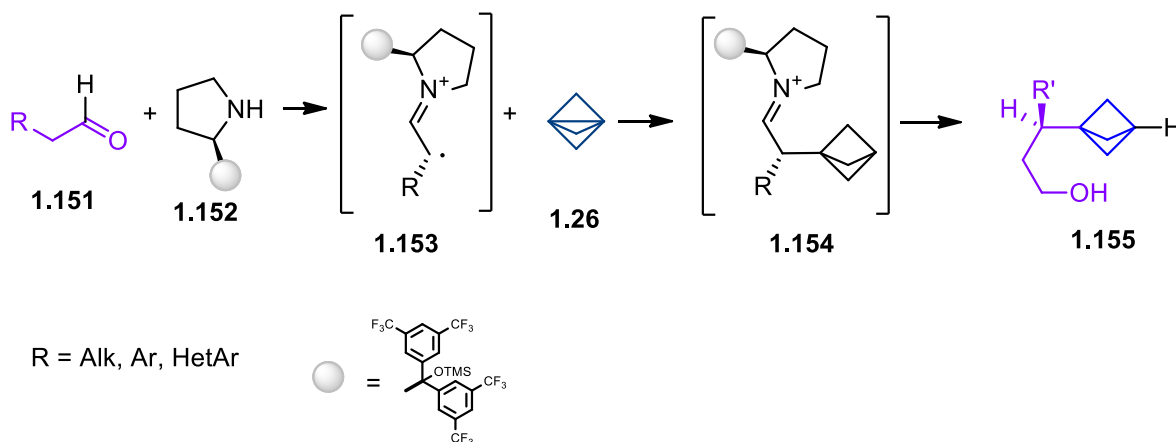


Схема 1.40. Каталітичний енантіоселективний синтез α-хіральних ВСР безпосередньо з [1.1.1]пропелану по Андерсону [128].

Діастереоселективний підхід запропонував П. Волш (P. Walsh, 2021) [130]: радикальне приєднання до [1.1.1]пропелану **1.26** з перехопленням ВСР-радикала хіральним мезитильним сульфініміном **1.156** → **1.157** (схема 1.41). Метод дозволив одержувати ВСР-метанаміни **1.158** з високою діастереоселективністю, що продемонстровано на синтезі ВСР-аналога левоцетиризину [130].

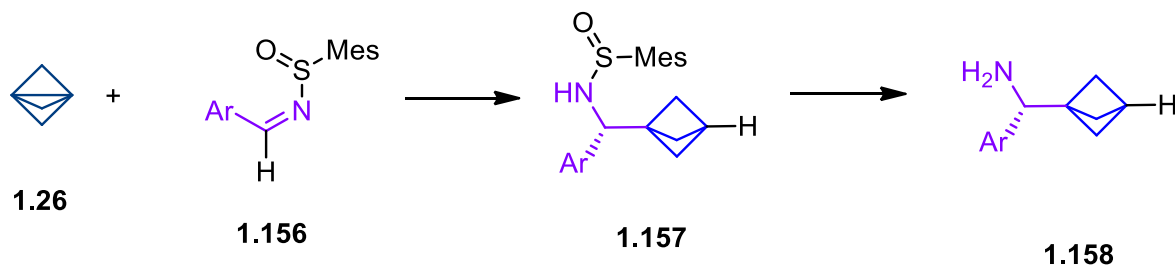


Схема 1.41. Діастереоселективний підхід отримання ВСР-метанамінів за Волшем [130].

Стратегію безметалевого асиметричного алільного алкілювання реалізував М. Фаньянас-Мастраль (M. Fañanás-Mastral, 2024) [129]: розкриття [1.1.1]пропелану **1.26** RMgBr **1.159** $\rightarrow$ **1.160** з подальшим Cu/NHC -каталізованим асиметричним алільним **1.161** заміщенням дало 21 α -хіральну ВСР-похідну **1.162** з виходами 43–97% та еє до 98:2 [129] (схема 1.42).

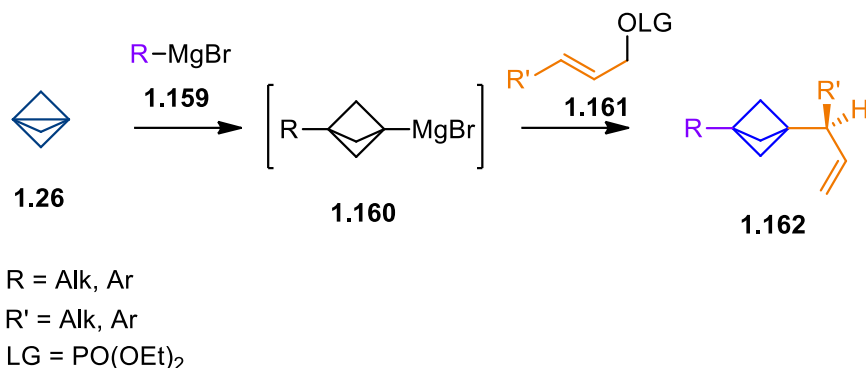


Схема 1.42. Стратегія безметалевого асиметричного алільного заміщення за Фаньянасом-Мастралем [129].

Незважаючи на швидкий прогрес, контроль стереохімії при функціоналізації ВСР залишається нерозв'язаною проблемою для більшості радикальних мультикомпонентних протоколів: усі описані методи вимагають або спеціалізованих каталітичних систем (Ir , NHC), або стехіометричних хіральних допоміжних реагентів, що обмежує їхній субстратний обсяг та масштабування. Зокрема, жоден з енантіоселективних протоколів не було масштабовано далі мілімолярного рівня (0,2–1,0 ммоль), що контрастує з потребами фармацевтичної індустрії у грамових і кілограмових кількостях хіральних ВСР-будівельних блоків.

1.5.8. Каталітичне розкриття пропелану зі зміною каркасу

Поряд із методами, що будують або зберігають ВСР-каркас (пункти 1.5.1–1.5.7), існує група каталітичних реакцій, у яких напружений каркас [1.1.1]пропелану (або похідних ВСР-1-олів) розкривається зі зміною каркасу: продуктами стають інші напружені 4-членні системи — метиленспіро[2.3]гексани, метиленциклобутани, циклобутанони, циклобутаноли, — а не ВСР. Для прямого

синтезу 1,3-дизаміщених ВСР ці методи непридатні; їх наведено тут лише для повноти препаративної картини хімії пропелану (механістику розкриття розглянуто у пункті 1.3.4).

Розкриття самого пропелану. Класичний приклад категорії — Ni-каталізоване розкриття В. Аггарвала (V. Aggarwal, 2019) [66]: [1.1.1]пропелан **1.26** координується з Ni(0) **1.163**, потім відбувається подвійне розщеплення двох С–С зв'язків каркасу **1.163** → **1.164** з утворенням нікель-карбенового інтермедіату **1.165**; перехоплення останнього олефіном **1.166** дає метиленспіро[2.3]гексани **1.167** (Схема 1.43).

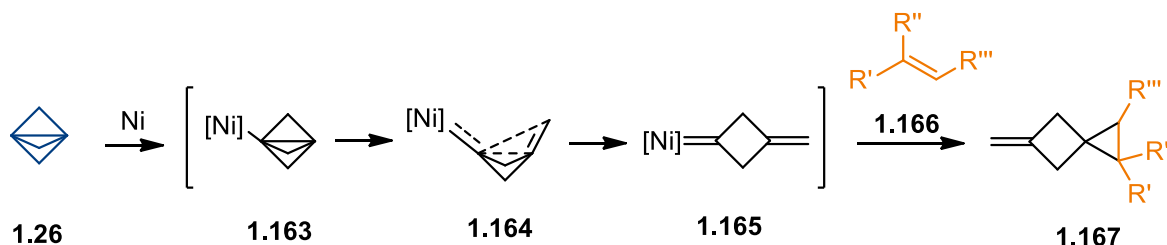


Схема 1.43. Ni-каталізоване розкриття пропелану за Аггарвалом [66].

Пропелан розкривають також за Cu- та фотокаталізу. Д. Харі (D. Hari, 2025) [69] здійснив Cu-каталізоване [2, 3]-сигматропне перегрупування з пропаргіл-/аліл-сульфідами та селенідами, де пропелан виступає попередником карбену, даючи аленізовані та алільовані метиленциклобутани, що слугують субстратами для подальших Cu-каталізованих перетворень [70, 71]. Споріднені перетворення — фотокаталітичне розкриття пропелану з діазосполуками [72] чи поєднання Бренстедівської кислоти з фоторедокс-каталізом [73] — ведуть до спіро-систем та 3,3-дизаміщених циклобутанолів.

Каталітичне розкриття ВСР-1-олів. Серія робіт групи Юя/Ма реалізувала розкриття ВСР-1-олів **1.168** зі зміною каркасу: Pd-каталізована арилативна функціоналізація ВСР-ОН з арилгалогенідами через β-С-елімінацію і 1,2-міграцію → циклобутанони **1.170** і β,γ-ненасичені кетони **1.169** (S. Yu, 2022) [67]; дивергентне розщеплення тих самих субстратів — під дією основи (→

циклобутанони **1.170**) або під Pd-каталізом ($\rightarrow$ α,β -ненасичені кетони **1.169**) [68] (Схема 1.44).

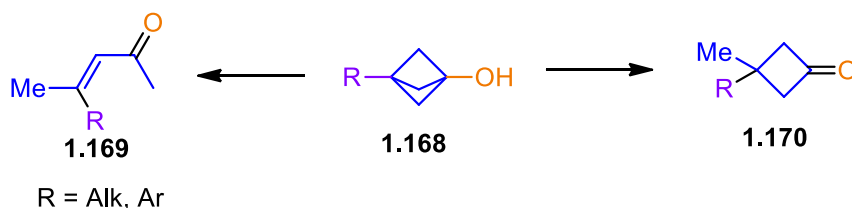


Схема 1.44. *strain-release*-розщеплення ВСР-1-олів зі зміною каркасу

На фоні цієї нестабільності ВСР-алкоксидів класичний синтез Вільямсона ВСР-етерів ($\text{BCP-O}^- + \text{R-X}$ у присутності основи) неможливий (вони ж і розкривають каркас за [68]); С. Ма (Х. Ма, 2025) [75] обійшов цю пастку, активувавши ВСР-спирт **1.171** трихлороацетимідатом **1.172** у кислотних умовах — і одержав ВСР-етери **1.173** зі збереженням каркасу (єдиний приклад збереження каркасу в цьому пункті) (схема 1.45).

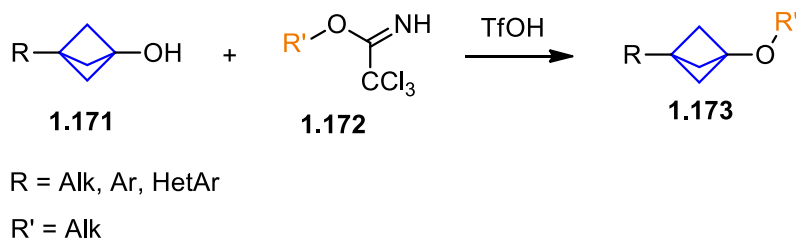


Схема 1.45. Синтез ВСР-етерів зі збереженням каркасу через трихлороацетимідат у кислотних умовах [75].

Отже, ця група методів розширює доступ до споріднених 4-членних систем, але не до самих ВСР.

Таким чином, арсенал методів функціоналізації вузлових положень C1/C3 — від класичного радикального приєднання (пункт 1.5.1) через нуклеофільне розкриття (пункт 1.5.2), фоторедокс-каталіз (пункт 1.5.3) та мультикомпонентну дифункціоналізацію (пункт 1.5.4) до літій-галогенного обміну (пункт 1.5.5), каталітичного крос-сполучення (пункт 1.5.6), енантіоселективних перетворень (пункт 1.5.7) та каталітичного розкриття пропелану зі зміною каркасу (пункт 1.5.8)

— забезпечує надзвичайно широкий доступ до структурно різноманітних ВСР-будівельних блоків. Водночас переважна більшість цих методів розроблена на мілімолярному масштабі (0,2–5 ммоль) і не адаптована до проточного режиму, що створює фундаментальну невідповідність між бурхливим розвитком методології та реальною потребою фармацевтичної індустрії у кілограмових кількостях — цю прогалину адресовано у дослідницьких розділах 2-4 даної дисертації.

1.6. Функціоналізація місткового положення C2

Методи, розглянуті у підрозділі 1.5, забезпечують ефективний доступ до 1,3-дизаміщених ВСР через функціоналізацію вузлових положень C1/C3 [1.1.1]пропелану. Натомість місткові положення C2 каркасу залишаються значно менш дослідженими. Шість метиленових атомів Гідрогену (по два на кожному з трьох CH₂-містків) стерично відкриті, проте електронно деактивовані: регібридизація місткових атомів Карбону внаслідок малого ендоциклічного кута ($\angle C1C2C3 \approx 73^\circ$, пункт 1.2.2) не відповідає ані класичним sp³-умовам алкільної C–H активації, ані sp²-умовам ароматичної функціоналізації. Подолання цього бар'єру відкриває хімічний простір *орто*- та *мета*-ізостерів аренів — клас біоізостерів, недосяжний через класичний пропелановий маршрут, що генерує виключно *пара*-подібну 1,3-геометрію. Наявні підходи до подолання цього обмеження систематизовано в огляді [131]; нижче розглянуто ключові стратегії.

1.6.1. C–H активація на C2

Першу непряму функціоналізацію містка здійснив Е. Александер (E. Alexander, 1978) через розщеплення Галлера–Бауера 2-бензоїл-2-фенілбіцикло[1.1.1]пентану **1.179** з подальшим окисненням **1.180** (RuO₂/NaIO₄) до ВСР-2-карбонової кислоти **1.181** (>85%) [132]. Попри історичну значущість, метод вимагав складної підготовки прекурсора та не забезпечував прямої C–H функціоналізації (схема 1.46).

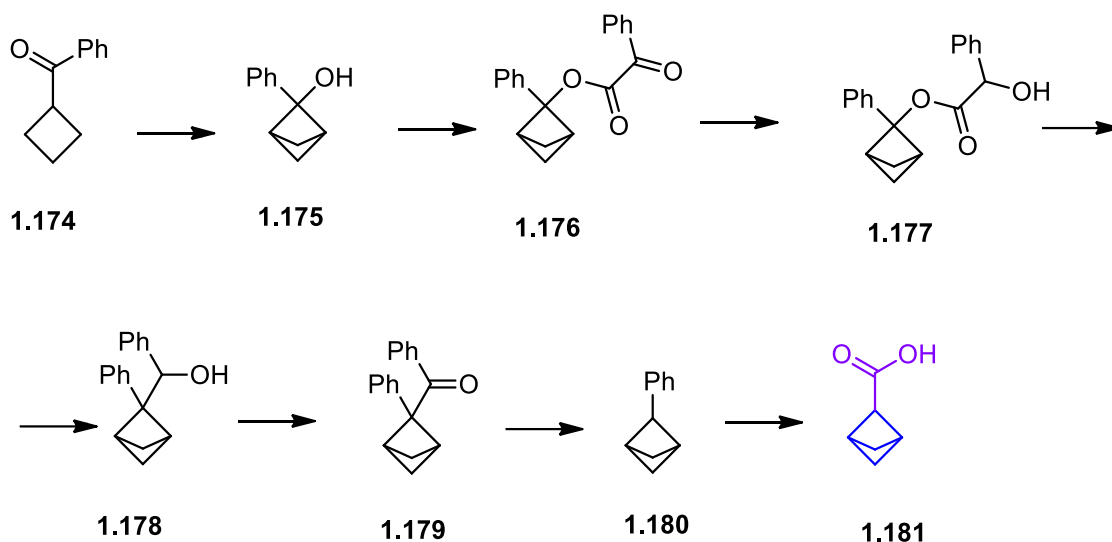


Схема 1.46. Перша непряма C2-функціоналізація ВСР за Александером [132].

Якісне зрушення у прямій C–H активації містка здійснив Д. Мак-Міллан (D. MacMillan, 2023) [133], запропонувавши стратегію селективного радикального НАТ-відриву атома Гідрогену від метиленових груп C2 **1.182** → **1.183**, що вперше дозволило отримати ряд 2-заміщених ВСР **1.184** в одну стадію із загальнодоступних прекурсорів (схема 1.47).

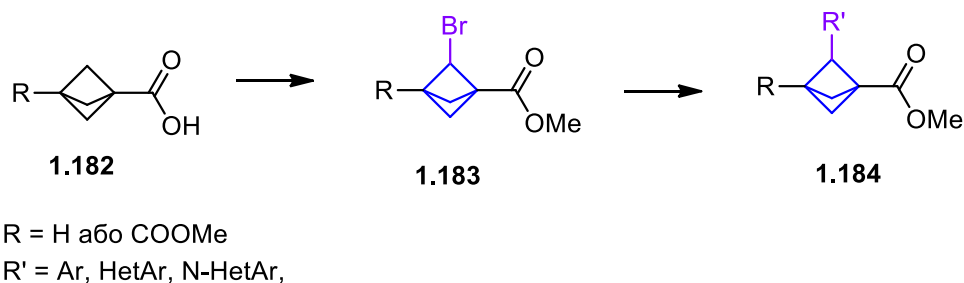
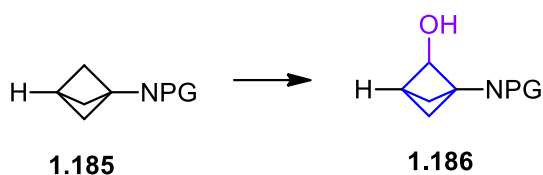


Схема 1.47. C–H активація місткового C2 в ВСР за Мак-Мілланом [133].

Біокаталітичний варіант реалізував Дж. Робертсон (J. Robertson, 2023) [134]: мутанти цитохрому P450BM3 здійснювали пряму енантіоселективну C–H функціоналізацію метиленових груп C2 **1.185** → **1.186** (схема 1.48).



PG (захисна група) = Boc, Cbz

Схема 1.48. Біокаталітична C–H активація місткового C2 в ВСР за Мак-Мілланом [133].

Спрямовану паладій-каталізовану C(2)–H функціоналізацію **1.187** → **1.188** розробив М. Санфорд (M. Sanford, 2025) [135] (схема 1.38): напрямні групи (піридин-*N*-оксидна або 8-аміноквінолінова) забезпечують утворення стійких C(2)-паладациклів із контролем моно- vs ді-C(2)-функціоналізації; метод спрямований саме на місткові положення ВСР, а не на переключення між C2 та C1/C3 (схема 1.49). Показово, що паладій-каталізоване C–H ацетоксилювання Р. Хрдіна (R. Hrdina, 2018) [136], ефективно для адамантану, на ВСР-каркасі не протікає через високу енергію дисоціації місткового C–H зв'язку (>107 ккал/моль)

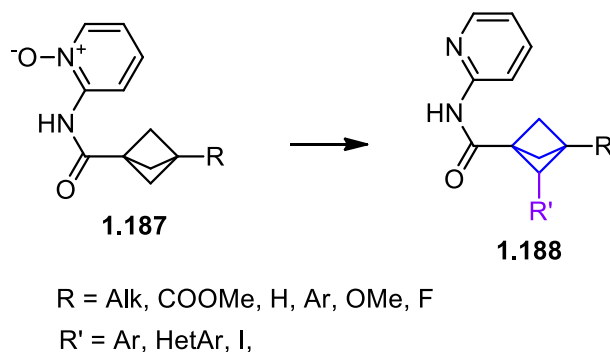
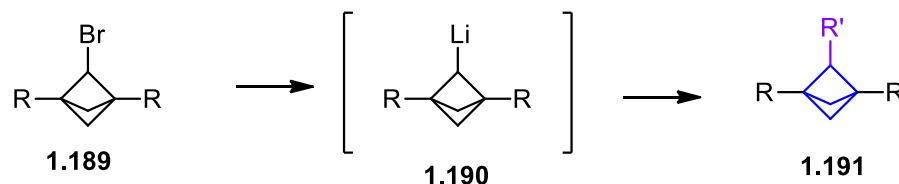


Схема 1.49. Спрямована Pd-каталізована C(2)–H функціоналізація ВСР за Санфордом [135].

Принципово новий підхід до двоелектронної функціоналізації C2 запропонував Н. Мізом (N. Measom, 2024) [137]: реалізовано генерацію 2-літійбіцикло[1.1.1]пентильних інтермедіатів **1.190** через Li/Br обмін 2-бromo-ВСР **1.189** дією *t*-BuLi. Згенерований ВСР–Li інтермедіат **1.190** перехоплювався C-, N-, S-електрофілами та використовувався у Pd-каталізованому крос-сполученні, що

дало понад 20 раніше невідомих типів сполук **1.191** (виходи 20–74%) [137] (схема 1.50).



R = CH₂OBOM або CH₂OMOM

R' = Alk, Ar, HetAr, N-HetAr, CO₂H, COR, Hall, B, S

Схема 1.50. C(2)–Н функціоналізація ВСР через Li/Br обмін за Мізомом [137].

1.6.2. C2-флуоровані та C2-функціоналізовані ВСР

Систематичне пряме флуорування ВСР-1,3-дикарбоксилатів елементарним F₂ [42] забезпечило повне хімічне покриття: отримано 14 із 15 можливих містково-флуорованих ізомерів; за розрахунками тієї самої роботи, повне гексафлуорування майже вдвічі підвищує ентальпію напруження каркасу (до ~101 ккал/моль порівняно з ~68 для незаміщеного ВСР), що критично знижує кінетичну стійкість і обмежує практичне застосування перфлуорованих ВСР [42, 138]. Селективне монофлуорування реалізував В. Адсул (V. Adsool, 2015) [139].

Карбенові підходи до *gem*-дигалогенованих ВСР — приєднання діфлуорокарбену (:CF₂) до ВСВ [18] та дибромокарбену (:CBr₂) [86] — детально розглянуті у пункті 1.4.1. Дивергентну реакційну здатність 2,2-діфлуоро-ВСР-кислот при декарбоксилюючому С–N сполученні описав С. Ма (Х. Ма, 2024) [140].

Каталітичне впровадження Rh-карбену в ВСВ реалізував С. Бі (Х. Бі, 2025) [87]: Rh-каталізоване розкладання трифтозилгідразонів **1.193** генерувало карбеновий інтермедіат, що регіоселективно атакував центральний С–С зв'язок ВСВ **1.192**, забезпечуючи 37 прикладів 1,2,3-тризаміщених ВСР **1.194** із виходами

23–95%. Як і у випадку вільних карбенів (пункт 1.4.1), метод обмежений ВСВ з α -арильним замісником (схема 1.51).

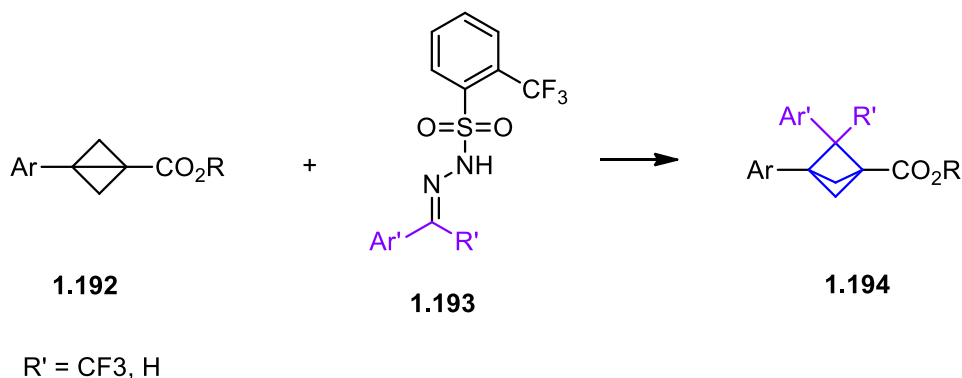


Схема 1.51. Каталітичне карбенове розширення ВСВ до ВСР [87].

Платформу ВСР-*bis*-боронатів із контрольованою послідовною функціоналізацією C3-Bpin > C2-Bpin (Т. Qin, 2023) [89] детально розглянуто у пункті 1.4.2.

Ф. Баран (Р. Baran, 2021) [141] реалізував платформу 1,2-дизаміщених ВСР через фотохімічне розкриття модифікованого [1.1.1]пропелану **1.196** з подальшою C2-функціоналізацією: 14 прикладів охопили різноманітні C2-замісники **1.197**. Ця робота стала першим систематичним ADME-дослідженням 1,2-дизаміщених ВСР, продемонструвавши, що C2-функціоналізація модулює розчинність, метаболічну стабільність та проникність — фармакокінетичні параметри, критичні для біоізоостерного дизайну (схема 1.52).

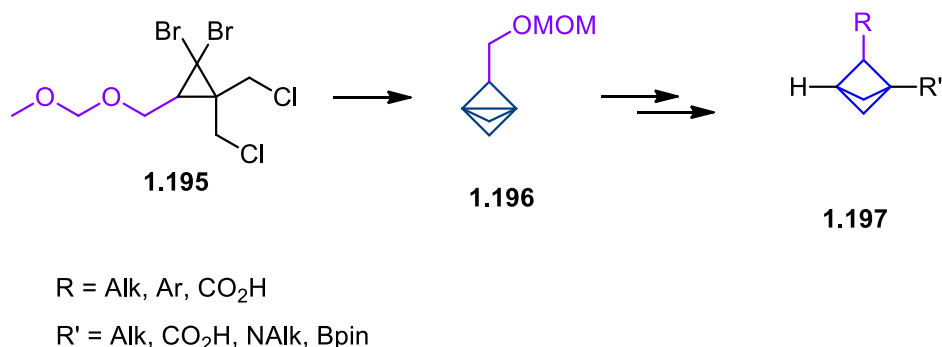


Схема 1.52. Платформа 1,2-дизаміщених ВСР за Бараном [141].

Додатковими маршрутами до C2-заміщених ВСР слугують два підходи. Синтез 2-метил[1.1.1]пропелану Б. Лінклау (B. Linclau, 2025) [142] вбудовує метильну групу безпосередньо в каркас пропелану, відкриваючи прямий доступ до 2-метил-ВСР за тими ж принципами розкриття [1.1.1]пропелану. У підході Б. Тань (B. Tan, 2025) [143] C2-замісник та його конфігурація задаються вже під час енантіоселективного синтезу 2-азабіцикло[2.1.1]гексану **1.200** (до 96% ee), а наступне бірадикальне видалення атома нітрогену переносить їх у каркас ВСР **1.201** зі збереженням хіральності (схема 1.53).

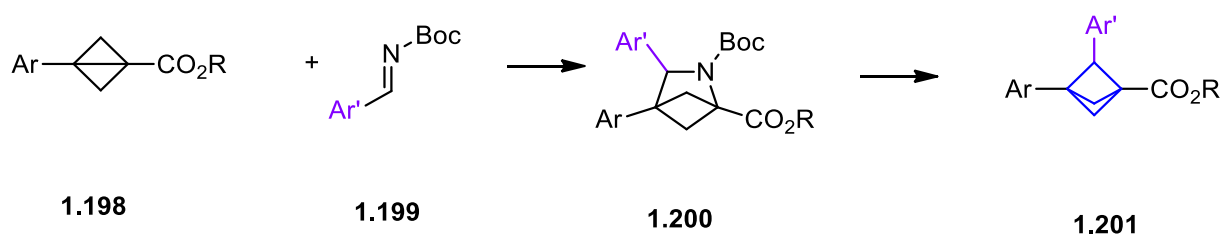


Схема 1.53. Синтез 2-азабіцикло[2.1.1]гексанів з послідовним бірадикальним видаленням атома N з отриманням C2-заміщених ВСР [143].

1.6.3. Перспективи та виклики C2-хімії

Попри значний прогрес, C2-функціоналізація ВСР перебуває на етапі пошуку ефективних та масштабованих синтетичних методів. Окремим викликом залишається валідація одержаних продуктів у медичній хімії. Функціоналізація містка не є центральною темою цієї дисертації, проте розширює хімічний простір доступних ВСР-біоізостерів, що безпосередньо підвищує практичну цінність C1/C3-методів, розроблених у дослідницькій частині роботи.

1.7. Прикладне значення ВСР та попит на будівельні блоки

Синтетичні досягнення, описані у підрозділах 1.3–1.6, перетворили ВСР на практично доступний будівельний блок. У цьому підрозділі систематизовано ключові докази фармакологічної валідації ВСР-біоізостерів і окреслено центральну проблему: попит фармацевтичної індустрії на функціоналізовані ВСР-

будівельні блоки зростає швидше за їхню реальну синтетичну доступність. Наявні методи мають прогалини у двох вимірах: за різноманітністю (недостатньо широкий набір функціоналізованих блоків) та за масштабом (обмежене одержання у кількостях, потрібних для програм розробки ліків) (підрозділ 1.7.2 [11]).

1.7.1. Біоістерна валідація ВСР

Першими фармакологічно значущими застосуваннями ВСР-каркасу стали хінолоновий антибіотик U-87947E з ВСР-замісником при N-1 М. Барбахін (М. Barbachyn, 1993) [144] та (S)-CBPG — ВСР-вмісний антагоніст метаботропних глутаматних рецепторів Р. Пелліч'ярі (R. Pellicciari, 1996) [145], які засвідчили, що ароматичне кільце у відповідних фармакофорах слугує виключно геометричним з'єднувальним фрагментом, а не π -електронним елементом рецепторного розпізнавання. Подальше розширення палітри ВСР-лігандів mGluR включало фосфонові та тетразольні аналоги [146–150] (Рис. 1.16).

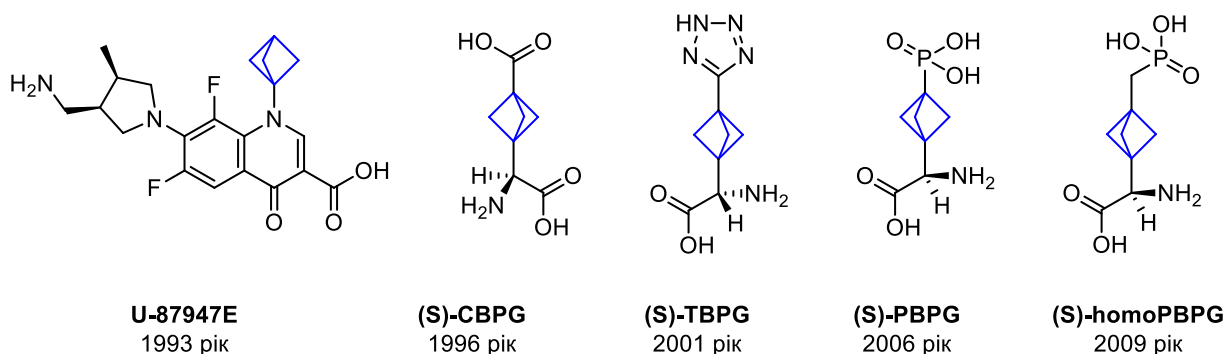


Рис. 1.16. Перші фармакофори з ВСР-каркасом [144–150]

Концептуальний прорив: інгібітор γ -секретази (Pfizer, 2012)

Переломною стала робота [19]: заміна центрального флуоробензенового кільця на ВСР в інгібіторі γ -секретази BMS-708,163 зберегла еквіпотентну активність ($IC_{50} = 0,178$ нМ) при кардинальному покращенні фізико-хімічного профілю (таблиця 1.3). *In vivo* ВСР-похідна показала $\sim 100\%$ пероральну біодоступність та ефективне проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [19] (Рис. 1.17).

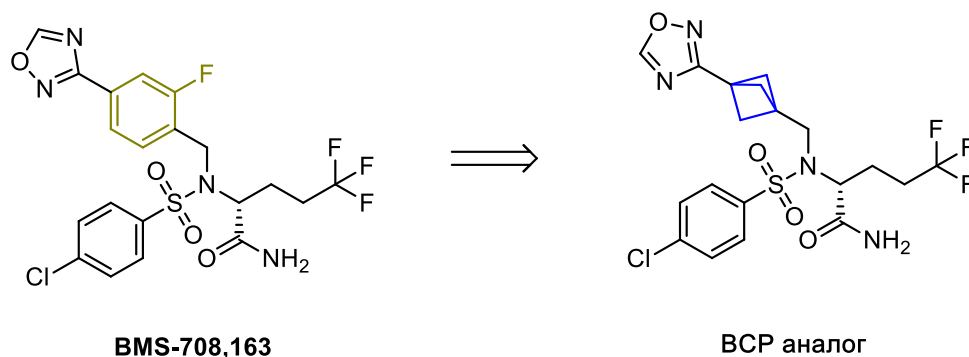


Рис. 1.17. Заміна *para*-флуоробензену на BCP [19].

Таблиця 1.3. Порівняння фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів BMS-708.163 та його BCP-аналогу.

Параметр	BMS-708.163	BCP аналог	Зміна
IC ₅₀ * (Aβ ₄₂), нМ	0.225	0.178	≈ еквіпотентний
LogD	4.70	3.80	−0.90
Кінетична розчинність, мкМ	0.60	216	×360
Термодинамічна розчинність, мкМ	1.70	19.7	×12
Проникність MDCK**, ×10 ^{−6} см/с	5.52	19.3	×3.5
Біодоступність F, %	—	~100	—
C _{max} <i>in vivo</i> (мишачий PK)	1× (ref.)	~4×	×4
AUC <i>in vivo</i> (мишачий PK)	1× (ref.)	~4×	×4

*IC₅₀ — інгібування утворення пептиду Aβ₄₂. MDCK** — пасивна проникність (RRCK-штам MDCK низької експресії транспортерів) [19].

Систематизація закономірностей та межі підходу

Підхід «зіставлених молекулярних пар» (MMP, *Matched Molecular Pair*) поширено на десятки терапевтичних мішеней. Кумулятивно заміна арену на BCP відтворювано знижує ліпофільність ($\Delta\text{LogD} \approx -0,1 \dots -0,9$ [19, 151]) та підвищує розчинність ($\times 4 \dots \times 360$ [19, 152]), при чому BCP кратно перевершує бензен та кубан за метаболічною стабільністю ($T_{1/2}$ HLM: BCP 190 хв >> Ph 26 хв >> кубан 9 хв [151]), а систематичне зниження неспецифічного мембранного зв'язування ($\Delta\text{CHI}(\text{IAM}) = -7,8 \pm 2,8$ [153]) має критичне значення для лігандів ЦНС. BCP також валідовано як біоізомер *трет*-бутильної групи (на прикладі бозентану: IC₅₀

= 4 нМ проти 11 нМ для прототипу [154]) та внутрішнього потрійного зв'язку (BCP-аналоги тазаротену та МРЕР [101]; BCP-аналог ресвератролу з 30-кратним зростанням розчинності та 10-кратним — AUC *in vivo* [155]). К. Пу (Q. Pu, 2020) [156] поширив підхід на імуноонкологічну мішень IDO1, отримавши патентні та перорально біодоступні BCP-інгібітори. Додатковий вектор модуляції відкриває *gem*-дифлуорування BCP по C2, що знижує рK_a аміну на три порядки без зміни 3D-геометрії каркасу [18] (рис. 1.18).

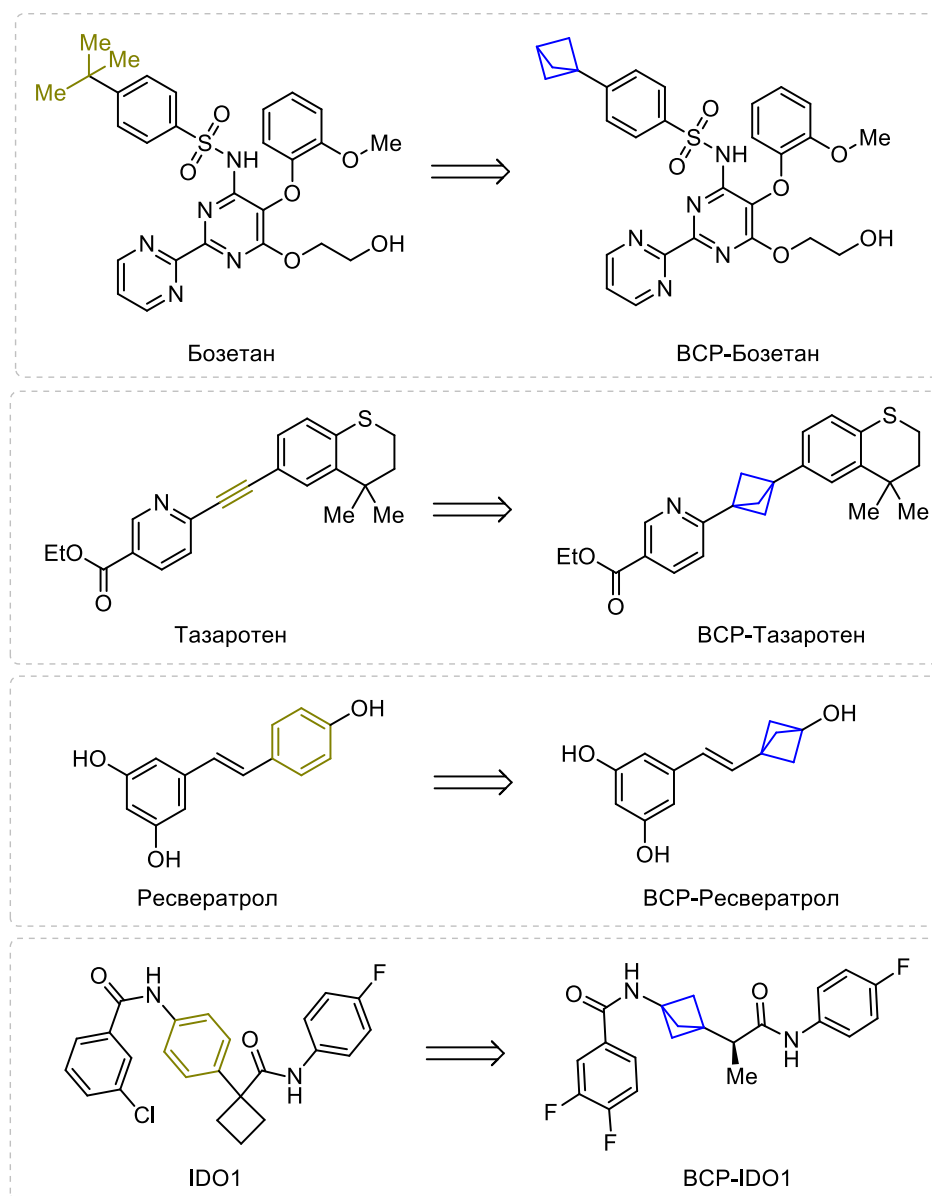


Рис. 1.18. BCP-біоізостери поза заміною арену: аналоги бозентану, тазаротену, ресвератролу та IDO1-інгібітори [101, 154–156].

Водночас позитивний результат біоізомерної заміни не є гарантованим і визначається геометрією активного центру мішені. ВСР-аналог іматинібу, досліджений А. Степан (А. Stepan, 2015) [157], забезпечив понад 80-кратне зростання розчинності, проте зазнав критичної втрати активності ($IC_{50} > 30$ мкМ проти 371 нМ), оскільки коротший ВСР-фрагмент порушував ключові взаємодії у каталітичній кишені ABL1. Аналогічно, 1,2-дизаміщений ВСР-аналог аксітінібу втрачає 250-кратно в активності через невідповідність торсійних кутів між ВСР-фрагментом та вихідним *орто*-заміщеним ареном [11, 141], що пояснює відсутність 1,2-дизаміщених ВСР серед клінічних кандидатів (Рис. 1.19).

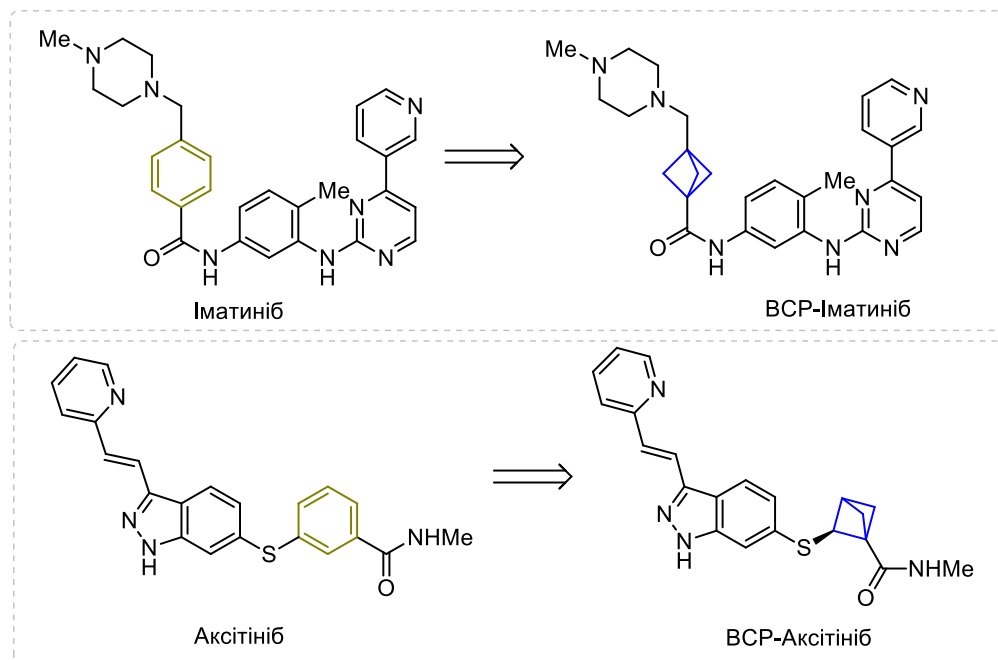


Рис. 1.19. Контрприкладі ВСР-біоізомерії: аналоги іматинібу [157] та аксітінібу [11, 141].

1.7.2. Клінічні кандидати та масштаб попиту

Якісним свідченням зростання індустріального інтересу є вихід ВСР-каркасу з академічної сфери у патентний простір великих фармацевтичних компаній [11]. А прямим індикатором потреби в будівельних блоках — поява щонайменше шести клінічних кандидатів станом на 2025 р. (таблиця 1.4), причому усі шість

містять 1,3-дизаміщені ВСР-фрагменти [11] (Рис. 1.20). Кількісним відображенням індустріального попиту є стрімка динаміка патентних заявок: за оглядом [11] їх кількість зростає з ~145 у 2019 році до понад 2300 за пошуком CAS SciFinder станом на квітень 2026 року. За даними каталогу Enamine (станом на листопад 2025) доступно 795 ВСР-вмісних сполук, з яких 620 — 1,3-дизаміщені, 53 — 2,2-дифлуоро-1,3-дизаміщені та лише 12 — 1,2-дизаміщені [11]; цей дисбаланс відображає різницю синтетичної доступності (підрозділи 1.5 та 1.6).

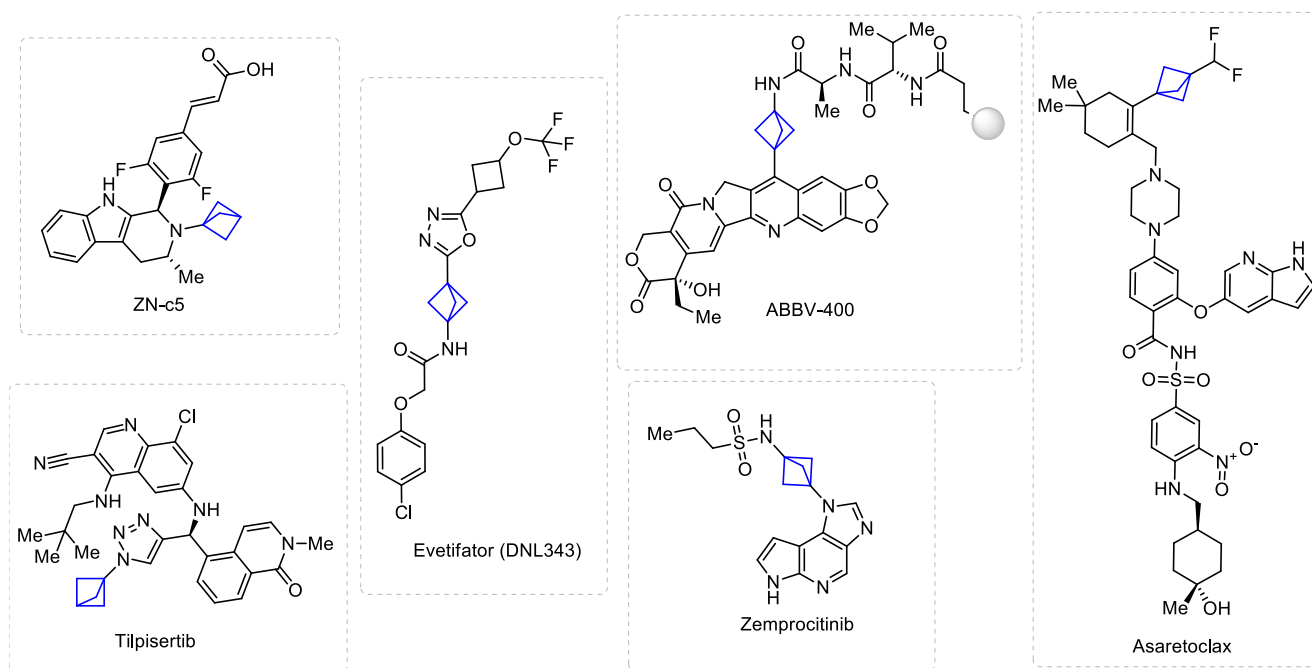


Рис. 1.20. ВСР-вмісні клінічні кандидати [11] (таблиця 1.7.2).

Таблиця 1.4. ВСР-вмісні сполуки на стадіях клінічних випробувань та преклінічної валідації [11, 19, 144].

Назва / код	Компанія	Мішень	Фаза	ВСР-тип
Zempocitinib	Incyte	JAK1	3	1,3-дизам.
Telisotuzumab Adizutecan (ABBV-400)	AbbVie	c-Met (ADC)	2	1,3-дизам.
Tilpisertib	Janssen	COT (MAP3K8)	2	1,3-дизам.
Asaretoclax	Ascentage	Bcl-2/Bcl-xL	1/2	1,3-дизам.
ZN-c5	Zentalis	SERD (ER α)	1/2	1,3-дизам.
Evetifator (DNL343)	Denali	eIF2B	1	1,3-дизам.

Окрім класичної оптимізації сполук-лідерів (lead optimization), BCP інтегровано у низку фармацевтичних технологічних платформ: ДНК-кодовані бібліотеки (DEL) [158], хімери PROTAC [159, 160], кон'югати антитіл з лікарськими речовинами (ADC) [11], ліпідні наночастинки для доставки мРНК [161] та ^{18}F -радіохімію для ПЕТ [162].

Зіставлення доказової бази 1.7.1–1.7.2 із синтетичними можливостями (1.3–1.6) показує: біоізостерну цінність BCP підтверджено й закріплено клінічним попитом, тож відкритою лишається суто синтетична задача — масштабований доступ до структурно різноманітних будівельних блоків, аналіз якої систематизовано у висновках літературного огляду.

1.8. Висновки з літературного огляду

підрозділ 1.1. Дослідження BCP еволюціонували від фундаментальної задачі синтезу напруженого каркасу до широкого застосування в молекулярному дизайні: серед тривимірних замінників бензену BCP поєднує компактність та лінійну геометрію з можливістю швидкого отримання похідних через [1.1.1]пропелан [14, 15], проте масове впровадження стримується дефіцитом і обмеженою масштабованістю будівельних блоків.

підрозділ 1.2. Геометрія робить BCP просторовим аналогом пара-фенілену (невалентна відстань $\text{C1}\cdots\text{C3} \approx 1,8\text{--}1,9 \text{ \AA}$, кут виходу замісників $\approx 180^\circ$ [26, 28]); регібридизація вузлових атомів за правилом Бента та ефективна трансаннулярна передача індуктивних/польових ефектів замісників (параметр чутливості $\rho_I \approx 2,2$, близький до пара-фенілену [34]) дозволяють передбачено налаштовувати властивості каркасних похідних через віддалений замісник. Водночас BCP не відтворює π -системи арени: як насичений σ -каркас він не вступає у π -стекінг чи катіон- π -взаємодії, тому валідно замінює лише ті арени, що виконують роль геометричного спейсера, а не елемента π -розпізнавання. Ентальпія напруження ~ 67 ккал/моль [32] визначає реакційну здатність каркасу.

підрозділ 1.3. [1.1.1]Пропелан (метод Земмлера–Цайміса [45]) на сьогодні є єдиним практичним прекурсором ВСР; CSB природа центрального зв'язку [54, 55] раціоналізує його «омніфільну» реакційну здатність [52].

підрозділ 1.4. Альтернативні підходи без пропелану відкривають доступ до полізаміщених ВСР і є цінними, але не ключовими: вони не замінюють пропелановий маршрут для практичного синтезу С1,С3-дизаміщених будівельних блоків.

підрозділ 1.5. Методи функціоналізації С1/С3 еволюціонували від радикальних приєднань [57] через «амінування з вивільненням напруження» (*strain-release amination*)[61] та фоторедокс-каталіз [78] до трикомпонентної дифункціоналізації [106], радикального борилування [77] та енантіоселективних перетворень [127, 128], кардинально розширивши палітру доступних ВСР-похідних. Критичні прогалини: відсутній загальний безкаталізаторний метод приєднання неактивованих алкілгалогенідів до пропелану; радикальне галосульфонілювання пропелану не реалізоване.

підрозділ 1.6. Хімія місткового С2 за 2023–2025 рр. отримала перші загальні методи [133, 135, 137], але за зрілістю поступається С1/С3-функціоналізації на десятиліття: відсутні масштабовані протоколи, а фармакокінетичну валідацію 1,2-дизаміщених ВСР представлено єдиним систематичним дослідженням [141].

підрозділ 1.7. ВСР-біоізостеризм валідований у десятках молекулярних пар та трансльований у щонайменше шість клінічних кандидатів [11]; індустріальний інтерес стрімко зростає - вихід каркасу в патенти великих фармкомпаній. Проте інструментарій синтезу обмежений мілі-/грамовим масштабом і переважно арильними замісниками.

Узагальнюючи, аналіз літератури виявляє три наскрізні прогалини, що визначають актуальність цієї дисертаційної роботи:

- 1. Масштабованість фотохімічного синтезу.** Заміна ртутних ламп широкого спектру на вузькосмугове LED-опромінення (365 нм) у проточному

фотореакторі є критично необхідною для переходу від лабораторних грамів до промислових кілограмів ВСР-будівельних блоків.

2. **Субстратний обсяг радикального приєднання.** Відсутність загального безкatalізаторного методу радикального приєднання неактивованих алкілйодидів до [1.1.1]пропелану обмежує структурне різноманіття доступних ВСР-будівельних блоків, критичне для медичної хімії.
3. **Біфункціональні будівельні блоки.** Одностадійна радикальна 1,3-дифункціоналізація пропелану, що дозволяє одночасно вводити SO₂-групу та атом галогену, не була реалізована, хоча ВСР-сульфони та ВСР-галогеніди є одними з найзапитаніших будівельних блоків.

Таким чином, синтетична хімія ВСР досягла зрілості в молекулярному дизайні, але не в препаративному виробництві: ключовим обмеженням лишається відсутність практичних, масштабованих і загальнодоступних методів, здатних задовольнити попит медичної хімії за обсягом та структурним різноманіттям будівельних блоків. Подолання трьох окреслених прогалин і визначає зміст дослідницької частини роботи (розділи 2–4); мету та задачі дисертації, що впливають із цих прогалин, сформульовано у Вступі.

Логіка дисертації відображає послідовне розширення субстратного обсягу та масштабованості: від конкретного будівельного блока (ВСР-дикислота, розділ 2) через одностадійну біфункціоналізацію пропелану методом галосульфонування (розділ 3) до загального методу синтезу алкіл-ВСР із демонстрацією на найбільшій в літературі бібліотеці ВСР-похідних (розділ 4). Спільним практичним результатом трьох дослідницьких розділів є перенесення протоколів від лабораторного до кілограмового рівня: розділи 2 та 4 реалізують ключові стадії у проточному фотореакторі з вузькосмуговим LED-опроміненням (365 нм), тоді як розділ 3 спирається на термічну реакційну здатність ізольованих сульфонілгалогенідів за кімнатної температури без додаткового обладнання.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-1,3-ДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

2.1. Еволюція фотохімічних методів синтезу ВСР-1,3-дикарбонОВОЇ кислоти

Біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонОВА кислота (ВСР-дикислота, **2.1**) (рис. 2.1) є ключовим комерційним прекурсором для синтезу ВСР-вмісних будівельних блоків медико-хімічного призначення: послідовна модифікація карбоксильних груп забезпечує доступ до ВСР-амінів, ВСР-спиртів, ВСР-трифлуороборатів та десятків інших похідних, що використовуються як насичені біоізостери *пара*-заміщеного бензену (пункт 1.5.1, пункт 1.7.1) [92, 163]. Після роботи А. Степан (А. Stepan, 2012) [19], яка продемонструвала переваги ВСР-біоізостерії на прикладі інгібітора γ -секретази (пункт 1.7.1), попит на ВСР-вмісні будівельні блоки зріс лавиноподібно — станом на 2026 рік кількість ВСР-вмісних структур у базі CAS SciFinder перевищила 2300, а кількість патентних заявок зросла з ~145 у 2019 році до сотень за наступні роки (пункт 1.7.2).

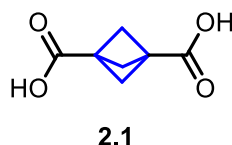


Рис. 2.1. Біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонОВА кислота (ВСР-дикислота).

Незважаючи на стрімке зростання попиту з боку фармацевтичних компаній, існуючі підходи синтезу дикислоти **2.1** мали суттєві практичні обмеження, що стримували масштабування.

Першу схему синтезу дикислоти **2.1** запропонував Д. Еплквіст (D. Applequist, 1982) [34] (схема 2.1). Автори здійснили конверсію циклобутанонкарбонОВОЇ кислоти **2.2** у заміщений біцикло[1.1.0]бутан **2.6**; загалом дев'ятистадійна схема дала лише **400** мг цільового продукту **2.1**. Низький сумарний вихід — 9%, багатостадійної схеми обмежували цей маршрут до суто академічних потреб.

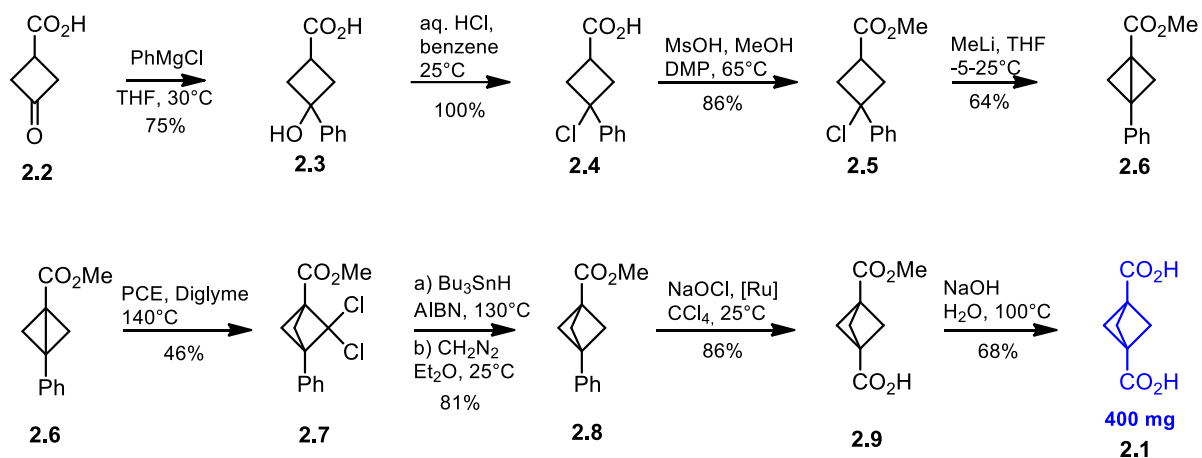


Схема 2.1. Синтез ВСР-дикислоти **2.1** за Апплеквістом (1982) [34].

Принципово інший та значно більш практичний підхід запропонував Й. Міхль (J. Michl, 1988) [164] (схема 2.2): фотохімічне радикальне приєднання 2,3-бутандіону (діацетилу, **2.13**) до [1.1.1]пропелану **2.12** давало проміжний 1,3-діацетил-ВСР **2.14** (26 г, вихід 58%), а подальше галоформне розщеплення забезпечувало дикислоту **2.1** у масштабі **26 г**.

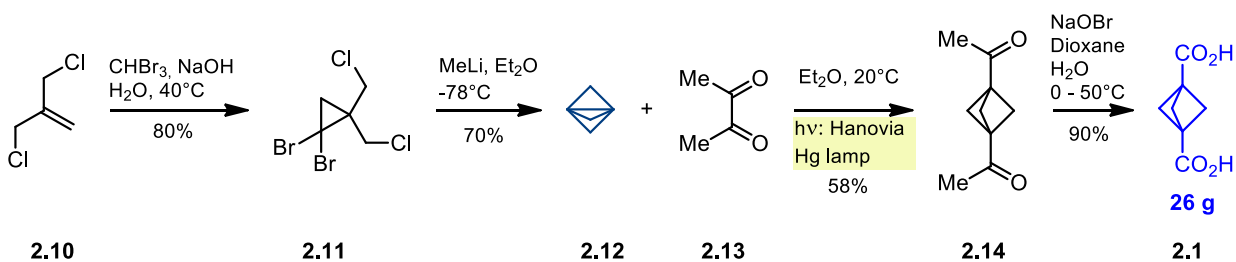


Схема 2.2. Синтез ВСР-дикислоти **2.1** за Міхлем (1988) [164].

Стандартизований протокол останніх двох стадій цього синтезу було опубліковано у *Organic Syntheses* у 2000 році [92]. Проте фотохімічна стадія потребувала використання ртутної лампи середнього тиску (450 Вт, Ace Glass), посуду з кварцевого скла та фільтрів Ругех, необхідних для відсікання коротких довжин хвиль (<300 нм), що, за даними авторів, спричиняють побічні процеси, які знижують вихід цільового продукту [164]. Додатковим обмеженням фотохімічної стадії була критична чутливість до температурного режиму: кристалізація діацетилу нижче -15 °C зупиняла реакцію [92]. Окремі труднощі створювало і виділення продукту на стадії галоформного розщеплення: екстракція полярної

дикислоти **2.1** потребувала **50 годин** безперервного екстрагування діетиловим етером [92].

К. Букер-Мілберн (K. Booker-Milburn, 2014) [165] адаптував цю реакцію до проточного режиму, що дозволило одержати **51,8 г** дикетону **2.14** у безперервному процесі. Однак як джерело опромінення продовжувалася використовуватися ртутна лампа середнього тиску, заключена у Pyrex-оболонку. М. Бауманн (M. Baumann, 2021) [166] розробив елегантне приєднання похідних щавлевої кислоти до пропелану у проточному реакторі, проте також із використанням ртутної лампи з оптичними фільтрами.

Таким чином, усі відомі на початок нашого дослідження методи отримання дикетону **2.14** — ключового інтермедіату на шляху до дикислоти **2.1** — потребували ртутних ламп середнього тиску та/або спеціалізованого посуду (Pyrex, кварц). Ртутні лампи характеризуються широким спектром випромінювання, обмеженим ресурсом (500–2000 год), потребою у спеціальних заходах безпеки при утилізації та високою ціною. Ці фактори суттєво ускладнювали масштабування виробництва дикислоти **2.1** до рівня, що задовольняє потреби фармацевтичних компаній.

Метою роботи, описаної у цьому розділі, стала розробка практичного, масштабованого до кілограма методу синтезу ВСР-дикислоти **2.1** із надійним забезпеченням ключовим вихідним реагентом — [1.1.1]пропеланом **2.12**. Досягнення мети передбачало вирішення таких завдань: (а) масштабування синтезу [1.1.1]пропелану **2.12** та встановлення умов тривалого зберігання його розчинів; (б) адаптацію фотохімічного приєднання діацетилю **2.13** до пропелану під вузькосмугове LED-опромінення 365 нм у проточному реакторі та масштабування; (в) масштабування галоформного розщеплення дикетону **2.14**; (г) демонстрацію мультиграмових перетворень синтезованої дикислоти **2.1** у ключові ВСР-будівельні блоки для медичної хімії.

2.2. Отримання та зберігання [1.1.1]пропелану

[1.1.1]Пропелан **2.12** — необхідний вихідний реагент для всіх описаних у цій роботі синтезів — одержують за методом Земмлера–Цайміса (пункт 1.3.1) згідно зі стандартизованим протоколом *Organic Syntheses* [49].

У нашій роботі синтез пропелану **2.12** здійснено за модифікованим протоколом [49] у масштабі 800 г вихідного диброміду **2.11** — приблизно у 30 разів більшому за описаний в *Organic Syntheses* [49] (25 г, 0,085 моль). Як літіюючий агент використано MeLi (3,0 М розчин у діетоксиметані, 2 л, 2,2 екв.) замість BuLi за оригінального протоколу Земмлера–Цайміса [45]: ця модифікація, запропонована А. Шлютером (A. Schlüter, 1989) [46], забезпечує вищий вихід та кращу відтворюваність на великому масштабі (схема 2.3; детальний препаративний протокол наведено у пункті Д.3.1).

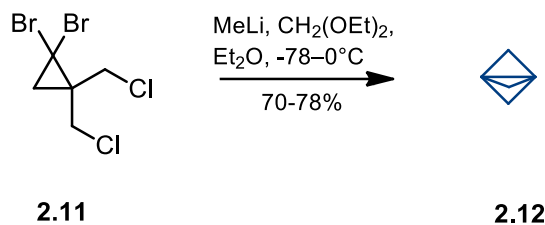


Схема 2.3. Синтез [1.1.1]пропелану **2.12** за модифікованим протоколом Монданаро–Дейлі [95].

Реакцію проводили у 6-літровому тригорлому реакторі з верхньопривідною мішалкою в атмосфері аргону. Двостадійний каскадний механізм процесу (пункт 1.3.1) наочно проявлявся при масштабуванні через дві послідовні екзотерми: перша — під час додавання MeLi при $-(80-85)^\circ\text{C}$ (перший літр ~50 хв, другий ~20 хв) — відповідає стадії літій-галогенного обміну, а друга — при нагріванні до -20°C — замиканню каркасу. Контроль температури під час другої екзотерми виявився критичним: внутрішню температуру утримували нижче 0°C (при потребі до охолоджуючої бані додавали рідкий азот), оскільки перевищення температури $\sim 15^\circ\text{C}$ спричиняло побічну радикальну олігомеризацію утвореного пропелану з утворенням [n]стафанів (пункт 1.3.4). Продукт виділяли вакуумною дистиляцією у

пастку (5 л), попередньо охолоджену рідким азотом до $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Одержаний розчин ($\sim 3,0$ л) містив, окрім Et_2O , 10–20% діетоксиметану (з комерційного розчину MeLi) та леткий MeBr . Концентрацію пропелану визначали титруванням бензентіолом — $0,7\text{ M}$ (вихід 78%). Це забезпечувало $\sim 2,1$ моль реагенту за одну синтетичну операцію.

На початку нашого дослідження загальноприйнятою рекомендацією було використання розчину пропелану протягом перших днів після приготування [26], оскільки чистий пропелан зазнає спонтанної радикальної полімеризації з утворенням [n]стафанів (пункт 1.3.4) [26, 57]. Раніше запропонований підхід зберігання у вигляді стабільного ВСП-дийодиду з наступною регенерацією ціанідом натрію (пункт 1.3.1) [48] вимагав додаткової синтетичної стадії перед кожним використанням. Ми встановили значно простішу альтернативу: розбавлений розчин пропелану **2.12** ($0,7\text{ M}$ у Et_2O) зберігається при $-30 \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфері аргону у герметичних пляшках протягом кількох тижнів без суттєвої деградації.



Рис. 2.2. Робочий запас розчину [1.1.1]пропелану $0,7\text{ M}$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{DEM}$, $-30 \pm 10^{\circ}\text{C}$, аргон) [95].

Стабільність розбавленого розчину зумовлена, вірогідно, кінетичними факторами: відносно низька концентрація зменшує імовірність бімолекулярного

ініціювання ланцюгової полімеризації, а низька температура додатково гальмує генерацію ініціюючих радикалів. Титрування бензентіолом показало, що за один місяць зберігання при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ концентрація знижується з 0,7 М до 0,6 М (втрата $\sim 15\text{--}20\%$), що є цілком прийнятним для препаративної практики.

На практиці ми зберігали кілька літрових пляшок із розчином пропелану у морозильнику (рис. 2.2) та використовували за потребою, що усунуло необхідність проводити багатогодинний синтез пропелану безпосередньо перед кожним експериментом. Синтез може бути також проведено з використанням МТБЕ замість Et_2O ; у цьому випадку одержуваний розчин має дещо нижчу концентрацію ($\sim 0,6\text{ М}$).

2.3. Фотохімічне радикальне приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану

2.3.1. Заміна ртутної лампи на вузькосмугові LED

Стартовою точкою слугував стандартний протокол синтезу дикетону **2.14** під ртутною лампою середнього тиску (Ace Glass) у посуді з кварцового скла [92, 164]. Його практичні обмеження вже окреслено в пункті 2.1: обмежений ресурс і широкий спектр ртутної лампи - потреба у спеціалізованому Ругех-фільтрі для відсікання короткохвильових ліній ($<300\text{ нм}$), що знижують вихід реакції; складність масштабування однореакторного синтезу через обмежене проникнення світла (закон Бугера–Ламберта–Бера). Сукупно, це все стримувало перехід до кілограмових кількостей.

Попередній досвід нашої групи із застосуванням вузькосмугових UV-A LED (365 нм) для фотозбудження карбонільних хромофорів — зокрема у [2+2]-фотоциклоприєднанні з бензофеноном — показав придатність цієї апаратної платформи для реакцій через триплетні стани карбонілів. Це спонукало перенести її й на приєднання діацетилю до пропелану, з тією відмінністю, що тут діацетил є власним хромофором та ініціатором (Норіш I), тож зовнішній сенсibilізатор не потрібен.

Реакція є радикальним ланцюговим процесом, у якому опромінення відповідає лише за ініціювання — фотохімічну генерацію ацетильних радикалів **2.16** $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ через α -розщеплення збудженого діацетилу **2.15** за Норішем типу I, тоді як продовження ланцюга є термічним (детальний механізм та енергетика ініціювання — Додаток, пункт Д.1.1) (схема 2.4). Саме тому критичною є енергія фотона: для ефективного α -розщеплення потрібен фотон з енергією $>\sim 74$ ккал/моль (UV-A, $\lambda \lesssim 385$ нм), тоді як фотона видимого діапазону (~ 450 нм) для α -розщеплення з триплета (Норіш I) недостатньо (пункт 2.3.3).

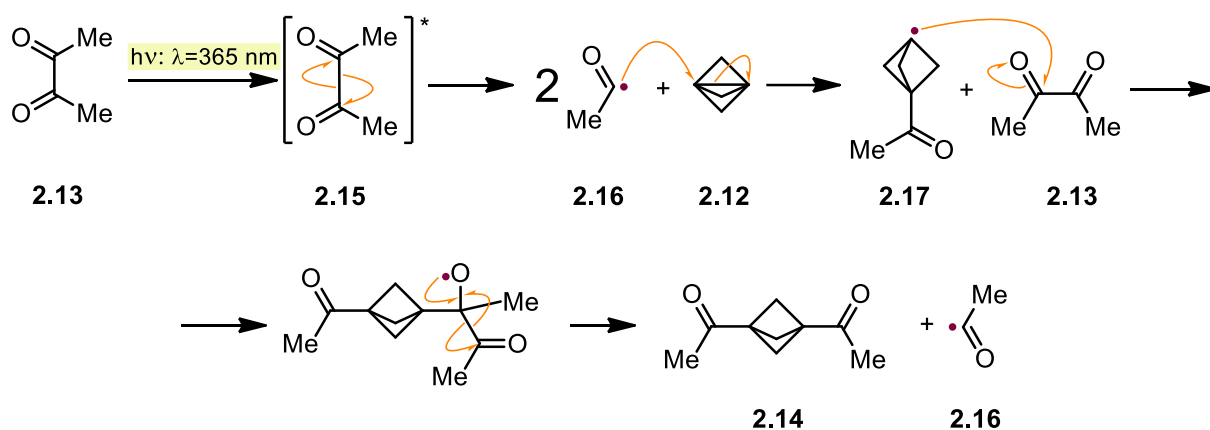


Схема 2.4. Радикальний механізм ініціації та послідуочого приєднання ацетильного радикалу **2.16** до [1.1.1]пропелану **2.12**; утворення та розвиток ланцюга.

Виходячи з цього, для практичної реалізації обрано саме UV-A LED (365 нм). Попри те, що в синтетичній практиці такі джерела досі маловживані, вони масово виробляються для нехімічних застосувань — UV-затвердіння фарб, клеїв, друкарських і захисних покриттів, детектування підробок (банкноти, документи) та як безртутна заміна традиційних UV-ламп. Саме завдяки цьому широкому ринку 365 нм LED є комерційно доступними й недорогими, що й зумовило їхній вибір як практичної альтернативи спеціалізованим ртутним лампам.

2.3.2. Валідація методу в періодичному режимі

Опромінення суміші пропелану **2.12** та діацетилу **2.13** (1:1, 0,7 М в Et₂O) LED 365 нм у стандартній скляній колбі з боросилікатного скла, привело до утворення 1,3-діацетил-BCP **2.14**. Монохроматичний LED позбавлений короткохвильових ліній (<300 нм), тому потреба у Pyrex-фільтрації відпадає. За оптимізованих умов одержано 10 г дикетону **2.14** за одну операцію з виходом ~94% (схема 2.5).

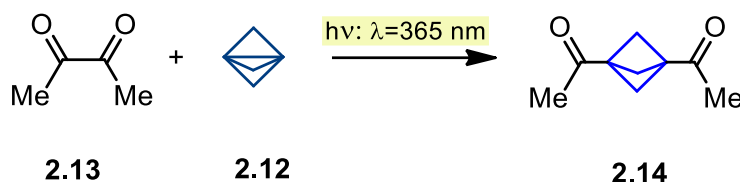


Схема 2.5. Схема синтезу дикетону **2.14** через приєднання діацетилу **2.13** до [1.1.1]пропелану **2.12** [163].

Це не лише спростило апаратурне оформлення (посуд з боросилікатного скла, доступне LED-джерело замість ртутної лампи), а й підвищило вихід: оригінальний одnoreакторний синтез під ртутною лампою давав 26 г дикетону з виходом 58% [164]. Проте масштабування саме періодичного режиму виявилось непрактичним, що й зумовило перехід до проточного режиму.

2.3.3. Масштабування у проточному фотореакторі

У періодичному режимі опромінення великого об'єму неоднорідне: інтенсивність світла спадає з глибиною проникнення в розчин (закон Бугера–Ламберта–Бера). Хоча ефективний ланцюговий характер реакції значною мірою компенсує це обмеження (за спостереженнями довжина ланцюга велика), мала питома доза фотонів у багатолітровому реакторі різко сповільнює процес: реакція розтягується на ~добу й зупиняється на неповній конверсії (~70%). Проточний фотореактор усуває проблему — тонкостінна трубка з малим оптичним шляхом забезпечує однорідне інтенсивне опромінення всього об'єму, тож практично повна

конверсія досягається вже за ~6 хв експозиції, а масштабування зводиться до подовження часу роботи реактора.

Реакцію проводили у проточному фотореакторі (FER-трубка, LED 365 нм, об'єм опроміненої зони 160 мл; детальний опис конструкції — Додаток, пункт Д.2) (рис. 2.3).

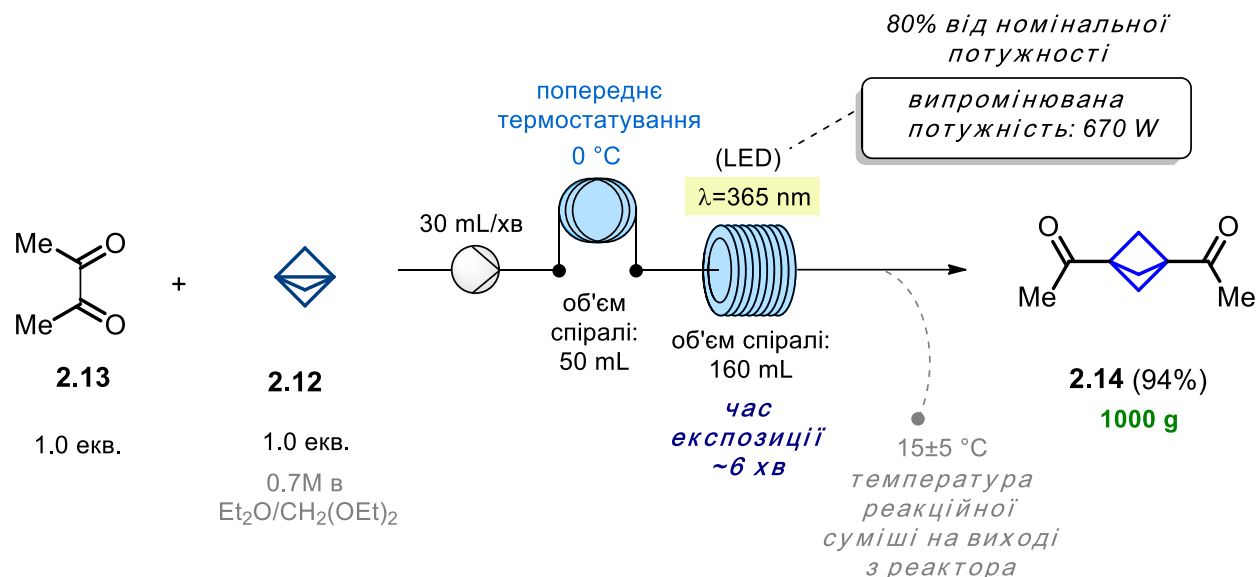


Рис. 2.3. Загальна схема проточного процесу реакції: пропелан **2.12** + діацетил **2.13** (1:1, 0.7 М, Et₂O) → FER-трубка, LED 365 нм, 30 мл/хв, 80% потужності → 1,3-діацетил-ВСР **2.14** (1.0 кг, 94%, 6 год) [163].

Після оптимізації швидкості потоку встановлено, що повна конверсія досягається за **30 мл/хв** (час експозиції ~6 хв) при використанні 80% від максимальної потужності LED (випромінювана ~672 Вт). Зручним візуальним індикатором повноти реакції слугувала зміна кольору розчину: насичений жовтий колір вхідного потоку (зумовлений n→π* хромофором діацетилю **2.13**, λ_{max} ≈ 415 нм) змінювався на практично безбарвний на виході з фотореактора (рис. 2.4), що вказувало на повну конверсію вихідного діацетилю **2.13**. За допомогою розробленого проточного протоколу через фотореактор за одну операцію пропущено **9 л** реакційної суміші, що дозволило одержати **1,0 кг** дикетону **2.14** протягом **6 годин** безперервної роботи (вихід **94%**).

Одержаний продукт після випаровування розчинника виявився достатньо чистим для безпосереднього використання у наступній стадії без додаткового очищення (аналітично чистий зразок одержували кристалізацією із суміші пентан/ Et_2O = 2:1; т. пл. 69–70 °C) (рис. 2.4).

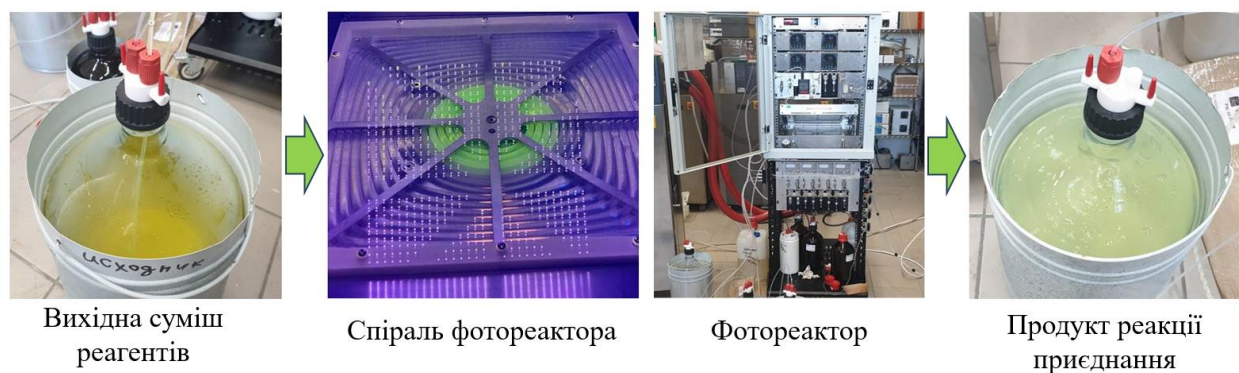


Рис. 2.4. Фото постановки масштабу приєднання діацетилю **2.13** до [1.1.1]пропелану **2.12** у проточному фотореакторі [163].

Цей результат заслуговує на порівняння з попередніми методами (табл. 2.1): продуктивність 1 кг/6 год перевершує максимальний масштаб К. Букер-Мілберна (K. Booker-Milburn, 2014) [165] у 19 разів (51,8 г) та оригінальний протокол Й. Міхля (J. Michl, 1988) [164] у 38 разів (26 г). Вихід 94% вдвічі перевищує досягнутий за протоколом *Organic Syntheses* (58%). Принципова ж перевага полягає у доступності компонентів обладнання: комерційні LED 365 нм мають ресурс >10 000 годин (на порядок більше за ртутні лампи), не потребують спеціальних заходів утилізації та коштують значно менше.

Проточний формат дозволив також перевірити теоретичний прогноз щодо довжини хвилі. Заміна LED 365 нм на Blue LED (~450 нм) за інших рівних умов (FER-трубка, ~0 °C, час експозиції ~5 хв) давала лише слідові кількості дикетону **2.14** (табл. 2.1). Це не пов'язано з недостатнім поглинанням — коефіцієнт поглинання діацетилю при 436 нм навіть вищий, ніж при 365 нм [167]. Імовірними чинниками є низька температура реакційної суміші (~0 °C), яка сповільнює

радикальний ланцюг, та знижений квантовий вихід фотодисоціації за Норрішем типу I при цій довжині хвилі (пункт 2.3.1, Додаток Д.1.1).

Таблиця 2.1. Оптимізація фотохімічного приєднання діацетилу **2.13** до [1.1.1]пропелану **2.12**.

Метод	Джерело $h\nu$	Посуд	Режим	Масштаб	Вихід 2.14
Міхль (1988)	Hg-лампа	Кварцевий	Колбовий	26 г	58%
Букер-Мілберн (2014)	Hg-лампа	Кварцевий	Проточний	51,8 г	~60%
Бауманн (2021)	Hg-лампа	—	Проточний	~г	—
Ця робота	LED 450 нм	ФЕР-трубка	Проточний	—	сліди ¹
Ця робота	LED 365 нм	Боросилікатне скло	batch	10 г	94%²
Ця робота	LED 365 нм	ФЕР-трубка	Проточний	1.0 кг	94%

¹Реакційна суміш попередньо охолоджена (~0 °C), час експозиції ~6 хв (30 мл/хв, $V_{\text{освітл.}} = 160$ мл). Практично значущої конверсії не досягнуто.

²Вихід 94% наведено для масштабу 10 г; при масштабуванні періодичного режиму до багатолітрового об'єму конверсія знижується (~70% за ~добу) через нерівномірне опромінення (пункт 2.3.3)

Цей результат слід зіставити з даними Л. Едвардса (L. J. Edwards, 2020) [168], який у фотореакторі PHIL спостерігав утворення цільового продукту для даної реакції і при видимому світлі (405–450 нм). Розбіжність пояснюється відмінністю умов, спричинених особливостями конструкції збірок: у PHIL LED розташовано за ~3 мм від зразка (проти ~50 мм у нашому реакторі, що зумовлює ~280× вищу густину фотонного потоку), а температура суміші сягала 30–60 °C — автори прямо показали її вплив (15% при ~30 °C, 67% при ~60 °C) [168]. За таких умов навіть мізерний квантовий вихід Norrish I при 450 нм забезпечує достатню ініціацію ланцюга, тоді як у наших умовах (~0 °C) цей поріг не досягається.

Прикметно, що відзначена сильна залежність конверсії від температури вказує на те, що роль температури не зводиться лише до впливу на кінетичну

довжину ланцюга; з'ясування відносної ролі довжини хвилі, температури та природи ініціювання радикального ланцюга є предметом окремого дослідження.

2.4. Синтез ВСР-дикислоти галоформною реакцією

Перетворення 1,3-діацетил-ВСР **2.14** у дикислоту **2.1** здійснювали галоформною реакцією — класичним методом окисного розщеплення метилкетонів, що полягає у послідовному α -бромованні (утворення трибромометилкетону) з наступним нуклеофільним розщепленням зв'язку C–CBr₃ гідроксид-іоном. Цей підхід, вперше застосований до ВСР-дикетону Й. Міхлем (J. Michl, 1988) [164], залишається єдиним препаративним методом перетворення **2.14** → **2.1** (рис. 2.5).

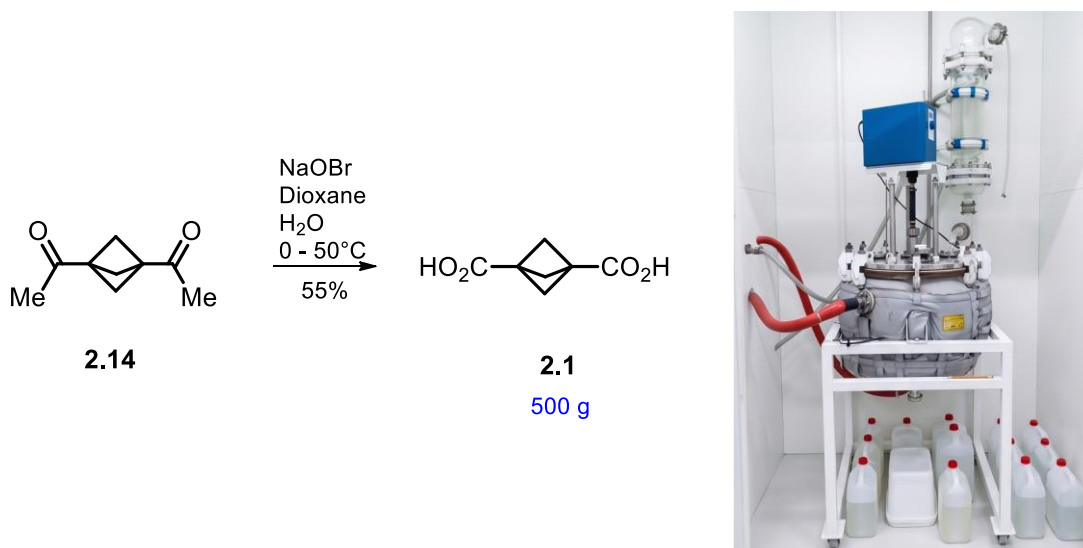


Рис. 2.5. Схема синтезу та фото емальованого реактора об'ємом 40 л для масштабованої галоформної стадії.

Синтез виконано за модифікованим протоколом *Organic Syntheses* [92]: генерацію гіпоброміту натрію *in situ* з NaOH та Br₂ з подальшою обробкою розчину дикетону **2.14** (~250 г на ітерацію) у діоксані (детальний протокол наведено у пункті Д.3.3).

Практичною модифікацією стала відмова від попереднього очищення дикетону **2.14**: на відміну від оригінального протоколу [164], де дикетон

перекристалізовували перед галоформним розщепленням, ми використовували **неочищений дикетон** безпосередньо після випаровування реакційної суміші з проточного фотореактора. Це усунуло окрему стадію перекристалізації без зниження виходу дикислоти **2.1**.

За одну ітерацію (~250 г завантаження дикетону **2.14**) одержувано 115–133 г дикислоти **2.1** (вихід 45–51%). Чотириразове повторення процедури дозволило накопичити ~**500 г** дикислоти **2.1** — кількість, достатню для систематичної дериватизації та для забезпечення потреб медико-хімічних проєктів.

Уже після публікації описаних результатів [163] нами було здійснено подальше масштабування галоформної стадії: перехід від 6-літрової скляної колби до емальованого реактора об'ємом 40 л (рис. 2.5) дозволив збільшити одиничне завантаження неочищеного дикетону **2.14** до **1 кг** (6,57 моль). Ключовими модифікаціями стали генерація гіпоброміту натрію при 0–5 °С безпосередньо в тому ж самому реакторі, дозоване додавання розчину дикетону перистальтичним насосом та проведення всього циклу виділення/обробки при 0–5 °С для мінімізації гідролізу етилацетату (при суттєвих втратах EtOAc знижувалася ефективність екстракції). За одну операцію одержано **460–480 г** дикислоти **2.1** (вихід **46–48%**) — кількість, практично еквівалентну чотирьом циклам за опублікованим протоколом на 250 г (детальний протокол наведено у пункті Д.3.3).

Галоформна стадія залишається «вузьким місцем» загальної двостадійної схеми: одержуваний вихід 45–51% (загальний вихід від пропелану до дикислоти ~43–48%) помітно нижчий за 90%, описані для цього перетворення в *Organic Syntheses* [92]. Літературний показник, однак, досягається за вичерпної безперервної екстракції полярної, добре розчинної у воді дикислоти діетиловим етером протягом 30–50 год; у масштабованому процесі ми свідомо застосовували коротшу, практичнішу обробку, тож неповне вилучення дикислоти з водної фази є, ймовірно, однією з головних причин нижчого виходу. Додатковий внесок дають побічні процеси: (а) неповне бромовання метилкетонних груп з утворенням моно-

та дибромокетонів, не здатних до гідролітичного розщеплення; (б) можлива часткова деструкція ВСР-каркасу в жорстко лужних умовах (15 екв. NaOH). Перспективними напрямками оптимізації є вичерпніша екстракція полярного продукту, можливо перехід від бромформної до хлороформної реакції (менш жорсткі умови) або адаптація до проточного режиму з точним контролем стехіометрії гіпогалогеніту.

2.5. Мультиграмова дериватизація ВСР-дикислоти

Наявність ~500 г дикислоти **2.1** відкрила можливість для демонстрації її перетворень у ключові ВСР-будівельні блоки, потрібні для медичної хімії. Вибір конкретних дериватизацій обумовлений прагненням охопити функціональні групи, безпосередньо присутні у лікарських молекулах, — флуор (конформаційна мітка та модулятор ліпофільності), амін (фармакофор та лінкер) та гідроксил (3-гідрокси-ВСР-кислота **2.31** як біоізостер *n*-гідроксибензойної кислоти), — а також синтетичні інтермедіати для конструювання зв'язків С–С: бороновий естер та трифлуороборат калію (партнери крос-сполучення). Кожне з цих перетворень реалізовано у мультиграмовому масштабі, що підтверджує практичну придатність розробленого доступу до дикислоти **2.1** для потреб реальних медико-хімічних проєктів.

Класифікація перетворень. У термінах класифікації підрозділу 1.5, фотохімічне радикальне приєднання діацетилу до пропелану (підрозділи 2.1–2.4) є конструюванням каркасу (тип I). Подальша дериватизація дикислоти **2.1** включає вузлову функціоналізацію (тип II: декарбоксилуюче Флуорування $C3-COOH \rightarrow C3-F$, перегруповання Курціуса $C3-COOH \rightarrow C3-NH_2$, RAE-борилування $C3-COOH \rightarrow C3-Bpin$, окиснення боронового естеру $C3-B \rightarrow C3-OH$) та дистальну модифікацію (тип III: відновлення кислоти $C3-COOH$ за допомогою BN_3 у спирт $C3-CH_2OH$, моногідроліз естеру, конверсія боронового естеру у трифлуороборат $C3-Bpin \rightarrow C3-BF_3K$).

2.5.1. 3-Флуоро-ВСР-похідні

Декарбоксилююче Флуорування — заміна карбоксильної групи на атом Флуору — є одним із найцінніших перетворень у медичній хімії, оскільки дозволяє модулювати ліпофільність, метаболічну стабільність та конформаційні властивості молекули без суттєвої зміни її розміру. Обробка дикислоти **2.1** реагентом SelectFluor[®] (1,2 екв.) за наявності каталітичної кількості AgNO₃ (0,2 екв.) у воді при 70 °C забезпечила синтез 3-флуоро-ВСР-кислоти **2.15** (схема 2.6) у масштабі **54 г** (вихід 42%).

