

Egyszerű módszer propellán elektrofil aktiválására savakkal

TDK dolgozat

GERGELY KRISTÓF TAMÁS



Témavezető: Dr. Tolnai Gergely László, egyetemi adjunktus

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest
Természettudományi Kar
Kémiai Intézet
Szerves Kémiai Tanszék
2023

Lezárva:
2024. 05. 13.

I. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Dr. Tolnai Gergely témavezetőmnek az útmutatást, a lehetőséget, hogy az ő csoportjában dolgozhattam és a segítséget, amit a dolgozatom megírása alatt nyújtott.

Szeretnék még köszönetet mondani Dr. Gonda Zsombornak és Makó Zitának, hogy egyengették az utamat ezen a projekten keresztül, valamint Jobbágy Dorinának és Kernya Máténak, hogy megosztották a tippjeiket velem, ezzel segítettek beleszokni a laboratóriumi munkába.

Dr. Gonda Zsombornak és Jobbágy Dorinának külön meg szeretném köszönni, hogy besegítettek a reakcióelegyek feldolgozásában és a termékek izolálásában, ezzel gyorsítva a munkánkat.

Tartalomjegyzék

I.	Köszönetnyilvánítás	2
II.	Rövidítésjegyzék.....	6
III.	Bevezetés	8
IV.	Irodalmi áttekintés	9
IV.1	Izosztéria	9
IV.1.1	Bioizosztéria.....	10
IV.1.2	A benzolgyűrű bioizoszterei.....	11
IV.1.3	A biciklo[1.1.1]pentán, mint bioizoszter.....	12
V.	Az [1.1.1]propellán, triciklo[1.1.1.0 ^{1,3}]pentán.....	13
V.1	A propellánok.....	13
V.1.1	A többszörösen áthidalt szénhidrogének nevezéktana	13
V.1.2	Az [1.1.1]propellán tulajdonságai	14
V.1.3	Az [1.1.1]propellán reaktivitása	14
V.1.4	Az [1.1.1]propellán előállítása	15
V.2	Az [1.1.1]propellán reakciói.....	16
V.2.1	Gyökös reakciók.....	16
V.2.2	Nukleofil addíció	17
V.2.3	Átrendeződés	17
V.3	A biciklo[1.1.1]pencil-aminok.....	18
V.3.1	Biciklo[1.1.1]pentán-1-amin	18
V.3.2	A biciklo[1.1.1]pencil-aminok előállítása.....	20
V.4	Adamant-1-il-aminok előállítása.....	21
VI.	Célkitűzések.....	22
VII.	Saját munka.....	23
VII.1	[1.1.1]propellán (21) előállítása módosított recept szerint.....	23
VII.2	4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin előállítása	24
VII.3	Az aminálási reakció további optimalizálása	26
VII.3.1	Különböző Lewis-savak hatása	26
VII.3.2	Triflátok, szililvegyületek hatása	27
VII.3.3	Triflátsók hatása	27
VII.3.4	Összegzés	28
VII.4	A reakció kiterjeszthetőségének vizsgálata.....	29

VII.4.1	Reakció morfolinnal, trimetilszilil-klorid hozzáadásával	29
VII.4.2	Reakció alifás aminokkal	29
VII.4.3	Reakció aromás gyűrűt tartalmazó aminokkal	32
VII.4.4	Reakció anilinnel és anilin-származékokkal	35
VII.4.5	Reakció nem-amin funkciós csoportot tartalmazó vegyületekkel.....	39
VIII.	Kutatási munkám összefoglalása	40
IX.	Kísérleti rész	41
IX.1	Az [1.1.1]propellán előállítása	41
IX.2	Általános módszer A	42
IX.3	Általános módszer B	42
IX.4	Általános módszer C	42
IX.5	A 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin előállítása	44
IX.5.1	Előállítás BF ₃ Et ₂ O-tal	44
IX.5.2	Előállítás TMS-triflállal	44
IX.5.3	Előállítás 2,4,6-kollidínium-triflállal.....	44
IX.6	A 4-(3-(trimetilszilil)biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin előállítása	46
IX.7	Az 1-(3-metilenciklobutil)pirrolidin-2-on előállítása.....	47
IX.8	Az 1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-4-metilpiperazin előállítása	48
IX.9	Az 1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)indolin előállítása	49
IX.10	A 2-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroziokinolin előállítása	50
IX.10.1	Előállítás TMS-triflállal	50
IX.10.2	Előállítás 2,4,6-kollidínium-triflállal.....	50
IX.11	Az <i>N,N</i> -dibenzil-(3-metilenciklobután)-1-amin előállítása.....	51
IX.11.1	Előállítás TMS-triflállal	51
IX.11.2	Előállítás 2,4,6-kollidínium-triflállal.....	51
IX.12	Az <i>N</i> -(3-metilenciklobutil)anilin előállítása.....	51
IX.13	A 2-izopropil- <i>N</i> -(3-metilenciklobutil)anilin előállítása	53
IX.14	Az <i>N</i> -(3-metilenciklobut-1-il)-2-fluoranilin előállítása	54
X.	Spektrumok.....	55
X.1	4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin (57a)	55
X.2	4-(3-(trimetilszilil)biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin (66)	56
X.3	1-(3-metilenciklobutil)pirrolidin-2-on (78b).....	57
X.4	1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-4-metilpiperazin (80a)	58
X.5	1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)indolin (84a).....	59

X.6	2-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroziokinolin (88a).....	60
X.7	<i>N,N</i> -dibenzil-(3-metilénciklobután)-1-amin (92b).....	61
X.8	<i>N</i> -(3-metilénciklobutil)anilin (96b).....	62
X.9	2-izopropil- <i>N</i> -(3-metillénciklobutil)anilin (100b).....	63
X.10	2-fluor- <i>N</i> -(3-metilénciklobutil)anilin (106b)	64
XI.	Irodalomjegyzék	66

II. Rövidítésjegyzék

AIBN: azobisz(izobutironitril)

Ar: arilcsoport

BCP: biciklo[1.1.1]pentán, biciklo[1.1.1]pentán-1-il

BF₃Et₂O: bór-trifluorid éterát

Bn: benzilcsoport

Boc: *terc*-butil-oxi-karbonilcsoport

^tBuOCl: *terc*-butil hipoklorit

^tBuLi: *terc*-butillítium

dpm: dipivaloilmetanát

Et₂O: dietil-éter

EWG: electron withdrawing group, elektronszívó csoport

HAT: hidrogénatom transzfer

MeCN: acetonitril

MeLi: metillítium

Ph: fenilcsoport

PhLi: fenillítium

R: alkilcsoport

TBDMS: *terc*-butildimetilszilil-csoport

TBHP: *terc*-butil hidroperoxid

TES: trietilszilil-csoport

THF: tetrahidrofurán

TIPS: triizopropilszilil-csoport

TMS: trimetilszilil-csoport

TMSOTf: trimetilszilil-triflát

TTMSS: trisz(trimetilszilil)zilán

X: halogéncsoport

III. Bevezetés

A gyógyszeripar napjaink egyik legnagyobb iparága. A betegségek hatásainak kezelésén, enyhítésén dolgozni privilégium. A tudomány fejlődésével párhuzamosan emiatt az emberiség jóléte, életszínvonala növekszik. A gyógyszereknek azonban vannak hátulütői. A mellékhatások lecsökkentésére óriási energiát fektetnek bele a kutatók. A szintetikus szerves kémia egyike azon területeknek, amelyeknek direkt hatása a gyógyszerkutatásra. A szerves kémia fejlődésével olyan új molekulákat állítanak elő, amelyek az ideális gyógyszerhatóanyagok lehetnek, erre viszont nincsen garancia. Azonban, ha egy funkciós csoportot egy másikra kicserélünk, az analóg-alapú gyógyszerkutatás alkalmazásával nagy számban tudunk hatóanyagokat előállítani. Ezzel olyan módosításokat tudunk elérni, amivel megnő a gyógyszerek hatékonysága és lecsökken a nem kívánatos mellékhatások száma.

IV. Irodalmi áttekintés

IV.1 Izosztéria

Izosztériának nevezzük azt a jelenséget, amikor két vagy több molekula hasonló tulajdonságokkal rendelkezik. Ez a hasonlóság a molekulák térszerkezete, elektronkonfigurációja és mérete miatt van.

Elsőként James Moir foglalkozott ezzel a jelenséggel, viszont a nevét nem ő adta. Az izosztériát mint fogalmat Irvine Langmuir használta először 1919-ben, amikor az oktetszabályt is figyelembe véve hasonlított össze molekulákat.¹ A dinitrogén-oxid (1) és a szén-dioxid (2) vizsgálata során megállapította, hogy a dinitrogén-oxid tulajdonságai bármely hőmérsékleten megegyeznek a szén-dioxid 3 °C-kal alacsonyabb hőmérsékleten vett tulajdonságaival, kivéve a két molekula fagyáspontját. Ebből azt a következtetést vonta le, hogy a fagyáspont egy olyan tulajdonság, amely nagyon érzékeny a molekula szerkezetére. Egy csoportba sorolta még az azid- (3) és cianát-iont (4) is. A megfigyelései alapján az izoszterek olyan molekulák, melyek azonos számú atomokat, azonos számú és térbeli elrendeződésű atomokat tartalmaznak (lásd 1. ábra)

$\text{N}=\text{N}=\text{O}$	$\text{O}=\text{C}=\text{O}$	$\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$	$\text{N}\equiv\text{C}-\text{O}^-$
dinitrogén-monoxid	szén-dioxid	azid-ion	cianát-ion
1	2	3	4

1. ábra: Néhány Langmuir szerinti izoszter

Langmuir rendszerét Grimm egészítette ki 1929-ben, amikor a hidrid-elmozdulás törvényét kidolgozta.² A törvény szerint a periódusos rendszerben a nemesgázok előtti négy főcsoport atomjaihoz egy, kettő, három, vagy négy hidrogénatomot kapcsolva tulajdonságaik hasonlóak lesznek. A kapott vegyületek pszeudoatomokként viselkednek, és a kapcsolódó hidrogénatomok száma szerint az eredeti atom első, második, harmadik vagy negyedik szomszédjához hasonló tulajdonságaik lesznek. Eszerint tehát a CH tulajdonságai hasonlóak a N-nel, NH tulajdonságai hasonlóak az O-nel. Ezt a törvényt az 1. táblázat mutatja be szemléletesen.

1932-ben Erlenmeyer újra definiálta, és kiegészítette az izosztéria fogalmát, és kiterjesztette biológiai rendszerekre is.³ Erlenmeyer definíciója szerint az izoszterek olyan elemek, molekulák vagy ionok, melyek külső elektronhéján az elektronok száma megegyezik.

Ez alapján az egy csoporton belüli elemek egymás izoszterei, a pszeudohalogének is egymás izoszterei.

C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH	FH	
		CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				CH ₄	NH ₄ ⁺

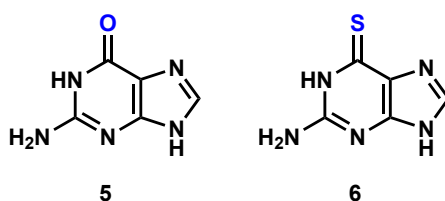
1. táblázat: A Grimm szerinti izoszterek

IV.1.1 Bioizosztéria

Erlenmeyer tanulmányának megjelenését követően az izosztéria elterjedt a biológiai aktivitású molekulák szintézisekor is. A bioizosztériát, mint fogalmat Friedmann használta, szerinte a bioizoszterek olyan anyagok, melyek az izoszterek és megegyező biológiai aktivitást fejtenek ki.⁴

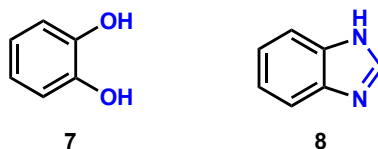
A bioizosztéria ma is használt definícióját Alfred Burger adta meg 1991-ben.⁵ Megfogalmazása szerint a bioizoszterek olyan vegyületek vagy funkciós csoportok, amelyek hasonló molekulaalakkal, mérettel, elektroneloszlással és hasonló fizikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Fontos, hogy a bioizoszterek ugyanazt a farmakológiai hatást váltsák ki, tehát agonisták vagy antagonisták legyenek, és legyenek egymáshoz hasonló biológiai tulajdonságaik.⁶

A bioizosztereket két csoportra oszthatjuk: klasszikus és nem-klasszikus. A klasszikus bioizoszterek Grimm hidrid-elmozdulás törvényéből és Erlenmeyer kiegészítéséből erednek, tulajdonságaik alapján több csoportra oszthatók. Ezek a csoportok a mono-, di-, tri-, és tetravalens atomok vagy molekulák, valamint a gyűrű-ekvivalens molekulák (lásd 2. ábra).⁷



2. ábra: Példa a klasszikus bioizosztériára

A nem-klasszikus bioizoszterek ebbe a definícióba nem illenek bele, legnagyobb különbség, hogy nem kötelező azonos számú atomot, illetve elektront tartalmazniuk (lásd 3. ábra). A bioizoszterek ezen csoportja képes fenntartani a biológiai aktivitást a térbeli elhelyezkedés, elektronszerkezet és különböző fizikai tulajdonságok utánzásával az eredeti molekula vagy funkciós csoporthoz képest.



3. ábra: Példa a nem-klasszikus bioizosztériára

A bioizosztéria ma már a gyógyszerkutatás egyik fontos eszköze. Az analógia-alapú gyógyszerkutatás segítségével kiküszöbölhetők a nem kívánatos mellékhatások. Már meglévő gyógyszerhatóanyagok tulajdonságai is fejleszthetők a bioizosztéria használatával. Különböző bioizoszterek előállításával szabadalmakat is meg tudunk kerülni. Ez lehetőséget ad, hogy a gyógyszergyártók mellett párhuzamos kutatások folyjanak a gyógyszerhatóanyagok fejlesztése céljából.

IV.1.2 A benzolgyűrű bioizoszterei

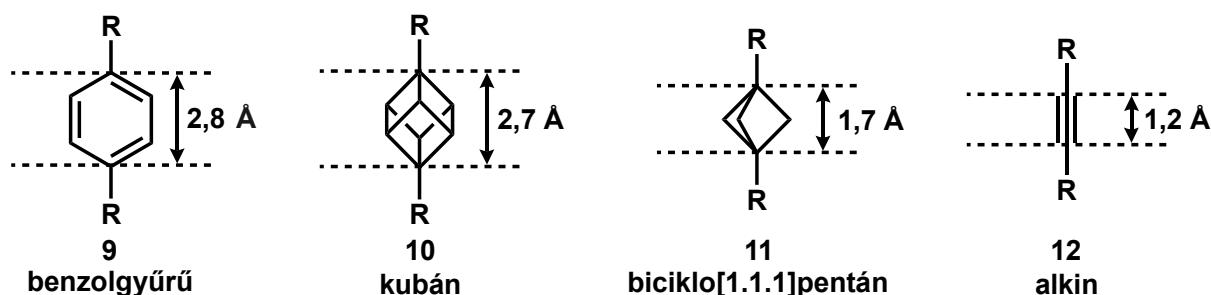
A benzolgyűrű az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) által elfogadott gyógyszerek között legtöbbször előforduló gyűrű-szerkezet.⁸ Az elmúlt években a fizikokémiai tulajdonságok megváltoztatásának kutatása nagy mértékben növekedett.

1997-ben Lipinski publikálta a tanulmányát, melyben definiálta az 5-ös szabályt.⁹ Eszerint a szabály szerint prediktálhatók biológiailag aktív molekuláknak a gyógyszeryszerűsége annak fizikai és kémiai tulajdonságaiból. A szabály leírja, hogy a gyógyszermolekulának rossz az abszorpciója és permeabilitása, hogyha több mint 5 hidrogén-kötés-donora, több mint 10 hidrogén-kötés-akceptora van, molekulatömege nagyobb mint 500 g/mol és a számolt oktanol-víz partíciós koefficiens (Clog *P*) értéke nagyobb mint 5. Ezek alapján elmondható, hogy a molekula tulajdonságai fontosak farmakokinetikai szempontból.

Az 5-ös szabály ismeretében több kutatás ismertette, hogy a benzolgyűrű egy kulcsfontosságú szerepet tölt be a gyógyszerjelölt molekulák nem kívánatos tulajdonságaiban.¹⁰⁻¹² Az aromás gyűrű síkalkatát különböző szubsztituensek segítségével módosíthatjuk, ezzel a molekula Clog *P* értékét növelve, viszont biológiai hatását lecsökkentve bizonyos esetekben.¹³

Egy nagyobb változás fedezhető fel, hogyha az aromás síkból áttérünk három dimenzióba. Az sp^3 hibridizált szénatomok számát, ha összevetjük az összes szénatom számával észrevehető, hogy minél nagyobb ez az arány, annál nagyobb az esélye a gyógyszerjelölt molekuláknak a klinikai tesztek legyőzésén.^{14, 15} Ez alapján elmondhatjuk, hogy az sp^3 hibridizált szénatomok mennyisége korrelál a megfelelő fizika tulajdonságokkal.

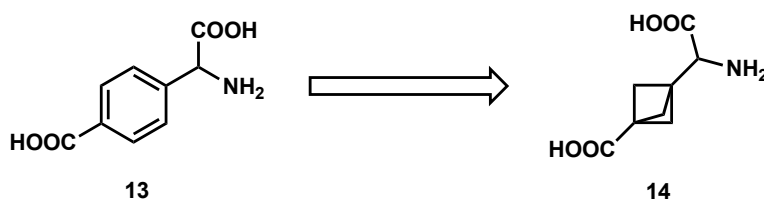
A megfelelő sp^3 hibridizált szénatomszámot több molekula is biztosíthatja. Ezek a molekulák a kubán (**10**), a biciklo[1.1.1]pentán (**11**) és az alkinek (**12**).¹⁶ A *para*-szubsztituált benzolgyűrűnek (**9**) megfelelő szén-szén távolságok és a két sík közötti szögek hasonlóak ezen molekulák között (**4. ábra**). A molekulák három dimenziós szerkezete azonban negatív hatással járhat az aktív helyhez való kötődés szempontjából.¹³



4. ábra: A benzolgyűrű és bioizosztereinek méretének viszonya egymáshoz képest

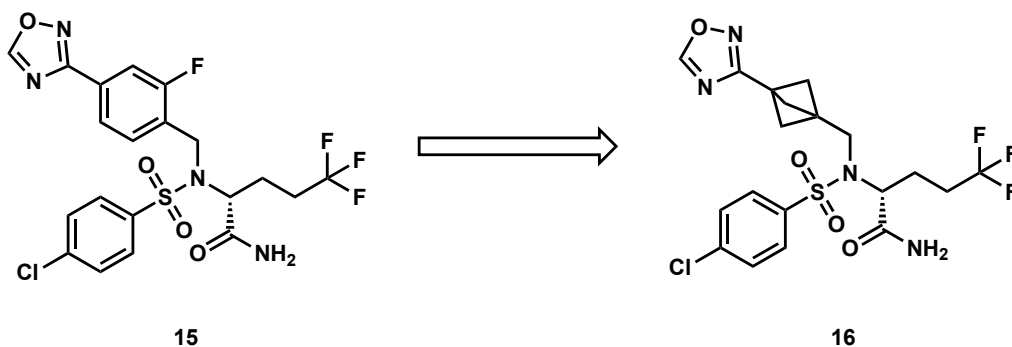
IV.1.3 A biciklo[1.1.1]pentán, mint bioizoszter

A biciklo[1.1.1]pentil (BCP) egység felhasználható *para*-szubsztituált benzolgyűrű, illetve alkinilcsoportok helyettesítésére is, hasonló geometriai paramétereik miatt. A legelső BCP-részletet benzolgyűrű helyett tartalmazó biológiailag aktív molekula az mGluR1a (**13**) glutaminsav antagonista-analógja volt (**5. ábra**).¹⁷ Kimutatták, hogy a benzolgyűrű cseréjével a BCP-váz képes volt az α -amino- és ω -karboxilát-részletet egy síkban tartani, ezzel a biológiai aktivitást is elérni. Az eredmények alapján a benzolgyűrű nem volt hatással a biológiai aktivitásra, csupán a megfelelő távolságot szolgáltatta.



5. ábra: Az mGluR1a benzolgyűrűjének cseréje BCP-ra

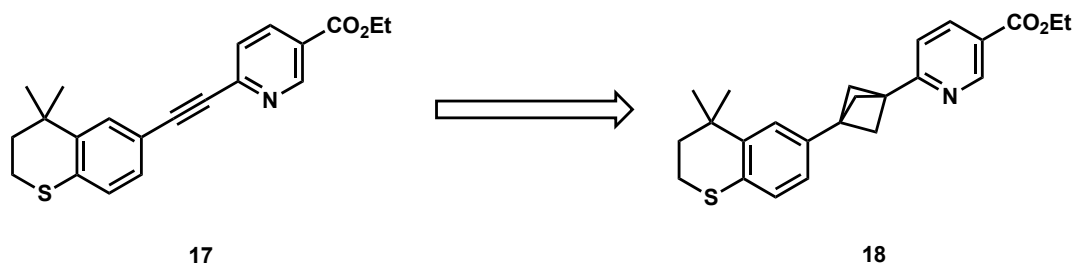
Ami reflektorfénybe helyezte a BCP-vázrészletet az annak használata volt a γ -szekretáz inhibitorban (**15**), jelentősen javítva annak vízoldhatóságán (**6. ábra**).¹⁸



6. ábra: A gamma-szekretáz inhibitor benzolgyűrűjének cseréje BCP-ra

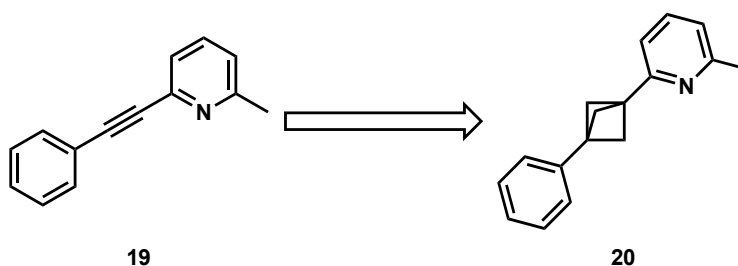
Különböző BCP-tartalmú tubulizin-analógokat is állítottak elő. Ezeknél nem benzolgyűrűt, hanem különböző heterociklusos molekularészleteket helyettesítettek.¹⁹

Alkinilcsoport helyettesítésére is alkalmas a BCP egység. A tazarotén (**17**) nevű bőrgyógyászati készítmény alkinilcsoportjának cseréjével kis mértékben nőtt a bázicitása, megnőtt az olvadáspontja, és alig változott a nem-specifikus kötődése (**7. ábra**).²⁰



7. ábra: A tazarotén alkinilcsoportjának cseréje BCP-ra

Ugyanebben a tanulmányban vizsgálták az mGluR5 antagonistá 2-metil-6-(feniletinil)-piridin (MPEP) (**19**) alkinilcsoportjainak lecserélését is (**8. ábra**). A csere után 1,8-cal nőtt a molekula pK_a értéke, valamint jelentősen megnőtt a nem-specifikus kötődése.



8. ábra: Az mGluR5 alkinilcsoportjának cseréje BCP-ra

V. Az [1.1.1]propellán, triciklo[1.1.1.0^{1,3}]pentán

V.1 A propellánok

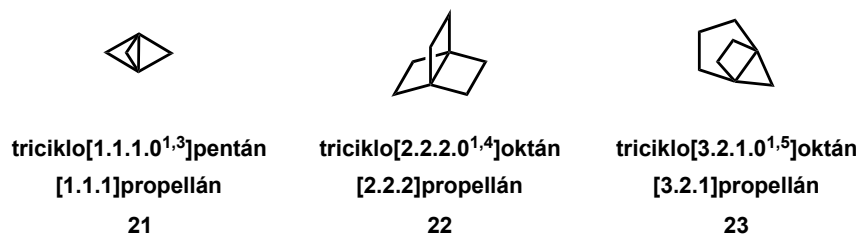
A propellánok (triciklo[m.n.p.0^{x,y}]alkánok) olyan szerves molekulák, melyben jelen van egy központi egyszeres kötés, valamint három szén-, vagy heteroatom híd a két hídfő atom között. A propellán nevet David Ginsburg adta meg 1966-ban.²¹

V.1.1 A többszörösen áthidalt szénhidrogének nevezéktana

A többszörösen áthidalt szénhidrogének nevezéktanának az alapja az IUPAC rendszer. Általános nevük policiklo[m.n.o.0^{1,(m+2)}]alkánok, ahol “m” a hídfő atomhoz kötődő legnagyobb szénatomszámú híd, “n” a második, “o” a harmadik legnagyobb szénatomszámú hidat jelzi. A felső indexben található “1” a két hídfő atom közötti legrövidebb távolság, “m+2” pedig a leghosszabbat, melybe a hídfő atomok is beleszámítanak.

