

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**
Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров
Протокол №____ засідання кафедри
Від «___»_____2020 року

**СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ЗАМІЩЕНИХ
ТРИЦИКЛО[3.3.0.0^{3,7}]ОКТАНІВ**

Дипломна магістерська робота
студента 2 курсу магістратури
денної форми навчання
за спеціальністю 102 Хімія
Смирнова Олега Костянтиновича

Науковий керівник:
д.х.н. доц. Рябухін С.В.

Оцінка захисту роботи

Київ – 2020 р.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ВСТУП..... | 3 |
| РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД..... | 4 |
| 1.1 . Основні роботи із дослідження трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октанового скелету..... | 4 |
| 1.2 .. Наукові роботи пов'язані із дослідженням трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октанів, заміщених у положеннях 2 та 6..... | 9 |
| РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..... | 17 |
| РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА..... | 21 |
| 3.1 ...Методики синтезу..... | 21 |
| 3.2 ..Спектральні характеристики одержаних сполук..... | 28 |
| ВИСНОВКИ..... | 33 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ..... | 34 |
| ДОДАТКИ..... | 36 |

ВСТУП

Аналіз сучасної літератури показує, що критерії відбору для потенційно біологічно активних сполук, з розвитком сучасної медичної хімії, все частіше підлягають перегляду, та доповненню.

Відомо, що ароматичні фрагменти, і, в першу чергу, бензенове кільце є одним із найпоширеніших структурних елементів у складі біологічно активних сполук. Однак, протягом двох останніх десятиліть, при пошуку сполук-кандидатів для створення нових лікарських засобів, зростаючу увагу привертають молекули з високим показником фракції sp^3 -гібридизованих атомів вуглецю (F_{sp^3}), а також конформаційно жорсткі та об'ємні (тривимірні) сполуки.

Серед відомих біоізомерів похідних бензену можна виділити кубани, заміщені [1.1.1]-біциклопентани [1] та їхні гетероциклічні аналоги. [2]

Дана робота присвячена розробці зручного методу синтезу заміщених трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів із подальшою їх функціоналізацією.

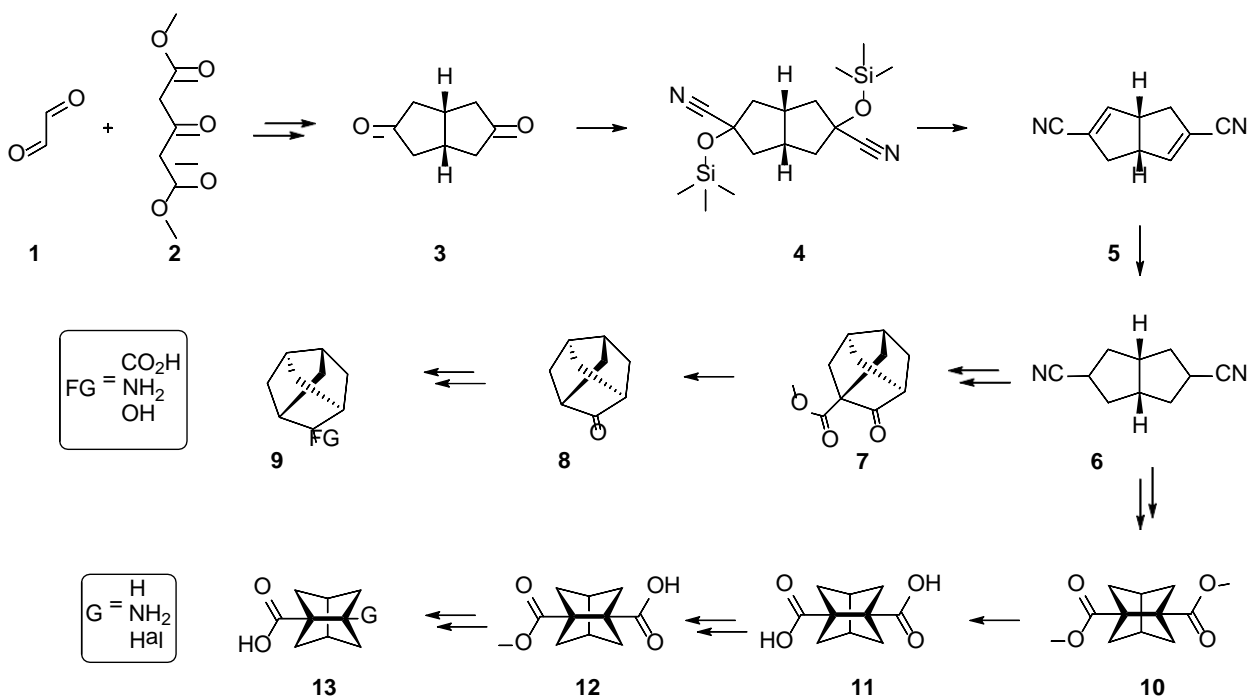


Схема 1

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Основні роботи із дослідження трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету

Перша робота із синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового ядра була опублікована ще у 1964р. Вебстером та Соммером [3] Автори здійснили синтез нового структурного елементу із використанням перегрупування Фаворського:

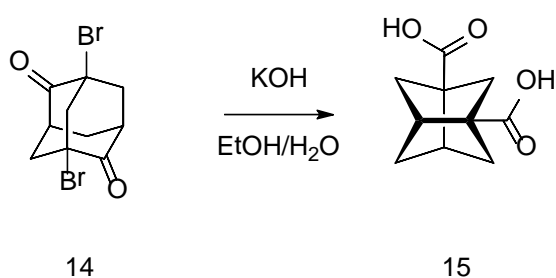


Схема 2

Продовження роботи із дослідження даної тематики було опубліковано вже групою Пітера Фрімана [4]. Автори даної роботи досліджували перебіг реакції галогенування відповідного вуглеводню та сольволиз одержаної сполуки у різних розчинниках.

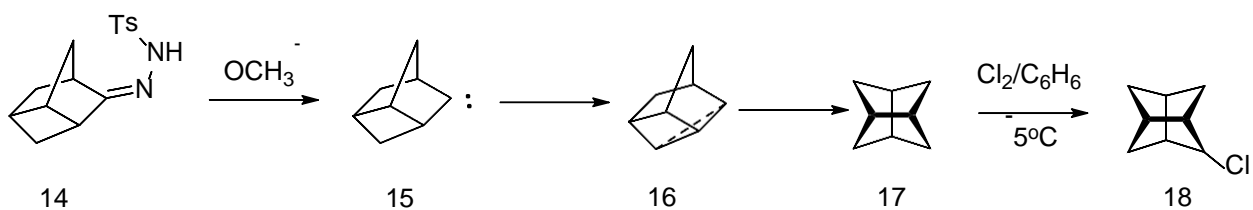


Схема 3

Дослідження Вебстера та Соммера було розвинуто Річардом Вогтом та його науковою групою [5]

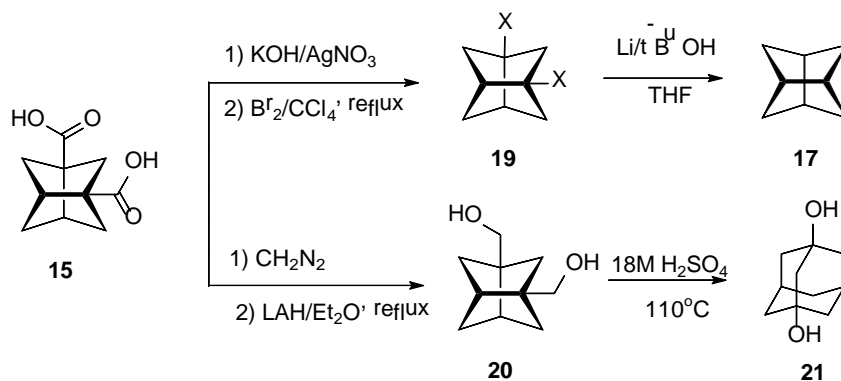


Схема 4

Зі схеми помітно, що в даній роботі також було синтезовано незаміщений трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан, використовуючи новий, напрямлений та препаративний підхід. Також дана робота включає одержання та перетворення раніше невідомих сполук **24**, **25** та **26**, що мають досліджуваний структурний тип карбоциклічного ядра.

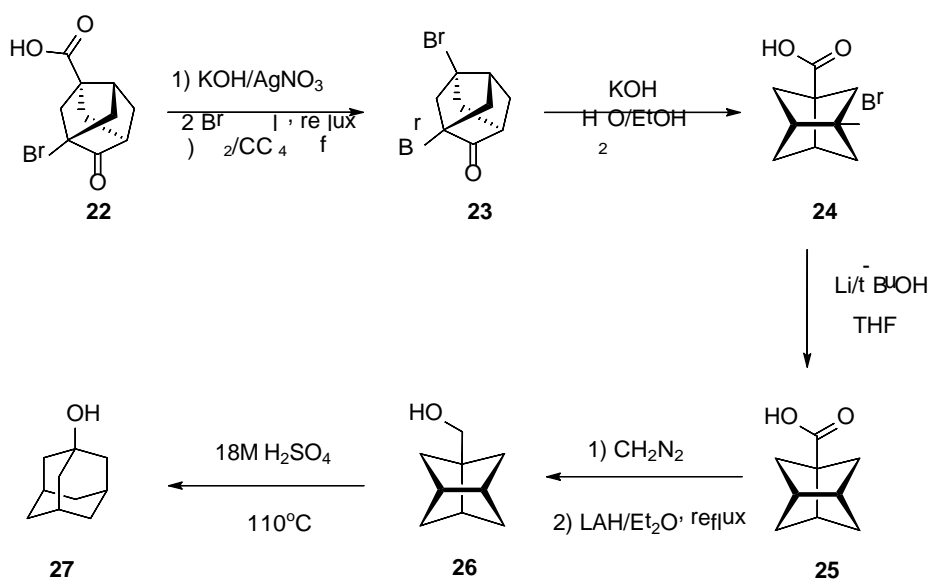


Схема 5

Як можна побачити, представлені роботи охоплювали доволі вузьке коло наукових досліджень та не розкривали більшість потенційних властивостей даної структурної одиниці.

Наступним кроком у дослідженні даних трициклооктанів стали публікації наукової групи Кампса (Pelayo Camps, et al).

Перша публікація цієї наукової групи присвячена розробці нового підходу до синтезу функціоналізованих трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів [6].

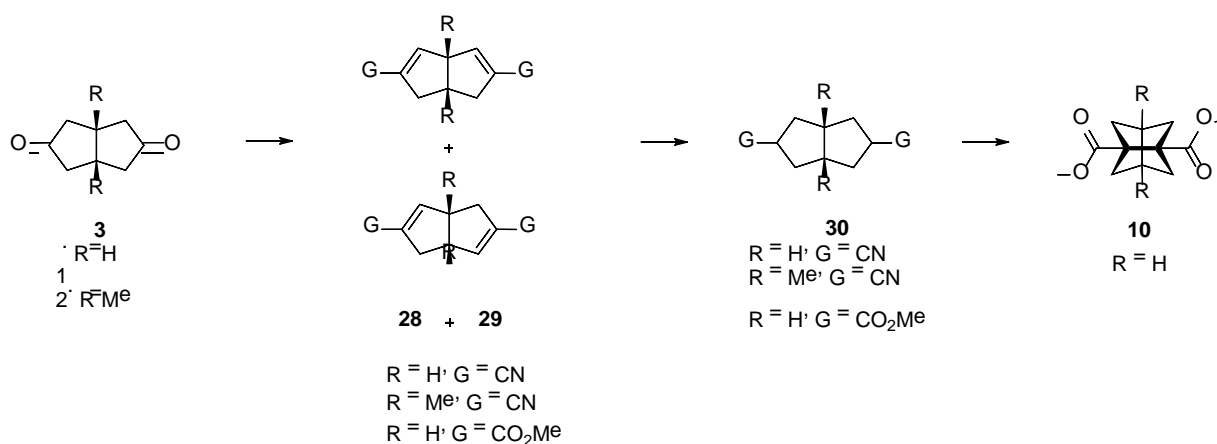


Схема 6

Наступного року цією ж науковою групою було опубліковано продовження даної теми із одержанням нових сполук та їх подальшою функціоналізацією. [7]

У даній роботі було проведено дослідження спектральних характеристик всіх нових сполук та співвіднесення і порівняння всіх хімічних зсувів атомів у спектрах ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР. Також було синтезовано нові сполуки із $\text{R}=\text{Me}$ (див. Схему 6).