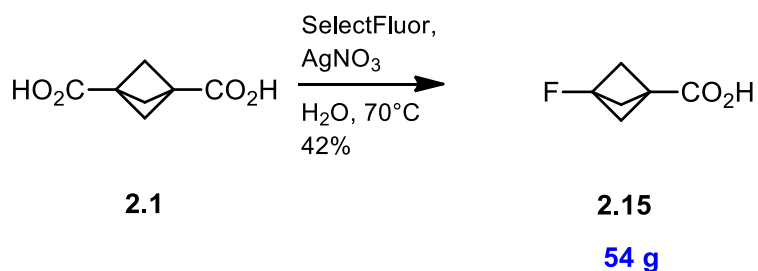


Схема 2.6. Декарбоксилююче Флуорування дикислоти **2.1** [163].

Механізм реакції передбачає генерацію вузлового ВСР-радикалу через Ag(I)/Ag(II)-медіований одноелектронний перенос з декарбоксилюванням, з подальшим перехопленням радикального центру флуором від SelectFluor [169]; збереження інтактного ВСР-каркасу підтверджує стійкість вузлового радикалу до β-розщеплення (розкриття каркасу, пункт 1.3.3). Помірний вихід (42%) частково зумовлений конкуруючим над-флуоруванням другої карбоксильної групи з утворенням леткого 1,3-дифлуоро-ВСР, який видаляється разом із розчинником при концентруванні. Сполука **2.15** є ключовим інтермедіатом для синтезу конформаційно жорсткої ¹⁹F ЯМР мітки, описаної П. Михайлюком (Р. Mykhailiuk, 2016) [170]: атом Флуору, безпосередньо зв'язаний з вузловим атомом Карбону C3 ВСР-каркасу, зберігає фіксовану орієнтацію зв'язку C–F відносно пептидного ланцюга, що уможливорює визначення міжатомних відстаней методом

твердотільної ^{19}F ЯМР спектроскопії з точністю, недосяжною для гнучких флуороалкільних міток.

Подальші перетворення кислоти **2.15** продемонстрували синтетичну гнучкість цього інтермедиату (схема 2.7). Відновлення карбоксильної групи борогідридом ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) дало можливість отримати флуоро-ВСР- CH_2 -спирт **2.16** у масштабі **10 г** (вихід 85%), а перегрупування за Курціусом з наступним зняттям Вос-групи забезпечило отримання гідрохлорид 3-флуоро-ВСР-аміну **2.17** — **13,5 г** (вихід 95% на стадії дебокування). Перегрупування за Курціусом найчастіше застосовують для конверсії ВСР-кислот у первинні аміни з NH_2 -групою у вузловому положенні С3; у нашому випадку воно пройшло за помірних умов без деструкції каркасу.

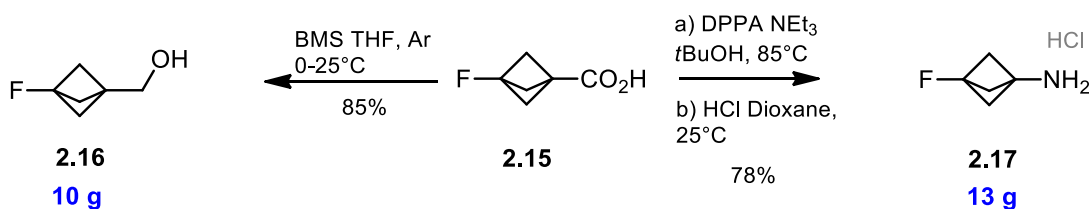


Схема 2.7. Подальші перетворення флуоро-ВСР-кислоти **2.15**: $\rightarrow \text{F-ВСР-CH}_2\text{OH}$ **2.16**; $\rightarrow \text{F-ВСР-NH}_2$ **2.17** [163].

2.5.2. ВСР-монокислотний лінкер та ВСР-амінокислота

Монометилловий естер-кислота **2.19** — несиметричний ВСР-лінкер із двома ортогонально реакційноздатними функціональними групами (вільна кислота та метиловий естер) у вузлових положеннях С1/С3, що дозволяє селективно модифікувати кожен кінець молекулярного стрижня незалежно [163]. Подібні сполуки використовують як прекурсори ВСР-амінокислот [150]; у нашій роботі **2.19** слугувала ключовим інтермедиатом для синтезу $\text{NHВос-ВСР-амінокислоти}$ **2.21** та ВСР-трифлуороборату **2.13** [163]. Його одержання проводили двостадійно: вичерпна естерифікація дикислоти **2.1** (SOCl_2 , 3,0 екв.) з утворенням диметилового естеру **2.18** (83%) та подальший селективний лужний моногідроліз ($\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0,9

екв., THF, 50 °C, 72 год) з утворенням монокислоти **2.19** (90%) (схема 2.8). Загальний масштаб становив **163 г** (загальний вихід 75% за дві стадії).

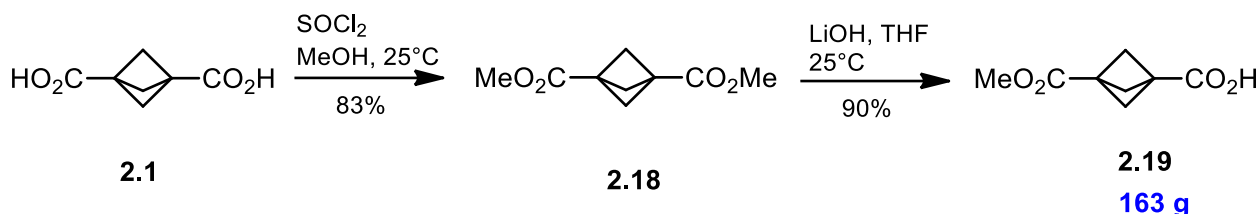


Схема 2.8. Синтез монометилового естер-кислоти **2.19** [163].

Висока хемоселективність моногідролізу досягається поєднанням стехіометричного та фазового контролю. Субстехіометрична кількість LiOH (0,9 екв.) достатня для гідролізу лише однієї з двох естерних груп і мінімізує утворення дикислоти **2.1**; помірна температура (50 °C) зменшує ризик гідролізу залишкового метилового естеру. Додатково монокислота **2.19**, малорозчинна в THF, випадає в осад у міру утворення, виводячи продукт з рівноваги і таким чином сповільнюючи подальший гідроліз діестеру в розчині. Подовжений час (72 год) зумовлений повільною реакційною здатністю вузлових естерів ВСР-каркасу (п. 1.2.2) при обраних м'яких умовах; на відміну від безперервної багатогодинної екстракції (п. 2.4), ця стадія не потребує постійного операторського контролю.

Подальше перегрупування за Курціусом монокислоти **2.19** з наступним лужним гідролізом естерної групи **2.20** забезпечило отримання NHВос-ВСР-амінокислоти **2.21** — **40 г** (вихід 76% за дві стадії) (схема 2.9).

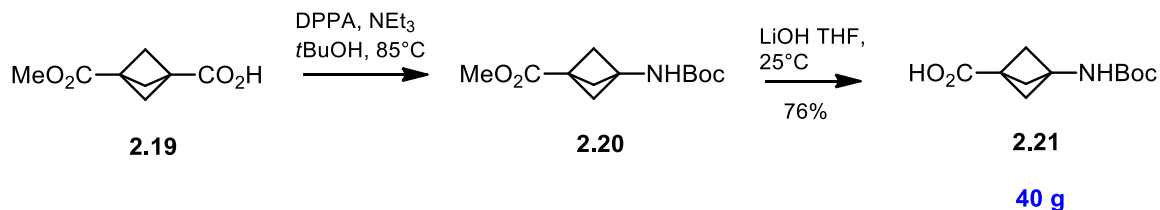


Схема 2.9. Синтез бок-аміно-ВСР-кислоти **2.21** [163].

Ця сполука є конформаційно жорстким міметиком γ -аміномасляної кислоти (GABA), де відстань між аміно- та карбоксильною групами зафіксована ВСР-каркасом на рівні $\sim 3,4$ Å. М. Петцель (M. Pätzelt, 2004) [150] продемонстрував

включення ВСР-амінокислоти у пептидні ланцюги, де ВСР в якості жорсткого з'єднувального фрагменту забезпечував передбачувану конформацію пептиду та підвищену стійкість до протеолітичної деградації.

2.5.3. ВСР-трифлуороборат калію

ВСР-трифлуороборат калію **2.24** є стабільним при зберіганні на повітрі кристалічним реагентом для формування зв'язків $C(sp^3)-C(sp^2)$ через палладій- та нікель-каталізовані крос-сполучення — трансформації, критично важливої для введення ВСР-фрагмента у гетероциклічні скаффолди лікарських молекул на пізніх стадіях синтезу. Для одержання **2.24** обрано платформу редокс-активних естерів (RAE), розроблену В. Аггарвалом (V. Aggarwal, 2017) [122]: цей підхід забезпечує радикальне декарбоксилююче борилування карбонових кислот у фотохімічних умовах без дороговартісного іридієвого каталізатора, необхідного для альтернативного прямого C–H борилування вузлових положень ВСР, описаного Дж. Хартвігом (J. Hartwig, 2023) [40] (пункт 1.5.3).

Синтез **2.24** реалізовано в три стадії від монокислоти **2.19** (схема 2.10):

1. Активація через *N*-гідроксифталімідний естер (NHPI-естер): монокислоту **2.19** обробляли *N*-гідроксифталімідом за наявності DIC та каталітичної кількості DMAP – **2.22**.
2. Фотохімічне декарбоксилююче борилування: NHPI-естер **2.22** опромінювали синім LED (450 нм) у проточному реакторі за наявності біс(катехолато)дибору (B_2Cat_2) у DMA; отриманий катехолатоборонат переестерифікували пінаколом в присутності триетиламіну – **2.23**.
3. Конверсія у трифлуороборат: обробка боронового естеру ВСР–Bpin **2.23** реагентом $KF \cdot HF$ дала стабільний кристалічний продукт **2.24**.

Загальний масштаб становив **20 г** (загальний вихід 30% за три стадії).

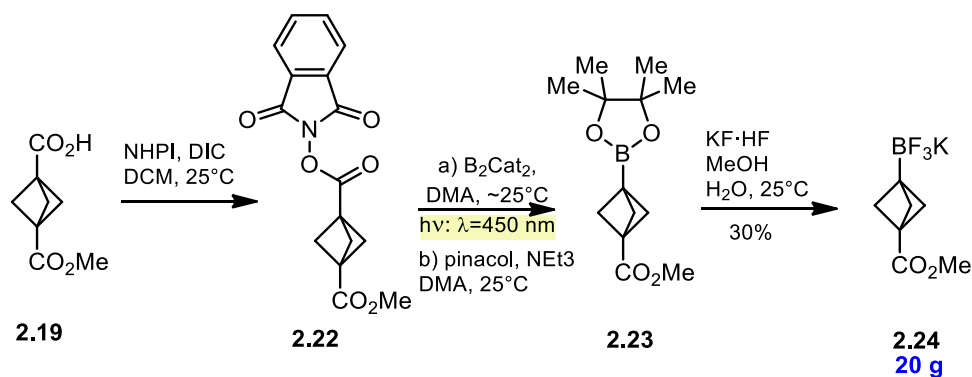


Схема 2.10. Синтез ВСР-трифлуороборату калію **2.24** [163].

Практичну цінність ВСР-трифлуороборатів нещодавно підтвердив М. Ван Гейст (M. VanHeyst, 2020) [126], який продемонстрував його використання у металафоторедокс крос-сполученнях з гетероциклічними бромідами — реакціях, що дозволяють безпосередньо вбудовувати ВСР-фрагмент у скаффолди лікарських молекул.

2.5.4. 3-Гідрокси-ВСР-кислота: препаративний маршрут

3-Гідрокси-ВСР-кислота **2.31** є насиченим біоізомером 4-гідроксибензойної кислоти **2.32** — сполуки, естери якої (парабени: метил-, етил-, пропілпарабен) масово застосовуються як антимікробні консерванти у харчовій промисловості (добавки E214–E219), косметичі та лікарських засобах. Заміна ароматичного кільця на тривимірний ВСР-каркас потенційно дозволяє зберегти геометрію та відстань між функціональними групами (ОН та COOH), водночас покращуючи метаболічний профіль за рахунок усунення шляху окисної біоактивації до хінонів, характерного для фенольних систем. Проте, незважаючи на очевидну привабливість цього скаффолду, препаративний маршрут до **2.31** залишався невідомим до нашої роботи [163].

Дж. Еплквіст (J. Applequist, 1982) [34] описав одержання **2.31** в аналітичних кількостях за 10-стадійною схемою (загальний вихід ~1%) (схема 2.11). Спроба прямого доступу через гідроліз 3-бromo-ВСР-естеру за наявності AgNO₃ [34] давала виключно продукт розкриття каркасу — алкен, без утворення цільового

спирту: високий s-характер зв'язку C₁-Br сприяє 1,3-елімінуванню замість нуклеофільного заміщення.

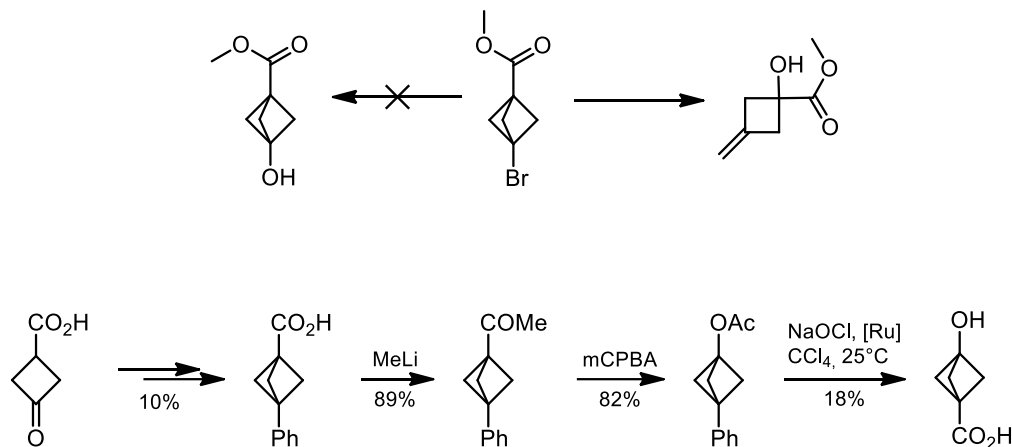


Схема 2.11. Схема синтезу 3-гідрокси-ВСР-кислоти за Аппеквістом (1982) - загальний вихід ~1% [34].

Успішний маршрут реалізовано від дикислоти **2.1** через послідовність захист/RAE-борилування/окиснення за сім стадій (схема 2.12):

1. Алкілювання BnBr (2,2 екв., K₂CO₃, DMF) → дибензиловий естер **2.25** (91%)
2. Селективний моногідроліз (LiOH·H₂O, 0,9 екв., THF, 50 °C, 72 год) → монокислота **2.26** (86%)
3. Активація через RAE (NHPI, DIC, DMAP) → естер **2.27** (93%)
4. Фотохімічне борилування (B₂Cat₂, DMA, LED 450 нм, в потоці) + пінакол → бороновий естер **2.28** (61%)
5. Конверсія у трифлуороборат (KF·HF) → **2.29** (79%)
6. Окиснення зв'язку C-B (H₂O₂, 10 екв., KH₂PO₄, THF/H₂O) → бензиловий естер гідроксикислоти **2.30** (35%)
7. Гідрогеноліз (H₂, 10% Pd/C, MeOH, к. т.) → 3-гідрокси-ВСР-кислота **2.31** (1 г, 74%)

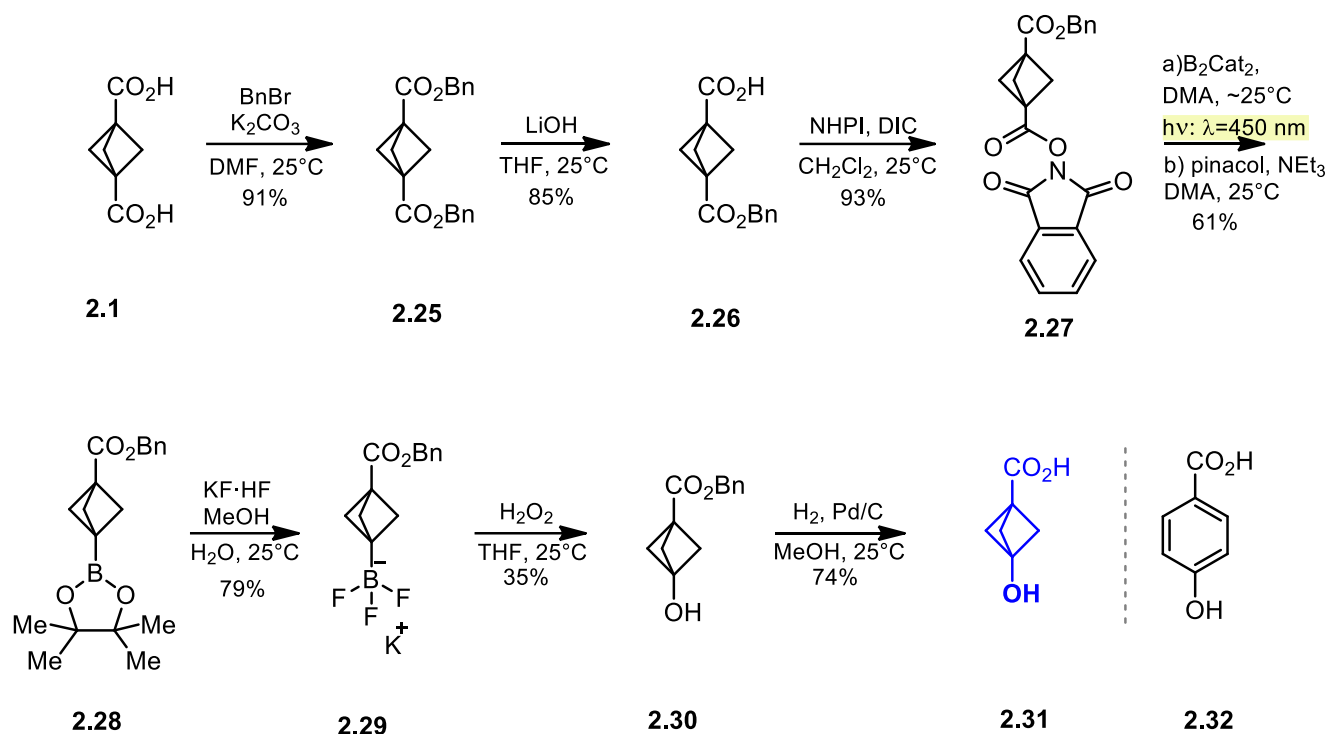
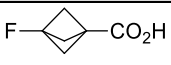
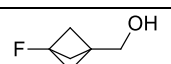
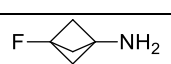
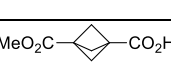
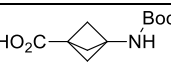
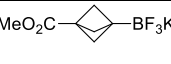
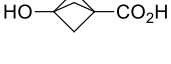


Схема 2.12. Схема синтезу гідрокси-ВСР-кислоти **2.31** [163].

Загальний вихід семистадійного маршруту становить $\sim 9\%$ — суттєве покращення порівняно з $\sim 1\%$ за десятистадійною схемою Апплеквіста [34]. Лімітуючими стадіями є окиснення С–В зв'язку (35%) та гідрогеноліз бензильного естеру на Pd/C (74%). Низький вихід окиснення зумовлений конкуруючим протодеборонуванням: високий s-характер вузлових орбіталей ВСР (пункт 1.2.2) послаблює зв'язок С–В порівняно з типовими первинними алкілборонатами, що полегшує протолітичний розрив у водному середовищі. Втрати на стадії гідрогенолізу пов'язані з Pd-каталізованим розкриттям напруженого ВСР-каркасу — відомою побічною реакцією за участі паладію [34].

Таблиця 2.2. ВСР-будівельні блоки, синтезовані з дикуислоти 2.1.

Сполука	Тип ^d	Масштаб	Вихід	Стадій від 2.1	Застосування
 2.15	Тип II (C→F)	54 г	42%	1	¹⁹ F ЯМР мітка, модулятор ліпофільності
 2.17	Тип III (COOH→CH ₂ OH)	10 г	86%	2	Спирт — лінкер
 2.18	Тип II (COOH→NH ₂)	13,5 г	95% ^a	2	Амін — фармакофор
 2.19	Тип III (моногідроліз)	163 г	75% ^b	2	Несиметричний лінкер
 2.21	Тип II+III	40 г	76% ^b	4	GABA-міметик, пептидний лінкер
 2.24	Тип II (COOH→BF ₃ K)	20 г	30% ^b	5	Крос-сполучення за Сузукі
 2.31	Тип II (COOH→OH)	1 г	— ^c	7	Біоізостер 4-гідроксибензойної кислоти

^dТип функціоналізації за класифікацією підрозділу 1.5. ^a Вихід стадії дебокування (Boc → NH₂·HCl). ^b Загальний вихід за вказану кількість стадій. ^c 7 стадій; загальний вихід ~9% (лімітуюча стадія — окиснення C–B, 35%) [163].

Обидва обмеження є потенційно усувними (наприклад, заміною бензильної захисної групи на лабільнішу, що знімається без Pd-каталізу), однак подальша оптимізація цього маршруту виходить за межі даної дисертації. Біоізостерну валідність 3-гідрокси-ВСР як заміника фенольного ОН було продемонстровано ще до нашої роботи: у роботі Й. Го (Y. Goh, 2017) [155] показано збереження фармакологічної активності при заміні фенольного фрагмента на ВСР-ОН у аналозі ресвератролу. Проте відсутність препаративного методу синтезу незахищеної 3-гідрокси-ВСР-кислоти обмежувала доступ до цього мотиву. Наш семистадійний маршрут вперше вирішив цю проблему, забезпечивши грамівий

масштаб та відкривши можливість систематичного дослідження ВСР-ОН як біоізостера фенолу.

2.6. Висновки до розділу 2

У цьому розділі розроблено практичний, масштабований метод синтезу біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонової кислоти **2.1** та продемонстровано її мультиграмові перетворення у ключові ВСР-будівельні блоки. Основні результати:

1. Встановлено, що вузькосмугове LED-опромінення (365 нм) ефективно промотує фотохімічне радикальне приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану за кімнатної температури у стандартному скляному посуді, без потреби у ртутних лампах середнього тиску та Ругех-фільтрації.
2. Адаптовано процес до проточного режиму (FEP-трубка, LED 365 нм, 80% потужності, 30 мл/хв) дозволила масштабувати синтез 1,3-діацетил-ВСР **2.14** до **1,0 кг за 6 годин** безперервної роботи з виходом 94%, що у 19 разів перевищує попередній максимальний масштаб (52 г, Букер-Мілберн, 2014). Додатково показано, що етерні розчини [1.1.1]пропелану зберігають реакційну здатність при -30 ± 10 °C в інертній атмосфері аргону протягом кількох тижнів, що усуває необхідність проводити синтез пропелану перед кожним використанням.
3. Модифіковане галоформне розщеплення неочищеного дикетону **2.14** забезпечило накопичення **~500 г** диокислоти **2.1** за чотири ітерації (вихід 45–51% за стадію). Подальше масштабування до 1 кг завантаження дикетону в емальованому реакторі (40 л) дозволило одержувати **460–480 г** диокислоти за одну операцію.
4. На основі синтезованої диокислоти **2.1** забезпечено мультиграмовий доступ до набору ВСР-будівельних блоків для медичної хімії (табл. 2.2): флуоро-ВСР-кислоту **2.15** (54 г), флуоро-ВСР-спирт **2.17** (10 г), флуоро-ВСР-амін

2.18 (13,5 г), ВСР-моноокислотний лінкер **2.19** (163 г), NH₂OC-ВСР-амінокислоту **2.21** (40 г) та ВСР-трифлуороборат калію **2.24** (20 г).

5. Розроблено перший препаративний маршрут до 3-гідрокси-ВСР-кислоти **2.31** — насиченого біоізостера 4-гідроксибензойної кислоти (прекурсора парабенів, E214–E219) — через семистадійну послідовність із загальним виходом ~9%, що суттєво перевищує єдиний відомий раніше шлях Аплеквіста (10 стадій, ~1%).

Сукупність наведених результатів перетворює ВСР-диокислоту **2.1** з важкодоступної сполуки на рутинно доступний прекурсор кілограмового масштабу. Проте дериватизація симетричної диокислоти **2.1** принципово не здатна забезпечити доступ до *несиметричних* 1,3-дизаміщених ВСР. Вирішенню цієї проблеми присвячено розділи 3 (галосульфонування пропелану) та 4 (пряме радикальне приєднання алкілідидів до пропелану).

РОЗДІЛ 3. СУЛЬФОНІЛ- ТА ФОСФОНАТ-БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-ГАЛОГЕНІДИ

3.1. Радикальне приєднання сульфонілгалогенідів до [1.1.1]пропелану: існуючі підходи та їх обмеження

Сульфони ($R-SO_2-R$) є одним із найбільш фармакологічно значущих сірковмісних фрагментів. За даними бази DrugBank (опції пошуку: “approved” + “vet approved”) [171], сульфоновий фрагмент наявний у структурі 32 затверджених лікарських засобів із 469 S-вмісних (6,8%); з урахуванням сполук на стадії клінічних досліджень (опції пошуку: “approved” + “vet approved” + “investigational”) кількість сульфоновмісних сполук зростає до 126. Фармакологічна привабливість сульфонового фрагмента зумовлена високим дипольним моментом, що сприяє водорозчинності, та здатністю виступати сильним акцептором водневих зв'язків. Додатковою перевагою є стійкість до окисного метаболізму: S(VI) не зазнає ферментативного окиснення, на відміну від тіоетерів та сульфоксидів. Серед відомих прикладів — вісмодегіб (vismodegib), дапсон (dapson), апреміласт (apremilast) [172]; серед нещодавно затверджених — белзутіфан (belzutifan, 2021) [173, 174]. Сульфоновий фрагмент також представлений у окремих агрохімічних засобах, наприклад у гербіциді кафенстрол (cafenstrol).

Біцикло[1.1.1]пентан (BCP) є визнаним насиченим біоізостером *para*-заміщеного бензену (підрозділ 1.1), що забезпечує не лише геометричну, а й функціональну еквівалентність завдяки ефективній трансляції електронних ефектів між вузловими атомами C1 і C3 (пункт 1.2.3). Заміна ароматичного кільця у $ArSO_2$ -вмісних препаратах на BCP-каркас дозволяє поєднати фармакологічну цінність сульфонового фрагмента з перевагами насиченого скаффолда — покращеною водорозчинністю, метаболічною стабільністю та зниженою ліпофільністю (пункт 1.7.1). Про зростання попиту на BCP-сульфони свідчить кількість патентів із сульфоніл-BCP-фрагментами (27 за даними SciFinder на

початок 2026 року), а також нещодавня публікація [175], де вінамідинієвий реагент дозволив синтезувати понад 50 раніше невідомих гетероароматичних метилсульфонів, включаючи ВСП-вмісні похідні.

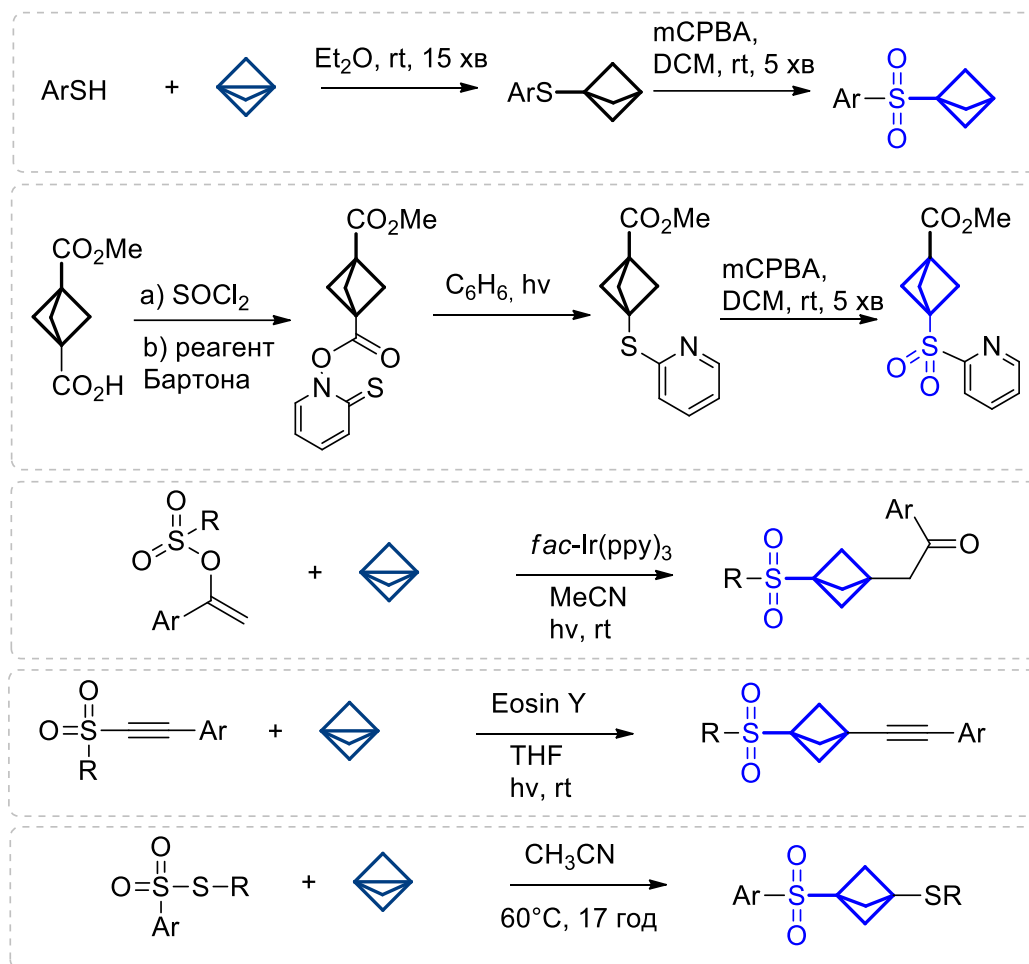


Схема 3.1. Попередні підходи до ВСП-сульфонів: окиснення тіоетерів [176, 177]; маніпуляція ВСП-дикислотою [178]; карбосульфонілювання [179, 180].

На момент початку нашого дослідження всі відомі підходи до ВСП-сульфонів були непрямими. Монозаміщені ВСП-сульфони одержували окисненням ВСП-тіоетерів С. Брезе (S. Bräse, 2017) [176]; К. Ейсса (С. Aïssa, 2022) [177] розширив цей маршрут йодо-сульфенілюванням пропелану гетероциклічними тіолами, але сірка залишається на рівні S(II). 1,3-Дизаміщені ВСП-сульфони вимагали багатостадійної маніпуляції ВСП-дикарбоновою кислотою О. Григоренко (О. Grygorenko, 2020) [178]. Фотокаталітичне

карбосульфонілювання Ч. Чжу (С. Zhu, 2021) [179, 180] потребувало попередньо підготовлених біфункціональних субстратів. Інші S-вмісні реагенти — тіо- та селеносульфонати [181, 182], SF_5Cl та ArSF_4Cl К. Пітс (С. Pitts, 2022) [183] — приєднувалися до пропелану за м'яких умов, проте не давали сульфонів (схема 3.1).

Єдина спроба прямого приєднання сульфонілгалогенідів до пропелану належить Зефірову (N. Zefirov, 1990) [184]: реакція TsCl , MsCl та SO_2Cl_2 з [1.1.1]пропеланом під широкосмуговим UV-опроміненням виявилася неселективною — утворювалися різні варіанти 1,3-приєднання, [2]стафани та сульфоніл-зв'язані олігомери типу (схема 3.2). Без жорсткого опромінення зв'язок S—Cl не зазнає гомолізу, і RSO_2Cl не реагує з пропеланом (порівняння із сульфонілбромідами та -йодидами — підрозділ 3.2, підрозділ 3.5).

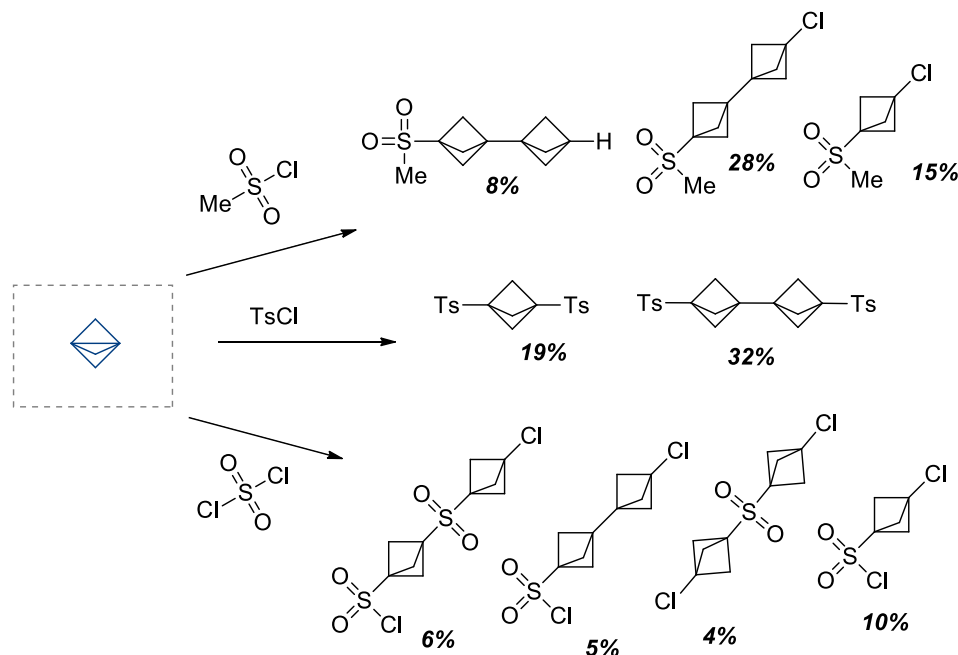


Схема 3.2. Неселективне приєднання сульфонілхлоридів (TsCl , MsCl , SO_2Cl_2) до [1.1.1]пропелану за Зефіровим (1990) [184].

Таким чином, **прямого одностадійного** методу синтезу 1-сульфоніл-3-галоген-ВСП не існувало. Ця проблема зводиться до реалізації галосульфонілювання — радикального 1,3-дифункціоналізуючого приєднання за

CSB зв'язком C1–C3 (пункт 1.3.3, пункт 1.3.4), що потребує одночасного контролю хемоселективності та м'яких умов активації.

Метою роботи, описаної у цьому розділі, стала розробка ефективного одностадійного методу галосульфонілювання [1.1.1]пропелану. Досягнення мети передбачало вирішення таких завдань: (а) встановлення принципової можливості радикального приєднання сульфонілгалогенідів до пропелану за м'яких умов; (б) розробка *in situ* протоколів генерації сульфонілбромідів та -йодидів з доступних сульфохлоридів і сульфінатних солей; (в) визначення субстратного обсягу реакції для арильних, гетероарильних та алкільних сульфонатів; (г) масштабування ключових перетворень до десятків та сотень грамів.

3.2. Розробка умов галосульфонілювання [1.1.1]пропелану

Нижче описано шлях від встановлення принципової можливості реакції до мультиграмового виробництва ВСР-сульфонілгалогенідів: концепція підходу (пункт 3.2.1), ієрархія реакційної здатності RSO_2X щодо пропелану (пункт 3.2.2), оптимізація умов реакції для йодо-, бром- та хлоросульфонілювання (пункт 3.2.3) та загальний протокол (пункт 3.2.4).

3.2.1. Концепція

Ключовою ідеєю підходу стало використання сульфонілбромідів та сульфонілйодидів $\text{RSO}_2\text{Br/I}$ як біфункціональних реагентів — одночасного джерела сульфонільного фрагмента RSO_2 та атома Br або I. Робочою моделлю є радикальний ланцюг: гомоліз зв'язку S–Br/I генерує сульфонільний радикал $\text{RSO}_2\bullet$, який атакує CSB зв'язок C1–C3 пропелану з утворенням ВСР-радикала; останній відщеплює атом галогену від наступної молекули $\text{RSO}_2\text{Br/I}$, регенеруючи $\text{RSO}_2\bullet$ та підтримуючи ланцюговий процес (механістичне обґрунтування — підрозділ 3.5). Оскільки більшість сульфонілйодидів і багато сульфонілбромідів є нестабільними сполуками, загальна стратегія передбачає два протоколи: (і)

однореакторний — генерація $\text{RSO}_2\text{Br/I}$ із сульфінатної солі ($\text{RSO}_2\text{Na/Li}$) та електрофільного джерела галогену з подальшим додаванням пропелану; (ii) з **виділенням** — окреме отримання стабільного $\text{RSO}_2\text{Br/I}$ та його змішування з пропеланом. В обох випадках суворо послідовне додавання є необхідним: пропелан додається лише після повного утворення $\text{RSO}_2\text{Br/I}$, оскільки він конкурентно реагує з електрофільними джерелами галогену (пункт 3.2.3) (схема 3.3).



Схема 3.3. Загальна концепція отримання сульфоніл-ВСП-галогенідів в цій роботі [185].

3.2.2. Ієрархія реакційної здатності RSO_2X

Дослідження було розпочато зі з'ясування реакційної здатності [1.1.1]пропелану **2.12** щодо повного ряду бензенсульфонілгалогенідів PhSO_2X ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) за ідентичних умов (кімнатна температура, Et_2O). Бензенсульфонілйодид (PhSO_2I) **3.1-I** та бензенсульфонілбромід (PhSO_2Br) **3.1-Br** давали цільові ВСП-галогеніди **3.2-I** та **3.2-Br** спонтанно — без додаткового опромінення, каталізатора чи ініціатора, тоді як бензенсульфонілхлорид (PhSO_2Cl) **3.1-Cl** та бензенсульфонілфлуорид (PhSO_2F) **3.1-F** не реагували з пропеланом за цих умов (схема 3.4).

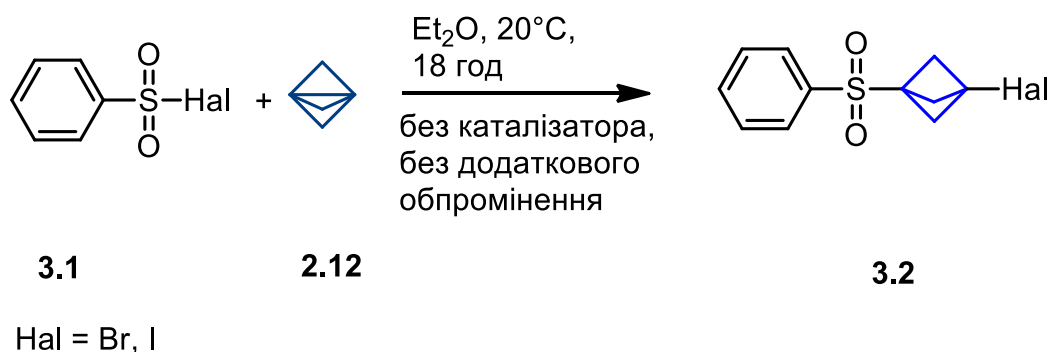
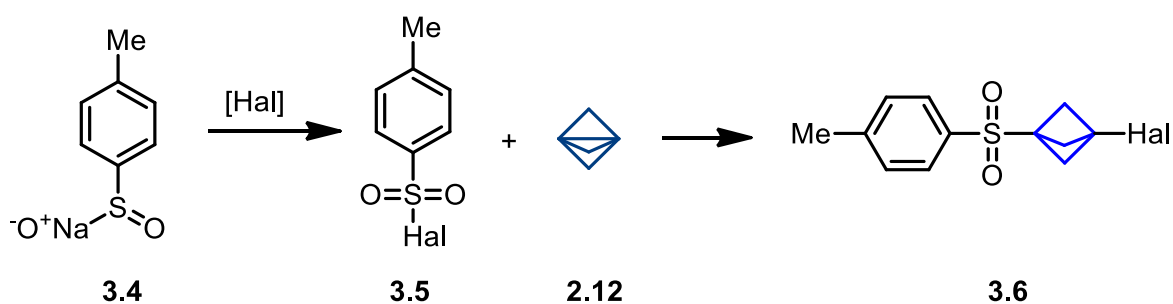


Схема 3.4. Перевірка реакційної здатності взаємодії сульфогалогенідів з [1.1.1]пропеланом [185].

Цей ключовий експеримент встановив послідовність реакційної здатності S–I > S–Br >> S–Cl ≈ S–F, яка узгоджується з послабленням зв'язків S–X у ряду F → Cl → Br → I (підрозділ 3.5) та результатами Зефірова [184] для RSO₂Cl (підрозділ 3.1). Для сульфохлориду спеціальні умови все ж було знайдено (~30% виходу, пункт 3.2.3), тоді як PhSO₂F залишався інертним за всіх досліджених умов. Таким чином, саме RSO₂Br та RSO₂I стали цільовими реагентами для подальшої розробки.

3.2.3. Оптимізація умов реакції

Прямий підхід з ізольованими сульфонілгалогенідами обмежує субстратне охоплення (зокрема, гетарил- та алкілсульфонілідиди термічно нестабільні, пункт 3.3.3). Для вирішення цієї проблеми було розроблено *in situ* протокол генерації RSO₂Br/I безпосередньо у реакційній суміші з комерційно доступних сульфінатних солей та галогенуючих реагентів (пункт 3.2.1). Оптимізацію проведено на модельній системі натрієвого толуенсульфіна + пропелан **2.12** (схема 3.5, таблиця 3.1).



Hal = Cl, Br, I

[Hal] = електрофільне джерело галогену (DHalD, DHalH, NBS, NIS, NCS, I₂, Br₂)

Схема 3.5. Підбір електрофільних джерел галогену для *in situ* генерації сульфоброміду та сульфойодиду з толуен-сульфіналу натрію для подальшого приєднання до [1.1.1]пропелану (таблиця 3.1).

Вибір електрофільного джерела йоду. Реагенти з високою концентрацією вільного електрофільного йоду — I₂ та IPy₂BF₄ призводили до отримання цільового продукту **3.6-I** з виходами лише 7% та 9% відповідно через побічне пряме йодування пропелану (1,3-дйод-ВСР, до 18%), оскільки пропелан реагує з електрофільними джерелами йоду не менш ефективно, ніж сульфінат (пункт 1.3.4). 1,3-Дийод-5,5-диметилгідантоїн (DIH), що вивільняє йод поступово при контакті з сульфінатом, мінімізував цю конкуренцію (78% у THF). NIS (41%) та ICl (49%) показали проміжну ефективність (таблиця 3.1).

Вплив розчинника. З DIH як оптимальним джерелом йоду: Et₂O, H₂O та CH₂Cl₂ забезпечували кількісний вихід **3.6-I**, тоді як THF давав лише 78%. Знижена температура (–5 °C) не погіршувала ефективність реакції, що виявилось важливим для термочутливих субстратів (пункт 3.3.1).

Бромосульфонілювання (*in situ*). Заміна джерела йоду на DBH дозволила реалізувати бромосульфонілювання пропелану. Кінетичний контраст з йодоваріантом виявився значним: RSO₂Br генерувався за 2 хвилини, але для повного приєднання до пропелану вимагав 18 годин (вихід на 2-хвилинній позначці — лише 9%, після 18 год — кількісний). Для порівняння, алкілсульфонійїодиди реагували за лічені хвилини (пункт 3.3.3). Цей контраст

пояснюється вищим BDE (енергія дисоціації зв'язку) зв'язку S–Br порівняно з S–I, що уповільнює стадію перенесення атома галогену (підрозділ 3.5). NBS також виявився придатним бромуючим агентом (50%) (таблиця 3.1).

Хлоросульфонілювання. PhSO₂Cl не реагує з пропеланом за стандартних умов (пункт 3.2.2), проте робочі умови було знайдено двома шляхами: (а) *in situ* генерація TsCl із толуенсульфінату та DCH за наявності Et₃B (10 мол.%) → BCP-хлорид **3.6-Cl** (31%); (б) пряма реакція ізольованого TsCl з пропеланом у MeCN (16 год, к. т., без ініціатора та цілеспрямованого опромінення, на повітрі) → **3.6-Cl** (29%). Опромінення LED 365/450 нм без Et₃B не давало продукту. Однаковий вихід ~30% незалежно від способу ініціювання вказує на те, що скоріш за все лімітуючою стадією є продовження ланцюга, а не ініціювання (детальний аналіз — підрозділ 3.5).

Таблиця 3.1. Оптимізація галосульфонілювання [1.1.1]пропелану **2.12**.

Дослід	Hal ⁺	Розчинник	Продукт	Вихід, %
1	NIS	THF	3.6-I	41
2	ICl	THF	3.6-I	49
3	DIH	THF	3.6-I	78
4	DID	THF	3.6-I	31
5	I ₂	THF	3.6-I	7 ^a
6	DIH	Et ₂ O	3.6-I	кільк.
7	DIH	H ₂ O	3.6-I	99
8	DIH	CH ₂ Cl ₂	3.6-I	кільк. ^b
9	DIH	Et ₂ O	3.6-I	н. р. ^c
10	DBH	Et ₂ O	3.6-Br	9 ^d
11	DBH	Et ₂ O	3.6-Br	кільк. ^{b,e}
12	NBS	Et ₂ O	3.6-Br	50 ^e
13	I ₂	Et ₂ O	3.2-I	91 ^{b,f} (34 г)
14	Br ₂	Et ₂ O	3.2-Br	97 ^{b,f} (96 г)
15	NCS	CH ₃ CN	3.6-Cl	29

Оптимізацію проведено на масштабі 0.15 ммоль: 2.5 екв. сульфінату (1.0 М водний розчин), 1.0 екв. галогенуючого реагенту, 1.0 екв. пропелану **2.12** (0.75 М в Et₂O). Виходи за ¹H ЯМР (мезитилен як внутрішній стандарт), якщо не зазначено інше. ^a Спостерігали 18% 1,3-дийод-

ВСР. ^b Ізольований вихід. ^c Реакцію проведено у темряві; н. р. = немає реакції. ^d Час реакції 2 хв після додавання пропелану. ^e Час реакції 18 год після додавання пропелану. ^f Використано 1.0 екв. попередньо ізольованого сульфонілгалогеніду та 1.3 екв. пропелану, Et₂O, 15 год, к. т. Скорочення: DIH = 1,3-дийод-5,5-диметилгідантоїн; DID = 2,2-дийододимедон; DBH = 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн; NIS/NBS = *N*-йодо/*N*-бромсукцинімід [185].

Контроль у темряві. Реакція без доступу світла (*in situ* протокол, DIH + сульфінат + пропелан) не привела до утворення продукту (таблиця 3.1, дослід 9). Цей результат свідчить про необхідність фотоініціювання для *in situ* варіанту; водночас для попередньо ізольованих RSO₂Br/I аналогічний контроль не проводився — ці реагенти змішувались із пропеланом за кімнатної температури при звичайному освітленні, без цілеспрямованого опромінення (пункт 3.2.2). Інтерпретація обговорюється у підрозділі 3.5 та Додатку, пункт Д.5.2.

3.2.4. Загальний протокол

Оптимізовані умови *in situ* протоколу для арилсульфінатів передбачають два базових набори: (а) стандартний — 2,5 екв. RSO₂Na (1,0 М водний розчин), 1,0 екв. дигалогенгідантоїну, Et₂O, кімнатна температура, потім 1,0 екв. пропелану (0,70–0,75 М в Et₂O); (б) для електроноакцепторних субстратів, сульфойодиди ArSO₂I яких є термічно нестабільними (підрозділ 3.5 п.4), — CH₂Cl₂ замість Et₂O при –5 °С (або –40 °С для найчутливіших, пункт 3.3.1). Обидва варіанти не потребують безводних умов, інертної атмосфери чи металевих каталізаторів.

Протокол з виділенням (пункт 3.2.1) оптимальний для масштабування: I₂ та Br₂ як стехіометричні джерела галогену простіші й дешевші за дигалогенгідантоїни, а ізольовані RSO₂I та RSO₂Br реагують із пропеланом практично без домішок — достатньо змішати компоненти за кімнатної температури та випарити розчинник. Простота процедури — без каталізаторів, інертної атмосфери чи фотохімічного обладнання, випаровування розчинника як єдина стадія виділення — забезпечує лінійне перенесення протоколу з 0,2 ммоль

на десятки грамів без додаткової оптимізації (схема 3.5). Досягнуті масштаби для конкретних субстратів систематизовано у пункті 3.4.4.

Детальний опис типових методик та аналітичних даних для всіх описаних сполук наведено у додатку.

3.3. Субстратне охоплення

З оптимізованими умовами для обох протоколів (підрозділ 3.2) було систематично досліджено охоплення реакції. Нижче обговорення структуровано за типом сульфінатної солі як вихідної речовини; нагадаємо, що всі залежності «структура–реакційна здатність» визначаються властивостями проміжного $\text{RSO}_2\text{Br/I}$, а не сульфінату (пункт 3.2.1). Де можливо, наводяться виходи для обох протоколів (*in situ* та з виділенням).

3.3.1. Арилсульфінати

Електронні ефекти замісників. Використання сульфінатів з незаміщеними або електронодонорними замісниками (феніл, *n*-толіл, *n*-метоксифеніл) призводили до утворення ВСП-галогенідів з виходами 91–99% (*in situ*). Галогенозаміщені субстрати також добре толерувалися, особливо у варіанті сульфоброміду (**3.4–3.6**, 50–99%). Для електроноакцепторних субстратів (CF_3 , NO_2 , CN) виходи ВСП-йодидів знижувалися (*p*-F **3.5-I** 50%, *n*-CN **3.7-I** 57%, *n*- NO_2 **3.8-I** 54% при $-40\text{ }^\circ\text{C}$), тоді як виходи ВСП-бромідів залишалися високими (*p*- CF_3 : **3.9-Br** 97%). Причини цього контрасту — нестабільність сульфойодидів з EWG- ArSO_2I та конкуруюче *N*-сульфонілювання гідантоїну — детально обговорюються у підрозділі 3.5 п.4. Практично важливим наслідком є те, що сульфобромід для EWG-субстратів надійніший. ВСП-бромід *n*- CF_3 -фенілсульфоніл **3.9-Br** одержано з виходом 97% (0,7 г) з ізольованого ArSO_2Br або 61% *in situ*. *p*-NHAc- PhSO_2 **3.26** (43% I, 46% Br) — електронодонорний арил; амід не конкурує з RSO_2Hal . (рис. 3.2).

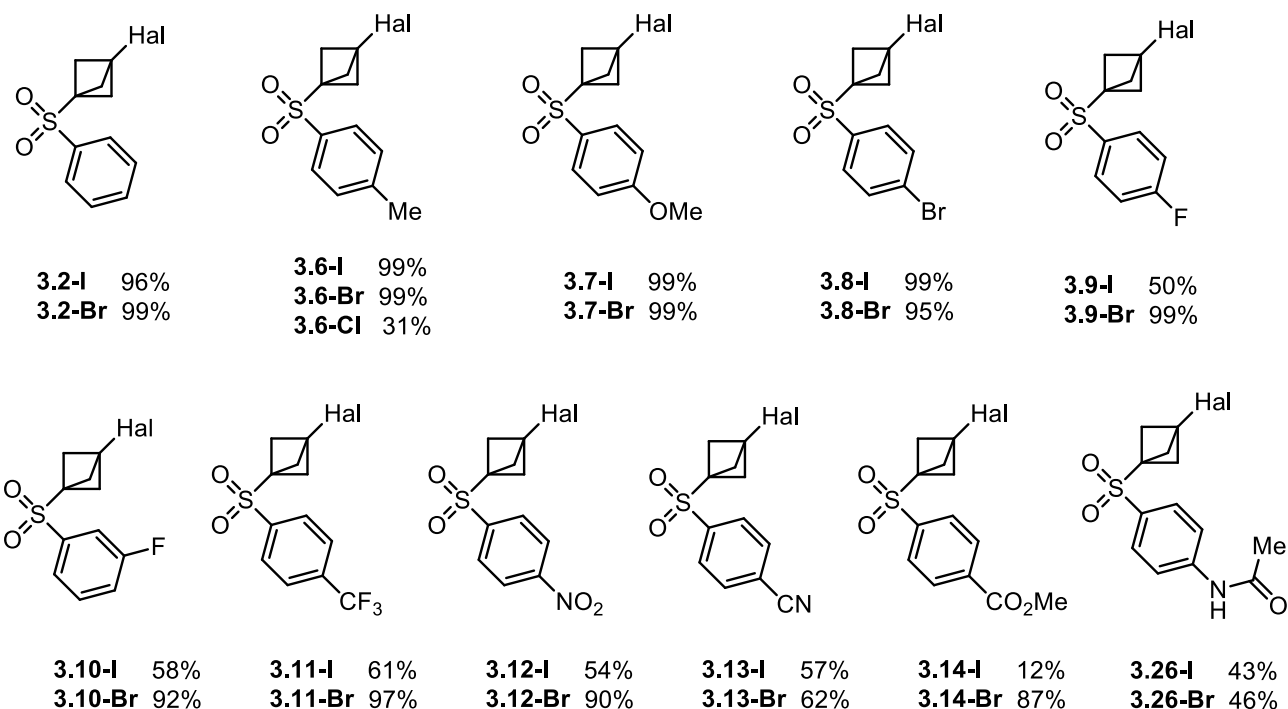


Рис. 3.2. Вплив електронних ефектів замісників на виходи $\text{ArSO}_2\text{-BCP-I}$ та $\text{ArSO}_2\text{-BCP-Br}$: контраст йодо- та бромоваріантів для EWG-субстратів.

Стеричні ефекти. *Орто*-заміщені та поліметильовані $\text{ArSO}_2\text{Br/I}$, генеровані з відповідних сульфінатів речовини давали задовільні результати: BCP-йодид *орто*-толїлсульфонільний **3.15-I** — 88%, мезитильні продукти **3.16-I** та **3.16-Br** — 66% та 82% відповідно. Знижений вихід *орто*-толїлброміду **3.15-Br** (33%) при нормальному виході йодиду **3.15-I** (88%) вказує на побічний процес, специфічний для бромоваріанту; природа цього побічного процесу не встановлена. *Мета*-електроноакцепторні замісники (3,5-дифлуор, 3,5-ді(CF_3)) сумісні з умовами реакції (**3.17**, **3.18**, 69–99%) (рис. 3.3).

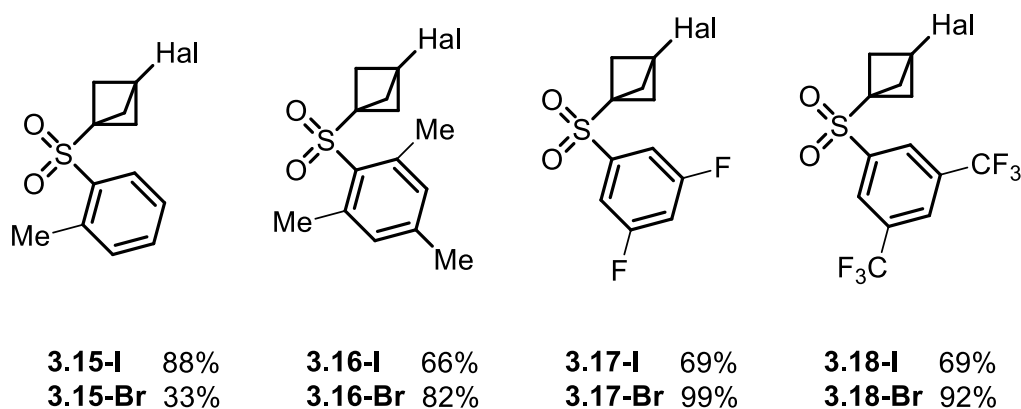


Рис. 3.3. Стеричні ефекти замісників: *орто*-, мезитильні та мета-EWG-арилсульфоніл-ВСР-галогеніди.

Біс-сульфонілювання. Біс-арилсульфінат дав біс-сульфоніл-ВСР-бромід **3.19-Br** з виходом 92% (ВСР-йодид — лише 26%) (рис. 3.4).

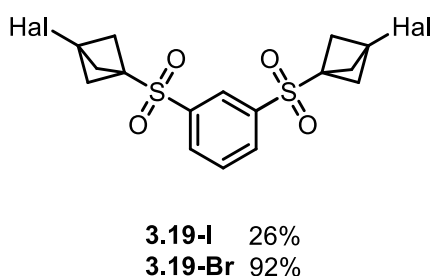


Рис. 3.4. Біс-сульфонілювання: синтез біс-сульфоніл-ВСР-броміду.

3.3.2. Гетероарилсульфінати

Для гетероарилсульфонілбромідів та -йодидів (генеровані *in situ* з відповідних гетероарилсульфінатів) було виявлено чітку залежність реакційної здатності щодо пропелану від електронної природи гетероциклу. Для електронозбагачених п'ятичленних гетероциклів було отримано найкращі результати: з HetArSO₂Br/I із тіофен-2-сульфінату та 5-бромотіофен-2-сульфінату отримали ВСР-галогеніди **3.20** та **3.21** з виходами 82–99% (*in situ*), а з попередньо ізольованих HetArSO₂Br — 98% на масштабі 2,5 г. Реакція [1.1.1]пропелану з піразол-3-сульфонілгалогенідами (із сульфінату) також показала відмінні виходи: **3.22-I** — 92%, **3.22-Br** — 99%. Ізомерний піразол-2-сульфонілбромід (із

відповідного сульфінату) показав різко знижений вихід броміду **3.23-Br** (15%) — імовірно, через зміну електронних ефектів при різному положенні сульфонільної групи відносно атомів нітрогену. Фурил-3-сульфоніл-ВСР-бромід **3.24-Br** одержано з виходом 53% ($\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$ як бромуючий агент). З вихідного оксазольного $\text{HetArSO}_2\text{I}$ (із сульфінату) отримали ВСР-йодид **3.25-I** з виходом лише 33% (бромід **3.24-Br** — 67%, що знову підтверджує більшу стабільність та ефективність $\text{HetArSO}_2\text{Br}$). (рис. 3.5).

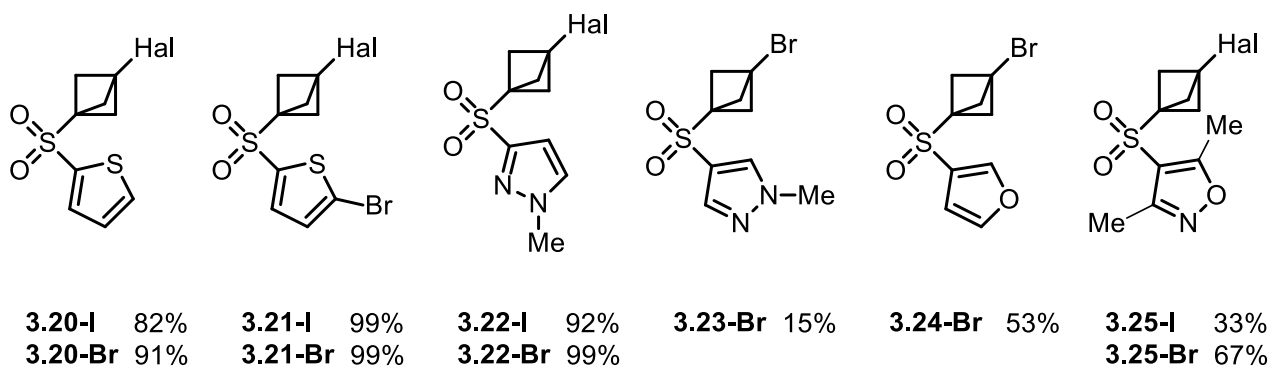


Рис. 3.5. Електронозбагачені гетероарилсульфоніл-ВСР-галогеніди: тіофен, піразол, фуран.

Субстрати з нуклеофільними атомами нітрогену виявились найбільш проблематичними. Відомо, що 2- та 4-піридинсульфонілхлориди нестабільні й швидко розкладаються з елімінацією SO_2 ; відповідні сульфонілійодиди та -броміди, зі слабшим зв'язком $\text{S}-\text{X}$, очікувано ще менш стійкі. Найгірші результати спостерігалися для **піридинових** субстратів: спроба отримати ВСР-продукт з генерованого піридин-сульфонілійодиду (із відповідного сульфінату) не дала жодного продукту, при цьому для піридин-сульфонілбромідів — лише 15–31% ВСР-бромідів **3.27-Br**, **3.28-Br**, **3.29-Br**. Ця ієрархія (електронозбагачені 5-членні >> електронодефіцитні 6-членні >> N-вмісні) відображає стабільність проміжних $\text{HetArSO}_2\text{Br/I}$ і є практичним орієнтиром для планування синтезу конкретних ВСР-гетероарилсульфонів (рис. 3.6).

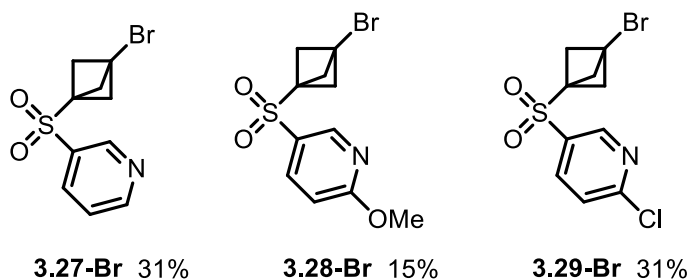


Рис. 3.6. Субстрати з нуклеофільними атомами нітрогену.

3.3.3. Алкілсульфінати

Перехід до алкілсульфінатів зажадав суттєвої модифікації *in situ* протоколу через дві незалежні проблеми. По-перше, алкілсульфонілійодиди є фотолабільними: Л. К. Лю (L. K. Liu, 1980) [186] показав, що MeSO_2I та $n\text{-BuSO}_2\text{I}$ розкладаються миттєво на денному світлі й мають генеруватися та використовуватися *in situ* у темряві. По-друге, протокол з дигалогенгідантоїнами, оптимізований для арилсульфінатів, виявився непридатним навіть для стабільних алкілсульфонілбромідів: гідантоїн — побічний продукт першої стадії — конкурентно перехоплював генерований $\text{AlkSO}_2\text{Br/I}$ через *N*-сульфонілювання, і при додаванні пропелану цільовий ВСР-продукт не утворювався. Скринінг альтернативних галогенуючих агентів, побічні продукти яких не містять нуклеофільних N–H фрагментів, ідентифікував оптимальні пари: $\text{BnMe}_3\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ (для AlkSO_2I) та Br_2 (для AlkSO_2Br) (схема 3.3).

Кінетичний контраст арил/алкіл $\times$ йодид/бромід виявився особливо інформативним. Алкілсульфонілійодиди реагували з пропеланом блискавично (2 хв), що узгоджується з надзвичайно низьким BDE зв'язку $\text{AlkSO}_2\text{—I}$. Для алкілсульфонілбромідів оптимальними виявились додавання Et_3B (10 мол.%) як радикального ініціатора та час 2 год на малих масштабах; на декаграмовому масштабі достатньою була витримка 15 год за кімнатної температури без додавання ініціатора.

Незважаючи на складності стадії генерації $\text{AlkSO}_2\text{Br/I}$, субстратне охоплення виявилось широким. Реакція [1.1.1]пропелану з первинними алкілсульфонілбромідами дала ВСР-броміди **3.30–3.32-**, **3.36-**, **3.39-Br** з виходами 64–98% (*in situ*); при цьому на декаграмовому масштабі з ізольованих AlkSO_2Br : **3.30-Br** (MeSO_2 , 95%, >30 г), **3.31-Br** (EtSO_2 , 96%, >30 г). Вторинні: **3.34-Br** ($i\text{PrSO}_2$, 96%, 33 г), циклопропілсульфоніл-ВСР **3.35** — 67–99%. Толерантність до функціональних груп підтверджена на флуороалкільних (дифлуорциклогексил **3.37**, 84–99%), оксациклвмісних (оксетан **3.39**, тетрагідрофуран **3.40**, 71–99%) та біс-ВСР (**3.41-Br**, 51%) субстратах. Метил-, етил- та ізопропілсульфонільні фрагменти присутні у десятках лікарських засобів та агрохімікатів (підрозділ 3.1), тому їхні ВСР-біоізостери є перспективними будівельними блоками; відповідні ВСР-броміди доступні у масштабах >30 г з виходами >95% (порівняння з масштабуванням у пункті 3.4.4) (рис. 3.7).

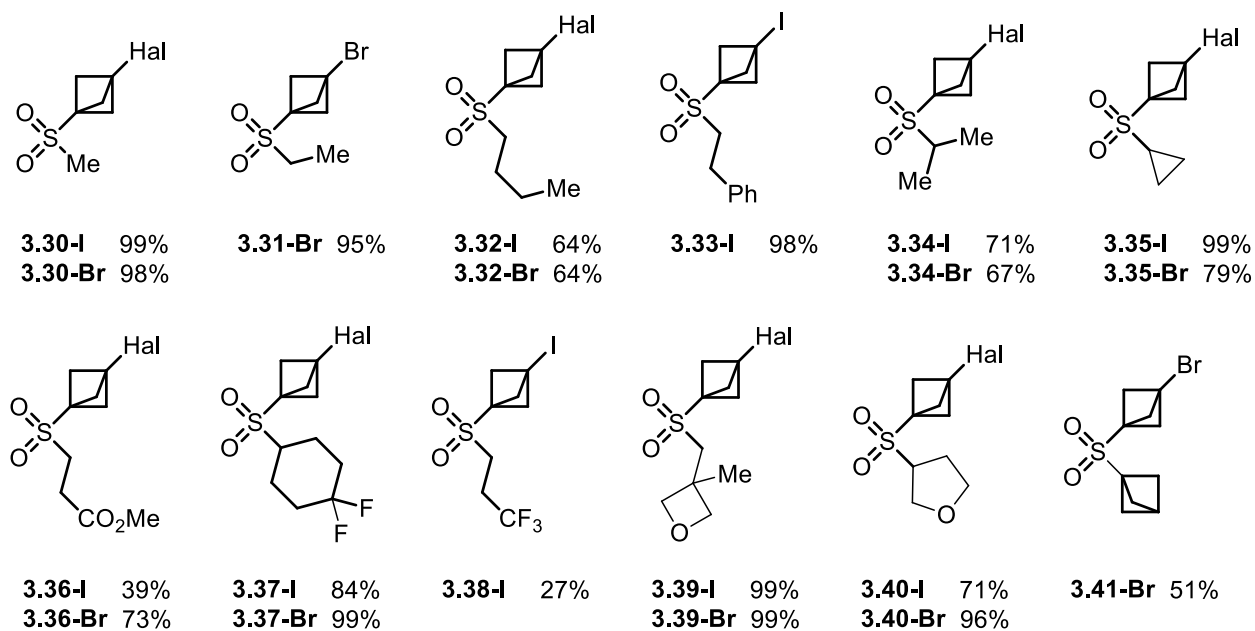


Рис. 3.7. Алкілсульфоніл-ВСР-броміди: первинні, вторинні, функціоналізовані та біс-ВСР субстрати.

3.3.4. Фармацевтично та агрохімічно значущі субстрати

Практичну цінність методу продемонстровано на субстратах із фармацевтичним та агрохімічним значенням. Синтезовано ВСР-біоізостерний аналог вазодилатора сільденафілу — арилсульфоніл-ВСР-галогеніди **3.43-I** (84%) та **3.43-Br** (76%) — із використанням відповідного арилсульфінату. Гетероарилсульфонільний ВСР-аналог гербіциду кафенстроу, який містить 1,2,4-тріазольний фрагмент, одержано із тріазолсульфінату: **3.42-I** (55%) та **3.42-Br** (59%); структуру **3.42-Br** підтверджено рентгеноструктурним аналізом (CCDC 2206272). Знижені виходи порівняно з простими арильними субстратами узгоджуються із загальним трендом для електронодефіцитних та N-вмісних гетероарилсульфінатів (пункт 3.3.2), що відображає нестабільність проміжних $\text{HetArSO}_2\text{I}$ (рис. 3.8).

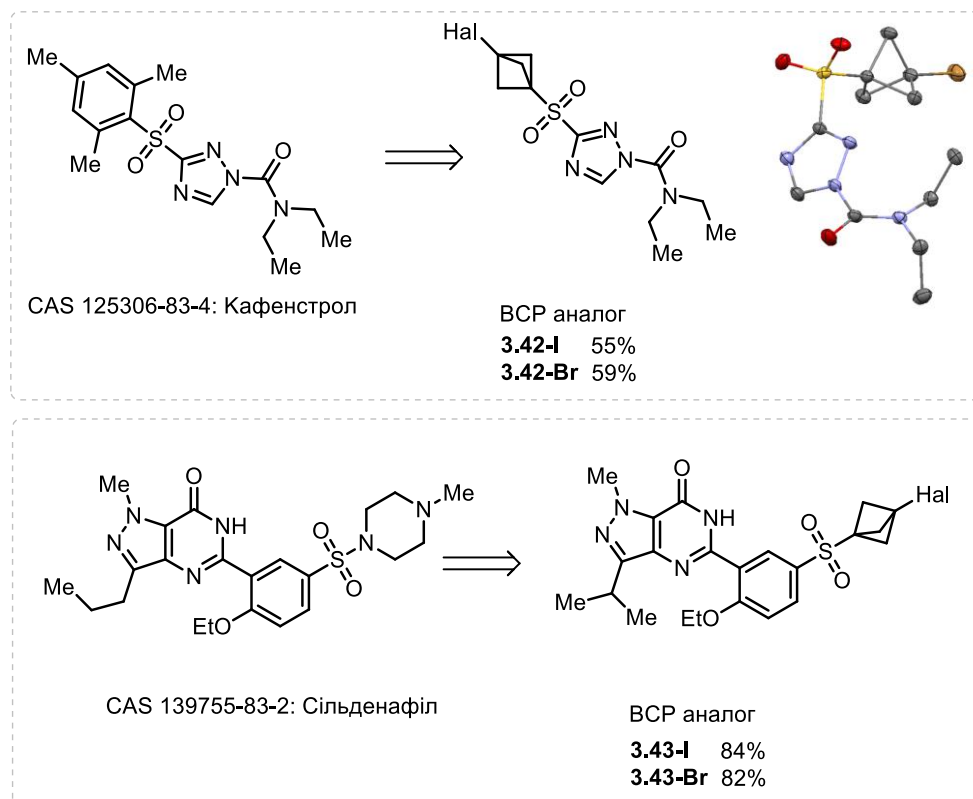


Рис. 3.8. Фармацевтично та агрохімічно значущі субстрати: ВСР-аналоги кафенстроу та сільденафілу.

3.3.5. Поширення на інші напружені каркасні системи

Загальність розробленого підходу підтверджена також на інших напружених каркасних системах — біцикло[3.1.1]гептанах (BCHep) та біцикло[1.1.0]бутанах (BCB), для яких одержано відповідні сульфонілгалогеніди з виходами до 99%. Оскільки тема дисертації зосереджена на функціоналізації BCP, ці результати далі не обговорюються; їх синтез є додатковим підтвердженням загальної придатності підходу для різних напружених каркасних систем.

3.4. Подальша функціоналізація та розширення методу

Принципова перевага розробленого методу перед попередніми підходами (підрозділ 3.1) полягає не лише у масштабованості та простоті, а й у **біфункціональній** природі продуктів: кожна молекула $\text{RSO}_2\text{-BCP-X}$ несе два ортогональних реакційних центри, кожен із яких потребує принципово різної стратегії активації.

Сульфонільна група при C1 є не лише фармакофором, безпосередньо вбудованим у цільову структуру, а й точкою аніонної функціоналізації: кислі α -протони алкілсульфонів дозволяють селективне депротонування з подальшим перехопленням електрофілами при повному збереженні зв'язку C3–Hal (пункт 3.4.2).

Атом галогену при C3, натомість, є точкою радикальної функціоналізації. Спроба класичного літій-галогенного обміну при C3 ($\text{PhSO}_2\text{-BCP-I}$ **3.2-I** + $t\text{-BuLi}$) призвела не до очікуваної функціоналізації вузлового атома, а до ретро-фрагментації каркасу з регенерацією [1.1.1]пропелану та елімінуванням сульфінату (пункт 3.4.2). Ця фундаментальна відмінність — аніонна хімія при C1, радикальна хімія при C3 — визначає стратегію подальшої функціоналізації продуктів галосульфонілювання. Нижче продемонстровано, що обидва реакційних центри ефективно використовуються для побудови складних BCP-сульфонів, а розширення методу на фосфонатні радикали відкриває додатковий вимір

структурного різноманіття. У термінах класифікації пункт 1.8.3, галосульфонілювання пропелану (підрозділи 3.2–3.3) є конструюванням каркасу (тип I: зв'язки C1–SO₂R та C3–Hal формуються одночасно з ВСР-остовом). Подальша радикальна функціоналізація C3 (реакція Гізе, протодейодування; пункт 3.4.1) та літій-галогенний обмін фосфонат-ВСР-броміду (пункт 3.4.3) є вузловою функціоналізацією (тип II: зв'язок C3–Hal замінюється на C3–C або C3–H), тоді як α-депротонування алкілсульфону (пункт 3.4.2) — дистальною модифікацією (тип III: зв'язок C1–S зберігається, змінюються замісники при сірці) (схема 3.6).

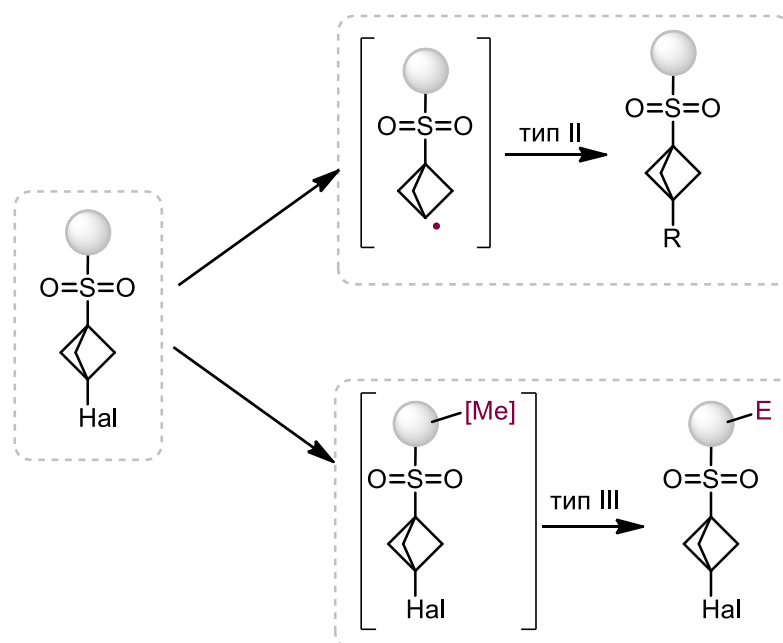


Схема 3.6. Два ортогональних реакційних центри RSO₂-BCP-Hal: аніонна хімія при C1 (тип III) vs радикальна хімія при C3 (тип II).

3.4.1. Радикальна функціоналізація C3

Оскільки аніонна функціоналізація C3 у сульфоніл-ВСР-галогенідах неможлива через ретро-фрагментацію каркасу (пункт 3.4.2), єдиним продуктивним шляхом трансформації зв'язку C3–Hal є **генерування вузлового ВСР-радикала**. Й. Міхль (J. Michl, 1991) [58] встановив, що 1-біцикло[1.1.1]пентильний радикал має виражений нуклеофільний характер і

ефективно перехоплюється електронодефіцитними акцепторами (пункт 1.5.1). Нижче показано два реалізованих підходи до генерації такого радикала з продуктів галосульфонування.

Фоторедокс-каталітична реакція Гізе. Іридій-каталізоване радикальне приєднання толуенсульфоніл-ВСР-йодиду **3.6-I** до похідного дегідроаланіну (фотокаталізатор $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$, $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ як медіатор перенесення атома Гідрогену, Blue LED) дало α -амінокислотний ВСР-сульфон **3.44** з виходом 76% (структуру підтверджено рентгеноструктурним аналізом). Механізм включає одноелектронне відновлення зв'язку C3-I збудженим Ir(III)^* з генерацією вузлового ВСР-радикала, який далі атакує електронодефіцитний алкен за типом реакції Гізе (пункт 1.5.3) (схема 3.7).

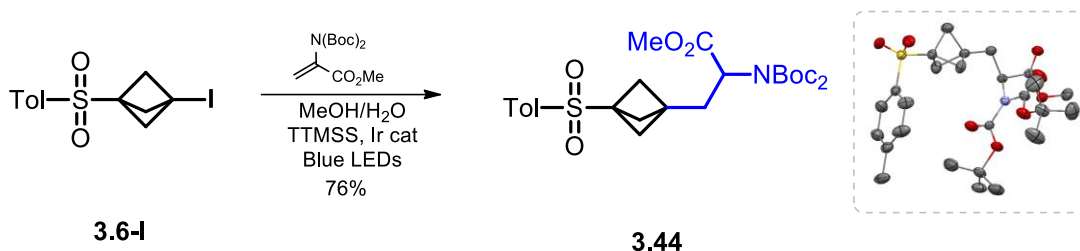


Схема 3.7. Фоторедокс-каталітична реакція Гізе: синтез α -амінокислотного ВСР-сульфону **3.44**.

Особливий інтерес становить **мультикомпонентний варіант**: синтез -сульфінат + DIH (*in situ* генерація TsI) + пропелан **2.12** + дегідроаланін + фотокаталізатор, в одноколбовому варіанті дав той самий продукт **3.44** з виходом 73%. Ця однореакторна послідовність «генерація RSO_2I із сульфінату $\rightarrow$ галосульфонування пропелану $\rightarrow$ фоторедокс-реакція Гізе ВСР-йодиду» є прикладом багатостадійної one-pot 1,3-дифункціоналізації пропелану (пункт 1.5.3) і демонструє можливість швидкого нарощування молекулярної складності (схема 3.8).

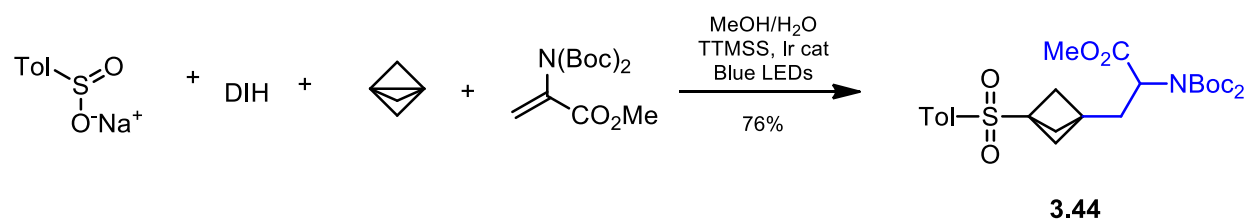


Схема 3.8. Мультикомпонентний one-pot варіант: генерація $\text{RSO}_2\text{I} \rightarrow$ галосульфонілювання $\rightarrow$ реакція Гізе.

Радикальне протодегалогенування. Альтернативним підходом є класичне радикально-ланцюгове дейодування: обробка $\text{PhSO}_2\text{-BCP-I}$ **3.2-I** три-*n*-бутилстанілгідридом (Bu_3SnH , 3 екв.) за наявності AIBN (10 мол.%) у толуені при 115 °C протягом 15 год дала 1-(фенілсульфоніл)біцикло[1.1.1]пентан **3.45** з виходом **48%**. Механізм: $\text{AIBN} \rightarrow$ ізобутиронітрильний радикал $\rightarrow \text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ (відрив H від Bu_3SnH) $\rightarrow$ відщеплення йоду від **3.2-I** $\rightarrow$ вузловий BCP-радикал $\rightarrow$ перенесення атома Гідрогену від $\text{Bu}_3\text{SnH} \rightarrow \text{PhSO}_2\text{-BCP-H}$ (**3.45**) + регенерація $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$. Цей результат підтверджує доступність C3-радикала зі стандартних радикальних прекурсорів навіть за жорстких термічних умов (схема 3.9).

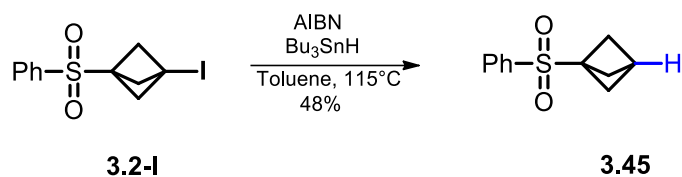


Схема 3.9. Радикальне протодегалогенування $\text{PhSO}_2\text{-BCP-I}$ **3.2-I** ($\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$).

Слід зазначити, що два продемонстровані підходи — фоторедокс та термічний радикальний — далеко не вичерпують арсенал методів функціоналізації C3-галогеніду. BCP-йодиди виступають електрофільним компонентом у [Fe]-каталізованому крос-сполученні за Кумадом з арил- та гетероарилмагнійгалогенідами — першому загальному методі крос-каплінгу третинних алкілгалогенідів цього класу, запропонованому Е. Андерсоном (E. Anderson, 2020) [117]. Ширший контекст радикальних перетворень BCP —

включаючи Ni/фоторедокс-каталіз, реакції Мінісчі, формування зв'язків C–B, C–N та C–S — систематизовано в огляді Я. Є (Y. Ye, 2025) [187] та розглянуто у пунктах 1.5.3–1.5.4.

3.4.2. α -Депротонування сульфону та обмеження C3-літіювання

Другим реакційним центром молекули $\text{RSO}_2\text{-BCP-X}$ є α -положення алкілсульфонової групи при C1. Обробка метансульфоніл-BCP-броміду **3.30-Br** *n*-бутиллітієм (1,2 екв.) у Et_2O при $-85 - -90^\circ\text{C}$ з подальшим обробка сухим CO_2 дала карбоксиметилсульфоніл-BCP-бромід **3.46** ($\text{HOOCCH}_2\text{SO}_2\text{-BCP-Br}$) з виходом **72% на масштабі 25 г**. Принципово, що *n*-BuLi селективно депротонує кислий α -протон метильної групи ($\text{CH}_3\text{SO}_2 \rightarrow ^-\text{CH}_2\text{SO}_2$), а атом броміду при C3 залишається **інтактним** (підтверджено HRMS: $[\text{M} + \text{Na}]^+ \text{C}_7\text{H}_9\text{BrNaO}_4\text{S}^+$, знайдено 292.9275). Ця хемоселективність робить α -депротонування загальним методом функціоналізації будь-яких первинних та вторинних алкілсульфонів, що містять $\alpha\text{-CH}_2$ або $\alpha\text{-CH}$ при сульфовій групі. Сполука **3.46** — BCP-сульфонілоцтова кислота із збереженням бромідом при C3 — є подвійно функціоналізованим будівельним блоком: карбоксильна група відкриває шлях до амідних каплінгів, а бром — до радикальної дериватизації (пункт 3.4.1). Двостадійна послідовність «галосульфонілювання $\rightarrow$ α -депротонування/ CO_2 » (загальний вихід $\sim 68\%$ від сульфінатної солі на 25 г масштабі) перетворює $\text{HOOCCH}_2\text{SO}_2\text{-BCP-Br}$ із принципово нової на рутинно доступну сполуку для медичної хімії [172] (схема 3.10).

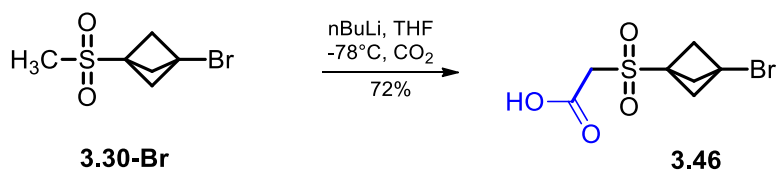


Схема 3.10. Селективна функціоналізація C1 із збереженням C3–Br.

Невдала спроба C3-літіювання: ретро-фрагментація каркасу. Натомість з успішним α -депротонуванням, спроба провести літій-галогенний обмін при C3

фенілсульфоніл-ВСР-йодиду **3.2-I** дала фундаментально інший результат. Обробка **3.2-I** (2 г) *трет*-бутиллітієм (2,1 екв.) у Et₂O при –85 °С з подальшим обробка сухим CO₂ не привела до утворення очікуваної PhSO₂-ВСР-COOH. Натомість з водної фази виділено 3-(*трет*-бутил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонову кислоту **3.47** (вихід ~27% за GCMS). Утворення **3.47** однозначно свідчить про **ретро-фрагментацію ВСР-каркасу**: літій-галогенний обмін генерує вузловий С3-карбаніон, який дестабілізується сильним електроноакцепторним впливом сульфонільної групи при С1, що спричиняє утворення зв'язку С1–С3 із регенерацією [1.1.1]пропелану та елімінуванням PhSO₂Li. Вивільнений пропелан далі перехоплювався надлишком *t*-BuLi (нуклеофільне приєднання, пункт 1.5.2) з утворенням *t*-Bu-ВСР-Li, обробка якого CO₂ і дало **3.47** (схема 3.11).

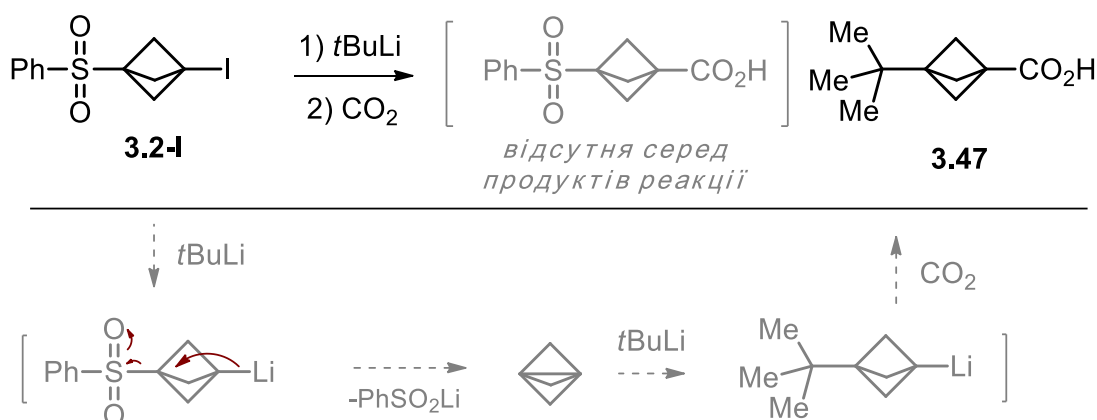


Схема 3.11. Ретро-фрагментація ВСР-каркасу при С3-літіюванні.

Ця ретро-фрагментація є прямим синтетичним аналогом класичного методу К. Вайберга (K. Wiberg, 1982) [30] отримання [1.1.1]пропелану через літіювання 1,3-дибромо-ВСР (пункт 1.3.1) та спостереження Е. Андерсона (E. Anderson, 2021) [93] при спробі літіювання ВСР-сульфонамідів (пункт 1.5.1). Загальний принцип: **сильні електроноакцепторні замісники при С1** (сульфоніл, сульфонамідо, галоген) **дестабілізують карбаніон при С3**, знижуючи бар'єр ретро-фрагментації нижче бар'єру продуктивного перехоплення електрофілом. Структурною основою цієї дестабілізації є ефективна електронна комунікація між вузловими атомами С1 і С3, що проявляється у чутливості трансаннулярної відстані до природи

замісників (пункт 1.2.2). Саме тому, на даний момент часу, для сульфоніл-ВСР-галогенідів єдиною можливим шляхом функціоналізації С3 є радикальний (пункт 3.4.1). Натомість, фосфонатний естер $P(O)(OEt)_2$ є значно слабшим акцептором, що дозволяє провести С3-літіювання фосфонат-ВСР-броміду **3.48** без фрагментації (пункт 3.4.3).

Незалежний синтез *t*Bu-ВСР-СООН як реакція типу I. Сама по собі реакція *трет*-бутиллітію з [1.1.1]пропеланом **2.12** є прикладом йонного конструювання каркасу (тип I): нуклеофільне приєднання *t*-BuLi до CSB зв'язку пропелану (пункт 1.5.2) формує зв'язки C1–C(*t*Bu) та С3–Li одночасно з побудовою ВСР-остову, генеруючи проміжний *t*-Bu-ВСР-Li — вузловий карбаніон, який може бути перехоплений різними електрофілами. Обробка сухим CO₂ дає кислоту **3.47** з виходом **87% (63 г)** — на відміну від 27% у ретро-фрагментаційному контексті, де пропелан утворюється лише як побічний інтермедіат. Кислота **3.47** використовується як ключовий інтермедіат для синтезу ВСР-аналога буклізину (розділ 4) (схема 3.12).