Az irodalomban fellelhető az [m.n.o]propellán nomenklatúra is. Itt az utolsó, a két hídfő atom kapcsolatát jelző tagot, nem jelöljük, csak az áthidalásokat csökkenő szénatomszám

szerint. Ennél az elnevezésnél az [1.2.3]propellán és a [3.2.1]propellán ugyan azt a molekulát jelölik (23), viszont inkább utóbbit érdemes használni. A nevezéktanok összehasonlítását pár példán keresztül a **9. ábra** tartalmazza.



9. ábra: A nevezéktanok összehasonlítása

V.1.2 Az [1.1.1]propellán tulajdonságai

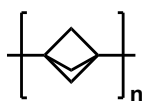
Az [1.1.1]propellán (21) két hídfőatomjának fordított tetraéderes geometriája miatt több kutatás is foglalkozott a C¹-C³ közötti kölcsönhatásokkal. Megállapították, hogy a középső kötésnek nincsen biradikális jellege, és a rövid távolság a két szénatom között a három metilénecsoport közös taszításából adódik össze.^{22, 23} Elméleti kémiai számítások és röntgendiffrakció segítségével megállapították, hogy a két hídfőatom közötti kötés hossza 1,58 Å, csupán 0,07 Å-mel kevesebb, mint a ciklopropán megfelelő kötése.²⁴

2009-ben megállapították, hogy a központi kötés egy úgynevezett „charge-shift” kötés, azaz a szokványos kovalens kötés helyett a kötés két elektronja egyszer az egyik, egyszer a másik szénatom körül tartózkodik.²⁵ Ezt a feltételezést elméleti kémiai számításokkal igazolták, az [1.1.1]propellán reaktivitását ezzel magyarázzák.²⁶

V.1.3 Az [1.1.1]propellán reaktivitása

Elmondható, hogy a molekula reaktivitása a feszült gyűrűs szerkezetéből adódik.²⁷ Ennek a gyűrűfeszültségnek az elhagyásával érik el a nem invertált geometriát a hídfőatomok. Érdekes megfigyelés, hogy az [1.1.1]propellán (21) kinetikailag elég stabil ahhoz, hogy -20 °C alatt, inert atmoszférában tárolva ne polimerizálódjon el, és oldatban maradjon.²⁸

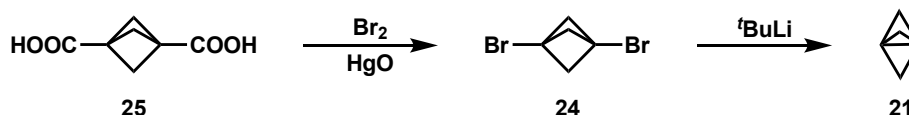
Polimerizációja során a hídfőatomok összekapcsolódnak a monomer-egységek között, létrehozva a polimer [n]sztaffánt (**10. ábra**). A monomer egységek száma $n > 1$. Polimerizáció során az oldat [1.1.1]propellán-koncentrációja csökken.



10. ábra: Az [n]sztaffánok általános képlete

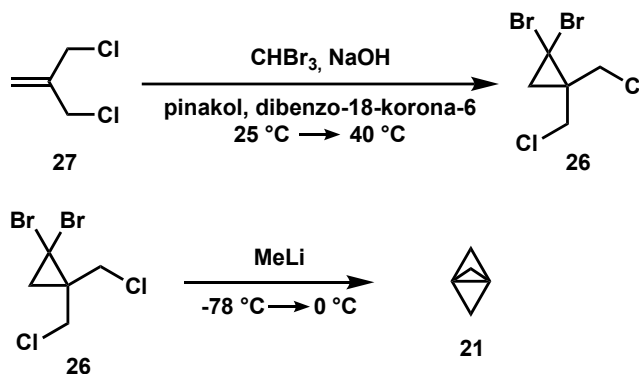
V.1.4 Az [1.1.1]propellán előállítása

Az [1.1.1]propellánt (**21**) először Wilberg és Walker állították elő 1982-ben.²⁹ Reakciójukban redukzív intramolekuláris kapcsolás segítségével állították elő az [1.1.1]propellánt 1,3-dibrómbiciklo[1.1.1]pentánból (**24**) *terc*-butillítium segítségével (**11. ábra**). Hátránya ennek a szintézisútnak, hogy erélyes körülményeket kell használni, valamint a dibróm-származékot biciklo[1.1.1]pentán-1,3-dikarbonsavból (**25**) állítják elő, melynek előállítása bonyolult.



11. ábra: Az [1.1.1]propellán előállítása Wilberg és Walker által

Szeimies és munkatársai drasztikusan leegyszerűsítették az előállítást, reakciójuknak kiindulási anyaga egy, a kereskedelmi forgalomban is elérhető 3-klór-2-klórmetilprop-1-én (**26**, **12. ábra**).³⁰

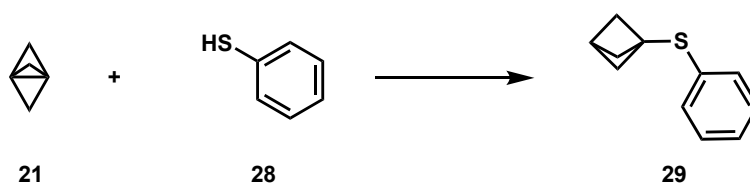


12. ábra: Az [1.1.1]propellán leegyszerűsített előállítása

Az első reakcióban a bromoformból dibróm-karbén keletkezik, ami addíciónál **27** kettős kötésére. A vizes és szerves fázisok közötti anyagtranszfert segíti elő a koronaéter. A reakcióhoz hosszú idő kell, a reagenseket lassan kell hozzáadni az elegyhez, majd 40°C -on kell tartani 4 napon keresztül. A második reakcióban Br-Li csere történik. A szén-lítium kötés nukleofilítása miatt reagál az egyik klórozott szénatommal, előállítva az első hidat. Ugyanez a reakció még egyszer végbemegy, ezzel létrehozva az [1.1.1]propellánt (**21**). A litiálási reakció rövid időbe telik, viszont alacsony hőmérsékleten kell tartani a reakcióelegyet.

Az előállított [1.1.1]propellánt vákuumdesztillációval dolgozzuk fel, dietil-éteres oldatban kapjuk. Szennyezőként metil-bromid is átdestillálódik, ez különböző nem kívánatos reakciókat eredményezhet későbbiekben.

A kapott dietil-éter oldat [1.1.1]propellán-koncentrációját tiofenollal való gyökös reakcióval határozzuk meg. Az [1.1.1]propellán a tiofenollal (**28**) gyorsan, kvantitatíve reagál a **29** tioétert képezve (**13. ábra**). Az ismert feleslegben adott tiofenol maradékából és a képződött tioéter gázkromatográfiás területarányai összehasonlításával kiszámítható az [1.1.1]propellán koncentrációja.



13. ábra: Az [1.1.1]propellán és tiofenol reakciója

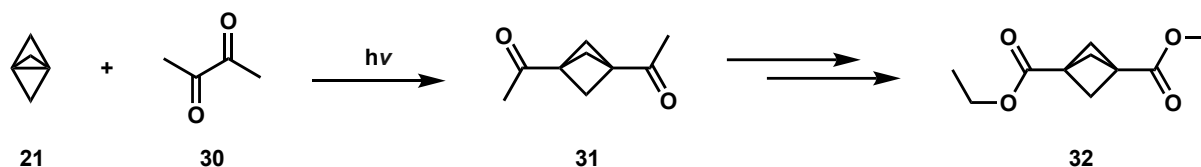
A fent leírtak mellett áramlósos kémiai módszerekkel is állítanak elő [1.1.1]propellánt, ugyanezen reagensek felhasználásával.³¹

V.2 Az [1.1.1]propellán reakciói

Általánosságban elmondható, hogy az [1.1.1]propellán reaktivitásának hajtóereje a feszült szerkezet elhagyása. A központi kötést felszakítva biciklo[1.1.1]pentánt és származékjait kapjuk a reakció körülményeitől függően. Néhány esetben a központi kötésen kívül az áthidalás(ok) is felhasadhatnak, így a reakció terméke három- vagy négytagú gyűrű lesz. Fontos kiemelni a reakció mechanizmusában előforduló átmeneti állapotait a biciklo[1.1.1]pentil (**11**) egységnek.²⁶ Anionos és gyökös átmeneti állapotban a molekula általában stabil, megtartja a biciklusos szerkezetét. Kationos átmeneti állapotban viszont spontán felnyílhat és a gyűrű és biciklo[1.1.0]butil karbokation keletkezik. A különbségnek az anionos és kationos átmeneti állapotok között elektronszerkezeti stabilizáló tényezők az okai.

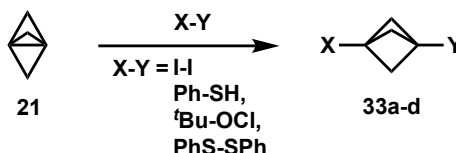
V.2.1 Gyökös reakciók

Az [1.1.1]propellánra történő gyökös addíciók nem járnak átrendeződéssel, mivel a biciklo[1.1.1]pentil-gyök kinetikailag stabil, magas a gyűrűnyíláshoz szükséges energiáját.³² Előállíthatók mono- és diszubsztituált biciklo[1.1.1]pentil-származékok. Aszimmetrikusan szubsztituált származék is előállítható diacetillel (**30**) való fotokémiai reakcióban első lépésben, majd két másik szintetikus lépésben (**14. ábra**).³³ Az 1,3-diacetilbiciklo[1.1.1]pentán (**31**) átalakítható dikarbonsav- illetve 1-etil-3-metil-biciklo[1.1.1]pentán-1,3-dikarboxiláttá (**32**).



14. ábra: Aszimmetrikusan szubsztitált BCP-származék előállítása

Az [1.1.1]propellán reakciója jóddal, tiofenollal, *terc*-butil hipoklorittal és difenil-szulfiddal szinte pillanatszerűen történik polimerizáció nélkül (15. ábra).³⁴

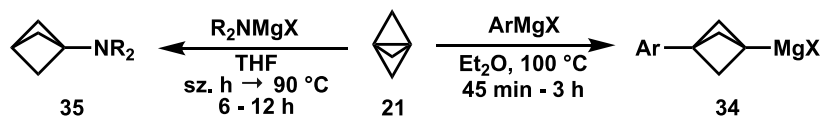


15. ábra: Az [1.1.1]propellán gyökös reakciója különböző vegyületekkel

V.2.2 Nukleofil addíció

Különböző nukleofilekkel támadható az [1.1.1]propellán. Lítium-organikus vegyületekkel általában BCP-oligomerek keletkeznek, amelyek hossza függ a hozzáadott reagens mennyiségétől.³⁵ Ezzel szemben Grignard-reagensekkel való reakciókban jellemzően monomer biciklo[1.1.1]pentilmagnézium-halogenideket kapunk, melyek különböző keresztkapcsolási reakciókban használhatók fel (16. ábra).^{20, 36}

A Grignard-reagensek felhasználhatók BCP-aldehidek előállítására is, amelyek új szintézisutakat nyitnak meg különböző, bonyolultabb molekulák felé. Kutatócsoportunkban egy rövid, egyszerű módszert fejlesztettek ki ezen aldehidek szintézisére.³⁷ Baran és csoportja 2016-ban publikált kutatása áttörést hozott a Grignard-reagensek felhasználásában, ahol pár lépésben állítottak elő BCP-aminokat.³⁸



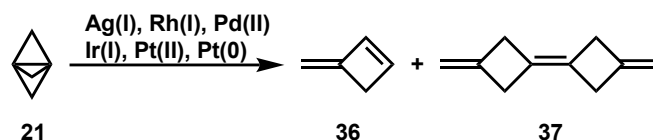
16. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciói Grignard-reagensekkel

V.2.3 Átrendeződés

Az [1.1.1]propellán viselkedésének vizsgálata elektrofilekkel meglepő eredményre vezetett. Ecetsavas protonálódás során biciklo[1.1.1]pentil-kation keletkezik, amely az acetáttal reagálva felnyitja a gyűrűt, 3-metilenciklobutil-acetátot eredményezve.²⁹ Különböző elméleti kémiai számítások alapján kiderült, hogy a kationos intermedierek sekély energiaminimummal rendelkeznek, valamint a központi kötés megnyílik, ezzel destabilizálva majd felbontva a biciklusos gyűrűt.^{26, 39}

Termikus átrendeződés is felléphet, aminek a terméke 1,2-dimetilenciklopropán.⁴⁰ Elméleti kémiai számítások megállapították, hogy ennek a reakciónak az átmeneti állapota a metilenciklobutilidén.⁴¹

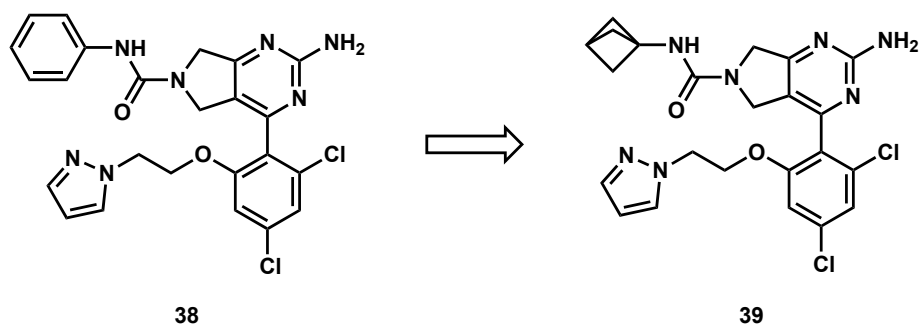
Különböző átmeneti fémekkel metilenciklobutén (36) és bisz-(3-metilenciklobutén) (37) a termékek (17. ábra).³⁴



17. ábra: Az [1.1.1]propellán átrendeződése átmeneti fémek hatására

V.3 A biciklo[1.1.1]pentil-aminok

A University of Arizona statisztikája szerint 2021-ben a 200 legtöbbet eladott gyógyszer-kismolekula 65%-a tartalmaz legalább egy anilin-részletet.⁴² A metabolizmus során felszabaduló anilin-származékok toxicitása miatt felléphetnek különböző mellékhatások. Az anilin cseréje BCP-aminra egy jó megoldást adhat erre a problémára. Ennek legjobb példája a Pfizer által előállított HSP-90 inhibitor **38** (18. ábra).⁴³ A **39** BCP-származék jobb permeabilitást, vízben való oldhatóságot és metabolikus stabilitást mutatott.⁴⁴

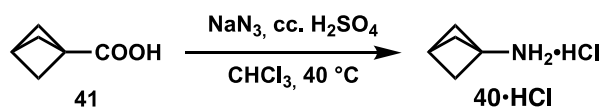


18. ábra: A Pfizer által előállított HSP-90 inhibitor

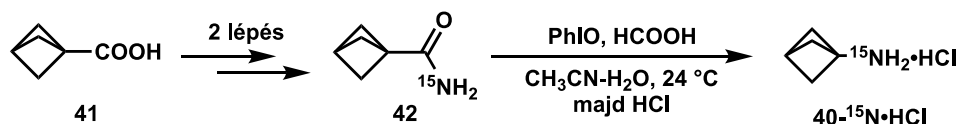
V.3.1 Biciklo[1.1.1]pentán-1-amin

Az 1-szubsztituált BCP-analógok közül az egyik legtöbbet előállított a biciklo[1.1.1]pentán-1-amin (**40**). Először Wilberg állította elő 1970-ben biciklo[1.1.1]pentán-1-karbonsavból (**41**). Reakciójában a karbonsav-származék Schmidt reakcióval biciklo[1.1.1]pentán-1-amin hidrokloridot (**40·HCl**) adott termékként.⁴⁵ Della és munkatársai 1987-ben Hofmann-átrendeződést használt fel a ¹⁵N-jelölt biciklo[1.1.1]pentán-1-amin (**40-¹⁵N·HCl**) előállítására (19. ábra).⁴⁶

Wilberg, 1970



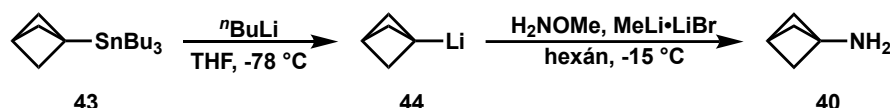
Della, 1987



19. ábra: A biciklo[1.1.1]pentán-1-amin előállítása Schmidt-reakcióval és Hofmann-átrendeződéssel

Az első, nem biciklo[1.1.1]pentán-1-karbonsavból történő előállítást Barbachyn és csoportja mutatta be.⁴⁷ Munkájukban BCP-Li felhasználásával lítium metoxiamiddal sikerült semleges biciklo[1.1.1]pentán-1-amint. (40) szintetizálni. Ezek a reakciók alacsony kitermeléssel rendelkeztek, valamint több szintetikus lépésből álltak (20. ábra).

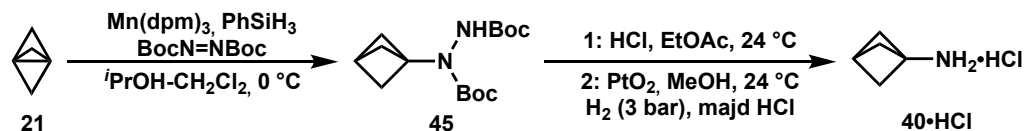
Barbachyn, 1986



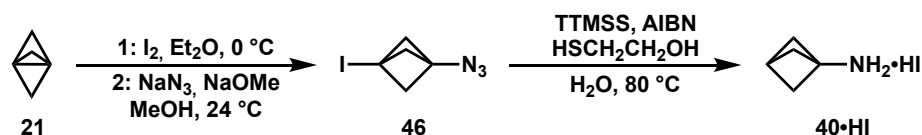
20. ábra: A biciklo[1.1.1]pentán-1-amin előállítása fémorganikus reagensek segítségével

Az első robosztus módszert Bunker mutatta be, ahol hidrogénatom transzfer módszer segítségével gyökös reakcióban állították elő 40·HCl-t.⁴⁸ Méretnövelésénél dekagramm méretig jutottak el, viszont különböző problémákba ütköztek az ennél nagyobb méretekben. Szintén Bunker és csoportja bemutatott egy másik módszert, aminek egy jó-d-azid intermediere (46), majd ennek az intermediernak a hidrogénezésével érték el a biciklo[1.1.1]pentán-1-amin hidrokloridot.⁴⁹ A 46 intermediert trisz-(trimetilszilil)szilánnal gyökösen reagáltatva jobb termelést is el lehet érni.⁵⁰ Bunker módszereit a 21. ábra mutatja.

Bunker, 2015



Bunker, 2011

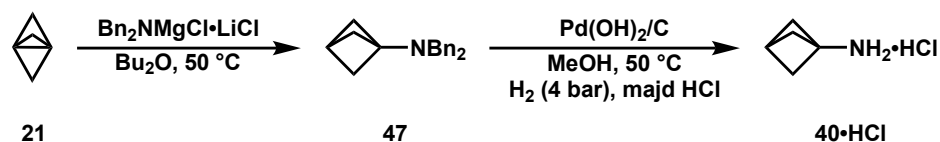


21. ábra: Bunker és csoportja által kifejlesztett reakciók biciklo[1.1.1]pentán-1-amin előállítására

Az igazi áttörést Baran és csoportja érte el 2016-ban.³⁸ Szintetikus stratégiájukban [1.1.1]propellánra addicionáltak „turbó amidot”, majd a 47 amin intermedier katalitikus

hidrogénezésével kapták a biciklo[1.1.1]pentán-1-amin hidrokloridot (**22. ábra**). Ezzel a reakcióval dekagramm méretben előállítható az amin, valamint nem szükséges teljesen tiszta [1.1.1]propellán hozzá, egy-üst reakcióban is működik.

Baran, 2016

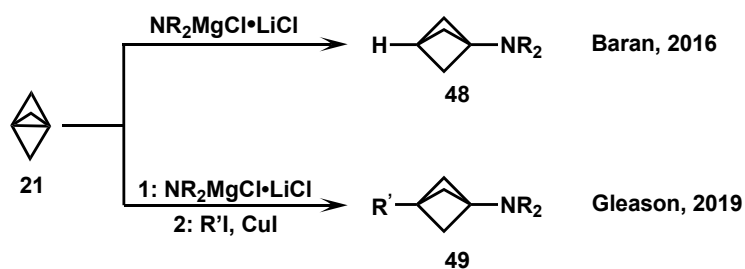


22. ábra: Biciklo[1.1.1]pentán-1-amin előállítása turbo-Hauser-amid segítségével

V.3.2 A biciklo[1.1.1]pentil-aminok előállítása

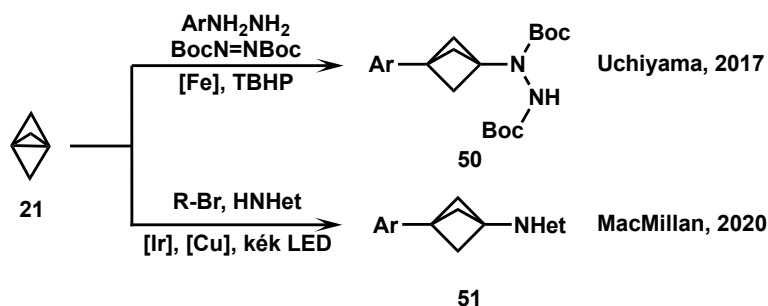
A BCP-aminok előállításához több szintetikus stratégia áll rendelkezésre. Az előző fejezetben leírt módszerek nagy része működik szubsztituált aminokkal is. Funkcionalizáció során főként az [1.1.1]propellán gyűrűfeszültségét használják ki, gyökös vagy anionos reakcióutakon. Ebben a részben öt fontos előállítást szeretnék kiemelni.

Baran és csoportja 2016-ban egy új, robosztus előállítási módszert fejlesztettek ki, melyben turbo-Hauser amiddal állítottak elő BCP-aminokat.³⁸ Az egyik hátránya ennek a szintézisnek, hogy csak monoszubsztituált BCP-eket (**48**) tudnak előállítani, 1,3-diszubsztituáltakat már nem. Ezt a problémát küszöbölték ki, és fejlesztették tovább Gleason és munkatársai (**23. ábra**).⁵¹ Munkájukban nem izolálták az monoszubsztituált BCP-amint, hanem külön állították elő a turbo-Hauser amidot, majd hozzáadták egy CuI-t és alkil-jodidot tartalmazó elegybe. Ezzel 1,3-diszubsztituált BCP-aminokat (**49**) tudtak előállítani.



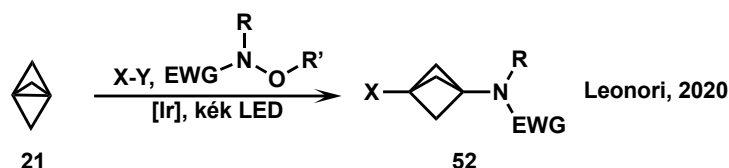
23. ábra: Biciklo[1.1.1]pentán-1-aminok előállítása turbo-Hauser-amid segítségével

BCP-gyökök aminálása egy alternatív utat nyit meg a BCP-aminok felé (**24. ábra**). Uchiyama és csoportja 2017-ben bemutatott szintézisében vas-katalizált reakcióban 1-amino-3-aryl (**50**) vagy heteroaryl BCP-okat (**51**) tudtak előállítani.⁵² Szintén gyökös reakcióval MacMillan csoportja Aktivált karbonsav és N-nukleofil réz és irídium-katalizált reakciójukban tudtak előállítani különböző diszubsztituált BCP-okat.⁵³



24. ábra: Biciklo[1.1.1]pentán-1-aminok előállítása BCP-gyökökkel

Leonori és munkatársai által publikált cikkben BCP-gyökök helyett N-gyököket állítottak elő, amivel BCP-amid, karbamát illetve szulfonamidokat (**52**) tudtak előállítani (25. ábra).⁵⁴ Tanulmányukban mono- és diszubsztituált BPC-okat is sikeresen szintetizáltak.

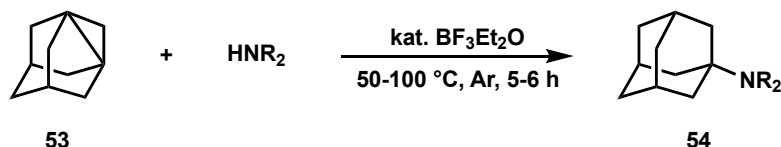


25. ábra: Biciklo[1.1.1]pentán-1-aminok előállítása N-gyökökkel

V.4 Adamant-1-il-aminok előállítása

Butov és munkatársai 1998-as szabadalmában és későbbi publikációikban bemutatott módszer egy új területet nyitott meg a feszültgyűrűs aminok előállítására.⁵⁵⁻⁵⁷ 2-10-szeres amin felesleggel és katalitikus mennyiségű $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ jelenlétében az 1,3-dehidroadamantánt képesek voltak feszült szerkezetétől megszabadítani és kapcsolni egy amin N-atomjával. Az **53** 1,3-dehidroadamantán (tetraciklo[3.3.1.1^{3,7}.0^{1,3}]dekán) a [3.3.1]propellán metilén-hidat tartalmazó származéka. Az [1.1.1]propellánhoz hasonlóan polimert alakíthat ki saját magával a központi kötés felszakadásával.⁵⁸

Az 1,3-dehidroadamantánt (**53**) száraz ammóniával, *terc*-butilaminnal, formamiddal, morfolinnal, piperidinnel, szukcinimiddal, ftálimiddal és pirrolidin-2-onnal reagáltatták és 60-90% termeléseket értek el (26. ábra). Reakcióikat magas hőmérsékleten végezték.