Наступним кроком у дослідженні способів синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету стала опублікована у 1996р. робота [8], що включала в себе ще коротший синтез, ніж опублікований у роботах 6 та 7.

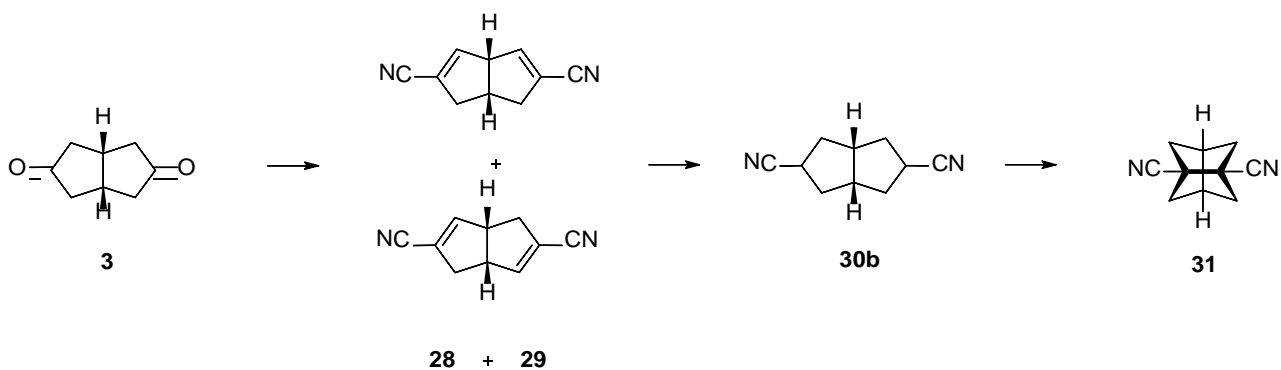


Схема 7

Також дана робота включає в себе дослідження властивостей синтезованої сполуки **33** в умовах фотохімічної димеризації (**33** -> **35**) та подальше вивчення утворених структур методом рентгеноструктурного аналізу. Зокрема, структуру **35** та **36** було підтверджено саме цим методом.

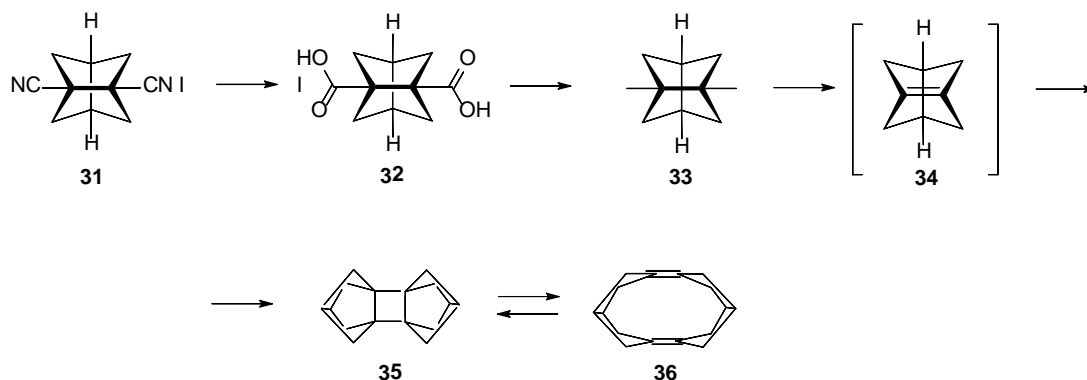


Схема 8

Дослідивши реакційну здатність описаних сполук у реакціях радикального дегалогенування і подальших перетворень нестабільних інтермедіатів, наукова група Кампса опублікувала синтез та дослідження реакційної здатності галобіснорадамантанів у реакції $S_{RN}1$. [9]

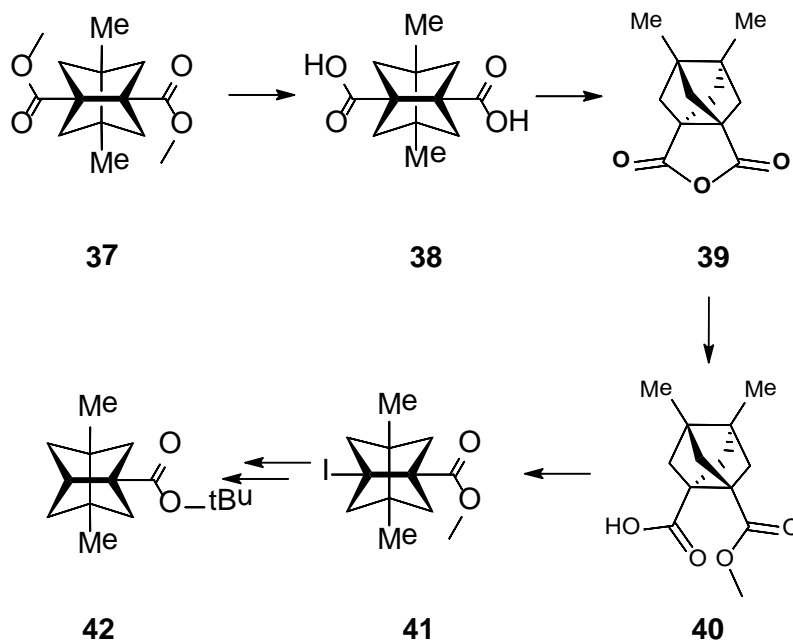


Схема 9

Дана робота містить інформацію щодо синтезу нових 3,7-дизаміщених трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів **37-42** із подальшим дослідженням їхньої здатності вступати в реакцію із дифенілфосфін-аніоном. Дані досліди були проведені та порівняні із результатами одержаними використовуючи модельні сполуки - галоадамантан **43** та галопентациклічну сполуку **44**. У результаті було показано, що реакція із дифенілфосфін-аніоном перебігає із одержанням схожих результатів порівняно із модельними дослідженнями.

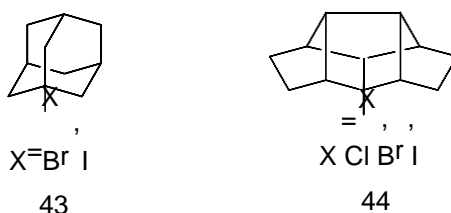


Схема 10

Виявлено, що вузловий атом карбону поруч із галогеном також вступає в реакцію із дифенілфосфін-аніоном як у модельних, так і в досліджуваних сполуках із одержанням відповідних фосфоксидів.

Найбільш «свіжою» роботою даної наукової групи в цьому напрямку є дослідження реакційної здатності даних структурних фрагментів у реакціях йон-радикального типу із одержанням координати реакції (Рис 1) [10]

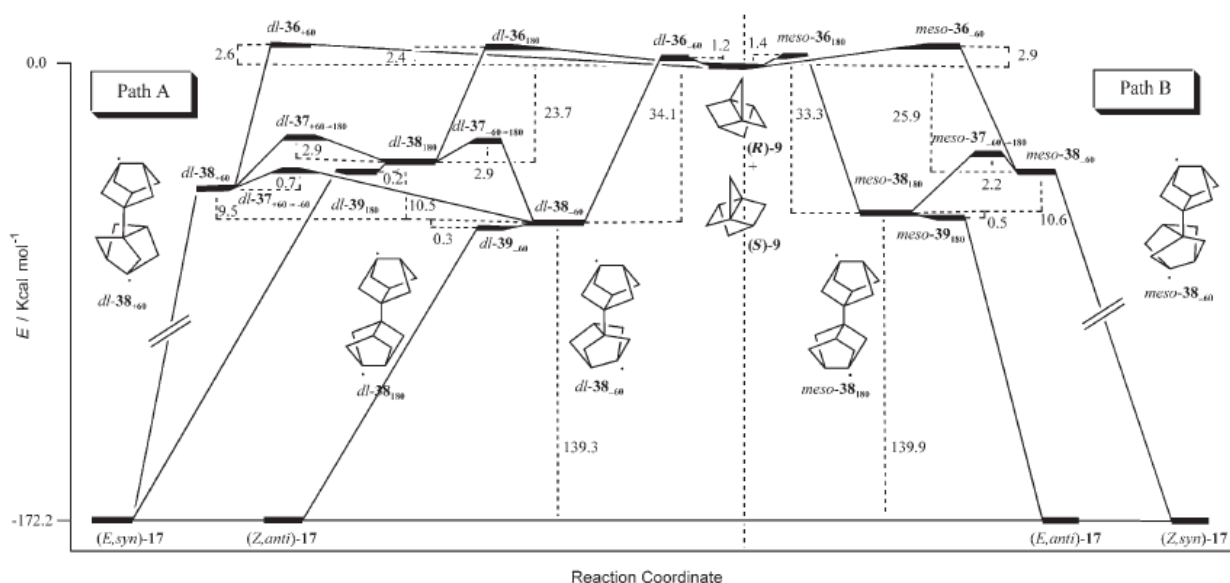


Рис. 1 Координата реакції заміщених трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів в умовах перебігу йон-радикальних реакцій.

Дана робота підкріплена обчислювальним апаратом UB3LYP/6-31G(d) або UMP2/6-31G(d) для обчислення потенційних термохімічних величин ентальпії для побудови наведеної вище координати хімічної реакції.

Основні роботи, як можна бачити, включають в себе одержання досліджуваної структурної одиниці, функціоналізацію, що, здебільшого, являє собою галодекарбокселювання із подальшим дослідженням реакційної здатності продуктів елімінування.

Також можна відмітити, що досліджуються реакції похідних заміщених трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів у положеннях 1 та 3, а похідні із замісниками у положеннях 1 та 5, які досліджуються в даній науковій роботі хоч і описані, проте майже відсутня інформація щодо реакційної здатності функціональних груп в класичних реакціях їх перетворення.

1.2 Наукові роботи пов'язані із дослідженням трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів, заміщених у положеннях 2 та 6

Активна діяльність в області даного наукового напрямку доволі детально описана на основі робіт японської групи вчених - Masao Nakazaki, Koichiro Naemura та Masaki Hashimoto.

Зокрема, перша робота, пов'язана із синтезом даного хемотипу була опублікована у 1976 р. і включала в себе безпосередньо синтез та встановлення абсолютної конфігурації одержаних сполук. [11]

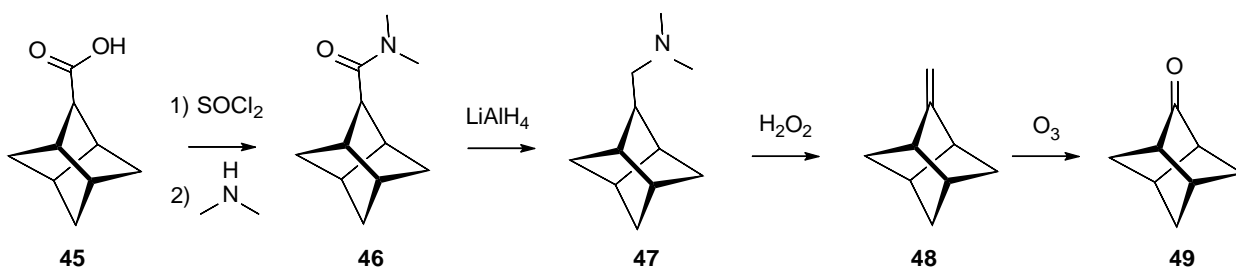


Схема 11

За наведеною вище схемою було проведено синтез кетону **49**, а подальші дослідження із встановленням абсолютної конфігурації було проведено, синтезувавши за аналогічною схемою похідне **52**, що зображено нижче.