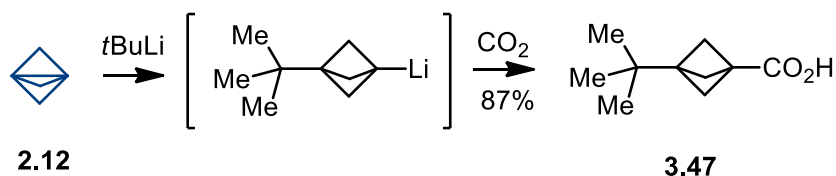


Схема 3.12. Незалежний синтез *t*-Bu-ВСР-СООН **3.47**.

Окремим предметом дослідження залишається вплив ступеня ковалентності зв'язку С3–Li на схильність каркасу до ретро-фрагментації: за менш координованого розчинником літію зв'язок С–Li повинен набувати більшого ковалентного характеру, що може додатково стабілізувати проміжний карбаніон і підвищити бар'єр ретро-фрагментації (замикання зв'язку C1–C3).

3.4.3. Синтез фосфонатних ВСР-похідних

Концептуально важливим розширенням методу стало його застосування за межами сірковмісних реагентів. Пряме приєднання фосфорилтриброміду ($POBr_3$)

до [1.1.1]пропелану **2.12** з подальшою реакцією проміжного диброміду з етанолом дозволило одержати фосфонат-ВСР-бромід **3.48** з виходом 67% (312 г, без каталізаторів і спеціалізованого обладнання) — найбільший масштаб серед усіх описаних у цій роботі перетворень і один із найбільших масштабів синтезу 1,3-дифункціоналізованого ВСР в літературі (підрозділ 1.5). На відміну від радикального галосульфонілювання (пункт 3.2), приєднання POBr_3 не потребує радикального ініціатора й не супроводжується утворенням стафанових олігомерів, що вказує на інший, імовірно полярний, механізм (детальне обґрунтування — Додаток, пункт Д.1.2) (схема 3.13).

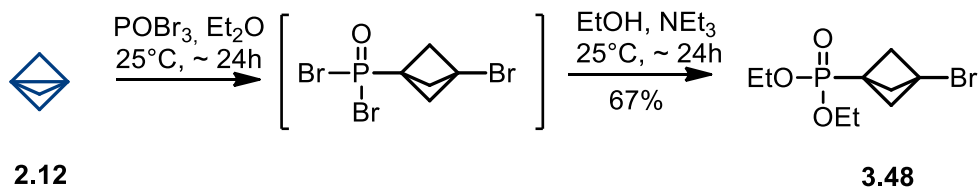


Схема 3.13. Синтез фосфонат-ВСР-броміду **3.48**.

Фосфонатний ВСР-бромід **3.48** є зручною платформою для дивергентної дериватизації, аналогічно до ВСР-дикислоти з розділу 2 (схема 3.14):

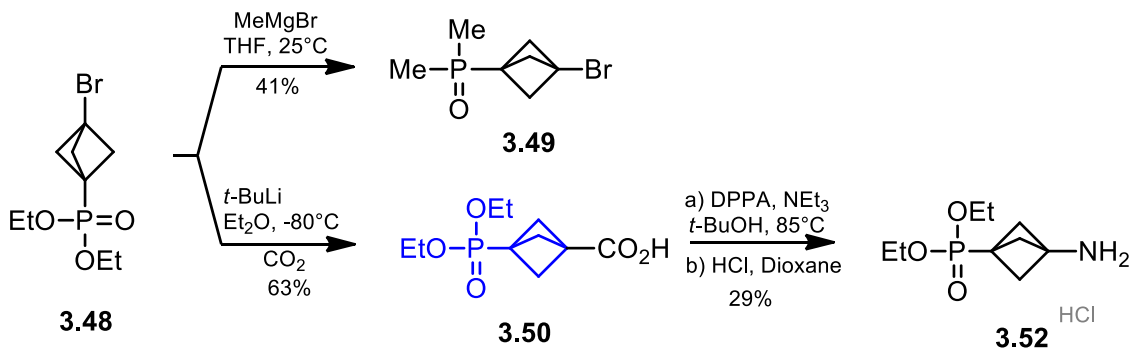


Схема 3.14. Функціоналізація фосфонат-ВСР-броміду **3.40**.

Реакція з MeMgBr привела до фосфіноксиду **3.49** (41%) — потенційного біоізостера арилфосфіноксидвмісних фармацевтичних кандидатів, інтерес до яких систематизовано П. Михайлюком (Р. Mykhailiuk, 2021) [188].

Літій-галогенний обмін при C3 з подальшою обробкою сухим CO_2 дав фосфорил-ВСР-карбонову кислоту **3.50** з виходом 63% (5,5 г). Показово, що на

відміну від сульфоніл-ВСП-йодиду **3.2-I**, де аналогічна спроба С3-літіювання спричиняє ретро-фрагментацію каркасу (пункт 3.4.2), фосфонатний ВСП-бромід **3.48** толерує літій-галогенний обмін без деструкції каркасу. Це підтверджує, що **електроноакцепторна сила замісника при С1 є вирішальним фактором**: діетилфосфонатна група $P(O)(OEt)_2$ є значно слабшим акцептором, ніж $PhSO_2$ чи $MeSO_2$, і не дестабілізує С3-карбаніон до порогу фрагментації. Перегрупування Курціуса кислоти **3.50** (DPPA) $\rightarrow$ карбамат **3.51** $\rightarrow$ зняття захисту HCl $\rightarrow$ амінофосфорил-ВСП-сіль **3.52** демонструє можливість конструювання аміно-ВСП-фосфонатів — біоізостерів амінофосфонових кислот, що є ключовими лігандами глутаматних рецепторів (пункт 1.7.1).

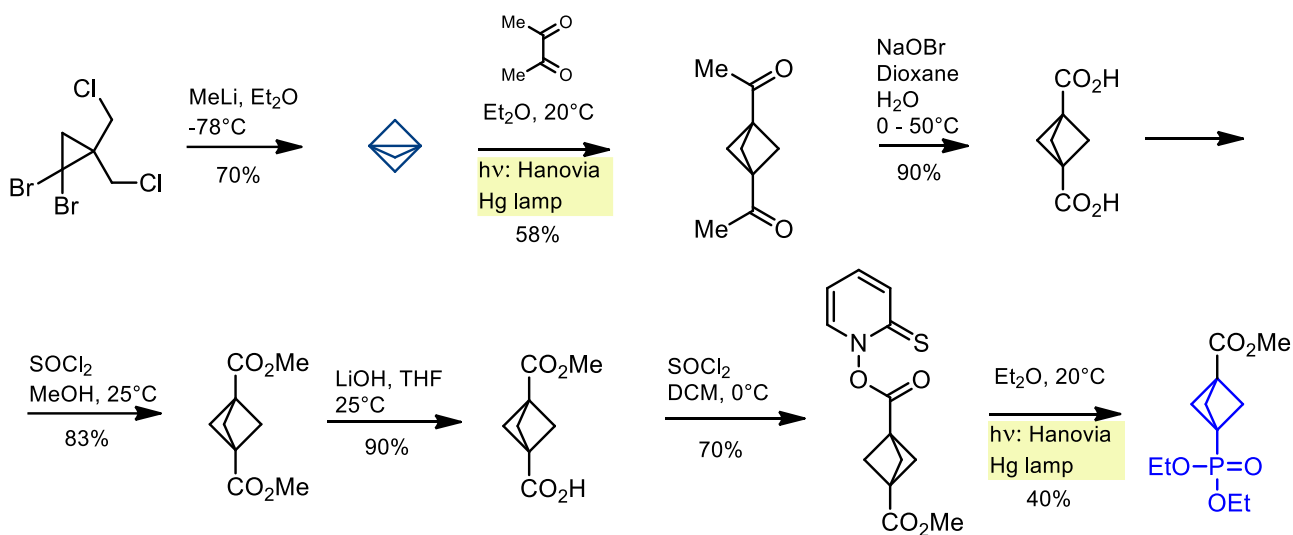


Схема 3.15. Маршрут до метилового естеру фосфорил-ВСП-кислоти (сумарний вихід ~13%) [58, 148].

Кислота **3.50** та її метиловий естер є ключовими прекурсорами у синтезі (2*S*)-/(2*R*)-2-(3'-фосфонобіцикло[1.1.1]пентил)гліцинів — селективних лігандів метаботропних глутаматних рецепторів групи III (mGluR4, mGluR6, mGluR8), одержаних Р. Пелліччарі (R. Pellicciari, 2006) [148] (схема 3.15).

У цій роботі метиловий естер фосфорил-ВСП-кислоти одержували послідовністю «пропелан $\rightarrow$ 1,3-діацетил-ВСП $\rightarrow$ ВСП-1,3-дикарбонова кислота $\rightarrow$ диметиловий естер $\rightarrow$ моногідроліз $\rightarrow$ Barton-естер $\rightarrow$ фотохімічне

декарбоксилуюче фосфорилювання», тобто у **шість стадій від пропелану**; ключовим кроком є декарбоксилуюче фосфорилювання через Barton-естер — загальний прийом функціоналізації містково-головних атомів ВСР, запроваджений Й. Міхлем (J. Michl, 1991) [58]. Наш маршрут — пряме приєднання POBr_3 до [1.1.1]пропелану **2.12** з етанолізом проміжного диброміду, СЗ-літіювання з обробкою сухим CO_2 (**3.50**) та естерифікація — забезпечує доступ до того самого метилового естеру **за три стадії від пропелану** й оминає критично лімітуючі стадії попереднього підходу: *моно*-селективну активацію однієї з двох еквівалентних карбоксильних груп ВСР-дикислоти, виділення фоточутливого Barton-естеру та фотохімічне декарбоксилуюче фосфорилювання. Критично для масштабування — перша стадія нашого маршруту дає ВСР-фосфонат-бромід **3.48** у 312 г за одну операцію, що переводить доступ до фосфонат-ВСР-прекурсорів mGluR-лігандів з рівня багатостадійного академічного синтезу на рівень пілотної партії.

3.4.4. Масштабування

Підхід з попередньо ізольованими сульфонілгалогенідами (протокол з виділенням, пункт 3.2.1) виявився оптимальним для мультиграмового масштабу: фенілсульфонілійодид дав ВСР-йодид **3.2-I** з виходом **91% (34 г)**, а фенілсульфонілбромід — ВСР-бромід **3.2-Br** з виходом **97% (96 г)** (таблиця 3.1, досліди 13–14). Цей же протокол з виділенням застосовано для алкілсульфонілбромідів (пункт 3.3.3) та фосфонат-ВСР-броміду (пункт 3.4.3), де досягнуто масштабів >30 г та 312 г відповідно.

Консолідована картина масштабованості, що враховує всі описані субстрати (підрозділи 3.3, 3.4), демонструє ступінь готовності методу до реальних медико-хімічних та агрохімічних програм:

- **Пілотний синтез (>100 г):** $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{-ВСР-Br}$ **3.48** (312 г, 67%; пункт 3.4.3); $\text{PhSO}_2\text{-ВСР-Br}$ **3.2-Br** (96 г, 97%) — масштаби, характерні для процесної хімії;

- **Повна кампанія оптимізації за зв'язком «структура–активність» (25–96 г):** PhSO₂-BCP-I **3.2-I** (34 г, 91%); *n*-FPhSO₂-BCP-Br **3.5-Br** (33 г, 98%); *i*PrSO₂-BCP-Br **3.34-Br** (33 г, 96%); MeSO₂-BCP-Br **3.30-Br** (>30 г, 95%); EtSO₂-BCP-Br **3.31-Br** (>30 г, 96%); Br-BCP-SO₂-CH₂COOH **3.46** (25 г, 72%) — кількості, достатні для серій десятків подальших перетворень при C3;

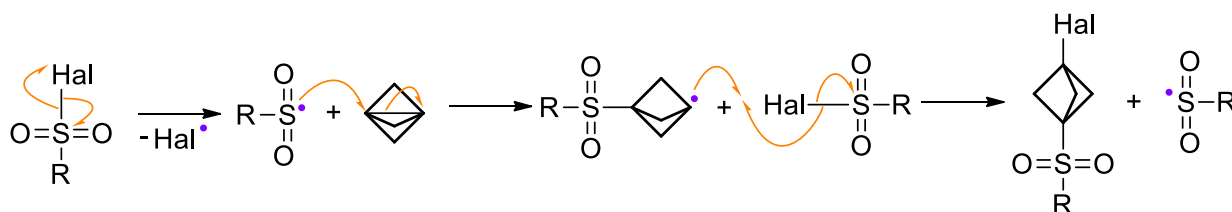
- **Дослідження на етапі «від хіта до ліда» (1–10 г):** тіофенові **3.20-Br**, **3.21-Br** (2,5 г, 98%); *n*-CF₃PhSO₂-BCP-Br **3.9-Br** (0,7 г, 97%); фосфорил-BCP-COOH **3.50** (5,5 г, 63%);

- **Підтвердження принципової здійсненності (<1 г):** електронодефіцитні арил-BCP-йодиди, піридинові BCP-броміди, BCB-адукти — сполуки, які потребують подальшої оптимізації масштабування.

Усе вищезазначене досягнуто без ініціаторів та металовмісних каталізаторів.

3.5. Механістичні спостереження

Сукупність експериментальних даних вказує на радикальний ланцюговий механізм галосульфонілювання [1.1.1]пропелану (схема 3.16), що узгоджується з відомою омніфільною реакційною здатністю CSB зв'язку C1–C3 щодо радикальних реагентів (пункт 1.3.4).



Hal = Br, I
R = Ar, HetAr, Alk

Схема 3.16. Очікувана схема радикального механізму галосульфонілювання [1.1.1]пропелану.

Детальний механістичний аналіз — контроль у темряві, роль Et₃B як радикального ініціатора, хлоросульфонілювання як механістичний зонд,

електронні ефекти та стабільність $\text{RSO}_2\text{Br/I}$, запропонований механізм (ініціювання / приєднання / перенесення атома галогену), ієрархія реакційної здатності $\text{S-I} > \text{S-Br} \gg \text{S-Cl}$ на основі $\text{BDE}(\text{S-X})$ та відкриті механістичні питання — наведено у Додатку, пункт Д.1.2.

Висновки до розділу 3

Описаний розділ вирішує задачу, що була сформульована у вступі та мотивована літературним оглядом: розробку методу прямого одностадійного доступу до 1-сульфоніл-3-галоген-BCP — насичених біоізостерів арилсульфонів (пункт 1.7.1), затребуваних у медичній хімії та агрохімії (підрозділ 3.1). Основні результати:

1. Запропоновано стратегію генерації сульфонілгалогенідів *in situ* з комерційно доступних сульфінатних солей та електрофільних джерел галогену, що дозволяє уникнути роботи з нестабільними алкілсульфонільодидами та -бромідами. Для масштабних синтезів попередньо ізольовані RSO_2Br та RSO_2I реагують із пропеланом **спонтанно** за кімнатної температури — без опромінення, каталізатора чи ініціатора.
2. Сукупність експериментальних даних узгоджується з радикальним ланцюговим механізмом (підрозділ 3.5): ієрархія реакційної здатності $\text{S-I} > \text{S-Br} \gg \text{S-Cl}$ визначається різницею BDE зв'язків S-X [189, 190] і пояснює як спонтанність реакції для $\text{RSO}_2\text{Br/I}$, так і необхідність Et_3B або жорсткого опромінення для RSO_2Cl . Точний механізм ініціювання залишається відкритим (пункт Д.1.2.1).
3. Продемонстровано широке субстратне охоплення: понад 50 прикладів BCP-сульфонілгалогенідів (арил-, гетероарил-, алкілсульфінати) з виходами до кількісних. Систематичний аналіз залежності «структура–реакційна здатність» виявив нестабільність ArSO_2I з електроноакцепторними

замісниками як основну причину зниження виходів ВСР-йодидів та перевагу бромоваріанту в таких випадках (підрозділ 3.5 п.4).

4. Масштабованість перетворює ВСР-сульфонілгалогеніди з лабораторних зразків на рутинно доступні будівельні блоки: від proof-of-concept (<1 г) до промислового пілота (312 г), включаючи десятки прикладів у масштабі 25–96 г для SAR-кампаній (підрозділ 3.4.4). Усе досягнуто без ініціаторів та металевих каталізаторів.
5. Продемонстровано ефективну подальшу функціоналізацію обох реакційних центрів RSO₂-BCP-X: радикальна функціоналізація C3 (реакція Гізе, 76%; протодегалогенування, 48%) та α-депротонування алкілсульфону із збереженням C3–Br (72%, 25 г). Встановлено, що C3-літіювання сульфоніл-BCP-галогенідів спричиняє ретро-фрагментацію каркасу з регенерацією пропелану (підрозділ 3.4.2), що визначає радикальний шлях як єдино можливий для C3. Фосфонат-BCP-бромід толерує C3-літіювання; фосфорил-BCP-карбонова кислота **3.50** — ключовий прекурсор mGluR-лігандів — одержана за **3 стадії від пропелану** замість 6 (підрозділ 3.4.3).

Роботу виконано спільно з Е. Андерсоном (E. Anderson, Оксфордський університет) у рамках міжнародного наукового співробітництва.

У контексті дисертації результати цього розділу доповнюють методологію розділу 2 **новим типом** несиметричних 1,3-дизаміщених ВСР (RSO₂-BCP-X). Проте цей підхід обмежений введенням сульфонільної групи при C1. Розв’язання фундаментальної проблеми **загального методу** одержання 1-алкіл-3-йод-BCP із широкого кола неактивованих алкілйодидів описано у наступному розділі.

РОЗДІЛ 4. АЛКІЛ-БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАН-ГАЛОГЕНІДИ

4.1. Приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану: від ртутних ламп до фоторедокс-каталізу

Як детально обговорено у розділі 1, біцикло[1.1.1]пентан (ВСП) є насиченим біоізостером *пара*-заміщеного бензену (пункт 1.7.1), що змінює фізико-хімічний профіль молекул-кандидатів — знижує ліпофільність, підвищує водорозчинність та метаболічну стабільність (пункт 1.7.1). Більшість відомих ВСП-вмісних сполук містять (гетеро)ароматичний замісник, атом Гідрогену або похідну карбонової кислоти при вузловому атомі каркасу. Натомість **алкіл-заміщені ВСП** залишались практично невідомими, попри те, що аліфатичні замісники є привабливими для медичної хімії — вони підвищують частку sp^3 -гібридизованих атомів Карбону (F_{sp^3}) і тривимірну складність молекули (пункт 1.1.1).

На момент початку цього дослідження існувало кілька підходів до синтезу алкіл-ВСП-йодидів (схема 4.1), кожен із яких мав суттєві обмеження на грамовому масштабі:

- Й. Міхль у 1991 [58] показав, що алкілйодиди реагують із [1.1.1]пропеланом під дією широкосмугового опромінення ртутної лампи Nanovia у кварцевому посуді (пункт 1.5.1). Метод потребував спеціалізованого фотохімічного обладнання та не був масштабованим.
- А. де Мейєре у 2000 [100] продемонстрував, що додавання еквімолярної кількості метилітію промотує приєднання алкілйодидів до пропелану за кімнатної температури. Висока реакційна здатність $MeLi$ різко обмежувала толерантність до функціональних груп.
- Е. Андерсон у 2018 [59] виявив, що триетилборан (BEt_3 , 0,1 екв.) ініціює радикальне приєднання алкілйодидів до пропелану за кімнатної температури через Оксиген-опосередковане генерування $Et\cdot$ -радикала (пункт 1.5.1); проте BEt_3 є пірофорним, спостерігалось утворення полімерних побічних продуктів, а масштабування обмежувалося рівнем $\sim 1,5$ г.

- Е. Андерсон у 2019 [78] запропонував фоторедокс-каталітичний підхід з використанням *fac*-Ir(ppy)₃ (пункт 1.5.3), який забезпечив значно ширше субстратне охоплення (89 сполук), проте висока вартість іридієвого каталізатора (ціна *fac*-Ir(ppy)₃: €852 за 250 мг за каталогом Aldrich) унеможлиблювала масштабування.

Окремо слід зазначити, що деякі активовані алкілйодиди (CF₃I, HCF₂I, EtO₂CCF₂I) здатні реагувати з пропеланом без будь-якого ініціювання, проте реакція є повільною (48–72 год) і обмежена вузьким колом субстратів [58].

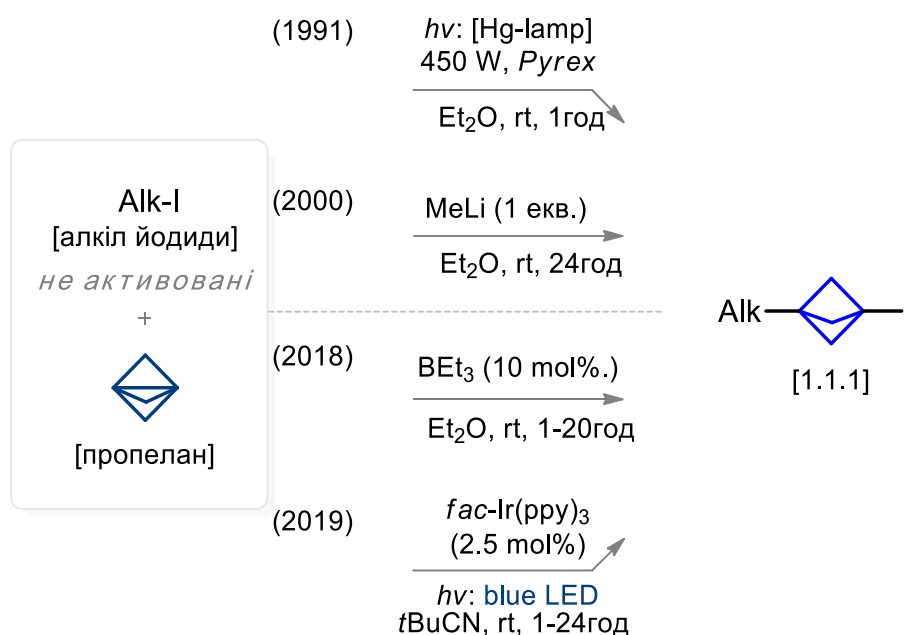


Схема 4.1. Попередні дослідження. Схема відомих підходів до алкіл-ВСП-йодидів [58-59, 78, 100] до публікації наших результатів.

Таким чином, жоден із існуючих методів не забезпечував практичного, масштабованого синтезу алкіл-ВСП-йодидів з широкого кола неактивованих алкілйодидів. Усі протоколи було продемонстровано лише на міліграмовому–грамовому масштабі, тоді як потреби фармацевтичної промисловості вимагали кілограмових кількостей різноманітних ВСП-будівельних блоків (підрозділ 1.5).

Метою роботи стала розробка загальної, масштабованої реакції між алкілйодидами та [1.1.1]пропеланом, яка б: (а) не потребувала каталізаторів чи

добавок; (б) працювала у проточному режимі; (в) забезпечувала доступ до кілограмових кількостей алкіл-ВСР-йодидів; (г) дозволяла їхню подальшу дивергентну функціоналізацію у ВСР-будівельні блоки для медичної хімії. У роботі використовували [1.1.1]пропелан, синтез та зберігання якого описано у підрозділі 2.2.

4.2. Конструювання каркасу (тип I): розробка та оптимізація методу

Підрозділи 4.2–4.5 описують конструювання каркасу (тип I, пункт 1.8.3) — фотоініційоване радикальне приєднання алкілгалогенідів до [1.1.1]пропелану з одночасним формуванням ВСР-остову та зв'язків C1–R і C3–I.

4.2.1. Відтворення літературних протоколів

Для розробки загального масштабованого протоколу як модельний субстрат було обрано метилйодид (MeI) — найскладніший із неактивованих алкілйодидів, оскільки метильний радикал є найменш стабільним серед усіх поширених алкільних радикалів. На першому етапі всі описані в літературі протоколи було відтворено на грамовому масштабі (MeI, 10 г; пропелан, 1,2 екв.) (схема 4.2) (таблиця 4.1).

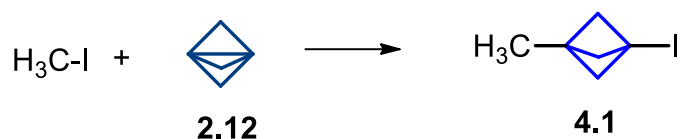


Схема 4.2. Приєднання метилйодиду до [1.1.1]пропелану.

Змішування реагентів без будь-яких ініціаторів, каталізаторів чи опромінення давало лише ~6% продукту **4.1** (дослід 6) — фоновая реакція, що слугувала відправною точкою для порівняння. Ініціювання метилітієм забезпечило 5% виходу (дослід 1), а молекулярним йодом — 16% (дослід 2). Ініціювання BEt_3 дало 31% виходу, проте супроводжувалось утворенням полімерних продуктів (дослід 3). Каталіз $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ при стандартному

співвідношенні (1,2 екв. пропелану) приводив до утворення складної суміші; збільшення кількості пропелану до 2,0 екв. дозволило ізолювати лише 14% продукту **4.1** (досліди 4, 5).

4.2.2. Оптимізація фотохімічних умов

Ці результати спонукали дослідити безкatalізаторне фотоініційоване приєднання. Фотохімія даної реакції кардинально відрізняється від описаної у розділі 2 (пункт 2.3.1, Додаток Д.1.1): якщо приєднання діацетилу до пропелану ініціюється збудженням $n \rightarrow \pi^*$ хромофора діацетилу з подальшою дисоціацією за Норішем типу I, то у випадку алкілйодидів мішенню фотонів є сам зв'язок C–I, гомоліз якого генерує алкільний радикал R•. Скринінг джерел опромінення (досліди 7–10) виявив залежність ефективності від довжини хвилі:

- **254 та 310 нм** (UV-C та UV-B): вихід <20% — ймовірно, надмірна енергія фотонів не забезпечує селективного гомолізу C–I і не сприяє ефективному промотуванню ланцюгової реакції; не можна також виключити часткову деструкцію пропелану під дією короткохвильового випромінювання.
- **365 нм** (UV-A LED): у колбовому режимі одержано 43% продукту **4.1** (дослід 10) — оптимальна довжина хвилі (~78 ккал/моль), що забезпечує селективний гомоліз зв'язку C–I. Відносна вузькість спектра LED-джерела є ключовою перевагою порівняно з ртутними лампами широкого спектра.
- **450 нм** (Blue LED): вихід ~5%, на рівні фонові реакції — енергія фотонів (~64 ккал/моль) недостатня для ефективного гомолізу зв'язку C–I у неактивованих алкілйодидах.

Таблиця 4.1. Оптимізація синтезу 1-йодо-3-метил-ВСР 4.1.

#	Умови	Розчинник	Режим	Вихід, %
1	MeLi (1.0 екв.), $-40\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{к. т.}$, 24 год	Et ₂ O	колбовий	5
2	I ₂ (1.0 екв.), к. т., 24 год	Et ₂ O	колбовий	16 ^a
3	BEt ₃ (0.1 екв.), к. т., 24 год	Et ₂ O	колбовий	31 ^b
4	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2.5 мол.%), пропелан 1.2 екв.	Et ₂ O	колбовий	суміш
5	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (2.5 мол.%), <i>t</i> -BuCN, пропелан 2.0 екв.	<i>t</i> -BuCN	колбовий	14
6	без ініціатора / каталізатора / опромінення	Et ₂ O	колбовий	~6
7	hν 254 нм	Et ₂ O	колбовий	<20
8	hν 310 нм	Et ₂ O	колбовий	<20
9	hν 450 нм (Blue LED)	Et ₂ O	колбовий	~5
10	hν 365 нм (UV-A LED)	Et ₂ O	колбовий	43
11	hν 365 нм, 10 мл/хв, 16 хв	Et ₂ O	проточний	62
12	hν 365 нм, MeI 2.0 екв.	Et ₂ O	проточний	73
13	hν 365 нм, пропелан у MeOtBu	MeOtBu	проточний	51
14	без світла (контроль), 24 год	Et ₂ O	проточний	<6
15	без світла (контроль), flow	Et ₂ O	проточний	<6
4.16	hν 365 нм, 20 мл/хв, MeI 825 г	Et₂O	проточний	72 (855 г)

Досліди 1–15: MeI (10 г, 1.0 екв.), пропелан (1.2 екв., 0.7 М в Et₂O), якщо не зазначено інше. Продукт ізолювали перегонкою при зниженому тиску. ^a Спостерігали побічне утворення 1,3-дийод-ВСР. ^b Утворення полімерних побічних продуктів. Дослід 16: MeI (825 г, 5.84 моль), пропелан (10 л, 0.7 М, 1.2 екв.), 20 мл/хв [95].

Перехід до проточного режиму з часом експозиції ~16 хв підвищив вихід до 62% (дослід 11). Використання надлишку MeI (2,0 екв.) дозволило збільшити вихід до 73% (дослід 12), проте для більшості алкілйодидів використовували еквімолярні умови. Пропелан в МТБЕ також працював, давши 51% виходу (дослід 13). Контрольні експерименти у темряві підтвердили необхідність опромінення: без світла вихід не перевищував рівня фонові реакції (~6%, досліди 14, 15; пор. дослід 6, пункт 4.2.1).

4.2.3. Конструкція проточного фотореактора

Для проточного фотоініційованого синтезу використовували той самий фотореактор (FER-трубка, LED 365 нм, об'єм опроміненої зони 160 мл), що й у розділі 2 (детальний опис конструкції — Додаток, пункт Д.2) (рис. 4.1). Розчин реагентів попередньо охолоджували до 0 °С (термостат Huber Unistat 510); температура суміші на виході становила ~10 °С. Робочу потужність LED знижено до 50% від максимальної (випромінювана ~420 Вт) (рис. 4.1).

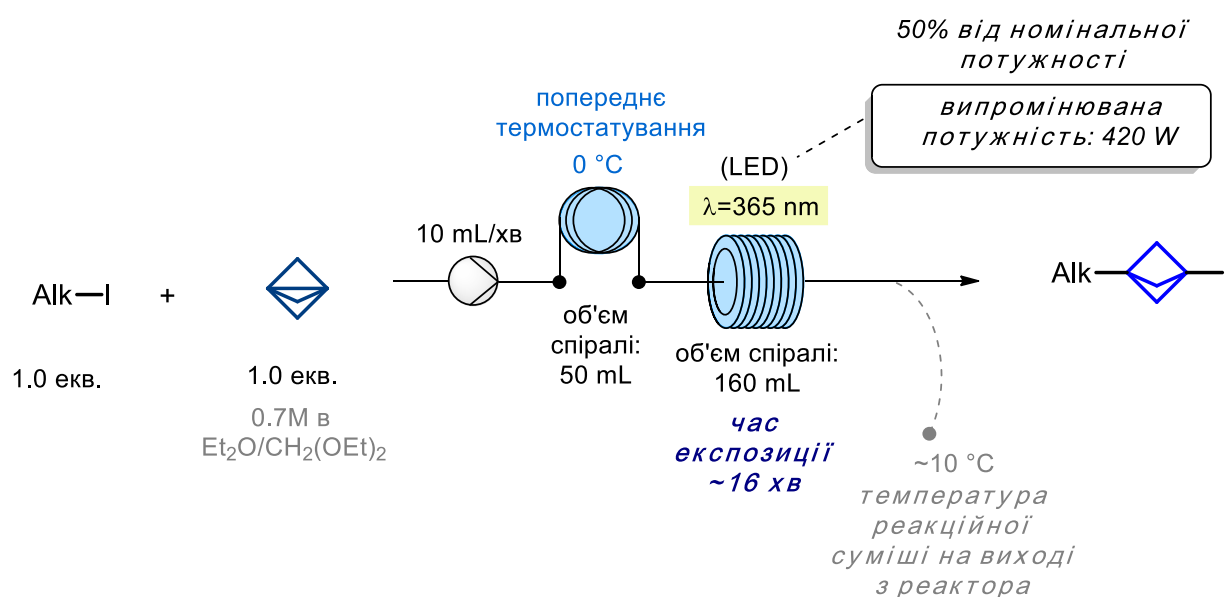


Рис. 4.1. Схема проточного фотореактора для приєднання алкіл-йодидів до [1.1.1]пропелану [95].

Для стандартного масштабу (5–10 г) швидкість потоку становила 10 мл/хв (час експозиції ~16 хв); для мультиграмового масштабу (50–855 г) — 20 мл/хв (час експозиції ~8 хв). На відміну від реакції діацетилю (пункт 2.3.3), де повна конверсія досягалася за ~6 хв при 80% потужності, фотоліз зв'язку C–I потребує тривалішого перебування у зоні опромінення при зниженій потужності; водночас надмірна інтенсивність може сприяти олігомеризації з утворенням [n]стафанів (пункт 1.3.5).

4.3. Механізм реакції

Серія контрольних експериментів підтверджує радикальний ланцюговий механізм із перенесенням атома йоду (схема 4.3).

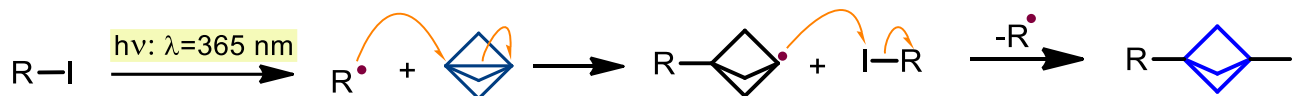


Схема 4.3. Радикальний ланцюговий механізм приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану [95].

Стереохімічне дослідження (втрата конфігурації при реакції оптично чистого (2*S*,4*S*)-4-йодопроліну) та radical clock тести ((йодометил)циклопропан **4.84** → виключно продукт розкриття **4.85**; 6-йодогекс-1-ен → цикlopентановий продукт; інгібування TEMPO) вказують на проміжний алкільний радикал. Запропонований цикл: фотоліз C–I (365 нм) генерує $R^\bullet$, який приєднується до CSB зв'язку C1–C3 [1.1.1]пропелану, а вузловий BCP-радикал відщеплює йод від наступної молекули $R-I$, регенеруючи носій ланцюга; за відсутності опромінення утворюються лише сліди продукту (<6%), що підтверджує ланцюгову природу процесу. Детальний опис експериментів і схеми механізму (схеми 4.2–4.4) наведено у Додатку, пункт Д.1.3.

4.4. Субстратне охоплення

Дослідження субстратного охоплення було розпочато з продуктів приєднання первинних алкілйодидів (рис. 4.3). Відповідно до структури оригінальної роботи, субстрати цієї групи зручно поділити на три блоки: прості алкілйодиди, алкілйодиди з лабільними функціональними групами та складні субстрати з (гетеро)ароматичними і поліциклічними фрагментами.

Умовні позначення на рис. 4.2–4.7. Біля кожної структури наведено: напівжирний номер продукту; виділений відсоток — вихід ізольованого продукту за стандартним фотохімічним протоколом ($h\nu$ 365 нм, проточний режим; протокол А, табл. 4.2); за наявності другого значення з масштабом у квадратних дужках

червоним (напр., [855 г]) — вихід та найбільший масштаб масштабованого синтезу; підписи [MeLi], [BEt₃], [Ir] — виходи тієї самої сполуки за альтернативними протоколами ініціювання (відповідно MeLi, BEt₃ та *fac*-Ir(ppy)₃; протоколи В, С, D, табл. 4.2), наведені для порівняння.

4.4.1. Первинні алкілйодиди

Нефункціоналізовані алкілйодиди. Дейтерометилйодид (CD₃I) дав продукт **4.1-d₃** з виходом 68%, що є цінним для синтезу дейтерованих лікарських засобів.

Ряд нефункціоналізованих алкілйодидів ефективно реагував, даючи ВСР-йодиди **4.2–4.7** з виходами 50–90%. Алкілйодиди давали цільові продукти з порівнянними виходами: оксетанвмісні — **4.8–4.10**, тетрагідрофуранові — **4.11** та тетрагідропіранові — **4.12, 4.13**. *N*-Вос-захищені азетидини — **4.14**, піролідини — **4.15** та піперидини — **4.16, 4.17** також ефективно вступали у реакцію; структуру продукту **4.14** підтверджено рентгеноструктурним аналізом. Субстрати з борпінаколатним — **4.18**, діетилфосфонатним — **4.19** та *tert*-бутилестерним — **4.20** фрагментами давали відповідні ВСР-йодиди без втрати цих функціональних груп; структуру продукту **4.19** підтверджено рентгеноструктурним аналізом. Флуороалкілйодиди давали продукти **4.21–4.27** з виходами 69–92% (рис. 4.2).

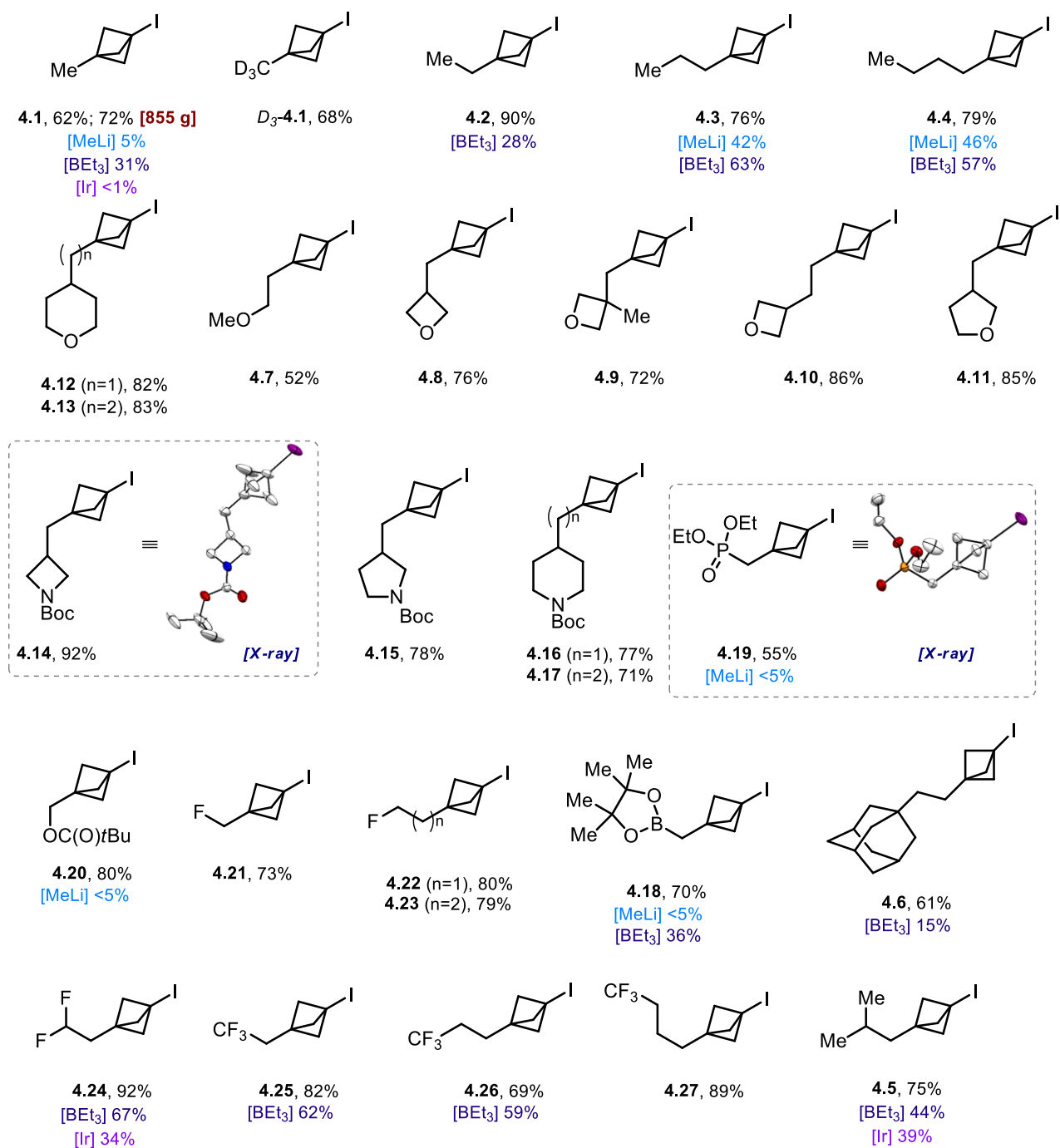


Рис. 4.2. Субстратне охоплення: продукти приєднання первинних алкілідидів [95].

Алкілйодиди з лабільними функціональними групами.

Реакція перебігала успішно і за наявності нітрильної **4.28–4.30**, естерної **4.31–4.33**, активних хлор- **4.34** та бром- **4.35**, гідроксильної **4.36**, **4.37** та NHBoc **4.38–4.40** груп — усі вони залишались інтактними за умов реакції, що демонструє толерантність методу до чутливих електрофільних та протонодонорних фрагментів (рис. 4.3).

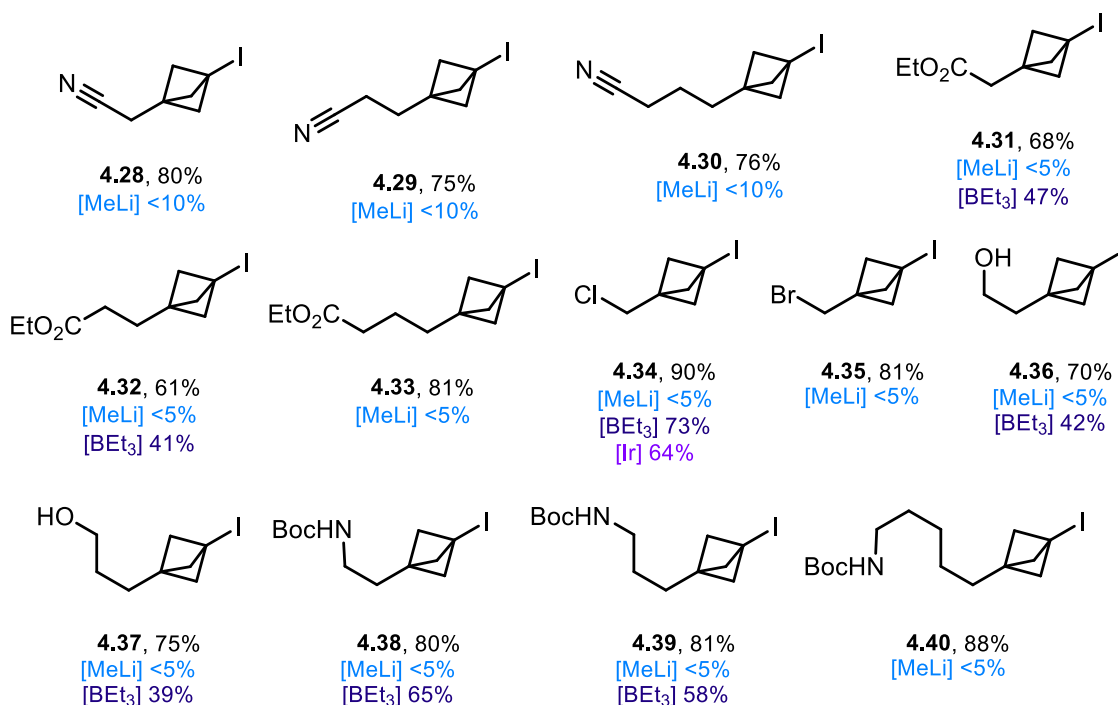


Рис. 4.3. Субстратне охоплення: продукти приєднання алкілйодидів з лабільними функціональними групами [95].

Складні субстрати з (гетеро)ароматичними та поліциклічними фрагментами. Окрему групу склали продукти, релевантні для медичної хімії та пізньої функціоналізації — алкілйодиди, що несуть (гетеро)ароматичні та поліциклічні каркаси. Фенетил- **4.41**, флуорофенетил- **4.42** та дигідробензофуран-вмісний **4.43**, а також складні насичені каркаси — 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан **4.44**, окса-спіроцикл **4.45**, окса-біцикло **4.46** та флуороциклопентан-естер **4.47** — давали відповідні ВСР-йодиди **4.41–4.47** з виходами 41–69% (рис. 4.4).

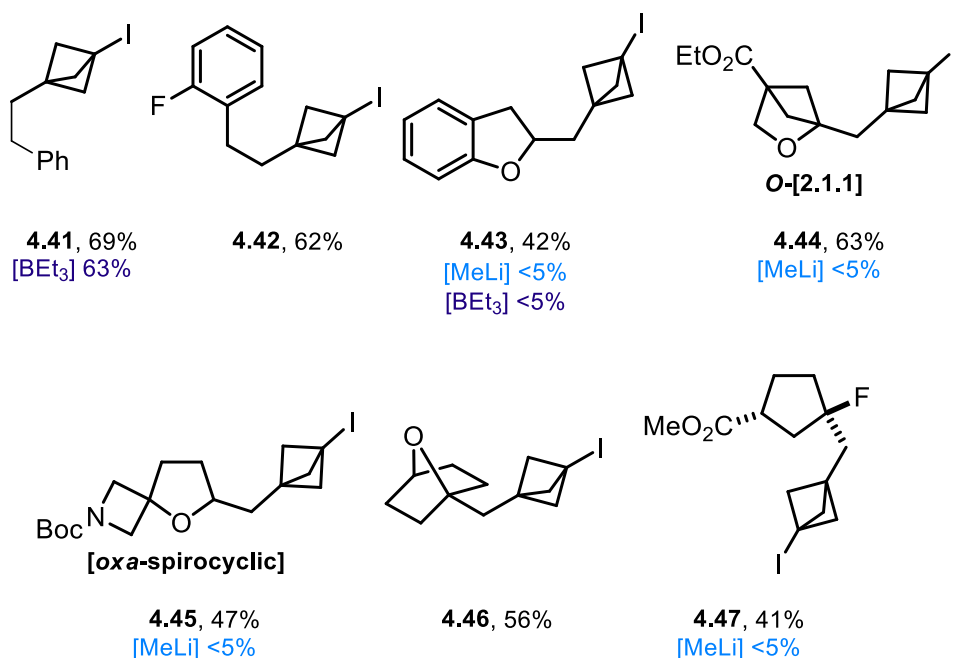


Рис. 4.4. Субстратне охоплення: продукти приєднання алкілйодидів з (гетеро)ароматичними та поліциклічними фрагментами, приклади для пізньої функціалізації [95].

4.4.2. Вторинні та третинний алкілйодиди

Вторинні алкілйодиди також ефективно реагували за стандартних умов. Субстрати цієї групи поділяються на прості (розгалужені й циклічні), насичені гетероцикли.

Нефункціоналізовані (розгалужені та циклічні). Наступні алкілйодиди виявились ефективними субстратами. Ізопропілйодид дав продукт **4.48**, ізобутилйодид — **4.49** та циклоалкілйодиди різного розміру — від циклопропілу до циклогептилу, відповідно **4.50–4.54**. Алкілйодид (MeCH(I)CO₂tBu) дав продукт **4.65** але зі зниженим виходом — 25%. Третинний Me₂C(I)CO₂tBu) також реагував з пропеланом — **4.66**, проте зі зниженим виходом 36%, це зумовлено ускладненим очищенням продукту

Насичені гетероцикли. Вихідні алкілйодиди давали цільові ВСП-йодиди з виходами 30–92%: чотири- та шестичленні гетероцикли з киснем **4.55–4.58**,

сульфуром **4.59** та Вос-захищеним нітрогеном **4.60–4.64**. Структуру оксетанового похідного **4.55** підтверджено рентгеноструктурним аналізом (рис. 4.5).

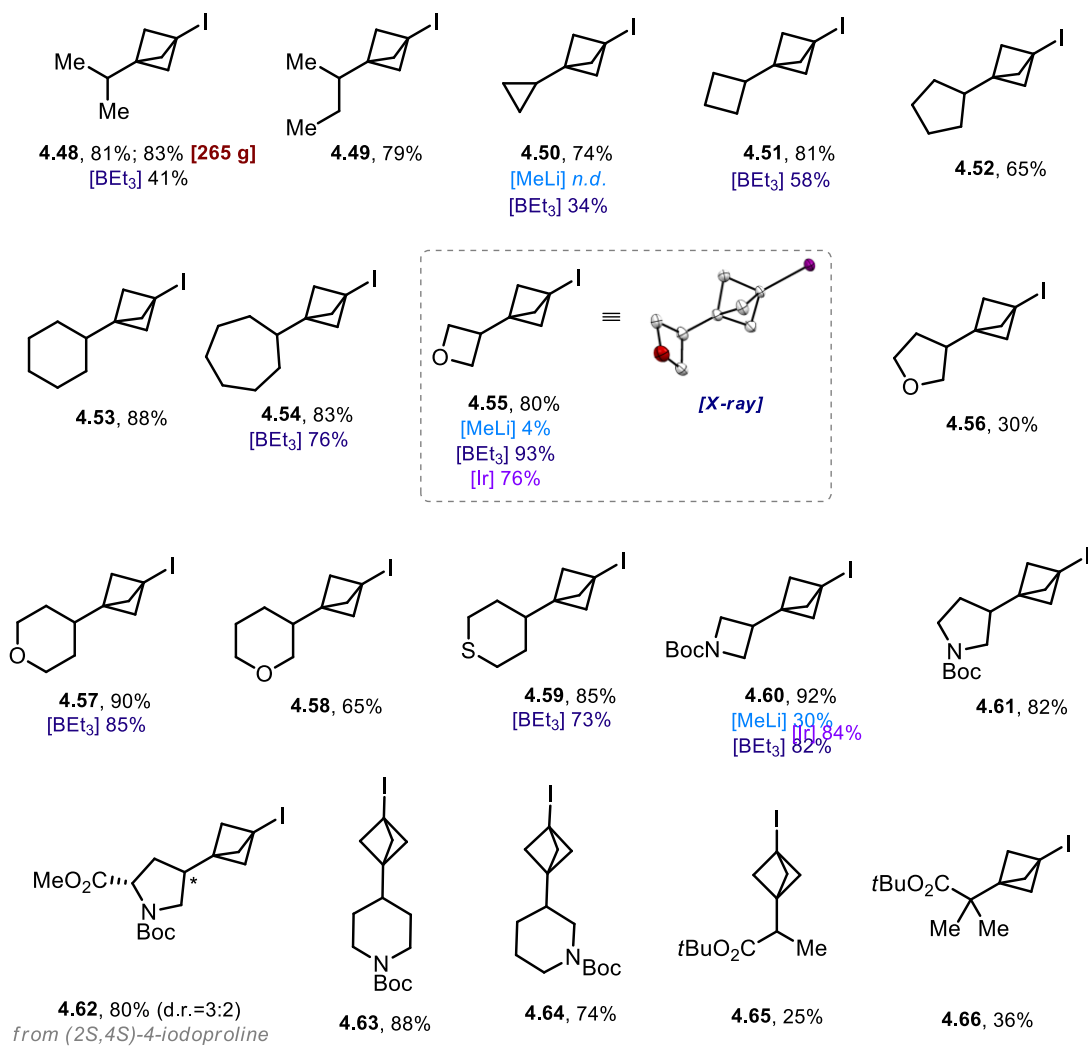


Рис. 4.5. Субстратне охоплення: продукти приєднання вторинних алкілйодидів [95].

4.4.3. Флуоровані субстрати та гетероарени

Окремий блок субстратів становлять ВСР похідні флуороалкілйодидів й α -флуороалкілбромідів та (гетеро)ароматичних йодидів (рис. 4.5).

Флуороалкілйодиди. Різноманітні флуороалкілйодиди CHF₂I, CF₃I, C₂F₅I тощо; ефективно реагували за стандартних умов, даючи відповідні флуоровані ВСР-йодиди **4.67–4.73**. Слід зауважити, що найбільш активні з них (CF₃I, HCF₂I)

здатні приєднуватися до пропелану і без опромінення (підрозділ 4.1), однак за фотоініційованих умов реакція перебігає швидше й чистіше.

α -Флуороалкілброміди. Розроблений протокол виявився також сумісним із α -флуороалкілбромідами: субстрати з α -CF₂Br-фрагментом давали відповідні ВСП-броміди **4.74–4.78**. Принципово, що реакція з алкілбромідами обмежена саме α -флуорованими субстратами — прості алкілброміди (без електроноакцепторних замісників) не реагували за стандартних умов. Це пояснюється тим, що α -флуорозаміщення послаблює зв'язок C–Br і полегшує його фотогомоліз при 365 нм, тоді як у неактивованих алкілбромідах енергія дисоціації C–Br значно перевищує таку для C–I.

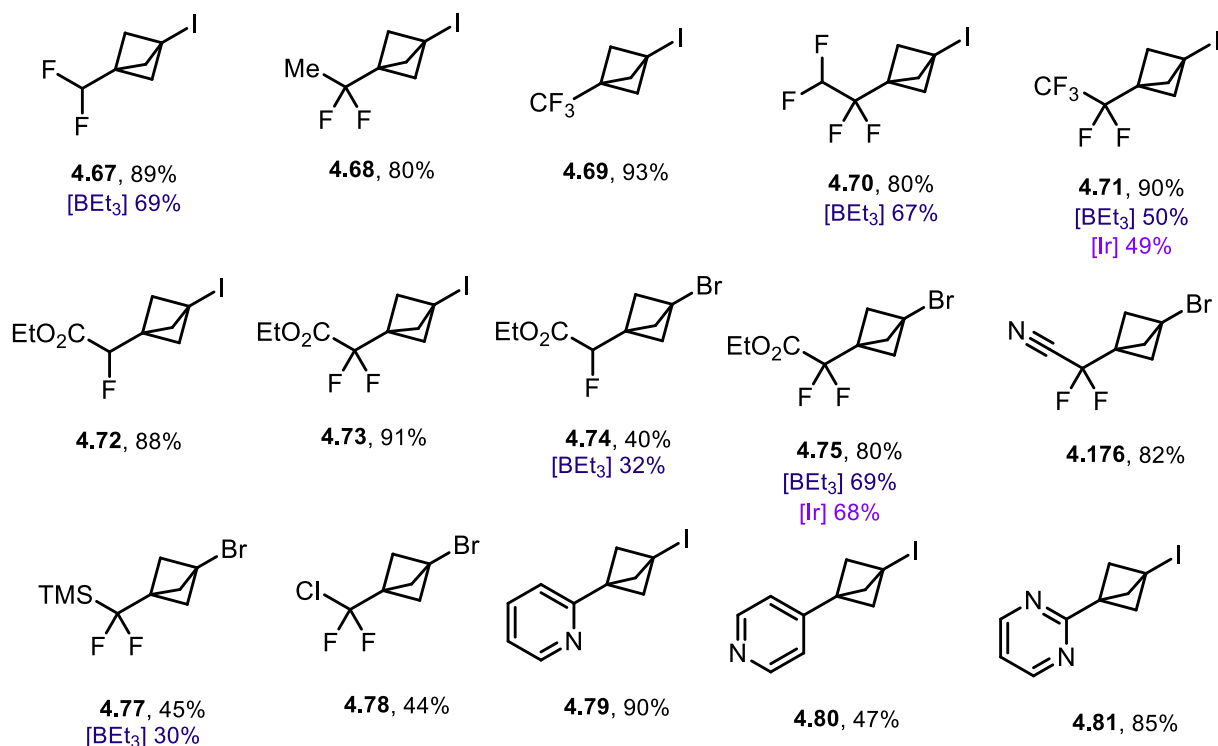


Рис. 4.6. Субстратне охоплення: продукти приєднання α -флуороалкілбромідів та (гетеро)ароматичних йодидів [95].

Гетероарени. Кілька представницьких (гетеро)ароматичних йодидів також досліджено: продукти **4.79–4.81** одержано з виходами 47–90%. Фенілйодид не

реагував, що пояснюється значно вищою енергією дисоціації зв'язку C(sp²)–I (~65 ккал/моль проти ~56 ккал/моль для C(sp³)–I) (рис. 4.6).

4.4.4. Біцикло[3.1.1]гептанові похідні

Реакція успішно поширена на [3.1.1]пропелан: з двох репрезентативних алкілйодидів одержано біцикло[3.1.1]гептанові (BCHeP) похідні **4.82** (45%) та **4.83** (38%) (рис. 4.7). Знижені виходи порівняно з ВСП-аналогами узгоджуються з нижчою рушійною силою вивільнення напруження для [3.1.1]пропелану та даними експериментів Е. Андерсона (E. Anderson, 2024) [76], що зафіксували ~4-кратну перевагу [1.1.1]пропелану у швидкості радикального приєднання (пункт 1.5.3).

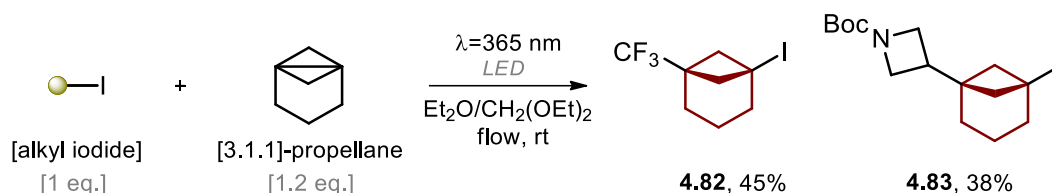


Рис. 4.7. Субстратне охоплення: біцикло[3.1.1]гептанові (BCHeP) похідні з [3.1.1]пропелану [95].

4.4.5. Систематичне порівняння протоколів

Для значної кількості субстратів результати фотоініційованого протоколу А (hν 365 нм, flow) було порівняно з альтернативними підходами у тому самому масштабі (5–10 г алкілйодиду). Детальне порівняння дає можливість оцінити відносну ефективність кожного методу ініціювання (таблиця 4.2).

Аналіз даних дозволяє зробити кілька узагальнень:

- **Протокол А (hν)** забезпечує найвищий вихід для переважної більшості субстратів. Принципово, що реакція перебігає настільки чисто, що для багатьох продуктів простого випаровування розчинника достатньо для отримання речовини з чистотою ~90%, придатною для подальших

перетворень без хроматографічного очищення. Натомість, протоколи В–D у кожному випадку потребували стандартної водної обробки та/або колонкової хроматографії чи перегонки.

- **Протокол В (BEt₃)** є конкурентоздатним для ряду субстратів, особливо циклічних вторинних алкілйодидів (**4.54**: 76% vs 83%; **4.57**: 85% vs 90%) та простих лінійних алкілйодидів (**4.3**: 63% vs 76%; **4.41**: 63% vs 69%). Для **сполуки 4.55** (3-йодооксетаніл) ініціювання BEt₃ дає вищий вихід, ніж фотоініційований протокол: **93% (В) vs 80% (А) vs 76% (D)** — єдиний випадок серед усіх досліджених субстратів, де протокол А поступається. Водночас BEt₃ є пірофорним реагентом, потребує роботи в атмосфері аргону, а продукти реакції забруднюються полімерними побічними продуктами, що ускладнює очищення.
- **Протоколи С (MeLi) та D (Ir)** мають суттєві обмеження: MeLi забезпечує прийнятні виходи лише для простих алкілйодидів (42–46%) через деструкцію чутливих функціональних груп, а *fac*-Ir(ppy)₃ жодного разу не перевищує результатів протоколу А, при значно вищій вартості каталізатора (€852/250 мг). Активовані флуороалкілйодиди (CF₃I, HCF₂I) реагують з пропеланом спонтанно (48–72 год, підрозділ 4.1); для них опромінення лише прискорює реакцію.

Таблиця 4.2. Порівняння виходів алкіл-BCP-йодидів за різними протоколами (масштаб 5–10 г).

Сполука	Тип субстрату	A (hv)	B (BEt ₃)	C (MeLi)	D (Ir)
4.1	MeI (первинний)	72%	31%	5%	14%
4.3	PrI (первинний)	76%	63%	42%	—
4.4	BuI (первинний)	79%	57%	46%	—
4.5	iBuI (первинний)	75%	44%	—	39%
4.18	BpinCH ₂ I (первинний)	70%	36%	—	—
4.24	CHF ₂ CH ₂ I (флуороалкіл)	92%	67%	—	34%

Сполука	Тип субстрату	A (hv)	B (BEt ₃)	C (MeLi)	D (Ir)
4.34	ClCH ₂ I (галогеналкіл)	90%	73%	—	64%
4.41	PhCH ₂ CH ₂ I (арилалкіл)	69%	63%	—	—
4.48	iPrI (вторинний)	83%	41%	—	—
4.54	cHexI (вторинний)	83%	76%	—	—
4.55	оксетаніл-I (вторинний)	80%	93%	—	76%
4.57	THP-4-іл-I (вторинний)	90%	85%	—	—
4.60	NBoc-азетидин-3-іл-I (вторинний)	92%	82%	30%	84%
4.67	CHF ₂ I (флуороалкіл)	89%	69%	—	—
4.71	C ₂ F ₅ I (перфлуороалкіл)	90%	50%	—	49%
4.75	α-CF ₂ Br (флуороалкілбромід)	80%	69%	—	68%

Протоколи: **A** = hv 365 нм, flow, без каталізатора; **B** = BEt₃ (0.1 екв.), Et₂O, 24 год, к. т., batch; **C** = MeLi (1 екв.), діетоксиметан, 24 год, к. т., batch; **D** = *fac*-Ir(ppy)₃ (2.5 мол. %), *t*-BuCN, 12 год, к. т., batch. «—» = не досліджувалось [95].

4.4.6. Обмеження методу

Систематичне дослідження субстратного охоплення дозволило ідентифікувати обмеження методу:

1. **Арилйодиди (PhI)** — не реагують за стандартних умов (енергія дисоціації зв'язку (BDE) C(sp²)–I ≈ 65 ккал/моль; для таких субстратів необхідний фоторедокс-каталіз, пункт 1.5.3).
2. **Нефункціоналізовані алкілброміди** (первинні R–CH₂Br без α-флуоро- або інших електроноакцепторних замісників; напр., MeBr, EtBr, nBuBr) — не реагують через вищу енергію дисоціації зв'язку C–Br; за стандартних умов сумісними виявились лише α-флуороалкілброміди (4.74–4.78, рис. 4.5; пункт 4.4.3).
3. **Blue LED (450 нм)** — неефективний для неактивованих алкілйодидів; 365 нм є критично необхідним.

Попри ці обмеження, загальна кількість успішно синтезованих біцикло[1.1.1]пентан алкілйодидів перевищує 80, що робить цей метод найбільш загальним серед усіх описаних підходів до алкіл-ВСР.

4.5. Масштабування

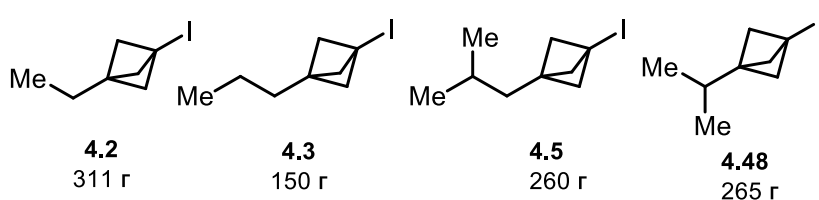
4.5.1. Масштабований синтез 1-йодо-3-метил-ВСР

Для демонстрації масштабованості розчин метилйодиду (825 г, 5,84 моль) та пропелану (10 л, 0,7 М в Et₂O, 1,2 екв.) пропускали через фотореактор зі швидкістю 20 мл/хв (час експозиції ~8 хв). За одну операцію одержано **855 г** продукту **4.1** (вихід **72%**; деталі виділення наведено у пункті Д.5.2). Принципово важливо, що для більшості субстратів просте випаровування розчинника забезпечує продукт з чистотою ~**90%** за даними ¹H ЯМР без хроматографічного очищення — на відміну від протоколів VEt₃ та Ir-каталізу, які потребують водної обробки та колонкової хроматографії.

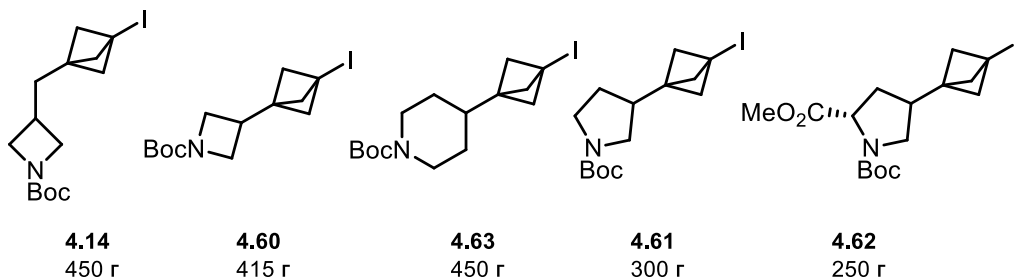
4.5.2. Масштабування інших субстратів

Розроблений протокол, проведення приєднання в проточному фотореакторі, підтвердив можливість масштабування для широкого кола субстратів. Загалом понад **30 алкіл-ВСР-йодидів** було синтезовано в масштабі від 50 до 855 г. Найбільш масштабні синтези (вибірка з повного списку):

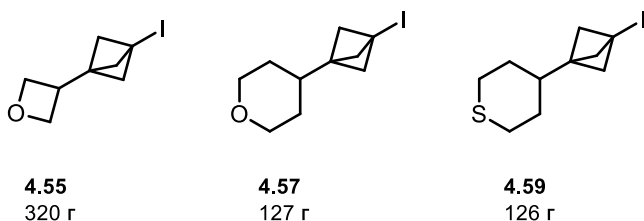
- прості алкіли: **4.2** (Et, 311 г, 87%), **4.3** (*n*-Pr, 150 г, 72%), **4.5** (*i*-Bu, 260 г, 68%), **4.48** (*i*-Pr, 265 г, 83%)



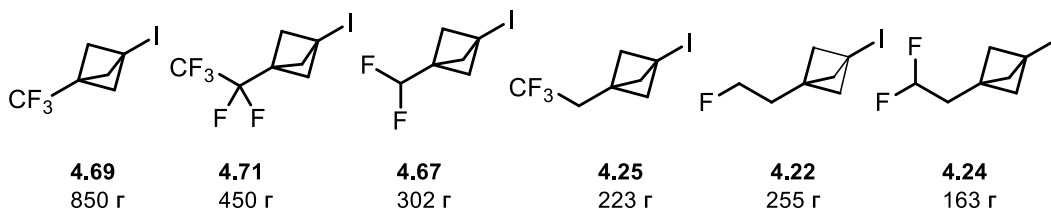
- *N*-Вос-гетероцикли: **4.14** (азетидин-CH₂, 450 г, 94%), **4.60** (азетидин, 415 г, 90%), **4.63** (піперидин, 450 г, 83%), **4.61** (піролідин, 300 г, 82%), **4.62** (пролін-CO₂Me, 250 г, 72%)



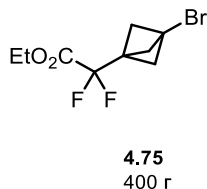
- O/S-гетероцикли: **4.55** (оксетан, 320 г, 79%), **4.57** (тетрагідропіран, 127 г, 85%), **4.59** (тетрагідротіопіран, 126 г, 80%)



- флуороалкілійодиди: **4.69** (CF₃, 850 г, 91%), **4.71** (C₂F₅, 450 г, 89%), **4.67** (CHF₂, 302 г, 87%), **4.24** (CHF₂CH₂, 163 г, 89%), **4.25** (CF₃CH₂, 223 г, 65%), **4.22** (FCH₂CH₂, 255 г, 77%)



- флуороалкілброміди: **4.75** (EtO₂CCF₂-BCP-Br, 400 г, 78%)



Типовий час реакції становив менше 30 хвилин; типовий масштаб — 5–10 г вихідного алкілійодиду для первинного скринінгу та 50–855 г для виробничого масштабу.

4.6. Подальша функціоналізація алкіл-ВСР-йодидів

Зв'язок С–І при містковому атомі С3 є зручною точкою для подальших перетворень: з одного й того самого алкіл-ВСР-йодиду можна одержати десятки різних похідних. За логікою цей підхід аналогічний до перетворень ВСР-дикислоти у розділі 2 (підрозділ 2.5), проте вихідною функціональною групою тут є С–І, а не карбоксил. У термінах класифікації пункт 1.8.3, безкаталізаторне фотоініційоване приєднання алкілйодидів до пропелану (підрозділи 4.1–4.5) є конструюванням каркасу (тип І). Описані нижче перетворення належать до вузлової функціоналізації (тип ІІ, пункт 4.6.1: заміна зв'язку С3–І або С3–СООН на новий зв'язок С3–Y) та дистальної модифікації (тип ІІІ, пункт 4.6.2: перетворення функціональних груп без розриву зв'язку з вузловим С3). Оскільки кожне перетворення застосовне до десятків субстратів, нижче для кожного типу наведено лише репрезентативні приклади з характерними масштабами й виходами. Повну характеристику всіх синтезованих похідних наведено в SI (Supplementary Information - додатки до публікації на сайті видавництва) оригінальної публікації [95], а загальні методики та спектральні дані репрезентативних сполук — у Додатку до дисертації (підрозділ Д.5).

4.6.1. Вузлова функціоналізація (тип ІІ)

Обробка алкіл-ВСР-йодидів *t*-BuLi (2 екв.) в Et₂O при температурному діапазоні від -70 до -100 °С генерує вузловий карбаніон, який перехоплюється різноманітними електрофілами:

Карбоксилювання. Перехоплення СО₂ давало карбонові кислоти. Репрезентативні приклади різних класів замісників: **4.1-ПК** (Me, 67%), **4.2-ПК** (Et, 85%), **4.48-ПК** (iPr, 68%), **4.69-ПК** (CF₃, 89%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Реакцію масштабовано до **395 г** вихідного йодиду **4.1** за одну операцію, що дало **183 г** кислоти **4.1-ПК** (вихід

77%) — найбільший масштаб серед усіх перетворень через літій-галогенний обмін [191]. Карбоксилювання проведено також для йодидів **D₃-4.1**, **4.3–4.5**, **4.7**, **4.14**, **4.16**, **4.21**, **4.22**, **4.24–4.27**, **4.34**, **4.35**, **4.38**, **4.39**, **4.41**, **4.50–4.61**, **4.63**, **4.67**, **4.68**, **4.70**, **4.71**, а також для ВСНер-йодидів **4.82** і **4.83** (характеристика — SI [95]) (схема 4.4).

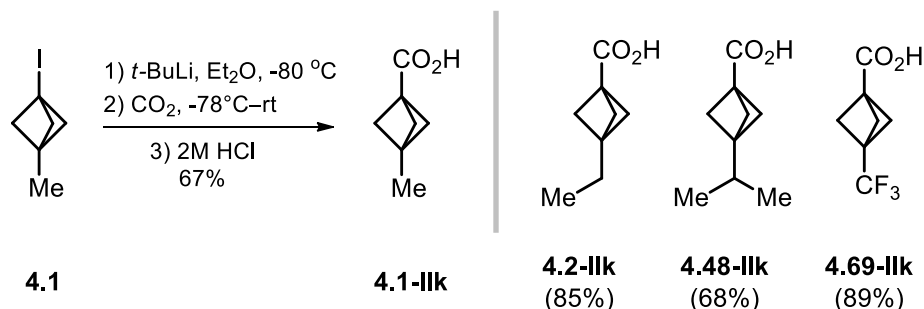


Схема 4.4. Одержання кислот [95, 191].

Амінування через перегрупування Курціуса. Обробка кислот DPPA (дифенілфосфорилазидом) за наявності Et₃N та *t*-BuOH (95 °C) давала аміни із NH₂-групою безпосередньо при C3 (C3–COOH → C3–NH₂). Репрезентативні приклади різних класів замісників: **4.21-III** (FCH₂, 78%), **4.34-III** (ClCH₂, 83%), **4.56-III** (THF, 78%), **4.67-III** (CHF₂, 63%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Амінування за Курціусом проведено також для кислот похідних з йодидів **4.1**, **D₃-4.1**, **4.2–4.5**, **4.7**, **4.14**, **4.16**, **4.22**, **4.24–4.27**, **4.34**, **4.41**, **4.48**, **4.50**, **4.52–4.54**, **4.56**, **4.57**, **4.59**, **4.61**, **4.63**, **4.68–4.71** (характеристика — SI [95]). Цей протокол ідентичний тому, що використано у розділі 2 для синтезу 3-флуоро-BCP-аміну **2.10** (пункт 2.5.1) (схема 4.5).

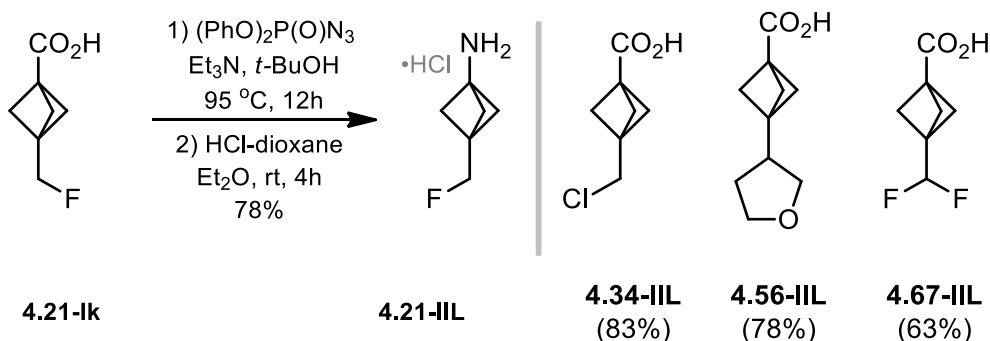


Схема 4.5. Одержання амінів з кислот при C3 [95].

Ацилювання. Перехоплення *N*-метокси-*N*-метилацетамідом (амідом Вайнребера) для йодиду **4.1** дало метилкетон **4.1-IIQ** - 9,5 г (вихід 70%) (схема 4.6).

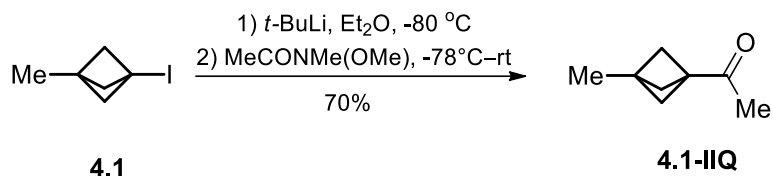


Схема 4.6. Одержання кетону [191].

Борилювання. Перехоплення (*i*PrO)Bpin давало борпінаколати. Репрезентативні приклади різних класів замісників: **4.1-IIA** (Me, 86%, 60 г), **4.48-IIA** (*i*Pr, 57%), **4.55-IIA** (оксетан, 39%), **4.60-IIA** (*N*-Вос-азетидин, 80%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Борилювання застосовано також до йодидів **D₃-4.1**, **4.2**, **4.7**, **4.21**, **4.22**, **4.24–4.26**, **4.52**, **4.53**, **4.57**, **4.59**, **4.61**, **4.63**, **4.67–4.69** (характеристика — SI [95]) (схема 4.7).

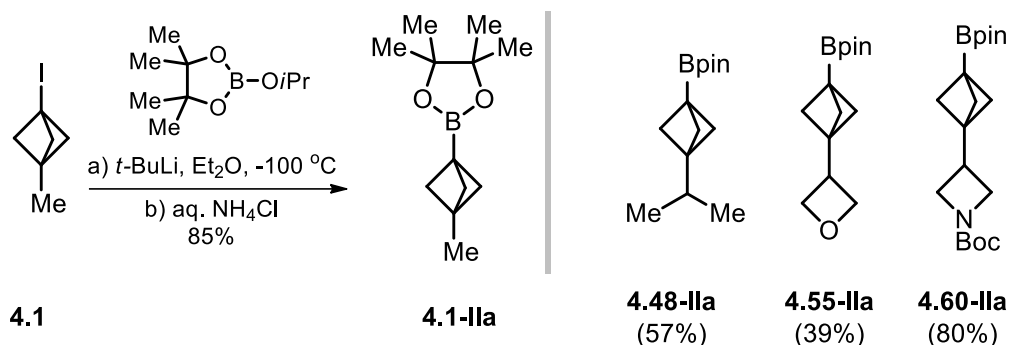


Схема 4.7. Одержання борпінаколатів [95].

Окиснення боронату. Окиснення борпінаколатів пероксидом Гідрогену (H_2O_2 , KH_2PO_4) давало ВСП-спирти із гідроксильною групою безпосередньо при вузловому атомі C3 ($\text{C3-Bpin} \rightarrow \text{C3-OH}$). Репрезентативні приклади різних класів замісників: **4.2-IIС** (Et, 71%), **4.57-IIС** (тетрагідропіран, 82%), **4.63-IIС** (*N*-Вос-піперидин, 63%), **4.69-IIС** (CF_3 , 25%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Окиснення проведено також для борпінаколатів отриманих з йодидів **4.1**, **4.21**, **4.48**, **4.55**, **4.60**, **4.61**, **4.67**, **4.68** (характеристика — SI [95]) (схема 4.8).

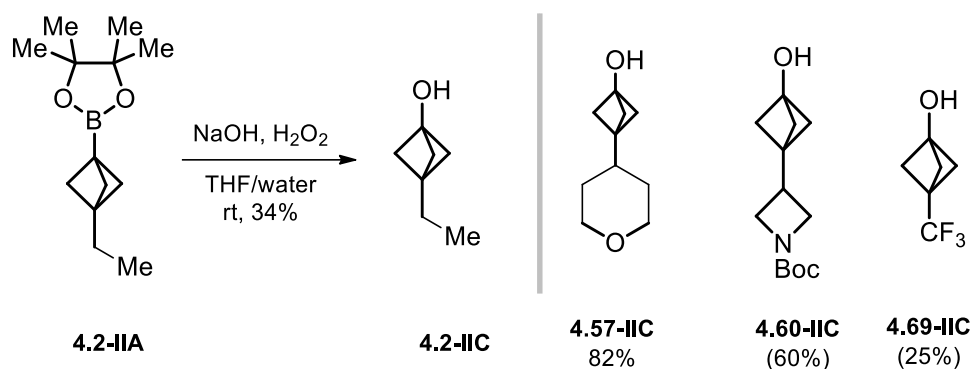


Схема 4.8. Одержання третинних спиртів [95].

Синтез гідразинів. Перехоплення DtBAD (ді-*tert*-бутил азодикарбоксилат – BocN=NBoc) з подальшим кислотним зняттям захисту давало гідразини. Репрезентативні приклади різних класів замісників: **4.1-IIID** (Me, 53%), **4.52-IIID** (циклопентил, 74%), **4.57-IIID** (тетрагідропіран, 30%), **4.26-IIID** (CF₃(CH₂)₂, 73%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Гідразини одержано також з йодидів **4.24** та **4.68** (характеристика — SI [95]) (схема 4.9).

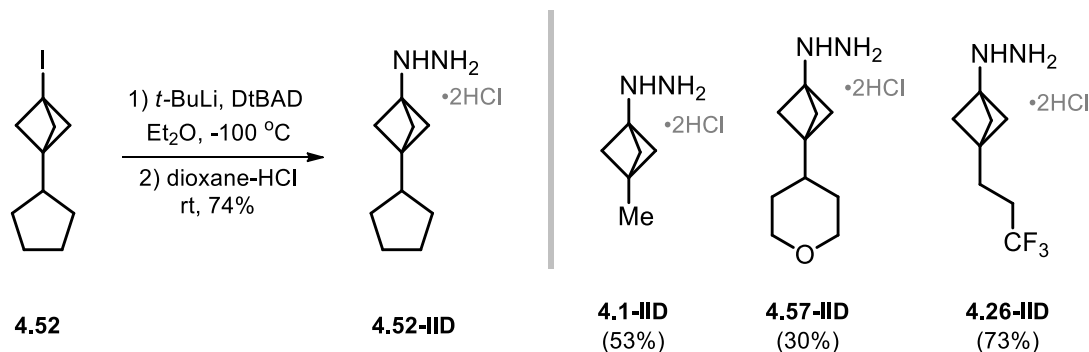


Схема 4.9. Одержання гідразинів [95].

Сульфонілювання. Літіювання алкіл-BCP-йодидів із перехопленням SO₂ та подальшим окиснювальним хлоруванням (Cl₂) дає вузлові BCP-сульфонілхлориди R'-BCP-SO₂Cl — будівельні блоки, що в одну стадію перетворюються на сульфонаміди та сульфонатні естери. Цей маршрут доповнює методологію розділу 3 на рівні синтетичного доступу до сульфоніл-вмісних BCP: галосульфонілювання вводить сульфонільну групу одночасно з побудовою каркасу (тип I), тоді як тут

вона встановлюється на пізнішому етапі, через літій-галогенний обмін уже зібраного алкіл-ВСР-йодиду (тип II). Репрезентативні приклади різних класів замісників: **4.2-IIЕ** (Et, 43%), **4.57-IIЕ** (тетрагідропіран, 25%), **4.67-IIЕ** (CHF₂, 55%), **4.69-IIЕ** (CF₃, 41%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Сульфонілювання проведено також для йодиду **4.71** (перфлуороетил; характеристика — SI [95]) (схема 4.10).

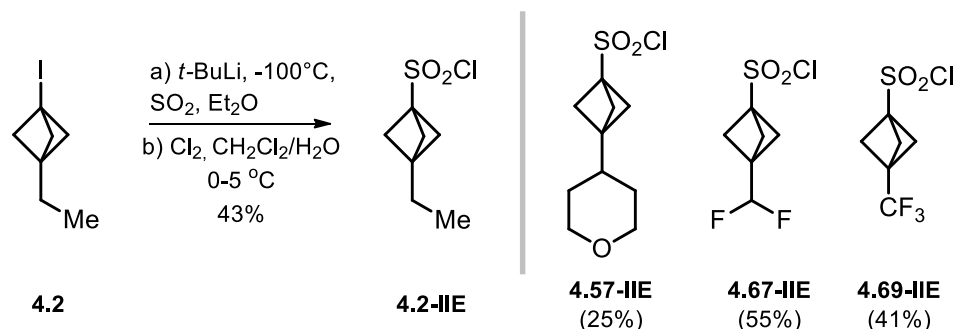


Схема 4.10. Одержання сульфохлоридів при С3 [95].

Хлорування. Перехоплення ВСРLi-карбаніона гексахлоретаном (C₂Cl₆) давало ВСР-хлориди із атомом Cl безпосередньо при вузловому атомі С3. Прямі продукти хлорування — **4.60-IIF** (*N*-Вос-азетидин, 72%) та **4.63-IIF** (*N*-Вос-піперидин, 67%); їхні повні методики та спектральні характеристики наведено в Додатку Д.5. Відповідні вільні аміни (після зняття Вос) охарактеризовано в SI [95] (схема 4.11).

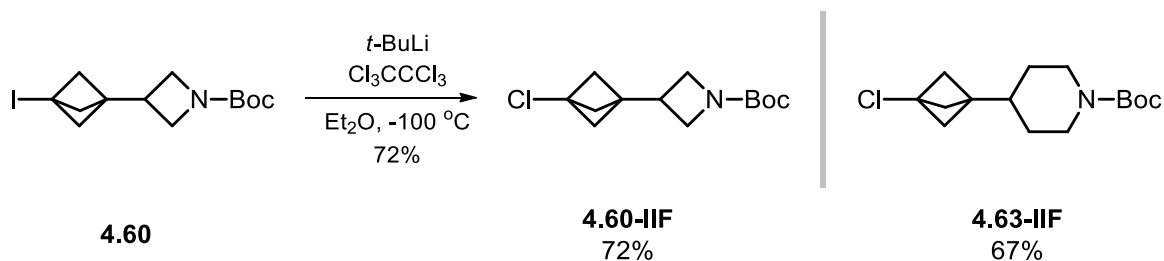


Схема 4.11. Одержання хлоридів при С3 [95].

Бромування. Перехоплення ВСРLi-карбаніона 1,2-дибромо-тетрафлуороетаном (C₂Br₂F₄) давало ВСР-броміди. Прямі продукти бромування — **4.55-IIГ** (оксетан, 65%), **4.69-IIГ** (CF₃, 83%), **4.60-IIГ** (*N*-Вос-азетидин, 70%), **4.63-IIГ** (*N*-

Вос-піперидин, 75%); їхні повні методики та спектральні характеристики наведено в Додатку Д.5. Відповідні вільні аміни (після зняття Вос) охарактеризовано в SI [95] (схема 4.12).

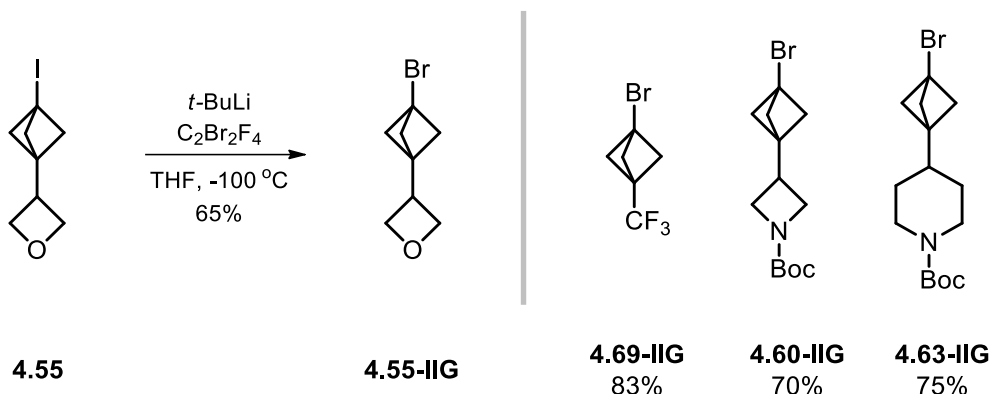


Схема 4.12. Одержання бромідів при С3 [95].

Формілювання. Реакція BCPLi -карбаніона з етилформіатом давала альдегіди; репрезентативні приклади різних класів замісників — **4.55-III** (оксетан, 40%), **4.60-III** (*N*-Вос-азетидин, 65%), **4.63-III** (*N*-Вос-піперидин, 70%), **4.68-III** (MeCF_2 , 70%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Альдегід одержано також з йодиду **4.61** (*N*-Вос-піролідин; характеристика — SI [95]) (схема 4.13).

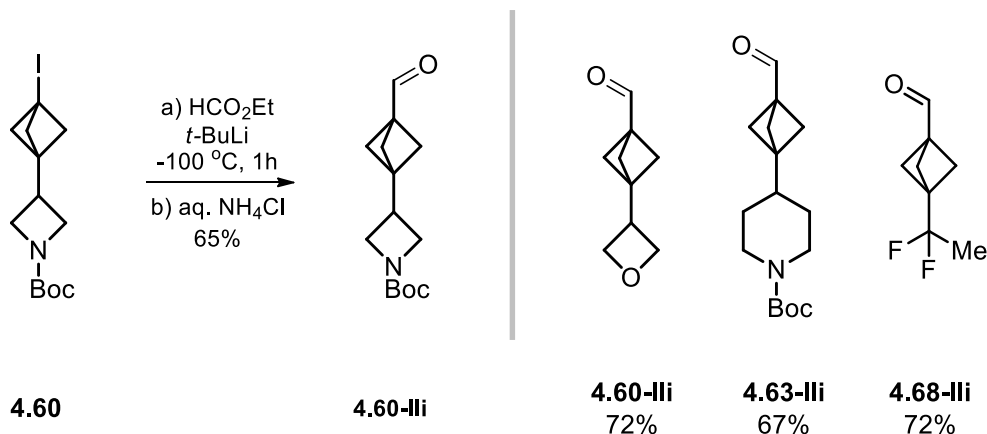


Схема 4.13. Одержання альдегідів [95].

Відновне дейодування. Для отримання монозаміщених ВСП (R-BCP-H , заміна C3-I на C3-H) розроблено чотири комплементарних протоколи, кожен проілюстровано репрезентативним прикладом: (i) $t\text{-BuLi/MeOH}$ — **4.14-III**

(азетидин-CH₂, 79%); (ii) нікель Ренея, EtOH — **4.16-IIIJ** (піперидин-CH₂, 73%); (iii) Bu₃SnH, AIBN — **4.62-IIIJ** (пролін, 41%); (iv) Pd/C, H₂ — **4.38-IIIJ** (NHВос-етил, 74%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Відновлення проведено також для йодидів **4.15**, **4.31–4.33**, **4.36**, **4.60**, **4.61**, **4.63**, **4.65**, **4.66**, **4.73**, **4.74** (характеристика — SI [95]). За тим самим протоколом (i), із заміною MeOH на CD₃OD, одержували дейтеровані похідні **4.60-IIIh** (*N*-Вос-азетидин, 73%) та **4.63-IIIh** (*N*-Вос-піперидин, 80%) (схема 4.14).