26. ábra: Az adamant-1-il-aminok előállítása

VI. Célkitűzések

A munkám célja egy olyan reakció kifejlesztése, amely segítségével széles körben és egyszerűen előállíthatók biciklo[1.1.1]pentil-aminok. Az erélyes körülmények vagy átmenetifém katalízis elhagyása szintetikus szemszögből nézve egy jelentősen leegyszerűsített reakcióutat kínálna ez a módszer ezen aminok előállítására.

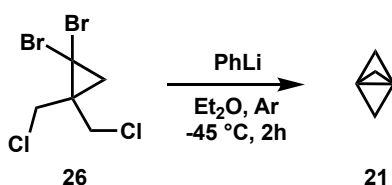
A biciklo[1.1.1]pentil-aminok gyógyszermolekulákba is építőegységként szolgálhatnak. Bioizosztérikus cserék segítségével lehetne javítani különböző gyógyszerek biológiai vagy fizikokémiai hatását is. Anilin-egységek cseréjével nem-toxikus metabolikus utakat is el lehetne érni.

A reakció kifejlesztésének ötletét Bukov és munkatársainak adamantil-amin előállítása inspirálta.⁵⁵

VII. Saját munka

VII.1 [1.1.1]propellán (21) előállítása módosított recept szerint

Munkám fő kiinduló eleme az [1.1.1]propellán (21). Ehhez az 1,1-dibróm-2,2-bisz(diklórmetil)ciklopropánt (26) használjuk, ami kereskedelmi forgalomban is elérhető, viszont csoportunkban mi állítjuk elő irodalmi recept szerint nagyobb tételben.⁵⁹ Az [1.1.1]propellán előállításához az irodalomban leírt körülményektől eltérően fenillítiumot használtam metillítium helyett (27. ábra). Ennek használatakor melléktermékként brómbenzol keletkezik, amely kevésbé reaktív, mint a metil-bromid.



27. ábra: Az [1.1.1]propellán előállítása

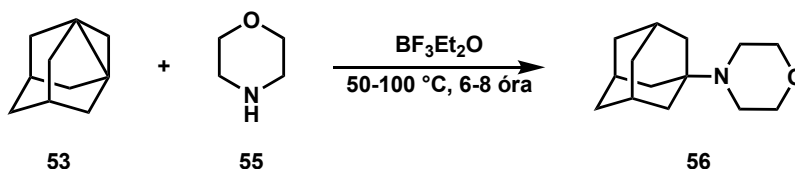
A reakcióelegyet vákuumdesztillációval tisztítom meg, éteres oldatot kapok. Ebben az oldatban jelen van még a dibutil-éter, ami a fenillítium oldószere, valamint a brómbenzol, ami a lítium-halogén-cserének a terméke. Gázkromatográfiás kromatogramon a dibutil-éter és brómbenzol csúcs alatti területeinek aránya azonos [1.1.1]propellán-sarzsokon belül megegyezik.

Az oldat [1.1.1]propellán-koncentrációját tiofenollal való titrálással lehet meghatározni. A tiofenol (28) feleslegének és a keletkezett BCP-tioéter (29) GC-FID kromatogram csúcs alatti területeinek összehasonlításával számítom ki a koncentrációt.

A kinyert éteres oldat [1.1.1]propellán koncentrációja 0,48-0,84 M. Az oldat szeptummal lezárva, inert atmoszférában, fagyasztoóban tárolva eltartható pár hétig. A polimerizációja miatt idővel csökken a koncentrációja.

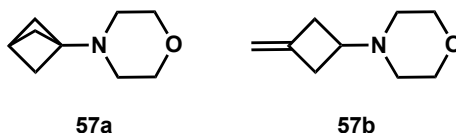
VII.2 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin előállítása

Munkám kezdetén 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolint (**57a**) állítottam elő egy orosz szabadalom mintájára (**28. ábra**).⁵⁵ A leírt körülményektől eltérően én [1.1.1]propellánt (**21**) használtam 1,3-dehidroadamantán (**53**) helyett és a reakciókat szobahőmérsékleten végeztük.



28. ábra: Az irodalmi előállítás

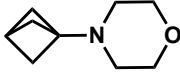
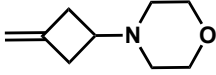
A kutatócsoporton belül ennek a reakciónak az analógiájára elvégeztük a kísérletet, viszont meglepő eredményre jutottunk. Azt vártuk, hogy a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ felnyitja a biciklo[1.1.1]pentán gyűrűjét, és egy ciklobután-származékot fogunk csak kapni. Meglepetésünkre nem ez történt, főként a biciklusos 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin (**57a**) képződött, és csak kis mértékben a 4-(3-metilenciklobutil)morfolin (**57b**) (**29. ábra**). A két izomert nem tudtuk jól elválasztani oszlopkromatográfiával, mivel az elektronszerkezeti különbség minimális. Mivel a reakció nem elég szelektív az ismert körülményekkel, elkezdtem vizsgálni a különböző reagensek hatását a két termék képződésének arányára. Az A-izomert „gyűrűzárt”, míg a B-izomert „gyűrűnyílt” izomerként fogom a továbbiakban nevezni.



29. ábra: A két termékizomer

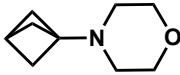
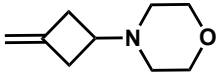
A reakciókat argonatmoszféra alatt, szobahőmérsékleten végeztem. A reakciók ideje 5-24 óra. A 100 °C-on végzett reakciókat 30 percen keresztül reagáltattam mikrohullámú reaktorban.

A morfolin mennyiségének függésének vizsgálatához 1, 2, 4 és 8 ekvivalens morfolint (**55**) adtam a reakcióelegyhez (**2. táblázat**). Megfigyeltem, hogy a morfolin mennyiségének növelésével lecsökken a „gyűrűnyílt” **57b** aránya az **57a**-hoz képest. Legjobb arányt 8 ekvivalens morfolin mellett értem el, viszont a 4 ekvivalenshez képest nem változott akkora mértékben, hogy megérte volna továbbiakban 8 ekvivalens aminnal dolgozni.

Reakció száma	Hozzáadott amin (ekvivalens)	 57a	 57b
1.	1	64	36
2.	2	79	21
3.	4	85	15
4.	8	97	3

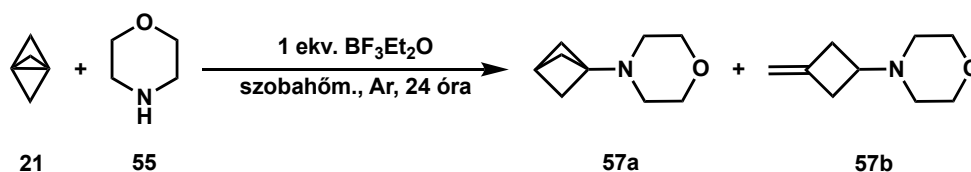
2. táblázat: A morfolin mennyiségének vizsgálata
(A+B = 100, csak termék:melléktermék arány, nem termelés)

A $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ mennyiségének függéséhez 1, 10, 20 és 100 mol%-t adtam belőle a reakcióelegyhez (3. táblázat). A morfolin mennyisége 4 ekvivalens. 1 és 10 mol% mellett nem ment a reakció GC-MS kromatogram alapján, 20 és 100 mol% mellett ment és az izomerek aránya ugyanakkora maradt, viszont 100 mol% használatakor GC-MS alapján nagyobb konverziót értem el. Szobahőmérséklet helyett 100 °C-on rosszabb arányokat értem el 4 ekvivalens morfolinnal, ezért ezt a vonalat elvetettem.

Reakció száma	Hozzáadott $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (mol%)	 57a	 57b
1.	1	-	-
2.	10	-	-
3.	20	95	5
4.	100	95	5

3. táblázat: A hozzáadott $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ mennyiségének vizsgálata
(A + B = 100, csak termék:melléktermék arány, nem termelés)

Az ideális körülményeket megtalálva reakciókövetést és adagolási sorrend vizsgálatot végeztem (30. ábra). A komponensek hozzáadásának sorrendje nem számított a termékek arányában. A reakciókövetés során megállapítottam, hogy 6 óra elteltével már képződik termék, viszont nem akkora mértékben, mint 24 óra után. A 30. ábra leírt körülményekkel végzett reakciót 71%-os termeléssel tudtam izolálni, 95:5 A:B aránnyal.



30. ábra: A legjobb arányokkal végzett reakciókörülmények

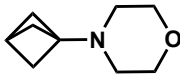
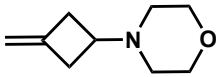
VII.3 Az aminálási reakció további optimalizálása

VII.3.1 Különböző Lewis-savak hatása

A $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal való optimalizálás után más Lewis-savakkal is kipróbáltam a reakciót. A fenti körülmények mintájára 4 ekvivalens aminnal és 1 ekvivalens Lewis-savval dolgoztam, szobahőmérsékleten, inert atmoszféra alatt.

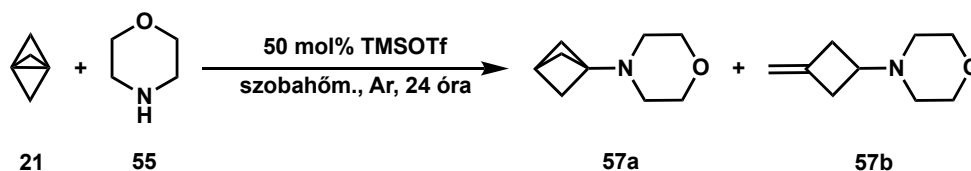
Trietil-boránnal nem ment a reakció, trimetil-alumíniummal ment, viszont látszólag kevésbé, mint a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -val. Arany(I)-kloriddal nem ment a reakció. Trimetilszilil-trifláttal viszont a GC-MS-ben látszólag nagyobb átalakulással értem el az **57a**-t. Ezt oszlopkromatográfiával tisztítottam, viszont alacsonyabb, 63%-os termelést értem el.

Az alacsonyabb termelés miatt elkezdtem vizsgálni a TMSOTf mennyiségének vizsgálatát. 5, 10, 20, 50, és 200 mol% hozzáadásával végeztem reakciókat (**4. táblázat**). Megfigyeltem, hogy a termékképződés és az A:B izomer aránya 50 mol%-nál a legjobb. 200 mol% mellett sok melléktermék keletkezett, valamint az A:B arány is rosszabb. Az alacsonyabb mol%-oknál alacsonyabb volt az átalakulás mértéke, viszont jobb volt az A:B arány. Az 50 mol%-kal végzett reakciót feldolgoztam, és 94%-os termelést értem el (**31. ábra**).

Reakció száma	Hozzáadott TMSOTf (mol%)	 57a	 57b
1.	5	94	6
2.	10	97	3
3.	20	95	5
4.	50	95	5
5.	100	89	11
6.	200	56	44

4. táblázat: A hozzáadott TMS-triflát mennyiségének vizsgálata (A + B = 100, csak termék:melléktermék arány, nem termelés)

A hozzáadott morfolin mennyiségének vizsgálata során megállapítottam, hogy minél nagyobb feleslegben van a morfolin, annál jobb A:B arány érhető el. Az adagolási sorrendet is vizsgáltam, viszont nem találtam különbséget az arányok között. Ekvivalens mennyiségű trietil-amin hozzáadása sem befolyásolt semmit. Segédoldószerként tetrahidrofuránt adva a reakcióhoz sem folyósolt be semmit, ezért feltételezhető, hogy más aminokkal fellépő oldódási problémát ezzel ki lehet küszöbölni.



31. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója morfolinnal TMS-triflát katalizátor használata mellett

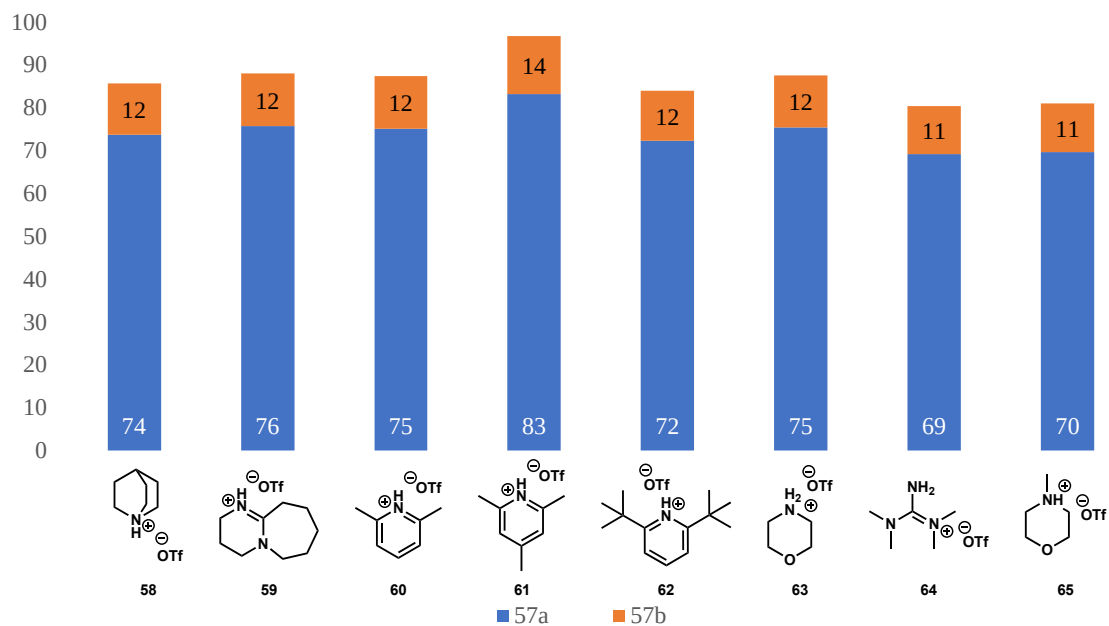
VII.3.2 Triflátok, szililvegyületek hatása

Kutatócsoportunkban a TMS-triflát vizsgálata után több kísérletet végeztünk a különböző triflátok és különböző szililezett vegyületek felhasználására, mint Lewis-sav. Megállapítottuk, hogy réz(II)-trifláttal főleg a B-izomer keletkezik, *N*-fluoropiridínium-trifláttal és vas(II)-trifláttal a TMS-trifláthoz hasonló A:B arányokat kapunk.

Alkilezett szililvegyületek vizsgálatakor a TMSCl -ot, Me_2SiCl_2 -ot és TMSCF_3 -t vizsgáltuk, viszont egyikkel sem történt megfelelő aminálási reakció. Szilil-triflátok esetében TBDMS-triflát használatakor nem keletkezett a várt termék, TIPS-triflát és TESCl esetében TMS-trifláthoz hasonló A:B arányokat kaptunk. Fontos kiemelni, hogy a Me_2SiCl_2 és TBDMS-triflát esetében az [1.1.1]propellán polimerizált termékeit, $[n]$ sztaffánokat kaptunk.

VII.3.3 Triflátsók hatása

Az előző fejezetben leírtak után feltételeztük, hogy a triflát-ion katalizálja a reakciót, ezért kísérleteztünk különböző triflátsókkal. A legjobb termék-melléktermék arányt a 2,4,6-kollidínium-triflát mutatta. Gázkromatográfiás méréseknél az [1.1.1]propellán előállítása során keletkezett brómbenzol és dibutil-éter csúcs alatti területeinek összegét vettük referenciaként. Ezzel a mérőszámmal hasonlítottuk össze a keletkezett BCP-aminok csúcs alatti területeit. Ez a módszer csak azonos [1.1.1]propellán-sarzsokkal végezhető el. A **32. ábra**: A különböző triflátsók vizsgálata ezzel a mérőszámmal faktorozott A- és B-izomerek keletkezésének aránya látszódik. A mért adatok közül a 2,4,6-kollidínium-triflát (**61**) adódott a legjobbnak, mivel a mérőszámhoz viszonyított BCP-amin mennyisége itt volt a legjobb. Ennek tudatában az eddigi reakciókörülmények mellett (4 ekvivalens morfolin, Ar-atmoszféra, szobahőmérséklet, 24 óra) a 2,4,6-kollidínium-trifláttal katalizált reakciót feldolgoztam, 56%-os termelést értem el. A termék egy sárgás olaj lett.



32. ábra: A különböző triflátsók vizsgálata

VII.3.4 Összegzés

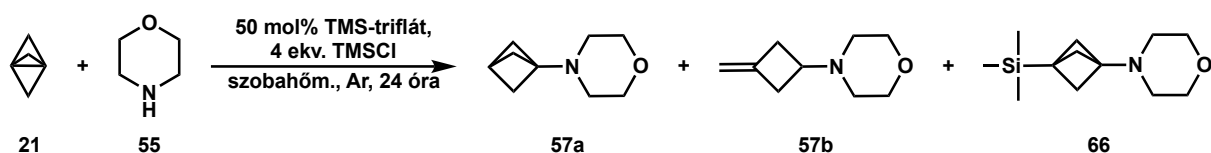
Az aminálási reakció optimalizálása széles körű volt, sok szempontot megvizsgáltunk. A GC kromatogramon látszó átalakulás maximumát a 2,4,6-kollidínium-trifláttal (**61**) értem el, viszont feldolgozás során a kitermelésekben nagy szórás mutatkozik. Ennek az egyik fő oka a 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin (**57**) illékonyasága, oszlopkromatográfiás frakciók bepárlásakor az anyag egy része elveszthet. Mindegyik reakciókörülménnyel végzett és izolált 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin spektrális adatai megegyeznek.

VII.4 A reakció kiterjeszthetőségének vizsgálata

A reakció optimalizálása közben több aminnal is kipróbáltam a reakció körülményeit. Vizsgáltam anilin-származékokat, valamint primer és szekunder aminokat. Katalizátorként $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -t, TMS-triflátot és 2,4,6-kollidínium-triflátot (**61**) használtam. Ennek a célja főleg a reakció mechanizmusának a megfejtése, valamint a reakció kiterjeszthetőségének vizsgálata volt. A keletkezett izomereket tömegspektrometriával csatolt gázkromatográfiával azonosítottuk be.

VII.4.1 Reakció morfolinnal, trimetilszilil-klorid hozzáadásával

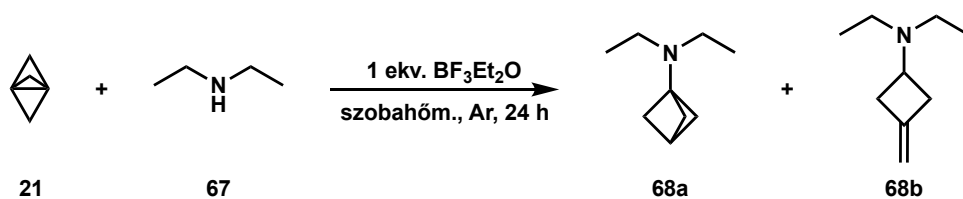
TMS-trifláttal való vizsgálatok során a morfolin mellé fél ekvivalens TMSCl hozzáadásával is vizsgáltam a keletkező termékeket. Megfigyeltem, hogy ilyen esetben főleg diszubsztituált biciklo[1.1.1]pentán keletkezik. A főtermék 4-(3-(trimetilszilil)biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin (**66**) lett. Ezt izoláltam 12% termelést értem el.



33. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója morfolinnal TMS-triflát és TMSCl hozzáadásával

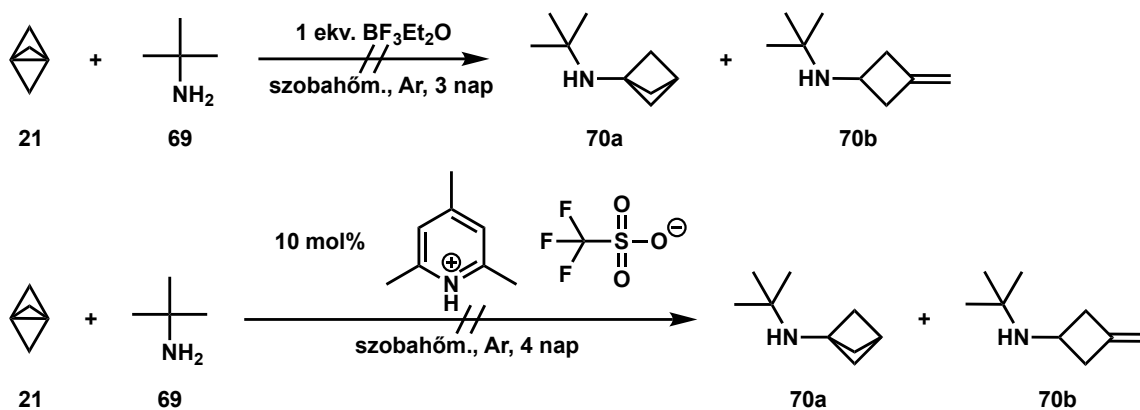
VII.4.2 Reakció alifás aminokkal

Az [1.1.1]propellánt $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ katalizátor mellett próbáltam aminálni dietilaminnal (**67**). A GC kromatogramon **68a** és **68b** aránya 86:15 volt, viszont nagyon alacsony konverziót figyeltem meg 72 óra után is, ezért ezt az elegyet nem dolgoztam fel.



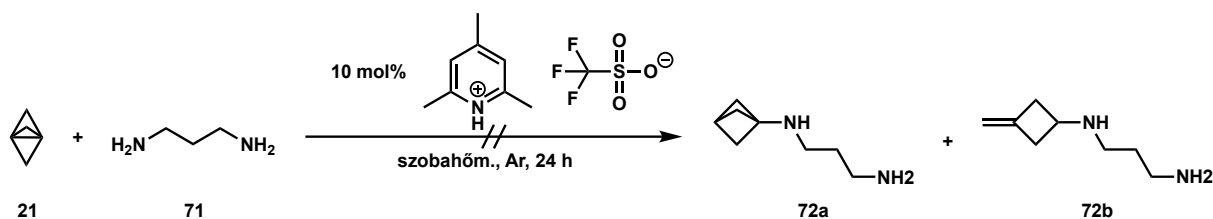
34. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója dietilaminnal

Az [1.1.1]propellán aminálását *tert*-butilaminnal (**69**) megpróbáltam $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal és 2,4,6-kollidínium-trifláttal is. A reakció az előbbi katalizátorral három nap után sem ment, utóbbi esetében négy nap után sem ment. A mintavételezés után a GC kromatogramon nem látszódott egyik esetben sem termék-csúcs.



35. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója *tert*-butilaminnal

Az 1,3-diaminopropánnal (71) való aminálást 2,4,6-kollidínium-trifláttal vizsgáltam. A reakcióelegyből 1 nap után vett minta GC-MS-analízise során nem találtam termék-csúcsot.



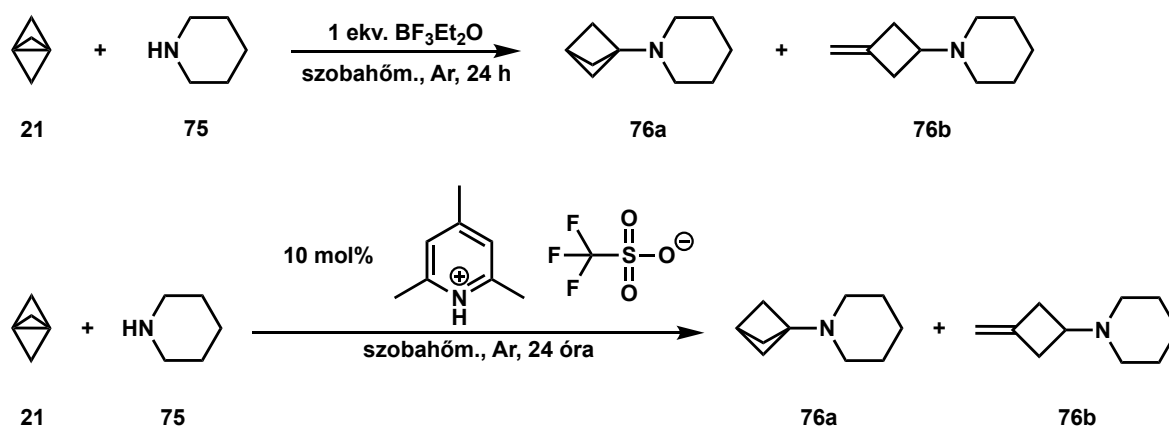
36. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója 1,3-diaminopropánnal

A pirrolidinnel (73) való aminálási reakciót TMS-trifláttal vizsgáltam. 24 óra után több különböző melléktermék képződött, a két főtermék (74a, 74b) aránya 95:5 volt. A GC kromatogramon alacsony konverziót figyeltem meg, ezért a reakcióelegyet nem dolgoztam fel.