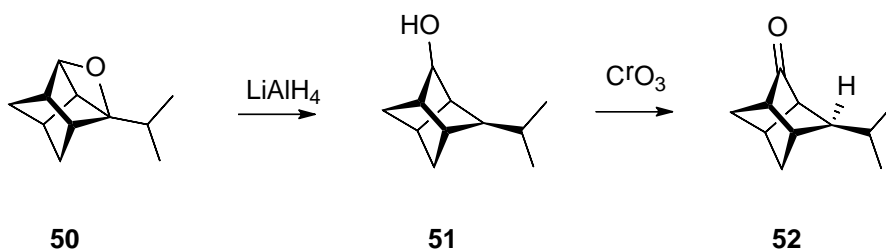


Схема 12

При цьому, сполуку **52** було синтезовано виходячи із оксетану **50**, із відомою абсолютною конфігурацією.

Наступна робота даної групи [12] мала міждисциплінарний характер та описує дослідження метаболізму поліциклічних кетонів за допомогою штамів мікроорганізмів, а саме – відновлення кето-групи із використанням таких мікробів як *C. lunatra* та *R. rubra*.

Автори досліджували швидкість метаболізму та аналізували метаболіти (було проаналізовано співвідношення вихідної сполуки до продукту метаболізму а також встановлено оптичну чистоту після метаболізму).

Структури молекул, що було досліджено приведені на **Схемі 13**.

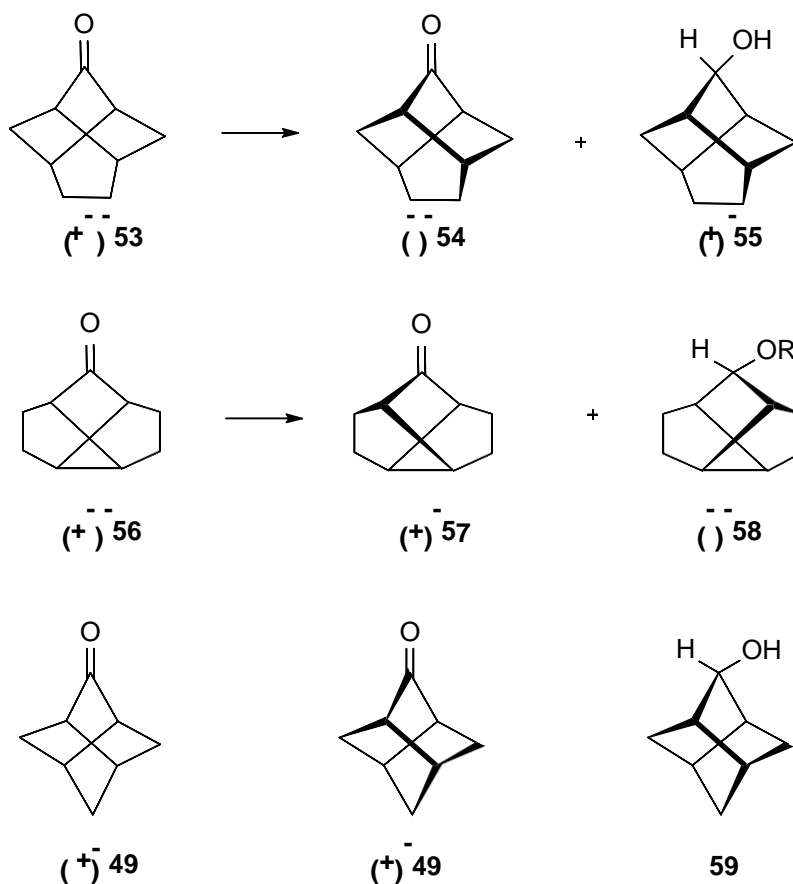


Схема 13

Наступна робота описує синтез 2,6-дизаміщених трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів двох різних хемотипів **60** та **62**. [13]

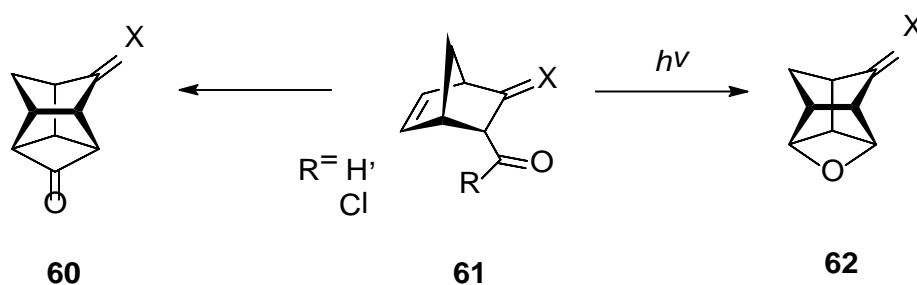


Схема 14

Синтез сполуки, що відповідає формулі **62** було проведено за наведеною нижче схемою.

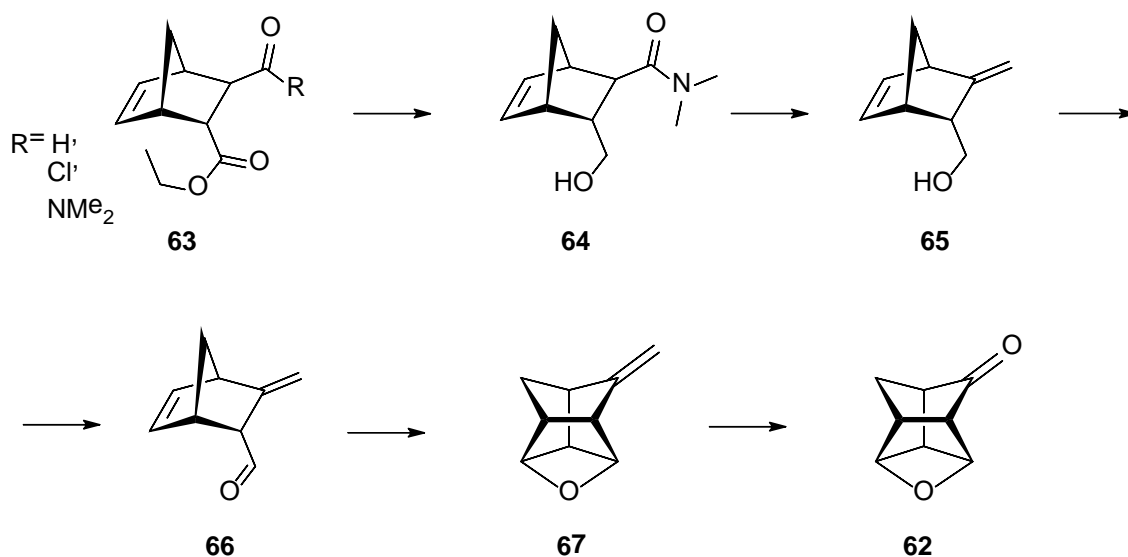


Схема 15

Дикетон **60** а також його похідні було синтезовано за наступною схемою виходячи з речовини **65** за допомогою простих перетворень функціональних груп (переважно використовувалась реакція $\text{S}_{\text{N}}2$ -заміщення) із утворенням низки речовин **68**. Подальші перетворення функціональних груп привели до одержання дикарбонільних сполук **71**, що потім було перетворено на дикарбонільні сполуки іншого хемотипу **73** використовуючи розроблений раніше метод.

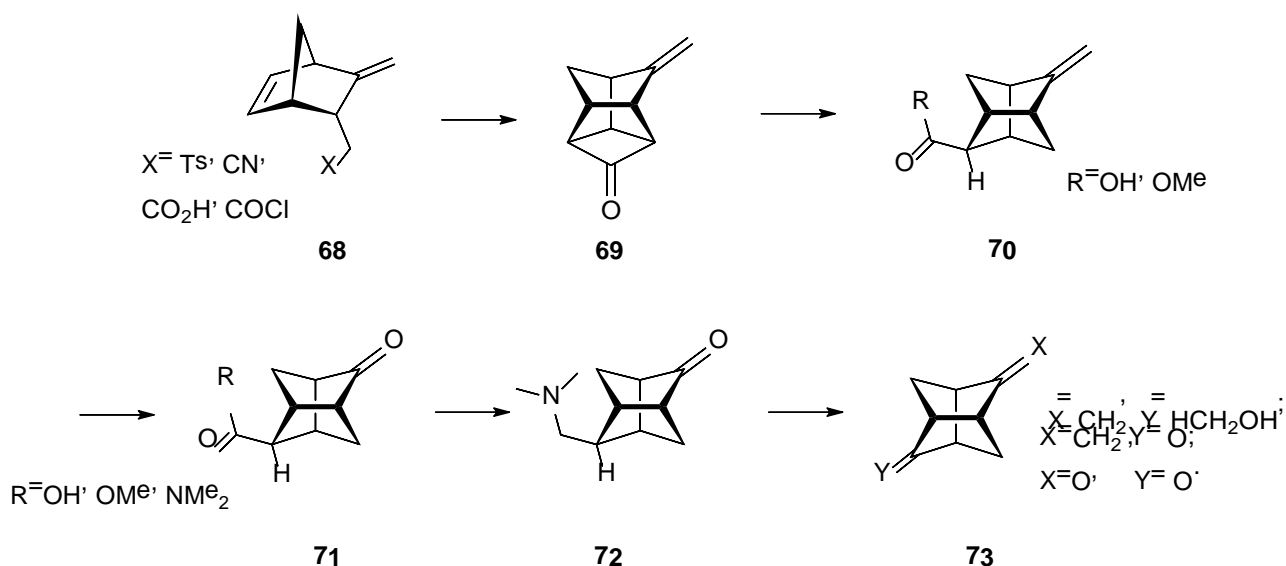


Схема 16

Наступного року була опублікована стаття, що описувала нетривіальні перегрупування біс-норадамантанового скелету за допомогою реакції Дем'янова (схема 17).

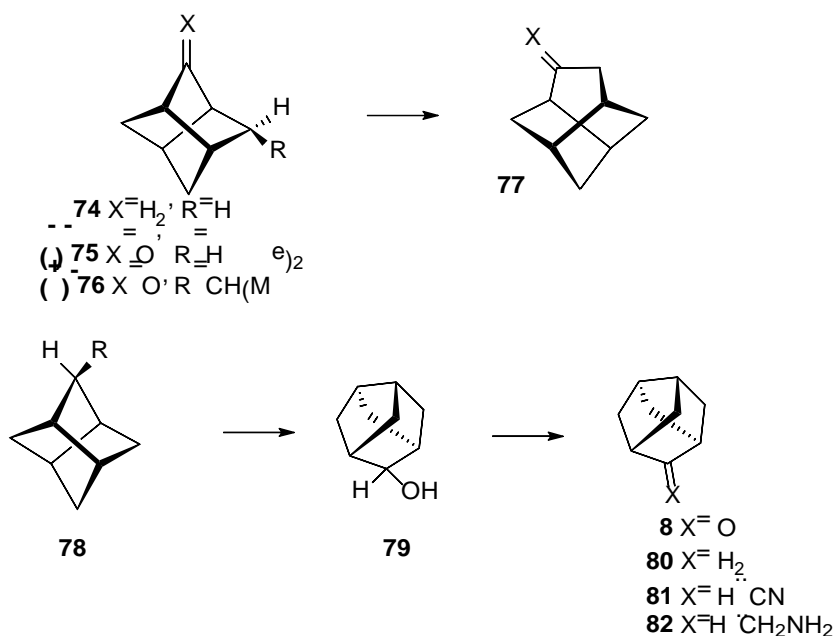


Схема 17

Як можна бачити зі схеми, авторами за допомогою даного перегрупування було одержано норадамантановий скелет **79-82**. Варто зазначити, що даний структурний елемент є ще менш дослідженим ніж трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан.