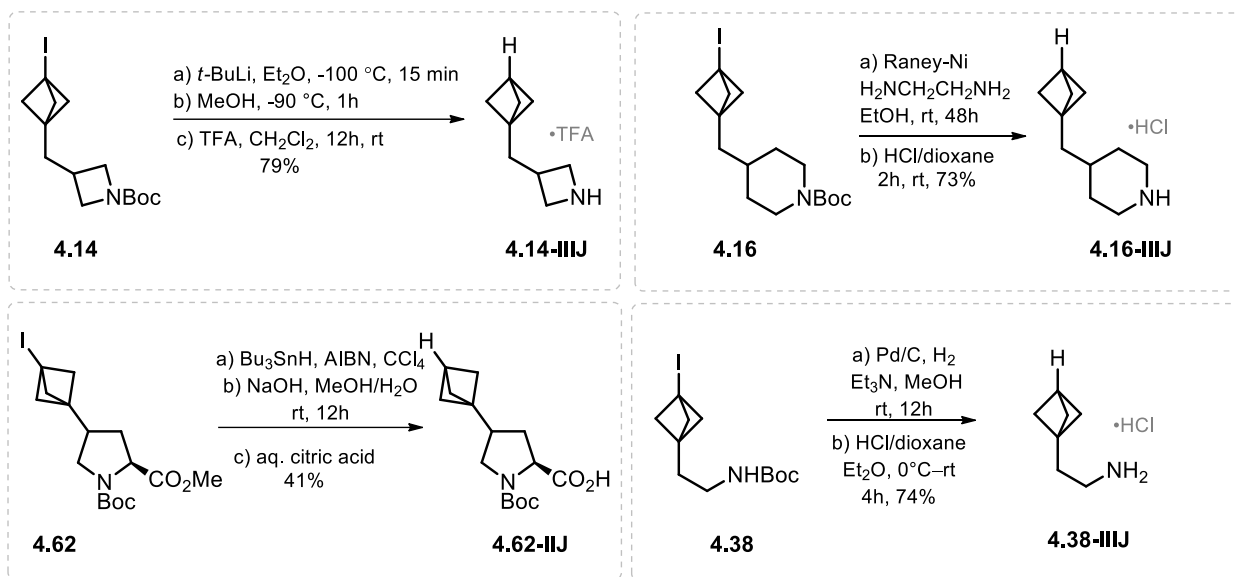


Схема 4.14. Відновне дейодування [95].

Радикальні крос-сполучення. Окрім іонних трансформацій через літій-галогенний обмін, алкіл-ВСР-йодиди виявились сумісними з каталітичними радикальними крос-сполученнями, що також замінюють зв'язок C3–I. [Fe]-каталізоване крос-сполучення за Кумадою метил-ВСР-йодидів **4.1** та **4.57** з ArMgCl давало арил-ВСР-похідні **4.1-IIIM** та **4.57-IIIM** відповідно (C3–I → C3–Ar). [Cu]-каталізоване *N*-арилування **4.1** з *N*-азолами давало *N*-гетероарил-ВСР-похідні **4.1-IIIN** (схема 4.15).

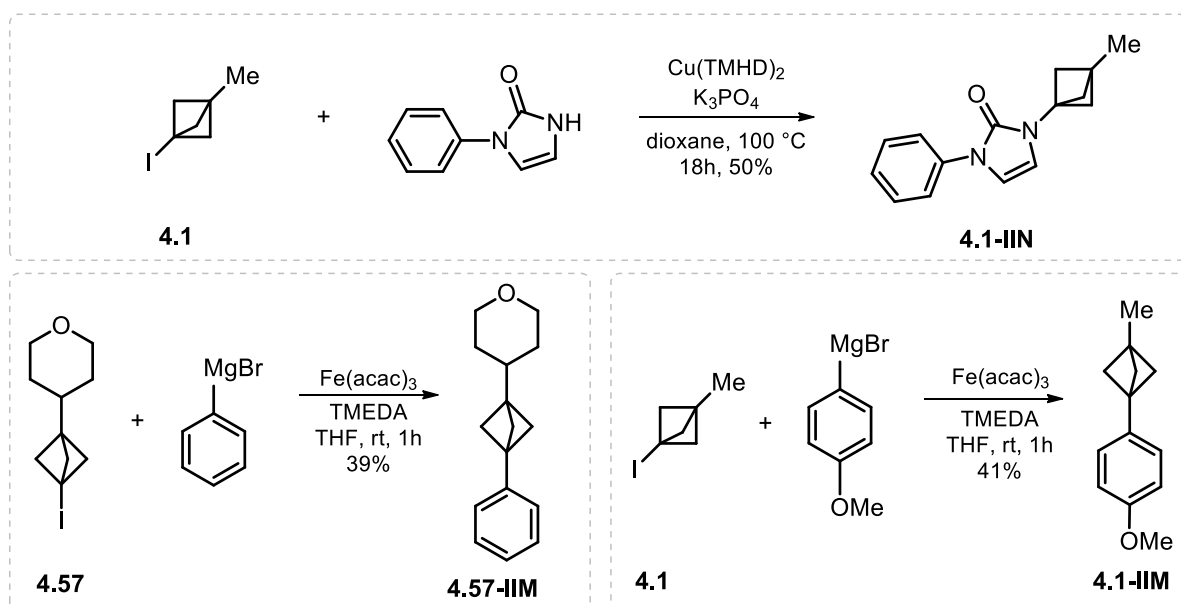


Схема 4.15. Радикальні крос-сполучення [95].

4.6.2. Дистальна модифікація (тип III)

Продукти вузлової функціоналізації (пункт 4.6.1) — борпінаколати, кислоти, спирти — є платформою для подальших перетворень (тип III, пункт 1.8.3), у яких зв'язки при вузлових атомах не змінюються, а хімічні зміни відбуваються на периферійних функціональних групах (зв'язках).

Трифлуороборати калію. Обробка борпінаколатів KHF_2 давала калієві трифлуороборатні солі — зручні кристалічні реагенти для крос-сполучення за Сузукі. Зв'язок C3–B зберігається; змінюються лише ліганди при атомі бору ($\text{Bpin} \rightarrow \text{BF}_3\text{K}$). Репрезентативні приклади різних класів замісників: **4.52-IIIЕ** (циклопентил, 77%), **4.55-IIIЕ** (оксетан, 59%), **4.60-IIIЕ** (азетидин, 83%), **4.67-IIIЕ** (CHF_2 , 94%); повні методики та спектральні характеристики цих сполук наведено в Додатку Д.5. Трифлуороборати одержано також з борпінаколатів на базі йодидів **4.1**, **D₃-4.1**, **4.2–4.5**, **4.7**, **4.19**, **4.21**, **4.22**, **4.24–4.26**, **4.34**, **4.48**, **4.51**, **4.53**, **4.56**, **4.57**, **4.59**, **4.61**, **4.63**, **4.68**, **4.71** (характеристика — SI [95]) (схема 4.16).

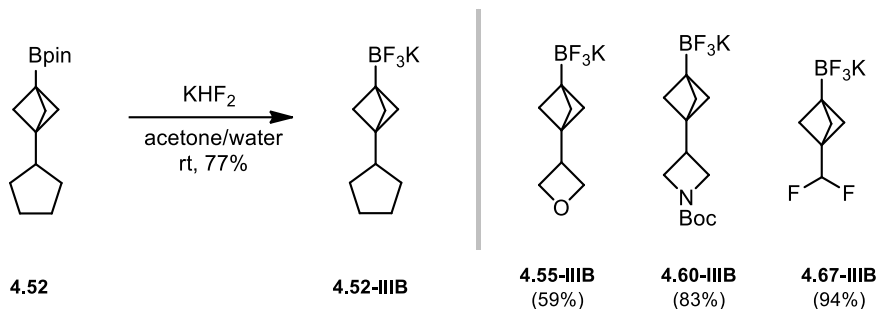


Схема 4.16. Одержання трифлуороборатів [95].

Відновлення кислоти до спирту. Обробка кислоти **4.1-ІІК** комплексом боран-диметилсульфід ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, 1,2 екв.) у THF давала спирт **4.1-ІІС** ВСР- CH_2OH : **38 г** (вихід 90%). На відміну від ВСР-ОН (тип ІІ, пункт 4.6.1), де гідроксил перебуває безпосередньо при С3, тут він відділений від каркасу метиленою групою (пункт 1.8.3) (схема 4.17).

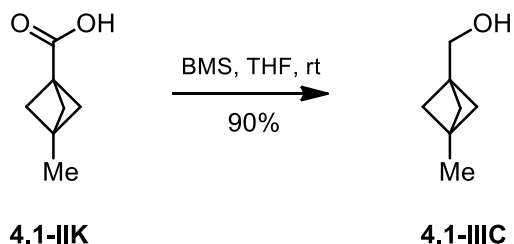


Схема 4.17. Одержання первинних спиртів [191].

Відновлення амідю до аміну. Кислота **4.1-ІІК** $\rightarrow$ хлорангідрид **4.1-ІІО** (SOCl_2 , 99%) $\rightarrow$ первинний амід **4.1-ІІР** (NH_3 , 95%) $\rightarrow$ амін-гідрохлорид **4.1-ІІЛ** (LiAlH_4 , 50% за 3 стадії від кислоти, **12 г**). Продукт ВСР- CH_2NH_2 є гомологом Курціус-аміну ВСР- NH_2 (тип ІІ, пункт 4.6.1): амінна група відділена від каркасу метиленою ланкою, що збільшує конформаційну рухливість та знижує основність порівняно з ВСР- NH_2 (схема 4.18).

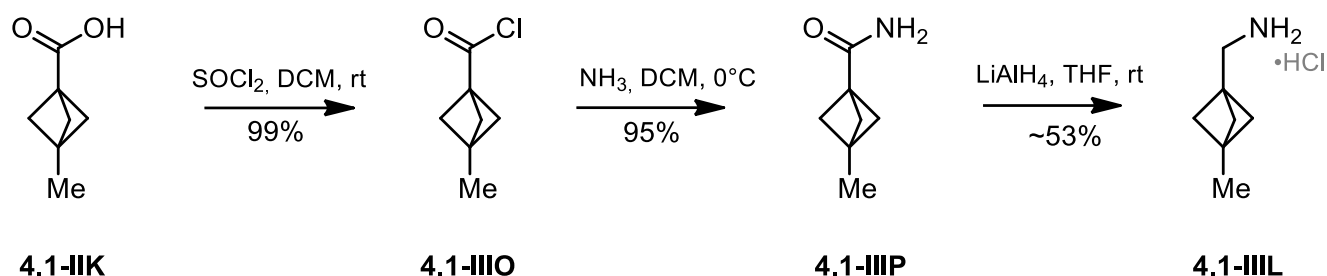


Схема 4.18. Одержання первинних амінів [191].

Сульфонілхлорид через тіоацетатний шлях. Послідовність: спирт **4.1-IIIC** ВСР-CH₂OH → тіоацетат **4.1-IIIQ** (реакція Міцунобу з AcSH, 66%) → сульфонілхлорид **4.1-IIIE** ВСР-CH₂SO₂Cl (Cl₂, окиснювальне хлорування). Загальний вихід **41%** за 3 стадії від кислоти (**29 г**). Одержаний продукт ВСР-CH₂SO₂Cl є структурним гомологом вузлового сульфонілхлориду ВСР-SO₂Cl (тип II, пункт 4.6.1): сульфонілхлоридна група відділена від каркасу метиленою ланкою (схема 4.19).

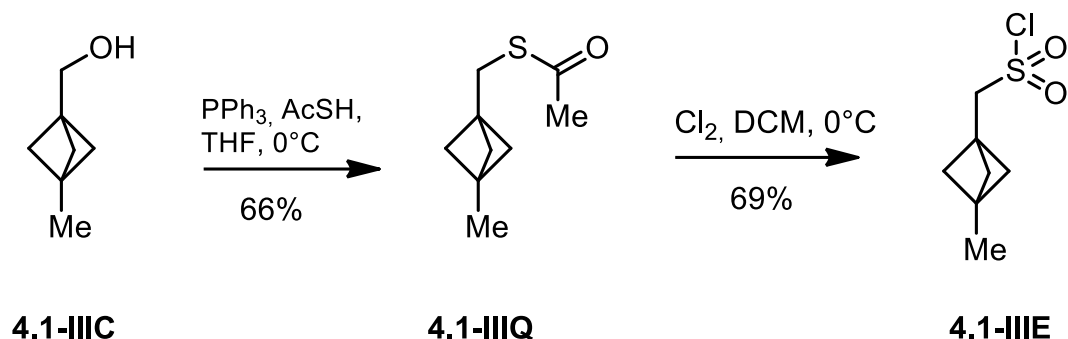


Схема 4.19. Одержання сульфохлоридів [191].

Гомологізація за Арндтом-Айстертом. Хлорангідрид **4.1-IIIO** (SOCl₂) → діазокетон **4.1-IIIR** (CH₂N₂, 95%) → перегрупування Вольфа (hν 365 нм, діоксан/H₂O, Na₂CO₃) → гомологізована оцтова кислота **4.1-IIIK** ВСР-CH₂COOH. Вихід **58%** за 3 стадії (**6,2 г**). Примітно, що стадія перегрупування Вольфа також проводилась фотохімічно, аналогічно до конструювання каркасу (підрозділ 4.2) (схема 4.20).

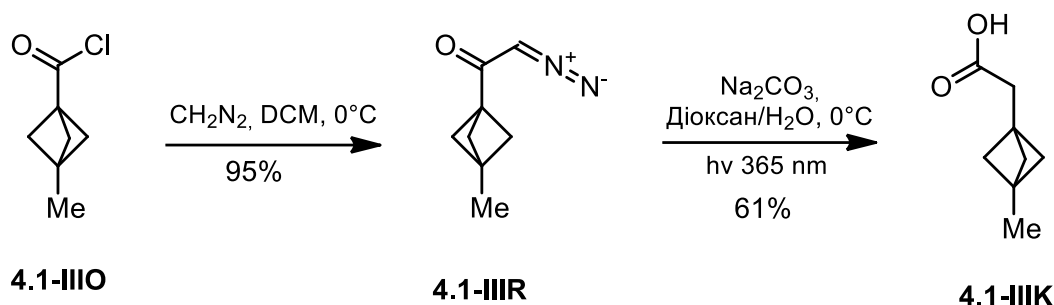


Схема 4.20. Гомологізація за Арндтом-Айстертом [191].

4.6.3. Загальна бібліотека ВСР-будівельних блоків

Комбінація широкого субстратного охоплення (>80 алкілйодидів, підрозділ 4.4), вузлової функціоналізації (пункт 4.6.1) та дистальної модифікації (пункт 4.6.2) дозволила одержати понад 200 функціоналізованих ВСР у грамових кількостях, а загальна кількість синтезованих ВСР-похідних перевищила 300 сполук. На момент публікації це була найбільша колекція ВСР-будівельних блоків, описана в одній роботі (рис. 4.8). Карта хімічного простору на рис. 4.8 відображає цю логіку у вигляді трьох концентричних зон за класифікацією пункту 1.8.3: центральна (світло-червона) відповідає конструюванню каркасу (тип I) — фотоініційованому одержанню ключових будівельних блоків R-ВСР-I/Br з [1.1.1]пропелану ($\lambda = 365$ нм); середня (світло-зелена) — вузловій функціоналізації (тип II), тобто заміні зв'язку $\text{C3}-\text{NaI}$ на новий зв'язок $\text{C3}-\text{Y}$ зі збереженням каркасу (борпінаколати та трифлуороборати, карбонові кислоти, сульфонілхлориди, (гетеро)арили, гідрогено- та бромпохідні тощо); крайня (світло-синя) — дистальній модифікації (тип III), у якій уже встановлені функціональні групи зазнають подальших перетворень без розриву зв'язку $\text{C3}-\text{C}$ (зокрема карбоксил $\rightarrow$ амід, амін, хлорангідрид, спирт, діазокетон та інші периферійні похідні). Таким чином, рисунок ілюструє стратегію «одне ключове перетворення типу I $\rightarrow$ бібліотека вузлових похідних типу II $\rightarrow$ розширення через дистальні модифікації типу III». З огляду на обсяг бібліотеки, у цьому розділі (та у

[illegible]

Рис. 4.8. Карта хімічного простору алкіл-ВСР [95].

4.7. Біоізотерна валідація

Для незалежного підтвердження ефективності ВСР як насиченого біоізостера бензенового кільця (пункт 1.7.1) було синтезовано ВСР-аналоги двох FDA-зареєстрованих лікарських засобів із *para*-заміщеним бензеновим фрагментом.

4.7.1. ВСР-аналог бензокаїну

Бензокаїн (етил 4-амінобензоат) — місцевий анестетик. Синтез ВСР-аналогу **4.91** здійснено з *N*-Вос-захищеної ВСР-амінокислоти **4.90**: кислотне зняття Вос-групи в етанолі з одночасною естерифікацією дало гідрохлоридну сіль **4.91** (схема 4.21).

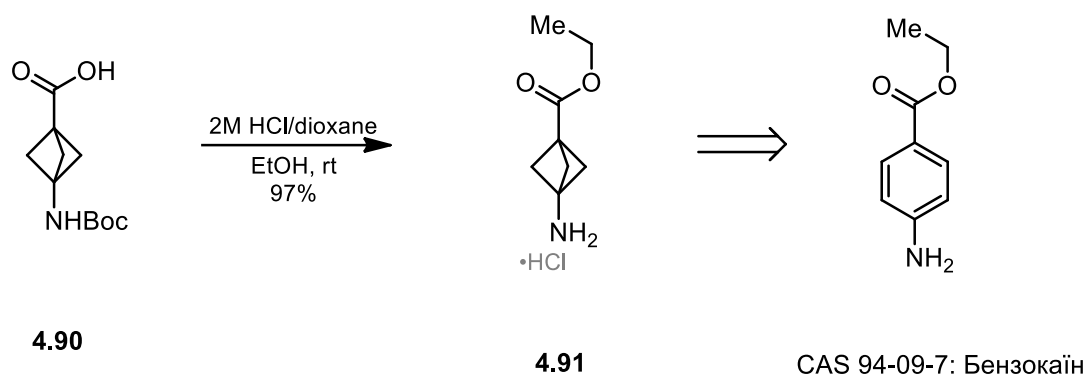


Схема 4.21. Синтез ВСР-аналогу бензокаїну [95].

Фізико-хімічні властивості (таблиця 4.3): ліпофільність знизилась на $\geq 1,5$ одиниць (clogP : $1,50 \rightarrow 0,02$; logD : $1,8 \rightarrow 0,1$). Водорозчинність дещо знизилась ($385 \rightarrow 319$ мкМ), що не є критичним. Метаболічна стабільність у мікросомах печінки людини знизилась (CL_{int} : $83 \rightarrow 140$ мкл/хв/мг; $t_{1/2}$: $20 \rightarrow 12$ хв) — напрямок зміни CL_{int} при заміні «арен $\rightarrow$ ВСР» є субстрат-залежним (пункт 1.7.1).

Біологічна активність *in vivo*. Знеболювальний ефект вивчено у тесті «tail flick» на 2-місячних самицях мишей лінії CD-1 (дизайн дослідження — відповідно до Біоетичних стандартів Bienta та директиви ЄС 2010/63/EU). За даними окремих часових точок анальгетичний ефект ВСР-аналогу **4.91** виявився слабшим, ніж у бензокаїну: статистично значущої різниці у часі реакції порівняно з контрольною

групою не спостерігалось. Водночас аналіз за сумарним показником — площею під кривою «аналгезія/час» (AUC) — підтвердив, що ВСП-аналог **4.91** зберігає чіткий аналгетичний ефект порівняно з контрольною групою, якій вводили лише носій (vehicle) — гліцерин.

4.7.2. ВСП-аналог буклізину

Буклізин — антигістамінний препарат, нещодавно запропонований для перепризначення у протипухлинній терапії на основі ідентичності його вихідної мішені (гістамін-вивільнюючий фактор) та транслятивно контрольованого пухлинного білка (ТСТР). Синтез ВСП-аналогу **4.94** здійснено з карбонової кислоти **3.47** (пункт 3.4.2): амідне сполучення з *N*-заміщеним піперазином, відновлення амідної групи LiAlH_4 та утворення гідрохлоридної солі (схема 4.22).

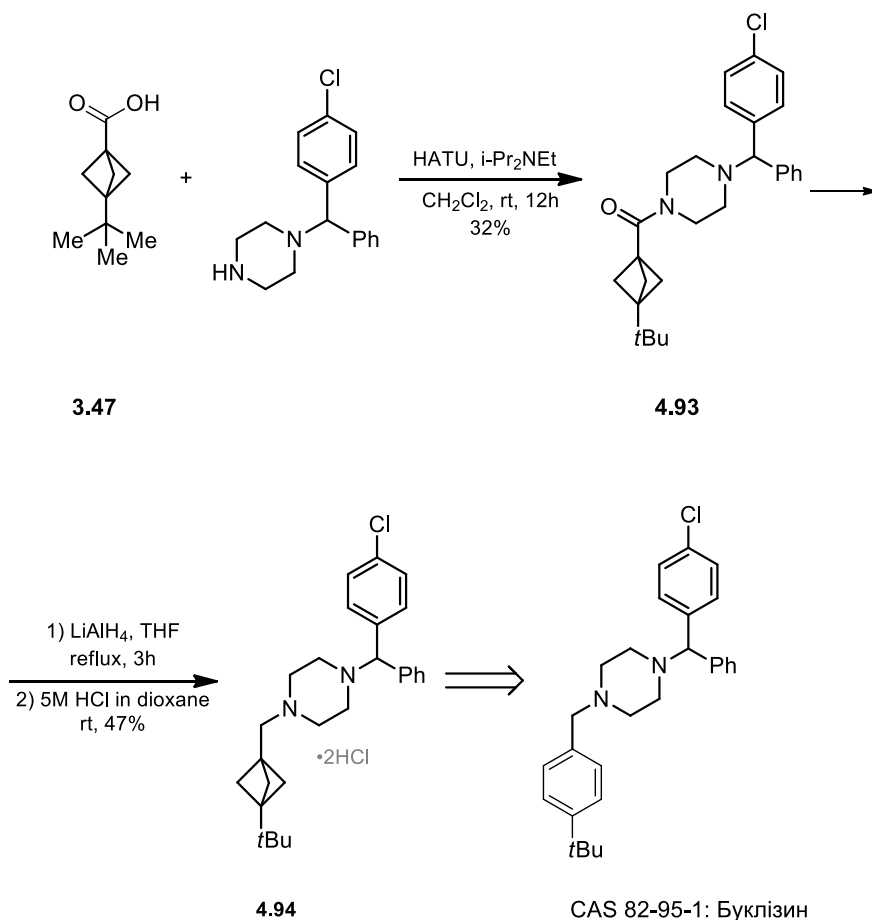


Схема 4.22. Синтез ВСП-аналогу буклізину [95].

Фізико-хімічні властивості (таблиця 4.3): ліпофільність знизилась на 1–2 одиниці clogP/logD. Водорозчинність не змінилась (обидві сполуки ≤ 1 мкМ). Метаболічна стабільність обох сполук висока, за межами надійного діапазону вимірювань.

Біологічна активність *in vitro*. ВСР-аналог **4.94** протестовано на клітинах MCF-7 (лінія раку молочної залози людини): резазуриновий тест — $IC_{50} = 24,5 \pm 1,5$ мкМ (буклізин: $31,3 \pm 7,8$ мкМ); ліпідні краплі — EC_{50} (концентрація напівмаксимального ефекту) = **16 мкМ** (буклізин: 19 мкМ). ВСР-аналог є еквіпотентним або дещо активнішим за прототип.

Таблиця 4.3. Порівняння фізико-хімічних та біологічних параметрів лікарських засобів та їх ВСР-аналогів.

Сполука	Розч., мкМ	clogP	logD (pH 7.4)	CLint, мкл/хв/мг	t _{1/2} , хв	Біоактивність
Бензокаїн	385	1.50	1.8	83	20	аналгезія <i>in vivo</i> (tail flick)
4.91 (ВСР-аналог)	319	0.02	0.1	140	12	аналгезія збережена (AUC)
Буклізин	≤ 1	4.82	4.46	~6*	~284*	$IC_{50} = 31.3 \pm 7.8$ мкМ (MCF-7)
4.94 (ВСР-аналог)	≤ 1	3.68	3.26	~9*	~195*	$IC_{50} = 24.5 \pm 1.5$ мкМ (MCF-7)

Розч. — кінетична розчинність у PBS (pH 7.4). clogP — розраховано. logD — експериментальний (shake-flask, *n*-октанол/PBS). CLint — внутрішній кліренс у мікросомах печінки людини (HLM). t_{1/2} — період напіврозпаду (HLM). *Параметр слід вважати наближеним через високу стабільність сполуки у тест-системі [95].

4.8. Застосування у фармацевтичних проєктах третіх сторін

Практичну значущість розробленого методу найкраще ілюструє його впровадження у реальні проєкти з розробки нових лікарських засобів. Перші сполуки з цієї роботи було синтезовано та комерціалізовано через каталог Enamine (www.enamine.net) задовго до публікації статті. Численні фармацевтичні компанії та академічні групи придбали ці ВСР-будівельні блоки та використали їх у своїх медико-хімічних програмах [95].

4.9. Висновки до розділу 4

1. Розроблено безкаталізаторний фотоініційований метод радикального приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану під дією LED 365 нм. Реакція не потребує каталізаторів чи добавок. Радикальний ланцюговий механізм із перенесенням атома йоду підтверджено відповідними експериментами.
2. Адаптація процесу до проточного режиму дозволила масштабувати синтез 1-йодо-3-метил-ВСР до 855 г за одну операцію (вихід 72%), що у сотні разів перевищує масштаби попередніх методів. Для більшості субстратів випаровування розчинника забезпечує продукт з чистотою ~90%, придатний для прямого використання у наступних перетвореннях.
3. Продемонстровано широке субстратне охоплення серед відомих методів синтезу таких субстратів: понад 80 алкілйодидів (первинні, вторинні, циклоалкільні, гетероциклічні, флуороалкільні) та кілька алкілбромідів успішно перетворено на ВСР-галогеніди з виходами 25–92%. Отримання понад 30 речовин масштабовано до 50–855 г.
4. Дивергентна функціоналізація через літій-галогенний обмін ($t\text{-BuLi}$, в діапазоні $-100\ldots 70^\circ\text{C}$), радикальні крос-сполучення та дистальна модифікація кислоти забезпечила доступ до 23 типів перетворень (вузлова функціоналізація, тип II, та дистальна модифікація, тип III) та сумарно понад 300 ВСР-будівельних блоків.
5. Біоізотерна валідація на прикладі двох FDA-зареєстрованих лікарських засобів підтвердила ефективність заміни бензену на ВСР: аналог **бензокаїну** зберігає знеболювальну активність *in vivo*, а аналог **буклізину** є еквіпотентним *in vitro*. В обох випадках ліпофільність знижується на 1–2 одиниці $\log D$.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розроблено комплекс практичних масштабованих методів синтезу функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів — перспективних насичених біоізостерів *пара*-заміщеного бензену — та продемонстровано їхню синтетичну цінність для медичної хімії. Основні результати та висновки:

1. Показано, що вузькосмугове LED-опромінення з довжиною хвилі 365 нм придатне для фотохімічного радикального приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану у стандартному скляному посуді, що усуває потребу в ртутних лампах середнього тиску, котрі використовувались для цієї реакції понад 30 років. Перенесення процесу в проточний режим вивело синтез біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонової кислоти на кілограмовий масштаб (до **460–480 г** дикислоти за одну операцію), перетворивши її з важкодоступної сполуки на рутинно доступний прекурсор.
2. На основі синтезованої дикислоти забезпечено мультиграмовий доступ до шести типів затребуваних ВСР-будівельних блоків для медичної хімії — фторо-, аміно-, спиртових, лінкерних та боронатних похідних. Додатково розроблено перший препаративний маршрут до 3-гідрокси-ВСР-кислоти — насиченого біоізостера 4-гідроксибензойної кислоти.
3. Розроблено одностадійне галосульфонілювання [1.1.1]пропелану з генерацією сульфонілгалогенідів *in situ* з доступних сульфінатних солей та електрофільних джерел галогену — прямий доступ до асиметричних сульфоніл-ВСР-галогенідів, насичених біоізостерів арилсульфонів. Сукупність даних узгоджується з робочою моделлю двох паралельних каналів приєднання — радикального ланцюгового та полярного. Одержано понад **50 сульфоніл-ВСР-галогенідів** на масштабі від десятків до сотень грамів (до 312 г) без необхідності забезпечення безводних умов, інертної атмосфери чи каталізаторів на основі металів.

4. Розроблено найбільш загальний на сьогодні безкatalізаторний фотохімічний метод радикального приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану (LED 365 нм, проточний режим), що охоплює понад **80 субстратів** різних класів — від первинних і вторинних до циклоалкільних, гетероциклічних і флуороалкільних.
5. Отримані алкіл-ВСП-йодиди після, функціоналізовано через літій-галогенний обмін, радикальні та металокаталізовані крос-сполучення. Синтезовані сполуки комерціалізовано через Enamine Ltd. та задіяно в медико-хімічних програмах щонайменше шести фармацевтичних компаній (Gilead Sciences, Hoffmann-La Roche, Merck Sharp & Dohme, Monte Rosa Therapeutics, Incyte, Dana-Farber Cancer Institute).
6. Систематично синтезовано колекцію з 10 метил-ВСП-похідних у мультиграмовому масштабі — набір ключових будівельних блоків, що потребують фармацевтичні компанії для насиченої біоізостерної заміни *пара*-толільного фрагмента.
7. Синтетичну цінність розроблених блоків підтверджено біоізостерною валідацією на двох FDA-зареєстрованих препаратах: ВСП-аналог **бензокаїну** та аналог **буклізину**.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2001**, 46, 3–26. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
2. F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6752–6756. DOI: 10.1021/jm901241e.
3. T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald. The impact of aromatic ring count on compound developability – are too many aromatic rings a liability in drug design?. *Drug Discovery Today*, **2009**, 14, 1011–1020. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.07.014.
4. F. Lovering. Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity. *MedChemComm*, **2013**, 4, 515. DOI: 10.1039/c2md20347b.
5. D. G. Brown, J. Boström. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?. *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 4443–4458. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01409.
6. I. Churcher, S. Newbold, C. W. Murray. Return to Flatland. *Nat. Rev. Chem.*, **2025**, 9, 140–141. DOI: 10.1038/s41570-025-00688-5.
7. A. Racz, L. M. Mihalovits, M. Beckers, N. Fechner, N. Stiefl, F. Sirockin, W. McCoull, E. Evertsson, M. Lemurell, S. Genheden, G. Makara, G. M. Keseru. The changing landscape of medicinal chemistry optimization. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2025**. DOI: 10.1038/s41573-025-01225-1.
8. I. Langmuir. ISOMORPHISM, ISOSTERISM AND COVALENCE. *J. Am. Chem. Soc.*, **1919**, 41, 1543–1559. DOI: 10.1021/ja02231a009.
9. C. W. Thornber. Isosterism and molecular modification in drug design. *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, 8, 563. DOI: 10.1039/cs9790800563.
10. G. A. Patani, E. J. LaVoie. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3147–3176. DOI: 10.1021/cr950066q.

11. V. Kubyshkin, P. K. Mykhailiuk. Smallest Bicycles in Medicinal Chemistry: Where Are We Now?. *Chem. Rev.*, **2026**, *126*, 3829–3882. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5c00779.
12. N. A. Meanwell. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 2529–2591. DOI: 10.1021/jm1013693.
13. M. A. M. Subbaiah, N. A. Meanwell. Bioisosteres of the Phenyl Ring: Recent Strategic Applications in Lead Optimization and Drug Design. *J. Med. Chem.*, **2021**, *64*, 14046–14128. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01215.
14. P. K. Mykhailiuk. Saturated bioisosteres of benzene: where to go next?. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 2839–2849. DOI: 10.1039/c8ob02812e.
15. M. R. Bauer, P. Di Fruscia, S. C. C. Lucas, I. N. Michaelides, J. E. Nelson, R. I. Storer, B. C. Whitehurst. Put a ring on it: application of small aliphatic rings in medicinal chemistry. *RSC Med. Chem.*, **2021**, *12*, 448–471. DOI: 10.1039/d0md00370k.
16. P. E. Eaton, T. W. Cole. The Cubane System. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 962–964. DOI: 10.1021/ja01059a072.
17. M. P. Wiesenfeldt, J. A. Rossi-Ashton, I. B. Perry, J. Diesel, O. L. Garry, F. Bartels, S. C. Coote, X. Ma, C. S. Yeung, D. J. Bennett, D. W. C. MacMillan. General access to cubanes as benzene bioisosteres. *Nature*, **2023**, *618*, 513–518. DOI: 10.1038/s41586-023-06021-8.
18. R. M. Bychek, V. Hutskalova, Y. P. Bas, O. A. Zaporozhets, S. Zozulya, V. V. Levterov, P. K. Mykhailiuk. Difluoro-Substituted Bicyclo[1.1.1]pentanes for Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, and Characterization. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 15106–15117. DOI: 10.1021/acs.joc.9b01947.
19. A. F. Stepan, C. Subramanyam, I. V. Efremov, J. K. Dutra, T. J. O’Sullivan, K. J. DiRico, W. S. McDonald, A. Won, P. H. Dorff, C. E. Nolan, S. L. Becker, L. R. Pustilnik, D. R. Riddell, G. W. Kauffman, B. L. Kormos, L. Zhang, Y. Lu, S. H. Capetta, M. E. Green, K. Karki, E. Sibley, K. P. Atchison, A. J. Hallgren, C. E. Oborski, A. E. Robshaw, B. Sneed, C. J. O’Donnell. 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. DOI: 10.1021/jm300094u.
20. C. F. Wilcox Jr. A Systematized Method of Calculating Dipole Moments and Internuclear Distances in Bicyclic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 414–417. DOI: 10.1021/ja01487a041.
21. K. B. Wiberg, D. S. Connor, G. M. Lampman. The reaction of 3-bromocyclobutane-1-methyl bromide with sodium : bicyclo[1. 1. 1]pentane. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 5, 531–534. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)73269-2.
22. K. B. Wiberg, D. S. Connor. Bicyclo[1.1.1]pentane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 4437–41. DOI: 10.1021/ja00971a025.
23. K. B. Wiberg, V. Z. J. Williams. Bicyclo[1.1.1]pentane derivatives. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 369–73. DOI: 10.1021/jo00827a018.
24. E. W. Della, I. J. Lochert. Synthesis of bridgehead-substituted bicyclo[1.1.1]pentanes. A review. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, 28, 411–441. DOI: 10.1080/00304949609356550.
25. D. E. Applequist, J. W. Wheeler. Synthesis of 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.1]pentanes. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3411–12. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)83253-6.
26. M. D. Levin, P. Kaszynski, J. Michl. Bicyclo[1.1.1]pentanes, [n]Staffanes, [1.1.1]Propellanes, and Tricyclo[2.1.0.02,5]pentanes. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 169–234. DOI: 10.1021/cr990094z.
27. J. F. Chiang, S. H. Bauer. Molecular structure of bicyclo[1.1.1]pentane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1614–17. DOI: 10.1021/ja00709a032.
28. A. C. Friedli, V. M. Lynch, P. Kaszynski, J. Michl. Structures of six terminally substituted [n]staffanes, n = 1-4. *Acta Crystallogr. B*, **1990**, B46, 377–89. DOI: 10.1107/s0108768189014096.

29. J. L. Adcock, A. A. Gakh, J. L. Pollitte, C. Woods. The x-ray crystal structure of the first quaternary 1-bicyclo[1.1.1]pentane salt. The shortest nonbonding carbon-carbon interaction documented. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3980–1. DOI: 10.1021/ja00036a057.
30. K. B. Wiberg, F. H. Walker. [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5239–40. DOI: 10.1021/ja00383a046.
31. H. A. Bent. An Appraisal of Valence-bond Structures and Hybridization in Compounds of the First-row elements. *Chem. Rev.*, **1961**, *61*, 275–311. DOI: 10.1021/cr60211a005.
32. K. B. Wiberg. Origin of strain in bicyclo[1.1.1]pentane. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 599–602. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)89157-1.
33. K. B. Wiberg, R. F. W. Bader, C. D. H. Lau. Theoretical analysis of hydrocarbon properties. 1. Bonds, structures, charge concentrations, and charge relaxations. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 985–1001. DOI: 10.1021/ja00238a004.
34. D. E. Applequist, T. L. Renken, J. W. Wheeler. Polar substituent effects in 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.1]pentanes. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4985–95. DOI: 10.1021/jo00146a031.
35. L. S. Kramer, A. W. Clauss, L. C. Francesconi, D. R. Corbin, D. N. Hendrickson, G. D. Stucky. Binuclear dicyclopentadienyltitanium(III) complexes: magnetic-exchange interactions propagated by the methylene groups of cyclic aliphatic dicarboxylic acid dianions. *Inorg. Chem.*, **1981**, *20*, 2070–7. DOI: 10.1021/ic50221a027.
36. W. Adcock, A. V. Blokhin, G. M. Elsey, N. H. Head, A. R. Krstic, M. D. Levin, J. Michl, J. Munton, E. Pinkhassik, M. Robert, J. Saveant, A. Shtarev, I. Stibor. Manifestations of bridgehead-bridgehead interactions in the bicyclo[1.1.1]pentane ring system. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2618–2625. DOI: 10.1021/jo982124o.
37. W. Adcock, Y. Baran, A. Filippi, M. Speranza, N. A. Trout. Polar Substituent Effects in the Bicyclo[1.1.1]pentane Ring System: Acidities of 3-Substituted

- Bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylic Acids. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1029–1034. DOI: 10.1021/jo040236b.
38. E. W. Della, C. H. Schiesser. Hyperconjugation in strained bridgehead cyclobutyl cations: an ab initio study of bicyclo[1.1.1]pent-1-yl cubyl and norcubyl cations. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 417–19. DOI: 10.1039/c39940000417.
39. W. Adcock, G. T. Binmore, A. R. Krstic, J. C. Walton, J. Wilkie. Cross Cage Interactions in Substituted Bicyclo[1.1.1]pent-1-yl Radicals. Dissociation to [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2758–66. DOI: 10.1021/ja00115a011.
40. I. F. Yu, J. L. Manske, A. Dieguez-Vazquez, A. Misale, A. E. Pashenko, P. K. Mykhailiuk, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, J. F. Hartwig. Catalytic undirected borylation of tertiary C-H bonds in bicyclo[1.1.1]pentanes and bicyclo[2.1.1]hexanes. *Nat. Chem.*, **2023**, *15*, 685–693. DOI: 10.1038/s41557-023-01159-4.
41. K. B. Wiberg, S. T. Waddell. Formation and reactions of 1-lithiobicyclo[1.1.1]pentane. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 289–92. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)80076-3.
42. A. B. Shtarev, E. Pinkhassik, M. D. Levin, I. Stibor, J. Michl. Partially Bridge-Fluorinated Dimethyl Bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-dicarboxylates: Preparation and NMR Spectra. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3484–3492. DOI: 10.1021/ja0000495.
43. K. B. Wiberg, C. M. Hadad, S. Sieber, P. v. R. Schleyer. Structures and energies of ions derived from bicyclo[1.1.1]pentane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5820–8. DOI: 10.1021/ja00040a051.
44. M. D. Newton, J. M. Schulman. Theoretical studies of tricyclo[1.1.1.01,3]pentane and bicyclo[1.1.1]pentane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 773–8. DOI: 10.1021/ja00758a016.
45. K. Semmler, G. Szeimies, J. Belzner. 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*, 6410–11. DOI: 10.1021/ja00308a053.

46. J. Belzner, U. Bunz, K. Semmler, G. Szeimies, K. Opitz, A. D. Schlueter. Concerning the synthesis of [1.1.1]propellane. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 397–8. DOI: 10.1002/cber.19891220233.
47. A. D. Schlueter, H. Bothe, J. M. Gosau. [1.1.1]Propellanes. From a hydrocarbon curiosity to a versatile monomer for the synthesis of structurally new polymers. *Makromol. Chem.*, **1991**, *192*, 2497–19. DOI: 10.1002/macp.1991.021921101.
48. F. Alber, G. Szeimies. Solvent-free [1.1.1]propellane from 1,3-diiodobicyclo[1.1.1]pentane. *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 757–8. DOI: 10.1002/cber.19921250332.
49. K. R. Mondanaro, W. P. Dailey. [1.1.1]Propellane (tricyclo[1.1.1.0¹,3]pentane). *Org. Synth.*, **1998**, *75*, 98–105. DOI: 10.15227/orgsyn.075.0098.
50. L. Hedberg, K. Hedberg. The molecular structure of gaseous [1.1.1]propellane: an electron-diffraction investigation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7257–60. DOI: 10.1021/ja00311a004.
51. K. B. Wiberg, W. P. Dailey, F. H. Walker, S. T. Waddell, L. S. Crocker, M. Newton. Vibrational spectrum, structure, and energy of [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7247–57. DOI: 10.1021/ja00311a003.
52. A. J. Sterling, A. B. Durr, R. C. Smith, E. A. Anderson, F. Duarte. Rationalizing the diverse reactivity of [1.1.1]propellane through σ - π -delocalization. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 4895–4903. DOI: 10.1039/d0sc01386b.
53. J. E. Jackson, L. C. Allen. The carbon 1-carbon 3 bond in [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 591–9. DOI: 10.1021/ja00315a022.
54. B. Braida, S. Shaik, W. Wu, P. C. Hiberty. Comment on “The ‘Inverted Bonds’ Revisited. Analysis of ‘in Silico’ Models and of [1.1.1]Propellane Using Orbital Forces”. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 6935–6939. DOI: 10.1002/chem.201905666.
55. K. Hernandez-Lechuga, J. Hernandez-Perez, M. Ho. Bonding and antibonding characters of the first order reduced density matrix. A new look at two charge-shift bonds. *J. Chem. Phys.*, **2023**, *158*, 014307. DOI: 10.1063/5.0126072.

56. R. Laplaza, J. Contreras-Garcia, F. Fuster, F. Volatron, P. Chaquin. The “Inverted Bonds” Revisited: Analysis of “In Silico” Models and of [1.1.1]Propellane by Using Orbital Forces. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 6839–6845. DOI: 10.1002/chem.201904910.
57. K. B. Wiberg, S. T. Waddell, K. Laidig. [1.1.1]Propellane: reaction with free radicals. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1553–6. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)84310-5.
58. P. Kaszynski, N. D. McMurdie, J. Michl. Synthesis of doubly bridgehead substituted bicyclo[1.1.1]pentanes. Radical transformations of bridgehead halides and carboxylic acids. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 307–16. DOI: 10.1021/jo00001a058.
59. D. F. J. Caputo, C. Arroniz, A. B. Durr, 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*, 5295–5300. DOI: 10.1039/c8sc01355a.
60. U. Bunz, G. Szeimies. Reduction of [1.1.1]propellane with lithium 4,4'-di-tert-butylbiphenyl: bicyclo[1.1.1]pent-1,3-diyldilithium. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 651–2. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)94592-1.
61. R. Gianatassio, J. M. Lopchuk, J. Wang, C. 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. Strain-release amination. *Science*, **2016**, *351*, 241–246. DOI: 10.1126/science.aad6252.
62. J. M. Lopchuk, K. Fjelbye, Y. Kawamata, L. R. Malins, C. Pan, R. Gianatassio, J. Wang, L. Prieto, J. Bradow, T. A. Brandt, M. R. Collins, J. Elleraas, J. Ewanicki, W. Farrell, O. O. Fadeyi, G. M. Gallego, J. J. Mousseau, R. Oliver, N. W. Sach, J. K. Smith, J. E. Spangler, H. Zhu, J. Zhu, P. S. Baran. Strain-Release Heteroatom Functionalization: Development, Scope, and Stereospecificity. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 3209–3226. DOI: 10.1021/jacs.6b13229.
63. K. Schwaerzer, H. Zipse, K. Karaghiosoff, P. Knochel. Highly Regioselective Addition of Allylic and Various Zinc Enolates to [1.1.1]Propellane. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 20235–20241. DOI: 10.1002/anie.202009340.

64. S. Yu, C. Jing, A. Noble, V. K. Aggarwal. 1,3-Difunctionalizations of [1.1.1]Propellane via 1,2-Metallate Rearrangements of Boronate Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 3917–3921. DOI: 10.1002/anie.201914875.
65. K. B. Wiberg, S. T. Waddell. [1.1.1]Propellane. Reaction with electron-deficient alkenes and alkynes. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 151–4. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)95672-7.
66. S. Yu, A. Noble, R. B. Bedford, V. K. Aggarwal. Methylenespiro[2.3]hexanes via Nickel-Catalyzed Cyclopropanations with [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 20325–20334. DOI: 10.1021/jacs.9b10689.
67. S. Yu, Y. Ai, L. Hu, G. Lu, C. Duan, Y. Ma. Palladium-Catalyzed Staggered Strain-Release-Driven C-C Activation of Bicyclo[1.1.1]pentanyl Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202200052. DOI: 10.1002/anie.202200052.
68. Y. Ma, Y. Ai, S. Yu. Chemoselective Strain Release of Bicyclo[1.1.1]pent-1-yl Alcohols. *Synlett*, **2023**, *34*, 359–363. DOI: 10.1055/a-1992-6707.
69. S. Midya, A. Ali, D. P. Hari. [2,3]-Sigmatropic rearrangement with [1.1.1]propellane. *Nat. Commun.*, **2025**, *16*, 6233. DOI: 10.1038/s41467-025-60805-2.
70. Y. Dong, N. Zhang, R. Ning, F. Yang, J. Wang, J. Liu, H. Guo, C. Zhang. Enantio- and E-Selective Copper-Catalyzed Three-Component Hydrofunctionalization of Internal Allenes Bearing Methylidenecyclobutanes with Diborons and Ketones. *Org. Lett.*, **2025**, *27*, 6145–6150. DOI: 10.1021/acs.orglett.5c01718.
71. D. Lasanyi, G. L. Tolnai. Copper-Catalyzed Ring Opening of [1.1.1]Propellane with Alkynes: Synthesis of Exocyclic Allenic Cyclobutanes. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 10057–10062. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03999.
72. J. Hu, X. Yuan, Y. Li, X. Chen, Z. Nie, M. Chiou, Y. Li, H. Bao. Photocatalyzed Dual Strain Release of [1.1.1]Propellane with Diazo Compounds. *ACS Catal.*, **2024**, *14*, 5481–5490. DOI: 10.1021/acscatal.4c00533.

73. J. Li, Y. Wang, Y. Jin, L. Li, G. Bao, X. Zhu, X. Jiang. Photocatalytic synthesis of 3,3-disubstituted cyclobutanols via trifunctionalization of [1.1.1]propellane. *Green Chem.*, **2025**, 27, 11510–11516. DOI: 10.1039/d5gc02651b.
74. T. Das, M. Mohar, A. Hajra. Photocatalytic Difunctionalization of [1.1.1]Propellane. *Chem. Rec.*, **2025**, 25, e202500018. DOI: 10.1002/tcr.202500018.
75. S. J. Sujansky, S. A. Burgess, X. Ma. A Practical Solution to Achieve the Elusive Etherification of Bicyclo[1.1.1]pentyl Alcohols. *J. Org. Chem.*, **2025**, 90, 17051–17057. DOI: 10.1021/acs.joc.5c02247.
76. J. Nugent, A. Lopez-Frances, A. J. Sterling, M. Y. Tay, N. Frank, J. J. Mousseau, F. Duarte, E. A. Anderson. α -Amino bicycloalkylation through organophotoredox catalysis. *Chem. Sci.*, **2024**, 15, 10918–10925. DOI: 10.1039/d4sc01368a.
77. W. Dong, E. Yen-Pon, L. Li, A. Bhattacharjee, A. Jolit, G. A. Molander. Exploiting the sp² character of bicyclo[1.1.1]pentyl radicals in the transition-metal-free multi-component difunctionalization of [1.1.1]propellane. *Nat. Chem.*, **2022**, 14, 1068–1077. DOI: 10.1038/s41557-022-00979-0.
78. J. Nugent, C. Arroniz, B. R. Shire, A. J. Sterling, H. D. Pickford, M. L. J. Wong, S. J. Mansfield, D. F. J. Caputo, B. Owen, J. J. Mousseau, F. Duarte, E. A. Anderson. A General Route to Bicyclo[1.1.1]pentanes through Photoredox Catalysis. *ACS Catal.*, **2019**, 9, 9568–9574. DOI: 10.1021/acscatal.9b03190.
79. S. J. Hamrock, J. Michl. 2,2-Dichloro[1.1.1]propellane. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5027–31. DOI: 10.1021/jo00044a048.
80. J. Perego, S. Bracco, M. Negroni, C. X. Bezuidenhout, G. Prando, P. Carretta, A. Comotti, P. Sozzani. Fast motion of molecular rotors in metal-organic framework struts at very low temperatures. *Nat. Chem.*, **2020**, 12, 845–851. DOI: 10.1038/s41557-020-0495-3.
81. C. S. Smoljan, Z. Li, H. Xie, C. J. Setter, K. B. Idrees, F. A. Son, F. Formalik, S. Shafaie, T. Islamoglu, L. K. Macreadie, R. Q. Snurr, O. K. Farha. Engineering Metal-

- Organic Frameworks for Selective Separation of Hexane Isomers Using 3-Dimensional Linkers. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 6434–6441. DOI: 10.1021/jacs.2c13715.
82. J. Meinwald, W. Szkrybalo, D. R. Dimmel. Bicyclo[1.1.1]pentane from mercury sensitized and unsensitized gas phase photolyses of bicyclo[2.1.1.]hexan-2-one. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 731–3. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)90583-5.
83. H. K. Hall, C. D. Smith, E. P. Blanchard, S. C. Cherkofsky, J. B. Sieja. Synthesis and polymerization of bridgehead-substituted bicyclobutanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 121–130. DOI: 10.1021/ja00730a022.
84. X. Ma, D. L. Sloman, Y. Han, D. J. Bennett. A Selective Synthesis of 2,2-Difluorobicyclo[1.1.1]pentane Analogues: ““BCP-F2””. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 7199–7203. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02026.
85. R. Bychek, P. K. Mykhailiuk. A Practical and Scalable Approach to Fluoro-Substituted Bicyclo[1.1.1]pentanes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202205103. DOI: 10.1002/anie.202205103.
86. F. C. Attard, A. Slobodianiuk, R. Bychek, Y. Panasiuk, P. Neigenfind, L. Massaro, M. G. Gardiner, V. V. Levterov, P. S. Baran, P. K. Mykhailiuk, L. R. Malins. Dibromocarbene addition to bicyclo[1.1.0]butanes: a facile route to substituted bicyclo[1.1.1]pentanes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2025**, *122*, e2524130122. DOI: 10.1073/pnas.2524130122.
87. S. Liu, Y. Ning, W. Song, P. Sivaguru, Y. Wang, Y. Gan, E. A. Anderson, X. Bi. Synthesis of Bridge-Substituted Bicyclo[1.1.1]Pentanes by Catalytic Metal Carbene Insertion into Bicyclo[1.1.0]Butanes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, *64*, e202514232. DOI: 10.1002/anie.202514232.
88. Y. Yang, J. Tsien, J. M. E. Hughes, B. K. Peters, R. R. Merchant, T. Qin. An intramolecular coupling approach to alkyl bioisosteres for the synthesis of multisubstituted bicycloalkyl boronates. *Nat. Chem.*, **2021**, *13*, 950–955. DOI: 10.1038/s41557-021-00786-z.

89. Y. Yang, J. Tsien, R. Dykstra, S. Chen, J. B. Wang, R. R. Merchant, J. M. E. Hughes, B. K. Peters, O. Gutierrez, T. Qin. Programmable late-stage functionalization of bridge-substituted bicyclo[1.1.1]pentane bis-boronates. *Nat. Chem.*, **2023**, *16*, 285–293. DOI: 10.1038/s41557-023-01342-7.
90. B. A. Wright, A. Matviitsuk, M. J. Black, P. Garcia-Reynaga, L. E. Hanna, A. T. Herrmann, M. K. Ameriks, R. Sarpong, T. P. Lebold. Skeletal Editing Approach to Bridge-Functionalized Bicyclo[1.1.1]pentanes from Aza-Bicyclo[2.1.1]hexanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 10960–10966. DOI: 10.1021/jacs.3c02616.
91. K. Lin, Q. Sun, P. Tang, S. Wang, M. Jiao, T. Zhang, H. Lu. Late-Stage N-Atom Deletion of Multisubstituted 2-Azabicyclo[2.1.1]Hexanes. *ACS Catal.*, **2025**, *15*, 5825–5834. DOI: 10.1021/acscatal.5c01734.
92. M. D. Levin, P. Kaszynski, J. Michl. Photochemical synthesis of bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-dicarboxylic acid. *Org. Synth.*, **2000**, *77*, 249–253. DOI: 10.15227/orgsyn.077.0249.
93. H. D. Pickford, J. Nugent, B. Owen, J. J. Mousseau, R. C. Smith, E. A. Anderson. Twofold Radical-Based Synthesis of N,C-Difunctionalized Bicyclo[1.1.1]pentanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 9729–9736. DOI: 10.1021/jacs.1c04180.
94. J. Nugent, A. J. Sterling, N. Frank, J. J. Mousseau, E. A. Anderson. Synthesis of α -quaternary bicyclo[1.1.1]pentanes through synergistic organophotoredox and hydrogen atom transfer catalysis. *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 8628–8633. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03346.
95. V. Ripenko, V. Sham, V. Levchenko, S. Holovchuk, D. Vysochyn, I. Klymov, D. Kyslyi, S. Veselovych, S. Zherish, Y. Dmytriv, A. Tolmachev, I. Sadkova, I. Pishel, K. Horbatok, V. Kosach, Y. Nikandrova, P. K. Mykhailiuk. Light-enabled scalable synthesis of bicyclo[1.1.1]pentane halides and their functionalizations. *Nat. Synth.*, **2024**, *3*, 1538–1549. DOI: 10.1038/s44160-024-00637-y.
96. M. Nassir, M. Ociepa, H. Zhang, L. N. Grant, B. J. Simmons, M. S. Oderinde, Y. Kawamata, A. N. Cauley, M. A. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran. Stereocontrolled

- Radical Thiophosphorylation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 15088–15093. DOI: 10.1021/jacs.3c05655.
97. G. Szeimies. From bicyclo[1.1.0]butanes to [n.1.1]propellanes. , 1989**, pp. 361–391. DOI: 10.1007/978-94-009-0929-8.
98. K. B. Wiberg, S. T. Waddell. Reactions of [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2194–216. DOI: 10.1021/ja00162a022.
99. J. D. D. Rehm, B. Ziemer, G. Szeimies. A facile route to bridgehead disubstituted bicyclo[1.1.1]pentanes involving palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2079–2085. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(199909)1999:9<2079::AID-EJOC2079>3.0.CO;2-D.
100. M. Messner, S. I. Kozhushkov, A. De Meijere. 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**, 1137–1155. DOI: 10.1002/1099-0690(200004)2000:7<1137::aid-ejoc1137>3.0.co;2-2.
101. I. S. Makarov, C. E. Brocklehurst, K. Karaghiosoff, G. Koch, P. Knochel. Synthesis of Bicyclo[1.1.1]pentane Bioisosteres of Internal Alkynes and para-Disubstituted Benzenes from [1.1.1]Propellane. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 12774–12777. DOI: 10.1002/anie.201706799.
102. R. A. Shelp, A. Ciro, Y. Pu, R. R. Merchant, J. M. E. Hughes, P. J. Walsh. Strain-release 2-azaallyl anion addition/borylation of [1.1.1]propellane: synthesis and functionalization of benzylamine bicyclo[1.1.1]pentyl boronates. *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 7066–7072. DOI: 10.1039/d1sc01349a.
103. J. M. E. Hughes, D. A. Scarlata, A. C. Chen, J. D. Burch, J. L. Gleason. Aminoalkylation of [1.1.1]Propellane Enables Direct Access to High-Value 3-Alkylbicyclo[1.1.1]pentan-1-amines. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 6800–6804. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02426.

104. S. Kim, H. Oh, W. Dong, J. Majhi, M. Sharique, B. Matsuo, S. Keess, G. A. Molander. Metal-Free Photoinduced Acylboration of [1.1.1]Propellane via Energy Transfer Catalysis. *ACS Catal.*, **2023**, *13*, 9542–9549. DOI: 10.1021/acscatal.3c02339.
105. D. Lan, W. Zhou, Z. Li, Y. Wang, L. Li, W. Xu, H. Zhu, G. Xu, Y. Zhu, X. Jiang. Visible Light-Induced Sulfonamidation of [1.1.1]Propellane Promoted by Energy Transfer Catalysis. *Chem. Eur. J.*, **2025**, *31*, e202501164. DOI: 10.1002/chem.202501164.
106. W. Huang, S. Keess, G. A. Molander. Dicarbofunctionalization of [1.1.1]Propellane Enabled by Nickel/Photoredox Dual Catalysis: One-Step Multicomponent Strategy for the Synthesis of BCP-Aryl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 12961–12969. DOI: 10.1021/jacs.2c05304.
107. W. Huang, S. Keess, G. A. Molander. A General and Practical Route to Functionalized Bicyclo[1.1.1]Pentane-Heteroaryls Enabled by Photocatalytic Multicomponent Heteroarylation of [1.1.1]Propellane. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62*, e202302223. DOI: 10.1002/anie.202302223.
108. J. Kanazawa, K. Maeda, M. Uchiyama. Radical Multicomponent Carboamination of [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 17791–17794. DOI: 10.1021/jacs.7b11865.
109. X. Zhang, R. T. Smith, C. Le, S. J. McCarver, B. T. Shireman, N. I. Carruthers, D. W. C. MacMillan. Copper-mediated synthesis of drug-like bicyclopentanes. *Nature*, **2020**, *580*, 220–226. DOI: 10.1038/s41586-020-2060-z.
110. W. Huang, S. Keess, G. A. Molander. One step synthesis of unsymmetrical 1,3-disubstituted BCP ketones via nickel/photoredox-catalyzed [1.1.1]propellane multicomponent dicarbofunctionalization. *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 11936–11942. DOI: 10.1039/d2sc05100a.
111. A. Renteria-Gomez, W. Lee, S. Yin, M. Davis, A. R. Gogoi, O. Gutierrez. General and Practical Route to Diverse 1-(Difluoro)alkyl-3-aryl Bicyclo[1.1.1]pentanes

- Enabled by an Fe-Catalyzed Multicomponent Radical Cross-Coupling Reaction. *ACS Catal.*, **2022**, *12*, 11547–11556. DOI: 10.1021/acscatal.2c03498.
112. E. W. Della, D. K. Taylor. Synthesis of Some Bridgehead-Bridgehead-Disubstituted Bicyclo[1.1.1]pentanes. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2986–2996. DOI: 10.1021/jo00090a015.
113. E. W. Della, H. Gangodawila, P. E. Pigou. ¹³C-¹³C coupling constants in bridgehead polycycloalkanecarboxylic acids. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 592–596. DOI: 10.1021/jo00238a021.
114. P. Kaszynski, A. C. Friedli, J. Michl. Toward a molecular-size tinkertoy construction set. Preparation of terminally functionalized [n]staffanes from [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 601–620. DOI: 10.1021/ja00028a029.
115. S. O. Kokhan, Y. B. Valter, A. V. Tymtsunik, I. V. Komarov, O. O. Grygorenko. Bicyclo[1.1.1]pentane-Derived Building Blocks for Click Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *2017*, 6450–6456. DOI: 10.1002/ejoc.201701296.
116. A. Hazra, M. T. Lee, J. F. Chiu, G. Lalic. Photoinduced Copper-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes and Alkyl Iodides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 5492–5496. DOI: 10.1002/anie.201801085.
117. J. Nugent, B. R. Shire, D. F. J. Caputo, H. D. Pickford, F. Nightingale, I. T. T. Houlsby, J. J. Mousseau, E. A. Anderson. Synthesis of All-Carbon Disubstituted Bicyclo[1.1.1]pentanes by Iron-Catalyzed Kumada Cross-Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 11866–11870. DOI: 10.1002/anie.202004090.
118. M. Alonso, S. Canellas, F. Delgado, M. Serrano, A. Dieguez-Vazquez, J. E. Gomez. Accelerated Synthesis of Bicyclo[1.1.1]pentylamines: A High-Throughput Approach. *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 771–776. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c04226.
119. F. Toriyama, J. Cornella, L. Wimmer, T. Chen, D. D. Dixon, G. Creech, P. S. Baran. Redox-Active Esters in Fe-Catalyzed C-C Coupling. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 11132–11135. DOI: 10.1021/jacs.6b07172.

120. M. D. Palkowitz, G. Laudadio, S. Kolb, J. Choi, M. S. Oderinde, T. E. H. Ewing, P. N. Bolduc, T. Chen, H. Zhang, P. T. W. Cheng, B. Zhang, M. D. Mandler, V. D. Blaszczak, J. M. Richter, M. R. Collins, R. L. Schioldager, M. Bravo, T. G. M. Dhar, B. Vokits, Y. Zhu, P. G. Echeverria, M. A. Poss, S. A. Shaw, S. Clementson, N. N. Petersen, P. K. Mykhailiuk, P. S. Baran. Overcoming Limitations in Decarboxylative Arylation via Ag–Ni Electrocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 17709–17720. DOI: 10.1021/jacs.2c08006.
121. G. Laudadio, P. Neigenfind, A. Peter, C. Z. Rubel, M. A. Emmanuel, M. S. Oderinde, T. E. Ewing, M. D. Palkowitz, J. L. Sloane, K. W. Gillman, D. Ridge, M. D. Mandler, P. N. Bolduc, M. C. Nicastrì, B. Zhang, S. Clementson, N. N. Petersen, P. Martin-Gago, P. Mykhailiuk, K. M. Engle, P. S. Baran. Nickel-Electrocatalytic Decarboxylative Arylation to Access Quaternary Centers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, *63*, e202314617. DOI: 10.1002/anie.202314617.
122. A. Fawcett, J. Pradeilles, Y. Wang, T. Mutsuga, E. L. Myers, V. K. Aggarwal. Photoinduced decarboxylative borylation of carboxylic acids. *Science*, **2017**, *357*, 283–286. DOI: 10.1126/science.aan3679.
123. L. M. Barton, L. Chen, D. G. Blackmond, P. S. Baran. Electrochemical borylation of carboxylic acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2021**, *118*, e2109408118. DOI: 10.1073/pnas.2109408118.
124. Q. Zhang, X. Li, W. Zhang, S. Ni, Y. Wang, Y. Pan. Decarboxylative Borylation of Stabilized and Activated Carbon Radicals. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 21875–21879. DOI: 10.1002/anie.202008138.
125. J. Tsien, A. Peter, X. Zeng, S. Wang, B. Jiang, M. A. Emmanuel, M. S. Oderinde, P. N. Bolduc, M. C. Nicastrì, S. Dey, M. R. Collins, J. W. Lee, M. Bravo, P. F. Richardson, N. W. Sach, L. Bernier, M. D. Palkowitz, J. X. Qiao, Y. Kawamata, P. S. Baran. Accelerating Medicinal Chemistry: A C(sp³)-Rich Fragment Toolbox for Redox-Neutral Cross-Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, *64*, e202517207. DOI: 10.1002/anie.202517207.

126. M. D. Van Heyst, J. Qi, A. J. Roecker, J. M. E. Hughes, L. Cheng, Z. Zhao, J. Yin. Continuous Flow-Enabled Synthesis of Bench-Stable Bicyclo[1.1.1]pentane Trifluoroborate Salts and Their Utilization in Metallaphotoredox Cross-Couplings. *Org. Lett.*, **2020**, 22, 1648–1654. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00242.
127. S. Yu, C. Jing, A. Noble, V. K. Aggarwal. Iridium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of α -Chiral Bicyclo[1.1.1]pentanes by 1,3-Difunctionalization of [1.1.1]Propellane. *Org. Lett.*, **2020**, 22, 5650–5655. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02017.
128. M. L. J. Wong, A. J. Sterling, J. J. Mousseau, F. Duarte, E. A. Anderson. Direct catalytic asymmetric synthesis of α -chiral bicyclo[1.1.1]pentanes. *Nat. Commun.*, **2021**, 12, 1644. DOI: 10.1038/s41467-021-21936-4.
129. S. Barbeira-Aran, I. Sanchez-Sordo, M. Fananas-Mastral. Enantioselective Synthesis of α -Chiral Bicyclo[1.1.1]pentanes via Multicomponent Asymmetric Allylic Alkylation. *Org. Lett.*, **2024**, 26, 3784–3789. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c00902.
130. R. Shelp, R. R. Merchant, J. M. E. Hughes, P. J. Walsh. Enantioenriched BCP Benzylamine Synthesis via Metal Hydride Hydrogen Atom Transfer/Sulfinimine Addition to [1.1.1]Propellane. *Org. Lett.*, **2021**, 24, 110–114. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03681.
131. C. Liu, W. Li, R. Li, R. R. Merchant, Y. Kanda, T. Qin. Propellane-free access to bicyclo[1.1.1]pentanes. *Nat. Commun.*, **2026**, 17, 108939. DOI: 10.1038/s41467-026-68309-3.
132. E. C. Alexander, T. Tom. A simple synthetic route to 2-substituted bicyclo[1.1.1]pentanes. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1741–2. DOI: 10.1016/0040-4039(78)80031-8.
133. O. L. Garry, M. Heilmann, J. Chen, Y. Liang, X. Zhang, X. Ma, C. S. Yeung, D. J. Bennett, D. W. C. MacMillan. Rapid Access to 2-Substituted Bicyclo[1.1.1]pentanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145, 3092–3100. DOI: 10.1021/jacs.2c12163.
134. L. A. Harwood, Z. Xiong, K. E. Christensen, R. Wang, L. L. Wong, J. Robertson. Selective P450BM3 Hydroxylation of Cyclobutylamine and Bicyclo[1.1.1]pentylamine

Derivatives: Underpinning Synthetic Chemistry for Drug Discovery. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 27767–27773. DOI: 10.1021/jacs.3c10542.

135. A. Bunnell, M. W. Milbauer, J. V. Bento, S. M. Taimoory, P. M. Zimmerman, D. Kalyani, T. Piou, M. S. Sanford. Mechanism-Guided Development of Directed C-H Functionalization of Bicyclo[1.1.1]pentanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, *147*, 20159–20167. DOI: 10.1021/jacs.5c07190.

136. M. Larrosa, B. Zonker, J. Volkmann, F. Wech, C. Logemann, H. Hausmann, R. Hrdina. Directed C-H Bond Oxidation of Bridged Cycloalkanes Catalyzed by Palladium(II) Acetate. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 6269–6276. DOI: 10.1002/chem.201800550.

137. J. M. Anderson, D. L. Poole, G. C. Cook, J. A. Murphy, N. D. Measom. Organometallic Bridge Diversification of Bicyclo[1.1.1]pentanes. *Chem. Eur. J.*, **2024**, *30*, e202304070. DOI: 10.1002/chem.202304070.

138. M. D. Levin, S. J. Hamrock, P. Kaszynski, A. B. Shtarev, G. A. Levina, B. C. Noll, M. E. Ashley, R. Newmark, G. G. I. Moore, J. Michl. Preparation, Structure, and Properties of Symmetrically 1,3-Difunctionalized Penta- and Hexafluorobicyclo[1.1.1]pentanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12750–12761. DOI: 10.1021/ja9710518.

139. Y. L. Goh, V. A. Adsool. Radical fluorination powered expedient synthesis of 3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-amine. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 11597–11601. DOI: 10.1039/c5ob02066b.

140. X. Ma, J. L. Chen, B. E. Gaskins. Decarboxylative C-N Coupling of 2,2-Difluorobicyclo[1.1.1]pentane (BCP-F2) Building Blocks. *Org. Lett.*, **2024**, *26*, 1947–1951. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c00307.

141. J.-X. Zhao, Y.-X. Chang, C. He, B. J. Burke, M. R. Collins, M. Del Bel, J. Elleraas, G. M. Gallego, T. P. Montgomery, J. J. Mousseau, S. K. Nair, M. A. Perry, J. E. Spangler, J. C. Vantourout, P. S. Baran. 1,2-Difunctionalized bicyclo[1.1.1]pentanes:

- Long-sought-after mimetics for ortho/meta-substituted arenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2021**, *118*, e2108881118. DOI: 10.1073/pnas.2108881118.
142. S. R. Verschaeve, M. G. Manso, T. Van Eeckhoorn, M. E. Light, B. Linclau. Methyl on the Bridge: 2-Methyl Propellane as Precursor for 1,3-Substituted 2-Methylated Bicyclo[1.1.1]Pentanes. *Chem. Eur. J.*, **2025**. DOI: 10.1002/chem.202502396.
143. J.-T. Che, W.-Y. Ding, H.-B. Zhang, Y.-B. Wang, S.-H. Xiang, B. Tan. Enantioselective synthesis of 2-substituted bicyclo[1.1.1]pentanes via sequential asymmetric imine addition of bicyclo[1.1.0]butanes and skeletal editing. *Nat. Chem.*, **2025**, *17*, 393–402. DOI: 10.1038/s41557-024-01710-x.
144. M. R. Barbachyn, D. K. Hutchinson, D. S. Toops, R. J. Reid, G. E. Zurenko, B. H. Yagi, R. D. Schaadt, J. W. Allison. U-87947E, a potent quinolone antibacterial agent incorporating a bicyclo[1.1.1]pent-1-yl (BCP) subunit. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 671–6. DOI: 10.1016/s0960-894x(01)81251-8.
145. R. Pellicciari, M. Raimondo, M. Marinozzi, B. Natalini, G. Costantino, C. Thomsen. (S)-(+)-2-(3'-Carboxybicyclo[1.1.1]pentyl)- glycine, a Structurally New Group I Metabotropic Glutamate Receptor Antagonist. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2874–2876. DOI: 10.1021/jm960254o.
146. D. E. Pellegrini-Giampietro, F. Peruginelli, E. Meli, A. Cozzi, S. Albani-Torregrossa, R. Pellicciari, F. Moroni. Protection with metabotropic glutamate 1 receptor antagonists in models of ischemic neuronal death: time-course and mechanisms. *Neuropharmacology*, **1999**, *38*, 1607–1619. DOI: 10.1016/s0028-3908(99)00097-0.
147. G. Costantino, K. Maltoni, M. Marinozzi, E. Camaioni, L. Prezeau, J. Pin, R. Pellicciari. Synthesis and biological evaluation of 2-(3'-(1H-tetrazol-5-yl)bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)glycine (S-TBPG), a novel mGlu1 receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 221–227. DOI: 10.1016/s0968-0896(00)00270-4.

148. R. Filosa, M. Marinozzi, G. Costantino, M. B. Hermit, C. Thomsen, R. Pellicciari. Synthesis and biological evaluation of (2S)- and (2R)-2-(3'-phosphonobicyclo[1.1.1]pentyl)glycines as novel group III selective metabotropic glutamate receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3811–3817. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.01.027.
149. R. Filosa, M. C. Fulco, M. Marinozzi, N. Giacche, A. Macchiarulo, A. Peduto, A. Massa, P. de Caprariis, C. Thomsen, C. T. Christoffersen, R. Pellicciari. Design, synthesis and biological evaluation of novel bicyclo[1.1.1]pentane-based ω -acidic amino acids as glutamate receptors ligands. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 242–250. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.015.
150. M. Paetzel, M. Sanktjohanser, A. Doss, P. Henklein, G. Szeimies. 3-aminobicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylic acid derivatives: Synthesis and incorporation into peptides. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 493–498. DOI: 10.1002/ejoc.200300554.
151. E. G. Tse, S. D. Houston, C. M. Williams, G. P. Savage, L. M. Rendina, I. Hallyburton, M. Anderson, R. Sharma, G. S. Walker, R. S. Obach, M. H. Todd. Nonclassical Phenyl Bioisosteres as Effective Replacements in a Series of Novel Open-Source Antimalarials. *J. Med. Chem.*, **2020**, *63*, 11585–11601. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00746.
152. N. D. Measom, K. D. Down, D. J. Hirst, C. Jamieson, E. S. Manas, V. K. Patel, D. O. Somers. Investigation of a Bicyclo[1.1.1]pentane as a Phenyl Replacement within an LpPLA2 Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2016**, *8*, 43–48. DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.6b00281.
153. Y. P. Auberson, C. Brocklehurst, M. Furegati, T. C. Fessard, G. Koch, A. Decker, L. La Vecchia, E. Briard. Improving Nonspecific Binding and Solubility: Bicycloalkyl Groups and Cubanes as para-Phenyl Bioisosteres. *ChemMedChem*, **2017**, *12*, 590–598. DOI: 10.1002/cmdc.201700082.
154. M. V. Westphal, B. T. Wolfstaedter, J. Plancher, J. Gatfield, E. M. Carreira. Evaluation of tert-Butyl isosteres: case studies of physicochemical and pharmacokinetic

properties, efficacies, and activities. *ChemMedChem*, **2015**, *10*, 461–469. DOI: 10.1002/cmdc.201402502.

155. Y. L. Goh, Y. T. Cui, V. Pendharkar, V. A. Adsool. Toward Resolving the Resveratrol Conundrum: Synthesis and in Vivo Pharmacokinetic Evaluation of BCP-Resveratrol. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2017**, *8*, 516–520. DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.7b00018.

156. Q. Pu, H. Zhang, L. Guo, M. Cheng, A. C. Doty, H. Ferguson, X. Fradera, C. A. Lesburg, M. A. McGowan, J. R. Miller, P. Geda, X. Song, K. Otte, N. Sciammetta, N. Solban, W. Yu, D. L. Sloman, H. Zhou, A. Lammens, L. Neumann, D. J. Bennett, A. Pasternak, Y. Han. 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. DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.0c00195.

157. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, S. Totokotsopoulos, A. Papakyriakou, H. Karsunky, H. Fernando, J. Gavriluk, D. Webb, A. F. Stepan. Synthesis and Biopharmaceutical Evaluation of Imatinib Analogues Featuring Unusual Structural Motifs. *ChemMedChem*, **2015**, *11*, 31–37. DOI: 10.1002/cmdc.201500510.

158. J. Wang, H. Lundberg, S. Asai, P. Martin-Acosta, J. S. Chen, S. Brown, W. Farrell, R. G. Dushin, C. J. O'Donnell, A. S. Ratnayake, P. Richardson, Z. Liu, T. Qin, D. G. Blackmond, P. S. Baran. Kinetically guided radical-based synthesis of C(sp³)-C(sp³) linkages on DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2018**, *115*, E6404-E6410. DOI: 10.1073/pnas.1806900115.

159. H. Wu, J. Murray, N. Ishisoko, A. Frommlet, G. Deshmukh, A. DiPasquale, M. M. Mulvihill, D. Zhang, J. G. Quinn, R. A. Blake, W. J. Fairbrother, J. Fuhrmann. Potency-Enhanced Peptidomimetic VHL Ligands with Improved Oral Bioavailability. *J. Med. Chem.*, **2024**, *67*, 8585–8608. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c02203.

160. C. E. Hendrick, J. R. Jorgensen, C. Chaudhry, I. I. Strambeanu, J. Brazeau, J. Schiffer, Z. Shi, J. D. Venable, S. E. Wolkenberg. Direct-to-Biology Accelerates PROTAC Synthesis and the Evaluation of Linker Effects on Permeability and

- Degradation. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2022**, *13*, 1182–1190. DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.2c00124.
161. S. Wu, Y. Yang, X. Lian, F. Zhang, C. Hu, J. Tsien, Z. Chen, Y. Sun, A. Vaidya, M. Kim, Y. Sung, Y. Xiao, X. Bian, X. Wang, Z. Tian, E. Guerrero, J. Robinson, P. Basak, T. Qin, D. J. Siegwart. Isosteric 3D Bicyclo[1.1.1]Pentane (BCP) Core-Based Lipids for mRNA Delivery and CRISPR/Cas Gene Editing. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 34733–34742. DOI: 10.1021/jacs.4c13154.
162. D. Lin, A. Ogasawara, J. Marik, G. K. S. Prakash, J. Sap. Mild Electrochemical Decarboxylative Giese Additions with Applications to ¹⁸F-Radiochemistry. *Adv. Synth. Catal.*, **2025**, *367*, e70113. DOI: 10.1002/adsc.70113.
163. V. Ripenko, D. Vysochyn, I. Klymov, S. Zherish, P. K. Mykhailiuk. Large-scale synthesis and modifications of bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-dicarboxylic acid (BCP). *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 14061–14068. DOI: 10.1021/acs.joc.1c00977.
164. P. Kaszynski, J. Michl. A practical photochemical synthesis of bicyclo[1.1.1]pentane-1,3-dicarboxylic acid. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4593–4. DOI: 10.1021/jo00254a038.
165. L. D. Elliott, J. P. Knowles, P. J. Koovits, K. G. Maskill, M. J. Ralph, G. Lejeune, L. J. Edwards, R. I. Robinson, I. R. Clemens, B. Cox, D. D. Pascoe, G. Koch, M. Eberle, M. B. Berry, K. I. Booker-Milburn. Batch versus Flow Photochemistry: A Revealing Comparison of Yield and Productivity. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 15226–15232. DOI: 10.1002/chem.201404347.
166. K. Donnelly, M. Baumann. A continuous flow synthesis of [1.1.1]propellane and bicyclo[1.1.1]pentane derivatives. *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 2871–2874. DOI: 10.1039/d0cc08124h.
167. G. M. Almy, P. R. Gillette. The Quantum Yield of Diacetyl Fluorescence. *J. Chem. Phys.*, **1943**, *11*, 188–195. DOI: 10.1063/1.1723826.
168. H. E. Bonfield, K. Mercer, A. Diaz-Rodriguez, G. C. Cook, B. S. J. McKay, P. Slade, G. M. Taylor, W. X. Ooi, J. D. Williams, J. P. M. Roberts, J. A. Murphy, L.

- Schmermund, W. Kroutil, T. Mielke, J. Cartwright, G. Grogan, L. J. Edwards. The Right Light: De Novo Design of a Robust Modular Photochemical Reactor for Optimum Batch and Flow Chemistry. *ChemPhotoChem*, **2020**, *4*, 45–51. DOI: 10.1002/cptc.201900203.
169. N. R. Patel, R. A. Flowers. Mechanistic Study of Silver-Catalyzed Decarboxylative Fluorination. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 8015–8022. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00826.
170. S. O. Kokhan, A. V. Tymtsunik, S. L. Grage, S. Afonin, O. Babii, M. Berditsch, A. V. Strizhak, D. Bandak, M. O. Platonov, I. V. Komarov, A. S. Ulrich, P. K. Mykhailiuk. Design, synthesis, and application of an optimized monofluorinated aliphatic label for peptide studies by solid-state ¹⁹F NMR spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 14788–14792. DOI: 10.1002/anie.201608116.
171. C. Knox, M. Wilson, C. M. Klinger, M. Franklin, E. Oler, A. Wilson, A. Pon, J. Cox, N. E. (. Chin, S. A. Strawbridge, M. Garcia-Patino, R. Kruger, A. Sivakumaran, S. Sanford, R. Doshi, N. Khetarpal, O. Fatokun, D. Doucet, A. Zubkowski, D. Y. Rayat, H. Jackson, K. Harford, A. Anjum, M. Zakir, F. Wang, S. Tian, B. Lee, J. Liigand, H. Peters, R. Q. (. Wang, T. Nguyen, D. So, M. Sharp, R. da Silva, C. Gabriel, J. Scantlebury, M. Jasinski, D. Ackerman, T. Jewison, T. Sajed, V. Gautam, D. S. Wishart. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Res.*, **2024**, *52*, D1265-D1275. DOI: 10.1093/nar/gkad976.
172. K. A. Scott, J. T. Njardarson. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top. Curr. Chem.*, **2018**, *376*. DOI: 10.1007/s41061-018-0184-5.
173. D. Benedetto Tiz, O. Rosati, L. Sancineto. Sulfur- and phosphorus-containing FDA approved drugs in the last five years (2020–2024): A journey among small molecules. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2025**, 1–39. DOI: 10.1080/10426507.2025.2496521.
174. H.-L. Huang, Y.-Q. Shi, J.-X. Ning, S. Li, D.-T. Song, F. Gao, N. Ma. Recent Advances in the Synthesis of Cyclic Sulfone Compounds with Potential Biological Activity. *Molecules*, **2024**, *29*, 5868. DOI: 10.3390/molecules29245868.

175. Y. Poplavskiy, V. Ripenko, S. Bova, A. Biitseva, Y. V. Dmitriy, A. A. Tolmachev, I. V. Sadkova, I. Pishel, O. Grygorov, V. Q. H. Phan, H. V. R. Dias, P. K. Mykhailiuk. A reagent to access methyl sulfones. *Nat. Commun.*, **2025**, *16*, 1132. DOI: 10.1038/s41467-024-55027-x.
176. R. M. Baer, S. Kirschner, M. Nieger, S. Braese. Alkyl and Aryl Thiol Addition to [1.1.1]Propellane: Scope and Limitations of a Fast Conjugation Reaction. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *24*, 1373–1382. DOI: 10.1002/chem.201704105.
177. S. Livesley, B. Trueman, C. M. Robertson, W. R. F. Goundry, J. A. Morris, C. Aissa. Synthesis of Sulfur-Substituted Bicyclo[1.1.1]pentanes by Iodo-Sulfenylation of [1.1.1]Propellane. *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 7015–7020. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c02875.
178. S. O. Kokhan, Y. B. Valter, A. V. Tymtsunik, I. V. Komarov, O. O. Grygorenko. 3-Carboxy-/3-Aminobicyclo[1.1.1]pentane-Derived Sulfonamides and Sulfonyl Fluorides - Advanced Bifunctional Reagents for Organic Synthesis and Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, 2210–2216. DOI: 10.1002/ejoc.202000303.
179. Z. Wu, Y. Xu, H. Zhang, X. Wu, C. Zhu. Radical-mediated sulfonyl alkynylation, allylation, and cyanation of propellane. *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 6066–6069. DOI: 10.1039/d1cc02249k.
180. Y. Wei, Z. Chen, Z. Wu, Y. Xu, X. Wu, C. Zhu. Radical Carbosulfonylation of Propellane: Synthesis of Sulfonyl β -Keto-bicyclo[1.1.1]pentanes. *Synthesis*, **2021**, *53*, 3325–3332. DOI: 10.1055/a-1484-1028.
181. Z. Wu, Y. Xu, X. Wu, C. Zhu. Synthesis of selenoether and thioether functionalized bicyclo[1.1.1]pentanes. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131692. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131692.
182. Z. Wu, Y. Xu, J. Liu, X. Wu, C. Zhu. A practical access to fluoroalkylthio(seleno)-functionalized bicyclo[1.1.1]pentanes. *Sci. China Chem.*, **2020**, *63*, 1025–1029. DOI: 10.1007/s11426-020-9733-y.
183. Y. Kraemer, C. Ghiazza, A. N. Ragan, S. Ni, S. Lutz, E. K. Neumann, J. C. Fetting, N. Nothling, R. Goddard, J. Cornella, C. R. Pitts. Strain-Release

Pentafluorosulfanylation and Tetrafluoro(aryl)sulfanylation of [1.1.1]Propellane: Reactivity and Structural Insight. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202211892. DOI: 10.1002/anie.202211892.

184. 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 [1.1.1]propellane with sulfonyl chlorides and sulfuryl chloride. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1990**, 39, 2224. DOI: 10.1007/BF01557749.

185. H. D. Pickford, V. Ripenko, R. E. McNamee, S. Holovchuk, A. L. Thompson, R. C. Smith, P. K. Mykhailiuk, E. A. Anderson. Rapid and Scalable Halosulfonylation of Strain-Release Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 62, e202213508. DOI: 10.1002/anie.202213508.

186. L. K. Liu, Y. Chi, K. Y. Jen. Copper-catalyzed additions of sulfonyl iodides to simple and cyclic alkenes. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 406–410. DOI: 10.1021/jo01291a006.

187. J. Jin, H. Yang, H. Xiang, Y. Lu, Y. Ye. Recent Advances in Radical Coupling Reactions Directly Involving Bicyclo[1.1.1]pentane (BCP). *Top. Curr. Chem.*, **2025**, 383, 6. DOI: 10.1007/s41061-025-00490-3.

188. M. V. Stambirskyi, T. Kostiuk, S. I. Sirobaba, A. Rudnichenko, D. L. Titikaiev, Y. V. Dmytriv, H. Kuznietsova, I. Pishel, P. Borysko, P. K. Mykhailiuk. Phosphine Oxides (–POMe₂) for Medicinal Chemistry: Synthesis, Properties, and Applications. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 12783–12801. DOI: 10.1021/acs.joc.1c01413.

189. R. J. O'Reilly, M. Balanay. Homolytic S–Cl bond dissociation enthalpies of sulfenyl chlorides – a high-level G4 thermochemical study. *Chem. Data Collect.*, **2019**, 22, 100180. DOI: 10.1016/j.cdc.2019.100180.

190. S. Zhu, R. J. O'Reilly. A quantum chemical study of the gas-phase homolytic S–Br bond dissociation enthalpies of sulfenyl bromides. *Chem. Data Collect.*, **2020**, 28, 100430. DOI: 10.1016/j.cdc.2020.100430.

191. V. Ripenko, T. Yegorova. Synthesis of Functionalized Methyl-Substituted Bicyclo[1.1.1]pentanes. *French-Ukr. J. Chem.*, **2024**, *12(1)*, 111–117. DOI: 10.17721/fujcV12I1P111-117.
192. W. M. Nau, J. C. Scaiano. Oxygen Quenching of Excited Aliphatic Ketones and Diketones. *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 11360–11367. DOI: 10.1021/jp960932i.
193. T. F. Hunter, M. G. Stock. Photophysical processes in the vapour-phase measured by the optic-acoustic effect. Part 2.—Triplet state yield and lifetime in high pressure biacetyl vapour. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1974**, *70*, 1022–1027. DOI: 10.1039/f29747001022.
194. K. N. Rowell, S. H. Kable, M. J. T. Jordan. Structural Effects on the Norrish Type I α -Bond Cleavage of Tropospherically Important Carbonyls. *J. Phys. Chem. A*, **2019**, *123*, 10381–10396. DOI: 10.1021/acs.jpca.9b05534.
195. Y. Haas. Photochemical α -cleavage of ketones: revisiting acetone. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2004**, *3*, 6–16. DOI: 10.1039/b307997j.
196. C. Y. Huang, J. Li, W. Liu, C. J. Li. Diacetyl as a “traceless” visible light photosensitizer in metal-free cross-dehydrogenative coupling reactions. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 5018–5024. DOI: 10.1039/c8sc05631e.
197. J. E. Rinaman, C. Murray. Primary and Secondary Dissociation Pathways in the UV Photochemistry of α -Dicarbonyls. *J. Phys. Chem. A*, **2025**, *129*, 3040–3051. DOI: 10.1021/acs.jpca.5c00715.
198. C. Chatgililoglu, D. Griller, J. M. Kanabus-Kaminska, F. P. Lossing. Sulfur–chlorine bond dissociation enthalpies in methane- and benzene-sulfonyl chlorides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 357–360. DOI: 10.1039/p29940000357.
199. W. E. Truce, D. L. Heuring, G. C. Wolf. Addition of sulfonyl iodides to allenes. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 238–243. DOI: 10.1021/jo00916a027.
200. R. J. O'Reilly, M. P. Balanay. A quantum chemical study of the effect of substituents in governing the strength of the S–F bonds of sulfenyl-type fluorides toward

homolytic dissociation and fluorine atom transfer. *Chem. Data Collect.*, **2019**, *20*, 100186. DOI: 10.1016/j.cdc.2019.100186.

201. R. P. Nair, T. H. Kim, B. J. Frost. Atom Transfer Radical Addition Reactions of CCl₄, CHCl₃, and *p*-Tosyl Chloride Catalyzed by Cp'Ru(PPh₃)(PR₃)Cl Complexes. *Organometallics*, **2009**, *28*, 4681–4688. DOI: 10.1021/om900075h.

202. P. F. McGarry, J. C. Scaiano. The absolute kinetics for radical addition and electronic energy transfer to [1.1.1]propellane. *Can. J. Chem.*, **1998**, *76*, 1474–1480. DOI: 10.1139/v98-191.

203. K. P. Dockery, W. G. Bentrude. Free Radical Chain Reactions of [1.1.1]Propellane with Three-Coordinate Phosphorus Molecules. Evidence for the High Reactivity of the Bicyclo[1.1.1]pent-1-yl Radical. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1388–1399. DOI: 10.1021/ja962287z.

204. C. Chatgililoglu, B. C. Gilbert, R. O. C. Norman. Investigations of structure and conformation. Part 12. The structure of aromatic sulphonyl radicals: an e.s.r. and INDO molecular orbital study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 770–775. DOI: 10.1039/p29790000770.

205. B. Maillard, J. C. Walton. An e.s.r. study of bicyclo[1.1.1]pent-1-yl radicals. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 900–901. DOI: 10.1039/c39830000900.

206. T. N. Naumova, T. S. Vvedenskaya, B. D. Stepin. Structure and Properties of Oxide Halides of Phosphorus and Certain Transition Elements. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 485–500. DOI: 10.1070/RC1972v041n06ABEH002070.