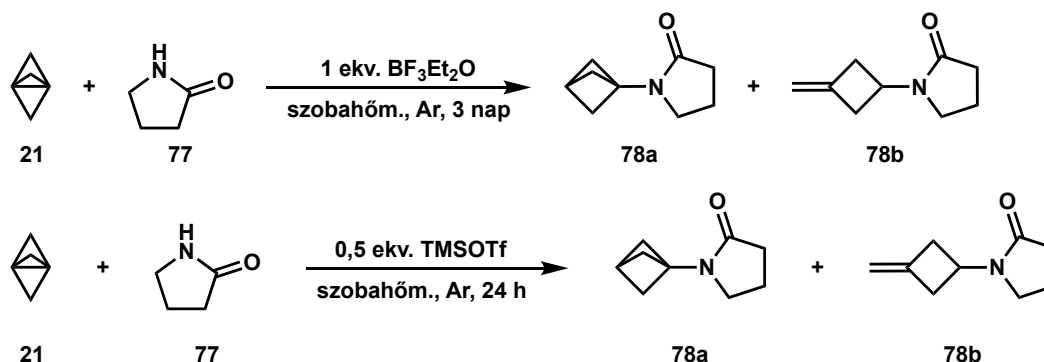
37. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója pirrolidinnel

A piperidin (75) és az [1.1.1]propellán reakcióját vizsgáltam $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ és 2,4,6-kollidínium-triflát (61) katalizátorokkal. $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -val alacsony konverziót figyeltem meg GC alapján, viszont ez a reakció szelektíven csak A izomert adott. 61 használatakor nagyobb volt a konverzió, viszont itt kevésbé volt a reakció szelektív, az 76a és 76b aránya 89:11 volt. A terméket nem izoláltam.



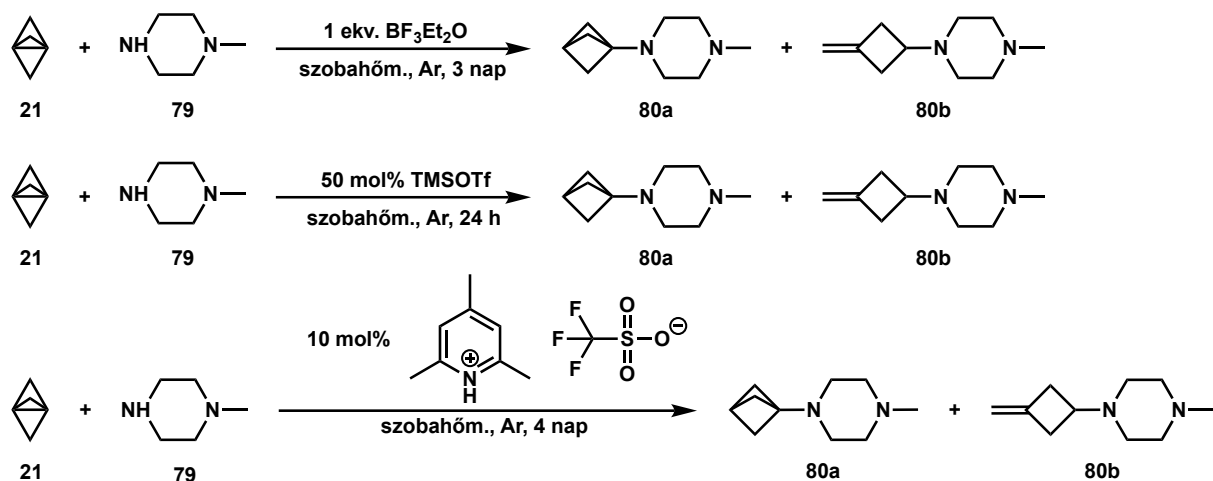
38. ábra: Az [1.1.1]propellán és piperidin reakciója

A pirrolidinonnal (77) való reakcióját az [1.1.1]propellánnak 2 körülménnyel is vizsgáltam. $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal való katalízis során nagyon lassan ment a reakció, 72 óra elteltével is alig képződött termék GC kromatogram alapján. TMS-triflát használatakor gyorsabban ment a reakció, 24 óra alatt végbe ment, viszont a **78a** és **78b** aránya 16:84 volt, főleg a gyűrűnyílt izomer keletkezett. Az 1-(3-metilén-ciklobutil)pirrolidin-2-ont (**78b**) 10,5%-os termeléssel izoláltam.



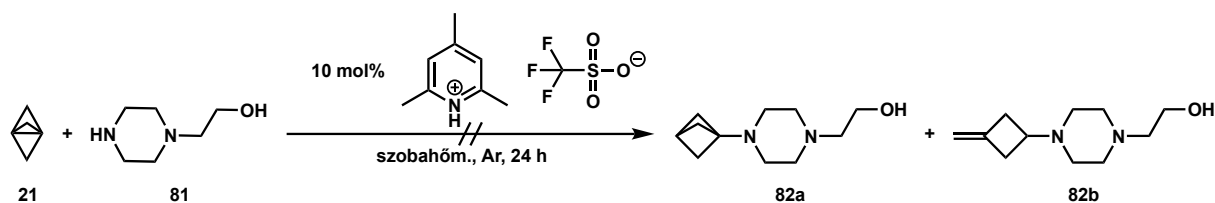
39. ábra: Az [1.1.1]propellán és pirrolidin-2-on reakciója

Az aminálási reakció optimalizálása során végeztem kísérletet *N*-metilpiperazin (**79**) és [1.1.1]propellán között. Végeztem reakciót $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal, TMS-trifláttal és 2,4,6-kollídnium-trifláttal (**61**). $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal katalizált reakcióban alacsony konverziót figyeltem meg, viszont szelektíven az A izomer keletkezett. TMS-trifláttal a GC kromatogramon 84:16 **80a** és **80b** arányt figyeltem meg, majd feldolgoztam az elegyet és 29% kitermeléssel izoláltam az 1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-4-metilpiperazint (**80a**), ami egy szintelen folyadék lett. **61**-el is végeztem reakciót, ebben az esetben 4 nap után is alacsony átalakulást vizsgáltam, a két izomer aránya 95:5 volt.



40. ábra: Az [1.1.1]propellán és *N*-metilpiperazin reakciója

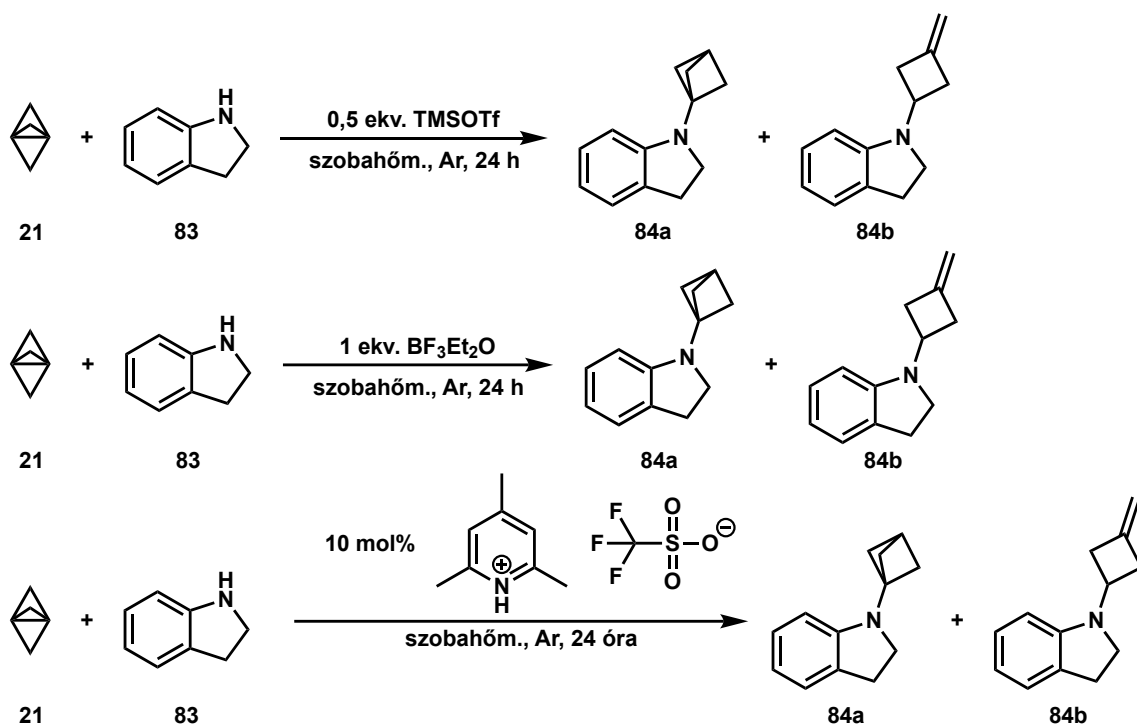
Az [1.1.1]propellán aminálását 1-(2-hidroxietyl)piperazinnal (**81**) is kipróbáltam 2,4,6-kollidínium-triflát (**61**) katalízise mellett. Egy napos mintavétel után sem találtam termékcsúcsot a GC kromatogramon, ezért az elegyet nem dolgoztam fel.



41. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója 1-(2-hidroxietyl)piperazinnal

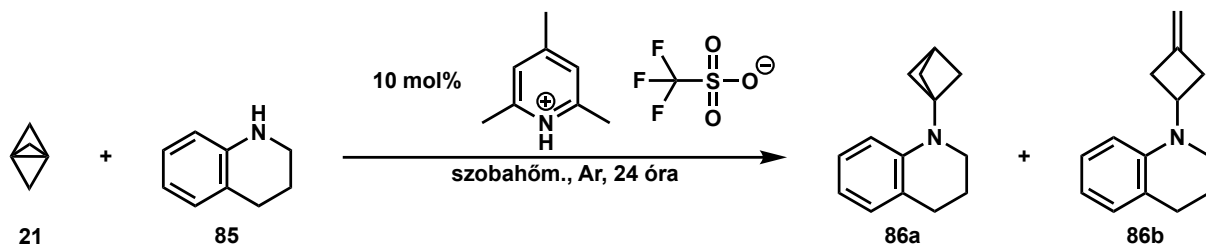
VII.4.3 Reakció aromás gyűrűt tartalmazó aminokkal

Az [1.1.1]propellán indolinnal (**83**) való reakcióját mindhárom katalizátorral kipróbáltam. $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ és TMS-triflát esetében inkább a **84b** keletkezett, míg 2,4,6-kollidínium-triflát (**61**) használata során inkább **84a**. Az első két reakciót nem dolgoztam fel, viszont a harmadikat igen. Ebből az elegyből vettem mintát 2 és 24 óra után is, és a kromatogram alapján meglepő módon 2 óra alatt már végbe ment a reakció. A reakció során a keletkezett **84a** és **84b** aránya 64:36. A gyűrűzárt, 1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-yl)indolint (**84a**) 23% kitermeléssel izoláltam.



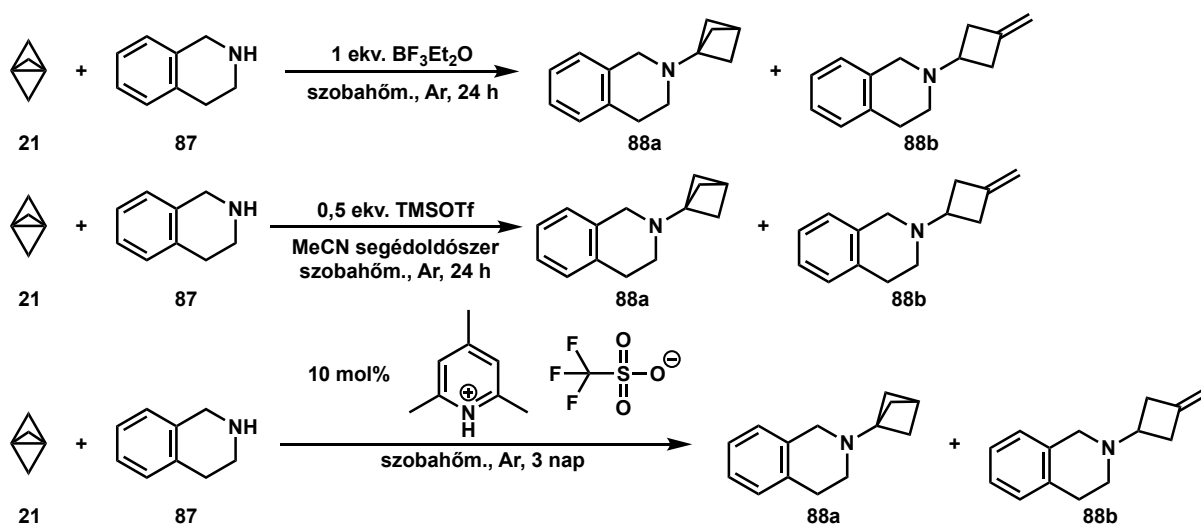
42. ábra: Az [1.1.1]propellán és az indolin reakciója

A tetrahydrokinolin (**85**) és [1.1.1]propellán reakcióját csak 2,4,6-kollidínium-triflát (**61**) katalizátorral vizsgáltam. A reakció során főleg **86b** keletkezett, viszont a GC kromatogram alapján kis konverzióval. A reakcióelegyet nem dolgoztam fel.



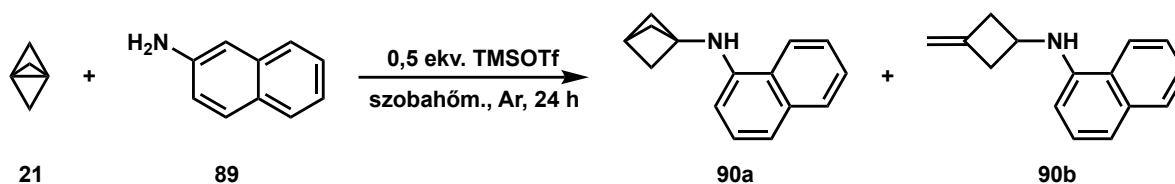
43. ábra: Az [1.1.1]propellán és tetrahydrokinolin reakciója

A tetrahydroizokinolin (**87**) reakcióját mindhárom katalizátorral megvizsgáltam. $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal alacsony konverziót figyeltem meg, **88a** és **88b** aránya 87:23 volt. A GC kromatogramon vizsgált kis konverzió miatt ezt nem dolgoztam fel. A kutatócsoportban végeztek kísérletet TMS-triflát használatával, **88a** és **88b** aránya 97:3 volt. Ebben a reakcióban acetonitril segédoldószert is alkalmaztunk. Ezt az elegyet feldolgozva 29% termeléssel kaptuk az *N*-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)tetrahydroizokinolint (**88a**). 2,4,6-kollidínium-trifláttal a reakcióidő 3 nap volt, itt is az *N*-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)tetrahydroizokinolin (**88a**) keletkezett, ezt 32%-os termeléssel izoláltuk.



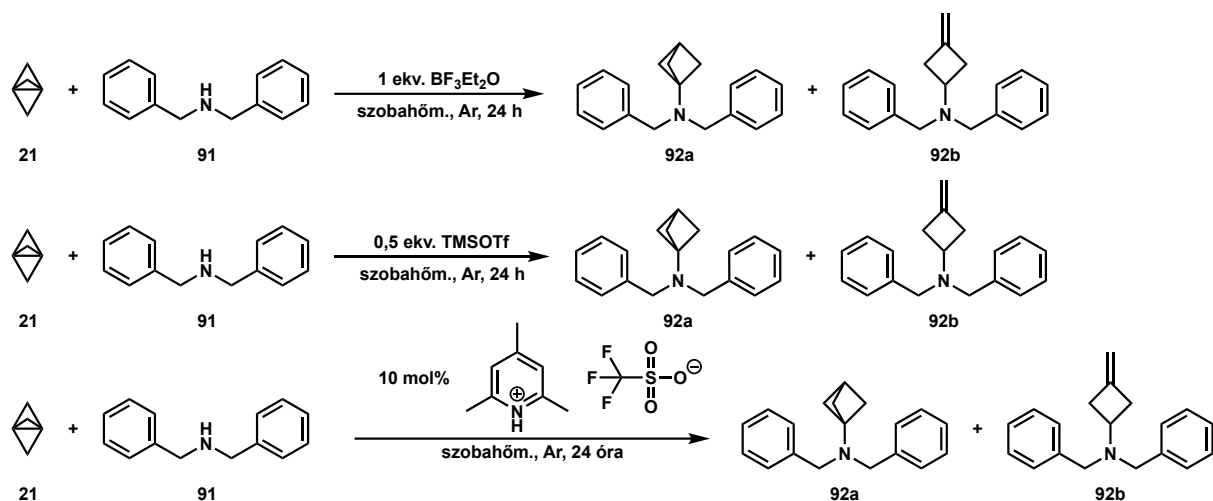
44. ábra: A tetrahydroizokinolin reakciója [1.1.1]propellánnal

A 2-naftilaminnal (89) való aminálást TMS-triflát katalizátorral végeztem. Az két termék 90a és 90b aránya 71:29 volt, viszont ez alacsony konverzióval valósult meg. Melléktermékként a BCP dimerje (37) is képződött. A kis átalakulás miatt az elegyet nem dolgoztam fel.



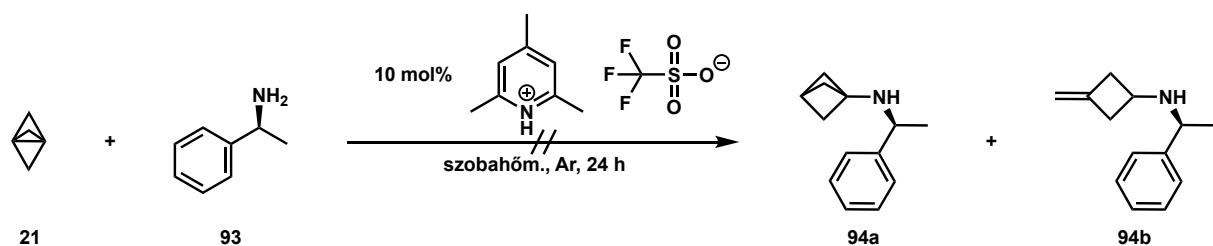
45. ábra: Az [1.1.1]propellán és 2-naftilamin reakciója

Dibenzilaminnal (91) való reakciót végeztem BF₃Et₂O-val, TMS-trifláttal és 2,4,6-kollidínium-trifláttal (61) is. A BF₃Et₂O-val katalizált reakcióban nagyon alacsony termékképződést figyeltem meg, a TMS-trifláttal való reakcióban főleg gyűrűnyílt (92b) termék keletkezett. A termékek 92a és 92b aránya 12:81:7. A gyűrűnyílt izomert, azaz az *N,N*-dibenzil-(3-metilenciklobután)-1-amint (92b) 62%-os termeléssel izoláltam. 2,4,6-kollidínium-triflát mellett ugyanúgy főleg 92b keletkezett, ezt izoláltam és 29% termelést értem el. A termékek spektrális adatai megegyezők.



46. ábra: Az [1.1.1]propellán és dibenzilamin reakciója

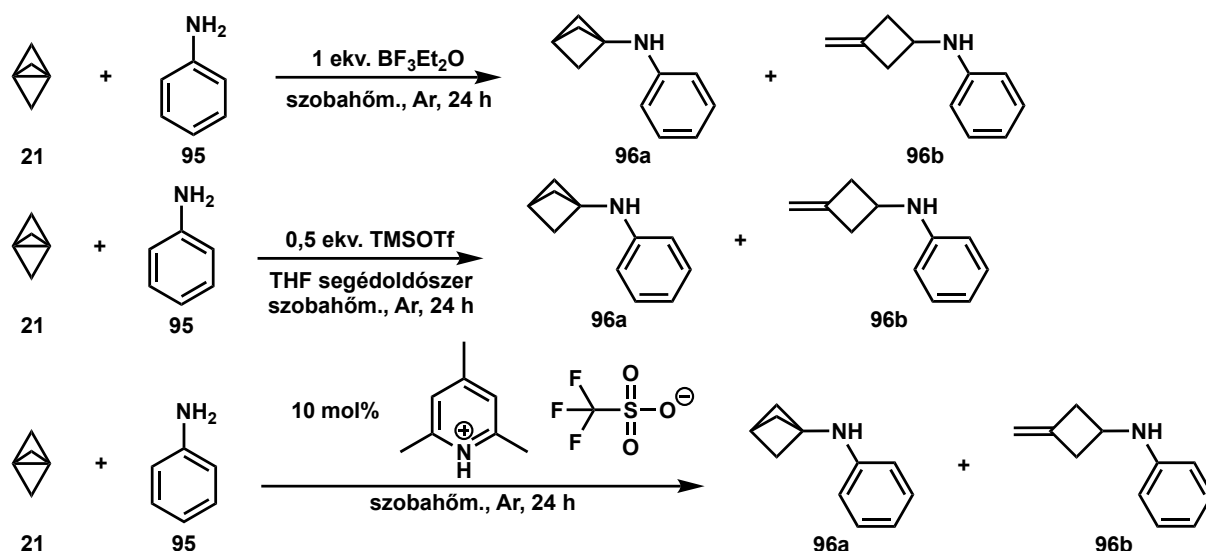
Az aminálási reakciót elvégeztem (S)-(-)- α -metilbenzilaminnal (93) is 2,4,6-kollidínium-triflát (61) katalizátor segítségével. Az 1 napos mintavétel során nem találtam egy termék-csúcsot sem, ezért az elegyet nem dolgoztam fel.



47. ábra: Az [1.1.1]propellán és (S)-(-)- α -metilbenzilamin reakciója

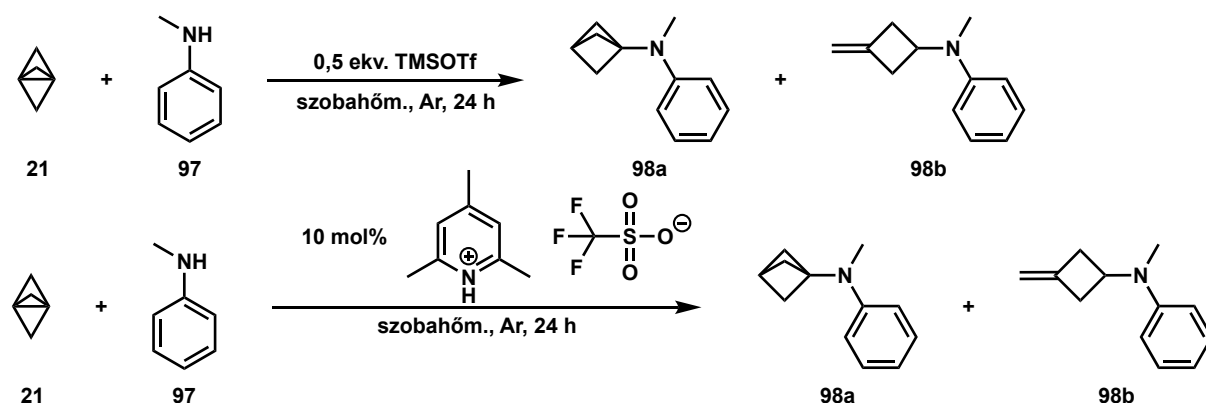
VII.4.4 Reakció anilinnel és anilin-származékokkal

A $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -val való megfelelő reakciókörülményekkel kipróbáltam az [1.1.1]propellán (21) aminálását anilinnel (95). Ennek célja az aromaticitás hatásának vizsgálata volt. Megfigyeltük, hogy itt nem csak a gyűrűnyílt (96a) és a gyűrűzárt (96b) izomer képződik, hanem egy másik izomer is, melyek aránya 65:10:25. Oszlopkromatográfiával 96b-t elválasztottam, és felvettem az NMR-spektrumát. Amikor 2,4,6-kollidínium-triflátot (61) használtam katalizátorként a reakcióelegyben az izomerek aránya 10:70:20 volt. Az egyik kollégám végzett TMS-trifláttal is reakciót, ahol THF segédoldószeret is alkalmazott. Itt a 96a és 96b aránya 80:20 volt.



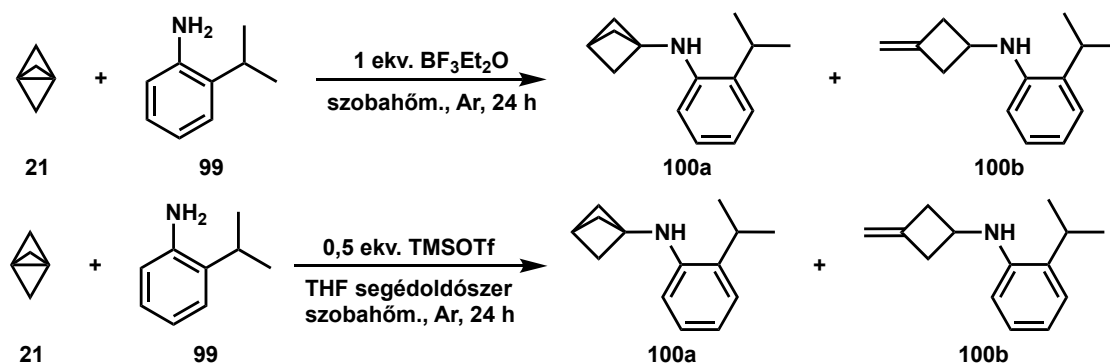
48. ábra: Az anilin és [1.1.1]propellán reakciója mindhárom katalizátor használatával

Az *N*-metilanilinnel (97) való aminálást TMS-trifláttal és 2,4,6-kollidínium-trifláttal is végeztem. Mindkét esetben három izomer keletkezett, de főleg a gyűrűnyílt (98b). GC-MS vizsgálatok során alacsony konverziót találtam, ezért nem dolgoztam fel az elegyet.