Продовжили та розвинули даний напрямок наукової діяльності вчені з групи Рольфа Глеїтера. Так, робота [14] фактично повторювала попередню роботу [13] із тією різницею, що кінцевою метою цієї роботи був синтез сполуки **84**.

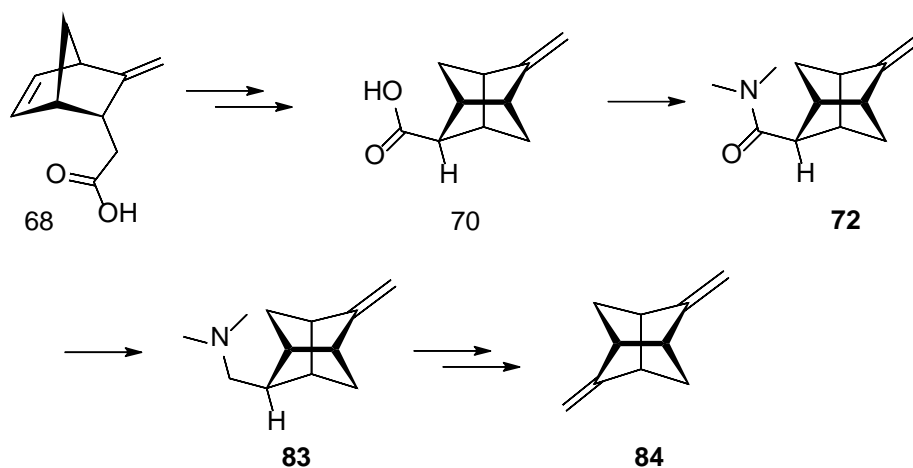


Схема 18

Наступна робота присвячена синтезу та функціоналізації стелладіонів (Stelladiones).[15]

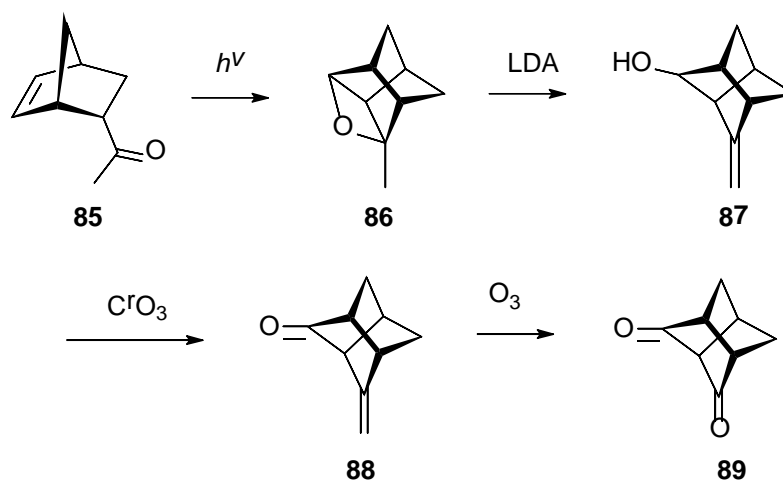


Схема 19

Робота включає в себе синтез нових моно- та дизаміщених трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів із подальшим вивченням їхніх властивостей, зокрема, методами фотоелектронної спектроскопії та будови, в тому числі, методом рентгеноструктурного аналізу.

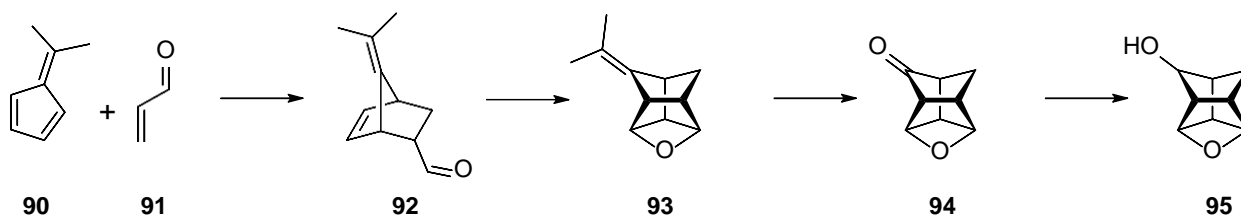


Схема 20

Також дана стаття описує синтез дикетонів, синтез яких було описано вище, новим методом. (схема 20,21)

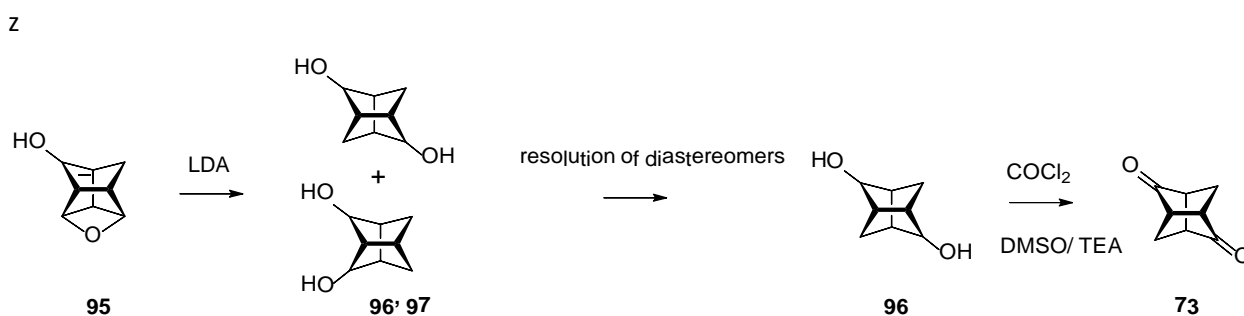


Схема 21

Також можна навести роботу, що заключається у синтезі «дистеллену» (Distellene) **99**, опублікована цією ж науковою групою. [16]

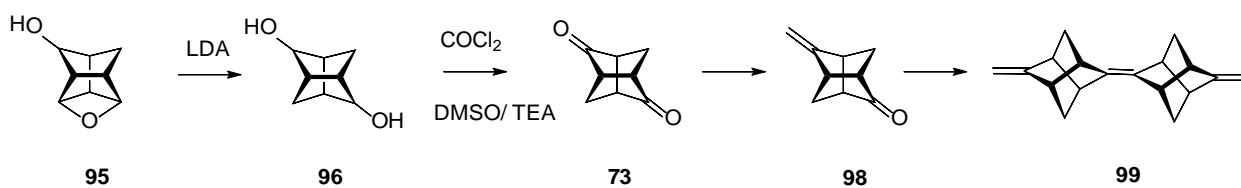


Схема 22

Синтез був проведений, виходячи з раніше описаних методик для одержання сполуки **98**. Перетворення **98** у **99** відбулось в умовах реакції Мак-Маррі.

Отже, після проведення літературного огляду, стало зрозуміло, що, по-перше, в обраному напрямку є певна кількість наукових праць, що опубліковані у відомих

журналах (Angewante Chemie, Journal of Organic Chemistry, etc), проте відсутні певні дослідження з функціоналізації дифункціональних сполук у заміщенні, яке наведено у вступній частині роботи, також відсутні певні кристалографічні характеристики таких сполук, тощо.

Тому, була обрана стратегія щодо розробки синтезу цільових сполук, спираючись на описані в літературі методи та дослідження їхньої реакційної здатності в реакціях перетворення функціональних груп.

РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Здійснивши літературний огляд, була розроблена стратегія синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету, обравши підхід, описаний в роботі [7].

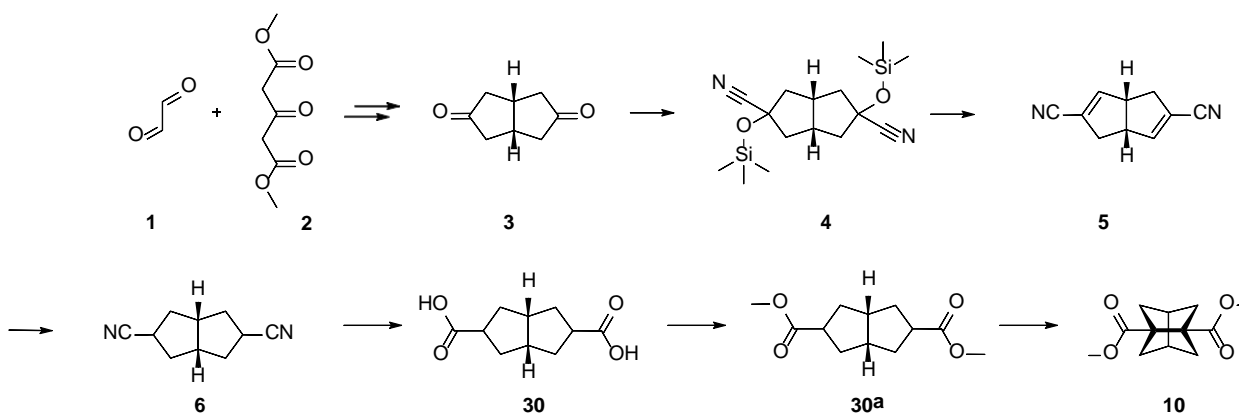


Схема 23

Синтез сполуки **6** було успішно проведено за описаними в літературі методиками. Варто зауважити, що одержана сполука після каталітичного гідрування являла собою 1 діастереомер (ендо-,ендо-ізомер, що також було описано в наведеній роботі).

Подальший гідроліз нітрильних груп в умовах кислотного гідролізу призвів до одержання також одного діастереомеру кислоти **30** із перетворенням її у сполуку **30a** також в умовах кислотного каталізу.

Проте, реакція перетворення **30a** у **10** в описаних в літературі умовах не призвела до одержання цільової сполуки, натомість була одержана неідентифікована сполука, структуру якої було встановлено пізніше методом рентеноструктурного аналізу.

Також варто зауважити, що для одержання сполуки **10** даним методом також було проведено аналіз вмісту реакційної суміші при різних температурах. Було встановлено, що при проведенні експерименту за різних

температур, цільової сполуки не було виявлено навіть у слідових кількостях, а основним компонентом суміші залишалась неідентифікована сполука.

Дану речовину було виділено і для встановлення її будови аналітичний зразок очищено за допомогою прямофазної колонкової хроматографії.

За результатами ^1H , ^{13}C -спектроскопії, газофазної хроматомас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу, невідомою речовиною виявилась сполука **7**, будову якої наведено нижче.