ДОДАТОК. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Д.1. Механістичні спостереження

У цьому розділі зібрано механістичні обґрунтування ключових радикальних перетворень описаних в дисертації — фотохімічного приєднання діацети́лу до [1.1.1]пропелану (розділ 2), галосульфонілювання (розділ 3) та приєднання алкі́лйодидів (розділ 4).

Д.1.1. Розділ 2: фотохімічне приєднання діацети́лу до [1.1.1]пропелану

Постановка проблеми. Експериментально спостерігається виразна залежність ефективності реакції від довжини хвилі: у проточному режимі за вузькосмугового UV-A (365 нм) досягається повна конверсія, тоді як за видимого світла (~450 нм) — лише слідові кількості дикетону **2.14** (пункт 2.3.3). Прикметно, що це не зумовлено поглинанням: коефіцієнт поглинання діацети́лу **2.13** при 436 нм навіть вищий, ніж при 365 нм [167]. Оскільки реакція є радикальним ланцюговим процесом, у якому опромінення відповідає лише за ініціювання (генерацію ацетильних радикалів $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ **2.16**), а продовження ланцюга термічне, питання зводиться до того, що саме визначає ефективність фотохімічної стадії ініціювання.

Заселення триплетного стану. Поглинання світла діацети́лом ($n \rightarrow \pi^*$ перехід; смуга 330–470 нм, $\lambda_{\text{max}} \approx 415$ нм [197], рис. Д.1) переводить молекулу у синглет S_1 , який майже повністю зазнає інтеркомбінаційної конверсії (ISC) у триплет T_1 (збуджений діацетил **2.15**): оскільки триплет заселяється виключно через ISC з S_1 , його квантовий вихід практично кількісний ($\Phi_T = \Phi_{\text{ISC}} \approx 1,0$ у розчині [192]; $\Phi_T \approx 0,97$ у газовій фазі навіть за збудження видимим світлом 436 нм [193]). Енергія триплета невелика ($E_T \approx 53\text{--}55$ ккал/моль [192, 194]), тож T_1 ефективно заселяється і за 365 нм, і за ~450 нм. Це принциповий момент: сама по собі здатність заселити триплет не пояснює селективність за довжиною хвилі (wavelength selectivity) — за обома довжинами хвиль триплет утворюється, але подальша його доля різна.

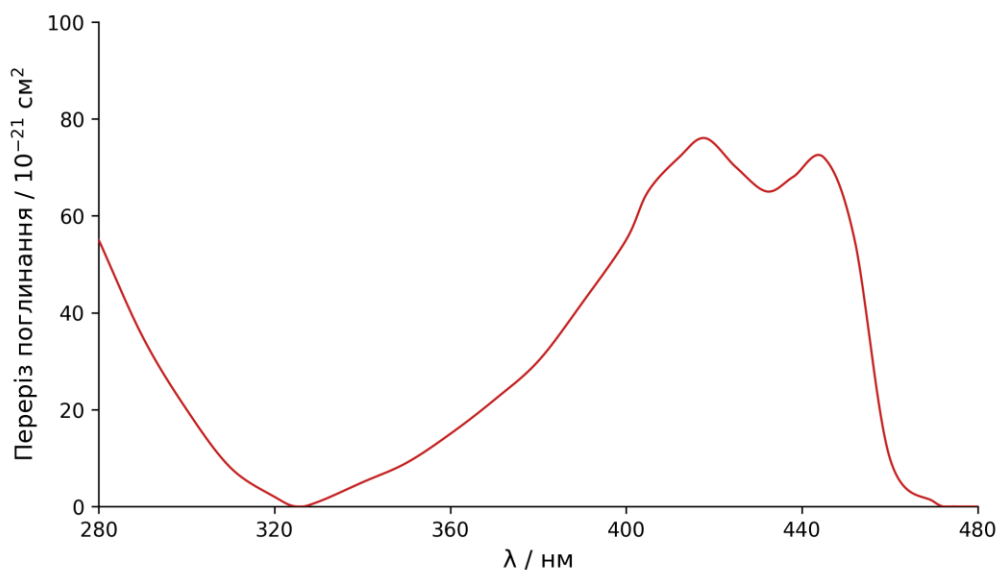


Рис. Д.1. Спектр поглинання діацети́лу [197].

Енергетичний поріг α -розщеплення (Норріш I). Триплетний діацетил **2.15** може зазнавати гомолітичного α -розщеплення центрального зв'язку C(CO)–C(CO) (Норріш I) з утворенням двох ацетильних радикалів **2.16**. Для діацети́лу обчислено поріг цього розщеплення на триплетній поверхні (T_1 Norrish I) ≈ 308 кДж/моль (73,6 ккал/моль) [194] — мінімальну сумарну енергію відносно основного стану S_0 , потрібну для досягнення перехідного стану дисоціації; при $E(T_1) \approx 53$ ккал/моль це відповідає власне бар'єру над мінімумом $T_1 \approx 21$ ккал/моль [194]. Згідно з аналізом α -розщеплення кетонів [195], дисоціює переважно вібраційно збуджений («гарячий») триплет, що розщеплюється за $\leq 10^{-12}$ с — швидше, ніж устигає коливально релаксувати в розчині; релаксований («холодний») T_1 цього бар'єру практично не долає. Тому вирішальним є не сам факт збудження, а енергія поглинутого фотона: оскільки ISC кількісне, ця енергія ефективно надходить на триплетну поверхню й визначає, чи буде досягнуто порога.

Залежність від довжини хвилі: який канал ініціювання відкритий. Оскільки T_1 заселяється практично кількісно за обома довжинами хвиль — ба більше, за ~ 450 нм діацетил поглинає навіть сильніше, ніж за 365 нм (ефективність поглинання максимальна у діапазоні 415–440 нм [167, 197], рис. Д.1) — селективність за довжиною хвилі визначається не заселенням триплету, а

тим, який канал його розпаду є енергетично доступним. Зіставлення енергій фотонів із порогом α -розщеплення дає простий критерій (рис. Д.2): фотон 365 нм (78 ккал/моль) перевищує поріг 73,6 ккал/моль і відкриває Норіш-I з ефективною генерацією ацетильних радикалів $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ (носіїв ланцюга), тоді як фотон ~ 450 нм (63,6 ккал/моль) лежить помітно нижче порога, тож релаксований («холодний») триплет цього каналу практично не реалізує; проміжний фотон 385 нм (74,3 ккал/моль) лише трохи перевищує поріг, що узгоджується з відзначеною ефективністю 385 нм [168].

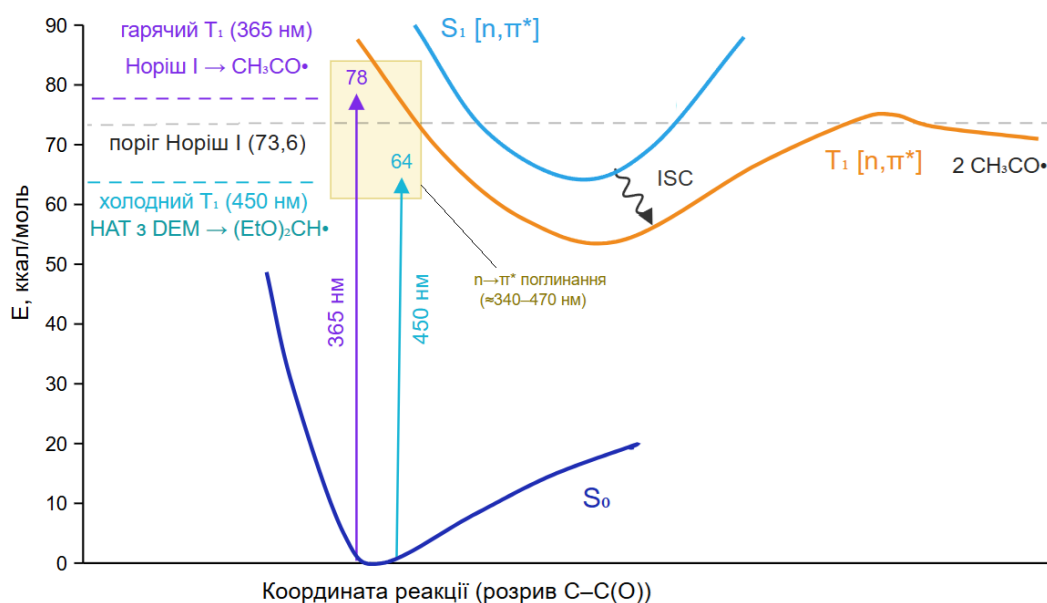


Рис. Д.2. Потенціальні поверхні $S_0/S_1/T_1$ діацетилю вздовж координати α -розщеплення: заселення T_1 через ISC, поріг Норіш-I (73,6 ккал/моль) і селективність ініціювання за довжиною хвилі (365 нм — «гарячий» $T_1 \rightarrow$ Норіш-I; 450 нм — «холодний» $T_1 \rightarrow$ лише НАТ від діетоксиметану).

Це не означає, що за видимого світла реакція неможлива: «холодний» триплет реалізує інші, безбар'єрні шляхи ініціювання, а ланцюгова природа процесу допускає й нефотохімічний старт. Запропонована картина узгоджується з прямими фотодисоціаційними дослідженнями, де сумарний квантовий вихід фотолізу діацетилю зростає з енергією фотона (0,22 при 313 нм $\rightarrow$ 0,60 при 270 нм), а пара ацетильних радикалів утворюється саме на поверхні T_1 [197], а також із

різким падінням квантового виходу флуоресценції зі скороченням довжини хвилі збудження [167]. Нижче зведено всі ймовірні канали ініціювання ланцюга (схеми Д.1-Д.4).

Канали ініціювання радикального ланцюга. Ланцюг стартує з генерації носія ($\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ або ВСР-радикала); нижче зведено ймовірні канали такої генерації. Канал 1 відкритий за UV-A (365/385 нм), канали 2–3 — за видимого світла («холодний» T_1), канал 4 — нефотохімічний фоновий старт. Усі канали збігаються в одну й ту саму термічне продовження ланцюга (див. нижче).

1. Норіш-I — α -розщеплення збудженого діацетилу (основний канал, UV-A). «Гарячий» (вібраційно збуджений) триплет **2.15** долає поріг 73,6 ккал/моль і гомолізує центральний зв'язок $\text{C}(\text{CO})\text{--C}(\text{CO})$: $\text{CH}_3\text{CO--COCH}_3$ (T_1^* , «гарячий») $\rightarrow$ 2 $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ **2.16**. *Припущення:* потрібен фотон з енергією $>\sim 74$ ккал/моль (365/385 нм); дисоціює саме вібраційно збуджений T_1 (за $\leq 10^{-12}$ с), тоді як релаксований («холодний») триплет цього бар'єру практично не долає [194, 195]. Скоріш за все, це домінуючий канал за 365 нм.

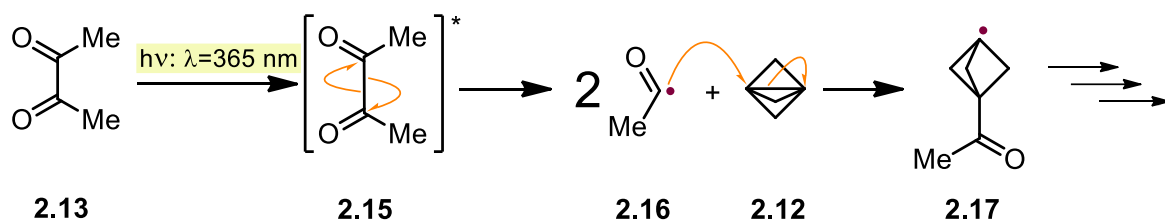


Схема Д.1. Норіш-I α -розщеплення «гарячого» триплету діацетилу.

2. НАТ від діетоксиметану та/або діетилового етеру (видиме світло). «Холодний» T_1 безбар'єрно відщеплює атом Н від найслабшого C--H у суміші — ацетального фрагмента $\text{O--CH}_2\text{--O}$ діетоксиметану: діацетил (T_1) **2.15** + $(\text{EtO})_2\text{CH}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{C}\cdot(\text{OH})\text{--COCH}_3 + (\text{EtO})_2\text{CH}\cdot$; $(\text{EtO})_2\text{CH}\cdot$ + пропелан **2.12** $\rightarrow$ ВСР-радикал $\rightarrow$ ланцюг. *Припущення:* діетоксиметан — співрозчинник, що потрапляє у робочий розчин пропелану з розчину MeLi (підрозділ 2.2); радикал $(\text{EtO})_2\text{CH}\cdot$ стабілізований одразу двома сусідніми атомами Оксигену, тож діетоксиметан є

помітно ефективнішим донором протону, ніж діетиловий етер. Канал ґрунтується на застосуванні діацети́лу як видимосвітлового триплетного фотосенсибілізатора [196] і є ймовірним джерелом слідових кількостей продукту за 450 нм. Кетильний радикал $\text{CH}_3\text{C}\cdot(\text{OH})\text{COCH}_3$ — продукт одноелектронного фотовідновлення одного з карбонілів (аналогія з класичним фотовідновленням бензофенону в ізопропанолі) — у продовженні ланцюга участі не бере: як стабілізований радикал він зникає через диспропорціонування (з регенерацією діацети́лу та утворенням ацетоїну $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COCH}_3$) або пінаколоподібну димеризацію. Ця жертвна витрата незначної частки діацети́лу некритична, оскільки йдеться лише про ініціювання; продуктивним носієм є $(\text{EtO})_2\text{CH}\cdot$.

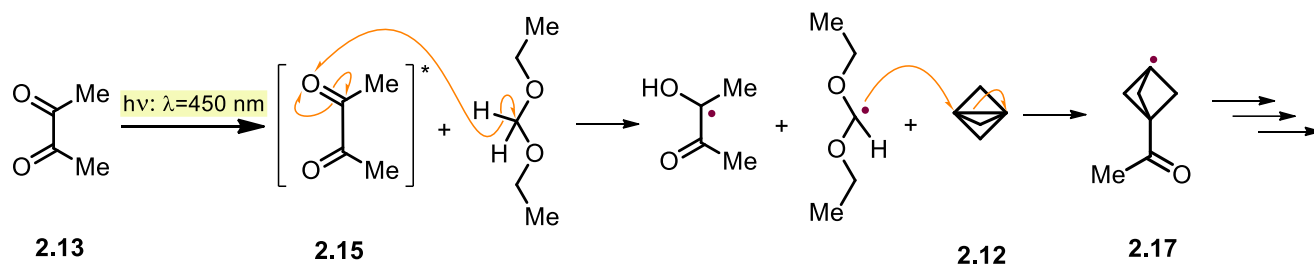


Схема Д.2. НАТ з «холодним» триплетом діацети́лу.

3. *Взаємодія «холодного» триплета діацети́лу з пропеланом (видиме світло).* «Холодний» триплет діацети́лу **2.15** (бірадикал $^3(\text{n},\pi)$), що не долає порога Норріш-І, може взаємодіяти з пропеланом **2.12** двома шляхами. **(а)** Передача триплетної енергії $(\text{EnT})^*$ за обмінним (Декстерівським) механізмом — енергія переходить на пропелан, заселяючи його збуджений триплет, дисоціативний щодо центрального зв'язку $\text{C1}-\text{C3}$ (бірадикал) [202]: діацетил (T_1) **2.15** + пропелан **2.12** → діацетил (S_0) + 3 [пропелан] (бірадикал). **(б)** *Пряме приєднання* збудженого діацети́лу до зв'язку $\text{C1}-\text{C3}$ з утворенням спільного діацетил-ВСП-дирадикального аддукту, що далі фрагментує або відщеплює протон, запускаючи ланцюг. *Припущення та обмеження:* EnT на пропелан задокументовано прямою лазерною кінетикою [202], проте він ендотермічний і повільний саме для

низькоенергетичних донорів — k_q монотонно падає з енергією донора, і для флуоренону ($E_T \approx 53$ ккал/моль, найближче до E_T діацети́лу ≈ 55) становить лише $\sim 6 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, на ~ 4 порядки нижче дифузійної межі [202]; до того ж заселений триплет пропелану переважно безпродуктивно повертається в основний стан, і лише мала частка дає димер (стафан) [202]. Пряме приєднання (Патерно–Бюхі-типу через σ -зв'язок) прямих літературних прецедентів не має. Тому для діацети́лу цей канал імовірно мінорний — він радше пояснює фонову витрату пропелану та сліди стафанів за видимого світла, ніж продуктивне ініціювання, яке за відсутності Норіш-I правдоподібніше забезпечують НАТ (канал 2) і фонові радикали (канал 4)

4. *Ініціювання фоновими (випадковими) радикалами (нефотохімічне).* Слідові радикали з домішок (пероксиди, розчинений O_2 тощо) здатні самотійно стартувати ланцюг: $X\cdot$ (пероксиди, $O_2\ldots$) + пропелан **2.12** $\rightarrow$ ВСП-радикал $\rightarrow$ ланцюг. *Припущення:* ланцюгова природа процесу допускає старт від слідових радикалів без опромінення, за якого роль світла зводиться радше до прискорення, ніж до принципового «старту» реакції. Узгоджується із загальною схильністю [1.1.1]пропелану до спонтанних радикальних процесів за кімнатної температури (пункт 1.3.4 [26, 57]).

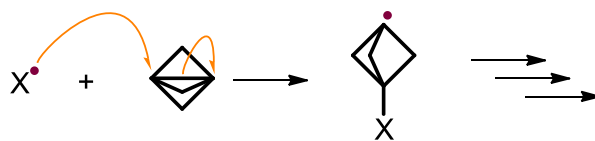


Схема Д.3. Ініціювання слідовими радикалами (пероксиди/ O_2) без опромінення $\rightarrow$ ВСП-радикал з пропелану **2.12**.

Наведені канали 1–4 є гіпотезами, що потребують експериментальної перевірки: відносний внесок кожного з них (як потенційний, так і практичний) має бути встановлений цілеспрямованими дослідженнями — контрольованим скануванням довжин хвиль за фіксованої температури, варіюванням складу

розчинника (вмісту діетоксиметану) та експериментами з ініціювання й інгібування радикалів.

Термічне продовження ланцюга. Енергія фотона критична саме для ініціювання; щойно утворюються носії ланцюга $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ **2.16**, подальші стадії є термічними й не потребують опромінення [26, 164]: приєднання ацетильного радикалу до CSB зв'язку C1–C3 пропелану **2.12** (ефективної радикальної пастки) з утворенням 1-ацетил-BCP-3-їл радикала **2.17** та регенерація $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ через подальшу взаємодію з діацетилом. Центральний зв'язок $\text{C}(\text{CO})\text{--C}(\text{CO})$ діацетилу ($\text{BDE} \approx 71$ ккал/моль) за кімнатної температури термічно не гомолізує, тож у темряві за відсутності носіїв ланцюг не стартує; проте щойно носії з'являються, ланцюг поширюється без світла. Це узгоджується із загальною схильністю [1.1.1]пропелану до радикальних ланцюгових процесів за кімнатної температури (аж до спонтанної олігомеризації у [n]стафани, пункт 1.3.4 [26, 57]). Отже, спостережувана залежність від довжини хвилі відображає передусім ефективність ініціювання: більше фотонів достатньої енергії $\rightarrow$ більше активів генерації $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ $\rightarrow$ довша сумарна конверсія за рахунок термічного продовження ланцюга.

Відкриті питання та потреба в подальших дослідженнях. Наведена картина (канали ініціювання 1–4 + термічне продовження) узгоджено пояснює основні спостереження, проте не є вичерпною. Зокрема, відзначена сильна залежність конверсії від температури вказує, що роль температури не зводиться лише до впливу на кінетичну довжину ланцюга. Крім того, ланцюгова природа процесу допускає й нефотохімічне ініціювання (канал 4), за якого роль світла зводиться радше до прискорення, а не до принципового «старту» реакції. Кількісне розмежування відносних внесків енергії фотона (довжини хвилі), температури та природи ініціювання радикального ланцюга виходить за межі цієї роботи і є предметом окремого систематичного дослідження (контрольоване сканування довжин хвиль за фіксованої температури та експерименти з розрізнення шляхів ініціювання).

Д.1.2. Розділ 3: галосульфонілювання [1.1.1]пропелану

Постановка проблеми. Електрофільні реагенти RSO_2F , RSO_2Cl , RSO_2Br , RSO_2I та POBr_3 дають з [1.1.1]пропеланом якісно різні набори продуктів (схема Д.4). Флуорид інертний за стандартних умов. Хлорид у MeCN дає суміш цільового 1:1-адукту, [2]стафану та продукту розкриття каркаса S2 , який є мажорним компонентом суміші [185] (таблиця Д.1). Бромід реагує повільно (18 год), але майже чисто (стафани — до ~5% для окремих субстратів; продуктів розкриття не спостерігали). Йодид реагує швидко й чисто (ані стафанів, ані розкриття). POBr_3 реагує повільно (1–4 доби), але чисто — без ініціатора, стафанів та продуктів розкриття. Такий розподіл продуктів важко пояснити єдиним механізмом, тому як робочу модель — що потребує цілеспрямованої експериментальної перевірки (пункт Д.1.2.1) — нижче розглянуто два **паралельні канали**: радикальний ланцюговий та полярний. Під полярним каналом тут і далі розуміється електрофільний шлях у термінах класифікації омніфільної реакційної здатності пропелану (пункт 1.3.4; радикальний / аніонний (нуклеофільний) / електрофільний): двоелектронна взаємодія електрофільного центру S(VI)/P(V) з НОМО CSB зв'язку C1-C3 . Внески обох каналів змінюються від реагента до реагента й контролюються міцністю зв'язку S-X/P-Br , електрофільністю центрального атома та полярністю розчинника.

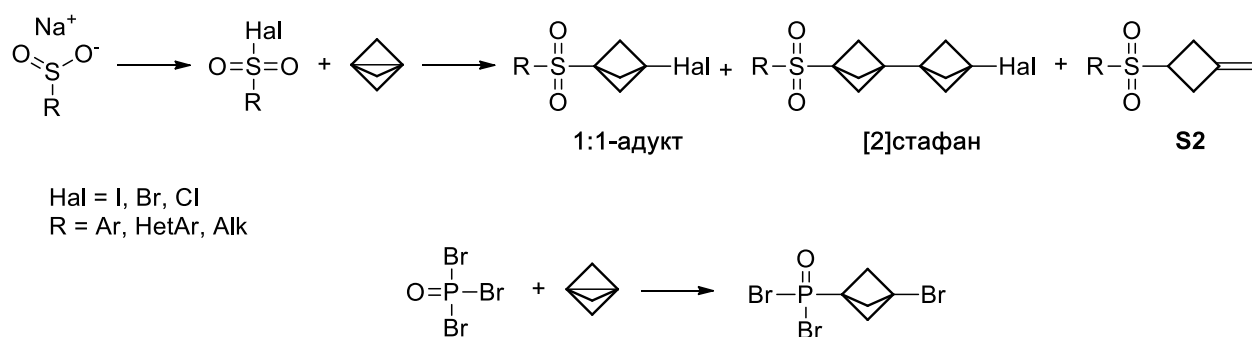


Схема Д.4. Набори продуктів реакції [1.1.1]пропелану **2.12** з електрофільними реагентами [185].

Ключові спостереження.

Контроль у темряві та спонтанність RSO₂Br/I. Проведення реакції DIH + толуенсульфінат + пропелан **2.12** без доступу світла не привело до утворення ані цільового продукту, ані навіть TsI [185] — жоден протокол при цьому не передбачає цілеспрямованого опромінення, реакції йдуть за звичайного фонового освітлення. Попередньо ізольовані RSO₂Br та RSO₂I так само реагують із пропеланом спонтанно за кімнатної температури (пункт 3.2.4). Чи здатні ізольовані RSO₂I реагувати з пропеланом у **повній** темряві — питання, що залишається відкритим (контроль у темряві, дослід 9, проводився лише для *in situ* протоколу).

Контроль без пропелану. У системі *in situ* генерованого TsI витримування реакційної суміші без пропелану дає сульфоновий димер Ts–Ts [185] — прямий доказ генерації вільних сульфонільних радикалів у цих системах навіть без ініціатора.

Чутливість до Et₃B. Для субстратів із повільною кінетикою радикального ланцюга (алкілсульфонілброміди, BCB) додавання 10 мол.% Et₃B як радикального ініціатора значно прискорювало реакцію. Чутливість до ініціатора змінюється вздовж ряду: для RSO₂I він не потрібен, для RSO₂Br — помітно покращує виходи, а для RSO₂Cl не змінює кількості цільового 1:1-продукту (~30% з Et₃B і без нього, пункт 3.2.3).

Хлоросульфонілювання як механістичний зонд: часовий профіль. Найінформативнішим експериментом є пряма реакція ізольованого TsCl з пропеланом **2.12** (еквімолярно, ~0,4 М кожного, MeCN, на повітрі, без ініціатора та цілеспрямованого опромінення; пункт 3.2.3) з відбором аліквот у часі [185] (таблиця Д.1).

Таблиця Д.1. Часовий профіль реакції TsCl + пропелан **2.12** у MeCN (¹H ЯМР виходи, %) [185].

Час	1:1-адукт - Ts-BCP-Cl	[2]стафан - Ts-(BCP) ₂ -Cl	Розкриття каркаса - S2
2 хв	0	0	7
3 год	14	9	59
6 год	14	9	н. в.*
18 год	29	н. в.*	39

*н. в. — не визначали. Виходи за ¹H ЯМР відносно внутрішнього стандарту (абсолютні). Кількість S2 проходить через максимум у перші години; зниження між 3 і 18 год, імовірно, відображає подальшу повільну витрату S2 — його екзоциклічний алкен реакційноздатний у радикальних умовах суміші і потребує окремої перевірки.

Профіль демонструє, що **продукти поділяються на дві кінетично незалежні групи** — їхні кількості змінюються в часі неузгоджено. Продукти першої групи — S2 та [2]стафан — утворюються швидко (S2 помітний уже на 2-й хвилині, ще до появи 1:1-адукту), і їхнє утворення завершується протягом перших годин: стафан сталий принаймні до 6 год, а кількість S2 після максимуму навіть зменшується (див. примітку до таблиці Д.1). Продукт другої групи — цільовий 1:1-адукт — навпаки, накопичується повільно й монотонно аж до 18 год, причому в цей час пропелан і TsCl усе ще присутні в суміші. Якби всі три продукти жилися одним радикальним ланцюгом, їхні співвідношення залишалися б сталими в часі; натомість спостережена неузгодженість кінетичних профілів вимагає **двох незалежних джерел**: (і) радикального сплеску, що згасає з вичерпанням фонового ініціювання (слідовий O₂/домішки; пор. генерацію вільних RSO₂• без пропелану в контролі для йодидної системи [185]), — його продукти S2 і стафан; (ii) повільного нерадикального процесу, що триває, поки є реагенти, — полярного каналу, що дає 1:1-адукт.

Радикальний ланцюговий канал. Для RSO_2I та RSO_2Br радикальний ланцюг є основним джерелом продукту; для RSO_2Cl він фоновий і проявляється переважно побічними продуктами (стафан та, за робочою гіпотезою, S_2); радикальне приєднання TsCl з перенесенням атома галогену до алкенів є задокументованою хімією [201]. Нижче — три стадії ланцюга.

Ініціювання. Гомоліз зв'язку S-X генерує носій ланцюга $\text{RSO}_2\bullet$. Джерелом енергії для нього слугує звичайне фонове освітлення. Значно слабший зв'язок S-Br/S-I (значення BDE — нижче, у блоці про довжину ланцюга) у поєднанні з помітним поглинанням цих реагентів у видимій ділянці спектра (сульфонілідиди інтенсивно забарвлені) уможливорює фотогомоліз розсіяним світлом без спеціальних джерел — прямим доказом є утворення димеру Ts-Ts у контролі без пропелану. Для сульфохлориду, який у видимій ділянці не поглинає, фонове ініціювання може забезпечуватися лише випадковими радикалами зі слідового O_2 чи пероксидних домішок (пункт Д.1.2.1). Штучним джерелом радикалів слугує Et_3B : $\text{Et}_3\text{B} + \text{слідовий } \text{O}_2 \rightarrow \text{Et}\bullet$, який може або відщеплювати галоген від RSO_2X ($\text{BDE}(\text{Et-Br}) \approx 70 > \text{BDE}(\text{RSO}_2\text{-Br}) \approx 50\text{--}54$ ккал/моль) — прямий літературний прецедент такої генерації $\text{RSO}_2\bullet$ зі сульфонілгалогенідів дає [204], де $\text{ArSO}_2\bullet$ одержували реакцією ArSO_2Hal з $\text{Et}_3\text{Si}\bullet$. Або, з більшою ймовірністю, додатися до CSB зв'язку C1-C3 пропелану (пункт 1.3.4) з утворенням Et-BCP -радикала, який відщеплює X від наступної молекули RSO_2X ; в обох випадках генерується $\text{RSO}_2\bullet$ та запускається ланцюг (схема Д.5).

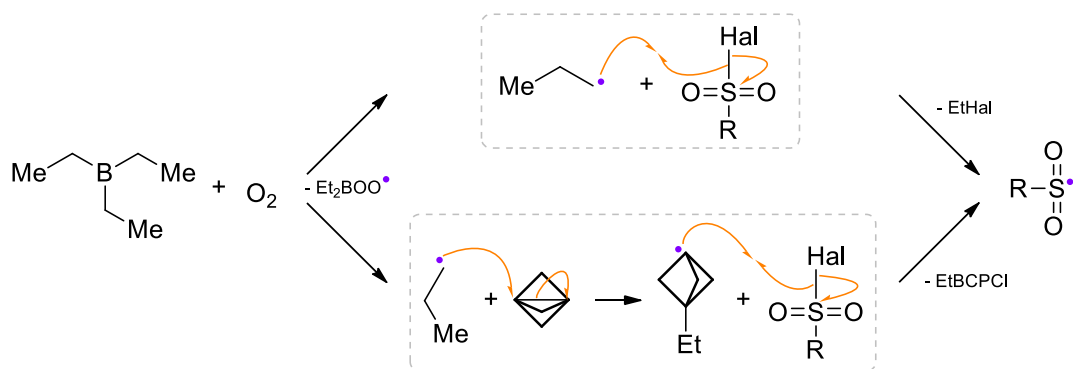
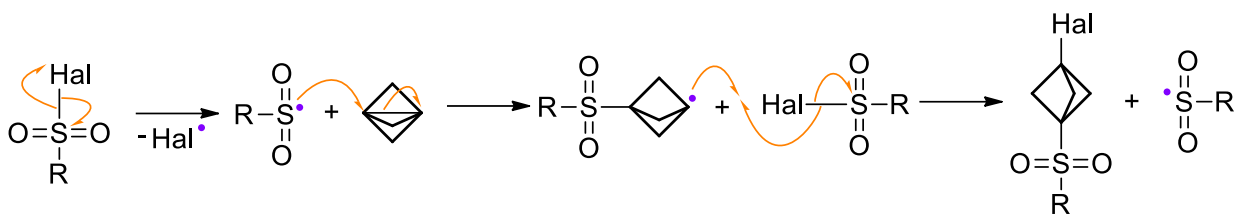


Схема Д.5. Механізм ініціювання Et_3B : два шляхи генерації $\text{RSO}_2\bullet$ (відщеплення X та приєднання до пропелану).

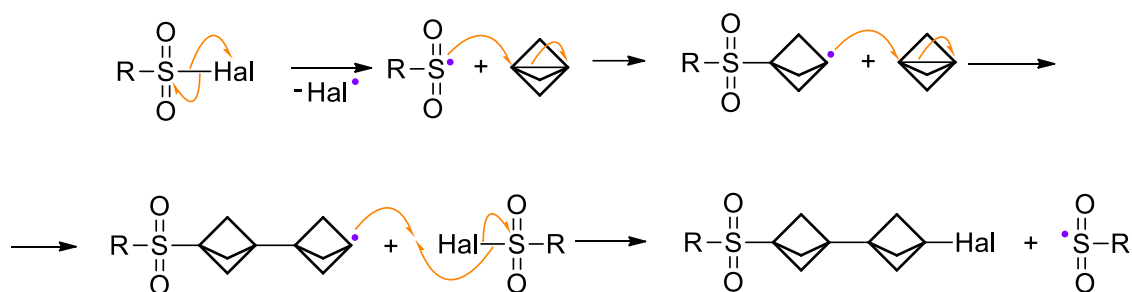
Приєднання. $\text{RSO}_2\bullet$ атакує CSB зв'язок C1–C3 пропелану **2.12** (пункт 1.3.4) з утворенням вузлового BCP-радикала; радикальне приєднання сульфонільних радикалів до ненасичених систем — відомий процес (зокрема приєднання сульфонілідидів до аленів [199]). DFT-розрахунки [78] підтверджують високу екзотермічність приєднання радикалів до пропелану (пункт 1.5.3), що узгоджується з різницею ентальпій напруження пропелану (~ 98 ккал/моль) та BCP (~ 68 ккал/моль) (пункт 1.2.2). Обидва ключові радикали ланцюга належать до σ -типу: $\text{ArSO}_2\bullet$ — пірамідальний σ -радикал зі спіновою густиною переважно на сірці [204] і вираженим електрофільним характером, тоді як вузловий BCP-радикал — теж σ -радикал (його радикальний центр примусово пірамідалізований жорстким каркасом) із нуклеофільним характером (пункт 1.5.1). Таке узгодження полярностей партнерів (*polarity matching*) — електрофільний $\text{RSO}_2\bullet$ атакує нуклеофільну HOMO CSB, а нуклеофільний BCP• легко здійснює перенесення атома галогену від електрофільного центру S(VI) — сприяє ефективності обох стадій передачі ланцюга (схема Д.6).



Hal = Br, I
R = Ar, HetAr, Alk

Схема Д.6. Приєднання $\text{RSO}_2\bullet$ до пропелану, утворення цільового.

Перенесення атома галогену та довжина ланцюга. BCP-радикал відщеплює X від іншої молекули RSO_2X , генеруючи цільовий $\text{RSO}_2\text{-BCP-X}$ та регенеруючи $\text{RSO}_2\bullet$. Ефективність цієї стадії визначає кінетичну довжину ланцюга — кількість продуктивних циклів на один акт ініціювання — і безпосередньо залежить від $\text{BDE}(\text{S-X})$. Ієрархія реакційної здатності $\text{S-I} > \text{S-Br} \gg \text{S-Cl}$ прямо відображає довжину ланцюга: RSO_2I — довгий ланцюг (хвилини, кількісні виходи), RSO_2Br — помірний (18 год, кількісні виходи, оптимальний баланс реакційної здатності та стабільності), RSO_2Cl — короткий і малопродуктивний: перенесення атома Cl настільки повільне, що вузловий BCP-радикал встигає приєднати наступну молекулу пропелану (0,4–0,7 М у суміші), даючи [2]стафан, хлор-кінцівка якого показує, що олігомерний радикал врешті таки завершує цикл відщепленням Cl (цільовий 1:1-адукт хлориду при цьому постачає переважно паралельний полярний канал схема Д.7). Звідси діагностичний градієнт частки [2]стафану — прямого маркера часу життя BCP-радикала в ланцюзі: I (не спостерігали) $\rightarrow$ Br (до ~5%) $\rightarrow$ Cl (~9%) $\rightarrow$ POBr_3 (не спостерігали).



Hal = Cl, Br
R = Ar

Схема Д.7. утворення стафанів.

Кількісну основу для цієї ієрархії надає серія систематичних розрахунків BDE зв'язків S–X [189], S–Br [190], S–F [200]. Наскільки відомо, це єдиний наявний масив високорівневих розрахункових даних для гомолітичної дисоціації зв'язків S–X у сульфонілгалогенідах, що робить його ключовим орієнтиром для механістичних трактувань у цій роботі. За даними О'Рейлі, $BDE(\text{PhSO}_2\text{--Cl}) = 274$ кДж/моль, $BDE(\text{PhSO}_2\text{--Br}) = 219$ кДж/моль — різниця ~ 55 кДж/моль (~ 13 ккал/моль), яка свідчить про поріг стадії ініціювання, так і швидкість перенесення атома галогену (стадія, що визначає довжину ланцюга); значення $BDE(\text{S--I})$ передбачувано ще нижче за трендом $\text{F} \gg \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Слід зауважити, що для $BDE(\text{S--Cl})$ у літературі співіснують два значення — експериментально-термохімічне ~ 295 кДж/моль [198] та G4-розрахункове 274 кДж/моль [189]; розбіжність ~ 20 кДж/моль між методами не впливає на якісний ряд і на жоден із наведених висновків. Серія О'Рейлі має два обмеження: (а) S–F розраховано лише для сульфенільних флуоридів (RSF) [200], тоді як для сульфофлуоридів (RSO_2F) значення відсутні — хоча це не критично, оскільки PhSO_2F за стандартних умов інертний (детально не досліджувався); (б) S–I не охоплено жодним рівнем теорії — ймовірно, через потребу в релятивістських корекціях для йоду (5-й період), які не входять до стандартних G4/W1w протоколів (наскільки відомо, станом на 2026 р. $BDE(\text{RSO}_2\text{--I})$ не визначено ані експериментально, ані розрахунково). Це друге

обмеження є суттєвим, оскільки саме RSO_2I є найбільш реакційноздатними субстратами в описаній системі, і відсутність $\text{BDE}(\text{S}-\text{I})$ унеможливорює кількісне моделювання кінетичної довжини ланцюга та квантових виходів ініціювання (пункт Д.1.2.1).

Походження продукту розкриття каркаса S2. Головний побічний продукт хлориду — (3-метиленициклобутил)(п-толіл)сульфон S2 (мажорний компонент суміші, таблиця Д.1) — заслуговує окремого аналізу, і насамперед варто зафіксувати його атомний баланс: S2 є формальним адуктом **Ts–H**, а не Ts–Cl (порівняно з вихідними реагентами продукт набув атом H і втратив Cl), тож будь-який механізм його утворення мусить указати джерело атома Гідрогену. Робочою гіпотезою є **радикальне розкриття** вузлового радикала Ts-BCP•, кінетично узгоджене з профілем таблиці Д.1 (утворення S2 завершується в перші години разом зі стафаном — обидва є продуктами спільного радикального сплеску, — тоді як полярний 1:1-адукт продовжує накопичуватися). Для незаміщеного біцикло[1.1.1]пент-1-іл радикала перегрупування в 3-метиленициклобутильний радикал кінетично заборонене попри високу екзотермічність: за прямими ЕПР-даними [205] $k < 10^3 \text{ s}^{-1}$ при 310 K (розрахунковий бар'єр $\sim 107 \text{ кДж/моль}$) — саме на цій кінетичній стабільності тримається вся ланцюгова хімія BCP. Причина цієї кінетичної забороненості стереоелектронна: SOMO (від англ. Singly Occupied Molecular Orbital - частково заповнена молекулярна орбіталь) вузлового радикала напрямлена екзо, вздовж осі $\text{C3}\cdots\text{C1}$, майже ортогонально до зв'язків C–C каркаса, і жорсткий каркас не дозволяє вивести її в паралель до розриваного зв'язку. Запропонований механізм передбачає, що саме розкриття є класичною β -фрагментацією — однією узгодженою елементарною стадією. В цій стадії рветься зв'язок C2–C1 (β – γ відносно радикального центру C3): один електрон σ -пари розриваного зв'язку разом із неспареним електроном C3 утворює нову $\pi(\text{C2}=\text{C3})$ — екзоциклічний метилен, — а другий електрон залишається на C1, який у цей самий момент

втрачає зв'язок із C2. П'ятивалентного карбону не виникає ні на якій стадії, а спі́н у перехідному стані делокалізований по трьох центрах C3...C2...C1. Для Ts-BCP• ситуація якісно відрізняється від незаміщеного радикала тим, куди прибуває спі́н: радикальний центр релокується саме на C1 — карбон, що несе сульфонільну групу, — тобто продуктом перегрупування є стабілізований α -сульфонільний радикал. Частина цієї стабілізації за принципом Белла–Еванса–Поляні знижує бар'єр розкриття; оцінка на основі $\Delta G^\ddagger$ радикального приєднання до пропелану (11,8 ккал/моль за DFT [78]; $k_{\text{приєдн[пропелан} \sim 0,4 \text{ М}]} \sim 10^3\text{--}10^4 \text{ с}^{-1}$) показує, що для спостережуваного співвідношення S2:стафан достатньо прискорення розкриття на $\sim 1,5\text{--}2$ порядки відносно верхньої межі для незаміщеного радикала — фізично досяжного для такого замісникового ефекту (схема Д.8). Додатковий внесок дає полярний ефект у перехідному стані фрагментації: σ -пара розриваного зв'язку зміщується до C1, оскільки сульфонільна група ефективно стабілізує надлишкову електронну густину на α -карбоні (той самий ефект, що робить α -протони сульфонів кислими), а частковий позитивний заряд розвивається на алкеновому фрагменті C2/C3; такий поляризований перехідний стан має додатково стабілізуватися полярним розчинником. Подальше відщеплення атома Н від MeCN дає S2 (з атомом Н саме на α -сульфонільному карбоні — у повній відповідності зі структурою продукту) та $\bullet\text{CH}_2\text{CN}$, який здатен замкнути ланцюг переносом Cl від наступної молекули TsCl (передбачуваний продукт — ClCH_2CN ; пункт Д.1.2.1).

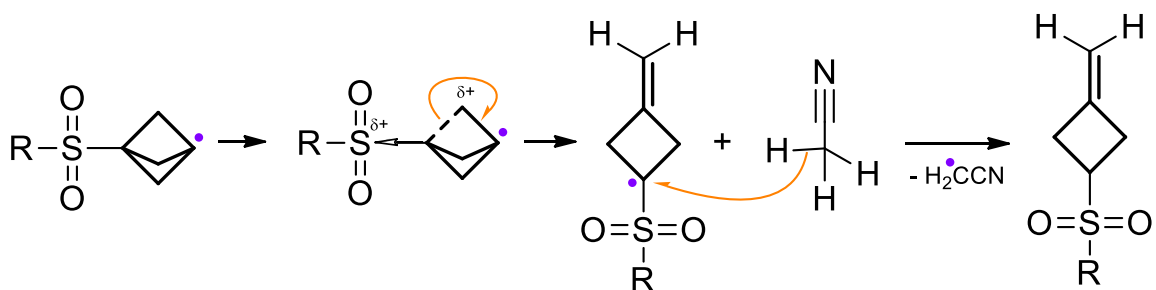


Схема Д.8. Запропонований механізм утворення S2.

Ця модель самоузгоджена по всьому ряду: для $\text{RSO}_2\text{I}/\text{RSO}_2\text{Br}$ той самий вузловий радикал утворюється, але з'їдається швидким перенесенням атома галогену задовго до розкриття (звідси відсутність S2), а для POBr_3 радикальний канал відсутній взагалі. Розчинникова та реагентна залежність розкриття при цьому складніша за просте правило «лише MeCN»: за *in-situ* генерації сульфойодиду S2 утворюється з IPu_2BF_4 у MeCN (52% проти 0% у THF), але також із DID у THF (27%) та з ICl, введеним як 1,0 М розчин у CH_2Cl_2 (16%), тоді як I_2 , NIS і DIH у THF не дають S2 взагалі [185]. Радикальному трактуванню це не суперечить: THF — навіть кращий Н-донор, ніж MeCN (слабший $\alpha\text{-C-H}$ зв'язок), тож вимога до розчинника-Н-донора виконана в усіх випадках, де S2 спостерігали, а різкий контраст $\text{THF} \rightarrow \text{MeCN}$ для того самого IPu_2BF_4 узгоджується зі стабілізацією поляризованого перехідного стану полярним середовищем (див. вище). Водночас сильна залежність від джерела галогену при фіксованому розчиннику — нуль S2 для $\text{I}_2/\text{NIS}/\text{DIH}$ у THF, причому системи з високим вмістом вільного I^+ (I_2 , IPu_2BF_4) у THF натомість витрачають пропелан на дийодид S1 — показує, що розгалуження контролюється й самою галогенувальною системою; одне з можливих пояснень — різна схильність джерел I^+ до одноелектронного окиснення сульфінату з витоком вільних $\text{RSO}_2\bullet$ уже на стадії генерації реагенту (пункт Д.1.2.1). Альтернативне полярне (катіонне) розкриття через електрофільний шлях (пункт 1.3.4) остаточно виключити не можна, однак воно гірше узгоджується з кінетичним профілем (полярний канал мав би продукувати S2 і після 3 год) і так само потребує зовнішнього джерела Н; експерименти, які дозволили б розрізнити ці два трактування, наведено нижче, у пункті Д.1.2.1. Показово, нарешті, що схожий вплив сульфонільної групи при С1 проявляється у дестабілізації С3-карбаніона (ретро-фрагментація при літіюванні, пункт 3.4.2). Електронна структура фрагмента на іншому кінці каркаса визначає долю інтермедіату в обох випадках.

Порівняння каркасів як механістичний тест. Поширення реакції на інші напружені системи (пункт 3.3.5) дає два незалежні механістичні відбитки. По-перше, біцикло[1.1.0]бутани потребують Et₃B (10 мол.%) навіть для найреакційноздатнішого TsI [185], тоді як пропелан із TsI реагує спонтанно: CSB зв'язок пропелану є унікально ефективною пасткою для слідових фонових радикалів саме на стадії ініціювання, чого центральний зв'язок BCB не забезпечує. По-друге, продукти приєднання до заміщених BCB утворюються як суміші діастереомерів (d.r. від 2,1:1 до 10:1 [185]) — класичний стереохімічний відбиток ступінчастого радикального приєднання через вільний радикальний інтермедіат без стереоконтролю; для BCP-продуктів цей тест недоступний через ахіральність каркаса, тож BCB-серія слугує стереохімічним свідком радикального механізму для всього класу перетворень. Біцикло[3.1.1]гептани ([3.1.1]пропелан) поведуться аналогічно до BCP.

Полярний канал: походження 1:1-адукту хлориду. На полярне походження цільового Ts-BCP-Cl незалежно вказують чотири спостереження. Перші два безпосередньо впливають із ключових спостережень вище: Et₃B-нечутливість (збільшення потоку радикального ініціювання не змінює вихід ~30%, тоді як бромідному продукту, радикальному за походженням, Et₃B помітно допомагає) та незалежність кінетики 1:1-адукту від кінетики стафану — стафан припиняє рости до 3 год, тоді як 1:1-адукт накопичується аж до 18 год (таблиця Д.1). Третє — розчинниковий контраст: в Et₂O PhSO₂Cl із пропеланом не реагує взагалі (пункт 3.2.2), тоді як у полярному MeCN дає 29%; для радикального ланцюга полярність розчинника майже байдужа (бромід чудово реагує в Et₂O), для полярного переносу з сильно поляризованим перехідним станом — критична. Четверте — LED-опромінення 365/450 нм (в Et₂O) продукту не дає: ArSO₂Cl не має хромофора в ближньому UV, тому LED не ініціює гомолізу S–Cl попри формально достатню енергію фотона (78,3 ккал/моль > BDE(S–Cl) ≈ 70,5 ккал/моль [198]) — без поглинання немає фотохімії. Робоча модель полярного

каналу двостадійна: (i) швидка перед-рівноважна координація нейтральної молекули пропелану до електрофільного атома S(VI) сульфохлориду — донорно-акцепторна взаємодія НОМО CSB зв'язку C1–C3 з σ^* -орбіталами сульфонільного центру (континуум електрофільного шляху, пункт 1.3.4); (ii) повільний внутрішньокмплексний перенос атома Cl на C3 як швидкість-визначальна стадія — саме її повільність пояснює плавне монотонне накопичення 1:1-адукту протягом 18 год. Ступінь комплексації пропелану в цій перед-рівновазі невідомий; якщо він значний, зв'язування частини пропелану в комплекс додатково знижує концентрацію його вільної форми і тим самим рівномірно пригнічує радикальний канал (як демпфер упродовж усієї реакції, а не як вимикач у певний момент). Спонтанна реакція ізольованих RSO_2Br з пропеланом в Et_2O (18 год до повної конверсії, пункт 3.2.3) також може містити полярну складову як «повільний хвіст» поряд із домінуючим радикальним ланцюгом (схема Д.10).

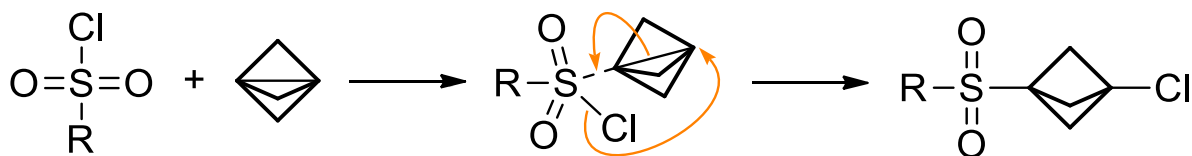


Схема Д.10. Запропонований механізм полярного каналу для RSO_2Cl .

POBr₃: граничний чисто полярний випадок. Приєднання фосфорилтриброміду (POBr_3) до пропелану **2.12** — повільна реакція, 1–4 доби перемішування за кімнатної температури. Імовірно, перебігає виключно за полярним стехіометричним механізмом: реакція не потребує радикального ініціатора, а в суміші не виявлено ані стафанових олігомерів, ані продуктів розкриття каркаса — тобто тут не працює навіть фоновий радикальний канал, і весь продукт постачає полярний шлях. Радикальна хімія фосфору з пропеланом відома, але стосується інших класів реагентів: Р-центровані радикали з гомолізу Р–Н зв'язків приєднуються до пропелану — це продемонстровано [96, 203]. Проте POBr_3 не містить Р–Н зв'язку і належить до принципово іншого класу реагентів:

це сильна Льюїсова кислота з електронодефіцитним атомом фосфору (P^{5+}), усі відомі реакції якої — деоксобромовання спиртів та гідроксигетероциклів (заміщення OH на Br), формілювання за Вільсмайєром–Хааком — перебігають за полярним механізмом (нуклеофільна атака на P → фосфорильний інтермедіат → перенесення Br^-) (схема Д.11).

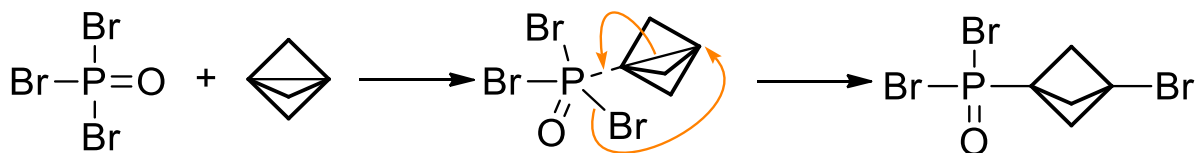


Схема Д.11. Запропонований механізм полярного каналу для POBr₃.

Позицію POBr₃ в ряду реакційної здатності визначає міцність зв'язку P–Br: середня (термохімічна) енергія зв'язку P–Br у POBr₃ становить ≈ 55 ккал/моль (≈ 230 кДж/моль) за [206], тобто лежить між BDE(S–Br) та BDE(S–Cl) (слід застерегти, що середня енергія зв'язку не є строгим гомолітичним BDE₂₉₈, тож зіставлення з G4-даними О'Рейлі коректне лише як порядок величини). За спостереженнями, для POBr₃ відносно TsCl — спонтанний радикальний ланцюг не запускається, — а внесок полярного шляху контролюється електрофільністю центрального атома: δ^+ на P(V) у POBr₃ (P=O + два електронегативні Br без жодного донорного замісника) достатній для ефективної донорно-акцепторної взаємодії з HOMO CSB пропелану, тоді як нижча електронегативність фосфору ($\chi(P) \approx 2,19$ проти $\chi(S) \approx 2,58$) означає слабше відтягування електронної густини з каркаса в проміжному адукті. Утім, приписувати відсутність розкриття каркаса лише електроніці фосфору було б некоректно — у наявних умовах сплутані щонайменше три чинники, які неможливо розділити: (i) відсутність радикального каналу як такого (нуль стафанів) закриває радикальний шлях до розкриття незалежно від замісника; (ii) реакція йде в неполярному Et₂O, де поляризований перехідний стан розкриття дестабілізований для будь-якого електрофіла (H-донорність Et₂O тут не обмежує — $\alpha\text{-C-H} \approx 93$ ккал/моль); (iii) власне слабша електрофільність/електронегативність P.

Тут природно виникає питання: чи не можна трактувати приєднання POBr_3 до пропелану як атаку нуклеофільного ВСР-радикала (пункт 1.3.4; Michl, 1991 [58]) на електрофільний атом фосфору — за аналогією з його високою спорідненістю до P(III) [203]? Скоріш за все, відповідь негативна. По-перше, атака радикала на фосфор — це гомолітичне заміщення SH_2 , а не двохелектронний полярний процес, і для P(V) без P-H чи P(III) -центру такий шлях не має прецедентів; по-друге, за відсутності радикального каналу вузловий ВСР-радикал у системі просто не утворюється у значущих кількостях. Для полярного приєднання POBr_3 релевантнішою є аналогія з класичними реакціями POX_3 , де нуклеофільним партнером виступає НОМО CSB зв'язку C1-C3 пропелану: електрофільна взаємодія атома P з CSB належить до електрофільного шляху розкриття (пункт 1.3.4). Після утворення полярного адукту атом бромової молекули POBr_3 повільно переноситься на C3 внутрішньокмплексно (а не відщеплюється міжмолекулярно в радикальному ланцюзі), даючи проміжний дибромід Br-BCP-P(O)Br_2 (схема Д.2) — повільність цієї стадії узгоджується з тривалим часом перебігу реакції, а збереження каркасу — з континуумом електрофільного шляху в пункті 1.3.4.

Електронні ефекти та стабільність $\text{RSO}_2\text{Br/I}$. Знижені виходи ВСР-йодидів для EWG-субстратів (пункт 3.3.1) — *n*-F **3.5-I** 50%, *n*-CN **3.7-I** 57%, *n*-NO₂ **3.8-I** 54% (Procedure B, -40°C) — можна пояснити передусім нестабільністю відповідних ArSO_2I : електроноакцепторні замісники послаблюють зв'язок S-I через зниження електронної густини на вже електронодефіцитному атомі S(VI) . SI фіксує це прямо: суспензія ArSO_2I стає темно-оранжевою/коричневою (розклад) до додавання пропелану — саме для EWG-субстратів потрібне охолодження до -40°C замість стандартних -5°C . Ключовий аргумент проти раніше запропонованого десульфонілювання ($\text{RSO}_2\cdot \rightarrow \text{R}\cdot + \text{SO}_2$) як причини зниження виходів: **ті самі EWG-субстрати з бромідом** дають значно кращі результати (р- CF_3 : RSO_2Br **97%** vs $\text{RSO}_2\text{I} \leq 50\%$). Якби проблемою було десульфонілювання

радикала $\text{RSO}_2\bullet$, воно проявлялось би однаково для обох галогенідів — адже $\text{RSO}_2\bullet$ ідентичний незалежно від того, з якого RSO_2Br або RSO_2I він утворився. Різниця виходів BCP-I vs BCP-Br однозначно вказує на стабільність реагента (S-I vs S-Br), а не на долю радикала. Додатковим фактором є конкуруюче *N*-сульфонілювання гідантоїну (побічного продукту стадії генерації RSO_2I з DIH): EWG підвищують електрофільність S, що полегшує атаку N–H гідантоїну на ArSO_2I . Для алкілсульфінатів (пункт 3.3.3) ця побічна реакція є домінуючою, для EWG-арильних — значним, але не єдиним фактором зниження виходу.

Д.1.2.1. Відкриті питання та потреба в подальших дослідженнях

Попри те, що двоканальна модель (полярний перенос + радикальний ланцюг) узгоджено описує весь масив спостережень, кілька її елементів залишаються гіпотезами, що потребують цілеспрямованої перевірки, котра виходить за межі цієї дисертації.

1. Механізм утворення S2 (радикальний vs полярний). Радикальне трактування (розкриття $\text{Ts-BCP}\bullet$ з α -сульфонільною стабілізацією, пункт Д.1.2) кінетично узгоджене з часовим профілем, але спирається на два неперевірені припущення: прискорення розкриття γ -сульфонілом на $\sim 1,5$ –2 порядки відносно верхньої межі для незаміщеного радикала [205] та НАТ від MeCN як джерело атома Н. Розрізнити радикальне та полярне трактування дозволили б такі експерименти: (а) реакція в CD_3CN — радикальна модель передбачає включення дейтерію в S2 (у положення при сульфонільному карбоні) та утворення ClCD_2CN ; (б) цілеспрямований пошук ClCH_2CN у реакційній суміші (передбачуваний продукт замикання ланцюга); (в) вплив Et_3B на кількість саме S2 (радикальна модель передбачає зростання, полярна — байдужість); (г) сканування частки S2 за полярністю розчинника ($\text{MeCN} \rightarrow \text{PhCN} \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$). Слабким місцем радикальної моделі є й те, що вона передбачає домішку S2 на рівні одиниць відсотків для бромідного варіанту (де час життя радикала проміжний) — нижче типової межі виявлення ^1H ЯМР, тож відсутність S2 для броміду не дискримінує моделі.

Перевірка: попередньо сформований (ізолюваний) TsBr + пропелан у MeCN. Окремої перевірки потребує і шлях подальшої витрати S2 після максимуму (пошук продуктів приєднання за його екзоциклічним алкеном). Розкриття каркаса не обмежене хлоридом: за in-situ генерації сульфойодидів (2 хв перемішування за кімнатної температури) з електрофільними I^+ -джерелами продукт S2 також утворюється — ~52% з IPu_2BF_4 у MeCN проти 0% з тим самим реагентом у THF, ~27% з DID у THF та ~16% з ICl у CH_2Cl_2 [185]. Для цих систем слід враховувати окрему гіпотезу: сульфінат-аніон легко окиснюється одноелектронно, тож сильні I^+ -електрофіли можуть частково працювати не як чисті двоелектронні йодувальні агенти, а як SET-окисники — з витокм вільних $RSO_2\bullet$ уже на стадії генерації сульфойодиду, ще до утворення RSO_2I . Тоді S2 у 2-хвилинних дослідах походить не від хімії сформованого RSO_2I , а від цього транзієнтного радикального потоку, а реагентний ряд ($I_2/NIS/DIH$ — нуль S2; IPu_2BF_4 у MeCN, DID, ICl — S2 є) відображає SET-схильність джерела I^+ . Перевірка: попередньо сформований (ізолюваний) TsI + пропелан у MeCN та THF, тобто з обходом стадії генерації, — зникнення S2 означатиме, що розкриття в йодидних системах прив'язане саме до стадії генерації реагенту; ця ж розчинникова та реагентна матриця придатна й для решти наведених вище перевірок.

2. Природа полярного каналу. Гіпотетичний донорно-акцепторний комплекс пропелан $\cdots S(\delta^+)/P(\delta^+)$ з внутрішньокмплєксним переносом галогену прямо не спостерігався; невідомий і ступінь комплексації пропелану (тобто наскільки перед-рівновага знижує концентрацію його «вільної» форми). Перевірки: (а) пошук смуги переносу заряду в UV-Vis та зсувів сигналів CH_2 пропелану в 1H ЯМР одразу після змішування з TsCl/POBr $_3$ (до помітної конверсії); (б) пізнє додавання Et_3B (на 3–6 год хлоридної реакції, коли утворення S2/стафану вже завершилося): відновлення росту радикальних продуктів означатиме, що пропелан доступний і зупинка була спричинена вичерпанням фонового ініціювання, тоді як відсутність відповіді стане аргументом за суттєве

зв'язування пропелану в комплекс; (в) вимірювання швидкості утворення 1:1-адукту за різних концентрацій TsCl: якщо перед-рівноважна координація справді працює, то зі збільшенням надлишку TsCl швидкість спершу зростатиме, а далі перестане залежати від TsCl — увесь наявний пропелан уже буде зв'язаний у комплекс, і додатковий TsCl нічого не змінить; такий вихід на насичення був би прямим кінетичним доказом проміжного комплексу; (г) залежність швидкості накопичення 1:1-адукту від полярності розчинника; (г) реакція POBr_3 з пропеланом у MeCN — перевірка, чи відсутність розкриття каркаса зумовлена природою фосфорного електрофіла, чи просто неполярністю Et_2O ; (д) пошук узгоджених перехідних станів $\text{HOMO}(\text{CSB})-\sigma^*(\text{S}-\text{X})$ розрахунковими методами.

3. Ініціювання радикального каналу. Тест у повній темряві для ізольованих $\text{RSO}_2\text{Br/I}$ не проводився, тож розмежувати два сумісні з даними джерела ініціювання — фотогомоліз за звичайного освітлення та нефотохімічний старт від слідових радикалів — наразі неможливо; надійний контроль — повна темрява + дегазація + пероксид-вільний розчинник. Незалежним свідченням винятковості пропелану як радикальної пастки є те, що TsI реагує з ним спонтанно, але не з 2-метил-2-бутеном [186], а радикальний характер приєднання підтверджують власні radical-clock експерименти (розділ 4, [95]).

4. Загальні обмеження інструментарію. Стандартні радикальні пастки тут непридатні: TEMPO та інші нітроксили самі приєднуються до CSB зв'язку C1–C3 пропелану, тож обробкою реакції додаванням TEMPO (за відсутності TEMPO-тозильних аддуктів [185]) не є однозначним доказом радикального шляху — воно може відображати просте розкладання пропелану пасткою. Корисним доповненням було б кількісне профілювання стафанів і димеру Ts–Ts вздовж усього ряду $\text{S}-\text{I} \rightarrow \text{S}-\text{Br} \rightarrow \text{S}-\text{Cl} \rightarrow \text{POBr}_3$ (включно зі стафаном на пізніх часових точках хлоридного профілю). Усе це разом із визначенням BDE зв'язку S–I у RSO_2I (наразі відсутнім навіть на розрахунковому рівні, на відміну від S–Cl [189] та S–Br [190]) виходить за межі цієї роботи і є предметом окремого дослідження.

Д.1.3. Розділ 4: приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану

Для з'ясування механізму реакції було проведено серію контрольних експериментів.

Стереохімічне дослідження. Продукт **4.62**, одержаний з оптично чистого (2*S*,4*S*)-4-йодопроліну, це суміш двох діастереомерів у співвідношенні 3:2 за C(4)-атомом (схема Д.12). Отримання діастереморної суміші свідчить про утворення конфігураційно нестабільного алкільного радикала на стадії гомолізу зв'язку C–I.

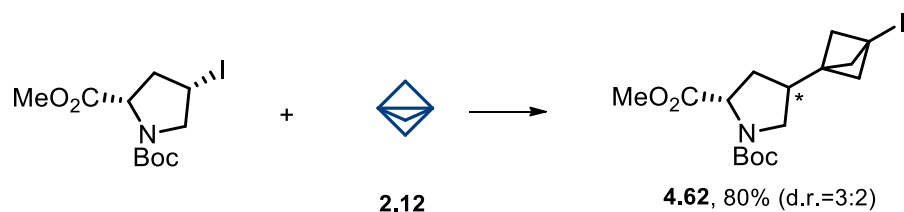


Схема Д.12. Реакція оптично чистого йодопроліну з [1.1.1]пропеланом [95].

Д.1.3.1. Radical clock експерименти

Реакція (йодометил)циклопропану **4.84** з пропеланом за стандартних умов дала **виключно** продукт з розкритим циклопропановим кільцем **4.85** (вихід 77% за даними ^1H ЯМР) (схема 4.3). У спектрі ^1H ЯМР неочищеної суміші не спостерігалось навіть слідів продукту зі збереженим циклопропановим кільцем — швидкість розкриття циклопропілкарбінільного радикала ($\sim 10^8 \text{ s}^{-1}$) значно перевищує швидкість міжмолекулярного приєднання до пропелану. За наявності ТЕМРО (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксиду утворення продукту **4.85** повністю пригнічувалось. Додатковий radical clock експеримент із 6-йодогекс-1-еном **4.87** дав переважно циклопентановий продукт **4.88** (5-*exo*-trig-циклізація, **4.88:4.89** = 5:1) (схема Д.13).

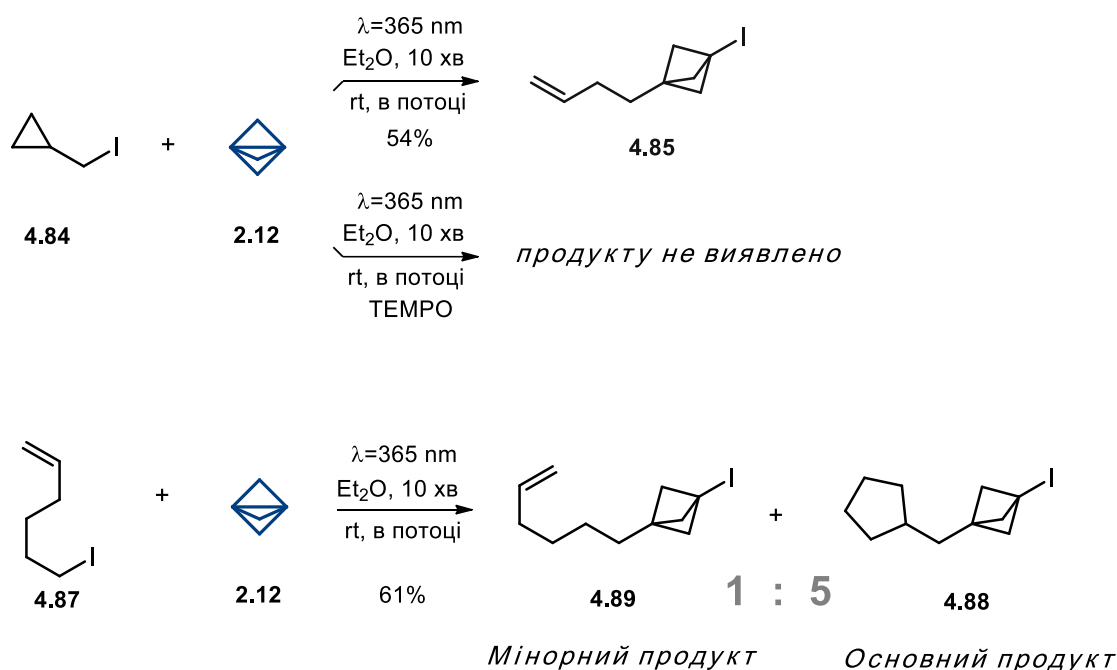


Схема Д.13. Radical clock експерименти [95].

1-(Бут-3-ен-1-іл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.85).

Одержували за модифікованою загальною процедурою 4А (пункт Д.5.1) з (йодометил)циклопропану (100 мг, 0.549 ммоль). Вихід за ЯМР (з 1,3,5-триметоксибенzenом як внутрішнім стандартом): 77%. Суміш концентрували при зниженому тиску (30 °С, 15 мм рт. ст.) та фільтрували через шприцевий фільтр (CHROMAFIL PTFE-20/15 MS). Ізольований вихід: 74 мг (0.298 ммоль, 54%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 5.80–5.68 (м, 1H), 4.98 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 4.93 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 2.18 (с, 6H), 2.03–1.95 (м, 2H), 1.60 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 138.0, 115.0, 60.6, 48.3, 31.3, 31.1, 7.8.

1-(Циклопентилметил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.88) та 1-(гекс-5-ен-1-іл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.89).

Одержували за модифікованою загальною процедурою 4А з 6-йодогекс-1-ену (100 мг, 0.476 ммоль). Сумарний вихід за ЯМР (з 1,3,5-триметоксибенzenом як внутрішнім стандартом): 87%. Суміш концентрували при зниженому тиску (30 °С,

15 мм рт. ст.) та фільтрували через шприцевий фільтр. Ізольований сумарний вихід: 61%.

Основний продукт **4.88** (5-*exo*-trig циклізація): ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.12 (с, 6H), 1.71–1.62 (м, 3H), 1.49–1.38 (м, 6H), 0.98–0.91 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 61.3, 48.5, 38.8, 38.1, 33.1, 25.4, 8.2.

Міnorний продукт **4.89** (нециклізований): ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 5.93–5.43 (м, 1H), 4.87 (дд, $J = 23.5, 13.5$ Гц, 2H), 2.09 (с, 6H), 1.99–1.86 (м, 2H), 1.48 (м, 4H), 1.32–1.23 (м, 2H).

Контрольний експеримент. Незалежний синтез сполуки **4.88** за загальною процедурою **4A** з (йодометил)циклопентану (500 мг, 2.38 ммоль). Вихід: 330 мг (1.196 ммоль, 50%), жовте масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.17 (с, 6H), 1.76–1.65 (м, 3H), 1.56–1.43 (м, 6H), 1.04–0.95 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 61.3, 48.5, 38.8, 38.1, 33.1, 25.3, 8.2.

На основі цих експериментів запропоновано радикальний ланцюговий механізм з перенесенням атома йоду (схема Д.14): (1) фотолітичний гомоліз зв'язку C–I під дією UV-A (365 нм) генерує алкільний радикал $\text{R}\cdot$; (2) $\text{R}\cdot$ атакує charge-shift зв'язок C1–C3 [1.1.1]пропелану (пункт 1.3.3) з вивільненням напруження каркасу та утворенням нуклеофільного ВСП-радикала (пункт 1.5.1); (3) ВСП-радикал відщеплює атом йоду від наступної молекули $\text{R}-\text{I}$ (перенесення атома галогену), генеруючи цільовий $\text{R}-\text{ВСП}-\text{I}$ та регенеруючи $\text{R}\cdot$, що підтримує ланцюговий процес. Ланцюгова природа процесу підтверджується тим, що за відсутності опромінення утворюються лише сліди продукту (<6%), а при 365 нм ланцюг постійно поновлюється, за рахунок чого реалізується повна конверсія.

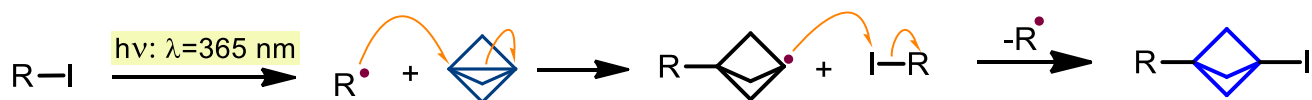


Схема Д.14. Радикальний ланцюговий механізм приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану [95].

Канали ініціювання та межі дослідження. Хоча за стандартних умов ініціювання забезпечує саме UV-A (365 нм), воно не є виключно фотохімічним: навіть за відсутності опромінення утворюються слідові кількості продукту (<6%), що вказує на здатність ланцюга стартувати й від нефотохімічних джерел — фонових (випадкових) радикалів із пероксидних домішок чи розчиненого O₂ (пор. канал 4 у пункті Д.1.1 та обговорення ініціювання галосульфонілювання у пункті Д.1.2.1). За таких умов роль світла зводиться радше до прискорення й підтримання високої швидкості ініціювання, а не до принципового «старту» реакції. Як і для перетворень розділів 2–3, детальне розмежування каналів ініціювання та кількісна оцінка впливу різних факторів (енергія фотона/довжина хвилі, температура, чистота розчинника, фонові радикали) є предметом окремого систематичного дослідження і виходить за межі цієї роботи.

Д.2. Загальна інформація

Реагенти та розчинники

Усі комерційно доступні реагенти отримували від Enamine Ltd. (www.enamine.net) або використовували напряду з комерційних джерел без додаткового очищення. Розчинники використовували комерційної чистоти або очищували за стандартними методиками. Безводні діетиловий етер (Et_2O), ацетонітрил (MeCN), дихлорометан (CH_2Cl_2), тетрагідрофуран (THF), N,N-диметилформамід (DMF) та толуен одержували із систем осушення розчинників після пропускання через колонку з активованим оксидом алюмінію в атмосфері аргону. Якщо не зазначено інше, реакції проводили у висушеному прожарюванням скляному посуді в атмосфері аргону або азоту.

Хроматографія

Перебіг реакцій контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на алюмінієвих пластинках із силікагелем Merck Kieselgel 60 (UV_{254} або GF_{254} , 0.2 мм). Речовини візуалізували гасінням UV-флуоресценції (254 нм) або проявленням розчинами перманганату калію (KMnO_4), ваніліну, нінгідрину або фосфомолібденової кислоти (PMA). Колонкову хроматографію проводили на силікагелі Merck (Si 60, 0.040–0.063 мм або 100–200 mesh) за позитивного тиску азоту або аргону із зазначеними елюентами.

ЯМР-спектроскопія

Спектри ^1H , ^{13}C , ^{19}F та ^{31}P ЯМР записували на спектрометрах Bruker Avance III 400 (зонд 5 мм TXI), Bruker Avance DRX 500 (зонд 5 мм QNP), Varian VNMRs 500 (зонд 5 мм OneNMR), Agilent ProPulse 600 (зонд 5 мм OneNMR), а також на спектрометрах Bruker AVIIIHD та NEO (для досліджень, проведених в Оксфордському університеті). Зразки — типово 20 мг речовини у ~500 мкл дейтерованого розчинника.

Спектри ^1H ЯМР записували при частотах 400, 500 або 600 МГц. Спектри ^{13}C ЯМР записували при частотах 101, 126 або 151 МГц із протонним декаплінгом.

Спектри ^{19}F ЯМР записували при частотах 376 або 470 МГц. Спектри ^{31}P ЯМР записували при частотах 162 або 202 МГц.

Хімічні зсуви δ (м.ч.) калібрували відносно залишкового сигналу недейтерованого розчинника: CHCl_3 (δ 7.26 для ^1H ; CDCl_3 : δ 77.16 для ^{13}C), DMSO (δ 2.50 для ^1H ; DMSO-d_6 : δ 39.52 для ^{13}C), CH_3OH (δ 3.31 для ^1H ; CD_3OD : δ 49.00 для ^{13}C). Константи спін-спінової взаємодії (J) наводили в герцах (Гц). Мультиплетність позначали: с — синглет, д — дублет, т — триплет, кв — квартет, квінт — квінтет, секст — секстет, гепт — септет, м — мультиплет, шс — широкий сигнал, уяв. — уявний (apparent). Віднесення сигналів здійснювали на основі хімічних зсувів, мультиплетності або двовимірних експериментів кореляційної спектроскопії (COSY), гетероядерної кореляції через множинні зв'язки (HMBC), гетероядерної одноквантової когерентності (HSQC) та спектроскопії ядерного ефекту Оверхаузера (NOESY).

Мас-спектрометрія

Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) записували методом ESI-TOF (електроспрей-іонізація — часопролітна детекція) на приладах Bruker MicroTOF або Agilent LC/MSD TOF. Значення розраховували за молекулярною формулою з точністю до 4 десяткових знаків; усі виміряні значення знаходилися в межах допуску 5 м.м.ч. (ppm). Рідинну хроматографію — мас-спектрометрію (LC-MS) виконували з хімічною іонізацією (CI). Мас-спектрометрію з газовою хроматографією (GC-MS) застосовували для низькомолекулярних летких субстратів.

Температури плавлення

Температури плавлення визначали на приладі Griffin і залишали нескоригованими.

Фотохімічні реактори

Як джерело UV-опромінення 365 нм в обох фотореакторах використовували LED-діоди SST-10-UV-B130-F365 (Luminus Devices Inc.): типова випромінювана

потужність (radiometric flux) $\Phi = 875$ мВт на діод при тестовому струмі $I = 500$ мА, типова пряма напруга $V_f = 3.7$ В. Діоди допускають роботу у безперервному режимі (CW) при струмах від 200 мА до 1.0 А (абсолютний максимум для довжини хвилі 365 нм). Згідно з характеристикою V_f – I_f даташиту, при $I = 1.0$ А пряма напруга зростає до ~ 4.0 В; відносна випромінювана потужність при цьому становить $\sim 175\%$ від номінальної (при 0.5 А), тобто ~ 1.53 Вт на діод.

Для фотохімічних реакцій у проточному режимі використовували реактори двох масштабів:

(а) Великий фотореактор (масштаб 5–855 г): котушка з трубки FER (флуорований етиленпропілен; внутрішній діаметр $1/4$ дюйма, зовнішній $5/16$ дюйма; Altaflo 200-0313-030-0C); об'єм опроміненої зони 160 мл, загальний об'єм 210 мл. 960 LED-діодів 365 нм, робочий струм $I = 0.5$ А. Максимальна випромінювана потужність: 960×0.875 Вт = 840 Вт; споживана потужність: 960×3.7 В $\times$ 0.5 А ≈ 1.78 кВт. Типовий робочий режим: 50% потужності (випромінювана ~ 420 Вт). Охолодження: термостат Huber Unistat 510 (передкотушковий та котушковий контур, 0 °C).

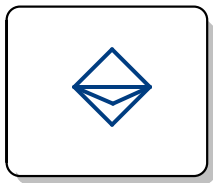
(б) Малий фотореактор (масштаб 0.1–2 г): котушка з трубки FER (внутрішній діаметр $1/8$ дюйма, зовнішній $3/16$ дюйма; Altaflo 200-0188-030-0C); об'єм опроміненої зони 7.6 мл, загальний об'єм 10.9 мл. 168 LED-діодів 365 нм, робочий струм $I = 1.0$ А. Випромінювана потужність: 168×1.53 Вт ≈ 257 Вт; споживана потужність: 168×4.0 В $\times$ 1.0 А ≈ 672 Вт.

Для фотохімічних реакцій розділу 2 (BCP-дикислота) використовували той самий великий фотореактор (а) у режимі 80% потужності (випромінювана ~ 672 Вт) зі швидкістю потоку 30 мл/хв (час експозиції ~ 6 хв); об'єм неопроміненої частини котушки: 50 мл.

Д.3. Експериментальна частина до розділу 2

Д.3.1. Синтез [1.1.1]пропелану

[1.1.1]Пропелан (трицикло[1.1.1.0^{1,3}]пентан) (2.12).



Одержували з використанням модифікованого протоколу Монданаро–Дейлі [45]. Сухий тригорлий реактор (6 л), обладнаний верхньопривідною мішалкою, завантажували 1,1-біс(хлорометил)-2,2-дибромоциклопропаном **2.11** (800.00 г, 2.70 моль, 1.00 екв.) у діетиловому етері (2 л) в атмосфері аргону. Суміш охолоджували до $-(80-85)^\circ\text{C}$. До охолодженої реакційної суміші по краплинах додавали MeLi (3.0 М розчин у діетоксиметані, 2 л, 6.00 моль, 2.20 екв.) в інтервалі температур від -85 до -75°C : перший літр додавали протягом ~ 50 хв, другий протягом ~ 20 хв. Під час додавання першої половини MeLi спостерігався значний екзотермічний ефект. Після завершення додавання реакційну суміш поступово нагрівали до -20°C (~ 20 хв); при цій температурі спостерігалася друга екзотерма (замикання ВСР-каркасу). Внутрішню температуру контролювали, не допускаючи перевищення 0°C (при потребі у баню додавали рідкий азот). Після припинення екзотерми суміш додатково перемішували при $\sim 0^\circ\text{C}$ протягом 1 год. Верхньопривідну мішалку замінювали на магнітну, після чого суміш відганяли у приймальну колбу, яка слугувала пасткою (5 л, попередньо охолоджену рідким азотом до $\sim -100^\circ\text{C}$), за зниженого тиску (200–10 мм рт. ст.), поступово підвищуючи температуру реакційної суміші до $20-25^\circ\text{C}$. Перегонку продовжували, доки температура парів не досягла $20-25^\circ\text{C}$. Одержаний розчин (Et_2O з домішкою 10–20% діетоксиметану та MeBr) нагрівали до -30°C та титрували бензентіолом.

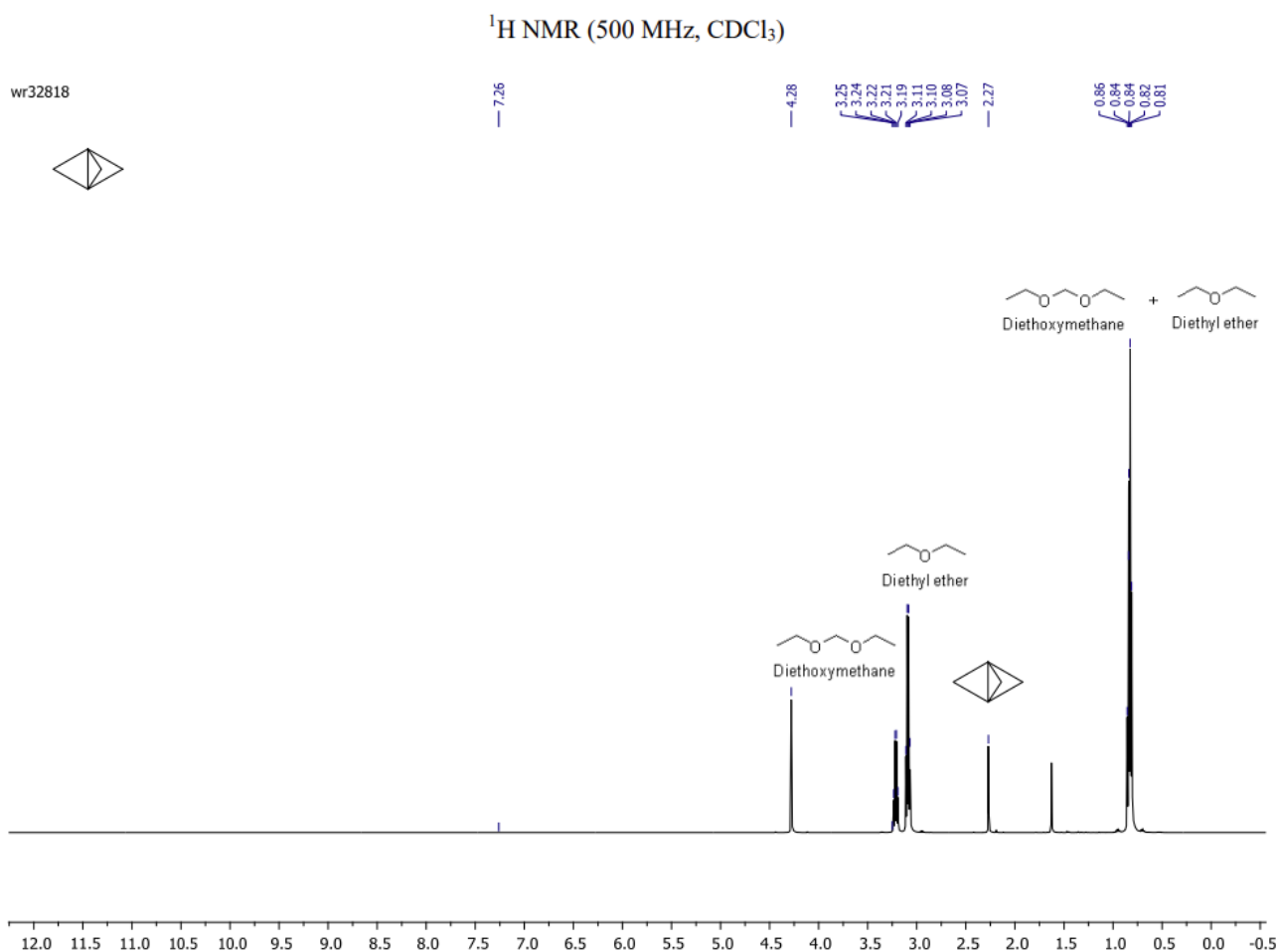
За таким протоколом отримували ~ 3.0 л розчину [1.1.1]пропелану **2.12** (~ 0.7 М у Et_2O , 2.10 моль, 78%). Розчин фасували у літрові пляшки (або іншу зручну тару) із септою для зберігання в атмосфері аргону при $-30 \pm 10^\circ\text{C}$.

Титрування бензентіолом: До дегазованого розчину бензентіолу (3.00 г) у

Et₂O додавали розчин пропелану (10 мл) при $-(5-0)^\circ\text{C}$ (спостерігалася екзотерма). Суміш перемішували 15 хв при кімнатній температурі, концентрували при зниженому тиску та аналізували методом ¹H ЯМР. Концентрацію визначали за співвідношенням сигналу PhS-BCP-H (δ 2.72, 1H, с; CDCl₃) та залишкового PhSH (δ 3.44, 1H, с; CDCl₃).

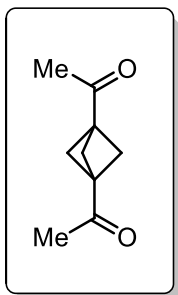
Примітка 1. Залежно від серії синтезу концентрація пропелану варіюється від 0.6 до 0.7 М. При зберіганні у закритих пляшках під аргоном при -40°C концентрація повільно знижується (з 0.7 М до 0.6 М протягом ~1 місяця).

Примітка 2. Синтез пропелану також проводили з використанням МТБЕ (2 л) замість Et₂O; у цьому випадку одержуваний розчин мав концентрацію ~0.6 М.



Д.3.2. Фотохімічне радикальне присднання діацетилу до [1.1.1]пропелану у проточному реакторі

1,1'-(Біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дііл)біс(етан-1-он) (2.14).