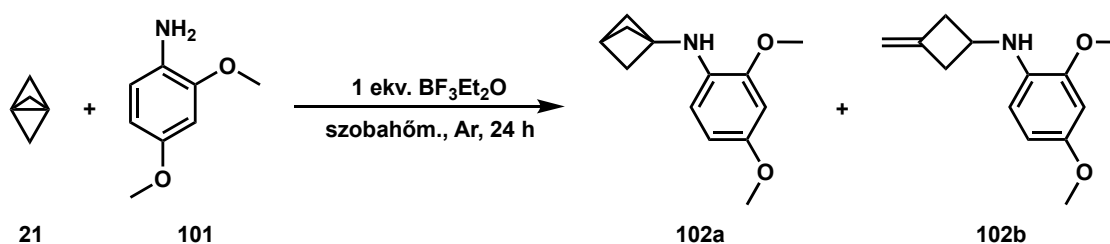
49. ábra: Az [1.1.1]propellán és *N*-metilanilin reakciója

A 2-izopropil-anilinnel (99) való aminálást $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal végeztem. Itt is több izomer keletkezett, mint az előbb leírt anilinnél. A reakcióelegyet nem dolgoztam fel, mivel a sok izomerrel együtt is alacsony konverziót figyeltem meg. A kutatócsoporton belül végeztünk TMS-trifláttal is reakciót, THF segédoldószerrel alkalmazva. Ezekkel a reakciókörülményekkel főként a gyűrűnyílt (100b) izomer keletkezett. Ezt izolálva 43% termelést értünk el.



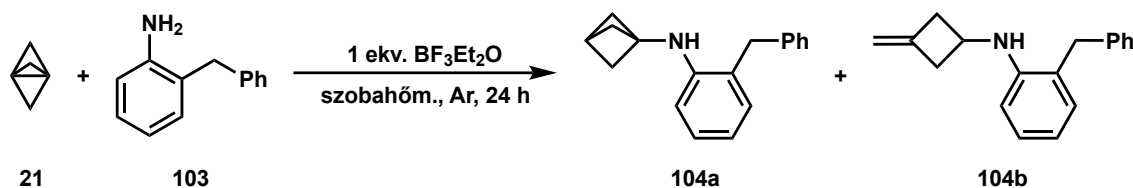
50. ábra: Az [1.1.1]propellán és 2-izopropilanilin reakciója

Az anilin-származékok vizsgálatát a 2,4-dimetoxianilinnel (**101**) folytattam. Ezt a reakciót $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal végeztem. Az előzőekhez hasonlóan itt is több izomer keletkezett, főleg a gyűrűzárt (**102b**) izomer képződött. Összességében kis konverziót figyeltem meg, ezért a reakcióelegyet nem dolgoztam fel. Ezzel az anilin-származékkal nem végeztünk segédoldószeres vizsgálatot.



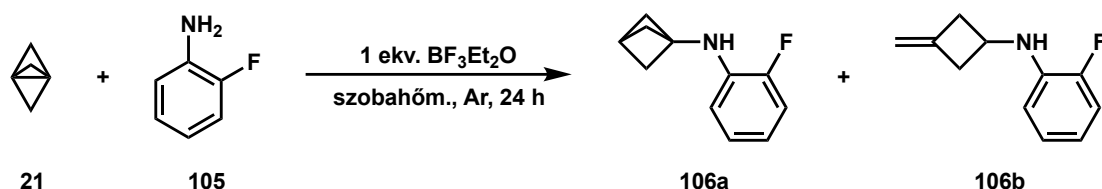
51. ábra: Az [1.1.1]propellán és 2,4-dimetoxianilin reakciója

A 2-benzilanilinnel (**103**) való aminálási reakciót csak $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal való katalízissel végeztem. Meglepően csak 2 izomer keletkezett, **104a** és **104b** aránya 75:25 volt. A GC-MS vizsgálat során alacsony konverziót figyeltem meg, ezért az elegyet nem dolgoztam fel.



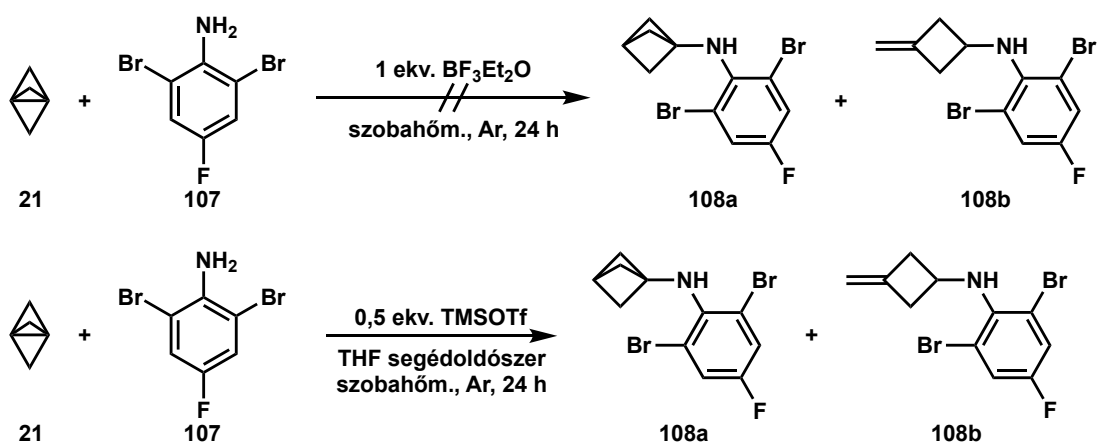
52. ábra: Az [1.1.1]propellán és 2-benzilanilin reakciója

Az halogénezett anilin-származékokkal való aminálás első vizsgált reakciója a 2-fluoranilinnel (**105**) történő aminálás volt. A reakcióban **106a** és **106b** aránya 73-27 volt. A gyűrűnyílt (**106b**) izomert 31% termeléssel izoláltam.



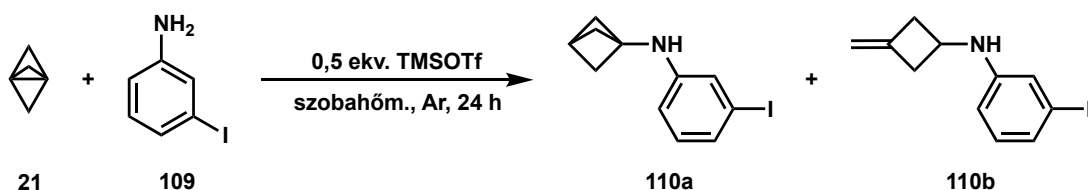
53. ábra: Az [1.1.1]propellán és 2-fluoranilin reakciója

Folytatva a halogénezett anilinekkel való aminálási reakciókat, a 2,6-dibróm-4-fluoranilint (**107**) $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal és TMS-trifláttal is reakcióba vittem. A $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal katalizált reakcióban nem találtam BCP-származékot. Ennek oldódási probléma lehet az oka, mivel a **107** egy lila színű szilárd por. Ennek tudatában a TMS-trifláttal való reakciót THF segédoldószerrel végeztük, ahol főleg a gyűrűnyílt (**108b**) izomer keletkezett. Egyik reakciót sem dolgoztam fel.



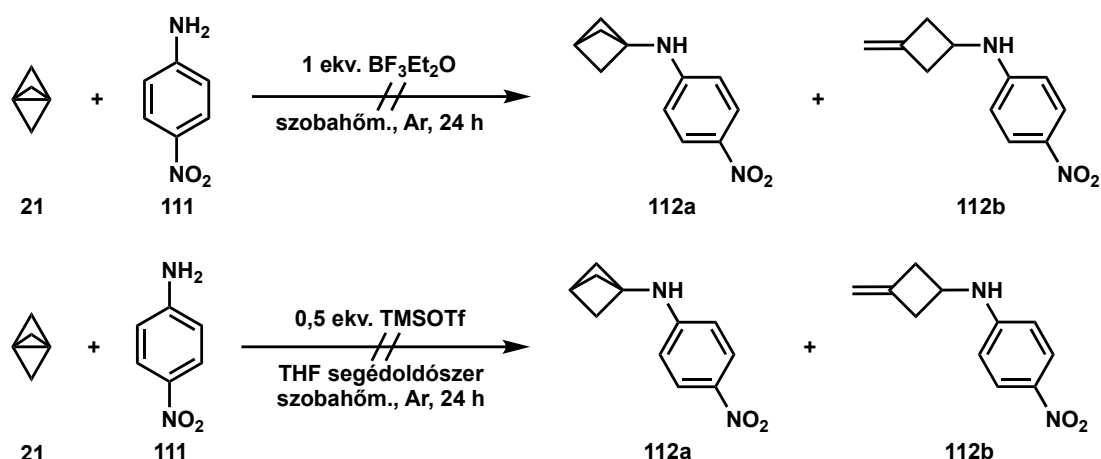
54. ábra: Az [1.1.1]propellán és 2,6-dibróm-4-fluoranilin reakciója

A halogénezett anilin-származékok vizsgálatát a 3-jódanilinnel (**109**) fejeztük be. A TMS-trifláttal katalizált reakcióban főleg a gyűrűnyílt (**110b**) izomer keletkezett, 30:70 arányban. A reakcióelegyet nem dolgoztam fel.



55. ábra: Az [1.1.1]propellán és 3-jódanilin reakciója

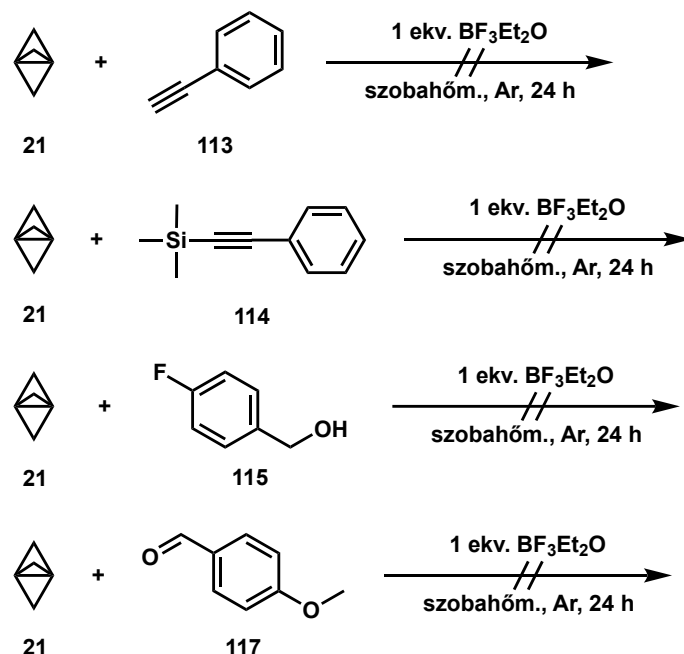
Az anilin-származékok vizsgálatának utolsó reakcióját 4-nitroanilinnel (**111**) végeztem (56. ábra). $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ katalizátorral nem ment a reakció 24 óra után, GC-MS kromatogramon nem látszódott semmi termék csúcs. Végeztünk TMS-trifláttal reakciót, THF segédoldószer használatával, viszont nem történt változás a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -val végzett reakcióhoz képest. Egyik elegyet sem dolgoztam fel.



56. ábra: Az [1.1.1]propellán aminálási reakciója 4-nitroanilinnel

VII.4.5 Reakció nem-amin funkciós csoportot tartalmazó vegyületekkel

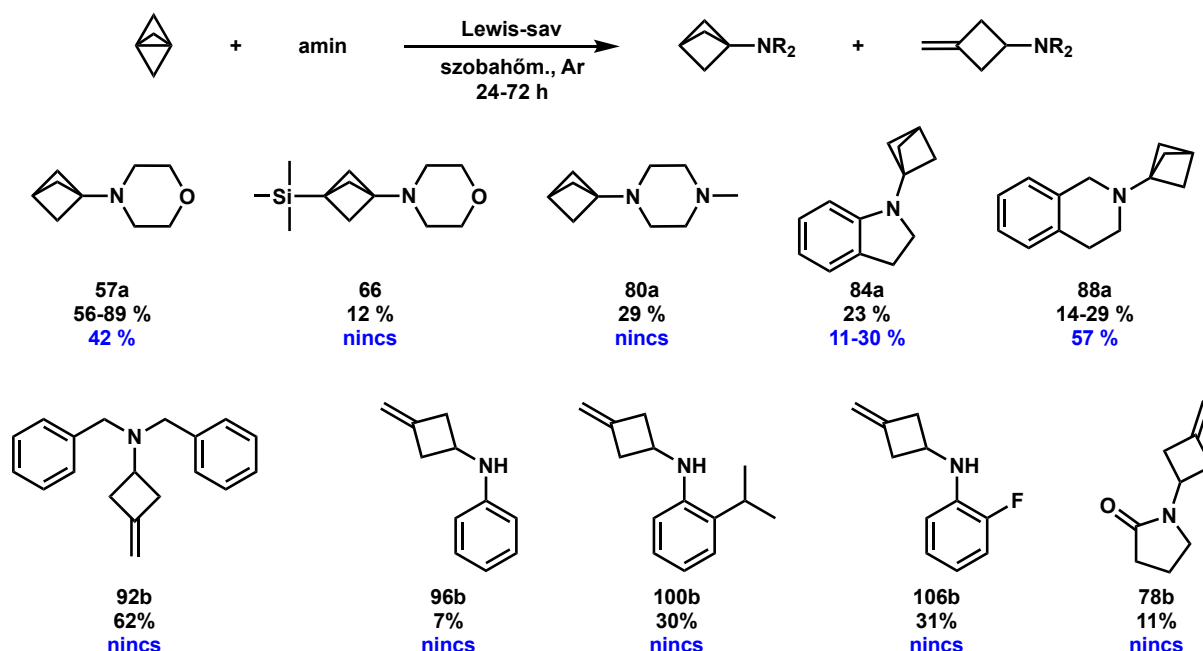
Végeztem kiterjesztheségi vizsgálatokat nem-amin funkciós csoportot tartalmazó molekulákkal is (57. ábra). Fenilacetilén (113) és TMS-fenilacetilén (114) esetében nem történt addíció a BCP-ra 24 óra után. Próbáltam (4-fluorfenil)metanolt (115) is, azonban itt sem történt semmi reakció még 72 óra elteltével sem. Meglepő módon a 4-metoxibenzaldehid (116) esetében GC-MS analízis során megfigyeltem megfelelő tömegű anyagot, viszont nagyon alacsony konverzióval. Ezt az elegyet ezért nem dolgoztam fel.



57. ábra: Az [1.1.1]propellán reakciója nem-amin funkciós csoportot tartalmazó molekulákkal

VIII. Kutatási munkám összefoglalása

A biciklo[1.1.1]pentán vázrészlet a benzolgyűrű bioizosztere. Emiatt a tulajdonsága miatt gyógyszermolekulákba beépíthető, ezzel javítva annak biológiai hatását, vagy fizikokémiai tulajdonságait. A gyógyszermolekulákban egyik legtöbbször előforduló motívum az anilinszerű egység. Ezt a részletet tartalmazó gyógyszermolekulák metabolizmusa során képződhetnek toxikus anilin-származékok. Ennek a kiküszöbölésére BCP-aminokat helyezhetünk az anilinek helyére. Ezeknek a szintetikus építőelemeknek az ismert előállítási módszerei erősen körülmények között működnek. Ilyen körülmény lehet a Turbo-Hauser-amid reagensek használata, vagy átmenetifém-katalízis. Munkám során egy olyan BCP-amin előállítási utat dolgoztam ki, amivel egyszerűen lehet ezeket előállítani, egy lépésben. Lewis-sav katalizátor hatására (mint például a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, TMS-triflát vagy 2,4,6-kollidínium-triflát) tudunk [1.1.1]propellán és különfajta aminok reakciójával előállítani BCP-aminokat. Az egyetlen tisztítási lépés egy kromatográfiás lépés. Ezzel a módszerrel egyszerűen, gyorsan előállíthatók ezek a szintetikus építőelemek. Az **58. ábra** szereplő aminokkal elvégzett reakciókat feldolgoztam, és fekete színnel írt termeléseket értem el. A kék színnel kiemelt termelések az irodalmi adatok.^{60, 61} A reakciók további optimalizálása és szelektivitásának javítása jövőbeli munkámat képezi.



58. ábra: Kutatási munkám összefoglalása

IX. Kísérleti rész

IX.1 Az [1.1.1]propellán előállítása

Egy 100 mL-es, szárítószekrényből kivett Schlenk-lombikot szeptummal lezártam, és vákuum alatt hagytam lehűlni. Lehűlés után az atmoszférát lecseréltem háromszor argonra. A lombikba behelyeztem egy mágneses keverőbabát és bemértem az 1,1-dibróm-2,2-bisz(klórmetil)ciklopropánt (**26**) (8,905 g, 30 mmol), majd lezártam szeptummal. A rendszert háromszor inertizáltam argonnal, majd hozzáadtam 35 mL vízmentes dietil-étert. Az oldatot lehűtöttem -45 °C-ra xilol hűtőkeverékkel és folyékony nitrogénnel. 30 perc alatt erős kevertetés közben hozzácsepegtettem 31,6 mL fenil-lítiumot az elegyhez (60 mmol, 1,9 M dibutil-éter oldatában). A hozzáadás végével 5 percig ezen a hőmérsékleten kevertetem az elegyet, majd kicserélem jeges vizes fürdőre a hűtőfolyadékot, és további 2 órát kevertetem. Ezután a szeptumot kicseréltem egy desztillálófeltetre, és vákuumdesztillációval átdestilláltam az [1.1.1]propellán-oldatot. A szedőlombik folyékony nitrogénes és xilolos hűtőfolyadékba van merítve. A desztilláció végével a szedőlombikba argont vezettem és szeptummal lezártam.

A kapott [1.1.1]propellán-oldat koncentrációját tiofenollal való reakcióban határoztam meg. 200 µL [1.1.1]propellán-oldatot 20 µL tiofenollal (**28**) reagáltattam, majd az elreagált tiofenol és feleslegben maradt tiofenol arányát összehasonlítva megkaptam az oldat koncentrációját. A kapott oldatok koncentrációja 0,71 M és 0,86 M között volt. A GC-FID kromatogram alapján a desztillátum tartalmaz dibutil-étert és brómbenzolt nyomnyi mennyiségben.

IX.2 Általános módszer A

Egy szárítószekrényből kivett 4 mL-es üvegcsébe mágneses keverőbabát helyeztem és vákuum alatt hagytam lehűlni. Lehűlés után az atmoszférát kicseréltem argonra háromszor. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,5 mmol), majd az amint (4 ekvivalens, 2 mmol) és utoljára a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -ot (1 ekvivalens, 0,5 mmol). Az elegyet hagytam 24 órán keresztül keveredni. Az idő leteltével 1 mL telített K_2CO_3 -oldatot adtam az üvegcsébe, a szerves fázist elválasztottam. A vizes fázist háromszor 1-2 mL dietil-éterrel mostam. A szerves fázisokat összegyűjtöttem, vízmentes MgSO_4 -on szárítottam. Az éteres oldatot vattapamacson átszűrtem. A szárított oldathoz adtam kevés celitet, majd az oldószert rotációs bepárlón eltávolítottam. A celitre párolt anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottam.

IX.3 Általános módszer B

Egy szárítószekrényből kivett 4 mL-es üvegcsébe mágneses keverőbabát helyeztem és vákuum alatt hagytam lehűlni. Lehűlés után az atmoszférát kicseréltem argonra háromszor. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,500 mmol), majd az amint (4 ekvivalens, 2,00 mmol) és utoljára a TMS-triflátot (50 mol%, 0,250 mmol). Az elegyet hagytam 24 órán keresztül keveredni. Az idő leteltével 1 mL telített K_2CO_3 -oldatot adtam az üvegcsébe, a szerves fázist elválasztottam. A vizes fázist háromszor 1-2 mL dietil-éterrel mostam. A szerves fázisokat összegyűjtöttem, vízmentes MgSO_4 -on szárítottam. Az éteres oldatot vattapamacson átszűrtem. A szárított oldathoz adtam kevés celitet, majd az oldószert rotációs bepárlón eltávolítottam. A celitre párolt anyagot oszlopkromatográfiásan tisztítottam.

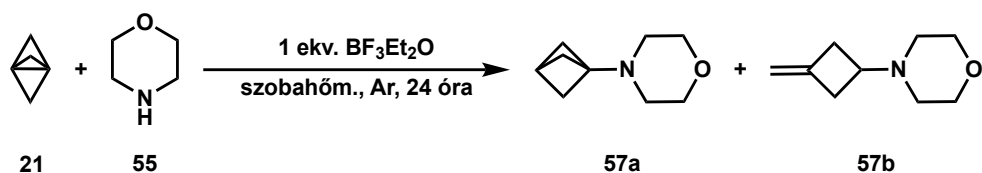
IX.4 Általános módszer C

Egy szárítószekrényből kivett 4 mL-es üvegcsébe mágneses keverőbabát helyeztem és vákuum alatt hagytam lehűlni. Lehűlés után az atmoszférát kicseréltem argonra háromszor. Bemértem a 2,4,6-kolidínium-triflátot (10 mol%, 0,050 mmol) mérlegen. A bemérés után a rendszerben ismét kicseréltem az atmoszférát argonra háromszor. Ezután fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,500 mmol), majd az amint (4 ekvivalens, 2,00 mmol). Az elegyet hagytam 24 órán keresztül keveredni. Az idő leteltével 1 mL telített K_2CO_3 -oldatot adtam az üvegcsébe, a szerves fázist elválasztottam. A vizes fázist háromszor 1-2 mL dietil-éterrel mostam. A szerves fázisokat összegyűjtöttem, vízmentes MgSO_4 -on szárítottam.

Az éteres oldatot vattapamacson átszűrtem. A szárított oldathoz adtam kevés celitet, majd az oldószert rotációs bepárlón eltávolítottam.

IX.5 A 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin előállítása

IX.5.1 Előállítás $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -tal



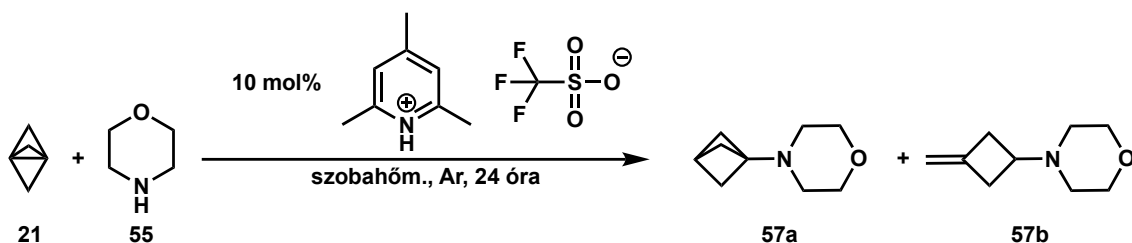
Előállítása az általános módszer A szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (7 mL, 0,532 mmol), majd a morfolint (184 μL , 2,128 mmol) és utoljára a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -ot (67 μL , 0,504 mmol).

IX.5.2 Előállítás TMS-triflással



Előállítása az általános módszer B szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), majd a morfolint (175 μL , 2,016 mmol) és utoljára a TMS-triflátot (46 μL , 0,252 mmol).

IX.5.3 Előállítás 2,4,6-kollidínium-triflással



Előállítása az általános módszer C szerint történt. Bemértem a 2,4,6-kollidínium-triflátot (13,5 mg, 0,050 mmol) mérlegen. A bemérés után a rendszerben ismét kicseréltem az atmoszférát argonra háromszor. Ezután fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,7 mL, 0,497 mmol), majd a morfolint (176 μL , 1,988 mmol).

Áttetsző folyadék ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -val 57,5 mg, 0,375 mmol, 74%; TMS-triflással 68,8 mg, 0,449 mmol, 89,1%; 2,4,6-kollidínium-triflással 43 mg, 0,281 mmol, 56,5%) .