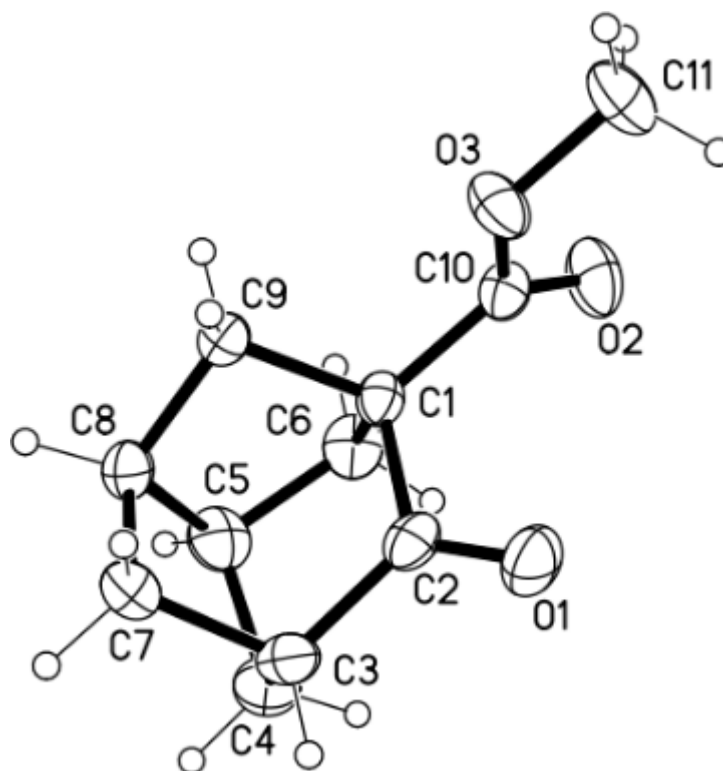


Рис 2. Будова сполуки 7

Аналіз літературних даних показав, що представлена сполука не була одержана раніше, а норадамантановий скелет є маловивченим, як вже зазначалось у першому розділі.

Наступним кроком до синтезу цільового скелету був синтез сполуки **30a** у вигляді інших діастереомерів. Аналіз літератури показав, що екзо-екзо- та ендо-екзо-ізомери не були синтезовані в чистому вигляді, а описані підходи до їх синтезу не є препаративними.

Отже, було вирішено синтезувати сполуку **30a** у вигляді суміші ізомерів, як це було описано в тій самій роботі [7].

Одержана сполука являла собою суміш екзо-, екзо-, ендо-,екзо та ендо-ендо-ізомерів у приблизному співвідношенні 1:4:2, що також співпадає з описаними в літературі даними.

Провівши реакцію в описаних умовах дійсно було одержано сполуку **10** із виходом ~50% після хроматографічної очистки (варто зазначити, що літературне джерело приводить вихід у 39% із чистотою менше 95%).

Будову одержаної сполуки також було доведено методами ^1H , ^{13}C -спектроскопії, газофазної хроматомас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу. Будову даної речовини наведено на Рис3.

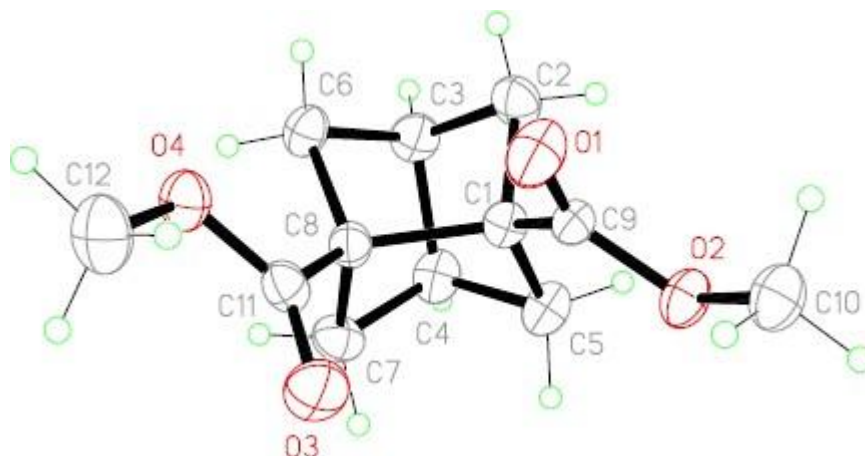


Рис3. Будова сполуки 10

Для точного підтвердження факту, що під час кислотного-каталізованого гідролізу динітрилу **6** не відбувається епімеризації і циклізація у норадамантановий скелет відбувається дійсно з ендо-ендо-ізомеру, будову дикислоти **30a** було також встановлено методом рентгеноструктурного аналізу.

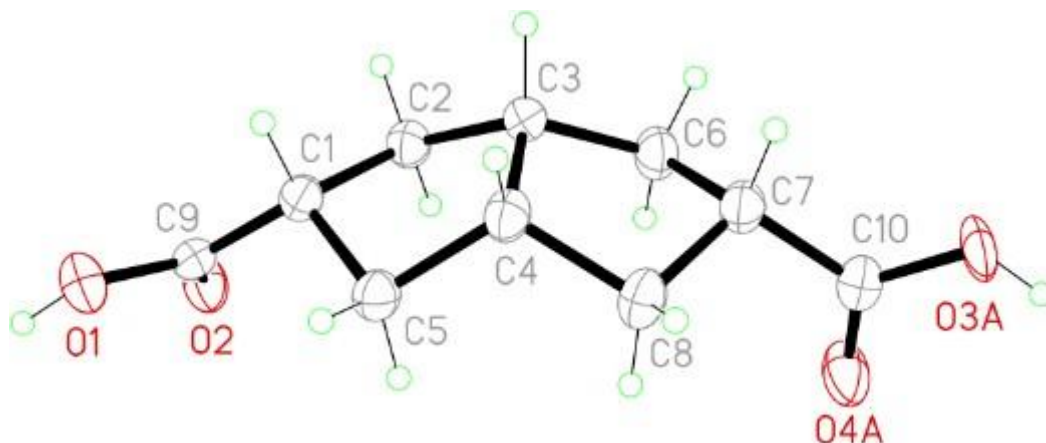


Рис4. Будова сполуки 30

Отже, із одержаних експериментальних даних можна зробити висновок, що у цільовий трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октановий скелет відбувається циклізація одного або двох діастереомерів суміші.

Після одержання даних результатів було вирішено провести спроби перетворення функціональних груп у сполуках 7 та 10.

Сполуку 10 було десиметризовано за допомогою перетворень, зображених на схемі нижче.

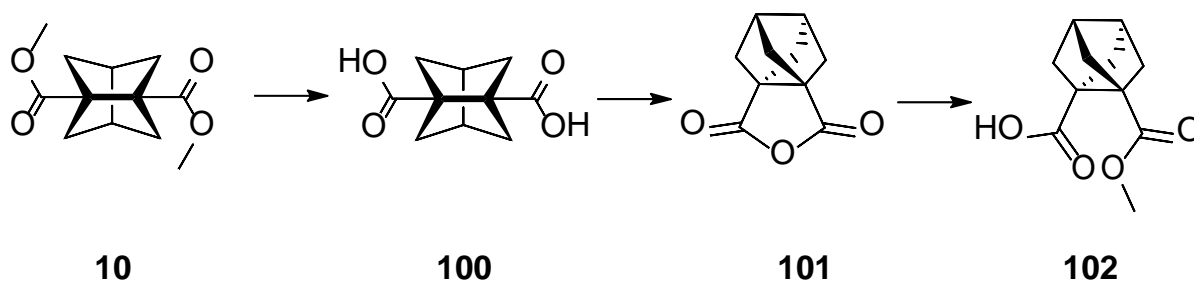


Схема 24

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Методики синтезу

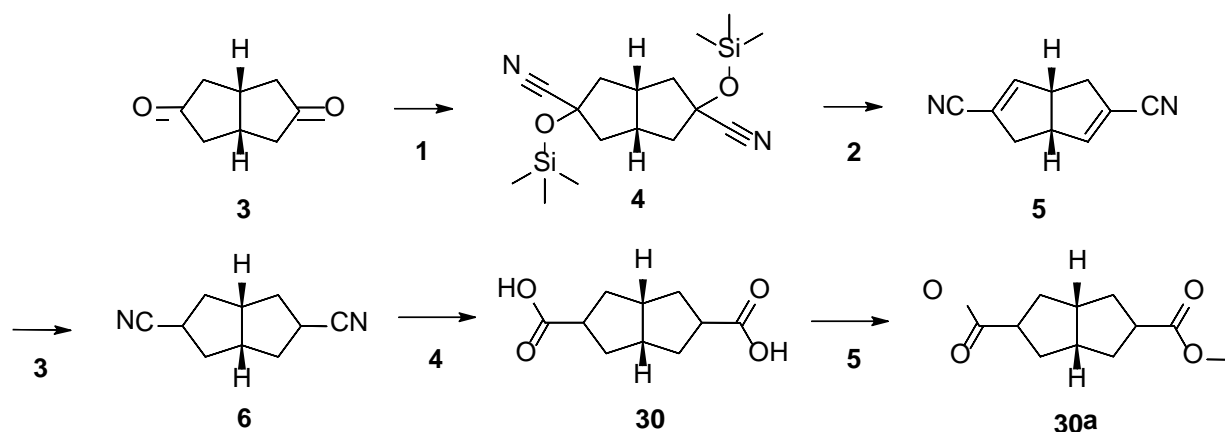


Схема 25. Загальна схема синтезу будівельного блоку 30а

Стадія 1.

До охолодженого до 0..+5С розчину сполуки **3** (10г, 72.46ммоль) у хлороформі(75мл) було додано каталітичну кількість цинк дийодиду (50мг).

Після чого до цього розчину по краплях було додано триметилсиліл цианід (18.69г, 2.6 еквівалентів). Одержана суміш перемішувалась ніч за кімнатної температури. Після чого, реакційну суміш було розведено додаванням 150мл дихлорометану та у ділільній воронці промито водою (2x100мл).

Органічний шар було відділено, висушено над безводним сульфатом натрію та леткі компоненти було упарено на роторному випаровувачі до сталої маси.

Одержаний залишок було використано у наступній стадії без додаткової очистки. Вихід цільової сполуки кількісний.

Аналітичний зразок було очищено перекристалізацією з гексану.

Стадія 2

Одержану на попередній стадії сполуку **4** (24г, 71.39ммоль) було розчинено у 150мл піридину. До одержаного розчину по краплях було додано 109.5г(10 еквівалентів) оксихлориду фосфору. Одержана суміш була нагріта до кипіння

та перемішувалась зі зворотним холодильником упродовж трьох годин. Після чого, леткі компоненти були упарені на роторному випаровувачі та залишок було обережно нейтралізовано при охолодженні додаванням льодяної води.

Після чого, водний шар було екстраговано за допомогою етилацетату (3x250мл), органічний шар було відділено, висушено над сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної флеш-хроматографії використовуючи МТБЕ в якості елюенту ($R_f \sim 0.7$).

Сполуку **5** було одержано в якості суміші двох можливих регіоізомерів у вигляді жовтуватих кристалів. Вихід = 9.5г (84% за дві стадії).

Стадія 3

Речовину **5** (9.5г, 60.9ммоль) було розчинено у 150мл етанолу. Після чого 950мг 10%(на активованому вугіллі) паладію було додано. Утворена суміш перемішувалась в атмосфері водню (тиск ~1атм) впродовж 18 годин. Після чого, осад було сфільтровано та промито на фільтрі додатковими 50мл етанолу. Фільтрат було упарено до сталої маси, а залишок на фільтрі обережно утилізовано.

Залишок після упарювання було відсушено на масляному насосі без нагріву.

Речовину **6** було одержано у вигляді білих кристалів. Вихід=9.52г, кількісний.

Стадія 4

Сполуку **6** (5г, 31.25ммоль) було розчинено у 60мл метанолу. До одержаного розчину було додано розчин калій гідроксиду (17.5г, 10 еквівалентів) розчиненого у мінімальній кількості води (приблизно 20мл). Одержана суміш кип'ятилась упродовж 16 годин із зворотним холодильником. Після чого, леткі компоненти було упарено на роторному випаровувачі, а залишок після упарювання перерозчинено у воді (200мл). Водний шар було

проекстраговано за допомогою МТБЕ (200мл), органічний шар було відділено. Водний шар було обережно підкислено за допомогою концентрованої хлоридної кислоти до рН=1 при охолодженні. Після чого водний шар було проекстраговано етилацетатом (3x250мл). Органічні шари було об'єднано та висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання у вигляді білого аморфного порошку являв собою суміш діастереомерів речовини **30**. Вихід = 6.1г, 98.5%.