До розчину пропелану **2.12** (0.7 М в Et₂O, 8 л, 5.6 моль, 1.0 екв.) додавали дегазований аргонном розчин діацетилу **2.13** (482.0 г, 5.6 моль, 1.0 екв.) в Et₂O (500 мл). Реакційну суміш (~9 л) пропускали через проточний фотореактор протягом ~6 год зі швидкістю потоку ~30 мл/хв. Об'єм опроміненої зони:

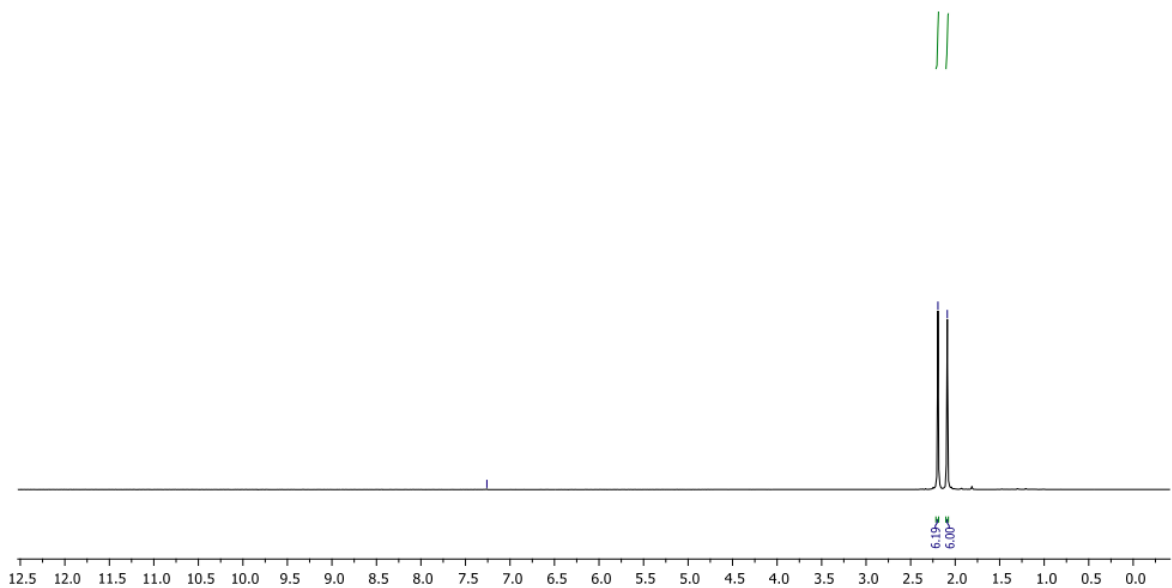
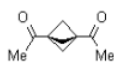
160 мл; неопроміненої: 50 мл. Опромінення: LED 365 нм, 80% від максимальної потужності. Суміш концентрували на ротаційному випаровувачі. Отримували 821.2 г (5.4 моль, 94%) продукту, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення. Аналітично чистий зразок одержували кристалізацією із суміші пентан/Et₂O 2:1. Т. пл. 69–70 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 2.19 (с, 3H), 2.09 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 205.8, 51.9, 43.3, 26.2. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₁₃O₂ 153.0916; знайдено: 153.0910.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

wr32004

7.26

2.19
2.09



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3)

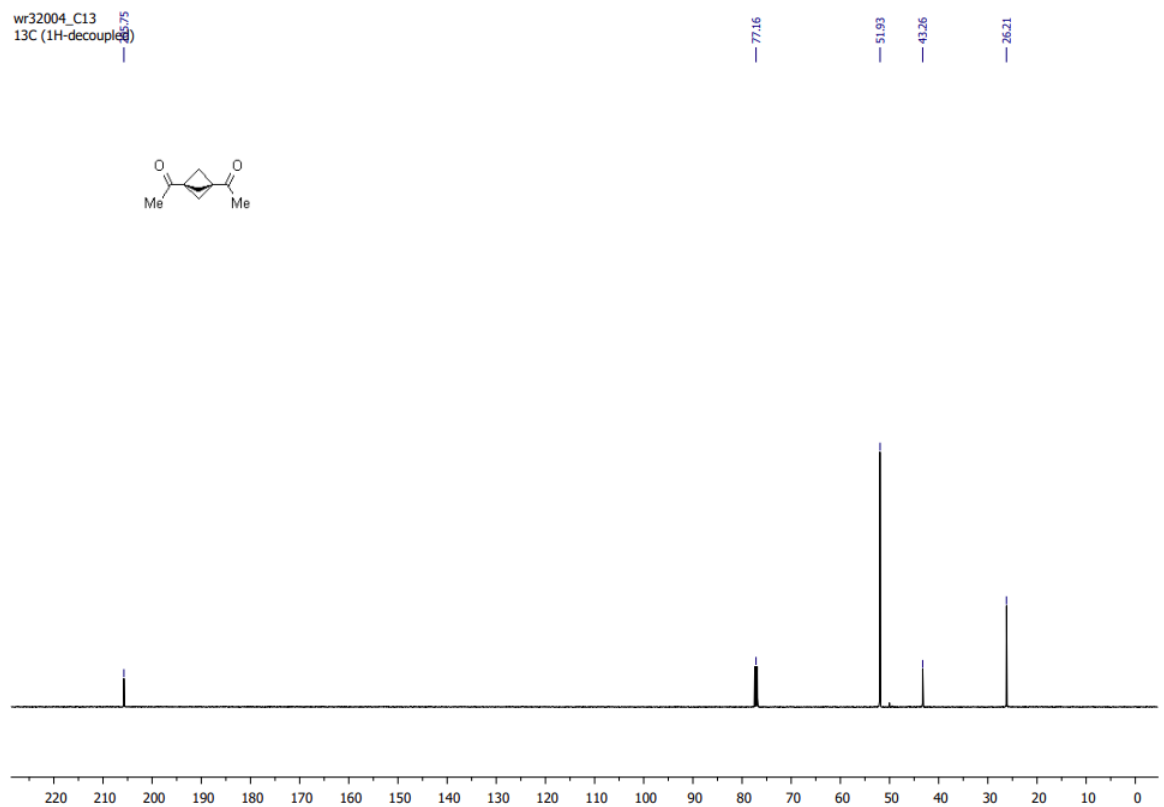
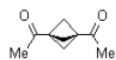
wr32004_C13
 ^{13}C (1H-decoupled)

77.16

51.93

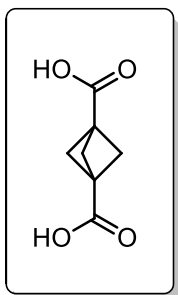
43.26

26.21



Д.3.3. Галоформна реакція. Синтез ВСП-1,3-дикарбонової кислоти

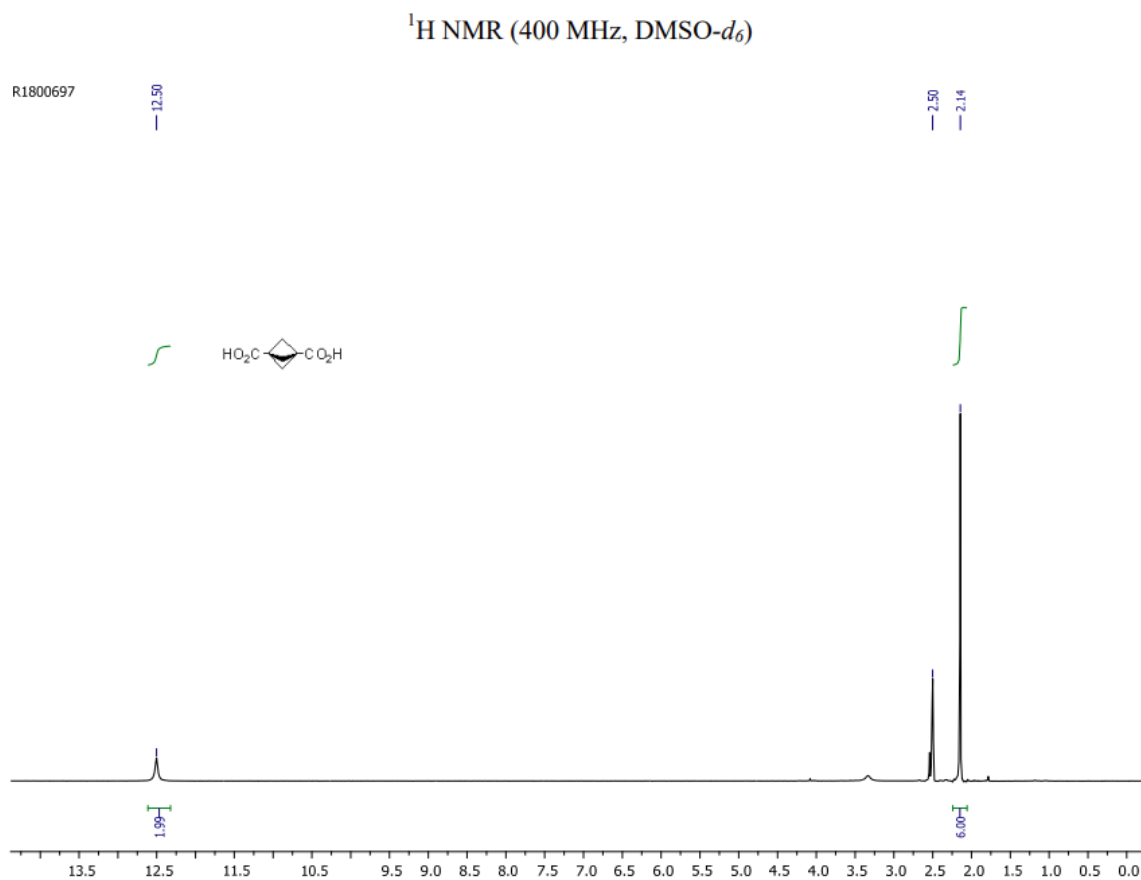
Біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонова кислота (2.1).

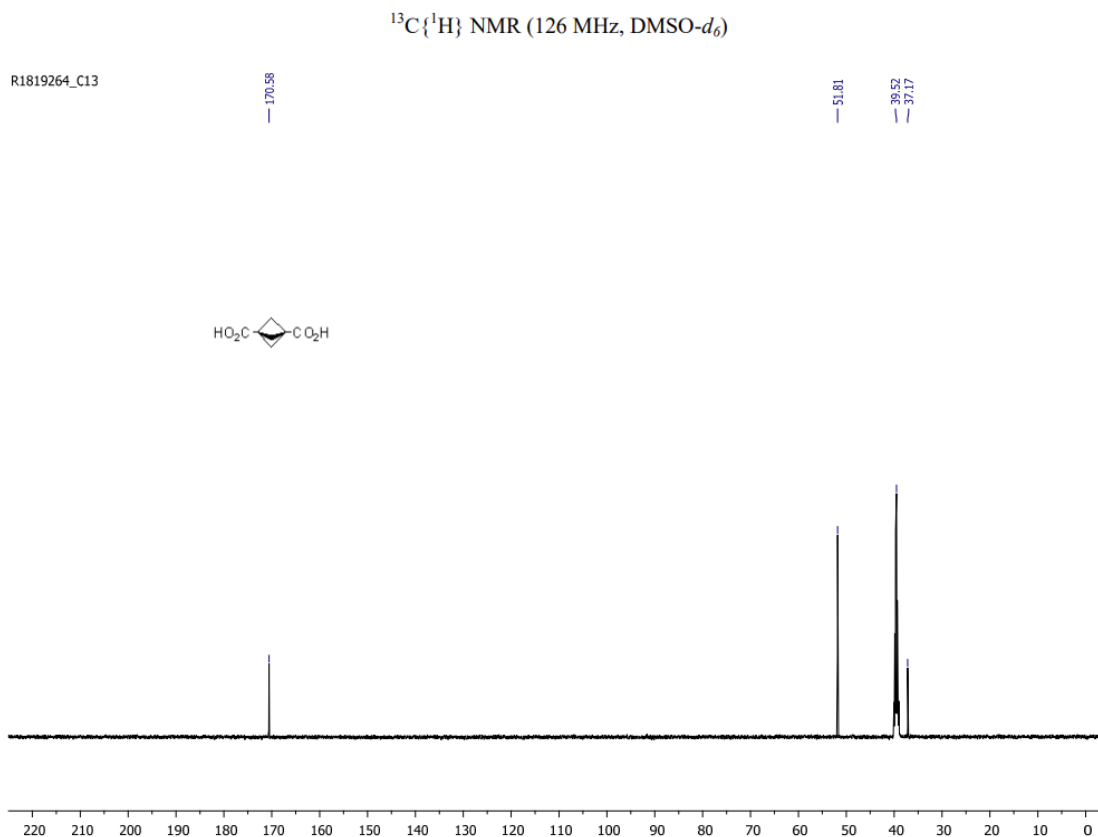


Масштаб 250 г (скляний тригорлий реактор, 6 л). Розчин NaOH (1 кг, 24.6 моль, 15.0 екв.) у воді (3.5 л) охолоджували до 20 °С та по краплинах додавали Br₂ (2 кг, 12.3 моль, 7.5 екв.). Суміш перемішували 3 год, охолоджували до 0 °С та по краплинах додавали розчин дикетону **2.13** (250.0 г, 1.64 моль, 1.0 екв.) у діоксані (1 л). Суміш перемішували протягом ночі та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 3 л). Водну фазу підкисляли та екстрагували EtOAc (3 × 3 л). Органічні фази концентрували на ротаційному випаровувачі. Залишок затирали послідовно у гексані (1 л) та CH₂Cl₂ (1 л); білий осад відфільтровували. Водну фазу також концентрували при зниженому тиску та додатково екстрагували EtOAc (2 × 1 л). Вихід: 115.5–133.1 г (0.74–0.85 моль, 45–51% залежно від серії). Після чотирьох ітерацій одержували ~500 г дикислоти **2.1**. Т. пл. 169–170 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.50 (шс, 2H), 2.14 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ 170.6, 51.8, 37.2. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₇H₆O₄ 157.0501; знайдено: 157.0508.

Масштаб 1 кг (емальований реактор, 40 л). NaOH (4.4 кг, 110 моль, 16.7 екв.) розчиняли у воді (14 л), охолоджували до 0–5 °С та повільно по краплинах додавали Br₂ (2068 мл, ~40 моль, 6.1 екв.) протягом ~3 год, підтримуючи температуру 0–5 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Розчин неочищеного дикетону **2.13** (1.00 кг, 6.57 моль, 1.0 екв.) у діоксані (4 л) подавали перистальтичним насосом зі швидкістю ~20 мл/хв. Суміш перемішували протягом ночі, після чого нагрівали до 50 °С протягом 30 хв для забезпечення повноти гідролітичного розщеплення трибромокетонних інтермедіатів. Реакційну масу охолоджували до 0–5 °С, попередньо екстрагували CH₂Cl₂ (для видалення бромоформу та нейтральних побічних продуктів), після чого

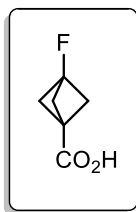
підкисляли концентрованою HCl та екстрагували EtOAc. Весь цикл обробки проводили при 0–5 °C для мінімізації гідролізу EtOAc. Органічні фази концентрували при зниженому тиску, а залишок затирали з CH₂Cl₂. Вихід: 460–480 г (46–48%).





Д.3.4. Функціоналізація ВСП-1,3-дикарбонової кислоти

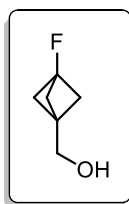
3-Флуоробіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (2.15).



Дикислоту **2.1** (155.0 г, 0.99 моль, 1.0 екв.) та AgNO_3 (39.0 г, 0.23 моль, 0.2 екв.) розчиняли у дистильованій воді (3 л). Суміш дегазували аргонном (5 циклів), додавали Selectfluor (416.0 г, 1.18 моль, 1.2 екв.), повторно дегазували аргонном

(2 цикли) та нагрівали при 70 °С протягом 24 год. Після охолодження розчин екстрагували MeOtBu (3×1 л). Органічну фазу концентрували при зниженому тиску; твердий залишок перекристалізовували із суміші MeOtBu /пентан 1:9. Вихід: 54.0 г (0.41 моль, 42%), жовта тверда речовина. Т. пл. 95–97 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 11.05 (шс, 1H), 2.39 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 175.5 (д, $J = 37$ Гц), 74.8 (д, $J = 329$ Гц), 55.7 (д, $J = 22$ Гц), 28.2 (д, $J = 48$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -150.3 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_7\text{FO}_2$ 130.0430; знайдено: 130.0432.

(3-Флуоробіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метанол (2.16).

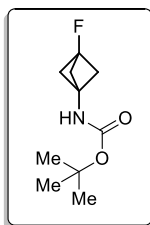


Кислоту **2.15** (13.0 г, 0.100 моль, 1.0 екв.) розчиняли у THF (200 мл). Розчин дегазували аргоном, охолоджували до 0 °С та по краплинах додавали $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (11.7 г, 0.15 моль, 1.5 екв.).

Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі, потім охолоджували до 0 °С та по краплинах додавали сухий MeOH (100 мл). Після перемішування протягом 5 год при кімнатній температурі суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок переганяли при 1 мм рт. ст. Вихід: 10.1 г (0.087 моль, 86%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.82 (с, 2H), 1.99 (д, $J = 2.5$ Гц, 6H), 1.81 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 75.9 (д, $J = 329$ Гц), 60.8 (д, $J = 27$ Гц), 52.4 (д, $J = 21$ Гц), 29.3 (д, $J = 41$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -145.7 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{FO}$ 117.0716; знайдено: 117.0712.

трет-бутил (3-флуоробіциклопентан-1-іл)карбамат

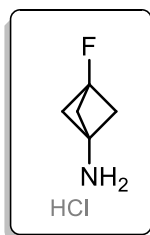


Кислоту **2.15** (16.0 г, 0.125 моль, 1.0 екв.) розчиняли у *трет*-BuOH (500 мл), додавали Et_3N (15.0 г, 0.150 моль, 1.2 екв.) та дифенілфосфорилазид (DPPA; 38.0 г, 0.137 моль, 1.1 екв.).

Суміш нагрівали при 85 °С в масляній бані з термопарою

протягом 24 год, охолоджували та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (500 мл), органічну фазу промивали насиченим розчином NaHCO_3 (200 мл), водою (250 мл) та розсолем (250 мл). Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією (градієнт, гексан/MeOtBu 1:9 $\rightarrow$ 1:1). Вихід 21.2 г (0.105 моль, 83%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.95 (шс, 1H), 2.30 (с, 6H), 1.42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 154.9, 80.2, 76.8 (д, $J = 316$ Гц), 55.3 (д, $J = 20$ Гц), 39.9 (д, $J = 72$ Гц), 28.5. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -169.6 (с).

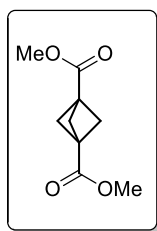
3-Флуоробіцикло[1.1.1]пентан-1-амін гідрохлорид (2.17).



Одержаний *N*-Вос-амін розчиняли у 5 М розчині HCl у діоксані (500 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок промивали MeOtBu (1 л) та висушували при

50 °C (1 мм рт. ст.). Вихід гідрохлориду **2.17**: 13.5 г (0.098 моль, 95%), біла тверда речовина. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.43 (с, 3H), 2.33 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ 75.6 (д, J = 321 Гц), 54.3 (д, J = 21 Гц), 37.6 (д, J = 72 Гц). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ -166.6 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₅H₉FN 102.0719; знайдено: 102.0715.

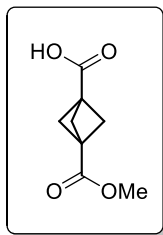
Диметилбіциклопентан-1,3-дикарбоксилат (2.18).



Дикислоту **2.1** (200.0 г, 1.28 моль, 1.0 екв.) розчиняли у MeOH (3 л) та по краплинах додавали SOCl₂ (457.0 г, 3.84 моль, 3.0 екв.) при температурі 20–40 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого

концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у суміші гексан/MeOtBu 1:1 (1 л), розчин відфільтровували через шар SiO₂ (~500 г) та концентрували. Вихід дієстеру **2.18**: 196.1 г (1.06 моль, 83%), біла тверда речовина, т. пл. 90–91 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.68 (с, 3H), 2.31 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 170.3, 54.3, 51.9, 45.8, 28.5. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₁₃O₄ 185.0814; знайдено: 185.0810.

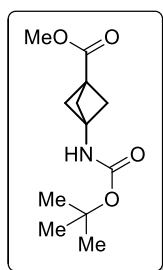
3-(Метоксикарбоніл)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (2.19).



Діестер **2.18** (196.1 г, 1.06 моль, 1.0 екв.) розчиняли у THF (2 л) та додавали LiOH·H₂O (40.0 г, 0.95 моль, 0.9 екв.). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 72 год, після чого концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у

воді (1 л) та екстрагували MeOtBu (3 × 500 мл). Водну фазу підкисляли концентрованою HCl до pH~3–4, осад відфільтровували та висушували над P₂O₅ (1 мм рт. ст.). Вихід монокислоти **2.19**: 163.3 г (0.96 моль, 90%), жовта тверда речовина. Т. пл. 126–127 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11.15 (шс, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.34 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 175.2, 169.8, 52.9, 52.1, 37.7, 37.6. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₈H₁₁O₄ 171.0657; знайдено: 171.0655.

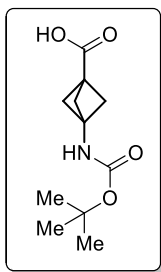
Метил-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)біциклопентан-1-карбоксилат (2.20).



Монокислоту **2.19** (40.0 г, 0.23 моль, 1.0 екв.) розчиняли у *трет*-BuOH (1 л), додавали Et₃N (28.0 г, 0.27 моль, 1.2 екв.) та DPPA (70.0 г, 0.25 моль, 1.1 екв.). Суміш нагрівали при 85 °С протягом 24 год, охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (1 л),

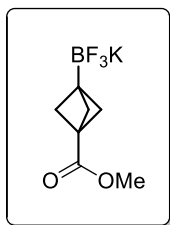
органічну фазу промивали насиченим розчином NaHCO₃ (2 × 400 мл), водою (500 мл) та розсолем (500 мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією (градієнт, гексан/MeOtBu 1:9 → 1:1). Вихід **2.20**: 44.0 г (0.19 моль, 80%), біла тверда речовина, т. пл. 138–139 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5.00 (шс, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.27 (с, 6H), 1.43 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 169.8, 53.0, 51.9, 37.7. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₂H₂₀NO₄ 242.1392; знайдено: 242.1399.

3-((*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (2.21).



Амінометилестер **2.20** розчиняли у суміші THF/H₂O (7:3, 500 мл) та додавали LiOH·H₂O (11.5 г, 0.28 моль, 1.5 екв.). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого концентрували. Залишок розчиняли у воді (500 мл) та екстрагували MeOtBu (3 × 500 мл). Водну фазу підкисляли лимонною кислотою до pH ~6 та екстрагували EtOAc (3 × 300 мл). Об'єднані екстракти висушували над Na₂SO₄ та концентрували. Сирий продукт перекристалізовували із суміші гексан/EtOAc 7:3. Вихід **2.21**: 40.0 г (0.176 моль, 95%), біла тверда речовина. Т. пл. 176–177 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.37 (шс, 1H), 7.58 (шс, 1H), 2.08 (с, 6H), 1.37 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ 170.9, 154.5, 53.4, 45.1, 28.2. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₁H₁₈NO₄ 228.1236; знайдено: 228.1239.

Калієвий трифлуоро[3-(метоксикарбоніл)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл]боранат (2.24).



Стадія 1: активація - одержання RAE. Монокислоту **2.19** (50.0 г, 0.29 моль, 1.0 екв.) розчиняли у CH₂Cl₂ (1 л), послідовно додавали *N*-гідроксифталімід (48.0 г, 0.29 моль, 1.0 екв.) та DMAP (3.51 г, 0.029 моль, 0.1 екв.). До одержаного розчину при кімнатній температурі по краплинах додавали DIC (44.0 г, 0.35 моль, 1.2 екв.). Суміш перемішували протягом ночі, осад відфільтровували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску.

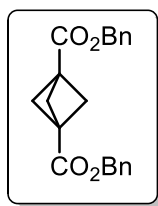
Стадія 2: декарбоксилуюче борилування. Неочищений *N*-оксифталімідний естер **2.22** (100.1 г, 0.29 моль, 1.0 екв.) та B₂Cat₂ (83.0 г, 0.35 моль, 1.2 екв.) розчиняли у DMA (3 л). Суміш дегазували аргоном (5 циклів) та опромінювали у проточному режимі (синій LED 450 нм, об'єм котушки 320 мл, швидкість потоку 10 мл/хв, 50% потужності, загальна потужність діодів 850 Вт, час експозиції 32

хв, температура холодильника $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, температура суміші на виході $16\text{ }^{\circ}\text{C}$). Після завершення фотолізу до суміші додавали Et_3N (88.0 г, 0.87 моль, 3.0 екв.) та пінакол (51.0 г, 0.435 моль, 1.5 екв.) і перемішували протягом ночі. Суміш екстрагували сумішню гексан/ EtOAc 9:1 (5×500 мл), потім гексаном (3×500 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (2×300 мл) та розсолем (300 мл), висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Надлишок пінаколу сублімували у вакуумі. Вихід пінаколового естеру **2.23**: 38.2 г (0.12 моль, 45%, $\sim 85\%$ чистоти).

Стадія 3: конверсія у трифлуороборат. Пінаколовий естер **2.23** (38.2 г, 0.12 моль, 1.0 екв.) розчиняли у суміші $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 8:2 (400 мл) та додавали KHF_2 (25.0 г, 0.32 моль, 2.5 екв.). Суміш перемішували протягом ночі, концентрували та висушували у вакуумі над P_2O_5 (1 мм рт. ст., 24 год). Залишок зтирали у MeOtBu (3 л), осад екстрагували ацетоном у апараті Сокслета протягом 48 год. Екстракт концентрували у вакуумі. Вихід **2.24**: 20.0 г (67%), біла тверда речовина. Т. пл. $264\text{--}265\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3.51 (с, 3H), 1.59 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 170.5, 50.7, 50.4. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -143.5 (с). Елементний аналіз, розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{BF}_3\text{KO}_2$: С 36.23, Н 3.91; знайдено:: С 36.10, Н 4.05.

Д.3.5. Синтез 3-гідрокси-ВСП-кислоти

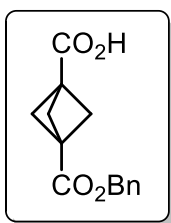
Дибензил біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксилат (**2.25**).



До розчину дикислоти **2.1** (50.00 г, 0.32 моль, 1.0 екв.) та K_2CO_3 (101.79 г, 0.74 моль, 2.3 екв.) у DMF (500 мл) додавали BnBr (120.41 г, 0.70 моль, 2.2 екв.) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі та відфільтровували.

Фільтрат розбавляли водою (1 л) і екстрагували MeOtBu (3 × 300 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (2 × 600 мл) та розсолем (600 мл), висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок зтирали у гексані, осад відфільтровували та промивали гексаном. Вихід: 97.44 г (0.29 моль, 91%), біла тверда речовина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.41–7.28 (м, 10H), 5.15 (с, 4H), 2.39 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 168.7, 135.6, 128.4, 128.1, 127.9, 77.2, 52.7, 37.6. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₂₁H₂₁O₄ 337.1440; знайдено: 337.1445.

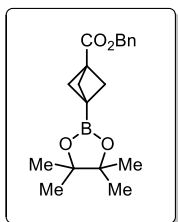
3-((Бензилокси)карбоніл)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (2.26).



До розчину дієстеру **2.25** (25.0 г, 0.074 моль, 1.0 екв.) у сухому THF (680 мл) додавали LiOH·H₂O (2.8 г, 0.067 моль, 0.9 екв.). Суміш нагрівали при 50 °C протягом 72 год, після чого концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли

водою (400 мл) та екстрагували MeOtBu (2 × 300 мл). Водну фазу підкисляли 1 М розчином HCl до pH ~3, осад відфільтровували, промивали водою (100 мл), розчиняли в EtOAc (400 мл), висушували над Na₂SO₄ та концентрували. Вихід: 15.7 г (0.0638 моль, 86%), біла тверда речовина. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 11.65 (шс, 1H), 7.35 (с, 5H), 5.14 (с, 2H), 2.37 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 174.8, 169.1, 135.5, 128.6, 128.3, 128.0, 77.2, 66.5, 52.8, 37.6, 37.5. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₄H₁₄NaO₄ 269.0790; знайдено: 269.0792.

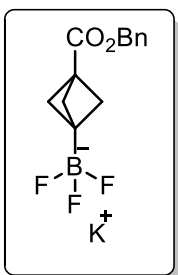
Бензил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)біцикло[1.1.1] пентан-1-карбоксилат (2.28).



N-Оксифталімідний естер кислоти **2.27** одержували з використанням стандартної процедури активації (DIC/DMAP). Неочищений естер **2.27** (7.0 г, 0.0179 моль, 1.0 екв.) та B₂Cat₂ (5.0 г, 0.021 моль, 1.2 екв.) розчиняли у DMA (90 мл),

дегазували аргоном (5 циклів) та опромінювали у проточному режимі (синій LED 450 нм, 15% потужності, температура суміші 35 °C). Після завершення фотолізу додавали Et₃N (5.4 г, 0.0537 моль, 3.0 екв.) та пінакол (3.1 г, 0.026 моль, 1.5 екв.) і перемішували протягом ночі. Суміш екстрагували сумішшю гексан/EtOAc 9:1. Об'єднані органічні фази промивали водою та розсолом, висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Надлишок пінаколу сублімували у вакуумі. Вихід: 3.6 г (0.011 моль, 61%), біла тверда речовина. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.41–7.23 (м, 5H), 5.08 (с, 2H), 2.15 (с, 6H), 1.22 (с, 12H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 169.5, 136.3, 128.6, 128.2, 128.0, 83.7, 65.9, 52.5, 43.1. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₉H₂₆BO₄ 329.1924; знайдено: 329.1918.

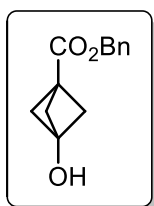
Калієвий (3-((бензилокси)карбоніл)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)трифлуороборат (2.29).



Борний естер **2.28** (10.0 г, 0.03 моль, 1.0 екв.) розчиняли у суміші MeOH/H₂O 8:2 (100 мл) та додавали KHF₂ (5.46 г, 0.07 моль, 2.5 екв.). Суміш перемішували протягом ночі, концентрували та висушували над P₂O₅ (1 мм рт. ст., 24 год). Залишок зтирали у MeOtBu (250 мл), осад розчиняли в

ацетоні, розчин декантували та концентрували у вакуумі. Вихід: 7.30 г (0.0237 моль, 79%), біла тверда речовина. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 7.42–7.24 (м, 5H), 5.03 (с, 2H), 1.64 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): δ 169.9, 136.6, 128.5, 127.9, 127.7, 64.7, 50.5. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): δ –143.0 (с). Елементний аналіз, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BF}_3\text{KO}_2$: С 50.67, Н 4.25; знайдено: С 50.50, Н 4.35.

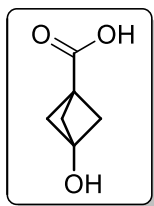
Бензил 3-гідроксибіцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (2.30).



До розчину KH_2PO_4 (15.92 г, 0.117 моль, 3.0 екв.) та трифлуороборату **2.29** (12.00 г, 0.039 моль, 1.0 екв.) у суміші $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 2:3 (400 мл) по краплинах додавали H_2O_2 (30% водн. розчин, 44.21 г, 0.390 моль, 10.0 екв.) при 0 °С. Суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розбавляли водою (400 мл) та екстрагували MeOtBu (2 $\times$ 300 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (500 мл) та насиченим розчином NaHSO_3 (500 мл), висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Сирий продукт очищували фільтруванням через шар SiO_2 (елюент: гексан/ MeOtBu 1:1). Вихід: 3.0 г (0.0137 моль, 35%), біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.39–7.17 (м, 5H), 5.36 (с, 1H), 5.10 (с, 2H), 2.21 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 170.4, 135.4, 128.3, 128.0, 127.7, 66.3, 61.8, 55.3, 30.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ 241.0841; знайдено: 241.0833.

3-Гідроксибіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (2.31).



До розчину бензилового естеру **2.30** (3.0 г, 0.0137 моль, 1.0 екв.) у MeOH (50 мл) додавали 10% Pd/C (0.25 г, 0.1 екв.). Суміш гідрували в атмосфері Гідрогену (гумова кулька) при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор

відфільтровували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Вихід: 1.3 г (0.01 моль, 74%), біла тверда речовина. Т. пл. 98–99 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12.25 (шс, 1H), 6.40 (шс, 1H), 1.98 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): δ 171.5, 61.7, 54.9, 30.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$ 129.0552; знайдено: 129.0543.

Д.4. Експериментальна частина до розділу 3

Д.4.1. Синтез вихідних сульфінатних солей

Загальна процедура 3J. Відновлення сульфонілхлоридів до натрієвих сульфінатів (малий масштаб).

Одержували за модифікованою літературною методикою. До розчину сульфіту натрію (1.26 г, 10.0 ммоль, 2.0 екв.) та гідрокарбонату натрію (840 мг, 10.0 ммоль, 2.0 екв.) у воді (5.0 мл) додавали сульфонілхлорид (5.00 ммоль, 1.0 екв.). Суспензію нагрівали при 80 °С протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури воду упарювали. Одержаний твердий залишок перемішували з EtOH (5 мл) протягом 30 хв при 40 °С, відфільтровували та промивали теплим EtOH (3 × 10 мл). Об'єднані етанольні промивки концентрували у вакуумі з отриманням натрієвої сульфінатної солі.

Загальна процедура 3K. Відновлення сульфонілхлоридів до натрієвих сульфінатів (великий масштаб).

До розчину сульфіту натрію (62.00 г, 0.49 моль, 2.00 екв.) у воді (500 мл) додавали сульфонілхлорид (0.245 моль, 1.00 екв.) однією порцією та гідрокарбонат натрію (41.00 г, 0.49 моль, 2.00 екв.) трьома порціями при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 80 °С протягом 24 год. Після охолодження суміш концентрували на ротаційному випаровувачі (30–15 мм рт. ст., 50–80 °С) та висушували у вакуумі (2.0–0.1 мм рт. ст., 80 °С) над P_2O_5 до залишкового вмісту води <0.1–0.2 мол.%. Одержаний твердий продукт промивали сухим гарячим етанолом (60–70 °С, 10 × 100 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі (30–15 мм рт.

ст., 40–50 °C) та висушували при зниженому тиску (2.0–0.1 мм рт. ст., 80 °C) з отриманням натрієвої сульфінатної солі.

Д.4.2. Загальні процедури галосульфонілювання

Загальна процедура 3А. (Гет)арилсульфоніл-ВСР-йодиди (in situ з ДІН).

До суспензії 1,3-дйод-5,5-диметилгідантоїну (ДІН; 78.4 мг, 0.20 ммоль, 1.0 екв.) у CH_2Cl_2 (0.80 мл) при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ (охолодження сумішшю лід/сіль) по краплинах додавали розчин натрієвого сульфінату (0.50 мл, 0.50 ммоль, 1.0 М у H_2O , 2.5 екв.). Суміш інтенсивно перемішували протягом 2 хв (суспензія набуває блідо-жовтого забарвлення), після чого додавали розчин [1.1.1]пропелану **2.12** (0.27 мл, 0.20 ммоль, 0.75 М в Et_2O , 1.0 екв.). Реакційну суміш перемішували при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 2 хв, після чого обробляли ультразвуком (5 с, кімнатна температура) для забезпечення повного змішування. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.50 мл), біфазну суміш переносили у H_2O (2 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3×2 мл). Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі. Залишок очищували фільтруванням через силікагель (промивання пентаном, потім елюювання сумішшю EtOAc /пентан 2:3).

Загальна процедура 3В. Модифікація процедури 3А при $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (електронодефіцитні сульфінати).

До суспензії ДІН (78.4 мг, 0.20 ммоль, 1.0 екв.) у CH_2Cl_2 (0.80 мл) при $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (охолодження сумішшю MeCN /сухий лід) по краплинах додавали розчин натрієвого сульфінату (0.50 мл, 0.50 ммоль, 1.0 М у DMF , 2.5 екв.). Суміш інтенсивно перемішували 2 хв, додавали розчин пропелану **2.12** (0.27 мл, 0.20 ммоль, 0.75 М в Et_2O , 1.0 екв.) та перемішували при $-40\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 20 хв. Суміш обробляли ультразвуком (5 с), перемішували при $0\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 10 хв, після чого реакцію зупиняли насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.50 мл). Біфазну суміш переносили у H_2O (2 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (2×2 мл). Об'єднані органічні фази промивали розчином LiCl (5%, 5×2 мл) та концентрували у вакуумі.

Залишок очищували фільтруванням через силікагель (промивання пентаном, елюювання сумішшю EtOAc/пентан 2:3).

Загальна процедура 3С. (Гет)арилсульфоніл-ВСР-броміди (in situ з DBH).

До суспензії 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBH; 57.1 мг, 0.20 ммоль, 1.0 екв.) в Et₂O (0.20 мл) при кімнатній температурі (20 °С) по краплинах додавали розчин натрієвого сульфінату (0.50 мл, 0.50 ммоль, 1.0 М у Н₂О, 2.5 екв.). Суміш інтенсивно перемішували 2 хв та додавали розчин пропелану **2.12** (0.29 мл, 0.20 ммоль, 0.69 М в Et₂O, 1.0 екв.). Реакційну посудину закривали, обгортали парафільмом та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год (сульфоніл-ВСР-бромід зазвичай випадає у вигляді білого осаду). Реакцію зупиняли насиченим водним розчином Na₂S₂O₃ (0.3 мл), водну фазу екстрагували СН₂Cl₂ (3 × 2 мл). Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі, а залишок очищували фільтруванням через силікагель.

Загальна процедура 3D. Мультиграмовий масштаб: сульфоніл-ВСР-броміди (in situ з NBS).

До суспензії натрієвого сульфінату (2.2 ммоль, 1.00 екв.) у MeCN (50 мл) при 0 °С в атмосфері Ar додавали *N*-бромсукцинімід (NBS; 0.39 г, 2.2 ммоль, 1.00 екв.) однією порцією. Суміш перемішували 30 хв при 0 °С, після чого додавали розчин пропелану **2.12** (5 мл, 3.3 ммоль, 0.7 М в Et₂O, 1.50 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Розчинник упарювали, а залишок очищували колонковою хроматографією.

Загальна процедура 3Е. Мультиграмовий масштаб: сульфоніл-ВСР-броміди (ізольований RSO₂Br).

До дегазованого аргонном розчину сульфонілброміду (80.00 г, 0.36 моль, 1.00 екв.) в Et₂O (200 мл) однією порцією при кімнатній температурі додавали розчин пропелану **2.12** (700 мл, 0.47 моль, 0.7 М в Et₂O, 1.30 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Розчинник упарювали (30–15 мм рт.

ст., 35 °C), залишок зтирали з пентаном (~1000 мл), відфільтровували та висушували при зниженому тиску (10 мм рт. ст., 35 °C).

Загальна процедура 3F. Алкілсульфоніл-ВСП-йодиди (in situ з BnNMe₃ICl₂).

До суспензії бензилтриметиламоній дихлоройодату (50.5 мг, 0.14 ммоль, 1.4 екв.) у CH₂Cl₂ (0.10 мл) при –5 °C (лід/сіль) по краплинах додавали розчин натрієвого сульфінату (0.20 мл, 0.20 ммоль, 1.0 М у H₂O, 2.0 екв.). Суміш інтенсивно перемішували 2 хв та додавали розчин пропелану **2.12** (0.15 мл, 0.10 ммоль, 0.70 М в Et₂O, 1.0 екв.). Суміш перемішували при –5 °C протягом 2 хв та обробляли ультразвуком (5 с). Реакцію зупиняли насиченим водним розчином Na₂S₂O₃ (0.50 мл), біфазну суміш переносили у H₂O (1 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 2 мл). Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі, а залишок очищували фільтруванням через силікагель.

Загальна процедура 3G. Алкілсульфоніл-ВСП-броміди (in situ з Br₂/Et₃B).

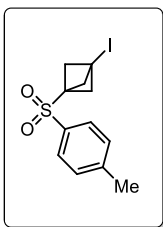
До розчину натрієвого сульфінату (0.10 мл, 0.10 ммоль, 1.0 М у H₂O) у віалці (3 мл), обладнаній магнітним стрижнем та септою, при –5 °C додавали CH₂Cl₂ (0.10 мл), потім по краплинах додавали розчин Br₂ (0.18 мл, 0.18 ммоль, 1.0 М у CH₂Cl₂). Суміш перемішували 2 хв до зникнення забарвлення бром. Додавали розчин пропелану **2.12** (0.15 мл, 0.10 ммоль, 0.70 М в Et₂O), а потім Et₃B (10 мкл, 0.01 ммоль, 1.0 М у гексані, 10 мол.%). Суміш перемішували при –5 °C протягом 2 хв та обробляли ультразвуком (5 с). Реакцію зупиняли насиченим водним розчином Na₂S₂O₃ (0.50 мл), екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 2 мл) та концентрували у вакуумі. Залишок очищували фільтруванням через силікагель.

Примітка. Усі процедури 3A–3G проводили на повітрі (якщо не зазначено інше); прожарювання скляного посуду та використання безводних розчинників не є обов'язковим. Очищення сульфоніл-ВСП-галогенідів фільтруванням через короткий шар силікагелю зазвичай є достатнім. За потреби одержання кристалів,

придатних для рентгеноструктурного аналізу, продукти перекристалізовували із суміші CH_2Cl_2 /пентан при $-18\text{ }^\circ\text{C}$.

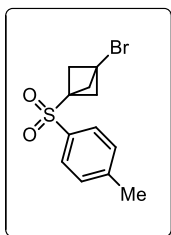
Д.4.3. Арилсульфоніл-ВСП-галогеніди

1-(4-Метилфенілсульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.6-I).

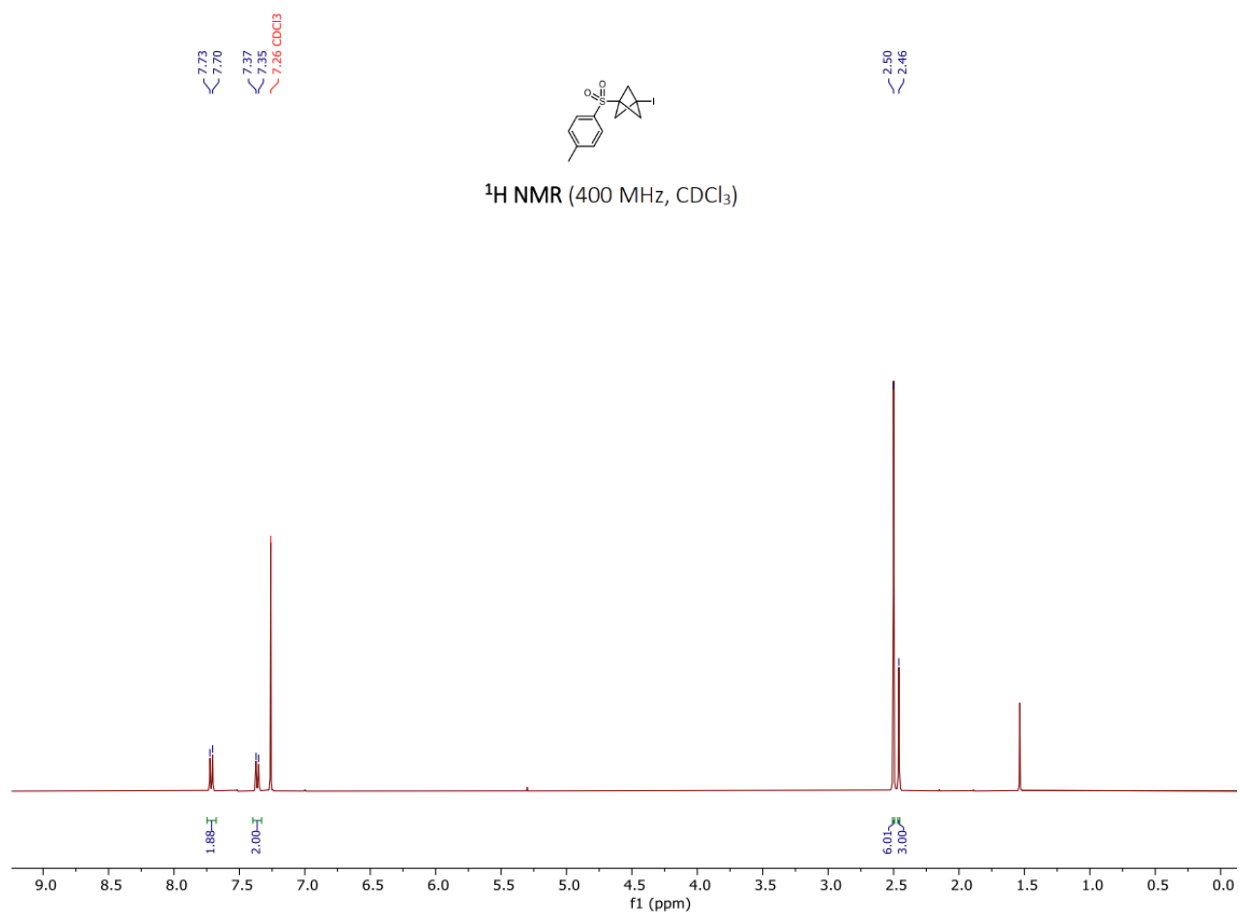
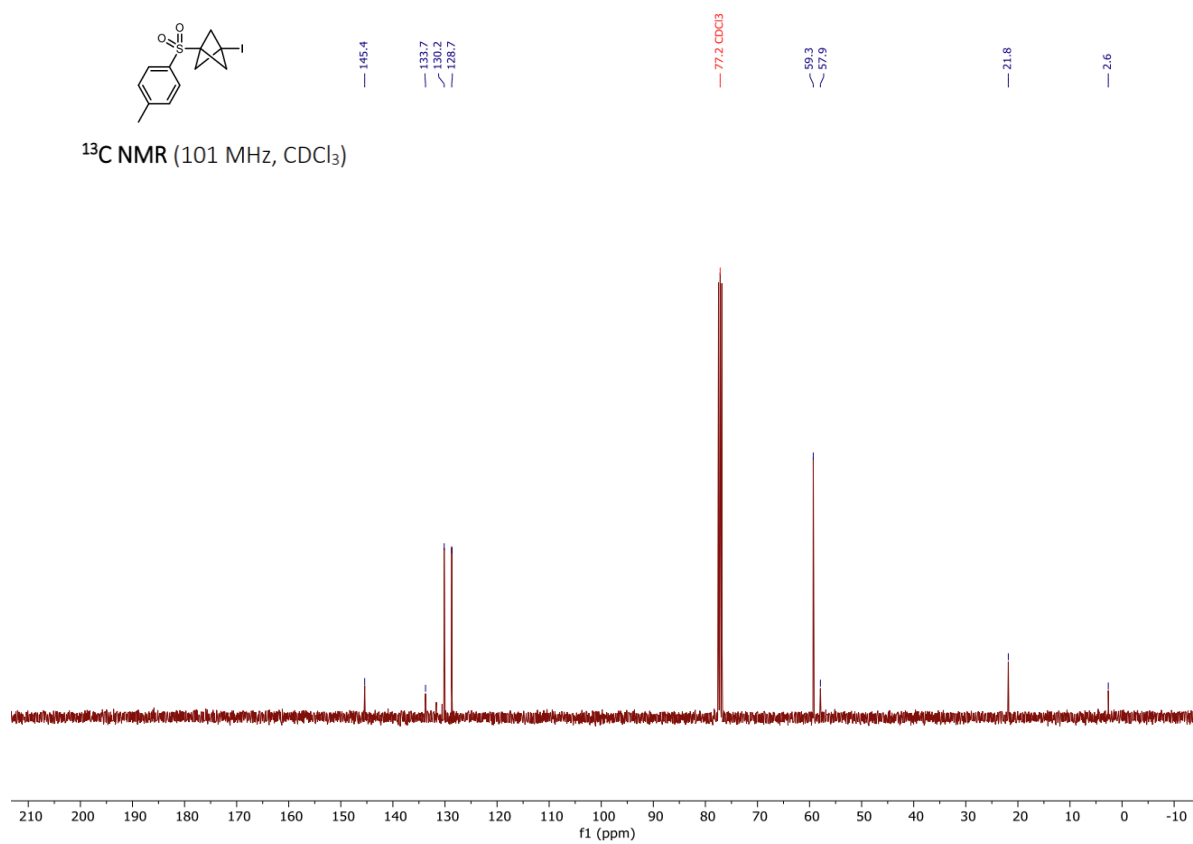


Одержували за загальною процедурою **3А** з натрієвого толуенсульфінату (0.50 мл, 1.0 М у H_2O , 2.5 екв.) та DIH (78.4 мг, 0.20 ммоль). Вихід: 68.8 мг (0.20 ммоль, 99%), біла тверда речовина. Т. пл. $188\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.74$ (EtOAc/пентан 1:9). **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.75–7.68 (м, 2H), 7.38–7.34 (м, 2H), 2.50 (с, 6H), 2.46 (с, 3H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 145.4, 133.7, 130.2, 128.7, 59.3, 57.9, 21.8, 2.6. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{INaS}$ 370.9573; знайдено: 370.9574.

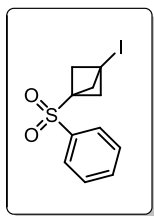
1-(4-Метилфенілсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.6-Br).



(а) Одержували за загальною процедурою **3С** (міліграмовий масштаб) з DBH (57.1 мг, 0.20 ммоль), сульфінату (0.50 мл, 1.0 М) та пропелану **2.12** (0.29 мл, 0.69 М). Сирий продукт очищували фільтруванням через силікагель (елюент: EtOAc/пентан 1:4). Вихід: 60.4 мг (0.199 ммоль, 99%), біла кристалічна речовина. (б) За загальною процедурою **3Е** (мультиграмовий масштаб, ізольований RSO_2Br) вихід становив 1.96 г (6.51 ммоль, 96%). Т. пл. $164\text{--}165\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.38$ (EtOAc/пентан 1:9). **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.75–7.68 (м, 2H), 7.40–7.32 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.44 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 145.4, 133.9, 130.1, 128.6, 58.0, 52.6, 35.4, 21.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2^{81}\text{BrNaS}$ 324.9691; знайдено: 324.9691.

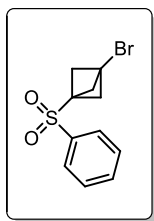


1-(Фенілсульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.2-I).



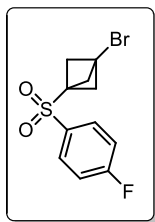
(а) Одержували за загальною процедурою **3А** (міліграмовий масштаб). Вихід становив 64.4 мг (0.193 ммоль, 96%), жовтувато-біла тверда речовина. (б) За модифікованою процедурою **3Е** (декаграмовий масштаб, з ізольованого PhSO₂I): розчин пропелану **2.12** (250 мл, 0.17 моль, 0.7 М в Et₂O, 1.30 екв.) додавали до дегазованого аргонном розчину бензенсульфонілійодиду (35.00 г, 0.13 моль) в Et₂O (200 мл) однією порцією при кімнатній температурі. Суміш перемішували 15 год. Розчинник упарювали, залишок зтирали пентаном (~500 мл) та відфільтровували. Вихід становив 39.00 г (0.11 моль, 91%). Т. пл. 170–171 °С. R_f = 0.32 (EtOAc/пентан 1:9). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃): δ 7.88–7.81 (м, 2H), 7.73–7.64 (м, 1H), 7.63–7.54 (м, 2H), 2.51 (с, 6H). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 136.8, 134.3, 129.5, 128.7, 59.3, 57.9, 2.4. HRMS (ESI) m/z: [M + NH₄]⁺ розраховано для C₁₁H₁₅INO₂S 351.9868; знайдено: 351.9860.

1-(Фенілсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.2-Br).



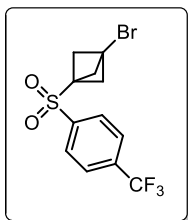
(а) Одержували за загальною процедурою **3С** (міліграмовий масштаб): вихід становив 57.0 мг (0.199 ммоль, 99%). (б) За загальною процедурою **3Е** (декаграмовий масштаб) з PhSO₂Br (80.00 г, 0.36 моль) та пропелану **2.12** (700 мл, 0.47 моль, 0.7 М). Сирий продукт очищували затиранням у пентані (~1000 мл). Вихід становив 96.30 г (0.35 моль, 97%), біла тверда речовина. Т. пл. 159–160 °С. R_f = 0.31 (EtOAc/пентан 1:9). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃): δ 7.88–7.83 (м, 2H), 7.72–7.66 (м, 1H), 7.61–7.57 (м, 2H), 2.46 (с, 6H). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 136.9, 134.3, 129.5, 128.7, 58.1, 52.6, 35.4. HRMS (ESI) m/z: [M + NH₄]⁺ розраховано для C₁₁H₁₅BrNO₂S 305.9986; знайдено: 305.9978.

1-((4-Флуорофеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.9-Br).



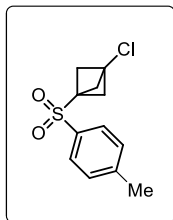
(а) Одержували за загальною процедурою **3C**: вихід становив 61.0 мг (0.20 ммоль, 99%). (б) За загальною процедурою **3E** (грамовий масштаб): вихід становив 33.00 г (0.13 моль, 98%). Т. пл. 163–164 °С. $R_f = 0.45$ (EtOAc/пентан 1:9). **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 7.90–7.84 (м, 2H), 7.31–7.23 (м, 2H), 2.46 (с, 6H). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 166.3 (д, $^1J_{CF} = 257.7$ Гц), 133.0 (д, $^3J_{CF} = 3.2$ Гц), 131.5 (д, $^2J_{CF} = 9.6$ Гц), 117.0 (д, $^2J_{CF} = 22.8$ Гц), 58.0, 52.7, 35.2. **¹⁹F ЯМР** (377 МГц, CDCl₃): δ –102.3. **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для C₁₁H₁₁⁸¹BrFO₂S 306.9627; знайдено: 306.9624.

1-((4-(Трифлуорометил)феніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.11-Br).



(а) Одержували за загальною процедурою **3D** (in situ з NBS): вихід становив 0.41 г (1.15 ммоль, 61%). (б) За загальною процедурою **3E** (ізолюваний RSO₂Br): вихід становив 1.16 г (3.27 ммоль, 95%), рожева тверда речовина. Т. пл. 139–140 °С. $R_f = 0.76$ (гексан/EtOAc 7:3). **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 8.00 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.86 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.48 (с, 6H). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 140.5, 136.1 (кв, $^2J_{CF_3} = 33.2$ Гц), 129.3, 126.7 (кв, $^3J_{CF_3} = 3.5$ Гц), 123.1 (кв, $^1J_{CF_3} = 273.2$ Гц), 58.1, 52.6, 35.0. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, CDCl₃): δ –63.7 (с). **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для C₁₂H₁₁⁸¹BrF₃O₂S 356.9595; знайдено: 356.9593.

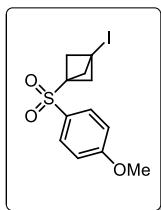
1-(4-Метилфенілсульфоніл)-3-хлоробіцикло[1.1.1]пентан (3.6-Cl).



Вихід: 15.9 мг (0.31 ммоль, 31%). $R_f = 0.67$ (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** ν_{max}/cm^{-1} (плівка): 2981, 1596, 1311, 1293, 1188, 1143, 811, 672. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7.76–7.69 (м, 2H), 7.41–7.33 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.38 (с, 6H). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃):

δ 145.4, 134.0, 130.1, 128.7, 57.2, 49.9, 48.6, 21.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ розраховано для $C_{12}H_{13}^{35}ClO_2NaS$ 279.0217; знайдено: 279.0218.

1-((4-Метоксифеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.7-I).

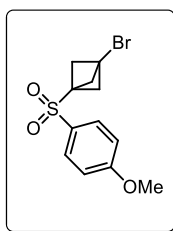


Одержували за загальною процедурою **3А**. Вихід: 72.7 мг (0.199 ммоль, 99%). Т. пл. 164–169 °С. R_f = 0.20 (EtOAc/пентан 1:9).

ІЧ $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 2981, 1593, 1492, 1258, 1163, 1132, 803, 769, 669. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.80–7.72 (м, 2H),

7.06–6.98 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 3.89 (с, 3H), 2.50 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 164.2, 130.8, 128.1, 114.7, 59.3, 58.1, 55.9, 2.7. **HRMS** (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ розраховано для $C_{12}H_{13}IO_2NaS$ 386.9522; знайдено: 386.9521.

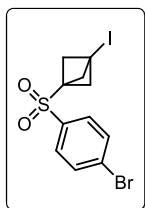
1-((4-Метоксифеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.7-Br).



Вихід: 63.0 мг (0.199 ммоль, 99%) (міліграмовий масштаб) або 97% (грамовий масштаб). Т. пл. 171–172 °С. R_f = 0.20 (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1595, 1495, 1307, 1259, 1177, 1138, 672. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 7.83–7.75 (м, 2H),

7.09–7.01 (м, 2H), 3.90 (с, 3H), 2.45 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 164.3, 130.8, 128.3, 114.7, 58.0, 55.9, 52.8, 35.5. **HRMS** (ESI) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{12}H_{14}^{79}\text{BrO}_2S$ 316.9842; знайдено: 316.9841.

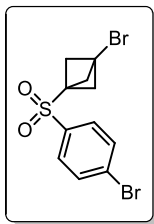
1-((4-Бромфеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.8-I).



Одержували за загальною процедурою **3А**. Вихід: 81.4 мг (1.97 ммоль, 99%). Т. пл. 230 °С. R_f = 0.32 (EtOAc/пентан 1:17). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1574, 1311, 1278, 1202, 1168, 1136, 777. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 7.74–7.71 (м, 2H), 7.71–7.68 (м, 2H),

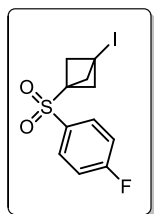
2.51 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 135.8, 132.9, 130.2, 129.9, 59.3, 57.9, 2.0.

1-((4-Бромовеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.8-Br).



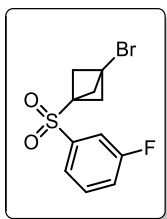
Вихід: 69.4 мг (0.190 ммоль, 95%). Т. пл. 222 °С. $R_f = 0.40$ (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1574, 1387, 1312, 1180, 1141, 755, 644. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.77–7.67 (м, 4H), 2.47 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 135.9, 132.9, 130.1, 129.9, 58.0, 52.6, 35.2.

1-((4-Флуоровеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.9-I).



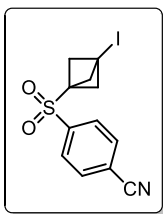
Одержували за загальною процедурою **3В** (–40 °С). Вихід: 35.4 мг (0.101 ммоль, 50%). Т. пл. 168–170 °С. $R_f = 0.25$ (EtOAc/пентан 1:19). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1593, 1314, 1293, 1170, 1137, 820. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 7.89–7.83 (м, 2H), 7.29–7.23 (м, 2H), 2.51 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 166.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 257.3$ Гц), 132.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц), 131.6 (д, $^3J_{\text{CF}} = 9.7$ Гц), 117.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$ Гц), 59.3, 58.0, 2.1. **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (377 МГц, CDCl_3): δ –102.4.

1-((3-Флуоровеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.10-Br).



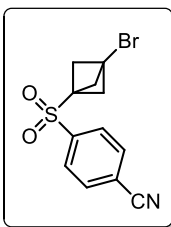
Вихід: 1.22 г (4.00 ммоль, 96%) (грамовий масштаб). Т. пл. 146–147 °С. $R_f = 0.67$ (гексан/EtOAc 7:3). **^1H ЯМР** (500 МГц, CDCl_3): δ 7.65 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.62–7.53 (м, 2H), 7.40 (тд, $J = 8.2, 2.4$ Гц, 1H), 2.48 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, CDCl_3): δ 162.7 (д, $^1J_{\text{CF}} = 253.4$ Гц), 138.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 6.5$ Гц), 131.5 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.6$ Гц), 124.5 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц), 121.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.2$ Гц), 116.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 24.2$ Гц), 58.1, 52.5, 35.1. **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (376 МГц, CDCl_3): δ –109.0. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^{81}\text{BrFNO}_2\text{S}$ 323.9892; знайдено: 323.9885.

1-((4-Ціанофеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.13-I).



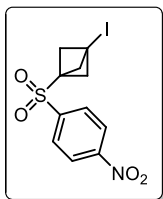
Одержували за загальною процедурою **3А**. Вихід: 40.6 мг (0.113 ммоль, 57%). Т. пл. 234 °С. $R_f = 0.17$ (EtOAc/пентан 1:17). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1311, 1293, 1201, 1168, 1135, 844. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 8.02–7.94 (м, 2H), 7.93–7.85 (м, 2H), 2.53 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 141.1, 133.3, 129.4, 118.2, 117.0, 59.3, 57.7, 1.4.

1-((4-Ціанофеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.13-Br).



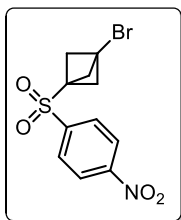
Вихід: 38.5 мг (0.123 ммоль, 62%). $R_f = 0.10$ (EtOAc/пентан 1:17). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2981, 1583, 1465, 1311, 1275, 1204, 1184, 1141, 881. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 8.01–7.97 (м, 2H), 7.92–7.87 (м, 2H), 2.48 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 141.2, 133.3, 129.4, 118.3, 117.0, 58.1, 52.5, 34.9.

1-((4-Нітрофеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.12-I).



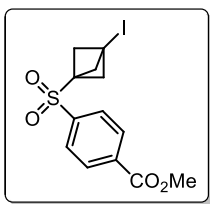
Одержували за загальною процедурою **3В**. Вихід: 33.4 мг (0.0854 ммоль, 43%). Т. пл. 240 °С. $R_f = 0.57$ (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1385, 1166, 1151, 669. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 8.44–8.41 (м, 2H), 8.07–8.04 (м, 2H), 2.54 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 151.3, 142.6, 130.2, 124.7, 59.3, 57.7, 1.3.

1-((4-Нітрофеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.12-Br).



Вихід: 90%. Т. пл. 221 °С. $R_f = 0.57$ (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1759, 1538, 1352, 1308, 1205, 1181, 1143, 736, 669. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 8.48–8.40 (м, 2H), 8.11–8.03 (м, 2H), 2.50 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 151.3, 142.6, 130.2, 124.7, 58.1, 52.6, 34.9.

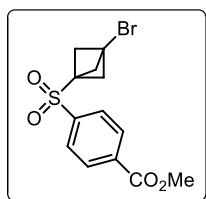
Метил 4-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)бензоат (3.14-I).



Одержували за загальною процедурою **3В**. Вихід: 9.0 мг (0.024 ммоль, 12%). $R_f = 0.30$ (EtOAc/пентан 1:4). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1723, 1170, 1150. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 8.23 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.98 (с, 3H), 2.52 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 165.5, 140.7, 135.5, 130.6, 128.8, 59.3, 57.8, 53.0, 1.9. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_4\text{SNa}$ 414.9472; знайдено: 414.9471.

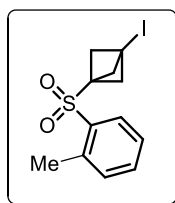
Метил 4-((3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)бензоат (3.14-Br).



Вихід: 60 мг (0.17 ммоль, 87%). $R_f = 0.28$ (EtOAc/пентан 1:4). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1730, 1277, 1181. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 8.23 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.93 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.98 (с, 3H), 2.47 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 165.5, 140.7,

135.5, 130.6, 128.8, 58.1, 53.0, 52.6, 35.1.

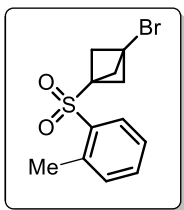
1-((2-Метилфеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.15-I).



Одержували за загальною процедурою **3А**. Вихід: 61.0 мг (0.175 ммоль, 88%). Т. пл. 130 °С. $R_f = 0.53$ (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1303, 1292, 1203, 1162, 1139, 1122, 856, 689, 615. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.91 (дд, $J = 7.9, 1.4$ Гц, 1H),

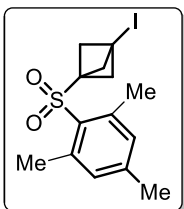
7.53 (~тд, $J = 7.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.38 (~ддт, $J = 7.9, 1.2, 0.6$ Гц, 1H), 7.36–7.32 (м, 1H), 2.64 (с, 3H), 2.54 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 139.2, 135.0, 134.3, 133.0, 131.1, 127.0, 59.5, 58.3, 21.0, 2.3. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IO}_2\text{S}$ 348.9754; знайдено: 348.9754.

1-((2-Метилфеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.15-Br).



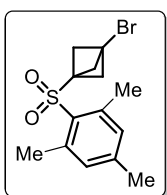
Вихід: 19.6 мг (0.0651 ммоль, 33%). Т. пл. 105 °С. $R_f = 0.29$ (EtOAc/пентан 1:4). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1473, 1305, 1181, 1168, 1147, 652. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (дд, $J = 7.9, 1.4$ Гц, 1H), 7.54 (тд, $J = 7.5, 1.4$ Гц, 1H), 7.38 (дкв, $J = 8.0, 1.2, 0.6$ Гц, 1H), 7.34 (ддт, $J = 7.6, 1.4, 0.6$ Гц, 1H), 2.65 (с, 3H), 2.49 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 139.2, 135.1, 134.3, 133.0, 131.1, 127.0, 58.2, 53.0, 35.1, 21.0.

1-((2,4,6-Триметилфеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.16-I).



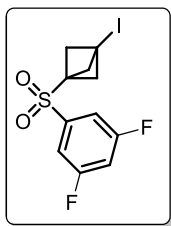
Одержували за загальною процедурою **3A**. Вихід: 49.7 мг (0.132 ммоль, 66%). Т. пл. 180–182 °С. $R_f = 0.35$ (EtOAc/пентан 1:19). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2976, 1602, 1310, 1193, 1165, 1132, 861, 658. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 6.96 (гепт., $J = 0.7$ Гц, 2H), 2.59–2.58 (м, 6H), 2.57 (с, 6H), 2.31–2.30 (м, 3H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 144.0, 141.0, 132.4, 130.7, 59.4, 58.6, 23.4, 21.2, 2.5. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{IO}_2\text{S}$ 377.0067; знайдено: 377.0067.

1-((2,4,6-Триметилфеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.16-Br).



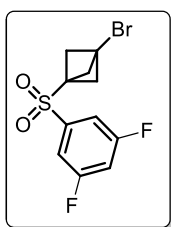
Вихід: 53.6 мг (0.163 ммоль, 82%). Т. пл. 82 °С. $R_f = 0.35$ (EtOAc/пентан 1:19). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1357, 1311, 1167, 1139, 660. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 6.99–6.96 (м, 2H), 2.59 (с, 6H), 2.51 (с, 6H), 2.31 (с, 3H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 144.0, 141.0, 132.5, 130.8, 58.0, 53.2, 35.1, 23.4, 21.2. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{81}\text{BrO}_2\text{NaS}$ 353.0004; знайдено: 353.0005.

1-((3,5-Діфлуорофеніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.17-I).



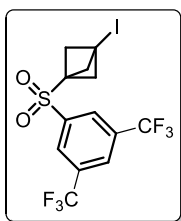
Одержували за загальною процедурою **3В**. Вихід: 51.2 мг (0.138 ммоль, 69%). Т. пл. 180 °С. $R_f = 0.45$ (Et₂O/пентан 2:98). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1592, 1534, 1403, 1371, 1362, 1191, 1171, 989, 781. **¹Н ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 7.42–7.37 (м, 2H), 7.14 (тт, $J = 8.4, 2.4$ Гц, 1H), 2.55 (с, 6H). **¹³С ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 163.1 (дд, $J = 256.7, 11.4$ Гц), 140.2 (т, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Гц), 112.3 (дд, $J = 21.5, 6.5$ Гц), 110.1 (т, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Гц), 59.3, 57.6, 1.4. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (377 МГц, CDCl₃): δ -104.3.

1-((3,5-Діфлуорофеніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.17-Br).



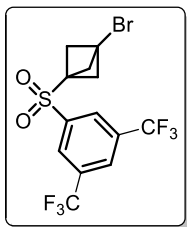
Вихід: 64.0 мг (0.199 ммоль, 99%). Т. пл. 163 °С. $R_f = 0.73$ (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1604, 1441, 1318, 1305, 1201, 1182, 1128, 986, 870, 676. **¹Н ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 7.45–7.35 (м, 2H), 7.15 (тт, $J = 8.4, 2.3$ Гц, 1H), 2.50 (с, 6H). **¹³С ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 163.1 (дд, $J = 256.7, 11.4$ Гц), 140.3 (т, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Гц), 112.3 (дд, $J = 21.8, 6.5$ Гц), 110.1 (т, $^2J_{\text{CF}} = 24.9$ Гц), 58.1, 52.4, 34.9. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, CDCl₃): δ -104.3.

1-((3,5-Біс(трифлуорометил)феніл)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.18-I).



Одержували за загальною процедурою **3А**. Вихід: 64.5 мг (0.137 ммоль, 69%). Т. пл. 125–130 °С. $R_f = 0.75$ (пентан). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2981, 1362, 1334, 1280, 1174, 1136, 1105, 647. **¹Н ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 8.30 (~дп, $J = 1.7, 0.6$ Гц, 2H), 8.19 (~тп, $J = 1.4, 0.7$ Гц, 1H), 2.56 (с, 6H). **¹³С ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 139.9, 133.7 (кв, $^2J_{\text{CF}_3} = 34.9$ Гц), 129.0 (кв, $^3J_{\text{CF}_3} = 3.7$ Гц), 128.0 (квін, $^3J_{\text{CF}_3} = 3.7$ Гц), 122.4 (кв, $^1J_{\text{CF}_3} = 273.6$ Гц), 59.2, 57.7, 1.0. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (377 МГц, CDCl₃): δ -62.9.

1-((3,5-Біс(трифлуорометил)феніл)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1] пентан (3.18-Br).



Вихід: 77.8 мг (0.184 ммоль, 92%). $R_f = 0.93$ (EtOAc/пентан 1:9).

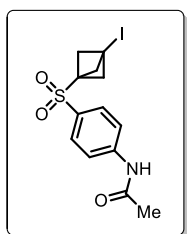
ІЧ $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 2981, 1282, 1279, 1267, 1138, 1107. **^1H**

ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.31–8.30 (м, 2H), 8.20 (тт, $J = 1.5, 0.8$

Гц, 1H), 2.52 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 140.0, 133.7

(кв, $^2J_{\text{CF}_3} = 34.9$ Гц), 129.6–128.7 (м), 128.0 (квін, $^3J_{\text{CF}_3} = 3.6$ Гц), 122.4 (кв, $^1J_{\text{CF}_3} = 273.6$ Гц), 58.1, 52.6, 34.7. **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (377 МГц, CDCl_3): δ –62.9.

***N*-(4-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)феніл)ацетамід (3.26-I).**



Одержували за загальною процедурою **3В**. Вихід: 43%. Т. пл.

136 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1675, 1591, 1532, 1402, 1322, 1309,

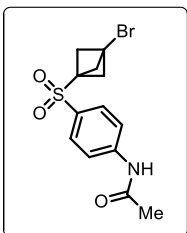
1169, 1134, 730. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 7.80–7.77 (м, 2H),

7.76–7.68 (м, 2H), 7.41 (с, 1H, NH), 2.50 (с, 6H), 2.24 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 168.6, 143.3, 131.3, 130.1, 119.5, 59.3, 58.0, 25.0, 2.4.

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IO}_3\text{NS}$ 391.9808; знайдено: 391.9811.

***N*-(4-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)феніл)ацетамід (3.26-Br).**



Вихід: 46%. Т. пл. 217 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1680, 1591, 1531,

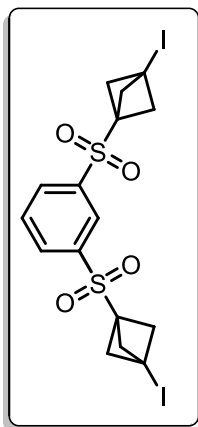
1322, 1184, 1140, 732. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 7.81–7.78

(м, 2H), 7.76–7.70 (м, 2H), 7.38 (с, 1H, NH), 2.45 (с, 6H), 2.25 (с,

3H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 168.6, 143.3, 131.5, 130.1,

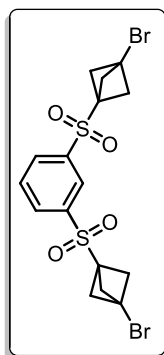
119.5, 58.1, 52.7, 35.4, 25.0. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_3\text{NS}$ 343.9951; знайдено: 343.9953.

1,3-Біс((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)бензен (3.19-I).



Одержували за загальною процедурою **3В**. Вихід: 15.3 мг (0.0259 ммоль, 26%). Т. пл. 246 °С. $R_f = 0.60$ (EtOAc/пентан 2:3). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1537, 1384, 1353, 1308, 1169, 1149, 1137, 649. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 8.31 (дт, $J = 1.8, 0.9$ Гц, 1H), 8.15 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 2H), 7.83 (тд, $J = 7.8, 0.5$ Гц, 1H), 2.53 (с, 12H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 139.1, 133.9, 130.9, 128.9, 59.3, 57.8, 1.3.

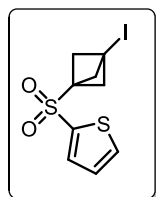
1,3-Біс((3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)бензен (3.19-Br).



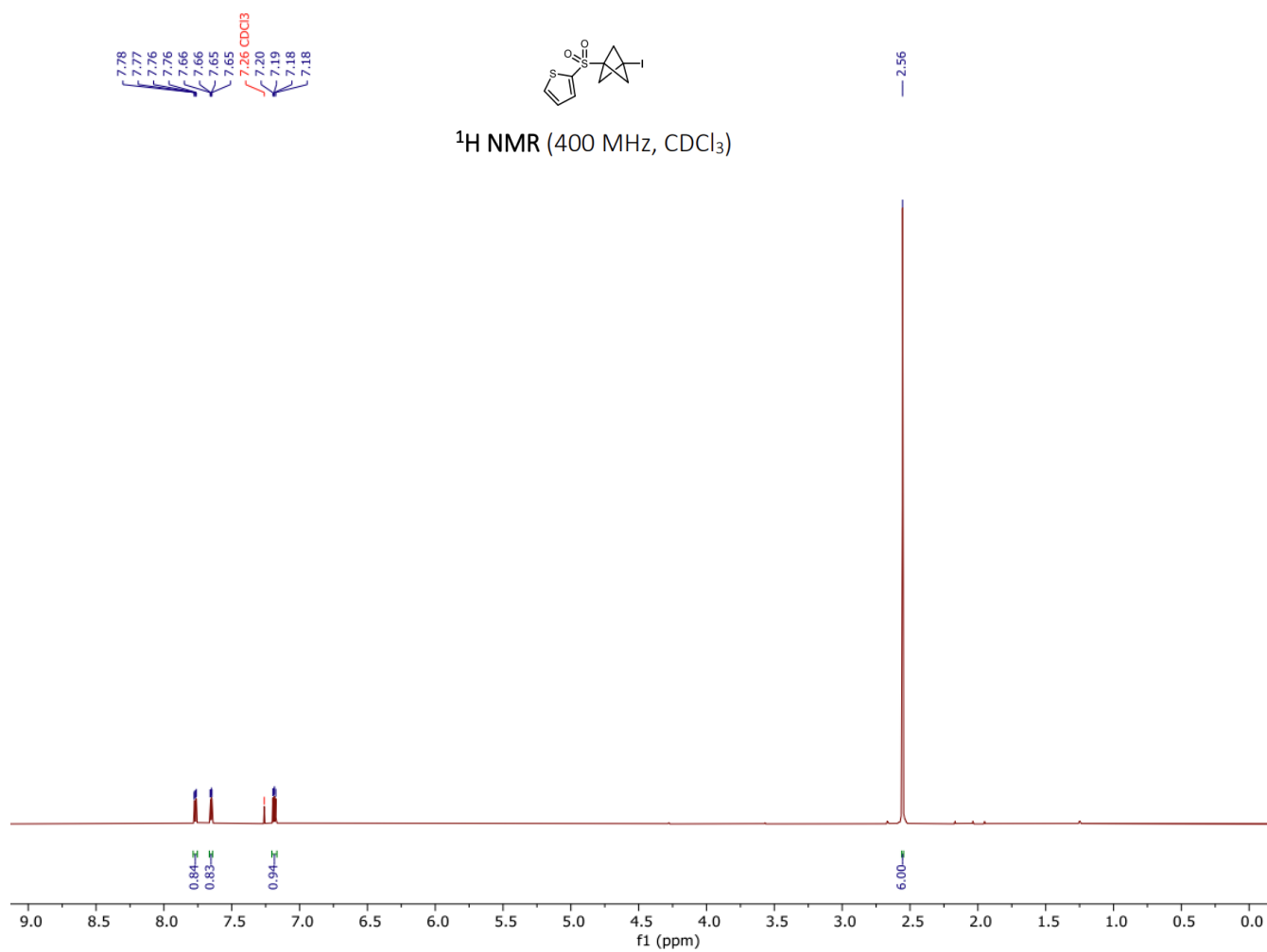
Вихід: 45.6 мг (0.0919 ммоль, 92%). Т. пл. 250–260 °С. $R_f = 0.63$ (EtOAc/пентан 2:3). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1321, 1203, 1181, 1132, 800, 688, 637. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 8.33 (тд, $J = 1.8, 0.5$ Гц, 1H), 8.17 (дд, $J = 8.0, 1.8$ Гц, 2H), 7.85 (тд, $J = 8.0, 0.5$ Гц, 1H), 2.49 (с, 12H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 139.2, 133.9, 131.0, 128.8, 58.1, 52.6, 34.9.

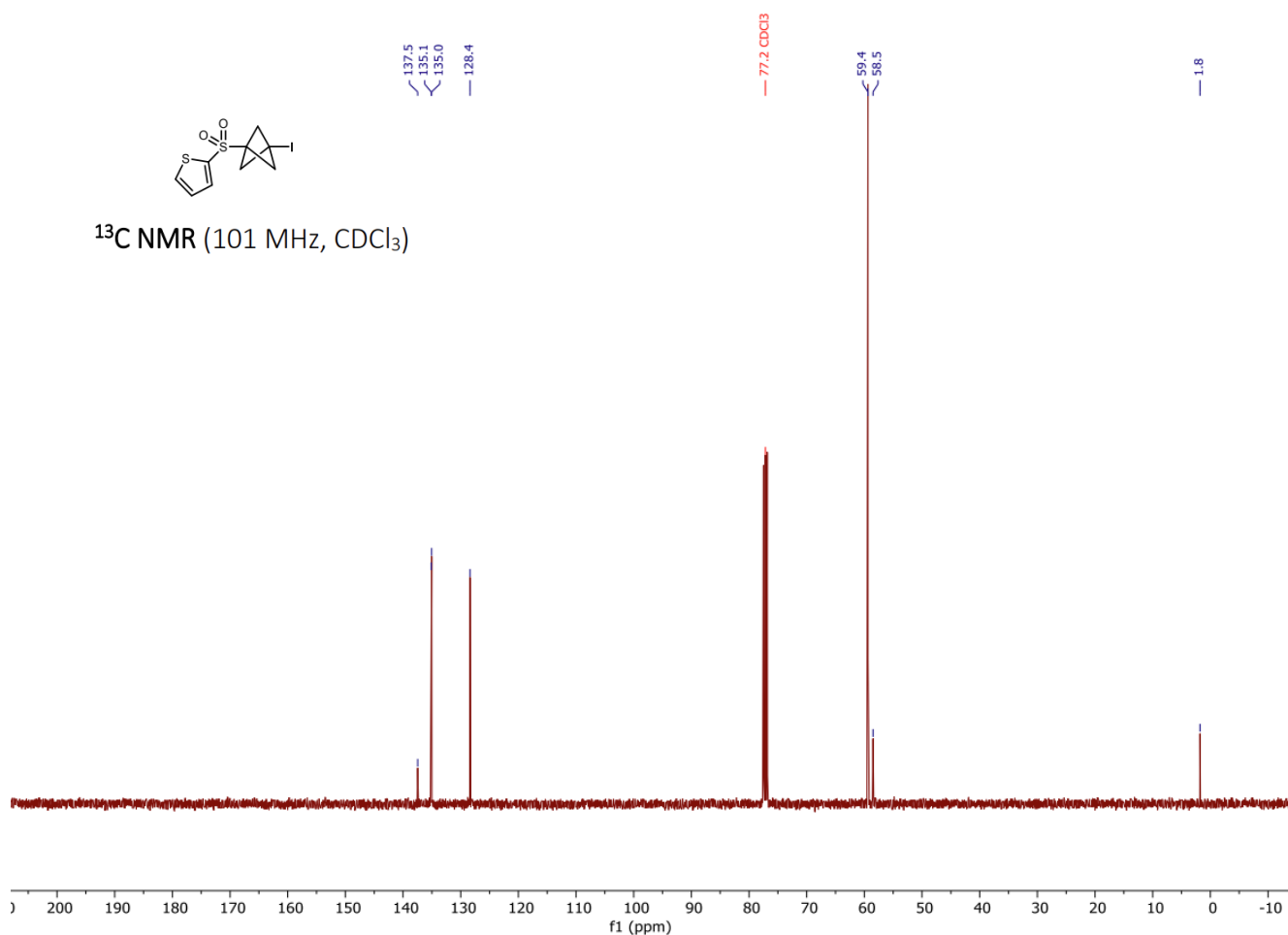
Д.4.4. Гетероарилсульфоніл-ВСП-галогеніди

2-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)тіофен (3.20-I).

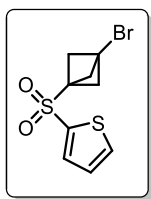


Одержували за загальною процедурою **3А** з натрієвого тіофен-2-сульфінату. Вихід: 27.9 мг (0.0820 ммоль, 82%), біла тверда речовина. $R_f = 0.20$ (EtOAc/пентан 1:17). Т. пл. 182 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1400, 1305, 1199, 1167, 1128, 1017, 868, 856, 741, 616. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.77 (дд, $J = 5.0, 1.3$ Гц, 1H), 7.65 (дд, $J = 3.8, 1.3$ Гц, 1H), 7.19 (дд, $J = 5.0, 3.8$ Гц, 1H), 2.56 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 137.5, 135.1, 135.0, 128.4, 59.4, 58.5, 1.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{IS}_2$ 340.9161; знайдено: 340.9161.





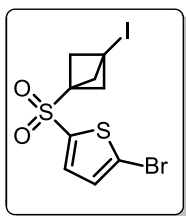
2-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)тіофен (3.20-Br).



Одержували за загальною процедурою **3C**: вихід становив 53.4 мг (0.182 ммоль, 91%). (б) За загальною процедурою **3E** (мультиграмовий масштаб) вихід становив 2.52 г (8.60 ммоль, 98%), бежева тверда речовина. $R_f = 0.20$

(EtOAc/пентан 1:17). Т. пл. 132–133 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1401, 1344, 1202, 1181, 1133, 880, 742, 671, 618. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7.77 (дд, $J = 5.0, 1.3$ Гц, 1H), 7.67 (дд, $J = 3.8, 1.3$ Гц, 1H), 7.20 (дд, $J = 5.0, 3.8$ Гц, 1H), 2.51 (с, 6H). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 137.7, 135.1, 135.0, 128.4, 58.2, 53.3, 35.0. **HRMS** (ESI) m/z : $[M + \text{NH}_4]^+$ розраховано для C₉H₁₃⁷⁹BrNO₂S₂ 311.9551; знайдено: 311.9543.

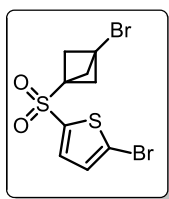
2-Бromo-5-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)тіофен (3.21-I).



Одержували за загальною процедурою **3A**. Вихід: 82.8 мг (0.198 ммоль, 99%), блідо-жовта тверда речовина. $R_f = 0.29$ (EtOAc/пентан 1:17). Т. пл. 169 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1399, 1316, 1201, 1164, 1129, 858, 678, 625. **¹H ЯМР** (600

МГц, CDCl₃): δ 7.41 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 7.16 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 2.57 (с, 6H). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 138.3, 135.3, 131.5, 123.4, 59.4, 58.4, 1.4.

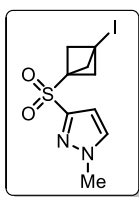
2-Бromo-5-((3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)тіофен (3.21-Br).



Вихід: 74.0 мг (0.20 ммоль, 99%), блідо-жовта тверда речовина. $R_f = 0.28$ (EtOAc/пентан 1:17). Т. пл. 174 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1399, 1316, 1204, 1177, 1136, 870, 679, 628. **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 7.42 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H),

7.17 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), 2.53 (с, 6H). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 138.4, 135.3, 131.5, 123.4, 58.2, 53.3, 34.8.

3-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-1-метилпіразол (3.22-I).

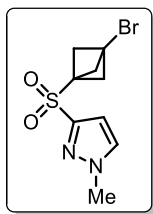


Одержували за загальною процедурою **3A**. Вихід: 32.8 мг (0.0970 ммоль, 92%), блідо-жовта тверда речовина. $R_f = 0.31$ (EtOAc/пентан 2:3). Т. пл. 182 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1521, 1308, 1201, 1169, 1141, 1111, 861, 706, 662. **¹H ЯМР**

(400 МГц, CDCl₃): δ 7.80 (м, 1H), 7.75 (д, $J = 0.7$ Гц, 1H), 3.98 (д, $J = 0.4$ Гц, 3H), 2.55 (с, 6H). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 139.9, 133.2, 119.3, 59.1, 58.5, 40.0, 2.3.

HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для C₉H₁₂IO₂N₂S₂ 338.9659; знайдено: 338.9659.

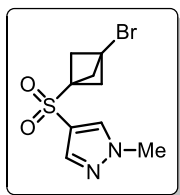
3-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-1-метилпіразол (3.22-Br).



Вихід: 28.7 мг (0.99 ммоль, 99%), біла тверда речовина. $R_f = 0.31$ (EtOAc/пентан 2:3). Т. пл. 145 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1522, 1388, 1310, 1175, 1113, 875, 667. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 7.81 (м, 1H), 7.76 (д, $J = 0.7$ Гц, 1H),

3.98 (д, $J = 0.4$ Гц, 3H), 2.50 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 139.9, 133.2, 119.5, 57.9, 53.2, 40.0, 35.3. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}^{79}\text{BrO}_2\text{N}_2\text{S}_2$ 290.9797; знайдено: 290.9797.

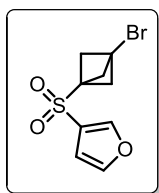
4-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-1-метилпіразол (3.23-Br).



Одержували за загальною процедурою **3D**. Вихід: 0.249 г (0.86 ммоль, 15%), бежева тверда речовина. $R_f = 0.14$ (гексан/EtOAc 7:3). Т. пл. 156–157 °С. **^1H ЯМР** (500 МГц, CDCl_3): δ 7.81 (с, 1H), 7.75 (с, 1H), 3.97 (с, 3H), 2.49 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 139.9, 133.2, 119.4, 57.8, 53.2, 39.9, 35.3. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ 289.9782; знайдено: 289.9785.

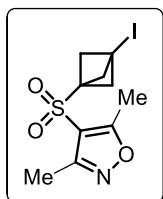
3-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)фуран (3.24-Br).



Вихід: 1.00 г (3.65 ммоль, 57%), білий порошок. $R_f = 0.60$ (гексан/EtOAc 7:3). Т. пл. 138–139 °С. **^1H ЯМР** (500 МГц, CDCl_3): δ 7.99 (с, 1H), 7.56 (т, $J = 1.7$ Гц, 1H), 6.64 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 2.53 (с, 6H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, CDCl_3): δ 147.8,

145.4, 124.9, 109.1, 57.9, 52.8, 35.0.

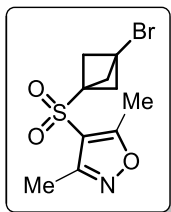
4-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-3,5-диметилізоксазол (3.25-I).



Одержували за загальною процедурою **3A**. Вихід: 23.6 мг (0.0668 ммоль, 33%), біла тверда речовина. $R_f = 0.65$ (EtOAc/пентан 1:9). Т. пл. 144 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2342, 1586, 1408, 1315, 1271, 1183, 1101, 860, 669, 645. **^1H**

ЯМР (600 МГц, CDCl₃): δ 2.63 (с, 3H), 2.58 (с, 6H), 2.39 (с, 3H). **¹³С ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 175.8, 158.4, 113.3, 58.9, 12.8, 11.0, 1.3.

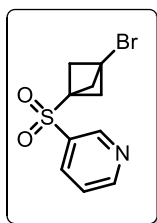
4-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-3,5-диметилізоксазол (3.25-Br).



Вихід: 40.8 мг (0.133 ммоль, 67%), біла тверда речовина. R_f = 0.63 (EtOAc/пентан 1:9). Т. пл. 138–140 °С. **ІЧ** ν_{max}/см⁻¹ (плівка): 2981, 1576, 1407, 1379, 1317, 1271, 1191, 1183, 1166, 1103, 873, 689, 645. **¹Н ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 2.63

(с, 3H), 2.53 (с, 6H), 2.39 (с, 3H). **¹³С ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 175.8, 158.4, 113.5, 57.7, 53.5, 34.7, 12.8, 11.0.

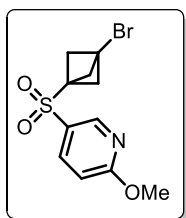
3-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)піридин (3.27-Br).



Одержували за загальною процедурою **3D**. Вихід: 0.108 г (0.375 ммоль, 31%), бежева тверда речовина. R_f = 0.26 (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 165–166 °С. **ІЧ** ν_{max}/см⁻¹ (плівка): 1576, 1568, 1416, 1312, 1184, 1150, 703. **¹Н ЯМР** (600 МГц,

CDCl₃): δ 9.07 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 8.92 (дд, J = 4.9, 1.7 Гц, 1H), 8.15 (ддд, J = 8.1, 2.4, 1.7 Гц, 1H), 7.55 (ддд, J = 8.1, 4.9, 0.9 Гц, 1H), 2.50 (с, 6H). **¹³С ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 154.9, 149.7, 136.4, 133.6, 124.1, 58.0, 52.9, 35.1. **HRMS** (ESI) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₁⁸¹BrNO₂S 289.9667; знайдено: 289.9668.

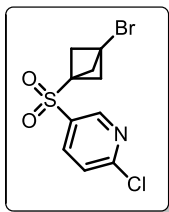
5-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-2-метоксипіридин (3.28-Br).



Одержували за загальною процедурою **3D**. Вихід: 0.25 г (0.786 ммоль, 15%), бежева тверда речовина. R_f = 0.56 (гексан/EtOAc 7:3). Т. пл. 169–170 °С. **¹Н ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.59 (с, 1H), 8.04 (д, J = 7.4 Гц, 1H), 7.07 (д, J =

7.7 Гц, 1H), 3.97 (с, 3H), 2.53 (с, 6H). **¹³С ЯМР** (126 МГц, DMSO-d₆): δ 166.9, 148.5, 138.8, 126.1, 111.8, 57.5, 54.4, 52.3, 36.1. **HRMS** (ESI) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₁H₁₃⁸¹BrNO₃S 319.9779; знайдено: 319.9774.

5-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-2-хлоропіридин (3.29-Br).

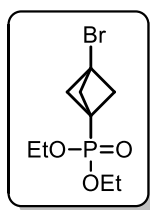


Одержували за загальною процедурою **3D**. Вихід: 0.479 г (1.485 ммоль, 31%), бежева тверда речовина. $R_f = 0.43$ (гексан/EtOAc 7:3). Т. пл. 193–194 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.82 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.07 (дд, $J = 8.3, 2.5$ Гц,

1H), 7.55 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.50 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 157.6, 150.0, 138.7, 132.5, 125.2, 58.0, 52.9, 34.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{81}\text{BrClNO}_2\text{S}$ 323.9284; знайдено: 323.9284.

Д.4.5. Фосфонат-ВСП-галогеніди

Діетил (3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)фосфонат (3.48).