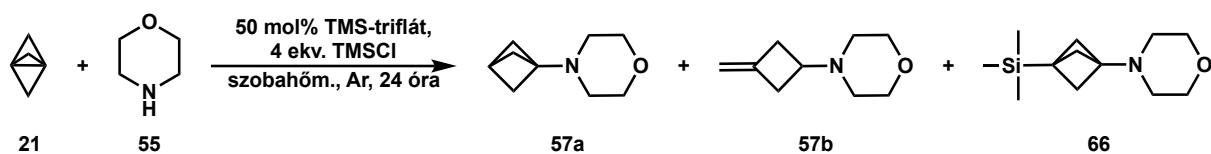
$R_f = 0,33$ (hexán-dietil-éter 20:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 – 3.59 (m, 4H), 2.59 – 2.25 (m, 5H), 1.74 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 77.48, 76.84, 66.76, 60.44, 48.26, 47.53, 22.36.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 152(96, $[\text{M}^+]$), 138 (16), 122 (27), 108 (35), 94 (41), 82 (15), 67 (54), 55 (100).

IX.6 A 4-(3-(trimetilszilil)biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin előállítása



Az előállítás egy módosított általános módszer B-vel történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,76 mL, 0,504 mmol), majd a morfolint (175 μ L, 2,016 mmol), majd a TMS-triflátot (46 μ L, 0,252 mmol) és végül a TMSCl-ot (256 μ L, 2,016 mmol).

Sárgás folyadék (14 mg, 0,062 mmol 12%)

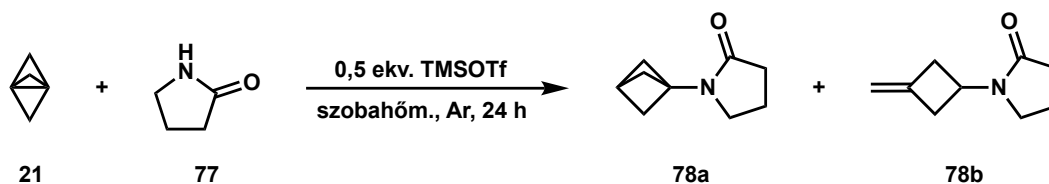
$R_f = 0,76$ (dietyl-éter)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 – 3.67 (m, 4H), 2.48 (dd, $J = 5.8, 3.7$ Hz, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.29 – 1.18 (m, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.15, 66.49, 59.26, 47.64, 47.46, 32.07, 29.84, 29.80, 29.50, 22.83, -3.05.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 224 ($[\text{M}]^-$ 4), 210 (4), 166 (2), 153 (10), 152 (100), 127 (2), 112 (7), 73 (31), 69 (4), 59 (7)

IX.7 Az 1-(3-metilciklobutil)pirrolidin-2-on előállítása



Az előállítás az általános módszer B szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), majd a pirrolidinont (153 μ L, 2,016 mmol), végül a TMS-triflátot (46 μ L, 0,252 mmol).

A felvett NMR-spektrumban található még dietil-éter, ez elnyomja a többi jelet.

Sárga olaj (8 mg, 0,053 mmol, 11 %)

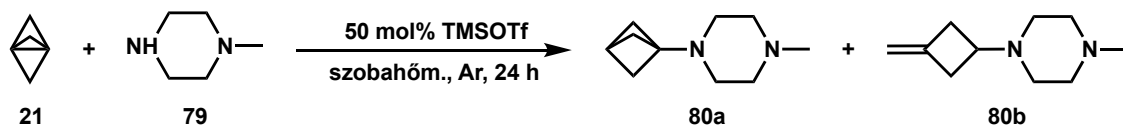
$R_f = 0,42$ (hexán-dietil-éter 1:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.06 – 4.93 (m, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.05 (dtd, $J = 13.8, 4.8, 2.2$ Hz, 2H), 2.78 (ddt, $J = 14.0, 6.1, 3.0$ Hz, 2H), 2.43 (tt, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 107.29, 67.91, 55.30, 43.06, 40.40, 31.10, 29.68, 22.62.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 152 ($[\text{M}^+]$ 88), 151 (100), 123 (28), 109 (31), 97 (98), 69 (49), 57 (17).

IX.8 Az 1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-4-metilpiperazin előállítása



Előállítása az általános módszer B szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), majd az *N*-metilpiperazint (225 μ L, 2,016 mmol) és utoljára a TMS-triflátot (46 μ L, 0,252 mmol).

Színtelen folyadék (24,4 mg, 0,147 mmol, 29%)

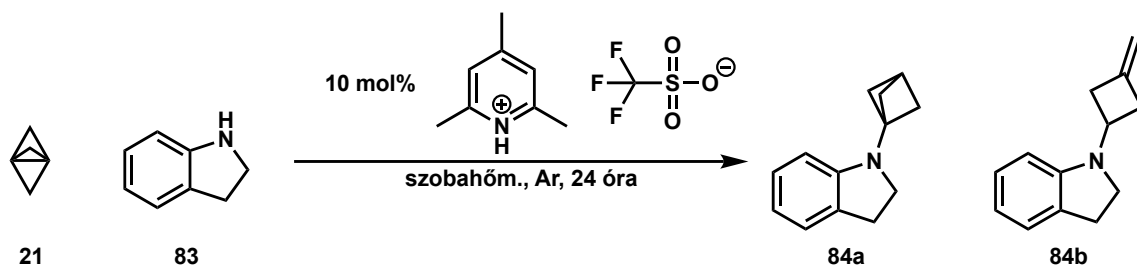
$R_f = 0,32$ (diklórometán-metanol 10:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.25 (s, 8H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 54.55, 47.80, 47.55, 32.06, 29.83, 22.30.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 166 ($[\text{M}^+]$ 3), 165 (19), 151 (26) 125 (11), 122 (15), 109 (16), 96 (21), 82 (23), 70 (100), 67 (25), 55 (55).

IX.9 Az 1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)indolin előállítása



Előállítása az általános módszer C alapján történt. Bemértem a 2,4,6-kollidínium-triflátot (13,5 mg, 0,050 mmol) mérlegen. A bemérés után a rendszerben ismét kicseréltem az atmoszférát argonra háromszor. Ezután fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,7 mL, 0,497 mmol), majd az indolint (223 μL , 1,988 mmol).

Narancssárga folyadék (21,4 mg, 0,116 mmol, 23,3 %)

$R_f = 0,83$ (etil-acetát-hexán 1:20)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.70 (tdd, $J = 7.3, 5.8, 1.0$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 11.6, 8.2$ Hz, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.12 (s, 6H).

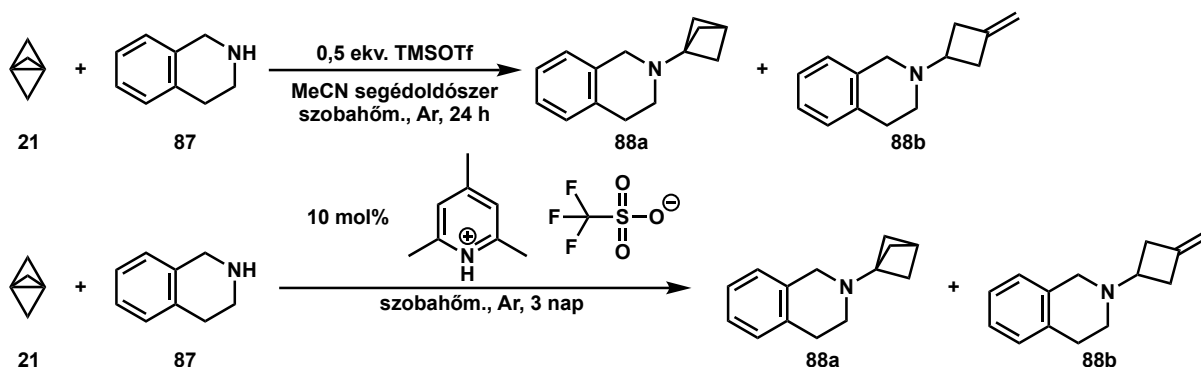
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.34, 127.36, 124.59, 118.10, 108.98, 106.73, 61.19, 50.83, 49.37, 37.57, 24.30.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 186 ($[\text{M}^+]$ 8), 185 (56), 184 (100), 170 (16), 156 (14), 144 (77), 130 (8), 127 (8), 119 (18), 117 (33), 115 (18), 103 (11), 91 (25), 89 (14), 77 (22), 65 (15), 51 (10)

IX.10 A

2-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-1,2,3,4-

tetrahydroziokinolin előállítása



IX.10.1 Előállítás TMS-trifláttal

Előállítása egy módosított általános módszer B szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), ezután 0,3 mL vízmentes acetonitrilt, majd az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (252 μ L, 2,016 mmol) és utoljára a TMS-triflátot (46 μ L, 0,252 mmol).

IX.10.2 Előállítás 2,4,6-kollidínium-trifláttal

Előállítása egy módosított általános procedúra C szerint történt. Bemértem a 2,4,6-kollidínium-triflátot (54 mg, 0,199 mmol) mérlegen. A bemérés után a rendszerben ismét kicseréltem az atmoszférát argonra háromszor. Ezután fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,7 mL, 0,497 mmol), majd az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (250 μ L, 1,988 mmol). Az elegyet hagytam 4 napon keresztül keveredni.

Sárga szilárd (TMS-trifláttal 29,1 mg, 0,146 mmol, 29,0 %; 2,4,6-kollidínium-trifláttal 13,5 mg, 0,068 mmol, 13,5 %). A két termék spektrális adatai megegyezőek.

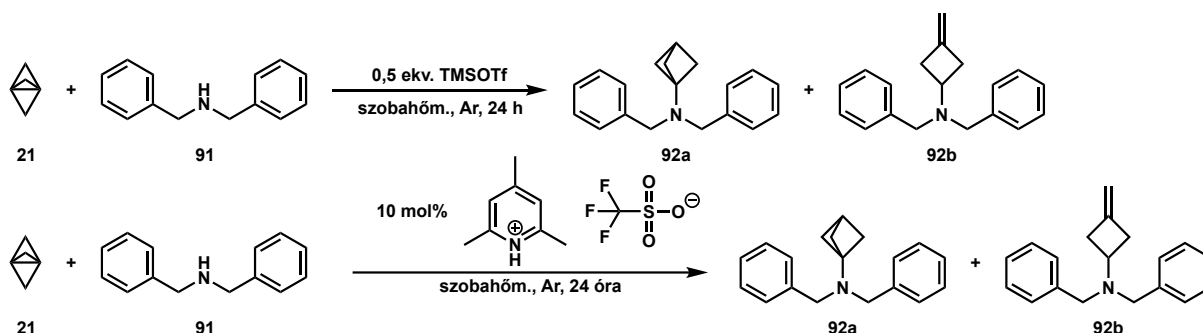
R_f = 0,26 (hexán-etil-acetát 10:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 – 7.07 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 1.87 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 134.48, 134.14, 128.81, 126.79, 126.19, 125.72, 77.48, 77.16, 76.84, 60.40, 50.71, 48.04, 45.76, 29.04, 22.54.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 199 ($[\text{M}^+]$ 29), 198 (100), 184 (88), 170 (20), 158 (7), 141 (4), 130 (40), 117 (100), 115 (50), 101 (45), 94 (10), 91 (20), 77 (18), 65 (10).

IX.11 Az *N,N*-dibenzil-(3-metilciklobután)-1-amin előállítása



IX.11.1 Előállítás TMS-trifláttal

Előállítása az általános módszer B szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), majd a dibenzilamint (390 μ L, 2,016 mmol) és utoljára a TMS-triflátot (46 μ L, 0,252 mmol).

IX.11.2 Előállítás 2,4,6-kollidínium-trifláttal

Előállítása az általános procedúra C szerint történt. Bemértem a 2,4,6-kollidínium-triflátot (54 mg, 0,199 mmol) mérlegen. A bemérés után a rendszerben ismét kicseréltem az atmoszférát argonra háromszor. Ezután fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,7 mL, 0,497 mmol), majd a dibenzilamint (385 μ L, 1,988 mmol).

Sárga olaj (TMS-trifláttal 82 mg, 0,312 mmol, 61,9 %; 2,4,6-kollidínium-trifláttal 39 mg, 0,148 mmol, 29,4 %). A két termék spektrális adatai megegyezők.

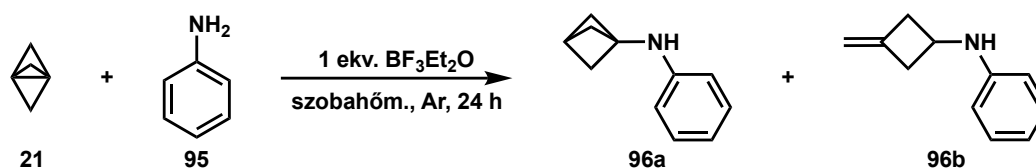
$R_f = 0,56$ (dietyl-éter-hexán 1:20)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dt, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 4H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 4.86 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 2.74 (dt, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.77 (s, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 129.17, 128.41, 128.12, 105.69, 54.99, 54.58, 53.68, 49.66, 38.05.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 264 ($[\text{M}^+]$ 1), 263 (5), 248 (14), 222 (2), 172 (12), 154 (39), 132 (11), 117 (8), 105 (6), 91 (100), 65 (19), 51 (3)

IX.12 Az *N*-(3-metilén-ciklobutil)anilin előállítása



Előállítása az általános módszer A szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), majd az anilint (184 μL , 2,016 mmol) és utoljára a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -ot (63 μL , 0,504 mmol).

Narancssárga olaj (5,3 mg, 0,033 mmol, 7 %)

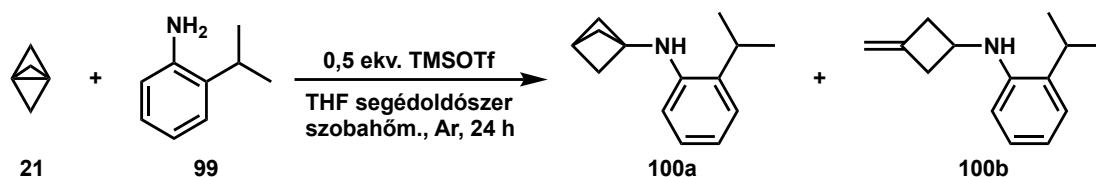
$R_f = 0,52$ (hexán-dietil-éter 5:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.96 – 4.84 (m, 2H), 3.98 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.25 – 3.00 (m, 2H), 2.59 (ddt, $J = 15.0, 6.3, 3.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 129.09, 117.51, 112.93, 107.08, 52.30, 44.42, 40.44, 37.26.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 160 ($[\text{M}^+]$ 5), 159 (40), 144 (84), 118 (98), 104 (100), 91 (34), 77 (65), 65 (16), 51 (22).

IX.13 A 2-izopropil-N-(3-metilénkiklobutil)anilin előállítása



Előállítása egy módosított általános módszer B szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), ezután 0,5 mL vízmentes tetrahidrofuránt, majd a 2-izopropilanilint (285 μ L, 2,016 mmol) és utoljára a TMS-triflátot (46 μ L, 0,252 mmol).

Vörös olaj (30,8 mg, 0,153 mmol, 30 %)

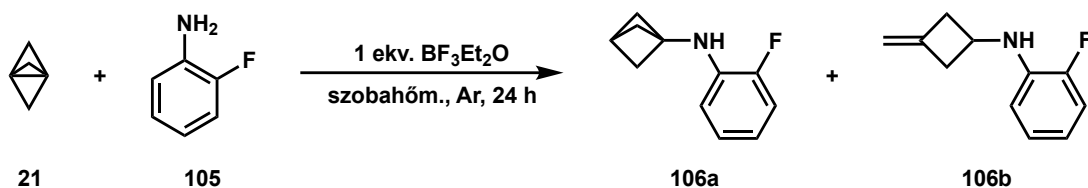
$R_f = 0,71$ (hexán-etil-acetát 10:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.82 – 6.72 (m, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.19 (dtd, $J = 13.9, 4.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 15.2$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 126.82, 125.12, 117.83, 113.21, 111.22, 107.37, 44.87, 40.94, 33.19, 29.85, 27.29, 22.48.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 202 ($[\text{M}^+]$ 2), 201 (14), 186 (9), 158 (3), 146 (100), 131 (30), 118 (12), 91 (12), 77 (8), 65 (5).

IX.14 Az *N*-(3-metilén-ciklobut-1-il)-2-fluoranilin előállítása



Előállítása az általános módszer A szerint történt. Fecskendővel bemértem az [1.1.1]propellán-oldatot (0,8 mL, 0,504 mmol), majd a 2-fluoranilint (194 μL , 2,016 mmol) és utoljára a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ -ot (63 μL , 0,504 mmol).

Sárgás folyadék (27,7 mg, 0,156 mmol, 31,1 %)

$R_f = 0,36$ (dietyl-éter-hexán 1:20)

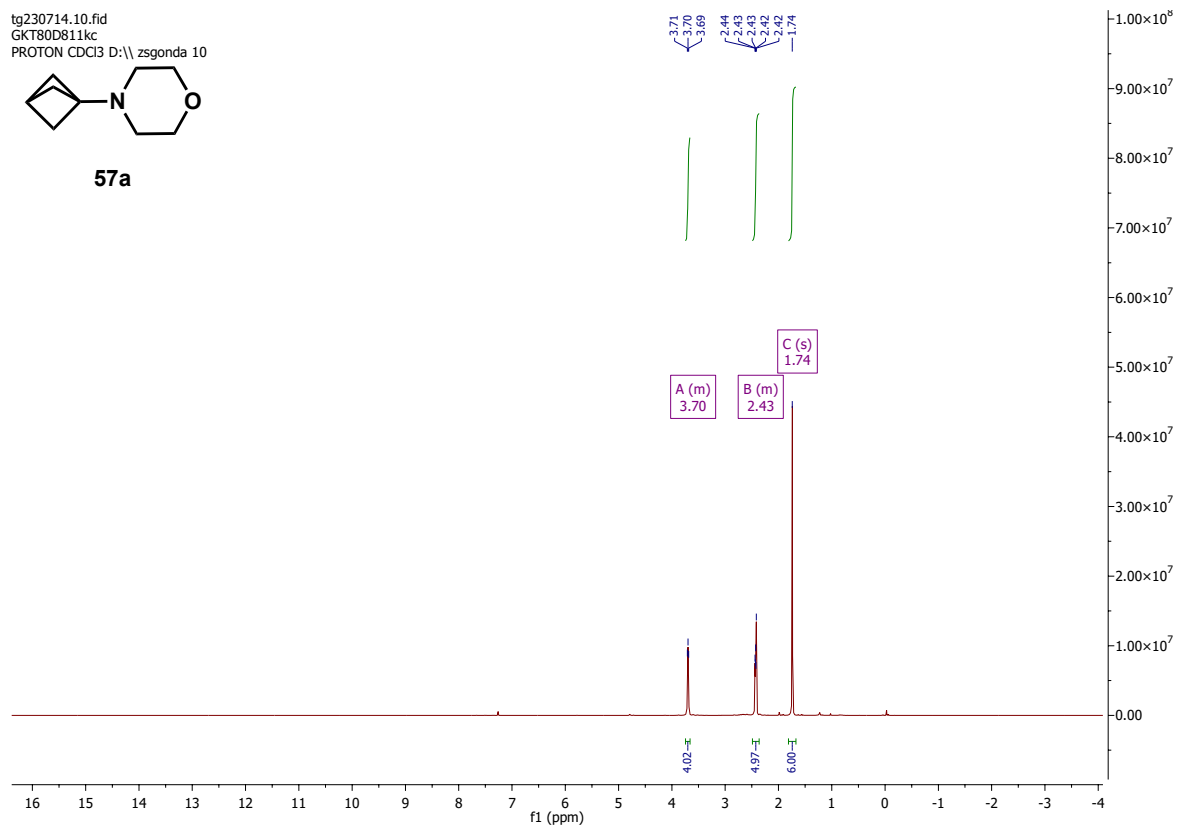
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 – 6.87 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73 – 6.54 (m, 1H), 3.56 – 3.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.56 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.44 – 1.12 (m, 1H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H).

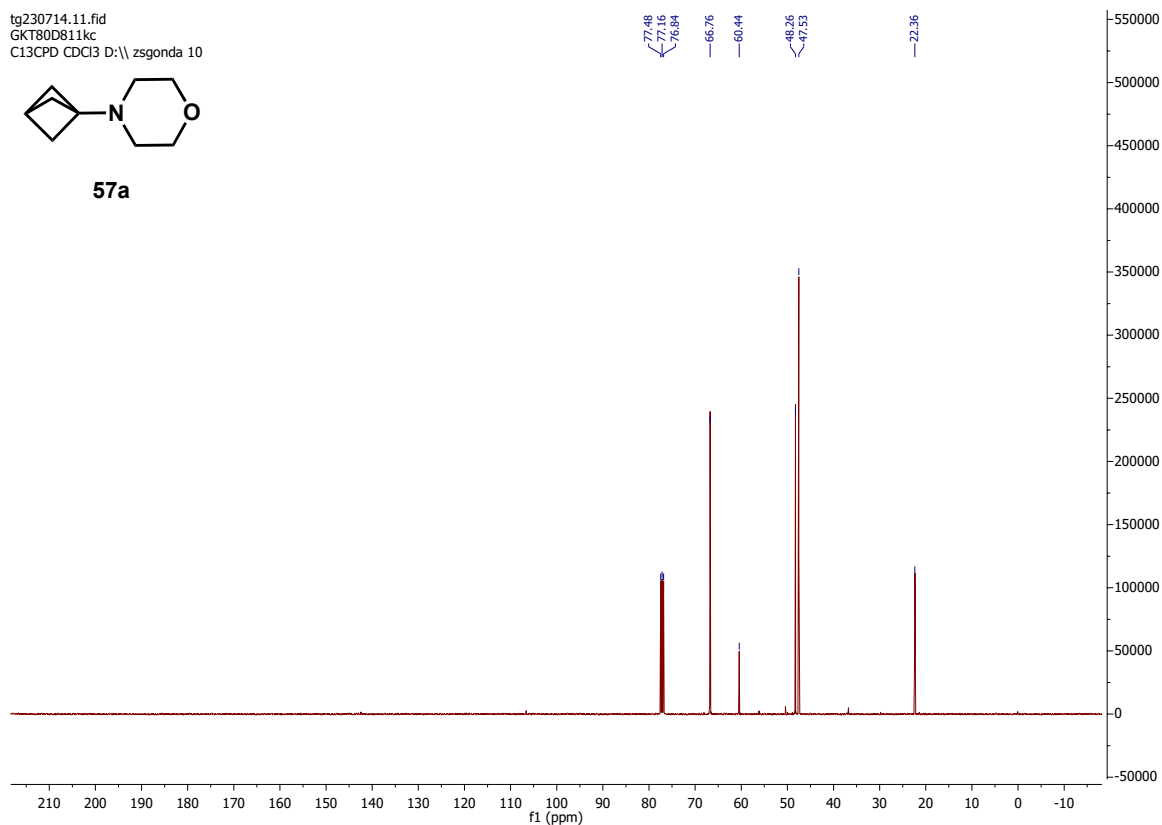
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 124.26, 118.48, 116.77, 114.94, 107.24, 47.21, 44.18, 40.40, 30.71.

MS (EI, 70 eV) m/z (% relatív intenzitás): 178 ($[\text{M}^+]$ 4), 177 (37), 162 (100), 137 (23), 136 (49), 122 (98), 117 (11), 109 (37), 95 (30), 75 (17), 69 (7).