Альтернативна методика для стадії 4.

Сполуку **6** (2.5г, 15.625ммоль) було розчинено у 40мл хлоридної кислоти. Утворена суспензія була нагріта до 100С та перемішувалась упродовж 16 годин. Після чого, реакційну суміш було охолоджено, осад сфільтровано. Даний осад було перерозчинено у 200мл етилацетату, висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання у вигляді білого аморфного порошку являв собою сполуку **30** у вигляді одного діастереомеру. Вихід 2.95г, 92,2%.

Стадія 5

Сполуку **30** (5г, 25.25ммоль) було розчинено у 60мл метанолу та охолоджено на льодяній бані. До утвореного розчину тіоніл хлорид (6г, 2еквіваленти) було додано по краплях. Одержана реакційна суміш перемішувалась упродовж 16 годин за кімнатної температури. Після чого, леткі компоненти було упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання було додатково висушено на масляному насосі.

Речовину **30a** було одержано у вигляді світло-коричневої рідини. Вихід = 5.7г, 100%.

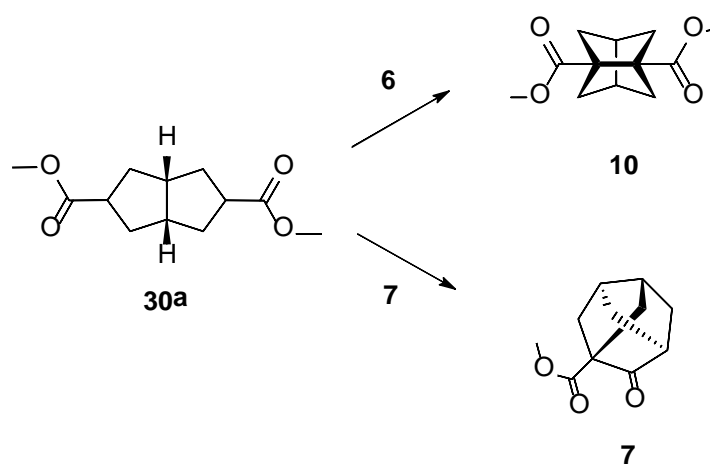


Схема 26

Стадія 6

У тригорлому реакторі розчин діізопропіл аміну (0.25мл, 2.12ммоль) у 4мл безводного тетрагідрофурану було охолоджено за допомогою рідкого азоту у спиртовій бані до -78°C . Після чого, в атмосфері аргону, розчин бутиллітію (0.85мл, 2.4 еквіваленти) було додано по краплях. Після 15 хвилин перемішування, розчин суміші діастереомерів 30а було додано по краплях у 5мл тетрагідрофурану при -78°C . Після 10 хвилин перемішування, розчин йоду (1 еквівалент, 225мг) у тетрагідрофурані (10мл) також було додано по краплях при цій температурі. Одержана суміш перемішувалась ще 30 хвилин за даної температури, після чого була нагріта до кімнатної температури упродовж 2 годин. Реакційну суміш було погашено виливанням на 50мл 15%-го розчину хлориду амонія, водний та органічний шари було розділено, водний шар додатково екстраговано за допомогою МТБЕ (2x30мл), об'єднані органічні порції було промити у ділильній воронці розчином тіосульфату натрія (30мл 10%-го р-ну) та хлориду натрію (20мл насиченого розчину).

Після чого органічний шар було висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання містив забруднений продукт реакції, що було очищено за допомогою прямофазної колонкової хроматографії із використанням суміші гексан/етилацетат (98:2) в якості елюента ($R_f \sim 0.2$).

Цільовий продукт **10** було одержано у вигляді безбарвної маслянистої речовини, що кристалізувалась при стоянні. Вихід = 0.11г, 55%.

Стадія 7

У тригорлому реакторі розчин діізопропіл аміну (0.25мл, 2.12ммоль) у 4мл безводного тетрагідрофурану було охолоджено за допомогою рідкого азоту у спиртовій бані до -78С. Після чого, в атмосфері аргону, розчин бутиллітію (0.85мл, 2.4 еквіваленти) було додано по краплях. Після 15 хвилин перемішування, розчин **30a** в якості одного діастереомеру було додано по краплях у 5мл тетрагідрофурану при -78. Після 10 хвилин перемішування, розчин йоду (1 еквівалент, 225мг) у тетрагідрофурані (10мл) також було додано по краплях при цій температурі. Одержана суміш перемішувалась ще 30 хвилин за даної температури, після чого була нагріта до кімнатної температури упродовж 2 годин. Реакційну суміш було погашено виливанням на 50мл 15%-го розчину хлориду амонія, водний та органічний шари було розділено, водний шар додатково екстраговано за допомогою МТБЕ (2x30мл), об'єднані органічні порції було промити у ділильній воронці розчином тіосульфату натрія (30мл 10%-го р-ну) та хлориду натрію (20мл насиченого розчину).

Після чого органічний шар було висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання містив забруднений продукт реакції, що було очищено за допомогою прямофазної колонкової хроматографії із використанням суміші гексан/етилацетат (98:2) в якості елюента ($R_f \sim 0.2$).

Цільовий продукт **10** було одержано у вигляді безбарвної маслянистої речовини, що кристалізувалась при стоянні. Вихід = 0.12г, 70.6%.

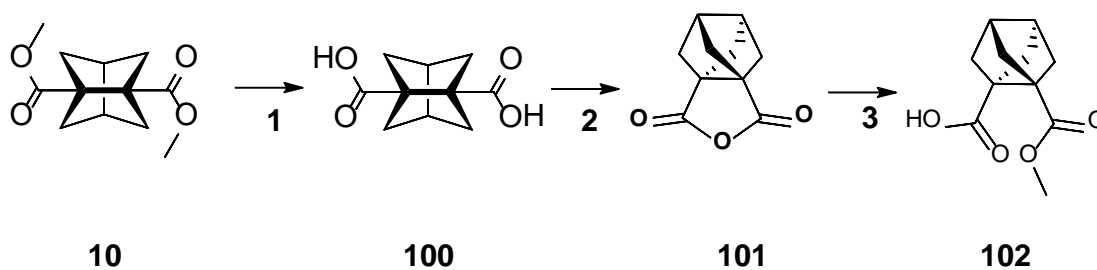


Схема 27

Стадія 1

Сполуку **10** (1г, 4.64ммоль) було розчинено у 30мл метанолу. До одержаного розчину було додано розчин натрій гідроксиду (742мг, 4 еквіваленти) розчиненого у мінімальній кількості води (приблизно 3мл). Одержана суміш перемішувалась упродовж 16 годин за кімнатної температури. Після чого, леткі компоненти було упарено на роторному випаровувачі, а залишок після упарювання перерозчинено у воді (50мл). Водний шар було проекстраговано за допомогою МТБЕ (30мл), органічний шар було відділено. Водний шар було обережно підкислено за допомогою водного розчину гідросульфату натрію до рН=2 при охолодженні. Після чого водний шар було проекстраговано етилацетатом (3x50мл). Органічні шари було об'єднано та висушено над безводним сульфатом натрію та упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання у вигляді білого аморфного порошку являв собою речовину **100**. Вихід = 90.21%, 820мг

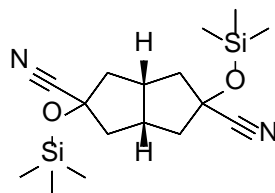
Стадія 2

Сполуку **100**(820мг, 4,2ммоль) було розчинено у 10мл оцтового ангідриду. Одержана суміш кип'ятилась упродовж 4 годин із оберненим холодильником. Після чого реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури і леткі компоненти було упарено на роторному випаровувачі. Залишок після упарювання було додатково відсушено на масляному насосі. Речовину **101** було одержано в якості білих кристалів. Вихід = 745мг, кількісний.

Стадія 3

Метилат натрію було приготовлено *in situ* додаванням металічного натрію (483мг, 5 еквівалентів) в охолоджений безводний метанол (10мл). Після чого, речовину **101** було додано до цієї суміші. Одержаний розчин було нагріто до кипіння та перемішувався упродовж 2 годин за даних умов. Після чого, розчин було охолоджено до кімнатної температури та леткі компоненти було упарено на роторному випаровувачі. Залишок було перерозчинено у воді (10мл) та підкислено водним розчином гідросульфату натрію до рН=2. Одержаний розчин було проекстраговано дихлорометаном (3x30мл), об'єдану органічну порцію було висушено над безводним сульфатом натрію та упарено. Залишок після упарювання було кристалізовано з гексану. Цільова сполука **102** була одержана у вигляді бежевого порошку. Вихід = 760мг, 86.33%

3.2 Спектральні характеристики одержаних сполук

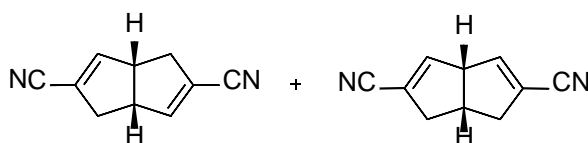


(3aS,6aS)-2,5-біс-((триметилсиліл)окси)-октагідропентален-2,5-дикарбонітрил (4)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.99 – 2.72 (m, 2H), 2.32 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Hz, 4H), 2.01 (dd, $J = 13.0, 5.3$ Hz, 4H), 0.21 (s, 18H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 121.60 (s), 77.37 (s), 77.05 (s), 76.73 (s), 75.87 (s), 46.89 (s), 38.52 (s), 1.00 (s).

GCMS [M^{++}]= 336.2

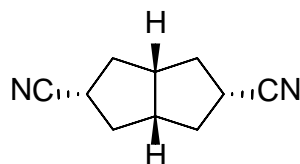


(3aR, 6aR)-1,3a, 4,6a-тетрагідропентален-2,5-дикарбонітрил та (3aS, 6aS)-1,3a, 6,6a-тетрагідропентален-2,5-дикарбонітрил (5)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.61 – 6.29 (m, 4H), 4.09 (s, 1H), 3.78 – 3.54 (m, 3H), 3.34 – 3.11 (m, 1H), 3.06 – 2.82 (m, 5H), 2.65 – 2.38 (m, 5H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 149.92 (s), 145.47 (s), 115.69 (d, $J = 7.9$ Hz), 115.42 (s), 113.43 (s), 59.70 (s), 48.53 (s), 41.95 (s), 38.44 (d, $J = 8.0$ Hz).

GCMS [M^{++}]= 156.1

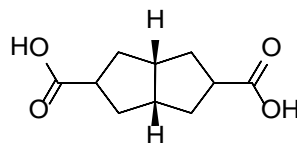


(3aS, 6aS)-октагідропентален-2,5-дикарбонітрил (6)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.78 (dq, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.40 – 2.25 (m, 2H), 1.82 (ddd, $J = 13.4, 9.5, 6.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 121.6 (s), 43.35 (s), 37.5(s), 30.1(s).

GCMS [M^+]=160.1

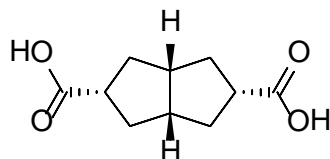


(3aS, 6aS)-октагідропентален-2,5-дикарбонова кислота (30)

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 15H), 2.75 – 2.59 (m, 12H), 2.54 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 2.43 (dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 14H), 2.02 (ddd, $J = 19.6, 12.6, 6.5$ Hz, 16H), 1.93 – 1.77 (m, 8H), 1.64 (ddd, $J = 18.6, 16.0, 9.5$ Hz, 22H), 1.47 (s, 13H), 1.22 (dd, $J = 20.0, 11.8$ Hz, 12H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 176.56 (s), 47.35 (s), 44.09 (s), 40.63 – 39.89 (m), 39.76 (s), 39.50 (d, $J = 21.0$ Hz), 36.60 (s).