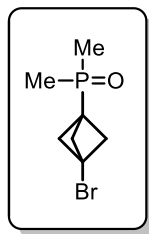


Свіжоприготований [1.1.1]пропелан **2.12** (3000 мл, 2.14 моль, 0.7 М в Et_2O , 1.50 екв.) додавали до дегазованого розчину фосфорилтриброміду (400.00 г, 1.40 моль, 1.00 екв.) в Et_2O (1000 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували 24

год. Конверсія (за даними ^1H та ^{31}P ЯМР): ~60%. Додавали додаткову порцію пропелану (500 мл, 0.25 екв.) та перемішували 3 дні (конверсія ~70%). Суміш повільно додавали до суміші CH_2Cl_2 (3000 мл), EtOH (1500 мл) та Et_3N (865.00 г, 6.00 екв.) при $-(10-5)$ °С за інтенсивного механічного перемішування. Суміш перемішували 3 год при 5 °С та 15 год при кімнатній температурі, після чого концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували дворазовою колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc 2:8). Вихід: 312.0 г (0.94 моль, 80% чистоти за ЯМР, загальний вихід 67%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.14–4.03 (м, 4H), 2.48 (с, 6H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 62.4 (д, $J = 6.4$ Гц), 59.0 (д, $J = 1.5$ Гц), 37.9 (д, $J = 69.0$ Гц), 34.3 (д, $J = 170.1$ Гц), 16.7 (д, $J = 5.9$ Гц). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (202 МГц, CDCl_3): δ 16.2 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}_3\text{P}$

285.0078; знайдено: 285.0078.

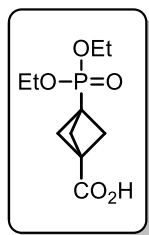
(3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)диметилфосфіноксид (3.49).



Фосфонат **3.48** (2.00 г, 7.00 ммоль, 1.00 екв.) розчиняли у сухому THF (50 мл) та охолоджували до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ під аргоном. По краплинах додавали MeMgCl (3 М у THF, 12 мл, 35.00 ммоль, 5.00 екв.) при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Суміш

перемішували 15 год при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, додавали розчин HCl у діоксані (4 М, 50 мл) та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0:1 $\rightarrow$ 1:4). Вихід: 0.64 г (2.83 ммоль, 41%), бежева тверда речовина. Т. пл. $54\text{--}55\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2.42 (с, 6H), 1.39 (д, $J = 1.6$ Гц, 3H), 1.36 (д, $J = 1.5$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 57.8, 38.4, 37.8, 14.6 (д, $J = 69.4$ Гц). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (202 МГц, DMSO-d_6): δ 32.4 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrOP}$ 222.9887; знайдено: 222.9880.

3-(Діетоксифосфорил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (3.50).

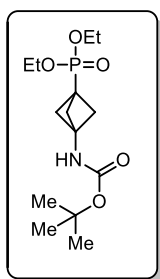


Фосфонат **3.48** (10.00 г, 35.3 ммоль, 1.00 екв.) розчиняли у сухому THF (300 мл) та охолоджували до $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ під аргоном. По краплинах додавали *трет*-BuLi (1.9 М у пентані, 41 мл, 77.00 ммоль, 2.20 екв.). Суміш

перемішували при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв, після чого виливали на сухий лід (300 г). Суміш нагрівали до кімнатної температури та додавали насичений водний розчин NH_4Cl (100 мл). Водну фазу екстрагували МТВЕ (3×100 мл), підкисляли 1 М розчином HCl та екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Залишок висушували від піваленової кислоти у вакуумі (0.1 мм рт. ст., $80\text{ }^{\circ}\text{C}$). Сирий

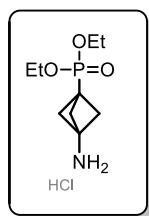
продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт, МТВЕ/CH₃CN). Вихід: 5.54 г (0.022 моль, 63%), бежева тверда речовина. Т. пл. 138–139 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 10.25 (шс, 1H), 4.18–4.01 (м, 4H), 2.31 (с, 6H), 1.31 (т, J = 7.0 Гц, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 171.9 (д, J = 34.7 Гц), 62.3 (д, J = 6.5 Гц), 52.1 (д, J = 2.0 Гц), 41.1 (д, J = 37.3 Гц), 32.1 (д, J = 165.1 Гц), 16.5 (д, J = 5.8 Гц). ³¹P{¹H} ЯМР (202 МГц, CDCl₃): δ 18.9 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₈O₅P 249.0892; знайдено: 249.0883.

трет-Бутил (3-(діетоксифосфорил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)карбамат (3.51).



До розчину кислоти **3.50** (1.00 г, 4.00 ммоль, 1.00 екв.) у сухому толуені (50 мл) додавали Et₃N (0.80 г, 8.00 ммоль, 2.00 екв.) та сухий трет-БуОН (3.00 г, 40.00 ммоль, 10.00 екв.) в атмосфері аргону. Суміш перемішували 30 хв при кімнатній температурі, після чого додавали DPPA (1.15 г, 4.20 ммоль, 1.05 екв.). Суміш нагрівали при 85 °С протягом 15 год. Розчинник концентрували у вакуумі, а сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт, гексан/EtOAc 1:0 → 0:1). Вихід: 0.70 г (2.2 ммоль, 55%), жовте масло. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 5.04 (шс, 1H, NH), 4.12–4.02 (м, 4H), 2.26 (с, 6H), 1.42 (с, 9H), 1.30 (т, J = 7.0 Гц, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 154.8, 80.0, 62.0 (д, J = 6.2 Гц), 53.9, 47.9 (д, J = 54.8 Гц), 29.7, 28.5, 16.7 (д, J = 5.9 Гц). ³¹P{¹H} ЯМР (162 МГц, CDCl₃): δ 21.0 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₄H₂₇NO₅P 320.1627; знайдено: 320.1606.

Діетил (3-амінобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)фосфонат гідрохлорид (3.52).

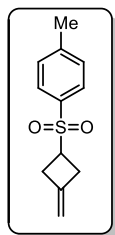


Карбамат **3.51** (0.70 г, 2.20 ммоль) додавали до розчину HCl (~4 М у діоксані, 50 мл). Суміш перемішували 2 год при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок очищували затиранням

у Et₂O та відфільтровували. Осад висушували у вакуумі (0.1 мм рт. ст., 50 °С, 2 год). Вихід: 0.30 г (1.17 ммоль, 53%), біла тверда речовина.

Д.4.6. Продукти функціоналізації

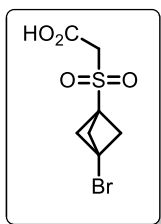
1-Метил-4-((3-метиленциклобутил)сульфоніл)бензен (S2).



exo-Метиленциклобутановий продукт розкриття ВСР-каркаса **S2** спостерігали під час оптимізації реакції [1.1.1]пропелану з TsCl (пункт Д.1.2, таблиця Д.1); спектральні дані наведено для ідентифікації. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.71 (д, J = 8.3 Гц,

2H), 7.40-7.32 (м, 2H), 4.85 (тт, J = 2.8, 2.0 Гц, 2H), 4.37 (квінт, J = 6.8 Гц, 1H), 2.96 (дддд, J = 15.4, 6.8, 4.1, 2.0 Гц, 2H), 2.73-2.61 (м, 2H), 2.46 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 145.3, 129.9, 128.6, 125.1, 107.0, 63.5, 43.2, 43.2, 21.6.

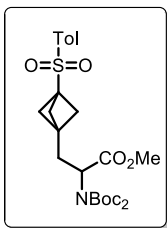
2-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)оцтова кислота (3.46).



Метилсульфоніл-ВСР-бромід **3.30-Br** (30.00 г, 0.133 моль, 1.00 екв.) розчиняли у сухому Et₂O (1000 мл) та охолоджували до −(85–90) °С. По краплинах додавали *n*-BuLi (2.5 М у гексані, 65 мл, 0.16 моль, 1.20 екв.) під

аргоном при тій самій температурі. Суміш перемішували при −85 °С протягом 30 хв, після чого виливали на сухий лід (500 г). Нагрівали до кімнатної температури та додавали H₂O (1000 мл). Водну фазу екстрагували MTBE (3 × 200 мл), підкисляли 1 М розчином HCl (рН ~3) та екстрагували EtOAc (3 × 300 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували затиранням у суміші гексан/MTBE 7:3 (~250 мл). Вихід: 25.80 г (0.095 моль, 72%), бежева тверда речовина. Т. пл. 143–144 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4.03 (с, 2H), 2.72 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 164.7, 59.0, 56.4, 52.7, 34.2. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ розраховано для C₇H₉BrNaO₄S 292.9282; знайдено: 292.9275.

Метил 2-(біс(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3-тозилбіцикло[1.1.1] пентан-1-іл)пропаноат (3.44).

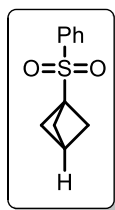


Процедура А (з ВСР-йодиду): Реактор висушували та завантажували ВСР-йодид **3.6-I** (52.1 мг, 0.15 ммоль), метил-2-(біс(Вос)аміно)акрилат (271 мг, 0.90 ммоль), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (4.2 мг, 2.5 мол.%) та безводний

Na₂CO₃ (32 мг, 0.30 ммоль). Реактор закривали PTFE-септою, дегазували та наповнювали аргоном. Суміш розчиняли у MeOH/H₂O (9:1, 1.0 мл). Додавали (Me₃Si)₃SiH (93 мкл, 0.30 ммоль). Розчин дегазували методом заморожування-відкачування (3 цикли) та опромінювали синіми LED-діодами протягом 24 год за інтенсивного перемішування. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 5 мл). Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт, EtOAc/пентан 1:19 → 1:4). Вихід: 79.5 мг (0.152 ммоль, 76%), біла піна. *Процедура В (однореакторна, «one-pot»):* Акрилат (271 мг), Ir-каталізатор (4.2 мг) та Na₂CO₃ (32 мг) розчиняли у MeOH (1.0 мл) та дегазували. При 0 °C додавали пропелан **2.12** (0.21 мл, 0.20 ммоль). В окремому реакторі BnNMe₃ICl (101 мг, 0.290 ммоль) та сульфінат натрію (0.5 мл, 1.0 М у H₂O) змішували у CH₂Cl₂ протягом 2 хв, після чого переносили канюлею до основної реакційної суміші. Додавали (Me₃Si)₃SiH та опромінювали синіми LED-діодами протягом 18 год. Вихід: 76.7 мг (0.147 ммоль, 73%), біла тверда речовина. R_f = 0.25 (EtOAc/пентан 1:9). **ІЧ** ν_{max}/см⁻¹ (плівка): 2981, 1747, 1700, 1368, 1312, 1149, 1128, 732, 667. **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 7.70 (2H, д, J = 8.1 Гц), 7.32 (2H, д, J = 8.1 Гц), 4.82 (1H, дд, J = 9.7, 4.7 Гц), 3.67 (3H, с), 2.43 (3H, с), 2.35 (1H, дд, J = 15.3, 4.7 Гц), 2.12 (1H, дд, J = 15.3, 9.7 Гц), 1.95–1.88 (6H, м), 1.43 (18H, с, Вос). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 170.9, 152.0, 144.6, 134.1, 129.8, 128.8, 83.6, 56.0, 52.5, 51.6, 51.1, 37.5, 31.1, 28.1, 21.7. **HRMS** (ESI⁺) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₂₆H₃₇O₈NNaS⁺ 546.2132; знайдено: 546.2127. **Рентгеноструктурний аналіз.** Кристалічна система: моноклінна,

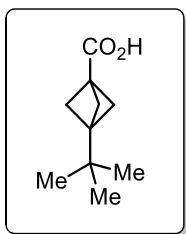
просторова група $P2_1/n$. Параметри комірки: $a = 19.4393(4) \text{ \AA}$, $b = 11.5541(2) \text{ \AA}$, $c = 28.8409(7) \text{ \AA}$; $\beta = 104.915(2)^\circ$; $V = 6259.5(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$; $\rho = 1.272 \text{ г/см}^3$. $R_1 = 0.0526$, $wR_2 = 0.1269 [I > 2\sigma(I)]$. CCDC 2206275.

1-(Фенілсульфоніл)біцикло[1.1.1]пентан (3.45).



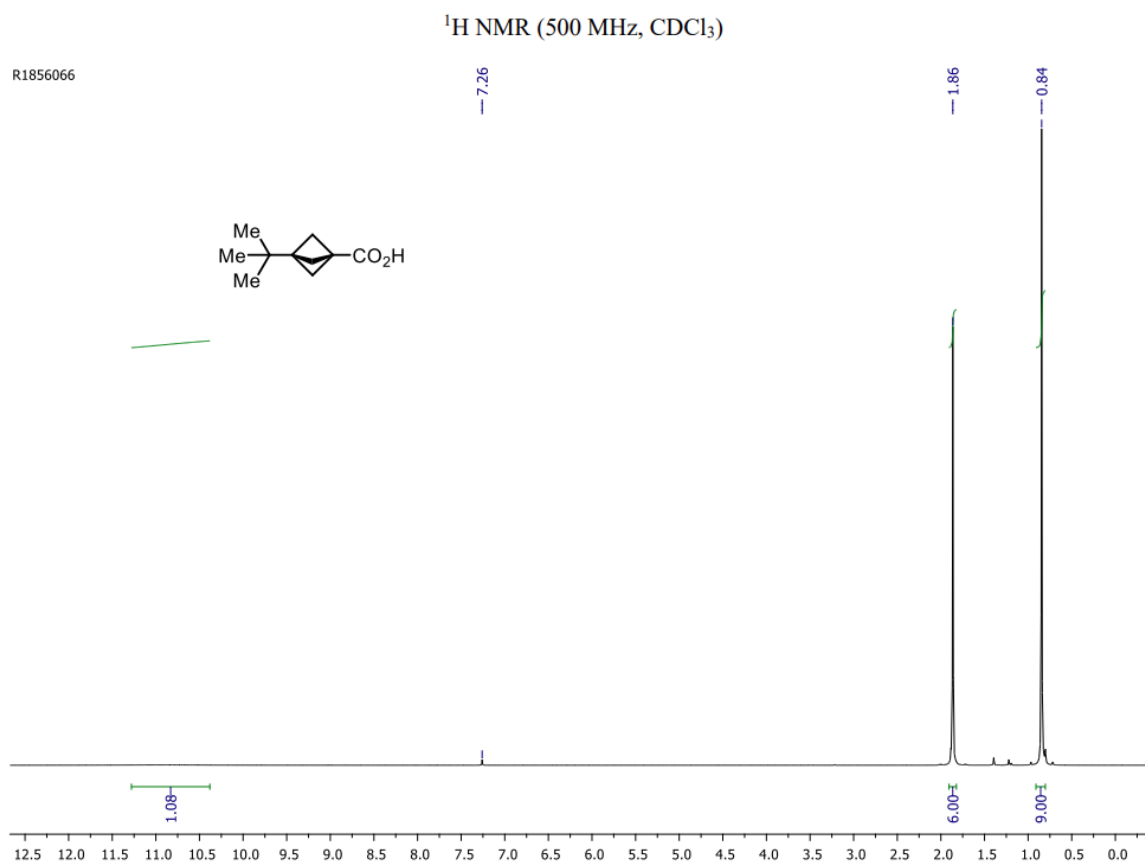
ВСР-йодид **3.2-I** (3.39 г, 10.00 ммоль, 1.00 екв.) розчиняли у сухому толуені (100 мл) та дегазували аргоном. Додавали Bu_3SnH (8.80 г, 30.00 ммоль, 3.00 екв.) та AIBN (0.16 г, 0.10 ммоль, 10 мол.%). Суміш нагрівали при 115°C протягом 15 год. Після охолодження додавали CCl_4 (14 г, 90.00 ммоль, 9.00 екв.) та додаткову порцію AIBN (0.16 г). Суміш знову нагрівали при 115°C протягом 15 год. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ EtOAc 7:3). Вихід: 1.00 г (0.48 ммоль, 48%), безбарвне масло. **^1H ЯМР** (500 МГц, CDCl_3): δ 7.85 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.65 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.56 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.72 (с, 1H), 2.07 (с, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (126 МГц, CDCl_3): δ 137.0, 133.7, 129.2, 128.8, 55.2, 50.5, 26.9. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}$ 209.0636; знайдено: 209.0626.

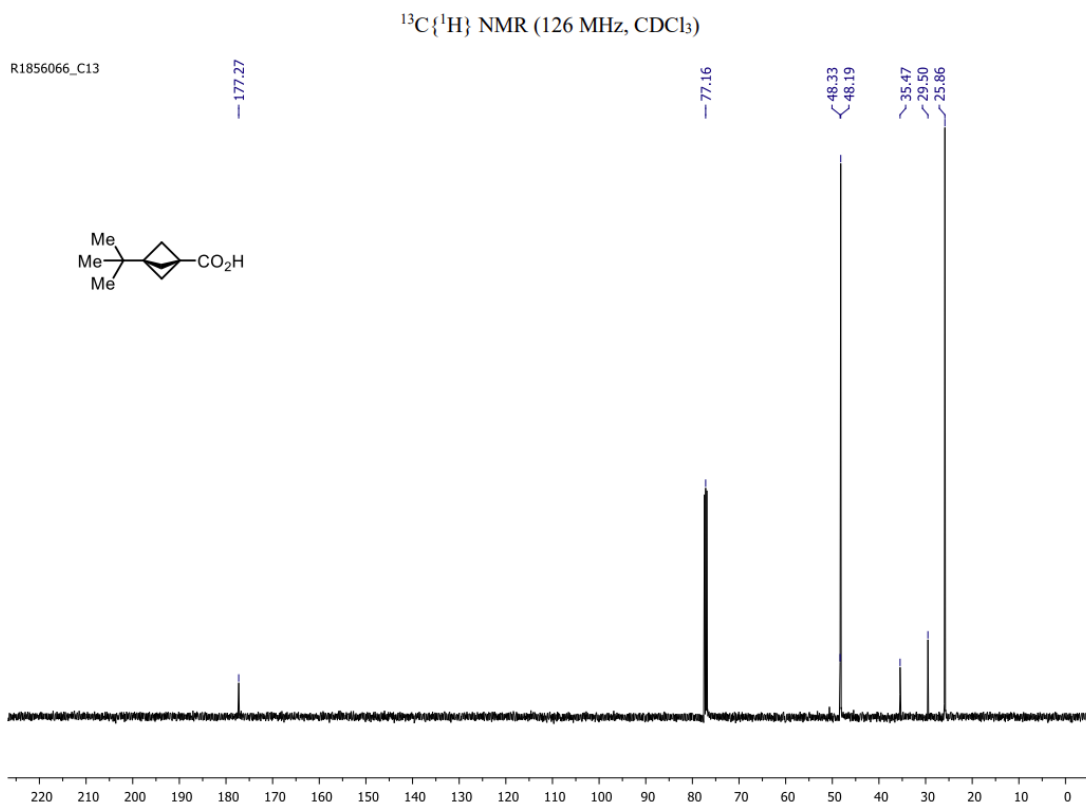
3-(*трет*-Бутил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (3.47).



Прямий синтез: До розчину [1.1.1]пропелану **2.12** (400 мл, 0.43 моль, $\sim 1.1 \text{ M}$ в Et_2O , приготованого з PhLi) по краплинах додавали *трет*- BuLi (250 мл, 0.45 моль, 1.10 екв., 1.9 M у пентані) при -85°C під аргоном. Суміш перемішували 30 хв при -85°C , потім виливали на сухий лід ($\sim 1000 \text{ г}$). Нагрівали до кімнатної температури та додавали H_2O (1000 мл). Екстрагували МТБЕ ($3 \times 500 \text{ мл}$). Водну фазу підкисляли 1 M розчином HCl до $\text{pH} \sim 2$ та екстрагували МТБЕ ($5 \times 300 \text{ мл}$). Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 та

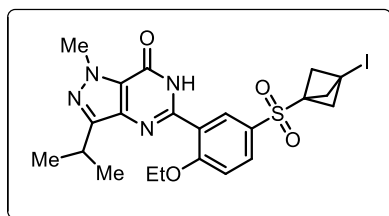
концентрували при зниженому тиску. Піваленову кислоту відганяли за зниженого тиску (0.1 мм рт. ст., 80 °С, 10 год). Сирий продукт очищували затиранням у гексані. Вихід: 63.00 г (0.37 моль, 87%), бежева тверда речовина. Т. пл. 185–186 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 10.88 (шс, 1H), 1.86 (с, 6H), 0.84 (с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 177.3, 48.3, 48.2, 35.5, 29.5, 25.9. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M – H][–] розраховано для C₁₀H₁₅O₂ 167.1072; знайдено: 167.1071.





Д.4.7. Фармацевтичні та агрохімічні сульфоніл-ВСР-галогеніди

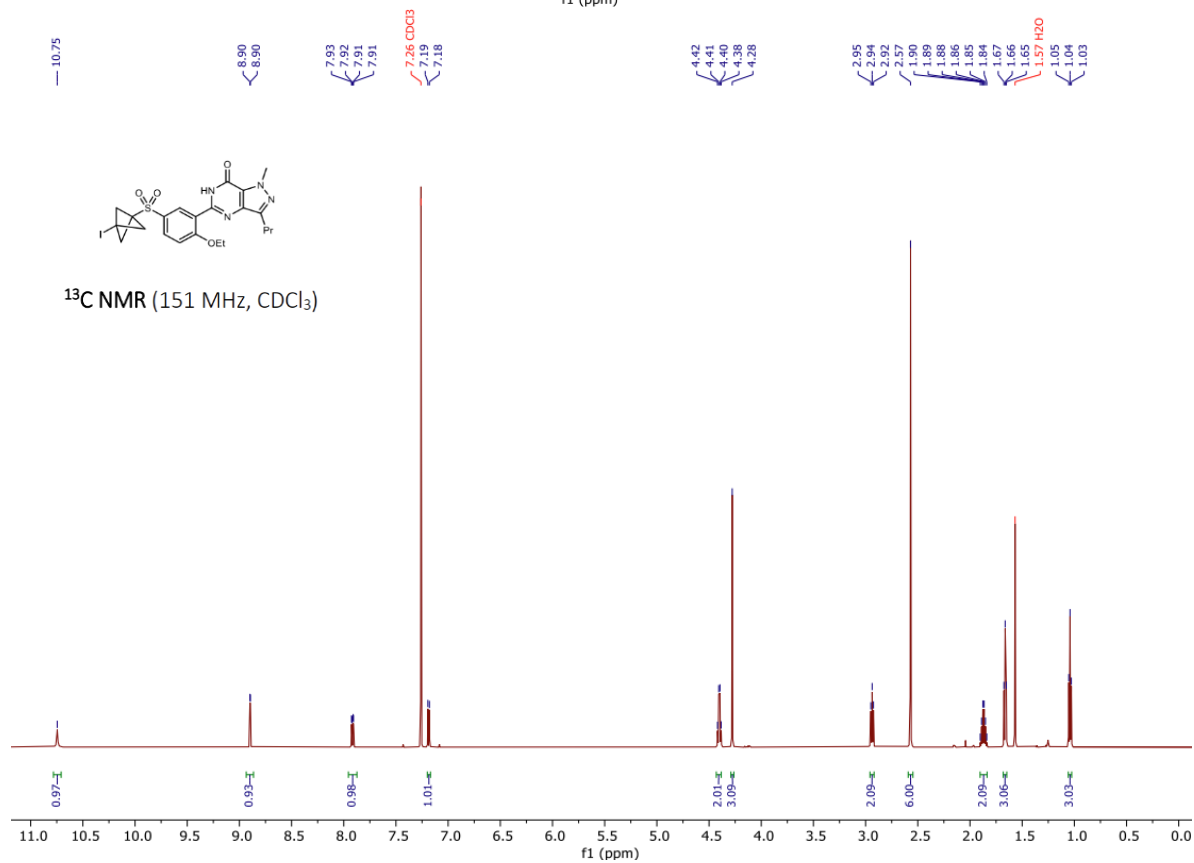
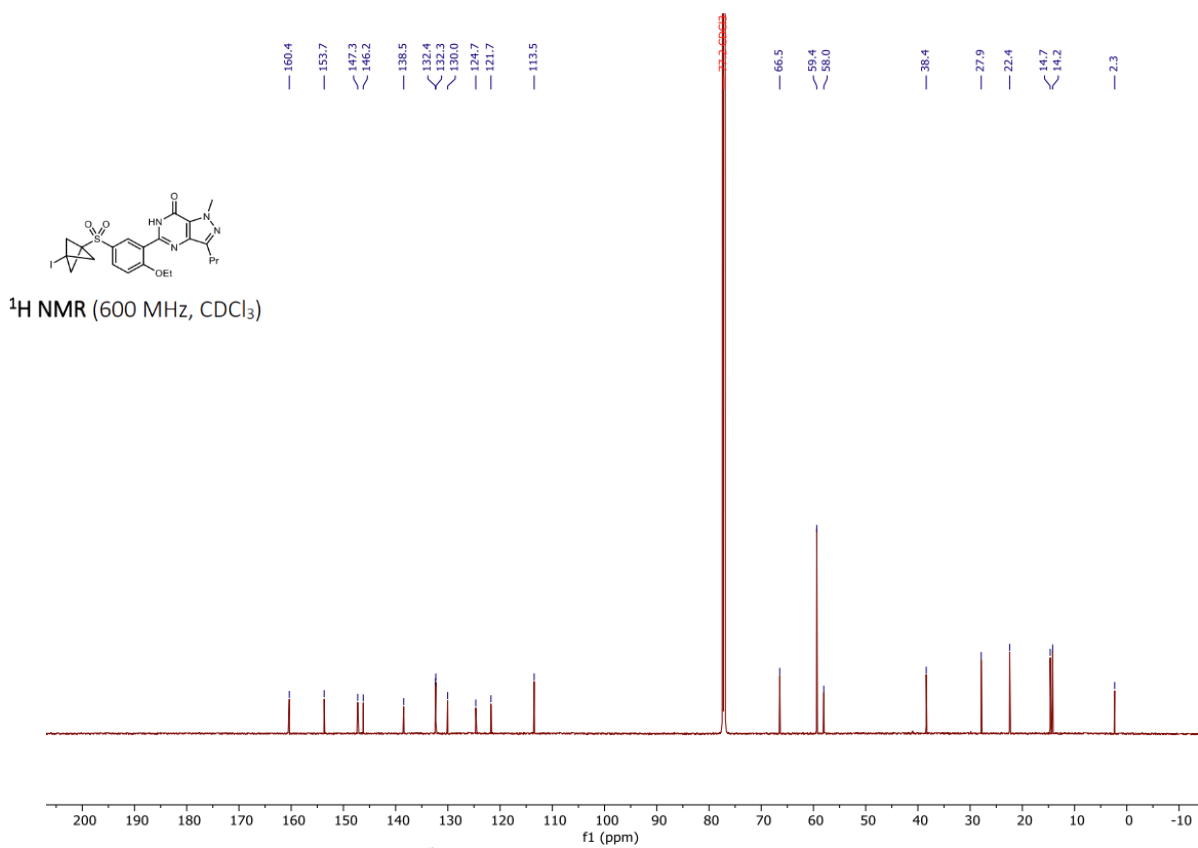
5-(2-Етоксипентан-3-ілсульфоніл)феніл)-1-метил-3-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (3.43-I).



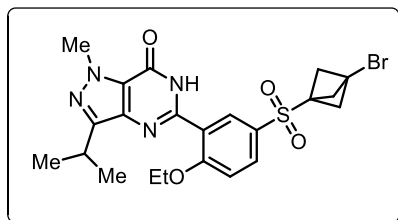
Одержували за загальною процедурою **3В** із сульфінатної солі (0.50 мл, 0.50 ммоль, 1.0 М у DMF). Очищували колонковою хроматографією (SiO_2 , EtOAc/пентан 3:7 $\rightarrow$ 4:1). Вихід: 95.5 мг

(0.168 ммоль, 84%), біла тверда речовина. $R_f = 0.43$ (EtOAc/пентан 1:1). Т. пл. 220 °С. **ІЧ** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 3322, 2960, 2361, 1698, 1320, 1170, 1140, 1030, 732, 619. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 10.75 (1H, с, NH), 8.90 (1H, д, $J = 2.4$ Гц), 7.92 (1H, дд, $J = 8.8, 2.4$ Гц), 7.19 (1H, д, $J = 8.8$ Гц), 4.40 (2H, кв, $J = 7.0$ Гц), 4.28 (3H, с), 2.94 (2H, т, $J = 7.6$ Гц), 2.57 (6H, с, ВСР- CH_2), 1.87 (2H, секст., $J = 7.4$ Гц), 1.66 (3H, т, $J = 7.0$ Гц), 1.04 (3H, т, $J = 7.4$ Гц). **^{13}C ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 160.4, 153.7, 147.3, 146.2, 138.5, 132.4, 132.3, 130.0, 124.7, 121.7, 113.5, 66.5, 59.4, 58.0, 38.4, 27.9, 22.4, 14.7, 14.2, 2.3. **HRMS** (ESI^+) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для

C₂₂H₂₆O₄IN₄S⁺ 569.0713; знайдено: 569.0711.



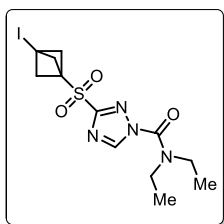
5-(5-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-2-етоксифеніл)-1-метил-3-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (3.43-Br).



Одержували за загальною процедурою **3C** із сульфінатної солі (0.50 мл, 0.50 ммоль, 1.0 М у H₂O). Очищували колонковою хроматографією (SiO₂, EtOAc/пентан 1:9 → 1:4). Вихід: 78.9 мг

(0.152 ммоль, 76%), біла тверда речовина. R_f = 0.40 (EtOAc/пентан 1:1). Т. пл. 166 °С. **ІЧ** ν_{max} /см⁻¹ (плівка): 1774, 1724, 1701, 1180, 1145, 773. **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 10.78 (1H, с, NH), 8.89 (1H, д, J = 2.4 Гц), 7.93 (1H, дд, J = 8.7, 2.5 Гц), 7.19 (1H, д, J = 8.8 Гц), 4.40 (2H, кв, J = 7.0 Гц), 4.28 (3H, с), 2.94 (2H, т, J = 7.6 Гц), 2.52 (6H, с, BCP-CH₂), 1.87 (2H, секст., J = 7.4 Гц), 1.66 (3H, т, J = 7.0 Гц), 1.04 (3H, т, J = 7.4 Гц). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 160.4, 153.7, 147.3, 146.2, 138.5, 132.4, 132.3, 130.1, 124.7, 121.8, 113.5, 66.4, 58.1, 52.8, 38.4, 35.4, 27.9, 22.4, 14.7, 14.2. **HRMS** (APCI⁺) m/z : [M + H]⁺ розраховано для C₂₂H₂₆O₄BrN₄S⁺ 521.0853; знайдено: 521.0852.

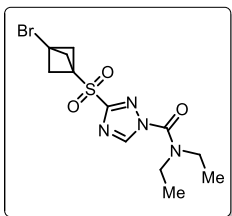
N,N-Діетил-3-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-4H-1,2,4-тріазол-4-карбоксамід (3.42-I).



Одержували за загальною процедурою **3B** із сульфінатної солі (0.50 мл, 0.50 ммоль, 1.0 М у DMF). Очищували колонковою хроматографією (SiO₂, EtOAc/пентан 1:9 → 1:4). Вихід: 46.7 мг (0.110 ммоль, 55%), безбарвна олія. R_f

= 0.67 (EtOAc/пентан 3:7). **ІЧ** ν_{max} /см⁻¹(плівка): 1718, 1387, 1337, 1201. **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 8.90 (1H, с), 3.68–3.50 (4H, м), 2.70 (6H, с, BCP-CH₂), 1.31 (6H, т, J = 7.1 Гц). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 160.6, 148.3, 147.6, 59.8, 57.1, 44.3, 14.2, 12.5, 1.6. **HRMS** (ESI⁺) m/z : [M + Na]⁺ розраховано для C₁₂H₁₇O₃N₄INaS⁺ 446.9958; знайдено: 446.9959.

3-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)-*N,N*-діетил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-карбоксамід (3.42-Br).



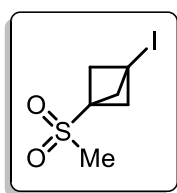
Одержували за загальною процедурою **3C** із сульфінатної солі (0.50 мл, 0.50 ммоль, 1.0 М у H₂O). Очищували колонковою хроматографією (SiO₂, EtOAc/пентан 1:9 → 1:4). Вихід: 44.7 мг (0.119 ммоль, 59%), біла тверда

речовина. *R_f* = 0.28 (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 111 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2981, 1713, 1338, 1203, 1183, 1138. **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 8.91 (1H, с), 3.74–3.48 (4H, м), 2.66 (6H, с, BCP-CH₂), 1.32 (6H, т, *J* = 7.1 Гц). **¹³C ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 160.7, 148.3, 147.7, 58.6, 51.9, 44.3, 34.9, 14.2, 12.5. **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₂H₁₇O₃N₄BrNaS⁺ 399.0097; знайдено: 399.0099.

Рентгеноструктурний аналіз. Кристалічна система: триклінна, просторова група P1̄. Параметри комірки: *a* = 5.4252(1) Å, *b* = 8.3851(2) Å, *c* = 17.2856(4) Å; α = 84.376(2)°, β = 87.728(2)°, γ = 87.057(2)°; *V* = 781.05(3) Å³, *Z* = 2; ρ = 1.604 г/см³. *R*₁ = 0.0256, *wR*₂ = 0.0664 [*I* > 2σ(*I*)]. CCDC 2206272.

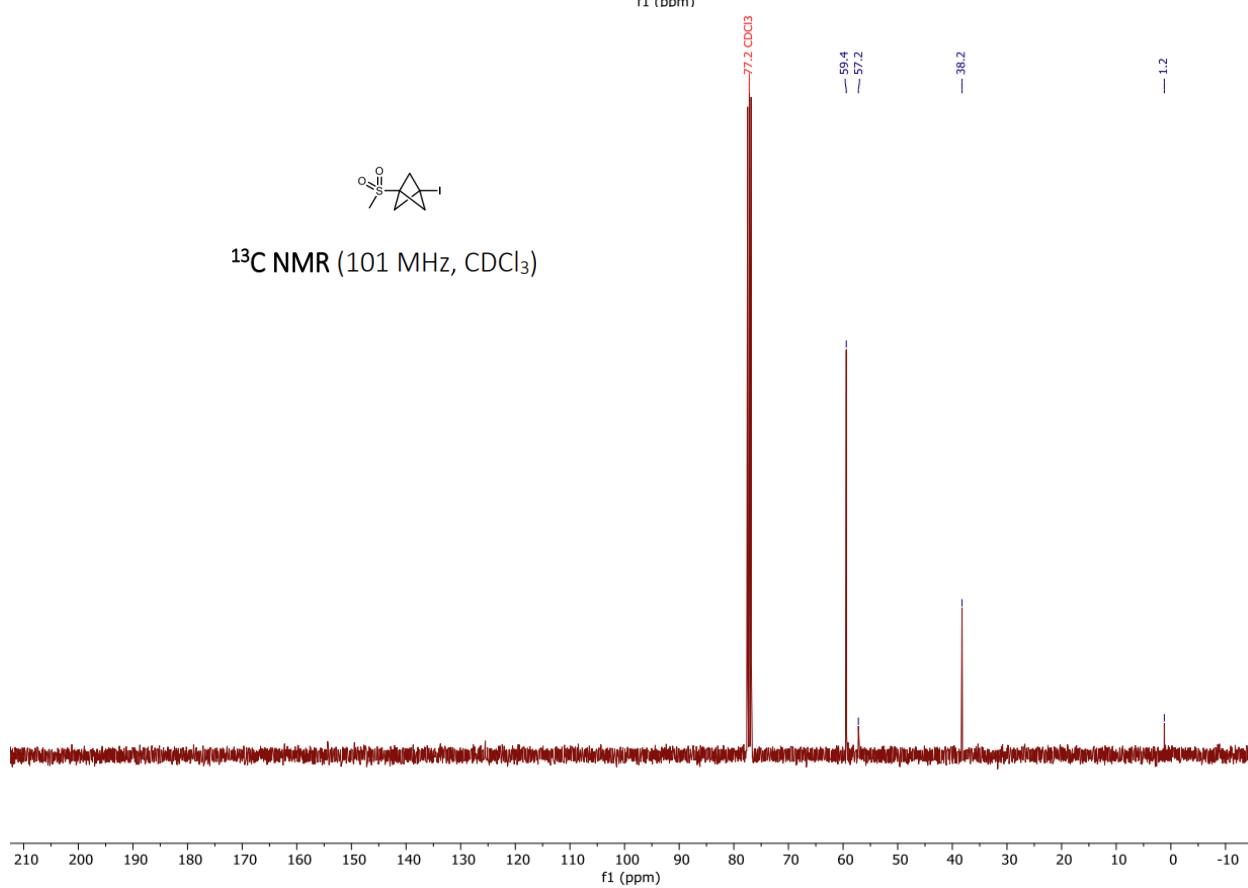
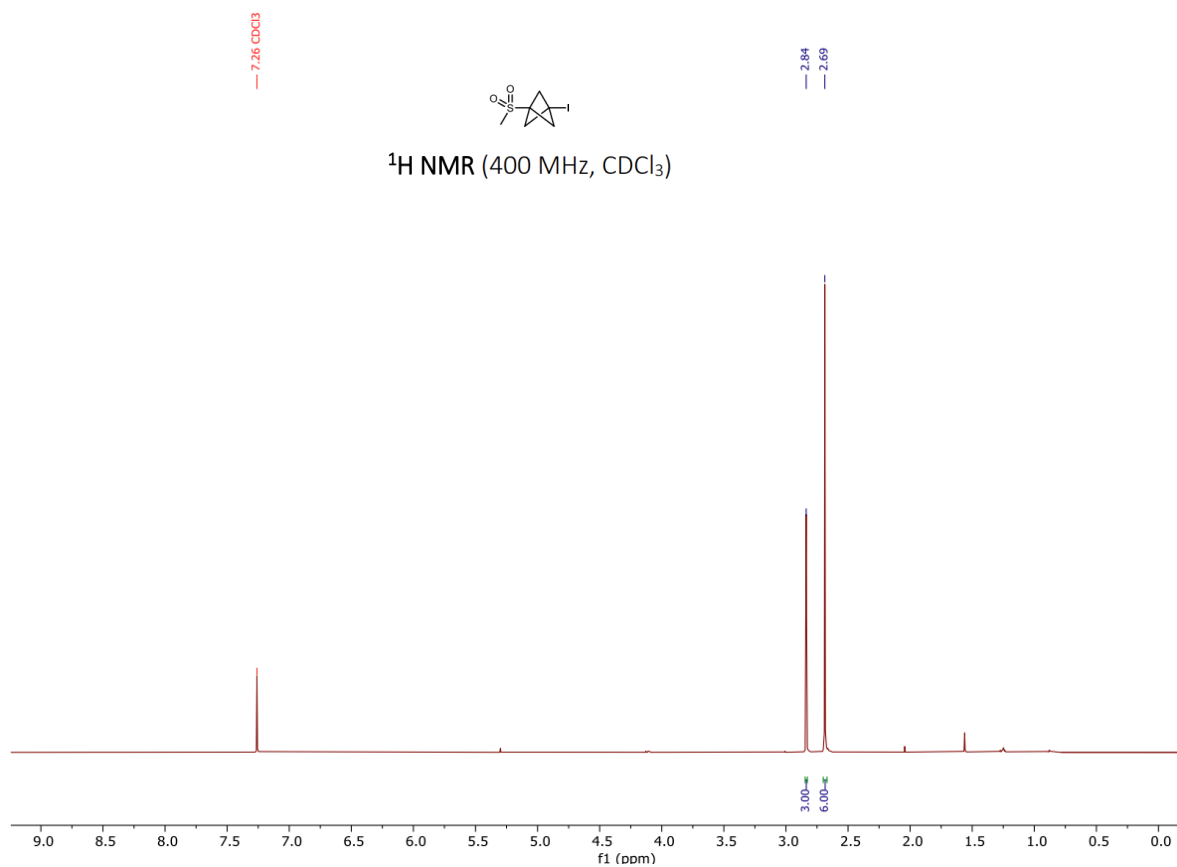
Д.4.8. Алкілсульфоніл-BCP-галогеніди

1-(Метилсульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.30-I).

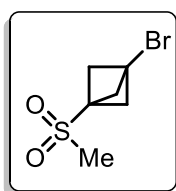


Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 54.0 мг (0.199 ммоль, 99%). *R_f* = 0.30 (EtOAc/пентан 3:7). Т. пл. 182 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1296, 1188, 1167, 860, 838. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 2.84 (с, 3H), 2.69 (с, 6H). **¹³C{¹H}**

ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 59.4, 57.2, 38.2, 1.2.



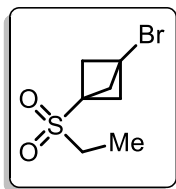
1-(Метилсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.30-Br).



Одержували за загальними процедурами **3G** / **3E**. Вихід: 44.6 мг (0.198 ммоль, 98%) (міліграмовий масштаб) або 96% (масштаб 34 г). $R_f = 0.22$ (гексан/EtOAc 7:3). Т. пл. 114–115 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1359, 1308, 1178, 1162,

1133, 910, 876, 733. **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 2.87 (с, 3H), 2.64 (с, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 58.2, 51.9, 38.6, 34.3. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}^{79}\text{BrO}_2\text{S}$ 226.9564; знайдено: 226.9557.

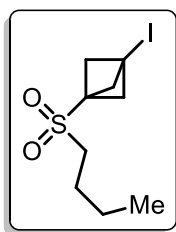
1-(Етилсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.31-Br).



Одержували за загальною процедурою **3E**. Вихід: 34.80 г (0.146 моль, 95%) (35 г). $R_f = 0.38$ (гексан/EtOAc 7:3). Т. пл. 131–132 °С. **^1H ЯМР** (500 МГц, CDCl_3): δ 2.99 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.64 (с, 6H), 1.39 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**

ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 58.5, 51.1, 45.8, 34.5, 6.3.

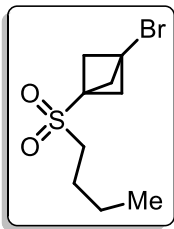
1-(Бутилсульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.32-I).



Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 20.0 мг (0.0637 ммоль, 64%). $R_f = 0.55$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 110 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 2980, 1318, 1290, 1269, 1203, 1165, 1119, 1100, 865, 623. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ

2.96–2.88 (м, 2H), 2.64 (с, 6H), 1.88–1.77 (м, 2H), 1.47 (секст, $J = 7.4$ Гц, 2H), 0.96 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 59.8, 56.8, 50.8, 23.5, 22.0, 13.7, 1.7.

1-(Бутилсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.32-Br).

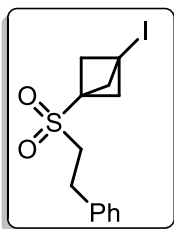


Одержували за загальною процедурою **3G**. Вихід: 17.0 мг (0.0636 ммоль, 64%). $R_f = 0.60$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 97 °С.

ІЧ $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1319, 1173, 1100, 668. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 2.99–2.90 (м, 2H), 2.64 (с, 6H), 1.85–

1.79 (м, 2H), 1.48 (секст, $J = 7.4$ Гц, 2H), 0.97 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 58.5, 51.4, 51.1, 34.6, 23.6, 22.0, 13.7.

1-(2-Фенілетилсульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.33-I).

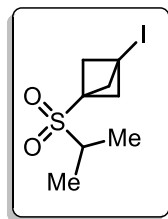


Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 35.6 мг (0.983 ммоль, 98%). $R_f = 0.70$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 151 °С. **ІЧ**

$\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2981, 1303, 1291, 1262, 1164, 1151, 1115. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 7.36–7.32 (м, 2H),

7.29–7.27 (м, 1H), 7.23–7.20 (м, 2H), 3.20–3.16 (м, 2H), 3.15–3.11 (м, 2H), 2.66 (с, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 137.6, 129.2, 128.6, 127.4, 59.7, 56.9, 52.5, 27.5, 1.4. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IO}_2\text{NaS}$ 384.9730; знайдено: 384.9730.

1-(Ізопропілсульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.34-I).

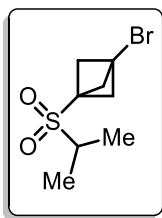


Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 21.3 мг (0.710 ммоль, 71%). $R_f = 0.43$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 110 °С. **ІЧ**

$\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2979, 1300, 1288, 1204, 1161, 1116, 857, 686. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 3.14 (септ, $J =$

6.9 Гц, 1H), 2.72 (с, 6H), 1.39 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 60.5, 56.0, 52.8, 15.8, 1.9.

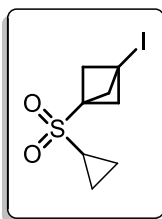
1-(Ізопропілсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.34-Br).



Одержували за загальними процедурами **3G** / **3E**. Вихід: 17.0 мг (0.0672 ммоль, 67%) (міліграмовий масштаб) або 98% (масштаб 33 г). $R_f = 0.57$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 137–138 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1283, 1210, 1173, 1160,

1108, 867. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 3.16 (септ, $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.67 (с, 6H), 1.40 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 59.2, 53.0, 50.6, 34.7, 15.8.

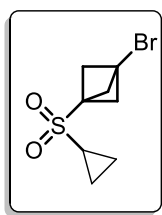
1-(Циклопропілсульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.35-I).



Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 29.4 мг (0.099 ммоль, 99%). $R_f = 0.33$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 145 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2980, 1315, 1292, 1167, 1143, 1123, 701, 610. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 2.70 (с, 6H),

2.30 (тт, $J = 7.9, 4.8$ Гц, 1H), 1.26–1.17 (м, 2H), 1.10–1.00 (м, 2H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 59.8, 56.9, 27.2, 4.5, 2.2.

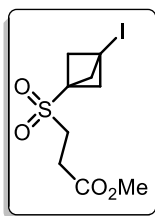
1-(Циклопропілсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.35-Br).



Одержували за загальними процедурами **3G** / **3E**. Вихід: 19.8 мг (0.788 ммоль, 79%) (міліграмовий масштаб) або 95% (масштаб 1 г). $R_f = 0.39$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 155–156 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1315, 1289, 1206, 1178,

1126, 891. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 2.65 (с, 6H), 2.32 (тт, $J = 8.0, 4.8$ Гц, 1H), 1.25–1.20 (м, 2H), 1.08–1.04 (м, 2H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 58.5, 51.4, 34.9, 27.5, 4.6. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}^{79}\text{BrO}_2\text{S}$ 252.9721; знайдено: 252.9713.

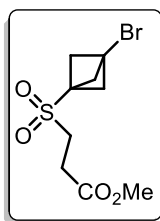
Метил 3-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)пропаноат (3.36-I).



Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 13.3 мг (0.0386 ммоль, 39%). $R_f = 0.30$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 115 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1738, 1311, 1203, 1167, 1120, 669. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 3.74 (с, 3H), 3.26 (т, $J =$

7.7 Гц, 2H), 2.85 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.70 (с, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 170.8, 59.6, 56.8, 52.7, 31.1, 26.2, 1.2. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IO}_4\text{NaS}$ 366.9471; знайдено: 366.9472.

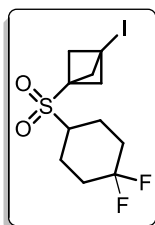
Метил 3-((3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)пропаноат (3.36-Br).



Одержували за загальною процедурою **3G**. Вихід: 21.5 мг (0.0724 ммоль, 73%). $R_f = 0.36$ (EtOAc/пентан 3:7). **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2981, 1727, 1373, 1310, 1257, 1179, 1122. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 3.75 (с, 3H), 3.30 (т, $J = 7.7$

Гц, 2H), 2.86 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.65 (с, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 170.8, 58.4, 52.7, 51.5, 46.5, 34.4, 26.2. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{14}^{79}\text{BrO}_4\text{S}$ 296.9791; знайдено: 296.9788.

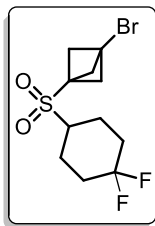
1-((4,4-Діфлуороциклогексил)сульфоніл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (3.37-I).



Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 31.4 мг (0.0835 ммоль, 84%). $R_f = 0.46$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 165 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1301, 1205, 1162, 1100, 969, 741, 645. **^1H ЯМР** (600 МГц, CDCl_3): δ 2.98–2.90 (м, 1H),

2.73 (с, 6H), 2.34–2.25 (м, 2H), 2.24–2.18 (м, 2H), 2.03–1.93 (м, 2H), 1.86–1.72 (м, 2H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 121.6 (дд, $J = 242.8, 240.6$ Гц), 60.4, 57.9 (д, $J = 1.1$ Гц), 56.3, 32.3 (дд, $J = 25.9, 24.7$ Гц), 22.4 (дд, $J = 9.0, 1.4$ Гц), 1.4. **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (377 МГц, CDCl_3): δ –101.6 (д, $J = 242.4$ Гц), –94.7 (д, $J = 242.5$ Гц).

1-((4,4-Діфлуороциклогексил)сульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.37-Br).



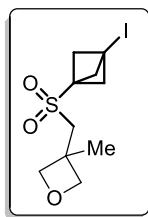
Одержували за загальною процедурою **3G**. Вихід: 32.5 мг (0.099 ммоль, 99%). $R_f = 0.50$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 163–164 °С.

ІЧ $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2981, 1379, 1301, 1171, 1102, 969, 879, 742.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 3.00–2.92

(м, 1H), 2.68 (с, 6H), 2.35–2.25 (м, 2H), 2.25–2.18 (м, 2H), 2.04–1.94 (м, 2H), 1.86–1.73 (м, 2H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 121.6 (дд, $J = 242.8, 240.6$ Гц), 59.1, 58.2, 50.9, 34.4, 32.5–32.1 (м), 22.4 (дд, $J = 9.1, 1.5$ Гц). **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (377 МГц, CDCl_3): δ –101.60 (д, $J = 242.8$ Гц), –94.70 (д, $J = 242.1$ Гц).

3-(((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)метил)-3-метилоксетан (3.39-I).



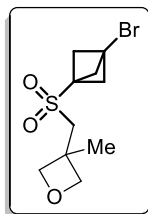
Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 17 мг (0.0500 ммоль, 99%). $R_f = 0.21$ (EtOAc/пентан 2:3). Т. пл. 158 °С. **ІЧ**

$\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1292, 1272, 1206, 1165, 1117, 1083, 920, 870.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 4.64 (д, $J = 6.4$

Гц, 2H), 4.46 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.31 (с, 2H), 2.69 (с, 6H), 1.65 (с, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 82.4, 59.4, 57.9, 57.1, 37.8, 23.5, 1.2.

3-(((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)метил)-3-метилоксетан (3.39-Br).

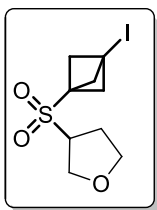


Одержували за загальною процедурою **3G**. Вихід: 14.7 мг (0.0498 ммоль, 99%). $R_f = 0.27$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 125–128 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2957, 1303, 1284, 1177, 1122, 978.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 4.64 (д, $J = 6.4$ Гц,

2H), 4.47 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.33 (с, 2H), 2.64 (с, 6H), 1.66 (с, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 82.4, 58.1, 57.4, 52.6, 37.8, 34.5, 23.5. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}^{79}\text{BrO}_3\text{S}$ 294.9998; знайдено: 294.9997.

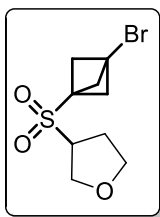
3-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)тетрагідрофуран (3.40-I).



Одержували за загальною процедурою **3F**. Вихід: 23.4 мг (0.0713 ммоль, 71%). $R_f = 0.13$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 139–142 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 1292, 1272, 1206, 1165, 1117, 1083, 920, 870. **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 4.16 (дд,

$J = 10.1, 5.4$ Гц, 1H), 4.03 (дд, $J = 10.1, 8.1$ Гц, 1H), 3.97 (тд, $J = 8.2, 5.9$ Гц, 1H), 3.82 (дт, $J = 8.7, 6.8$ Гц, 1H), 3.65 (ддт, $J = 9.8, 8.1, 5.4$ Гц, 1H), 2.74–2.67 (м, 6H), 2.36 (ддт, $J = 13.4, 7.6, 6.0$ Гц, 1H), 2.26 (дддд, $J = 13.4, 9.8, 7.3, 5.9$ Гц, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 68.5, 67.2, 60.0, 59.9, 56.1, 27.4, 1.6.

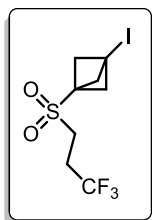
3-((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)сульфоніл)тетрагідрофуран (3.40-Br).



Одержували за загальною процедурою **3G**. Вихід: 26.9 мг (0.0957 ммоль, 96%). $R_f = 0.13$ (EtOAc/пентан 1:4). Т. пл. 115–118 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$ (плівка): 2981, 1382, 1312, 1174, 1081, 876, 668. **¹H ЯМР** (600 МГц, CDCl₃): δ 4.17 (дд, $J =$

10.2, 5.5 Гц, 1H), 4.04 (дд, $J = 10.2, 8.1$ Гц, 1H), 3.97 (ддд, $J = 8.8, 7.8, 6.0$ Гц, 1H), 3.83 (дт, $J = 8.8, 6.9$ Гц, 1H), 3.67 (ддт, $J = 9.8, 8.1, 5.5$ Гц, 1H), 2.68–2.63 (м, 6H), 2.37 (ддт, $J = 13.4, 7.6, 6.0$ Гц, 1H), 2.27 (дддд, $J = 13.4, 9.8, 7.3, 6.0$ Гц, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР** (151 МГц, CDCl₃): δ 68.5, 67.2, 60.3, 58.6, 50.7, 34.7, 27.5.

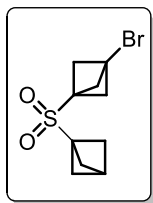
1-Йодо-3-((3,3,3-трифлуоропропіл)сульфоніл)біцикло[1.1.1]пентан (3.38-I).



Одержували за загальною процедурою **3B** із натрієвого 3,3,3-трифлуоропропансульфіна (0.20 мл, 0.20 ммоль, 1.0 М у DMF). Очищували колонковою хроматографією (SiO₂, EtOAc/пентан 0:1 → 1:4). Вихід: 10.0 мг (0.027 ммоль,

27%), біла тверда речовина. $R_f = 0.10$ (гексан/EtOAc 9:1). Т. пл. 156–158 °С. **ІЧ** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 1454, 1393, 1285, 1169, 1146, 1088, 961, 870. **^{19}F ЯМР** (377 МГц, CDCl_3): δ –66.02 (т, $J = 10.0$ Гц). **^{13}C ЯМР** (101 МГц, CDCl_3): δ 59.56, 56.78, 43.82 (кв, $J = 2.7$ Гц), 29.85, 26.76 (кв, $J = 31.8$ Гц), 0.57.

1-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-ілсульфоніл)-3-бромобіцикло[1.1.1]пентан (3.41-Br).



Вихід: 1.00 г (3.65 ммоль, 57%). $R_f = 0.45$ (гексан/EtOAc 7:3). Т. пл. 181–182 °С. **^1H ЯМР** (500 МГц, CDCl_3): δ 2.80 (с, 1H), 2.64 (с, 6H), 2.28 (с, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (126 МГц, CDCl_3): δ 59.0, 53.6, 51.8, 50.1, 35.0, 28.1. **HRMS** (ESI) m/z :

$[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}^{81}\text{BrO}_2\text{S}$ 278.9877; знайдено: 278.9860.

Д.5. Експериментальна частина до розділу 4

Д.5.1. Загальні процедури синтезу алкіл-ВСП-йодидів

Загальна процедура 4А. Фотохімічне приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану у проточному реакторі (масштаб 5–10 г).

До розчину алкілйодиду (1.00 екв.) в Et_2O (~10 мл на 1 г субстрату) додавали розчин [1.1.1]пропелану **2.12** (1.20 екв., 0.7 М в Et_2O /діетоксиметані) в атмосфері аргону. Одержану суміш пропускали через проточний фотореактор (велика котушка: 210 мл, об'єм опроміненої зони 160 мл) зі швидкістю потоку 10 мл/хв. Опромінення проводили LED-діодами 365 нм (випромінювана потужність 420 Вт, 50% від максимальної). Перед входом в опромінену зону розчин попередньо охолоджували до 0 °С за допомогою термостата Huber Unistat 510; котушку також охолоджували до 0 °С. Температура суміші після виходу з котушки становила ~10 °С. Після проходження всього об'єму (~40 хв, час експозиції: $160/10 = \sim 16$ хв) розчинник упарювали (~50 мм рт. ст., зовнішня водяна баня 20 °С). Залишок очищували перегонкою при зниженому тиску або затиранням у пентані при –40 °С.

Загальна процедура 4A-mod. Фотохімічне приєднання алкілйодидів (малий масштаб, 0.1–2 г).

Процедуру виконували аналогічно до процедури **4A**, але з використанням малого фотореактора (котушка 10.9 мл, опромінена зона 7.6 мл). Швидкість потоку: 0.75 мл/хв. Опромінення: LED 365 нм, випромінювана потужність 257 Вт. Час перебування в опроміненій зоні: $7.6/0.75 = \sim 10$ хв. Сирий продукт очищували перегонкою або затиранням.

Загальна процедура 4A-scale. Фотохімічне приєднання алкілйодидів (мультиграмовий масштаб, 50–855 г).

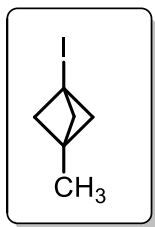
До розчину алкілйодиду (1.00 екв.) в Et₂O (~ 3 мл на 1 г субстрату) додавали розчин пропелану **2.12** (1.20 екв., 0.7 М в Et₂O) в атмосфері аргону. Суміш пропускали через проточний фотореактор (велика котушка) зі швидкістю потоку 20 мл/хв. Опромінення: LED 365 нм, 420 Вт (50% потужності). Охолодження: 0 °C (термостат Huber). Після проходження розчину (~ 40 хв, час експозиції: $160/20 = \sim 8$ хв) реакційну суміш концентрували у вакуумі (20 °C, 20–30 мм рт. ст.). Одержаний неочищений продукт ($\sim 90\%$ чистоти за ¹H ЯМР, містить домішки залишкових розчинників) можна використовувати напяму на стадії функціоналізації зв'язку C–I. Для одержання аналітично чистого зразка залишок очищували затиранням у пентані при -40 °C та/або перегонкою при зниженому тиску.

Загальна процедура 4B. Ініціювання Et₃B (радикальне приєднання, кімнатна температура).

До розчину алкілйодиду (1.00 екв.) в Et₂O додавали розчин пропелану (1.20 екв., 0.7 М в Et₂O) в атмосфері аргону. Далі до реакційної суміші по краплинах додавали Et₃B (0.10 екв.) в атмосфері аргону. Суміш перемішували при кімнатній температурі під аргонем протягом 24 год. Розчинник упарювали, а залишок очищували перегонкою при зниженому тиску або затиранням у пентані.

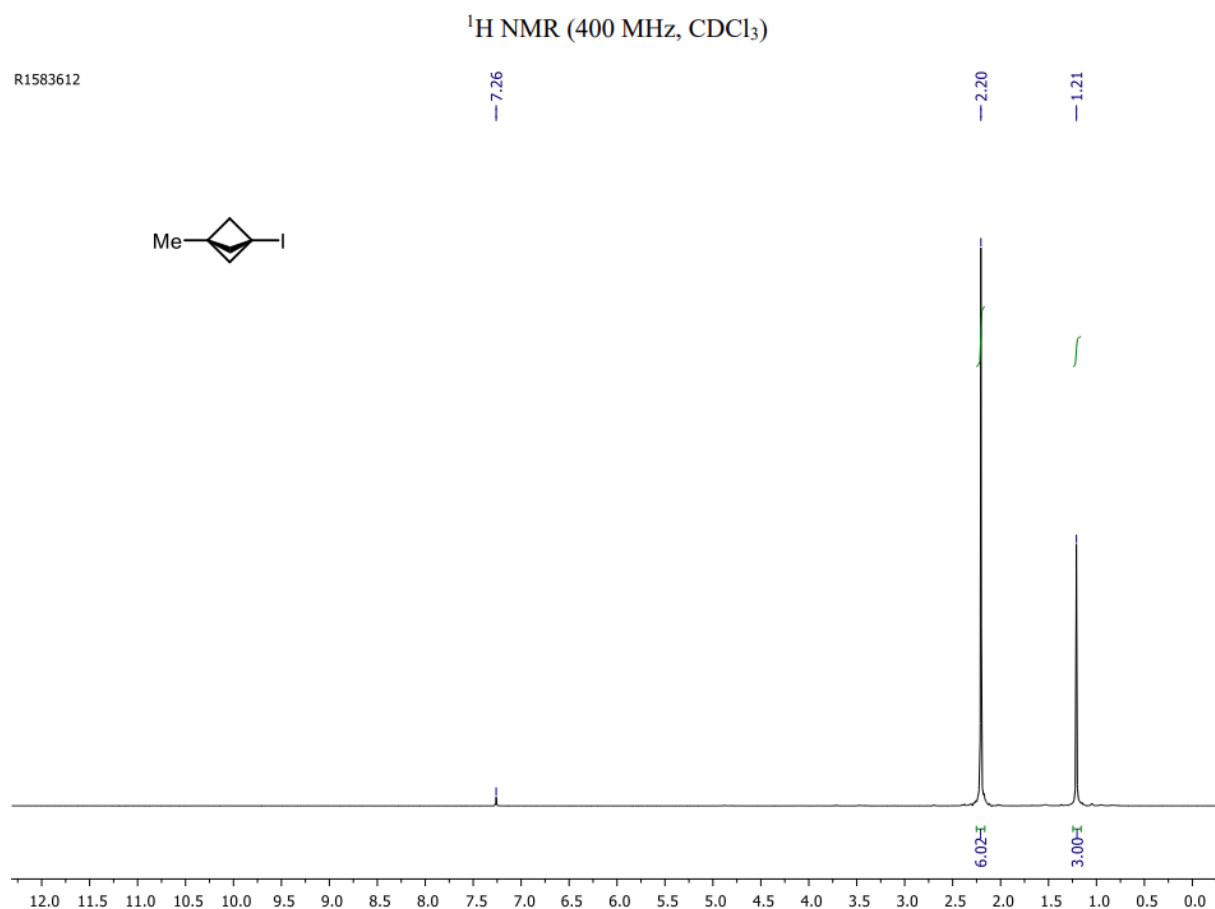
Д.5.2. Представники алкіл-ВСП-йодидів

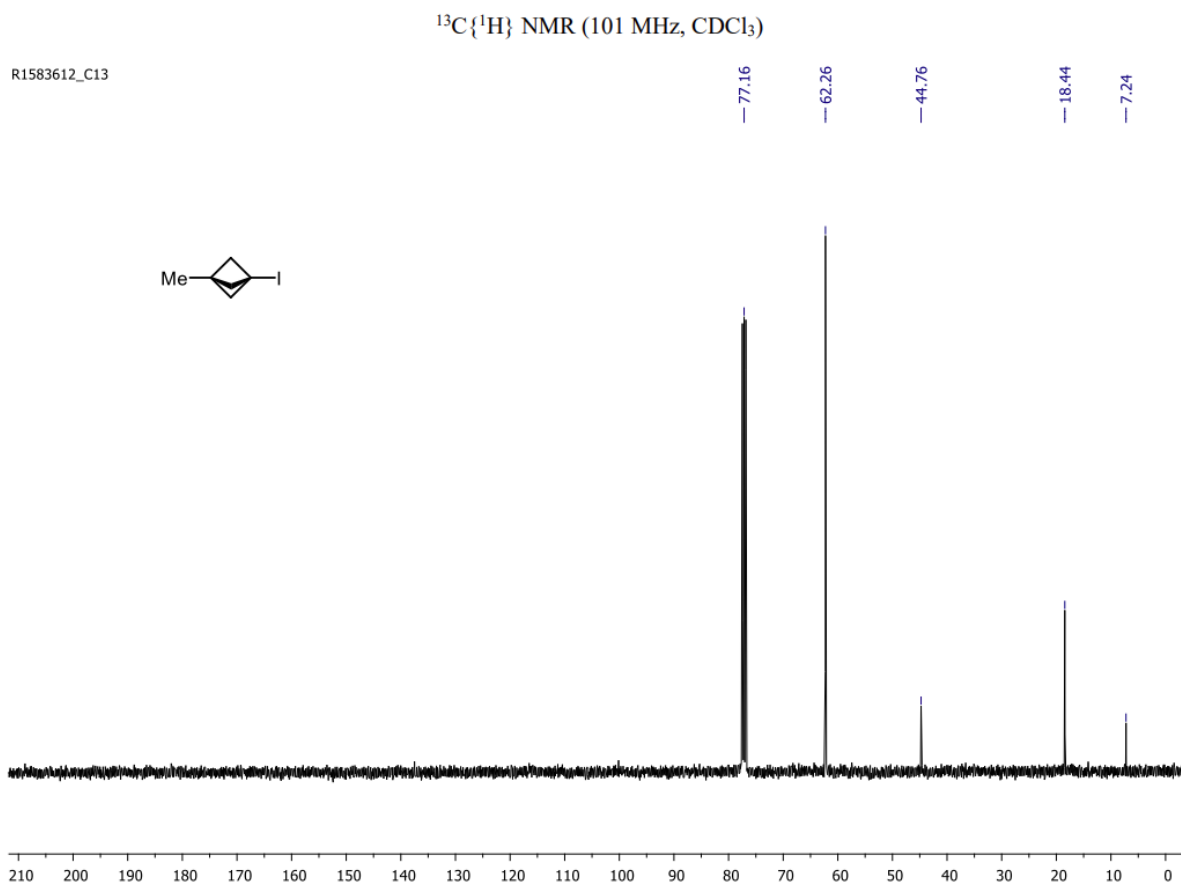
1-Метил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.1).



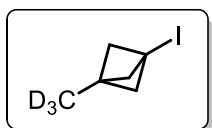
(а) Одержували за загальною процедурою **4А** (масштаб 10 г) з MeI (10.00 г, 0.0704 моль, 1.00 екв.) в Et₂O (100 мл) та пропелану (120 мл, 0.0840 моль, 0.7 М, 1.20 екв.). Після перегонки (т. кип. 38–40 °С / 10 мм рт. ст.) одержували 9.21

г (0.0438 моль, 62%) продукту. (б) Одержували за загальною процедурою **4А-scale** (масштаб 855 г) з MeI (825.00 г, 5.84 моль, 1.00 екв.) в Et₂O (2500 мл) та пропелану (10 л, 7.00 моль, 0.7 М, 1.20 екв.). Неочищений продукт зтирали у пентані (1 л) при –40 °С, що дало 738 г (кристали). Рідкий залишок переганяли (т. кип. 38–40 °С / 10 мм рт. ст.), що дало ще 117 г. Загальний вихід: 855 г (4.19 моль, 72%). Білі кристали. Т. пл. < 30 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.20 (с, 6H), 1.21 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 62.3, 44.8, 18.4, 7.2.



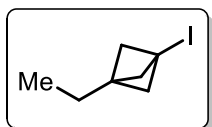


1-Йодо-3-(метил- d_3)біцикло[1.1.1]пентан (D_3 -4.1).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Продукт очищували затиранням у пентані (60 мл) при $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Вихід: 10.04 г (0.047 моль, 68%), біла тверда речовина. Т. пл. $30\text{--}31\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.21 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 62.0, 44.5, 17.6 (квінт, $J = 19.5$ Гц), 6.9.

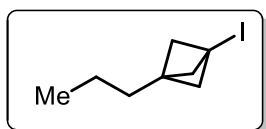
1-Етил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.2).



(а) Одержували за загальною процедурою **4A** (масштаб 10 г) з очищенням затиранням у пентані. Вихід: 9.95 г (0.045 моль, 90%). (б) Одержували за загальною процедурою **4A-scale**

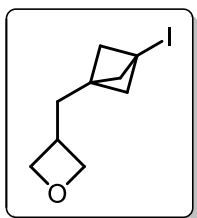
(масштаб 311 г). Продукт очищували затиранням у пентані (500 мл, при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$), що дало 273 г; залишок переганяли (т. кип. $25\text{--}27\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 1 мм рт. ст.), отримуючи ще 38 г. Загальний вихід: 311 г (1.40 моль, 87%). (в) Одержували за загальною процедурою **4В** (ініціювання VET_3) з очищенням затиранням. Вихід: 3.09 г (0.014 моль, 28%). Жовта тверда речовина. Т. пл. $< 30\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.17 (с, 6H), 1.52 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 0.84 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 60.1, 49.5, 25.4, 10.9, 8.3.

1-Пропіл-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.3).



(а) Одержували за загальною процедурою **4А** (масштаб 10 г) з очищенням затиранням. Вихід: 10.62 г (0.045 моль, 76%). (б) Одержували за загальною процедурою **4А-scale** з очищенням затиранням (пентан, 300 мл, при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Вихід: 150.00 г (0.64 моль, 72%). Безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.19 (с, 6H), 1.47 (дд, $J = 9.2, 6.4$ Гц, 2H), 1.32–1.20 (м, 2H), 0.88 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 60.8, 48.7, 34.4, 20.2, 14.2, 8.3.

3-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)оксетан (4.8).

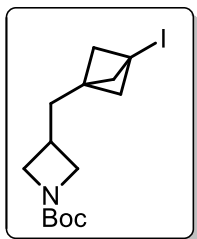


Одержували за загальною процедурою **4А**. Продукт очищували затиранням у пентані (50 мл, при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Вихід: 5.10 г (0.0193 моль, 76%), біла тверда речовина. Т. пл. $< 30\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.77 (дд, $J = 7.8, 6.2$ Гц, 2H), 4.33 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 3.05–2.90 (м, 1H), 2.15 (с, 6H), 1.92 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 77.5, 60.6, 46.8, 36.1, 33.4, 6.8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{IO}$ 265.0089; знайдено: 265.0085.

трет-Бутил

3-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)азетидин-1-

карбоксилат (4.14).

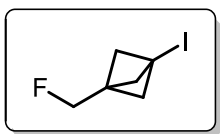


(а) Одержували за загальною процедурою **4A** (масштаб 10 г).

(б) Одержували за загальною процедурою **4A-scale**. Продукт очищували затиранням у пентані (500 мл, при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Вихід: 450.00 г (1.24 моль, 94%), біла тверда речовина. Т. пл. $96\text{--}97\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.99 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.50 (дд, $J = 8.3, 5.7$ Гц, 2H), 2.54–2.42 (м, 1H), 2.17 (с, 6H), 1.81 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 1.42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 156.4, 79.5, 60.6, 54.6, 46.9, 36.7, 28.5, 27.1, 6.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{INNaO}_2$ 386.0593; знайдено: 386.0591.

1-(Флуорометил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.21).

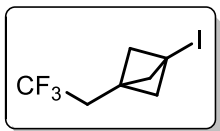


Одержували за загальною процедурою **4A-scale**. Продукт очищували затиранням у пентані (400 мл, при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Вихід: 223.14 г (0.99 моль, 65%), біла тверда речовина. Т. пл. $< 30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.33 (д, $J = 47.3$ Гц, 2H), 2.33 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 81.8 (д, $J = 170$ Гц), 59.1 (д, $J = 4$ Гц), 46.4 (д, $J = 25$ Гц), 6.9.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -220.9 .

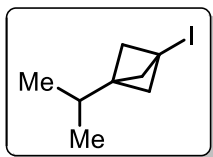
1-(2,2,2-Трифлуороетил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.25).



Одержували за загальними процедурами **4A-scale** (вихід 82%) або **4B** (вихід 62%). Вихід: 10.76 г (0.039 моль, 65%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.35 (с, 6H), 2.31 (кв, $J =$

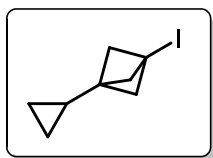
10.8 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 125.8 (кв, $J = 277$ Гц), 61.2, 41.5, 36.3 (кв, $J = 29$ Гц), 4.9. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -65.4 .

1-Ізопропіл-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.48).



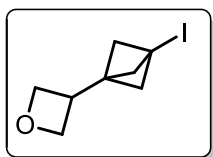
Одержували за загальними процедурами **4A-scale** (вихід 83%) або **4B** (вихід 41%). Вихід: 11.56 г (0.049 моль, 83%), жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.14 (с, 6H), 1.78 (септ, $J = 6.8$ Гц, 1H), 0.82 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 58.6, 53.4, 30.1, 19.3, 8.9.

1-Циклопропіл-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.50).



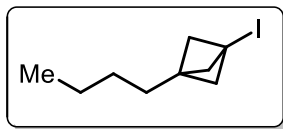
Одержували за загальними процедурами **4A-scale** (вихід 74%) або **4B** (вихід 34%). Вихід: 10.31 г (0.044 моль, 67%), біла тверда речовина. Т. пл. < 30 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.11 (с, 6H), 0.96–0.85 (м, 1H), 0.38 (кв, $J = 4.5$ Гц, 2H), 0.11 (кв, $J = 4.5$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 59.9, 49.8, 12.0, 7.9, 2.7.

3-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)оксетан (4.55).



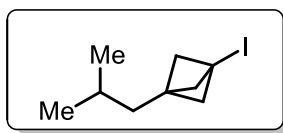
Одержували за загальними процедурами **4A-scale** (вихід 80%), **4B** (вихід 93%), **4D (Ir)** (вихід 76%). Вихід: 10.75 г (0.043 моль, 79%), біла тверда речовина. Т. пл. < 30 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.70 (дд, $J = 7.8, 6.1$ Гц, 2H), 4.37 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.15–3.06 (м, 1H), 2.29 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 74.1, 58.6, 48.5, 36.4, 7.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{IO}$ 250.9933; знайдено: 250.9929.

1-Бутил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.4).



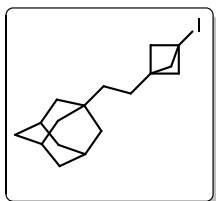
Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 79%), **4B** (вихід 57%) або за ініціювання MeLi (вихід 46%). Вихід: 10.73 г (0.0429 моль, 79%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.18 (с, 6H), 1.54–1.44 (м, 2H), 1.34–1.14 (м, 4H), 0.87 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 60.8, 48.7, 31.9, 29.1, 22.7, 14.1, 8.3.

1-Ізобутил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.5).



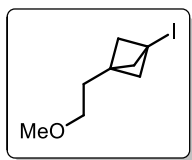
Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 75%), **4B** (вихід 44%), **4D (Ir)** (вихід 39%). Вихід: 10.25 г (0.041 моль, 75%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.23 (с, 6H), 1.56 (септ, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.41 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 0.87 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 61.6, 48.2, 41.3, 26.9, 23.2, 8.2.

1-(2-Адамантилети́л)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.6).



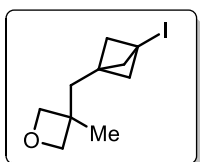
Одержували за загальними процедурами **4A-mod** (вихід 61%) або **4B** (вихід 15%). Вихід: 0.10 г (0.28 ммоль, 61%), Т. пл. < 30 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.16 (шс, 6H), 1.93 (с, 3H), 1.64 (дд, $J = 38.3, 11.7$ Гц, 6H), 1.50–1.36 (м, 8H), 1.02–0.91 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 60.5, 48.8, 42.5, 41.2, 37.3, 31.9, 28.8, 25.2, 8.5.

1-(2-Метоксіети́л)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.7).



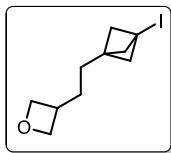
Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 7.06 г (0.028 моль, 52%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.34 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.30 (с, 3H), 2.23 (с, 6H), 1.78 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 70.5, 61.1, 58.7, 46.5, 32.0, 7.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{IO}$ 253.0089; знайдено: 253.0080.

3-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-3-метилоксетан (4.9).



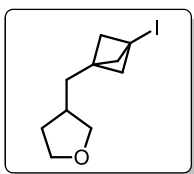
Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 1.20 г (0.0043 моль, 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.40 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 4.30 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 2.26 (с, 6H), 1.93 (с, 2H), 1.33 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 83.0, 61.9, 46.4, 41.0, 39.3, 23.8, 6.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}$ 279.0246; знайдено: 279.0238.

3-(2-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етил)оксетан (4.10).



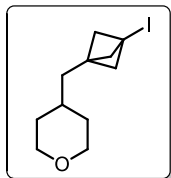
Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 0.56 г (0.002 моль, 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.75 (дд, $J = 7.6$, 6.0 Гц, 2H), 4.32 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.97–2.82 (м, 1H), 2.19 (с, 6H), 1.69–1.57 (м, 2H), 1.47–1.35 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 77.5, 60.5, 48.1, 35.0, 30.9, 29.4, 7.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}$ 279.0246; знайдено: 279.0239.

($\pm$)-3-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)тетрагідрофуран (4.11).



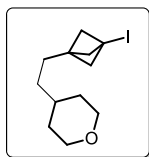
Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 1.11 г (0.004 моль, 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.88 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.85–3.76 (м, 1H), 3.71 (кв, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.25 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.21 (с, 6H), 2.17–1.97 (м, 2H), 1.62 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 1.51–1.37 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 73.4, 67.9, 61.1, 48.0, 37.5, 36.1, 32.8, 7.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}$ 279.0246; знайдено: 279.0242.

4-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)тетрагідро-2H-піран (4.12).



Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 1.06 г (0.0036 моль, 82%). Т. пл. 59–60 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.91 (дд, $J = 11.2$, 4.0 Гц, 2H), 3.35 (тд, $J = 11.9$, 1.7 Гц, 2H), 2.23 (с, 6H), 1.60–1.48 (м, 3H), 1.47 (шс, 2H), 1.34–1.17 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 68.0, 61.6, 47.6, 39.4, 33.7, 33.5, 7.5.

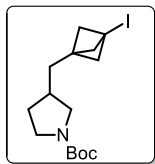
4-(2-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етил)тетрагідро-2H-піран (4.13).



Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 0.53 г (0.0017 моль, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.93 (дд, $J = 11.7$, 3.2 Гц, 2H), 3.33 (т, $J = 11.7$ Гц, 2H), 2.18 (с, 6H), 1.60–1.47

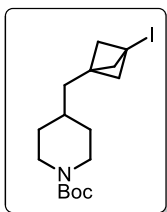
(м, 4H), 1.45–1.37 (м, 1H), 1.29–1.13 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 68.2, 60.5, 48.5, 35.0, 34.0, 33.2, 29.1, 8.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{IO}$ 307.0559; знайдено: 307.0557.

($\pm$)-N-Вос-3-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)піролідин (4.15).



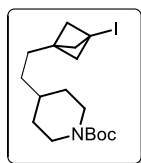
Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 78%. Т. пл. 53–54 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.57–3.50 (м, 1H), 3.46–3.39 (м, 1H), 3.26–3.18 (м, 1H), 2.83–2.76 (м, 1H), 2.23 (с, 6H), 2.13–2.05 (м, 1H), 2.01–1.94 (м, 1H), 1.66–1.57 (м, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.44–1.38 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 154.6, 79.3, 61.1, 51.3 (шс), 47.8, 45.5 (шс), 37.4 (шс), 36.1, 32.4 (шс), 28.7, 7.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{INNaO}_2$ 400.0749; знайдено: 400.0736.

N-Вос-4-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)піперидин (4.16).



Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 77%. Т. пл. 76–77 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.03 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 2.66 (т, $J = 12.8$ Гц, 2H), 2.23 (с, 6H), 1.61 (д, $J = 12.8$ Гц, 2H), 1.50–1.45 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.42–1.38 (м, 1H), 1.13–0.97 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 154.9, 79.4, 61.6, 47.6, 44.0, 39.0, 34.7, 32.6, 28.6, 7.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{INNaO}_2$ 414.0906; знайдено: 414.0898.

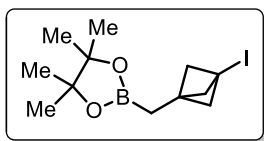
N-Вос-4-(2-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етил)піперидин (4.17).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 71%. Т. пл. 76–77 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.05 (д, $J = 13.0$ Гц, 2H), 2.63 (т, $J = 11.9$ Гц, 2H), 2.17 (с, 6H), 1.59 (д, $J = 13.5$ Гц, 2H), 1.55–1.48 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.34–1.26 (м, 1H), 1.21–1.11 (м, 2H), 1.04 (ддд, $J = 15.8, 12.6, 4.0$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 155.0, 79.4, 60.5, 48.5, 44.1, 36.0, 33.6, 32.2, 29.3, 28.6, 7.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано

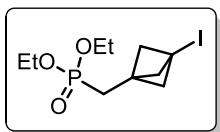
для $C_{17}H_{28}INNaO_2$ 428.1062; знайдено: 428.1057.

2-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (4.18).



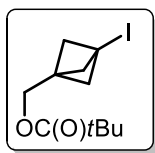
Одержували за загальними процедурами **4А** (вихід 70%) або **4В** (вихід 36%). Вихід: 8.72 г (0.0261 моль, 70%), жовте масло. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2.24 (с, 6H), 1.23 (с, 12H), 1.12 (с, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$): δ 83.4, 62.6, 45.2, 25.0, 15.7 (шс), 7.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{12}H_{21}BIO_2$ 335.0679; знайдено: 335.0674.

Діетил ((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)фосфонат (4.19).



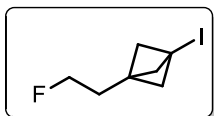
Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 6.88 г (0.02 моль, 55%), жовте масло. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4.14–3.99 (м, 4H), 2.35 (с, 6H), 2.04 (д, $J = 18.6$ Гц, 2H), 1.32 (т, $J = 7.0$ Гц, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$): δ 61.9 (д, $J = 7$ Гц), 61.7 (д, $J = 7$ Гц), 41.8 (д, $J = 8$ Гц), 29.1 (д, $J = 141$ Гц), 16.6 (д, $J = 6$ Гц), 5.8. $^{31}P\{^1H\}$ ЯМР (202 МГц, $CDCl_3$): δ 26.84. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{10}H_{19}IO_3P$ 345.0116; знайдено: 345.0096.

(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метилпівалат (4.20).



Одержували за загальною процедурою **4А-mod**. Вихід: 1.00 г (0.00325 моль, 80%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4.07 (с, 2H), 2.27 (с, 6H), 1.19 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 178.1, 63.0, 59.6, 46.1, 39.0, 27.4, 6.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{11}H_{18}IO_2$ 309.0351; знайдено: 309.0347.

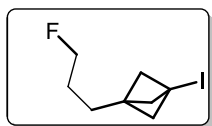
1-(2-Флуоретил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.22).



Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 11.04 г (0.046 моль, 80%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4.43 (дт, $J = 47.1, 5.8$

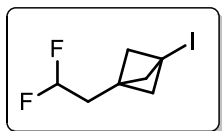
Гц, 2H), 2.27 (с, 6H), 1.91 (дт, $J = 26.9, 5.8$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 81.8 (д, $J = 166.7$ Гц), 61.0, 45.6, 32.8 (д, $J = 20.1$ Гц), 6.8. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -220.7.

1-(3-Флуоропропіл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.23).



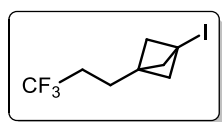
Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 10.67 г (0.042 моль, 79%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.42 (дт, $J = 47.4, 5.4$ Гц, 2H), 2.21 (с, 6H), 1.84–1.56 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 83.6 (д, $J = 165$ Гц), 60.5, 48.0, 28.0 (д, $J = 5$ Гц), 27.9 (д, $J = 20.0$ Гц), 7.4. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -219.0.

1-(2,2-Діфлуороетил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.24).



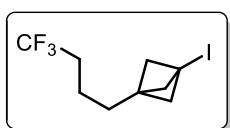
Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 92%), **4B** (вихід 67%), **4D (Ir)** (вихід 34%). Вихід: 12.36 г (0.0479 моль, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.77 (тт, $J = 56.1, 4.4$ Гц, 1H), 2.32 (с, 6H), 2.07 (тд, $J = 17.4, 4.4$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 115.7 (т, $J = 240$ Гц), 61.2, 42.5 (т, $J = 6$ Гц), 36.4 (т, $J = 22$ Гц), 5.9. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -116.7.

1-(3,3,3-Трифлуоропропіл)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.26).



Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 69%) або **4B** (вихід 59%). Вихід: 8.99 г (0.031 моль, 69%), Т. пл. 40–41 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.22 (с, 6H), 2.08–1.95 (м, 2H), 1.84–1.74 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 126.8 (кв, $J = 276$ Гц), 60.1, 46.8, 31.3 (кв, $J = 29$ Гц), 24.8, 6.0. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -65.4.

1-(4,4,4-Трифлуоробутил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.27).

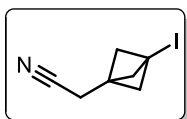


Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 8.12 г (0.0267 моль, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.21 (с, 6H), 2.14–1.98 (м, 2H), 1.64–1.47 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3):

δ 127.1 (кв, $J = 276$ Гц), 60.4, 47.9, 33.7 (кв, $J = 29$ Гц), 31.3, 19.5 (кв, $J = 3$ Гц), 7.1.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –66.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{I}$ 305.0014; знайдено: 304.9954.

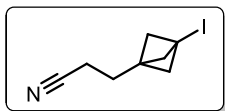
2-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)ацетонітрил (4.28).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 5.57 г (0.0239 моль, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.62 (с, 3H), 2.35 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 116.4, 60.2, 42.0, 21.7,

3.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_8\text{INNa}$ 255.9599; знайдено: 255.9602.

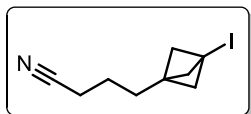
3-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пропаннітрил (4.29).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 5.12 г (0.021 моль, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.31 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.28 (с, 6H), 1.90 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126

МГц, CDCl_3): δ 119.1, 60.1, 46.9, 27.9, 14.8, 5.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{IN}$ 247.9936; знайдено: 247.9931.

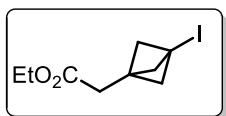
4-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)бутаннітрил (4.30).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 5.10 г (0.0195 моль, 76%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.34 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.21 (с, 6H), 1.74–1.54 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР

(126 МГц, CDCl_3): δ 119.3, 60.4, 47.5, 31.2, 22.9, 17.2, 6.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{IN}_2$ 279.0358; знайдено: 279.0354.

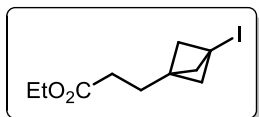
Етил 2-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)ацетат (4.31).



Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 68%) або **4B** (вихід 47%). Вихід: 8.40 г (0.03 моль, 68%), оливкове масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.12 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.53

(с, 2H), 2.31 (с, 6H), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 170.4, 61.1, 60.7, 43.8, 37.6, 14.4, 6.1. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{INO}_2$ 298.0304; знайдено: 298.0298.

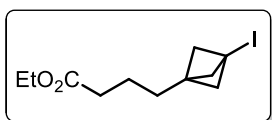
Етил 3-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пропаноат (4.32).



Одержували за загальними процедурами **4A-mod** (вихід 61%) або **4B** (вихід 41%). Вихід: 1.47 г (0.005 моль, 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.25 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.18 (с, 6H), 1.86 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 172.9, 60.6, 60.3, 47.7, 31.6, 27.4, 14.3, 6.9. HRMS (ESI-TOF) m/z :

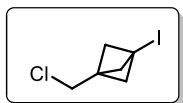
$[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ 295.0195; знайдено: 295.0183.

Етил 4-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)бутаноат (4.33).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 7.48 г (0.0243 моль, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.11 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.26 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.20 (с, 6H), 1.65–1.48 (м, 4H), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 173.4, 60.6, 60.5, 48.2, 34.1, 31.7, 22.3, 14.4, 7.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ 309.0351; знайдено: 309.0343.

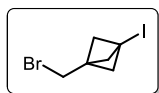
1-(Хлорометил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.34).



Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 90%), **4B** (вихід 73%), **4D (Ir)** (вихід 64%). Вихід: 8.71 г (0.036 моль, 90%), Т. пл. 47–48 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.53 (с, 2H), 2.30 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 59.4, 47.3, 44.1, 6.1.

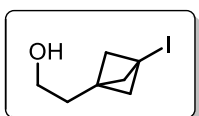
1-(Бромометил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.35).



Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 5.26 г (0.0184 моль, 81%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.40 (с, 2H), 2.29

(с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 59.7, 47.2, 32.2, 5.6.

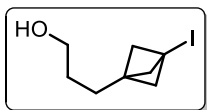
2-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етанол (4.36).