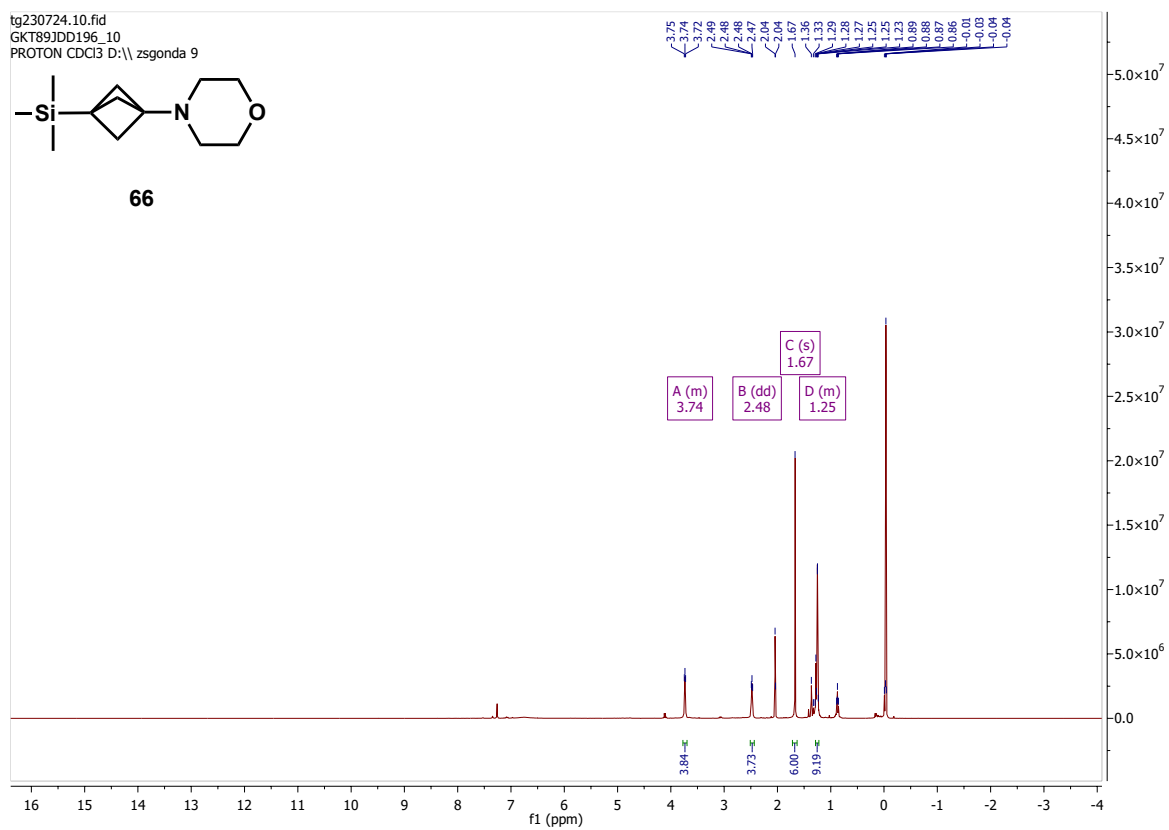
X. Spektrumok

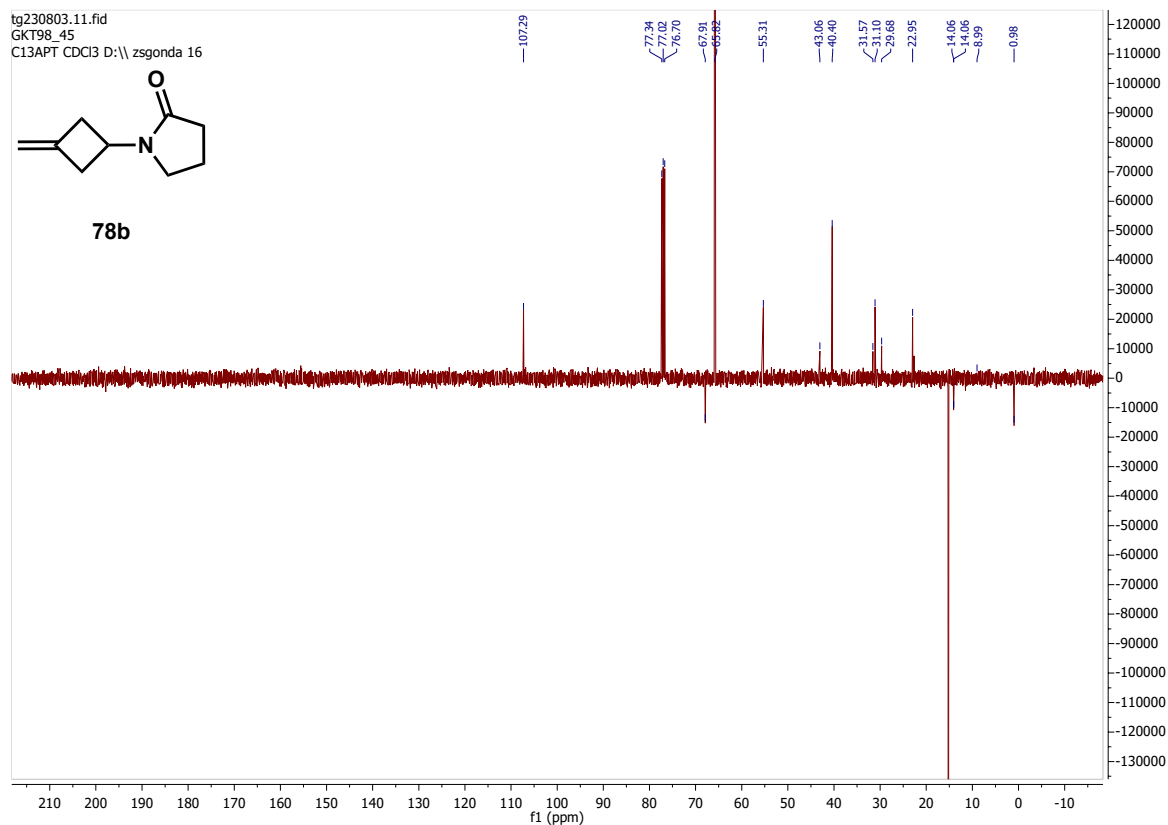
X.1 4-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin (57a)



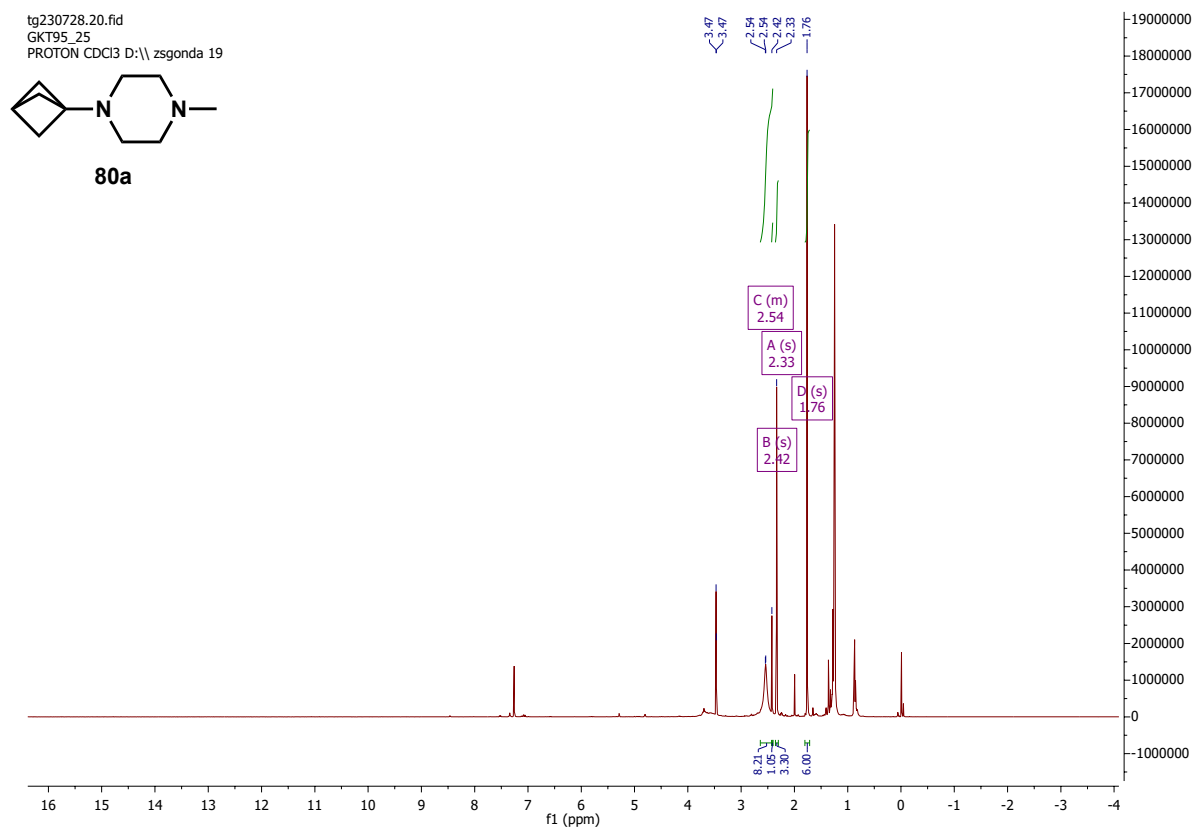


X.2 4-(3-(trimetilszilil)biciklo[1.1.1]pentán-1-il)morfolin (66)

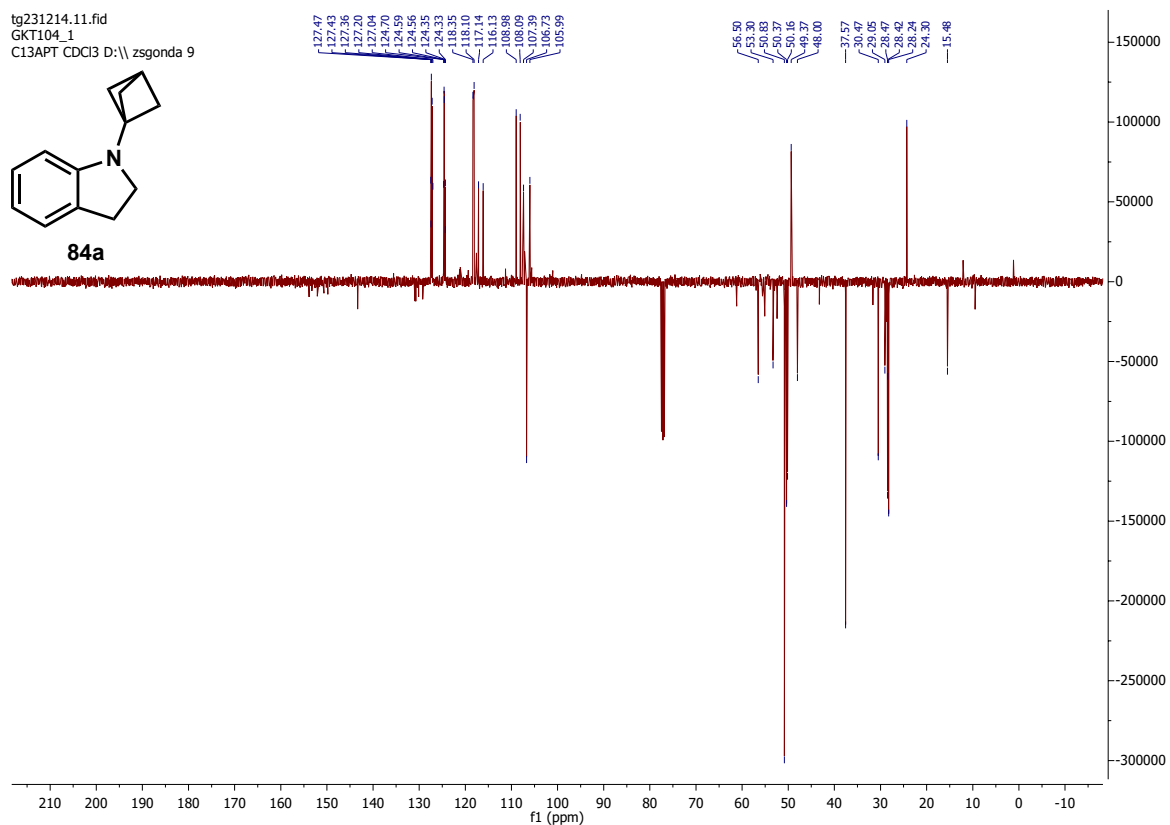




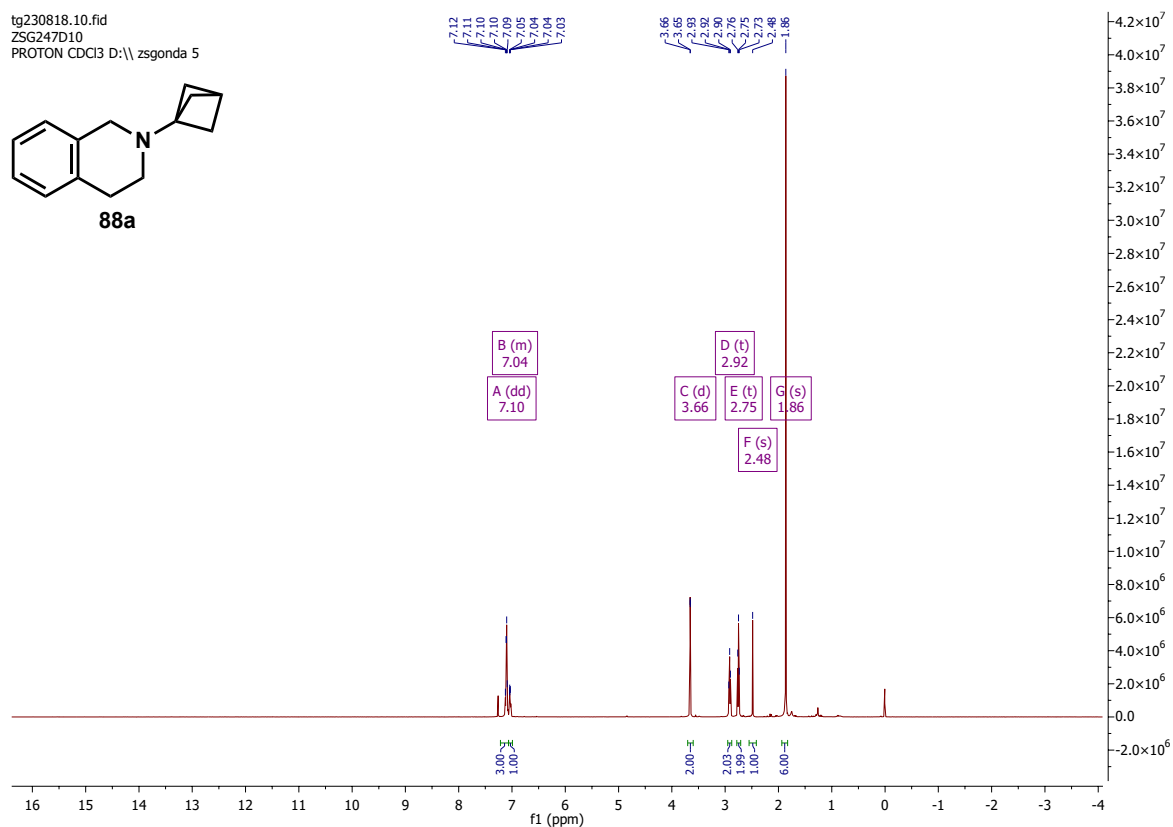
X.4 1-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-4-metilpiperazin (80a)

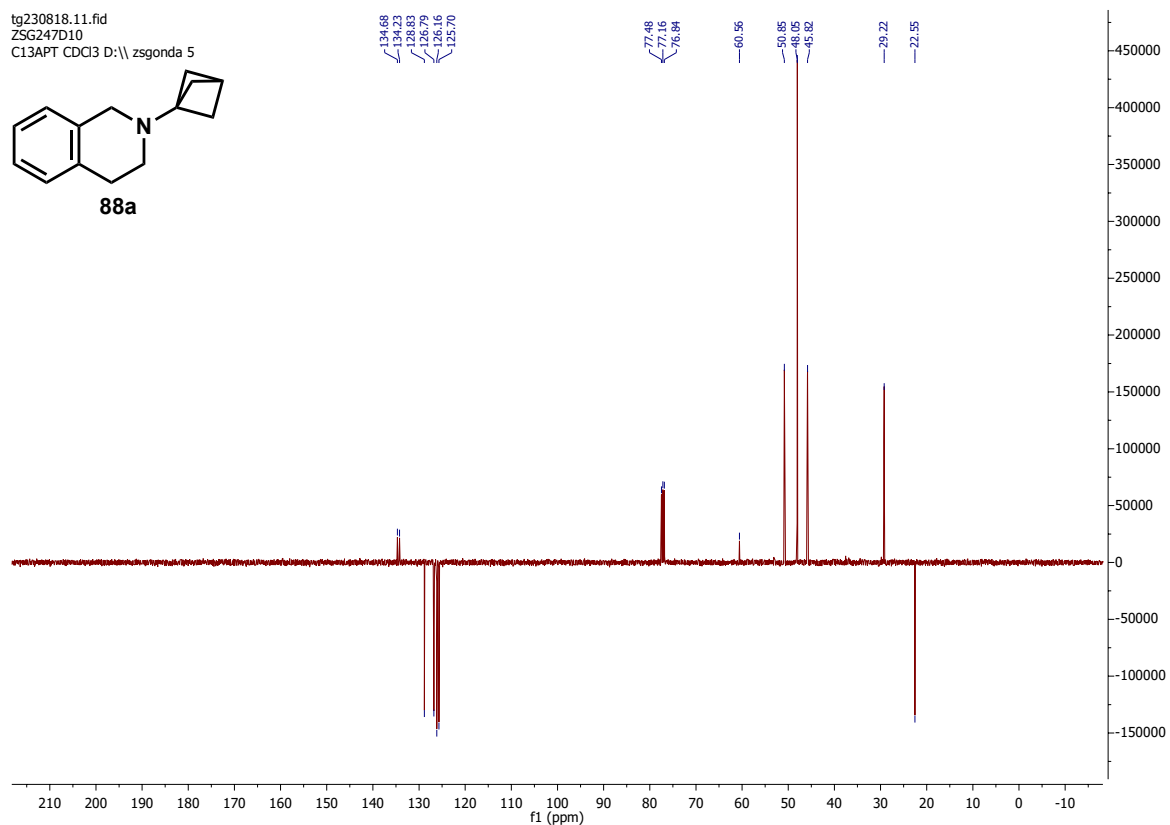




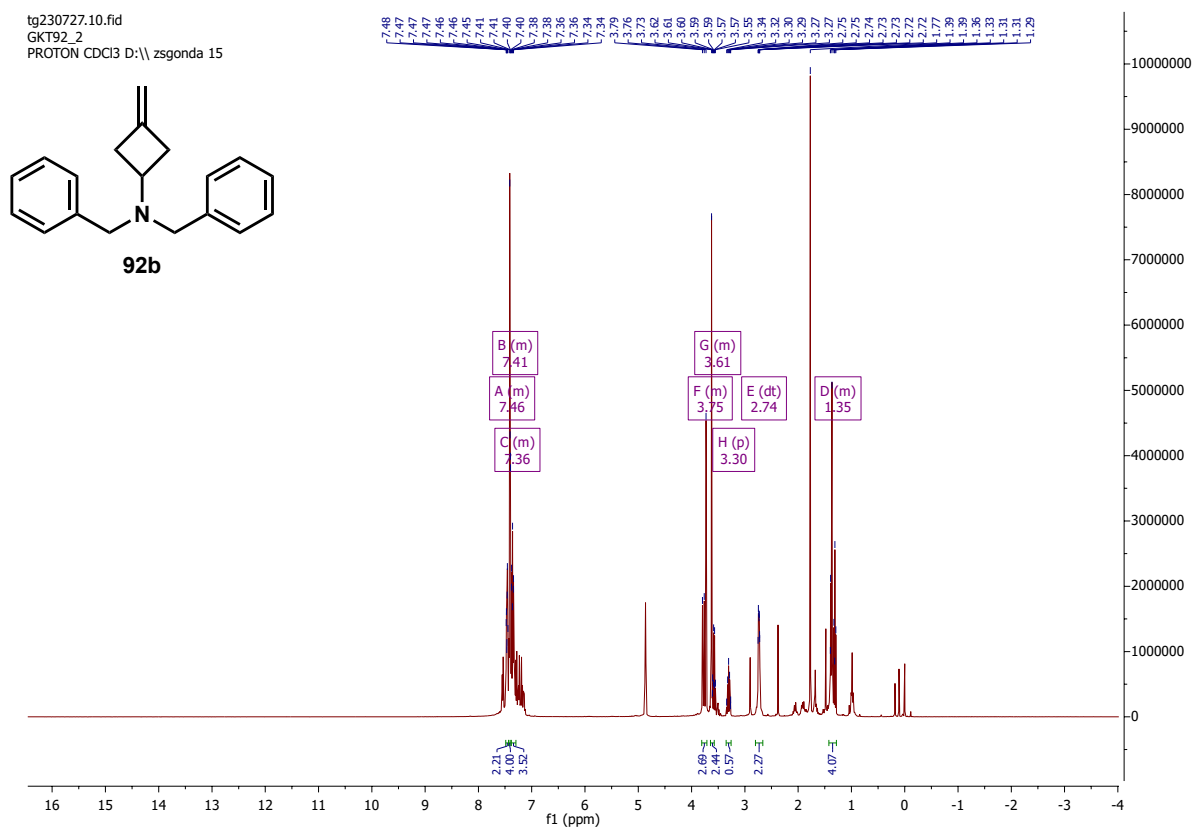


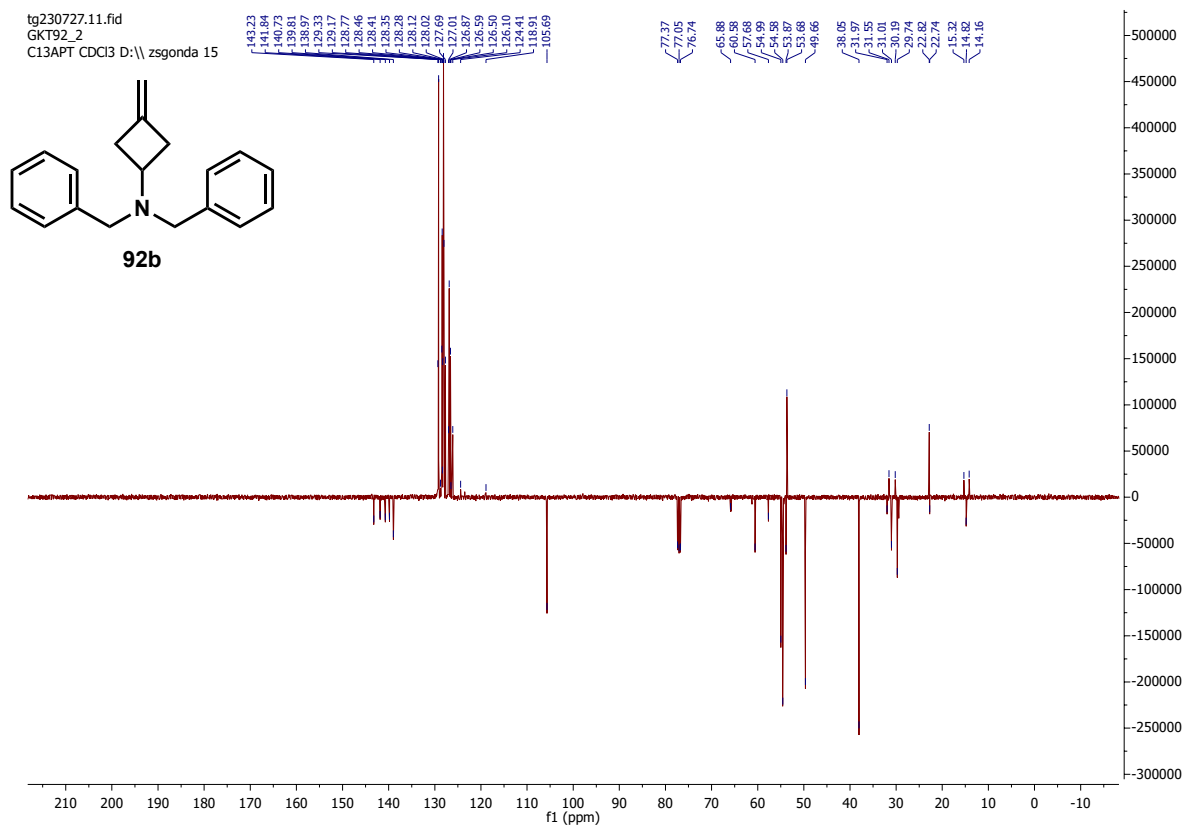
X.6 2-(biciklo[1.1.1]pentán-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroziokinolin (88a)