GCMS [M^+]=198.1

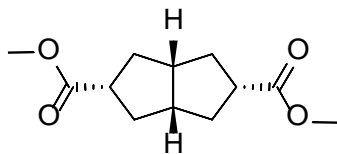


(2R, 3aR, 5R, 6aR)-октагідропентален-2,5-дикарбонова кислота(30-1)

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 3.27 (d, $J = 85.5$ Hz, 1H), 2.86 – 2.63 (m, 1H), 2.63 – 2.36 (m, 2H), 2.01 (dt, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 2H), 1.49 (td, $J = 12.3, 7.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 176.56 (s), 47.35 (s), 44.09 (s), 40.63 – 39.89 (m), 39.76 (s), 39.50 (d, $J = 21.0$ Hz), 36.60 (s).

GCMS [M^+]=198.1

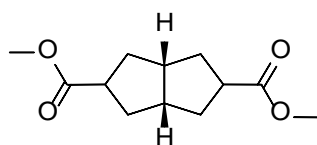


(2R, 3aR, 5R, 6aR) -диметил-октагідропентален-2,5-дикарбоксилат

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.74 – 3.55 (m, 3H), 2.95 – 2.71 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 2H), 1.63 (td, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 175.5 (s), 51.6 (s), 47.8 (s), 44.2 (s), 36.65 (s)

GCMS [M^+]=226.1

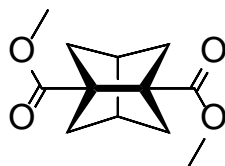


(3aS, 6aS)-диметил-октагідропентален-2,5-дикарбоксилат (30a-1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (dd, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 20H), 2.92 – 2.67 (m, 6H), 2.64 – 2.39 (m, 7H), 2.22 – 1.94 (m, 9H), 1.89 – 1.68 (m, 8H), 1.67 – 1.50 (m, 6H), 1.35 (dd, $J = 21.1, 12.5$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (s), 175.5 (s), 51.6 (s), 47.8 (s), 45.5 (s) 44.2 (s), 44.0 (s), 42.4 (s), 42.2 (s), 42.15 (s), 37.9 (s), 37.6 (s), 36.65 (s), 36.5 (s)

GCMS [M^+]=226.1



Диметилтрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилат (10)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.72 – 3.62 (s, 6H), 2.47 (s, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 8H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.59 (s), 57.24 (s), 51.69 (s), 50.19 (s), 37.15 (s).

GCMS [M^+]=224.1

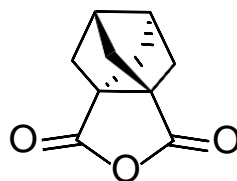


Трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбонова кислота(100)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.21 – 7.80 (br s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.87 (dd, *J* = 16.3, 9.2 Hz, 8H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 185.39 (s), 54.25 (s), 49.25(s), 37.2 (s).

LCMS [M+H⁺]=196.1

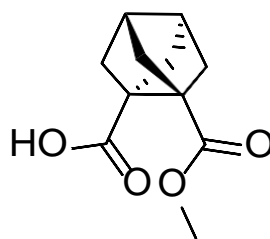


Трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбонової кислоти ангідрид (101)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.74 (s, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.07 (s), 77.28 (s), 77.02 (s), 76.77 (s), 56.22 (s), 50.54 (s), 40.69 (s).

GCMS [M⁺]=178.1

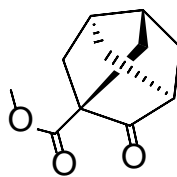


5-(метоксикарбоніл)трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонова кислота (102)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 6H), 2.49 (s, 2H), 1.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H), 1.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.61, 173.42, 57.44, 57.25, 51.70, 50.35, 50.14, 44.29, 37.24, 36.44.

GCMS [M⁺]=210.1



Метил-7-оксооктагідро-2,5-метанопентален-2-карбоксилат (7)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 4.7, 3.6$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.88 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 207.66 (s), 170.78 (s), 65.48 (s), 52.39 (s), 51.91 (s), 46.31 (s), 44.04 (s), 36.50 (s).

GCMS [M^+]=194.1

ВИСНОВКИ

У даній роботі було розроблено препаративно зручний та придатний для масштабування підхід до синтезу та функціоналізації маловивчених, станом на сьогодні, трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів.

Будову всіх сполук було доведено методами ¹H та ¹³C-спектроскопії та хроматомас спектрометрії. Будову ключових сполук було додатково підтверджено за допомогою методу рентгеноструктурного аналізу.

Розроблено методику синтезу невідомої до сьогодні сполуки 7, структурним скелетом якої є мало визначений скелет норадамантану.

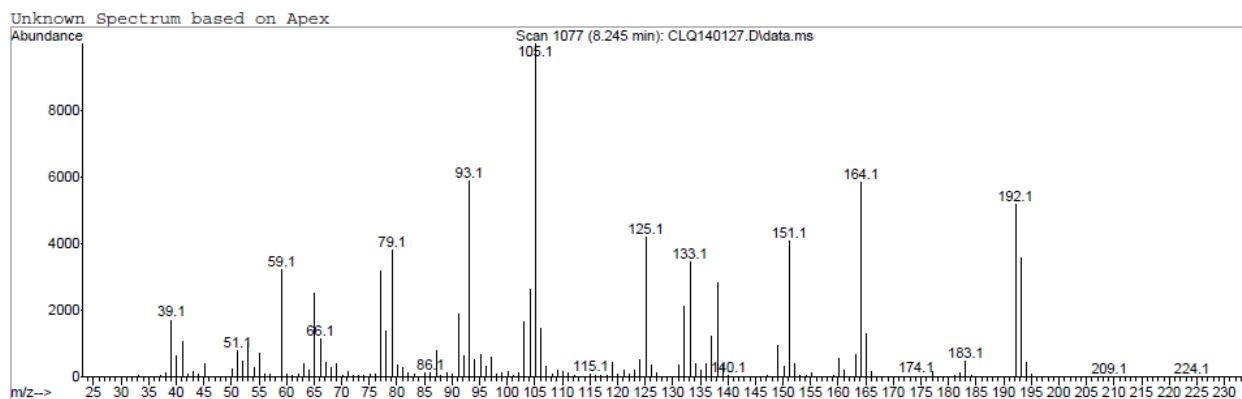
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Saturated bioisosteres of benzene: where to go next? / Mykhailiuk P.. // *Org. Biomol. Chem.*. – 2019. – №17. – С. 2839–2849.
2. Water-soluble non-classical benzene mimics / Levterov V., Panasyuk Y., Pivnytska V., Mykhailiuk P.. // *Angew. Chem.*. – 2020. – №59. – С. 7161–7167.
3. 1,5-Dibromoadamantane-2,6-dione Synthesis and Rearrangement to Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]-octane-1,3-dicarboxylic Acid / O. W. Webster, L. H. Sommer. // *J. Org. Chem.*. – 1964. – №29. – С. 3103–3105.
4. The preparation and solvolysis of 2-Chlorotricyclo [3.3.0.0^{3,7}] octane / Peter K. Freeman., Robin B. Kinnel. // *Tetlett.*. – 1970. – №13. – С. 1059–1062.
5. B. Richard Vogt. Synthesis Of Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]Octane (Bisnoradamantane); Solvolysis Of Its Mono And Dicarbinols / B. Richard Vogt, Stuart R. Suter, John R. E. Hoover. // *Tetlett.*. – 1967. – №13. – С. 1609–1612.
6. A New Synthetic Entry Into The Tricyclo(3.3.0.0^{3,7}) Octane Skeleton / P. Camps, C. Iglesias, R. Lozano та ін.]. // *Tetlett.*. – 1987. – №16. – С. 1831–1832.
7. P. Camps. A Short Synthesis of Dimethyl Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-dicarboxylate and its 3,7-Dimethyl Derivative. A New Route to the Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane Skeleton / P. Camps, C. Iglesias, R. Lozano. // *Chemische Berichte.*. – 1988. – №121. – С. 647–654.
8. Pelayo Camps. Synthesis, Chemical Trapping and Dimerization of Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct1(5)-ene, the Consummate Member of a Series of Pyramidalized Alkenes / Pelayo Camps, Francisco J. Luque, Modesto Orozco. // *Tetlett.*. – 1996. – №37. – С. 8605–8608.
9. Pelayo Camps. Synthesis of Several Halobisnoradamantane Derivatives and Their Reactivity through the SRN1 Mechanism / Pelayo Camps, Andre's E. Lukach, Roberto A. Rossi. // *J. Org. Chem.*. – 2001. – №66. – С. 5366–5373.

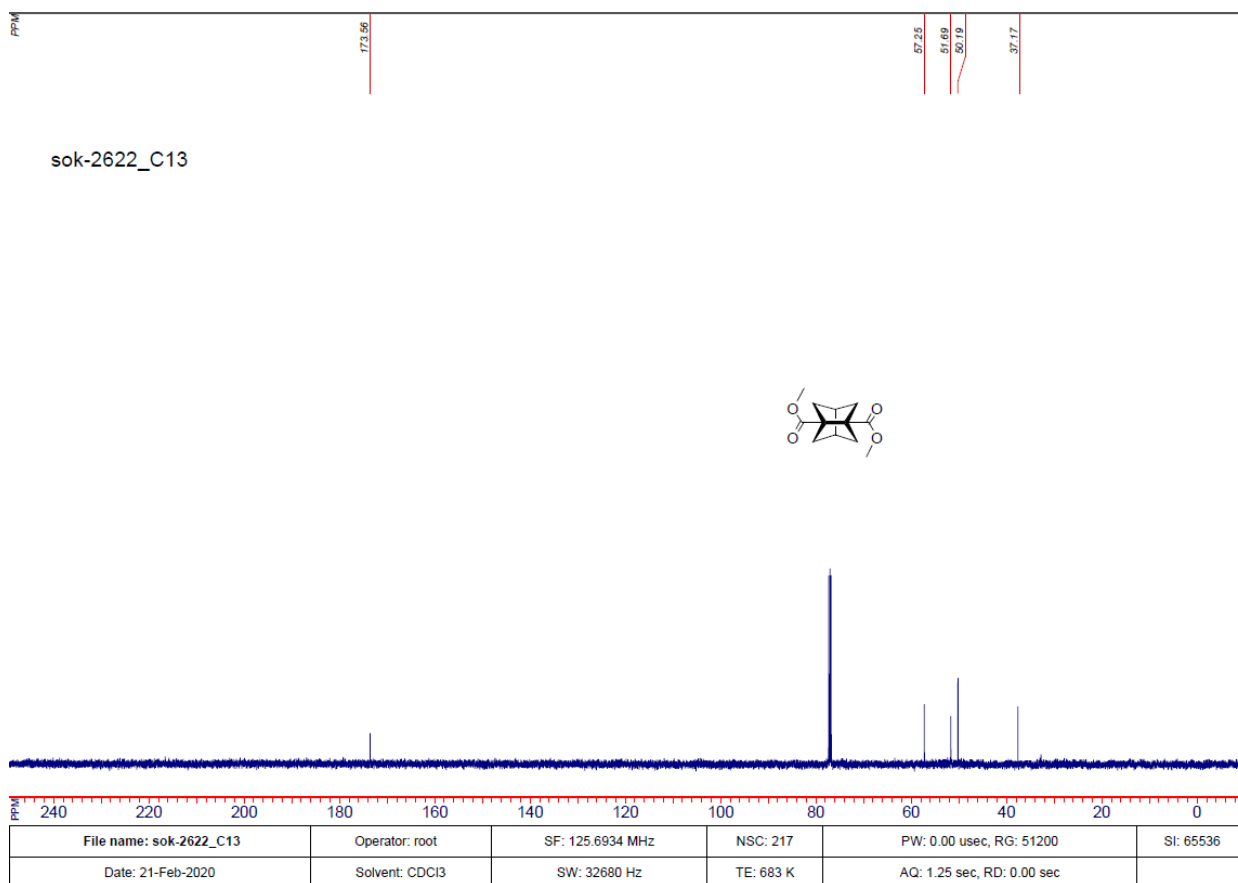
10. Carles Ayats. Dehalogenation of 1,3-Diiodotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane: Generation of 1,3-Dehydrotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane, a 2,5-Methano-Bridged [2.2.1]Propellane/ Carles Ayats, Pelayo Camps, Jos- A. Fernandez, and Santiago Vazquez // Chem.A European Journal. – 2007. – №13. – C. 1522-1532.
11. Masao Nakazaki. Synthesis and Absolute Configuration of (-) - Bisnoradamantan-2-one[(-) -Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-one]/ Masao Nakazaki, Koichiro Naemura, Nobumasa Arashiba // J.C.S. CHEM. COMM. – 1976. – C. 678-679.
12. Masao Nakazaki. Microbial Stereodifferentiating Reduction of the Carbonyl Groups Located on the C₂ Axes of Gyrochiral Molecules/ Masao Nakazaki, Koichiro Naemura, Hiroaki Chikamatsu// J. Org. Chem. – 1979. – №25. – C. 4588-4593.
13. Masao Nakazaki. Synthesis of the D_{2d}-Dinoradamantane Derivatives Having Two Coaxially Oriented Unsaturated Centers. 6-Methylene-D_{2d}-dinoradamantan-2-on and D_{2d}-Dinoradamantane-2,6-dione// Masao Nakazaki,* Koichiro Naemura, Hiroshi Harada, and Hideya Narutaki// J. Org. Chem. – 1982. – №47. – C. 3470-3474.
14. THE SYNTHESIS OF 2,6-DIMETHYLENETRICYCLO[3.3.0.0^{3,7}]OCTANE Bernd Kissler and Rolf Gleiter// Tetrahedron Letters.– 1985. – №26. – C. 185-188
15. Rolf Gleiter Preparation and Properties of Stelladiones// Rolf Gleiter, Bettina Gaa, Christoph Sigwart, Holger Lange, Oliver Borzyk, Frank Rominger, Hermann Irngartinger, and Thomas Oeser// Eur J Org, Chem.– 1998.– C. 3470-
16. Rolf Gleiter. Synthese stabformiger Distellene// Rolf Gleiter *und Oliver Borzyk// Angew. Chem.– 1995.– №26 – C. 1094-1095-