Одержували за загальними процедурами **4А** (вихід 70%) або **4В** (вихід 42%). Вихід: 5.00 г (0.021 моль, 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.63 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.25 (с, 6H), 1.78 (т, $J = 6.5$ Гц,

2H), 1.32 (шс, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 61.1, 60.9, 46.3, 34.9, 7.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{IO}$ 238.9933; знайдено: 238.9915.

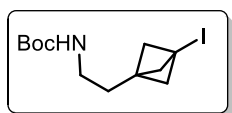
3-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пропан-1-ол (4.37).



Одержували за загальними процедурами **4А** (вихід 75%) або **4В** (вихід 39%). Вихід: 9.45 г (0.0375 моль, 75%), Т. пл. 42–43 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.61 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.20 (с, 6H), 1.63–1.46 (м, 4H), 1.39 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 62.6, 60.6, 48.2, 30.0, 28.5, 7.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{IO}$ 253.0089; знайдено: 253.0073.

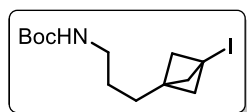
N-Вос-2-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етиламін (4.38).



Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 80%. Т. пл. 87–88 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.44 (шс, 1H), 3.08 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.23 (с, 6H), 1.70 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.43 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

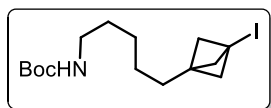
ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 155.9, 79.5, 60.8, 46.6, 38.5, 32.4, 28.6, 7.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{INNaO}_2$ 360.0436; знайдено: 360.0418.

***N*-Вос-3-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пропіламін (4.39).**



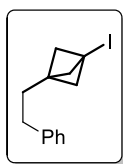
Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 81%. Т. пл. 100–101 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 4.50 (шс, 1H), 3.08 (т, J = 6.0 Гц, 2H), 2.18 (с, 6H), 1.57–1.46 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.46–1.34 (м, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 156.0, 79.4, 60.5, 48.1, 40.4, 29.5, 28.6, 27.6, 7.6. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₃H₂₂INNaO₂ 374.0593; знайдено: 374.0581.

***N*-Вос-5-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пентиламін (4.40).**



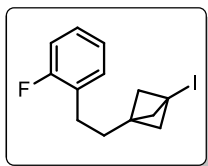
Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 88%. Т. пл. 62–63 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 4.49 (шс, 1H), 3.13–3.01 (м, 2H), 2.17 (с, 6H), 1.51–1.40 (м, 4H), 1.43 (с, 9H), 1.30–1.21 (м, 4H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 156.1, 79.2, 60.7, 48.5, 40.6, 32.1, 30.1, 28.6, 26.8, 26.6, 8.1. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₅H₂₆INNaO₂ 402.0906; знайдено: 402.0905.

1-Фенетил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.41).



Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 69%) або **4B** (вихід 63%). Вихід: 8.85 г (0.0297 моль, 69%). **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7.33–7.12 (м, 5H), 2.60 (т, J = 7.9 Гц, 2H), 2.21 (с, 6H), 1.87 (т, J = 7.9 Гц, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 141.5, 128.5, 128.3, 126.1, 60.6, 48.4, 33.6, 33.2, 7.8. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + NH₄]⁺ розраховано для C₁₃H₁₉IN 316.0562; знайдено: 316.0549.

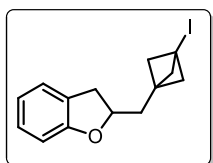
1-(2-Флуорофенетил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.42).



Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 0.17 г (0.000538 моль, 62%). Т. пл. 40–41 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7.22–7.11 (м, 2H), 7.08–6.95 (м, 2H), 2.64–2.54 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 2.20 (с, 6H), 1.89–1.80 (т, J = 7.8 Гц, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (151 МГц,

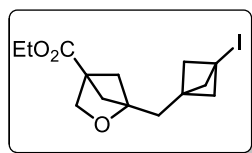
CDCl_3): δ 161.2 (д, $J = 244.6$ Гц), 130.5 (д, $J = 5.0$ Гц), 128.3 (д, $J = 15.7$ Гц), 127.9 (д, $J = 8.1$ Гц), 124.1 (д, $J = 3.5$ Гц), 115.4 (д, $J = 22.2$ Гц), 60.6, 48.3, 32.3, 26.4 (д, $J = 2.3$ Гц), 7.7. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -119.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FIN}$ 334.0468; знайдено: 334.0476.

($\pm$)-2-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-2,3-дигідробензофуран (4.43).



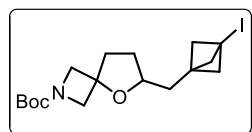
Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 0.30 г (0.00092 моль, 42%). Т. пл. 62–63 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.14 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.09 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.73 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 4.78–4.67 (м, 1H), 3.28 (дд, $J = 15.4$, 9.1 Гц, 1H), 2.80 (дд, $J = 15.4$, 7.6 Гц, 1H), 2.32 (с, 6H), 2.07 (дд, $J = 14.4$, 7.4 Гц, 1H), 1.88 (дд, $J = 14.4$, 5.4 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 159.4, 128.2, 126.5, 125.1, 120.5, 109.5, 81.2, 61.4, 45.8, 38.2, 35.8, 7.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{IO}$ 327.0246; знайдено: 327.0240.

Етил 1-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-2-оксабіцикло[2.1.1]гексан-4-карбоксилат (4.44).



Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 0.38 г (0.00105 моль, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.18 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.87 (с, 2H), 2.29 (с, 6H), 2.00 (с, 2H), 1.99–1.94 (м, 2H), 1.82 (дд, $J = 4.5$, 1.4 Гц, 2H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 170.2, 86.7, 69.9, 61.8, 60.9, 50.9, 45.6, 45.3, 34.4, 14.3, 7.1. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{IO}_3$ 363.0457; знайдено: 363.0461.

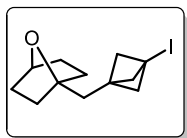
($\pm$)-N-Вос-6-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-5-окса-2-азаспіро[3.4]октан (4.45).



Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 47%. Т. пл. 117–118 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.97–3.80 (м, 5H), 2.24 (с, 6H), 2.12–1.96 (м, 3H), 1.78–1.60 (м, 2H), 1.50–1.35

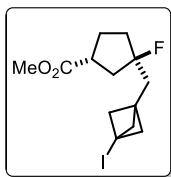
(м, 1H), 1.43 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 156.5, 79.6, 77.9, 77.8, 62.5, 62.4, 61.4, 46.2, 38.5, 36.0, 31.3, 28.5, 7.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{INaO}_3$ 442.0855; знайдено: 442.0842.

1-((3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан (4.46).



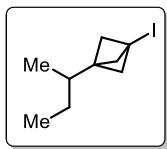
Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 0.72 г (0.00235 моль, 56%). Т. пл. 90–91 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.45 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 2.29 (с, 6H), 2.10 (с, 2H), 1.88–1.73 (м, 2H), 1.61–1.48 (м, 4H), 1.46–1.34 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 85.3, 75.8, 62.1, 46.1, 38.1, 34.6, 31.7, 7.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IO}_3$ 305.0402; знайдено: 305.0392.

(±)-Метил 3-флуоро-3-((3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)циклопентан-1-карбоксилат (4.47).



Одержували за загальною процедурою **4A-mod**. Вихід: 0.50 г (0.00143 моль, 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.67 (с, 3H), 3.06 (п, $J = 7.4$ Гц, 1H), 2.32 (д, $J = 5.9$ Гц, 6H), 2.28–2.06 (м, 3H), 2.03 (с, 1H), 1.97 (с, 1H), 1.92–1.69 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 176.3, 105.6 (д, $J = 175$ Гц), 62.2, 52.0, 45.4 (д, $J = 3$ Гц), 42.0, 41.5 (д, $J = 24$ Гц), 40.1 (д, $J = 24$ Гц), 37.1 (д, $J = 24$ Гц), 28.0, 7.0. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ –145.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FIO}_2$ 353.0414; знайдено: 353.0403.

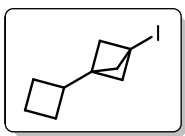
(±)-1-(втор-Бутил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.49).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 79%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.17 (с, 6H), 1.56–1.47 (м, 1H), 1.42–1.33 (м, 1H), 1.07–0.93 (м, 1H), 0.86 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 0.80 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 59.0, 53.1, 36.8, 26.7,

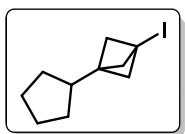
16.0, 12.1, 9.0.

1-Циклобутил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.51).



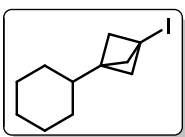
Одержували за загальними процедурами **4А** (вихід 81%) або **4В** (вихід 58%). Вихід: 5.46 г (0.022 моль, 81%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.48–2.37 (м, 1H), 2.18 (с, 6H), 1.99–1.90 (м, 2H), 1.88–1.77 (м, 1H), 1.76–1.61 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 58.9, 51.4, 36.8, 25.0, 18.0, 9.3.

1-Циклопентил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.52).



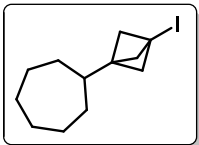
Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 8.69 г (0.033 моль, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.15 (с, 6H), 2.04–1.94 (м, 1H), 1.66–1.44 (м, 6H), 1.27–1.12 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 59.4, 51.4, 41.3, 29.5, 25.6, 9.2.

1-Циклогексил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.53).



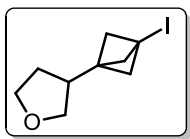
Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 5.80 г (0.021 моль, 88%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.15 (с, 6H), 1.75–1.56 (м, 5H), 1.41 (тт, $J = 11.7, 3.4$ Гц, 1H), 1.24–1.03 (м, 3H), 0.84 (кд, $J = 12.4, 2.9$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 58.9, 52.6, 39.5, 29.8, 26.1, 26.0, 9.2.

1-Циклогептил-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.54).



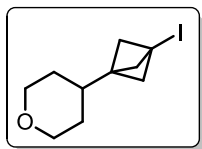
Одержували за загальними процедурами **4А** (вихід 83%) або **4В** (вихід 76%). Вихід: 10.73 г (0.037 моль, 83%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.15 (с, 6H), 1.65–1.53 (м, 7H), 1.48–1.41 (м, 2H), 1.40–1.34 (м, 2H), 1.14–1.07 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 59.0, 53.2, 41.4, 31.3, 28.5, 26.3, 9.4.

(±)-3-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)тетрагідрофуран (4.56).



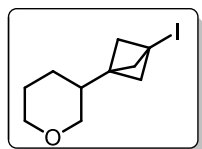
Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 3.96 г (0.015 моль, 30%). **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 3.86–3.65 (м, 3H), 3.48 (дд, J = 8.5, 6.0 Гц, 1H), 2.44–2.31 (м, 1H), 2.20 (с, 6H), 1.99–1.84 (м, 1H), 1.64–1.51 (м, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 70.4, 68.2, 59.2, 49.2, 40.7, 29.5, 7.6.

4-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)тетрагідро-2H-піран (4.57).



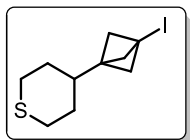
Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 90%) або **4B** (вихід 85%). Вихід: 11.68 г (0.042 моль, 90%), біла тверда речовина. Т. пл. 72–73 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 3.95 (дд, J = 11.2, 3.9 Гц, 2H), 3.31 (т, J = 11.2 Гц, 2H), 2.17 (с, 6H), 1.72–1.62 (м, 1H), 1.46 (д, J = 12.5 Гц, 2H), 1.25 (кд, J = 12.5, 4.4 Гц, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 67.7, 58.4, 51.6, 36.8, 29.5, 8.1. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₆IO 279.0246; знайдено: 279.0240.

(±)-3-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)тетрагідро-2H-піран (4.58).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 8.34 г (0.03 моль, 65%). **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 3.85 (д, J = 11.4 Гц, 1H), 3.82–3.74 (м, 1H), 3.30–3.22 (м, 1H), 3.01 (т, J 2.18 (с, 6H), 1.81–1.70 (м, 2H), 1.62–1.53 (м, 2H), 1.20–1.09 (м, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 70.4, 68.1, 59.1, 49.3, 37.6, 26.8, 25.5, 7.8. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₆IO 279.0246; знайдено: 279.0235.

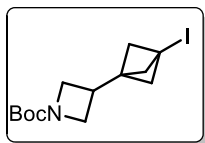
4-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)тетрагідро-2H-тіопіран (4.59).



Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 85%) або **4B** (вихід 73%). Вихід: 10.88 г (0.037 моль, 85%), біла тверда речовина. Т. пл. > 30 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃):

δ 2.68–2.55 (м, 4H), 2.16 (с, 6H), 1.94–1.87 (м, 2H), 1.50–1.41 (м, 1H), 1.34–1.20 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 58.5, 52.2, 39.0, 30.7, 28.5, 7.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IS}$ 295.0017; знайдено: 295.0009.

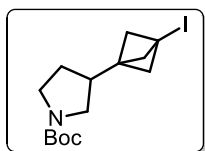
***N*-Вос-3-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)азетидин (4.60).**



Одержували за загальною процедурою 4A. Вихід: 92%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.90 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.57 (дд, $J = 8.5, 5.3$ Гц, 2H), 2.70–2.55 (м, 1H), 2.24 (с, 6H), 1.42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 156.5, 79.7, 58.4, 51.5, 49.1, 30.0, 28.5, 7.1. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{INNaO}_2$ 372.0436; знайдено: 372.0420.

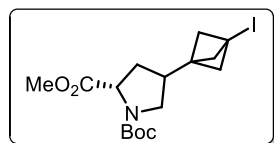
$(\pm)$ -*N*-Вос-3-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піролідин (4.61).



Одержували за загальною процедурою 4A. Вихід: 82%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.45–3.31 (м, 2H), 3.29–3.19 (м, 1H), 3.00 (дд, $J = 10.4, 7.7$ Гц, 1H), 2.38–2.24 (м, 1H), 2.20 (с, 6H),

1.92–1.78 (м, 1H), 1.63–1.56 (м, 1H), 1.45 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 154.6, 79.4, 59.2, 49.1, 48.5, 45.5, 40.0, 28.7, 6.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{INNaO}_2$ 386.0593; знайдено: 386.0581

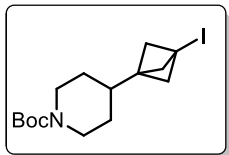
$(\pm)$ -1-(*трет*-Бутил) 2-метил 4-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піролідин-1,2-дикарбоксилат (4.62).



Одержували за загальною процедурою 4A. Вихід: 80%. Т. пл. 104–105 °C, d.r. 3:2. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.25 (т, $J = 8.3$ Гц) та 4.19 (т, $J = 7.6$ Гц) 1H, 3.74 (с) та 3.73 (с) 3H, 3.67 (т,

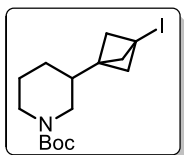
$J = 8.0$ Гц) та 3.57 (т, $J = 8.0$ Гц) 1H, 3.10–2.96 (м, 1H), 2.39–2.24 (м, 2H), 2.19 (с, 6H), 1.67–1.51 (м, 2H), 1.45 (с) та 1.39 (с) 9H. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 173.4, 173.2, 154.2, 153.6, 80.4, 59.5, 59.1, 52.4, 52.2, 49.4, 49.1, 47.99, 47.95, 40.1, 39.4, 34.4, 33.4, 28.5, 28.4, 6.5, 6.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{INNaO}_4$ 444.0648; знайдено: 444.0627.

***N*-Вос-4-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піперидин (4.63).**



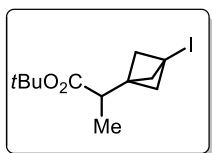
Одержували за загальною процедурою 4А. Вихід: 88%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.11 (д, J = 13.0 Гц, 2H), 2.60 (т, J = 13.0 Гц, 2H), 2.15 (с, 6H), 1.63–1.48 (м, 3H), 1.44 (с, 9H), 1.05 (кд, J = 12.4, 4.1 Гц, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 154.9, 79.6, 58.6, 51.6, 43.6, 37.9, 28.8, 28.6, 7.9. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₅H₂₄INNaO₂ 400.0749; знайдено: 400.0743.

(±)-*N*-Вос-3-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піперидин (4.64).



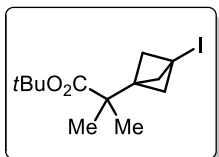
Одержували за загальною процедурою 4А. Вихід: 74%. Т. пл. 89–90 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 3.91 (д, J = 13.0 Гц, 2H), 2.65 (тд, J = 13.0, 2.8 Гц, 1H), 2.37 (шс, 1H), 2.19 (с, 2H), 1.72–1.58 (м, 3H), 1.44 (с, 9H), 1.40–1.32 (м, 1H), 1.11–1.00 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 154.9, 79.7, 59.0, 50.1, 46.7, 44.2, 37.3, 28.6, 27.8, 24.7, 7.4. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₅H₂₄INNaO₂ 400.0749; знайдено: 400.0736.

(±)-*трет*-Бутил 2-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)пропаноат (4.65).



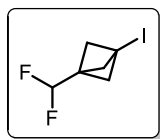
Одержували за загальною процедурою 4А. Вихід: 25%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.53 (кв, J = 7.0 Гц, 1H), 2.24 (с, 6H), 1.44 (с, 9H), 1.03 (д, J = 7.0 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 172.5, 80.8, 59.5, 48.8, 42.5, 28.3, 13.9, 6.6.

***трет*-Бутил 2-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-2-метилпропаноат (4.66).**



Одержували за загальною процедурою 4А. Вихід: 36%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 2.22 (с, 6H), 1.44 (с, 9H), 1.07 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 174.3, 80.7, 58.4, 56.5, 53.0, 44.3, 28.2, 22.4, 7.0.

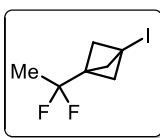
1-(Діфлуорометил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.67).



Одержували за загальними процедурами **4А** (вихід 89%) або **4В** (вихід 69%). Вихід: 12.20 г (0.05 моль, 89%), Т. пл. 63–64 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.65 (т, $J = 56.2$ Гц, 1H), 2.40 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 111.8 (т, $J = 242$ Гц), 57.6 (т, $J = 3$ Гц), 46.42 (т, $J = 29$ Гц), 5.3. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -121.2.

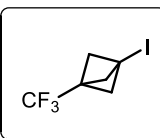
1-(1,1-Діфлуороетил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.68).



Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 13.42 г (0.052 моль, 80%). Т. пл. 58–59 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.37 (с, 6H), 1.52 (т, $J = 18.0$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3):

δ 119.5 (т, $J = 240$ Гц), 57.9 (т, $J = 3.1$ Гц), 49.1 (т, $J = 35$ Гц), 21.0 (т, $J = 28$ Гц), 4.9. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -96.8. GCMS m/z : (M)⁺ 258.

1-(Трифлуорометил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.69).

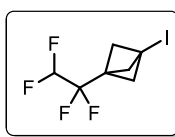


Одержували за загальною процедурою **4А**. Вихід: 12.42 г (0.0474 моль, 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.47 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 121.3 (кв, $J = 277$ Гц), 57.7

(кв, $J = 2$ Гц), 45.1 (кв, $J = 40$ Гц), 2.9 (кв, $J = 2$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -72.2. GCMS m/z : (M)⁺ 262.

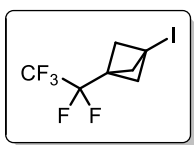
1-(1,1,2,2-Тетрафлуороетил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.70).



Одержували за загальними процедурами **4А** (вихід 80%) або **4В** (вихід 67%). Вихід: 10.29 г (0.035 моль, 80%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 5.85–5.59 (м, 1H), 2.50 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР

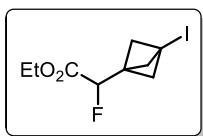
(126 МГц, CDCl_3): δ 122.0, 109.6 (тт, $J = 250.2$, 41.2 Гц), 58.3 (т, $J = 2.8$ Гц), 44.3 (т, $J = 31.2$ Гц), 3.9. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -117.7, -134.4.

1-(Перфлуороетил)-3-йодобіцикло[1.1.1]пентан (4.71).



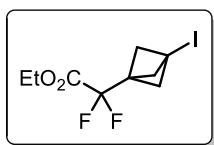
Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 90%), **4B** (вихід 50%), **4D (Ir)** (вихід 49%). Вихід: 11.42 г (0.0366 моль, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.50 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 119.0 (кТ, $J = 286.1, 36.5$ Гц), 110.3 (тк, $J = 253.5, 38.1$ Гц), 58.1, 44.2 (т, $J = 30.7$ Гц), 2.7. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -83.3, -119.5.

Етил 2-флуоро-2-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)ацетат (4.72).



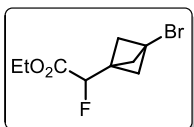
Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 11.32 г (0.038 моль, 88%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.81 (д, $J = 49.0$ Гц, 1H), 4.33–4.21 (м, 2H), 2.37 (с, 6H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.1 (д, $J = 24.4$ Гц), 86.5 (д, $J = 188.0$ Гц), 61.9, 58.9 (д, $J = 3.6$ Гц), 45.9 (д, $J = 27.1$ Гц), 14.4, 5.00 (д, $J = 2.0$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -191.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FIO}_2$ 298.9944; знайдено: 298.9937.

Етил 2,2-діфлуоро-2-(3-йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)ацетат (4.73).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 5.75 г (0.0182 моль, 91%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.33 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.43 (с, 6H), 1.35 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 162.6 (т, $J = 32.8$ Гц), 110.7 (т, $J = 252.2$ Гц), 63.2, 58.0 (т, $J = 2.9$ Гц), 46.4 (т, $J = 32.7$ Гц), 14.2, 3.8. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -109.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_2\text{IO}_2$ 316.9850; знайдено: 316.9832.

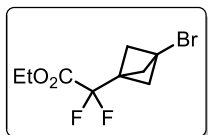
(±)-Етил 2-(3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-2-флуороацетат (4.74).



Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 40%) або **4B** (вихід 32%). Вихід: 5.42 г (0.0216 моль, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.88 (д, $J = 49.0$ Гц, 1H), 4.40–4.20 (м, 2H),

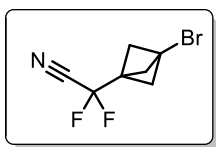
2.29 (с, 6H), 1.31 (т, J = 7.1 Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.2 (д, J = 24.4 Гц), 86.4 (д, J = 187.6 Гц), 61.9, 57.3 (д, J = 3.5 Гц), 39.7 (д, J = 27.1 Гц), 36.0 (д, J = 2.0 Гц), 14.4. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -191.8. HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrFO}_2$ 251.0083; знайдено: 251.0064.

Етил 2-(3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-2,2-діфлуороацетат (4.75).



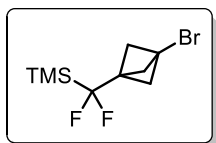
Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 80%), **4B** (вихід 69%), **4D (Ir)** (вихід 68%). Вихід: 10.60 г (0.0394 моль, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.34 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 2.38 (с, 6H), 1.36 (т, J = 7.1 Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 162.7 (т, J = 32.8 Гц), 111.4 (т, J = 251.5 Гц), 63.2, 56.6 (т, J = 2.6 Гц), 40.3 (т, J = 32.8 Гц), 35.5 (т, J = 2.0 Гц), 14.2. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -109.2.

2-(3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-2,2-діфлуороацетонітрил (4.76).



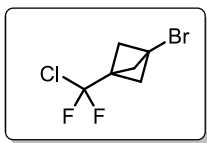
Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 5.68 г (0.0526 моль, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.45 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 110.9 (т, J = 46.4 Гц), 106.9 (т, J = 245.5 Гц), 56.0, 41.5 (т, J = 32.1 Гц), 34.8 (т, J = 2.4 Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -94.4. HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrF}_2\text{N}_2$ 238.9995; знайдено: 238.9979.

((3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)діфлуорометил)триметилсилан (4.77).



Одержували за загальними процедурами **4A** (вихід 45%) або **4B** (вихід 30%). Вихід: 5.92 г (0.022 моль, 45%), Т. пл. 66–67 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.33 (с, 6H), 0.18 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 125.1 (т, J = 259.8 Гц), 57.0 (т, J = 4.6 Гц), 42.5 (т, J = 29.2 Гц), 37.1 (т, J = 2.4 Гц), -3.9. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -115.3

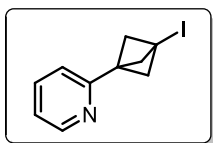
1-Бromo-3-(хлородифлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан (4.78).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 3.00 г (0.013 моль, 44%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.41 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 125.1 (т, $J = 291.1$ Гц), 56.7, 44.5

(т, $J = 34.4$ Гц), 35.2. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -57.0.

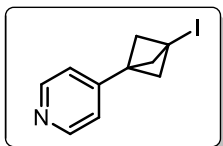
2-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піридин (4.79).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 12.00 г (0.049 моль, 90%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.53 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 7.63 (тд, $J = 7.8$, 1.6 Гц, 1H), 7.20–7.12 (м, 1H), 7.10 (д, $J =$

7.8 Гц, 1H), 2.68 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 157.1, 149.6, 136.6, 122.2, 120.8, 61.7, 51.2, 7.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}$ 271.9936; знайдено: 271.9929.

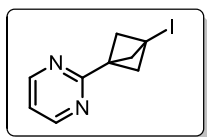
4-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піридин (4.80).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 6.30 г (0.049 моль, 47%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8.51 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 2.64 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126

МГц, DMSO-d_6): δ 149.6, 146.2, 121.3, 60.9, 39.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}$ 271.9936; знайдено: 271.9931.

2-(3-Йодобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піримідин (4.81).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Вихід: 11.30 г (0.0488 моль, 85%). Т. пл. 112–113 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.67 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 7.17 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 2.73

(с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 165.4, 157.3, 119.5, 61.6, 51.4, 7.4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{IN}_2$ 272.9889; знайдено: 272.9885.

Д.5.3. Загальні процедури модифікації зв'язку C–I

Загальна процедура 4C. Борилювання: синтез пінаколових борних естерів (масштаб 30–70 г).

Розчин відповідного алкіл-BCP-йодиду (1.00 екв.) та 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1.10 екв.) у сухому Et₂O (~20 мл на 1 г субстрату) охолоджували до –100 °С в атмосфері аргону. За допомогою канюлі протягом 20 хв додавали *трет*-BuLi (2.20 екв., 1.9 М розчин у пентані). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином NH₄Cl, органічну фазу промивали водою (2 ×), висушували над Na₂SO₄, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували перегонкою за зниженого тиску або затиранням у пентані чи гексані.

Загальна процедура 4D-1. Синтез трифлуороборатних солей калію (з ацетону).

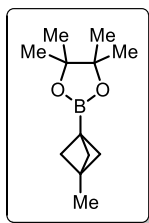
До розчину пінаколового борного естеру (1.00 екв.) у суміші ацетону та води (3:1) додавали KHF₂ (4.0 екв.). Суміш перемішували 4 год при кімнатній температурі, після чого концентрували у вакуумі. Твердий залишок перекристалізовували з ацетонітрилу.

Загальна процедура 4D-2. Синтез трифлуороборатних солей калію (з MeOH).

До розчину пінаколового борного естеру (1.00 екв.) у MeOH додавали розчин KHF₂ (2.50 екв.) у воді. Суміш перемішували 12 год при кімнатній температурі, концентрували у вакуумі (30–15 мм рт. ст., 40–50 °С) та висушували у вакуумі над P₂O₅ (0.1–2.0 мм рт. ст., 60 °С). Твердий залишок промивали MeOtBu (3 порції) для видалення ізопропоксиборолану, а потім гарячим ацетоном (40–50 °С, 5 порцій). Об'єднані ацетонові промивки концентрували у вакуумі.

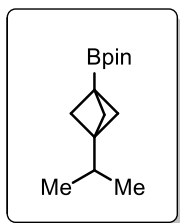
Д.5.4. Представники борних естерів

2-(3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (4.1-ПА).



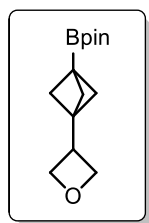
Одержували за загальною процедурою **4С**. Сирий продукт очищували перегонкою (для видалення ізопропоксиборолану, т. кип. 40–50 °С / 1 мм рт. ст.) та подальшою затиранням у пентані (100 мл, при –40 °С). Вихід: 33.10 г (0.159 моль, 70%), біла тверда речовина. Т. пл. 63–64 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 1.75 (с, 6H), 1.22 (с, 12H), 1.05 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 83.3, 53.4, 42.8, 24.9, 20.1.

2-(3-Ізопропілбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (4.48-ПА).



Одержували за загальною процедурою **4С**. Вихід: 30.21 г (0.128 моль, 57%), біла тверда речовина. Т. пл. 51–52 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 1.66 (с, 6H), 1.49 (септ, $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.23 (с, 12H), 0.76 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 83.3, 50.8, 48.9, 29.7, 24.9, 18.4.

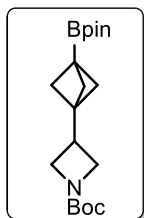
2-(3-(Оксетан-3-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (4.55-ПА).



Одержували за загальною процедурою **4С**. Вихід: 16.40 г (0.165 моль, 39%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.66 (дд, $J = 8.0, 5.9$ Гц, 2H), 4.43 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.02–2.87 (м, 1H), 1.82 (с, 6H), 1.23 (с, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 83.5, 74.0, 49.4, 45.8, 36.7, 24.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{BNO}_3$ 268.2084; знайдено: 268.2068.

трет-Бутил

3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (4.60-ІІА).



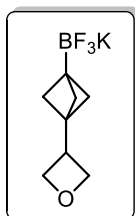
Одержували за загальною процедурою **4С**. Вихід: 70.00 г (0.20 моль, 80%), біла тверда речовина. Т. пл. 68–69 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 3.84 (т, J = 8.4 Гц, 2H), 3.60 (дд, J = 8.4, 5.5 Гц, 2H), 2.50–2.38 (м, 1H), 1.77 (с, 6H), 1.42 (с, 9H), 1.23 (с, 12H).

¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 156.7, 83.5, 79.3, 51.0, 49.1, 46.2, 30.3, 28.6, 24.9.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + NH₄]⁺ розраховано для C₁₉H₃₆BN₂O₄ 367.2768; знайдено: 367.2795.

Д.5.5. Представники трифлуороборатних солей

Калієвий трифлуоро(3-(оксетан-3-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)боранат (4.55-ІІЕ).

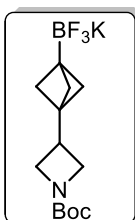


Одержували за загальною процедурою **4D-2**. Вихід: 13.61 г (0.059 моль, 59%), біла тверда речовина. Т. пл. > 400 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4.48 (дд, J = 8.0, 5.5 Гц, 2H), 4.25 (т, J = 5.8 Гц, 2H), 2.83–2.71 (м, 1H), 1.28 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР**

(126 МГц, DMSO-d₆): δ 72.8, 46.9, 42.1, 36.3. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, DMSO-d₆): δ –143.0.

Калієвий

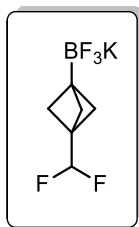
трифлуоро(3-(N-Вос-азетидин-3-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)боранат (4.60-ІІЕ).



Одержували за загальною процедурою **4D-2**. Вихід: 83%, біла тверда речовина. Т. пл. > 400 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3.72 (шс, 2H), 3.45 (шс, 2H), 3.32 (с, 12H), 2.36–2.29 (м, 1H), 1.36 (с, 9H), 1.24 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (151 МГц, DMSO-d₆):

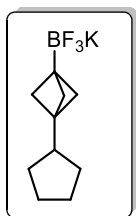
δ 155.8, 78.2, 51.4, 50.3, 46.5, 42.4, 30.1, 28.1. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, DMSO-d₆): δ –143.0.

Калієвий трифлуоро(3-(діфлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)боранат (4.67-IIIЕ).



Одержували за загальною процедурою **4D-1**. Вихід: 15.55 г (0.064 моль, 94%), біла тверда речовина. Т. пл. 256–258 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 5.64 (т, J = 57.1 Гц, 1H), 1.40 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ 113.6 (т, J = 237.8 Гц), 46.5 (д, J = 1.5 Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): δ -123.0, -143.6.

Калієвий трифлуоро(3-циклопентилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)боранат (4.52-IIIЕ).



Одержували за загальною процедурою **4D-2**. Вихід: 23.80 г (0.0983 моль, 77%), біла тверда речовина. Т. пл. 253–254 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 1.74–1.62 (м, 1H), 1.52–1.37 (м, 6H), 1.26–1.11 (м, 2H), 1.16 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): δ 47.5, 44.8, 41.5, 28.3, 25.4. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): δ -142.6.

Д.5.6. Спирти

Загальна процедура 4Е-1. Окиснення пінаколового естеру (NaOH/H₂O₂).

До розчину алкіл-ВСР-пінаколборолану (1.00 екв.) у THF додавали розчин NaOH (1.20 екв.) та H₂O₂ (30% водний розчин, 1.10 екв.). Суміш перемішували протягом ночі та екстрагували MeOtBu (3 порції). Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією.

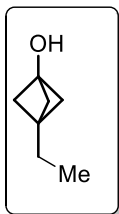
Загальна процедура 4Е-2. Окиснення трифлуороборату (KH₂PO₄/H₂O₂).

До розчину KH₂PO₄ (3.00 екв.) та алкіл-ВСР-трифлуороборату (1.00 екв.) у суміші H₂O/THF по краплинах додавали H₂O₂ (30% водний розчин, 10.00 екв.) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після розбавлення водою екстрагували MeOtBu або CHCl₃. Об'єднані органічні фази промивали водою та насиченим розчином NaHSO₃, висушували та концентрували при зниженому тиску.

Загальна процедура 4Е-3. Окиснення трифлуороборату (великий масштаб, $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$, CHCl_3).

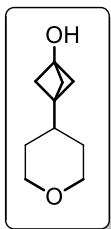
Процедуру виконували аналогічно до процедури 4Е-2, використовуючи CHCl_3 для екстракції. Продукт очищували перегонкою.

3-Етилбіцикло[1.1.1]пентан-1-ол (4.2-ПС).



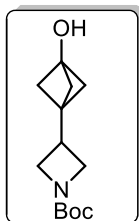
Одержували за загальною процедурою 4Е-3 з відповідного борпінаколату (45.50 г, 0.225 моль). Продукт очищували перегонкою (т. кип. 54–55 °С / 10 мм рт. ст.). Вихід: 17.80 г (0.159 моль, 71%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.24 (шс, 1H), 1.73 (с, 6H), 1.55 (кв, $J = 7.4$ Гц, 2H), 0.86 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 62.6, 53.1, 31.8, 22.3, 11.5.

3-(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-ол (4.57-ПС).



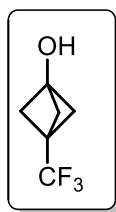
Одержували за загальною процедурою 4Е-2. Вихід: 16.60 г (0.098 моль, 82%). Т. пл. 76–77 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 5.99 (шс, 1H), 3.82 (дд, $J = 11.1$, 4.0 Гц, 2H), 3.24 (т, $J = 11.0$ Гц, 2H), 1.66–1.60 (м, 1H), 1.56 (с, 9H), 1.41 (д, $J = 13.0$ Гц, 2H), 1.08 (кд, $J = 12.5$, 4.4 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 66.8, 61.8, 51.1, 34.6, 33.2, 29.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ 169.1229; знайдено: 169.1222.

трет-Бутил 3-(3-гідроксибіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (4.60-ПС).



Одержували за загальною процедурою 4Е-3. Вихід: 30.82 г (0.129 моль, 60%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.93 (т, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.56 (дд, $J = 8.6$, 5.4 Гц, 2H), 2.73–2.67 (м, 1H), 1.81 (с, 6H), 1.42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 156.7, 79.7, 63.2, 52.1, 52.0, 32.2, 28.5, 27.8.

3-(Трифлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан-1-ол (4.69-ПС).



Одержували за загальною процедурою **4Е-1**. Вихід: 5.17 г (0.034 моль, 25%). Т. пл. 77–78 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 2.49 (шс, 1H), 2.15 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 124.4 (кв, J = 273.3 Гц), 62.5 (кв, J = 2.4 Гц), 52.9, 30.3 (кв,

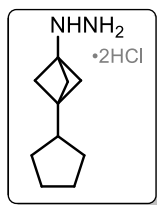
J = 39.8 Гц). **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, CDCl₃): δ –70.5 (с).

Д.5.7. Гідразини

Загальна процедура 4F. Синтез гідразинів.

Розчин відповідного алкіл-ВСП-йодиду (1.00 екв.) у Et₂O охолоджували до –100 °С в атмосфері аргону. За допомогою канюлі протягом 20 хв додавали *трет*-BuLi (2.20 екв., 1.9 М розчин у пентані). Через 2 хв порціями додавали ді-*трет*-бутилазодикарбоксилат (DtBAD; 1.10 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Органічну фазу промивали водою (2 порції), висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією. Одержаний *N*-Вос-захищений інтермедіат розчиняли у CH₂Cl₂, додавали розчин HCl у діоксані (5 М) і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі, а твердий залишок очищували затиранням у MeOtBu.

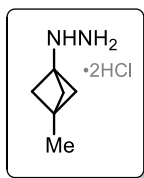
(3-Циклопентилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)гідразин дигідрохлорид (4.52-ІІД).



Одержували за загальною процедурою **4F** зі сполуки **4.52** (67.90 г, 0.259 моль). Вихід (за 2 стадії): 45.90 г (0.193 моль, 74%), жовта тверда речовина. Т. пл. 137–138 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, D₂O): δ 2.10 (квінт, J = 7.7 Гц, 1H), 1.79 (с, 6H), 1.66–1.59

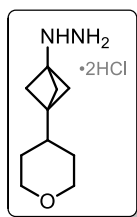
(м, 2H), 1.57–1.46 (м, 4H), 1.31–1.22 (м, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, D₂O): δ 50.7, 47.9, 38.0, 28.7, 25.2. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₉N₂ 167.1548; знайдено: 167.1540.

(3-Метилбіцкло[1.1.1]пентан-1-іл)гідразин дигідрохлорид (4.1-IIID).



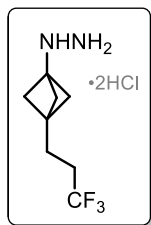
Одержували за загальною процедурою **4F**. Вихід (за 2 стадії): 33.50 г (0.181 моль, 53%), жовта тверда речовина. Т. пл. 146–147 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆): δ 5.53 (шс, 5H), 1.69 (с, 6H), 1.19 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, DMSO-d₆): δ 52.0, 51.2, 31.6, 16.5. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₆H₁₃N₂ 113.1079; знайдено: 113.1074.

(3-(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)біцкло[1.1.1]пентан-1-іл)гідразин дигідрохлорид (4.57-IIID).



Одержували за загальною процедурою **4F**. Вихід (за 2 стадії): 2.10 г (0.0082 моль, 30%). Т. пл. 190–191 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.70 (шс, 5H), 3.81 (дд, J = 11.0, 3.9 Гц, 2H), 3.22 (т, J = 11.7 Гц, 2H), 1.60 (с, 6H), 1.59–1.54 (м, 1H), 1.39 (д, 2H), 1.06 (кд, J = 12.5, 4.4 Гц, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, DMSO-d₆): δ 66.7, 51.3, 48.1, 38.5, 33.7, 29.2. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₉N₂O 183.1497; знайдено: 183.1487.

(3-(3,3,3-Трифлуоропропіл)біцкло[1.1.1]пентан-1-іл)гідразин дигідрохлорид (4.26-IIID).



Одержували за загальною процедурою **4F**. Вихід (за 2 стадії): 6.20 г (0.0232 моль, 73%). Т. пл. 136–137 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.24 (шс, 2H), 2.29–2.06 (м, 2H), 1.79–1.70 (м, 2H), 1.70 (с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (151 МГц, DMSO-d₆): δ 127.5 (кв, J = 276 Гц), 51.4, 50.1, 34.0, 30.3 (кв, J = 28 Гц), 22.3. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, DMSO-d₆): δ –65.4 (с). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₈H₁₄F₃N₂ 195.1109; знайдено: 195.1100.

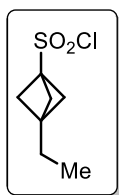
Д.5.8. Сульфонілхлориди

Загальна процедура 4G. Синтез сульфонілхлоридів.

Стадія 1. Розчин відповідного алкіл-ВСР-йодиду (1.00 екв.) у сухому Et₂O охолоджували до $-(95-100)^\circ\text{C}$ в атмосфері аргону. По краплинах протягом ~20 хв додавали *трет*-BuLi (2.10 екв., 1.9 М розчин у пентані). Суміш перемішували 15 хв при тій самій температурі. Через розчин пропускали газоподібний SO₂ протягом 20 хв, після чого нагрівали до кімнатної температури. Суміш розбавляли пентаном (500 мл); утворений літієвий сульфінат відфільтровували, промивали Et₂O та пентаном і висушували у вакуумі.

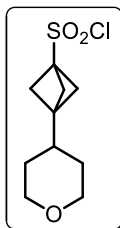
Стадія 2. Через розчин одержаного літієвого сульфінату (1.00 екв.) у двофазній системі CH₂Cl₂/H₂O пропускали газоподібний Cl₂ протягом 10 хв при 0–5 °C. Суміш перемішували 1 год при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяли, висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі.

3-Етилбіцикло[1.1.1]пентан-1-сульфонілхлорид (4.2-ПЕ).



Одержували за загальною процедурою 4G. Вихід (за 2 стадії): 13.20 г (0.079 моль, 43%), бежева тверда речовина. Т. пл. 47–48 °C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 2.23 (с, 6H), 1.66 (кв, J = 7.5 Гц, 2H), 0.92 (т, J = 7.5 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 59.4, 52.5, 39.5, 23.4, 10.4.

3-(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-сульфонілхлорид (4.57-ПЕ).

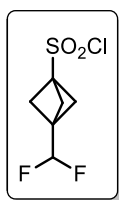


Одержували за загальною процедурою 4G. Вихід (за 2 стадії): 12.60 г (0.05 моль, 25%). Т. пл. 109–110 °C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4.01 (дд, J = 11.2, 3.8 Гц, 2H), 3.37 (т, J = 11.4 Гц, 2H), 2.23 (с, 6H), 1.87–1.75 (м, 1H), 1.52 (д, J = 11.6 Гц, 2H),

1.38–1.23 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 67.5, 59.4, 50.9, 41.5, 34.5,

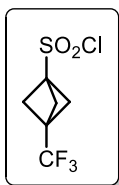
29.0. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{10}H_{16}ClO_3S$ 251.0509; знайдено: 251.0499.

3-(Діфлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан-1-сульфонілхлорид (4.67-ІІЕ).



Одержували за загальною процедурою **4G**. Вихід (за 2 стадії): 22.08 г (0.102 моль, 55%). **¹H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$): δ 5.88 (т, $J = 55.5$ Гц, 1H), 2.51 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, $CDCl_3$): δ 111.6 (т, $J = 241.4$ Гц), 59.1, 51.3 (т, $J = 3.9$ Гц), 36.5 (т, $J = 30.1$ Гц). **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, $CDCl_3$): δ -122.9 (с).

3-(Трифлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан-1-сульфонілхлорид (4.69-ІІЕ).



Одержували за загальною процедурою **4G**. Вихід (за 2 стадії): 17.68 г (0.0754 моль, 41%). Т. пл. 86–87 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2.62 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, $CDCl_3$): δ 121.9 (кв, $J = 275.9$ Гц), 58.0, 51.8 (д, $J = 1.9$ Гц), 35.7 (т, $J = 41.6$ Гц). **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, $CDCl_3$): δ -72.5 (с).

Д.5.9. Галогеніди

Загальна процедура 4H-Cl. Синтез ВСР-хлоридів (Li/Hal-обмін $\rightarrow$ C_2Cl_6).

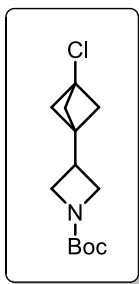
Розчин відповідного алкіл-ВСР-йодиду (1.00 екв.) у Et_2O охолоджували до -100 °С в атмосфері аргону. По краплинах протягом 20 хв додавали *трет*-BuLi (2.10 екв.). Суміш перемішували 15 хв, після чого по краплинах додавали розчин гексахлороетану (C_2Cl_6 ; 1.20 екв.) в Et_2O . Реакційну суміш перемішували 1 год при -90 °С, а потім нагрівали до кімнатної температури. Реакцію зупиняли додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl . Органічну фазу промивали водою та розсоллом, висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією.

Загальна процедура 4H-Br. Синтез ВСР-бромідів (Li/Hal-обмін → BrCF₂CF₂Br).

Одержували аналогічно до процедури **4H-Cl**, використовуючи 1,2-дибромотетрафлуороетан (2.20 екв.) у THF замість C₂Cl₆.

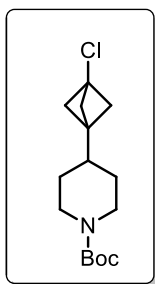
Хлориди

трет-Бутил 3-(3-хлоробіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (4.60-ІІІ).



Одержували за загальною процедурою **4H-Cl** зі сполуки **4.14** (88.00 г, 0.252 моль). Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/MeOtBu 9:1). Вихід: 46.61 г (0.181 моль, 72%), безбарвне масло. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 3.94 (т, J = 8.4 Гц, 2H), 3.57 (дд, J = 8.6, 5.3 Гц, 2H), 2.75–2.64 (м, 1H), 2.07 (с, 6H), 1.43 (с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 156.5, 79.7, 55.3, 51.8, 49.0, 38.9, 28.5, 28.4. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₃H₂₀ClNNaO₂ 280.1080; знайдено: 280.1074.

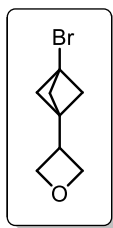
трет-Бутил 4-(3-хлоробіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (4.63-ІІІІ).



Одержували за загальною процедурою **4H-Cl**. Вихід: 67%. Т. пл. 77–78 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 4.13 (шс, 2H), 2.62 (шс, 2H), 1.97 (с, 6H), 1.65–1.58 (м, 1H), 1.55 (д, J = 12.9 Гц, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.13–1.03 (м, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 154.9, 79.6, 55.2, 48.8, 43.7, 41.0, 35.8, 29.0, 28.6. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₅H₂₄ClNNaO₂ 308.1393; знайдено: 308.1387.

Броміди

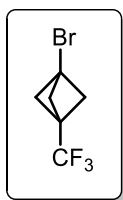
3-(3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)оксетан (4.55-IIГ).



Одержували за загальною процедурою **4H-Br** зі сполуки **4.55** (66.25 г, 0.265 моль). Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/MeOtBu 9:1). Вихід: 34.92 г (0.172 моль, 65%), жовта тверда речовина.

Т. пл. 84–85 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4.73 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.37 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.16 (квінт, $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.20 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 74.2, 56.8, 41.8, 37.2, 35.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrO}$ 203.0072; знайдено: 203.0063.

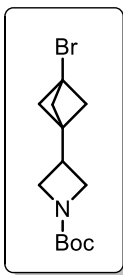
1-Бromo-3-(трифлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан (4.69-IIГ).



Одержували за загальною процедурою **4H-Br**. Вихід: 29.89 г (0.139 моль, 83%). Т. пл. 65–66 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.42 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 122.3 (кв, $J = 275$ Гц), 56.4 (кв, $J = 2$ Гц), 39.1 (кв, $J = 40$ Гц), 35.0 (кв, $J = 2$ Гц).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -71.4 (с).

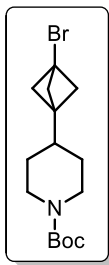
трет-Бутил 3-(3-бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (4.60-IIГ).



Одержували за загальною процедурою **4H-Br**. Вихід: 70%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.93 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.57 (дд, $J = 8.5, 5.3$ Гц, 2H), 2.72–2.62 (м, 1H), 2.15 (с, 6H), 1.42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 156.5, 79.7, 56.6, 51.7, 42.4, 37.2, 29.2, 28.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано

для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_2$ 324.0575; знайдено: 324.0565.

4-(3-Бромобіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піперидин гідрохлорид (4.63-IIГ).



Одержували за загальною процедурою **4H-Br** з **4.63**. Вихід: 42.64 г (0.16 моль, 98%), біла тверда речовина. Т. пл. 156-158 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.25 (шс, 1H), 8.80 (шс, 1H), 3.18 (д, J = 12.4 Гц, 2H), 2.76 (кв, J = 12.1 Гц, 2H), 2.08 (с, 6H), 1.80-1.72 (м, 1H), 1.63 (д, J = 13.4 Гц, 2H), 1.34-1.24 (м, 2H).

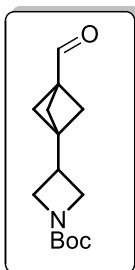
¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ 56.1, 43.9, 42.5, 37.8, 33.4, 25.3. LCMS (M + H)⁺: 232. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₇BrN 230.0544; знайдено: 230.0529.

Д.5.10. Альдегіди

Загальна процедура **4I**. Синтез альдегідів (Li/Hal-обмін → HCOOEt).

Розчин відповідного алкіл-ВСП-йодиду (1.00 екв.) у Et₂O охолоджували до -100 °С в атмосфері аргону. По краплинах протягом 20 хв додавали *трет*-BuLi (2.10 екв.). Суміш перемішували 15 хв, після чого по краплинах додавали розчин етилформіату (1.50 екв.) в Et₂O. Суміш перемішували 1 год при -90 °С, а потім нагрівали до кімнатної температури. Реакцію зупиняли додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl. Суміш екстрагували, органічну фазу висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією.

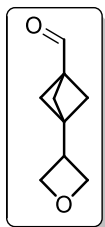
трет-Бутил 3-(3-формілбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (4.60-III).



Одержували за загальною процедурою **4I** зі сполуки **4.14** (76.78 г, 0.22 моль). Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт, гексан/MeOtBu). Вихід: 35.90 г (0.143 моль, 65%), жовта тверда речовина. Т. пл. 48-49 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 9.58 (с, 1H), 3.92 (т, J = 8.5 Гц,

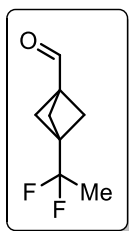
2H), 3.61 (дд, $J = 8.6, 5.3$ Гц, 2H), 2.65–2.57 (м, 1H), 1.94 (с, 6H), 1.42 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 198.8, 156.6, 79.6, 51.1 (шс), 48.4, 44.2, 41.7, 29.3, 28.5.

3-(Оксетан-3-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегід (4.55-Іі).



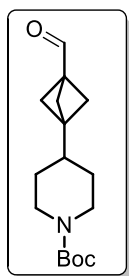
Одержували за загальною процедурою **4I**. Вихід: 9.18 г (0.06 моль, 40%). ^1H ЯМР (500 МГц, C_6D_6): δ 9.18 (с, 1H), 4.30 (дд, $J = 7.8, 6.0$ Гц, 2H), 4.04 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.40–2.33 (м, 1H), 1.42 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, C_6D_6): δ 197.2, 73.0, 48.1, 44.1, 40.8, 35.7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2$ 153.0916; знайдено: 153.0908.

3-(1,1-Діфлуороетил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегід (4.68-Іі).



Одержували за загальною процедурою **4I**. Вихід: 21.43 г (0.134 моль, 70%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 9.62 (с, 1H), 2.12 (с, 6H), 1.57 (т, $J = 18.2$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 198.2, 120.2 (т, $J = 238$ Гц), 48.6 (т, $J = 4$ Гц), 42.7, 41.7 (т, $J = 34$ Гц), 20.5 (т, $J = 28$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -99.7 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NaO}$ 183.0597; знайдено: 183.0607.

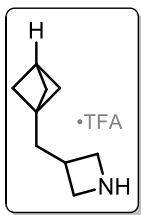
трет-Бутил 4-(3-формілбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (4.63-Іі).



Одержували за загальною процедурою **4I**. Вихід: 29.13 г (0.104 моль, 70%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 9.57 (с, 1H), 4.13 (д, $J = 12.4$ Гц, 2H), 2.63 (т, $J = 12.5$ Гц, 2H), 1.84 (с, 6H), 1.55 (д, $J = 15.2$ Гц, 2H), 1.52–1.47 (м, 1H), 1.44 (с, 9H), 1.13–1.01 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 199.4, 155.0, 79.5, 48.3, 44.1, 43.7, 43.5, 36.5, 28.6, 28.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3$ 302.1732; знайдено: 302.1724.

Д.5.11. Відновлені похідні (C–I → C–H)

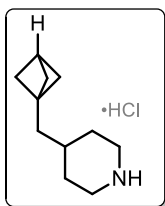
3-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-ілметил)азетидин трифлуороацетат (4.14-IIIJ).



До розчину *N*-Вос-азетидин-ВСР-йодиду **4.14** (67.16 г, 0.185 моль, 1.00 екв.) у сухому Et₂O (1000 мл) по краплинах додавали *трет*-BuLi (1.9 М розчин у пентані, 205 мл, 0.389 моль, 2.10 екв.) при $-(85-100)^\circ\text{C}$ протягом

~30 хв в атмосфері аргону. Суміш перемішували 15 хв, після чого по краплинах додавали MeOH (23.68 г, 0.74 моль, 4.00 екв.). Суміш перемішували 1 год при -90°C , а потім нагрівали до кімнатної температури. Реакцію зупиняли додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl (1000 мл). Органічну фазу промивали водою, висушували над Na₂SO₄ та концентрували. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/MeOtBu). Одержаний *N*-Вос-продукт (34.60 г) розчиняли у CH₂Cl₂ (200 мл), додавали TFA (35.04 г, 2.50 екв.) і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок затирали з MeOtBu. Вихід: 34.02 г (0.146 моль, 79%), коричневе масло. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8.85 (шс, 1H), 8.69 (шс, 1H), 4.05–3.96 (м, 2H), 3.66–3.53 (м, 2H), 2.81–2.68 (м, 1H), 2.44 (с, 1H), 1.71 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 1.61 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ 158.4 (кв, J = 35 Гц), 116.1 (кв, J = 293 Гц), 51.1, 50.0, 43.2, 35.5, 29.9, 27.6. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₁₆N 138.1283; знайдено: 138.1274.

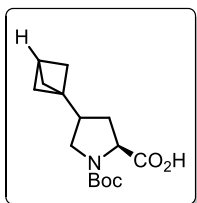
4-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-ілметил)піперидин гідрохлорид (4.16-IIIJ).



ВСР-йодид **4.16** (62.77 г, 0.160 моль) відновлювали за допомогою нікелю Ренея (Raney-Ni) та етилендіаміну (4 екв.) в EtOH (800 мл) протягом 48 год при кімнатній температурі. Після хроматографічного очищення

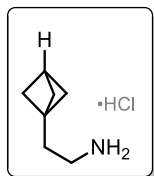
одержаний *N*-Вос-продукт (31.01 г) деблокували 5 М розчином HCl у діоксані. Вихід: 23.58 г (0.117 моль, 73%), біла тверда речовина. Т. пл. 249–251 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.10 (шс, 1H), 8.91 (шс, 1H), 3.16 (д, *J* = 12.5 Гц, 2H), 2.85–2.73 (м, 2H), 2.44 (с, 1H), 1.76 (д, *J* = 13.3 Гц, 2H), 1.68 (с, 6H), 1.58–1.52 (м, 1H), 1.38–1.28 (м, 4H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ 50.9, 44.1, 42.9, 38.4, 31.7, 28.7, 27.4. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ розраховано для C₁₁H₂₀N 166.1596; знайдено: 166.1583.

(±)-*N*-Вос-4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)піролідин-2-карбонова кислота (4.62-III).



Одержували відновленням за допомогою Bu₃SnH/AIBN з подальшим лужним гідролізом NaOH. Вихід: 41%. Т. пл. 131–132 °С, d.r. 3:2. Суміш *N*-Вос-ротамерів. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12.49 (шс, 1H), 4.13–4.00 (м, 1H), 3.48–3.33 (м, 1H), 3.09–2.84 (м, 1H), 2.47 (с, 1H), 2.27–2.20 (м, 1H), 2.02–1.89 (м, 1H), 1.88–1.75 (м, 1H), 1.62 (с, 6H), 1.39, 1.38, 1.33, 1.33 (с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (151 МГц, DMSO-*d*₆): δ 174.3, 174.1, 173.8, 173.7, 153.4, 153.3, 153.0, 152.8, 78.8, 78.6, 59.1, 58.9, 58.7, 58.4, 49.0, 48.8, 48.6, 48.4, 48.3, 48.2, 45.4, 45.3, 44.7, 44.7, 38.4, 38.2, 37.3, 33.5, 33.0, 32.7, 32.2, 28.1, 27.92, 27.87, 26.5. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₅H₂₃NNaO₄ 304.1525; знайдено: 304.1519.

2-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етиламін гідрохлорид (4.38-III).

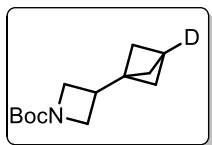


Одержували гідруванням (Pd/C, H₂) з подальшим зняттям Вос-захисту. Вихід: 38.94 г (0.358 моль, 74%). Т. пл. 232–234 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.12 (шс, 3H), 2.67 (с, 2H), 2.45 (с, 1H), 1.76–1.69 (м, 2H), 1.67 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ 49.8, 42.4, 36.6, 29.8, 27.2. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ розраховано для C₇H₁₄N 112.1126; знайдено: 112.1120.

Дейтеровані похідні (C–I → C–D)

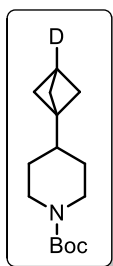
Дейтеровані ВСР одержували за протоколом (і) із заміною MeOH на CD₃OD (*трет*-BuLi, Et₂O, –100 °C; обробка CD₃OD); Вос-захист зберігали.

трет-Бутил 3-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл-3-d)азетидин-1-карбоксилат (4.60-IIIh).



Одержували за протоколом *t*-BuLi/CD₃OD (аналогічно до синтезу **4.14-IIIJ**, із заміною MeOH на CD₃OD; без зняття Вос-захисту). Вихід: 73%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.86 (т, J = 8.4 Гц, 2H), 3.61 (дд, J = 8.4, 5.4 Гц, 2H), 2.55–2.49 (м, 1H), 1.68 (с, 6H), 1.42 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 156.7, 79.3, 51.4, 48.2, 48.1, 45.9, 30.0, 28.6. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₃H₂₀DNNaO₂ 247.1533; знайдено: 247.1525.

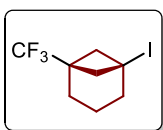
трет-Бутил 4-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл-3-d)піперидин-1-карбоксилат (4.63-IIIh).



Одержували за протоколом *t*-BuLi/CD₃OD. Вихід: 80%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.10 (д, J = 13.1 Гц, 2H), 2.61 (тд, J = 12.9, 2.1 Гц, 2H), 1.58 (с, 6H), 1.52 (д, J = 13.8 Гц, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.41–1.33 (м, 1H), 1.12–0.95 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 155.0, 79.3, 48.5, 48.2, 48.0, 43.9, 37.4, 28.6, 28.5. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + Na]⁺ розраховано для C₁₅H₂₄DNNaO₂ 275.1846; знайдено: 275.1839.

Д.5.12. ВСНер-похідні

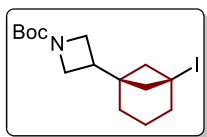
1-Йодо-5-(трифлуорометил)біцикло[3.1.1]гептан (4.82).



Одержували за загальною процедурою **4A**. Сирий продукт очищували затиранням у пентані (100 мл) при –40 °C. Вихід: 12.18 г (0.042 моль, 45%), безбарвне масло. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 2.88–2.80 (м, 2H), 2.56 (т, J = 6.8 Гц, 2H), 2.39–2.25 (м, 2H), 1.98–1.83 (м, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 125.0 (кв, J = 277.8 Гц), 47.7 (кв, J = 31.1

Гц), 45.5 (кв, $J = 2.2$ Гц), 42.7, 28.0, 24.8 (кв, $J = 2.0$ Гц), 18.6.

***трет*-Бутил 3-(5-йодобіцикло[3.1.1]гептан-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (4.83).**



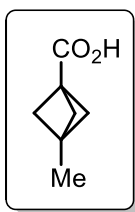
Одержували за загальною процедурою **4А**. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску (20 °С, 50 мм рт. ст.). Сирий продукт очищували колонковою хроматографією (SiO_2 , гексан/ $\text{MeOtBu} = 6:4$, $R_f = 0.40$). Вихід: 7.31 г (0.0194 моль, 38%), жовта тверда речовина. **^1H ЯМР** (500 МГц, CDCl_3): δ 3.85 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.64 (дд, $J = 8.6, 5.7$ Гц, 2H), 2.63–2.46 (м, 4H), 2.43–2.34 (м, 1H), 2.28–2.17 (м, 2H), 1.94–1.82 (м, 2H), 1.55 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.44 (с, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР** (151 МГц, CDCl_3): δ 156.4, 79.6, 50.2 (шс), 47.4, 47.3, 43.7, 35.1, 33.4, 29.9, 28.6, 19.6. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{INNaO}_2$ 400.0749; знайдено: 400.0740.

Д.5.13. Карбонові кислоти

Загальна процедура 4К. Синтез карбонових кислот (Li/Hal -обмін $\rightarrow \text{CO}_2$).

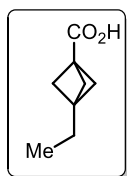
До розчину відповідного алкіл-ВСР-йодиду (1.00 екв.) у сухому Et_2O по краплинах додавали *трет*- BuLi (2.10 екв., 1.9 М розчин у пентані) при $-(80-85)$ °С в атмосфері аргону. Суміш перемішували 10 хв при тій самій температурі, після чого виливали на свіжоподрібнений сухий лід (20 екв.). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та розбавляли водою. Фази розділяли; водну фазу промивали MeOtBu (2 порції), підкисляли 2 М розчином HCl до $\text{pH} \sim 2$ та екстрагували MeOtBu (3 порції). Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували сублімацією під зниженим тиском (100 °С, 1 мм рт. ст.) або перекристалізацією з гексану.

3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (4.1-ПК).



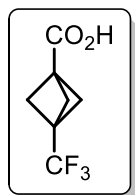
Одержували за загальною процедурою **4К** зі сполуки **4.1** (68.70 г, 0.33 моль). Продукт очищували перекристалізацією з гексану (100 мл). Вихід: 27.80 г (0.22 моль, 67%), біла тверда речовина. Т. пл. 122–123 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.16 (шс, 1H), 1.82 (с, 6H), 1.14 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, DMSO-d₆): δ 171.0, 52.5, 37.5, 35.8, 17.7. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M – H][–] розраховано для C₇H₉O₂ 125.0603; знайдено: 125.0602.

3-Етилбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (4.2-ПК).



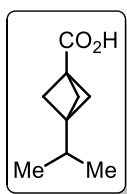
Одержували за загальною процедурою **4К**. Продукт очищували сублімацією (100 °С / 1 мм рт. ст.) та промивали гексаном. Вихід: 70.00 г (0.50 моль, 85%), біла тверда речовина. Т. пл. 87–88 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 1.90 (с, 6H), 1.47 (кв, J = 7.5 Гц, 2H), 0.85 (т, J = 7.5 Гц, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 176.8, 51.1, 41.3, 37.5, 24.3, 10.4. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M – H][–] розраховано для C₈H₁₁O₂ 139.0759; знайдено: 139.0761

3-(Трифлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (4.69-ПК).



Одержували за загальною процедурою **4К**. Продукт очищували сублімацією (100 °С / 1 мм рт. ст.). Вихід: 144.00 г (0.80 моль, 89%), біла тверда речовина. Т. пл. 160–161 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, CDCl₃): δ 10.62 (шс, 1H), 2.28 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, CDCl₃): δ 174.8, 122.4 (кв, J = 275.4 Гц), 50.2 (д, J = 1.9 Гц), 37.3 (кв, J = 39.5 Гц), 37.1. **¹⁹F{¹H} ЯМР** (376 МГц, CDCl₃): δ –73.8 (с). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M – H][–] розраховано для C₇H₆F₃O₂ 179.0320; знайдено: 179.0317.

3-Ізопропілбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонова кислота (4.48-ІІК).



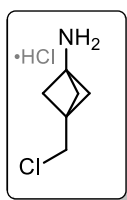
Одержували за загальною процедурою **4К**. Продукт очищували сублімацією (100 °С / 1 мм рт. ст.) та затиранням у гексані (500 мл). Вихід: 90.09 г (0.585 моль, 68%), біла тверда речовина. Т. пл. 127–128 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12.20 (шс, 1H), 1.73 (с, 6H), 1.67–1.61 (септ, J = 6.8 Гц, 1H), 0.79 (д, J = 6.8 Гц, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ 171.4, 48.4, 44.0, 36.4, 27.6, 18.5. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M – H][–] розраховано для C₉H₁₃O₂ 153.0916; знайдено: 153.0917.

Д.5.14. Аміни

Загальна процедура 4L-1. Синтез амінів (реакція Курціуса: кислота → N-Вос-амін → NH₂·HCl).

До розчину відповідної ВСР-карбонової кислоти (1.00 екв.) та Et₃N (3.05 екв.) у *трет*-BuOH поступово додавали (PhO)₂P(O)N₃ (1.20 екв.) при кімнатній температурі. Суміш обережно нагрівали до 95 °С (в масляній бані з термопарою) та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, а реакцію зупиняли додаванням водного розчину K₂CO₃ за наявності MeOtBu. Осад відфільтровували. Органічну фазу промивали водою, висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: MeOtBu/гексан 9:1). Одержаний N-Вос-продукт розчиняли у Et₂O, додавали 7 М розчин HCl у діоксані при 0 °С та перемішували 4 год. Осад відфільтровували та затирали сумішшю Et₂O/гексан 9:1.

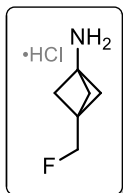
3-(Хлорометил)біциклопентан-1-амін гідрохлорид (4.34-ІІІ)



Одержували за загальною процедурою **4L-1**. Продукт відфільтровували та затирали у суміші Et₂O/гексан 9:1 (~100 мл). Вихід (за 2 стадії): 31.99 г (0.191 моль, 83%), жовта тверда речовина. Т. пл. 191–192 °С. **¹H ЯМР** (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ

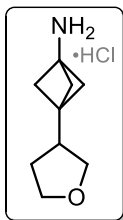
9.06 (шс, 3H), 3.80 (с, 2H), 1.94 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ 50.6, 43.5, 43.3, 36.8. LCMS ($M + H$) $^+$: 132. HRMS (ESI-TOF) m/z : [$M + H$] $^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClN}$ 132.0580; знайдено: 132.0574.

3-(Флуорометил)біцикло[1.1.1]пентан-1-амін гідрохлорид (4.21-III).



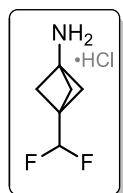
Одержували за загальною процедурою 4L-1. Продукт відфільтровували та зтирали у суміші Et₂O/гексан 9:1 (~100 мл). Вихід (за 2 стадії): 21.06 г (0.139 моль, 78%), жовта тверда речовина. Т. пл. 191–192 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.97 (шс, 3H), 4.51 (д, $J = 47.4$ Гц, 2H), 1.97 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): δ 81.1 (д, $J = 163.3$ Гц), 50.4 (д, $J = 4.7$ Гц), 43.9 (д, $J = 2.0$ Гц), 35.0 (д, $J = 23.5$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): δ -221.4 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : [$M + H$] $^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FN}$ 116.0876; знайдено: 116.0870.

3-(Тетрагідрофуран-3-іл)біциклопентан-1-амін гідрохлорид (4.56-III).



Одержували за загальною процедурою 4L-1. Продукт відфільтровували та зтирали у суміші Et₂O/гексан 9:1 (~200 мл). Вихід (за 2 стадії): 25.96 г (0.137 моль, 78%), жовта тверда речовина. Т. пл. 206--207 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8.96 (шс, 3H), 3.68--3.57 (м, 3H), 3.38 (дд, $J = 8.4, 5.8$ Гц, 1H), 2.36 (квінт, $J = 7.5$ Гц, 1H), 1.90--1.84 (м, 1H), 1.82 (с, 5H), 1.61--1.53 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): δ 69.5, 67.2, 49.9, 43.4, 37.9, 37.5, 29.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : [$M + H$] $^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$ 154.1232; знайдено: 154.1223.

3-(Діфлуорометил)біцикло[1.1.1]пентан-1-амін гідрохлорид (4.67-III).



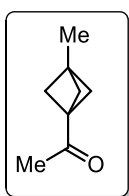
Одержували за загальною процедурою 4L-1. Продукт відфільтровували та зтирали у суміші Et₂O/гексан 9:1 (~300 мл). Вихід (за 2 стадії): 70.00 г (0.413 моль, 63%), біла тверда

речовина. Т. пл. 221–222 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6):

δ 9.10 (шс, 3H), 6.21 (т, $J = 56.1$ Гц, 1H), 2.07 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6): δ 112.9 (т, $J = 236.9$ Гц), 49.5, 43.8, 35.3 (т, $J = 28.5$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): δ -121.7 (с). LCMS ($M + H$) $^+$: 134. HRMS (ESI-TOF) m/z : [$M + H$] $^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}$ 134.0781; знайдено: 134.0774.

Кетон

1-(3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етанон 4.1-ПQ.

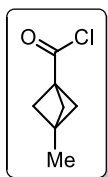


До розчину 4.1 (23.0 г, 0.11 моль, 1.00 екв.) у сухому Et_2O (~300 мл) по краплинах додавали трет-BuLi (1.9 М у пентані, 110 мл, 0.22 моль, 2.10 екв.) при -(80–85) °С під аргоном. Суміш перемішували 10 хв, після чого по краплинах додавали розчин

N-метокси-N-метилацетаміду (3.7 г, 0.016 моль, 1.10 екв.) у Et_2O (10 мл) протягом 5 хв. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, промивали водою (2×50 мл), висушували над Na_2SO_4 та концентрували. Сирий продукт очищували вакуумною перегонкою. Вихід: 9.5 г (0.077 моль, 70%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.07 (д, $J = 1.9$ Гц, 4H), 1.87 (с, 6H), 1.17 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6): δ 206.4, 52.4, 44.0, 35.5, 25.6, 17.6.

Д.5.15. Дистальна модифікація метил-ВСР

3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбонілхлорид 4.1-ПО.

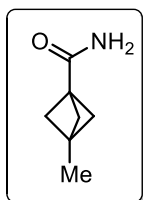


До розчину кислоти 4.1-ПК (10–50 г) у сухому CH_2Cl_2 додавали 1 краплю DMF, після чого по краплинах додавали тіонілхлорид (3.0 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі

до припинення виділення газу та концентрували при зниженому тиску. Вихід: кількісний. Одержаний продукт використовували на наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.05 (д, $J = 1.6$ Гц, 6H), 1.27–1.16 (м, 3H).

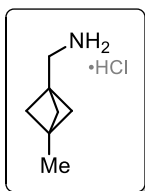
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 170.9, 54.3, 45.4, 36.5, 17.4.

3-Метилбіциклопентан-1-карбоксамід 4.1-ІІР.



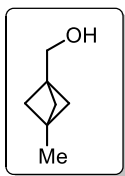
Хлорангідрид **4.1-ІІО** (27 г, 0.18 моль) розчиняли у CH_2Cl_2 (500 мл) і через розчин пропускали газоподібний NH_3 протягом 30 хв. Суміш перемішували 2 год, відфільтровували та концентрували з отриманням 3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксаміду **4.1-ІІР** (21 г, 0.17 моль, 95%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 7.09 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 6.79 (с, 1H), 1.73 (с, 6H), 1.11 (с, 3H).

(3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метанамін гідрохлорид 4.1-ІІІ.



До розчину карбоксаміду **4.1-ІІР** (21 г, 0.17 моль) у THF (500 мл) порціями додавали LiAlH_4 (7.7 г, 0.20 моль, 1.20 екв.) при 0 °С під аргоном. Суміш перемішували 16 год при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням водного розчину NaOH до досягнення рН 9. Водну фазу екстрагували МТВЕ ($5 \times \sim 50$ мл), об'єднані екстракти промивали розсолем та висушували над Na_2SO_4 . Фільтрат охолоджували до 0 °С та додавали HCl (4 М розчин у діоксані, 100 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок затирали з Et_2O . Вихід (за 3 стадії від кислоти): 12 г (0.10 моль, 50%), біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.03 (с, 3H), 2.83 (с, 2H), 1.61 (с, 6H), 1.13 (с, 3H). **4.1-ІІІ**

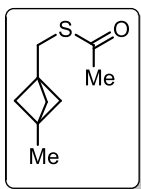
(3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метанол 4.1-ІІС.



До розчину кислоти **4.1-IIIK** (50 г, 0.38 моль) у THF (600 мл) по краплинах додавали $\text{BN}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (43 мл, 0.45 моль, 1.20 екв.) при кімнатній температурі. Суміш перемішували 15 год.

Охолоджували до 0 °С, реакцію зупиняли додаванням MeOH і суміш концентрували. Залишок розчиняли у MTBE (500 мл) та промивали насиченим розчином NaHCO_3 (4 × 100 мл). Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 та концентрували. Вихід: 38 г (0.34 моль, 90%), безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.54 (с, 2H), 1.56 (с, 6H), 1.39 (с, 1H), 1.16 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 63.5–63.3 (м), 50.4, 39.7, 36.7, 18.5.

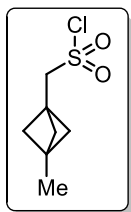
***S*-((3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)етантіоат 4.1-IIIQ.**



До розчину PPh_3 (133 г, 0.51 моль, 1.50 екв.) у THF (1.2 л) при 0 °С під аргоном по краплинах додавали DEAD (100 мл, 0.51 моль, 1.50 екв.) і перемішували 15 хв. Розчин тіооцтової кислоти (55 мл, 0.68 моль, 2.00 екв.) та спирту **4.1-IIIА** (38 г,

0.34 моль) у THF (200 мл) по краплинах додавали при 0 °С. Суміш перемішували 15 год при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали сумішшю гексан/MTBE 7:3 (2 л) і відфільтровували. Фільтрат концентрували. Сирий продукт очищували перегонкою за зниженого тиску (1 мм рт. ст.). Вихід: 38 г (0.22 моль, 66%), світло-жовте масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 2.98 (с, 2H), 2.31 (с, 3H), 1.52 (с, 6H), 1.12 (с, 3H).

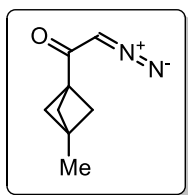
(3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метансульфонілхлорид 4.1-IIIE.



Тіоестер (38 г, 0.22 моль) розчиняли у CH_2Cl_2 (500 мл), додавали H_2O (100 мл) та охолоджували до 0 °С. Через суміш пропускали газоподібний Cl_2 до появи жовто-зеленого забарвлення. Фази розділяли. Органічну фазу промивали

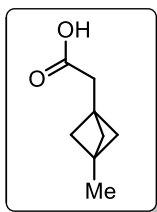
водою (2 × 100 мл), водним розчином Na₂SO₃ (2 × 200 мл), водним розчином NaHCO₃ (2 × 200 мл), висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Вихід (за 3 стадії від кислоти через **4.1-ІІА** → тіоестер → **4.1-ІІС**): 29 г (0.154 моль, 41%), світло-жовте масло. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 3.87 (д, J = 1.5 Гц, 2H), 1.88 (д, J = 1.5 Гц, 6H), 1.20 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 67.2, 53.6, 38.1, 32.7, 17.7.

2-Діазо-1-(3-метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етанон **4.1-ІІР**



Хлорангідрид **4.1-ІІО** (одержаний з 10 г кислоти **4.1-ІІК**, 0.076 моль) розчиняли у Et₂O (200 мл) та охолоджували до 0 °С під аргонном. По краплинах протягом 10 хв додавали діазометан (~0.16 моль, 2.20 екв., розчин у пентані). Суміш перемішували 5 год та концентрували з отриманням **4.1-ІІР** (~10 г, 0.072 моль, 95%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 5.25 (с, 1H), 1.83 (с, 7H), 1.14 (с, 3H).

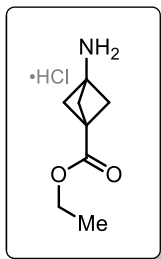
2-(3-Метилбіцикло[1.1.1]пентан-1-іл)оцтова кислота **4.1-ІІК**.



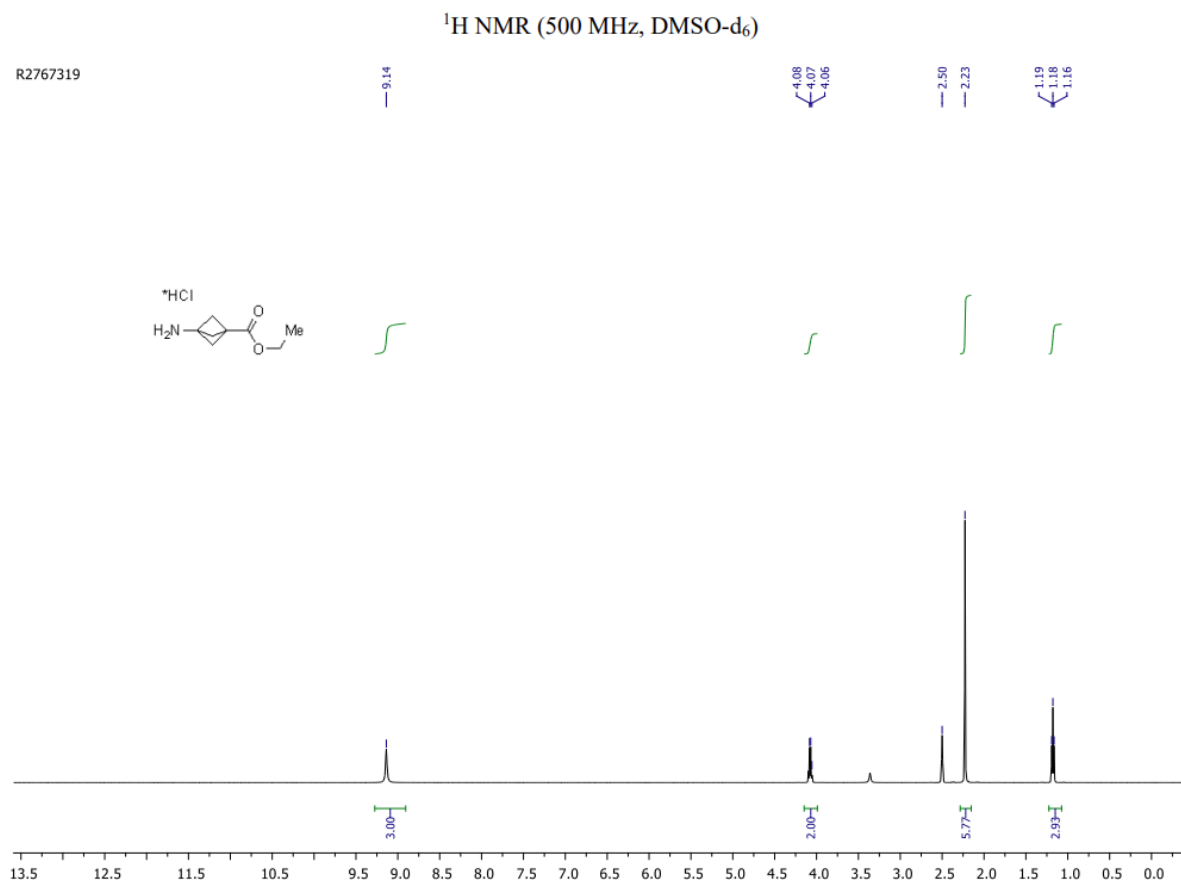
Діазокетон **4.1-ІІР** (~10 г, 0.072 моль) розчиняли у суміші діоксан/Н₂О 7:3 (~1000 мл) та додавали Na₂CO₃ (38 г, 0.36 моль, 5.00 екв.). Суміш перемішували 2 год при 15 °С під опроміненням лампою Kessil (365 нм). Розчин концентрували до 1/5 об'єму, розбавляли водою та промивали MTBE (2 × 200 мл). Водну фазу підкисляли розчином HCl до pH 5 та екстрагували MTBE (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсолон, висушували над Na₂SO₄ та концентрували. Вихід (за 3 стадії від кислоти): 6.2 г (0.044 моль, 58%), біла тверда речовина. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11.94 (с, 1H), 2.32 (с, 2H), 1.56 (с, 6H), 1.10 (с, 4H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆): δ 172.8, 52.9, 37.7, 36.6, 36.0, 18.5. GCMS (M+H)⁺: 138.8.

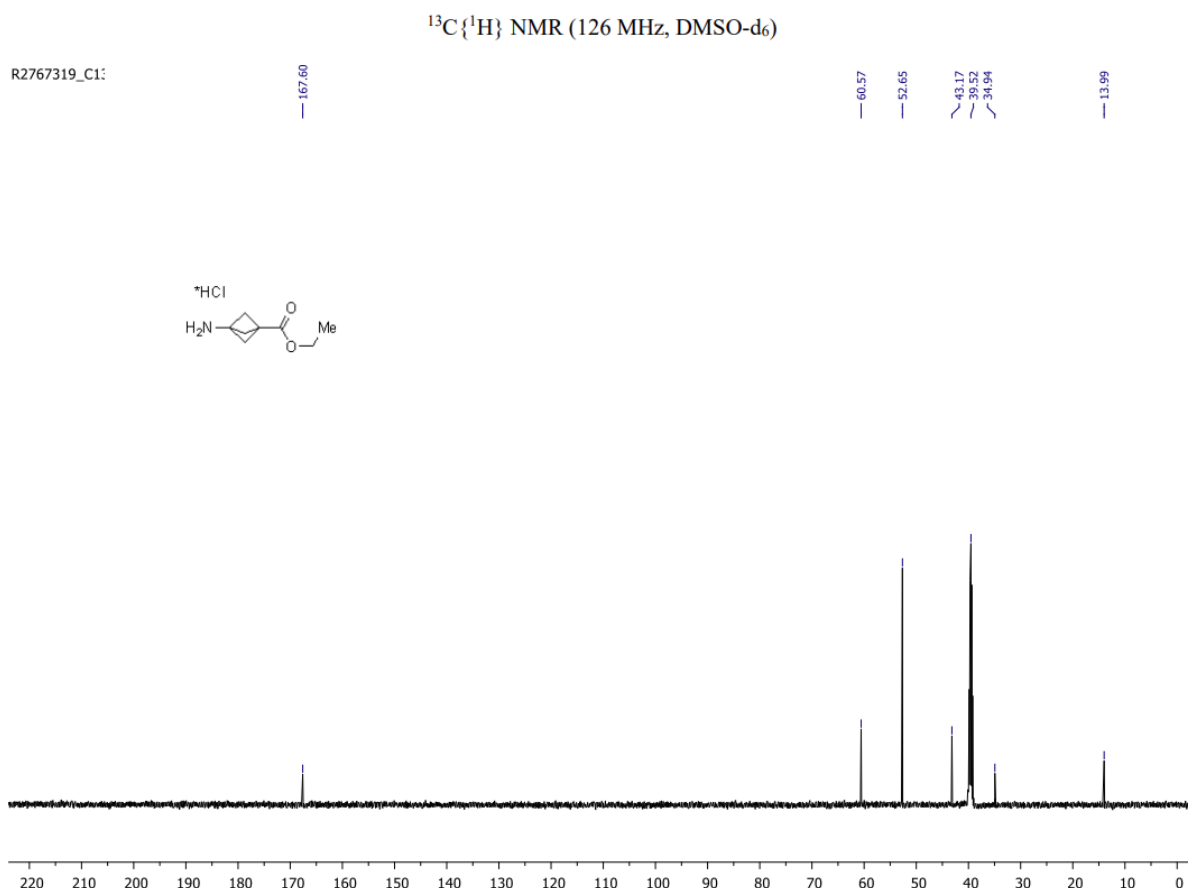
Д.5.16. Біоізостерні аналоги лікарських засобів

Етил 3-амінобіцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат гідрохлорид (4.91).

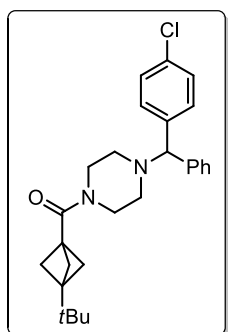


Розчин *трет*-бутил 3-((етоксикарбоніл)біцикло[1.1.1] пентан-1-іл)карбамату (5.83 г, 0.0257 моль) у EtOH (100 мл) обробляли 2 М розчином HCl у діоксані (60 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі, після чого концентрували при зниженому тиску. Залишок висушували у вакуумі (~20 °C, 0.1 мм рт. ст.). Вихід: 4.76 г (0.0249 моль, 97%), бежева тверда речовина. Т. пл. 201–202 °C. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9.14 (шс, 3H), 4.07 (т, J = 7.1 Гц, 2H), 2.23 (с, 6H), 1.18 (т, J = 7.1 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): δ 167.6, 60.6, 52.7, 43.2, 34.9, 14.0. LCMS (M + H)⁺: 156. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₈H₁₄NO₂ 156.1025; знайдено: 156.1016.





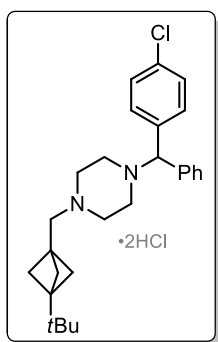
(±)-(3-(*tert*-Бутил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)(4-((4-хлорофеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)метанон (4.93).



До розчину кислоти **3.47** (3.00 г, 0.0179 моль, 1.00 екв.) та 1-((4-хлорофеніл)(феніл)метил)піперазину (5.13 г, 0.0179 моль, 1.00 екв.) у CH_2Cl_2 (100 мл) додавали *i*- Pr_2NEt (3.47 г, 0.0269 моль, 1.50 екв.) при кімнатній температурі. Суміш перемішували 10 хв, після чого при 0 °C під аргоном однією порцією додавали НАТУ (10.22 г, 0.0269 моль, 1.50 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли 5 М водним розчином NH_4Cl (200 мл). Органічну фазу відділяли, водну фазу додатково екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (2 × 100 мл), висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою

хроматографією (SiO₂, MeOtBu/гексан = 7:3, R_f = 0.7). Вихід: 2.50 г (0.00572 моль, 32%), біла тверда речовина. Т. пл. 58–59 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.41–7.19 (м, 9H), 4.21 (с, 1H), 3.72–3.54 (м, 4H), 2.37 (с, 4H), 1.88 (с, 6H), 0.83 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 168.9, 141.8, 141.0, 132.9, 129.2, 128.9, 128.9, 127.9, 127.5, 75.5, 52.2, 51.7, 49.4, 45.7, 42.2, 37.5, 29.5, 25.9. LCMS (M + H)⁺: 437. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₂₇H₃₄ClN₂O 437.2360; знайдено: 437.2355.

(±)-1-((3-(*tert*-Бутил)біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)метил)-4-((4-хлорофеніл)(феніл)метил)піперазин дигідрохлорид (4.94).



До розчину аміду **4.93** (2.00 г, 0.00458 моль, 1.00 екв.) у THF (100 мл) при 0 °С додавали LiAlH₄ (0.52 г, 0.0137 моль, 3.00 екв.). Суміш нагрівали до кипіння (масляна баня) протягом 3 год, після чого охолоджували до кімнатної температури. Реакцію обережно обробляли при 0 °С сумішшю THF/H₂O = 9:1 (50 мл), потім додавали насичений водний розчин NaOH

(1.83 г, 0.0458 моль, 10.00 екв.). Екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсолем (1 × 50 мл), висушували над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (SiO₂, CHCl₃/EtOAc = 95:5, R_f = 0.6). Одержаний амін розчиняли у 5 М розчині HCl у діоксані (50 мл) і перемішували при кімнатній температурі 1 год. Суміш розбавляли дистильованою водою (20 мл) та концентрували при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли у воді (20 мл) та знову концентрували. Продукт висушували при 50 °С над P₂O₅ протягом 24 год. Вихід: 0.91 г (0.00215 моль, 47%), біла тверда речовина. Т. пл. 229–230 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.87 (т, J = 7.0 Гц, 4H), 7.62–7.36 (м, 5H), 5.67 (с, 1H), 3.84 (шс, 4H), 3.58 (шс, 4H), 3.44 (шс, 2H), 1.79 (с, 6H), 0.85 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, MeOD): δ 136.6, 135.7, 134.9, 131.4, 130.8, 130.8, 129.6, 76.2, 58.5, 50.7, 50.1,

33.0, 30.4, 26.1. LCMS (M + H)⁺: 423. **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₂₇H₃₆ClN₂ 423.2567; знайдено: 423.2560.