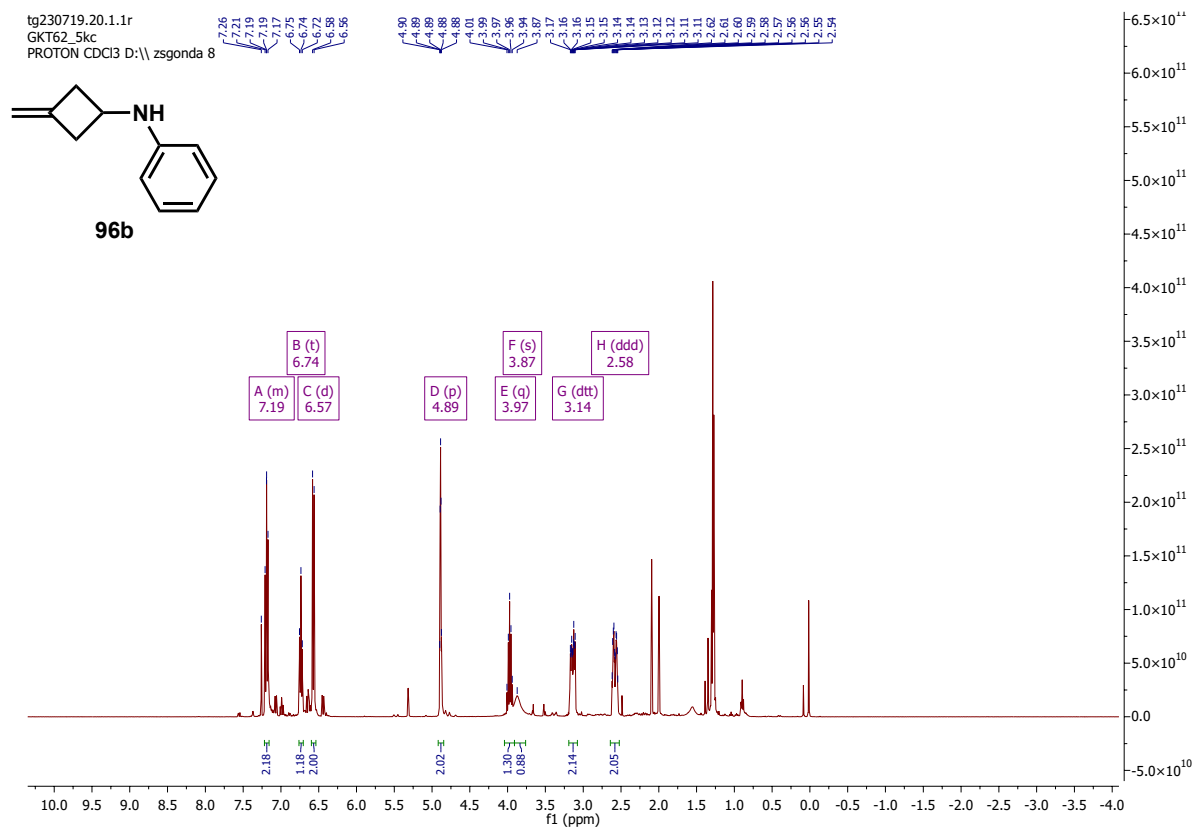


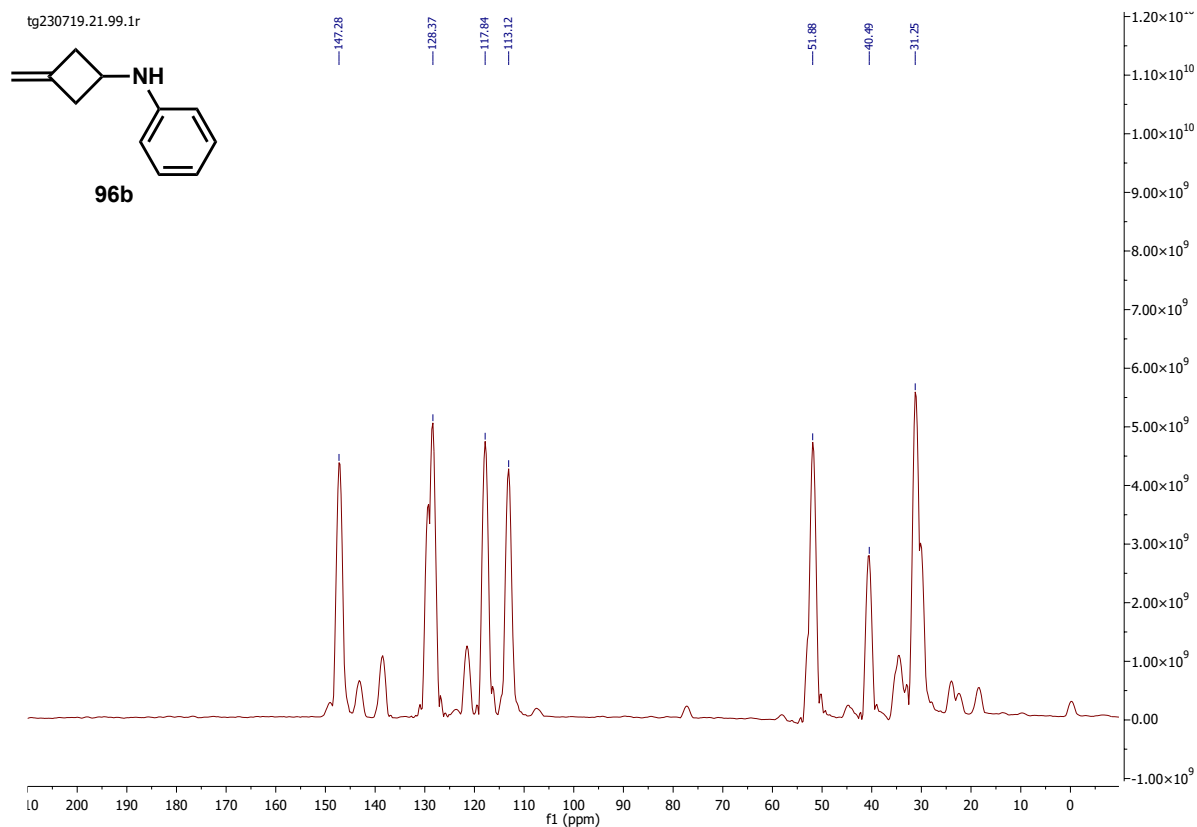
X.7 *N,N*-dibenzil-(3-metilénciklobután)-1-amin (92b)



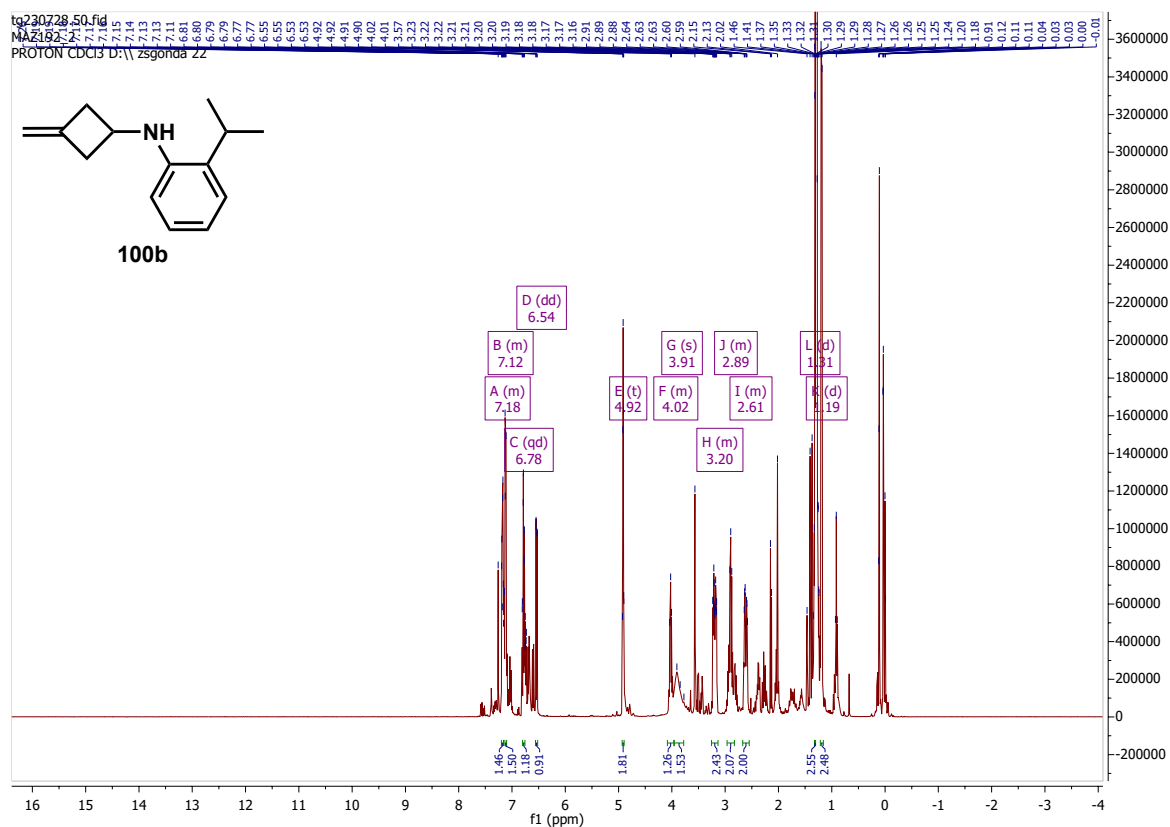


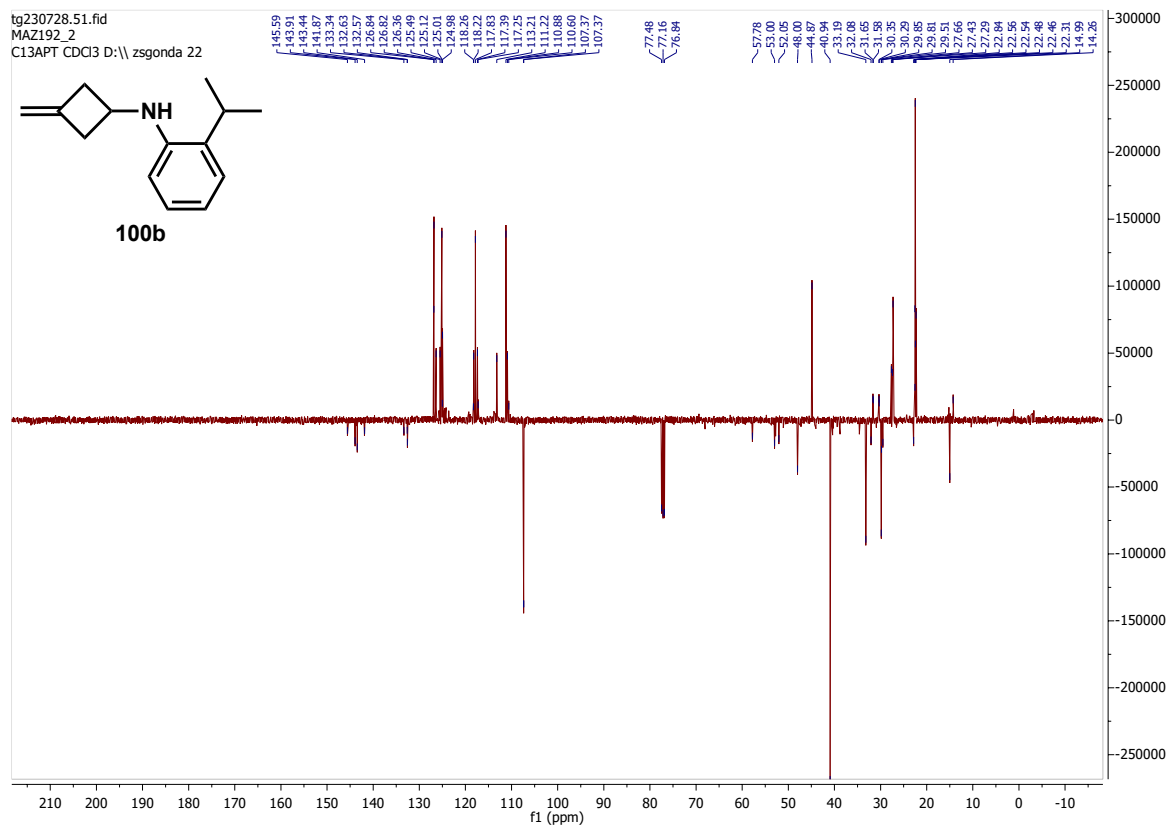
X.8 N-(3-metilénciklobutil)anilin (96b)



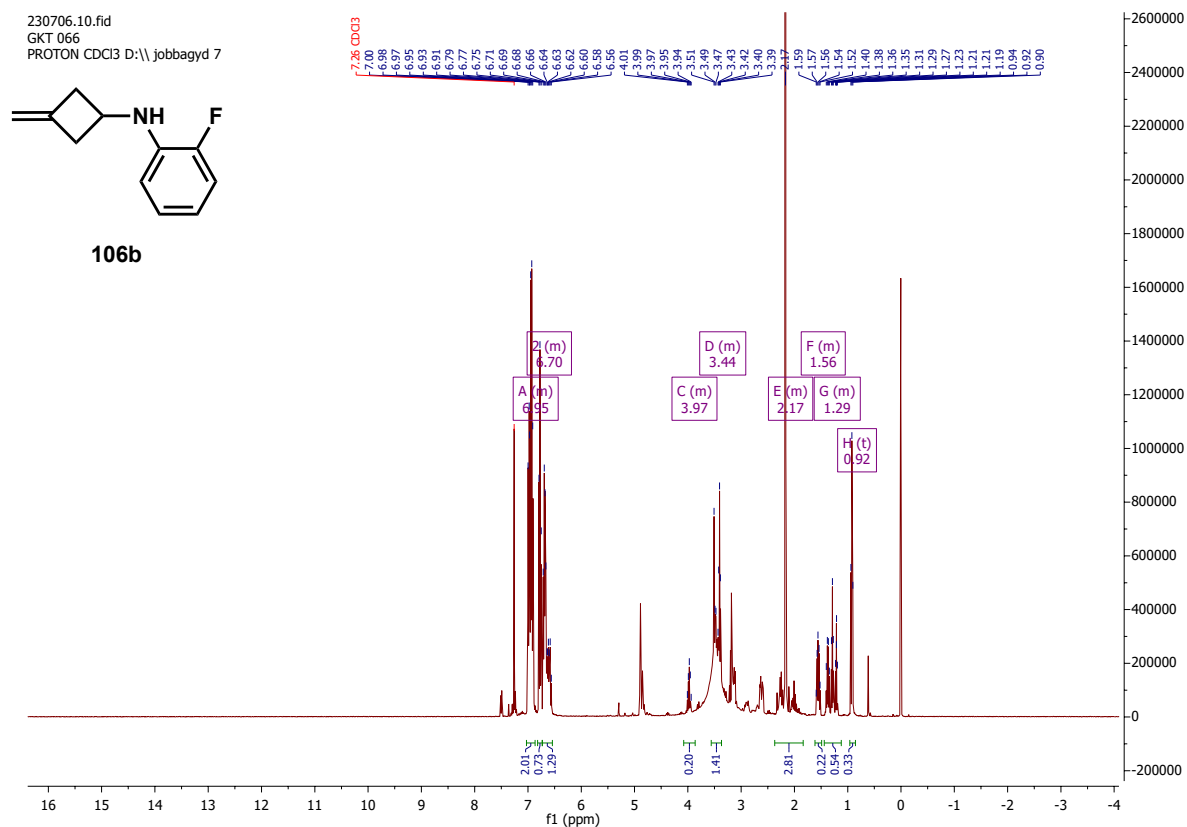


X.9 2-izopropil-*N*-(3-metillénciklobutil)anilin (100b)

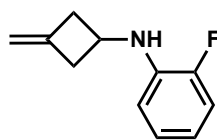




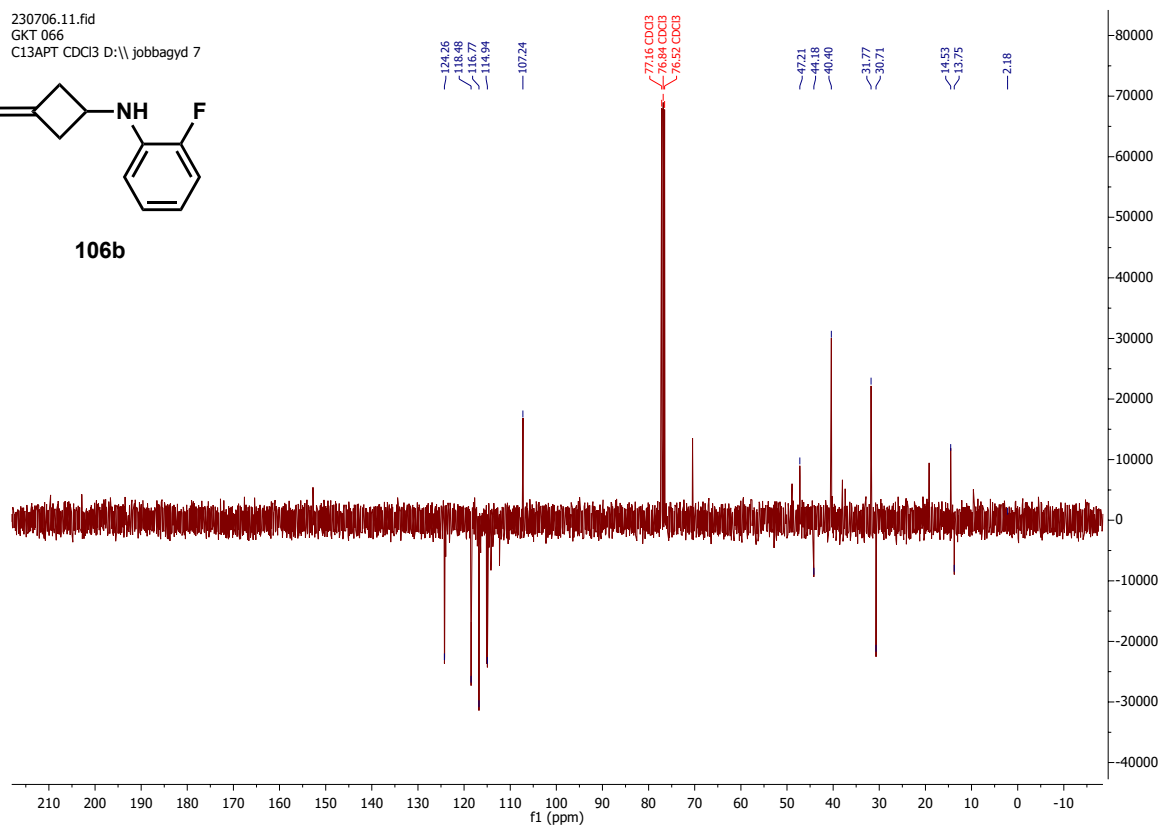
X.10 2-fluor-*N*-(3-metilénciklobutil)anilin (106b)



230706.11.fid
GKT 066
C13APT CDCl3 D:\\\\ jobbagyd 7



106b



XI. Irodalomjegyzék

1. I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.*, 1919, **41**, 1543-1559.
2. H. G. Grimm, *Naturwissenschaften*, 1929, **17**, 557-564.
3. H. Erlenmeyer and M. Leo, *Helv. Chim. Acta*, 1932, **15**, 1171-1186.
4. H. L. Friedman, *NAS-NRS Publication*, 1951, **206**, 295-358.
5. A. Burger, in *Progress in Drug Research / Fortschritte der Arzneimittelforschung / Progrès des recherches pharmaceutiques*, ed. E. Jucker, Birkhäuser Basel, Basel, 1991, DOI: 10.1007/978-3-0348-7139-6_7, pp. 287-371.
6. G. A. Patani and E. J. LaVoie, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 3147-3176.
7. W. O. Foye, T. L. Lemke and D. A. Williams, *Foye's principles of medicinal chemistry*, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, Philadelphia, 6th ed edn., 2008.
8. J. Shearer, J. L. Castro, A. D. G. Lawson, M. MacCoss and R. D. Taylor, *J. Med. Chem.*, 2022, **65**, 8699-8712.
9. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy and P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1997, **23**, 3-25.
10. T. J. Ritchie and S. J. F. Macdonald, *Drug Discovery Today*, 2009, **14**, 1011-1020.
11. T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald, R. J. Young and S. D. Pickett, *Drug Discovery Today*, 2011, **16**, 164-171.
12. R. J. Young, D. V. S. Green, C. N. Luscombe and A. P. Hill, *Drug Discovery Today*, 2011, **16**, 822-830.
13. M. A. M. Subbaiah and N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, 2021, **64**, 14046-14128.
14. F. Lovering, *MedChemComm*, 2013, **4**, 515-519.
15. F. Lovering, J. Bikker and C. Humblet, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 6752-6756.
16. N. A. Meanwell, *J. Agric. Food Chem.*, 2023, **71**, 18087-18122.
17. R. Pellicciari, M. Raimondo, M. Marinozzi, B. Natalini, G. Costantino and C. Thomsen, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 2874-2876.
18. 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 and C. J. O'Donnell, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 3414-3424.
19. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, S. Totokotsopoulos, A. Papakyriakou, H. Karsunky, H. Fernando, J. Gavriluk, D. Webb and A. F. Stepan, *ChemMedChem*, 2016, **11**, 31-37.

20. I. S. Makarov, C. E. Brocklehurst, K. Karaghiosoff, G. Koch and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, **56**, 12774-12777.
21. J. Altman, E. Babad, J. Itzhaki and D. Ginsburg, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 279-304.
22. W. D. Stohrer and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 779-786.
23. M. D. Newton and J. M. Schulman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 773-778.
24. P. Seiler, *Helv. Chim. Acta*, 1990, **73**, 1574-1585.
25. W. Wu, J. Gu, J. Song, S. Shaik and P. C. Hiberty, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1407-1410.
26. A. J. Sterling, A. B. Dürr, R. C. Smith, E. A. Anderson and F. Duarte, *Chem. Sci.*, 2020, **11**, 4895-4903.
27. P. R. Khoury, J. D. Goddard and W. Tam, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 8103-8112.
28. J. Michl, G. Radziszewski, J. Downing, K. Wiberg, F. Walker, R. Miller, P. Kovacic, M. Jawdosiuk and V. Bonacic-Koutecky, *Pure Appl. Chem.*, 1983, **55**, 315-321.
29. K. B. Wiberg and F. H. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 5239-5240.
30. M. Werner, D. S. Stephenson and G. Szeimies, *Liebigs Annalen*, 1996, **1996**, 1705-1715.
31. K. Donnelly and M. Baumann, *Chem. Commun.*, 2021, **57**, 2871-2874.
32. J. T. Banks, K. U. Ingold, E. W. Della and J. C. Walton, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 8059-8060.
33. P. Kaszynski and J. Michl, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4593-4594.
34. K. B. Wiberg and S. T. Waddell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2194-2216.
35. A. D. Schlueter, *Macromolecules*, 1988, **21**, 1208-1211.
36. M. Messner, Sergei I. Kozhushkov and A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, **2000**, 1137-1155.
37. D. Lasányi, D. Máth and G. L. Tolnai, *J. Org. Chem.*, 2022, **87**, 2393-2401.
38. R. Gianatassio, J. M. Lopchuk, J. Wang, C.-M. Pan, L. R. Malins, L. Prieto, T. A. Brandt, M. R. Collins, G. M. Gallego, N. W. Sach, J. E. Spangler, H. Zhu, J. Zhu and P. S. Baran, *Science*, 2016, **351**, 241-246.
39. K. B. Wiberg, C. M. Hadad, S. Sieber and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5820-5828.
40. J. Belzner and G. Szeimies, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 5839-5842.
41. A. B. Pierini, H. F. Reale and J. A. Medrano, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 1986, **148**, 109-118.

42. N. A. McGrath, M. Brichacek and J. T. Njardarson, *J. Chem. Educ.*, 2010, **87**, 1348-1349.
43. *US Pat.*, WO/2008/096218, 2008.
44. L. Zehnder, M. Bennett, J. Meng, B. Huang, S. Ninkovic, F. Wang, J. Braganza, J. Tatlock, T. Jewell, J. Z. Zhou, B. Burke, J. Wang, K. Maegley, P. P. Mehta, M.-J. Yin, K. S. Gajiwala, M. J. Hickey, S. Yamazaki, E. Smith, P. Kang, A. Sistla, E. Dovalsantos, M. R. Gehring, R. Kania, M. Wythes and P.-P. Kung, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 3368-3385.
45. K. B. Wiberg and V. Z. Williams Jr, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 369-373.
46. E. Della, B. Kasum and K. Kirkbride, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 2746-2749.
47. P. Beak, A. Basha, B. Kokko and D. Loo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6016-6023.
48. *US Pat.*, WO/2015/089170, 2015.
49. K. D. Bunker, N. W. Sach, Q. Huang and P. F. Richardson, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4746-4748.
50. Y. L. Goh, E. K. W. Tam, P. H. Bernardo, C. B. Cheong, C. W. Johannes, A. D. William and V. A. Adsool, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1884-1887.
51. J. M. E. Hughes, D. A. Scarlata, A. C. Y. Chen, J. D. Burch and J. L. Gleason, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 6800-6804.
52. J. Kanazawa, K. Maeda and M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 17791-17794.
53. X. Zhang, R. T. Smith, C. Le, S. J. McCarver, B. T. Shireman, N. I. Carruthers and D. W. C. MacMillan, *Nature*, 2020, **580**, 220-226.
54. J. H. Kim, A. Ruffoni, Y. S. S. Al-Faiyz, N. S. Sheikh and D. Leonori, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2020, **59**, 8225-8231.
55. *Russia Pat.*, RU2147573C1, 1998.
56. G. M. Butov, V. M. Mokhov, G. Y. Parshin, B. A. Lysykh, L. D. Konyushkin and S. I. Firgang, *Russ. J. Org. Chem.*, 2011, **47**, 150-151.
57. G. M. Butov and V. M. Mokhov, *Russ. J. Org. Chem.*, 2014, **50**, 447-448.
58. S.-i. Matsuoka, N. Ogiwara and T. Ishizone, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 8708-8709.
59. K. M. Lynch and W. Dailey, *Org. Synth.*, 1998, **75**, 89-97.
60. WO2019051038, 2019.
61. J. M. Lopchuk, K. Fjelbye, Y. Kawamata, L. R. Malins, C.-M. 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 and P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 3209-3226.