ДОДАТКИ

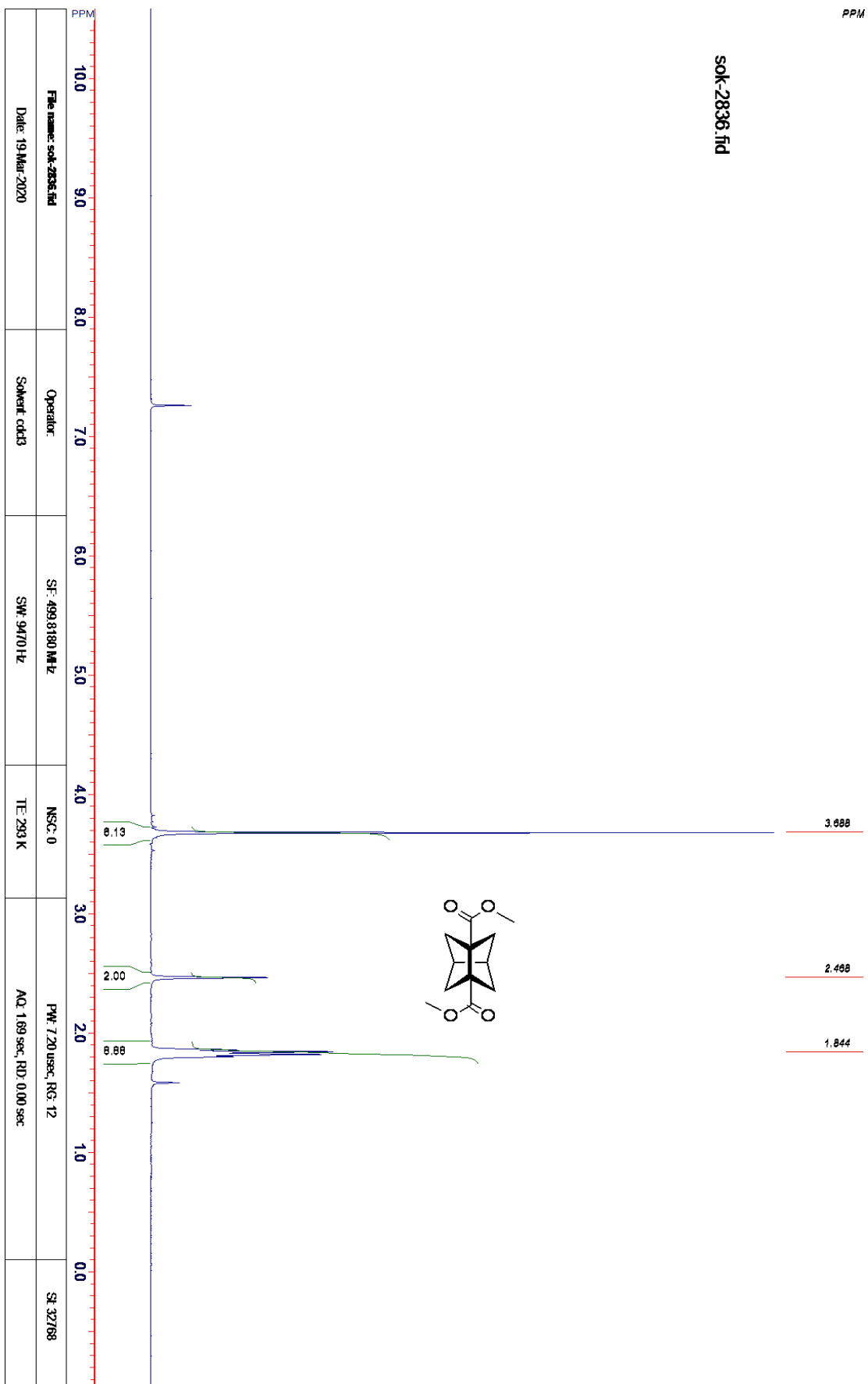
GCMS-спектр ключової сполуки **10**



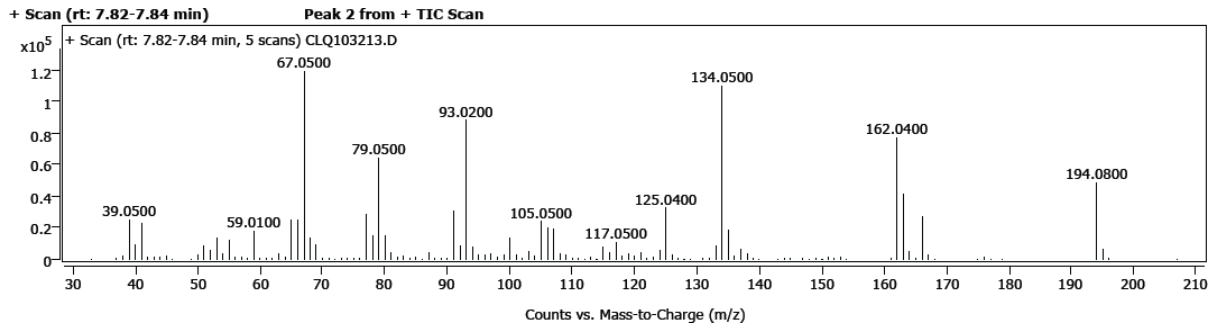
^{13}C -ЯМР-спектр ключової сполуки **10**



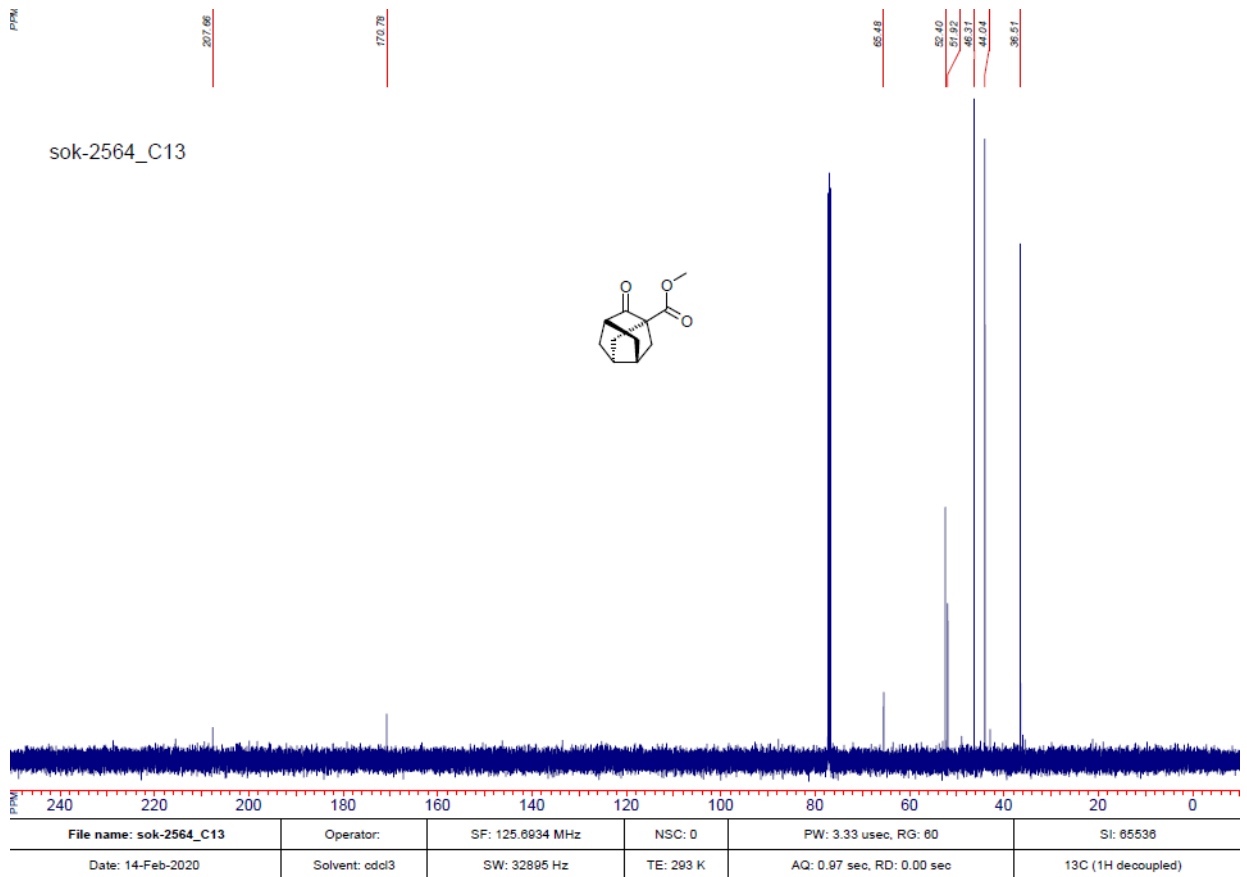
¹H-ЯМР-спектр ключової сполуки 10



GCMS-спектр ключової сполуки 10



¹³C-ЯМР-спектр ключової сполуки 7



¹H-ЯМР-спектр ключовой сполуки 7

